

Некоторые аспекты формирования регистра доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток

Стенограмма доклада Татьяны Гапоновой, первого заместителя генерального директора ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, на конференции Российского НИИ гематологии и трансфузиологии 1 июля 2022 года

Спасибо большое организаторам. Глубокоуважаемые коллеги, спасибо за возможность представить данные Гемцентра и опыт Гемцентра по формированию регистра доноров костного мозга.

Итак, регистр называется Регистр Гемцентра. Рекрутинговые мероприятия осуществлялись в самых разных субъектах Российской Федерации. На слайдах представлены участники. Возраст доноров [костного мозга] в целом соответствовал возрасту доноров крови. Число привлеченных ежегодно в регистр анализу не подлежит, поскольку было ограничено возможностями по финансированию типирования.

Доноры – это мужчины и женщины. В большей степени в регистр вступают женщины. Половина из них – доноры крови, половина – нет. Было протипировано 13 327 индивидуумов, доноров крови. Определено 3729 индивидуальных гаплотипов уникальных. И первые десять наиболее часто встречающихся представлены на данном слайде. И видно, что этот самый наиболее часто встречающийся гаплотип определялся у 4% доноров. А уже десятый в этом перечне гаплотип встречался менее чем у 1% доноров.

На данном слайде представлены те субъекты, в которых доноры рекрутировались, и число тех доноров, которые были протипированы для включения в данное исследование.

Если мы сравниваем распределение частот гаплотипов, выявленных у доноров, – десять наиболее часто выделяемых – и, скажем, видим группы доноров Москвы и Нижнего Новгорода, мы видим, что они в целом похожи на общую выборку доноров. Понятно, что это и наиболее многочисленные группы доноров, и в целом они действительно достаточно похожи, аналогичны с общей группой.

Однако если мы начинаем рассматривать доноров, рекрутированных в Башкортостане, Чите, а еще более – в Муроме,

Северной Осетии, там наиболее часто встречаемый в общей выборке гаплотип был выявлен только у одного донора. Понятно, что доноры Якутии очень ярко отличаются от всех остальных. Хотя выборка небольшая, так или иначе пустые строки – это те гаплотипы, которые вообще не были встречены у данных выборок доноров.

При этом были встречены другие гаплотипы. Например, у доноров Северной Осетии наиболее часто встречающийся гаплотип встречался почти у 7% доноров. И в общем списке это были все доноры Северной Осетии. Больше ни в каких группах доноров он не встречался.

Доноры Якутии. Достаточно часто встречались гаплотипы – 8%. Это в два раза чаще, чем наиболее часто встречающиеся в общей группе регистра. 5% и 4%. Но все эти гаплотипы, если смотреть рейтинг регистра общего доноров, они все относятся к редким, занимают вторую-третью сотню уже по частоте встречающихся гаплотипов.

Итак, установлено, что частота встречаемости гаплотипов у доноров Регистра Гемцентра существенно отличается в зависимости от места проживания донора. И эти отличия достоверны.

В аллельном разрешении HLA-типирование было выполнено 5804 донорам и определен 3241 гаплотип. В низком разрешении они бы соответствовали 2503 гаплотипам. И в 2012 случаях, то есть в 80% из них, есть взаимно однозначное соответствие аллельной группы и аллеля. То есть если рассматривать только наиболее часто встречающиеся аллели гаплотипов, то совокупная частота их встречаемости составляет 88,3%. И, зная только аллельные группы, генотип будет соответствовать наиболее распространенным аллелям в 78% случаев. А значит, в 78% случаев при HLA-типировании в низком разрешении обеспечивается однозначное соответствие десяти аллельных групп с конкретными аллелями локусов гена HLA.

Если мы посмотрим на географию пациентов... В исследование вошли 530 пациентов, которые в период с 2019 по 2021 год проходили медицинское консультирование или лечение в Гемцентре. Соответственно, с этой целью выполнялось HLA-типирование. Они были отобраны для трансплантации. Ну, хочется сказать только, что география пациентов, которые поступают на лечение в Гемцентр, существенно шире, чем география тех доноров, которые входят в регистр. И поэтому, если мы сравниваем две группы – группу

пациентов и группу доноров, – мы видим существенные отличия, отличия достоверные между этими группами.

Был проведен сравнительный анализ гаплотипов 77 пациентов из этих 530 пациентов, которым была выполнена трансплантация от неродственного донора из BMDS, и видно, что в этой группе гаплотипы практически те же встречаются, что и, например, в нашем Регистре Гемцентра. Только наиболее частые встречаются еще чаще. Учитывая разницу между выборками пациентов и доноров, это позволяет с легкостью подобрать доноров для этой группы пациентов.

117 пациентов, которым была выполнена гаплоидентичная [трансплантация] или трансплантация от доноров из мировых регистров. Здесь, конечно, картина совершенно другая – они существенно отличаются. И донор им подобран не был.

Если посмотреть вот на этот слайд... Это какие типы трансплантаций чаще всего выполняются пациентам, то есть какой донор находится для пациентов, направленных из разных – ну, мы объединили – федеральных округов. Здесь понятно, что везде горит ярким Центральным федеральным округом. Однако обратите внимание, что родственных совместимых трансплантаций там порядка 36 или около того. Притом что неродственных трансплантаций выполнено существенно больше. И гаплоидентичных тоже достаточно много. Таким образом, для пациентов из Центрального федерального округа трансплантация от родственного совместимого донора не так характерна.

А если мы посмотрим на пациентов из Северо-Кавказского федерального округа, там, по-моему, 17 трансплантаций от родственных совместимых доноров, еще порядка шести или восьми – от доноров гаплоидентичных, две от доноров из BMDS, ни одной из мирового регистра. Таким образом, есть существенная разница в отношении пациентов и возможности подбора им родственного донора, совместимого или гаплоидентичного.

Всего 217 пациентам осуществлялся поиск доноров в BMDS. На первом этапе пациентам подбирается родственный донор. Если он найден, то дальнейший поиск не осуществляется. Для 217 пациентов поиск осуществлялся. Было направлено 864 запроса в совершенно разные регистры, и в 24% случаев мы получили результат. Наибольшая частота отклонения – в связи с дотипированием. И дотипирование подтверждающее как раз возникает как результат отклонения донора в тех случаях, если донор был типирован по 3–4

локусам изначально. То есть дотипирование до пяти локусов. Больше процент отклонений, отводов доноров.

Гаплотип доноров регистра GSR и пациентов существенно отличается. Это связано с различными этносами пациентов, которым были подобраны доноры в BMDS и была выполнена трансплантация. Часто встречающиеся у доноров гаплотипы встречаются с большей частотой. И определено, что частота отводов потенциальных доноров по результатам дотипирования варьируется от 18 до 66%. Эти отличия достоверны. А подобрать полностью совместимого донора можно в 24% случаев на сегодняшний день. Поэтому необходимо на одного пациента направить от трех до пяти запросов на потенциальных доноров.

И мы подумали: как было бы хорошо или нехорошо подбирать доноров для наших 530 пациентов, если бы, например, регистр был какой-то более большой. И было проведено математическое моделирование на основании гаплотипов доноров Гемцентра и с учетом частоты их встречаемости на основании EM-алгоритма. И мы поняли, что, во-первых, увеличение численности регистра модельного от 500 тысяч до миллиона доноров дает нам прирост менее 10%, где-то примерно от 8 до 9% увеличивает вероятность найти совместимого донора.

И в регистре численностью миллион доноров полностью совместимого донора можно подобрать для 63% пациентов, а частично совместимого – рассматривалась совместимость только девять из десяти – практически для каждого пациента.

И для того чтобы еще раз посмотреть, какие же доноры нам подходят лучше, такой же механизм математического моделирования регистров был применен с использованием гаплотипов доноров Польши, Испании, Китая и Японии. Мы так же подбирали доноров для наших 530 пациентов. И показано, что, конечно, отечественный регистр работает лучше. Второй по близости к нам польский регистр. Особенно хорошо доноров в Польше можно подобрать для пациентов из средневропейской и центральноевропейской частей Российской Федерации. Ну, и понятно, что доноры из Китая и Японии не добавили ничего в эффективность подбора доноров для наших пациентов.

И в то же время хочется отметить, что даже при увеличении регистра в миллион доноров ожидаемая эффективность подбора доноров для пациентов Северо-Кавказского федерального округа

ниже. Она крайне низкая. И она даже ниже, чем для тех пациентов, которые были не из Российской Федерации. У нас в эту выборку в 530 пациентов вошли четыре иностранца – это жители Армении, Узбекистана и Казахстана. Но опять же – в этом мы не видим ничего трагичного, потому что помним о том, насколько часто у пациентов Северо-Кавказского федерального округа есть родственный донор.

Для того чтобы подобрать от трех до пяти доноров и обеспечить эффективность выполнения трансплантаций от российского донора, мы посмотрели при взаимно однозначном совпадении. То есть если донор подбирался для одного пациента, то для других он уже не отбирался в этой модели. И мы видим, что модель на миллион доноров обеспечивает также подбор пяти полностью совместимых доноров 40% пациентов и частично совместимых – до 80%. Это вполне эффективные показатели.

Но 530 пациентов не отражают потребность Российской Федерации в выполнении трансплантаций. А как было бы, если бы у нас, допустим, было пациентов намного больше? Для анализа были взяты индивидуальные гаплотипы 13 968 индивидуумов, и им осуществлялся поиск доноров в модельном регистре. И было показано, что 3–5 доноров можно будет найти – так же при взаимно однозначном совпадении – для 75% пациентов.

При включении в модель регистра одного миллиона индивидов обеспечивается вероятность найти пять или более полностью совместимых доноров для 42% пациентов, а частично совместимых – для 85,6% из 530 пациентов, нуждавшихся в выполнении трансплантации в Гемцентре.

При использовании для моделирования гаплотипов доноров из других стран эффективность подбора снижается.

Подбор доноров в модели регистра, созданной на основе имеющихся в Гемцентре гаплотипов, пациентам из Северо-Кавказского федерального округа показывает сравнительно низкие результаты.

Увеличение численности регистра должно обеспечивать включение в него соответствующих этнических групп доноров и пациентов, нуждающихся в выполнении трансплантации от неродственных доноров.

Что с донорами крови, которые вступают в регистр? Ну, были и те и другие. Были те, которые вступили до того, как стали донорами, были те, которые перестали быть донорами после того, как вступили. А были и те, кто как до, так и после сдавали кровь. В основном при случайном, скажем так, вступлении в регистр – то есть мы их не приглашали ни для какой донации, они сами обращались к нам, вступали в регистр, – примерно 10–15% доноров могут вступать, если мы их активно не агитируем, а только они черпают информацию со стен и с информационных сайтов.

И мы вычислили, что наиболее благоприятная ситуация – если у донора было четыре и более донаций [крови] в первый год и он вступил в регистр. Тогда есть наибольшая вероятность того, что он продолжит быть донором крови. Ну, доноры крови у нас также мужчины и женщины. Большею частью мужчины в Гемцентре доноры. Но при этом в регистр чаще вступают женщины.

Почему мы все время говорим о донорах? И Людмила Николаевна [Бубнова] уже сказала в своем докладе, и в общем всем понятно – есть минимальная вероятность выявления и маркировки трансмиссивных инфекций у повторных доноров, менее 0,1%. В совокупности с их общим здоровьем это говорит о том, что они предпочтительная группа.

Дважды проводили анкетирование – в 2017-м и 2021-м году, которое показало улучшение информированности доноров. Доноры, как и раньше, получают информацию с сайтов, из СМИ, из социальных сетей. И что хорошо – что уменьшились опасения доноров, связанные с осложнениями от донации и ухудшением собственного здоровья. Практически в два раза снизились такие опасения. И более 55% доноров сказали о том, что они не имеют оснований для невступления в регистр.

Пока что в регистр вступают 10–15% доноров крови при спонтанном вступлении. При этом среди них достоверно больше женщин, чем мужчин. Максимальное число донаций, после которого донор крови согласен на вступление в регистр и продолжает после этого сдавать кровь, является четыре.

Повторных доноров крови предпочтительнее рассматривать как кандидатов на вступление в регистр благодаря достоверно более низкой частоте выявления и маркировки трансмиссивных инфекций.

Каков наш ресурс доноров крови? Даже в самый тяжелый 2020 год доноров крови было 1,2 миллиона, первичных доноров пришло чуть меньше 300 тысяч. Хорошо, что в Российской Федерации в течение всего наблюдаемого периода частота выявления и маркирования трансмиссивных инфекций снижается. И единственное, где нет достоверного снижения, – это ВИЧ-инфекции в маркёре у повторных доноров.

Но в абсолютных числах и в относительных числах видно, что тем не менее эта категория людей является предпочтительной по причине более низкой вероятности выявления маркёров инфекций, общего состояния здоровья и мотивации, о чем уже было сказано.

Тогда мы задались вопросом: а сколько же можно привлечь из этих повторных доноров? И смоделировали ситуацию, как если бы все доноры ходили так, как они ходят в Гемцентр. Потому что по Гемцентру мы знаем динамику донаций. Этот столбик обозначает время от первой до последней зарегистрированной донации. Вот они пришли. Кто-то сдал один раз и больше не пришел. Как-то постепенно они распределяются, кто-то остается в донорстве, кто-то уходит. Вот буквально через 500 дней их осталось уже меньше.

Вот этот всплеск в конце означает просто ограничение нашей IT-системы, которая пока не позволяет нам дальше накопить данные. Это доноры, которые были зарегистрированы очень давно и продолжают ходить. Вероятно, они и дальше продолжают ходить и как-то будут постепенно выбывать из донорства. Поэтому данные были аппроксимированы, мы получили более красивую кривую, и при наложении фактических на теоретические данные мы увидели, что они практически совпадают. И делаем предложение привлекать доноров вот где-то здесь, на первом году активных донаций, пока еще те не ушли, кто посчитал свою миссию выполненной. Но они уже обследованы, и можно было бы их информировать.

Итак, при привлечении первичных доноров – более 280 тысяч, только осуществивших четыре и более донаций, – ежегодно удастся рекрутировать в регистр доноров костного мозга до 130 тысяч индивидов, то есть новых доноров ежегодно. И среди повторных доноров, которых из года в год более 900 тысяч, удалось бы привлечь до 550 тысяч потенциальных доноров костного мозга. Такие показатели позволяют достичь миллиона потенциальных доноров в регистре за пять лет.

Национальная служба крови, объединяющая 919 тысяч повторных доноров и ежегодно рекрутирующая около 300 тысяч доноров, основанная на принципах добровольности и информированности, является оптимальной, эффективной и безопасной платформой для создания Федерального регистра. Спасибо.

Источник: запись прямой трансляции

<https://rutube.ru/video/bee0c842fce4fec221bf42df87e7548c/>.