

# Роль HLA-типування в трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин



Хоменко В. І.

Київський центр трансплантації кісткового мозку, Київ, Україна

e-mail: vikhom@i.ua

## РЕЗЮМЕ

Система людських лейкоцитарних антигенів (HLA) та їх типування використовуються для зіставлення потенційного донора з реципієнтом при трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК). HLA-відповідність між донором і реципієнтом відіграє ключову роль при алогенній ТГСК. Невідповідність генів HLA може привести до відторгнення трансплантату, реакції трансплантату проти хазяїна та зниження виживаності у пацієнтів, які отримали трансплантат як від родинних, так і неродинних донорів. Негативний вплив HLA на результат залежить від загальної кількості невідповідних алелей/локусів та рівня невідповідності (антигенний чи алельний рівень).

Таким чином, остаточний вибір сумісної пари донор-реципієнт має ґрунтуватись на молекулярно-генетичних методах HLA-типування високої роздільної здатності. Серологічні та молекулярно-генетичні методи HLA-типування низької роздільної здатності, які дешевші ніж HLA-типування високої роздільної здатності, доцільно застосовувати для скринінгових досліджень донорів. ТГСК від повністю сумісного донора, підбраного методами HLA-типування високої роздільної здатності, дає кращі результати, ніж від частково сумісного донора. За певних клінічних обставин частково сумісний донор може бути таким же ефективним, як і повністю сумісний. Відбір тако-го донора, враховуючи контраверсійність даних з різних літературних джерел, має ґрунтуватись на власних дослідженнях і досвіді. Створення і розвиток української бази даних донорів ГСК з притаманним для корінного населення HLA-гаплотипом зробить пошук сумісної пари донор-реципієнт більш ефективним і економічно вигідним.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** алогенна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин; людські лейкоцитарні антигени; HLA-типування

Алогенна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) є ефективним методом лікування багатьох злоякісних і незлоякісних захворювань кровотворної системи. Для успішного проведення такої трансплантації необхідно мати гістосумісного родинного або неродинного донора. Заходи по відборі гістосумісних пар донор-реципієнт для алогенної трансплантації включають в себе ретельну оцінку людських лейкоцитарних антигенів (human leucocyte antigens – HLA). Це необхідно для того, щоб мінімізувати негативні імунологічні ефекти, такі як реакція трансплантату проти хазяїна (РТПХ), відторгнення трансплантату та інші післятрансплантаційні ускладнення, які асоційовані з підвищенням пов'язаної з трансплантацією смертності та зниженням загальної виживаності [1-4].

Одним з основних факторів, який сприяв поліпшенню результатів алогенної ТГСК став прогрес, досягнутий у галузі досліджень HLA. Суттєві зміни відбулися не тільки в розробці більш досконалих лабораторних методів для швидкого і точного тканинного типування, але і в значно більш глибокому розумінні HLA-системи, а також впливі HLA-сумісності на виживання та розвиток ускладнень, які пов'язані з алогенною ТГСК. В даний час вважається, що повна HLA-сумісність

(HLA matching) між реципієнтом та донором, яка підтверджена методами тканинного HLA-типування високої розподільної здатності (high-resolution) пов'язана з кращими клінічними результатами [4, 5, 11, 18].

Але сьогодні у світі, як на регіональному, так і глобальному рівні, існує дефіцит HLA-сумісних донорів, який є однією з головних причин, що обмежує доступність для хворих алогенної ТГСК. Розвиток національних та міжнародних реєстрів донорів гемопоетичних стовбурових клітин (ГСК) сприяв суттєвому зростанню кількості алогенних трансплантацій у світі за рахунок використання неродинних донорів-волонтерів. Проте на сучасному етапі розвитку ТГСК зберігається значний розрив між попитом і пропозицією HLA-сумісного донорського матеріалу [6-8, 17], що призводить до збільшення використання гаплідентичних донорів [9, 10]. В зв'язку з цим, наводимо огляд наукових досліджень, які стосуються сучасних можливостей щодо забезпечення алогенної ТГСК гістосумісним донорським матеріалом, а також спроби вирішення проблеми доступності до неї за рахунок використання частково HLA-сумісного донора. Ця інформація буде корисна для України, яка не має значного власного досвіду в частині розвитку алогенної ТГСК від родинних і неродинних донорів.

Сьогодні у світі HLA-типунання проводиться двома методами – серологічним та молекулярно-генетичним. До останнього належать технології SSP (sequence specific primers), SSO (sequence specific oligonucleotides) та SBT (sequence-based typing). Впровадження в клінічну практику HLA-типунання високої роздільної здатності дозволило суттєво покращити виживаність після алогенних ТГСК за рахунок виявлення «прихованих» невідповідностей, які неможливо було виявити серологічним або молекулярно-генетичним методом низької роздільної здатності (low-resolution). Технологія SSP дає можливість виконувати типунання на рівні як низької, так і високої роздільної здатності. Недоліком цієї технології є низька продуктивність. Технологія SSO відрізняється відносно меншою трудомісткістю та високою продуктивністю. В зв'язку з цим, вона більше підходить для формування реєстрів донорів ГСК, оскільки для створення реєстру в інформаційній базі повинні бути накопичені дані про типунання десятків тисяч донорів. Технологія SBT дозволяє провести визначення повної нуклеотидної послідовності (секвенування) ДНК. Вона має найбільшу роздільну здатність, але є й найбільш високовартісною. Застосовується у випадках, коли виникають проблеми з інтерпретацією результатів, отриманих з застосуванням технологій, перерахованих вище [11].

Найбільш важливими HLA-детермінантами є шість «класичних» поліморфних локусів HLA: A, B, C, DRB1, DQB1, DPB1. Сумісність між донором і реципієнтом по шести локусам (12/12) зустрічається досить рідко. Відповідність по п'яти локусам HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 (10/10) протягом останніх років вважається ідеальною. Нинішнім «золотим стандартом» є донор, сумісний по чотирьом алелям HLA-A, -B, -C, -DRB1 (8/8). Це твердження засновано на аналізі та узагальненні результатів багатьох досліджень, проведених Shaw та співавторами [12].

Найкращим донором для алогенної ТГСК є рідинний гістосумісний донор. Серед членів родини існує висока (25 %) ймовірність того, що пацієнт і його сиблінг (брат або сестра) будуть повністю гістоідентичними. З вірогідністю 50 % можна знайти гаплοідентичного родинного донора. Крім того, існує 25 % ймовірність повної невідповідності між сиблінгами [13].

Слід зазначити, що зі збільшенням кількості дітей у сім'ї зростає ймовірність знайти гістосумісного донора серед декількох сиблінгів. Зважаючи на середньостатистичну кількість дітей у сім'ях Північної Америки або Європи менше 25-30 % пацієнтів, які потребують алогенної трансплантації, мають шанс знайти гістосумісного сиблінга [17]. Таким чином, проведення алогенної ТГСК у решти пацієнтів (біля 70 %) залежить від успішного пошуку гістосумісного неродинного донора у національних та міжнародних реєстрах донорів ГСК та банках пуповинної крові. Не дивлячись на те, що у світі кількість донорів-волонтерів ГСК в період з 2002 по 2017 роки стрімко зростала з 8 млн до понад 30 млн, лише орієнтовно для половини хворих вдається знайти гістосумісного неродинного донора [14].

Великі труднощі у визначенні ідеально підходящого донора пов'язані з надзвичайно високим поліморфізмом генів HLA. До того ж більшість донорів ГСК, за даними Всесвітнього реєстру донорів кісткового мозку BMDW (Bone Marrow Donor Worldwide), мають європейське походження. Дослідження, проведені в Європі, говорять про те, що для хворих європейського походження неродинний донор зі ступенем HLA-сумісності 9/10 або 10/10 може бути ідентифікований для 60-80 % пацієнтів, а зі ступенем сумісності 12/12 – приблизно для 40 % хворих. Успішність пошуку для пацієнтів іншого расового та етнічного походження набагато нижча, особливо для тих, які мають змішане походження [15].

Це підтверджують дослідження, які були проведені у Німеччині в Університетській клініці міста Ессен. Відділу трансфузійної медицини клініки в 2011 році вдалось протягом шести тижнів завершити пошук донорів для 94 % німецьких пацієнтів та для 79 % мігрантів з Туреччини. Підходящого донора зі ступенем HLA-сумісності 10/10 вдалось знайти для 70 % німецьких пацієнтів, а для вихідців з Туреччини – лише для 33 % хворих [16].

Таким чином, дефіцит гістосумісних неродинних донорів є однією з головних причин, які обмежують доступність алогенної ТГСК на

світовому та регіональному рівні. Особливо це стосується расових та етнічних меншин, що добре ілюструє робота Bergstrom та співавторів. Дослідження, проведені в США, показали, що вірогідність знайти сумісного донора і реципієнта серед осіб одного расового походження становить менше ніж 1/10000. Наприклад, цей показник становить 1/11000, якщо пошук ведеться серед білого населення. Така ж вірогідність встановлена для корінних американців. Але шанс знайти серед білих донорів сумісного для хворого латиноамериканця в 4 рази менший, ніж для білого, для афроамериканця – в 10 разів менший, а для американців азійського походження – в 20 разів [17].

Такий стан справ привів до логічних запитань: «Чи можливо підвищити доступність до ТГСК за рахунок використання частково HLA-сумісного донора?» та «Якщо так, то які HLA-невідповідності і в яких клінічних ситуаціях можна вважати прийнятними або допустимими?». З метою відповіді на порушені питання ми вирішили проаналізувати сучасний стан наукових досліджень у галузі ТГСК, які стосуються вищевказаного аспекту.

В США Lee та співавторами був проведений ретроспективний аналіз даних 3857 алогенних трансплантацій від неродинних донорів, які були виконані з застосуванням мієлоаблятивних режимів кондиціонування в період з 1988 по 2003 роки. Пари донор-реципієнт були обстежені молекулярно-генетичним методом HLA-типунання високої роздільної здатності по HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1, -DQA1, -DPB1 та -DPA1 алелям. Сумісність пацієнта і донора по HLA-A, -B, -C, і -DRB1 (співпадіння 8/8) була асоційована з більш високою виживаністю хворих. Хоча б одна або дві невідповідності по HLA-A, -B, -C або -DRB1 (співпадіння 7/8 або 6/8) були пов'язані з більш високою летальністю. Однорічна виживаність в першій групі пацієнтів склала 52 %, у другій – 43 %, а у третій – 33 %. Автори прийшли до висновку, що відсутність сумісності по одному локусу HLA-B або HLA-C краще переноситься хворими, ніж невідповідність по HLA-A або HLA-DRB1. Відсутність сумісності по двом і більше локусам загрожує значним ризиком розвитку тяжких ускладнень. Невідповідність по локусам HLA-DPB1 або -DQB1 не була пов'язана з виживанням. Але, якщо були присутні одна або дві невідповідності по локусам HLA-A, -B, -C або -DRB1, то наявність невідповідності по локусу HLA-DQB1 спричиняла додатковий несприятливий вплив на результати ТГСК. Тому при відборі донорів слід віддавати перевагу сумісним по HLA-DQB1, якщо серед кандидатів має місце однакова ступінь невідповідності по іншим локусам [18].

Ступінь сумісності за системою HLA між донором і реципієнтом відіграє надзвичайно важливу роль в ТГСК поряд з такими факторами, як діагноз, стадія захворювання, вік пацієнта, серологічний статус по цитомегаловірусу, здатному спричиняти негативний вплив на перебіг посттрансплантаційного періоду, та іншими [19].

Lee зі співавторами вивчали комбінований вплив на загальну виживаність після ТГСК ряду факторів: ступеня сумісності донора, стадії захворювання та віку пацієнтів. Однорічна виживаність у хворих в ранній стадії захворювання після ТГСК від неродинних донорів зі ступенем HLA-сумісності 8/8, 7/8 та 6/8 становила 63 %, 52 %, та 39 %, а п'ятирічна – 50 %, 39 % і 28 % відповідно. Однорічна виживаність пацієнтів в проміжній стадії захворювання після неродинної трансплантації від донорів з аналогічним ступенем HLA-сумісності становила 48 %, 40 %, та 32 %, а п'ятирічна – 32 %, 27 % і 22 % відповідно. В пізній стадії захворювання після ТГСК від неродинних донорів зі ступенем HLA-сумісності 8/8, 7/8 та 6/8 однорічна виживаність становила 31 %, 29 % та 24 %, а п'ятирічна – 17 %, 15 % і 10 % відповідно. Молоді пацієнти віком до 40 років в ранній стадії захворювання після неродинної ТГСК зі ступенем сумісності 8/8 мали найкращі показники виживання. Для цієї групи однорічна виживаність становила 67 %, а п'ятирічна – 54 % [18].

Схожі результати стосовно впливу частково сумісного донора на результати ТГСК отримані Croschiolo з групою дослідників в Італії. Було проведено ретроспективний аналіз результатів лікування 805 дорослих пацієнтів, які отримали алогенну ТГСК від неродинних донорів при онкогематологічних захворюваннях в Італії в період

з 1999 по 2006 роки. Пари донор-реципієнт були обстежені методом HLA-типування високої роздільної здатності по HLA-A, -B, -C, -DRB1 та -DQB1 алелям. Автори відмічали значно вищий ризик загальної смертності, безрецидивної смертності, відторгнення трансплантату та гострої реакції трансплантат проти хазяїна (РТПХ) у пацієнтів після ТГСК від неродинного донора, які мали одну або більше невідповідностей по локусам HLA, підтверджених методом тканинного типування низької або високої роздільної здатності. Невідповідність донора по одному локусу HLA (сумісність 9/10) при ТГСК у хворих на гостру лейкемію в першій повній ремісії (рання стадія захворювання) підвищувала ризик смертності у порівнянні з повністю сумісними парами донор-реципієнт (10/10), які отримали трансплантацію на тій же стадії захворювання. Але у пацієнтів на пізній стадії захворювання вищенаведена невідповідність по HLA не впливала на смертність. Ці результати підтверджують перевагу повністю сумісного донора (10/10) на ранній стадії захворювання. Автори допускають, що частково сумісний донор (9/10) може бути обраний для ТГСК у хворих на пізній стадії захворювання, коли неможливо швидко знайти повністю сумісного донора (10/10) [20].

Ретроспективний аналіз результатів ТГСК від неродинних донорів, які були виконані в Японії при онкогематологічних захворюваннях, провели Morishima та співавтори. Донорам і пацієнтам, які раніше були типовані серологічним методом по локусам HLA-A, -B та -DRB1 було проведено молекулярно-генетичне типування по локусам HLA-A, -B, -C, -DRB1 та -DQB1. Всього було обстежено 1298 пар донор-реципієнт. Дослідники намагались ідентифікувати HLA-алелі відповідальні за імунологічні ефекти, такі як РТПХ, відторгнення трансплантату та інші, які асоційовані з безрецидивною смертністю та загальною виживаністю [21]. Хворі були розподілені на дві групи – стандартного та високого ризику. До першої групи були віднесені пацієнти, яким ТГСК була проведена в першій повній ремісії, а до другої – хворі, що отримали трансплантацію на більш пізніх стадіях захворювання.

Загальна трирічна виживаність після ТГСК від повністю сумісних донорів в групі лейкемії стандартного ризику становила 65,4 %, а високого ризику – 43,1 %. При невідповідності по одному з локусів HLA-A або -B у групі хворих стандартного ризику спостерігалось зниження загальної трирічної виживаності до 39,9 %, а у групі високого ризику – до 23,9 %. Результати трирічної загальної виживаності у групах стандартного і високого ризику після трансплантацій від донорів, які мали невідповідність по одному з локусів HLA-C та HLA-DR/DQ не мали статистично значимих відмінностей у порівнянні з ТГСК від повністю HLA-сумісних донорів [21].

Одинична невідповідність по HLA-A, -B, -C, або -DRB1 алелям була визначена як незалежний фактор ризику для розвитку гострої РТПХ. Відсутність сумісності по HLA-C алелі мала синергічний ефект на розвиток гострої РТПХ у комбінації з іншою аельною невідповідністю. Відсутність сумісності по HLA-A і/або HLA-B алелям була суттєвим фактором ризику для розвитку хронічної РТПХ. Невідповідність по алелям HLA I класу (-A, -B і/або -C) викликала значно більшу кількість випадків відторгнення трансплантату у порівнянні з повністю сумісними донорами. Не було встановлено суттєвого зв'язку між відсутністю сумісності по HLA-C алелі та розвитком рецидиву лейкемії. Відсутність сумісності по HLA -A і/або -B алелям значно зменшувала загальну виживаність при ТГСК у групах хворих на лейкемії як стандартного, так і високого ризику. Невідповідність по алелям HLA II класу ( HLA-DRB1 і/або -DQB1) не спричиняла такого впливу на загальну виживаність. Було встановлено, що множинні невідповідності по локусам HLA призводять до суттєвого зниження загальної виживаності при лейкозах як в групах стандартного (39,1 %), так і високого (15,9 %) ризику [21].

Таким чином, в японському дослідженні була показана значна роль алелів HLA I класу при неродинній ТГСК. Зокрема, вплив HLA-C алелі на розвиток гострої РТПХ і виживання був іншим, ніж HLA-A або -B алелей. У японських пацієнтів невідповідність по HLA-A і/або -B алелям значно знижувала виживання, а відсутність сумісності по

HLA-C або -DRB1 і/або -DQB алелям – ні [21]. На відміну від японських, наведені вище результати досліджень Lee та співавторів, проведених в США, говорять про те, що відсутність сумісності по алелям HLA-B або -C краще переносилась американськими пацієнтами, ніж по HLA-A або -DRB1 [18].

В США Flomenberg та співавтори досліджували вплив на результати ТГСК HLA-сумісності між донором і реципієнтом, підтвердженої методами HLA-типування різної (низької і/або високої) роздільної здатності. Для цього було ретроспективно обстежено з застосуванням методів HLA-типування високої роздільної здатності 1874 пари донор-реципієнт, які отримали ТГСК в період з 1988 по 1996 роки. Типування проводилось по HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQA1, -DQB1, -DPA1 та -DPB1 алелям. Були проаналізовані клінічні ефекти, пов'язані з розбіжностями при визначенні ступеня сумісності донора і реципієнта, які виникають при HLA-типуванні методами високої і/або низької роздільної здатності, а також їх вплив на результати трансплантації та значення цих даних для відбору донорів. Результати показують сильний вплив невідповідності по локусам HLA-A, -B, -C або -DRB1 на виживаність після неродинних ТГСК. Відсутність сумісності по одному з цих локусів спричиняла схожі негативні ефекти, які були пов'язані зі значним зменшенням виживаності, а наявність декількох невідповідностей ще більше погіршувала результат. Відсутність сумісності по HLA-A мала більш значний вплив на розвиток РТПХ, ніж по інших локусах, вказаних вище. Невідповідність по HLA-C була сильно асоційована з відторгненням трансплантату. Відсутність сумісності по локусам DQ і DP не спричиняла суттєвого несприятливого впливу на результат [22].

Окремо слід підкреслити, що невідповідності, виявлені методом HLA-типування низької роздільної здатності, спричиняли більш сильний негативний вплив на виживаність після ТГСК, ніж невідповідності, виявлені при типуванні високої роздільної здатності. Адже несприятливий вплив на результати був більш очевидним при пересадці від донора, підбраного методом типування низької роздільної здатності у порівнянні з тими, які були підбрані методами типування високої роздільної здатності. Але останні також були пов'язані з несприятливими результатами [22].

Таким чином, аналіз вищенаведених [18, 20-22] та інших світових досліджень, узагальнених Park, Shaw та співавторами [4, 12], свідчить про їх контраверсійність в частині того, яку HLA-невідповідність можна вважати прийнятною або допустимою у порівнянні з іншою. Одностає існує в тому, що сумісність між донором і реципієнтом по п'яти локусам HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 (10/10) протягом останніх років вважається ідеальною. Зважаючи на несуттєвий вплив сумісності по локусу HLA-DQB1 на результат ТГСК, ряд дослідників вважають поточним «золотим стандартом» для трансплантації від неродинного донора сумісність по алелям HLA-A, -B, -C, -DRB1 (8/8), які підбрані методом HLA-типування високої роздільної здатності. Але слід враховувати, що відсутність сумісності по DQB1 може спричиняти додаткові негативні ефекти, якщо одночасно має місце невідповідність по іншому локусу. За певних обставин, інші невідповідності можуть бути допустимі залежно від конкретної клінічної ситуації. Одна або більше невідповідностей по HLA-A, -B, -C, -DRB1 алелям, як правило, пов'язані з гіршим виживанням. Клінічні ситуації, коли одну невідповідність може бути допущено, включають в себе: ТГСК у хворих, які знаходяться на пізній стадії захворювання; при застосуванні Т-клітинної деплеції донорського матеріалу; у випадках використання немілоаблятивних або зниженої інтенсивності режимів кондиціонування.

Вплив HLA-DPB1 є менш зрозумілим, зважаючи на низьку ймовірність сумісності між пацієнтом і донором по цьому локусу. Визначення HLA-локусу DPB1 може бути зроблено у деяких випадках, коли є більше ніж один підходящий донор, з метою розгляду ступеню і типу відповідності при відборі донорів. Питання щодо того, якій HLA-невідповідності і по якому локусу слід надати перевагу, залишається відкритим. Вибір між HLA-A, -B, -C або DRB1 невідповідним донором, враховуючи контраверсійність сучасних досліджень, повинен ґрунтуватися на місцевих дослідженнях і досвіді.

## ВИСНОВКИ

**Аналіз наведених літературних даних свідчить про доцільність створення і розвитку національної програми донорства гемопоетичних стовбурових клітин (ГСК) в Україні. Система людських лейкоцитарних антигенів (HLA) та HLA-типівання використовується для зіставлення потенційного донора з реципієнтом при трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК). HLA-відповідність між донором і реципієнтом відіграє ключову роль при алогенній ТГСК. Доступність підходящих донорів для пацієнтів, які не мають генотипічно HLA-сумісного сиблінга, значно покращилась завдяки створенню міжнародних реєстрів добровільних HLA-типованих донорів. Але для багатьох пацієнтів ідеально підібраний донор недоступний. Невідповідність генів HLA може привести до відторгнення трансплантату, реакції трансплантату проти хазяїна та зниження виживаності у пацієнтів, які отримали трансплантат як від родинних, так і неродинних донорів. Негативний вплив HLA на результат залежить від загальної кількості невідповідних алелей/локусів та рівня резольції невідповідності (антигенний чи алельний рівень).**

**Таким чином, остаточний вибір сумісної пари донор-реципієнт має ґрунтуватись на молекулярно-генетичних методах HLA-типівання високої роздільної здатності. Серологічні та молекулярно-генетичні методи HLA-типівання низької роздільної здатності, які дешевші, ніж HLA-типівання високої роздільної здатності, доцільно застосовувати для скринінгових досліджень донорів. ТГСК від повністю сумісного донора, підбраного методами HLA-типівання високої роздільної здатності, дає кращі результати, ніж від частково сумісного. В алгоритм пошуку повинні бути включені дослідження локусів HLA-A, -B, -C, -DRB1 та -DQB1, а в окремих випадках і -DPB1. За певних клінічних обставин частково сумісний донор може бути таким же ефективним, як і повністю сумісний. Відбір такого донора, враховуючи контраверсійність даних з різних літературних джерел, має ґрунтуватись на власних дослідженнях і досвіді. Створення і розвиток української бази даних донорів ГСК з притаманним для корінного населення HLA-гаплотипом зробить пошук сумісної пари донор-реципієнт більш ефективним і економічно вигідним.**

## СПИСОК ЦИТОВАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Nowak J. Role of HLA in hematopoietic SCT / J. Nowak // Bone Marrow Transplantation. – 2008. – Vol. 42. – P. 71-76.
2. Biological significance of HLA locus matching in unrelated donor bone marrow transplantation / Y. Morichima, K. Kashiwase, K. Matsuo, et al. // Blood. – 2015. – Vol. 125, № 7. – P. 1189-1197.
3. Kekre N. Hematopoietic stem cell transplantation donor sources in the 21<sup>st</sup> century: Choosing the ideal donor when a perfect match doesn't exist / N. Kekre, J. Antin // Blood. – 2014. – Vol. 124, № 3. – P. 334-343.
4. Park M. Role of HLA in Hematopoietic Stem Cell Transplantation / M. Park, J. J. Seo // Bone Marrow Research. – 2012. – Vol. 2012. – doi: 10.1155/2012/680841
5. Аналіз результатів аллогенної трансплантації гемопоетических стовбурових клітин в залежності від ступеня HLA-підбору пацієнта і неродственного донора / Е. В. Кузьмич, А. Л. Алянський, Н. Е. Иванова, і др. // Онкогематологія. – 2014. – Т. 9, № 3. – С. 25-31.
6. Регістри донорів гемопоетических стовбурових клітин / Л. Н. Бубнова, И. Е. Павлова, Т. В. Глазанова, і др. // Биомедицинский журнал Medline.ru. – 2015. – Т. 16. – С. 751-758.
7. Эффективность поиска неродственного донора гемопоетических стовбуровых клеток с помощью российской поисковой системы Bone Marrow Donor Search: опыт НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой / О. А. Макаренко, А. Л. Алянський, Н. Е. Иванова, і др. // Клиническая онкогематология. – 2017. – Т. 10, № 1. – С. 39-44.
8. Афанасьев Б. В. Аллогенная трансплантация гемопоетических стовбуровых клеток у детей: настоящее, проблемы, перспективы / Б. В. Афанасьев, Л. С. Зубаровская, И. С. Моисеев // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2015. – Т. 2, № 2. – С. 28-42.
9. Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase: the 2015 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report / J. R. Passweg, H. Baldomero, P. Bader, et al. // Bone Marrow Transplantation. – 2017. – Vol. 52. – P. 811-817.
10. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually / J. R. Passweg, H. Baldomero, P. Bader, et al. // Bone Marrow Transplantation. – 2016. – Vol. 51. – P. 786-792.
11. Логінова М. А. Неоднозначності при проведенні HLA-типівання по технології SSO і попытка їх розрешення / М. А. Логінова, И. В. Парамонов, Н. П. Трофимова // Вестник трансплантології і штучних органів. – 2010. – Т. 12. – № 4 – С. 33-38.
12. The impact of HLA genotyping on survival following unrelated donor haematopoietic stem cell transplantation / B. E. Shaw, R. Arguello, C. A. Garcia-Sepulveda, et al. // British Journal of Haematology. – 2010. – Vol. 150. – P. 251-258.
13. Balint B. Recent strategies vs. challenges in stem cell-based grafting: from innovative research to clinical practice / B. Balint, M. Pavlovic, M. Todorovic // Bilt Transfuziol. – 2011. – Vol. 57. – № 1-2. – P. 9-25.
14. Bone Marrow Donor Worldwide, Stem Cell Donor Registries Statistics. – Режим доступу: <http://www.bmdw.org/26-bmdw/news-and-publications/statistics/84-stem-cell-donor-registries>.
15. Tiercy J.-M. Unrelated Hematopoietic Stem Cell Donor Matching Probability and Search Algorithm / J.-M. Tiercy // Bone Marrow Research. – 2012. – Vol. 2012. – 8 p.
16. Elmaagacli A. H. Unrelated transplantation: donors issues / A. H. Elmaagacli // Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Kök Hücre Tedavileri Kongresi. 08 - 10 Mart 2012, Antalya. – 2012. – P. 120-123.
17. Bergstrom T. One Chance in a Million: Altruism and the Bone Marrow Registry / T. Bergstrom, R. Garratt, D. Sheehan-Connor // Departmental Working Papers, Department of Economics, UCSB, University of California, Santa Barbara. – 2008. – 41 p.
18. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation / S. J. Lee, J. Klein, M. Haagenson, et al. // Blood. – 2007. – Vol. 110. – P. 4576-4583.
19. Gratwohl A. The EBMT risk score / A. Gratwohl // Bone Marrow Transplantation. – 2012. – Vol. 47. – P. 749-56.
20. HLA matching affects clinical outcome of adult patients undergoing hematopoietic SCT from unrelated donors: a study from the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo and Italian Bone Marrow Donor Registry / R. Crocchiolo, F. Ciceri, K. Fleischhauer, et al. // Bone Marrow Transplantation. – 2009. – Vol. 44. – P. 571-577.

21. The clinical significance of human leukocyte antigen (HLA) allele compatibility in patients receiving a marrow transplant from serologically HLA-A, HLA-B, and HLA-DR matched unrelated donors / *Y. Morishima, T. Sasazuki, H. Inoko, et al.* // Blood. – 2002. – **Vol. 99**. – P. 4200-4206.
22. Impact of HLA class I and class II high-resolution matching on outcomes of unrelated donor bone marrow transplantation: HLA-C mismatching is associated with a strong adverse effect on transplantation outcome / *N. Flomenberg, L. A. Baxter-Lowe, D. Confer, et al.* // Blood. – 2004. – **Vol. 104**. – P. 1923-1930.



СТАТТЯ НА САЙТІ  
[TRANSPLANTOLOGY.ORG](http://TRANSPLANTOLOGY.ORG)

*Автор підтверджує відсутність можливих конфліктів інтересів.*

*Надійшла до редакції 12.07.2017 р.*

*Прийнята до друку 30.11.2017 р.*