

РЕГИСТРЫ ДОНОРОВ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Бубнова Л.Н., Павлова И.Е., Глазанова Т.В., Розанова О.Е., Беляева Е.В., Чубукина Ж.В.,
Чечеткин А.В.

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ГЕМАТОЛОГИИ И ТРАНСФУЗИОЛОГИИ
ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА»
Санкт-Петербург, ул. 2-ая Советская, 16, тел. 717 08 90
e-mail: lnbubnova@mail.ru

Резюме

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) является одним из наиболее эффективных методов лечения многих гематологических, онкологических, аутоиммунных и наследственных заболеваний у детей и взрослых, а во многих случаях – единственным методом, позволяющим спасти жизнь больного. Трансплантат может быть получен от совместимого по генам системы HLA родственного донора, но подбор родственного донора гемопоэтических стволовых клеток существенно ограничен – только 10–20% больных, нуждающихся в аллогенной трансплантации ГСК, имеют совместимого родственного донора. В связи с этим основным направлением в мире стало развитие Регистров неродственных доноров ГСК – структуры, содержащей обобщенные сведения о генетических характеристиках доноров для поиска идентичных пар. Проблемы создания и некоторые этапы развития регистров доноров гемопоэтических стволовых клеток в зарубежных странах и в России отражены в статье. Сформулированы конкретные задачи, решение которых позволит создать высокоэффективную, профессиональную структуру государственного значения, осуществляющую работу на уровне мировых стандартов современных высоких клеточных технологий, обеспечивающую трансплантации гемопоэтических стволовых клеток материалом, полученным от доноров из отечественного регистра.

Ключевые слова: регистр, доноры, костный мозг, гемопоэтические клетки

HEMATOPOIETIC STEM CELLS DONOR REGISTERS

Bubnova L., Pavlova I., Glazanova T., Rozanova O., Belyaeva E., Chubukina Z., Chechetkin A.

"RUSSIAN SCIENTIFIC RESEARCH INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND
TRANSFUSIOLOGY OF FEDERAL MEDICAL-BIOLOGICAL AGENCY"

St. Petersburg, 2-nd Sovetskaya, 16, tel. 717 08 90

e-mail:lnbubnova@mail.ru

Abstract

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is one of the most effective treatments for many hematologic, oncologic, autoimmune and hereditary diseases in children and adults, and in many cases – it is the only method to save the patient's life. Hematopoietic stem cells can be obtained from the HLA-identical related donor, but the selection of related donor is limited – only 10 - 20% of patients have a compatible related donor. In this regard, the main focus was the development of the Registers - structure containing generalized information of the immunogenetic characteristics of the donor. The article reflects the problem of creation and some stages of development of hematopoietic stem cells donor registers in foreign countries and in Russia. The authors formulated specific tasks that will create high-performance, professional structure of national importance, which can work according to international standards of modern high cellular technologies and provide hematopoietic stem cells obtained from donors from the national register.

Key words: the registry, donor, bone marrow, hematopoietic stem cells

Трансплантация костного мозга/гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является одним из наиболее эффективных методов лечения многих гематологических, онкологических, аутоиммунных и наследственных заболеваний у детей и взрослых, а во многих случаях – единственным методом, позволяющим спасти жизнь больного. Несомненно, это одно из наиболее важных достижений медицины второй половины 20-го века. Ежегодно в мире выполняется примерно 30000 – 40000 трансплантаций, и это число продолжает увеличиваться на 10% – 20% каждый год [1].

Для проведения трансплантаций необходим источник гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) – трансплантат. Успешное приживление и функционирование ГСК возможно только при высокой степени точности подбора пар донор-реципиент по генам системы HLA – человеческих лейкоцитарный антигенов, или главного комплекса

гистосовместимости. Поскольку полиморфизм генетической системы HLA исключительно высок, поиск двух индивидуумов, обладающих идентичными генетическими характеристиками, связан со значительными трудностями [2].

Трансплантат может быть получен от совместимого по генам системы HLA родственного донора, идеально – сиблинга, т.е. брата или сестры. Однако подбор родственного донора гемопоэтических стволовых клеток существенно ограничен, ввиду наличия общей тенденции к снижению рождаемости – как в мире, так и в России, и только 10 – 20% больных при показаниях к аллогенной ТСГК имеют совместимого родственного донора [3]. В связи с этим основным направлением в мире стало развитие Регистров неродственных доноров ГСК – структуры, содержащей обобщенные сведения о генетических характеристиках доноров для поиска идентичных пар. Прообразом регистра можно считать созданную в 1970 г. Ван Рудом базу данных типированных по HLA доноров для обеспечения пациентов гистосовместимыми тромбоцитами и костным мозгом, названную им «Евродонор». В то время эта идея не нашла отклика в других странах.

В 1974 г. Ширли Нолан из Англии организовала фонд для поиска донора своему сыну Энтони, страдавшему синдромом Вискотт-Олдрича. Этот фонд и стал первым регистром доноров костного мозга, регулярно обеспечивающим трансплантатами пациентов сначала в Англии, а затем и по всему миру. В восьмидесятых годах этому примеру последовали другие европейские страны и США. К 1988г. было уже 8 активно работающих регистров, насчитывающих 150000 доноров, и тогда же была создана всемирная база данных - BMDW. В последующие годы число доноров в ней неуклонно и очень быстро росло, и 16 ноября 2005г. был зарегистрирован 10-миллионный донор. С тех пор каждый год добавлялось более миллиона новых доноров. И в марте этого года на международной конференции донорских регистров в Стамбуле (Турция) собравшиеся отметили знаменательный успех – всемирная база данных достигла численности 25 миллионов доноров. При этом число неродственных трансплантаций, выполненных благодаря донациям от этих доноров, составило 1 миллион, а эффективность проведенных трансплантаций увеличивается с каждым годом [4].

По мере возрастания числа трансплантаций в мире, а также в связи с обменом донорскими клетками между разными странами, для оптимизации подбора возникла необходимость принятия общих правил, которые способствовали бы урегулированию сложных вопросов взаимодействия различных регистров, трансплантационных центров и защиты интересов доноров гемопоэтических клеток. Для решения этих вопросов в 1989 г. была организована Всемирная ассоциация доноров костного мозга – World Marrow Donor

Associacion (WMDA). Это международная некоммерческая организация, проводящая разработку и стандартизацию этических, технических, медицинских и финансовых аспектов трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток от добровольных доноров, дающих клетки для пациентов как внутри своей страны, так и за рубежом. Разработанные WMDA стандарты для донорского регистра опубликованы в документах этой организации, а также в документах Европейской ассоциации иммуногенетиков – European Federation for Immunogenetics (EFI). Минимальные стандарты включают обязательное подписание информированного согласия донора на дачу ГСК перед взятием у него крови для обследования, и определение антигенов/генов локусов HLA-A, В и DR серологическим методом (на уровне сплитов) или молекулярно-генетическим методом на уровне базового разрешения [5, 6, 7].

Многие регистры, развивающиеся в течение длительного времени, имеют в своем составе достаточно большую долю доноров, типированных только по антигенам локусов А и В серологическим методом.

Наиболее широко в настоящее время применяются молекулярно-генетические методы тканевого типирования. ДНК для исследования может быть выделена из образцов замороженной крови, а также из буккального эпителия, что позволяет разделить процедуру взятия крови и типирования доноров. Существуют автоматические приборы с достаточно высокой производительностью, позволяющие выполнять массовые исследования для скорейшего расширения донорского регистра.

Стремление различных стран развивать собственные регистры, несмотря на более чем 25-ти миллионную общемировую базу данных, связано с тем, что распределение HLA-генотипов имеет расовые и национальные особенности, поэтому возможность нахождения совместимого донора ГСК для аллогенной трансплантации напрямую зависит от соответствия этнического состава потенциальных доноров и пациентов. Помимо этого, поиск и получение донорских стволовых гемопоэтических клеток из зарубежных регистров является дорогостоящей процедурой и составляет сумму от 17 до 30 тысяч евро.

Для многонационального состава Российской популяции особенно актуально включение в национальный Регистр представителей самых различных национальностей, а соответственно, и регионов страны. При сравнительном анализе иммуногенетических характеристик доноров ГСК, представляющих популяции жителей различных регионов России, и аналогичных данных регистра Германии, установлено, что наиболее выраженные различия как частот встречаемости отдельных антигенов, так и гаплотипов системы HLA, обнаружены между представителями Регистра Германии и

Республиканского Регистра в целом [8]. Наиболее близкими друг другу генетическими характеристиками обладают доноры Санкт-Петербурга и Нижнего Новгорода. Доноры Самарского региона по отдельным характеристикам ближе к донорам Германии, а доноры из Кирова обладают рядом признаков, характерных для северных народов. Наиболее разнообразными по национальному составу являются доноры Ростова-на-Дону, однако даже у них иммуногенетические характеристики более сходны с остальными представителями Республиканского Регистра, чем с немецкой популяцией [9]. Эти данные подтверждают необходимость срочного расширения нашего Регистра потенциальных доноров ГСК, поскольку вероятность нахождения донора для жителя России значительно увеличивается, если поиск осуществляется в собственном регистре.

В ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России функционирует Республиканский регистр доноров костного мозга. Приказ о создании такого Регистра на базе Республиканского Центра иммунологического типирования тканей в Российском НИИ гематологии и трансфузиологии (РНИИГТ) издан в 1988г. (пр.№228 МЗ РСФСР от 05.07.1988г.), однако он не получил достаточного ни кадрового, ни финансового обеспечения, поэтому Республиканский регистр развивается только за счет собственных и хоздоговорных средств института. В настоящее время в этом регистре около 5 тысяч доноров. Регистр сотрудничает с Всемирным донорским Регистром, Всемирной Ассоциацией доноров костного мозга, Европейской ассоциацией иммуногенетики, а также с регистрами Европы. В 2002 г. в институте проведена первая в России трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от донора из собственного Регистра. Ориентировочная потребность в таких трансплантациях для России составляет 2000 – 3000 в год.

В течение многих лет в России рядом учреждений, в основном относящимися к службе крови (ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, ФГБУ «Росплазма» ФМБА России, ГБУЗ «Самарская областная клиническая станция переливания крови», ГУЗ «Станция переливания крови» Ростовской области, ГБУЗ «Челябинская областная станция переливания крови», ГБУ Новосибирской области «Новосибирский центр крови»), проводится HLA-типирование предполагаемых доноров ГСК. Иммуногенетическое обследование предполагаемых доноров проводится и в целом ряде других медицинских учреждений: научно-исследовательском институте детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, ФГБУ Гематологический научный центр министерства здравоохранения РФ, Самарском областном государственном Центре Клеточных Технологий, Свердловской областной клинической больнице. Кроме того, существует и благотворительный Карельский регистр. Общая численность типированных

доноров составляет около 40 тысяч. В течение последнего года значительная часть данных об иммуногенетическом обследовании этих доноров объединена в общей базе, предоставленной благотворительной организацией «Русфонд». Однако государственная программа развития Регистра доноров костного мозга/гемопозитических стволовых клеток в России отсутствует, что, безусловно, является негативным фактором.

Безусловно, стратегической целью расширения Российского регистра доноров гемопозитических стволовых клеток является создание обширного, активно действующего и постоянно увеличивающегося регистра типированных доноров, функционирующего по международным стандартам, для обеспечения аллогенной трансплантации всем нуждающимся в данной операции гражданам Российской Федерации и осуществления международного сотрудничества в области клеточных технологий. Именно поэтому основные принципы, на которых должен базироваться Регистр, представляются следующими:

- регистр должен быть единым для России и включать данные всех локальных регистров;
- локальные регистры должны покрывать всю территорию нашей страны для включения представителей всех национальностей, проживающих на ее территории;
- прежде всего регистр должен базироваться на учреждениях службы крови, поскольку предпочтительным контингентом являются доноры крови или плазмы: эти люди психологически готовы к донорству, они обследованы на наличие гемотрансмиссивных инфекций и не имеют противопоказаний для дачи гемопозитических клеток, и очень важно, что у учреждений службы крови с ними налажена надежная связь.

Для достижения данной цели необходимо решить следующие задачи:

- разработать правовую и регламентирующую документацию в сфере донорства гемопозитических стволовых клеток;
- расширять отечественный регистр доноров гемопозитических стволовых клеток не менее чем на 50.000 доноров ежегодно;
- дооснастить и модернизировать существующие лаборатории тканевого типирования;
- создать новые лаборатории иммунологического типирования, работающие в единой системе отечественного регистра;
- разработать основные направления и планы перспективного развития и совершенствование службы иммунологического типирования тканей России;
- провести подготовку и обучение высококвалифицированных кадров для службы иммунологического типирования России;

- постоянно проводить повышение квалификации ведущих специалистов регистра путем участия в международных конференциях, симпозиумах, рабочих совещаниях по вопросам иммуногенетического типирования, организации работы донорских регистров и аккредитации лабораторий;
- разработать современные, соответствующие международным требованиям, нормативы и стандарты работы Регистра доноров гемопоэтических стволовых клеток, включая международное сотрудничество;
- разработать методы пропаганды донорства гемопоэтических стволовых клеток среди населения;
- развивать благотворительные программы, направленные на содействие работе регистра.

Решение этих задач позволит создать высокоэффективную, профессиональную структуру государственного значения, осуществляющую работу на уровне мировых стандартов современных высоких клеточных технологий и уже в ближайшем будущем обеспечивать трансплантации гемопоэтических стволовых клеток материалом, полученным от доноров из отечественного регистра.

Литература:

1. URL: <https://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/Annualreport> (дата обращения: 23.10.2015).
2. . Rodey G. HLA Beyond tears. introduction to human histocompatibility. Durango, CO : De Novo Distributed by Pel-Freez, 2nd edition, 2000.
3. J. Apperley EBMT-ESH Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation / J. Apperley, E. Carreras, E. Gluckman, at al. – London: De Novo, 2012. – 256 p.
4. URL: <https://www.wmda.info>(дата обращения: 23.10.2015).
5. Standards for Histocompatibility and Immunogenetics Testing - version 6.1, 2014, EFL. (<http://efiweb.eu/>датаобращения: 23.10.2015)
6. Международные требования к проведению иммуногенетического обследования при выполнении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и аккредитации лабораторий тканевого типирования / И.Е. Павлова, Л.Н. Бубнова, Н.В. Реутова и др., // Медицинская иммунология.–2011. – Т.13, № 4-5. – С. 541
7. Поиск гистосовместимого родственного донора гемопоэтических стволовых клеток в соответствии со стандартами Европейской Федерации иммуногенетиков / Е.В. Беляева, И.Е. Павлова, А.С. Беркос и др. //Вестник гематологии. – 2009. –№4.– С. 7-8.
8. Сравнение частоты распределения антигенов и гаплотипов локусов у доноров гемопоэтических стволовых клеток российских регионов и Германии / Л.Н. Бубнова, Г.А. Зайцева, Л.В. Ерохина, и др. // Клеточная терапия и трансплантация. – 2008. – Т.1, № 1. – С.34-38.
9. Bubnova L. Gene and haplotype frequency of Russian stem hemopoetic donor registry in comparison with German blood donors / Bubnova L., Berkos A.S., Pavlova I.E.et al. // East-West Immunogenetics Conference “Transfer of knowledge”, 2006, Czech Republic. Book of abstracts, P.32.