

Развитие регистра неродственных доноров костного мозга в Российской Федерации: опыт НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой

А.Л. Алянский, О.А. Макаренко, Н.Е. Иванова, А.А. Головачёва, Е.В. Кузьмич, М.А. Кучер, Е.В. Бабенко, М.А. Эстрина, А.А. Витрищак, О.В. Паина, А.Л. Петрова, Д.Э. Певцов, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев
НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России;
Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12

Контактные данные: Людмила Степановна Зубаровская zubarovskaya_ls@mail.ru

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток — один из наиболее эффективных методов лечения онкогематологических, наследственных заболеваний и ряда солидных опухолей. Для выполнения трансплантации необходимо наличие HLA-совместимого донора костного мозга. Только у 10–15 % россиян может быть найден совместимый по генам системы HLA родственный донор, что требует поиска альтернативного неродственного донора в международном регистре. Поиск и активация неродственного донора в международном регистре сопряжены со значительными организационными сложностями и финансовыми затратами. Создание единого Российского регистра доноров костного мозга и online-платформы “Bone Marrow Donor Search” (www.dmds.info) позволит значительно упростить поиск неродственного донора гемопоэтических стволовых клеток для пациентов — граждан Российской Федерации (РФ), нуждающихся в аллогенной неродственной трансплантации костного мозга, и повысить доступность процедуры. Первые результаты работы регистра доноров костного мозга на базе НИИ ДОГуТ им. Р.М. Горбачевой показали свою эффективность и востребованность среди трансплантационных центров РФ и Республики Казахстан.

Ключевые слова: регистр доноров костного мозга, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, неродственный донор гемопоэтических стволовых клеток

DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-2-68-74

Development of donor bone marrow registry in Russian Federation: experience of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation

A.L. Alyanskiy, O.A. Makarenko, N.E. Ivanova, A.A. Golovacheva, E.V. Kuzmich, M.A. Kucher, E.V. Babenko, M.A. Estrina, A.A. Vitrischak, O.V. Paina, A.L. Petrova, D.E. Pevtsov, L.S. Zubarovskaya, B.V. Afanasyev

Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia; 12 Rentgena St., Saint Petersburg, 197022, Russia

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is an effective treatment for patients with hematological malignancies, inherited diseases and solid tumors. To perform the transplantation, you must have HLA-compatible bone marrow donor. Only 10–15 % of Russians can be found a related donor, which requires a search for alternative unrelated donor at the international registry. Search in the international registry is associated with significant financial costs and long term activation of the donor. Creation of a unified Russian registry of bone marrow donors and online data base — “Bone Marrow Donor Search” (www.bmds.info) will help to reduce the cost and increase the availability of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation procedure for Russian citizens. First results of the donor bone marrow registry, based on Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation has shown its effectiveness and relevance among transplant centers in Russian Federation and the Republic of Kazakhstan.

Key words: donor’s bone marrow registry, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, unrelated donor hematopoietic stem cells

Введение

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является одним из наиболее эффективных методов терапии многих злокачественных, гематологических и наследственных заболеваний у детей и взрослых. Основные показания к алло-ТГСК: острые лейкозы, миелопролиферативные заболевания, лимфомы, апластическая анемия и некоторые наследственные заболевания – гемоглобинопатии, врожденные иммунодефицитные состояния, состояния, сопровождающиеся костномозговой недостаточностью, болезни накопления и др. С появлением новых препаратов, особенно лекарств таргетного воздействия, показания к алло-ТГСК постоянно изменяются. Новые, «мягкие» режимы подготовки пациентов позволяют использовать алло-ТГСК во всех возрастных группах и при высокой коморбидности. В зависимости от донора алло-ТГСК разделены на аллогенную трансплантацию от родственных и неродственных доноров. Терапевтический эффект алло-ТГСК обусловлен введением пациенту гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) донора с целью замещения патологической кроветворной ткани (аутологичная, аллогенная) после назначения обеспечивающих иммунологическую толерантность и приживление ГСК цитостатических препаратов и/или лучевой терапии (аллогенная). Алло-ТГСК, выполненная у пациентов со злокачественными заболеваниями, создает условия для проведения иммуноадаптивной терапии – реакция «трансплантат против опухоли» [1].

В течение более чем 40 лет с момента проведения ребенку первой алло-ТГСК в 1968 г. (США), количество выполненных трансплантаций в мире неуклонно растет. К 2012 г. в мире констатируется общее число более 1 000 000 ТГСК у детей и взрослых (данные Всемирной ассоциации доноров гемопоэтических клеток – World Marrow Donors Association, WMDA). Выдающийся вклад в становление алло-ТГСК принадлежит Д. Томасу (США), получившему в 1990 г. Нобелевскую премию по медицине за разработку и внедрение этого метода лечения.

В Российской Федерации (РФ) первые трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от аллогенного донора были проведены в конце 80-х – начале 90-х годов XX века в Москве и Санкт-Петербурге (в 1991 г. первая в СССР алло-ТГСК выполнена ребенку). Тем не менее до настоящего времени в РФ имеется отставание по числу выполняемых алло-ТГСК на 10 млн населения. В ведущих странах Европы и США этот показатель в общей популяции равен 400–700 трансплантацией в год, в РФ – 50–60, у детей – более 40, в РФ – до 10 трансплантаций [2, 3].

В Европе в 2014 г. проведено около 8 тыс. алло-ТГСК, что также связано с ростом активности в этой области в странах сравнительно недавно присоединив-

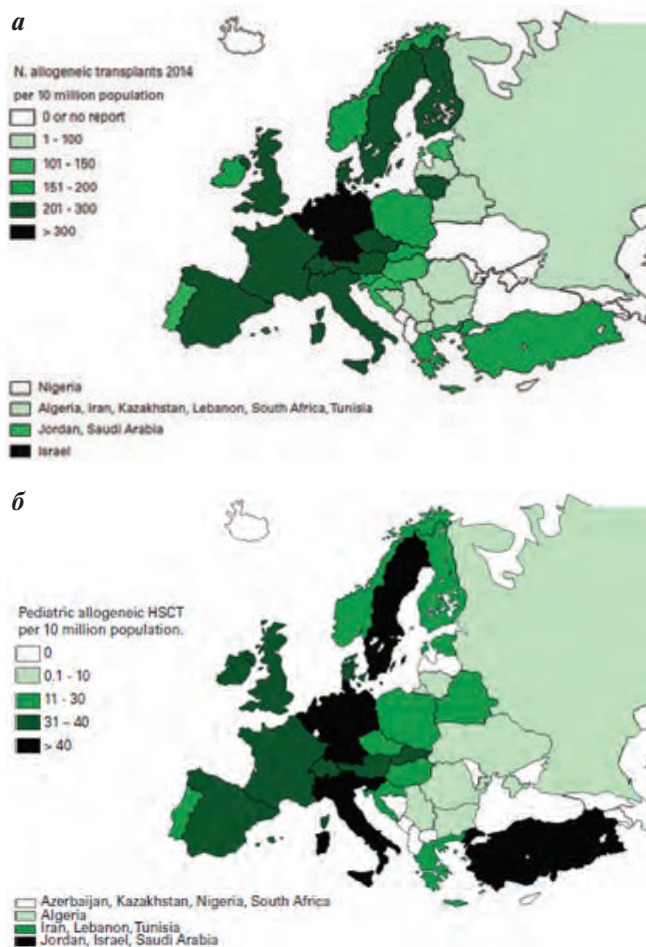


Рис. 1. Количество алло-ТГСК в год, выполняемых на 10 млн населения: а – общая популяция населения; б – популяция детского возраста (< 18 лет)

шихся к программе по алло-ТГСК от неродственного донора, к которым относится РФ [4] (рис. 2, 3).

Одним из основных условий для осуществления алло-ТГСК является наличие совместимого по генам

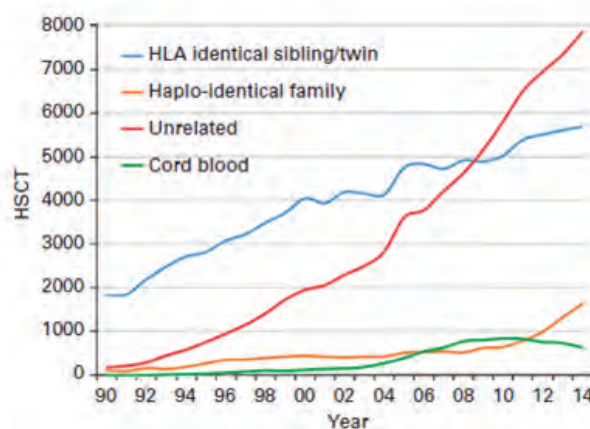


Рис. 2. Абсолютное количество алло-ТГСК в Европе в 1990–2014 гг. из различных источников: родственной, гаплоидентичной, неродственной донор, пуповинная кровь

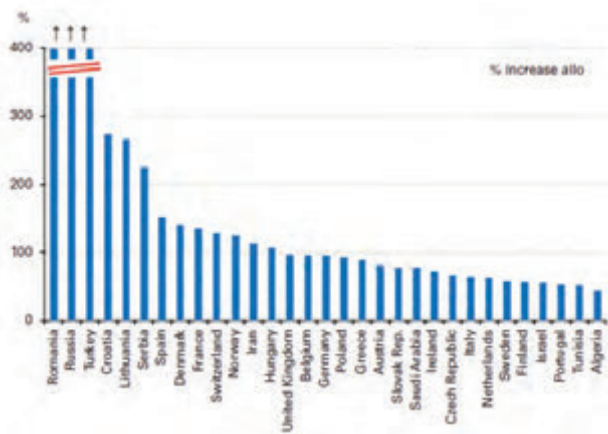


Рис. 3. Процент увеличения активности алло-ТГСК в странах Европы, выполняющих более 100 алло-ТГСК в год в 2014 г. по сравнению с 2004 г.

HLA-системы (Human Leucocytes Antigen) родственного или неродственного донора ГСК. В связи с общей тенденцией к снижению рождаемости в ряде западных стран и РФ вероятность нахождения совместимого родственного донора составляет не более 30 %, что является поводом для обращения в Международную базу данных. Процедура первоначального поиска дает возможность получить представление об общем числе потенциальных доноров костного мозга у пациента и определяет дальнейшую тактику лечения.

В настоящее время в мире насчитывается около 60 регистров, расположенных более чем в 40 странах и объединенных в ассоциацию WMDA с общим числом потенциальных доноров около 27 млн, которое ежегодно неуклонно увеличивается. Все регистры составляют общемировую базу данных, достаточную для поиска совместимого неродственного донора для 85 % пациентов, проживающих в ведущих странах Европы и США. Возможность нахождения совместимого донора ГСК для алло-ТГСК напрямую зависит от соответствия этнического состава потенциальных доноров генотипическим характеристикам пациентов. Составы всех национальных регистров отражают национальные особенности страны, ряд из них значительны по числу представленных доноров (табл. 1). Наличие подобной структуры в РФ особенно актуально с учетом многонационального состава населения, поскольку отсутствие этого соответствия в международной базе данных приближает к 30 % неэффективность поиска неродственного донора для наших пациентов.

Актуальность создания российского регистра доноров костного мозга

Справедливый вопрос, который можно задать: зачем создавать регистр доноров костного мозга в России, если есть международный регистр?

В нашей стране не существует единого регистра, объединяющего в себе информацию о HLA-фенотипах

Таблица 1. Количество потенциальных неродственных доноров ведущих национальных регистров

Страна / Регистр	Потенциальные доноры, млн человек
США (NMDP)	13,5
Германия (ZKRD)	6,0
Великобритания (Antony Nolan)	0,5
Франция (Greffre de Moelle Registry)	0,18

потенциальных доноров костного мозга из различных баз данных профильных медицинских учреждений РФ, что лимитирует возможности российских центров трансплантации костного мозга по поиску совместимого неродственного донора в РФ [5, 6].

До сих пор для многих медицинских учреждений в РФ, специализирующихся в области трансплантации костного мозга, недоступна программа проведения алло-ТГСК от неродственного донора в связи с отсутствием необходимой для этого международной аккредитации EBMT-JACIE (European Bone Marrow Transplantation – Joint Accreditation Committee International Society for Cellular Therapy). Развитие российской базы неродственных доноров позволит присоединиться к программе неродственной трансплантации профильным медицинским учреждениям, имеющим опыт работы по выполнению аутологичных и алло-ТГСК от родственного донора.

До 25 % пациентов НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, которым был произведен предварительный поиск потенциального донора в базе данных BMDW (Bone Marrow Donor Worldwide), не имеют достаточного для начала поиска количества потенциально совместимых по генам HLA-системы доноров в мире. Это связано с большим разнообразием национальностей и этнических групп, проживающих в РФ, что привело к формированию специфического аллельного полиморфизма HLA-генов, совокупность которых характерна только для жителей РФ.

Создание российского регистра экономически обосновано, так как позволит значительно снизить затраты на поиск неродственного донора и заготовку трансплантата. В настоящее время стоимость поиска и активации неродственного донора в международном регистре (в зависимости от страны проживания донора) требует финансирования в размере 18–30 тыс. евро в странах Евросоюза и 30–50 тыс. долларов в США. Как правило, эти расходы оплачиваются с привлечением спонсорских и благотворительных организаций. Стоимость подобной процедуры в РФ в среднем составляет порядка 300 тыс. рублей и состоит из 2 основных блоков: самой процедуры заготовки ГСК (операция миелоэкспузии или аппаратного цитафереза)

и оплаты проживания, транспортных и других расходов, связанных с пребыванием донора в городе, где производится заготовка трансплантата.

Оптимизация всех вышеперечисленных факторов сократит число пациентов, не имеющих потенциального совместимого по генам HLA-системы неродственного донора, снизит стоимость процедуры алло-ТГСК.

Идее создания российского регистра неродственных доноров без малого 30 лет с момента выполнения первых алло-ТГСК у взрослых, особенно после аварии на Чернобыльской АЭС и у детей (декабрь 1991 г.) [7].

Предпосылками к созданию регистра неродственных доноров костного мозга в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой (до 2007 г. – Клиника трансплантации костного мозга ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова – прим. автора) стала инициация программы по внедрению в РФ метода алло-ТГСК от неродственного донора, первая из которых была выполнена в октябре 2000 г. (донор предоставлен регистром “Stefan Morsh Stiftung”, Биркенфельд, Германия) в ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Начиная с 1998 г., в ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова проводится работа по созданию базы данных неродственных доноров на основе низко-разрешающего молекулярно-биологического типирования (SSP) с привлечения потенциальных доноров костного мозга из числа волонтеров на принципах безвозмездного, добровольного и анонимного участия.

С 2010 г. в лаборатории тканевого типирования ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова осуществляется работа по HLA-типированию потенциальных неродственных доноров костного мозга на регулярной основе. Первичное типирование проводится молекулярно-биологическими методами (SSP/SSO) по 5 локусам HLA-A*, HLA-B*, HLA-C*, HLA-DRB1*, HLA-DQB1*. С 2012 г. при активации донора выполняется подтверждающее HLA-типирование методом SBT (высокое разрешение).

Параллельно с рекрутированием доноров разрабатываются алгоритмы, позволяющие увеличить доступность информации о донорах для других трансплантационных центров в РФ и странах СНГ. С этой целью в 2014 г. на базе НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой совместно с Русфондом (Российский фонд помощи) создается единая информационная online-платформа “Bone Marrow Donor Search” (BMDS) – www.bmds.info (рис. 4).

С помощью этого механизма стало возможным объединение во вновь организованной структуре информации из баз данных о неродственных донорах костного мозга из других профильных медицинских учреждений РФ («Росплазма» (г. Киров), станции переливания крови гг. Челябинска, Самары, Ростова-на-Дону, Гематологический научный центр (г. Москва),



Рис. 4. Стартовая страница online-базы данных BMDS

Новосибирский центр крови и др.). К базе были присоединены данные регистра неродственных доноров Научно-производственного центра трансфузиологии Министерства здравоохранения Республики Казахстан (г. Астана).

При помощи поисковой системы BMDS в 2014 г. была выполнена первая алло-ТГСК от неродственного донора в Республике Казахстан. Донор был найден в имеющей собственную базу данных потенциальных доноров костного мозга ГБУЗ «Челябинская областная станция переливания крови». Подтверждающее HLA-типирование донора и заготовка трансплантата произведены на базе НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой.

Структура BMDS

Поисковая система BMDS представляет собой online-базу данных обезличенных HLA-фенотипов потенциальных доноров костного мозга с указанием года рождения и пола донора (рис. 5).



Рис. 5. Интерфейс online-базы данных BMDS

На данный момент база данных включает информацию из 10 источников с общим количеством 44 тыс. фенотипов с различным уровнем HLA-типирования, в том числе информацию о 8 тыс. HLA-фенотипах потенциальных доноров костного мозга базы данных НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, типированных по 5 локусам HLA-генов молекулярно-биологическими методами (SSP, SSO, SBT) (рис. 6). Поступление новых данных в программу происходит ежемесячно, что позволяет получать оперативную и актуальную информацию о донорах.



Рис. 6. Структура доноров в базе данных BMDS в зависимости от места рекрутирования

Централизация всех этапов работы с неродственными донорами в одном учреждении имеет большое значение. Это позволяет оперативно и качественно решать проблемы, связанные с поиском, активацией донора, заготовкой трансплантата и его транспортировкой в конкретный центр, где пациенту запланировано выполнение трансплантации. В настоящее время в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой сформирован комплекс подразделений, позволяющий решать все задачи от момента получения трансплантата от неродственного донора до проведения алло-ТГСК. Также у нас есть возможность привлекать потенциальных доноров костного мозга в собственную базу данных, а также есть доступ к online поисковым системам BMDS и BMDW.

Схематично путь к получению трансплантата от неродственного донора для алло-ТГСК включает следующие последовательные этапы:

- определение показаний к проведению алло-ТГСК;
- первичное типирование пациента и потенциальных родственных доноров;
- в случае отсутствия родственного донора выполняется предварительный поиск неродственного донора в российской базе данных BMDS и международной базе BMDW;

- высокоразрешающее типирование генов HLA-системы реципиента;
- высокоразрешающее типирование генов HLA-системы донора (подтверждающее);
- определение инфекционного статуса донора;
- активация донора: физикальное и лабораторное обследование донора для выявления возможных противопоказаний к процедуре донорства;
- определение метода получения трансплантата — операция миелоэкспузии или процедура цитафереза периферических стволовых клеток крови. Окончательное решение о выборе метода заготовки ГСК принимается донором;
- согласование центром трансплантации даты алло-ТГСК с донором;
- заготовка и транспортировка трансплантата.

В НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой с момента получения запроса на активацию донора до процедуры заготовки трансплантата в среднем проходит 3 нед.

Результаты работы поисковой системы BMDS на примере НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой

Показатель эффективного развития BMDS основывается на ежегодном увеличении числа потенциальных доноров костного мозга. Так, на декабрь 2014 г. в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой было 2668 потенциальных доноров, в ноябре 2015 г. эта цифра увеличилась до 6416 человек, что обуславливает существенное увеличение количества реальных активаций доноров. В 2015 г. из 133 неродственных алло-ТГСК в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой у 14 % пациентов трансплантат был получен от доноров из российских регистров, большая часть которых была найдена в собственной базе данных университета.

Из 15 трансплантатов, заготовленных в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой в 2015 г., 3 были предоставлены в другие трансплантационные центры РФ, в том числе для первой неродственной алло-ТГСК в ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (рис. 7). Из других центров заготовки в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой в 2015 г. было доставлено 7 трансплантатов.

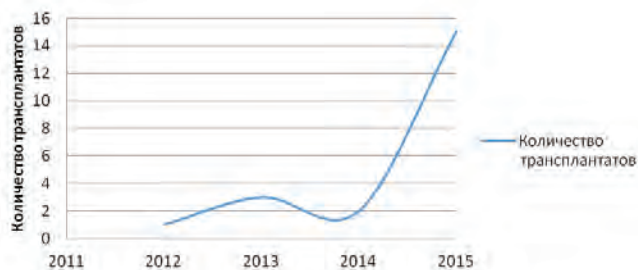


Рис. 7. Заготовка трансплантата при активации доноров костного мозга из регистра НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой

Перспективы развития регистра доноров костного мозга

Одной из основных задач регистра доноров костного мозга НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой является увеличение число потенциальных доноров костного мозга и улучшение качества HLA-типирования. Рекрутинг потенциальных доноров ГСК проводится с привлечением доноров-волонтеров, а также кадровых доноров компонентов крови на базе станций переливания крови. Следует отметить, что процент «отказов» от донации у кадровых доноров компонентов крови значительно ниже по сравнению с лицами, изъявившими желание быть только донорами костного мозга. В связи с этим проводится активная работа по привлечению региональных станций переливания крови к рекрутированию доноров (табл. 2).

Работа с потенциальными донорами, находящимися в базе данных, предполагает создание условий для постоянной обратной связи, позволяющей отслеживать изменение контактной информации, смену места жительства, исключать доноров, достигших 55 лет или в случае появления абсолютных противопоказаний к донорству.

Для повышения эффективности работы регистров доноров костного мозга и их взаимодействия с трансплантационными центрами необходимо решение следующих задач:

1. Предоставление поддержки донорам костного мозга со стороны государства (оплата проезда к месту донорства и проживания).

2. Популяризация донорства костного мозга с привлечением средств массовой информации и социальной рекламы.

3. Увеличение количество профильных медучреждений, осуществляющих заготовку трансплантата с учетом территориальной доступности для донора.

4. Развитие возможностей экспресс-доставки медицинских биологических образцов между медицинскими учреждениями в РФ в процессе подбора доноров костного мозга.

5. Снижение и оптимизация стоимости методов HLA-типирования при подборе донора реципиенту.

6. Повышение качества и стандартизация методов HLA-типирования доноров костного мозга.

7. Создание легитимной правовой базы, регламентирующей работу в сфере донорства костного мозга.

Таблица 2. Станции переливания крови, рекрутирующие потенциальных доноров костного мозга в регистр НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой

№	Станция переливания крови	Начало работы	Количество образцов крови доноров
1	ОБУЗ «Курская областная клиническая станция переливания крови»	01.2015	467
2	ГУЗ «Липецкая областная станция переливания крови»	01.2015	271
3	БУЗ Орловской области «Областная станция переливания крови»	04.2015	70
4	ГБУЗ «Тамбовская областная станция переливания крови»	07.2015	105
5	ГБУЗ «Станция переливания крови Калининградской области»	01.2015	237
6	ГКУЗ «Центр крови Ленинградской области»	03.2015	98
7	ГУ «Республиканская станция переливания крови» (Сыктывкар)	03.2015	271
8	ГБОУЗ «Мурманская областная станция переливания крови»	07.2015	88
9	ГБУЗ «Республиканская станция переливания крови» (Уфа)	09.2015	31
<i>Итого</i>			1638

Заключение

Необходимо отметить, что в настоящее время разрабатывается и близок к широкому применению метод алло-ТГСК от гаплоидентичного донора, что существенно расширит возможности его применения. Внедрение алло-ТГСК от гаплоидентичного донора может в какой-то степени уменьшить потенциальную зависимость от совместимого родственного и неродственного доноров, поскольку в этом случае ГСК могут быть получены от совместимых по одному гаплотипу членов семьи пациента. Вместе с тем это не исключит необходимость существования всех типов аллогенной трансплантации, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С., Моисеев И.С. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей: настоящее, проблемы, перспективы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2015;2(2):28–42. [Afanasyev B.V., Zubarovskaya L.S., Moiseev I.S. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: now, problems and prospects. Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2015;2(2):28–42. (In Russ.)].
2. Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С. Трансплантация костного мозга и регистр доноров в РФ. Альманах «Инновации в онкологии», 2015. С. 41–42. [Afanasyev B.V., Zubarovskaya L.S. Bone marrow transplantation and donor register in Russia. Almanakh "Innovacii v onkologii" = Almanac "Innovations in Oncology", 2015. Pp. 41–42. (In Russ.)].
3. Passweg J.R., Baldomero H., Peters C. et al. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. Bone Marrow Transplant 2014;49(6):744–50.
4. Passweg J.R., Baldomero H., Bader P. et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. Bone Marrow Transplant 2016. [Epub ahead of print].
5. Бубнова Л.Н., Павлова И.Е., Глазанова Т.В. и др. Регистры доноров гемопоэтических стволовых клеток. www.medline.ru, том 16, Гематология, 6 июля 2015 г. С. 751–758. [Bubnova L.N., Pavlova I.E., Glazanova T.V. et al. Hematopoietic stem cells donor registers. www.medline.ru, Volume 16, Hematology, July 6, 2015. Pp. 751–758. (In Russ.)].
6. Lown R.N., Shaw B.E. Beating the odds: factors implicated in the speed and availability of unrelated haematopoietic cell donor provision. Bone Marrow Transplant 2013;48(2):210–9.
7. Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С. История развития трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в Российской Федерации. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2015;2(2):99. [Afanasyev B.V., Zubarovskaya L.S. History of development of hematopoietic stem cell transplantation in the Russian Federation. Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2015;2(2):99. (In Russ.)].