

Подбор неродственного донора для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. HLA-гаплотипы больных с заболеваниями системы крови

Е.Г. ХАМАГАНОВА, Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА, Л.А. КУЗЬМИНА, Э.Г. ГЕМДЖЯН, Т.П. ЧУГРЕЕВА, А.А. ЮШКОВА

ФБГУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва

Selection of an unrelated donor for hematopoietic stem cell transplantation. HLA haplotypes in patients with blood system diseases

E.G. KHAMAGANOVA, E.N. PAROVICHNIKOVA, L.A. KUZMINA, E.G. GEMDJIAN, T.P. CHUGREEVA, A.A. YUSHKOVA

Hematology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow

Резюме

Цель исследования. Изучение распределения HLA-A*-B*-C*-DRB1*-DQB1*-гаплотипов у больных с заболеваниями системы крови, установление наиболее часто встречающихся HLA-гаплотипов и сравнение полученных результатов с данными о частоте и распределении наиболее часто встречающихся HLA-гаплотипов у доноров ряда ведущих регистров.

Материалы и методы. За период с 2008 по 2012 г. в Гематологическом научном центре (ГНЦ) Минздрава России обследованы 203 больных с заболеваниями системы крови, нуждавшихся в проведении трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), а также 386 их кровных родственников. У всех при типировании установлен вид HLA-гаплотипа. Среди больных было 97 мужчин в возрасте от 17 до 64 лет (медиана 38 лет) и 106 женщин от 18 до 59 лет (медиана 40 лет).

Результаты. У обследованных больных выявлено 265 различных HLA-гаплотипов. Установлен 21 встречающийся с высокой частотой HLA-гаплотип, из них 7 принадлежит к 10 наиболее распространенным у представителей европеоидной расы HLA-гаплотипам. Около 30% больных, нуждающихся в проведении алло-ТГСК и не имеющих HLA-идентичных сибсов, обладали HLA-гаплотипами из числа 10 наиболее распространенных у представителей европеоидной HLA-гаплотипов и, следовательно, могли рассчитывать найти совместимого неродственного донора в течение непродолжительного времени. У обследованных больных установлено большое разнообразие HLA-гаплотипов (265 видов у 203 человек). Это разнообразие, а также экстремальный полиморфизм HLA-аллелей указывают на необходимость иметь в стране крупные регистры HLA-типированных доноров костного мозга. Такие регистры повышают вероятность найти для больного с заболеванием системы крови, имеющего показание к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, HLA-совместимого неродственного донора в течение непродолжительного времени. Проведенное исследование подтвердило существование региональных особенностей в распределении HLA-гаплотипов внутри одного и того же этноса.

Заключение. Для российских больных вероятность найти HLA-совместимого донора в крупном национальном регистре, аккумулирующем доноров из различных региональных популяций, существенно выше, чем в иностранных регистрах. Создание в стране крупных когорт HLA-типированных доноров костного мозга из разных регионов страны существенно повысит шансы больных с заболеваниями системы крови найти HLA-совместимого неродственного донора.

Ключевые слова: трансплантация костного мозга, проспективное исследование, донор костного мозга, регистр костного мозга, гемопоэтические стволовые клетки, HLA-гаплотип, частотный анализ.

Aim. To study the distribution of HLA-A*-B*-C*-DRB1*-DQB1* haplotypes in patients with blood system diseases, to establish the most common HLA haplotypes, and to compare the findings with the data on the frequency and distribution of the highest-frequency HLA haplotypes in donors of a number of leading registries.

Subjects and methods. In 2008–2012, the Hematology Research Center, Ministry of Health of the Russian Federation, examined 203 patients with blood system diseases who needed allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) and their 386 blood relatives. Typing ascertained the kind of HLA haplotype in all the patients. Among the patients, there were 97 men who were aged 17 to 64 years (median 38 years) and 106 women who were aged 18 to 59 years (median 40 years).

Results. The examinees were found to have 265 different HLA haplotypes. There were 21 high-frequency HLA haplotypes; of them 7 belonged to 10 HLA haplotypes that are most frequent in the representatives of the Caucasoid race. Nearly 30% of the patients who needed allo-HSCT and had no HLA-identical siblings had HLA haplotypes out of the 10 ones that are most common in the representatives of the Caucasoids and thus could expect to find a compatible unrelated donor for a short time. The examinees were found to have a wide variety of HLA haplotypes (265 types in 203 persons). This variety, as well as the extreme polymorphism of HLA alleles, shows that there should be large registries of HLA-typed bone marrow donors in the country. These registries increase the chance to find a HLA-compatible unrelated donor for a short time for a patient with blood disease who has an indication for hematopoietic stem cell transplantation. The performed study supported that there were regional features in the distribution of HLA haplotypes within the same ethnic group.

Conclusion. The chance to find a HLA-compatible donor for Russian patients in the large national registry that accumulates donors from different regional populations is substantially higher than that in the foreign registries. To create large cohorts of HLA-typic bone marrow donors from different regions of the country will substantially increase the chance of patients with blood system diseases to find a HLA-compatible unrelated donor.

Key words: bone marrow transplantation, prospective study, bone marrow donor, bone marrow registry, hematopoietic stem cells, HLA haplotype, frequency analysis.

АА — апластическая анемия
 ВККЛ — В-крупноклеточная лимфома
 ГСК — гемопоэтические стволовые клетки
 ДИ — доверительный интервал
 КМ — костный мозг
 МДС — миелодиспластический синдром
 ММ — множественная миелома
 ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз
 ОМЛ — острый миелоидный лейкоз
 ОНЛ — острый недифференцируемый лейкоз

ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
 ХЛЛ — хронический лимфолейкоз
 ХМЛ — хронический миелолейкоз
 xМПЗ — хронические Ph-негативные миелопролиферативные заболевания
 ТКЛ — Т-клеточная лимфома
 HLA — Human leukocyte antigens
 NMDP — National marrow donor program
 ZKRD — Zentrales Knochenmarkspender Register Deutschland

Подбор донора костного мозга (КМ) для пациента с заболеванием системы крови, имеющего показание к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), — сложная многоаспектная задача. Наиболее предпочтительными донорами гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) служат HLA-идентичные сиблинги (англ. sibling — брат или сестра) пациента, которые вместе с ним наследуют от родителей идентичные гены HLA (Human Leukocyte Antigens), а также другие гены внутри HLA-гаплотипов [1]. (HLA-гаплотипом называют совокупность HLA-генов, лежащих на одной хромосоме. У человека имеется 2 HLA-гаплотипа: один наследуется от отца, другой — от матери; два HLA-гаплотипа образуют HLA-генотип.) С вероятностью примерно 25% (согласно законам наследования Менделя) HLA-гаплотип пациента и его сиблинга совпадают. Для тех пациентов, которым невозможно провести ТГСК от HLA-идентичного сиблинга, возникает необходимость найти неродственного HLA-совместимого донора [2, 3].

Вероятность найти неродственного донора и продолжительность его поиска зависят от распространенности HLA-гаплотипов [4, 6]. Для больных даже с одним HLA-гаплотипом, входящим в десятку наиболее часто встречающихся HLA-гаплотипов, вероятность найти совместимого неродственного донора в течение непродолжительного времени выше, чем для больных, не имеющих такой гаплотип [1, 4–8]. По сравнению с другими пациентами у них сравнительно ниже риск развития тяжелой реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) и выше продолжительность жизни. Это объясняется тем, что в случае распространенных HLA-гаплотипов выше вероятность того, что пациент и донор будут не только HLA-идентичными, но и HLA-гаплотипоидентичными, т.е. идентичными не только по HLA-генам, но и по всем другим генам, входящим в HLA-гаплотип [4, 6].

HLA-гаплотипы устанавливаются в семейных (по средством выявления родительских гаплотипов) или в популяционных (на основании неравновесного сцепления между локусами HLA) исследованиях [9]. Отметим, что даже современные компьютерные программы, используемые при проведении популяционных исследований, пропуская низкочастотные HLA-гаплотипы, нередко генерируют артефактные HLA-гаплотипы [5, 9].

Распределение HLA-гаплотипов у больных и здоровых потенциальных доноров может различаться из-за возможной связи между HLA-генами и рядом заболеваний системы крови [10, 11], что снижает вероятность найти совместимого донора ГСК.

Отечественных работ, посвященных исследованию распределений HLA-A*-B*-C*-DRB1*-DQB1* [6] и HLA-A*-B*-DRB1*-гаплотипов, все еще немного [12, 13].

Задачей настоящего исследования являлось изучение распределения HLA-A*-B*-C*-DRB1*-DQB1*-гаплотипов у больных с заболеваниями системы крови (типированных с целью проведения аллогенной ТГСК — алло-ТГСК) Гематологического научного центра (ГНЦ) Минздрава России, установление наиболее часто встречающихся среди них HLA-гаплотипов и сравнение полученных результатов с данными о частоте и распределении наиболее часто встречающихся HLA-гаплотипов у потенциальных доноров в ряде регистров.

Материалы и методы

В исследование, проведенное в 2008–2013 гг. в ГНЦ, включили 203 больных с заболеваниями системы крови. В связи с показаниями к проведению алло-ТГСК всем им проведено HLA-генотипирование общим числом $2n=406$; кроме того (с целью уточнения HLA-гаплотипов у больных), за указанный период типированы 386 кровных родственников этих больных. Среди 203 обследованных было 97 мужчин (в возрасте от 17 до 64 лет; медиана 38 лет) и 106 женщин (в возрасте от 18 до 59 лет; медиана 40 лет).

Определение HLA-гаплотипов больного проводили генотипированием его и его родителей (обоих или одного из них) с последующей при возможности процедурой сегрегации родительских гаплотипов. Предполагается, что больные и сиблинги, совпадающие по одному антигену в каждом из 5 типированных локусов HLA (A*-B*-C*-DRB1*-DQB1*), являются HLA-гаплотипоидентичными. В случае отсутствия в локусе второго антигена проводилось HLA-типирование с высоким разрешением для подтверждения или опровержения гомозиготности. Если у больного

Сведения об авторах:

Паровичникова Елена Николаевна — д.м.н., зав. отд. химиотерапии гемобластозов, депрессии кроветворения и трансплантации костного мозга; e-mail: eparg@mail.ru

Кузьмина Лариса Анатольевна — зав. отд. нием высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга; e-mail: kuzmla@mail.ru

Гемдзян Эдуард Георгиевич — с.н.с. лаб. биостатистики; e-mail: edsat@mail.ru

Чугреева Тамара Петровна — н.с. лаб. молекулярной гематологии; e-mail: tpch@mail.ru

Юшкова Анна Александровна — н.с. лаб. молекулярной гематологии; e-mail: aushk@mail.ru

Контактная информация:

Хамаганова Екатерина Георгиевна — д.м.н., в.н.с. лаб. молекулярной гематологии; 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, д. 4а; тел.: +7(495)613-2476; e-mail: ekhamag@mail.ru

отсутствовал второй аллель в каждом из 5 локусов HLA, его включали в исследование только в том случае, если гомозиготность по HLA-гаплотипам подтверждена при типировании обоих родителей.

Геномную ДНК получали из периферической крови с использованием специальных наборов (корпорации «Invitrogen»). Типирование локусов HLA-A*-B*-C*-DRB1*-DQB1* выполняли методом полимеразной цепной реакции «низкого разрешения», которое при необходимости дополняли типированием с «высоким разрешением» с соответствующими праймерами.

При статистическом анализе построено частотное распределение HLA-гаплотипов у обследованных больных и определены наиболее часто встречающиеся у них гаплотипы. Относительную частоту HLA-гаплотипов вычисляли как отношение общего числа копий гаплотипов к числу обследованных пациентов. Пороговый уровень статистической значимости p принят равным 0,05. Вычисления проводили с использованием программного пакета SAS 9.1. Полученные статистические показатели, характеризующие когорту больных, которые проходят лечение в ГНЦ, имеют самостоятельную ценность, а также могут служить разведочными оценками соответствующих показателей для популяции больных среди населения страны в целом.

Результаты

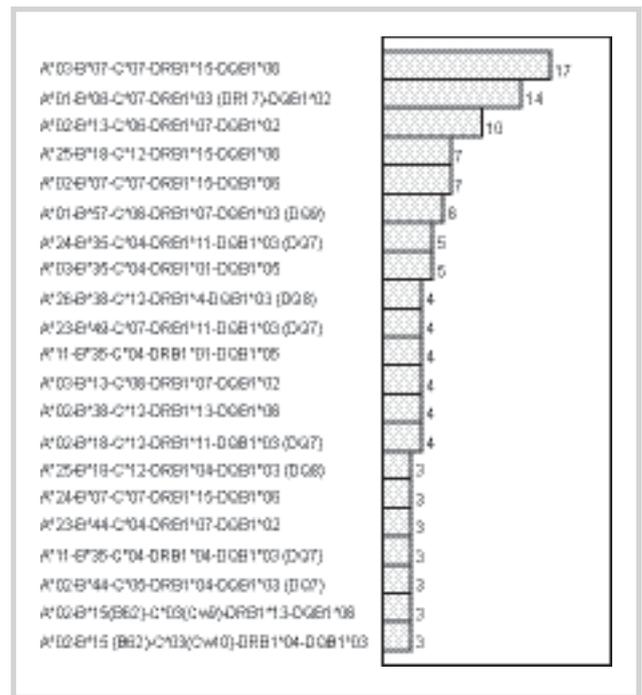
Частотное распределение заболеваний системы крови обследованных больных оказалось следующим: острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) у 63, острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ) у 54, миелодиспластические синдромы (МДС) у 20, хронический миелолейкоз (ХМЛ) у 22, апластическая анемия (АА) у 20, хронические Rh-негативные миелопролиферативные заболевания (хМПЗ) у 7, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) у 7, множественная миелома (ММ) у 3, Т-клеточная лимфома (ТКЛ) у 3, острый недифференцируемый лейкоз (ОНЛ) у 3, В-крупноклеточная лимфома (ВККЛ) у 1. Отметим, что диагнозы ОМЛ и ОЛЛ встречались статистически значимо ($p < 0,01$) чаще других.

У 203 больных выявлено 265 различных HLA-A*-B*-C*-DRB1*-DQB1*-гаплотипов. HLA-гаплотипов, которые встретились 1 раз, было 198, 2 раза — 46, 3 раза и более — 21. HLA-гаплотипы, которые выявлены не менее 3 раз, рассматривались как встречающиеся с высокой частотой [14] (см. рисунок). Такие HLA-гаплотипы установлены у 113 больных (3 из них наследовали одинаковые HLA-гаплотипы от обоих родителей, т.е. являлись гомозиготами по HLA-гаплотипам, что подтвердилось HLA-типированием их родителей).

HLA-гаплотипы A*03-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06 и A*01-B*08-C*07-DRB1*03 (DR17)-DQB1*02 выявлялись статистически значимо ($p=0,01$) чаще других: 17 (95% доверительный интервал — ДИ от 10 до 26) и 14 (95% ДИ от 8 до 22) раз соответственно. Отметим, что второй из этих HLA-гаплотипов является самым распространенным среди большинства популяций представителей европеоидной расы (до 12%) [15].

В группу наиболее часто выявляемых HLA-гаплотипов больных ГНЦ вошли 7 из 10 наиболее часто встречающихся у представителей европеоидной расы HLA-гаплотипов; последние определены по данным самого большого регистра доноров КМ европейского происхождения — NMDP (National Marrow Donor Program) [16].

В табл. 1. представлена относительная частота (доля) HLA-гаплотипа среди больных, обследованных в ГНЦ, и доноров КМ ряда регистров (регистры доноров КМ созда-



Частотное (абс. числа) распределение наиболее распространенных (встретившихся не менее 3 раз) HLA-гаплотипов больных ГНЦ, имеющих показания к алло-ТГСК.

ются с целью обеспечения больных, нуждающихся в проведении алло-ТГСК), в частности, самого крупного в мире регистра NMDP по донорам-американцам восточно-европейского происхождения [14], крупнейшего в Европе регистра доноров-немцев КМ — ZKRD (Zentrales Knochenmarkspender Register Deutschland) [17, 18] и регистра доноров Кировской области, организованного на базе Российского научно-производственного центра «Росплазма» Федерального медико-биологического агентства (у этого российского регистра имеются опубликованные данные по пятилокусным HLA-гаплотипам).

Частотные распределения по 10 наиболее распространенным европеоидным HLA-гаплотипам больные ГНЦ и доноры-американцы восточно-европейского происхождения в целом статистически значимо не различались (отметим только, что среди обследованных нами больных несколько чаще встречался гаплотип HLA-A*01-B*57-C*06-DRB1*07-DQB1*03 и несколько реже HLA-A*29-B*44-C*16-DRB1*07-DQB1*02). Среди HLA-гаплотипов доноров-немцев регистра ZKRD выявлялись все встречающиеся с высокой частотой HLA-гаплотипы больных, типированных в ГНЦ. Среди HLA-гаплотипов небольшого пула доноров «Росплазмы» по сравнению с больными ГНЦ отмечается статистически значимо меньшая доля HLA-A*01-B*08-C*07-DRB1*03-DQB1*02 и, наоборот, значимо большая — HLA-A*03-B*35-C*04-DRB1*01-DQB1*05. Распространенность последнего HLA-гаплотипа среди большого числа доноров «Росплазмы» может свидетельствовать о значительном финно-угорском компоненте у населения Кировской области, поскольку этот HLA-гаплотип наиболее распространен именно у финнов

Таблица 1. Доля (в %) HLA-гаплотипа среди больных ГНЦ и доноров костного мозга ряда регистров

HLA-A*-B*-C*DRB1*-DQB1*-гаплотипы	Больные ГНЦ (n=203)	Доноры NMDP восточно-европейского происхождения, (n=558)	Доноры ZKRD (немцы; n=8826)	Доноры Кировской области (n=155)
A*03-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06	8,37	5,91	3,44	3,61
A*01-B*08-C*07-DRB1*03 (DR17)-DQB1*02	6,90	8,69	5,97	2,55
A*02-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02	4,93	3,02	0,78	2,19
A*02-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06	3,45	2,81	2,11	2,10
A*25-B*18-C*12-DRB1*15-DQB1*06	3,45	1,59	0,51	2,82
A*01-B*57-C*06-DRB1*07-DQB1*03 (DQ9)	2,96	0,72	0,87	1,42
A*03-B*35-C*04-DRB1*01-DQB1*05	2,46	2,51	1,59	6,57
A*24-B*35-C*04-DRB1*11-DQB1*03 (DQ7)	2,46	1,79	0,11	
A*02-B*38-C*12-DRB1*13-DQB1*06	1,97		0,25	
A*11-B*35-C*04-DRB1*01-DQB1*05	1,97	1,77	0,57	
A*23-B*49-C*07-DRB1*11-DQB1*03 (DQ7)	1,97		0,14	
A*26-B*38-C*12-DRB1*4-DQB1*03 (DQ8)	1,97	1,25	0,27	
A*02-B*18-C*12-DRB1*11-DQB1*03 (DQ7)	1,97		0,19	
A*03-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02	1,97		0,15	
A*02-B*44-C*05-DRB1*04-DQB1*03 (DQ7)	1,48	1,88	1,24	
A*02-B*15 (B62)-C*03(Cw10)-DRB1*04-DQB1*03 (DQ8)	1,48	1,79	1,67	
A*02-B*15 (B62)-C*03 (Cw9)-DRB1*13-DQB1*06	1,48	0,72	0,77	2,20
A*11-B*35-C*04-DRB1*04-DQB1*03 (DQ7)	1,48	0,00	0,11	
A*23-B*44-C*04-DRB1*07-DQB1*02	1,48	1,43	0,75	1,09
A*24-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06	1,48	1,39	0,79	1,82
A*25-B*18-C*12-DRB1*04-DQB1*03 (DQ8)	1,48		0,15	1,90

Примечание. Здесь и в табл. 2: пустые ячейки таблицы означают отсутствие данных.

[19, 20] (об этом же свидетельствуют данные по распределению частот трехлокусных HLA-гаплотипов) (табл. 2).

Отметим, что опубликованных данных по трехлокусным HLA-A*-B*-DRB1*-гаплотипам у доноров КМ гораздо больше, чем по пятилокусным HLA-A*-B*С*-DRB1*-DQB1*-гаплотипам. Проведенное нами сравнение трехлокусных гаплотипов больных ГНЦ с наиболее распространенными трехлокусными гаплотипами у представителей европеоидной расы в регистрах доноров NMDP и ZKRD, а также у доноров в регистрах Кировской и Самарской областей показало следующее. У больных ГНЦ определялись все 10 наиболее распространенных у представителей европеоидной расы HLA-гаплотипов, однако их частотное распределение имело особенности. Наиболее часто встречающийся у представителей европеоидной расы гаплотип HLA-A*01-B*08-DRB1*03 (который среди доноров европейского происхождения регистров NMDP, ZKRD и Самарской области стоит на первом месте) у больных ГНЦ (как и у доноров Кировской области) был на втором месте. Вместе с тем у доноров Кировской и Самарской областей этот HLA-гаплотип встречался реже, чем у больных в ГНЦ (что нужно иметь в виду при подборе доноров). Чаще всего у больных ГНЦ встречался HLA-A*03-B*07-DRB1*15-гаплотип, который у представителей европеоидной расы по распространенно-

сти стоит на втором месте. Отметим, что у доноров Кировской области чаще всего встречался гаплотип HLA-A*03-B*35-DRB1*01.

Сравнение по распространенности HLA-гаплотипов показало, что среди встречающихся с высокой частотой HLA-гаплотипов обоих российских регистров отсутствовала у половины из 10 наиболее часто встречающихся у представителей европеоидной расы трехлокусных HLA-гаплотипов (см. табл. 2). Из этих 10 гаплотипов 2 (HLA-A*29-B44*-DRB1*07 и HLA-A*02-B*40(60)-DRB1*13) встречались крайне редко у больных ГНЦ. Интересно было провести специальное исследование, которое ответило бы на вопрос, объясняется ли это обстоятельство особенностями самой популяции или эти гаплотипы не характерны для рассмотренных заболеваний системы крови.

Гаплотип HLA-A*02-B*13-DRB1*07 оказался третьим по распространенности у больных ГНЦ (а также у американцев восточно-европейского происхождения) и был четвертым и пятым у доноров российских регистров и финнов. По-видимому, это связано с тем, что данный гаплотип более распространен в восточно-европейской и финской [20] популяциях и менее распространен среди средневропейцев и американцев европейского происхождения (у которых этот гаплотип не входит в десятку наиболее распространенных) [5, 16, 18].

Отметим, что примерно у каждого третьего (60 из 203) HLA-типированного в ГНЦ больного имелся, по крайней мере, 1 из 10 наиболее распространенных у европеоидов HLA-гаплотипов.

Обсуждение

Проведенное исследование выявило у 203 больных 265 различных HLA-гаплотипов. Лишь около 30% больных, которым показано проведение алло-ТГСК (но у которых отсутствует HLA-идентичный сиблинг), имели хотя бы один (из двух возможных) HLA-гаплотипов, входящий в десятку наиболее распространенных у представителей европеоидной расы HLA-гаплотипов; иными словами, лишь примерно каждый третий больной мог рассчитывать найти совместимого неродственного донора в течение непродолжительного времени. Отметим еще раз, что HLA-гаплотипоидентичность с донором КМ существенно снижает у этих больных риск развития тяжелой формы РТПХ. В реальности таких больных даже несколько меньше, чем согласно приведенной оценке, поскольку по меньшей мере 2 из 10 наиболее распространенных у представителей европеоидной расы трехлокусных HLA-гаплотипа распадается на различающиеся варианты, которые могут не совпадать у больного и потенциального донора. Так, гаплотип HLA-A*02-B*15(B62)-DRB1*04 имеет 2 варианта, имеющие разные аллели локуса C и встречающиеся у представителей европеоидной расы одинаково часто: A*02-B*15(B62)-C*03:04(Cw10)-DRB1*04-DQB1*03(DQ8) и A*02-B*15(B62)-C*03:03(Cw9)-DRB1*04-DQB1*03(DQ8), гаплотип HLA-A*02-B*40(B60)-C*03(Cw10)-DRB1*13-DQB1*06 также имеет 2 варианта генов: HLA класса 2: HLA-DRB1*13:01-DQB1*06:03 и (более распространенный) HLA-DRB1*13:02-DQB1*06:04 [1].

В целом профили распределения HLA-гаплотипов у обследованных больных ГНЦ и у доноров — представителей европеоидной расы схожи, однако есть и особенности, в частности, распространенность HLA-гаплотипа A*03-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06 у обследованных больных статистически значимо превышала частоту других HLA-гаплотипов (что не наблюдается у доноров — представителей европеоидной расы). Можно предположить, что этот HLA-гаплотип ассоциирован (возможно, через антигены В7-DR15, имеющие низкую иммунную реактивность) с определенными заболеваниями системы крови [3, 7].

У 203 больных с заболеваниями системы крови, нуждающихся в проведении алло-ТГСК, установлено большое разнообразие HLA-гаплотипов (265 различных типов). Большое разнообразие HLA-гаплотипов, а также экстремальный полиморфизм HLA-аллелей являются прямым доказательством необходимости создания в стране крупных регистров HLA-типированных доноров КМ, имеющих в своем арсенале все наиболее распространенные HLA-гаплотипы.

Проведенное нами исследование подтверждает существование внутри одного и того же этноса региональных особенностей распределения HLA-гаплотипов, на что указывают, например, данные доноров КМ различных областей Восточно-Европейской равнины [12, 13, 21]. Отсюда следует, что для российских больных того или иного региона вероятность найти HLA-гаплотипоидентичного донора

Таблица 2. Наиболее распространенные европеоидные HLA-A*-B*-DRB1*-гаплотипы среди больных ГНЦ и доноров КМ ряда регистров*

HLA-A*-B*-DRB1*-гаплотипы	NMDP представители европеоидной расы (n=15 734)	Больные ГНЦ (n=203)	ZKRD немцы (n=1 099 735)	Швейцарцы (n=19 000)	Финны (n=1008)	Американцы восточно-европейского происхождения (n=558)	Кировская область (n=1478)	Самарская область (n=3604)
A*01-B*08-DRB1*03 (17)	1	2	1	1	2	1	2	1
A*03-B*07-DRB1*15	2	1	2	2	3	2	3	2
A*02-B*44-DRB1*04	3	15	6	6	25	11		
A*02-B*07-DRB1*15	4	4	3	3	5	4	4	5
A*29-B44*-DRB1*07	5	>22	7	10		6		
A*02-B*15 (62)-DRB1*04	6	16	4	4	7	5		
A*01-B*57-DRB1*07	7	6	9	5		29	6	
A*03-B*35-DRB1*01	8	8	5	9	1	7	1	3
A*02-B*40(60)-DRB1*13	9	>22	8	7	30	27		
A*30-B*13-DRB1*13	10	>22	15					8
(A*02-B*13-DRB1*07)		3	11	11	4	3	5	4

Примечание. # — чем меньше представленный ранг (порядковый номер), тем распространеннее гаплотип в означенной группе.

в крупном национальном регистре, аккумулирующем доноров из различных региональных популяций, существенно выше, чем в регистрах европейских популяций.

Заключение

Создание в России крупных национальных регистров (регистра) с широким спектром HLA-A-B-C-DRB1-

DQB1-типированных доноров из разных регионов страны существенно повысит шансы больных с заболеваниями системы крови найти HLA-совместимого неродственного донора в течение непродолжительного времени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pedron B., Guerin-El Khourouj V., Dalle J.H. et al. Contribution of HLA-A/B/C/DRB1/DQB1 Common Haplotypes to Donor Search Outcome in Unrelated Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17: 1612–1618.
2. Любимова Л.С., Савченко В.Г., Менделеева Л.П. и др. Трансплантация аллогенного костного мозга при хроническом миелолейкозе. *Тер арх* 2004; 7: 18–24.
3. Зарецкая Ю.М., Хамаганова Е.Г., Алещенко С.М. и др. Иммуногенетические маркеры гемобластозов. *Тер арх* 2000; 12: 54–57.
4. Petersdorf E.W., Malkki M., Gooley T.A. et al. MHC Haplotype Matching for Unrelated Hematopoietic Cell Transplantation. *Public Library Sc Med* 2007; 4 (1): 59–68.
5. Tiercy J.M., Nicoloso G., Passweg J. et al. The probability of identifying a 10/10 HLA allele-matched unrelated donor is highly predictable. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40: 515–522.
6. Jöris M.M., Lankester A.C., Borne P.V. et al. The impact of frequent HLA haplotypes in high linkage disequilibrium on donor search and clinical outcome after unrelated haematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2012; 189.
7. Зарецкая Ю.М., Абрамов В.Ю. Новые антигены тканевой совместимости человека. М: Медицина 1983.
8. Алещенко С.М., Хамаганова Е.Г., Зарецкая Ю.П. и др. HLA-фенотип и заболеваемость лимфогранулематозом. *Пробл гематол и переливания крови* 2002; 3: 46.
9. Askar M., Daghstani J., Thomas D. et al. 16th IHIW: Global distribution of extended HLA haplotypes. *Intern J Immunogen* 2013; 40: 31–38.
10. Зарецкая Ю.М., Алещенко С.М., Леднев Ю.А. и др. Неожиданные эффекты в наследовании антигена HLA-A19. *Вестн трансплантол и искусств органов* 2005; 2: 26–30.
11. Хамаганова Е.Г., Зарецкая Ю.М. Молекулярные механизмы ассоциаций HLA-системы с резистентностью к развитию хронического миелолейкоза. *Гематол и трансфузиол* 2006; 1: 12–17.
12. Toropovskiy A., Tyumina O., Trusova L. et al. Estimation of HLA allele and haplotype frequencies distribution in Samara region. *Hum Immunol* 2010; 71: 984.
13. Логинова М.А., Трофимова Н.П., Парамонов И.В. Генетические особенности популяции, проживающей на территории Кировской области. *Вестн службы крови России* 2012; 1: 24–28.
14. Mack S.J., Tu B., Lazaro A. et al. HLA-A, -B, -C, and -DRB1 allele and haplotype frequencies distinguish Eastern European Americans from the general European American population. *Tissue Antigens* 2008; 73: 17–32.
15. Gonzalez-Galarza F.F., Christmas S., Middleton D., Jones A.R. Allele frequency net: a database and online repository for immune gene frequencies in worldwide populations. *Nucleic Acid Res* 2011; 39: 913–919.
16. Maiers M., Gragert L., Klitz W. High resolution HLA alleles and haplotypes in the US population. *Hum Immunol* 2007; 68: 779–788.
17. Schmidt A.H., Baier D., Solloch U.V. et al. Estimation of high-resolution HLA-A, -B, -C, -DRB1 allele and haplotype frequencies based on 8826 German stem cell donors and implication for strategic donor registry planning. *Hum Immunol* 2009; 70: 895–902.
18. Eberhard H.P., Feldmann U., Bochtler W. et al. Estimating unbiased haplotype frequencies from stem cell donor samples typed at heterogenous resolutions: a practical study based on over 1 million German donors. *Tissue Antigens* 2010; 76: 352–361.
19. Ikaheimo I., Silvennoinen-Kassinen S., Tiilikainen A. HLA five-locus haplotypes in Finns. *Eur J Immunogen* 1996; 3: 321–328.
20. Haimila K., Peräsaari J., Linjama T. et al. HLA antigen, allele and haplotype frequencies and their use in virtual panel reactive antigen calculation in the Finnish population. *Tissue Antigens* 2013; 81: 35–43.
21. Schmidt A.H., Solloch U.V., Baier D. et al. Regional differences in HLA antigen and haplotype frequency distribution in Germany and their relevance to the optimization of hematopoietic stem cell donor recruitment. *Tissue Antigens* 2010; 76: 362–379.

Поступила 20.02.2014