

Современные возможности Карельского регистра неродственных доноров гемопоэтических стволовых клеток по поиску неродственных доноров для российских гематологических трансплантационных центров

Ю. Г. Иоффе

Modern possibilities Karelian Registry of unrelated hematopoietic stem cell donors in searching unrelated donors for Russian transplant centers

Yu. G. Ioffe

SUMMARY

This manuscript presents the modern possibilities of Karelian Registry of unrelated hematopoietic stem cells donors in the searching donors for Russian hematology transplant centers.

Keywords

searching of unrelated hematopoietic stem cells donors.

Charitable Fund «Karelian Registry of unrelated hematopoietic stem cell donors», Petrozavodsk

Контакты: karelian.bmd@onego.ru

Принято в печать: 6 мая 2010 г.

РЕФЕРАТ

В статье представлена информация о современных возможностях Карельского регистра неродственных доноров гемопоэтических стволовых клеток по поиску доноров кроветворных клеток для российских гематологических трансплантационных центров.

Ключевые слова

поиск неродственных доноров гемопоэтических стволовых клеток.

Для выполнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) абсолютным условием является наличие совместимого донора. Однако далеко не всем пациентам, нуждающимся в этой операции, удается найти совместимого донора-родственника. В таком случае возникает необходимость поиска неродственного донора ГСК. На протяжении более чем двух десятилетий во всем мире широко применяется алгоритм поиска донора ГСК для реципиента, нуждающегося в аллогенной трансплантации: поиск донора среди близких родственников пациента (родные братья или сестры), в случае же отсутствия совместимого родственного донора — поиск неродственного донора ГСК. Информация о потенциальных неродственных донорах ГСК находится в специальных организациях — регистрах доноров ГСК. Регистр доноров ГСК — это информационная база, включающая в себя данные о донорах, а именно: личные данные, HLA-фенотип, масса тела, рост, информация о состоянии здоровья на момент вступления в регистр, контактные данные донора и его индивидуальный код.

Карельский регистр неродственных доноров ГСК был создан в 2001 г. при поддержке одного из крупнейших регистров Германии — Фонда Стефана Морша. За время своего существования Карельский регистр провел 13

массовых акций по рекрутированию новых доноров в Петрозаводске, Костомукше (Республика Карелия), Москве, Астрахани и Чите. Кроме того, Карельский регистр осуществляет привлечение новых доноров по их индивидуальным просьбам. В 2004 г. в Центре трансплантации костного мозга Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова осуществлены две аллогенные неродственные трансплантации ГСК от доноров Карельского регистра. С 2004 г. по май 2010 г. было получено 135 запросов на поиски доноров из России и других стран мира. В настоящее время база данных Карельского регистра насчитывает около 2700 доноров.

Первоначально Карельский регистр осуществлял свою деятельность по рекрутированию, поиску и обследованию доноров при активной помощи и поддержке Фонда Стефана Морша. Однако с 2006 г. Карельский регистр стал членом Всемирной ассоциации доноров костного мозга (World Marrow Donor Association — WMDA), а с 2007 г. вошел в Международную поисковую систему доноров костного мозга (Bone Marrow Donors Worldwide — BMDW) [1]. В результате необходимость в дальнейшей внешней поддержке Фондом Стефана Морша отпала, и с 2006 г. Карельский регистр действует абсолютно самостоятельно и независимо.

ПЕРВИЧНЫЙ ЗАПРОС НА ПОИСК ДОНОРА

В: КАРЕЛЬСКИЙ РЕГИСТР НЕРОДСТВЕННЫХ ДОНОРОВ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК
ФАКС: +7-8142-765-897; ТЕЛЕФОН: +7-8142-670-180;
E-MAIL: KARELIAN.BMD@ONEGO.RU

Дата запроса: _____ / _____ / _____ День месяц год	Необходимый тип поиска: <input type="checkbox"/> Только доноры ГСК <input type="checkbox"/> Только единицы пуповинной крови <input type="checkbox"/> И доноры ГСК, и пуповинная кровь	Поиск срочный? <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет Принимается ли частичная совместимость? <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет Провести поиск совместимого неродственного донора ГСК для данного пациента: <input type="checkbox"/> в России <input type="checkbox"/> в России и за ее пределами
Фамилия: _____		Имя: _____
Дата рождения: _____ / _____ / _____ День месяц год	Пол: <input type="checkbox"/> М <input type="checkbox"/> Ж Масса тела: _____	CMV-статус: <input type="checkbox"/> Положительный <input type="checkbox"/> Отрицательный <input type="checkbox"/> Неизвестен
Диагноз: _____		Дата установки диагноза: _____ / _____ / _____ День месяц год
Группа крови и резус фактор: _____		Этническая принадлежность (указывать не обязательно): _____

Результаты типирования пациента класса I:

	А	В	С
Первый антиген/аллель:			
Второй антиген/аллель:			
Метод анализа:	<input type="checkbox"/> Серол. <input type="checkbox"/> ДНК	<input type="checkbox"/> Серол. <input type="checkbox"/> ДНК	<input type="checkbox"/> Серол. <input type="checkbox"/> ДНК

Результаты типирования пациента класса II:

	DRB1	DRB3/4/5	DQB1	DQA1
Первый антиген/аллель:				
Второй антиген/аллель:				
Метод анализа:	<input type="checkbox"/> Серол. <input type="checkbox"/> ДНК	<input type="checkbox"/> Серол. <input type="checkbox"/> ДНК	<input type="checkbox"/> Серол. <input type="checkbox"/> ДНК	<input type="checkbox"/> Серол. <input type="checkbox"/> ДНК
ВЫЯВЛЕНЫ ЛИ ГАПЛОТИПЫ? <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет				

Запрашивающий центр: _____	Координатор/врач: _____
Телефон: _____	Факс: _____
E-mail: _____	
ЛПУ, в котором лечится пациент: _____	
Трансплантационный центр, где планируется выполнение ТКМ: _____	

Включение в BMDW позволило Карельскому регистру предоставлять своих доноров для трансплантационных и поисковых центров разных стран мира (в т. ч. и России), а также осуществлять поиск доноров в базах данных иностранных регистров. Помимо этого Карельский регистр активно сотрудничает с другими российскими регистрами доноров костного мозга, находящимися в Москве и Пушкине (г. Санкт-Петербург), и с Самарским банком пуповинной крови. Все это позволяет оперативно и эффективно осуществлять поиск доноров в российских и международных базах доноров кроветворных клеток.

В настоящее время Карельский регистр обладает следующими возможностями:

- 1) предварительный поиск доноров в собственной базе данных по запросам российских и иностранных трансплантационных/поисковых центров;
- 2) предварительный поиск доноров в базах данных других российских регистров неродственных доноров ГСК и Самарском банке пуповинной крови в случае отсутствия предварительно совместимых доноров в собственной базе данных;
- 3) предварительный поиск доноров в базах данных иностранных регистров доноров ГСК (с помощью BMDW) в случае отсутствия предварительно совместимых доноров в базах данных российских регистров;
- 4) выполнение дополнительного HLA-типирования предварительно совместимым донорам Карельского регистра, а также иностранным донорам по локусам HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 (и иным локусам в случае необходимости) с низким, средним и высоким разрешением;
- 5) исследование предварительно совместимых доноров Карельского регистра и иностранных доноров на трансмиссивные инфекции;
- 6) медицинское обследование предварительно совместимых доноров Карельского регистра и иностранных доноров с целью определить их годность к донации ГСК;
- 7) организация забора донорских ГСК у доноров Карельского регистра и иностранных доноров в центрах сбора ГСК;
- 8) организация медицинского обследования и наблюдения доноров Карельского регистра, осуществивших донацию ГСК.

Следует обратить особое внимание на то, что в настоящее время в России не существует единой структуры, объединяющей действующие российские регистры доноров ГСК и банки пуповинной крови, которая могла бы существенно облегчить поиск доноров российским трансплантационным центрам. В какой-то мере эту роль сейчас выполняет BMDW, поскольку она аккумулирует информацию о донорах из тех российских регистров, которые входят в эту систему. Поэтому российские трансплантационные центры, имеющие доступ к этой системе, уже сейчас могут осуществлять предварительный поиск российских доноров через BMDW. Однако такой возможностью обладают не все российские трансплантационные центры и гематологические клиники. Для них мы готовы осуществлять предварительный поиск доноров в иностранных регистрах через BMDW, а также и все остальные действия, указанные выше.

Поиск совместимого неродственного донора — довольно непростая процедура и состоит из ряда этапов, соблюдение которых требуется для того, чтобы получить положительный результат. Ниже очень схематично и кратко рассмотрены все необходимые шаги.

Для инициации поиска донора ГСК в базах данных Карельского регистра, российских регистров, а также иностранных регистров достаточно прислать в наш адрес за-

полненный бланк «Первичного запроса на поиск донора». Образец такого бланка представлен выше.

После получения первичного запроса на поиск донора регистр высылает запрашивающему трансплантационному/поисковому центру информацию обо всех предварительно совместимых с реципиентом донорах. Поскольку при рекрутировании доноров первичное типирование включает в себя определение HLA-фенотипа/генотипа по локусам A, B и (реже) DRB1, то в результате поиска регистр указывает тех доноров, которые оказались предварительно совместимы именно по этим локусам. Кроме того, в этот список включаются и те доноры, которые оказались частично совместимыми с реципиентом по одному или двум локусам. Эта информация может быть полезна трансплантационному центру в том случае, когда в результате поиска не удастся найти полностью совместимого донора и встанет вопрос о выполнении трансплантации от частично совместимого донора.

Далее трансплантационный/поисковый центр отбирает из представленного списка заинтересовавших его доноров и просит выполнить им дополнительное скрининговое типирование с низким или средним разрешением по локусу HLA-DRB1 (либо по локусу HLA-DQB1 или HLA-C). Здесь необходимо отметить, что согласно Рекомендациям по совместимости взрослых неродственных доноров и реципиентов (так называемый золотой стандарт поиска совместимых неродственных доноров ГСК), разработанным Национальной программой донорства костного мозга США (National Marrow Donor Program — NMDP), наиболее важна и целесообразна совместимость по 4 локусам (HLA-A, -B, -C, -DRB1), тогда как совместимость по HLA-DQB1 имеет несколько меньшее значение, хотя она не игнорируется [2].

Регистр проводит донорам дополнительное HLA-типирование и высылает результат в запрашивающий трансплантационный/поисковый центр. Вполне очевидно, что в результате исследования дополнительных локусов количество оставшихся совместимых доноров уменьшается, а нередко их не остается вообще. В том случае, если в списке остаются доноры, предварительно совместимые с реципиентом по локусам HLA-A, -B, -DRB1 (или по локусам HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1), трансплантационный центр просит регистр выполнить этим донорам HLA-типирование с высоким разрешением по всем необходимым локусам. Цель такого типирования — установить совместимость донора и реципиента на уровне аллеля (при этом предполагается, что реципиенту предварительно уже было выполнено подобное высокоразрешающее HLA-типирование по всем необходимым локусам). В случае если по результатам данного типирования донор и реципиент оказываются полностью совместимыми (после соответствующего обращения трансплантационного/поискового центра), выполняется исследование на трансмиссивные инфекции, а также группу крови и резус-фактор.

Если у донора не выявляются маркеры инфекционных заболеваний, трансплантационный центр запрашивает у регистра пробы крови донора для выполнения так называемого подтверждающего типирования (confirmatory typing), которое включает в себя повторное выполнение донору HLA-типирования с высоким разрешением по всем локусам, а также повторное исследование на трансмиссивные инфекции и группу крови. Подтверждающее типирование проводится в лаборатории трансплантационного центра или в независимой лаборатории, отобранной трансплантационным центром.

Только после успешного прохождения всех перечисленных выше этапов донор считается предварительно отобранным для донации, о чем трансплантационный центр уведом-

ляет регистр. Регистр организует проведение медицинского обследования отобранного донора для определения его годности к донации, результат которого передается в трансплантационный центр. В случае согласия донора и его годности к донации согласовывается центр, в котором будет осуществляться сбор донорских клеток, дата трансплантации, объем необходимого донорского продукта и способ транспортировки донорских клеток в трансплантационный центр. Следует отметить, что на всех этапах активации и обследования регистр предварительно получает согласие у донора на выполнение каждой манипуляции. При этом донор может отказаться от дальнейших действий без объяснения причин, что закреплено в стандартах WMDA [3]. Однако согласно нашему опыту, это происходит крайне редко (не более чем в 2 % случаев).

После осуществления донором донации ГСК курьер трансплантационного центра доставляет продукт донорских клеток в трансплантационный центр, где и осуществляется трансплантация. В ранний постдонационный период донор остается под медицинским наблюдением центра сбора ГСК, где в случае необходимости ему оказывается медицинская помощь. В последующем медицинское наблюдение за донором организует его регистр.

Необходимо отметить, что приведенные выше этапы по поиску совместимых доноров носят схематичный и несколько условный характер и в реальной жизни могут отличаться, поскольку процесс поиска донора достаточно сложный и индивидуальный. Кроме того, на любом этапе трансплантационный центр имеет возможность изменить тактику поиска донора, что удобно, поскольку не привязывает врачей-трансплантологов к запрограммированной схеме действий.

На каждом этапе поиска донора регистр несет определенные финансовые расходы, которые подлежат возмещению со стороны трансплантационного центра либо иных организаций, финансирующих поиск неродственного донора ГСК. Но поскольку результат поиска до самого конца неизвестен, то Карельский регистр придерживается принципа постепенного возмещения его расходов по поиску по мере прохождения каждого из этапов. Единственным обязательным условием является возмещение расходов по уже начатым процедурам на конкретном этапе, несмотря на возможную ситуацию, когда по каким-либо причинам трансплантационный центр отказывается от дальнейшего поиска донора. Стоимость поиска донора в каждом конкретном случае индивидуальна, поскольку невозможно заранее предположить, какому количеству доноров необходимо будет выполнить дополнительное типирование. Кроме того, в стоимость «поиска донора» входят расходы по обследованию донора на трансмиссивные инфекции, медицинское обследование до и после донации, собственно сбор донорских ГСК,

расходы по возмещению донору его временной потери трудоспособности, страхованию донора, а также возмещение его возможных расходов на проезд к месту сбора донорских ГСК и обратно. Таким образом, итоговая сумма расходов в каждом конкретном случае будет разной и в момент инициации поиска донора она неизвестна. Однако по нашим предварительным расчетам, в целом все указанные выше расходы по поиску донора в Карельском регистре ожидаются на 20–25 % ниже, чем такие же расходы по поиску иностранного донора. Вместе с тем мы исходим прежде всего из того, что главная цель нашего регистра — всеми возможными способами постараться найти для реципиента совместимого донора в нашем либо в других регистрах, и потому вопрос стоимости поиска встает на второй план. К сожалению, в нашей стране проблема финансирования поиска неродственного донора до сих пор не урегулирована законодательно, поэтому в подавляющем большинстве случаев она ложится тяжелым бременем на плечи пациентов и их родственников.

Для обмена информацией между регистрами доноров ГСК, трансплантационными центрами и центрами сбора донорских кроветворных клеток WMDA разработала специальные формы документов, которыми Карельский регистр пользуется в своей работе и которые готов предоставить в случае возникновения такой необходимости. Кроме того, нами разработана методичка «Алгоритм поиска совместимого неродственного донора гемопоэтических стволовых клеток». Электронную версию данной методички мы готовы выслать всем, кто занимается поиском неродственных доноров ГСК. Для этого достаточно прислать запрос на адрес Карельского регистра.

Мы искренне надеемся, что предоставленная выше информация окажется полезной и облегчит работу российских гематологов-трансплантологов, занимающихся поиском неродственных доноров ГСК для своих пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bone Marrow Donors Worldwide — Participating Registries [http://www.bmdw.org/index.php?id=addresses_members&no_cache=1&tx_spdirectory_pi1\[mode\]=detail&tx_spdirectory_pi1\[modifier\]=zip&tx_spdirectory_pi1\[value\]=101&cHash=5c5f92b200](http://www.bmdw.org/index.php?id=addresses_members&no_cache=1&tx_spdirectory_pi1[mode]=detail&tx_spdirectory_pi1[modifier]=zip&tx_spdirectory_pi1[value]=101&cHash=5c5f92b200).
2. Bray R., Hurley C., Kamani N. et al. National Marrow Donor Program HLA matching guidelines for unrelated adult donor hematopoietic cell transplants. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2008; 14: 45–53.
3. WMDA Standards — Current version — 2008 http://www.worldmarrow.org/fileadmin/WorkingGroups_Subcommittees/Accreditation/Documents-/standards_history/WMDA_Standards-version_November_2008_01.pdf.