

# Оптимізація критеріїв підбору зразків пуповинної крові для проведення аlogenної трансплантації у реципієнтів різних вікових груп: сучасний стан та перспективи в Україні



Немтінов П. І.<sup>1</sup>, Устименко А. М.<sup>2,3</sup>, Лобинцева Г. С.<sup>1</sup>, Панченко Л. А.<sup>1</sup>, Шупик О. В.<sup>1</sup>, Соколов М. Ф.<sup>1</sup>, Салютін Р. В.<sup>1</sup>, Паляниця С. С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Координаційний центр трансплантації органів, тканин та клітин МОЗ України

<sup>2</sup>Державна установа «Інститут генетичної та регенеративної медицини Національної академії медичних наук України»

<sup>3</sup>Державна установа «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова Національної академії медичних наук України»

e-mail: nemtinov@ukr.net

## РЕЗЮМЕ

Пуповинна кров широко застосовується для лікування як злоякісних, так і незлоякісних гематологічних захворювань вже понад 30 років. За цей час зроблено більше 40 000 вдалих трансплантацій гемопоетичних стовбурових клітин (ГСК) пуповинної крові. Однак, на сьогоднішній день в Україні немає жодного донорського публічного банку пуповинної крові, призначеного для забезпечення потреби громадян України, хворих на онкогематологічну патологію (дітей і дорослих), донорським матеріалом для проведення неродинної трансплантації ГСК. У зв'язку з цим клітинний матеріал доводиться на платній основі замовляти з-за кордону або самих пацієнтів відправляти в закордонні клініки на високовартісне лікування.

Організація донорського публічного банку пуповинної крові в Україні допомогла б протягом короткого часу задовольнити потребу хворих онкогематологічною патологією в донорських ГСК для неродинної трансплантації та зекономити суттєві кошти на лікуванні пацієнтів за кордоном. Згідно з досвідом провідних світових онкогематологічних центрів, якщо неможливо знайти родинного або гаплоідентичного донора, або в усіх доступних реєстрах – неродинного донора, то пошук продовжують по реєстрах донорських публічних банків пуповинної крові і, як правило, знаходять зразок пуповинної крові, що співпадає за критеріями. Оптимальний вибір одиниці пуповинної крові має вирішальне значення для максимізації ймовірності успішного приживлення трансплантата та виживання реципієнта після трансплантації, тому критерії підбору зразка пуповинної крові для неродинної трансплантації є дещо ширшими, ніж застосовуються при співставленні пари донор-реципієнт, та мають свої відмінності та особливості.

В огляді наведені основні критерії підбору зразка пуповинної крові відповідно до оцінки його якості, дози клітин, співпадіння за системою HLA для неродинної трансплантації реципієнтам різних вікових груп згідно з вимогами міжнародних настанов, розроблених Національною програмою донорства кісткового мозку США (National Marrow Donor Program, NMDP), Центром міжнародних досліджень трансплантації крові та мозку, спільно з Консультативною групою NMDP з питань сумісності, а також відповідно до настанови Американського товариства трансплантації, клітинної терапії та NetCord-FACT Міжнародних стандартів збору, банкування та видачі пуповинної крові сьомого видання.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** пуповинна кров; неродинна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин; онкогематологічні захворювання

Щороку у тисячі пацієнтів у світі діагностують захворювання, які потребують лікування шляхом трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ГСК). Традиційно їх джерелом є кістковий мозок (КМ) або периферична кров від родинного або неродинного донора. Однак, за оцінками Всесвітньої асоціації донорів кісткового мозку (World Marrow Donor Association, WMDA), 10–15 тис. пацієнтів на рік не можуть знайти сумісного донора з числа мільйонів донорів, внесених у глобальну базу даних. Інші пацієнти не мають достатньо часу, щоб знайти неродинного дорослого донора через швидке прогресування хвороби. У цих випадках пуповинна кров (ПК) може бути альтернативним варіантом трансплантації ГСК кісткового мозку або периферичної крові. [1].

У 2020 році в Україні народилося 293 457 дітей, а кожна новонароджена дитина - це потенційний донор пуповинної крові без будь-якого ризику для його здоров'я і здоров'я матері [2]. Таким чином, при наявності державної програми і належної організації процесу, Україна могла б тільки за 1 рік зберегти в спеціалізованому кріобанку близько 290 000 доз пуповинної крові, а за 5 років це число могло б складати приблизно 1 500 000 зразків. Така кількість зразків ПК з високим вмістом ГСК, типованих за антигенами головного комплексу гістосумісності лейкоцитів (human leukocytes antigen, HLA) відповідно до міжнародних стандартів і внесених до Державної інформаційної системи трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, могла б бути в будь-який момент доступна для порятунку громадян України, які страждають на онкогематологічну патологію. Збереження в спеціалізованому донорському (публічному) кріобанку доз пуповинної крові і їх підбір для трансплантації хворим з онкогематологічною патологією є життєво важливим і вкрай необхідним для України, оскільки на даний момент в реєстрі, організованому благодійним фондом «Український реєстр донорів кісткового мозку», знаходиться всього лише 2 609 потенційних донорів [3].

Створення спеціалізованого донорського публічного банку пуповинної крові під час пандемії COVID-19, коли в багатьох країнах, які є членами міжнародного реєстру донорів кісткового мозку, введені і продовжують суворо дотримуватися жорсткі обмежувальні заходи на вільне пересування громадян, є особливо актуальним і підтримується Всесвітньою мережею з трансплантації крові і кісткового мозку (Worldwide Network for Blood & Marrow Transplantation, WBMT), Центром міжнародних досліджень з трансплантації крові і кісткового мозку (Center for International Blood and Marrow Transplant Research, CIBMTR) [4], оскільки існує висока ймовірність, що знайдений донор не зможе здати стовбурові клітини у зв'язку з обмежувальними заходами або хворобою. А враховуючи, що з 1991 року Україна постійно має дуже високий негативний приріст населення – з 1990 по 2020 рр. населення країни зменшилося на 9 823 700 осіб, що перевищує населення сусідньої Республіки Білорусь [5] – боротьба за життя кожного працездатного громадянина стає особливо актуальною [2].

Пуповинна кров була прийнята як альтернативне джерело забезпечення трансплантації ГСК для лікування як незлоякісних, так і злоякісних гематологічних захворювань в педіатрії та у дорослих пацієнтів [6, 7]. Через незрілість імунної системи при народженні дитини в її ПК кількість активних алореактивних Т-клітин мінімальна. Отже, після трансплантації ПК і частота виникнення, і важкість ступеню як гострої, так і хронічної хвороби трансплантат проти господаря (graft versus host disease, GVHD) набагато менші в порівнянні з іншими джерелами ГСК [8], проте, при цьому затримується відновлення імунної системи та підвищується ризик розвитку інфекції. Використання ПК як алографта дозволяє застосовувати менш жорсткі критерії відповідності до пари донор-реципієнт за HLA для відбору її донорських зразків і розширює доступ до трансплантації реципієнтам, для яких неможливо знайти сумісного донора. Це особливо актуально для тих хворих, хто є представником расових та етнічних меншин, потенційні донори від яких все ще недостатньо представлені в міжнародних реєстрах [9].

## СУЧАСНИЙ СТАН БАНКІВ ПУПОВИННОЇ КРОВІ ТА ЗАСТОСУВАННЯ ЇЇ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН У СВІТІ

Минуло більше 30 років після першої в світі трансплантації ПК як джерела ГСК для пацієнта з анемією Фанконі, виконаної під керівництвом Еліан Глюкман. Результати цієї трансплантації та розроблені згодом протоколи успішного кріоконсервування з метою подальшого використання за вимогою, сприяли на початку 1990-х років створенню банків пуповинної крові, зокрема, галузі збереження в кріобанках ГСК новонароджених [10, 11].

Банкування ГСК новонароджених охоплює державні банки пуповинної крові, які зберігають зразки ПК для використання неродинним реципієнтам; приватні банки, які зберігають ПК для подальшого використання донором або його родичом першого або другого ступеня; гібридні банки, які пропонують комбіновані послуги [12]. На сьогодні в державних та гібридних кріобанках в усьому світі зберігається понад 800 000 зразків кріоконсервованої ПК, типованих за HLA, та внесених до реєстру WMDA, та ще понад 5 мільйонів не типованих за HLA – у приватних кріобанках [13, 14]. В міжнародному реєстрі донорських банків ПК WMDA знаходиться 131 публічний банк з 41 країни, в той час як з України – жодного. З моменту першої трансплантації ПК в 1989 році і по теперішній час проведено більш ніж 50 000 трансплантацій. В 2018 році біля 21 % із зразків ПК було передано для трансплантації між країнами-учасниками WMDA в рамках програми взаємного обміну. У Франції в період з 1994 по 2005 роки 63 % трансплантованих зразків ПК були отримані по взаємному обміну із закордонних кріобанків.

Слід зазначити, що надання послуг реєстру WMDA з пошуку та отримання одного зразка ПК обійдеться Україні від 500 000 до 750 000 гривень в перерахунку з іноземної валюти, що дешевше ніж вартість отримання зразка кісткового мозку або ГСК периферичної крові від зазначеного реєстру. В той же час, в Україні витрати на заготівлю і збереження одного зразка ПК коштували б у десятки разів дешевше, оскільки в країні існують кріобанки, зокрема Кріобанк Інституту клітинної терапії, де є в наявності висококваліфікований персонал, технології та необхідна сучасна матеріально-технічна база [15, 16]. При прийнятті відповідної державної програми фінансування цього напрямку, публічний банк донорської пуповинної крові міг би запрацювати і в Україні.

В медичній науковій спільноті існує значний інтерес до вивчення ПК як терапевтичного інструменту при лікуванні не тільки гематологічної патології, а і для терапії понад 80 захворювань, зокрема при вроджених імунodefіцитах та певних метаболічних синдромах [6]. В середині 2000-х років розпочаті клінічні дослідження ефективності застосування ПК у пацієнтів з неврологічною патологією. Пілотні та клінічні випробування, в яких брали участь педіатричні пацієнти з такими захворюваннями, як гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, дитячий церебральний параліч, розлад аутистичного спектру та набута втрата слуху, підтвердили безпеку, ефективність від введення кріоконсервованої як аутологічної, так і аlogenної ПК [17-22]. Фаза І клінічного дослідження також підтвердила безпеку та доцільність введення аlogenної неродинної пуповинної крові дорослим пацієнтам з ішемічним інсультом [23]. На сьогодні в клінічних випробуваннях досліджуються ефекти застосування ГСК, отриманих із пуповинної крові, зокрема для імунотерапії з використанням химерних антигенних рецепторів, що відкриває нові горизонти для застосування зразків ПК [24].

Виходячи з потенційної терапевтичної цінності, високої проліферативної активності, відсутності етичних протиріч та зменшення ризику впливу вірусів та токсинів навколишнього середовища на стовбурові клітини новонароджених, у порівнянні з клітинами з тканин дорослих організмів, численні банки ПК розширили спектр тканин для кріоконсервування: пуповина, плацента, навколоплідні води та навколоплідна оболонка (амніотична мембрана). Вказані тканини є багатим джерелом мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин (ММСК) та прогеніторних клітин, які ефективно застосовуються

при лікуванні різних хвороб [10]. За винятком навколоплідних вод, які отримують під час планового амніоцентезу, вищевказані тканини збирають неінвазивним шляхом після народження дитини, або, зазвичай, знешкоджують як медичні відходи. Можливе криоконсервування кількох перинатальних тканин від одного і того ж донора [25]. Такі послуги надаються і українськими банками пуповинної крові, наприклад Кріобанком Інституту клітинної терапії [16], який активно проводить клінічні дослідження із застосуванням ММСК плаценти та пуповини для лікування різноманітних захворювань, зокрема, ішемічної кардіоміопатії, остеоартриту колінного суглоба, важких форм перемігу інфекції COVID-19 [26].

Наприкінці 2020 року в Україні кількість населення становила 41 670 812 людей, відповідно, потреба в алогенній трансплантації ГСК (ТГСК), враховуючи європейський досвід, може становити більш ніж 1000 таких трансплантацій в рік. Проте, за даними МОЗ України за 2020 рік, в Україні всього виконано 204 трансплантації кісткового мозку, з яких алогенних лише 4, тобто в 250 разів менше, ніж потенційна потреба [2, 27]. Для виконання алогенної ТГСК від неродинного донора необхідна максимальна сумісність за генами системи HLA. Розподіл HLA-генотипів має расові і національні особливості [28, 29]. У Німеччині чисельність реєстру донорів складає 8 млн, при цьому ймовірність знаходження повністю сумісного донора для німців становить близько 70 %, а ймовірність знаходження донора для хворого іншої національності в цьому реєстрі значно нижча і складає, наприклад, для жителя азіатського походження тільки 5 % [30].

В 2017 р. в США було проведено 22 863 ТГСК, з них – 58,7 % аутологічних, 18,7 % – родинних та 21,8 % – неродинних. В перерахунок на 10 млн населення – це більше 280 алогенних трансплантацій на рік. З 4972 неродинних ТГСК було виконано 628 трансплантацій неродинної ПК, що в абсолютній кількості складає 13 % [31, 32]. В Російській Федерації щорічно у 28,7 тис. осіб виявляють новоутворення лімфоїдної і кровотворної тканин [33]. Приблизно шоста частина цих хворих потребує проведення алогенної ТГСК, але тільки у 25-30 % хворих є HLA-ідентичний сиблінг [34]. Для решти хворих необхідно виконувати пошук неродинного донора або, в разі його відсутності, проводити гаплоідентичну ТГСК. Сумарно в Росії в 2018 р. було виконано 606 алогенних ТГСК, що склало 41,3 на 10 млн населення, в той час як в деяких країнах Європи, зокрема в Італії та Німеччині, цей показник у 2018 р. становив більш ніж 300 алогенних ТГСК [35, 36, 37]. В Японії в 2017 році ПК було трансплантовано більш ніж 1300 реципієнтам, а сукупна кількість трансплантацій ПК за весь попередній період по 2017 рік включно досягла 15 544, що становить майже одну третину від загальної кількості трансплантацій ПК, проведених у всьому світі. Середня маса тіла у японця менше, ніж у європейців та північноамериканців, а цей показник є фактором, який впливає на ймовірність знаходження відповідного зразка ПК за співвідношенням загальної кількості ядровмісних клітин у зразку на масу тіла реципієнта, У зв'язку з цим переважній більшості європейських та північноамериканських реципієнтів з відносно великою масою тіла пересаджували два зразки ПК від різних донорів. З 2005 року в Європі кількість дорослих реципієнтів, яким трансплантували два зразки ПК, перевищила кількість тих, кому трансплантували одиничні зразки ПК [36], в той же час, майже всі трансплантації ПК в Японії є одиничними. Крім того, кількість трансплантацій ПК в Європі та США нещодавно зменшилася [38]. Це не пов'язано з результатами порівняльних клінічних досліджень між ефективністю трансплантації ПК та стовбурових клітин з інших джерел, а є наслідком збільшення медичних витрат, пов'язаних безпосередньо з трансплантацією двох зразків ПК та розширенням застосування методу гаплоідентичної трансплантації з призначенням циклофосфаміду в післятрансплантаційному періоді (Harlo-PT-Cy) [39].

За аналізом, проведеним японськими вченими, причина зменшення кількості трансплантацій ПК в останні роки в Північній Америці та Європі пов'язана не з низькою ефективністю трансплантації ПК як метода, а з відносно великою масою тіла хворих у зазначених

регіонах, яким не вистачає дози ГСК з одного зразка ПК на кілограм їх маси [36, 38, 39]. Досягнення вчених в галузі методологічних підходів нарощення *ex vivo* достатньої кількості клітин-попередників та ГСК зі зразка ПК дають надію на активне впровадження цих методів в клінічну практику після завершення всіх фаз клінічних досліджень, що тривають [40-45]. Можливо, з огляду на цей факт, метод неродинної трансплантації клітин ПК, нарощених *ex vivo*, набуде більш широкого застосування в країнах Європи та Північної Америки, зважаючи на його високу клінічну та економічну ефективність.

Вірогідність знайти HLA-сумісного донора для українських хворих в об'єднаному національному реєстрі донорів стовбурових гемопоетичних клітин (до складу якого мають бути включені реєстр потенційних донорів ГСК кісткового мозку, реєстр збережених і типованих за HLA-антигенами зразків донорської ПК, які знаходяться в публічних банках), може бути в рази вищою, ніж в багатьох зарубіжних реєстрах, в яких донори належать до інших етнічних груп і можуть суттєво відрізнятися за HLA-антигенами від донорів з української (слов'янської) популяції та інших популяцій, що проживають в Україні. Багатьма дослідниками показано, що виживаність хворих, яким алогенна ТГСК виконана від донора з національного реєстру, вища, ніж у хворих, трансплантація яким виконана від донорів із зарубіжних реєстрів [46-48].

У відповідності до загальносвітової практики, в донорський публічний банк пуповинна кров здається з інформованої згоди породіллі на добровільній і безоплатній основі. На відміну від приватних (сімейних) банків пуповинної крові, де зразки ПК зберігаються тільки для особистого використання, і, як правило, на платній основі, отримати зразок з донорського банку зможе будь-який громадянин України з онкогематологічною патологією, за умови сумісності за антигенами HLA.

Правильний вибір зразка ПК має вирішальне значення для успішного його приживлення та виживання реципієнта після трансплантації. Більша доступність якісних зразків ПК з високим вмістом клітин сприяла покращенню результатів трансплантації ПК протягом останніх років [10, 28, 46, 49-51]. Однак, вибір оптимального зразка пуповинної крові для певного пацієнта може бути складним, оскільки необхідно враховувати ряд характеристик ПК. Кожна розвинута країна визначила чіткі критерії підбору зразка ПК як джерела для неродинної трансплантації ГСК. Прикладом для створення українських рекомендацій щодо вибору оптимального зразка ПК можуть бути наведені нижче рекомендації Американського товариства з трансплантації та клітинної терапії (American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT) [49], за якими при виборі зразка ПК як клітинного трансплантата, необхідно дотримуватись певних критеріїв [24, 52-61].

#### КРИТЕРІЇ МІНІМАЛЬНОЇ КІЛЬКОСТІ КЛІТИН В ОДНОМУ ЗРАЗКУ ПУПОВИНОЇ КРОВІ ДЛЯ ЙОГО УСПІШНОГО ПРИЖИВЛЕННЯ

Мінімальні порогові значення загальної кількості ядровмісних клітин (total nucleated cells – TNCs) і вмісту CD34<sup>+</sup> гемопоетичних клітин для одностовбурових трансплантатів ПК різняться залежно від країни і додаткових чинників, таких як рівень збігу за HLA і які захворювання – злоякісні або незлоякісні – стали показом для ТГСК.

##### Мінімальна доза TNCs

Мінімальна доза TNCs > 2,5•10<sup>7</sup>/кг маси тіла реципієнта [52, 55, 62] використовується в США на підставі досліджень, що показують успішне приживлення трансплантата ПК, низьку смертність, пов'язану з трансплантацією і більш високу виживаність при дозі клітин вище зазначеного порогу [63-65]. Сполучене Королівство і Європа пропонують мінімальну дозу > 3•10<sup>7</sup>/кг для трансплантації однієї дози ПК [53-54, 66] на підставі досліджень, які показали, що доза TNCs, яка перевищує вказаний поріг, була асоційована зі зниженням смертності [67, 68]. Японія прийняла нижчий поріг дози, який становить TNCs > 2•10<sup>7</sup>/кг [56, 69], щоб розширити доступ до одностовбурової трансплантації ПК. Таке зниження кількості клітин пов'язане з тим,

що у японців середня маса тіла менше і зріст нижче, ніж у жителів США і Західної Європи.

Застосування доз TNCs, що значно перевищують прийнятні мінімальні порогові значення TNCs (від 2 до  $3 \cdot 10^7/\text{кг}$ ), сприяє кращому приживленню трансплантата ПК і супроводжується меншою смертністю, особливо при значній розбіжності за HLA антигенами [64, 69-72]. Більш високі мінімальні порогові TNCs (наприклад,  $\text{TNCs} \geq 4 \cdot 5 \cdot 10^7/\text{кг}$ ) рекомендуються для дози ПК при незлоякісних захворюваннях. При незлоякісних захворюваннях взаємозв'язок впливу дози TNCs та рівня суміщення за HLA на якість та швидкість приживлення трансплантата є менш зрозумілим. Це, можливо, пов'язано з недостатнім рівнем знань як природи цих розладів, так і того, як на результати трансплантації впливають наслідки попереднього лікування, а також, порівняно зі злоякісними гематологічними патологіями, відносним браком даних про методи та результати лікування таких хворих.

Хворі, наприклад з гемоглобінопатіями, до виявлення необхідності в трансплантації ГСК з кісткового мозку, периферичної або пуповинної крові, не отримували у попередньому періоді лікування жодного циклу хіміотерапії, та, як наслідок, після проведення претрансплантаційної мієлоабляції мають кістковий мозок з більшим вмістом ядровмісних клітин і менш виражену імуносупресію у порівнянні з пацієнтами зі злоякісною гематологічною патологією. В той же час, внаслідок великої кількості гемотрансфузій в анамнезі, такі реципієнти частіше мають антитіла до HLA. З огляду на все вищесказане, при незлоякісних захворюваннях такі параметри, як відповідність клітинної дози на кілограм маси тіла реципієнта та високий рівень суміщення за HLA, є критичними предикторами результату, для досягнення якого потрібна більш висока клітинна доза ніж при злоякісних захворюваннях [53, 54, 73-78].

#### **Мінімальна доза CD34<sup>+</sup> клітин**

На сьогодні мінімально допустимий поріг кількості CD34<sup>+</sup> клітин в зразку ПК не встановлений. Однак відомо, що доза CD34<sup>+</sup> клітин є найбільш важливим фактором відновлення кровотворення [56, 57, 59, 70-79, 80-82]. Проте, за результатами деяких досліджень, не доведено прямої зв'язок між кількістю трансплантованих CD34<sup>+</sup> клітин (розрахованою на масу тіла) та виживаністю реципієнтів в післятрансплантаційному періоді [56, 59, 70, 79].

Існуючі в США [52, 55] та оновлені керівництва Eurocord [24] допускають мінімальну дозу CD34<sup>+</sup> клітин  $1,5 \cdot 10^5/\text{кг}$  маси тіла реципієнта при трансплантації одного зразка ПК. В даний час Американським товариством з трансплантації та клітинної терапії рекомендується більш висока мінімальна доза CD34<sup>+</sup> клітин для пом'якшення тривалої цитопенії після трансплантації [49]. Якщо мінімальна кількість клітин в одному зразку ПК недостатня, слід розглянути питання трансплантації двох зразків ПК від різних донорів, або використання одного з ефективних методів збільшення (нарощування) кількості клітин ПК *ex vivo*, або застосування іншого клітинного продукту [24].

#### **МЕТОДИ ЗБІЛЬШЕННЯ КІЛЬКОСТІ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН У ЗРАЗКУ ПК *EX VIVO* З МЕТОЮ ПРОВЕДЕННЯ ОДНОДОЗОВОЇ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ**

Збільшення кількості стовбурових клітин та клітин-попередників ПК *ex vivo* з метою вирішення проблеми обмеження трансплантації одного зразка ПК з низьким вмістом ГСК вивчається давно [40-43]. Для досягнення кількісної якості трансплантата ПК застосовується низка методологічних підходів [44].

Delaney та співавт. показали, що швидке відновлення мієлоїдного ростка після трансплантації ПК стало можливим за допомогою Notch-опосередкованого збільшення клітин-попередників ПК людини *ex vivo* та інфузії ПК разом з іншим зразком ПК, ГСК з якого були розмножені *ex vivo*. Їх застосування сприяло скороченню часу відновлення нейтрофілів в середньому на 10 днів у порівнянні з трансплантацією двох звичайних зразків ПК від різних донорів [45]. Крім цього, досліджується ефективність використання зразка ПК, недо-

статна кількість клітин-попередників та ГСК якого була збільшена *ex vivo* і криоконсервована – так званий «зразок з полиці» (off-the-shelf), який заздалегідь підготовлений і не потребує часу на проведення культивування ГСК з метою їх розмноження (NCT01690520).

Є дані, що завдяки застосуванню культури мезенхімальних стромальних клітин (мезобласти) відбувається більш швидке приживлення трансплантата ПК, ніж за його відсутності [40]. Також описані можливості збільшення кількості клітин попередників та ГСК у зразку ПК *ex vivo* з використанням засобів посилення спрямованого руху (хомінгу) клітин пуповинної крові у кістковий мозок. Крім того, є обнадійливі результати із використанням прямого введення до кісткового мозку зразка ПК або ко-інфузії ПК з гаплоїдентичним трансплантатом (ГСК кісткового мозку або периферичної крові), позбавленим Т-клітин [44].

Показано, що додавання нікотинаміду разом з цитокінами, стимулюючими гемопоез, в культуру гемопоетичних клітин-попередників, отриманих зі зразка ПК, сприяє збільшенню примітивних CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup> клітин, посиленню їх хомінгу до кісткового мозку та зростанню потенціалу приживлення нарощених в культурі CD34<sup>+</sup> клітин [83]. Такі властивості нікотинаміду були використані для розробки клітинного препарату NiCord – продукту *ex vivo* культивованих клітин-попередників та ГСК, отриманих із фракції CD133<sup>+</sup> клітин ПК. Продукт розроблений спеціально для усунення проблем, пов'язаних із затримкою приживлення трансплантата внаслідок малого вмісту TNCs та CD34<sup>+</sup> при необхідності трансплантації дорослому реципієнту з відносно великою масою тіла. Слід звернути увагу, що NiCord був розроблений як самостійний трансплантат і відрізняється від інших продуктів ПК зі збільшеною *ex vivo* кількістю клітин-попередників та ГСК тим, що фракція Т-клітин з розмороженого зразка ПК попередньо відсепарується, повторно криоконсервується та зберігається на період проведення культивування цього зразка *ex vivo* до моменту сумісного введення обох типів клітин – як збільшеної кількості клітин-попередників та ГСК, так і збереженої фракції Т-клітин. Застосування NiCord сприяє скороченню часу на відновлення нейтрофілів, який в середньому складає 11,5 днів, тоді як середній час відновлення кількості нейтрофілів після мієлоаблятивної HLA-ідентичної аlogenної трансплантації КМ становить 20 днів або 15 днів після HLA-ідентичної мобілізованої трансплантації ГСК периферичної крові [84]. Таке скорочення часу відновлення кількості нейтрофілів крові сприяє значному зменшенню бактеріальних інфекцій у реципієнтів протягом перших 100 днів після трансплантації у порівнянні з пацієнтами, що отримували ГСК периферичної крові або КМ [85-87].

В дослідженні «Оцінка безпеки та ефективності трансплантації NiCord пацієнтам зі злоякісною гематологічною патологією» показано, що трансплантація клітинного препарату є безпечною та ефективною для скорочення часу до відновлення кровотворення і не потребує ко-інфузії другого зразка ПК від іншого донора, та забезпечує стабільний гемопоез на строк більше 7 років [88, 89]. При аналізі ретроспективних даних когорти пацієнтів, які отримували стандартну мієлоаблятивну трансплантацію ПК, показано, що в групі реципієнтів NiCord спостерігалась менша тенденція до розвитку важкої гострої GVHD, нижчі показники безрецидивної смертності та менша кількість важких рецидивів [88].

Багато дорослих реципієнтів потребують двох одиниць ПК для забезпечення належної кількості ГСК та клітин-попередників для надійного приживлення. Тому в більшості країн впроваджується в клінічну практику трансплантація двох зразків ПК [90, 91]. Однак додавання другої одиниці ПК значно збільшує витрати на трансплантацію, що пов'язано із затримкою відновлення тромбоцитів та більшою частотою хронічних GVHD [62]. NiCord, якщо це буде доведено у III фазі клінічного дослідження з порівняння ефективності його та стандартної трансплантації зразків ПК після мієлоаблятивної терапії, може усунути потребу в другому трансплантаті ПК, коли клітинність першого зразка ПК до збільшення кількості його ГСК *ex vivo* була не достатня для конкретного реципієнта. Крім того, технологія виготовлення NiCord

КРОК	ДІЯ	КОМЕНТАРІ
1	Внести інформацію про HLA профіль пацієнта у високому розрішенні, масу тіла (кг) в спеціальну програму пошуку зразків ПК та виконати сортування зразків ПК, що підходять.	2 опції для початкового пошуку зразка ПК: <ul style="list-style-type: none"> <li>відсортувати за більшою дозою CD34<sup>+</sup> клітин або TNCs (краще співставлені за HLA зразки в цей час будуть знаходитись нижче за списком);</li> <li>відсортувати за HLA (зразки з нижчою клітинністю будуть знаходитись вище на сторінці видачі результатів).</li> </ul> Примітка: сортування за співставленням 8-аллелів HLA проводиться на основі найвищого рівня збігу
2	Виключіть з пошуку зразки ПК з низькою дозою TNCs	Мінімальна доза TNCs: <ul style="list-style-type: none"> <li>для трансплантації одного зразка ПК: 2,5•10<sup>7</sup>/кг;</li> <li>для трансплантації двох зразків ПК: 1,5•10<sup>7</sup>/кг для кожного зразка ПК.</li> </ul> Примітка: рекомендована найвища мінімальна доза TNCs (крок 9).
3	Виключіть з пошуку зразки з низькою дозою клітин CD34 <sup>+</sup> *	Мінімальна доза CD34 <sup>+</sup> клітин: <ul style="list-style-type: none"> <li>для трансплантації одного зразка ПК: 1,5•10<sup>5</sup>/кг;</li> <li>для трансплантації двох зразків ПК: 1,0•10<sup>5</sup>/кг для кожного зразка ПК.</li> </ul> Примітка: рекомендована найвища мінімальна доза CD34 <sup>+</sup> клітин (крок 9).
4	Виключіть з пошуку зразки, що мають низький рівень співставлення за HLA	Збіг мінімум 6-ти локусів (HLA-A, -B аналіз на рівні антигену, -DRB1 аналіз на рівні алелю): відбір зразків ПК мінімум по 4 локусам з 6: <ul style="list-style-type: none"> <li>співставлення мінімум за 8-ма алелями (HLA-A, -B, -C, -DRB1);</li> <li>відбір зразків ПК мінімум за 4-ма локусами з 8-ми.</li> </ul>
5	Виключіть з пошуку старі зразки ПК	З пошуку виключаються зразки, що були збережені 15 і більше років тому. Примітка: В разі необхідності старі зразки можуть бути включені в пошук.
6	Виключіть з пошуку зразки з нестандартним об'ємом криоконсервування та/або з високим вмістом еритроцитів	Оптимальний об'єм зразка ПК: 24-28 мл (1 пакет) або 48-54 мл (2 пакети в кожному по 24-28 мл) Примітка: <ul style="list-style-type: none"> <li>Якщо об'єм зразка 30 мл, переконайтеся, що він позбавлений еритроцитів (відфільтруйте програмно такий зразок, якщо еритроцити наявні в великій кількості).</li> <li>Рідко об'єми зразків перераховуються без урахування ~ 5 мл ДМСО (від 19 до 21 мл). Якщо так, перевірте правильний криооб'єм.</li> </ul>
7	Виключіть з пошуку зразки, від банків ПК, що не акредитовані FACT	В пріоритеті банки з акредитацією FACT для оптимізації якості зразків. Примітка: розглядається можливість уникнення співпраці з деякими банками (наприклад, банками, невідомих центру трансплантації).
8	Сортувати зразки ПК Якщо пошук ускладнений, вищенаведені фільтри (критерії виключення з пошуку) можна послабити або розглянути альтернативні джерела стовбурових клітин	Два варіанти сортування обраних зразків ПК: <ol style="list-style-type: none"> <li>Сортування зразків ПК за кількістю CD34<sup>+</sup> клітин (від найвищої до найнижчої)* або</li> <li>Сортування зразків ПК за рівнем співставлення за 8-алелями за HLA якщо в систему пошуку введені повні дані 8 алелей у високому розрішенні зразка ПК або за прогнозами, що формує програмний комплекс Harlogic, розроблений NMDP [163]: <ul style="list-style-type: none"> <li>Оцініть відсортовані зразки ПК, що співставлені за 8 з 8 алелями за HLA по кількості CD34<sup>+</sup> клітин від найвищої до найнижчої.</li> <li>Повторіть пошук, завдавши рівень співпадіння зразка ПК та реципієнта за 7 з 8, за 6 з 8, за 5 з 8, за 4 з 8 алелями за HLA (для кожного рівня співставлення кожен раз оцінюйте придатність зразка ПК до трансплантації по наявності в ньому адекватної дози клітин).</li> </ul> </li> </ol>
9	Перегляньте та оберіть зразки ПК для проведення підтверджуючого типування за HLA. Бажано, щоб програмний продукт з підбору пари донор-реципієнт дозволяв зберігати та утримувати в спеціально створеній під конкретного реципієнта папці дані про обрані зразки ПК. В цій папці треба зберегти та зарезервувати до прийняття остаточного рішення про використання конкретного зразка ПК співставлені та підібрані програмою зразки ПК (щоб в цей же час ці попередньо підібрані зразки не було можливості зарезервувати для іншого реципієнта, якщо в другому центрі трансплантації трансплант-координатор буде виконувати пошук зразка з подібним генотипом). Для трансплантації знадобиться 1–2 основних зразка ПК та 1–2 резервних.	Потрібно враховувати дозу клітин, рівень збігу за HLA та якість зразка ПК. <ul style="list-style-type: none"> <li>Виберіть від 4 до 6 (якщо можливо) одиниць з адекватною дозою TNCs та CD34<sup>+</sup> клітин /кг маси реципієнта та достатнім збігом за HLA.</li> <li>Оцініть характеристику та титри DSA (якщо вони є).</li> </ul> Примітки: <ul style="list-style-type: none"> <li>програма повинна знаходити зразки ПК з усіма можливими мінімальними пороговими дозами клітин та охоплювати усі потенційно прийнятні зразки ПК.</li> <li>Зараз рекомендується вибір одиниць із більшими дозами клітин:</li> <li>Для трансплантації одного зразка ПК: доза клітин TNCs <math>\geq 3,0 \cdot 10^7</math>/кг та доза CD34<sup>+</sup> клітин <math>\geq 2,0 \cdot 10^5</math>/кг.</li> <li>Для трансплантації двох доз ПК для кожного зразка ПК буде достатньо: доза CD34<sup>+</sup> клітин <math>\geq 1,5 \cdot 10^5</math>/кг.</li> <li>Якщо співвідношення вмісту CD34<sup>+</sup>/TNCs є несподівано високим (<math>\geq 1,5\%</math> до <math>2\%</math>), слід повторно перевірити вказану дозу клітин CD34<sup>+</sup>.</li> <li>На теперішній час немає чітких даних як прийняти рішення: чи обрати зразок ПК з високою клітинністю та низьким рівнем збігу за HLA, чи, навпаки, з високим рівнем збігу за HLA та малою клітинністю, якщо немає таких зразків, де були б задовільними обидва параметри.</li> <li>Якщо всі підібрані зразки ПК мають низьку дозу клітин, для знаходження зразка ПК з прийнятною дозою може знадобитися вибір зразків ПК, що не відповідають за всіма 8-ма алелями HLA.</li> <li>Збіг за HLA можна оптимізувати, якщо доступні кілька зразків ПК з високою дозою клітин.</li> <li>Для пацієнтів із злоякісною гематологічною патологією можна уникати зразків ПК, які дуже добре співпадають за HLA (тобто за 8 з 8 HLA-алелів) з метою зменшення ризику рецидиву.</li> <li>Для пацієнтів із незлоякісними гематологічними захворюваннями потрібно оптимізувати як дозу клітин, так і збіг HLA.</li> </ul>

Примітки: \* - зразки ПК з адекватною дозою клітин CD34<sup>+</sup>, але які не відповідають критеріям мінімальної дози TNCs, можуть розглядатися як кандидати для трансплантації, якщо співвідношення CD34<sup>+</sup>/TNCs знаходиться в прийнятному діапазоні. Для таких зразків ПК необхідно враховувати акредитацію банку ПК, якість обробки і рік криоконсервації.



**Таблиця 1.** Можливий покроковий алгоритм пошуку зразка ПК для реалізації в спеціалізованому вітчизняному програмно-забезпеченні з пошуку пари донор-реципієнт в Державній інформаційній системі трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин та в «Українському реєстрі донорів кісткового мозку» на основі рекомендацій Американського товариства з трансплантації та клітинної терапії [49].

дозволяє використовувати такі зразки ПК для дорослих пацієнтів, які в іншому випадку неможливо використовувати через надмірний ризик недостатності трансплантата у зв'язку з дефіцитом у ньому стовбурових клітин та клітин-попередників.

Але, не дивлячись на певний успіх та перспективність застосування вищевказаних технологій, вони залишаються експериментальними і поки що не можна зробити остаточних висновків щодо їх відтворюваності, економічної ефективності, довгострокових та віддалених результатів, тому вони потребують подальшого дослідження [24, 88].

### ПОКАЗИ ДО ЗАСТОСУВАННЯ ДРУГОГО ЗРАЗКА ПК ВІД ІНШОГО ДОНОРА І КРИТЕРІЇ ЙОГО ВІДБОРУ

Для пацієнтів, яким не вистачає кількості клітин з одного зразка ПК, слід розглянути трансплантацію двох зразків ПК від різних донорів. Встановлено, що 2 зразки ПК, кожен з яких має недостатню кількість клітин для одноступової трансплантації, можуть бути успішно об'єднані в один трансплантат [92, 93]. В двох рандомізованих клінічних дослідженнях мієлоаблативної терапії з наступною трансплантацією ПК у дітей та молодих людей показано, що не є корисним додавання другого зразка, якщо клітинність першого є адекватною за вищевказаними критеріями. Ці висновки свідчать про те, що слід уникати трансплантації двох зразків ПК пацієнтам, яким після співставлення за HLA пари донора/реципієнт підходить один зразок ПК з адекватною кількістю TNCs [62, 66].

Однак у двох інших випробуваннях використовувались різні критерії мінімальної кількості TNCs, в яких не враховувались дози клітин CD34<sup>+</sup> та збіг 8 алелів HLA. Більше того, потрібна обережність при екстраполяції цих висновків на дорослих, які частіше отримують кондиційовану хіміотерапію із зниженою інтенсивністю і, отже, можуть отримати вигоду від ефекту «трансплантат проти лейкемії», посиленого за рахунок трансплантації двох зразків ПК [92, 93]. Використання 2 зразків ПК також збільшує ймовірність того, що принаймні один з двох зразків ПК буде з оптимальним приживленням [49].

### Мінімальні дози TNCs та CD34<sup>+</sup> клітин у зразку ПК для проведення трансплантації двох зразків ПК

Дози клітин як TNCs, так і CD34<sup>+</sup> важливі для трансплантації двох зразків ПК [69, 94-99]. Відповідно до настанов Американського товариства з трансплантації та клітинної терапії, Eurocord, та Великобританії загальноприйнятими є доза TNCs  $\geq 1,5 \cdot 10^7$  /кг маси тіла реципієнта і доза клітин CD34<sup>+</sup>  $\geq 1 \cdot 10^5$  /кг маси тіла реципієнта для кожного зразка ПК для проведення дводозової трансплантації, які були прийняті як мінімальні порогові значення, щоб розширити доступ до трансплантації для більшості пацієнтів [24, 49, 53-55]. Однак зараз рекомендується більша мінімальна доза CD34<sup>+</sup> для кожного зразка ПК (табл. 1) [49].

При трансплантації двох зразків ПК, як правило, клітини одного з двох зразків стають домінуючими і забезпечують тривале кровотворення, але в момент підбору цих зразків неможливо передбачити, клітини якого з них будуть домінувати [98]. Зважаючи на вищевказане, характеристики обох зразків однаково важливі і до кожного з них слід застосовувати однакові критерії відбору [49]. При відсутності в реєстрах сумісного донора КМ або ГСК периферичної крові, та при наявності в банку добре сумісного за HLA, але з низькою клітинністю зразка ПК і відсутністю можливості знайти для нього адекватну пару для трансплантації двох зразків ПК, слід розглянути комбінацію трансплантації цього добре сумісного за HLA зразка ПК з низькою

клітинністю та ГСК периферичної крові, отриманих від гаплоідентичного донора.

### Комбінована трансплантація клітин від гаплоідентичного донора та зразка неродинної пуповинної крові (Harlo-Cord)

Цей підхід поєднує застосування меншої дози, але якісно співставленого зразка неродинної ПК разом із мобілізованими CD34<sup>+</sup> клітинами периферичної крові від гаплоідентичного донора. В такому випадку раннє приживлення та відновлення кровотворення досягається, як правило, завдяки клітинам гаплоідентичного донора, які згодом надають можливість до стійкого та тривалого приживлення зразка неродинної ПК. Такий підхід з використанням як мієлоаблативних режимів, так і режимів кондиціонування зі зниженою інтенсивністю, показав зменшення інфекційних та імунологічних ускладнень. Крім того, це може бути корисним для дорослих з обмеженою кількістю неродинних донорів та наявністю співпадаючих зразків неродинної ПК з низькою клітинністю, але для яких є доступний гаплоідентичний донор, що дозволяє використовувати один зразок неродинної ПК [100-102].

У зв'язку з вдосконаленням методів підтримуючої імуносупресивної терапії в післятрансплантаційному періоді в розвинених країнах широке розповсюдження отримав саме метод гаплоідентичної трансплантації. Ми не будемо зупинятися на високій економічній складовій цього методу, але наведемо дані клінічних досліджень з порівняння впливу на дворічне виживання реципієнтів після гаплоідентичної трансплантації та трансплантації ПК.

При порівнянні результатів клінічних досліджень застосування неродинної ПК та КМ від HLA-гаплоідентичних родичів статистично значущої різниці між джерелами донорів на дворічне виживання без прогресування захворювання визначено не було (NCT01597778). Автори зробили висновок, що обидва джерела донорів розширюють доступ хворих до трансплантації за протоколом кондиціонування зниженої інтенсивності. В той же час, аналіз вторинних кінцевих точок, включаючи загальну виживаність, надає перевагу гаплоідентичним донорам КМ у дорослих реципієнтів [103].

Duihong Li та співавт. (2020) після проведення ретроспективного аналізу результатів лікування 102 дітей та 1311 дорослих, яким була проведена трансплантація ПК, і 94 дітей та 915 дорослих, яким проведено гаплоідентичну трансплантацію КМ або ГСК з периферичної крові, встановили, що кількість випадків хронічної реакції «трансплантат проти господаря» та виживаності без ознак захворювання протягом двох років статистично не відрізнялася. Через два роки не було різниці у кількості рецидивів, безрецидивній виживаності та виживаності без ознак захворювання. Автори прийшли до висновку, що як трансплантація ПК, так і гаплоідентична трансплантація КМ або ГСК периферичної крові є еквівалентними ефективними методами лікування дорослих пацієнтів, для яких не вдалося знайти HLA сумісного донора кісткового мозку або ГСК периферичної крові [104].

### ОЦІНКА СПІВПАДІННЯ ПАРИ ДОНОР/РЕЦИПІЄНТ ЗА HLA

Зазначимо, що критерії Eurocord для підбору зразка пуповинної крові більш жорсткіші та потребують:

- HLA типування високого розрішення реципієнтів та зразків ПК за HLA-A, -B, -C та -DRB1.
- Уникати зразків ПК з більш ніж 2-ма невідповідностями за HLA та уникати невідповідностей за HLA-C.
- При трансплантації двох зразків ПК проводити співставлення за HLA між зразками не потрібно.

За Eurocord доза клітин у зразку/зразках ПК має відповідати масі тіла реципієнта; співставлення за HLA виконувати в залежності від показів до трансплантації:

1. При незлоякісних захворюваннях потрібно збільшити дозу клітин ( $> 5,0 \cdot 10^7$  TNCs/kg) і знайти найкращу відповідність за HLA. Якщо критерій мінімальної кількості клітин в одному зразку ПК не досягається, слід розглянути трансплантацію двох зразків ПК і при незлоякісних захворюваннях також.

2. Для пацієнтів з великою масою тіла зразок ПК, в першу чергу, слід підбирати за критеріями кількості клітин, а потім – за рівнем співпадіння за HLA.

За можливості, у реципієнтів потрібно виконувати скринінг антитіл до HLA і уникати зразків ПК, проти яких реципієнти мають донор-специфічні антитіла (donor-specific antibodies, DSA). Особливо це стосується реципієнтів зі злоякісними захворюваннями через ризик відторгнення. Слід надавати перевагу зразкам ПК з акредитованих FACT або FDA банків пуповинної крові. Обов'язковим є вибір зразка ПК з пробірками-сателітами для можливості співставлення пари донор-реципієнт.

Якщо є кілька зразків ПК які одночасно підходять за вищевказаними критеріями Eurocord, вибір найкращого здійснюється за наступними параметрами:

1. Сумісність за системою ABO.

2. З врахуванням відсутності неуспадкованого материнського антигена (noninherited maternal antigen, NIMA) та імуноглобуліно-подібного рецептора-клітини-кілера (killer cell immunoglobulin-like receptor, KIR). Слід зауважити, що немає достатньо даних на користь вибору зразків на основі статусу NIMA або KIR-L (ліганд KIR).

3. Слід уникати зразків ПК з високим вмістом еритроцитів, або використовувати їх тільки у разі, якщо немає позбавлених еритроцитів зразків.

4. Об'єм криоконсервованого зразка слід враховувати у разі необхідності подальшого розведення після розморожування.

5. Бажано обирати зразки, що були криоконсервовані пізніше, оскільки вони з більшою вірогідністю збережені за оптимальними протоколами банків ПК.

Якщо мінімальна кількість клітин в одному зразку ПК недостатня, слід розглянути питання трансплантації двох зразків, а також можливість запропонувати пацієнту участь у клінічному випробуванні, що вивчає використання зразка ПК зі збільшеною *ex vivo* кількістю стовбурових клітин або додавання до зразка ПК іншого клітинного продукту, наприклад CD34<sup>+</sup> клітин гаплоідентичного донора [24, 100-102].

#### **РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ТИПУВАННЯ ЗА HLA ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ ТА ДОРΟΣЛИХ ДОНОРІВ ВІДПОВІДНО ДО НАЦІОНАЛЬНОЇ ПРОГРАМИ ДОНОРСЬКОГО КІСТКОВОГО МОЗКУ (THE NATIONAL MARROW DONOR PROGRAM, NMDP) ТА НАСТАНОВ ЦЕНТРУ МІЖНАРОДНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ КРОВІ ТА КІСТКОВОГО МОЗКУ (THE CENTER FOR INTERNATIONAL BLOOD AND MARROW TRANSPLANT RESEARCH, CIBMTR)**

За результатами аналізу наукових та клінічних даних стало очевидним, що визначення домену розпізнавання антигену (antigen recognition domain, ARD) для класичних HLA-локусів знижує смертність та захворюваність після трансплантації. Тому фахівцями NMDP була розроблена і розміщена на спеціалізованому інтернет ресурсі (<http://hla.alleles.org>) номенклатура HLA, яка дозволяє не лише співставляти пару донор-реципієнт за HLA методом високої роздільної здатності а й враховувати алелі, які кодують одну і ту ж амінокислотну послідовність в ARD [105, 106].

Ця номенклатура на основі методів ДНК аналізу має 4 числових поля, розділених двокрапками (наприклад, A\*02:01:01:01). Типування на рівні алелю, яке також називають типуванням з високою роздільною здатністю або типуванням у 2-х полях [107], розрізняє гени HLA, що кодують білки клітинної поверхні, які відрізняються амінокислотною послідовністю домену розпізнавання антигену ARD [108]. ARD – це активна частина молекули HLA, яка зв'язує пептидні антигени та взаємодіє з T-лімфоцитами та природними рецепторами клітин-кілерів [109].

Інші позначення, що вказують на ідентичність ARD, включають номенклатуру G (A\*02:01:01G, що вказує ідентичність нуклеотидної послідовності в екзоні ARD) і P (A\*02:01P, що вказує на ідентичність послідовності білка в ARD). Групи алелів G і P також можуть бути представлені як множинні коди алелів, які NMDP надає та про-

понує враховувати під час співставлення пари донор-реципієнт. Опис алелів, включених до конкретного коду, можна знайти за посиланням <https://hml.nmdp.org/MacUI>.

Для порівняння наводимо вимоги до рівня співставлення за HLA для донорів КМ або ГСК периферичної крові (за рекомендаціями NMDP) перед проведенням трансплантації. Так, пацієнтів та донорів слід типувати методом ДНК діагностики із високою роздільною здатністю для локусів HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 та HLA-DPB1 [63]. Стосовно інших локусів (наприклад, HLA-DQB1, HLA-DRB3/4/5, HLADQA1 та HLA-DPA1) не було показано, що вони окремо суттєво впливають на виживання; однак їх визначення може допомогти у розробці ефективної стратегії пошуку трансплантата серед кількох подібних донорів для реципієнта, сенсифікованого до HLA, щоб уникнути потенційного ризику відторгнення трансплантата [110, 111].

#### **РЕКОМЕНДАЦІЇ NMDP ЩОДО ТИПУВАННЯ ЗА HLA ДЛЯ ЗРАЗКІВ ПК**

Зразки ПК слід типувати методами ДНК діагностики з високою роздільною здатністю для HLA-A, HLA-B, HLA-C та HLA-DRB1 [55]. Програмний комплекс для співставлення пари донор-реципієнт, розроблений NMDP, виконує його у високій роздільній здатності і також враховує DQB1 і DPB1 [52].

#### **ВИЗНАЧЕННЯ ЗРАЗКА ПК ДЛЯ ПІДБОРУ ПАРИ ДОНОР-РЕЦИПІЄНТ ЗА РЕКОМЕНДАЦІЯМИ АМЕРИКАНСЬКОГО ТОВАРИСТВА З ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ТА КЛІТИННОЇ ТЕАПІЇ (2020):**

- Попередня оцінка виконується за 6 локусами HLA (HLA-A, HLA-B типування на рівні антигенів; HLA-DRB1 типування на рівні алелів);
- повне співставлення виконується за 8 локусами HLA (типування з розрішенням на рівні алелів HLA-A, -B, -C, -DRB1) [49].

#### **НЕОБХІДНИЙ МІНІМАЛЬНИЙ ЗБІГ ЗА HLA У ПАРИ ДОНОР/РЕЦИПІЄНТ**

**Співставлення за 6-ма локусами: HLA-A, -B на рівні антигену, -DRB1 на рівні алелю**

Співставлення зразок ПК/реципієнт за HLA базується на типуванні HLA-A, -B – на рівні антигену, в той час як HLA-DRB1 – в більшості країн рекомендують типувати на рівні алелів (співставлення за HLA за 6-ма локусами) [55, 112], за винятком Японії, яка приймає за достатнє визначення всіх 6 вищевказаних локусів на рівні антигену, а не алелю. [113]. Мінімальна вимога співпадіння 4 з 6-локусів отримала широке визнання при співставленні пари донор-реципієнт за HLA [24, 52, 53-55, 62, 63, 112, 113].

При трансплантації ПК у випадку злоякісних гематологічних захворювань невідповідність за HLA асоціюється зі слабким приживленням, а також підвищеним ризиком розвитку GVHD та посттрансплантаційної смертності [56, 57, 113, 114-116]. При цьому вищевказана невідповідність знижує ризик рецидивів [56, 113, 114, 116]. Низький рівень співпадіння по 6 локусам за системою HLA був пов'язаний із гіршою посттрансплантаційною виживаністю у одній групі досліджень з вивчення трансплантації одного зразка ПК [30, 57, 63, 116], але не був виявлений в інших дослідженнях [65, 70, 113, 114, 117, 118]. На думку деяких авторів, негативний вплив неспівпадіння за HLA на посттрансплантаційну виживаність обмежується тільки дітьми [69].

#### **Співставлення за HLA на рівні алелів HLA-A, -B, -C, -DRB1 (співставлення за 8-ма з 8-ми алелів HLA)**

Наразі в Європі [24], Великобританії [53] та США [52, 62] потрібно проводити типування мінімум за 8-ма локусами HLA-A, -B, -C, -DRB1 на рівні алелів (8-алельний рівень співставлення за HLA). При злоякісних захворюваннях більш високий рівень невідповідності зразка ПК за 8-алелями HLA був пов'язаний із гіршим приживленням, збільшення частоти виникнення гострої GVHD та збільшенням випадків

посттрансплантаційної смертності, але з меншою частотою рецидивів [67, 70, 119]. Погіршення виживаності спостерігалось лише при співставленні менше 4-х алелів з 8-ми за HLA [42, 67], або менше 5-ти алелів з 8 за HLA у дітей [70]. Рекомендується уникати зразків ПК, які мають співставлення менше 4 з 8 алелів HLA [52, 55], якщо це можливо.

#### **Співставлення за HLA двох зразків ПК від різних донорів, якщо трансплантація одного зразка неможлива**

На сьогодні рекомендації щодо мінімального збігу 6-локусів HLA для кожного з двох зразків ПК такі ж самі, як і при трансплантації тільки одного зразка, оскільки ніколи невідомо, який з двох трансплантованих зразків в організмі реципієнта стане домінуючим. В низці клінічних досліджень не доведено як шкідливого впливу, так і користі від співпадіння вищого, ніж по 6-ти з 8-ми алелів HLA, на рівень виживання після трансплантації двох зразків ПК [99, 120-122]. Отже, вимога до мінімального співпадіння пари донор/реципієнт за 8-ма з 8-ми алелів HLA (8/8) не є чітко встановленою при трансплантації двох зразків ПК. Немає потреби проводити HLA співставлення одного зразка ПК з другим при проведенні дводозової трансплантації [123].

#### **ТРАНСПЛАНТАЦІЯ ПК ПРИ НЕЗЛОЯКІСНИХ ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ**

Під час трансплантації ПК з приводу незлоякісних захворювань рекомендується використовувати зразки ПК з максимальним співпадінням за алелями HLA, оскільки це впливає на кращі результати посттрансплантаційної виживаності [124-126]. Зазначимо, що не існує переконливих доказів, що співставлення за 10 або за 12 алелями краще впливає на кінцевий результат трансплантації [56, 67, 68, 71, 127-132]. Немає сенсу виявляти у більшості пацієнтів неуспадковані материнські антигени NIMA або успадковані антигени від батька (inherited paternal antigens, IPA) [49, 133-136].

#### **ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ БАЗИ ПОТЕНЦІЙНИХ ДОНОРІВ КМ ТА ГСК ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ**

За результатами ретроспективного аналізу NMDP з'ясувалося, що майже 50 % внесених в реєстр донорів були недоступні через неможливість зв'язатися з ними або через зміни в їх особистих обставинах [137]. Крім того, рівень доступності донорів відрізняється та залежить від того, в якому з міжнародних реєстрів вони знаходяться.

У зв'язку з цим виникає потреба у формуванні нової взаємодії з донорами КМ та ГСК периферичної крові, внесеними в реєстр, а саме: включення в інформаційний лист донора дати останнього контакту з ним та дати повторного підтвердження бажання бути донором, щоб допомогти центрам трансплантації вибрати донора з більшою ймовірністю. Важливо, щоб центри знаходили кілька дорослих донорів або сумісних зразків ПК, враховуючи ймовірність погіршення стану здоров'я донора, що суттєво може вплинути на своєчасність донорства. Тоді як зберігання ПК в кріобанку надає можливість отримати її в разі потреби максимально швидко.

#### **ВПЛИВ РАСИ/ЕТНІЧНОЇ ПРИНАЛЕЖНОСТІ НА ПРОЦЕС ПОШУКУ СУМІСНОЇ ПАРИ ДОНОР-РЕЦИПІЄНТ**

Рівень доступності (вірогідності співпадіння) донорів КМ та ГСК периферичної крові дуже часто залежить від того до якої раси та/або етнічної групи вони належать. Ці обставини особливо необхідно враховувати для етнічно різноманітних груп населення, зокрема в багатонаціональній Україні. При заповненні українського публічного банку ПК буде набагато легше зробити запаси зразків ПК від малих етнічних груп після проведення відповідної роз'яснювальної роботи з породіллями.

Алелі та гаплотипи HLA розподіляються з різною частотою серед різних расових/етнічних груп [9, 138, 139]. Алелі HLA з низькою частотою у загальній популяції частіше зустрічаються в окремих гаплотипах, а також в решті алелів HLA із предкової расової/етнічної групи, спільної між реципієнтом та донором. Алгоритм співставлення пари

донор-реципієнт HarLogic™ від NMDP враховує расу та етнічну групу при прогнозуванні ймовірності збігу з високою роздільною здатністю, тому центри повинні намагатися точно отримати та ввести ці дані про пацієнта для пошуку [52].

#### **ОЦІНКА ЯКОСТІ ЗРАЗКА ПК ЗА РЕКОМЕНДАЦІЯМИ NMDP ТА АМЕРИКАНСЬКОГО ТОВАРИСТВА З ТРАНСПЛАНТАЦІЇ КРОВІ ТА КІСТКОВОГО МОЗКУ**

Якість зразка ПК визначається стандартними операційними процедурами для заготівлі зразка, затвердженими у банку ПК, і на неї впливають методи обробки та кріоконсервації. Мета оцінки полягає у виборі зразків ПК високої якості з максимальною кількістю живих клітин після розморожування, що згодом впливає на приживлення. Для цього необхідно дотримуватись певних норм, що можливо за умови стандартизації процесів збереження пуповинної крові в належних кріосховищах акредитованих та ліцензованих банків.

Стандартизація процесів обробки та методів кріоконсервування ПК в спеціалізованих банках має вирішальне значення для забезпечення незмінної якості зразків ПК та надійності результатів тестування до і після розморожування [60]. Відповідно, зразкам з банків ПК, акредитованих Фондом з акредитації клітинної терапії (Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy, FACT) слід надавати пріоритет при підборі [55, 117].

У США ліцензія від Управління з контролю за продуктами та ліками (Food and Drug Administration, FDA) є підтвердженням високої якості заготовлених зразків ПК. Регламенти FDA забезпечують безпеку, ідентичність, потенціал приживлення та чистоту продукту, а також гарантують, що всі етапи від збору до випуску зразка ПК проходять суворий моніторинг, а результати відповідають заздалегідь визначеним стандартам. Зразки ПК від банків, що не пройшли процедуру ліцензування від FACT або FDA, але були заготовлені відповідно до рекомендацій цих структур, також прийнятні до використання [124].

#### **Об'єм кріоконсервованого зразка пуповинної крові**

Більшість автоматизованих систем обробки ПК забезпечують заздалегідь визначений, стандартизований кінцевий об'єм суспензії клітин (приблизно 25 мл з розчином диметилсульфоксиду або 50 мл у двох пакетах по 25 мл). Існують нестандартні об'єми кріосередовища, які пов'язані з меншою життєздатністю після розморожування – такі зразки мають нижчий потенціал приживлення [60, 140]. В зразках ПК з нестандартно великим об'ємом дуже часто зустрічається велика кількість еритроцитів. Не рекомендуються їх застосування через високу ймовірність серйозних посттрансфузійних реакцій [124, 141].

Доведено, що розморожені кріоконсервовані зразки ПК після багатьох років перебування у рідкому азоті, зберігають гарну виживаність клітин та потенціал до приживлення трансплантата [60, 142-144]. Однак більшість центрів враховують вік зразків ПК при відборі, оскільки банківська практика з часом вдосконалювалась і зразки, що були зібрані за останні 10-15 років, тестувались і зберігались за більш оптимізованими протоколами порівняно з тими, що збиралися раніше.

#### **Потенціал життєздатності зразка ПК після розморожування**

За вимогами NetCord-FACT мінімальна життєздатність розмороженого зразка CD34+ гемопоетичних клітин має бути  $\geq 70\%$ . Однак, при інших однакових умовах, перевага для трансплантації надається зразкам ПК з вищою мінімальною життєздатністю CD34+ клітин  $\geq 80\%$  за даними проточної цитометрії. Якщо є можливість, слід уникати застосування зразків з меншою життєздатністю клітин.

#### **Інші показники якості зразка ПК**

Після отримання зразка ПК з метою проведення трансплантації з будь-якого кріобанку безпосередньо перед її проведенням, слід його перевірити шляхом підтверджуючого HLA типування (або подібного аналізу за допомогою методів ДНК діагностики) супроводжуючої пробірки-сателіта. Придатність зразків базується на оцінці можливих факторів ризику у матері та скринінгу маркерів її інфекційних захворювань. Зразки ПК від донорів, що не відповідають певним

критеріям, можуть бути використані на основі врахування вимог FDA щодо «Невідкладної медичної потреби» (Urgent Medical Need). Слід оцінити потенційний ризик, пов'язаний з відмовою від використання конкретного зразка ПК, порівняно з потенційною вигодою від його трансплантації відносно інших зразків ПК або варіантів терапії.

#### **ЗАСТОСУВАННЯ ЗРАЗКІВ ПК, ПРОТИ ЯКИХ У РЕЦИПІЄНТА Є ДОНОР-СПЕЦИФІЧНІ АНТИ-HLA АНТИТІЛА ЗА РЕКОМЕНДАЦІЯМИ АМЕРИКАНСЬКОГО ТОВАРИСТВА З ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ТА КЛІТИННОЇ ТЕРАПІЇ (2020)**

Вплив DSA на приживлення зразка ПК після трансплантації хворим на злоякісні гематологічні захворювання є суперечливим. Але є дані, на які слід звернути увагу [54, 145-148], оскільки деякі [149, 150], але не всі дослідження показують, що наявність DSA збільшує ризик відторгнення трансплантата:

- Титр DSA, специфічність до певного локусу та їх здатність до зв'язування комплементу, а також доза трансплантованих клітини повинні розглядатися в кожному конкретному випадку [151, 152].
- Додаткові важливі фактори включають діагностику реципієнта, попередню імуносупресивну терапію пацієнта та заплановану інтенсивність кондиціонування, оскільки вони також впливають на потенціал відторгнення трансплантата.
- Врахування наявності DSA не повинно суттєво впливати на вибір зразка ПК, якщо такий зразок має достатню кількість клітин.
- Алгоритм зменшення кількості антитіл не стандартизований, тому не гарантує приживлення трансплантату.
- При трансплантації ПК реципієнтам із незлоякісними захворюваннями слід уникати зразків, проти яких знайдені DSA [49].

#### **ФАКТОРИ, ЯКІ НЕ ВАРТО ВРАХОВУВАТИ ПРИ ВИБОРІ ЗРАЗКА ПК**

За рекомендаціями Американського товариства з трансплантації та клітинної терапії (2020) на відміну від настанов Eurocord (2019), при виборі зразка пуповинної крові не варто враховувати:

- Співставлення за системою ABO. Невідповідність за системою ABO не була встановлена як детермінанта зниження рівня виживання при трансплантації ПК [152-156].
- Типування KIR. Важливість типування імуноглобуліноподібних рецепторів (KIR) в клітинах залишається невизначеною, тому може не враховуватися при виборі зразків [157-162].
- Присутність у зразку ядромісних еритроцитів, стать або походження донора.

#### **МОЖЛИВІ ПРАКТИЧНІ КРОКИ ПРИ ВИБОРІ ЗРАЗКА ПК**

Покроковий алгоритм пошуку зразка ПК наведений в таблиці 1, може бути інтегрований до Державної інформаційної системи трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (під час її створення або в якості модернізації) та в «Український реєстр донорів кісткового мозку» [49]. За центрами трансплантації залишається право модифікувати етапи відбору відповідно до досвіду та їх конкретних

потреб. Наразі не існує чіткого розуміння, що при виборі зразка ПК для трансплантації є пріоритетним: доза клітин чи рівень співпадіння за HLA. В той час як в деяких дослідженнях оцінювали відносну важливість дози TNCs та наявність збігу від 4 до 6 з 6 алелей за HLA [110, 117], не існує достатньо переконливих даних щодо відносної важливості дози CD34<sup>+</sup> клітин проти 8-алельного збігу за HLA [70].

Під час вибору з декількох зразків ПК в першу чергу слід обирати зразки з оптимальними дозою клітин та/або збігом за HLA і тільки в крайньому випадку з мінімально прийнятними показниками. Серед реципієнтів (це більшість дітей та деякі дорослі з гаплотипами, що часто зустрічаються), яким підходять одночасно декілька зразків ПК із високими дозами клітин (наприклад, TNCs  $\geq 3 \cdot 10^7$  /кг та CD34<sup>+</sup>  $\geq 2 \cdot 10^5$  /кг), краща сумісність за HLA може бути визначена як пріоритетна. І навпаки, для більшості дорослих та деяких дітей старшого віку підбір зразка (або зразків) ПК за дозою клітин може стати пріоритетним над підбором за рівнем сумісності за HLA, і може знадобитися трансплантація двох зразків ПК. Реципієнтам, для яких складно знайти зразок ПК, пріоритетним є підбір за адекватною дозою клітин навіть коли цей зразок має низький рівень співпадіння за HLA.

У реципієнтів із злоякісними гематологічними захворюваннями при інших рівних умовах слід уникати трансплантації зразків ПК з високим рівнем співпадіння за HLA (співпадіння 8 з 8 алелей HLA) через підвищений ризик виникнення рецидиву основного захворювання [70, 119]. В той же час, у пацієнтів із незлоякісними захворюваннями високий рівень співпадіння за HLA є дуже важливим для вдалого приживлення трансплантату [125].

Слід враховувати порогові дози клітин TNCs та CD34<sup>+</sup> та використовувати зразки ПК, де відповідні дози перевищують мінімальні для кожного порогу, щоб мінімізувати ризик неприживлення трансплантата та уникнути тривалої посттрансплантаційної цитопенії.

З вищеведеного можна зробити висновки, що у виборі зразка ПК для успішної трансплантації залишається багато остаточно невирішених питань, на які на теперішній час важко дати однозначну відповідь. Важливість того чи іншого критерію для вибору якісного зразка ПК визначається з урахуванням багатьох факторів, які охоплюють широкий спектр показників як донора (мова йде про породілля), так і реципієнта.

Найпоширеніші питання стосуються варіантів вибору зразків за певними показниками, а саме: пріоритет вибору за дозою клітин або рівнем співпадіння за HLA; в якому випадку застосовувати для трансплантації один зразок ПК, а в якому – два. Відкритим залишається питання щодо безпечної трансплантації зразків ПК з низькою початковою дозою клітин, але з високим рівнем співпадіння за HLA.

Отже, оскільки частота і тяжкість гострої GVHD після трансплантації ПК на відміну від трансплантації КМ або ГСК периферичної крові набагато менша [8], це дозволяє застосовувати менш жорсткі критерії до підбору пари донор-реципієнт за HLA для відбору зразків ПК і розширює доступ до трансплантації для пацієнтів, для яких неможливо знайти сумісного донора ГСК кісткового мозку або периферичної крові. Це особливо актуально для тих реципієнтів, хто є представником расових та етнічних меншин, потенційні донори від яких все ще недостатньо представлені в міжнародних реєстрах [9].

## **ВИСНОВКИ**

*Вищеведена інформація може бути використана при створенні національних настанов з використання донорської ПК у пацієнтів різного віку із злоякісною і незлоякісною гематологічною патологією, а також при розробці програмного продукту на основі алгоритмів співставлення пари донор-реципієнт для національного реєстру донорів кісткового мозку та пуповинної крові, а також врахована при створенні національного публічного (донорського) банку пуповинної крові.*

## СПИСОК ЦИТОВАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Режим доступу: <https://wmda.info/cord-blood/basics-cord-blood/>
2. Режим доступу: <http://www.ukrstat.gov.ua/>
3. Режим доступу: <https://ubmdr.org/>
4. *Algwai G., et al.* Guideline: Real-World Issues and Potential Solutions in Hematopoietic Cell Transplantation during the COVID-19 Pandemic: Perspectives from the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation and Center for International Blood and Marrow Transplant Research Health Services and International Studies Committee. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020. **26**. P. 2181-2189. DOI:10.1016/j.bbmt.2020.07.021.
5. Режим доступу: <https://www.belstat.gov.by/>
6. *Cairo M. S., Kindwall-Keller T. L.* Indications for Utilization of Stored Umbilical Cord Blood. 2018. Available: <https://www.cb-association.org/indications-for-utilization-of-stored-umbilical-cord-blood>.
7. *Smith A. R., Wagner J. E.* Alternative haematopoietic stem cell sources for transplantation: place of umbilical cord blood. *Br J Haematol.* 2009. **147**, № 2. P. 246-261.
8. *Rocha V., Wagner J. E. Jr., Sobocinski K. A., et al.* Eurocord and International Bone Marrow Transplant Registry Working Committee on Alternative Donor and Stem Cell Sources. Graft-versus-host disease in children who have received a cord-blood or bone marrow transplant from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med.* 2000. **342**, № 25. P. 1846-1854.
9. *Grager L., Eapen M., Williams E., et al.* HLA match likelihoods for hematopoietic stem-cell grafts in the U.S. registry. *N Engl J Med.* 2014. **371**, № 4. P. 339-348.
10. *Brown K. S., Rao M. S., Brown H. L.* The Future State of Newborn Stem Cell Banking. *J Clin Med.* 2019. **8**, № 1. P. 117. DOI:10.3390/jcm8010117.
11. *Ballen K. K., Verter F., Kurtzberg J.* Umbilical cord blood donation: Public or private? *Bone Marrow Transpl.* 2015. **50**. P. 1271-1278.
12. *Dessels C., Alessandrini M., Pepper M. S.* Factors Influencing the Umbilical Cord Blood Stem Cell Industry: An Evolving Treatment Landscape. *Stem Cells Transl Med.* 2018. **7**. P. 643-650.
13. *Kurtzberg J. A.* History of Cord Blood Banking and Transplantation. *Stem Cells Transl Med.* 2017. **6**. P. 1309-1311.
14. *Ballen K.* Update on umbilical cord blood transplantation. *F1000Research.* 2017. **6**. P. 1556.
15. *Jöris M., et al.* Worldwide survey on key indicators for public cord blood banking technologies: By the World Marrow Donor Association Cord Blood Working Group. *Stem Cells. Transl Med.* 2021. **10**, № 2. P. 222-229. DOI: 10.1002/sctm.20-0246.
16. Режим доступу: <https://cryobank.ua/>
17. *Baumgartner L. S., Moore E., Shook D., Messina S., Day M. C., Green J. Nandy, et al.* Safety of Autologous Umbilical Cord Blood Therapy for Acquired Sensorineural Hearing Loss in Children. *J Audiol Otol.* 2018. **22**. P. 209-222.
18. *Dawson G., Sun J., Davlantis K. S., Murias M., Franz L., Troy J., et al.* Autologous Cord Blood Infusions Are Safe and Feasible in Young Children with Autism Spectrum Disorder: Results of a Single-Center Phase I Open-Label Trial. *Stem Cells Transl. Med.* 2017. **6**. P. 1332-1339.
19. *Sun J. M., Song A. W., Case L. E., Mikati M. A., Gustafson K. E., Simmons R., et al.* Effect of Autologous Cord Blood Infusion on Motor Function and Brain Connectivity in Young Children with Cerebral Palsy: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Stem Cells Transl Med.* 2017. **6**. P. 2071-2078.
20. *Chez M., Lepage C., Parisse C., Dang-Chu A., Hankins A., Carroll M.* Safety and Observations from a Placebo-Controlled, Crossover Study to Assess Use of Autologous Umbilical Cord Blood Stem Cells to Improve Symptoms in Children with Autism. *Stem Cells Transl Med.* 2018. **7**. P. 333-341.
21. *Sun J., Allison J., McLaughlin C., Sledge L., Waters-Pick B., Wease S., et al.* Differences in quality between privately and publicly banked umbilical cord blood units: A pilot study of autologous cord blood infusion in children with acquired neurologic disorders. *Transfusion.* 2010. **50**. P. 1980-1987.
22. *Lengel D., et al.* Stem Cell Therapy for Pediatric Traumatic Brain Injury. *Front Neurol.* 2020. **11**. P. 601286. DOI: 10.3389/fneur.2020.601286.
23. *Laskowitz D. T., Bennett E. R., Durham R. J., Volpi J. J., Wiese J. R., Frankel M., et al.* Allogeneic Umbilical Cord Blood Infusion for Adults with Ischemic Stroke: Clinical Outcomes from a Phase 1 Safety Study. *Stem Cells Transl Med.* 2018. **7**. P. 521-529.
24. *Ruggeri A.* Optimizing cord blood selection. *Hematology.* 2019. **1**. P. 522-531.
25. *Skiles M. L., Brown K. S., Tatz W., Swingle K., Brown H. L.* Quantitative analysis of composite umbilical cord tissue health using a standardized explant approach and an assay of metabolic activity. *Cytotherapy.* 2018. **20**. P. 564-575.
26. Режим доступу: <https://csict.com.ua/rnd/about/research/>
27. Режим доступу: <https://moz.gov.ua/article/news/maksim-stepanov-pidpisav-memorandum-z-ukrainskim-reestrom-donoriv-kistkovogo-mozku-ta-idonor>.
28. *Алянський А. Л., Макаренко О. А., Иванова Н. Е., Головачёва А. А., Кузьмич Е. В., Кучер М. А., и др.* 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. DOI:10.17650/2311-1267-2016-3-2-68-74
29. *Хамаганова Е. Г., Кузьминова Е. П., Абдрахимова А. Р., и др.* Генетические дистанции по генам HLA между донорами гемопоэтических стволовых клеток реестра ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России и другими популяциями России и мира. *Трансфузиология.* 2018. **19**, № 1. P. 13-26.
30. *Müller C. R., Ehninger G., Goldmann S. F.* Gene and haplotype frequencies for the loci HLA-A, HLA-B, and HLA-DR based on over 13, 000 German blood donors. *Hum Immunol.* 2003. **64**, № 1. P. 137-51. DOI: 10.1016/S0198-8859(02)00706-1.
31. Center for International Blood and Marrow Transplant Research / Transplant Activity Report Covering 2013-2017 / Table 14. Number of HCTs performed in the United States and reported to CIBMTR - donor type and cell source by year 2013-2017. <https://bloodstemcell.hrsa.gov/sites/default/files/bloodstemcell/data/transplant-activity/transplants-year-donor-type-cell-source.pdf>
32. Режим доступу: <https://www.who.int/countries/usa/>
33. *Оксенойт Г. К., Никитина С. Ю., Агеева Л. И. и др.* Здравоохранение в России 2017: Стат. сб. / Росстат - стат. колл. / сборник Росстат. М., 2017. 170 с.
34. *Rosenmayr A., Pointner-Prager M., Mitterschiffthaler A., et al.* What are a patient's current chances of finding a matched unrelated donor? Twenty years' central search experience in a small country. *Bone Marrow Transplant.* 2012. **47**, № 2. P. 172-80. DOI: 10.1038/bmt.2011.67.
35. *Менделеева Л. П., Савченко В. Г., Паровичникова Е. Н. и др.* Анализ трансплантационной активности в РФ за 2018 год (отчет межрегионального регистра). *Гематология и трансфузиология.* 2020. **65**, № 1. С. 180.
36. *Passweg J. R., Baldomero H., Bader P., et al.* Is the use of unrelated donor transplantation leveling off in Europe? The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant.* 2018. **53**, № 9. P. 1139-48. DOI:10.1038/s41409-018-0153-1.
37. Режим доступу: <https://showdata.gks.ru/report/278928/>
38. *Niederwieser D., Baldomero H., Szer J., Gratwohl M., Aljurf M., Atsuta Y., et al.* Hematopoietic stem cell transplantation activity worldwide in 2012 and a SWOT analysis of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Group including the global survey. *Bone Marrow Transplant.* 2016. **51**, № 6. P. 778-85.

39. Yamamoto H. Single cord blood transplantation in Japan; expanding the possibilities of CBT. *International Journal of Hematology*. 2019. **110**. P. 39-49. Режим доступу: DOI:10.1007/s12185-019-02672-4.
40. de Lima M., McNiece I., Robinson S. N., et al. Cord-blood engraftment with *ex vivo* mesenchymal-cell coculture. *N Engl J Med*. 2012. **367**. P. 2305-2315.
41. Wagner J. E. Jr., Brunstein C. G., Boitano A. E., et al. Phase I/II trial of stemregenin-1 expanded umbilical cord blood hematopoietic stem cells supports testing as a stand-alone graft. *Cell Stem Cell*. 2016. **18**. P. 144-155.
42. Fares I., Chagraoui J., Gareau Y., et al: Cord blood expansion. Pyrimidoindole derivatives are agonists of human hematopoietic stem cell self-renewal. *Science*. 2014. **345**. P. 1509-1512.
43. Stiff P. J., Montesinos P., Peled T., et al. Cohort-controlled comparison of umbilical cord blood transplantation using carlecortemcel-L, a single progenitor-enriched cord blood, to double cord blood unit transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018. **24**. P. 1463-1470.
44. Baron F., Ruggeri A., Nagler A. Methods of *ex vivo* expansion of human cord blood cells: challenges, successes and clinical implications. *Expert Rev Hematol*. 2016. **9**, № 3. P. 297-314.
45. Delaney C., Heimfeld S., Brashem-Stein C., Voorhies H., Manger R. L., Bernstein I. D. Notch-mediated expansion of human cord blood progenitor cells capable of rapid myeloid reconstitution. *Nat Med*. 2010. **16**, № 2. P. 232-236.
46. Васильева В. А., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н., Дроков М. Ю., Дмитрова А. А., Старикова О. С., и др. Выполнение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток от неродственных доноров из Российского и зарубежного регистра в одном трансплантационном центре. 2020. **65**, № 3. С. 299-311. DOI:10.35754/0234-5730-2020-65-3-299-311.
47. Furst D., Muller C., Vucinic V., et al. High-resolution HLA matching in hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective collaborative analysis. *Blood*. 2013. **122**, № 18. P. 3220-9. DOI: 10.1182/blood-2013-02-482547.
48. Morishima Y., Kawase T., Malkki M., et al. Significance of ethnicity in the risk of acute graft-versus-host disease and leukemia relapse after unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013. **19**, № 8. P. 1197-203. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.05.020.
49. Politikos I., et al. Guidelines for Cord Blood Unit Selection. Practice guidelines. *TCT*. 2020. **26**, № 12. P. 2190-2196. DOI:10.1016/j.bbmt.2020.07.030.
50. Ballen K. K., Gluckman E., Broxmeyer H. E. Umbilical cord blood transplantation: the first 25 years and beyond. *Blood*. 2013. **122**, № 4. P. 491-498.
51. Pasquini M. C., et al. Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Recommendations for Establishing a Hematopoietic Cell Transplantation Program, Part I: Minimum Requirements and Beyond. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2019. **25**. P. 2322- 2329. DOI:10.1016/j.bbmt.2019.05.002.
52. Dehn J., et al. Selection of unrelated donors and cord blood units for hematopoietic cell transplantation: guidelines from the NMDP/CIBMTR. *Blood*. 2019. **134**, № 12. P. 924-934. DOI:10.1182/blood.2019001212.
53. Hough R., Danby R., Russell N., et al. Recommendations for a standard UK approach to incorporating umbilical cord blood into clinical transplantation practice: an update on cord blood unit selection, donor selection algorithms and conditioning protocols. *Br J Haematol*. 2016. **172**. P. 360-370.
54. Ruggeri A., Paviglianiti A., Gluckman E., Rocha V. Impact of HLA in cord blood transplantation outcomes. *HLA*. 2016. **87**. P. 413-421.
55. Barker J. N., Kurtzberg J., Ballen K., et al. Optimal practices in unrelated donor cord blood transplantation for hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017. **23**. P. 882-896.
56. Yanada M., Konuma T., Kuwatsuka Y., et al. Unit selection for umbilical cord blood transplantation for adults with acute myeloid leukemia in complete remission: a Japanese experience. *Bone Marrow Transplant*. 2019. **54**. P. 1789-1798.
57. Wagner J. E., Barker J. N., DeFor T. E., et al. Transplantation of unrelated donor umbilical cord blood in 102 patients with malignant and nonmalignant diseases: influence of CD34 cell dose and HLA disparity on treatment-related mortality and survival. *Blood*. 2002. **100**. P. 1611-1618.
58. Terakura S., Azuma E., Murata M., et al. Hematopoietic engraftment in recipients of unrelated donor umbilical cord blood is affected by the CD34+ and CD8+ cell doses. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007. **13**. P. 822-830.
59. Konuma T., Kato S., Oiwa-Monna M., et al. Cryopreserved CD34(+) cell dose, but not total nucleated cell dose, influences hematopoietic recovery and extensive chronic graft-versus-host disease after single-unit cord blood transplantation in adult patients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017. **23**. P. 1142-1150.
60. Purtill D., Smith K., Devlin S., et al. Dominant unit CD34+ cell dose predicts engraftment after double-unit cord blood transplantation and is influenced by bank practice. *Blood*. 2014. **124**. P. 2905-2912.
61. Lemarie C., Esterni B., Calmels B., et al. CD34(+) progenitors are reproducibly recovered in thawed umbilical grafts, and positively influence hematopoietic reconstitution after transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2007. **39**. P. 453-460.
62. Wagner Jr. J. E., Eapen M., Carter S., et al. One-unit versus two-unit cord blood transplantation for hematologic cancers. *N Engl J Med*. 2014. **371**. P. 1685-1694.
63. Rubinstein P., Carrier C., Scaradavou A., et al. Outcomes among 562 recipients of placental-blood transplants from unrelated donors. *N Engl J Med*. 1998. **339**. P. 1565-1577.
64. Kurtzberg J., Prasad V. K., Carter S. L., et al. Results of the Cord Blood Transplantation Study (COBLT): clinical outcomes of unrelated donor umbilical cord blood transplantation in pediatric patients with hematologic malignancies. *Blood*. 2008. **112**. P. 4318-4327.
65. Cohen Y. C., Scaradavou A., Stevens C. E., et al. Factors affecting mortality following myeloablative cord blood transplantation in adults: a pooled analysis of three international registries. *Bone Marrow Transplant*. 2011. **46**. P. 70-76.
66. Michel G., Galambrun C., Sirvent A., et al. Single- vs double-unit cord blood transplantation for children and young adults with acute leukemia or myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2016. **127**. P. 3450-3457.
67. Eapen M., Klein J. P., Ruggeri A., et al. Impact of allele-level HLA matching on outcomes after myeloablative single unit umbilical cord blood transplantation for hematologic malignancy. *Blood*. 2014. **123**. P. 133-140.
68. Eapen M., Klein J. P., Sanz G. F., et al. Effect of donor-recipient HLA matching at HLA A, B, C, and DRB1 on outcomes after umbilical-cord blood transplantation for leukaemia and myelodysplastic syndrome: a retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2011. **12**. P. 1214-1221.
69. Atsuta Y., Kanda J., Takanashi M., et al. Different effects of HLA disparity on transplant outcomes after single-unit cord blood transplantation between pediatric and adult patients with leukemia. *Haematologica*. 2013. **98**. P. 814-822.
70. Yokoyama H., Morishima Y., Fuji S., et al. Impact of HLA allele mismatch at HLA-A, -B, -C, and -DRB1 in single cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020. **26**. P. 519-528.
71. Barker J. N., Scaradavou A., Stevens C. E. Combined effect of total nucleated cell dose and HLA match on transplantation outcome in 1061 cord blood recipients with hematologic malignancies. *Blood*. 2010. **115**. P. 1843-1849.
72. Ballen K. K., Logan B. R., Laughlin M. J., et al. Effect of cord blood processing on transplantation outcomes after single myeloablative umbilical cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015. **21**. P. 688-695.
73. Gluckman E., Rocha V., Ionescu I., et al. Results of unrelated cord blood transplant in Fanconi anemia patients: risk factor analysis for engraftment and survival. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007. **13**. P. 1073-1082.

74. Peffault de Latour R., Chevret S., Jubert C., et al. Unrelated cord blood transplantation in patients with idiopathic refractory severe aplastic anemia: a nationwide phase 2 study. *Blood*. 2018. **132**. P. 750-754.
75. Peffault de Latour R., Purtill D., Ruggeri A., et al. Influence of nucleated cell dose on overall survival of unrelated cord blood transplantation for patients with severe acquired aplastic anemia: a study by Eurocord and the Aplastic Anemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011. **17**. P. 78-85.
76. Gluckman E., Rocha V. Donor selection for unrelated cord blood transplants. *Curr Opin Immunol*. 2006. **18**. P. 565-570.
77. Fernandes J. F., Rocha V., Labopin M., et al. Transplantation in patients with SCID: mismatched related stem cells or unrelated cord blood. *Blood*. 2012. **119**. P. 2949-2955.
78. Boelens J. J., Aldenhoven M., Purtill D., et al. Outcomes of transplantation using various hematopoietic cell sources in children with Hurler syndrome after myeloablative conditioning. *Blood*. 2013. **121**. P. 3981-3987.
79. Nakasone H., Tabuchi K., Uchida N., et al. Which is more important for the selection of cord blood units for haematopoietic cell transplantation: the number of CD34-positive cells or total nucleated cells. *Br J Haematol*. 2019. **185**. P. 166-169.
80. Sanz J., Sanz M. A., Saavedra S., et al. Cord blood transplantation from unrelated donors in adults with high-risk acute myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010. **16**. P. 86-94.
81. Page K. M., Zhang L., Mendizabal A., et al. Total colony-forming units are a strong, independent predictor of neutrophil and platelet engraftment after unrelated umbilical cord blood transplantation: a single-center analysis of 435 cord blood transplants. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011. **17**. P. 1362-1374.
82. Laughlin M. J., Barker J., Bambach B., et al. Hematopoietic engraftment and survival in adult recipients of umbilical-cord blood from unrelated donors. *N Engl J Med*. 2001. **344**. P. 1815-1822.
83. Peled T., Shoham H., Aschengrau D., et al. Nicotinamide, a SIRT1 inhibitor, inhibits differentiation and facilitates expansion of hematopoietic progenitor cells with enhanced bone marrow homing and engraftment. *Exp Hematol*. 2012. **40**. P. 342-355.
84. Anasetti C., Logan B. R., Lee S. J., et al. Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. *N Engl J Med*. 2012. **367**. P. 1487-1496.
85. Solomon S. R., Sizemore C. A., Sanacore M., et al. Total body irradiation-based myeloablative haploidentical stem cell transplantation is a safe and effective alternative to unrelated donor transplantation in patients without matched sibling donors. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015. **21**. P. 1299-1307.
86. Mielcarek M., Furlong T., O'Donnell P. V., et al. Posttransplantation cyclophosphamide for prevention of graft-versus-host disease after HLA-matched mobilized blood cell transplantation. *Blood*. 2016. **127**. P. 1502-1508.
87. Anand S., Thomas S., Hyslop T., et al. Transplantation of *ex vivo* expanded umbilical cord blood (NiCord) decreases early infection and hospitalization. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017. **23**. P. 1151-1157.
88. Horwitz M. E., Wease S., Blackwell B., et al. Phase I/II study of stem-cell transplantation using a single cord blood unit expanded *ex vivo* with nicotinamide. *J Clin Oncol*. 2019. **37**, № 5. P. 367-374. <http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.18.00053>.
89. Horwitz M. E., Chao N. J., Rizzieri D. A., et al. Umbilical cord blood expansion with nicotinamide provides long-term multilineage engraftment. *J Clin Invest*. 2014. **124**. P. 3121-3128.
90. Barker J. N., Weisdorf D. J., DeFor T. E., et al. Transplantation of 2 partially HLA-matched umbilical cord blood units to enhance engraftment in adults with hematologic malignancy. *Blood*. 2005. **105**. P. 1343-1347.
91. Barker J. N., Fei M., Karanes C., et al. Results of a prospective multicentre myeloablative double-unit cord blood transplantation trial in adult patients with acute leukaemia and myelodysplasia. *Br J Haematol*. 2015. **168**. P. 405-412.
92. Verneris M. R., Brunstein C. G., Barker J., et al. Relapse risk after umbilical cord blood transplantation: enhanced graft-versus-leukemia effect in recipients of 2 units. *Blood*. 2009. **114**. P. 4293-4299.
93. Balligand L., Galambrun C., Sirvent A., et al. Single-unit versus double-unit umbilical cord blood transplantation in children and young adults with residual leukemic disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019. **25**. P. 734-742.
94. Avery S., Shi W., Lubin M., et al. Influence of infused cell dose and HLA match on engraftment after double-unit cord blood allografts. *Blood*. 2011. **117**. P. 3277-3285.
95. Purtill D., Stevens C. E., Lubin M., et al. Association between nondominant unit total nucleated cell dose and engraftment in myeloablative doubleunit cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015. **21**. P. 1981-1984.
96. Bejanyan N., Rogosheske J., DeFor T., et al. Higher dose of mycophenolate mofetil reduces acute graft-versus-host disease in reduced-intensity conditioning double umbilical cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015. **21**. P. 926-933.
97. Brunstein C. G., Petersdorf E. W., DeFor T. E., et al. Impact of allele-level HLA mismatch on outcomes in recipients of double umbilical cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016. **22**. P. 487-492.
98. Tozatto-Maio K., Giannotti F., Labopin M., et al. Cord blood unit dominance analysis and effect of the winning unit on outcomes after double-unit umbilical cord blood transplantation in adults with acute leukemia: a retrospective study on behalf of Eurocord, the Cord Blood Committee of Cellular Therapy, Immunobiology Working Party, and the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018. **24**. P. 1657-1663.
99. Haspel R. L., Kao G., Yeap B. Y., et al. Preinfusion variables predict the predominant unit in the setting of reduced-intensity double cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2008. **41**. P. 523-529.
100. Gupta A. O., Wagner J. E. Umbilical Cord Blood Transplants: Current Status and Evolving Therapies. *Front Pediatr*. 2020. **8**. P. 570282. DOI: 10.3389/fped.2020.570282.
101. Liu H., Rich E. S., Godley L., Odenike O., Joseph L., Marino S., et al. Reduced-intensity conditioning with combined haploidentical and cord blood transplantation results in rapid engraftment, low GVHD, and durable remissions. *Blood*. 2011. **118**. P. 6438-45. DOI: 10.1182/blood-2011-08-372508.
102. Hsu J., Artz A., Mayer S. A., Guarner D., Bishop M. R., Reich-Slotky R., et al. Combined haploidentical and umbilical cord blood allogeneic stem cell transplantation for high-risk lymphoma and chronic lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018. **24**. P. 359-65. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.10.040.
103. Ephraim J. Fuchs, et al. Double unrelated umbilical cord blood vs HLA-haploidentical bone marrow transplantation: the BMT CTN 1101 trial. *Blood*. 2021. **137**, № 3. P. 420-428.
104. Duihong Li, Xiaofan Li, Lianming Liao, Nainong Li. Unrelated cord blood transplantation versus haploidentical transplantation in adult and pediatric patients with hematological malignancies -A meta-analysis and systematic review. *Am J Blood Res*. 2020. **10**, № 1. P. 1-10.
105. Marsh S. G., Albert E. D., Bodmer W. F., et al. Nomenclature for factors of the HLA system. *Tissue Antigens*. 2010. **75**, № 4. P. 291-455.
106. Robinson J., Halliwell J. A., Hayhurst J. D., Flicek P., Parham P., Marsh S. G. The IPD and IMGT/HLA database: allele variant databases. *Nucleic Acids Res*. 2015. **43**. P. D423-D431.
107. European Federation for Immunogenetics. Standards for Histocompatibility & Immunogenetics Testing. 2019. Version 7. Режим доступу: <https://www.efi-web.org/news/version-7-of-the-standards-for-histocompatibilityimmunogenetics-testing.html>.

108. Nunes E., Heslop H., Fernandez-Vina M., et al. Definitions of histocompatibility typing terms. *Blood*. 2011. **118**, № 23. P. 180-183.
109. Hou L., Vierra-Green C., Lazaro A., et al. Limited HLA sequence variation outside of antigen recognition domain exons of 360 10 of 10 matched unrelated hematopoietic stem cell transplant donor-recipient pairs. *HLA*. 2017. **89**, № 1. P. 39-46.
110. Spellman S., Bray R., Rosen-Bronson S., et al. The detection of donor-directed, HLA-specific alloantibodies in recipients of unrelated hematopoietic cell transplantation is predictive of graft failure. *Blood*. 2010. **115**, № 13. P. 2704-2708.
111. Ciurea S. O., Thall P. F., Wang X., et al. Donor-specific anti-HLA Abs and graft failure in matched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2011. **118**, № 22. P. 5957-5964.
112. Barker J. N., Byam C., Scaradavou A. How I treat: the selection and acquisition of unrelated cord blood grafts. *Blood*. 2011. **117**. P. 2332-2339.
113. Gluckman E., Rocha V., Arcese W., et al. Factors associated with outcomes of unrelated cord blood transplant: guidelines for donor choice. *Exp Hematol*. 2004. **32**. P. 397-407.
114. Kanda J., Hayashi H., Ruggeri A., et al. Prognostic factors for adult single cord blood transplantation among European and Japanese populations: the Eurocord/ALWP-EBMT and JSHCT/JDCHCT collaborative study. *Leukemia*. 2020. **34**. P. 128-137.
115. Politikos I., Mazis C. M., Naputo K. A., et al. Analysis of the CD34+ cell to total nucleated cell content ratio of 619 transplanted and back-up cord blood units. *Bone Marrow Transplant*. 2020. DOI:10.1038/s41409-020-01042-7.
116. Eapen M., Rubinstein P., Zhang M. J., et al. Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study. *Lancet*. 2007. **369**. P. 1947-1954.
117. Scaradavou A., et al. Guidelines for Cord Blood Unit Thaw and Infusion. *Biol Blood Marrow Transplant. TCT*. 2020. **26**. P. 1780-1783.
118. Arcese W., Rocha V., Labopin M., et al. Unrelated cord blood transplants in adults with hematologic malignancies. *Haematologica*. 2006. **91**. P. 223-230.
119. Sanz J., Jaramillo F. J., Planelles D., et al. Impact on outcomes of human leukocyte antigen matching by allele-level typing in adults with acute myeloid leukemia undergoing umbilical cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014. **20**. P. 106-110.
120. Ponce D. M., Hilden P., Devlin S. M., et al. High disease-free survival with enhanced protection against relapse after double-unit cord blood transplantation when compared with T cell-depleted unrelated donor transplantation in patients with acute leukemia and chronic myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015. **21**. P. 1985-1993.
121. Oran B., Cao K., Saliba R. M., et al. Better allele-level matching improves transplant-related mortality after double cord blood transplantation. *Haematologica*. 2015. **100**. P. 1361-1370.
122. Delaney M., Cutler C. S., Haspel R. L., et al. High-resolution HLA matching in double-umbilical-cord-blood reduced-intensity transplantation in adults. *Transfusion*. 2009. **49**. P. 995-1002.
123. Brunstein C., Zhang M. J., Barker J., et al. The effect of inter-unit HLA matching in double umbilical cord blood transplantation for acute leukemia. *Haematologica*. 2017. **102**. P. 941-947.
124. Ballen K., Logan B. R., Chitphakdithai P., et al. Unlicensed umbilical cord blood units provide a safe and effective graft source for a diverse population: a study of 2456 umbilical cord blood recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020. **26**. P. 745-757.
125. Eapen M., Wang T., Veys P. A., et al. Allele-level HLA matching for umbilical cord blood transplantation for non-malignant diseases in children: a retrospective analysis. *Lancet Haematol*. 2017. **4**. P. 325-333.
126. Mallhi K. K., Smith A. R., DeFor T. E., Lund T. C., Orchard P. J., Miller W. P. Allele-level HLA matching impacts key outcomes following umbilical cord blood transplantation for inherited metabolic disorders. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017. **23**. P. 119-125.
127. Konuma T., Kato S., Ishii H., et al. HLA-DRB1 mismatch is associated with a decreased relapse in adult acute myeloid leukemia after single-unit myeloablative cord blood transplantation. *Ann Hematol*. 2015. **94**. P. 1233-1235.
128. Brunstein C. G., Cutler C. S., DeFor T. E., et al. Matching at human leukocyte antigen-C improved the outcomes after double umbilical cord blood transplantation for recipients of two to four of six human leukocyte antigen-matched grafts. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017. **23**. P. 126-133.
129. Yabe T., Azuma F., Kashiwase K., et al. HLA-DPB1 mismatch induces a graft-versus-leukemia effect without severe acute GVHD after single-unit umbilical cord blood transplantation. *Leukemia*. 2018. **32**. P. 168-175.
130. Matsuno N., Wake A., Uchida N., et al. Impact of HLA disparity in the graft-versus-host direction on engraftment in adult patients receiving reduced-intensity cord blood transplantation. *Blood*. 2009. **114**. P. 1689-1695.
131. Cunha R., Loiseau P., Ruggeri A., et al. Impact of HLA mismatch direction on outcomes after umbilical cord blood transplantation for hematological malignant disorders: a retrospective Eurocord-EBMT analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2014. **49**. P. 24-29.
132. Kanda J., Atsuta Y., Wake A., et al. Impact of the direction of HLA mismatch on transplantation outcomes in single unrelated cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013. **19**. P. 247-254.
133. Rocha V., Spellman S., Zhang M. J., et al. Effect of HLA-matching recipients to donor noninherited maternal antigens on outcomes after mismatched umbilical cord blood transplantation for hematologic malignancy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012. **18**. P. 1890-1896.
134. Van der Zanden H. G., Van Rood J. J., Oudshoorn M., et al. Noninherited maternal antigens identify acceptable HLA mismatches: benefit to patients and cost-effectiveness for cord blood banks. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014. **20**. P. 1791-1795.
135. van Rood J. J., Scaradavou A., Stevens C. E. Indirect evidence that maternal microchimerism in cord blood mediates a graft-versus-leukemia effect in cord blood transplantation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012. **109**. P. 2509-2514.
136. van Rood J. J., Stevens C. E., Smits J., Carrier C., Carpenter C., Scaradavou A. Reexposure of cord blood to noninherited maternal HLA antigens improves transplant outcome in hematological malignancies. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009. **106**. P. 19952-19957.
137. Switzer G. E., Bruce J. G., Myaskovsky L., et al. Race and ethnicity in decisions about unrelated hematopoietic stem cell donation. *Blood*. 2013. **121**, № 8. P. 1469-1476.
138. Paunic V., Gragert L., Schneider J., Müller C., Maiers M. Charting improvements in US registry HLA typing ambiguity using a typing resolution score. *Hum Immunol*. 2016. **77**, № 7. P. 542-549.
139. Gaudieri S., Leelayuwat C., Tay G. K., Townend D. C., Dawkins R. L. The major histocompatibility complex (MHC) contains conserved polymorphic genomic sequences that are shuffled by recombination to form ethnic-specific haplotypes. *J Mol Evol*. 1997. **45**, № 1. P. 17-23.
140. Scaradavou A., Smith K. M., Hawke R., et al. Cord blood units with low CD34+ cell viability have a low probability of engraftment after double unit transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010. **16**. P. 500-508.
141. Barker J. N., Scaradavou A. Response: the controversy of red blood cell-replete cord blood units. *Blood*. 2011. **118**, № 2. P. 480.
142. Jaing T. H., Chen S. H., Wen Y. C., Chang T. Y., Yang Y. C., Tsay P. K. Effects of cryopreservation duration on the outcome of single-unit cord blood transplantation. *Cell Transplant*. 2018. **27**. P. 515-519.

143. Nikiforow S., Li S., Snow K., et al. Lack of impact of umbilical cord blood unit processing techniques on clinical outcomes in adult double cord blood transplant recipients. *Cytotherapy*. 2017. **19**. P. 272-284.
144. Mitchell R., Wagner J. E., Brunstein C. G., et al. Impact of long-term cryopreservation on single umbilical cord blood transplantation outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015. **21**. P. 50-54.
145. Takanashi M., Atsuta Y., Fujiwara K., et al. The impact of anti-HLA antibodies on unrelated cord blood transplantations. *Blood*. 2010. **116**. P. 2839-2846.
146. Takanashi M., Fujiwara K., Tanaka H., Satake M., Nakajima K. The impact of HLA antibodies on engraftment of unrelated cord blood transplants. *Transfusion*. 2008. **48**. P. 791-793.
147. Cutler C., Kim H. T., Sun L., et al. Donor-specific anti-HLA antibodies predict outcome in double umbilical cord blood transplantation. *Blood*. 2011. **118**. P. 6691-6697.
148. Yamamoto H., Uchida N., Matsuno N., et al. Anti-HLA antibodies other than against HLA-A, -B, -DRB1 adversely affect engraftment and nonrelapse mortality in HLA-mismatched single cord blood transplantation: possible implications of unrecognized donor-specific antibodies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014. **20**. P. 1634-1640.
149. Brunstein C. G., Noreen H., DeFor T. E., Maurer D., Miller J. S., Wagner J. E. Anti-HLA antibodies in double umbilical cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011. **17**. P. 1704-1708.
150. Dahi P. B., Barone J., Devlin S. M., et al. Sustained donor engraftment in recipients of double-unit cord blood transplantation is possible despite donor-specific human leukocyte antigen antibodies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014. **20**. P. 735-739.
151. Ciurea S. O., Cao K., Fernandez-Vina M., et al. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) consensus guidelines for the detection and treatment of donor-specific anti-HLA antibodies (DSA) in haploidentical hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2018. **53**. P. 521-534.
152. Gladstone D. E., Bettinotti M. P. HLA donor-specific antibodies in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: challenges and opportunities. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017. **2017**. P. 645-650.
153. Wada S., Asano-Mori Y., Yamamoto H., et al. No post-transplant pure red cell aplasia development in 106 major ABO incompatible cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2019. **54**. P. 765-768.
154. Kudek M. R., Shanley R., Zantek N. D., McKenna D. H., Smith A. R., Miller W. P. Impact of graft-recipient ABO compatibility on outcomes after umbilical cord blood transplant for nonmalignant disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016. **22**. P. 2019-2024.
155. Konuma T., Kato S., Ooi J., et al. Effect of ABO blood group incompatibility on the outcome of single-unit cord blood transplantation after myeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014. **20**. P. 577-581.
156. Romee R., Weisdorf D. J., Brunstein C., et al. Impact of ABO-mismatch on risk of GVHD after umbilical cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2013. **48**. P. 1046-1049.
157. Brunstein C. G., Wagner J. E., Weisdorf D. J., et al. Negative effect of KIR alloreactivity in recipients of umbilical cord blood transplant depends on transplantation conditioning intensity. *Blood*. 2009. **113**. P. 5628-5634.
158. Tanaka J., Morishima Y., Takahashi Y., et al. Effects of KIR ligand incompatibility on clinical outcomes of umbilical cord blood transplantation without ATG for acute leukemia in complete remission. *Blood Cancer J*. 2013. **3**. P. 164.
159. Tarek N., Gallagher M. M., Chou J. F., et al. KIR and HLA genotypes have no identifiable role in single-unit dominance following double-unit umbilical cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2015. **50**. P. 150-152.
160. Rettman P., Malard F., Legrand N., et al. Impact of KIR/HLA genetic combinations on double umbilical cord blood transplantation outcomes: results of a French multicentric retrospective study on behalf of the Societe Francophone de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire (SFGM-TC) and the Societe Francophone d'Histocompatibilite et d'Immunogenetique (SFHI). *Bone Marrow Transplant*. 2016. **51**. P. 1499-1503.
161. Sekine T., Marin D., Cao K., et al. Specific combinations of donor and recipient KIR-HLA genotypes predict for large differences in outcome after cord blood transplantation. *Blood*. 2016. **128**. P. 297-312.
162. Rocha V., Ruggeri A., Spellman S., et al. Killer cell immunoglobulin-like receptor-ligand matching and outcomes after unrelated cord blood transplantation in acute myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016. **22**. P. 1284-1289.
163. Dehn J., Setterholm M., Buck K., Kempenich J., Gragert L., Madbouly A., et al. HapLogic: A Predictive Human Leukocyte Antigen-Matching Algorithm to Enhance Rapid Identification of the Optimal Unrelated Hematopoietic Stem Cell Sources for Transplantation *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016. **22**, № 11. P. 2038-2046. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.07.022.



СТАТТЯ НА САЙТІ  
TRANSPLANTOLOGY.ORG

Автори заявили про відсутність потенційного конфлікту інтересів щодо дослідження, авторства та/або публікації даної статті.