

Влияние степени совместимости HLA-генотипа пациента и донора на результат аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Ю.И. Дудина¹, М.А. Логинова^{1,2}, Д.Н. Смирнова¹, О.А. Махова¹, И.П. Обухов¹,
Н.А. Морозова¹, Н.В. Онучина¹, Н.В. Минаева¹, Н.А. Зорина¹, М.В. Лагунова¹,
М.Н. Хоробрых¹, И.В. Парамонов¹

¹ Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России

610027, г. Киров, ул. Красноармейская, 72

² Вятский государственный университет

610000, г. Киров, ул. Московская, 36

Резюме

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) – один из эффективных методов лечения заболеваний системы крови. Высокая точность подбора пар донор–реципиент по генам системы HLA снижает риск развития осложнений после алло-ТГСК. Современные методы типирования позволяют проводить исследования HLA-локусов не только в высоком, но и в аллельном разрешении. Цель исследования – оценить влияние совместимости по пяти HLA-локусам в аллельном разрешении и несоответствий по локусу HLA-DPB1 пар донор–реципиент на исход аллогенной неродственной ТГСК. **Материал и методы.** В работу включены 38 пар донор–реципиент, перед проведением ТГСК HLA-типирование по локусам HLA-A, -B, -C, -DQB1, -DRB1 проводили в высоком разрешении. Ретроспективно все обследованные пары донор–реципиент типировали по технологии NGS в аллельном разрешении с использованием набора реагентов AllType NGS II Loci Amplification Kit (One Lambda, США) и NGSgo-MX11-3 (GenDX, Нидерланды). Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения StatTech 4.8.3 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Для классификации вида HLA-DPB1 несоответствия применяли калькулятор DPB1 T-cell Epitope (TCE) Algorithm v2.0. **Результаты и их обсуждение.** При оценке общей трехлетней выживаемости для реципиентов, совместимых с донорами 10/10 в аллельном разрешении и менее 10/10, не выявлено статистически значимых различий ($p = 0,912$). Несовпадение по HLA-DPB1 в соответствии с классификацией не оказалось статистически значимого влияния на общую трехлетнюю выживаемость ($p = 0,589$). В результате анализа установлено, что шансы развития хронической реакции «трансплантат против хозяина» у реципиентов с TCE-недопустимым несоответствием выше ($p = 0,045$) по сравнению с реципиентами, для которых донор не совместим с TCE-допустимым несоответствием либо полностью совместим. **Заключение.** Непермиссивное несоответствие по HLA-DPB1 в парах донор–реципиент является одним из предикторов развития хронической реакции «трансплантат против хозяина» у реципиентов. Полученная методом бинарной логистической регрессии модель имеет хорошую дискриминационную способность (площадь по ROC-кривой 0,713, 95%-й доверительный интервал 0,513–0,912).

Ключевые слова: гемопоэтические стволовые клетки, HLA-совместимость в аллельном разрешении, локус HLA-DPB1.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Дудина Ю.И., e-mail: dudina@niigpk.ru

Для цитирования. Дудина Ю.И., Логинова М.А., Смирнова Д.Н., Махова О.А., Обухов И.П., Морозова Н.А., Онучина Н.В., Минаева Н.В., Зорина Н.А., Лагунова М.В., Хоробрых М.Н., Парамонов И.В. Влияние степени совместимости HLA-генотипа пациента и донора на результат аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(6):175–183. doi: 10.18699/SSMJ20250616

The influence of the degree of compatibility of the patient and donor HLA genotype on the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

J.I. Dudina¹, M.A. Loginova^{1,2}, D.N. Smirnova¹, O.A. Makhova¹, I.P. Obukhov¹,
N.A. Morozova¹, N.V. Onuchina¹, N.V. Minaeva¹, N.A. Zorina¹, M.V. Lagunova¹,
M.N. Khorobrykh¹, I.V. Paramonov¹

¹ Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of FMBA of Russia
610027, Kirov, Krasnoarmeyskaya st., 72

² Vyatka State University
610000, Kirov, Moskovskaya st., 36

Abstract

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is one of the effective methods for treating hematological diseases. High accuracy of donor-recipient pair selection based on HLA-system reduces the risk of complications after allo-HSCT. Modern typing methods allow us to study HLA loci not only in high, but also in allelic resolution. The aim of the study was to evaluate the effect of compatibility at five HLA loci in allelic resolution and mismatches at the HLA-DPB1 locus of donor-recipient pairs on the outcome of allogeneic unrelated HSCT. Material and methods. The work included 38 donor-recipient pairs; before HSCT, HLA-typing at the HLA-A, -B, -C, -DQB1, -DRB1 loci was performed in high resolution. Retrospectively, all studied donor-recipient pairs were typed by NGS technology at allelic resolution using the AllType NGS II Loci Amplification Kit (One Lambda, USA) and NGSgo-MX11-3 (GenDX, Netherlands). Statistical data processing was performed using StatTech 4.8.3 software (developer – StatTech LLC, Russia). The DPB1 T-cell Epitope (TCE) Algorithm v2.0 calculator was used to classify the type of HLA-DPB1 mismatch. Results and discussion. When assessing the overall three-year survival for recipients compatible with donors 10/10 at allelic resolution and less than 10/10, no statistically significant differences were found ($p = 0.912$). Mismatch in HLA-DPB1 according to the classification did not have a statistically significant effect on the overall three-year survival ($p = 0.589$). The analysis revealed that the odds of developing chronic graft-versus-host disease in recipients with TCE-incompatible mismatch were higher ($p = 0.045$) compared with recipients whose donor was incompatible with TCE-compatible mismatch or fully compatible. Conclusion. Non-permissive HLA-DPB1 mismatch in donor-recipient pairs is one of the predictors of the development of chronic graft-versus-host disease in recipients. The model obtained by binary logistic regression had good discriminatory ability (area under the ROC curve 0.713; 95 % confidence interval 0.513–0.912).

Key words: hematopoietic stem cells, HLA-compatibility in allelic resolution, *HLA-DPB1* locus.

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

Corresponding author. Dudina J.I., e-mail: dudina@niigpk.ru

Citation. Dudina J.I., Loginova M.A., Smirnova D.N., Makhova O.A., Obukhov I.P., Morozova N.A., Onuchina N.V., Minaeva N.V., Zorina N.A., Lagunova M.V., Khorobrykh M.N., Paramonov I.V. The influence of the degree of compatibility of the patient and donor HLA genotype on the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(6):175–183. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250616

Введение

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является одним из наиболее эффективных методов лечения приобретенных и врожденных заболеваний системы крови [1]. Высокая точность подбора пар донор–реципиент по генам системы HLA снижает риск развития осложнений после алло-ТГСК, поэтому при отсутствии у пациента HLA-идентичного родственного донора необходимо

дим поиск неродственного донора, совместимого по HLA-системе [2, 3].

Согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 29 июля 2022 г. № 519н, минимальным требованием для типирования неродственного донора является исследование генов *HLA-A*, *-B*, *-C* и *-DRB1*, *-DQB1* в высоком разрешении. При этом для снижения риска тяжелых осложнений после трансплантации от неродственного донора по решению консилиума врачей-специалистов

может выполняться HLA-типирование пациента и неродственного донора по дополнительным локусам (*HLA-DRB3/4/5*, *-DQA1*, *-DPB1* и др.) и в более высоком (аллельном) уровне разрешения [4]. HLA-типирование на уровне 4-го поля, т.е. в аллельном разрешении, позволяет определить конкретную аллель *HLA*-гена с нуклеотидными заменами не только в кодирующих, но и в некодирующих регионах гена *HLA* [5]. На сегодняшний день имеются исследования, в которых предпринимались попытки установить клиническую значимость совместимости по генам *HLA-A*, *-B*, *-C* и *-DRB1*, *-DQB1* в аллельном разрешении [6, 7].

Влияние остальных генов *HLA* (*HLA-DRB3/4/5*, *-DQA1*, *-DPB1* и др.) на возникновение осложнений неоднозначно, особенно актуально изучение совместимости по локусу *HLA-DPB1*. Слабое неравновесное сцепление локуса *HLA-DPB1* с другими генами HLA-системы приводит к тому, что до 80 % неродственных алло-ТГСК про-

водится при несовместимости по данному локусу [8–10]. Все аллели локуса *HLA-DPB1* подразделяются на аллели со слабой, средней и сильной иммуногенностью. В зависимости от принадлежности аллелей *HLA-DPB1* к одной и той же или разным группам различают пермиссивные (допустимые) и непермиссивные (недопустимые) несовпадения у пар донор–реципиент [11, 12].

Цель исследования – оценить влияние совместимости по пяти HLA-локусам в аллельном разрешении и несоответствий по локусу *HLA-DPB1* пар донор–реципиент на исход аллогенной неродственной ТГСК.

Материал и методы

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом при ФГБУН Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России (КНИИГиПК) (протокол № 9/н от

Условия проведения алло-ТГСК для реципиентов клиники КНИИГиПК

Conditions for allogeneic HSCT for recipients of the Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion

Количество пар донор–реципиент, <i>n</i>	38
Медиана возраста доноров	34 года
Медиана возраста реципиентов	42 года
Возраст реципиента более 50 лет, <i>n</i> (%)	10 (26,3)
Режим кондиционирования, <i>n</i> (%)	Миелоаблативный 4 (10,5) Редуцированной интенсивности 16 (42,1) Немиелоаблативный 18 (47,4)
Профилактика РТПХ, <i>n</i> (%)	Такролимус + миофенолата мофетил + циклофосфан 17 (44,7) Такролимус + миофенолата мофетил 13 (34,2) Такролимус + метотрексат 7 (18,4) Циклофосфан 1 (2,6)
Профилактика РТПХ, <i>n</i> (%)	Такролимус + миофенолата мофетил + циклофосфан 17 (44,7) Такролимус + миофенолата мофетил 13 (34,2) Такролимус + метотрексат 7 (18,4) Циклофосфан 1 (2,6)
AB0-несовместимость в парах донор–реципиент, <i>n</i> (%)	Большая 12 (31,6) Малая 11 (28,9) Смешанная 2 (5,3) Совместимость 13 (34,2)
Совместимость по полу в парах донор–реципиент, <i>n</i> (%)	Мужчина–реципиент / женщина–донор 3 (7,9) Женщина–реципиент / мужчина–донор 17 (44,7) Совместимы по полу 18 (47,4)
Источник трансплантата, <i>n</i> (%)	Гемопоэтические стволовые клетки 36 (94,7) Костный мозг 2 (5,3)

Примечание. РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина».

19.05.2025).

В исследование включено 38 реципиентов клиники КНИИГиПК, которым проведена алло-ТГСК в период с марта 2016 г. по апрель 2024 г. Из них 36,8 % ($n = 14$) – мужчины, 63,2 % ($n = 24$) – женщины. Возраст пациентов к окончанию исследования составлял от 11 до 64 доноров – от 21 до 47 лет (таблица). Распределение пациентов в зависимости от диагноза основного заболевания следующее: острый миелоидный лейкоз – 52,6 % ($n = 20$); острый лимфобластный лейкоз – 13,2 % ($n = 5$), рефрактерная анемия с избыtkом бластов – 10,5 % ($n = 4$), хронический миелоидный лейкоз – 5,3 % ($n = 2$), хронический лимфоцитарный лейкоз – 5,3 % ($n = 2$), хронический миеломоноцитарный лейкоз – 2,6 % ($n = 1$), неходжкинская лимфома – 2,6 % ($n = 1$), первичный миелофиброз – 2,6 % ($n = 1$), лимфома Ходжкина – 2,6 % ($n = 1$), идиопатическая апластическая анемия – 2,6 % ($n = 1$). Условия проведения алло-ТГСК представлены в таблице.

Препараты ДНК для проведения HLA-типирования получали из образцов цельной крови (антикоагулянт – ЭДТА) методом сепарации на магнитных частицах с использованием набора реагентов MagNA Pure Compact Nucleic Acid Isolation Kit I (Roche, Швейцария) или методом колоночной фильтрации с помощью наборов реагентов QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN, ФРГ) и автоматической станции выделения препаратов нуклеиновых кислот и белков QIAcube (QIAGEN). Концентрацию и показатель чистоты выделенных препаратов ДНК определяли на спектрофотометре Infinite 200 (TECAN, Швейцария).

Изначально HLA-типирование пар донор–реципиент по локусам *HLA-A*, *-B*, *-C* и *-DRB1*, *-DQB1* в высоком разрешении проводили по технологии SBT с использованием набора реагентов PROTRANS S4, S3 (Protrans, ФРГ) (первичное типирование) и технологии NGS с помощью наборов реагентов VariFind™ HLA Solution (ООО «ПАР-СЕК ЛАБ», Россия) (подтверждающее типирование). Ретроспективно типирование пар донор–реципиент выполнено по локусам *HLA-A*, *-B*, *-C* и *-DRB1*, *-DQB1*, *-DPB1* в аллельном разрешении с использованием наборов реагентов AllType NGS II Loci Amplification Kit (One Lambda, США) и NGSSgo-MX11-3 (GenDX, Нидерланды).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения StatTech 4.8.3 (ООО «Статтех», Россия). Оценка функции выживаемости проведена по методу Каплана – Мейера. Различия кривых общей выживаемости оценены с помощью теста отношения правдоподобия. В качестве количе-

ственной меры эффекта при оценке влияния несоответствий по *HLA-DPB1* на развитие острой (oРТПХ) и хронической РТПХ (хрРТПХ) рассчитано отношение шансов (ОШ) с 95%-м доверительным интервалом (95 % ДИ), прогностическая модель разработана методом бинарной логистической регрессии. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для классификации вида *HLA-DPB1* несоответствия применяли калькулятор DPB1 T-cell Epitope (TCE) Algorithm v2.0 [11].

Результаты и их обсуждение

Подбор пар реципиент–донор перед алло-ТГСК выполняли по пяти HLA-локусам (*HLA-A*, *-B*, *-C*, *-DRB1*, *-DQB1*) в высоком разрешении, все 38 пар были совместимы 10/10. После ретроспективного типирования в аллельном разрешении 11 пар (28,9 %) оказались совместимы менее 10/10: 8 (72,7 %) пар со степенью совместимости 9/10 и 3 (27,3 %) пары – 8/10. Из них по локусу *HLA-DRB1* несовместимы 5 (45,4 %) пар, по *HLA-C* – 1 (9,1 %), *HLA-B* – 1 (9,1 %), *HLA-DQB1* – 1 (9,1 %), *HLA-B* и *HLA-DRB1* – 2 (18,2 %), *HLA-C* и *HLA-DRB1* – 1 (9,1 %) пары.

Кривые общей трехлетней выживаемости для пациентов, совместимых с донором 10/10 и менее 10/10 в аллельном разрешении, представлены на рис. 1. Общая выживаемость определена как период в месяцах между датой алло-ТГСК и летального исхода от любой причины. В группу для определения общей трехлетней выживаемости вошли реципиенты, период наблюдения которых составил не менее трех лет ($n = 30$). При сравнении кривых общей трехлетней выживаемости статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,912$).

Инфекции являются частым осложнением после алло-ТГСК и связаны с высоким риском летальных исходов [13]. Смертность от инфекционных осложнений в исследуемой когорте ($n = 16$) соответствует 50,0 % ($n = 8$). Кроме инфекционных осложнений, причинами летального исхода после алло-ТГСК являлись рецидив (18,8 %, $n = 3$) и РТПХ (31,2 %, $n = 5$). При анализе причин летального исхода реципиентов ($n = 16$) выявлено, что 45,4 % ($n = 5$) из группы совместимости 10/10 умерли от инфекционных осложнений, 27,3 % ($n = 3$) – от рецидива и 27,3 % ($n = 3$) от РТПХ, из группы совместимости менее 10/10 – соответственно 60,0 % ($n = 3$), 0 и 40,0 % ($n = 2$).

В настоящее время имеются данные, согласно которым существенное влияние на риск возникновения инфекций оказывает алло-ТГСК от частично совместимого донора в высоком раз-

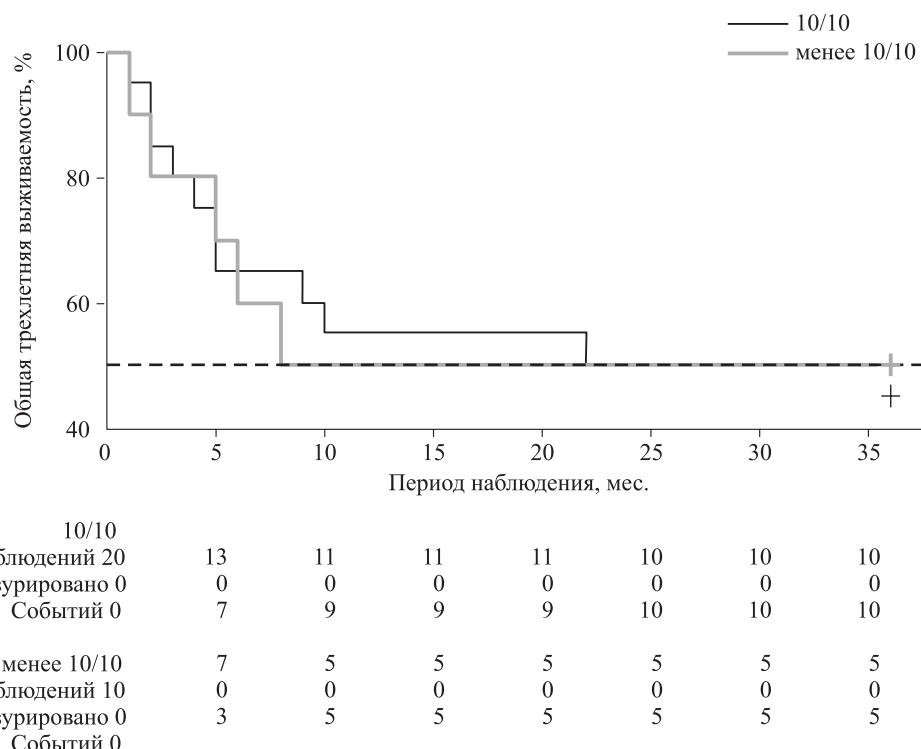


Рис. 1. Кривые общей трехлетней выживаемости в зависимости от совместимости в аллельном разрешении по пяти локусам

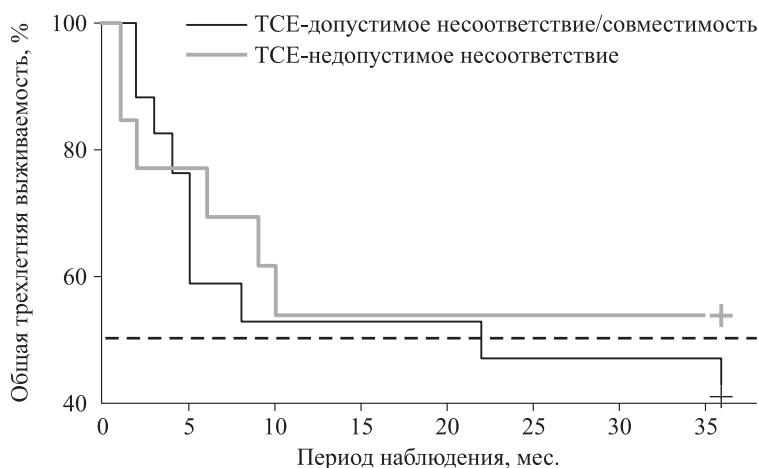
Fig. 1. Overall three-year survival curves depending on compatibility at allelic resolution for five loci

решении [13]. J. Chang et al. доказали, что показатели смертности от инфекций сопряжены с гапло-ТГСК [14]. Однако не имеется никакой информации о причинах смерти реципиентов, совместимых с донором менее 10/10 в аллельном разрешении. Это может приводить к расхождению данных у исследователей при оценке общей выживаемости в больших выборках пар донор–реципиент.

Одним из важных направлений является изучение влияния совместимости по локусу *HLA-DPB1* на исход алло-ТГСК. Так, согласно руководству от Национальной программы донорства костного мозга (National Marrow Donor Program, NMDP) и Центра международных исследований в области трансплантации гемопоэтических клеток стволовых клеток крови и костного мозга (Center for International Blood and Marrow Transplant Research, CIBMTR), типирование должно проводиться не только по генам *HLA-A*, *-B*, *-C*, *-DRB1*, *-DQB1*, но и по гену *HLA-DPB1* [15]. Установлено, что ТСЕ-недопустимое несоответствие в паре донор–реципиент может оказывать влияние на исход алло-ТГСК. По данным K. Fleischhauer et al., непермиссивные несоответствия ассоциированы с повышением риска общей смертности в течение пяти лет с и тяжелой оРТПХ [16]. Однако

эти данные не согласуются с результатами некоторых исследований [10, 17].

Полученные результаты типирования по *HLA-DPB1* у 38 пар донор–реципиент позволили классифицировать несовпадения *HLA-DPB1* с помощью ТСЕ-алгоритма. Подсчет общей трехлетней выживаемости в зависимости от ТСЕ-несоответствия осуществляли для 30 пар донор–реципиент. Из них 13,3 % ($n = 4$) совместимы, 43,3 % ($n = 13$) имеют ТСЕ-допустимое несоответствие и 43,3 % ($n = 13$) – ТСЕ-недопустимое соответствие. Поскольку ТСЕ-допустимое несоответствие не оказывает негативного влияния на исход алло-ТГСК, совместимые пары по *HLA-DPB1* и пары, имеющие допустимое несоответствие, объединены в одну группу. Вторая группа состоит из пар донор–реципиент с ТСЕ-недопустимым несоответствием. В результате сравнения кривых выживаемости, представленных на рис. 2, статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,589$). Однако при анализе показано, что медиана срока выживаемости в группе с ТСЕ-недопустимым несоответствием не была достигнута, тогда как в группе с ТСЕ-допустимым несоответствием или совместимостью медиана срока выживаемости составила 22 месяца. Полученный результат может быть обусловлен неболь-



TCE-допустимо несоответствие/совместимость								
Наблюдений	17	10	9	9	9	8	8	8
Цензурировано	0	0	0	0	0	0	0	0
Событий	0	7	8	8	8	9	9	9
Событий 17								
TCE-недопустимое несоответствие		10	5	7	7	7	7	7
Наблюдений	13	0	0	0	0	0	0	0
Цензурировано	0	3	5	6	6	6	6	6
Событий 13								

Рис. 2. Кривые общей трехлетней выживаемости в зависимости от TCE-несоответствия

Fig. 2. Overall three-year survival curves depending on TCE mismatch

шим процентом смертности от РТПХ (31,2 %, $n = 5$) в сравнении с частотой летальных исходов от других причин.

Поскольку из 38 реципиентов у 20 (52,6 %) выявлена оРТПХ 2–4-й степени, наличие которой не связано с непермиссивными несоответствиями (ОШ 3,178; 95 % ДИ 0,819 – 12,337), нами проведен анализ в отношении хрРТП, показавший следующее: при ТСЕ-допустимом несоответствии/совместимости она развилась в 42,9 % случаев, при ТСЕ-недопустимом несоответствии – в 83,33 % (рис. 3). Зависимость развития хрРТПХ от ТСЕ-несоответствия проанализирована у 26 пациентов. Из них у 61,53 % ($n = 16$) развилась хрРТПХ в течение периода наблюдения. Непермиссивные несоответствия имели 46,2 % ($n = 12$), пермиссивные – 53,8 % ($n = 14$). Начальной точкой наблюдения является 100 дней после алло-ТГСК, конечная точка определена для каждого выжившего пациента, исходя из срока его наблюдения (максимальная конечная точка достигла трех лет). В анализ включены умершие пациенты, у которых наблюдалась хрРТПХ (15,4 %, $n = 4$). В ходе исследования установлено, что шансы развития хрРТПХ у реципиентов в группе пар с ТСЕ-недопустимым несоответствием были выше в 6,7 раза по сравнению с реципиентами, для которых донор не совместим с ТСЕ-допустимым несоответствием либо совместим ($p = 0,045$; 95 % ДИ 1,047–42,431).

Вероятность развития хрРТПХ у пациентов в зависимости от классификации сочетаний аллелей по *HLA-DPB1* оценена с помощью построения прогностической модели методом бинарной логистической регрессии. Модель, в которой за предиктор развития хрРТПХ принято ТСЕ-недопустимое несоответствие, имеет статистически значимые различия по сравнению с моделью без данного предиктора ($p = 0,030$). Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100 \%,$$

$$z = -0,288 + 1,897 X_{\text{TCE-недоп. несоот.}}$$

где P – оценка вероятности развития хрРТПХ; z – значение логистической функции, $X_{\text{TCE-недоп. несоот.}}$ – ТСЕ-несоответствие (0 – ТСЕ-допустимое несоответствие/совместимость, 1 – ТСЕ-недопустимое несоответствие). При оценке производительности регрессионной модели в результате ROC-анализа получена кривая, площадь под которой составила 0,713 (95 % ДИ 0,513–0,912) (рис. 4, а). При значении вероятности $p = 0,833$, с учетом индекса Юдена, чувствительность модели составила 62,5 %, специфичность – 80,0 % (рис. 4, б). Таким образом, непермиссивное несоответствие в парах донор–реципиент – один из возможных предикторов развития хрРТПХ у пациентов. По данным M.E. Flowers et al., к другим факторам риска ее возникновения, помимо различий по системе HLA, относятся предшествующая оРТПХ,

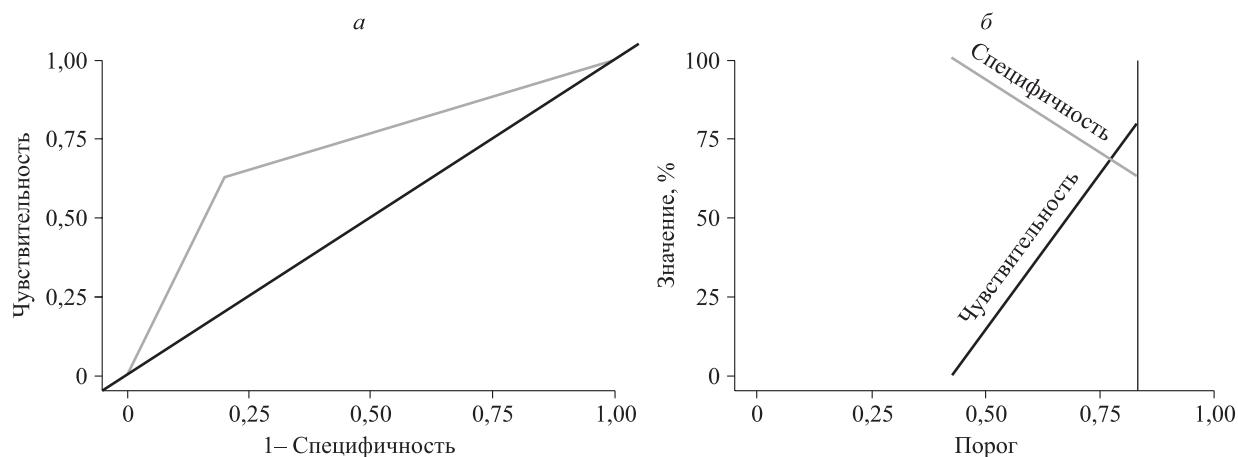


Рис. 3. ROC-кривая, отражающая производительность модели (а) и значение вероятности развития хрРТПХ в парах донор–реципиент с непермиссивным несоответствием по локусу HLA-DPB1 при максимальном значении индекса Юдена (б)

Fig. 3. ROC curve reflecting the performance of the model (a) and probability value of developing cGVHD in donor-recipient pairs with non-permissive mismatch at the HLA-DPB1 locus at the maximum value of the Youden index (б)

интенсивность режима кондиционирования, возраст донора и реципиента, трансплантация периферических стволовых клеток, алло-ТГСК от неродственных доноров, а также от доноров женского пола, если реципиент мужского пола [18].

Заключение

При сравнении общей трехлетней выживаемости для реципиентов, которым выполнена алло-ТГСК от полностью совместимых доноров по пяти локусам в аллельном разрешении и частично совместимых (менее 10/10), статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,912$). Несовпадение донора и реципиента по HLA-DPB1 в соответствии с классификацией не оказалось статистически значимого влияния на общую трехлетнюю выживаемость ($p = 0,589$). Однако непермиссивное несоответствие по HLA-DPB1 в парах донор–реципиент является одним из предикторов развития хрРТПХ у реципиентов. По значению площади под ROC-кривой (AUC) полученная прогностическая модель имеет хорошую дискриминационную способность ($AUC = 0,713$; 95 % ДИ 0,513–0,912). В связи с тем, что ТСЕ-недопустимое несоответствие в парах донор–реципиент является одним из возможных предикторов развития хрРТПХ у пациентов, рекомендуется подбор доноров, совместимых по HLA-DPB1 или несовместимых по ТСЕ-допустимому несоответствию.

Дальнейшие исследования целесообразно направить на изучение частот причин летального исхода пациентов при разной степени совместимости в парах с последующим расчетом бессобойной выживаемости.

Список литературы / References

1. Passweg J.R., Baldomero H., Bader P., Vasak G.W., Bonini C., Duarte R., Dufour C., Kröger N., Kuball J., Lankester A., ... 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;53(9):1139–1148. doi: 10.1038/s41409-018-0153-1
2. Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С., Алянский А.Л., Паина О.В., Боровкова А.С., Кузьмич Е.В., Быкова Т.А., Деев Р.В., Исаев А.А. Выбор донора при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Рос. ж. дет. гематол. и онкол.* 2016;3(3):30–36. doi: 10.15789/1563-0625-HDI-2182
- Afanas'ev B.V., Zubarovskaja L.S., Aljanskij A.L., Paina O.V., Borovkova A.S., Kuzmich E.V., Bykova T.A., Deev R.V., Isaev A.A. Selection of donor of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Rossijskiy zhurnal detskoj hematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2016;3(3):30–36. [In Russian]. doi: 10.15789/1563-0625-HDI-2182

3. Савченко В.Г. Программное лечение заболеваний системы крови. М.: Практика, 2012. 1056 с.
- Savchenko V.G. Software treatment of blood system diseases. Moskow: Praktika, 2012. 1056 p. [In Russian].
4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 519-н от 29.07.2022 г. «Об утверждении Порядка проведения медицинского обследования донора, давшего письменное информированное добровольное согласие на изъятие своих органов и (или) тканей для трансплантации». Режим доступа: clck.ru/3PtqNa
- Order of the Ministry of Health of Russian Federation № 519-n of 29.07.2022 g. «On approval of the Procedure for conducting a medical examination of a donor who has given written informed voluntary consent to the removal of his organs and (or) tissues for transplantation». [In Russian]. Available at: clck.ru/3PtqNa
5. Marsh S.G., Albert E.D., Bodmer W.F., Bontrop R.E., Dupont B., Erlich H.A., Fernández-Viña M., Geraghty D.E., Holdsworth R., Hurley C.K., ... Trowsdale J. Nomenclature for factors of the HLA system 2010. *Tissue Antigens*. 2010;75(4):291–455. doi: 10.1111/j.1399-0039.2010.01466.x
6. Mayor N.P., Wang T., Lee S.J., Kuxhausen M., Vierra-Green C., Barker D.J., Auletta J., Bhatt V.R., Gadalla S.M., Gragert L., ... Marsh S.G.E. Impact of previously unrecognized HLA mismatches using ultra-high resolution typing in unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *J. Clin. Oncol.* 2021;39(21):2397–2409. doi: 10.1200/JCO.20.03643
7. Mayor N.P., Hayhurst J.D., Turner T.R., Szydlo R.M., Shaw B.E., Bultitude W.P., Sayno J.R., Tavarozzi F., Latham K., Anthias C., ... Marsh S.G.E. Recipients receiving better HLA-matched hematopoietic cell transplantation grafts, uncovered by a novel HLA typing method, have superior survival: a retrospective study. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2019;25(3):443–450. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.12.768
8. Zou J., Kongtim P., Oran B., Kosmoliaptis V., Carmazzi Y., Ma J., Li L., Rondon G., Srour S., Copley H.C., ... Cao K. Refined HLA-DPB1 mismatch with molecular algorithms predicts outcomes in hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2022;107(4):844–856. doi: 10.3324/haematol.2021.278993
9. Pidala J., Lee S.J., Ahn K.W., Spellman S., Wang H.L., Aljurf M., Askar M., Dehn J., Fernandez-Viña M., Gratwohl A., ... Anasetti C. Nonpermissive HLA-DPB1 mismatch increases mortality after myeloablative unrelated allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2014;124(16):2596–2606. doi: 10.1182/blood-2014-05-576041
10. Gagne K., Loiseau P., Dubois V., Dufosse F., Perrier P., Dormoy A., Jollet I., Renac V., Masson D., Picard C., ... Cesbron A. 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):232–236. doi: 10.1038/bmt.2014.253
11. DPB1 T-Cell Epitope Algorithm v2.0. [Electronic resource]. Available at: <http://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/dpb.html>.
12. Fleischhauer K., Ahn K.W., Wang H.L., Zito L., Crivello P., Müller C., Verneris M., Shaw B.E., Pidala J., Oudshorn M., Lee S.J., Spellman S.R. Directionality of non-permissive HLA-DPB1 T-cell epitope group mismatches does not improve clinical risk stratification in 8/8 matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(9):1280–1287. doi: 10.1038/bmt.2017.96
13. Ахмедов М.И., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н. Инфекционные осложнения и факторы риска их развития после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. *Гематол. и трансфузиол.* 2022;67(1):90–107. doi: 10.35754/0234-5730-2022-67-1-90-107
- Akhmedov M., Kliasova G., Parovichnikova E.N. Infectious complications and their contributing risk factors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusionology*. 2022;67(1):90–107. [In Russian]. doi: 10.35754/0234-5730-2022-67-1-90-107
14. Chang J., Hsiao M., Blodget E., Akhtari M. Increased risk of 100-day and 1-year infection-related mortality and complications in haploidentical stem cell transplantation. *J. Blood Med.* 2019;10:135–143. doi: 10.2147/JBM.S201073
15. Dehn J., Spellman S., Hurley C.K., Shaw B.E., Barker J.N., Burns L.J., Confer D.L., Eapen M., Fernandez-Vina M., Hartzman R., ... Pidala J. Selection of unrelated donors and cord blood units for hematopoietic cell transplantation: guidelines from the NMDP/CIBMTR. *Blood*. 2019;134(12):924–934. doi: 10.1182/blood.2019001212
16. Fleischhauer K., Shaw B.E., Gooley T., Malkki M., Bardy P., Bignon J.D., Dubois V., Horowitz M.M., Madrigal J.A., Morishima Y., ... International Histocompatibility Working Group in Hematopoietic Cell Transplantation. Effect of T-cell-epitope matching at HLA-DPB1 in recipients of unrelated-donor hematopoietic-cell transplantation: a retrospective study. *Lancet Oncol.* 2012;13(4):366–374. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70004-9
17. Хамаганова Е.Г., Хижинский С.П., Кузьминова Е.П., Абдраимова А.П., Леонов Е.А., Гапонова Т.В., Паровичникова Е.Н. Оптимальное мультилокусное HLA-типирование у потенциальных доноров аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. *Клин. онкогематол.* 2023;16(4):399–406. doi:10.21320/2500-2139-2023-16-4-399-406
- Khamaganova E.G., Khizhinskij S.P., Kuz'minova E.P., Abdraimova A.P., Leonov E.A., Gaponova T.V., Parovichnikova E.N. Optimal multilocus HLA typing in potential allogeneic hematopoietic stem cell donors. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical*

Oncohematology. 2023;16(4):399–406. [In Russian].
doi:10.21320/2500-2139-2023-16-4-399-406

18. Flowers M.E., Inamoto Y., Carpenter P.A., Lee S.J., Kiem H.P., Petersdorf E.W., Pereira S.E., Nash R.A., Mielcarek M., Fero M.L., ... Martin P.J.

Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood.* 2011;117(11):3214–3219. doi:10.1182/blood-2010-08-302109

Сведения об авторах:

Дудина Юлия Игоревна, ORCID: 0009-0008-3107-5634, e-mail: dudina@niigpk.ru
Логинова Мария Александровна, д.б.н., проф., ORCID 0000-0001-7088-3986, e-mail: loginova@niigpk.ru
Смирнова Дарья Николаевна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-0090-1891, e-mail: smirnovad@niigpk.ru
Махова Ольга Александровна, ORCID: 0000-0001-6427-7875, e-mail: mahova@niigpk.ru
Обухов Иван Павлович, ORCID: 0000-0001-8782-6419, e-mail: van-obukhov@yandex.ru
Морозова Надежда Александровна, ORCID: 0009-0009-4827-3888, e-mail: morozovana@niigpk.ru
Онучина Наталья Викторовна, к.б.н., ORCID: 0009-0001-1621-1609, e-mail: onuchinanv@niigpk.ru
Минаева Наталья Викторовна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-8479-3217, e-mail: minaeva@niigpk.ru
Зорина Наталья Александровна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-1948-209X, e-mail: zorina@niigpk.ru
Лагунова Мария Владимировна, ORCID: 0009-0006-3097-5230, e-mail: lagunovamv@niigpk.ru
Хоробрых Марина Николаевна, ORCID: 0000-0003-4836-210X, e-mail: horobryh@niigpk.ru
Парамонов Игорь Владимирович, д.м.н., ORCID: 0000-0002-7205-912X, e-mail: iparamon@gmail.com

Information about the authors:

Julia I. Dudina, ORCID: 0009-0008-3107-5634, e-mail: dudina@niigpk.ru
Maria A. Loginova, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0001-7088-3986,
e-mail: loginova@niigpk.ru
Darya N. Smirnova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-0090-1891,
e-mail: smirnovad@niigpk.ru
Olga A. Makhova, ORCID: 0000-0001-6427-7875, e-mail: mahova@niigpk.ru
Ivan P. Obukhov, ORCID: 0000-0001-8782-6419, e-mail: van-obukhov@yandex.ru
Nadezhda A. Morozova, ORCID: 0009-0009-4827-3888, e-mail: morozovana@niigpk.ru
Natalia V. Onuchina, candidate of biological sciences, ORCID: 0009-0001-1621-1609,
e-mail: onuchinanv@niigpk.ru
Natalia V. Minaeva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-8479-3217, e-mail: minaeva@niigpk.ru
Natalia A. Zorina, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1948-209X, e-mail: zorina@niigpk.ru
Maria V. Lagunova, ORCID: 0009-0006-3097-5230, e-mail: lagunovamv@niigpk.ru
Marina N. Khorobrykh, ORCID: 0000-0003-4836-210X, e-mail: horobryh@niigpk.ru
Igor V. Paramonov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7205-912X, e-mail: iparamon@gmail.com

Поступила в редакцию 20.06.2025

После доработки 21.09.2025

Принята к публикации 28.10.2025

Received 20.06.2025

Revision received 21.09.2025

Accepted 28.10.2025