

Влияние несовместимости по гену *HLA-DPB1* на результаты трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток от *HLA-A-B-C-DRB1-DQB1*-совместимого неродственного донора

Е.Г. Хамаганова, Е.Н. Паровичникова, Л.А. Кузьмина, С.М. Куликов,
Е.П. Кузьминова, Р.С. Чапова, В.Г. Савченко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России;
Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский проезд, 4

Контакты: Екатерина Георгиевна Хамаганова ekhamag@mail.ru

Введение. Совместимость донора и реципиента по *HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1*-генам является «золотым стандартом» при подборе неродственного донора для трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК), так как несовпадение повышает частоту реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и ухудшает выживаемость, однако значение расхождения по аллелям гена *HLA-DPB1* остается неопределенным.

Цель исследования — оценка влияния расхождения по аллелям гена *HLA-DPB1* на исход аллоТГСК от *HLA-A-B-C-DRB1-DQB1*-совместимого неродственного донора.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 49 больных с различными гемобластомами, которым в отделении трансплантации костного мозга ФГБУ ГНЦ МЗ РФ было выполнено 52 аллоТГСК от *HLA-A-B-C-DRB1-DQB1*-совместимого неродственного донора. Высокоразрешающее типирование гена *HLA-DPB1* проводили методом полимеразной цепной реакции с сиквенс-специфическими праймерами у пар донор — реципиент, которые совпали по вариантам генов *HLA-A-B-C-DRB1-DQB1* при типировании с высоким разрешением. Общая выживаемость (ОВ), бессобытийная выживаемость (БСВ), выживаемость без острой РТПХ (ОРТПХ) рассчитаны по методу Каплана—Майера. Для оценки статистической значимости различий выживаемости использовали *log-ранг-тест*. Многофакторный анализ проведен с применением регрессионной модели Кокса.

Результаты. Трехлетняя ОВ после аллоТГСК составила 68 %, 3-летняя БСВ — 51 %, 3-летняя выживаемость без ОРТПХ — 62 %. Несовпадение донора и больного по *DPB1*-аллелям не оказывало статистически значимого влияния на ОВ, БСВ и повышение вероятности развития ОРТПХ после аллоТГСК; однако у больных с аллоТГСК от донора с непермиссивным несовпадением по *DPB1*-аллелям наблюдалась тенденция к повышению БСВ. Факторами риска развития ОРТПХ после аллоТГСК от неродственного *HLA-A-B-C-DRB1-DQB1*-совместимого донора были трансплантация стволовых клеток периферической крови, продвинутая стадия основного заболевания и мужской пол реципиента.

Заключение. Факторы риска развития ОРТПХ после аллоТГСК от неродственного *HLA-A-B-C-DRB1-DQB1*-совместимого донора — трансплантация стволовых клеток периферической крови; продвинутая стадия основного заболевания, мужской пол реципиента. Для более точной оценки влияния несоответствия донора и больного по *DPB1*-аллелям на исход аллоТГСК необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, неродственный донор, реакция «трансплантат против хозяина», ген *HLA-DPB1*, совместимость

Для цитирования: Хамаганова Е.Г., Паровичникова Е.Н., Кузьмина Л.А. и др. Влияние несовместимости по гену *HLA-DPB1* на результаты трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток от *HLA-A-B-C-DRB1-DQB1*-совместимого неродственного донора. Онкогематология 2018;13(1):54–62.

DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-1-54-62

Impact of *HLA-DPB1* incompatibility on the results of allogeneic hematopoietic stem cells transplantation from *HLA-A-B-C-DRB1-DQB1*-compatible unrelated donor

E.G. Khamaganova, E.N. Parovichnikova, L.A. Kuzmina, S.M. Kulikov, E.P. Kuzminova, R.S. Chapova, V.G. Savchenko
National Research Center for Hematology; 4 Novyi Zыkovskiy proezd, 125167 Moscow, Russia

Introduction. An accepted fact in allogeneic hematopoietic stem cells transplantation (allo-HSCT) from unrelated donors is that matching for HLA genes is critical to ensure the best outcomes for patients. The current gold standard is an unrelated donor matched for 10/10 HLA alleles (*HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1*). In the HLA-mismatched setting graft-versus-host disease (GVHD) is increased, and overall survival becomes significantly worse. The importance of *HLA-DPB1* matching is more controversial.

The aim of our study was to evaluate the impact of *HLA-DPB1* mismatches on outcome of patients who underwent 10/10 HLA matched unrelated HSCT.

Materials and methods. 49 patients treated with allo-HSCT in transplant center of National Research Center for Hematology from 10/10 HLA-matched unrelated donors were included in the study. High-resolution typing for HLA-DPB1 was done by PCR with sequence specific primers (SSP) using Olerup typing kits. HLA-DPB1 permissive/nonpermissive mismatches were examined according to TCE groups. Overall survival, event-free survival and survival without acute graft-versus-host disease were calculated by Kaplan–Meier method, and compared with log-rank test. Proportional hazard Cox models were used for multivariate analysis.

Results. The 3-year overall survival after allo-HSCT was 68 %, event-free survival – 51 %, acute GVHD-free survival – 62 %. No significant impacts of HLA-DPB1 disparities on overall, event-free survival and probability of acute graft-versus-host disease were observed. Patients with nonpermissive HLA-DPB1-incompatible donors had a tendency to increased event-free survival. The factors significantly increasing risk of acute GVHD were peripheral blood grafts, advanced-stage disease and male gender of recipients.

Conclusion. The factors associated with acute GVHD are peripheral blood grafts, advanced-stage disease and male sex of recipients. For more precise evaluation of impact of HLA-DPB1-incompatibility on results of allo-HSCT further investigations are needed.

Key words: allo-HSCT, unrelated donor, GVHD, HLA-DPB1, compatibility

For citation: Khamaganova E.G., Parovichnikova E.N., Kuzmina L.A. et al. Impact of HLA-DPB1 incompatibility on the results of allogeneic hematopoietic stem cells transplantation from HLA-A-B-C-DRB1-DQB1-compatible unrelated donor. *Onkologematologiya = Oncohematology* 2018;13(1):54–62.

Введение

У большинства больных, нуждающихся в трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллотГСК), отсутствует HLA-идентичный родственник донор, поэтому возникает необходимость в поиске неродственного донора [1]. Совпадение донора и реципиента по аллелям генов *HLA-A-B-C-DRB1-DQB1* повышает показатели выживаемости после аллотГСК, однако влияние расхождения по аллелям гена *HLA-DPB1* остается неопределенным [2–4]. Слабое неравновесное сцепление локуса *HLA-DP* с другими генами *HLA*-системы ведет к тому, что несовпадение по аллелям *HLA-DPB1* наблюдается примерно в 80 % неродственных аллотГСК [3–5]. Классификация *HLA-DPB1*-аллелей по группам Т-клеточных эпитопов (ТСЕ) [6] позволяет идентифицировать перmissive (допустимые) комбинации донор – реципиент, ассоциирующиеся с низким клиническим риском, и неpermissive (недопустимые) комбинации с высоким клиническим риском. *HLA-DPB1*-аллели делятся на 3 группы ТСЕ в зависимости от того, распознаются ли они всеми Т-клонами – группа ТСЕ1 (с сильной иммуногенностью): *DPB1*09:01, 10:01, 17:01*; некоторыми клонами – группа ТСЕ2 (со средней иммуногенностью): *DPB1*03:01, 14:01, 45:01, 86:01, 104:01*; или не распознаются – группа ТСЕ3 (со слабой иммуногенностью): *DPB1*01:01, 02:01, 02:02, 04:01, 04:02, 05:01, 06:01, 11:01, 13:01, 15:01, 16:01, 19:01, 20:01, 23:01, 46:01*. Permissive и неpermissive несовпадения пары донор – реципиент классифицируют в зависимости от принадлежности аллелей *DPB1* к одной и той же или разным группам [6–8]. Имеется корреляция так называемой функциональной дистанции между ТСЕ-группами и комбинацией аминокислотных замен в пептидсвязывающем сайте молекул *HLA-DP* [5, 9]. Web-инструмент, позволяющий идентифицировать комбинации *HLA-DPB1*-аллелей пары донор – реципиент при поиске неродственного донора, доступен на сайте <http://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/dpb.html> [10].

Неpermissive расхождения донора и реципиента по *HLA-DPB1*-аллелям коррелируют с развитием тяжелой формы острой реакции «трансплантат против хозяина» (ОРТПХ) и повышением летальности после аллотГСК [3, 8, 11]. Однако совпадение по *DPB1*-аллелям повышает частоту рецидива [3], а неpermissive комбинации, напротив, снижают риск его развития после аллотГСК [11]. Однако не все исследователи выявили влияние расхождений по *HLA-DPB1* на выживаемость после аллотГСК и развитие острой и хронической РТПХ, хотя отмечено, что 2 несовпадения по *HLA-DPB1* ухудшают прогноз у больных после аллотГСК [4].

Цель исследования – оценить влияние расхождения по аллелям гена *HLA-DPB1* на исход аллотГСК от совместимого по 10 из 10 генов (10/10) *HLA (A-B-C-DRB1-DQB1)* неродственного донора.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 49 больных (18 мужчин – 37 % и 31 женщина – 63 %), которым в отделении трансплантации костного мозга ФГБУ ГНЦ МЗ РФ с октября 2012 г. по сентябрь 2016 г. выполнено 52 аллотГСК от неродственных доноров, совместимых по 10 из 10 генов *HLA (A-B-C-DRB1-DQB1)* на уровне высокого разрешения. Медиана возраста пациентов составила 34 года (диапазон 19–55 лет). Медиана возраста доноров – 32 года (диапазон 22–56 лет). Диагнозы: острый миелоидный лейкоз – 27 (55 %) пациентов, острый лимфобластный лейкоз – 17 (35 %), хронический миелолейкоз – 1 (2 %) пациент, хронический миеломоноцитарный лейкоз – 1 (2 %), хронический лимфолейкоз – 1 (2 %), лимфома – 2 (4 %) пациента. В соответствии со статусом заболевания на момент аллотГСК всех участников разделили на 2 группы. Первая группа – больные на ранней стадии заболевания, куда вошли пациенты с острыми лейкозами в 1-ю ремиссию и больные хроническим миелолейкозом в 1-ю хроническую фазу. Вторую группу составили лица в продвинутой стадии заболевания – остальные пациенты.

Характеристика больных и их доноров по группам ТСЕ и другим факторам, влияние которых на развитие оРТПХ анализировалось, приведена в табл. 1.

Высокоразрешающее типирование гена *HLA-DPB1* проводили методом PCR-SSP (полимеразная цепная реакция с сиквенс-специфическими праймерами) с использованием набора Olegup SSP (Швеция) у пар донор – реципиент, которые совпали по вариантам

генов *HLA-A-B-C-DRB1-DQB1* при типировании с высоким разрешением. Каждая пара была классифицирована как *HLA-DPB1*-совместимая, с пермиссивным несопадением по *HLA-DPB1*, с непермиссивным несопадением согласно обновленному в соответствии с публикацией P. Crivello и соавт., 2015 [5] алгоритму (version 2.0), доступному на сайте www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/dpb.html [10].

Таблица 1. Характеристика больных и их доноров по группам Т-клеточных эпитопов и другим факторам, потенциально влияющим на развитие острой реакции «трансплантат против хозяина»

Table 1. Characteristics of patients and their donors by TCE groups and other factors potentially affecting the development of aGVHD

Характеристика Characteristics		Статус больного, n (%) Patient status, n (%)	
		Ранняя стадия заболевания Early disease stage (n = 25)	Продвинутая стадия заболевания Advanced disease stage (n = 27)
Статус пары донор – реципиент по группам ТСЕ Status of donor-recipient pair by TCE groups	Совпадение Compatible	3 (5,8)	7
	Пермиссивное несопадение Permissive mismatch	14 (26,9)	10 (19,2)
	Непермиссивное несопадение, из них: Non-permissive mismatch, of which: в направлении GvH* in GvH direction* в направлении HvG** in HvG direction**	8 (15,4)	10 (19,2)
		4 (7,7)	5 (9,6)
Источники ГСК HSC source	СКК PBSC	14 (26,9)	19 (36,5)
	КМ BM	11 (21,2)	8 (15,4)
Режим кондиционирования Conditioning regimen	Миелоаблативный Myeloablative	6 (11,5)	4 (7,7)
	Немиелоаблативный Non-myeloablative	19 (36,5)	23 (44,2)
Комбинация донор – реципиент по полу The donor-recipient combination by gender	Совпадают Compatible	9 (17,4)	13 (25,0)
	М (донор)/Ж (реципиент) M (donor)/F (recipient)	10 (19,2)	6 (11,5)
	Ж (донор)/М (реципиент) F (donor)/M (recipient)	1 (1,9)	3 (5,8)
	Неизвестно Unknown	5 (9,6)	5 (9,6)
оРТПХ aGVHD	II–IV степени II–IV degrees	6 (11,5)	13 (25,0)
	III–IV степени III–IV degrees	2 (3,8)	8 (15,4)

Примечание: ГСК – гемопоэтические стволовые клетки, КМ – костный мозг, СКК – стволовые клетки крови, оРТПХ – острая реакция «трансплантат против хозяина», ТСЕ – Т-клеточные эпитопы. *GvH (graft-versus-host) – несопадение в направлении «трансплантат против хозяина». **HvG (host-versus-graft) – несопадение в направлении «хозяин против трансплантата».

Note: aGVHD – acute graft-versus-host disease; HSC – hematopoietic stem cells; PBSC – peripheral blood stem cells; BM – bone marrow. *GvH (graft-versus-host) – mismatch in the graft-versus-host direction. **HvG (host-versus-graft) – mismatch in the host-versus-graft direction.

Конечные точки исследования: общая выживаемость (ОВ) – время от момента аллотГСК до смерти от любых причин; бессобытийная выживаемость (БСВ) – время от момента аллотГСК до развития рецидива (как молекулярного, так и гематологического), отторжения трансплантата, или смерти от любых причин, а также оРТПХ II–IV степени. Степени оРТПХ определялись в соответствии с критериями Н. Glucksberg и соавт. (1974) [12]. Точка цензурирования – дата последней информации о пациенте. ОВ, БСВ, выживаемость без оРТПХ рассчитаны по методу Каплана–Майера. Для оценки статистической значимости различий выживаемости использовали лог-ранг-тест. Многофакторный анализ проведен с использованием регрессионной модели Кокса. Пороговый уровень статистической значимости – 0,05. Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью статистического пакета SAS 9.3.

Результаты

Распределение пар доноры – реципиенты по ТСЕ-группам (см. табл. 1) в целом соответствовало приводимым в литературных источниках данным [3–4]. По аллелям гена *HLA-DPB1* совпало 10 (19,2 %) пар донор – реципиент, 24 пары (46,1 %) имели перmissive расхождение, 18 пар (34,6 %) – неpermissive расхождение (у 17,5 % пар имелось несовпадение в направлении «трансплантат против хозяина» и у 17,5 % пар – в направлении «хозяин против трансплантата»).

Трехлетняя ОВ после аллотГСК всех участников исследования составила 68 %, 3-летняя БСВ – 51 %, 3-летняя выживаемость без острой РТПХ – 62 %.

В табл. 2 представлены результаты однофакторного событийного анализа для ОВ, БСВ и вероятности развития РТПХ.

Следует отметить, что только в 4 (7,7 %) случаях аллотГСК была выполнена реципиентам-мужчинам от доноров-женщин, в остальных 48 (92,3 %) случаях гендерная комбинация донор – реципиент была иной (см. табл. 1), поэтому из гендерных параметров анализировалось влияние на результаты аллотГСК только пола реципиента.

Не выявлено статистически достоверных различий между ОВ у пациентов, совпадающих с донором по аллелям гена *HLA-DPB1* (3-летняя ОВ составила 65 %), имеющих перmissive расхождение с донором по аллелям гена *HLA-DPB1* (3-летняя ОВ – 65 %) и имеющих неpermissive расхождение с донором (3-летняя ОВ – 79 %). Оценка БСВ в группе больных, у которых имелось неpermissive расхождение с донором по ТСЕ-группам гена *HLA-DPB1* (3-летняя БСВ – 75 %), была несколько выше, чем в группе пациентов, совпавших с донором по *HLA-DPB1* (3-летняя БСВ – 37,5 %) или имевших допустимое *HLA-DPB1*-несовпадение (3-летняя БСВ – 40 %), $p = 0,13$ (рис. 1).

Число несовпадений по ТСЕ-группам не оказывало видимого влияния на показатели ОВ, БСВ и вероятность развития оРТПХ.

Острая РТПХ статистически достоверно чаще развивалась у пациентов, источником гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) у которых являлись стволовые клетки крови (СКК), полученные после стимуляции гранулоцитарными колониестимулирующими факторами, по сравнению с участниками, у которых источником ГСК был костный мозг (КМ), $p = 0,0054$ (рис. 2).

Помимо источника ГСК на вероятность развития оРТПХ в посттрансплантационном периоде влияла стадия заболевания пациента на момент проведения аллотГСК. Острая РТПХ II–IV степени статистически достоверно ($p = 0,04$) чаще наблюдалась у пациентов с развернутой стадией заболевания, чем у лиц с ранней стадией (рис. 3).

Тенденция к повышению частоты оРТПХ II–IV степени наблюдалась у реципиентов-мужчин по сравнению с реципиентами-женщинами ($p = 0,06$). Также тенденцию к более частому развитию оРТПХ имели больные, которым предтрансплантационное кондиционирование проводили в немиелоаблативных режимах по сравнению с пациентами с миелоаблацией ($p = 0,06$).

Поскольку наиболее значимое влияние на вероятность развития оРТПХ в посттрансплантационном периоде оказывала периферическая кровь как источник ГСК, было проведено более подробное исследование пациентов, источником ГСК у которых являлись СКК. У этих больных не установлено статистически значимого влияния на вероятность развития оРТПХ несовпадений по группам ТСЕ *HLA-DPB1*-аллелей и числа несовпадений. Стадия заболевания (ранняя против продвинутой) и режим кондиционирования перед аллотГСК (миелоаблативный режим против режима пониженной интенсивности) также не оказывали статистически значимого влияния на вероятность развития оРТПХ. Однако у реципиентов-мужчин риск

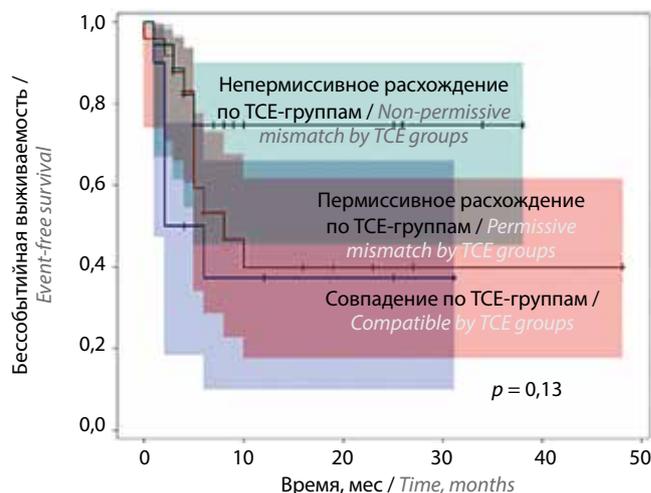


Рис. 1. Бессобытийная выживаемость в зависимости от совпадения пар донор – реципиент по ТСЕ-группе: совместимые/с перmissive несовпадением/с неpermissive несовпадением
Fig. 1. EFS by donor-recipient pairs matching by TCE group: compatible/permissive mismatch/non-permissive mismatch

Таблица 2. Факторы, влияющие на исход аллогенной трансплантации костного мозга

Table 2. Factors affecting the allo-HSCT outcome

Фактор и его значения Factors	3-летняя ОВ 3-years OS		3-летняя БСВ 3-years EFS		Вероятность развития оРТПХ II–IV степени к 3-му году 3-year probability of II–IV gr. acute GVHD development	
	%	p	%	p	%	p
Совместимость донора и реципиента по группам ТСЕ: Compatibility of donor and recipient by TCE groups:						
Совместимые Compatible	65	0,76	38	0,13	60	0,34
С перmissiveм несовпадением Permissive mismatch	65		40		35	
С неpermissiveм несовпадением Non-permissive mismatch	79		75		30	
Число несовпадений донора и реципиента по группам ТСЕ: The number of donor-recipient mismatches by TCE groups:						
0 несовпадений 0 mismatches	65	0,77	38	0,44	60	0,62
1 перmissive 1 permissive	56		39		33	
1 неpermissive 1 non-permissive	83		73		—	
2 перmissive 2 permissive	83		—		—	
1 перmissive + 1 неpermissive 1 permissive + 1 non-permissive	57		57		25	
2 неpermissive 2 non-permissive	—		—		35	
Пол реципиента: Recipient genders:						
мужской M	68	0,61	49	0,53	53	0,06
женский F	68		52		30	
Статус по основному заболеванию: Disease status:						
Ранняя стадия заболевания Early disease stage	66	0,84	40	0,14	24	0,04
Продвинутая стадия заболевания Advanced disease stage	70		62		48	
Источник ГСК: HSC source:						
КМ BM	83	0,34	60	0,41	11	0,005
СКК PBSC	61		48		53	
Режим кондиционирования: Conditioning regimen:						
Миелоаблативный Myeloablative	100	0,14	80	0,33	13	0,06
Немиелоаблативный non-myeloablative	64		46		45	

Примечание: БСВ – бессобытийная выживаемость, ГСК – гемопоэтические стволовые клетки, КМ – костный мозг, ОВ – общая выживаемость, оРТПХ – острая реакция «трансплантат против хозяина», СКК – стволовые клетки крови, ТСЕ – Т-клеточные эпитопы

Note: GVHD – graft-versus-host disease; OS – overall survival; EFS – event-free survival; HSC – hematopoietic stem cells; PBSC – peripheral blood stem cells; BM – bone marrow.

Таблица 3. Вероятность развития острой реакции «трансплантат против хозяина» II–IV степени по результатам многофакторного анализа

Table 3. The probability II–IV gr. acute GVHD by multivariate analysis

Фактор Factor	Отношение рисков Hazard ratio (RR)	<i>p</i>
Продвинутая стадия заболевания Advanced disease stage	2,7	0,046
Реципиенты-женщины Recipients – female	0,4	0,052

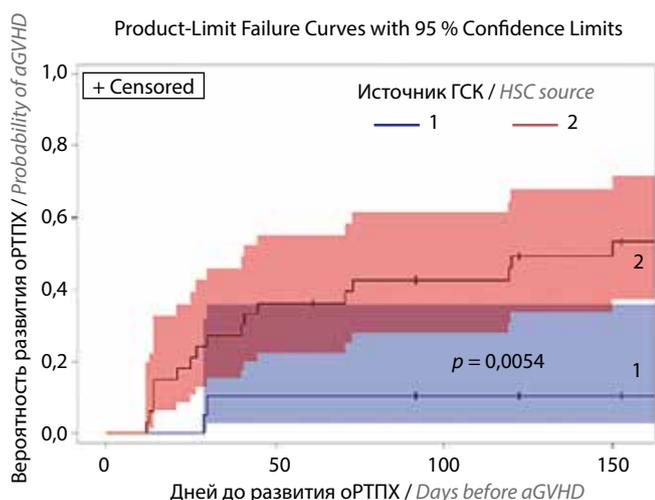


Рис. 2. Вероятность развития острой реакции «трансплантат против хозяина» II–IV степени в зависимости от источника гемопоэтических стволовых клеток (1 – костный мозг, 2 – стволовые клетки крови)
Fig. 2. The probability of 2–4 gr. aGVHD by HSC source (1 – BM, 2 – PBSC)

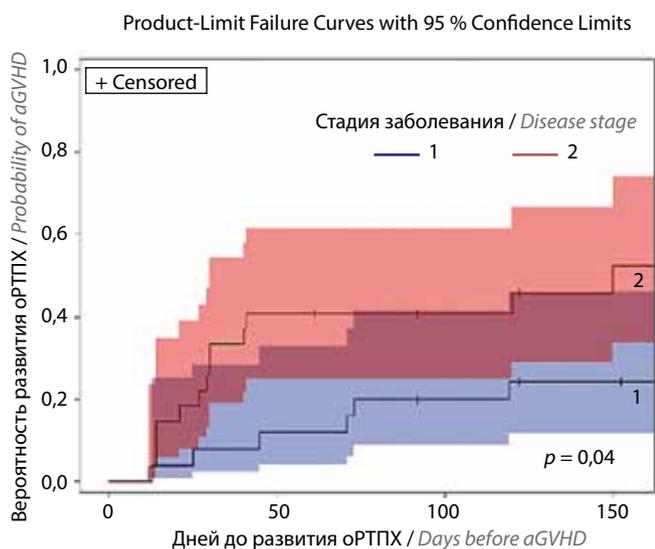


Рис. 3. Вероятность развития реакции «трансплантат против хозяина» II–IV степени в зависимости от стадии заболевания (1 – ранняя стадия, 2 – продвинутая стадия)
Fig. 3. The probability of 2–4 gr. GVHD by disease stage (1 – early stage; 2 – advanced stage)

развития оРТПХ был несколько выше, чем у реципиентов-женщин ($p = 0,105$).

Исследование больных, которым аллоТГСК была выполнена в ранней стадии, показало, что несовпадение по группам ТСЕ, число несовпадений, режим кондиционирования и пол больного не оказывали заметного влияния на вероятность развития оРТПХ. У лиц, которым аллоТГСК была выполнена в продвинутой стадии заболевания, несовпадение по *HLA-DPB1*-аллелям, число несовпадений и режим кондиционирования не имели статистически значимого влияния на риск развития оРТПХ, но у реципиентов-мужчин по сравнению с реципиентами-женщинами вероятность развития оРТПХ была статистически достоверно выше ($p = 0,004$).

Для учета возможного взаимодействия между факторами прогноза риска развития РТПХ и отбора среди них наиболее значимых и независимых был проведен многофакторный регрессионный событийный анализ. В анализ в качестве исходного был включен следующий набор признаков: совместимость донора и реципиента по ТСЕ-группам, пол реципиента, статус основного заболевания, источник ГСК, режим кондиционирования. В табл. 3 приведены отобранные в результате факторы. Подтверждено значение признака «статус по основному заболеванию» как независимого фактора прогноза оРТПХ.

Продвинутая стадия заболевания была существенным неблагоприятным фактором, повышающим риск возникновения оРТПХ II–IV степени в посттрансплантационном периоде почти в 3 раза (отношение рисков (ОР) 2,7). У реципиентов-женщин имелась тенденция к снижению вероятности развития оРТПХ II–IV степени по сравнению с реципиентами-мужчинами (ОР 0,4)

Обсуждение

Совместимость донора и реципиента по высокому разрешению по *HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1*-генам в настоящее время является «золотым стандартом» при подборе неродственного донора для аллоТГСК, так как несовпадение повышает частоту РТПХ и ухудшает выживаемость [13]. В отношении гена *HLA-DPB1* – 6-го классического HLA-локуса – сохраняется неопределенность, и этот ген не принимают во внимание при рутинном типировании при селекции неродственного донора [2, 3]. Несовместимость по *HLA-DP* может быть специфической мишенью эффекта «трансплантат против лейкоза», так как молекула *HLA-DP* способна подобно другим молекулам *HLA* стимулировать аллореактивность. Так, у больных после аллоТГСК с несовместимостью по *DPB1*-гену возможно появление *DPB1*-специфических Т-клеток [14]. При этом иммуногенность *HLA-DP*-молекул чревата развитием РТПХ, поэтому предпринимаются попытки разграничить «приемлемые» и «неприемлемые» несовместимости по *DPB1*-аллелям. Одной из подобных попыток

является классификация *DPB1*-аллелей по ТСЕ-группам. Однако до сих пор нет однозначного ответа на вопрос, позволяет ли эта классификация действительно предсказывать несовпадения по *DPB1*-аллелям, которых следует избегать, так как результаты исследований противоречивы [2–5, 11].

В нашем исследовании несовпадение донора и больного по *HLA-DPB1*-аллелям не приводило к существенному ухудшению ОВ, БСВ и повышению вероятности развития оРТПХ. Напротив, у пациентов, которым аллогенная трансплантация КМ была выполнена от донора с так называемым непермиссивным несовпадением, отмечена тенденция к повышению БСВ, а больные, совпадающие с донором по *DPB1*-аллелям, имели худшие показатели выживаемости. Снижение риска развития рецидива при аллоТГСК от *HLA-A-B-C-DRB1-DQB1*-совместимого неродственного донора с непермиссивным расхождением по *HLA-DPB1* в направлении ТПХ отмечено в работе К. Fleischhauer и соавт., 2014 [11]. Вероятно, что у некоторых больных непермиссивное несовпадение может стимулировать эффект «трансплантат против лейкоза», что и реализовалось в улучшении показателей БСВ у наших больных. К сожалению, незначительное число наблюдений в нашем исследовании не позволяет надежно оценить и взвесить эффекты непермиссивных расхождений, которые требуют дальнейшего изучения.

Значимым фактором риска развития оРТПХ после аллоТГСК от неродственного 10/10 совместимого донора являлся источник ГСК, а именно трансплантация СКК. В настоящее время СКК, полученные после стимуляции гранулоцитарными колониестимулирующими факторами, — наиболее часто используемый

источник ГСК, однако трансплантация СКК в отличие от трансплантации КМ значительно увеличивает риск развития как оРТПХ [15], так и хронической [16]. Также трансплантация СКК по сравнению с трансплантацией КМ ухудшает выживаемость без РТПХ / рецидива (новый композитный показатель, учитывающий критически значимые для больного события после аллоТГСК) [17–18].

Факторами риска развития оРТПХ являлись также продвинутая стадия основного заболевания к моменту аллоТГСК и мужской пол больного. Известно, что на Y-хромосоме кодируется ряд минорных антигенов гистосовместимости, поэтому у реципиентов-мужчин при трансплантации ГСК от доноров-женщин отмечается повышение частоты РТПХ, хотя уменьшается частота рецидива гемобластоза [19–20].

Заключение

Основные факторы риска развития оРТПХ после аллоТГСК от неродственного *HLA-A-B-C-DRB1-DQB1*-совместимого донора — трансплантация стволовых клеток периферической крови, продвинутая стадия основного заболевания к моменту аллоТГСК и мужской пол реципиента. Несовпадение донора и больного по *DPB1*-аллелям в соответствии с ТСЕ-классификацией не оказывает статистически значимого влияния на ОВ и БСВ и повышение вероятности развития оРТПХ после аллоТГСК, однако у больных с аллоТГСК от донора с непермиссивным несовпадением по *DPB1*-аллелям наблюдается некоторая тенденция к повышению БСВ. Дальнейшие исследования помогут дать более точную оценку влияния несоответствия донора и больного по *DPB1*-аллелям на исход аллоТГСК.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Программное лечение заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко М.: Практика, 2012. 1056 с. [Program treatment of blood system diseases. Ed.: Savchenko V.G. 2012, Moscow: Praktika. 1056 p. (In Russ.)].
2. Shaw B.E., Mayor N.P., Russell N.H. et al. Diverging effects of HLA-DPB1 matching status on outcome following unrelated donor transplantation depending on disease stage and the degree of matching for other HLA alleles. *Leukemia* 2010;24(1):58–65. DOI: 10.1038/leu.2009.239. PMID: 19924143.
3. 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):2596–606. DOI: 10.1182/blood-2014-05-576041. PMID: 25161269.
4. Gagne K., Loiseau P., Dubo V. et al. Is there any impact of HLA-DPB1 disparity in 10/10 HLA-matched unrelated hematopoietic SCT? Results of a French multicentric retrospective study. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(2):232–6. DOI: 10.1038/bmt.2014.253. PMID: 25365066.
5. Crivello P., Zito L., Sizzano F. et al. The impact of amino acid variability on alloreactivity defines a functional distance predictive of permissive HLA-DPB1 mismatches in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(2):233–41. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.10.017. PMID: 25445022.
6. 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. PMID: 17697965.
7. 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. PMID: 17697965.
8. 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. PMID: 22340965.
9. Crivello P., Heinold A., Rebmann V. et al. Functional distance between recipient and donor HLA-DPB1 determines

- nonpermissive mismatches in unrelated HCT. *Blood* 2016;128(1):120–9.
DOI: 10.1182/blood-2015-12-686238.
PMID: 27162243.
10. Shaw B.E., Robinson J., Fleischhauer K. et al. Translating the HLA-DPB1 T-cell epitope-matching algorithm into clinical practice. *Bone Marrow Transplant* 2013;48(12):1510–2.
DOI: 10.1038/bmt.2013.91.
PMID: 23811815.
 11. 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 Transplant* 2014;49(9):1176–83.
DOI: 10.1038/bmt.2014.122.
PMID: 24955785.
 12. 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.
PMID: 4153799.
 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.
PMID: 17785583.
 14. Rutten C.E., van Luxemburg-Heijs S.A., Halkes C.J. et al. Patient HLA-DP-specific CD4+ T cells from HLA-DPB1-mismatched donor lymphocyte infusion can induce graft-versus-leukemia reactivity in the presence or absence of graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(1):40–8.
DOI:10.1016/j.bbmt.2012.07.020.
PMID: 22871556.
 15. Eapen M., Logan B.R., Confer D.L. et al. Peripheral Blood Grafts from Unrelated Donors Are Associated with Increased Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease without Improved Survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13(12):1461–8.
DOI :10.1016/j.bbmt.2007.08.006.
PMID: 18022576.
 16. Anasetti C., Logan B.R. Lee S.J. et al. Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. *N Engl J Med* 2012;367(16):1487–96.
DOI: 10.1056/NEJMoa1203517.
PMID: 23075175.
 17. Holtan S.G., DeFor T.E., Lazaryan A. et al. Composite end point of graft-versus-host disease-free, relapse-free survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2015;125(8):1333–8.
DOI: 10.1182/blood-2014-10-609032.
PMID: 25593335.
 18. Inamoto Y., Kimura F., Kanda J. et al. Comparison of graft-versus-host disease-free, relapse-free survival according to a variety of graft sources: antithymocyte globulin and single cord blood provide favorable outcomes in some subgroups. *Haematologica* 2016;101(12):1592–602.
DOI: 10.3324/haematol.2016.149427.
PMID: 27662017.
 19. Spierings E., Kim Y.H., Hendriks M. et al. Multicenter analyses demonstrate significant clinical effects of minor histocompatibility antigens on GvHD and GvL after HLA-matched related and unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(8):1244–53.
DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.06.001.
PMID: 23756210.
 20. Popli R., Sahaf B., Nakasone H. et al. Clinical impact of H-Y alloimmunity. *Immunol Res* 2014;58(0):249–58.
DOI: 10.1007/s12026-014-8514-3.
PMID: 24781195.

Благодарность. Авторы выражают благодарность сотрудникам отделения интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, принимавшим участие в ведении больных, включенных в исследование.

Acknowledgment. The authors are grateful to staff of Intensive Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation Department of the National Research Center for Hematology of Ministry of Health of Russia, which took part in the management of the patients included in the study.

Вклад авторов

Е. Г. Хамаганова: концепция, дизайн и написание статьи, сбор данных;
 Е. Н. Паровичникова: интерпретация данных, участие в написании статьи;
 Л. А. Кузьмина: ведение больных, предоставление материалов, интерпретация результатов;
 С. М. Куликов: проведение статистического анализа, участие в написании статьи;
 Е. П. Кузьминова: выполнение генотипирования, сбор данных;
 Р. С. Чапова: выполнение генотипирования;
 В. Г. Савченко: концепция, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

E.G. Khamaganova: concept, design and article writing, data collection;
 E.N. Parovichnikova: interpretation of data, article writing;
 L.A. Kuzmina: management of patients, provision of materials, interpretation of results;
 S.M. Kulikov: statistical analysis, article writing;
 E.P. Kuzminova: performance of genotyping, data collection;
 R.S. Chapova: performance of genotyping;
 V.G. Savchenko: concept, final approval of the article.

ORCID авторов

Е. Г. Хамаганова: <https://orcid.org/0000-0002-0110-3314>
 Е. Н. Паровичникова: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>
 Л. А. Кузьмина: <https://orcid.org/0000-0001-6201-6276>
 С. М. Куликов: <https://orcid.org/0000-0002-6288-7570>
 Е. П. Кузьминова: <https://orcid.org/0000-0001-9473-4774>

Р.С. Чапова: <https://orcid.org/0000-0002-6749-8099>

В.Г. Савченко: <https://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

ORCID of authors

E.G. Khamaganova: <https://orcid.org/0000-0002-0110-3314>

E.N. Parovichnikova: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

L.A. Kuzmina: <https://orcid.org/0000-0001-6201-6276>

S.M. Kulikov: <https://orcid.org/0000-0002-6288-7570>

E.P. Kuzminova: <https://orcid.org/0000-0001-9473-4774>

R.S. Chapova: <https://orcid.org/0000-0002-6749-8099>

V.G. Savchenko: <https://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.