

## Анализ донор-ассоциированных факторов при неродственных трансплантациях гемопоэтических стволовых клеток у детей с незлокачественными заболеваниями

Н.В. Сидорова<sup>1</sup>, К.И. Киргизов<sup>1,2</sup>, А.С. Слинин<sup>2</sup>, Е.А. Пристанскова<sup>1</sup>, В.В. Константинова<sup>1</sup>,  
А.Е. Буря<sup>1</sup>, М.И. Персианцева<sup>2</sup>, О.Л. Благонравова<sup>1</sup>, Е.В. Скоробогатова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Российская детская клиническая больница ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, Ленинский просп., 117;

<sup>2</sup>ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Наталья Валерьевна Сидорова [valerevna25@mail.ru](mailto:valerevna25@mail.ru)

Выбор оптимального донора при отсутствии HLA-совместимого родственника, а также анализ рисков трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) крайне актуален, в особенности у пациентов с незлокачественными заболеваниями. В статье выполнен анализ 99 аллогенных ТГСК от неродственных доноров в отделении трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы. В анализ были включены пациенты с приобретенными и врожденными формами незлокачественных заболеваний. Выбор оптимального неродственного донора при отсутствии совместимого родственного донора, а также анализ рисков проведения терапии требует изучения факторов, влияющих на результат лечения у данной группы пациентов. Было показано, что уровень 2-летней общей выживаемости (ОВ) составил 74 % (стандартное отклонение  $\pm 4,7$  %). При этом клинические проявления острой реакции «трансплантат против хозяина» I–IV степени зарегистрированы у 67 % ( $n = 66$ ) больных, а тяжелые формы III–IV степени – у 13 % ( $n = 13$ ) детей. Хроническая форма реакции «трансплантат против хозяина» (хрРТПХ) наблюдалась у 29 % ( $n = 29$ ) пациентов. При изучении факторов, связанных с донором, было обнаружено негативное влияние различий по системе HLA на частоту развития хрРТПХ – у (9/10) HLA-несовместимого донора она была выше на 29 % ( $p = 0,019$ ). Увеличение возраста донора на каждые 10 лет последовательно снижает ОВ на 9–11 % ( $p = 0,117$ ), однако ОВ с донором старше 46 лет составила 100 % ( $n = 7$ ). Не было обнаружено влияния на ОВ следующих по совместимости с реципиентом факторов: по полу, группе крови, серостатус по цитомегаловирусу (ЦМВ). Отмечено, что сочетание ЦМВ-позитивного серостатуса донора и негативного статуса реципиента увеличивает риск отторжения трансплантата до 50 % в сравнении с другими вариантами ЦМВ-серостатуса ( $p = 0,001$ ). В целом была отмечена возможность выполнения ТГСК от неродственного донора для пациентов с незлокачественными заболеваниями и возможные пути подбора оптимального донора.

**Ключевые слова:** трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, неродственный донор, незлокачественные заболевания, реакция «трансплантат против хозяина»

**Для цитирования:** Сидорова Н.В., Киргизов К.И., Слинин А.С., Пристанскова Е.А., Константинова В.В., Буря А.Е., Персианцева М.И., Благонравова О.Л., Скоробогатова Е.В. Анализ донор-ассоциированных факторов при неродственных трансплантациях гемопоэтических стволовых клеток у детей с незлокачественными заболеваниями. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2018;5(4):31–9.

### Analysis of donor-associated factors in unrelated transplantations of hematopoietic stem cells in children with non-malignant diseases

N.V. Sidorova<sup>1</sup>, K.I. Kirgizov<sup>1,2</sup>, A.S. Slinin<sup>2</sup>, E.A. Pristanskova<sup>1</sup>, V.V. Konstantinova<sup>1</sup>,  
A.E. Burya<sup>1</sup>, M.I. Persiantseva<sup>2</sup>, O.L. Blagonravova<sup>1</sup>, E.V. Skorobogatova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prospekt, Moscow, 117997, Russia; <sup>2</sup>Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

The choice of the optimal donor in the absence of an HLA-compatible relative, as well as the analysis of the risks of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), is extremely important, especially in patients with non-cancerous diseases. The article analyzes 99 allogeneic HSCTs from unrelated donors in the bone marrow transplantation department of the Russian Children's Clinical Hospital. The analysis included patients with acquired and congenital forms of non-malignant diseases. The choice of an optimal unrelated donor in the absence of a compatible relative donor, as well as an analysis of the risks of treatment, requires studying the factors that influence the outcome of treatment in this group of patients. It was shown that the level of 2-year overall survival (OS) was 74 % (standard deviation  $\pm 4.7$  %). At the same time, clinical manifestations of the acute graft versus host disease of grade I–IV were recorded in 67 % ( $n = 66$ ) of patients, and severe forms of grade III–IV in 13 % ( $n = 13$ ) of children. Chronic graft versus host disease (chGVHD) was observed in 29 % ( $n = 29$ ) patients. When studying the factors associated with the donor, it was found that the differences in the HLA system have a negative effect on the incidence of chGVHD; in a (9/10) HLA-incompatible donor, it was 29 % higher ( $p = 0.019$ ). Increasing the age of the donor for every 10

years consistently reduces the OS by 9–11 % ( $p = 0.117$ ), however, the OS with a donor over 46 years old was 100 % ( $n = 7$ ). No effect on the agents with respect to the following factors with respect to the recipient was found: by sex, blood group, serostatus for cytomegalovirus (CMV). It was noted that the combination of CMV-positive serostatus of the donor and the negative status of the recipient increases the risk of transplant rejection up to 50 % in comparison with other variants of CMV serostatus ( $p = 0.001$ ). In general, the possibility of performing HSCT from an unrelated donor for patients with non-malignant diseases and possible ways of selecting the optimal donor was noted.

**Key words:** transplantation of hematopoietic stem cells, unrelated donor, non-malignant diseases, graft versus host disease

**For citation:** Sidorova N.V., Kirgizov K.I., Slinin A.S., Pristanskova E.A., Konstantinova V.V., Burya A.E., Persiantseva M.I., Blagonravova O.L., Skorobogatova E.V. Analysis of donor-associated factors in unrelated transplantations of hematopoietic stem cells in children with non-malignant diseases. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2018;5(4):31–9.

#### Информация об авторах

Н.В. Сидорова: врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: valerevna25@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3797-5808>  
К.И. Киргизов: к.м.н., заместитель директора Института управления и трансляционной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: kirgiz-off@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>  
А.С. Слинин: научный сотрудник отдела исследований лимфопролиферативных заболеваний НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: alekseislinin@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-2021-0465>  
Е.А. Пристанкова: заведующая отделением гематологии и химиотерапии № 1 Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: epri82@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4569-657X>  
В.В. Константинова: врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: veronika\_md@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2652-8642>  
А.Е. Буря: врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: burya.a.e@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-4170-7152>  
М.И. Персианцева: научный сотрудник отдела оптимизации лечения и профилактики трансплантации гемопоэтических стволовых клеток НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: persiantseva@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4496-1156>  
О.Л. Благодарова: врач клинической лабораторной диагностики отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: bla-oksana@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1587-3256>  
Е.В. Скоробогатова: д.м.н., заведующая отделением трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: skorobog.e@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4431-1444>

#### Information about the authors

N.V. Sidorova: Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: valerevna25@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3797-5808>  
K.I. Kirgizov: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director of the Institute of Management and Translational Medicine Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kirgiz-off@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>  
A.S. Slinin: Researcher Department for Research on Lymphoproliferative Diseases Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: alekseislinin@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-2021-0465>  
E.A. Pristanskova: Head of the Department of Hematology and Chemotherapy № 1 at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: epri82@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4569-657X>  
V.V. Konstantinova: Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: veronika\_md@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2652-8642>  
A.E. Burya: Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: burya.a.e@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-4170-7152>  
M.I. Persiantseva: Researcher Department for Optimization of Treatment and Prevention of Hematopoietic Stem Cell Transplantation Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: persiantseva@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4496-1156>  
O.L. Blagonravova: Doctor of Clinical Laboratory Diagnosis of the Bone Marrow Transplantation Department at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: bla-oksana@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1587-3256>  
E.V. Skorobogatova: Dr. of Sci. (Med.), Head of Bone Marrow Transplantation Department at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: skorobog.e@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4431-1444>

#### Вклад авторов

Н.В. Сидорова: сбор материала и анализ полученных данных, статистическая обработка, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме  
К.И. Киргизов: сбор материала и анализ полученных данных, написание текста рукописи, литературное редактирование  
А.С. Слинин: сбор материала и анализ полученных данных, статистическая обработка  
Е.А. Пристанкова: сбор материала и анализ полученных данных, литературное редактирование  
В.В. Константинова: сбор материала и анализ полученных данных, литературное редактирование  
А.Е. Буря: сбор материала и анализ полученных данных  
М.И. Персианцева: сбор материала и анализ полученных данных, литературное редактирование  
О.Л. Благодарова: сбор материала и анализ полученных данных, литературное редактирование  
Е.В. Скоробогатова: сбор материала и анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование статьи

#### Authors' contributions

N.V. Sidorova: collecting material and analyzing the data obtained, statistical processing, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the manuscript, composing a resume  
K.I. Kirgizov: collecting material and analyzing the data obtained, writing the text of the manuscript, literary editing  
A.S. Slinin: collecting material and analyzing the data obtained, statistical processing  
E.A. Pristanskova: collecting material and analyzing the data obtained, literary editing  
V.V. Konstantinova: collecting material and analyzing the data obtained, literary editing  
A.E. Burya: collecting material and analyzing the data obtained

M.I. Persiantseva: collecting material and analyzing the data obtained, literary editing

O.L. Blagonravova: collecting material and analyzing the data obtained, literary editing

E.V. Skorobogatova: collecting material and analyzing the data obtained, review of publications on the topic of the article, scientific edition of the article

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

### Актуальность

В последние годы отмечается рост числа пациентов детского возраста с различными формами незлокачественной патологии, которые могут быть излечены путем проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Этот метод успешно используется в качестве радикальной терапии у пациентов с тяжелыми формами апластической анемии, врожденными депрессиями кроветворения (В-талассемия, анемия Фанкони, конгинетальный дискератоз и др.), первичными иммунодефицитами (ПИД), врожденными ферментопатиями, аутоиммунными и другими заболеваниями [1–4]. В 2016 г. в базе данных Европейской группы по трансплантации крови и костного мозга среди 16 507 аллогенных трансплантаций 2 459 было проведено пациентам с незлокачественными заболеваниями [5], что в целом отражает современную тенденцию роста числа подобных операций. На сегодняшний день уровень общей выживаемости (ОВ) после проведенной алло-ТГСК у таких пациентов достигает, по разным данным, 76–83 % [1, 3, 6, 7]. Ключевыми вопросами при определении показаний к ТГСК у пациентов с фатальными формами незлокачественных заболеваний в настоящее время являются наличие и выбор донора. Вероятность выявления полностью HLA-совместимого родственного донора составляет от 10 до 30 % [4, 8–11]. Если родственный донор отсутствует, то рассматривается вопрос о верификации альтернативного донора. Он может быть найден с вероятностью 65–85 % [12–15]. Многочисленные исследования по изучению факторов, влияющих на результаты неродственных трансплантаций, говорят о существенном улучшении результатов алло-ТГСК от неродственных доноров, и теперь они могут быть сопоставимы с трансплантациями от HLA-идентичных сиблингов [16, 17]. Кроме HLA-соответствия в паре донор–реципиент влияние на результаты лечения оказывают факторы, связанные с донором и трансплантатом: источник гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), клеточный состав трансплантата, возраст донора, групповая и половая принадлежность, серостатус по цитомегаловирусу (ЦМВ) [5, 9]. Чаще всего их совокупность помогает определить оптимального неродственного донора при наличии в регистре нескольких полностью HLA-идентичных и дополнительно выявить трансплантат-ассоциированные риски. Также успех терапии зависит и от других значимых факторов, какими являются режим кондиционирования, базисная профилактика острой реакции «трансплантат против хозяина» (ОРТПХ),

сопроводительная терапия, статус основного заболевания и клинические особенности его течения [2, 10–12, 18]. Отличительной особенностью проведения алло-ТГСК для терапии незлокачественных заболеваний служит тот факт, что при данной патологии не наблюдается позитивного влияния РТПХ на снижение частоты развития рецидива заболевания (отсутствие эффекта «трансплантат против опухоли»). Отсутствие такого положительного влияния РТПХ позволяет нам более широко использовать различные схемы медикаментозной профилактики и терапии данного осложнения, чтобы добиться максимального снижения летальности у пациентов. Также отмечено, что для коррекции многих врожденных и приобретенных незлокачественных патологий бывает достаточно достижения устойчивого смешанного химеризма [13, 14].

Таким образом, целью исследования явился анализ факторов, связанных с неродственным донором, которые оказывают влияние на исход ТГСК у детей с незлокачественными заболеваниями.

### Материалы и методы

Выполнен ретроспективный анализ алло-ТГСК с использованием неманипулированных ГСК от неродственных доноров, которые проводились в период с мая 2003 г. по декабрь 2017 г. на базе отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы. В анализ включены 99 алло-ТГСК от неродственных доноров у детей с приобретенными или врожденными заболеваниями незлокачественного характера. Всем пациентам определены показания к алло-ТГСК от неродственного донора, учитывая отсутствие полностью HLA-совместимого родственного донора. Поиск подходящего донора осуществлялся в российском и международных регистрах соответственно протоколу Европейской федерации иммуногенетики (European Federation for Immunogenetics, EFI) [19]. Средний возраст больных на момент проведения трансплантации составил 5,8 года (от 8 месяцев до 17 лет). Из них 41 трансплантация проведена пациентам женского пола, а 58 – мужского пола. Впервые были проведены 93 алло-ТГСК, 6 трансплантаций выполнены повторно. Учитывая широкий спектр незлокачественных заболеваний, при которых показано проведение алло-ТГСК, нозологическая структура исследования состояла из 6 подгрупп: 1-я – приобретенная апластическая анемия, 34 пациента; 2-я – ПИД (хроническая гранулематозная болезнь, синдром Вискотта–Олдрича, синдром Неймеген, тяжелая комбинированная



иммунная недостаточность), 13 детей; 3-я — врожденные нейродегенеративные синдромы (мукополисахаридоз 1-го типа — синдром Гурлер, X-сцепленная аденолейкодистрофия, митохондриальная лейкодистрофия), 27 детей; 4-я — наследственные депрессии кроветворения (конгенитальный дискератоз, анемия Фанкони), 15 детей; 5-я — гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГФЛГЦ), 4 пациента; 6-я — другие редкие заболевания (остеопетроз, оптикомиелит Девика, врожденная тромбоцитопения), 6 детей. Степень HLA-соответствия между реципиентом и донором включала 2 основные группы: 82 неродственных трансплантации от полностью совместимого донора по 10 из 10 аллелям, и 17 от неполностью совместимого неродственного донора по 1 аллелю либо антигену. Учитывая возраст донора на момент получения трансплантата, мы выделили несколько возрастных групп: доноры 18–25; 26–35; 36–45 и 46 лет и старше. Также при анализе результатов лечения учитывались данные о половом различии в паре донор–реципиент, различия по системе АВ0 и ЦМВ-серостатусу. Источником ГСК в 80 случаях был костный мозг (КМ); в 19 случаях — мобилизованные гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) периферические ГСК (табл. 1). Регистрация клеточного состава трансплантата включала подсчет общего количества трансплантированных нуклеаров — от 1,3 до 22,9 (медиана — 8,03 тыс/мкл), числа CD34<sup>+</sup>-клеток на 1 кг массы реципиента — от 1,37 до 70 (медиана —  $7,6 \times 10^6$ ). Выбор режима кондиционирования зависел от конкретной нозологии, либо клинической ситуации. Группа миелоаблативных протоколов (МАС) включала режимы с треосульфаном (Трео) — 24 ТГСК либо бусульфаном (Bu) — 21 ТГСК в качестве основного агента. В некоторых случаях в терапию включали дополнительные миелоаблативные агенты: мелфалан (Mel) или тиотепу (Thio). Остальные пациенты получили кондиционирование со сниженной токсичностью (RIC) — 21 ТГСК либо иммуноаблативный протокол (IA) — 33 ТГСК (рис. 1). Базисная профилактика РТПХ включала комбинации циклоспорина А (CsA) или такролимуса (Tacro) с другими препаратами, такими как метотрексат (Mtx), микофенолата мофетил или мофетиловая кислота (MMF). Комбинация Tacro/Mtx применялась в 39 алло-ТГСК, в 40 — Tacro/MMF, у 1 пациента схема Tacro/Mtx + MMF, режим CsA/Mtx использовался в 6 алло-ТГСК, CsA/Mtx + MMF — в 8 и CsA/MMF — в 4 (рис. 2). Анализ уровня общей выживаемости (ОВ) описан с использованием метода Каплана–Майера. ОВ оценивалась с момента проведения трансплантации до даты выполнения анализа 01.05.2018 или до даты смерти.  $\chi^2$  и тест log-rank применялись для оценки достоверности различий. Статистически значимым считались различия при  $p < 0,05$ . Определение тяжести течения оРТПХ выполнено в соответствии с классификацией Н. Glucksberg, учитывая ретроспективный характер исследования [20]. Степень токсичности проводимой терапии оценивалась по шкале токсичности (Common toxicity criteria NCIC).

Таблица 1. Характеристики пациентов и доноров  
Table 1. Characteristics of patient and donor

| Показатель<br>Parameter                                                                                                              | Число<br>пациентов, n<br>Number of<br>patients, n | %  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----|
| <b>Диагноз (n = 99)</b><br>Diagnosis (n = 99)                                                                                        |                                                   |    |
| приобретенная апластическая анемия<br>acquired aplastic anemia                                                                       | 34                                                | 34 |
| ПИД<br>primary immunodeficiency                                                                                                      | 13                                                | 13 |
| врожденные нейродегенеративные синдромы<br>congenital neurodegenerative syndromes                                                    | 27                                                | 27 |
| наследственные депрессии кроветворения<br>hereditary depression of hematopoiesis                                                     | 15                                                | 15 |
| ГФЛГЦ<br>hemophagocytic lymphohistiocytosis                                                                                          | 4                                                 | 4  |
| другие редкие заболевания<br>other rare diseases                                                                                     | 6                                                 | 6  |
| <b>Пол (n = 99)</b><br>Gender (n = 99)                                                                                               |                                                   |    |
| мальчики<br>boys                                                                                                                     | 58                                                | 59 |
| девочки<br>girls                                                                                                                     | 41                                                | 41 |
| <b>Источник ГСК (n = 99)</b><br>Source of hematopoietic stem cells (n = 99)                                                          |                                                   |    |
| КМ<br>bone marrow                                                                                                                    | 80                                                | 81 |
| мобилизованные Г-КСФ периферические стволовые клетки<br>peripheral stem cell mobilization with granulocyte colony-stimulating factor | 19                                                | 19 |
| <b>Степень HLA-соответствия в паре донор–реципиент (n = 99)</b><br>The degree of HLA compliance in the donor–recipient pair (n = 99) |                                                   |    |
| полностью HLA-совместимые (10/10)<br>fully HLA compliant (10/10)                                                                     | 82                                                | 83 |
| неполностью HLA-совместимые (9/10)<br>incomplete HLA compliant (9/10)                                                                | 17                                                | 17 |
| <b>Совместимость по системе АВ0 (n = 98)</b><br>Compatibility on the АВ0 system (n = 98)                                             |                                                   |    |
| одногруппные<br>single-group                                                                                                         | 40                                                | 41 |
| малая несовместимость<br>minor incompatibility                                                                                       | 31                                                | 32 |
| большая несовместимость<br>big incompatibility                                                                                       | 18                                                | 18 |
| смешанная несовместимость<br>mixed incompatibility                                                                                   | 9                                                 | 9  |
| <b>ЦМВ-серостатус (донор/реципиент) (n = 87)</b><br>CMV serostatus (donor/recipient) (n = 87)                                        |                                                   |    |
| –/–                                                                                                                                  | 14                                                | 16 |
| +/+                                                                                                                                  | 32                                                | 37 |
| +/–                                                                                                                                  | 8                                                 | 9  |
| –/+                                                                                                                                  | 33                                                | 38 |
| <b>Половое различие (донор/реципиент) (n = 98)</b><br>Sexual difference (donor/recipient) (n = 98)                                   |                                                   |    |
| муж/муж<br>male/male                                                                                                                 | 39                                                | 40 |
| жен/жен<br>female/female                                                                                                             | 17                                                | 17 |
| муж/жен<br>male/female                                                                                                               | 24                                                | 25 |
| жен/муж<br>female/male                                                                                                               | 18                                                | 18 |
| <b>Возраст донора, лет (n = 65)</b><br>Donor age, years (n = 65)                                                                     |                                                   |    |
| 18–25                                                                                                                                | 16                                                | 25 |
| 26–35                                                                                                                                | 27                                                | 42 |
| 36–45                                                                                                                                | 15                                                | 23 |
| 46 и старше<br>46 and older                                                                                                          | 7                                                 | 11 |

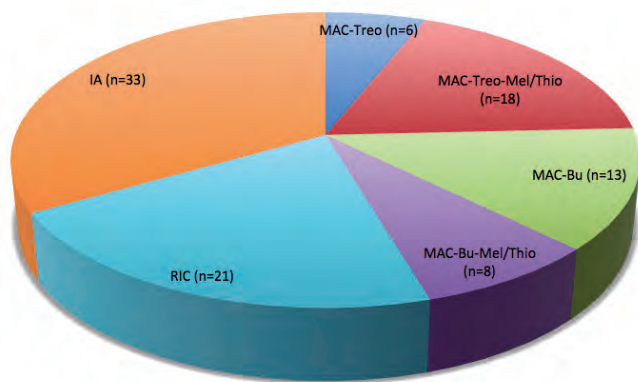


Рис. 1. Режимы кондиционирования при неродственных алло-ТГСК (n = 99)

Fig. 1. Conditioning modes for unrelated allo-HSCT (n = 99)

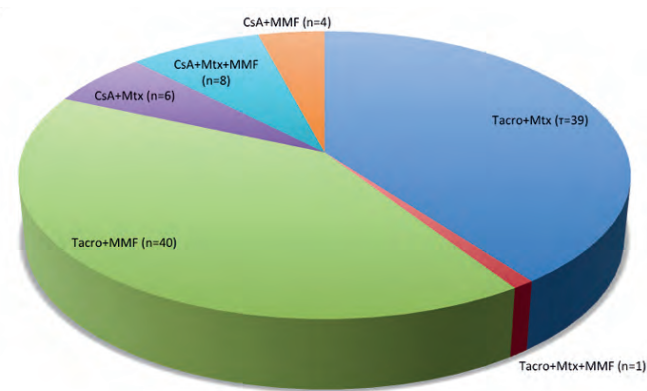


Рис. 2. Режимы базисной профилактики РТПХ

Fig. 2. Modes of basic prevention of graft versus host disease

## Результаты

Анализ неродственных трансплантаций у детей с неонкогематологическими заболеваниями показал уровень 2-летней ОВ в общей группе 74 % (n = 99) со стандартным отклонением (СО)  $\pm 4,7$  % (рис. 3). Длительность наблюдения включенных в исследование пациентов составила от 5 до 176 мес, медиана – 88,5 мес. В среднем восстановление лейкоцитарного гемопоэза регистрировалось на +18-й день в диапазоне от +7-го до +40-го дня. Первичное неприживление трансплантата было зафиксировано у 2 пациентов, в 1-м случае у больного из группы врожденных нейродегенеративных синдромов, во 2-м – у ребенка с ГФЛГЦ. Оба случая первичного неприживления трансплантата закончились летальным исходом по причине тяжелых инфекционных осложнений. Регистрация потери функции трансплантата отмечалась после 8 проведенных трансплантаций в сроки от 2 до 18 мес: после 3 алло-ТГСК у детей с апластической анемией, 3 алло-ТГСК из группы нейродегенеративных синдромов, 2 алло-ТГСК при врожденных депрессиях кроветворения. Из них 1 пациент умер от прогрессии основного заболевания, 2-й – от тяжелых инфекционных осложнений. Остальным 6 больным были успешно проведены повторные трансплантации, в настоящий момент они живы. Клинические проявления оРТПХ I–IV степени зарегистрированы

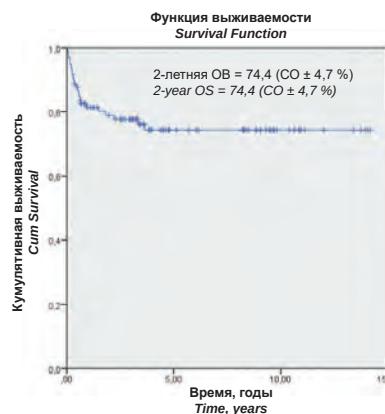


Рис. 3. Уровень ОВ пациентов с незлокачественной патологией

Fig. 3. Level of OS of patients with non-malignant pathology

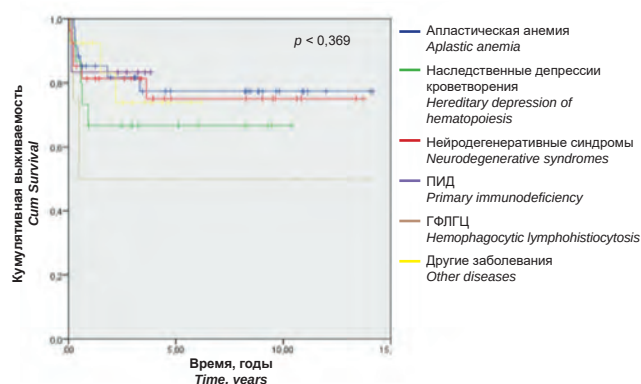


Рис. 4. Уровень ОВ в зависимости от нозологической группы

Fig. 4. Level of OS depending on the nosological group

у 67 % (n = 66) пациентов, тяжелые формы оРТПХ III–IV степени – у 13 % (n = 13) детей. Хроническая форма РТПХ (хрРТПХ) наблюдалась у 29 % (n = 29) больных. Уровень 2-летней ОВ в зависимости от нозологической группы показал лучшие результаты у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, апластическими анемиями и группой редких нозологий, куда были включены остеопетроз, оптикомиелит и врожденная тромбоцитопения: 78 % (СО  $\pm 9,2$  %), n = 21; 77 % (СО  $\pm 7,7$  %), n = 27 и 83 % (СО  $\pm 15,2$  %), n = 5 соответственно; p = 0,369 (рис. 4).

Оценка риска развития оРТПХ I–IV степени, тяжелых форм оРТПХ, хрРТПХ в зависимости от нозологии показала отсутствие достоверно значимого влияния диагноза заболевания на данные осложнения (p = 0,356; p = 0,669; p = 0,344 соответственно). Отсутствие достоверно значимых различий при сравнении результатов алло-ТГСК при неонкогематологических нозологиях позволило объединить их в общую группу для нашего исследования (табл. 2). Также мы оценили влияние степени НЛА-соответствия в паре донор–реципиент на результаты трансплантаций у детей с незлокачественными заболеваниями (рис. 5). По нашим данным, частота развития хрРТПХ оказалась выше в группе с неполностью НЛА-идентичным донором. Так, частота регистрации хрРТПХ при доно-

Таблица 2. Результаты неродственных алло-ТГСК у пациентов с незлокачественными заболеваниями

Table 2. Results of unrelated allo-HSCT in patients with non-malignant diseases

| Диагноз<br>Diagnosis                                                                                   | 2-летняя ОВ<br>2-year OS      | Log-rank,<br>p | РТПХ I–IV степени<br>Graft versus host<br>disease, grades I–IV | РТПХ III–IV<br>степени<br>Graft versus host dis-<br>ease, grades III–IV | хрРТПХ<br>Chronic graft versus<br>host disease |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Апластическая анемия — 34 % (n = 34)<br><i>Aplastic anemia</i>                                         | 77 % (CO ± 7,7 %;<br>n = 27)  | 0,369          | 68 % (n = 23)                                                  | 12 % (n = 4)                                                            | 41 % (n = 14)                                  |
| ПИД — 13 % (n = 13)<br><i>Primary immunodeficiency</i>                                                 | 74 % (CO ± 13,1 %;<br>n = 10) |                | 69 % (n = 9)                                                   | 23 % (n = 3)                                                            | 31 % (n = 4)                                   |
| Нейрометаболические синдромы —<br>27 % (n = 27)<br><i>Neurometabolic syndromes</i>                     | 78 % (CO ± 9,2 %;<br>n = 21)  |                | 63 % (n = 17)                                                  | 15 % (n = 4)                                                            | 23 % (n = 7)                                   |
| Врожденные депрессии кроветворения —<br>15 % (n = 15)<br><i>Hereditary depression of hematopoiesis</i> | 67 % (CO ± 12,2 %;<br>n = 10) |                | 73 % (n = 11)                                                  | 7 % (n = 1)                                                             | 20 % (n = 3)                                   |
| ГФЛГЦ — 4 % (n = 4)<br><i>Hemophagocytic lymphohistiocytosis</i>                                       | 50 % (CO ± 25 %;<br>n = 2)    |                | 100 % (n = 4)                                                  | 25 % (n = 1)                                                            | 25 % (n = 1)                                   |
| Другие заболевания — 6 % (n = 6)<br><i>Other diseases</i>                                              | 83 % (CO ± 15,2 %;<br>n = 5)  |                | 33 % (n = 2)                                                   | 0 % (n = 0)                                                             | 0 % (n = 0)                                    |
| Chi-Square, p                                                                                          |                               |                | 0,356                                                          | 0,669                                                                   | 0,344                                          |

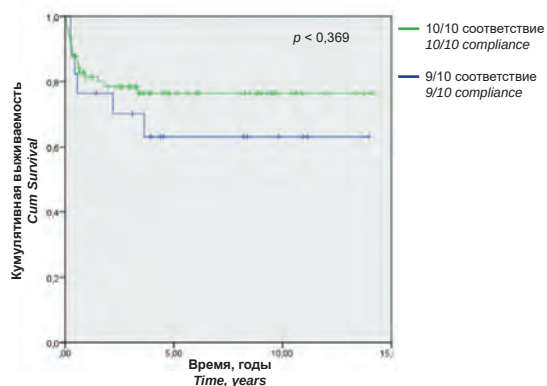


Рис. 5. Уровень ОВ в зависимости от степени HLA-соответствия

Fig. 5. OS rate depending on the degree of HLA compliance

рах 10/10 и 9/10 была 24 % (n = 20) и 53 % (n = 9) соответственно;  $p = 0,019$  (табл. 3). В остальном результаты трансплантаций от неполностью совместимого донора могут быть сопоставимы с алло-ТГСК от донора 10/10. При анализе влияния таких факторов, как возраст донора, пол, совместимость по системе АВ0, ЦМВ-серостатус в паре донор–реципиент на 2-летнюю ОВ пациентов, мы не обнаружили в результатах достоверно значимого различия (табл. 4). Однако отмечено увеличение частоты отторжения в ситуации когда ЦМВ-негативный реципиент получает трансплантат от ЦМВ-позитивного донора — 50 % ( $p = 0,001$ ). Учитывая, что отторжение в большинстве случаев регистрировалось в поздние сроки, а далее в терапии применялись другие опции для излечения пациента, то на показатели 2-летней ОВ данный фактор не повлиял. Также достоверно значимым оказалось влияние женского пола донора при алло-ТГСК реципиенту мужского пола на частоту первичного непрививления трансплантата — 11 %

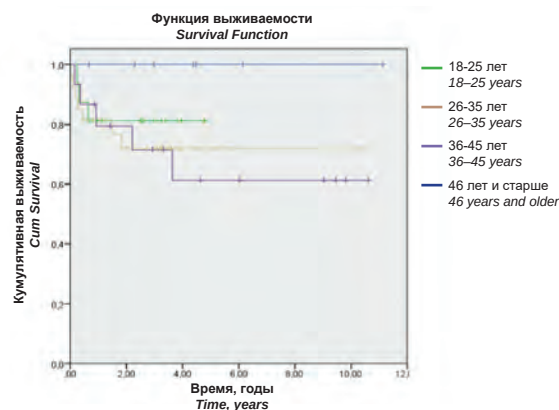


Рис. 6. Уровень ОВ в зависимости от возраста донора

Fig. 6. OS rate depending on the age of the donor

( $p = 0,028$ ). При анализе влияния возраста донора на результаты терапии мы обнаружили снижение 2-летней ОВ последовательно на 9–11 % при увеличении возраста донора на 10 лет: в группе 18–25 лет — 81 % (CO ± 9,8 %; n = 13), в группе 26–35 лет — 72 % (CO ± 9,2 %; n = 20), в группе 36–45 лет — 61 % (CO ± 14,1 %; n = 10) и в группе 46 лет и старше — 100 %; n = 7;  $p = 0,117$  (табл. 5, рис. 6).

### Обсуждение

Проведенный нами анализ результатов алло-ТГСК от неродственных доноров показал, что степень HLA-соответствия в паре донор–реципиент достоверно влияет на результаты лечения у детей с незлокачественными заболеваниями, что в целом отражает данные других исследований [4, 8–11, 21–23]. При выполнении ТГСК от неполностью совместимого донора значительно повышается риск развития хрРТПХ при отсутствии достоверно значимого снижения 2-летней ОВ.

Таблица 3. Результаты неродственных алло-ТГСК в зависимости от степени HLA-соответствия в паре донор–реципиент

Table 3. Results unrelated allo-HSCT depending on the degree of HLA compliance

| Показатель<br>Parameter | 2-летняя ОВ<br>2-year OS      | Log-rank,<br>p | РТПХ I–IV степени<br>Graft versus host<br>disease, grades I–IV | РТПХ III–IV<br>степени<br>Graft versus host<br>disease, grades<br>III–IV | День<br>восстановления<br>гемопоеза<br>Hematopoiesis<br>recovery day | Неприживление/<br>отторжение<br>Non-accommodation/<br>rejection | хрРТПХ<br>Chronic graft<br>versus host<br>disease |
|-------------------------|-------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| 10/10 (n = 82)          | 76 % (CO ± 5 %;<br>n = 64)    | 0,347          | 66 % (n = 54)                                                  | 12 % (n = 10)                                                            | +18                                                                  | 11 % (n = 2/7)                                                  | 24 % (n = 20)                                     |
| 9/10 (n = 17)           | 63 % (CO ± 12,1 %;<br>n = 11) |                | 70 % (n = 12)                                                  | 18 % (n = 3)                                                             | +18                                                                  | 6 % (n = 0/1)                                                   | 53 % (n = 9)                                      |
| Chi-Square, p           |                               |                | 0,706                                                          | 0,545                                                                    |                                                                      | 0,515/0,715                                                     | 0,019                                             |

Таблица 4. Результаты неродственных алло-ТГСК с учетом различных донор-ассоциированных факторов

Table 4. Results of unrelated allo-HSCT taking into account various donor-associated factors

| Показатель<br>Parameter                                                                            | Количество<br>наблюдений, n<br>Number of observa-<br>tions | ОВ<br>OS      | Неприживление/<br>отторжение<br>Non-accommodation/<br>rejection | Chi-Square, p |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------|---------------|
| <b>Совместимость по системе АВ0 (n = 98)</b><br>Compatibility on the АВ0 system (n = 98)           |                                                            |               |                                                                 |               |
| однотипные<br>single-group                                                                         | 40                                                         | 75 % (n = 30) | 10 % (n = 1/3)                                                  | 0,575/0,448   |
| малая несовместимость<br>minor incompatibility                                                     | 31                                                         | 84 % (n = 26) | 13 % (n = 0/4)                                                  |               |
| большая несовместимость<br>big incompatibility                                                     | 18                                                         | 66 % (n = 12) | 6 % (n = 1/0)                                                   |               |
| смешанная несовместимость<br>mixed incompatibility                                                 | 9                                                          | 78 % (n = 2)  | 10 % (n = 0/1)                                                  |               |
| <b>ЦМВ-серостатус (донор/реципиент) (n = 87)</b><br>CMV serostatus (donor/recipient) (n = 87)      |                                                            |               |                                                                 |               |
| –/–                                                                                                | 14                                                         | 71 % (n = 10) | 7 % (n = 0/1)                                                   | 0,647/0,001   |
| +/+                                                                                                | 32                                                         | 84 % (n = 27) | 6 % (n = 0/2)                                                   |               |
| +/–                                                                                                | 8                                                          | 88 % (n = 7)  | 50 % (n = 0/4)                                                  |               |
| –/+                                                                                                | 33                                                         | 73 % (n = 24) | 3 % (n = 1/0)                                                   |               |
| <b>Половое различие (донор/реципиент) (n = 98)</b><br>Sexual difference (donor/recipient) (n = 98) |                                                            |               |                                                                 |               |
| муж/муж<br>male/male                                                                               | 39                                                         | 77 % (n = 30) | 10 % (n = 0/4)                                                  | 0,028/0,547   |
| жен/жен<br>female/female                                                                           | 17                                                         | 71 % (n = 12) | 12 % (n = 0/2)                                                  |               |
| муж/жен<br>male/female                                                                             | 24                                                         | 75 % (n = 18) | 8 % (n = 0/2)                                                   |               |
| жен/муж<br>female/male                                                                             | 18                                                         | 83 % (n = 15) | 11 % (n = 2/0)                                                  |               |

Таблица 5. Результаты неродственных алло-ТГСК в зависимости от возраста донора

Table 5. Results of unrelated allo-HSCT depending on the age of the donor

| Показатель<br>Parameter                                     | Количество<br>наблюдений, n<br>Number of obser-<br>vations, n | 2-летняя ОВ<br>2-year OS      | Log-rank,<br>p | oРТПХ I–IV степени<br>Acute graft versus host<br>disease, grades I–IV | oРТПХ III–IV<br>степени<br>Acute graft ver-<br>sus host disease,<br>grades III–IV | хрРТПХ<br>Chronic graft<br>versus host<br>disease | Неприживление/<br>отторжение<br>Non-accommodation/<br>rejection |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| <b>Возраст, годы<br/>(n = 65)</b><br>Age, years<br>(n = 65) |                                                               |                               |                |                                                                       |                                                                                   |                                                   |                                                                 |
| 18–25                                                       | 16                                                            | 81 % (CO ± 9,8 %;<br>n = 13)  | 0,117          | 50 % (n = 8)                                                          | 13 % (n = 2)                                                                      | 13 % (n = 2)                                      | 12 % (n = 0/2)                                                  |
| 26–35                                                       | 27                                                            | 72 % (CO ± 9,2 %;<br>n = 20)  |                | 48 % (n = 13)                                                         | 19 % (n = 5)                                                                      | 22 % (n = 6)                                      | 19 % (n = 1/2)                                                  |
| 36–45                                                       | 15                                                            | 61 % (CO ± 14,1 %;<br>n = 10) |                | 87 % (n = 13)                                                         | 7 % (n = 1)                                                                       | 33 % (n = 5)                                      | 6 % (n = 0/1)                                                   |
| 46 и старше<br>46 and older                                 | 7                                                             | 100 % (n = 7)                 |                | 57 % (n = 4)                                                          | n = 0                                                                             | 14 % (n = 1)                                      | n = 0                                                           |
| Chi-Square, p                                               |                                                               |                               |                | 0,087                                                                 | 0,495                                                                             | 0,525                                             | 0,699/0,770                                                     |



Кроме того, мы не нашли подтверждения существенного влияния на уровень 2-летней ОВ таких факторов, как возраст донора, его группа крови, пол или ЦМВ-серостатус. Возраст донора, различия по системе АВ0 с реципиентом также не оказали достоверного влияния на частоту неприживления и отторжения трансплантата. Развитие таких трансплантат-ассоциированных осложнений, как оРТПХ I–IV степени и хрРТПХ не связаны ни с возрастом донора, ни с диагнозом реципиента. Тем не менее отмечено повышение риска отторжения трансплантата при алло-ТГСК ЦМВ-негативному пациенту от ЦМВ-позитивного донора и повышение риска первичного неприживления при алло-ТГСК от донора женского пола реципиенту мужского пола. Данные результаты совпадают с опубликованными ранее исследованиями о влиянии минорных антигенов гистосовместимости на результаты алло-ТГСК и находят подтверждение в нашем анализе группы пациентов с незлокачественной патологией в возрасте младше 18 лет [24, 25].

Полученные данные о влиянии донор-ассоциированных факторов на результаты алло-ТГСК отличаются от результатов некоторых других исследований [26–29]. При анализе данных публикаций, в том числе мультицентровых исследований, мы отметили отлич-

ную от нашей выборки пациентов, а также нозологическую структуру исследования и протоколы кондиционирования и профилактики РТПХ.

Высокий уровень 2-летней ОВ в группе с донором старше 46 лет требует дальнейшего детального изучения при увеличении совокупной когорты больных с незлокачественной патологией. Хотя данные показатели ОВ и оказались недостоверными, при возрастании числа выборки пациентов, включенных в исследование, полученные результаты могут приобрести клиническую значимость.

### Заключение

Принимая во внимание данные, полученные нами при анализе влияния факторов, связанных с донором, на результаты терапии и сравнении их с международными исследованиями, можно сделать вывод о том, что проведение алло-ТГСК от неродственного донора является хорошей опцией для терапии детей с фатальными формами незлокачественных заболеваний при условии отсутствия полностью совместимого родственного донора. Выводы данного исследования могут быть использованы для совершенствования выбора оптимального альтернативного донора с учетом вероятных трансплантат-ассоциированных рисков.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sevilla J., Fernández-Plaza S., Diaz M.A., Madero L.; Paediatric Disease Working Party of the EBMT. Hematopoietic transplantation for bone marrow failure syndromes and thalassemia. *Bone Marrow Transplant* 2005;35 Suppl 1:S17–21. doi: 10.1038/sj.bmt.1704838.
- Storb R., Blume K.G., O'Donnell M.R., Chauncey T., Forman S.J., Deeg H.J., Hu W.W., Appelbaum F.R., Doney K., Flowers M.E., Sanders J., Leisenring W. Cyclophosphamide and antithymocyte globulin to condition patients with aplastic anemia for allogeneic marrow transplantation: the experience in four centers. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001;7(1):39–44. doi: 10.1053/bbmt.2001.v7.pm11215697.
- Zhou J., Fu Y.W., Liang L.J., Wang Q., Han L.J., Zu Y.L., Zhang Y., Zhu X.H., Yu F.K., Fang B.J., Wei X.D., Song Y.P. A comparative study of unrelated donor and matched-sibling donor allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with acquired severe aplastic anemia. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2016;55(12):927–31. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2016.12.004.
- Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С., Моисеев И.С. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей: настоящее, проблемы, перспективы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2015;2(2):28–42. doi: 10.17650/2311-1267-2015-2-2-28-42. [Afanasyev B.V., Zubarovskaya L.S., Moiseev I.S. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: now, problems and prospects. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2015;2(2):28–42. (In Russ.)].
- Passweg J.R., Baldomero H., Bader P., Basak G.W., Bonini C., Duarte R., Dufour C., Kruger N., Kuball J., Lankester A., Montoto S., Nagler A., Snowden J.A., Styczynski J., Mohty M.; European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). 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, Mar 14.
- Slatter M.A., Boztug H., Pötschger U., Sykora K.W., Lankester A., Yaniv I., Sedlacek P., Glogova E., Vey P., Gennery A.R., Peters C.; EBMT Inborn Errors and Paediatric Diseases Working Parties. Treosulfan-based conditioning regimens for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in children with non-malignant diseases. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(12):1536–41. doi: 10.1038/bmt.2015.171.
- Faraci M., Giardino S., Bagnasco F., Morreale G., Terranova M.P., Di Martino D., Lanino E. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in congenital disorders: A single-center experience. *Pediatr Transplant* 2017;21(6). doi: 10.1111/petr.12997.
- Sebastian Schäfer H., Finke J. Mismatched unrelated alternative donors for hematological malignancies. *Semin Hematol* 2016;53(2):77–81. doi: 10.1053/j.seminhematol.2016.01.009.
- Алянский А.Л., Макаренко О.А., Иванова Н.Е., Головачева А.А., Кузьмич Е.В., Кучер М.В., Бабенко Е.В., Эстрина М.А., Витришчак А.А., Паина О.В., Петрова А.Л., Певцов Д.Э., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Развитие регистра неродственных доноров костного мозга в Российской Федерации: опыт НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2016;3(2):68–74. doi: 10.17650/2311-1267-2016-3-2-68-74. [Alyanskiy A.L., Makarenko O.A., Ivanova N.E., Golovacheva A.A., Kuzmich E.V., Kucher M.V., Babenko E.V., Estrina M.A., Vitrishchak A.A., Paina O.V., Petrova A.L., Pevtsov D.E., Zubarovskaya L.S., Afanasyev B.V. Development of donor bone marrow registry in Russian Federation: experience of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2015;2(2):28–42. (In Russ.)].
- Passweg J.R., Baldomero H., Peters C., Gaspar H.B., Cesaro S., Dreger P., Duarte R.F., Falkenburg J.H., Farge-Bancel D., Gennery A., Halter J., Kröger N., Lanza F., Marsh J., Mohty M., Sureda A., Velardi A., Madrigal A.; European Society for Blood and Marrow Transplantation EBMT. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2014;49(6):744–50. doi: 10.1038/bmt.2014.55.
- Lown R.N., Shaw B.E. Beating the odds: factors implicated in the speed and availability of unrelated haematopoietic cell donor provision. *Bone Marrow Transplant* 2013;48(2):210–9. doi: 10.1038/bmt.2012.54.



12. Focken L.M., Green A., Hurley C.K., Marry E., Wiegand T., Oudshoorn M.; Donor Registries Working Group of the World Marrow Donor Association (WMDA). Monitoring the international use of unrelated donors for transplantation: the WMDA annual reports. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45(5):811–8. doi: 10.1038/bmt.2010.9.
13. Andreani M., Testi M., Lucarelli G. Mixed chimerism in haemoglobinopathies: from risk of graft rejection to immune tolerance. *Tissue Antigens* 2014;83(3):137–46. doi: 10.1111/tan.12313.
14. Krishnamurti L., Kharbanda S., Biernacki M.A., Zhang W., Baker K.S., Wagner J.E., Wu C.J. Stable long-term donor engraftment following reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for sickle cell disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14(11):1270–8. doi: 10.1016/j.bbmt.2008.08.016.
15. Petz L.D., Gragert L. Cord Blood: Biology, Transplantation, Banking, and Regulation. The underutilization of cord blood transplantation: extent of the problem, causes, and methods improvement. Vol. 1. AABB Press; 2011. Pp. 557–84.
16. Horwitz M.E., Barrett A.J., Brown M.R., Carter C.S., Childs R., Gallin J.I., Holland S.M., Linton G.F., Miller J.A., Leitman S.F., Read E.J., Malech H.L. Treatment of chronic granulomatous disease with nonmyeloablative conditioning and a T-cell-depleted hematopoietic allograft. *N Engl J Med* 2001;344(12):881–8. doi: 10.1056/NEJM200103223441203.
17. Segal B.H., Veys P., Malech H., Cowan M.J. Chronic granulomatous disease: lessons from a rare disorder. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(1 Suppl):S123–S131. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.09.008.
18. Arranz R., Conde E., Rodriguez-Salvanes F., Pajuelo F.J., Cabrera R., Sanz M.A., Petit J., Bueno J., Maldonado J., Odriozola J., Conde J.G., Brunet S., Carreras E., Iriondo A., Fernández-Rañada JM, Marín P; Subcomité de Aplasia Medular del Grupo Español de Trasplante Hemopoyético. CsA-based post-graft immunosuppression: the main factor for improving outcome of allografted patients with acquired aplastic anemia. A retrospective survey by the Spanish Group of Hematopoietic Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002;29(3):205–11. doi: 10.1038/sj.bmt.1703349.
19. European Federation for Immunogenetics STANDARDS FOR HISTOCOMPATIBILITY & IMMUNOGENETICS TESTING Version 7.0 Accepted by the Standards and Quality Assurance Committee on 30<sup>th</sup> May 2017. Accepted by the EFI Executive Committee on 22<sup>nd</sup> October 2017. Effective from January 1<sup>st</sup> 2018:29–31.
20. Glucksberg H., Storb R., Fefer A., Buckner C.D., Neiman P.E., Clift R.A., Lerner K.G., Thomas E.D. Clinical manifestations of graft-vs-host disease in human recipients of marrow from HLA-matched sibling donors. *Transplantation* 1974;18(4):295–304. PMID: 4153799.
21. Weisdorf D.J., Nelson G., Lee S.J., Haagenson M., Spellman S., Antin J.H., Bolwell B., Cahn J.Y., Cervantes F., Copelan E., Gale R., Gratwohl A., Khoury H.J., McCarthy P., Marks D.I., Szer J., Woolfrey A., Cortes-Franco J., Horowitz M.M., Arora M.; Chronic Leukemia Working Committee. Sibling versus unrelated donor allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myelogenous leukemia: refined HLA matching reveals more graft-versus-host disease but not less relapse. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(11):1475–8. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.06.016.
22. Kanda J. Effect of HLA mismatch on acute graft-versus-host disease. *Int J Hematol* 2013;98(3):300–8. doi: 10.1007/s12185-013-1405-x.
23. Petersdorf E.W., Malkki M., Hsu K., Cesbron A., Dickinson A., Dubois V., Fleischhauer K., Kawase T., Madrigal A., Morishima Y., Shaw B., Spellman S., Spierings E., Stern M., Tiercy J.M., Velardi A., Gooley T.; International Histocompatibility Working Group in Hematopoietic Cell Transplantation. 16th IHIW: International Histocompatibility Working Group in Hematopoietic Cell Transplantation. *Int J Immunogenet* 2013;40(1):2–10. doi: 10.1111/iji.12022.
24. Yagasaki H., Kojima S., Yabe H., Kato K., Kigasawa H., Sakamaki H., Tsuchida M., Kato S., Kawase T., Morishima Y., Kodera Y.; Japan Marrow Donor Program. Acceptable HLA-mismatching in unrelated donor bone marrow transplantation for patients with acquired severe aplastic anemia. *Blood* 2011;118(11):3186–90. doi: 10.1182/blood-2011-04-349316.
25. Kim Y.H., Faaij C.M., van Halteren A.G., Schrama E., de Jong T.A., Schøller J., Egeler R.M., Pavel S., Vyth-Dreese F.A., van Tol M.J., Goulmy E., Spierings E. In situ detection of HY-specific T cells in acute graft-versus-host disease-affected male skin after sex-mismatched stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18(3):381–7. doi: 10.1016/j.bbmt.2011.10.038.
26. Spierings E., Kim Y.H., Hendriks M., Borst E., Sergeant R., Canossi A., Oudshoorn M., Loiseau P., Dolstra H., Markiewicz M., Leffell M.S., Pereira N., Kircher B., Turpeinen H., Eliaou J.F., Gervais T., Laurin D., Enczmann J., Martinetti M., Thomson J., Oguz F., Santarone S., Partanen J., Siekiera U., Alessandrino E.P., Kalayoglu S., Brand R., Goulmy E. 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.
27. Cox-Brinkman J., Boelens J.J., Wraith J.E., O'meara A., Veys P., Wijburg F.A., Wulffraat N., Wynn R.F. Haematopoietic cell transplantation (HCT) in combination with enzyme replacement therapy (ERT) in patients with Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2006;38(1):17–21. doi: 10.1038/sj.bmt.1705401.
28. Peffault de Latour R., Porcher R., Dalle J.H., Aljurf M., Korthof E.T., Svahn J., Willemze R., Barrenetxea C., Mialou V., Soulier J., Ayas M., Oneto R., Bacigalupo A., Marsh J.C., Peters C., Socie G., Dufour C.; FA Committee of the Severe Aplastic Anemia Working Party; Pediatric Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia: the European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. *Blood* 2013;122(26):4279–86. doi: 10.1182/blood-2013-01-479733.
29. Rockstroh A., Al-Ali H.K., Lange T., Pönisch W., Krahel R., Cross M., Behre G., Niederwieser D., Pfrepper C. Comparable outcome after single-antigen-mismatched versus matched unrelated donor haematopoietic cell transplantation. *Cancer Res Clin Oncol* 2015;141(12):2193–203. doi: 10.1007/s00432-015-2003-5.

Статья поступила в редакцию: 25.10.2018. Принята в печать: 12.11.2018.

Article was received by the editorial staff: 25.10.2018. Accepted for publication: 12.11.2018.