

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ГЕМАТОЛОГИИ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Гапонова Татьяна Владимировна

**СТРАТЕГИЯ ФОРМИРОВАНИЯ РЕГИСТРА ДОНОРОВ КОСТНОГО
МОЗГА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНФРАСТРУКТУРЫ СЛУЖБЫ КРОВИ**

3.1.28. Гематология и переливание крови

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук
Паровичникова Елена Николаевна

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	8
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	24
1.1 Организация донорства крови и (или) ее компонентов в мире и Российской Федерации.	24
1.2 Организация донорства костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток в мире и Российской Федерации.	39
1.2.1 Национальные регистры и международные организации доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток Российской Федерации	40
1.2.2 Регистры США.	48
1.2.3. Регистры Германии.	49
1.2.4 Регистры Польши.	51
1.2.5 Регистры Израиля.	52
1.2.6 Международные организации в области донорства костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток.	52
1.2.6.1 Всемирная ассоциация доноров костного мозга.	52
1.2.6.2 Всемирная сеть взаимодействия в отрасли трансплантации крови и костного мозга.	53
1.3 Потребность в трансплантации аллогенного костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток на примере регистра EBMT.	54
1.4 Результаты трансплантации от полностью и частично совместимых неродственных доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток.	58
1.5 Данные о распределении HLA-генотипов в мире и Российской Федерации.	62
1.6 Результаты трансплантации от неродственных совместимых доноров национальных регистров и регистров других стран.	70
1.7 Организация HLA-типирования.	75

1.8 Организация работ по забору, хранению и транспортировке гемопоэтических стволовых клеток.	76
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.	83
2.1 Доноры и пациенты.	83
2.1.1 Доноры на территории Российской Федерации.	83
2.1.2 Доноры крови из отделения переливания крови в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.	84
2.1.3 Пациенты, которым планировалось выполнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.	85
2.1.4 Доноры регистра доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.	86
2.1.5 Данные для математического моделирования.	86
2.2 Лабораторные методы.	87
2.3 Статистический анализ.	87
2.4 Математическое моделирование.	88
2.4.1 Моделирование наполнения регистра доноров костного мозга.	88
2.4.2 Моделирование регистров доноров костного мозга на основании частот встречаемости различных гаплотипов.	90
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.	91
3.1 Доноры крови ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.	91
3.1.1 Анализ характеристик всей совокупности доноров крови, зарегистрированных в Отделении переливания крови ФГБУ «НМИЦ гематологии».	91
3.1.2 Анализ характеристик доноров крови, вступивших в регистр доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток.	106
3.1.3 Оценка числа осуществленных донаций, использования заготовленных компонентов крови и отводов среди доноров крови.	110
3.1.4 Анкетирование доноров крови, зарегистрированных на Отделение переливания крови ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.	120

3.2 Характеристика доноров крови Российской Федерации, как целевой группы для формирования регистра доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток.	124
3.2.1 Число доноров и донаций на территории Российской Федерации за период с 2016 по 2020 годы.	124
3.2.2 Отводы среди доноров крови на территории Российской Федерации. . .	134
3.2.3 Сравнение характеристик впервые зарегистрированных и повторных доноров на территории Российской Федерации.	145
3.2.4 Потенциал службы крови для привлечения доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток.	159
3.3 Характеристика потенциальных доноров из регистра доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.	172
3.3.1 Анализ частоты встречаемости аллельных групп генов HLA и гаплотипов у всей совокупности доноров.	173
3.3.2 Анализ частоты встречаемости аллельных групп генов HLA и гаплотипов у потенциальных доноров из различных субъектов Российской Федерации.	175
3.3.3 Анализ частоты встречаемости аллелей генов HLA и гаплотипов у всей совокупности доноров.	186
3.3.4 Анализ частоты встречаемости аллелей генов HLA и гаплотипов у потенциальных доноров из различных субъектов Российской Федерации. . .	191
3.3.5 Оценка числа случаев, когда для подбора донора достаточно HLA-типирования в низком разрешении.	199
3.4 Оценка эффективности подбора доноров для пациентов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.	202
3.4.1 Общая характеристика пациентов.	202
3.4.2 Подбор доноров для пациентов в BMDS.	207
3.4.3 Результаты запросов на доноров в локальные регистры доноров костного мозга Российской Федерации.	217

3.4.4	Определение оптимального числа доноров при предварительном поиске в BMDS и числа запросов в локальные регистры Российской Федерации.	230
3.4.5	Частоты встречаемости аллельных групп и гаплотипов гена HLA у пациентов.	232
3.4.6	Распределение пациентов по типу алло-ТКМ в зависимости от субъекта Российской Федерации.	239
3.5.	Разработка и оценка эффективности модели регистра потенциальных доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток.	244
3.5.1	Алгоритмы формирования модельных регистров.	245
3.5.2	Сравнение подбора доноров в модельных регистрах и в регистре доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России гематологии для пациентов с известным набором аллельных групп гена HLA.	260
3.5.2.1	Сравнение результатов подбора полностью совместимых доноров (10 из 10 аллельных групп).	261
3.5.2.2	Сравнение результатов подбора частично совместимых доноров (9 из 10 аллельных групп).	266
3.5.2.3	Сравнение результатов подбора частично совместимых доноров (8 из 10 аллельных групп).	270
3.5.3	Сравнение подбора доноров в МР с BMDS для пациентов с известным набором аллельных групп гена HLA.	274
3.6.	Применение модельных регистров для оценки эффективности подбора доноров для пациентов с известным набором аллельных групп гена HLA. ...	278
3.6.1	Сравнение эффективности подбора доноров в различных модельных регистрах с результатами поиска в BMDS.	278
3.6.2	Эффективность подбора доноров в модельных регистрах различной численности.	281
3.6.2.1	Сравнение подбора доноров для пациентов в модельных регистрах,	

сформированных из гаплотипов доноров регистра ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, доноров крови, только доноров, зарегистрированных в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, и доноров Польши.	282
3.6.2.2 Сравнения подбора доноров для пациентов в модельных регистрах, сформированных из гаплотипов доноров регистра ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, доноров Польши, Китая, Японии и Испании.	290
3.6.3 Эффективность подбора доноров в модельных регистрах из гаплотипов доноров ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России для пациентов из различных субъектов Российской Федерации.	294
3.6.4 Эффективность подбора доноров в модельных регистрах из гаплотипов доноров ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России для пациентов в зависимости от типа выполненной им алло-ТКМ.	299
3.6.5 Эффективность подбора различного числа доноров в модельных регистрах из гаплотипов доноров ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России для пациентов.	310
3.6.6 Оценка эффективности модели регистра для подбора доноров для большой выборки индивидов.	314
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	321
ВЫВОДЫ.	336
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	338
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	339
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	343
ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное) Информация о регистрах доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток в разных странах.	381
ПРИЛОЖЕНИЕ Б (справочное) Результаты анкетирования.	383
ПРИЛОЖЕНИЕ В (справочное) Частота встречаемости аллелей гена HLA и гаплотипов HLA.	387

ПРИЛОЖЕНИЕ Г (справочное) Частота встречаемости аллельных групп у пациентов, которым рассматривался вопрос о выполнении алло-ТГСК и карта пациентов с выполненной алло-ТГСК.	419
ПРИЛОЖЕНИЕ Д (справочное) Результаты регрессивного анализа по 100 МР (от 100 до 1 000 000 индивидов) и BMDS.	422
ПРИЛОЖЕНИЕ Е (справочное) Результаты регрессивного анализа по 100 МР-ДК, МР-НМИЦ и МР-Польша (от 10 до 1 000 000 индивидов) и BMDS.	423

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Трансплантация аллогенного костного мозга (ТКМ), впервые выполненная в 1958–1959 годах, открыла перспективы в терапии ряда заболеваний, которые ранее были неизлечимы. Ежегодно в Российской Федерации выполняется около 900 ТКМ и трансплантаций аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (далее – трансплантация, алло-ТКМ), однако потребность в алло-ТКМ, рассчитанная на основании заболеваемости и по оценкам экспертов, превышает фактический объем оказания такого вида медицинской помощи в 2,0–2,5 раза [80, 102, 108, 136, 137].

Факторами, определяющими низкий в сравнении с европейскими странами показатель выполнения всех видов трансплантации на душу населения (в России – 1,06 трансплантаций на 100 тыс. населения; в Румынии – 1,3; в Германии – более 8) [128], являются: недостатки в диагностике заболеваний, для лечения которых применяется алло-ТКМ; сравнительно низкие результаты терапии, что исключает дожитие пациента до самой трансплантации; ограниченные мощности медицинских организаций, выполняющих трансплантацию; объемы финансовых затрат, выделяемые в рамках программы госгарантий на осуществление такого вида высокотехнологичной медицинской помощи.

Общемировая тенденция – уменьшение доли трансплантаций, при которых источником гемопоэтических клеток является костный мозг и пуповинная кровь, и увеличение доли алло-ТКМ при которых в качестве источника трансплантата выступают гемопоэтические стволовые клетки (далее – ГСК). Также во всем мире растет число трансплантаций от гаплоидентичных доноров (при наследовании одного общего гаплотипа), что стало возможным благодаря использованию новых методов профилактики реакции «трансплантат против хозяина», в том числе с использованием методов иммуномагнитной сепарации, например, деплеции α/β -Т-лимфоцитов. Важными преимуществами трансплантации от гаплоидентичных доноров являются сокращение времени, необходимого

на поиск и медицинское обследование неродственного донора и связанные с этим затраты, высокая мотивация гаплоидентичных доноров (мать, отец, сын, дочь, братья, сестры). Это особенно важно для взрослых пациентов с гемобластозами из группы высокого риска, с учетом прогностической значимости выполнения алло-ТКМ именно в первой ремиссии заболевания, в ряде случаев крайне непродолжительной. Вместе с этим увеличение доли трансплантаций от гаплоидентичных доноров свидетельствует и об ограниченных возможностях поиска неродственного совместимого донора. Эти ограничения могут быть связаны не только с его отсутствием в базе типированных доноров, но и со временем, необходимым для решения административно-хозяйственных вопросов: получения согласия потенциального донора на повторное тканевое типирование (далее – HLA-типирование), медицинское обследование, транспортировку проб донора, проезд донора к месту выполнения медицинского обследования и заготовки ГСК. В случае выполнения алло-ТКМ от гаплоидентичного донора временные затраты существенно снижаются, поскольку донор проходит медицинское обследование непосредственно в трансплантационном центре, оказывающем медицинскую помощь реципиенту. Существенным ограничением алло-ТКМ от гаплоидентичного донора (далее – гапло-ТКМ) является возможное отсутствие у взрослого пациента родителей, возраст и соматический статус которых позволяет осуществить донацию, или совершеннолетних детей, которые могут быть рассмотрены для него в качестве донора.

Увеличение числа типированных доноров в регистре само по себе не обеспечит повышение доступности и качества оказания медицинской помощи пациентам, нуждающимся в выполнении алло-ТКМ. Эффективный регистр доноров костного мозга (КМ) и ГСК должен обеспечивать возможность подбора совместимого или частично совместимого неродственного донора не менее чем 70 % пациентов с учетом минимизации временных затрат на установление связи с потенциальным донором, получение его согласия и выполнение необходимого медицинского обследования и изъятия КМ и ГСК.

В России общее число выполненных в 2020 году алло-ТКМ составило 883 или 0,6 на 100 тыс. населения, при этом около 20 % – выполняются от родственных совместимых доноров, еще около 50–60 % – от родственных гаплоидентичных доноров и около 20–30 % – от неродственных доноров [39]. Число потенциальных неродственных доноров, информация о которых содержится в объединенной Российской базе данных, составляет более 115 000. Таким образом, на одного пациента, нуждающегося в подборе неродственного донора, приходится около 400 типированных российских доноров, что на порядок меньше аналогичного показателя в Германии, где на 1 пациента приходится более 2 000 типированных доноров [25, 79, 84, 88, 96, 107, 122, 138].

Из проблем, дополнительно ограничивающих возможности подбора неродственного донора в Российской Федерации, на данном этапе следует отметить незначительное число доноров, информация о типировании которых соответствует современным требованиям к подбору пары донор – реципиент для выполнения неродственной трансплантации (типирование по пяти генам системы Human Leukocyte Antigens (HLA) в высоком разрешении); невозможность установления связи с донором из-за отсутствия единого идентификатора доноров, такого как СНИЛС или ИНН, в объединенной базе данных, а также отсутствия системы актуализации контактной и другой информации о доноре; низкое качество рекрутинговых мероприятий в части ограниченного информирования и мотивации доноров на этапе первичного типирования, недостаточность или недостоверность информации об алло-ТКМ и о процедуре донации стволовых клеток. Вместе с тем значимо ограничивают вероятность подбора неродственного донора медицинские отводы, в том числе по причине выявления маркеров гемотрансмиссивных инфекций на этапе медицинского обследования потенциального донора перед повторным типированием.

Учитывая ограниченную эффективность ныне существующей объединенной базы данных типированных доноров, очевидны преимущества осуществления рекрутинга доноров КМ и ГСК с использованием имеющегося потенциала службы крови, что позволит привлекать к вступлению в регистр

добровольцев из числа доноров крови [14, 32, 46, 51, 64, 70]. Такой подход решает ряд вопросов, а именно: обеспечение качественного отбора доноров посредством планируемого (с учетом необходимости) пополнения регистра донорами различных этнических групп; систематического, осуществляемого при каждой донации крови, информирования доноров о донорстве КМ и ГСК; привлечение в регистр доноров крови лиц, ранее прошедших медицинское обследование; своевременное исключение из регистра лиц, имеющих медицинские противопоказания; актуализация контактной информации о донорах, которая предоставляется донорами крови и ее компонентов при каждой донации. Имеющийся опыт медицинских организаций службы крови в части информирования и привлечения добровольных безвозмездных доноров, в том числе опыт взаимодействия с волонтерскими и общественными некоммерческими организациями субъектов, руководителями социально ответственных государственных организаций и бизнеса, поощряющих донорство в своих трудовых коллективах, обеспечит повышение качественных показателей работы регистра, а именно снижение числа отказов и медицинских отводов потенциальных доноров на этапе медицинского обследования при подборе пары донор – реципиент. Кроме того, донация компонентов крови методом афереза сходна с донацией ГСК, и доноры крови, неоднократно прошедшие данную процедуру, лучше информированы о ее ходе, в связи с чем имеют меньше опасений, что также снижает вероятность отказа. Вступившие в силу обязательные требования к медицинскому обследованию доноров крови (приказ Минздрава России от 28 октября 2020 г. № 1166н «Об утверждении порядка прохождения донорами медицинского обследования и перечня медицинских противопоказаний (временных и постоянных) для сдачи крови и (или) ее компонентов и сроков отвода, которому подлежит лицо при наличии временных медицинских показаний, от донорства крови и (или) ее компонентов») обеспечивают максимально полное отведение от донорства инфицированных лиц, благодаря установленным требованиям к чувствительности наборов реагентов, ограничению максимально допустимого размера пула образцов при проведении

обследования доноров на наличие молекулярных маркеров гемотрансмиссивных инфекций, также предусматриваются случаи обязательного дополнительного обследования доноров крови на наличие антител к ядерному антигену вируса гепатита В. Своевременное выявление и исключение инфицированных лиц из базы доноров крови и регистра доноров КМ и ГСК обеспечит повышение эффективности подбора пары донор – реципиент при выполнении трансплантации, поскольку на первом этапе подбора донора из поиска исключаются потенциальные доноры, имеющие медицинские противопоказания к донации. Кроме того, определение максимального возраста осуществления донации повлияет на рекомендации по максимальному возрасту потенциального донора для вступления в регистр и своевременное исключение из него лиц, достигших такого возраста для осуществления донации КМ и ГСК. С этой же целью необходимо предусмотреть интеграцию регистра доноров КМ и ГСК с медицинскими информационными системами, содержащими сведения о лицах, страдающих заболеваниями, которые являются противопоказанием для донорства КМ и ГСК.

В соответствии с приказом Минздрава СССР от 30 июля 1985 г. № 1015 (в редакции от 25 мая 1989 г.) «О мерах по дальнейшему совершенствованию иммунологического типирования» ряд станций переливания крови имеют в составе специализированные лаборатории с необходимым оснащением и квалифицированным персоналом, несмотря на то, что приказ утратил силу. В настоящее время эти мощности не задействованы для выполнения работ по заготовке донорской крови, однако этот факт позволяет рассматривать отдельные медицинские организации службы крови в качестве исполнителей работ по проведению HLA-типирования доноров КМ и ГСК [31].

В соответствии с приказом Минздрава России от 12 декабря 2018 г. № 875н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи при заболеваниях (состояниях), для лечения которых применяется трансплантация (пересадка) костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, и внесении изменения в Порядок оказания медицинской помощи по профилю «хирургия

(трансплантация органов и (или) тканей человека)», утвержденный приказом Минздрава России от 31 октября 2012 г. № 567н» (зарегистрирован Минюстом России 9 января 2019 г., регистрационный № 53256) забор ГСК осуществляется врачом-трансфузиологом, это отражено в качестве базовой функции утвержденного профессионального стандарта врача-трансфузиолога. В совокупности с необходимостью сокращения временных затрат на организацию медицинского обследования и заготовку ГСК от доноров это создает предпосылки для организации работ по забору ГСК с использованием медицинских организаций службы крови, расположение которых в пределах шаговой доступности обеспечит максимально комфортную для доноров процедуру донации ГСК по месту фактического пребывания. Для реализации этого механизма необходимо создать четкий алгоритм взаимодействия медицинских организаций, осуществляющих забор ГСК, и трансплантационных гематологических центров, а также обеспечить организационные условия для осуществления транспортировки трансплантата от места заготовки к месту выполнения алло-ТКМ.

Таким образом, медицинские организации службы крови рассматриваются в качестве возможных рекрутинговых центров, HLA-лабораторий и центров забора ГСК. При планировании работ по организации инфраструктуры регистра доноров КМ и ГСК необходимо ориентироваться на сбалансированное поступательное развитие системы оказания медицинской помощи пациентам, страдающим заболеваниями, для лечения которых выполняется алло-ТКМ. Следовательно, ключевым показателем, определяющим необходимость увеличения числа типированных добровольцев в регистре, является число пациентов, которым необходимо выполнение алло-ТКМ. Накопленные данные в Российской Федерации, а также в мире, демонстрируют, что до 99 % ТКМ выполняются пациентам с заболеваниями системы крови [128], а значит данную когорту пациентов в первую очередь необходимо учитывать при планировании потребности в трансплантации и, следовательно, при планировании необходимой численности регистра типированных доноров.

Принимая во внимание современные тенденции развития трансплантологии, где в качестве трансплантата все больше используются ГСК, значимость оптимизации временных затрат на поиск донора и заготовку ГСК в условиях больших территорий и низкой плотности населения в Российской Федерации и учитывая разветвленную сеть медицинских организаций службы крови, уже сегодня выполняющих схожие функции, создание эффективно функционирующего регистра доноров КМ и ГСК с использованием существующей инфраструктуры службы крови представляется актуальной задачей.

Степень разработанности темы диссертации

В Российской Федерации количество выполняемых алло-ТКМ более чем в два раза ниже потребности в оказании такого вида медицинской помощи. Низкий в сравнении с европейскими странами показатель выполнения всех видов трансплантации на душу населения в России определяется в том числе и тем, что на одного пациента, нуждающегося в подборе неродственного донора, приходится около 400 типированных российских доноров, что на порядок меньше аналогичного показателя в Германии. Из проблем, дополнительно ограничивающих возможности подбора неродственного донора в Российской Федерации, на данном этапе следует отметить невозможность установления связи с донором из-за отсутствия единого идентификатора доноров в объединенной базе данных, а также отсутствия системы актуализации контактной и другой информации о доноре; низкое качество рекрутинговых мероприятий в части ограниченного информирования и мотивации доноров на этапе первичного типирования, недостаточность или недостоверность информации об алло-ТКМ и о процедуре донации стволовых клеток. Вместе с тем значительно ограничивают вероятность подбора неродственного донора медицинские отводы, в том числе по причине выявления маркеров гемотрансмиссивных инфекций на этапе медицинского обследования потенциального донора перед повторным типированием. Необходимость сокращения временных затрат на организацию

медицинского обследования и заготовку ГСК от доноров создает предпосылки для организации работ по забору ГСК с использованием медицинских организаций службы крови. Для реализации этого механизма необходимо создать четкий алгоритм взаимодействия медицинских организаций, осуществляющих забор ГСК, и трансплантационных гематологических центров, а также обеспечить организационные условия для осуществления транспортировки трансплантата от места заготовки к месту выполнения алло-ТКМ.

Цель исследования

Создание прототипа Федерального регистра доноров костного мозга, основанного на взаимодействии медицинских организаций службы крови и трансплантационных гематологических центров, с учетом разнообразия гаплотипов населения Российской Федерации.

Задачи исследования

1. Определить возможности реализации эффективного рекрутинга доноров костного мозга из числа доноров крови.
2. Определить оптимальные условия включения потенциальных доноров костного мозга в регистр с учетом имеющейся потребности в выполнении трансплантации.
3. Определить частоты встречаемости аллельных групп и гаплотипов у доноров костного мозга регистра ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, в зависимости от расположения рекрутинговой организации на территории Российской Федерации.
4. Определить значимые качественные и количественные характеристики результатов подбора пар донор – реципиент для выполнения трансплантации костного мозга от неродственных доноров из регистров доноров костного мозга Российской Федерации.
5. Разработать подходы к созданию математической модели регистра доноров костного мозга, обеспечивающей сопоставимую эффективность подбора

донора при сравнении с существующими регистрами доноров костного мозга Российской Федерации.

6. Применить разработанную модель регистра доноров костного мозга для оценки необходимой численности доноров регистра для удовлетворения потребности в выполнении трансплантации костного мозга от неродственных доноров в Российской Федерации.

Научная новизна

Впервые разработана модель Федерального регистра доноров костного мозга, основанная на взаимодействии медицинских организаций службы крови и трансплантационных центров, с расчётным оптимальным числом доноров.

Впервые сформирован алгоритм медицинского обследования доноров костного мозга для включения в регистр и определена эффективность привлечения доноров костного мозга из числа доноров крови.

Теоретическая и практическая значимость работы

Создан и внедрен в практическую работу ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (далее – НМИЦ гематологии) прототип Федерального регистра доноров костного мозга для обеспечения потребности в выполнении трансплантации от неродственных доноров.

Предложены критерии включения повторных доноров крови в регистр доноров костного мозга.

Выполнена оценка гаплотипов доноров регистра костного мозга, показывающая существенные отличия гаплотипов доноров из разных субъектов Российской Федерации.

Показано, что для пациентов из некоторых субъектов Российской Федерации подбор доноров может быть более затруднен по сравнению с другими.

Предложена модель, позволяющая оценить вероятность подбора пары донор – реципиент в регистре доноров костного мозга при известной частоте встречаемости гаплотипов.

Методология и методы диссертационного исследования

Исследование носило ретроспективный и проспективный характер. В исследование включены данные о донорах крови, объемах заготовленной крови и ее компонентов в 82 субъектах Российской Федерации в период с 2016 по 2020 год. Путем исключения впервые зарегистрированных доноров получено число повторных доноров в каждый год из анализируемого периода. Выделены три исследуемые группы: общая группа доноров, впервые зарегистрированные и повторные доноры крови.

Выполнена количественная и качественная оценка донорства крови и донорства КМ и ГСК в НМИЦ гематологии за 5 лет (с 2016 по 2020 год) на основании анализа перечня впервые зарегистрированных в этот период 10 369 доноров КМ и ГСК с указанием даты регистрации в отделении переливания крови НМИЦ гематологии (ОПК НМИЦ гематологии), даты рождения, пола и даты вступления в регистр доноров КМ и ГСК НМИЦ гематологии. Проведен анализ данных по осуществленным донациям в НМИЦ гематологии, число которых за 5 лет составило 66 561. В анкетировании, проведенном с целью определения информированности доноров крови о донорстве КМ и ГСК, готовности доноров крови к вступлению в регистр доноров костного мозга, факторах, влияющих на принятие решения о вступлении в регистр КМ и ГСК, приняли участие в период с декабря 2016 года по январь 2017 года 200 доноров крови НМИЦ гематологии, а в период с ноября 2021 года по декабрь 2021 года – еще 146 доноров крови НМИЦ гематологии.

Проанализированы данные пациентов НМИЦ гематологии, которым планировалось выполнение ТКМ и алло-ТГСК и с этой целью выполнялось HLA-типирование в период с 2019 по 2021 годы. Были проанализированы данные о 530 пациентах, которым проводили лечение или медицинское консультирование в НМИЦ гематологии в период с 2019 по 2021 год, определившие наличие показаний к выполнению трансплантации. Исследование пациентов проводилось с целью определения результатов подбора пар донор – реципиент, оценки эффективности подбора неродственного донора из различных локальных

регистров, объединенных в общую базу данных доноров КМ и ГСК Российской Федерации. Гаплотипы 530 пациентов использовались для сравнительного анализа эффективности подбора доноров КМ и ГСК в существующих и модельных регистрах.

Анализ регистра доноров костного мозга НМИЦ гематологии проводили на основании данных о 13 327 добровольцах, у которых было получено информированное согласие на вступление в регистр и взяты образцы крови для HLA-типирования.

Иммунологическое тестирование образцов крови доноров НМИЦ гематологии проводили методом хемилюминесцентного анализа (ИХЛА).

Диагностику антител к *Treponema Pallidum* осуществляли комплексом серологических реакций: методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Скрининговое исследование на наличие нуклеиновых кислот вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), вируса гепатита С (ВГС) и вируса гепатита В (ВГВ) образцов плазмы доноров проводили в пулах из 6 проб с помощью автоматических анализаторов.

HLA-типирование в низком разрешении осуществлялось методом SSO на платформе Luminex 200 (USA) с использованием реактивов Immucor (USA). HLA-генотипирование в высоком разрешении осуществлялось методом NGS на платформе MiSeq (Illumina, USA) с использованием реактивов One Lambda.

Для оценки эффективности подбора доноров в модельных регистрах использовали частоты встречаемости гаплотипов доноров регистра НМИЦ гематологии или взятых с www.allelefrequencies.net.

Подразделения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, принимавшие участие в исследовании:

- 1) Управление донорства крови и гемопоэтических стволовых клеток:
 - Отделение переливания крови (зав. отделением Булгаков А. В.);
 - Лаборатория тканевого типирования (зав. лабораторией д-р биол. наук Хамаганова Е. Г.);

- Отдел вирусологии (зав. отделом д-р мед. наук Туполева Т. А., зав. лабораторией – канд. биол. наук Тихомиров Д. С.);

2) Отдел химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга (зав. отделом д-р мед. наук Паровичникова Е. Н., зав. подразделениями канд. мед. наук Кузьмина Л. А., канд. мед. наук Васильева В. А., канд. мед. наук Дроков М. Ю., канд. мед. наук Троицкая В. В., канд. мед. наук Покровская О. С., канд. мед. наук Фидарова З. Т.);

3) Лаборатория иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга (зав. лабораторией канд. мед. наук Гальцева И. В., канд. биол. наук Капранов Н. М.);

4) Информационно-аналитический отдел (зав. отделом канд. техн. наук Куликов С. М.);

5) Клинико-диагностические и научные подразделения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Положения, выносимые на защиту

1. Национальная служба крови, основанная на принципах добровольности и информированности доноров, характеризующаяся значительным снижением частоты выявления маркеров гемотрансмиссивных инфекций (за период с 2016 до 2020 года среди впервые зарегистрированных – с 2,25 % до 1,46 % и среди повторных доноров крови – с 0,38 % до 0,28 %), осуществляющая рекрутинг доноров в каждом субъекте Российской Федерации, является эффективной платформой для создания Федерального Регистра доноров костного мозга.

2. При планировании рекрутинговых мероприятий для наполнения Регистра необходимо учитывать реальную потребность в подборе неродственных доноров пациентам из каждого конкретного субъекта Российской Федерации.

3. Регистр доноров костного мозга численностью 1 млн доноров может быть сформирован с использованием инфраструктуры службы крови за 5 лет.

4. Созданная система моделирования регистров различного размера с учетом частот встречаемости гаплотипов показывает высокое совпадение результатов подбора доноров с реальным регистром и демонстрирует, что увеличение регистра доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток до 1 мил потенциальных доноров обеспечит подбор пяти и более полностью/частично совместимых неродственных доноров для 80 % реципиентов.

Степень достоверности

Достоверность полученных результатов определяется репрезентативностью выборки, адекватным статистическим анализом. Научные положения и выводы диссертационной работы обоснованы и подтверждаются фактическим материалом.

Апробация работы

Основные положения и фрагменты диссертации были доложены на: Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии», посвященной 90-летию Российского научно-исследовательского института (Санкт-Петербург, 2022); конгрессе с международным участием «Молекулярная диагностика и биобезопасность-2022» (Москва, 2022); 4-м конгрессе гематологов (Москва, 2022); 3-м конгрессе трансфузиологов России (Москва, 2022); форуме «Сообщество» Общественной палаты Российской Федерации (Москва, 2021); коммуникационной площадке «Донорство крови и COVID-19» в рамках постоянного форума «Движение жизни» Общественной палаты Российской Федерации (Москва, 2021); 2-м Конгрессе трансфузиологов России (Москва, 2021); 31-й конференции «Стандарты и индивидуальные подходы в клинической трансфузиологии» (Москва, 2021); конференции «Поиск инновационных решений для диагностики и лечения орфанных заболеваний» (Москва (Сколково), 2021); 14-м симпозиуме памяти Р. М. Горбачевой (Санкт-Петербург, 2020); 13th Annual Congress of European Association for Haemophilia and Allied Disorders (The Hague,

The Netherlands, 2020); Всероссийской научно-практической конференции Совета НГО по трансфузиологии «Медицинские и организационные технологии в трансфузиологии» (Саранск, 2019); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии» (Санкт-Петербург, 2019); 4-й конференции Национального общества специалистов в области гемафереза и экстракорпоральной гемокоррекции «Лечебный гемаферез и экстракорпоральная гемокоррекция: достижения и надежды» (Самара, 2019); Московской городской научно-практической конференции «Современная трансфузиология. Службе крови НИИ СП им. Н. В. Склифосовского – 30 лет» (Москва, 2019); 61st ASH Annual Meeting and Exposition (Orlando, Florida, 2019); 25-й научно-практической конференции «Стандарты и индивидуальные подходы в клинической трансфузиологии» (Москва, 2018); 4-й Московской международной конференции специалистов производственной и клинической трансфузиологии (Москва, 2018); 4-м конгрессе гематологов России, заседании профильной комиссии по трансфузиологии (Москва, 2018); выездном заседании Постоянной комиссии Палаты представителей по здравоохранению, физической культуре, семейной и молодежной политике «Донорство крови и ее компонентов: законодательное регулирование и правоприменительная практика» (Минск, 2018); 1-м конгрессе трансфузиологов России (Владивосток, 2018); 35th International Congress of the ISBT (Toronto, Canada, 2018); совещании главных гематологов Центрального федерального округа Российской Федерации (Суздаль, 2017); научно-клинической конференции «Лейкозы и лимфомы. Терапия и фундаментальные исследования» (Москва, Нижний Новгород, Екатеринбург, 2017); научно-практической конференции «Частные и дискуссионные вопросы клинической и производственной трансфузиологии» заседание профильной комиссии по специальности «Трансфузиология» Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика – 2017» (Москва, 2017); 8-м съезде гематологов и трансфузиологов Республики Беларусь, посвященном 85-летию трансфузиологической службы Республики Беларусь (Минск, 2017); 27th Regional Congress of the ISBT

(Copenhagen, Denmark, 2017); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии» (Санкт-Петербург, 2016); 2-м Евразийском конгрессе «Актуальные вопросы развития безвозмездного донорства крови» (Санкт-Петербург, 2016); Совете НГО по трансфузиологии (Москва, 2016); 34th International Congress of the International Society of Blood Transfusion (ISBT) (Dubai, United Arab Emirates, 2016).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Фундаментальные и клинические исследования в гематологии; проблемы клинической и производственной трансфузиологии» ФГБОУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (протокол № 5 от 18.07. 2022).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России по теме: «Совершенствование различных гемопоэтических клеток и разработка новых подходов профилактики и терапии посттрансплантационных осложнений», номер государственной регистрации РК АААА-А19-119013190143-3.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 47 научных работ, в том числе 1 монография, 2 патента на изобретение, 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ и 17 статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 13 статей в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 426 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, главы,

содержащей результаты собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложений. Список литературы представлен 143 источниками, из которых 71 – в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 50 таблиц и 88 рисунков.

Личный вклад автора

Диссертационное исследование, систематизация и обработка полученных результатов выполнены лично автором. Автор принимала личное участие в составлении плана исследования, создании проектов регламентирующих документов по порядку оказания медицинской помощи с использованием трансплантации стволовых гемопоэтических клеток, подходов к медицинскому обследованию донора, подбору пары донор-реципиент, организовывала проекты межрегионального взаимодействия между медицинскими организациями, осуществляющими обращение компонентов донорской крови и лабораториями HLA-типирования, участвовала в разработке оптимальных критериев включения в регистр потенциальных доноров костного мозга в зависимости от расположения рекрутинговой организации на территории Российской Федерации, разработке анкеты для доноров крови и её компонентов, посвященной сбору данных об информированности доноров крови о донорстве костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток и трансплантации. Участвовала в определении качественных и количественных характеристик результатов подбора пар донор – реципиент для выполнения трансплантации от неродственных доноров из Российской Федерации, в выполнении экспериментальной части исследования, в анализе выявляемости маркеров гемотрансмиссивных инфекций у доноров крови и её компонентов, инцидентности инфицирования среди доноров крови и медицинских отводов от донорства, ассоциированных с инфекциями, разработке математической модели регистра, основанной на частотах встречаемости гаплотипов генов главного комплекса гистосовместимости как с использованием гаплотипов доноров регистра НМИЦ гематологии, так и доноров других странах.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Организация донорства крови и (или) ее компонентов в мире и Российской Федерации

Донорство крови и (или) ее компонентов является одним из наиболее важных аспектов национальной политики в области здравоохранения и национальной безопасности. Большинство стран мира принимают стратегические меры, направленные на организацию деятельности по обеспечению достаточных объемов безопасных компонентов крови для трансфузий. Международные организации, определяющие стратегию в области донорства крови, единогласно определяют приоритетные принципы обеспечения каждой страны достаточным количеством доноров. Так Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), Международная федерация обществ Красного Креста и Красного Полумесяца, Совет Европы, Международное общество по переливанию крови, Международная федерация организаций доноров и ряд других международных организаций определили в качестве основополагающего и руководящего принципа для обеспечения безопасности и стабильности национальных поставок донорской крови добровольное безвозмездное донорство крови и (или) ее компонентов. Эта унифицированная для всех стран стратегия предназначена для предоставления рекомендаций и оказания поддержки странам, которые предпринимают усилия по созданию эффективных национальных программ добровольного донорства крови, к постепенному уменьшению семейного/заместительного донорства крови и исключения платного донорства [25]. Межгосударственное сотрудничество способствует полному обеспечению донорской кровью, заготовленной от безвозмездных регулярных доноров, развитию кадрового донорства, внедрению прогрессивных форм и методов организации национальной Службы крови, контролю безопасности (включая инфекционную безопасность) донорской крови и ее компонентов для трансфузий,

внедрению современных технологий заготовки и клинического использования компонентов крови в практическом здравоохранении.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) полагает, что обеспечение достаточных запасов безопасных компонентов крови для трансфузий должно быть неотъемлемой частью национальной политики и инфраструктуры здравоохранения в каждом государстве. Всю деятельность, связанную с заготовкой, лабораторным исследованием образцов, переработкой, хранением, транспортировкой и распределением крови, необходимо координировать на национальном уровне. В государстве должна быть налажена эффективная организация и интегрированная сеть банков крови. Также ключевым моментом в организации запасов крови является опора на национальную законодательную базу для достижения единообразного применения стандартов и согласованности в области обеспечения качества и безопасности крови и ее компонентов [6].

Потребность страны в донорской крови и (или) ее компонентах определяется в первую очередь уровнем развития здравоохранения, а также в целом объемом оказываемой населению медицинской помощи. В странах с ограниченными финансовыми ресурсами большинство гемотрансфузий назначают лишь при особых показаниях из-за недостатка запаса безопасной донорской крови: преимущественно для лечения осложнений во время беременности и родов, острой анемии у детей, травм и врожденных заболеваний крови [130].

Развитые страны способны удовлетворить потребности медицины в крови и (или) ее компонентах и постоянно поддерживают необходимые запасы крови в условиях растущих потребностей в качественной медицинской помощи, поскольку в этих странах приняты и реализуются эффективные государственные программы по развитию донорства крови. Однако в развивающихся странах наблюдается хронический дефицит донорской крови. В настоящее время членами ВОЗ являются 194 государства, объединенные по регионам. Существует 6 регионов (регион Африки, регион Америки, регион Юго-Восточной Азии, Европейский регион, регион Восточного Средиземноморья, регион Западной

части Тихого океана) с действующим региональным бюро ВОЗ в каждом. Кроме того ВОЗ имеет 149 местных офисов в различных странах и/или территориях. Страны, в которых отсутствуют бюро ВОЗ, сотрудничают с ближайшим местным отделением или соответствующим региональным бюро [73].

В июне 2020 года ВОЗ опубликовала сводные данные о донорстве крови в мире за предыдущие периоды: за 2018 год отчеты представлены из 108 стран мира, за 2017 год – из 40 стран и за 2015 год – из 23 стран. В целом опубликованные данные охватывают 171 государство, население которых составляет 97,5 % от общей численности населения мира [6].

Из 118,5 млн донаций крови, собранных во всем мире, 40 % приходится на страны с высоким уровнем доходов, где проживает только 16 % населения мира.

Средний уровень донаций крови на 1 000 человек составляет: 31,5 донации в странах с высоким уровнем дохода; 15,9 донации в странах с доходом выше среднего; 6,8 донации в странах с доходом ниже среднего и 5,0 донации в странах с низким уровнем дохода.

О сборе менее 10 донаций на 1 000 человек сообщают 62 страны. Из них 34 страны находятся в Африканском регионе ВОЗ, 4 – в Американском регионе, 6 – в регионе Восточного Средиземноморья, 3 – в Европейском регионе, 6 – в регионе Юго-Восточной Азии и 9 – в регионе Западной части Тихого океана. Все эти страны относятся к странам с низким или средним уровнем дохода [115].

Средний годовой показатель числа донаций крови на один центр крови составляет: 1 300 в странах с низким уровнем доходов; 4 400 в странах с уровнем доходов ниже среднего; 9 300 в странах с уровнем доходов выше среднего и 25 700 в странах с высоким уровнем доходов.

В странах с низким уровнем доходов до 54 % переливаний крови приходится на самую уязвимую группу пациентов – детей в возрасте до 5 лет. В странах с высоким уровнем дохода до 75 % всех переливаний приходится на реципиентов старше 60 лет.

В общей сложности 79 стран получают более 90 % своей крови от добровольных неоплачиваемых доноров; тем не менее 56 стран получают более 50 % своей крови от семейных/замещающих или платных доноров.

Также в отчете сообщается, что лишь 55 из 171 страны, представившей отчет, производят лекарственные средства на основе плазмы (plasma-derived medicinal products, или PDMP) путем фракционирования плазмы, собранной в стране, представившей отчет. В общей сложности 90 стран сообщили, что все PDMP-препараты импортируются, 16 стран сообщили, что в течение отчетного периода не использовались PDMP, а 10 стран не ответили на этот вопрос [97].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует, чтобы вся деятельность, связанная с заготовкой, лабораторным исследованием образцов, переработкой, хранением, транспортировкой и распределением крови, координировалась на национальном уровне посредством эффективной организации и интегрированных сетей снабжения кровью. Национальная система, связанная с заготовкой и клиническим использованием донорской крови и (или) ее компонентов, должна регулироваться национальной политикой в области крови и законодательной базой для содействия единообразному внедрению стандартов и согласованности в отношении качества и безопасности крови и продуктов крови. В 2018 году 72 % стран-респондентов, или 123 из 171, имели национальную политику в области крови. В целом 64 % стран, представивших отчеты, или 110 из 171 страны, имеют конкретное законодательство, регулирующее безопасность и качество переливания крови, включая:

- 79 % стран с высоким уровнем дохода;
- 63 % стран со средним уровнем дохода;
- 39 % стран с низким уровнем дохода [73].

Данные о гендерном профиле доноров крови показывают, что в мире 67 % доноров крови составляют мужчины и 33 % доноров – женщины, хотя это соотношение для разных стран варьируется в широких пределах. В 14 из 111 стран, представивших отчеты, менее 10 % донаций поступают от женщин-доноров. Возрастной профиль доноров крови показывает, что больше молодых людей сдают

кровь в странах с низким и средним уровнем доходов, чем в странах с высоким уровнем доходов.

В мировой практике существует 3 типа доноров крови:

- добровольный неоплачиваемый;
- родственник/замещающее лицо;
- оплачиваемый.

Достаточное и надежное снабжение безопасной кровью может быть обеспечено стабильной базой регулярных, добровольных и неоплачиваемых доноров крови. Эти доноры также являются самой безопасной группой доноров, поскольку распространенность инфекций, передающихся через кровь, самая низкая среди этой группы. Резолюция Всемирной ассамблеи здравоохранения ВНА63.12 призывает все государства развивать национальные системы крови на основе добровольных неоплачиваемых пожертвований и стремиться к достижению самообеспеченности [95].

Данные, представленные в отчете ВОЗ, свидетельствуют о значительном увеличении добровольного бесплатного донорства крови в странах с низким и средним уровнем доходов за последние годы. Самый высокий рост числа добровольных неоплачиваемых доноров крови наблюдается в регионе стран Америки (25 %) и Африки (23 %). Максимальное увеличение абсолютных показателей донаций зарегистрировано в регионе западной части Тихого океана (2,67 миллиона донаций), за которым следуют Америка (2,66 миллиона донаций) и Юго-Восточная Азия (2,37 миллиона донаций). 79 стран собирают более 90 % своей крови за счет добровольной неоплачиваемой сдачи крови: 38 стран с высоким уровнем дохода, 33 страны со средним уровнем дохода и 8 стран с низким уровнем дохода. 62 страны собирают 100 % (или более 99 %) крови от добровольных неоплачиваемых доноров крови. В 56 странах более 50 % запасов крови по-прежнему зависят от родственников/заместителей и платных доноров крови (9 стран с высоким уровнем дохода, 37 стран со средним уровнем дохода и 10 стран с низким уровнем дохода). В 2018 году 16 стран сообщили о сборе около 276 тыс. оплачиваемых донаций [97].

Требования к возрасту донора крови в большинстве стран мира определены от 18 до 65 лет за исключением Японии, где мужчины допускаются к донорству крови от 16 до 69 лет, женщины – от 18 до 54 лет. В США допуск к донации осуществляется с 16 лет, в Канаде – с 17 лет. В Бразилии установлены требования к возрасту для допуска к сдаче крови – с 17 до 69 лет, в Южной Корее возраст донора регламентирован с 16 до 69 лет, в Китае – с 18 до 55 лет. В Дании, Швеции, Чехии, Беларуси и Непале максимальный возраст донора крови ограничен возрастом 60 лет. Минимальный вес донора, в соответствии с установленными требованиями большинства стран мира, должен составлять более 50 килограммов, в Китае и Южной Корее вес женщины – донора должен превышать 45 килограммов. Донация цельной крови в большинстве стран мира определена в объеме 450–500 мл, кроме Японии, где объем донации составляет 200 или 400 мл и Китая, где установлен объем донации цельной крови 400 мл. Популяционные аспекты донорства крови представлены ниже на рисунке 1.1 (в мире) и на рисунке 1.2 (в Европе) [37].

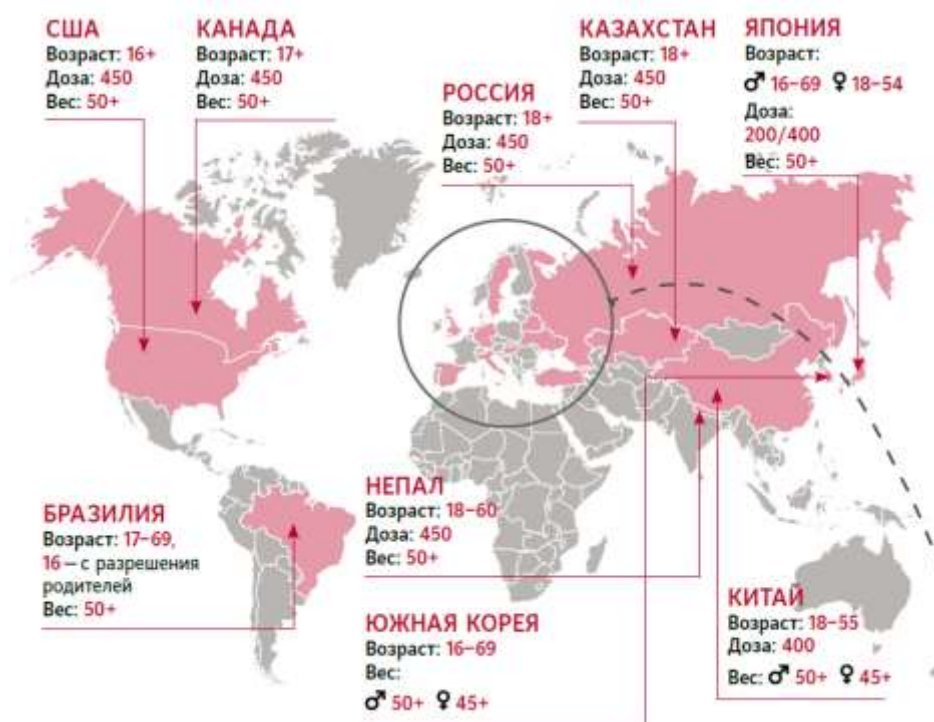


Рисунок 1.1 – Популяционные аспекты донорства крови в мире



Рисунок 1.2 – Популяционные аспекты донорства крови в Европе

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предписывает перед использованием проверять донорскую кровь на наличие инфекций. Скрининг на наличие иммунологических маркеров ВИЧ, ВГВ, ВГС, а также исследование на наличие маркеров сифилиса является обязательным. Скрининг крови следует проводить в соответствии с требованиями системы оценки качества. Из стран, представивших отчеты, 12 не имеют возможности проверять всю сдаваемую кровь на одну или несколько из перечисленных выше инфекций. 99,8 % донаций проверяются в соответствии с основными процедурами контроля качества в странах с высоким уровнем доходов; 99,9 % в странах с уровнем доходов выше среднего; 82 % в странах с уровнем доходов ниже среднего и 80,3 % в странах с низким уровнем доходов. Доля донаций, при которых обнаруживаются маркеры инфекций, передаваемых при переливании крови, в странах с высоким уровнем доходов значительно ниже, чем в странах с низким и средним уровнем доходов (Таблица 1.1) [135].

Таблица 1.1 – Доля донаций, при которых были обнаружены маркеры инфекций в донорской крови, передаваемых при переливании крови (медиана, межквартильный размах), по группам уровня дохода стран [135]

Показатели	ВИЧ	ВГВ	ВГС	Сифилис
Страны с высоким уровнем дохода	0,001 %	0,01 %	0,06 %	0,01 %
	(0,00–0,01) %	(0,003–0,13) %	(0,002–0,05) %	(0,002–0,11) %
Страны с доходом выше среднего (в т.ч. Россия)	0,10 %	0,29 %	0,18 %	0,34 %
	(0,03–0,23) %	(0,15–0,62) %	(0,06–0,35) %	(0,11–1,08) %
Страны с доходом ниже среднего	0,19 %	1,96 %	0,38 %	0,69 %
	(0,03–0,77) %	(0,76–5,54) %	(0,03–0,80) %	(0,16–1,25) %
Страны с низкими доходами	0,70 %	2,81 %	1,00 %	0,92 %
	(0,33–1,66) %	(2,00–4,50) %	(0,50–2,23) %	(0,60–1,81) %

Как видно из представленных данных, в странах с высоким уровнем дохода, в которых донации осуществляются добровольными неоплачиваемыми донорами крови, отмечается сравнительно низкий риск выявления маркеров обозначенных инфекций у доноров [135].

Показателем, описывающим вероятность выявления маркеров инфекций, является инцидентность инфицирования – оценка вероятности инфицирования в единицу времени. Существуют несколько подходов к определению инцидентности. Так в руководстве ВОЗ [77] инцидентность определена следующим образом:

$$\text{Инцидентность} = \frac{\text{Число повторных доноров, у которых за период времени выявили маркеры ГТИ}}{\text{Общее число повторных доноров за период времени}} \times 100\,000$$

В другом руководстве – Европейского медицинского агентства, инцидентность определена так [56]:

$$\text{Инцидентность} = \frac{\text{Число повторных доноров с маркерами ГТИ за период времени, при условии отрицательного предыдущего теста на ГТИ}}{\text{Суммарное время между донациями всех повторных доноров за период времени}} \times 100\,000$$

Инцидентность, как и донации, при которых были обнаружены маркеры инфекций в донорской крови, существенно отличается между странами. В Литве за период с 2004 по 2018 год в среднем инцидентность ВИЧ среди повторных доноров составляла 50,5; ВГС – 390, а ВГВ – 346 [127]. В Буркина Фасо эти показатели на порядок выше: в 2013 году инцидентность ВИЧ составила 1 630, ВГВ – 4 113, ВГС – 5 398, сифилиса – 1 542 [127].

Резолюция Всемирной ассамблеи здравоохранения WHA63.12 призывает государства разрабатывать, осуществлять и поддерживать координируемые на национальном уровне, эффективно управляемые и устойчивые программы, связанные с кровью и плазмой, в зависимости от наличия ресурсов с целью достижения самодостаточности. Правительства стран-производителей ответственны за обеспечение достаточных и справедливых поставок лекарственных препаратов, полученных из плазмы, а именно иммуноглобулинов и факторов свертывания крови, которые необходимы для предотвращения и лечения множества серьезных заболеваний, возникающих во всем мире.

Возможности обеспечения пациентов различными компонентами крови все еще ограничены в странах с низким уровнем дохода: 37 % крови, собранной в странах с низким уровнем доходов, переработано на компоненты, 69 % – в странах с уровнем доходов ниже среднего, 95 % – в странах с доходом выше среднего и 97 % – в странах с высоким доходом.

В странах с высоким уровнем доходов переливание крови чаще всего используется для поддерживающей терапии при сердечно-сосудистой хирургии,

трансплантации органов, при массивных травмах и терапии солидных и гематологических злокачественных новообразований. В странах с низким и средним уровнем доходов донорскую кровь используют для лечения осложнений, связанных с беременностью, и тяжелой детской анемией.

Моментом начала становления «донорского движения» в СССР можно считать 1935 год, когда в противовес существовавшим в то время на западе методам привлечения доноров (донорство за плату в США, привлечение доноров через благотворительные организации), которые так же внедрялись на территории СССР, был разработан и внедрен подход к привлечению доноров [86], ключевой особенностью которого были меры социальной поддержки доноров крови.

В 1926 году вопрос о кадрах доноров впервые поднял Н. Н. Еланский, предложивший в качестве доноров использовать ближайших родственников больного и медицинский персонал [121]. Но уже спустя 5 лет С. И. Спасокукоцкий высказал мнение, что «работа донорской организации должна осуществляться за счет государства и общественных организаций, а для нужд армии он рекомендовал создать специальные донорские ячейки на средства Красного Креста, Осоавиахима, местной общественности» [83].

Ключевыми документами, определившими на много десятилетий вперед суть «донорского движения» можно считать:

1) Постановление СНК РСФСР от 22.04.1935 № 331 «О кадрах доноров», которое признавало общественную пользу донорства, регламентировало выполнение обязанностей донора без отрыва от производства и учебы, право отказа от донорства и переливания, и требовало контролировать, чтобы донор не превращал донорство в профессию. Так же от медицинского учреждения требовалась выдать донору денежную компенсацию на питание. Постановление регламентировало порядок подбора, учета и систематического обследования донора;

2) Постановление СНК РСФСР от 22.04.1935 № 334 «О льготах по социальному страхованию для доноров», устанавливало пособие по социальному страхованию донора, в случае наступления нетрудоспособности в следствие донации, а в случае стойкой утраты дееспособности – обеспечение пенсиями.

«Инструкция о комплектовании донорских кадров и использовании их лечучреждением», разработанная в Центральном институте гематологии и переливания крови (ныне НМИЦ гематологии), установила противопоказания к донорству, объемы забора крови, временные промежутки между донациями [86].

В Российской Федерации организация забора донорской крови регламентирована рядом правовых актов. Деятельность Службы крови регламентируется федеральными законами от 20 июля 2012 г. № 125-ФЗ «О донорстве крови и ее компонентов», от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и подзаконными актами. Согласно Федеральному закону № 125-ФЗ «О донорстве крови и ее компонентов» с целью обеспечения на территории Российской Федерации единства организационных основ деятельности в сфере обращения донорской крови и (или) ее компонентов в единую систему Службы крови входят: федеральные органы исполнительной власти в сфере охраны здоровья, органы исполнительной власти субъектов Российской Федерации в сфере охраны здоровья, медицинские организации, образовательные организации, научные организации, подведомственные федеральным органам исполнительной власти, органам исполнительной власти субъектов Российской Федерации, государственным академиям наук и осуществляющие деятельность в сфере обращения донорской крови и (или) ее компонентов [51]. Министерство здравоохранения Российской Федерации, функция которого заключается в выработке государственной политики и нормативно-правовом регулировании данной сферы здравоохранения, координирует деятельность Службы крови как федеральный орган исполнительной власти. Основные принципы донорства крови и (или) ее компонентов в законодательстве Российской Федерации являются теми же, которые обозначает ВОЗ в своих рекомендациях по организации донорства крови. Государственный контроль в сфере донорства крови и (или) ее компонентов в Российской Федерации осуществляют Росздравнадзор и ФМБА России. Росздравнадзор контролирует качество и безопасность медицинской деятельности, а ФМБА России – обеспечение

безопасности донорской крови и (или) ее компонентов [51]. Под управлением ФМБА России осуществлялось создание единой информационной базы данных по осуществлению мероприятий, связанных с обеспечением безопасности донорской крови и (или) ее компонентов, развитием, организацией и пропагандой донорства крови и (или) ее компонентов, являющейся государственной информационной системой службы крови (Федеральная государственная информационная система «Единая база донорства крови и ее компонентов» – ФГИС ЕИБД). Основой ФГИС ЕИБД стало программное обеспечение – автоматизированная информационная система трансфузиологии (АИСТ), позволяющая в настоящее время полностью автоматизировать процессы в сфере донорства крови и (или) ее компонентов (регистрация донора, результаты его осмотра врачом, процесс сдачи крови и (или) ее компонентов, их последующая переработка в соответствии с техническими регламентами, хранение и выдача в лечебную сеть для клинического использования или использования для производства препаратов).

С целью обеспечения безопасности переливания крови ВОЗ также разработан ряд руководств, таких как «Требования к донорам с целью допуска к донациям», «Скрининг донорской крови на гемотрансмиссивные инфекции», «Обеспечение «холодовой» цепи при хранении и транспортировании крови и ее компонентов».

Межправительственное сотрудничество государств Совета Европы (членом которого является Российская Федерация) в сфере переливания крови основывается на принципах развития и поощрения добровольного безвозмездного донорства, обеспечения безопасности и оптимального использования крови, а также охраны здоровья и интересов доноров и реципиентов. Совет Европы уделяет значительное внимание изучению проблем этического характера, основная из которых состоит в недопустимости коммерциализации субстанций человеческого происхождения, таких как кровь, органы и ткани. Совет Европы принял ряд рекомендаций, охватывающих этические, социальные, научные и образовательные аспекты переливания крови. К наиболее важным в данной

области относится Руководство по приготовлению, использованию и обеспечению качества компонентов крови, цель которого – предоставить учреждениям Службы крови свод стандартов и принципов заготовки и переливания крови [55]. Комитет по переливанию крови Совета Европы осуществляет также взаимодействие с Комиссией по переливанию крови Европейского союза, законодательство которого в данной области состоит из ряда директив, имеющих статус закона для стран Европейского сообщества:

- 2002/98/ЕС от 27 января 2003 г. «Требования к качеству и безопасности при заготовке, тестировании, приготовлении, хранении и доставке крови человека и компонентов крови»;
- 2004/33/ЕС от 24 марта 2004 г. «Технические требования к крови и ее компонентам»;
- 2005/61/ЕС от 30 сентября 2005 г. «Требования к прослеживаемости и отчетности о серьезных реакциях и инцидентах»;
- 2005/62/ЕС от 30 сентября 2005 г. «Требования к системе качества в учреждениях Службы крови».

Все эти требования приняты Российской Федерацией и применяются на практике.

Обеспечение инфекционной безопасности донорской крови и ее компонентов – часть национальной политики и приоритетная задача здравоохранения России. В Российской Федерации внедрены обязательные к применению алгоритмы обследования доноров и стратегии скрининга донорской крови и (или) ее компонентов, создаются и совершенствуются диагностические тест-системы для детекции маркеров возбудителей гемотрансмиссивных инфекций (ГТИ), что во многом позволяет повысить инфекционную безопасность донорской крови. Обязательным является исследование венозной крови донора, взятой во время каждой донации на наличие не только иммунологических, но и молекулярных маркеров ВИЧ 1-го и 2-го типов, ВГВ и ВГС. Регламентирован максимальный допустимый размер пула при выполнении молекулярного тестирования, разрешается для проведения

исследования объединять не более 6 образцов донорской крови, также определены требования к чувствительности наборов реагентов, используемых для молекулярного исследования инфекционных маркеров в образцах крови доноров. Кроме указанных, дополнительных к стандартным рекомендациям ВОЗ по обеспечению безопасности донорской крови, предусмотрены и случаи обязательного дополнительного исследования образцов донорской крови на наличие ядерного антигена ВГВ [51].

В 2008–2012 годах Минздравсоцразвития России и ФМБА России была реализована масштабная программа развития Службы крови. В цели программы входило техническое переоснащение и информатизация учреждений службы крови и популяризация безвозмездного донорства крови и (или) ее компонентов. По данным ФМБА России (доклад Фишера А. А., начальника отдела ИТ ФГБУЗ Центр Крови ФМБА России), на сегодняшний день в структуре Службы крови России приблизительно 350 организаций (Рисунок 1.3), заготавливающих кровь. Из них к концу 2019 года из 279 учреждений 35 регионов страны передавали сведения о заготовке, лабораторном исследовании образцов и клиническом использовании компонентов крови в ФГИС ЕИБД [62].

В 2018 году в крупнейшем учреждении Службы крови Центр крови им. О. К. Гаврилова (г. Москва) проанализировали данные 32,5 тыс. доноров. 65 % доноров составили мужчины и 35 % – женщины. Из них 47 % – люди в возрасте от 20 до 29 лет, 2 % – от 30 до 39 лет, 14 % – от 18 до 19 лет, 11 % – от 40 до 49 лет, 3 % – старше 50 лет [45].

Ежегодно в стране заготавливают 1 500–1 800 тысяч литров цельной крови. 99,6 % от всей крови получают от безвозмездных доноров. В среднем за последние 10 лет доля безвозмездных доноров увеличилась на 10 %. К 2020 году полностью перешли на безвозмездное донорство более 30 % всех субъектов Российской Федерации.

По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2017 год, общее число доноров крови и (или) ее компонентов составило более 1,3 млн человек, из них 98 % – безвозмездные доноры [51].

По данным управления организации Службы крови ФМБА России за 2018 год, общее количество доноров крови и (или) ее компонентов в стране составило более 1,283 млн человек. Донорами выполнено более 2,5 млн донаций. Число доноров на 1 000 человек – 14 [32].

В 2019 году общее число донаций крови и (или) ее компонентов составило 2,8 млн донаций, а общее число доноров – 1,3 млн человек.

В России ежегодно в донорской крови и (или) ее компонентах нуждаются около 1,5 миллиона человек. Служба крови Российской Федерации в полном объеме обеспечивает текущую потребность страны в донорской крови и (или) ее компонентах для клинического использования.

Служба крови России участвует в рекрутинге доноров КМ и ГСК. Потенциал Службы крови в этом направлении связан с ее развитой сетью медицинских организаций и контингентом доноров крови. Доноры крови информированы, социально ответственны и морально готовы к донации.

По данным Парамонова И. В., 49 из 290 учреждений Службы крови развернули на своих площадках центры рекрутинга доноров КМ и ГСК. На сегодняшний день в структуре регистра потенциальных доноров КМ и ГСК ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России 48 % кадровых доноров крови.

Впервые регистр доноров КМ и ГСК на базе учреждения Службы крови был создан в ГБУЗ НО «Новосибирский клинический центр крови» в 2015 году с привлечением доноров крови в возрасте 25–45 лет, выполнивших более трех донаций в течение последних двух лет.



Рисунок 1.3 – Учреждения и подразделения Службы крови, участвующие в рекрутинге доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток [42]

Следует отметить проблемы и противоречия в статистической отчетности по переливанию крови и (или) ее компонентов в России: это парадокс учета цельной крови, когда учитывают не только изъятую кровь, но и кровь, возвращенную донору в процессе афереза. Аналогичный парадокс завышения количества реципиентов выявлен в клинической трансфузиологии. Около 20–25 % пациентов получают комплексную терапию различными компонентами крови. Суммирование данных о количестве реципиентов различных компонентов крови ведет к искаженному результату, на 20–30 % превышающему реальное количество реципиентов, получающих трансфузии [18]. Данная особенность учета информации по переливанию крови и (или) ее компонентов осложняет сопоставление показателей службы крови России со службами крови других стран.

1.2 Организация донорства костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток в мире и Российской Федерации

Трансплантация костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток применяется для лечения злокачественных и других новообразований лимфоидной и кроветворной тканей, злокачественных новообразований

некоторых органов и систем, например мягких тканей, костей, суставных хрящей, а также иных системных заболеваний, среди которых демиелинизирующие болезни центральной нервной системы, болезни кожи и подкожной клетчатки, системные поражения соединительной ткани [11]. При ряде системных заболеваний выполняется трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, при которой донором является сам пациент на определенном этапе терапии. Такая трансплантация не предусматривает поиск совместимого донора, необходима для выполнения в полном объеме программы интенсивной химиотерапии и иммунотерапии, обеспечивая восстановление кроветворения на заключительных этапах лечения.

В Российской Федерации только 10–20 % пациентов, которым показано выполнение трансплантации аллогенного костного мозга и аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, имеют полностью совместимого родственного донора [30, 72]. Большая часть пациентов нуждается в поиске альтернативных доноров. Вместе с увеличением потребности в поиске неродственных доноров и развитием регистров неродственных доноров КМ и ГСК совершенствуются методы трансплантации и растет число выполненных аллогенных трансплантаций в мире. Одним из главных условий успешного проведения аллогенной трансплантации является своевременный выбор оптимального донора. Подбор осуществляется по совместимости генов HLA-комплекса реципиента и донора. Именно результаты HLA-типирования во многом определяют возможность выполнения трансплантации, выбор варианта ее проведения, а также особенности течения посттрансплантационного периода [11].

1.2.1 Национальные регистры и международные организации доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток Российской Федерации

В Российской Федерации в настоящее время отсутствует единый регистр, аккумулирующий информацию обо всех HLA-типированных донорах, позволяющий осуществлять оперативный поиск совместимой пары

донор – реципиент [11]. Существуют локальные регистры (Таблица 1.2), в которых зарегистрировано более 160 тыс. потенциальных доноров. 15 локальных регистров созданы на базе государственных учреждений и 6 регистров являются негосударственными [17]. Регистры создавались и поддерживаются при участии региональных и федеральных бюджетов или бюджетов благотворительных организаций.

Крупнейший государственный регистр доноров КМ и ГСК ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России содержит информацию о 52 305 потенциальных донорах [140]. Все регистры доноров КМ и ГСК, созданные на базе государственных медицинских организаций Российской Федерации, а также Казахстанский национальный регистр объединены в общую базу данных Bone Marrow Donor Search (BMDS), содержащую более 110 тыс. потенциальных доноров. Рассчитанная вероятность донации КМ и ГСК для донора из базы BMDS для реципиента из Российской Федерации составляет 0,4 % [115]. Организационное управление базой BMDS осуществляет НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой [36].

Крупнейший негосударственный регистр Национальный регистр доноров костного мозга имени Васи Перевощикова (Национальный РДКМ) объединяет доноров Благотворительного фонда «Карельский регистр неродственных доноров гемопоэтических стволовых клеток», а также доноров АНО «Приволжский РДКМ» (г. Казань), АНО «Южный РДКМ (г. Ростов-на-Дону), АНО «Сибирский РДКМ» (г. Новосибирск) и АНО «Башкирский РДКМ» (г. Уфа). Национальный РДКМ включает 54 726 потенциальных доноров [58].

BMDS и Национальный РДКМ не имеют единой системы поиска потенциального донора [36].

Таблица 1.2 – Локальные регистры потенциальных доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, подключенные к базе BMDS [17]

База данных BMDS		116 624
1	ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России	53 058
2	НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой	21 251
3	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России	13 363
4	ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России	7 835
5	ГБУЗ ЧО «Челябинская областная станция переливания крови»	4 674
6	НП «Регистр доноров кроветворных клеток и публичных банков пуповинной крови» Учредители компании – ГБУЗ Самарской области «Клинический центр клеточных технологий» и Самарская областная общественная организация помощи детям «Виктория»	2 993
7	ГБУЗ СО «Самарская областная клиническая станция переливания крови»	1 802
8	ГБУЗ НО «Новосибирский клинический центр крови»	1 743
9	ГБУ Ростовской области «Станция переливания крови»	943
10	Регистр федерального государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»	484
11	ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1»	269
12	ГБУЗ Иркутской области «Областной онкологический диспансер»	389
13	Югорский НИИ клеточных технологий при БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Окружная клиническая больница»	177
14	ГБУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница № 1»	269
15	ГБУЗ НО «Нижегородский областной центр крови им. Н. Я. Климовой»	49
16	Казахстанский национальный регистр доноров КМ и ГСК	нет данных

Государственные регистры представляют собой базы данных, содержащие информацию о потенциальных донорах: ФИО, дата рождения, контактные

данные, пол, вес, анамнез, данные HLA-типирования, группа крови по системе АВ0, резус-принадлежность. Потенциальным донором КМ и ГСК государственного регистра становится гражданин Российской Федерации в возрасте от 18 до 40 лет, удостоверивший личность, подписавший добровольное информированное согласие, заполнивший анкету донора и прошедший медицинское обследование.

Негосударственный Национальный РДКМ придерживается политики минимизации персональных данных, подлежащих обработке.

В Российской Федерации и общемировой парадигме донорство КМ и ГСК добровольно и безвозмездно. Принцип добровольности состоит в том, что донор самостоятельно принимает решение о вступлении в регистр и может отказаться от донации на любом этапе [11].

Регистр осуществляет мероприятия по информированию и привлечению, организует медицинское обследование и первичное HLA-типирование доноров, обработку персональных данных, связь с донором при необходимости его повторного медицинского обследования в интересах пациента, контроль качества собственной деятельности. Медицинское обследование и первичное HLA-типирование доноров могут быть делегированы. Поиск потенциального донора, его медицинское обследование, включая уточняющее HLA-типирование, забор КМ и ГСК выполняют центры трансплантации.

Для привлечения потенциальных доноров в регистры используются две стратегии:

- привлечение действующих доноров крови на станциях переливания;
- массовое привлечение граждан в рамках акций, публичных мероприятий и т. д.

Для государственных регистров работа с действующими донорами крови является приоритетным направлением рекрутинга доноров КМ и ГСК. Доноры крови обследованы на наличие инфекций, информированы, социально ответственны и морально готовы к донации. По данным Парамонова И. В., среди доноров КМ или ГСК с опытом донорства крови ниже процент отказа от донации,

чем среди потенциальных доноров, не участвующих в донации крови [41]. Основными причинами незавершенных активаций у доноров КМ и ГСК (предварительно подобранных для пациента), рекрутированных на массовых донорских акциях, являются:

- а) донор не выходит на связь;
- б) донор получает медицинский отвод;
- в) по семейным обстоятельствам;
- г) отсутствие свободного времени;
- д) страх донации у донора;
- е) отсутствие вознаграждения;
- ж) донор находится в армии.

Причины незавершенных активаций у доноров КМ и ГСК из числа регулярных доноров крови и (или) ее компонентов:

- а) донор получает медицинский отвод;
- б) донор находится в армии;
- в) по семейным обстоятельствам;
- г) донор не выходит на связь.

В структуре регистра потенциальных доноров КМ и ГСК ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России 48 % кадровых доноров крови и 52 % волонтеров, вступивших в регистр на массовых акциях в учебных учреждениях и на крупных предприятиях [17]. Почти треть потенциальных доноров Национального РДКМ отметили в анкете, что они доноры крови [1].

ГБУЗ НО «Новосибирский клинический центр крови» в 2015 году начало работу по созданию регистра потенциальных доноров КМ и ГСК с привлечением доноров крови в возрасте 25–45 лет, выполнивших более трех донаций в течение последних двух лет [32].

Национальный РДКМ развивает технологии массового привлечения граждан в регистр. Например, в 2021 году Национальный РДКМ и АО «Почта России» инициировали совместный проект, который позволяет волонтерам,

желающим вступить в регистр, направить образец своего буккального эпителия по почте заказным письмом. В этом случае донор самостоятельно собирает образец своего биоматериала и не посещает медицинское учреждение. Практика заочного вступления в регистр широко распространена в мире, однако не соответствует нормам, принятым в Российской Федерации на данном этапе [36].

Взаимодействие регистра с потенциальными донорами происходит с соблюдением принципов конфиденциальности персональных данных и анонимности. Конфиденциальность данных обеспечивается разнесением баз данных, доступных сотрудникам регистра и внешним пользователям. В базе BMDS потенциальные доноры учитываются под уникальными идентификаторами, которые присваиваются регистром. Для каждого идентификатора доступны данные о поле, годе рождения и HLA-генотипе. Данные, позволяющие установить личность потенциального донора, и его контактные данные доступны только сотрудникам регистра.

Для обеспечения анонимности забор донорского материала и трансплантация выполняются в различных медицинских учреждениях. Соблюдение анонимности неродственного донорства КМ и ГСК поддерживается всеми участниками процесса в течение двух лет после трансплантации ГСК. По истечении этого времени обмен контактной информацией и личная встреча донора и реципиента возможна по их обоюдному согласию [11].

Согласно временным Российским методическим рекомендациям, регламентирующим HLA-типирование доноров КМ и ГСК, минимальными требованиями к HLA-типированию потенциального донора для внесения информации о нем во регистр КМ и ГСК является ДНК-типирование в низком разрешении по 5 HLA-генам: HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1. В случае совпадения потенциального донора и реципиента в низком разрешении выполняют оценку совместимости в высоком разрешении [2, 10, 11, 15, 21, 22, 38, 65, 66, 71].

HLA-типирование с низким разрешением позволяет определить значение первого поля номенклатуры ВОЗ (Рисунок 1.4). Высокое разрешение типирования

позволяет идентифицировать аллель на уровне первого и второго полей. Типирование HLA на уровне аллеля представляет собой установление принадлежности по четырем полям.



Рисунок 1.4 – Номенклатура генов HLA согласно ВОЗ

Возможны следующие варианты совместимости пары донор – реципиент для неродственных доноров:

- совместимый неродственный донор определяется по результатам HLA-типирования в случае полного совпадения 10 из 10 исследованных HLA-генов при типировании генов HLA-A, -B, -C и -DRB1, -DQB1 в высоком разрешении;
- частично совместимый неродственный донор определяется по результатам HLA-типирования в случае совпадения от 7 до 9 из 10 исследованных HLA-генов при типировании генов HLA-A, -B, -C и -DRB1, -DQB1 в высоком разрешении. Для улучшения результатов трансплантации на современном этапе рекомендован подбор частично совместимого неродственного донора с совместимостью не менее, чем 9 из 10 исследованных HLA-генов (при отсутствии другого неродственного/родственного донора) [11].

В большинстве стран Европы, как и в Российской Федерации, стандартом совместимости донора и реципиента для выполнения трансплантации аллогенного костного мозга и аллогенных гемопоэтических стволовых клеток от неродственного донора является совпадение по 5 локусам HLA в высоком

разрешении [24]. Согласно Национальной программе донорства костного мозга США (National Marrow Donor Program, NMDP), допускается совпадение по 4 локусам: HLA-A, -B, -C и -DRB1 в высоком разрешении [129].

Сложность поиска совместимого неродственного донора КМ и ГСК заключается в выраженной вариабельности генов HLA-системы.

Использование доноров с большим количеством несовпадений по HLA-генотипу нежелательно, так как по мере увеличения числа несовпадений возрастают риски отторжения трансплантата, реакции «трансплантат против хозяина» и смертности [109, 116].

Наиболее востребованной в мире технологией, применяемой для первичного типирования доноров КМ и ГСК, является так называемая технология секвенирования нового поколения (NGS, next generation sequence). В Российской Федерации для первичного типирования применяют следующие технологии: SSP, SSO, секвенирование методом Сенгера (SBT) и NGS [47].

В случае если потенциальный донор и реципиент совпадают по результатам первичного HLA-типирования, с донором связывается сотрудник регистра для организации HLA-типирования в высоком разрешении и донации КМ и ГСК, в случае одобрения трансплантационным центром. Процедуру забора КМ или ГСК у донора оплачивает государство. Транспортные расходы донора, связанные с донацией, компенсирует реципиент или благотворительные фонды [36].

Принятый Федеральный закон от 1 мая 2022 г. № 129-ФЗ «О внесении изменений в Закон Российской Федерации «О трансплантации органов и (или) тканей человека» и Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» о создании в Российской Федерации единого регистра доноров костного мозга, в рамках которого государство гарантирует защиту прав и охрану здоровья донора, предусматривает оплату проезда донора к месту забора КМ и ГСК и обратно из бюджетных средств. Однако оплата проживания, суточные для донора и возмещение выпадающего дохода донора законодательством не предусмотрены, и это определяет важность обеспечения возможности донации КМ и ГСК в максимальной близости от места проживания донора. Наряду

с опасением по поводу риска собственному здоровью, возможные финансовые издержки являются препятствием к вступлению в регистр и донации [41].

В профессиональном сообществе обсуждается два подхода к мотивации доноров по вступлению в регистр. Часть экспертов указывает на необходимость присвоения статуса Почетный донор России за донацию костного мозга. В настоящее время этот статус можно получить только за донорство крови (40 донаций) и плазмы (60 донаций). Почетный донор России имеет право на некоторые федеральные и региональные льготы, в том числе ежегодные денежные выплаты [36].

Альтернативный подход к мотивации основывается на неизменности принципа безвозмездности донации КМ или ГСК и предлагает развивать инструменты нематериального поощрения доноров.

1.2.2 Регистры США

Национальный регистр США Be The Match Registry является частью Национальной программы донорства костного мозга (National Marrow Donor Program, NMDP). Основное финансирование регистр получает от Конгресса США в рамках Национальной программы донорства костного мозга и индивидуальных жертвователей. Регистр объединяет более 19 млн потенциальных доноров КМ и ГСК. Принципы участия доноров в Национальной программе донорства костного мозга согласуются с общемировыми [24].

Регистр США Be The Match Registry занимает 6 место в мире по числу потенциальных доноров на 10 тыс. населения (Рисунок 1.5) [92].

В федеральном законодательстве США и законодательстве отдельных штатов закреплены инструменты поддержки донорства: доноры КМ и ГСК имеют возможность оформления оплачиваемого отпуска до 7 дней при донорстве костного мозга; налогового вычета или кредита при донорстве костного мозга в рамках самостоятельной регуляторной политики отдельных штатов; полного покрытия расходов на медицинские, дорожные и большинство немедицинских расходов,

связанных с донорством; возможность привлечения представителя (адвоката) для защиты интересов на протяжении всей процедуры и другие меры [24].

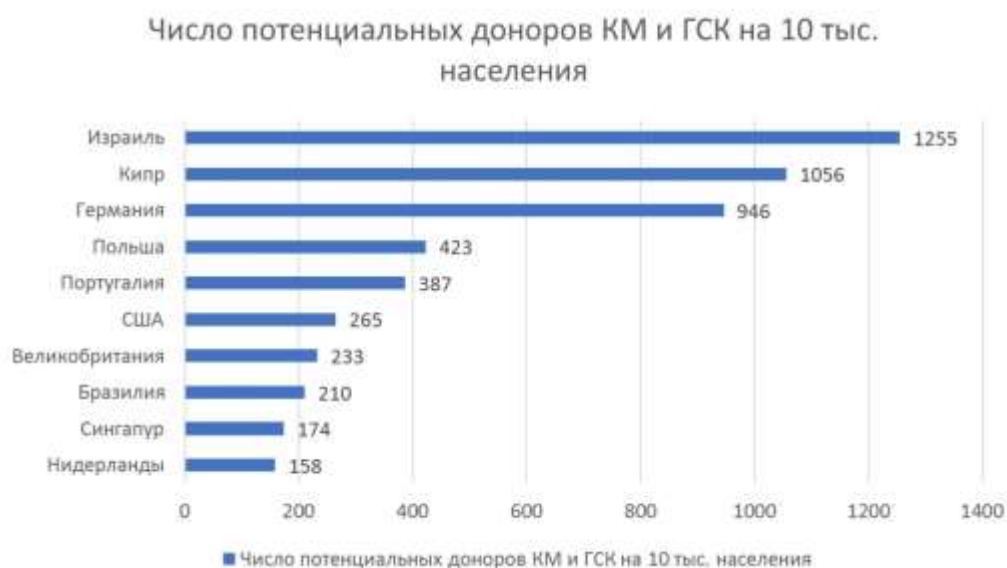


Рисунок 1.5 – Рейтинг лидирующих стран по числу потенциальных доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток на 10 тыс. населения

Регистр Be The Match позволяет найти совместимого донора для 76–97 % пациентов в зависимости от этнической принадлежности. Кроме того, регистр осуществляет международное сотрудничество с донорскими центрами Чили, Германии, Индии, Израиля, Мексики, Норвегии, Польши, Швеции и Великобритании. Основным юридическим механизмом взаимодействия Be The Match с иностранными регистрами являются соглашения о сотрудничестве [24].

1.2.3. Регистры Германии

Центральный регистр доноров костного мозга Германии (ZKRD – Zentrales Knochenmarkspender-Register für die Bundesrepublik Deutschland gemeinnützige GmbH) считается одним из самых эффективных регистров стволовых клеток в мире. ZKRD создан в организационно-правовой форме общества

с ограниченной ответственностью с общественно полезной целью, в уставе которого отражены определенные Минздравом Германии задачи. При этом ZKRD является независимым от государства юридическим лицом, созданным службой донорства Красного креста по поручению Минздрава Германии [24].

ZKRD объединяет 26 локальных регистров Германии, в которых суммарно свыше 9 млн потенциальных доноров. Ежедневно добавляется в среднем 1 000 новых профилей доноров. Доля успешных поисков совместимых доноров составляет свыше 80 % [24].

ZKRD координирует и сопровождает все процессы – от поиска до трансплантации [24].

Локальные регистры доноров занимаются рекрутингом доноров, регистрацией и типированием. Локальный регистр передает деперсонализированные достаточные для поиска данные в ZKRD. Затем локальный регистр доноров по поручению ZKRD проводит дальнейшие исследования донора и сопровождает донора до донации КМ и ГСК [24].

Локальные регистры доноров поддерживают контакт с зарегистрированными у них донорами. Практикуется ежегодный контакт с донором. Не позднее 5 лет доступность донора должна быть проверена и задокументирована [24].

Запрос на поиск донора в регистре ZKRD формирует поисковое подразделение по заданию лечащего врача. Поисковые подразделения, как правило, находятся при университете, банке крови или институте трансфузионной медицины или находятся в ведении регистров доноров как самостоятельные функциональные подразделения [24].

Государственные гарантии прав доноров включают страхование здоровья донора, компенсацию связанных с донорством расходов, выплату выпадающего трудового дохода на период до 6 недель в случае нетрудоспособности, наступившей в связи с донацией [24].

1.2.4 Регистры Польши

Польский Центральный регистр неродственных потенциальных доноров костного мозга и пуповинной крови (Centralny Rejestr Niepokrewnionych Potencjalnych Dawców Szpiku i Krwi Pępowinowej, CRNPDSiKP) находится под управлением уполномоченного органа в области донорства и трансплантации ГСК Poltransplant и финансируется за счет государственного бюджета. Рекрутингом доноров, первичным HLA-типированием, хранением персональных данных потенциальных доноров занимаются 15 донорских центров, самым крупным из которых является польское подразделение Немецкого регистра доноров костного мозга (DKMS Польша) (около 85 % донорской базы) [24].

Привлечение доноров и HLA-типирование финансируются за счет государственного бюджета (через Национальную программу по развитию трансплантационной медицины, которая находится в ведении Минздрава Польши) и частных средств (НКО или собственные средства донорских центров) [24].

Поиск неродственного донора финансируется исключительно за счет государственных средств. Центр трансплантации направляет запрос на поиск донора в Центральном регистре CRNPDSiKP в Poltransplant. Poltransplant дает поисковое поручение поисковым подразделениям. Каждая поисковая процедура выполняется как на национальном, так и на международном уровне, чтобы найти наиболее подходящего донора. В 2019 году 63 % польских реципиентов получили донорский материал от польских доноров и 37 % – от иностранных [24].

Донор КМ и ГСК получает званием «донора трансплантата» или «почетный донор трансплантата» при многократной даче. Донор трансплантата и почетный донор трансплантата имеют право на получение амбулаторно-поликлинического обслуживания в приоритетном порядке [24].

1.2.5 Регистры Израиля

Израильский регистр доноров костного мозга (EM BMDR) является негосударственной некоммерческой организацией, финансируемой благотворительными взносами. По состоянию на ноябрь 2021 года, регистр содержит 1 095 269 потенциальных доноров, большая часть из которых включена в EM BMDR на основании исторического соглашения с Армией обороны Израиля [82]. Данное соглашение заключено в 2005 году с целью расширения регистра: EM BMDR осуществляет HLA-типирование восемнадцатилетних новобранцев армии. Регистр функционирует и в качестве донорского центра [24].

В соответствии с политикой EM BMDR доноры и пациенты могут анонимно контактировать в течение первого года после трансплантации (в зависимости от политики конфиденциальности центра трансплантологии). После одного года прямой контакт разрешен только в том случае, если и донор, и пациент выразили согласие на раскрытие персональной информации [24].

Данные по регистрам рассмотренных ранее стран, а также Франции, Японии, Канады и Испании приведены в Приложении А в таблице 1.

1.2.6 Международные организации в области донорства костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток

1.2.6.1 Всемирная ассоциация доноров костного мозга

Всемирная ассоциация доноров костного мозга (World Marrow Donor Association, WMDA) объединяет инициативы, способствующие лучшей практике в интересах доноров стволовых клеток и пациентов, нуждающихся в трансплантации. WMDA является некоммерческой неправительственной организацией, учрежденной в соответствии с законодательством Нидерландов. Вся полученная организацией прибыль направляется на поддержание сообщества WMDA. Членами WMDA становятся регистры потенциальных доноров КМ

и ГСК разных стран. По данным на ноябрь 2021 года, в объединенном регистре WMDA 38 635 570 потенциальных доноров из 55 стран [140]. В целях глобальной гармонизации регистров доноров СК и ГСК WMDA разрабатывает отраслевые стандарты и выполняет сертификацию и аккредитацию регистров. Be The Match Registry (США), ZKRD (Германия), CRNPDSiKP (Польша) и EM BMDR (Израиль) являются аккредитованными членами WMDA. Российский регистр BMDS не является членом WMDA. Международные взаимодействия регистров участников ассоциации WMDA реализуются в рамках договоров, охватывают юридические, финансовые и этические вопросы в отношении получения, тестирования и поставки стволовых клеток. Важным инструментом развития международных взаимодействий членом WMDA является поисковый сервис «Search & Match». Сервис предоставляет возможность быстрого предварительного поиска потенциального донора КМ и ГСК в регистрах мира [24].

1.2.6.2 Всемирная сеть взаимодействия в отрасли трансплантации крови и костного мозга

Всемирная сеть трансплантации крови и костного мозга (Worldwide Network for Blood & Marrow Transplantation, WBMT) учреждена в качестве некоммерческой неправительственной организации для образовательных, научных и благотворительных целей в соответствии с законодательством Швейцарии. Учредителями WBMT являются WMDA, Европейское общество по трансплантации крови и костного мозга (EBMT), Азиатско-Тихоокеанская группа трансплантации крови и костного мозга, Центр международных исследований трансплантации крови и костного мозга. WBMT участвует исключительно в благотворительной, научной и образовательной деятельности, включая популяризацию и поддержку многих научных и клинических дисциплин, обмен и распространение информации и идей, касающихся трансплантации стволовых клеток и клеточной терапии, и поощрение исследований по этим вопросам [24].

1.3 Потребность в трансплантации аллогенного костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток на примере регистра EBMT

Число ежегодно выполняемых трансплантаций ГСК в мире постоянно растет. По данным EBMT, в Европе в 2016 году в общей сложности было выполнено 43 636 трансплантаций, из них 17 641 (40 %) были аллогенными и 25 995 (60 %) аутологичными. По сравнению с 2015 годом, общее количество трансплантаций за 2016 год увеличилось на 3,5 %: на 2,0 % больше аллогенных трансплантаций и на 4,5 % – аутологичных. За 10 лет, с 2006 по 2016 год, общее число трансплантаций увеличилось на 52 %: на 68 % больше аллогенных и на 43 % – аутологичных [83, 85, 86, 87, 111, 121, 128]. Увеличение числа алло-ТГСК в первую очередь коснулось педиатрических пациентов: стало больше на 6,2 % для педиатрических больных и на 2,1 % – для взрослых пациентов (Рисунок 1.6). Общее количество реципиентов в возрасте до 18 лет составило 4 690, что на 4,5 % больше по сравнению с 2015 годом (3 545 (+ 6,2 %) аллогенных и 1 145 (– 0,6 %) аутологичных [80, 101, 102, 111, 136, 137].

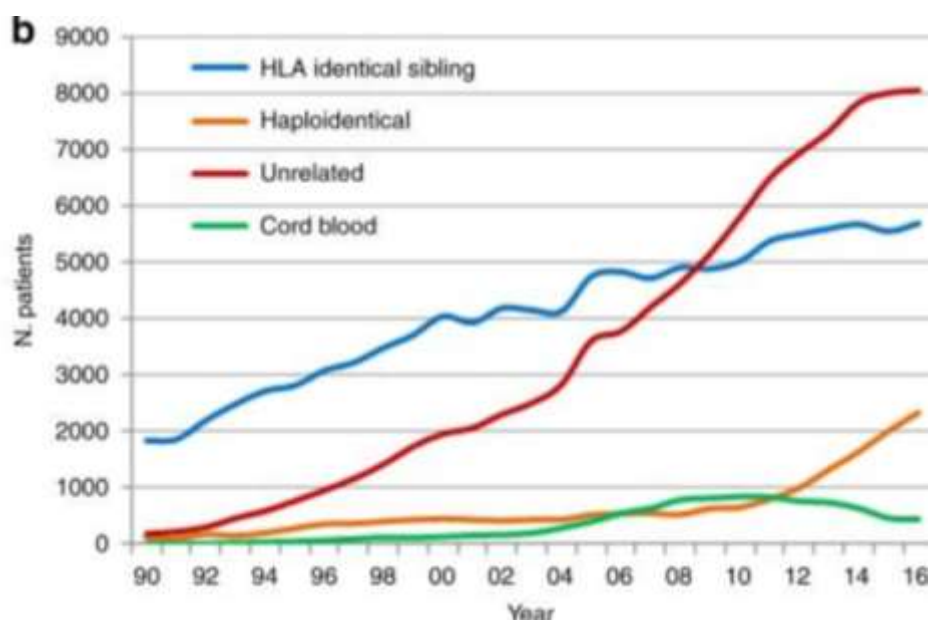


Рисунок 1.6 – Увеличение числа пациентов, получивших трансплантаты различного происхождения, по данным EBMT

Из 43 636 трансплантаций, выполненных в 2016 году в Европе, 4 323 были повторными или последующими ТГСК, из которых 1 134 были аллогенными и 3 189 – аутологичными. Как аллогенные после предыдущей аутологичной ТГСК были зарегистрированы 839 трансплантаций [111].

Основными показаниями к трансплантациям, выполненным в Европе в 2016 году, были следующие заболевания [111] (Рисунок 1.7):

- 25 618 трансплантаций (65 % от общего числа, 20 % из которых были аллогенными) – лимфоидные злокачественные новообразования (острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфолейкоз, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома и плазматочные заболевания);
- 9 547 (24 % от общего числа; 96 % аллогенных) – миелоидные злокачественные новообразования (острый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, миелодиспластический и миелопролиферативные новообразования);
- 2 459 (6 % от общего числа; 85 % аллогенных) – доброкачественные заболевания;
- 1 516 (4 % от общего числа; 2 % аллогенных) – солидные опухоли;
- 173 (0,4 % от общего числа) – другие.

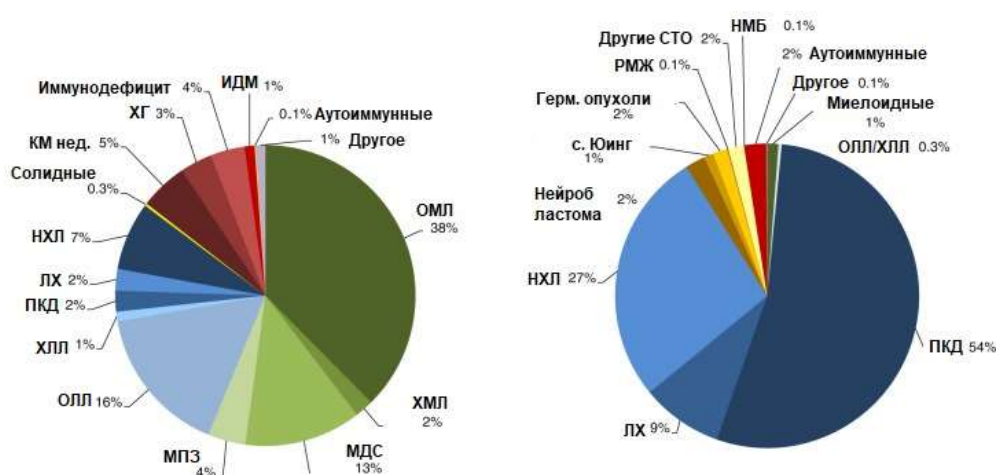


Рисунок 1.7 – Структура показаний для аллогенной и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, по данным ЕВМТ за 2016 год

Большинство трансплантаций при лимфоидных злокачественных новообразованиях были аутологичными. При миелоидных злокачественных новообразованиях большая часть выполнена с использованием стволовых клеток от аллогенных доноров.

По сравнению с 2015 годом произошло увеличение алло-ТГСК по следующим показаниям: острый лимфобластный лейкоз – на 6,3 %, миелопролиферативные новообразования – на 21,4 %, и тяжелая апластическая анемия – на 13,4 % [111].

В Российской Федерации количество выполняемых трансплантаций ГСК стабильно растет. С 2003 по 2018 год число ежегодных алло-ТГСК выросло в 6 раз, и аутологичных – в 10 раз.

В 2018 году, согласно отчету межрегионального регистра ТГСК, выполнена 1 641 трансплантация ГСК, из них 606 (37 %) аллогенных и 1 035 (63 %) аутологичных. При аллогенных трансплантациях использовали HLA-идентичные родственные ГСК в 148 (24 %) случаях, гаплоидентичные родственные – в 247 (41 %) случаях и неродственные – в 211 (35 %) случаях.

Основными нозологическими формами, по поводу которых выполнялась алло-ТГСК, были острые лейкозы: миелобластный – 215 (35,5 %) случаев и лимфобластный – 132 (21,8 %) случая. Большинство ауто-ТГСК выполнено по поводу множественной миеломы – 402 (38,8%), аутоиммунных заболеваний – 268 (25,9 %) и неходжкинской лимфомы – 173 (16,7 %) [4].

В Российской Федерации отмечено увеличение первичной выявляемости рака лимфатической и кроветворной ткани с 1,5 % в 2018 году до 4,7 % в 2019 году. Прирост среди этой группы превышает по показателям прирост среди других первично выявленных злокачественных новообразований на 2,1% (4,7 % против 2,6 %). Большинство онкогематологических диагнозов приходится на население старше 18 лет, за исключением острых лейкозов – этот диагноз преобладает у детей [63].

Потребность в алло-ТГСК сложно оценить точно, так как перечень заболеваний, при которых показана трансплантация ГСК, расширяется,

одновременно увеличивается первичная выявляемость указанных заболеваний. Кроме того, существующие системы оценки потребности в выполнении трансплантации не учитывают редкие заболевания, при которых ее выполнение показано.

По данным Парамонова И. В. от 2019 года, представленным на Всероссийском форуме Службы крови, потребность в алло-ТГСК в России составляет более 5 100 в год. Дефицит трансплантаций детям составляет 30 %, взрослым – 70 % [41]. В своем исследовании трансплантационной активности у детей в 8 крупнейших центрах России Масчан М. А. также предполагает 30 %-й дефицит пересадок ГСК у детей, или 280 ТГСК в год. По мнению автора, обеспечение такого количества дополнительных ТГСК требует ввода на полную мощность 35 трансплантационных коек либо интенсификации работы уже существующего коечного фонда [61].

По мнению Новичковой Г. А., генерального директора ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (г. Москва), дефицит ТГСК у детей составляет 40–50 %, или 450–550 трансплантаций в год. Для сокращения дефицита необходимо ввести 50–60 коек. Одна койка позволяет выполнять 6–9 трансплантаций в год [57].

Если исходить из мировой практики, то трансплантационная активность на 100 тыс. населения для стран Евросоюза в среднем составляет 7,1; для США – 7,2 [91]. Максимальный показатель реализуется в Германии – 9,3. Далее следуют Италия (8,5), Франция (8,3), Швеция (8,1) и Литва (8,0) [134]. В Российской Федерации трансплантационная активность на 100 тыс. населения составляет 1,1, что в 6,5 раза ниже, чем в среднем в странах Евросоюза [41].

Если отдельно рассматривать опыт других стран в отношении алло-ТГСК, то в Европе ежегодно выполняется 580 алло-ТГСК на 10 млн населения. В России выполняется 112 алло-ТГСК на 10 млн населения, что в 5,2 раза меньше, чем в странах Европы [13].

Если при оценке потребности в трансплантациях ГСК в России исходить из лучшего опыта других стран, то можно предположить, что ежегодная

потребность в ТГСК составляет 10,2 тыс. трансплантаций, из них 8,3 тыс. аллогенных.

Число выполняемых трансплантаций ограничено как отсутствием донора для доли пациентов, так и количеством трансплантационных центров.

1.4 Результаты трансплантации от полностью и частично совместимых неродственных доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток

Многочисленные исследования показали, что при алло-ТГСК от HLA-полностью совместимого неродственного донора выживаемость пациентов выше, а летальность, связанная с трансплантацией, ниже, чем при алло-ТГСК от частично совместимого донора по HLA [129]. В Российской Федерации и в большинстве стран Европы стандартом совместимости донора и реципиента является совпадение по 5 локусам HLA в высоком разрешении. Возможно совпадение по 6 локусам, если донор и реципиент совпадают и по гену HLA-DPB1. В некоторых странах допускается совпадение по 4 локусам: HLA-A, -B, -C и -DRB1 в высоком разрешении. HLA-DQB1 не учитывается как наименее полиморфный из пяти (5 аллельных групп и 1 826 аллелей) и выражено неравновесно сцепленный с геном HLA-DRB1 [129].

Вопрос о допустимом уровне несовпадения неродственного донора и реципиента по генам HLA требует масштабных сравнительных исследований.

Так как ген HLA-A расположен на дистальном краю HLA-комплекса, он более подвержен кроссинговеру, чем другие гены HLA-комплекса (за исключением локуса HLA-DP), и найти донора с несовместимостью по этому гену легче. Однако несовместимость по HLA-A статистически достоверно ухудшала посттрансплантационную выживаемость. Более приемлемой кажется несовместимость по гену HLA-B, однако несовместимость по HLA-B обычно сопровождается и несовместимостью по HLA-C из-за неравновесного сцепления этих генов. Улучшить результаты алло-ТГСК с HLA-B несовместимостью можно, подбирая донора с несовпадением внутри одного HLA-B-супертипа (которые

устанавливаются на основании структурного и функционального сходства эпитопов пептидсвязывающего сайта HLA-молекул) [70].

Данные о несовместимости по гену HLA-DRB1 противоречивы: в одних работах несовместимость по HLA-DRB1 сопровождалась достоверным ухудшением выживаемости, в других – HLA-DRB1-несовместимость не приводила к достоверному повышению частоты развития острой формы реакции «трансплантат против хозяина» и ухудшению посттрансплантационной выживаемости [70].

Несовпадение по гену HLA-C приводило к повышению посттрансплантационной смертности, с другой стороны, несовпадение больного и донора по аллелям HLA-C*03:03 vs HLA-C*03:04 является допустимым, но не для больных после кондиционирования в пониженном режиме интенсивности. У детей с несовместимостью с донором по HLA-C после алло-ТГСК не наблюдалось ухудшение общей выживаемости, в отличие от несовместимости по генам HLA-A и -B [70].

Различий в выживаемости при несовпадении генов HLA на уровне аллеля или антигена не выявлялось. Несовместимость по двум генам HLA сопровождалась более значительным понижением выживаемости после алло-ТГСК, чем несовпадение по одному гену, еще хуже были результаты трансплантаций, которые выполнялись от доноров с множественными несовпадениями [70].

Furst с соавторами ретроспективно проанализировали исход 2 646 трансплантаций, выполненных по поводу гематологических злокачественных новообразований, в зависимости от совместимости пары донор – реципиент. Все реципиенты были протипированы по 5 локусам HLA в высоком разрешении и серологически. В анализе выживаемости сравнивали исход для трех групп сравнения:

- 1) донор и реципиент, совместимые 8 / 8 в высоком разрешении;
- 2) донор и реципиент, совместимые 7 / 8 в высоком разрешении;
- 3) донор и реципиент, совместимые 7 / 8 на уровне антигенов.

Локус HLA-DQB1 не был включен в анализ, так как мультивариативный анализ показал тенденцию к худшему исходу при несовпадении HLA-DQB1 на уровне антигенов по сравнению с аллельной несовместимостью [103].

В результате исследования было показано, что общая выживаемость реципиентов в случае совпадения 7 / 8 локусов в высоком разрешении хуже, чем при совпадении 8 / 8. Статистически значимых различий в выживаемости при несовпадении генов HLA на уровне аллеля или антигена не выявлено (Рисунок 1.8) [103].

В дополнительном анализе сравнили общую выживаемость, безрецидивную выживаемость и риск наступления смерти, связанной с трансплантацией, с учетом локуса HLA-DQB1. Риск наступления каждого из неблагоприятных событий был выше в группе совместимости 8 / 10. Лучший результат в группе совместимости 10 / 10 [103].

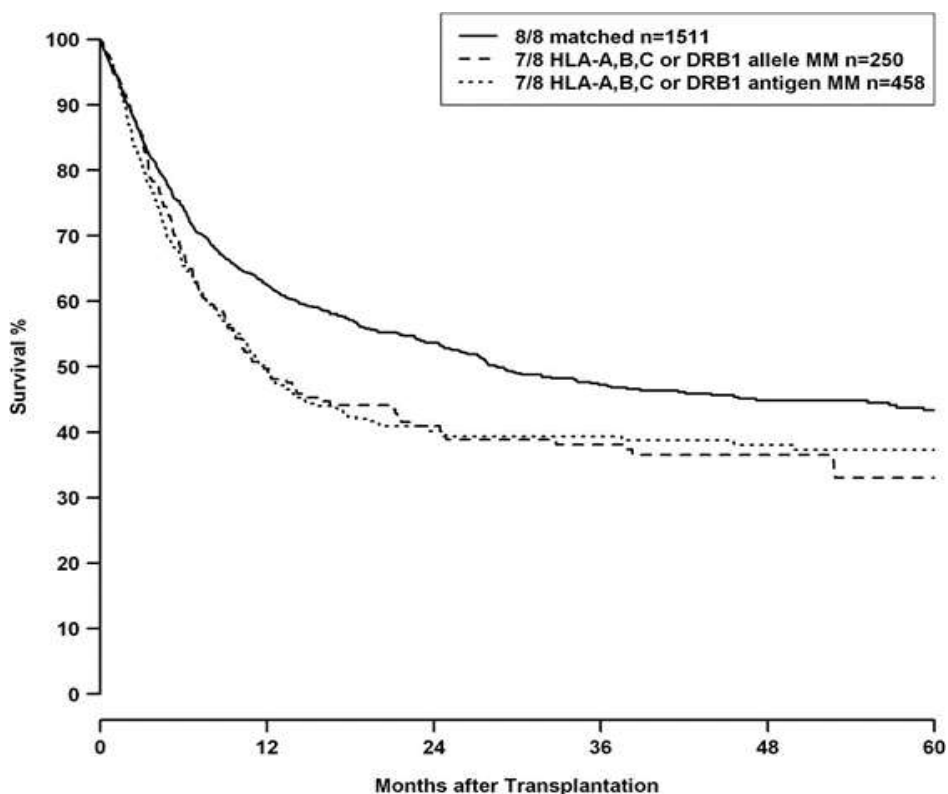


Рисунок 1.8 – Общая выживаемость пациентов после трансплантации от доноров с разной совместимостью

В последние годы отмечается рост числа гапло-ТГСК. Внедрение новых режимов кондиционирования и методов профилактики реакции «трансплантат против хозяина», совершенствование технологии процессинга трансплантата существенно снизили риск развития тяжелых, подчас смертельных осложнений при трансплантации гаплоидентичных ТГСК и расширили возможность использования алло-ТГСК от HLA-гаплоидентичного донора [70].

Гаплоидентичный родственный донор – родитель, ребенок, брат/сестра или другой родственник, наследующий один общий с пациентом HLA-гаплотип, при условии совместимости не менее 50 % по 10 и более генам HLA. HLA-гаплоидентичный донор первой степени родства может быть найден более чем для 95 % больных, среднее число гаплоидентичных доноров у одного больного – два или больше [11].

В 2020 году Ma с соавторами опубликовали метаанализ 17 исследований, сравнивающих исход трансплантаций ГСК от HLA-гаплоидентичных и совместимых неродственных доноров. В метаанализ вошли 13 957 пациентов: 2 012 получили ГСК от HLA-гаплоидентичного донора и 11 945 от совместимого неродственного донора [98].

Общая выживаемость, безрецидивная выживаемость, безрецидивная смертность, риск рецидива не различались статистически значимо в группах сравнения. Риск острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» был статистически значимо ниже в группе HLA-гаплоидентичных трансплантаций. Аналогичные результаты были получены годом ранее в меньшем метаанализе Arcigi с соавторами [98].

В метаанализ Arcigi с соавторами вошли 20 наблюдательных исследований 1 783 гаплоидентичных и 6 077 неродственных трансплантаций, выполненных с 2008 по 2018 год. Общая выживаемость статистически значимо между группами не различалась. Смертность, не связанная с рецидивами, а также частота всех форм реакции «трансплантат против хозяина» была значимо ниже в группе гаплоидентичных трансплантаций. Общая выживаемость в подгруппах

гематологических злокачественных новообразований не различалась между группами сравнения [99].

1.5 Данные о распределении HLA-генотипов в мире и Российской Федерации

Вариабельность генов HLA рассматривают как эволюционный механизм сохранения гомеостаза организма. На основании структуры и функции белковых продуктов генов HLA разделяют на III класса. Гены I класса HLA-A, -B и -C и гены II класса HLA-DRB1, -DQB1 и -DPB1 кодируют гликопротеиды, презентуемые на поверхности клеток. Гены III класса кодируют белки, не имеющие отношения к гистосовместимости и презентации антигена.

Гены HLA I и II классов являются самыми полиморфными генами в геноме человека. Комитет ВОЗ по номенклатуре генов HLA-системы регулирует шифрование генов HLA в сотрудничестве с HLA Informatics Group и Европейским институтом биоинформатики и публикует последовательности генов HLA в открытом доступе [110, 120]. По состоянию на ноябрь 2021 года идентифицировано 31 675 аллелей генов HLA (Таблица 1.3) [110].

Таблица 1.3 – Количество аллелей классических генов HLA на 22 ноября 2021 года

Ген	Количество аллелей	Количество белков	Количество нулевых аллелей
HLA-A	7 114	4 264	366
HLA-B	8 464	5 240	293
HLA-C	6 855	3 953	301
HLA-DRB1	3 045	2 079	103
HLA-DQB1	2 136	1 366	92
HLA-DPB1	1 890	1 189	98

На территории Российской Федерации проживают граждане более 180 национальностей. Гетерогенность популяции выражена в большом разнообразии HLA-генотипов, обнаруживаемых у жителей страны.

Исследованию полиморфизма HLA-генов у представителей различных популяций, проживающих на территории России посвящены работы научных групп под руководством Болдыревой М. Н., Бубновой Л. Н., Павловой И. Е., Тороповского А. Н., Котелевской Е. А., Трусовой Л. М., Парамонова И. В., Алянского А. Л., Кузьмич Е. В., Хамагановой Е. Г. и других исследователей. Результаты работ представляют интерес с точки зрения обзора этнического полиморфизма генов HLA-системы в популяциях малых народов России: тувинцы, удмурты, калмыки, марийцы, ненцы, саамы, татары, башкиры, нагайбаки и др.; а также определения частых и редких HLA-гаплотипов среди потенциальных доноров из регистров различных регионов страны и их сравнение с HLA-гаплотипами представителей других национальностей [7, 34, 66, 67, 68, 94, 114, 131].

В 2017 году Хамаганова Е. Г. с соавторами на репрезентативной выборке самоопределившихся русских из 1 507 потенциальных доноров КМ и ГСК НМИЦ гематологии, рекрутированных в Москве, проанализировали генетические особенности распределения аллелей локусов HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1 и гаплотипов на уровне аллельных групп [65].

Семь HLA-гаплотипов у доноров НМИЦ гематологии имели частоту более 0,01, то есть являлись наиболее высокочастотными (Таблица 1.4) [65].

С максимальной частотой представлен гаплотип HLA-A*01-B*08-C*07-DRB1*03-DQB1*02, самый высокочастотный HLA-гаплотип в большинстве европейских популяций. В исследованной популяции самоопределившихся как русских частота встречаемости гаплотипа оказалась ниже, чем у немцев, поляков и у жителей Британских островов. Второй по частоте встречаемости в популяции доноров НМИЦ гематологии HLA гаплотип A*03-B*07-C*07-DR*15-DQB*06 также совпал с рейтингом большинства европейских популяций. Третьим оказался гаплотип A*03-B*35-C*04-DRB1*01-DQB1*05, наиболее

распространенный в финно-угорских популяциях. Четвертый в рейтинге частых гаплотип доноров НМИЦ гематологии A*25-B*18-C*12-DRB1*15-DQB1*06 наиболее распространен у русских по сравнению со всеми европейскими и неевропейскими популяциями, представленными в базе данных Allele Frequency Net. Пятый по частоте гаплотип доноров A*02-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02, наиболее распространенный у татар и в популяции Башкирии. Четвертый и пятый HLA-гаплотипы с высокой частотой встречаются также у поляков и немцев. Шестой частый HLA-гаплотип A*02-B*18-C*07-DRB1*11-DQB1*03 наиболее распространен у жителей Юго-Восточной Европы. Седьмой частый HLA-гаплотип A*02-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06 широко распространен в европейских популяциях [65].

Таблица 1.4 – Частоты пятилокусных HLA-гаплотипов у доноров регистра НМИЦ гематологии, самоопределившихся как русские (n = 1 507). Цветом выделены первые по частоте в наибольшем в мире регистре Be The Match

Ранг гаплотипа (h) у доноров регистра НМИЦ гематологии	HLA-гаплотип	Частота HLA-гаплотипа			
		доноры регистра НМИЦ гематологии, 2n = 3 014	доноры челябинского регистра, 2n = 1 182	польские доноры, 2n = 41 306	немецкие доноры, 2n = 17 808
1	2	3	4	5	6
h1	A*01 B*08 C*07 DRB1*03 DQB1*02	0,0415	0,043	0,0602	0,0583
h2	A*03 B*07 C*07 DRB1*15 DQB1*06	0,0265	0,039	0,0259	0,0384
h3	A*03 B*35 C*04 DRB1*01 DQB1*05	0,0262	0,030	0,0110	0,0154
h4	A*25 B*18 C*12 DRB1*15 DQB1*06	0,0176	0,015	0,0130	0,0047

Продолжение таблицы 1.4

1	2	3	4	5	6
h5	A*02 B*13 C*06 DRB1*07 DQB1*02	0,0163	0,018	0,0161	0,0082
h6	A*02 B*18 C*07 DRB1*11 DQB1*03	0,0153	0,006	0,0063	0,0035
h7	A*02 B*07 C*07 DRB1*15 DQB1*06	0,0139	0,015	0,0142	0,0218
h8	A*23 B*44 C*04 DRB1*07 DQB1*02	0,0096	0,008	0,0094	0,0083
h9	A*30 B*13 C*06 DRB1*07 DQB1*02	0,0096	0,009	0,0089	0,0065
h10	A*25 B*18 C*12 DRB1*04 DQB1*03	0,0086	0,008	0,0068	н. д.
h11	A*24 B*13 C*06 DRB1*07 DQB1*02	0,0083	н. д.	0,0089	0,0028
h12	A*02 B*15 C*03 DRB1*04 DQB1*03	0,0080	0,009	0,0082	0,0129
h13	A*11 B*35 C*04 DRB1*01 DQB1*05	0,0073	0,006	0,0078	0,0042
h14	A*26 B*38 C*12 DRB1*13 DQB1*06	0,0066	0,008	0,0043	0,0026
h15	A*01 B*57 C*06 DRB1*07 DQB1*03	0,0063	0,005	0,0072	0,0090
h16	A*26 B*38 C*12 DRB1*04 DQB1*03	0,0063	0,005	0,0026	н. д.
h17	A*02 B*08 C*07 DRB1*03 DQB1*02	0,0060	н. д.	0,0051	0,0058
h18	A*02 B*41 C*17 DRB1*13 DQB1*03	0,0060	0,013	0,0042	0,0001
h19	A*02 B*38 C*12 DRB1*13 DQB1*06	0,0056	0,007	0,0062	0,0025

Окончание таблицы 1.4

1	2	3	4	5	6
h20	A*02 B*15 C*03 DRB1*13 DQB1*06	0,0053	0,007	0,0046	0,0089
h21	A*02 B*57 C*06 DRB1*07 DQB1*03	0,0053	0,005	0,0084	0,0083
h22	A*24 B*07 C*07 DRB1*15 DQB1*06	0,0053	н. д.	0,0067	0,0074
h23	A*33 B*14 C*08 DRB1*01 DQB1*05	0,0050	0,007	0,0036	0,0043
h24	A*02 B*50 C*06 DRB1*07 DQB1*02	0,0050	0,005	0,0027	0,0027
h25	A*24 B*35 C*04 DRB1*11 DQB1*03	0,0046	н. д.	н. д.	н. д.
h26	A*01 B*13 C*06 DRB1*07 DQB1*02	0,0043	н. д.	0,0026	н. д.
h27	A*02 B*27 C*02 DRB1*01 DQB1*05	0,0043	0,006	н. д.	н. д.
h28	A*02 B*44 C*05 DRB1*04 DQB1*03	0,0043	0,011	0,0073	0,0121
h29	A*02 B*40 C*02 DRB1*11 DQB1*03	0,0040	н. д.	н. д.	н. д.
h30	A*66 B*41 C*17 DRB1*13 DQB1*03	0,0040	н. д.	0,0046	0,0001

Авторы делают вывод о том, что у доноров НМИЦ гематологии преобладали HLA-гаплотипы, типичные для европейских популяций, а также встречались HLA-гаплотипы, отражающие влияние финно-угорских и некоторых тюркоязычных народов Восточной Европы (Рисунок 1.9). Нехарактерными для доноров НМИЦ гематологии были гаплотипы, распространенные в азиатских популяциях. Так частота распространенных у монголов гаплотипов A*01-B*37-C*06-DRB1*10 и A*33-B*58-C*03-DRB1*03 у доноров НМИЦ гематологии

составили соответственно 0,0017 и 0,0020, что на порядок ниже, чем у монголов (0,0200 и 0,0240 соответственно) [65].



Рисунок 1.9 – Филогенетическое дерево, построенное на основании частот групп аллелей генов HLA-A/B/C/DRB1 (частоты групп аллелей гена DQB1 не принимали во внимание из-за его малой полиморфности) доноров НМИЦ гематологии, самоопределившихся как русские, и некоторых российских и зарубежных популяций. По оси абсцисс – генетическая дистанция, по оси ординат – включенные в построение дерева популяции

Продолжением этого исследования Хамагановой Е. Г. с соавторами стало изучение генетической дистанции по группам аллелей HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 между донорами гемопоэтических стволовых клеток регистра НМИЦ гематологии и другими российскими и мировыми популяциями (всего 37, из них 16 европейских, 5 российских), представленными в базе данных allelefrequencies.net. Исследуемая выборка была увеличена до 2 091 самоопределившимися русскими донорами [14].

Распределение генных частот аллельных групп локусов HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 у доноров НМИЦ гематологии – жителей Москвы, самоопределившихся как русские, в целом соответствует таковому у русских, проживающих в других регионах России, а также в популяциях, проживающих на территории Европы. Однако москвичи отличаются от других российских популяций большим разнообразием групп HLA-аллелей. Генетические дистанции, отделяющие москвичей от других русских популяций, а также от поляков и чехов, очень незначительны и гораздо меньше, чем дистанции между москвичами и другими европейскими, и тем более неевропейскими популяциями. Наиболее удаленными по HLA-генам от доноров-москвичей из доноров Российской Федерации оказались доноры-башкиры Челябинской области, доноры-осетины и доноры-тувинцы [14].

Более значительная иммуногенетическая удаленность от москвичей популяций Северо-Западного региона, Башкирии, татар указывает на необходимость привлекать в российские регистры доноров из разных регионов страны, особенно из регионов, отличающихся по этническому составу. Вследствие более значительной генетической удаленности от российских популяций большинства других европейских и тем более неевропейских популяций вероятность найти HLA-совместимого донора для российских больных в отечественном регистре может быть выше при той же численности регистра, чем среди доноров из зарубежного регистра [14].

К 2021 году Хамаганова Е. Г. с соавторами выполнили и опубликовали результаты секвенирования методом NGS генов HLA 1 500 доноров регистра. Гены HLA класса I амплифицировали полностью (определяли 4 поля), гены класса II – от 2-го экзона до 3'UTR (определяли 2–3 поля). Это исследование стало первым, в котором приводятся данные о частотах HLA-аллелей в российской популяции на уровне 4-го поля [64].

При сходных размерах выборок число выявленных аллелей генов HLA класса I у русских (HLA-A – 82, HLA-B – 156, HLA-C – 85) оказалось выше, чем у голландцев (HLA-A – 62, HLA-B – 98, HLA-C – 69), и даже у такой гетерогенной

популяции, как аргентинцы (HLA-A – 110, HLA-B – 142, HLA-C – 78), за исключением гена HLA-A. У американцев европейского происхождения аллели определялись на уровне 3–4-го полей, и число выявленных аллелей у них меньше (HLA-A – 63, HLA-B – 93, HLA-C – 67). Несмотря на значительное аллельное многообразие, большинство выявленных аллелей относилось к частым. Аллельное многообразие генов HLA определялось аллелями, имеющими низкую частоту встречаемости. От 25 % до 32 % HLA-аллелей класса I выявлялись только по одному разу [64].

Средняя частота выявления новых HLA-аллелей в российских популяциях составляет 1 на 450 вновь типизируемых доноров [41]. С 2014 года только лабораторией Кировского научно-исследовательского института гематологии и переливания крови идентифицировано и зарегистрировано 78 новых аллелей: 28 в локусе HLA-A, 24 в локусе HLA-B, 18 в локусе HLA-C, 7 в локусе DRB1 и 1 в локусе DQB1. 33 из 78 аллелей характеризуются заменами в ключевых экзонах. Самой высокой частотой выявления новых аллелей среди всех изученных российских популяций характеризуется популяция Северного Кавказа. Логинова М. А. с соавторами выполнили HLA-типирование локусов A, B, C, DRB1 и DQB1 методом секвенирования в высоком разрешении 2 543 образцов ДНК от потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток, привлеченных в республиках Дагестан и Чечня. Выявлено 15 новых аллелей. Частота выявления новых аллелей составляет 1 на 170 образцов ДНК. Некоторые из новых аллелей были выявлены у нескольких человек, не являющихся родственниками. Аллели A*26:106, B*57:78, A*24:314 обнаружены в двух, пяти и семнадцати случаях соответственно. Это свидетельствует о циркуляции описанных аллелей среди представителей этой популяций [29].

Проведенные исследования показывают актуальность дальнейшего изучения разнообразия HLA-аллелей у представителей различных российских популяций и расширения географии рекрутирования потенциальных доноров КМ и ГСК с охватом всех регионов Российской Федерации.

1.6 Результаты трансплантации от неродственных совместимых доноров национальных регистров и регистров других стран

В 2008 году Petersdorf and Hansen проанализировали результаты трансплантаций костного мозга у 348 пациентов из Северо-Западной Европы от совместимых неродственных доноров в период с 1987 по 2008 год и опубликовали обоснованное предположение о том, что, помимо рутинно определяемых 5 локусов генов HLA, на исход трансплантации влияют другие генетически детерминированные различия иммунных систем донора и реципиента [125].

Furst с соавторами ретроспективно проанализировали 2 646 трансплантаций, выполненных по поводу гематологических злокачественных новообразований в 28 немецких клиниках. Анализ выживаемости показал, что трансплантации, выполненные от международных совместимых по 10 из 10 локусам доноров, имели худший исход по сравнению с трансплантациями от доноров из национального регистра (Рисунок 1.10) [103].

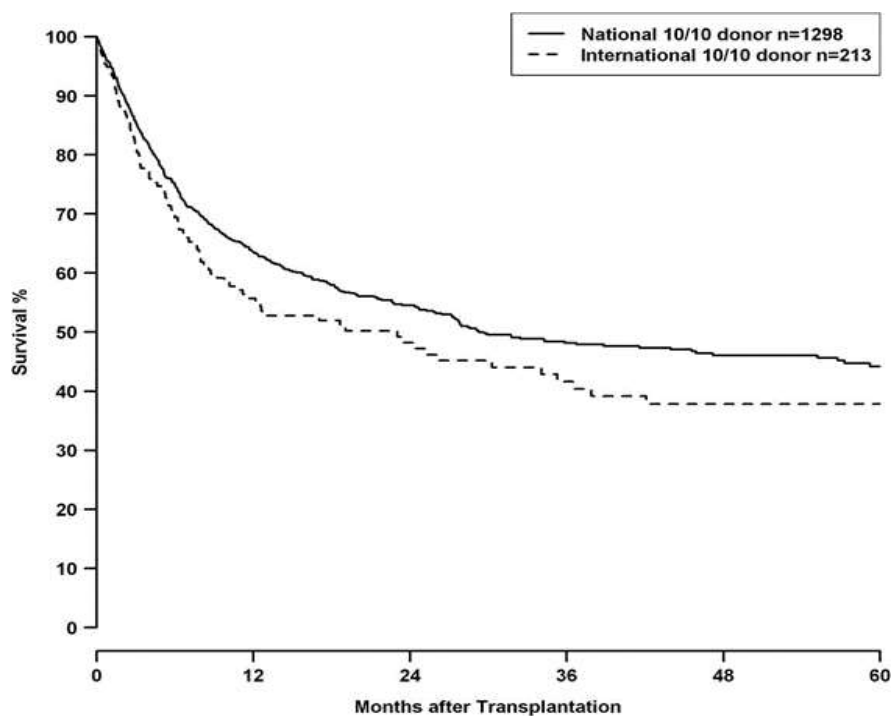


Рисунок 1.10 – Общая выживаемость пациентов в зависимости от происхождения донора: национальный/международный

Группа исследователей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России проанализировали общую 5-летнюю выживаемость больных острыми лейкозами ($n = 116$) в зависимости от происхождения неродственного донора из регистров Российской Федерации или зарубежных регистров. Показатели 5-летней общей выживаемости не имели значимых различий в группах сравнения (Рисунок 1.11) [3, 13, 23, 26, 27, 28, 33, 40, 48, 49, 65, 69].

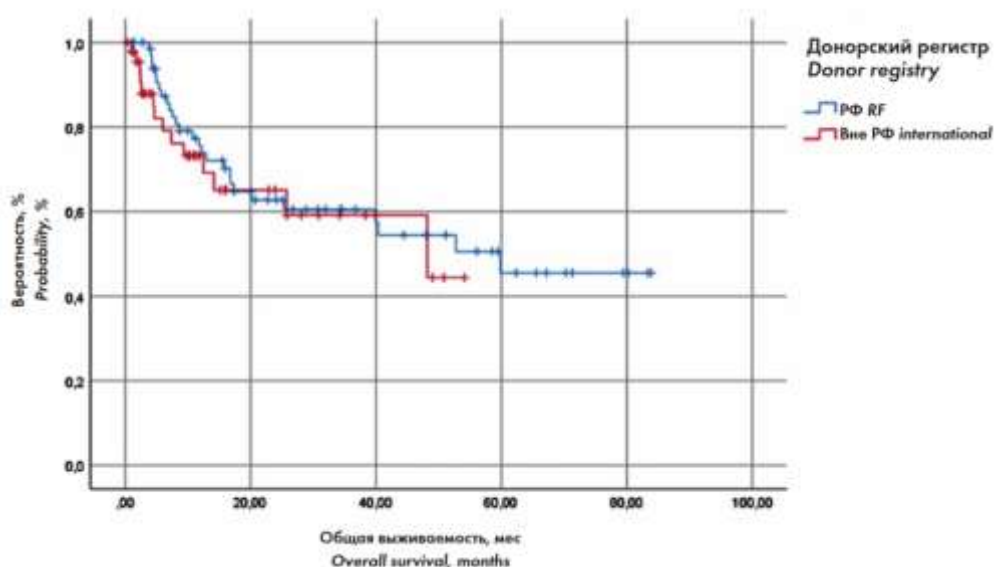


Рисунок 1.11 – Общая выживаемость пациентов в зависимости от происхождения донора: Российская Федерация/международный

Joris et al. показали, что пациенты с редкими для своей популяции HLA-генотипами чаще становятся реципиентами ГСК от доноров из международных регистров и имеют более неблагоприятный прогноз исхода, и напротив, пациенты с частыми HLA-генотипами имеют меньший риск развития реакции «трансплантат против хозяина» II, ниже риск развития рецидива и лучший прогноз [5, 9, 12, 16, 22, 30, 43, 44, 54, 59, 66, 67, 72, 139].

Вероятность нахождения совместимого донора зависит от размера регистра и частоты встречаемости HLA-генотипа реципиента в популяции.

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в 2018 году выполнил инициальный поиск неродственного донора КМ и ГСК в базе BMDS для 107 пациентов. После чего аналогичный поиск был выполнен в международном регистре WMDA для сравнения эффективности регистров. Результаты поиска приведены в таблице 1.5 [13].

Таблица 1.5 – Результаты инициального поиска донора в базе BMDS (n = 107)

Пациенты, которым осуществляли поиск доноров КМ и ГСК База BMDS (размер регистра в 2018 г. 83 812)	Результаты поиска донора в регистре WMDA (World Marrow Donor Association)		
	полностью совместимый донор	частично совместимый донор	донора нет
Пациенты, которым был найден один и более полностью совместимый донор в базе BMDS по 5 локусам HLA в низком разрешении (n = 38, 35,5 %)	n = 36 (95,5 %)	n = 2 (4,5 %)	—
Пациенты, которым был найден один и более частично совместимый донор с 1 расхождением по 5 локусам HLA в базе BMDS в низком разрешении (n = 36; 33,7 %)	n = 18 (50 %)	n = 18 (50 %)	—
Пациенты, которым не был найден донор в базе BMDS (n = 33; 30,8 %)	n = 8 (24,2 %)	n = 12 (36,4 %)	n = 13 (39,4 %)

В базе BMDS полностью совместимый по 5 локусам HLA в низком разрешении донор был найден для 38 (35,5 %) пациентов из 107. В международном регистре WMDA удалось найти полностью совместимых доноров для 62 (57,94 %) пациентов из 107. В том числе полностью совместимый донор был найден для 8 из 33 пациентов, для которых в базе BMDS не был найден ни один донор. Для 13 (12 %) пациентов не удалось найти донора ни в одном из регистров [13].

Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови в 2018 году выполнил инициальный поиск неродственного донора КМ и ГСК

в базе BMDS для 102 пациентов. Полностью совместимый потенциальный неродственный донор был найден для 38 пациентов (37 %), частично совместимых (9 / 10) – для 49 (48 %), для 15 (15 %) – поиск не дал результатов [30].

С января по июнь 2020 года в НМИЦ гематологии выполнили предварительный поиск неродственного донора 49 пациентам. Для 20 пациентов был определен родственный донор. Для остальных 29 пациентов был начат предварительный поиск неродственного донора. Было активировано 122 донора, из которых 56 доноров были отвергнуты до HLA-типирования в высоком разрешении по следующим причинам: 31 донора дотипировали в низком разрешении и получили результат совпадение 8 / 10 и менее; 25 доноров отказались или не были активированы для дальнейшей работы по другим причинам. Из запрошенных 66 образцов крови было получено только 38. В 28 случаях образцы не были собраны по следующим причинам: медицинский отвод – 10, личный отказ – 6, нет связи с донором более 7 дней – 8, карантин по новой коронавирусной инфекции – 4. Из 38 образцов крови было типировано в высоком разрешении 35, так как в 1 образце крови были выявлены маркеры ВГВ, и 2 потенциальных донора более не явились [39].

По результатам типирования в высоком разрешении совместимый донор был определен для 13 пациентов (для 2 пациентов определено по 2 донора). Выполнено 12 донаций костного мозга. Одна донация отложена из-за карантина по новой коронавирусной инфекции COVID 19 [39].

Из 12 пациентов НМИЦ гематологии, которым не удалось найти неродственного донора, 3 выполнена и 3 запланирована гапло-ТГСК. С 5 пациентами утеряна связь и для 1 пациента продолжается поиск неродственного донора [39].

Функциональная зависимость вероятности нахождения донора от размера регистра описывается сигмоидной кривой с незначительным увеличением вероятности в крайних пределах размера регистра и выраженным ростом эффективности регистра в среднем диапазоне. Ширина среднего диапазона размера регистра зависит от генетической гомогенности популяции [132].

Существуют математические модели, рассчитывающие размер регистра для заданной эффективности с учетом полиморфизма генов HLA в популяции. Рассчитанная доля реципиентов жителей Саудовской Аравии, которым будет найден полностью совместимый по 5 локусам HLA в высоком разрешении неродственный донор в национальном регистре размером 1 млн, составляет 53 %. При увеличении регистра в 10 раз, до 10 млн доноров, доля увеличивается до 79 %, в 1,49 раза. При размере регистра 100 млн доноров доля возрастает до 94 %, увеличиваясь в 1,18 раза. Согласно расчетам, дополнительные 9 млн доноров увеличивают эффективность регистра в 1,49 раза, тогда как последующие 90 млн потенциальных доноров оказывают меньший положительный эффект (Рисунок 1.12) [142].

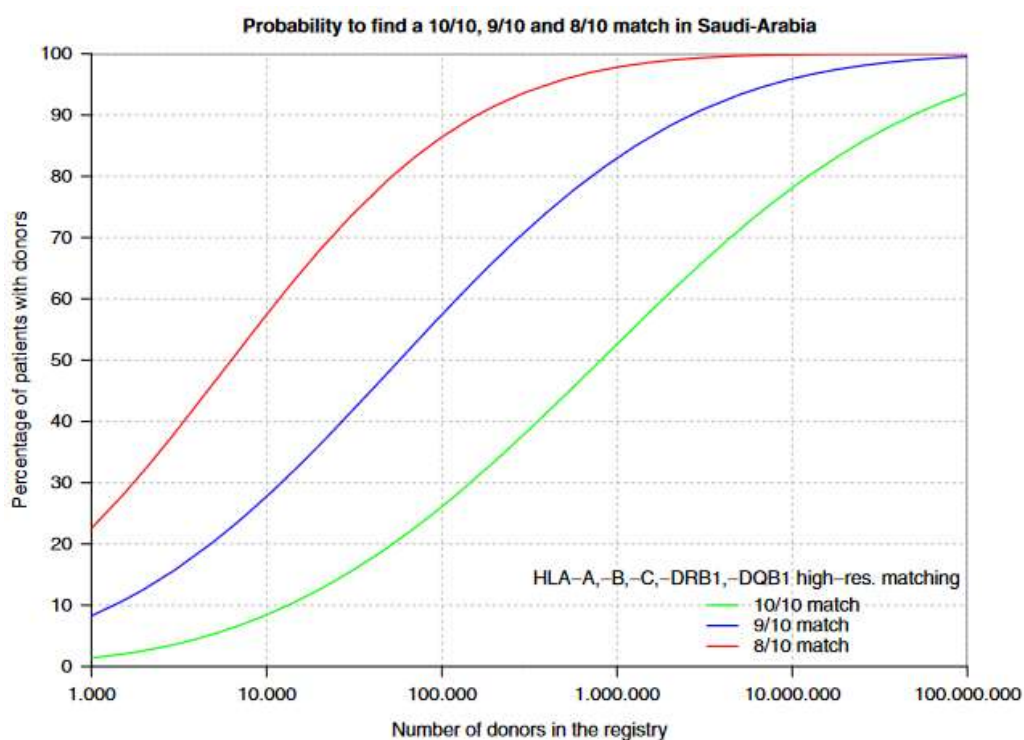


Рисунок 1.12 – Расчетная зависимость вероятности найти донора в зависимости от размера национального регистра для жителя Саудовской Аравии

Следует отметить, что популяция жителей Саудовской Аравии является достаточно генетически гомогенной. Тогда как для жителей Российской

Федерации характерен большой полиморфизм генов HLA, однако данных о результатах HLA типирования различных этнических групп населения Российской Федерации, необходимых для планирования числа и этнического состава регистра доноров КМ и ГСК Российской Федерации, не существует.

1.7 Организация HLA-типирования

Лаборатории HLA-типирования выполняют исследование генов HLA-системы потенциальных доноров и реципиентов ГСК в высоком и низком разрешении.

Лаборатории, выполняющие HLA-типирование, могут участвовать в межлабораторном контроле качества HLA-типирования. В настоящее время в Российской Федерации отсутствует собственный межлабораторный контроль качества HLA-типирования. Лаборатория, проводящая HLA-типирование для алло-ТГСК как пациентов, так и доноров (родственных и неродственных, включая доноров регистров), может заниматься данной деятельностью, если она успешно прошла контроль качества HLA-типирования (не более 1 расхождения), проводимый Европейской федерацией иммуногенетики (EFI, European Federation for Immunogenetics) [11].

Первой в России HLA-лабораторией, получившей аккредитацию EFI в 2010 году и ежегодно подтверждающей свой статус, является Республиканский центр иммунологического типирования тканей ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России. Несколько позднее были аккредитованы типизирующие лаборатории Банка пуповинной крови г. Москвы и Самарского центра клеточных технологий. В 2015 году аккредитацию EFI получила также типизирующая лаборатория ФГБУ РМНПЦ «Росплазма» ФМБА России [46].

Лаборатории HLA-типирования осуществляют медицинскую деятельность с использованием зарегистрированных и разрешенных к применению в Российской Федерации в установленном порядке оборудования и расходных материалов [11].

Запросы на выполнение HLA-типирования направляют регистры, осуществляющие рекрутинг доноров и медицинские учреждения, выполняющие забор и трансплантацию ГСК. Образцы доноров для HLA-типирования поступают в лабораторию под идентификационным номером, присвоенным в регистре КМ и ГСК [11].

Наиболее востребованной в мире технологией, применяемой для HLA-типирования, является NGS, позволяющая автоматизировать, ускорить процесс и первично типировать в высоком разрешении. В Российской Федерации для первичного типирования применяют следующие технологии: SSP, SSO, SBT и NGS [47].

1.8 Организация работ по забору, хранению и транспортировке гемопоэтических стволовых клеток

Заготовка и обработка трансплантата ГСК включают мероприятия по извлечению КМ и ГСК донора и их последующую обработку, направленную на формирование оптимальных функциональных характеристик трансплантата. Этапами заготовки трансплантата являются:

- подготовка донора;
- заготовка трансплантата;
- обработка трансплантата;
- контроль качества трансплантата;
- транспортировка и хранение трансплантата (при разобщении места и времени заготовки трансплантата и инфузии трансплантата).

В Российской Федерации изъятие КМ и ГСК у потенциального донора и его медицинское обследование выполняются медицинскими и иными организациями, осуществляющими соответствующую лицензированную медицинскую деятельность, государственной системы здравоохранения, включенные в перечень соответствующих учреждений здравоохранения [52].

Медицинское обследование потенциального донора включает 2 этапа: 1-й этап направлен на установление степени совместимости пары реципиент – донор по антигенам HLA и выявление абсолютных противопоказаний к донации; 2-й этап – обследование актуального донора, направленное на объективную оценку состояния здоровья донора, выявление относительных противопоказаний к донации, установление приоритетного метода заготовки ГСК.

Медицинское обследование донора на первом этапе проводится, как правило, дистанционно. В рекрутинговой организации донор заполняет анкету, направленную на выявление факторов риска, препятствующих донации, а в трансплантационный центр направляются образцы крови потенциального донора для проведения необходимых лабораторных исследований:

- HLA-типирование в высоком разрешении;
- группа крови по системе АВ0, резус-принадлежность, общий и биохимический анализ крови, уровень гемоглобина крови, ОАМ и т. д.;
- анализ крови на выявление маркеров инфекции: ВИЧ 1/2, ВГВ, ВГС, сифилис (*Treponema pallidum*), цитомегаловирус (*Cytomegalovirus*), опоясывающего лишая (*Varicella-Zoster virus*), вирус Эпштейна – Барр, вирус простого герпеса 1-го и 2-го типа (*Herpes simplex virus 1, 2*) токсоплазма (*Toxoplasma gondii*), Т-лимфотропный вирус человека и др.

На втором этапе медицинского обследования потенциальный донор лично приезжает в центр сбора ГСК, для выполнения исследований, направленных на выявление медицинских противопоказаний у донора к процедуре донации:

- физикальный осмотр и замер жизненно важных показателей: осмотр донора, замер массы тела, температуры, артериального давления, пульса, осмотр кожных покровов, видимых слизистых, пальпация лимфатических узлов;
- инструментальные исследования: флюорография, ЭКГ и др.

Существует ряд утвержденных медицинских абсолютных и относительных противопоказаний для изъятия КМ и ГСК у донора.

Тканевое типирование неродственного донора осуществляется методами высокого разрешения в лабораториях HLA-типирования.

Изъятие костного мозга проводят методом миелоэкспузии, а забор гемопоэтических стволовых клеток периферической крови после введения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора методом аппаратного цитафереза.

Изъятие костного мозга осуществляется в одном из следующих структурных подразделений медицинских организаций:

- отделение (блок) трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток;
- отделение гематологии (гематологии и химиотерапии);
- отделение противоопухолевой лекарственной терапии онкологического диспансера и медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь больным с онкологическими заболеваниями;
- онкологическое отделение хирургических методов лечения онкологического диспансера и медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь больным с онкологическими заболеваниями;
- детское онкологическое отделение;
- отделение аллергологии и иммунологии;
- отделение, оказывающее специализированную медицинскую помощь по профилю «трансфузиология» в стационарных условиях.

Забор гемопоэтических стволовых клеток осуществляется в одном из следующих структурных подразделений медицинских организаций:

- дневной стационар гематологии (гематологии и химиотерапии);
- дневной стационар онкологического диспансера и медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь больным с онкологическими заболеваниями;
- отделение, оказывающее специализированную медицинскую помощь по профилю «трансфузиология» в условиях дневного стационара.

Отделение, выполняющее забор КМ и ГСК, создается как структурное подразделение в медицинской организации, имеющей в своей структуре одно из следующих структурных подразделений:

- отделение гематологии (гематологии и химиотерапии);
- отделение противоопухолевой лекарственной терапии онкологического диспансера и медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь больным с онкологическими заболеваниями;
- онкологическое отделение хирургических методов лечения онкологического диспансера и медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь больным с онкологическими заболеваниями.

Помимо указанных структурных подразделений, в составе медицинской организации должны быть:

- отделение реанимации и интенсивной терапии с палатами реанимации и интенсивной терапии;
- операционный блок для возможности изъятия костного мозга методом миелоэкспузии;
- отделение, оказывающее специализированную медицинскую помощь по профилю «трансфузиология» в условиях дневного стационара или в стационарных условиях.

Отделение, выполняющее забор КМ и ГСК, осуществляет следующие функции:

- участие в оценке состояния здоровья потенциального реципиента для установления необходимости трансплантации КМ и ГСК;
- инициирование поиска потенциального неродственного донора в российских и международных базах данных доноров КМ и ГСК;
- ведение листов ожидания трансплантации КМ и ГСК;
- ведение медицинской информационной системы, содержащей сведения о потенциальных реципиентах и реципиентах, которым выполнена трансплантация КМ и ГСК;

- медицинское обследование доноров КМ и ГСК и их предоперационная подготовка;
- изъятие (забор) и хранение (до 72 часов) КМ и ГСК;
- участие в диспансерном наблюдении за донорами после изъятия у них КМ и ГСК;
- проведение предтрансплантационной подготовки, включая химиотерапию, в том числе высокодозную, перед процедурой трансплантации ГСК;
- проведение трансплантации ГСК, и дальнейшее лечение реципиента;
- представление отчетности в установленном порядке.

Изъятие КМ методом миелоэкспузии выполняется врачами-гематологами, врачами-онкологами, врачами – детскими онкологами, врачами-трансфузиологами, врачами – анестезиологами-реаниматологами в условиях операционной в присутствии врача – анестезиолога-реаниматолога. Перед проведением изъятия КМ проводится осмотр донора врачом – анестезиологом-реаниматологом.

Забор ГСК периферической крови методом аппаратного цитафереза выполняется врачом-трансфузиологом.

Полученные ГСК трансплантируются реципиенту полностью либо частично с криоконсервированием неиспользованного биологического материала для повторной трансплантации. Или осуществляется заготовка и при необходимости криоконсервирование фракций донорских лимфоцитов для обеспечения возможности их последующих инфузий при развитии в посттрансплантационный период осложнений, в том числе инфекционных, а также при возникновении риска рецидива заболевания. Медицинское учреждение, в котором выполнен забор КМ и ГСК, хранит ГСК не более 72 часов. Хранение ГСК осуществляется медицинскими и иными организациями, при наличии соответствующей лицензии на медицинскую деятельность.

Для обеспечения анонимности забор донорского материала и трансплантация выполняются в различных медицинских организациях или разных структурных подразделениях одной медицинской организации [36].

Транспортировку ГСК из медицинской организации, осуществляющей изъятие КМ и ГСК, в медицинскую организацию, осуществляющую трансплантацию, выполняют в соответствии с принятыми стандартами.

Трансплантат ГСК представляет собой взвесь ядросодержащих клеток донора, обогащенных ГСК. Контейнер с трансплантатом маркируется и становится самостоятельной единицей учета. Перед введением трансплантата ГСК реципиенту выполняется контроль качества трансплантата.

Обязательными параметрами трансплантата ГСК, подлежащими контролю и регистрации, являются:

- объем трансплантата;
- концентрация и абсолютное содержание ядросодержащих клеток;
- концентрация и абсолютное содержание CD34+ клеток (фракция, обогащенная ГСК);
- концентрация и абсолютное содержание субпопуляций лейкоцитов (в зависимости от избранного метода обработки трансплантата);
- жизнеспособность CD34+ клеток (фракция, обогащенная ГСК).

КМ и ГСК обладают некоторыми преимуществами и недостатками в сравнении друг с другом, тем не менее абсолютное большинство донаций происходит методом аппаратного цитафереза периферической крови [75].

Перед процедурой цитафереза ГСК проводится мобилизация ГСК в периферическую кровь с целью увеличения их количества. Инъекции мобилизирующих препаратов выполняет медицинский персонал в трансплантационном центре или центре бора ГСК. Процедуру забора КМ или ГСК у донора оплачивает государство. Изъятие КМ у донора осуществляется в стационарных условиях, а забор ГСК в условиях дневного стационара или стационарных условиях. В некоторых странах, например Канаде, Польше, Германии, практикуется самостоятельное хранение донором полного курса мобилизирующего препарата и его инъекции по предписанному протоколу [81, 100, 143].

В мировой практике донация ГСК, как правило, выполняется в центрах афереза амбулаторно [8, 19, 20, 46, 50, 54, 60, 112].

Основные статьи расходов по получению трансплантата ГСК связаны с рекрутированием доноров, включая первичное HLA-типирование, обследованием нескольких доноров на этапе подбора совместимого донора, забором донорского материала, возмещением расходов донора (дорога к месту донации и обратно, проживание, возмещением потери заработка), страхованием донора, профессиональной ответственности регистра доноров ГСК и центра забора ГСК, а также административными расходами [6].

Взаимодействие с потенциальным донором после того, как он был определен в регистре потенциальных доноров КМ и ГСК как совместимый с реципиентом в низком разрешении, называют активацией донора.

Расходы донора, связанные с донацией, и транспортировку трансплантата в трансплантационный центр компенсирует пациент или благотворительные фонды. Стоимость активации в российских регистрах варьирует от 200 до 500 тыс. руб. [36].

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1 Доноры и пациенты

В исследование включены данные о донорах крови, объемах заготовленной крови и ее компонентов в 82 субъектах Российской Федерации, данные о донорах крови и клиническом использовании крови и ее компонентов НМИЦ гематологии в период с 2016 по 2020 годы, информация об HLA-типированных в период с 2015 г. по 2021 г. донорах костного мозга НМИЦ гематологии, данные пациентов НМИЦ гематологии, которым планировалось выполнение ТКМ и ТГСК и с этой целью выполнялось HLA-типирование в период с 2019 г. по 2021 г.

2.1.1 Доноры на территории Российской Федерации

Оценка показателей донорства крови на территории Российской Федерации выполнена на основании сводных данных по работе станций и отделений переливания крови в 82 субъектах. Данные, проанализированные за период с 2016 по 2020 годы, позволяют определить долю безвозмездных доноров, а также долю доноров, зарегистрированных впервые. Исключая впервые зарегистрированных доноров, получено число повторных доноров в каждый год из анализируемого периода. Выделив три исследуемые группы (все доноры, впервые зарегистрированные и повторные доноры) оценены следующие показатели: число медицинских отводов, в том числе ассоциированных с инфекциями (сифилисом, ВГВ и ВГС, ВИЧ). Проведен анализ данных по России в целом и по отдельным субъектам Российской Федерации. Представленные данные позволяют определить количество доноров крови в пересчете на численность и плотность населения в отдельных субъектах Российской Федерации и оценить донорский потенциал на основании количества осуществленных донаций в расчете на одного донора, а также распределения сдаваемых донорами компонентов крови (цельной крови,

тромбоцитов, плазмы) на протяжении 5 лет и доли заготовленных компонентов крови, передаваемых для клинического использования.

2.1.2 Доноры крови из отделения переливания крови в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Оценка донорства в НМИЦ гематологии выполнена за 5 лет (2016–2020 годы) на основании анализа перечня впервые зарегистрированных в этот период 10 639 доноров, с указанием даты регистрации в отделении переливания крови (ОПК) НМИЦ гематологии, даты рождения, пола и даты вступления в регистр доноров костного мозга НМИЦ гематологии. Проведен анализ данных по осуществленным донациям, число которых за 5 лет составило 66 561. Проанализировано:

- число донаций, осуществленное донорами, зарегистрированными до и после 2016 года;
- донацию каких компонентов доноры осуществляли;
- данные о клиническом использовании заготовленных компонентов крови;
- результаты медицинского обследования, в том числе лабораторного исследования образцов крови донора, осуществляемого при каждой донации.

Объединив данные по числу доноров и осуществленных за указанный период донаций, определено число доноров, которые:

- осуществляют донации один или более раз;
- число донаций, которые каждый из доноров осуществил в каждый год анализируемого периода;
- число доноров, получивших звание Почетного донора России;
- число и наименование компонентов крови, которые были заготовлены в каждый год анализируемого периода.

Оценено, сколько из регистрируемых доноров осуществляли донации, а сколько получили медицинский отвод на этапе медицинского обследования,

в том числе в связи с выявлением маркеров гемотрансмиссивных инфекций (ВГВ, ВГС, ВИЧ, сифилис).

Доноры крови, регистрируемые в ОПК НМИЦ гематологии, принимали участие в анкетировании, призванном получить информацию об осведомленности доноров крови и процедуре донации КМ или ГСК, а также их готовности вступить в регистр и стать донором КМ и ГСК. В период с декабря 2016 года по январь 2017 года в анкетировании приняли участие 200 доноров крови, а в период с ноября по декабрь 2021 года еще 146 доноров крови. Повторное анкетирование проводилось для сравнительной оценки изменения осведомленности доноров крови о донорстве КМ и ГСК. Анкетирование включало в себя 17 вопросов с одним или несколькими вариантами ответов.

2.1.3 Пациенты, которым планировалось выполнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Потребность в ТКМ и ТГСК оценивалась на основании анализа данных о 530 пациентах, которым проводилось лечение или медицинское консультирование в НМИЦ гематологии в период с 2019 г. по 2021 г., определившее наличие показаний к выполнению трансплантации. Проанализированы данные о диагнозе, HLA-генотипе, результатах подбора пары донор – реципиент, запросах на подбор доноров, направленных в локальные регистры доноров костного мозга Российской Федерации, а в случае неэффективных запросов на подбор доноров проводился анализ причин.

Для 334 пациентов из 530 был выполнен предварительный поиск доноров в базе BMDS, а для 217 из них были отправлены запросы на подбор доноров в локальные регистры доноров костного мозга.

2.1.4 Доноры регистра доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Анализ регистра доноров костного мозга НМИЦ гематологии проводился на основании данных о 13 327 добровольцах, давших информированное согласие на вступление в регистр у которых осуществлялось взятие проб крови для HLA-типирования. В исследование включены данные о донорах крови, привлеченных в НМИЦ гематологии, а также в Первом МГМУ им. И. М. Сеченова и в 11 субъектах Российской Федерации с которыми были подписаны соглашения о сотрудничестве. Проанализированы данные HLA-типирования 13 327 доноров, получены частоты встречаемости различных аллелей локусов генов HLA, данные были сопоставлены с территорией, на которой проживает донор.

2.1.5 Данные для математического моделирования

Подбор доноров в модельных регистрах осуществляли для 530 пациентов и 13 968 уникальных гаплотипов из выборки пациентов и доноров НМИЦ гематологии. Модельные регистры формировались на основании частоты встречаемости гаплотипов:

- всех доноров регистра доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НМИЦ гематологии (РГ);
- только доноров крови, вступивших в РГ;
- доноров РГ, зарегистрировавшихся в НМИЦ гематологии, за исключением доноров, привлеченных в рекрутинговых организациях-партнерах;
- выборки 23 595 доноров из Польши (6 082 гаплотипов) [126];
- выборки 4 335 доноров из Испании (1 352 гаплотипов) [133];
- выборки 5 266 доноров из Китая (1 648 гаплотипов) [105];
- выборки 3 078 доноров из Японии (788 гаплотипов) [113].

2.2 Лабораторные методы

Иммунохимическое тестирование образцов крови доноров проводили методом ИХЛА на приборе Architect с помощью наборов реагентов HIV Ag/Ab Combo, HBsAg Qual II, anti-HCV, anti-HBc II, производства фирмы «Abbott». Диагностику антител к *Treponema pallidum* осуществляли комплексом серологических реакций: методом ИФА на приборе «Лазурит» и используя быстрый реакиновый тест (RPR) с ручной постановкой реакции и визуальным учетом результатов. ИФА-диагностику специфических антител к *Treponema pallidum* осуществляли, используя наборы реагентов производства фирмы ЗАО «Вектор-Бест» – РекомбиБест антипаллидум-суммарные антитела (комплект 3/авто) и «Ниармедик» – Люис RPR тест.

Скрининговое исследование на наличие нуклеиновых кислот ВИЧ, ВГС и ВГВ образцов плазмы доноров проводили в пулах из 6 проб с помощью автоматических анализаторов Cobas Ampliprep и Cobas Taqman («Roche») с использованием мультиплексного дискриминационного теста Cobas TaqScreen MPX Test, version 2.0.; или индивидуально с помощью автоматического анализатора «Panther» («Grifols») с использованием мультиплексного теста Procleix Ultrio Elite Assay.

HLA-генотипирование в низком разрешении осуществлялось методом SSO на платформе Luminex 200 (USA) с использованием реактивов Immucor (USA). HLA-генотипирование в высоком разрешении осуществлялось методом NGS на платформе MiSeq (Illumina, USA) с использованием реактивов One Lambda.

2.3 Статистический анализ

Перед выполнением сравнения осуществлялась проверка распределения данных на нормальность. В случае нормального распределения использовались следующие статистические критерии: парный и непарный Т-критерий Стьюдента, одномерный анализ вариации для связанных и несвязанных выборок. В случае

распределения отличного от нормального были использованы тесты Манна – Уитни, Вилкоксона (для сравнения двух непарных и парных выборок), тесты Крускалла – Уоллиса и Фридмана для сравнения более чем двух непарных или парных выборок. Сравнение частот выполнялось с помощью критерия χ^2 .

Оценку динамики выполняли с помощью линейной регрессии. Связь признаков оценивались в случае нормальных распределений с помощью корреляции Пирсона, или в случае ненормально распределенных данных корреляции Спирмана. Сравнение динамики изменения оставшегося числа «активных» доноров от времени в зависимости от года регистрации на ОПК НМИЦ гематологии осуществляли с помощью логранк теста.

При применении всех критериев значимой принимали вероятность $p < 0,05$.

Для построения графиков использовали MS Excel, GraphPad Prism 6.01, пакет gplots в R 4.0.5, библиотек matplotlib и seaborn в Python 3.9.1. Предварительная обработка первичных данных выполнялась с помощью MS Excel и библиотек pandas и numpy в Python 3.9.1. Статистическая обработка выполнялась в GraphPad Prism 6.01. Моделирование подбора доноров было выполнено с помощью Python 3.9.1. Оценка частот встречаемости различных аллелей и HLA-гаплотипов (EM-алгоритм) осуществляли с помощью Arlequin 3.5.2.2.

2.4 Математическое моделирование

2.4.1 Моделирование наполнения регистра доноров костного мозга

Для получения теоретического распределения времени от регистрации до последней донации крови была использована зависимость числа «активных» доноров крови от времени пребывания «активным донором» (Рисунок 2.1). В связи с ограниченностью периода наблюдения возникает необходимость аппроксимации данных на более отдаленные сроки. Уравнение нелинейной регрессии было построено в GraphPad Prism, а аппроксимирующей функцией

выбрана «one phase decay» – функция с экспоненциальной зависимостью параметров с возможностью выбора плато. Плато было выбрано таким образом, чтобы пересечение с осью Y совпадало с числом доноров, которые были зарегистрированы на ОПК НМИЦ гематологии, но осуществили только одну донацию. При дальнейшем моделировании все значения y при $x < 0$ принимались равными 0, а максимальное значение y составляло 2 165, что соответствовало общему числу доноров, зарегистрированных в 2016 году.

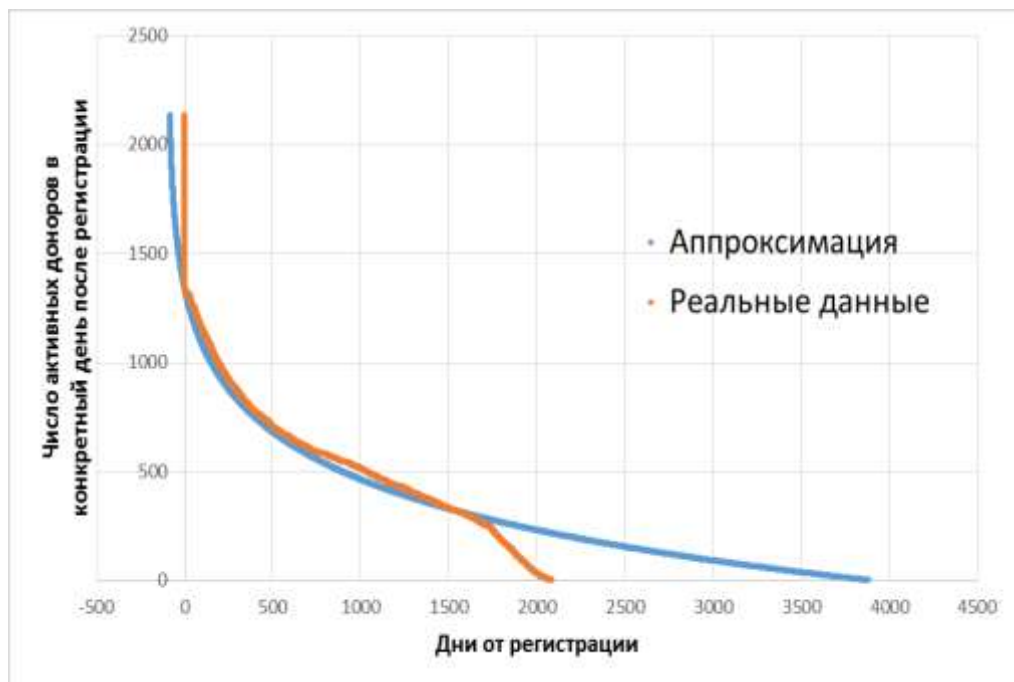


Рисунок 2.1 – Зависимость числа «активных» в определенный день доноров от числа дней от регистрации на ОПК НМИЦ гематологии. Оранжевый – реальные данные, синий – аппроксимированные

На основании такой функции распределения данных было осуществлено моделирование наполнения регистра доноров костного мозга.

2.4.2 Моделирование регистров доноров костного мозга на основании частот встречаемости различных гаплотипов

Для формирования модельных регистров использовались списки, содержащие частоты гаплотипов, определенные с помощью EM алгоритма в ПО Arlequine. Создавая две случайные выборки из этого списка с учетом частот встречаемости, и объединяя два гаплотипа в генотип, формировались 100 модельных регистров (MP) заданного размера.

Далее для рассматриваемой выборки пациентов для каждого из них выполнялось соотнесение его аллельных групп с аллельными группами генотипов из MP. Подсчитывалось число полных или частичных совпадений гаплотипов. Более подробно процесс будет описан в разделе 3.5, посвященном моделированию.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Доноры крови ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Анализ числа регистрируемых каждый год в ОПК НМИЦ гематологии доноров, частоты осуществления донаций и вероятности вступления в РГ призван ответить на вопросы о том, с какой скоростью удавалось бы пополнять Федеральный регистр доноров КМ и ГСК путем привлечения в него доноров крови.

3.1.1 Анализ характеристик всей совокупности доноров крови, зарегистрированных в Отделении переливания крови ФГБУ «НМИЦ гематологии»

При анализе данных о донорах крови НМИЦ гематологии в первую очередь была проведена оценка доноров, впервые зарегистрированных в ОПК НМИЦ гематологии за период с 2016 года по 2020 год. Всего за 5 лет было зарегистрировано 10 639 доноров. Медиана возраста доноров крови составила 28 лет. При делении на возрастные группы было выявлено, что самой многочисленной за 5 лет группой впервые привлеченных доноров были лица в возрасте от 21 до 30 лет (44 % от всех зарегистрированных за период доноров). Данные приведены в Таблице 3.1.

На протяжении исследования число впервые зарегистрированных доноров последовательно снижалось. Если в 2016 году было привлечено 2 993 донора крови, то в 2020 году – 1 665 (на 45 % меньше). Все донации крови и ее компонентов в НМИЦ гематологии осуществляются на безвозмездной основе. Снижение числа впервые зарегистрированных доноров объясняется проведением мероприятий, направленных на увеличение числа повторных донаций от ранее зарегистрированных доноров.

Аналогичные тенденции отмечались при анализе показателей донорства крови в Российской Федерации, однако в меньшей степени снизились показатели впервые привлеченных доноров в 2020 году (23,7 %) по сравнению с 2016 годом

(28,4 %) – на 4,7 %. Показатели безвозмездного донорства крови по состоянию на 2020 год составили 97,6 %.

Таблица 3.1 – Число доноров НМИЦ гематологии, впервые зарегистрированных за период с 2016 года по 2020 год

Доноры		2016–2020	2016	2017	2018	2019	2020
Всего (М/Ж):		10 639 (5 783/4 856)	2 993 (1 617/1 376)	2 440 (1 310/1 130)	1 904 (1 042/862)	1 637 (934/703)	1 665 (880/785)
Возраст	Медиана (минимум– максимум):	28 (15–89)	27 (16–88)	27 (15–89)	28 (18–84)	28 (18–63)	30 (18–82)
	< 20	1 833 (17,2 %)	611 (20,4 %)	441 (18,1 %)	339 (17,8 %)	269 (16,4 %)	168 (10,1 %)
	21–30	4 679 (44 %)	1 295 (43,3 %)	1 124 (46,2 %)	857 (45 %)	731 (44,7 %)	672 (40,3 %)
	31–40	2769 (26 %)	698 (23,3 %)	547 (22,5 %)	502 (26,3 %)	448 (27,4 %)	574 (34,5 %)
	41–50	957 (9 %)	261 (8,7 %)	214 (8,8 %)	149 (7,8 %)	140 (8,6 %)	193 (11,6 %)
	> 50	401 (3,8 %)	125 (4,2 %)	109 (4,5 %)	59 (3,1 %)	49 (3 %)	59 (3,5 %)

Медиана возраста регистрируемых доноров за время наблюдения достоверно выросла на 3 года с 27 до 30 лет ($p < 0,0001$). Изменилось и распределение доноров по возрастам, за 5 лет достоверно уменьшилась доля доноров в возрасте 20 лет и младше – в 2016 году их было 20,4 %, а в 2020 году – 10,1 % ($p < 0,0001$). Число доноров в возрасте 31–40 лет, напротив, существенно увеличилось и в 2020 году составило 34,5 %. Соотношение мужчин и женщин среди впервые регистрируемых доноров не изменялось за время наблюдения. Доля доноров мужского пола составляла от 52,8 % до 57 %.

Мероприятия по отбору впервые пришедших в ОПК доноров, проводимые на этапе медицинского осмотра до донации, объясняют выявленный факт,

из 10 639 «первичных» доноров крови 2 890 не осуществили донацию (27,2 %). Достоверных отличий среди возможных причин отводов доноров до донации за 5 лет обнаружено не было (Таблица 3.2). Показатель общего числа доноров, отведенных на этапе до первой донации, помимо выявления показаний для медицинского отвода донора, может объясняться отводом первичных доноров в целях соблюдения принципов бережливого производства и полным удовлетворением потребностей клиники имеющимся числом повторных доноров крови. Выявление доли отведенных по организационным основаниям доноров затруднено, поскольку избежание перепроизводства не является основанием для медицинского отвода, соответственно не указывается в медицинской документации.

Таблица 3.2 – Число доноров, осуществивших донацию и отведенных от донаций

Зарегистрированные доноры	Сдали кровь/компоненты		Не сдали	
	количество, М/Ж	медиана возраста (минимум–максимум)	количество, М/Ж	медиана возраста (минимум–максимум)
Всего	7 748 (72,8 %), 4 259/3 489	27 (18–67)	2 890 (27,2 %), 1 526/1 364	29 (15–89)
2016	2 165 (72,4 %), 1 239/926	26 (18–63)	827 (27,6 %), 379/448	30 (16–88)
2017	1 790 (73,4 %), 970/820	27 (18–61)	650 (26,6 %), 340/310	29 (15–89)
2018	1 406 (73,8 %), 773/633	28 (18–59)	498 (26,2 %), 269/229	28 (18–84)
2019	1 169 (71,4 %), 665/504	28 (18–60)	468 (28,6 %), 269/199	28 (18–63)
2020	1 218 (73,2 %), 612/606	30 (18–67)	447 (26,8 %), 269/178	31 (18–63)

Распределение по гендерному признаку среди доноров, осуществивших хотя бы одну донацию и отведенных до первой донации, достоверно отличается. Среди осуществивших донацию доноров достоверно больше мужчин: 55 % против 52,8 % ($p = 0,048$). Анализ пола доноров по годам показал (Таблица 3.2), что в 2016 году не осуществили донацию достоверно больше женщин (54,1 % против 42,8 %, $p < 0,0001$), а в 2020, напротив, мужчин (60,2 % против 50,2 %, $p = 0,0003$).

Доноры, обратившиеся в ОПК и не отобранные для донации крови или ее компонентов, были достоверно старше – медиана их возраста составляла 29 лет, против доноров, осуществивших донацию – 27 лет ($p < 0,0001$). Анализируя отличия между возрастом доноров, осуществивших и не осуществивших донацию, в разные годы достоверных отличий не было получено. В 2018 году и 2019 году ($p > 0,05$), медианы возрастов доноров отобранных и отведенных от донации до ее осуществления были равны и составляли 28 лет. Общее распределение доноров, зарегистрированных в ОПК и осуществивших хотя бы одну донацию по возрасту за 5 лет приведено на рисунке 3.1 А.

Из распределений, представленных на рисунках 3.1 Б и В видно, как изменился возраст регистрируемых и осуществивших хотя бы одну донацию доноров за 5 лет: число доноров в возрасте до 20 лет снизилось, а относительное число доноров в возрасте 30–32 лет существенно возросло.

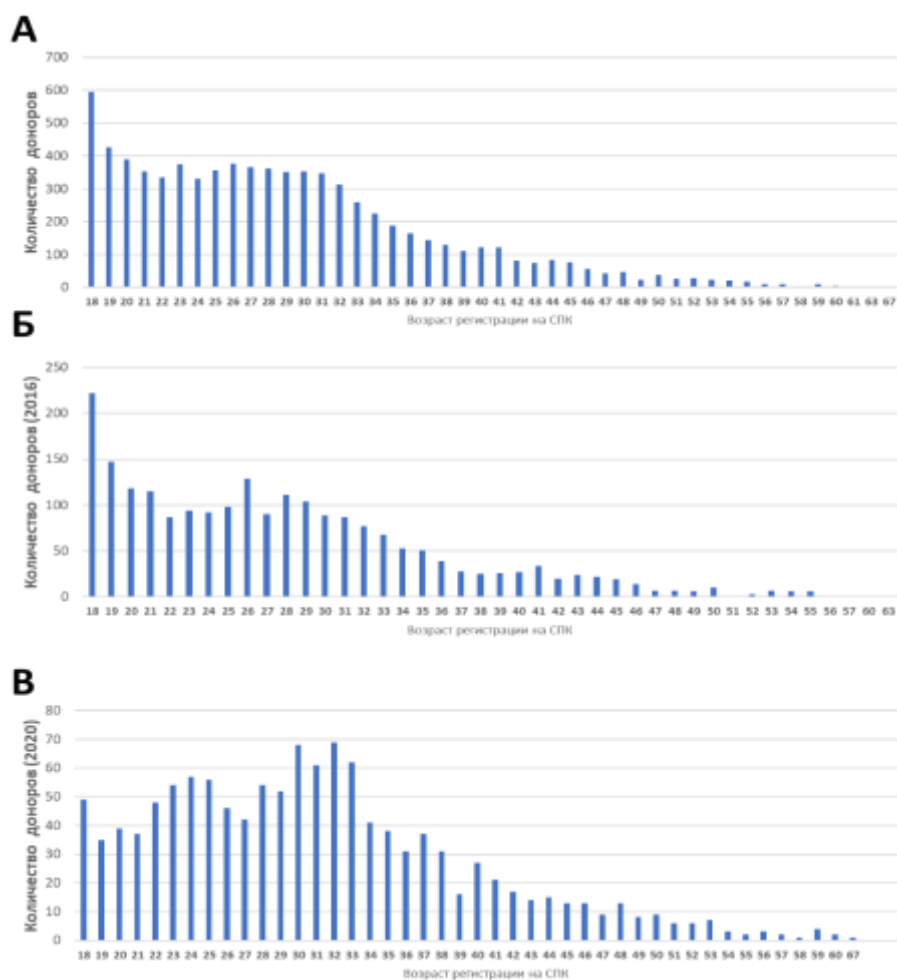


Рисунок 3.1 – Распределение впервые зарегистрированных доноров крови в ОПК НМИЦ гематологии по возрасту. А – доноры, зарегистрированные за 5 лет наблюдения. Б – доноры, зарегистрированные в 2016 г., В – доноры, зарегистрированные в 2020 г.

Из 2 890 доноров, не осуществивших донацию, медицинские отводы были зарегистрированы у 1 763 доноров (61 %). Всего было зарегистрировано 1 980 медицинских отводов (в отдельных случаях отводы продлевались, например, при анемии). Абсолютных отводов среди этих доноров было зарегистрировано 64, а относительных – 1 916. Наиболее распространенной причиной, послужившей поводом для абсолютного отвода, была бронхиальная астма, а отводов, ассоциированных с инфекционными заболеваниями (сифилисом и вирусными гепатитами) в анамнезе было 8 (12,5 %). Основные причины относительных отводов представлены в Таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Наиболее распространенные причины относительных отводов среди впервые зарегистрированных доноров

Причина отвода	Количество и доля от всех отводов, соотношение мужчин и женщин	Год				
		2016	2017	2018	2019	2020
Нарушение режима питания	628 (33,9 %), 388/240	108 (25,5 %)	106 (28,1 %)	155 (37,8 %)	126 (37,7 %)	133 (43,2 %)
Анемия	305 (16,5%), 48/257	74 (17,5 %)	64 (17 %)	75 (18,3 %)	50 (15 %)	42 (13,6 %)
Тромбоцитопения	222 (12 %), 150/72	23 (5,4 %)	68 (18 %)	59 (14,4 %)	41 (12,3 %)	31 (10,1 %)
Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) менее чем в 2 раза	183 (9,9 %), 147/36	46 (10,9 %)	36 (9,5 %)	37 (9 %)	35 (10,5 %)	29 (9,4 %)
Повышение или увеличение активности (АЛТ) в 2 и более раза	107 (5,8 %), 90/17	23 (5,4 %)	15 (4 %)	24 (5,9 %)	16 (4,8 %)	29 (9,4 %)
Лейкоцитоз	103 (5,6 %), 57/46	16 (3,8 %)	18 (4,8 %)	16 (3,9 %)	32 (9,6 %)	21 (6,8 %)
Прием алкоголя	72 (3,9%), 62/10	17 (4 %)	22 (5,8 %)	15 (3,7 %)	6 (1,8 %)	12 (3,9 %)
Изменения лейкоцитарной формулы	42 (2,3%), 22/20	32 (7,6 %)	1 (0,3 %)	3 (0,7 %)	5 (1,5 %)	1 (0,3 %)
Дефицит массы тела	21 (1,1 %), 1/20	7 (1,7 %)	6 (1,6 %)	3 (0,7 %)	4 (1,2 %)	1 (0,3 %)
Снижение гемоглобина крови	18 (1 %), 3/15	13 (3,1%)	0 (0 %)	2 (0,5 %)	1 (0,3 %)	2 (0,6 %)

Наиболее частой причиной медицинских отводов доноров на этапе медицинского обследования до донации является нарушение режима питания, что может быть следствием недостаточной информированности населения о процедурах донации крови, при этом отмечена тенденция к увеличению доли таких отводов за время наблюдения. Второй по частоте причиной отвода доноров

до донации было повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), в 2020 году доля зарегистрированных доноров, отведенных от донации из-за значительного повышения АЛТ, была на 75 % выше, чем в 2016 году. При этом наиболее частые причины медицинских отводов доноров от донации на этапе предварительного медицинского обследования не изменились за 5 лет наблюдения. Достоверно отличалось соотношение полов среди лиц отведенных от донаций: среди получивших отводы из-за нарушения питания, тромбоцитопении, повышения активности АЛТ (менее и более, чем в 2 раза) и по причине приема алкоголя преобладали доноры-мужчины (61,8 %, 67,6 %, 80,3 %, 84 %, 86 %, $p < 0,0001$), а отводы по причине анемии, дефицита массы тела и снижению гемоглобина чаще регистрировались среди доноров-женщин (84,2 %, 95 %, 83,3 %, соответственно, $p < 0,0001$).

Для оценки приверженности доноров донациям было проанализировано общее число донаций за период с 2016 года по 2020 год, осуществленное донорами, ранее и впервые зарегистрированными за это время. Всего этими донорами за 5 лет было осуществлено 36 125 донаций (54,3 % от всех донаций в ОПК НМИЦ гематологии). Данные приведены в таблице 3.4. Каждый год оценивали число донаций, осуществленных донорами, привлеченными в период с 2016 года по 2020 год. Общее количество донаций существенно не менялось за 5 лет наблюдения и составляло от 12 984 до 13 437 донаций в год.

Таблица 3.4 – Число донаций осуществленных за период с 2016 г. по 2020 г.

Донации	всего	2016	2017	2018	2019	2020
Всего донаций от всех зарегистрированных доноров	66 561	13 317	13 623	12 984	13 437	13 200
Всего донаций от доноров, зарегистрированных в период с 2016 г. по 2020 г.	36 125	4 193 (31,5 %)	6 833 (50,2 %)	7 529 (58 %)	8 540 (63,6 %)	9 030 (68,4 %)
Донаций от доноров, впервые зарегистрированных в текущем году	—	4 193 (31,5 %)	3 530 (25,9 %)	2 755 (21,2 %)	2 408 (17,9 %)	2 397 (18,2 %)

В 2016 году 68,5 % донаций было осуществлено повторными донорами, а в 2020 году этот показатель составил уже 81,8 %. При этом в 2020 году среди этих 81,8 % донаций вклад доноров, зарегистрированных в период с 2016 года по 2019 год, составил 61,4 %. Данные представлены в Таблице 3.4 и на рисунке 3.2.

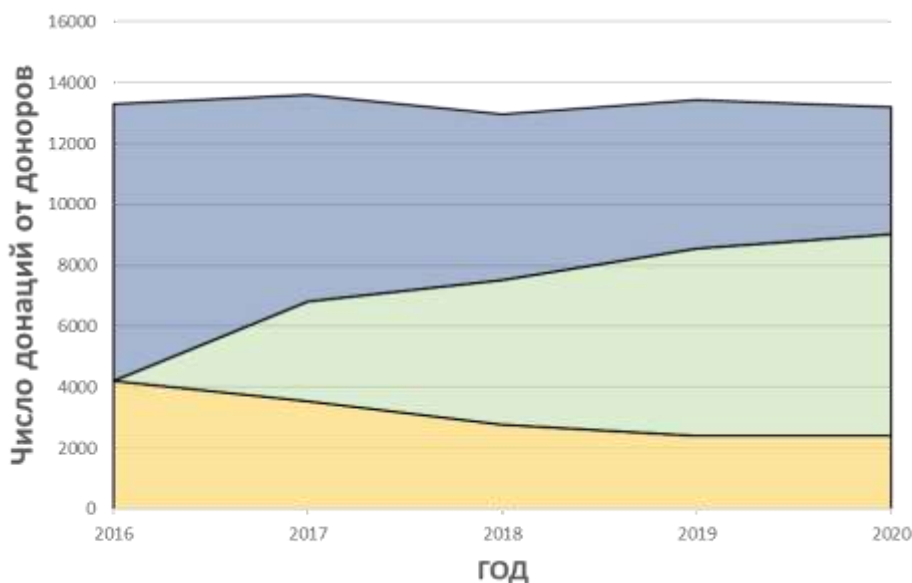


Рисунок 3.2 – Число донаций. Синим выделена область с общим числом донаций за указанный год, зеленым – число донаций от доноров, зарегистрированных за период с 2016 г. по 2020 г., желтым – число донаций доноров, зарегистрированных в указанный год

Описанная динамика является показателем эффективности рекрутирования доноров. Приоритетным направлением при этом является мотивация ранее зарегистрированных доноров к повторным донациям, так как в этой группе вероятность выявления маркеров гемотрансмиссивных инфекций достоверно ниже.

Далее было определено, сколько из впервые зарегистрированных доноров становятся повторными и как долго повторные доноры продолжают сдавать кровь и ее компоненты. За 5 лет доноры, впервые зарегистрированные в 2016 году, осуществили 12 838 донаций. Сравнение числа донаций, осуществленных каждым донором показало, что в среднем мужчины осуществили достоверно больше

донаций ($p = 0,0009$). Среди доноров, зарегистрированных в 2016 году одну донацию в ОПК НМИЦ гематологии совершили 882 донора (40,7 % от впервые зарегистрированных в 2016 году доноров, осуществивших донацию), а 10 и более донаций за 5 лет совершили 397 доноров (18,3 % от всех зарегистрированных доноров). Соотношение мужчин и женщин, среди доноров, осуществивших одну или несколько донаций за 5 лет, не отличалось ($p = 0,23$). Медиана числа донаций среди повторных (> 1 донации) доноров составила 5, а максимальное число донаций за 5 лет – 65. Распределение числа донаций среди доноров, зарегистрированных в 2016 году, представлено на рисунке 3.3.



Рисунок 3.3 – Распределение числа донаций за 5 лет от доноров, впервые зарегистрированных в ОПК НМИЦ гематологии в 2016 г.

Число впервые зарегистрированных в 2016 году доноров, осуществивших более одной донации в 2016 году, и в последующие годы не сдававших кровь и ее компоненты в ОПК НМИЦ гематологии, составило 251. За время дальнейшего наблюдения отмечено выбывание ранее зарегистрированных повторных доноров, так из 1 285 повторных доноров, впервые зарегистрированных и осуществивших более одной донации в 2016 году, в 2017 году и в последующих годах наблюдения

продолжили сдавать кровь и ее компоненты в ОПК НМИЦ гематологии 1 034 донора (80,5 %). В 2018 году это число уменьшилось на 363 донора (35,1 %), в 2019 году – на 160 доноров (23,8 %), в 2020 году – на 149 доноров (29 %). Данные приведены в Таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Уменьшение числа повторных доноров, впервые зарегистрированных и осуществлявших донации в период наблюдения с 2016 года по 2020 год

Год	Всего новых доноров	Сдали 1 раз, м/ж	Повторные доноры с донациями за период			
			2017–2020	2018–2020	2019–2020	2020
2016	2 165	882, 491/391	1 034	671	511	362
2017	1 790	717, 388/329	—	847	584	397
2018	1 406	559, 297/262	—	—	699	436
2019	1 169	512, 277/235	—	—	—	476

Таким образом к 2020 году из 2 165 впервые зарегистрированных и осуществивших более одной донации в 2016 году доноров в 2020 году продолжили сдавать кровь и ее компоненты в ОПК НМИЦ гематологии 362 донора (218 мужчин и 144 женщин), что составляет 16,7 % от всех доноров, сдававших кровь и ее компоненты в 2020 году и 28,2 % от всех доноров, сдавших кровь или компоненты более одного раза в 2020 году. Динамика изменения количества повторных доноров отражена на рисунке 3.4. Соотношение мужчин и женщин, сдававших кровь в 2016 году и продолжавших осуществлять донации в 2020 году не отличалось ($p = 0,3$).

Донорами, впервые зарегистрированными в 2017 году за 4 года, было осуществлено 9 862 донаций крови и ее компонентов. Среди 1 790 зарегистрированных в 2017 году доноров один раз сдали кровь 717 (40 %),

а более 10 донаций осуществили 319 доноров (17,7 %). Соотношение мужчин и женщин, осуществивших одну, или более одной донации, не отличалось ($p = 0,96$). Медиана количества донаций от доноров, сдавших кровь и ее компоненты более одного раза, составила 5. Доноров, сдавших кровь несколько раз в 2017 году, среди зарегистрированных в этот период и не осуществивших ни одной донации за последующие годы было 228 (21,2 %). За время последующего наблюдения число доноров, впервые зарегистрированных и осуществивших повторные донации в 2017 году, продолжающих сдавать кровь и ее компоненты в ОПК НМИЦ гематологии постепенно уменьшалось, уменьшение числа таких доноров в 2019 году составило 263 донора (на 31 %), по результатам наблюдения в 2020 году на 187 доноров (на 32 %). Доля мужчин и женщин, продолживших сдавать кровь в 2020 году, не отличалась от изначально привлеченных ($p = 0,52$).

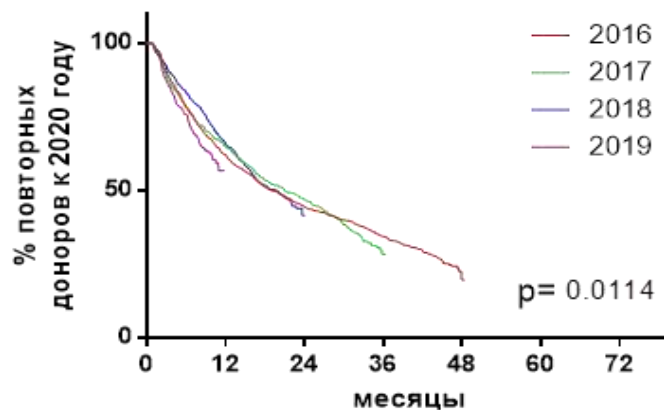


Рисунок 3.4 – Динамика изменения доли повторных доноров, впервые зарегистрированных и продолжающих осуществлять донации за время наблюдения с 2016 г. по 2020 г.

Доноры, зарегистрированные в 2018 году, за 3 года осуществили 6 881 донацию. Среди этих 1 406 доноров 559 доноров сдали кровь 1 раз (39 %). Среди оставшихся 848 доноров более 10 донаций осуществили 219 доноров (15,6 %). Медиана количества донаций среди доноров, сдавших кровь более одного раза за 3 года, составила 5 донаций. Повторных доноров, сдававших кровь

только в 2018 году, но не осуществлявших донации в 2019 году и 2020 году, было 149 (17,6 %), а доноров, не сдававших кровь в 2020 году, – 263 (37,6 %). Таким образом из 1 407 впервые зарегистрированных и осуществивших повторные донации в 2018 году, в 2020 году продолжили сдавать кровь и ее компоненты 436 доноров (31 % от изначального количества и 51,4 % от доноров, сдавших кровь более одного раза в 2020 г.). Соотношение мужчин и женщин, зарегистрированных в 2018 году, не отличалось от соотношения тех из них, кто продолжал сдавать кровь и в 2020 году ($p = 0,52$).

Впервые зарегистрированные и осуществившие повторные донации в ОПК НМИЦ гематологии доноры в 2019 году за 2 года наблюдения осуществили 4 143 донации. Среднее число донаций, осуществленных мужчинами было достоверно выше ($p = 0,0013$). Число впервые зарегистрированных доноров в 2019 году составило 1 169, а доноров, сдавших кровь или компоненты лишь один раз – 512 (43,7 %). Доноров, сдавших кровь более 10 раз, было 104–15,8 % от 658 доноров, сдавших кровь более одного раза за 2 года. Медиана количества донаций среди этой группы доноров составила 4. Доноров, осуществивших две и более донаций в 2019 году, но не сдававших кровь и ее компоненты в 2020 году, было 182 (27,6 %). В 2020 году из 1 170 доноров, впервые зарегистрированных в 2019 году, кровь и ее компоненты продолжили сдавать 476 доноров, что составляет 40,7 % от всех зарегистрированных за период 2020 года доноров и 72,3 % от доноров с двумя и более донациями в 2020 году (см. Таблицу 3.5). Доля мужчин и женщин, продолживших сдавать кровь в 2020 году, не отличалась от изначально привлеченных ($p = 0,38$).

На принятие решения о прекращении донаций крови и ее компонентов повторными донорами, осуществляющими донации на безвозмездной основе, могут оказывать влияние ряд медицинских и социальных факторов, среди которых клинические проявления ранее протекающего латентно дефицита железа, сложности венозного доступа в результате повторных донаций и, как следствие, нежелательные реакции в месте повторных венепункций, миграция, в том числе в пределах города Москвы, осуществление донаций, необходимых для получения

нагрудного знака «Почетный донор России». Выявлено, что в 2019 году число впервые зарегистрированных и осуществивших повторные донации в течении года доноров снижалось быстрее, по сравнению с предыдущими годами ($p = 0,011$) (см. Рисунок 3.4). Медиана количества продолжающих осуществлять донации повторных доноров, зарегистрированных в 2016 году, была достигнута через 18,9 месяцев, в 2017 году – через 21 месяц, а в 2018 году – через 19,5 месяцев. Полученные данные говорят о том, что в среднем, через 19,8 месяцев половина повторных доноров перестает осуществлять донации. Из полученных данных можно сделать вывод о целесообразности информирования и привлечения повторного донора крови в регистр доноров костного мозга после 2-й донации, в течение первого года после первичной регистрации в качестве донора крови.

Для доноров крови, зарегистрированных в 2016 году, была выполнена оценка того, как число осуществленных донаций влияет на вероятность остаться донором на протяжении 5 лет. Доноры, продолжающие сдавать кровь более 5 лет, вероятно, являются более предпочтительными кандидатами для вступления в регистр доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток (далее – регистр КМ и ГСК, регистр доноров костного мозга), поэтому раннее их выявление является приоритетной задачей. ROC анализ показал, что если донор совершил более 8 донаций, то он с большей вероятностью останется донором на протяжении 5 лет ($p < 0,0001$, $AUC = 0,8$). Среди 1 284 доноров, зарегистрированных в 2016 году и осуществивших более 1 донации, 361 донор сдавал кровь и в 2020 году. Из них 8 и более донаций до 2020 года осуществили 248 доноров (68,7 %). Среди доноров, не осуществлявших донации в 2020 году более 8 донаций ранее осуществили только 167 доноров (18,1 %). Большинство доноров осуществляет более 8 донаций лишь через 2 года. Важным является раннее выявление наиболее приверженных донациям доноров. Для этого оценивалось число донаций, осуществленное донором в течение года после регистрации. С помощью ROC анализа было определено, что если донор осуществляет 4 и более донации в течение первого года после регистрации,

то с большей вероятностью он останется донором крови и на протяжении 5 лет ($p < 0,0001$, $AUC = 0,78$). Из всех доноров, совершивших 4 и более донаций в течение первого года после регистрации в ОПК НМИЦ гематологии 62,7 % остаются донорами и далее, при этом 80,7 % доноров, совершивших менее 4 донаций в течение первого года, через 5 лет уже не осуществляют донации.

Для доноров КМ и ГСК значимо важным параметром является возраст, поэтому следующей задачей была оценка возраста доноров крови, осуществивших несколько донаций. Не было обнаружено достоверных отличий в возрасте зарегистрированных в ОПК НМИЦ гематологии в 2016 году доноров, осуществивших только одну или, наоборот, несколько донаций ($p = 0,38$). Также не отличался возраст доноров, сделавших одну или несколько донаций, но только в 2016 году и далее не осуществлявших донации ($p = 0,48$). Среди 2 165 доноров, зарегистрированных в 2016 году, к 2020 году продолжили осуществлять донации 362 донора, медиана их возраста была достоверно выше, чем 882 доноров, сдавших кровь 1 раз (29 лет против 27, $p = 0,0006$), или 251 донора, сдававших кровь несколько раз, но только в 2016 году (29 лет против 26, $p = 0,0007$). Данные представлены на рисунке 3.5.

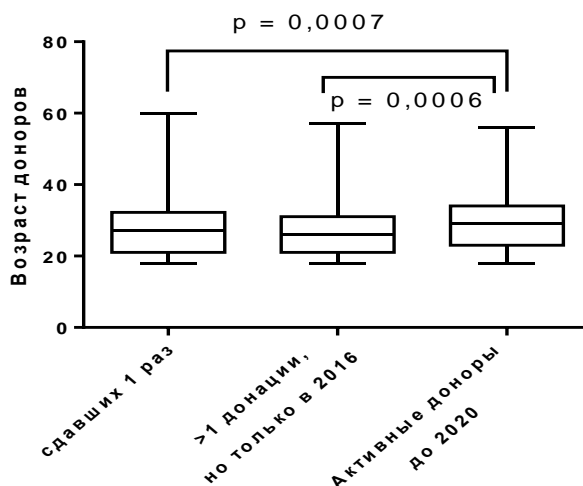


Рисунок 3.5 – Сравнение возраста доноров, зарегистрированных в 2016 году, осуществивших донацию один раз, несколько раз, но только в 2016 году, и продолживших сдавать кровь до 2020 года включительно

Аналогичная тенденция наблюдается и в последующие годы (Таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Возраст доноров, сдавших кровь 1 раз, сдававших кровь только в год регистрации, сдававших кровь и ее компоненты до 2020 года

Год регистрации	Медиана возраста, в котором зарегистрировались на ОПК			p
	доноры, сдавшие кровь 1 раз	доноры, сдавшие кровь > 1 раза, но только в год регистрации	активные доноры до 2020 года	
2016	27	26	29	< 0,01
2017	27	27	29	< 0,0001
2018	28	25	30	< 0,01
2019	27	27	29	< 0,001

Полученные данные свидетельствуют о том, что доноры крови, зарегистрировавшиеся в более позднем возрасте, являются более стабильной группой, реже прекращающей осуществлять донации крови и ее компонентов.

3.1.2 Анализ характеристик доноров крови, вступивших в регистр доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток

Далее было проанализировано число доноров крови, зарегистрированных в ОПК НМИЦ гематологии с 2016 года по 2020 год, вступивших в регистр донором КМ и ГСК. Из 7 748 впервые зарегистрированных и осуществивших хотя бы одну донацию за период с 2016 г. по 2020 г. доноров, в регистр КМ и ГСК вступили 1 067 человек (13,8 %). Данные приведены в таблице 3.7. За 5 лет доля доноров крови, привлеченных в регистр КМ и ГСК, составляла от 11 % до 15 %. Медиана возраста доноров, вступающих в регистр КМ и ГСК в 2020 году, превышала показатели 2016, 2017 и 2018 годов ($p < 0,05$) и составляла 30 лет. Сравнение числа донаций, осуществленных до вступления в регистр доноров костного мозга, выявило, что по сравнению с донорами, зарегистрированными в 2018 и 2020 годах, доноры, зарегистрированные в 2016 году, сдали кровь достоверно большее число раз ($p < 0,01$). В отличие от всех доноров, сдававших кровь, среди доноров, вступивших в регистр КМ и ГСК, преобладают женщины (57,6 % против 45 %, $p < 0,0001$). Только в 2019 году не выявлено отличий между соотношением мужчин и женщин, среди доноров, вступивших в регистр КМ и ГСК и впервые зарегистрированных доноров в ОПК НМИЦ гематологии (Таблица 3.7).

Таблица 3.7 – Показатели доноров крови, вступивших в регистр КМ. Донации учитываются до октября 2021 года

Доноры:	Всего	Год регистрации доноров				
		2016	2017	2018	2019	2020
1	2	3	4	5	6	7
Зарегистрировано доноров	10 639	2 994	2 442	1 906	1 639	1 667
Доноров, с хотя бы одной донацией	7 748	2 165	1 790	1 406	1 169	1 218
Вступили в регистр КМ и ГСК	1 067	303	270	210	129	148
Количество мужчин/женщин, вступивших в регистр КМ и ГСК	452/615	134/169	105/172	92/118	68/61	53/95

Продолжение таблицы 3.7

1	2	3	4	5	6	7
Медиана возраста вступления в регистр КМ и ГСК	28	27	28	28	30	30
Медиана времени до вступления в регистр КМ и ГСК, дней	88	123	99	52	65	86
Медиана количества донаций до вступления в регистр КМ и ГСК	2	3	2	2	2	2
Медиана количества донаций после вступления в регистр КМ и ГСК	5	6	6	6	5	3

Среди доноров крови, вступивших в регистр КМ и ГСК, можно выделить 3 группы, основываясь на количестве донаций: доноры осуществившие первую донацию после вступления в регистр КМ и ГСК, доноры, не осуществлявшие донации после вступления в регистр КМ и ГСК, и доноры, осуществлявшие донации и до, и после вступления в регистр КМ и ГСК. Первая группа составляет 14 % от всех зарегистрированных за 5 лет на ОПК доноров, включенных в регистр КМ и ГСК, вторая группа – 21,5 %, а третья группа – 64,4 %. Доля доноров в первой группе за 5 лет выросла с 12,2 % до 18,8 %, что, вероятно, объясняется увеличением информированности населения о потребности в формировании регистра доноров КМ и ГСК. Большое количество (21,6 %) доноров из второй группы может быть объяснено медицинскими отводами доноров по различным причинам. Высокая доля доноров этой группы в 2020 году может быть объяснена тем, что не все успевшие совершить одну или несколько донаций доноры успели сдать кровь после включения в регистр КМ и ГСК (Таблица 3.8). В каждой из групп большинство доноров, вступивших в регистр КМ и ГСК были женщины, однако в группах 1 и 2 преобладание женщин было более выражено (68,7 % против 62,6 % против 53,6 % в группах 1, 2 и 3 соответственно, $p < 0,007$).

Таблица 3.8 – Группы доноров, вступивших в регистр доноров костного мозга и генопоэтических стволовых клеток и ГСК, с различным числом донаций крови

Число:	Всего	Год регистрации доноров				
		2016	2017	2018	2019	2020
Сдали кровь после вступления в регистр КМ (группа 1)	150 (14,1 %)	37 (12,2 %)	39 (14 %)	27 (12,8 %)	19 (14,6 %)	28 (18,8 %)
Перестали сдавать кровь после вступления в регистр (группа 2)	230 (21,6 %)	53 (17,5 %)	55 (19,8%)	66 (31,3 %)	21 (16,2 %)	35 (23,5 %)
Сдавали кровь и до, и после вступления в регистр (группа 3)	687 (64,4 %)	213 (70,3 %)	183 (65,8 %)	117 (55,5 %)	89 (68,5 %)	85 (57 %)
Мужчин/женщин (группа 1)	47/103	11/26	9/30	7/20	8/11	12/16
Мужчин/женщин (группа 2)	86/144	15/38	22/33	33/33	9/12	7/28
Мужчин/женщин (группа 3)	319/368	108/105	74/109	52/65	51/38	34/51
Медиана донаций после вступления в регистр (группа 1)	2	2	3	2	2	1
Медиана донаций до вступления в регистр (группа 2)	1	1	1	1	1	1
Медиана донаций до вступления в регистр (группа 3)	3	4	3	2	2	3
Медиана донаций после вступления в регистр (группа 3)	6	7	7	7	5	4
Медиана месяцев до вступления в регистр КМ (группа 2)	1,0	0,3	0,4	1,0	0,6	3,5
Медиана месяцев до вступления в регистр КМ (группа 3)	4,9	8,9	5,8	4,0	4,5	3,8

Медиана числа донаций в группе 1 (после вступления в регистр) и в группе 2 (до вступления в регистр КМ и ГСК) не изменилась достоверно за 5 лет. В группе 3 медиана числа донаций до вступления в регистр КМ и ГСК в 2016 году была достоверно выше, по сравнению с 2018 годом ($p < 0,01$), 2019 годом ($p < 0,05$) и 2020 годом ($p < 0,05$). Медиана числа донаций после вступления в регистр доноров КМ и ГСК в группе 3 была достоверно ниже в 2020 году

($p < 0,05$), что объясняется недостаточным временем наблюдения и распространением новой коронавирусной инфекции COVID-19. Отличий по возрасту между группами 2 и 3 не было обнаружено ($p = 0,3$). Достоверно отличалась медиана времени от первичной регистрации донора в ОПК до вступления в регистр доноров КМ и ГСК между группами 2 и 3 ($p < 0,0001$), для доноров зарегистрированных в 2016, 2017, 2018 и 2019 годах. В группе 3 доноры вступали в регистр доноров КМ и ГСК достоверно позже. Отличий в 2020 году не было получено из-за того, что некоторые из доноров в группе 2 еще не успели сдать кровь повторно после вступления в регистр доноров КМ и ГСК (Таблица 3.8).

Доноры, продолжившие сдавать кровь и ее компоненты после вступления в регистр КМ и ГСК, являются предпочтительными потенциальными донорами КМ и ГСК, поскольку их приверженность донациям крови позволяет получать актуальные контактные данные, информацию о результатах текущего медицинского обследования. Для определения количества донаций, после которого повторного донора крови оптимально рекрутировать в регистр КМ и ГСК, был выполнен ROC анализ для группы 2 и 3 и количества донаций до вступления в регистр доноров костного мозга. Основываясь на данных за 2016 год было отмечено, что оптимальным числом донаций, после которого донор дает согласие на вступление в регистр КМ и ГСК, продолжая после этого сдавать кровь и ее компоненты, является 4 ($p < 0,0001$, $AUC = 0,74$). Доноров, осуществивших 4 и более донаций до вступления в регистр КМ и ГСК и продолживших сдавать кровь, 54,9 % в сравнении с донорами, прекратившими донации после вступления в регистр КМ и ГСК, 81,1 % из которых сдали кровь до вступления в регистр доноров КМ и ГСК менее 4 раз.

Из полученных данных можно сделать вывод, что целевой группой для формирования регистра КМ и ГСК из числа доноров крови является группа доноров, осуществивших 4 и более донации за первый год после первичной регистрации или осуществивших 8 донаций. Медиана возраста, в котором такие доноры регистрируются в службе крови, составляет 29–30 лет.

3.1.3 Оценка числа осуществленных донаций, использования заготовленных компонентов крови и отводов среди доноров крови

За 5 лет с 2016 по 2020 годы было осуществлено 65 561 донаций крови и ее компонентов. Вклад в общее число донаций от доноров, зарегистрированных в период с 2016 по 2020 год, изображен на рисунке 3.6. Из представленных данных видно, что число впервые рекрутированных за год доноров снижается, и в 2019, и в 2020 годах доля донаций от впервые зарегистрированных доноров была существенно меньше, в сравнении с 2016 и 2017 годами. Эти данные дополнительно указывают на эффективность мероприятий, направленных на увеличение числа донаций от повторных доноров.

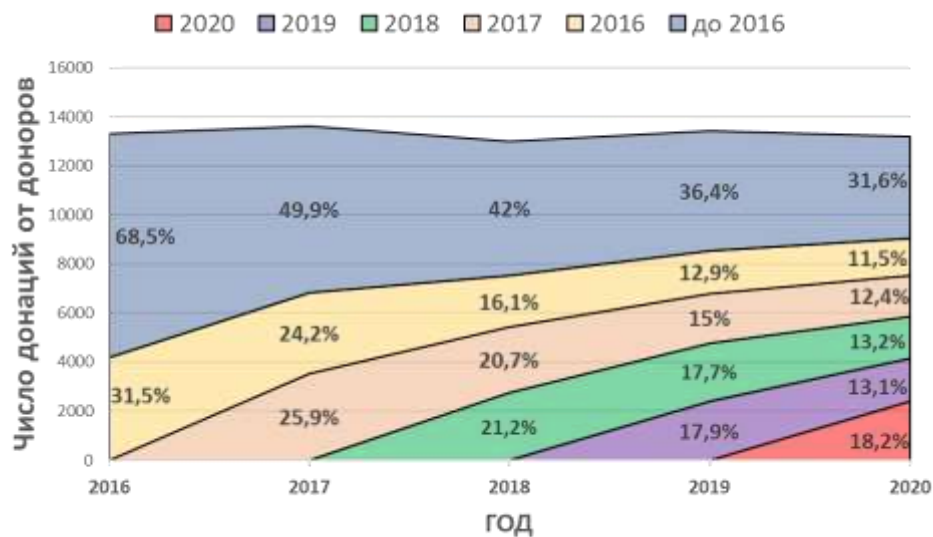


Рисунок 3.6 – Общее число донаций от доноров, зарегистрированных до 2016 г. и в каждый год за период с 2016 г. по 2020 г.

Соотношение мужчин и женщин среди доноров, осуществлявших донации с 2016 г по 2019 г, составляло 2 : 1, в 2019 г. это соотношение сместилось в сторону увеличения числа донаций от доноров-женщин (с 33 % до 38,6 %, $p < 0,0001$). Данные представлены в таблице 3.9.

Таблица 3.9 – Общее число донаций от всех доноров за период с 2016 г. по 2020 г.

Показатель	Всего	2016	2017	2018	2019	2020
Донаций всего	6 6561	13 317	13 623	12 984	13 437	13 200
Кровь	32 109	5 836	6 395	6 594	6 958	6 326
Тромбоциты	24 592	4 876	5 307	5 081	4 803	4 525
Плазма	9 781	2 613	1 921	1 313	1 674	2 260

В соответствии с Федеральным законом № 125-ФЗ почётным донором РФ может стать донор, осуществивший безвозмездную донацию цельной крови 40 и более раз, или плазмы крови 60 и более раз, или цельной крови 25 и более раз и плазмы крови в общем количестве 40 или цельной крови менее 25 раз и плазмы крови в общем количестве 60. Донация тромбоцитов приравнивается к донации цельной крови. Среди доноров, сдававших кровь на ОПК НМИЦ гематологии за 5 лет, доноров, удовлетворяющих этим условиям, было 128 человек (1,2 %), при этом 85 человек (66 %) из них были зарегистрированы в ОПК НМИЦ гематологии до 2016 года, а соотношение мужчин и женщин среди них составляло 3 : 1. Среди этих доноров в регистр КМ и ГСК вступили 62 (48,4 %).

Всего за 5 лет с 2016 г. по 2020 г. в ОПК НМИЦ гематологии осуществили донацию 10 747 доноров. Среди них медицинские отводы по любым причинам в течение 5 лет с 2016 по 2020 годы были у 3 341 (31 %) донора. На протяжении 5 лет в группе доноров, осуществлявших донации, в ОПК НМИЦ гематологии было зарегистрировано 5 423 медицинских отвода (от 1 до 14 отводов у одного донора). Относительных отводов было зарегистрировано 4 933 (91 %), среди них медицинских отводов на этапе предварительного медицинского обследования было зарегистрировано 3 895 (79%). Основные 10 причин (на их долю приходится 95,4 % всех относительных отводов) относительных отводов доноров на этапе предварительного медицинского обследования до донации представлены в Таблице 3.10. Наиболее частыми причинами отвода от донорства были анемия (преобладают женщины, 67 %, $p < 0,0001$) и нарушение режима питания (преобладают мужчины, 70,1 %, $p < 0,0001$). Распределение отводов по полу

аналогично представленному ранее для доноров, впервые обратившихся в ОПК НМИЦ гематологии и не осуществлявших донации.

Таблица 3.10 – Причина относительных отводов от донорства до донации у доноров ОПК НМИЦ гематологии

Причина отвода	Всего	Возраст (мин–макс)	Мужчины	Мужчины возраст	Женщины	Женщины возраст
Анемия	1 272 (32,7 %)	32 (18–69)	420	35 (19–69)	852	31 (18–62)
Нарушение режима питания	1 192 (30,6 %)	31 (18–60)	836	31 (18–58)	356	31 (18–60)
Тромбоцитопения	354 (9,1 %)	33 (18–64)	273	32 (18–64)	81	34 (20–61)
Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) менее чем в 2 раза	314 (8,1 %)	32 (18–60)	278	32 (18–60)	36	38 (21–54)
Повышение или увеличение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в 2 и более раза	237 (6,1 %)	33 (18–63)	207	33 (18–63)	30	34 (20–50)
Лейкоцитоз	142 (3,6 %)	33 (18–57)	87	35 (18–52)	55	30 (19–57)
Снижение гемоглобина крови	66 (1,7%)	31 (18–51)	14	36 (20–51)	52	29 (18–50)
Прием алкоголя	63 (1,6 %)	34 (18–60)	56	35 (21–60)	7	29 (18–44)
Изменения лейкоцитарной формулы	51 (1,3 %)	33 (19–53)	26	33 (19–53)	25	32 (22–53)

Абсолютные отводы, ассоциированные с гемотрансмиссивными инфекциями, были зарегистрированы у 390 доноров. Число доноров с выявленными маркерами ВИЧ-инфекции, ВГВ и ВГС и сифилиса представлено в Таблице 3.11. Среди них 339 доноров, зарегистрированных в период с 2016 по 2020 годы (86,9 %).

Таблица 3.11 – Число выявленных маркеров гемотрансмиссивных инфекций среди доноров, осуществивших донацию за период с 2016 по 2020 годы

Показатель	Сифилис	ВГВ (а-НВс)	ВГС	ВИЧ
Всего	22	329 (308)	41	13
2016–2020	21	299 (280)	31	9

Всего за период с 2016 по 2020 годы доноры ($n = 3\,044$), зарегистрированные в ОПК НМИЦ гематологии до 2016 года, совершили 30 441 донацию. Маркеры гемотрансмиссивных инфекций за период с 2016 года по 2020 год были выявлены у 51 из них (1,7 %). Среди них аНВс-антитела выявлены у 28, НВsAg – у 2, маркеры гепатита С – у 10, а сифилиса – у 1. До момента отвода эти доноры успели осуществить 171 донацию (максимум 36, медиана 1).

В 2016 году было зарегистрировано 2 165 доноров, у 116 из которых были медицинские отводы по причине выявления маркеров инфекций в течение 5 лет (5,3 %). Эти доноры осуществили 162 донации за 5 лет, максимум 13 донаций. 102 из 116 доноров осуществили только одну донацию, то есть были отведены в качестве впервые зарегистрированных доноров, а оставшиеся 14 доноров являлись повторными донорами (0,65 % от количества зарегистрированных доноров в 2016 году). Среди 1 790 доноров, зарегистрированных в 2017 году, маркеры инфекций были выявлены у 82 (4,5 %) доноров, осуществивших 94 донации. Повторных доноров из них было 5 (0,3 %). В 2018 году были зарегистрировано 1 406 доноров, среди которых за 5 лет с 2016 года по 2020 год маркеры инфекций были выявлены у 60 доноров (4,3 %), среди которых лишь 1 сдавал кровь более одного раза (0,08 %). В 2019 и 2020 годах отводы из-за выявления маркеров инфекций получили 45 и 36 доноров из 1 169 (3,8 %) и 1 218 (3 %), соответственно. Все эти случаи выявления маркеров инфекций обнаружили на этапе первой донации крови.

Данные по количеству отведенных доноров из-за выявления маркеров инфекций среди впервые зарегистрированных и повторных доноров приведены в таблице 3.12.

Среди впервые зарегистрированных доноров НМИЦ гематологии абсолютных отводов по причине выявления маркеров инфекций было статистически значимо больше по сравнению с повторными донорами крови и ее компонентов: 96 и 35 в 2016 году, 71 и 17 в 2017 году, 61 и 13 в 2018 году, 48 и 6 в 2019 году, 41 и 2 в 2020 году ($p < 0,01$). Среди повторных доноров число выявляемых инфекций достоверно снижается, за 5 лет доля таких случаев уменьшилась с 1,43 % до 0,07 % в 2020 году ($p < 0,0001$).

Таблица 3.12 – Число отводов доноров в результате выявления маркеров инфекций среди впервые зарегистрированных и повторных доноров НМИЦ гематологии

Годы	2016		2017		2018		2019		2020	
	перв.	повт.	перв.	повт.	перв.	повт.	перв.	повт.	перв.	повт.
Категория донора										
Число доноров	2 165	2 445	1 790	2 718	1 406	2 760	1 169	2 868	1 218	2 720
Причина отвода										
ВИЧ	2	4	2	1	2	0	0	0	0	1
РНК ВИЧ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
HBsAg	8	0	3	0	1	0	1	0	1	0
aHBe	71	25*	58	13*	51	10*	42	4 (3*)	38	1*
ДНК ВГВ	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
aBГC	10	0	4	1	4	2	2	1	1	0
РНК ВГC	0	3	0	1	0	0	0	1	0	0
Сифилис	5	2	4	1	3	1	3	0	1	0
Всего	96	35	71	17	61	13	48	6	41	2
Примечание: * – донор обследован на данный маркер впервые.										

Сравнивая число впервые зарегистрированных доноров ОПК НМИЦ гематологии, получивших отвод из-за выявления маркеров инфекций, с данными статистической формы 39 по Российской Федерации можно отметить, что доля таких случаев в НМИЦ гематологии выше средней по России (в 2016 году 4,4 % против 2,8 %, в 2020 – 3,4 % против 2,0 %, $p < 0,0001$). Также достоверно выше

число отводов первичных доноров по сравнению с совокупностью московских СПК (в 2020 году 3,4 % против 1,8 %, $p < 0,0001$). Основной вклад в эти отличия вносят отводы из-за выявления аНВс. По данным за 2016 год в НМИЦ гематологии из-за гепатита С от донаций были отведены 10 первичных доноров (0,46 %), тогда как доля таких отводов по стране составляла 1,25%, а по Москве – 1,05 %, что значимо больше ($p < 0,009$). По данным за 2016 год соотношение числа отводов первичных доноров из-за ВИЧ в НМИЦ гематологии и в Москве не выявило достоверных отличий из-за малого числа положительных случаев (0,09 % против 0,19 %, $p = 0,3$), но соотношение с данными по России выявило, что в ОПК НМИЦ гематологии таких доноров регистрируется достоверно меньше ($p = 0,0046$). Отводов из-за сифилиса в 2016 году в НМИЦ гематологии было существенно меньше, чем в Москве и по России в среднем (0,23 % против 0,97 % и 0,82 %, $p < 0,0025$).

РНК ВИЧ не была выявлена в анализируемый период ни в одном случае. ДНК ВГВ была обнаружена у одного донора и у 5 – РНК ВГС, причем все доноры были повторными, регулярно сдающими компоненты крови в НМИЦ гематологии. Данный факт свидетельствует о важном значении молекулярных методов диагностики в выявлении свежих случаев инфицирования, особенно среди повторных, т. е. проходящих регулярное медицинское обследование, доноров крови.

Согласно полученным данным в 2020 году в НМИЦ гематологии маркеры ВИЧ-инфекции у доноров крови и ее компонентов были выявлены у одного повторного донора, что составило 25,5 на 100 тыс. доноров, что в 1,6 раза меньше среднего показателя выявляемости данного маркера у населения Российской Федерации [35] и в 2 раза меньше среднего показателя выявляемости данного маркера у повторных доноров Российской Федерации.

Такой же показатель выявляемости среди повторных доноров отмечался и для маркеров ВГВ.

Сравнительно низкие показатели выявления маркеров ВИЧ и ВГВ (25,5 на 100 тыс.) у повторных доноров НМИЦ гематологии являются результатом полного

перехода с 2015 года на безвозмездное донорство крови и ее компонентов, а также исключения с 2014 года из числа доноров НМИЦ гематологии лиц с хронической неактивной или латентной ВГВ-инфекцией в результате лабораторного исследования образцов донорской крови при каждой донации с помощью молекулярных методов и иммунологического исследования аНВс.

Сравнивая показатели, характеризующие повторных доноров НМИЦ гематологии с аналогичными показателями повторных доноров Российской Федерации было выявлено, что в 2016 году среди повторных доноров НМИЦ гематологии число отводов из-за выявления маркеров инфекций было существенно выше, чем в среднем по Москве (1,45 % против 0,34 %, $p < 0,0001$) и по России (0,66 %, $p < 0,0001$). В 2020 году, в результате качественного отбора доноров НМИЦ гематологии, осуществляемого на протяжении всего периода наблюдения, лишь у двух повторных доноров НМИЦ гематологии были выявлены маркеры инфекций (0,073 %), что значительно реже, в сравнении с аналогичными показателями в Москве и в среднем по РФ, которые составили в том же году 0,39 % и 0,27 % соответственно ($p < 0,008$).

Показателем, отражающим динамику изменения числа инфекций среди повторных доноров, является инцидентность. В таблице 3.13 приведены показатели инцидентности на 100 000 повторных доноров крови ОПК НМИЦ гематологии.

Таблица 3.13 – Инцидентность ГТИ у повторных доноров за период с 2016 по 2020 годы

ГТИ	2016	2017	2018	2019	2020
ВГС	189,8	80,3	58,4	40,15	73
ВГВ	427,05	102,2	116,8	142,35	94,9
ВИЧ	94,9	40,15	40,15	0	69,35
Сифилис	69,35	80,3	116,8	120,45	142,35
Все	788,4	288,35	328,5	302,95	262,8

Общая инцидентность ГТИ за 5 лет снизилась в 3 раза, что связано в большей степени с внедрением обязательного тестирования на а-НВс, и, соответственно, снижением инцидентности ВГВ – более чем в 5 раз за 5 лет (с 427,05 случаев на 100 тыс. населения до 94,9). Снижение, хоть и не достоверное, характерно и для инцидентности ВГС и ВИЧ. Инцидентность сифилиса за 5 лет, наоборот, достоверно возросла с 69,35 до 142,35, то есть более чем в 2 раза ($p < 0,0049$).

Наиболее часто сдаваемым компонентом крови является цельная кровь, а самым малочисленным – плазма крови. По данным за 5 лет распределение донаций различных компонентов следующее: цельная кровь – 48,2 %, тромбоциты – 36,7 %, плазма крови – 14,7 %. Самым невостребованным из сдаваемых компонентов крови для клинического использования, как и во всей стране, является плазма крови. В среднем за 5 лет доля не переданной в клинику заготовленной плазмы составила 12,7 %. Однако плазма крови передавалась на опытно-промышленное производство препаратов крови НМИЦ гематологии, а потому на протяжении периода исследования число донаций плазмы, в которой не было клинической необходимости, не только не снижалось, но увеличилось более чем в два раза с 8 % до 18,8 %. Доля невостребованных эритроцитсодержащих компонентов крови (ЭСК) в период с 2016 г. до 2019 г. варьировала от 3,2 % (в 2018 г.) до 8,8 % (в 2019 г.). Отмечено существенное увеличение доли невостребованных ЭСК в 2020 г. – 19,4 %. Максимальная доля утилизированных ЭСК в сравнении с другими компонентами донорской крови объясняется с одной стороны резким сокращением числа пациентов, госпитализированных для оказания медицинской помощи, в связи с ограничительными противоэпидемическими мероприятиями, для реализации которых во всех, включая многоместные, палатах лечение проводили только одному пациенту, и, как следствие, снизилась потребность в трансфузиях. С другой стороны обязательными требованиями по подбору пары донор – реципиент при трансфузиях ЭСК пациентам с гематологическими заболеваниями, предусматривается совместимость по восьми антигенам эритроцитов, что определяет необходимость формирования резерва ЭСК,

заготовленных от доноров, различающихся по группе крови, резус-принадлежности и наличию антигенов эритроцитов С, с, Е, е, К1 и повышает вероятность выбраковки не востребовавшихся ЭСК, заготовленных для формирования резерва. Снизить объем ЭСК, заготовленных для пополнения резерва возможно при условии замораживания ЭСК, однако это сопряжено с высокими финансовыми затратами, а потому ограничено формированием долгосрочного резерва исключительно ЭСК редких групп крови. Выявленный факт демонстрирует наибольшую уязвимость эффективного управления запасами ЭСК в условиях резкого ограничения потребности, в том числе ограниченных возможностях по передаче компонентов крови в другие медицинские организации. Самым востребованным компонентом крови в гематологическом центре закономерно являются тромбоциты – в среднем за 5 лет не востребовавшимися остались лишь 0,8 % заготовленных тромбоцитов, – однако в 2020 году это число составляло 2,3 %, что практически в 4 раза больше, чем в 2016 году, что, опять-таки, связано с уменьшением потребности в 2020 году в связи с распространением новой коронавирусной инфекции COVID-19 и ограничительными мероприятиями, в том числе уменьшением числа пациентов, получавших лечение в стационарных условиях и условиях дневного стационара (Таблица 3.14).

Таблица 3.14 – Распределение не востребовавшихся для клинического использования компонентов крови

Не передано для клинического использования		всего	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.
1	2	3	4	5	6	7	8
Без брака	ЭСК	2 818 (8,8 %)	446 (7,6 %)	321 (5 %)	214 (3,2 %)	612 (8,8 %)	1 225 (19,4 %)
	Концентрат тромбоцитов	208 (0,8 %)	28 (0,6 %)	28 (0,5 %)	11 (0,2 %)	39 (0,8 %)	102 (2,3 %)
	Плазма крови	1 239 (12,7 %)	208 (8 %)	213 (11,1 %)	167 (12,7 %)	227 (13,6 %)	424 (18,8 %)

Продолжение таблицы 3.14

1	2	3	4	5	6	7	8
По причине брака крови	ЭСК	374 (1,2 %)	100 (1,7 %)	88 (1,4 %)	57 (0,9 %)	72 (1 %)	61 (1 %)
	Концентрат тромбоцитов	154 (0,6 %)	47 (1 %)	34 (0,6 %)	36 (0,7 %)	23 (0,5 %)	18 (0,4 %)
	Плазма крови	48 (0,5 %)	24 (0,9 %)	10 (0,5 %)	4 (0,3 %)	6 (0,4 %)	8 (0,4 %)

Число заготовленных компонентов крови, не использованных для трансфузий по причине брака крови, снижалось за период наблюдения для всех компонентов крови. ЭСК являются наименее безопасными для трансфузии: число донаций крови наибольшее в сравнении с донациями компонентов крови (тромбоцитов, плазмы крови), вероятность браковки крови составляет в среднем за 5 лет более 1 %, поскольку донацию чаще осуществляют впервые зарегистрированные доноры крови. Плазма крови и концентраты тромбоцитов являются более безопасными компонентами крови поскольку донации указанных компонентов в абсолютном большинстве случаев осуществляются повторными донорами, инфекции у которых выявляются значительно реже.

Основной причиной брака компонентов крови в НМИЦ гематологии является выявление в образце крови донора аНВс. За 5 лет по этой причине были забракованы компоненты крови от 355 донаций, то есть на 100 000 донаций приходится 533 таких случая (Таблица 3.15). Число донаций, при которой в образце крови донора определялись аНВс, уменьшалось на протяжении периода наблюдения и в 2020 году составило 46 (348 на 100 000 донаций) ($p < 0,0001$).

Таблица 3.15 – Маркеры инфекций, ставшие причиной брака компонентов крови

Маркер	Всего	2016	2017	2018	2019	2020
аНВс	355	101	77	63	68	46
НВsAg	40	9	12	8	5	6

Продолжение таблицы 3.15

Маркер	Всего	2016	2017	2018	2019	2020
аВГС	72	29	20	11	8	4
сифилис	45	14	12	4	8	7
ВИЧ	24	9	6	5	3	1
РНК ВИЧ	1	0	0	0	0	1
ДНК ВГВ	1	0	0	0	0	1
РНК ВГС	4	1	1	0	1	1
всего	542	163	128	91	93	67

Наиболее выраженная динамика снижения числа забракованных в 2020 году по сравнению с 2016 годом компонентов крови отмечалась в отношении выявления маркеров ВИЧ и гепатита С – в 9 раз ($p = 0,012$) и в 7 раз соответственно ($p < 0,0001$). Частота выявления маркеров инфекций в 2020 году составляла: HBsAg – 45 на 100 000 донаций, ВГС – 30 на 100 000 донаций, сифилиса – 53 на 100 000 донаций, ВИЧ – 7,6 на 100 000 донаций, РНК ВИЧ – 7,6 на 100 000 донаций, маркеров гепатита В методом ПЦР – 7,6 на 100 000 донаций, маркеров гепатита С методом ПЦР – 7,6 на 100 000 донаций.

3.1.4 Анкетирование доноров крови, зарегистрированных на Отделение переливания крови ФГБУ «НМИЦ гематологии»

Для осуществления эффективного рекрутирования доноров крови в регистр КМ и ГСК важнейшим параметром является информированность потенциальных доноров о различных аспектах, касающихся трансплантации костного мозга, вступления в регистр КМ и ГСК, а также о самой процедуре донации. Для определения степени информированности, а также для понимания того, как она меняется на протяжении времени, в НМИЦ гематологии было выполнено анкетирование доноров крови, включающее вопросы о вступлении в регистр, необходимости трансплантации, готовности стать донором костного мозга. В 2017 году в анкетировании приняли участие 200 доноров крови,

зарегистрированных на ОПК НМИЦ гематологии, а в 2021 году – 146. Кровь сдавали впервые 12 из 200 опрошенных доноров в 2017 году, а в 2021 году – 2 донора ($p = 0,04$). Несмотря на достоверность отличий, большинство доноров являются повторными (впервые зарегистрированных доноров 6 % в 2017 и 1,4 % – в 2021), и результаты анкетирования будут рассматриваться как ответы доноров крови, являющихся повторными (Приложение Б, Таблица 1).

Информированность доноров крови о существовании словосочетаний «донор гемопоэтических стволовых клеток (костного мозга)» и «трансплантация (пересадка) гемопоэтических стволовых клеток» возросла за последние 4 года с 81,4 % до 91,8 % ($p = 0,0064$). Доноры могли услышать эти словосочетания в различных источниках информации, таких как телевидение и радио, печатные СМИ, информационные сайты и социальные сети, или от друзей и родных. За прошедшие 4 года произошло перераспределение источников информации о трансплантации и донорстве костного мозга: снизилось число людей, слышавших эти словосочетания из теле- и радиоэфира (с 27 % до 23,9 % и с 8 % до 3,7 %, $p = 0,0102$), а также печатных СМИ (с 11,7 % до 5,2 %, $p = 0,0102$). Количество информации, получаемой с информационных сайтов и из социальных сетей, наоборот выросло за 4 года (с 38,3 % до 38,8 % и с 29,6 % до 40,3 %). Эта тенденция согласуется с общим изменением информационного потока в текущем периоде.

За прошедшие годы изменилась осведомленность доноров крови о том, почему необходимо выполнение трансплантации аллогенных ГСК. В 2017 году на вопрос «Знаете ли Вы, что гемопоэтические стволовые клетки очень часто являются единственным методом лечения при онкологических заболеваниях крови (рак крови)?» утвердительно ответили 66,8 % доноров крови, а в 2021 – 79,5 % ($p = 0,0098$). Ранее большую часть трансплантаций от неродственных доноров осуществляли от доноров из зарубежных регистров, о чем в 2017 году были осведомлены 33 % доноров, а в 2021 – 46,6 % ($p = 0,0116$). Столь значительное изменение может быть причиной активной работы по информированию и привлечению доноров трансплантационными центрами. Тем же объясняется и информированность доноров о существовании регистров

доноров гемопоэтических стволовых клеток в России. В 2021 году об этом было известно 86 % из опрошенных доноров крови, зарегистрированных в ОПК НМИЦ гематологии, тогда как в 2017 году их было лишь 58,8 % ($p < 0,0001$). Далеко не каждый, из вступивших в регистр потенциальных доноров, осуществит донацию. О том, что ориентировочно лишь 1 из 10 000 вступивших в регистр доноров осуществит донацию костного мозга или ГСК в 2017 году знали 55,1 % доноров крови, а в 2021 году осведомленность об этом достигла 76,7 % ($p < 0,0001$) (Приложение Б, Таблица 2).

Для вступления в регистр костного мозга нужно пройти HLA-типирование. О необходимости выполнения анализа и о том, что для этого нужно сдать 10 мл крови в 2017 году знали 59,1 % доноров, а в 2021 – 81,5 % ($p < 0,0001$). О том, что донором костного мозга, может стать любой здоровый человек без серьезных заболеваний в возрасте от 18 до 45 лет знали большинство доноров крови и в 2017 (83,9 %), и в 2021 годах (80,1 %). Несмотря на это в 2017 году 7 % доноров считали, что в регистр КМ могут попасть только доноры крови (к 2021 году их число снизилось до 2,1 %, $p = 0,001$). Число же доноров крови, считающих, что стать потенциальным донором гемопоэтических клеток может стать любой человек достоверно выросло за 4 года (с 6,5 % до 17,8 %, $p = 0,001$).

Среди опрошенных число доноров, прошедших HLA-типирование, составляло в 2017 году 34,7 %, а в 2021 году – 57,5 % ($p < 0,0001$). Число же доноров, не знающих о HLA-типировании, снизилось 18,6 % до 4,8 % ($p < 0,0001$), так же как и число доноров крови, которые не хотят вступать в регистр (с 7,5 % до 4,8 %, $p < 0,0001$).

Основные мотивы, которые могут привести к решению стать донором ГСК или КМ не изменились. Основным мотивом для большинства доноров является помощь ближнему, так в 2017 году сочли 71,4 % опрошенных доноров крови, а в 2021 году – 78,8 %. Среди опрошенных в 2017 году 7,5 % уже являлись потенциальными или совершившими донацию донорами гемопоэтических стволовых клеток, а в 2021 году таких доноров крови было уже 11 %. В 2021 году отгулы и льготы, а также общественное одобрение были менее значимы для

опрошенных доноров (однако достоверных отличий не было выявлено) (Приложение Б, Таблица 3).

В связи с донорством костного мозга или ГСК у доноров могут возникнуть различные сомнения, например, опасение за собственное здоровье и страх заражения инфекционными заболеваниями вовремя донации, отсутствие или дефицит времени необходимого для осуществления донации, боязнь боли вовремя донации и последующих осложнений, отсутствие социальных гарантий и материального поощрения. Число доноров, у которых не было существенных причин для сомнений перед донацией ГСК за 4 года, достоверно возросло с 30,2 % до 55,5 % ($p < 0,0001$). Сомнения из-за отсутствия социальных гарантий и материального поощрения стали волновать доноров существенно реже. Снизилось и число доноров крови, опасавшихся бы за свое здоровье перед донацией с 40 % до 19,9 % ($p < 0,0001$). Также уменьшились опасения из-за осложнения после донации КМ и ГСК, болевых ощущений и заражения ($p < 0,0001$) (Приложение Б, Таблица 3).

И в 2021 г., и в 2017 г. на вопрос «Смогли бы Вы стать донором гемопоэтических стволовых клеток (костного мозга), если бы это понадобилось знакомому или близкому Вам человеку?» более 90 % доноров ответили положительно ($p = 0,57$).

Существенно изменилось знание доноров крови о том, насколько безвредна процедура донорства ГСК. В 2017 г. году большинство доноров (42 %) считали процедуру достаточно вредной (3 балла по шкале от 1 до 5, где 1 – весьма вредно, а 5 – абсолютно безвредно), а в 2021 г. большинство (40,4 %) доноров считали процедуру абсолютно безвредной. Общее смещение наблюдалось в сторону информированности о том, что процедура донорства ГСК является безвредной ($p < 0,0001$). Подавляющее большинство доноров осознают необходимость развития донорства КМ и ГСК на территории РФ, но если в 2017 г. году доноров, которые осознавали максимальную необходимость в развитии регистра было 76,9 %, то в 2021 г. – 90,4 % ($p = 0,0006$) (Приложение Б, Таблица 4).

Возросла и информированность доноров о том, как осуществляется процедура забора гемопоэтических стволовых клеток. В 2017 г. году 39,7 % доноров не знали ни одного способа забора стволовых клеток, а в 2021 г. лишь 15,8 % ($p < 0,0001$). Большинство же доноров знали или один, или два способа забора ГСК. Большинство доноров (100 и 78) и в 2017, и в 2020 годах выбрали бы способ забора стволовых клеток, являющийся наиболее распространенным во всем мире (50,2 % и 53,4 % соответственно). Число доноров, выбравших изъятие костного мозга методом миелоэкспузии, или отказавшихся от донации, достоверно снизилось ($p < 0,0001$) (Приложение Б, Таблица 4).

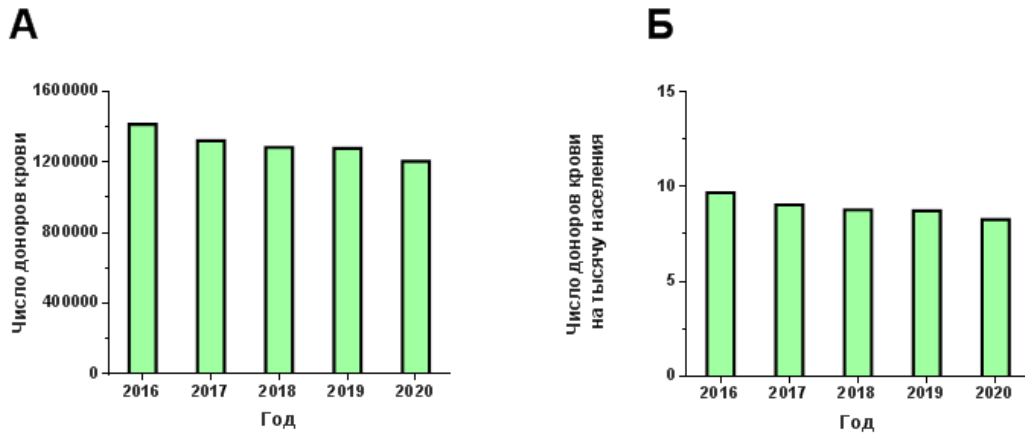
Таким образом чуть менее чем за 3 года информированность доноров крови о донорстве костного мозга существенно возросла, благодаря увеличению числа информационных материалов в СМИ и проводимым мероприятиям на ОПК НМИЦ гематологии. Такие результаты позволяют предположить, что при достаточном информировании доноров крови, многие из них вступят в регистр КМ и ГСК. Информирование должно осуществляться как службой крови, так и средствами массовой информации.

3.2 Характеристика доноров крови Российской Федерации, как целевой группы для формирования регистра доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток

На первом этапе исследования показателей работы Службы крови были проанализированы количественные характеристики доноров крови в Российской Федерации с 2016 по 2020 годы.

3.2.1 Число доноров и донаций на территории Российской Федерации за период с 2016 по 2020 годы

Общее число доноров крови и показатель числа доноров крови на тысячу населения представлены на рисунке 3.7.



Примечание:

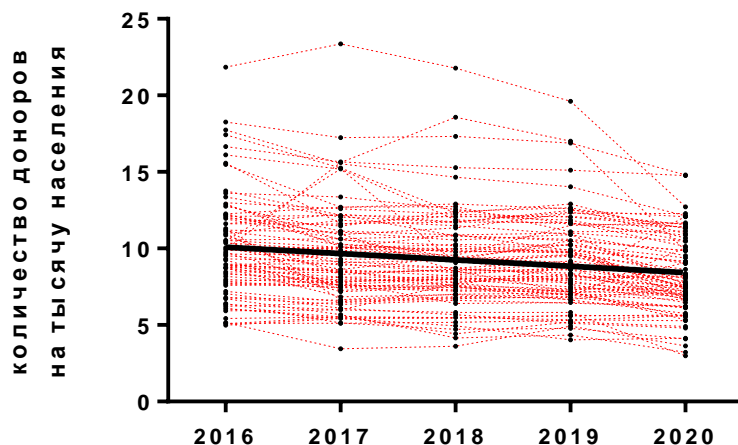
А – общее число доноров крови;

Б – число доноров крови на тысячу жителей РФ.

Рисунок 3.7 – Общее число доноров крови и показатель доноров крови на тысячу населения за период с 2016 по 2020 годы

На протяжении 5-ти лет наблюдается снижение числа регистрируемых доноров, если в 2016 году службой крови был зарегистрировано 1 414 501 донор, то в 2020 – 1 205 295. Таким образом, общее число доноров крови в Российской Федерации снизилось за 5 лет на 14,8 %. Наибольшее уменьшение числа зарегистрированных доноров крови отмечается в 2017 году и составляет 6,55 % в сравнении с 2016 годом.

Показатель числа доноров на тысячу населения также снизился с 9,68 до 8,26 (Рисунок 3.7 Б). Относительное снижение за 5 лет составило 14,8 %. Этот показатель был оценен для каждого из субъектов РФ по отдельности. Данные по изменению количества доноров на тысячу населения для отдельных субъектов приведены на рисунке 3.8. Сравнивая показатели 2016 и 2020 годов, наблюдается достоверное снижение доли доноров среди населения ($p < 0,0001$).



Примечание: Черным цветом отмечена регрессионная прямая, пунктирными линиями отмечены показатели динамики отдельных субъектов.

Рисунок 3.8 – Изменения числа доноров, зарегистрированных службой крови за период с 2016 по 2020, на тысячу населения

Присутствует большой разброс полученных данных: в 2016 году минимальное количество доноров составляло 5, а в 2020 – 3 донора на тысячу населения. За 5 лет снизилось и максимальное число зарегистрированных доноров в субъектах Российской Федерации с 21,8 до 14,8 доноров на тысячу населения.

Для оценки достоверности снижения в каждом отдельном субъекте РФ использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Достоверными ($p < 0,05$) были изменения для 25 субъектов РФ, и только в одном из них было отмечено увеличение количества доноров на тысячу человек – в Республике Марий-Эл этот показатель увеличился на 10 %. Кроме того, отмечены субъекты Российской Федерации, в которых к 2020 г. (по сравнению с 2016 г.) увеличилось число доноров, но это увеличение было не последовательным от года к году за наблюдаемый период, а выявлено при сопоставлении данных 2016 и 2020 годов. Среди этих субъектов – Владимирская (увеличение на 4 %), Волгоградская, (0,4 %), Кировская (36,7 %), Оренбургская (2,1 %), Челябинская (13,8 %) области, Москва (38,1 %), Республика Алтай (0,8 %),

Севастополь (11,3 %). При сравнении показателей 2016 и 2020 годов наибольшее снижение числа доноров на тысячу населения наблюдается в Саратовской области (в 2,25 раз), Тульской области (в 2,12 раз), Тамбовской области (в 2,08 раз), республике Башкортостан (в 1,99 раза) и Нижегородской области (в 1,78 раз).

Увеличение числа доноров указывает на эффективные меры по привлечению к донорству социально-активных групп населения, проводимые отдельными субъектами. Но на число доноров могут влиять и другие факторы, такие как количество и плотность населения в регионе, а также площадь субъекта Российской Федерации.

Присутствует сильная зависимость числа доноров, зарегистрированных в отдельных субъектах Российской Федерации, от численности населения. Данные за 5 лет приведены в таблице 3.16. Наиболее выражена зависимость числа доноров от численности населения (Рисунок 3.9 А), коэффициент корреляции возрастал на протяжении 5 лет наблюдения.

Таблица 3.16 – Зависимость числа доноров от численности населения субъекта Российской Федерации, плотности населения и площади субъекта Российской Федерации

Связь числа доноров с		Год				
		2016	2017	2018	2019	2020
Населением	p	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
	R ²	0,82	0,85	0,88	0,89	0,92
Плотностью населения	p	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
	R ²	0,3	0,38	0,4	0,43	0,6
Площадью субъекта РФ	p	0,56	0,58	0,59	0,65	0,75
	R ²	0,004	0,004	0,004	0,003	0,001

Как видно из данных, представленных в таблице 3.16, число доноров также зависело и от плотности населения, однако зависимость была менее выраженной. Наиболее выраженной зависимость числа доноров от плотности населения отмечена в 2020 году (Рисунок 3.9 Б), чему могли способствовать меры, принятые для

предупреждения распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19, ограничивающие передвижение граждан. Связи между площадью субъекта Российской Федерации и числом доноров выявлено не было (Таблица 3.16).

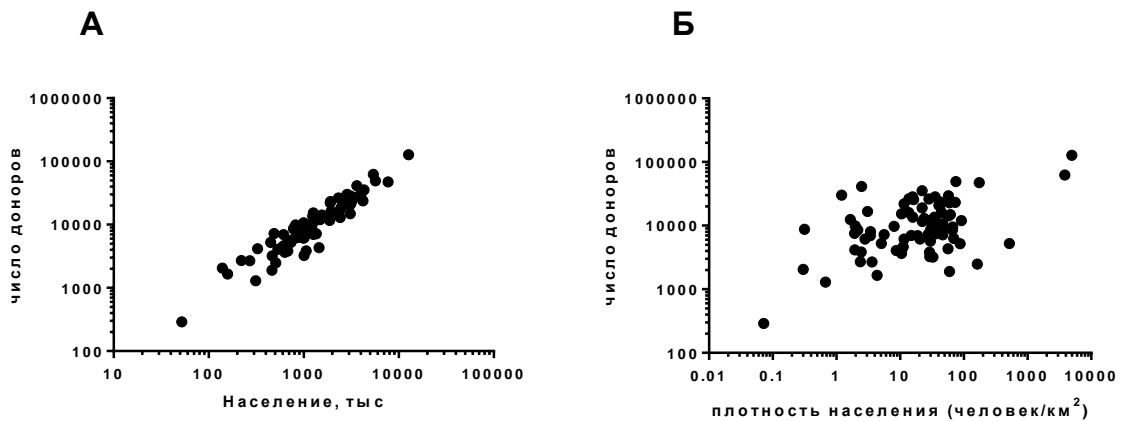


Рисунок 3.9 – Связь численного показателя доноров, зарегистрированных в субъектах Российской Федерации и численности (А) и плотности (Б) населения

Полученные результаты свидетельствуют о том, что основным фактором, влияющим на количество доноров в субъектах Российской Федерации, является численность населения субъекта. В период наблюдения, с 2016 по 2020 годы описанная закономерность усиливается, что создает предпосылки для планирования рекрутинговых мероприятий по эффективному привлечению доноров, в том числе, для HLA-типирования и включения в регистр доноров КМ и ГСК в наиболее населенных субъектах.

Важным показателем, определяющим качество рекрутинга доноров крови и непосредственно связанным с обеспечением безопасности трансфузий, является показатель числа доноров крови, осуществляющих донацию безвозмездно. Этот показатель остается стабильным во время всего периода наблюдения, от 97,7 % до 98,0 % безвозмездных донаций от общего числа донаций. Субъектами с наименьшей по стране долей безвозмездных донаций в 2020 году являются Владимирская (88 %), Пензенская (80 %), Смоленская (75 %) области и Чукотский

автономный округ (87 %). Высокий показатель числа безвозмездных донаций демонстрирует положительный отбор доноров крови, основанный на альтруистической мотивации, что, принимая во внимание принцип безвозмездности донации КМ и ГСК, определяет перспективу для привлечения доноров крови в регистр доноров КМ и ГСК.

Общее число безвозмездных доноров крови, как было показано ранее, существенно снизилось за последние 5 лет. Однако не число доноров определяет эффективность работы службы крови. Для анализа донорского потенциала важным показателем является количество осуществляемых донаций. За 5 лет количество донаций снизилось в меньшей степени, по сравнению со снижением числа доноров, всего на 6 % (Таблица 3.16, Рисунок 3.10). Основной вклад в общее уменьшение числа донаций внесло уменьшение числа донаций плазмы (снизилось на 24 %). В сумме же количество донаций цельной крови и тромбоцитов снизилось незначительно, всего на 1,7 %, что составило в абсолютном показателе 39 947 донаций. Наиболее важным фактором для обеспечения необходимых трансфузий компонентов крови пациентам являются донации цельной крови и тромбоцитов; донации плазмы, напротив, необходимы, в первую очередь, для обеспечения производства препаратов крови сырьем. Учитывая ограниченные мощности промышленной переработки плазмы с целью производства препаратов крови, снижение донаций плазмы отражают общую тенденцию бережливой заготовки донорской крови и ее компонентов, в то же время демонстрируют наличие донорского потенциала в субъектах Российской Федерации. В 2019 году, несмотря на меньшее число и впервые зарегистрированных и повторных доноров (на 10 % ниже, чем в 2016), число донаций цельной крови и тромбоцитов превышало показатели 2016 года на 83 543 (3,6 %), что демонстрирует успешные организационные мероприятия по оптимизации числа доноров в соответствии с основной задачей решаемой службой крови на современном этапе – обеспечением качественной заготовки донорской крови и ее компонентов для клинического использования, но не

исключают возможности увеличения числа доноров в случае необходимости увеличения объемов заготовки плазмы.

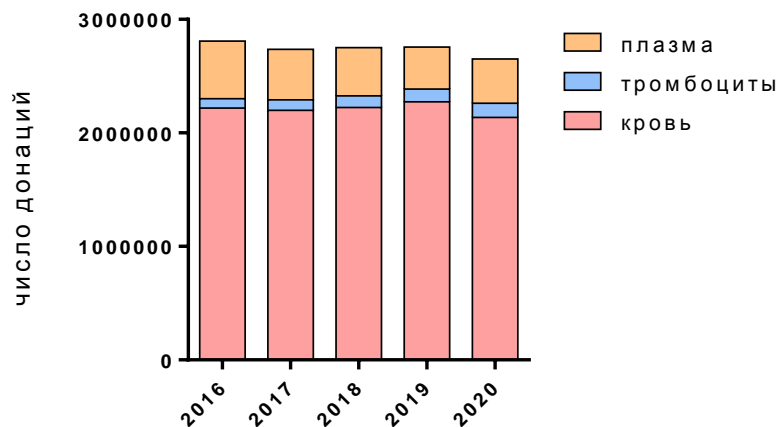


Рисунок 3.10 – Число донаций компонентов крови за период с 2016 по 2020 годы

За 5 лет также значительно увеличилось количество передаваемой донорской крови и ее компонентов для клинического использования, что отражает возрастающую потребность медицинских организаций как следствие успешного развития оказания медицинской помощи в целом, в том числе высокотехнологичной специализированной медицинской помощи, потребность в трансфузиях при которой максимальна: эритроцитсодержащих компонентов крови (л) – на 13 %, концентратов тромбоцитов (ед.) – на 34,5 % (Таблица 3.17). Наибольшее увеличение количества переданных в медицинские организации эритроцитсодержащих компонентов крови за 5 лет отмечается в Севастополе (с 1 653 до 2 668 л, на 76 %) и Москве (31 987 до 54 935 л, на 72 %). Самое выраженное снижение этого показателя за период с 2016 года до 2020 года отмечено в Республике Тыва (43 %), Смоленской (32 %) и Тульской областях (51 %), в этих субъектах также существенно снизилось и общее число доноров: на 40, 44 и 55 % соответственно. За 5 лет количество компонентов крови, выданных для клинического использования в отдельных субъектах Российской Федерации, возросло на порядок: в Севастополе (в 47 раз), Кировской области (в 30 раз)

и в республике Калмыкии (в 18 раз). Учитывая выраженное снижение числа донаций плазмы, наименее востребованного компонента крови для клинического использования, а также, данные мониторинга объемов заготовки донорской крови и (или) ее компонентов, обеспеченности заявок медицинских организаций, осуществляющих клиническое использование донорской крови и (или) ее компонентов, с целью реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19 среди доноров и реципиентов (далее – Мониторинг), который осуществлялся с апреля 2020 года в соответствии с письмом Минздрава России от 30.03.2020 № 30-2/497, заявки медицинских организаций за весь период наблюдения обеспечиваются на 97–98 %, что свидетельствует о реорганизации подходов к заготовке крови и ее компонентов, направленных на максимальное обеспечение потребностей пациентов с минимизацией избыточной заготовки крови.

Таблица 3.17 – Число донаций и объем переданной для клинического использования донорской крови и ее компонентов за период с 2016 г. по 2020 г.

Компоненты крови		Год				
		2016	2017	2018	2019	2020
Донации	всего	2 828 185	2 750 302	2 763 217	2 767 327	2 660 477
	кровь	2 218 438	2 199 635	2 224 211	2 273 585	2 135 202
	плазма	507 396	446 654	425 934	371 991	388 742
	тромбоциты	83 285	91 094	102 236	111 681	126 574
Передано в клинику	ЭТК, л	491 791	520 199	538 190	568 740	555 909
	концентраты тромбоцитов, ед.	702 732	792 691	871 365	973 171	1 072 830
	плазма, л	426 669	406 960	387 262	372 718	358 861

Снижение числа зарегистрированных доноров крови не повлияло на количество переданной для клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов, что указывает на отсутствие дефицита доноров крови, и,

напротив, отражает результат организационных мероприятий по обеспечению бережливой заготовки крови и ее компонентов, направленных на повышение безопасности трансфузий, а именно мероприятия по развитию безвозмездного донорства крови, привлечение к донациям повторных доноров крови с ограничением донаций от первичных доноров.

Далее было оценено количество донаций, осуществляемых одним донором за год. Этот показатель постепенно увеличивается и, если в 2016 году на каждого зарегистрированного донора приходилось в среднем две донации (2,0), то к 2020 году это число выросло на 10 % и составило 2,21 (Рисунок 3.11), что оценивается как положительная динамика, демонстрирующая стабильность донорского контингента, возрастающую приверженность донациям.

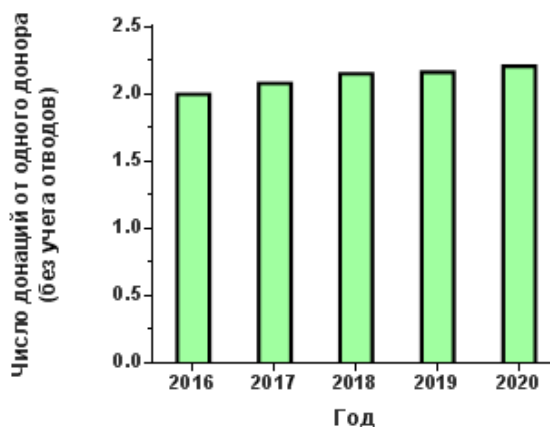


Рисунок 3.11 – Среднее число донаций крови и ее компонентов, осуществляемое в расчете на одного донора в год за период с 2016 г. по 2020 г.

Сравнивая данные по отдельным регионам были получены достоверные отличия ($p < 0,0001$) между показателями 2016 года и 2020 года. Регионы, в которых увеличение числа донаций на одного донора за 5 лет было наиболее выражено это Кировская (с 2,16 до 3,52 – 62 %), Саратовская (с 1,43 до 2,31 – 62 %) и Брянская области (с 1,9 до 3,07 – 62 %). И в 2016 году, и в 2020 году лидером среди всех субъектов РФ по показателю повторных донаций за период

остается Липецкая область, где в среднем на одного донора было выполнено 3,37 и 3,77 донаций, что объяснимо, учитывая высокий удельный вес донаций плазмы в указанном регионе, допустимый интервал между которыми минимальный и составляет 14 дней. В некоторых регионах количество донаций на одного зарегистрированного донора, наоборот, снизилось: в Севастополе (с 2,0 до 1,72, на 14,4 %), Самарской области (2,6 до 2,2, на 16 %) и Приморском крае (с 1,4 до 1,17, на 17 %). Наименьшее число донаций на одного донора в 2020 зарегистрировано в республике Ингушетия (1,24) и Приморском крае (1,16).

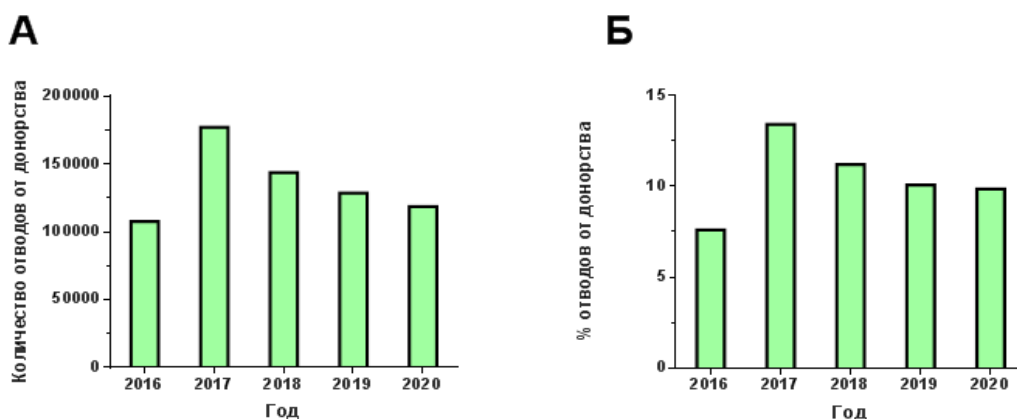
Несмотря на низкое количество повторных донаций, дефицита доноров в указанных регионах нет: за 9 месяцев 2020 года по данным Мониторинга в Ингушетии было затребовано и выдано 1 147 л компонентов крови, а в Приморском крае – затребовано 9060 л, а выдано 9045 л, таким образом потребность в компонентах крови удовлетворена на 99,8 %. В ряде регионов в 2020 году заявленная медицинскими организациями потребность в компонентах крови значительно превышает количество фактически выданных компонентов крови. Например, в Москве было затребовано 71 857 л, выдано 59 810 л, что на 20 % меньше, а в республике Коми за 9 месяцев 2020 года было затребовано 6 974 л, а выдано на 31 % меньше – 5 337 л. Анализ этих показателей необходимо проводить в совокупности с данными о соответствии заявок медицинских организаций установленным показаниям для трансфузий, а также с объемом донорской крови и ее компонентов, затребованных медицинскими организациями, но не использованными для трансфузий. Другими регионами, в которых число затребованных компонентов крови превышает число выданных, являются Чеченская республика и Республика Марий-Эл (на 17 % и 10 %, соответственно) по данным за 2020 год. Тем не менее, за период наблюдения с 2016 по 2020 годы, отмечается значительное увеличение числа доноров в Москве и республике Марий-Эл (на 66 % и 9 % соответственно), что отражает организационные мероприятия, направленные на удовлетворение увеличивающейся потребности медицинских организаций в компонентах крови для клинического использования. В Чеченской республике отмечена позитивная

динамика, отразившаяся в увеличении на 29 % числа повторных доноров, регистрируемых службой крови, при этом общее число доноров за 5 лет возросло незначительно: на 3 %. В других же регионах значительного дефицита компонентов крови по данным Мониторинга не отмечено. В среднем по стране запросы медицинских организаций на обеспечение компонентами донорской крови удовлетворяются на 98 %.

3.2.2 Отводы среди доноров крови на территории Российской Федерации

Важным показателем для оценки целесообразности формирования регистра доноров КМ и ГСК из числа доноров крови является число медицинских отводов доноров по различным причинам.

Количество отводов за период с 2016 г. по 2020 г. отображено на рисунке 3.12 А.



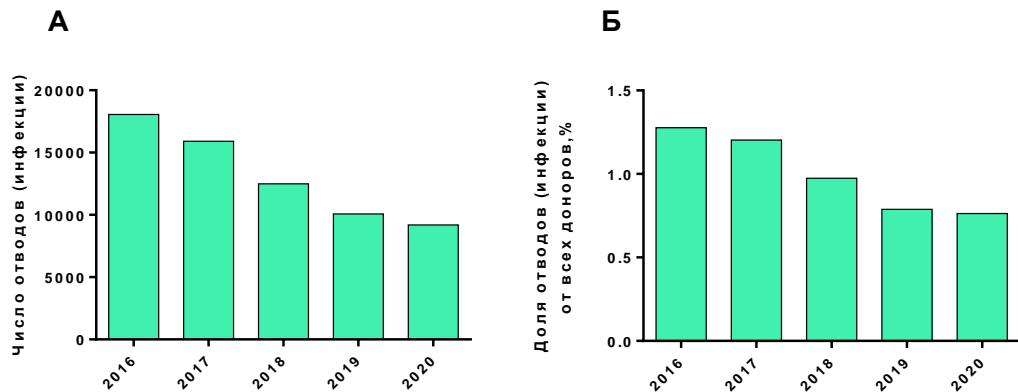
Примечание – А – общее число отводов доноров, Б – доля доноров, получивших отвод от общего числа зарегистрированных доноров.

Рисунок 3.12 – Число отводов доноров по различным причинам за период с 2016 г. по 2020 г.

Число отводов доноров в 2017 году значительно (на 65 %) превышает показатели 2016 года. На это в значительной степени повлиял ряд регионов, что будет подробно разобрано далее. В 2020 году число отводов превышает показатели 2016 года (в 2016 г. – 107 559, а в 2020 г. – 118 663), несмотря на последовательное снижение числа отводов с 2017 года. Аналогичная динамика отмечается и при оценке доли отводов среди всех зарегистрированных службой крови доноров (Рисунок 3.12 Б). По сравнению с 2016 годом к 2020 году доля отводов увеличилась на 29 % (с 7,60 % до 9,85 %). Принимая во внимание отсутствие детальной информации о причинах отводов доноров в группе отведенных «по другим причинам» анализ данных отводов не проводили.

Важным показателем, характеризующим отбор доноров крови, и, как следствие, целесообразность привлечения их в регистр доноров КМ и ГСК, является число отводов от донорства в результате медицинского обследования, осуществляемого при каждой донации. Выявление маркеров гемотрансмиссивных инфекций, являющимися абсолютным противопоказанием для донации КМ и ГСК, у добровольцев, давших информированное согласие на HLA-типирование и внесение информации о них в базу данных типированных доноров, на этапе медицинского обследования потенциального донора КМ и ГСК, имеют наибольшее значение в структуре отводов. Учитывая, что на этапе первичного HLA-типирования потенциального донора невозможно предсказать, будет ли этот донор привлечен непосредственно к донации КМ и ГСК, а также предвидеть сроки возможной донации, на этапе первичного HLA-типирования, лабораторное обследование на наличие маркеров гемотрансмиссивных инфекций потенциальных доноров КМ и ГСК нецелесообразно. В то же время, при подборе пары донор-реципиент для алло-ТКМ, отведение потенциальных доноров по результатам медицинского обследования может существенно увеличивать сроки подбора оптимального неродственного донора. Следовательно, актуальные данные о результатах лабораторного исследования проб крови доноров на маркеры гемотрансмиссивных инфекций и своевременное удаление, в случае выявления противопоказаний, информации о потенциальных донорах КМ и ГСК из регистра доноров КМ и ГСК, при условии интеграции соответствующих баз

данных, обеспечит повышение качества подбора оптимального донора для трансплантации. Данные представлены на рисунке 3.13.



Примечание – А – общее число, Б – доля относительно зарегистрированных доноров

Рисунок 3.13 – Медицинские отводы доноров по причине выявления маркеров гемотрансмиссивных инфекций (сифилис, ВГВ, ВГС, ВИЧ) за период с 2016 г. по 2020 г.

За время наблюдения отмечена устойчивая тенденция к уменьшению числа доноров крови, у которых выявлялись маркеры гемотрансмиссивных инфекций с 18 064 случаев (1,3 % от общего числа доноров крови) в 2016 году до 9 194 случаев (0,8 % от общего числа доноров крови) в 2020 году (см. Рисунок 3.13). Медиана доли медицинских отводов доноров в Российской Федерации по причине выявления маркеров гемотрансмиссивных инфекций снизилась на 40 % за 5 лет, с 0,98 % в 2016 году до 0,58 % в 2020 году. Достоверность изменения подтверждается регрессионным анализом ($p = 0,0002$). Данные представлены на рисунке 3.14.

Из данных, представленных на рисунке 3.14 следует, что в отдельных субъектах Российской Федерации доля отводов доноров по причине выявления инфекционных маркеров существенно превышает средние показатели. Например, в республике Тыва на протяжении 5 лет наблюдения показатель доли медицинских отводов доноров по причине выявления маркеров гемотрансмиссивных инфекций наивысший по стране. В 2016 году в республике

всего было зарегистрировано 6 893 донора, из которых 1 164 отведены от донорства по различным причинам (16,9 %), отводов из-за выявления маркеров гемотрансмиссивных инфекций было 741 (63,7 % от всех отводов и 10,75 % от всех зарегистрированных доноров в республике). Также стабильно высокий показатель отводов по причине выявления маркеров ГТИ отмечался в Кабардино-Балкарской Республике (2,6–6,4 %). Из этого следует, что при организации регистра доноров КМ и ГСК необходимо, помимо численности и плотности населения субъекта, учитывать частоту выявления маркеров гемотрансмиссивных инфекций в этом регионе.

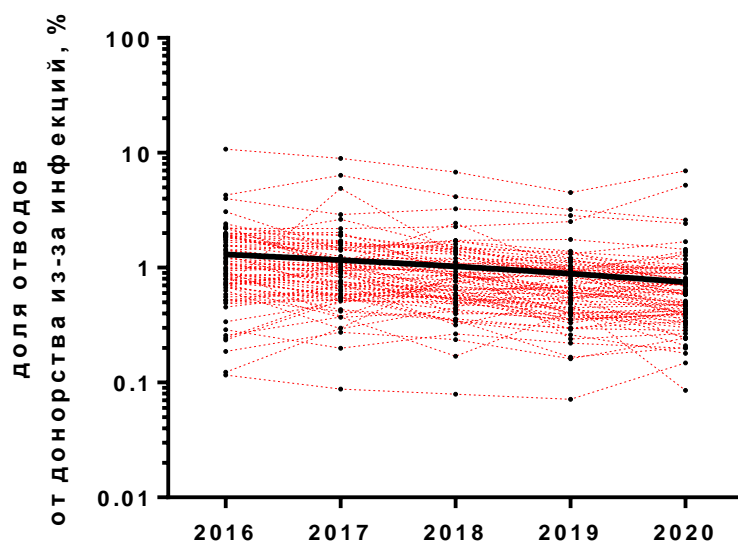


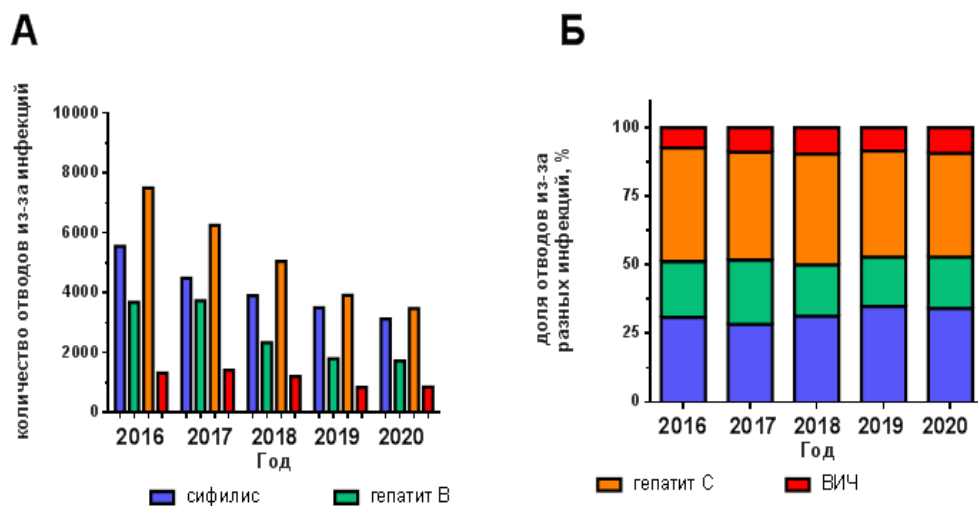
Рисунок 3.14 – Доля отводов из-за выявления маркеров гемотрансмиссивных инфекций за 5 лет в субъектах Российской Федерации среди всех доноров, зарегистрированных службой крови. Черным цветом обозначена регрессионная прямая, пунктирными линиями отмечены показатели динамики отдельных субъектов

Оценить инцидентность ГТИ в масштабах страны не представляется возможным ввиду того, что анализ выполняется на основании сводных данных.

На следующем этапе был выполнен анализ частоты выявления отдельных маркеров гемотрансмиссивных инфекций среди доноров Российской Федерации.

Выполнена оценка частоты отводов доноров по причине выявления маркеров ВИЧ, ВГВ и ВГС, сифилиса. Данные приведены на рисунке 3.15 А и Б соответственно.

Общее число отводов доноров в Российской Федерации за период наблюдения имело тренд к снижению для каждой из исследованных инфекций. Наиболее выраженное снижение было отмечено в выявлении положительных тестов на маркеры вируса гепатита С (ВГС), за пять лет число случаев выявления маркеров ВГС сократилось более чем вдвое, с 7 498 до 3 476, по отношению к общему числу лиц, отведенных от донорства, снижение на 4 %. Меньше всего снизилось число отводов по причине положительных тестов на маркеры ВИЧ – за период с 2016 г. по 2020 г. сократилось с 1 328 до 863 (снижение на 35 %). За последние годы изменилось и соотношение выявляемых маркеров инфекций: доля отводов из-за выявления маркеров сифилиса и ВИЧ увеличилась с 30,7 % до 34,0 % и с 7,4 % до 9,4 % соответственно, а доля отводов из-за ВГВ и ВГС, напротив, снизилась.



Примечание – А – число отводов доноров по причине выявления маркеров инфекций, Б – доля отводов доноров по причине выявления маркеров инфекций.

Рисунок 3.15 – Число отводов доноров по причине выявления маркеров сифилиса, ВГВ, ВГС и ВИЧ

Доля отводов доноров по причине выявления маркеров отдельных гемотрансмиссивных инфекций среди общего числа отводов доноров крови также снизилась за период наблюдения с 2016 г. по 2020 г. (Рисунок 3.16). Если в 2016 году выявлялось более 0,5 % доноров с маркерами ВГС, то в 2020 году это значение снизилось до 0,288 %. Число отводов по причине выявления положительных тестов на маркеры ВИЧ снизилось с 0,093 % в 2016 году до 0,071 % в 2020 году, а для ВГВ – с 0,26 % до 0,14 %. Несмотря на это, частота выявления маркеров ВИЧ-инфекции среди доноров была выше аналогичных средних показателей среди населения Российской Федерации.

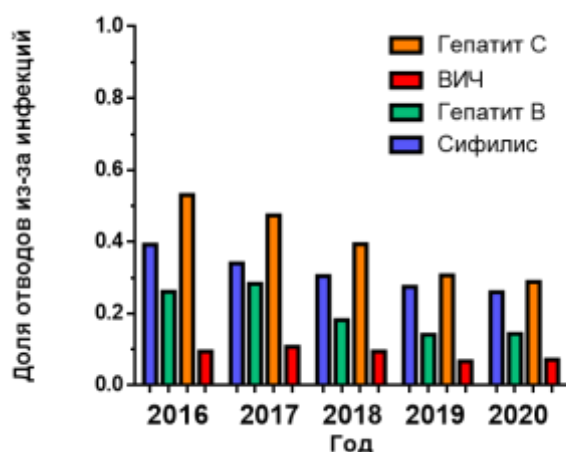


Рисунок 3.16 – Доля отводов по причине выявления отдельных маркеров гемотрансмиссивных инфекций среди всех зарегистрированных доноров за период с 2016 года по 2020 год

В отдельных субъектах Российской Федерации частота встречаемости инфекций существенно отличается от средних показателей по стране. Данные с индивидуальной динамикой субъектов представлены на рисунке 3.17.

Показатель медианы доли отводов доноров по причине положительного теста на маркеры сифилиса снизился с 0,26 % в 2016 году до 0,2 % в 2020 ($p < 0,0001$), но использование модели линейной регрессии не выявило значимого тренда в изменении данного показателя (Рисунок 3.17 А). Наибольшая доля

отводов из-за выявления маркеров сифилиса отмечено в республике Тыва, при этом, при сохранении общей динамики к снижению числа и доли отводов: в 2016 году – 8,1 %, а к 2020 году – 4,7 %, сохраняется превышение медианы данного показателя, определенной для Российской Федерации, более чем в 50 раз. Относительно высокая доля отводов из-за выявления положительных тестов на сифилис отмечалась в Кабардино-Балкарской Республике (1,0–1,7 %).

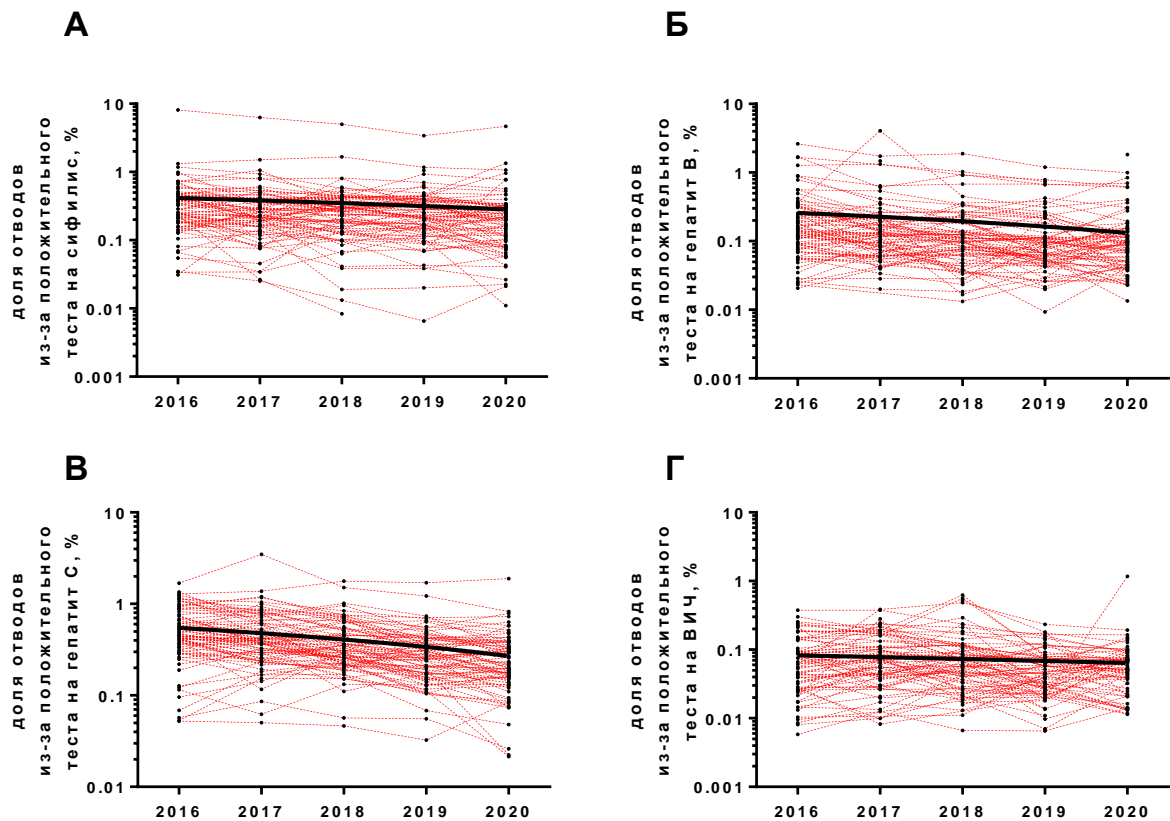


Рисунок 3.17 – Доля отводов доноров по причине выявления положительных тестов на маркеры сифилиса (А), ВГВ (Б), ВГС (В) и ВИЧ (Г) за 5 лет, с 2016 года по 2020 год, для субъектов Российской Федерации среди всех доноров, зарегистрированных службой крови. Черным цветом обозначена регрессионная прямая, пунктирными линиями отмечены показатели динамики отдельных субъектов

Число случаев выявления маркеров ВГВ достоверно снизилось за 5 лет. Так в 2016 году медиана данного показателя составляла 0,14 %, а в 2020 году – 0,08 % ($p < 0,0001$). Достоверное снижение доли положительных тестов на всём протяжении наблюдения подтверждается и моделью линейной регрессии ($p = 0,0098$). Наибольшая доля отводов, ассоциированных с ВГВ, была зарегистрирована в Нижегородской области в 2017 году (4,05 %). Наибольшее количество положительных тестов на маркеры ВГВ за весь период наблюдения отмечалась в республиках Дагестан (от 0,99 % до 2,62 %), Тыва (от 0,73 % до 1,82 %) и Кабардино-Балкарской Республике (от 0,62 % до 1,32 %) (Рисунок 3.17 Б).

Выявление маркеров ВГС среди зарегистрированных доноров отмечалось чаще, в сравнении с выявлением ВГВ. Медиана выявления маркеров ВГС среди доноров Российской Федерации составляла 0,44 % в 2016 году и 0,22 % в 2020 году. Наибольшая доля выявления маркеров ВГС отмечалась в Кабардино-Балкарской Республике в 2017 году – 3,48 %, в остальные годы этот показатель также существенно превышал медианы показателей по стране (в 3,8–4,9 раз). Обращает на себя внимание последовательное увеличение доли положительных тестов на ВГС среди доноров в Амурской области: в 2016 году отвод по причине выявления маркеров ВГС был зафиксирован у 1,28 % доноров, а в 2020 году уже у 1,89 %. В остальных субъектах РФ значительной отрицательной динамики выявления маркеров ВГС не отмечалось (Рисунок 3.17 В).

Непрерывное повышение качества медицинского обследования доноров, в том числе, наиболее полное выявление инфицированных лиц, является актуальной задачей для планирования эффективного рекрутинга доноров КМ и ГСК из числа доноров крови. Наибольшие трудности вызывает выявление при лабораторном исследовании проб крови лиц с латентной формой ВГВ-инфекции, в том числе среди доноров крови. Обязательное исследование образцов донорской крови для ВГС и ВИЧ предусматривает определение как антител к вирусу, так и компонентов вируса. Для рутинного определения маркеров ВГВ предусмотрены только тесты на наличие поверхностного антигена (HBsAg) и ДНК вируса. В то же время широко обсуждается необходимость дополнительного определения у доноров антител к ядерному антигену вируса (аНВс), что позволяет наиболее

полно выявлять лиц с вероятным латентным течением ВГВ-инфекции, при которой другие маркеры чаще не определяются. В соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 28 октября 2020 г. № 1166н «Об утверждении порядка прохождения донорами медицинского обследования и перечня медицинских противопоказаний (временных и постоянных) для сдачи крови и (или) ее компонентов и сроков отвода, которому подлежит лицо при наличии временных медицинских показаний, от донорства крови и (или) ее компонентов» этот маркер был впервые предусмотрен для дополнительного обследования доноров в сомнительных случаях, что повышает безопасность трансфузий, а также качество отбора доноров. Этот маркер включен в обязательное медицинское обследование неродственных доноров КМ и ГСК, выявление аНВс является основанием для отвода донора от донации КМ и ГСК.

С целью оценки частоты выявления аНВс у доноров крови и ее компонентов в различных субъектах РФ было проведено многоцентровое исследование с участием 14 медицинских организаций службы крови. Указанные антитела были обнаружены в 746 из 6 964 (10,7 %) исследованных образцов крови доноров (10 712,2 на 100 тыс.), с колебаниями от 200,0 до 26 400,0 на 100 тыс. в зависимости от субъекта РФ (Таблица 3.18).

Таблица 3.18 – Частота положительных результатов по аНВс в образцах крови доноров (число, процент) в различных субъектах РФ

Учреждение службы крови	Положительные по аНВс (n/%)
Иркутской области	34/6,80
Республики Чечня	89/17,84
Республики Дагестан	132/26,51
Республики Саха (Якутия)	108/21,60
Оренбургской области	41/8,20
Новосибирской области	19/3,81
Республики Башкортостан	60/12,00
Республики Крым	40/8,00
Республики Мордовия	30/6,00
Свердловской области	36/7,78

Продолжение таблицы 3.18

Учреждение службы крови	Положительные по аНВс (n/%)
Хабаровского края	18/3,61
Красноярского края	73/14,60
Приморского края	1/0,20
Сахалинской области	65/12,85
Всего	746
p	< 0,0001

Не было получено статистически значимых различий в частоте выявления аНВс в зависимости от пола. Все доноры, участвовавшие в исследовании, были обследованы на наличие аНВс впервые. При сравнении частоты выявления этого маркера у впервые зарегистрированных и повторных доноров различий не было получено. При этом были отмечены статистически значимые различия в обнаружении аНВс в разных возрастных группах (Таблица 3.19). У доноров моложе 20 лет аНВс встречались в 0,80 %, в возрастной группе 21–30 лет – 3,37 %, в группе 31–40 лет – 11,49 %, 41–50 лет и старше 50 лет – 22,48 % и 26,39 %, соответственно.

Таблица 3.19 – Частота выявления аНВс в зависимости от возраста донора (число, процент)

Возрастная группа	Наличие аНВс (n/%)		
	Нет	Да	Всего
< =20	864/99,20	7/0,80	871
21–30	2065/96,63	72/3,37	2 137
31–40	1972/88,51	256/11,49	2 228
41–50	893/77,52	259/22,48	1 152
> 50	424/73,61	152/26,39	576
Всего	6 218	746	6 964
p	< 0,0001		

Далее были рассмотрены отводы по причине выявления маркеров ВИЧ-инфекции. Медиана доли доноров с выявленными маркерами ВИЧ-инфекции от всех зарегистрированных доноров РФ значимо не изменилась за 5 лет. В 2016 году она составляла 0,049 %, а в 2020 году – 0,048 %. Характерная динамика в большинстве субъектов отсутствовала, поэтому проводили сравнительный анализ среднего числа доноров с выявленными маркерами ВИЧ-инфекции за 5 лет в субъекте РФ со средним значением медианы, определенной для доноров Российской Федерации в целом. Наибольшее превышение указанного показателя в сравнении с медианой значения по стране отмечалось в Севастополе (превышение в 5,07 раз), Амурской области (в 4,9 раз), Республике Крым (в 4,9 раз), Нижегородской (в 5,4 раза) и Магаданской областях (в 4,3 раза), что может свидетельствовать о неблагоприятной эпидемиологической обстановке в данных субъектах Российской Федерации.

Всего в 2020 году было осуществлено 2 660 477 донаций. Один положительный тест на гемотрансмиссивные инфекции выявляли в среднем на 289 донаций. Наименьшая частота выявления инфекций на одну донацию была в республике Марий-Эл (1 на 1 466 донаций), Белгородской (1 на 1 843 донации) и Псковской областях (1 на 3 256 донаций), а наиболее часто – в республиках Кабардино-Балкарии (1 на 52 донации), Тыве (1 на 23 донации) и Амурской области (1 на 35 донаций). При рассмотрении частоты выявления маркеров отдельных инфекций к общему числу донаций в 2020 году в Российской Федерации получены данные, что для маркеров сифилиса 1 инфицированная донация определяется на 850 донаций, 1 инфицированная донация ВГВ определяется на 1 540 донаций, 1 инфицированная донация ВГС определяется на 765 донаций и 1 инфицированная донация ВИЧ определяется на 3 082 донаций. В Амурской области частота выявления инфекционных маркеров в пересчете на количество донаций существенно превышает показатели по стране: 1 на 135 донаций для маркеров сифилиса, 1 на 216 донаций для ВГВ, 1 на 96 донаций для ВГС и 1 на 155 донаций для ВИЧ.

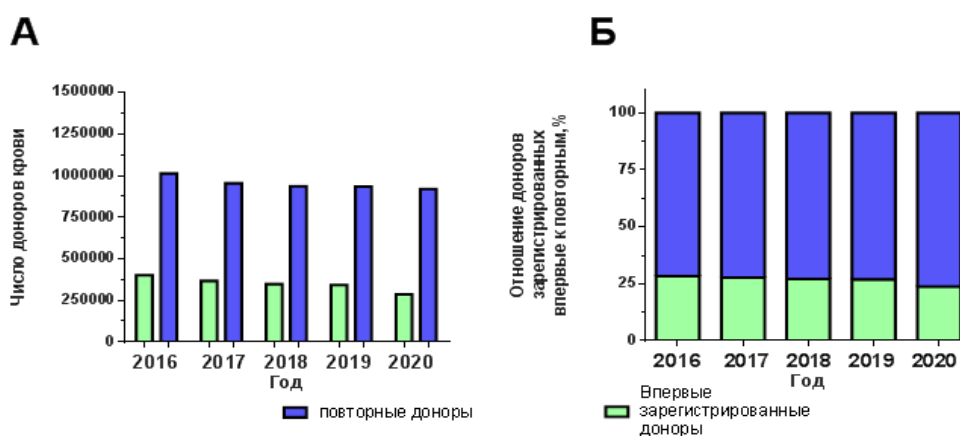
Маркеры ВИЧ и ВГВ выявляются у доноров значительно реже в сравнении с выявлением маркеров сифилиса и ВГС ($p < 0,0001$). На долю этих инфекций

приходится менее 10 % и 20 %, соответственно, что составляет 1 инфицированную донацию на 1 027 донаций по стране в 2020 году.

Высокая частота выявления маркеров гемотрансмиссивных инфекций у доноров в отдельных субъектах Российской Федерации, достоверно более частое выявление маркеров гемотрансмиссивных инфекций у впервые обследуемых лиц (впервые привлеченных доноров крови), позволяет сделать вывод о высоком риске отведения доноров КМ и ГСК на этапе подбора пары донор-реципиент в случае привлечения в регистр КМ и ГСК добровольцев из числа ранее необследованных лиц.

3.2.3 Сравнение характеристик впервые зарегистрированных и повторных доноров на территории Российской Федерации

Организационные мероприятия, направленные на увеличение донаций от повторных, ранее обследованных, доноров крови и ограничение донаций от впервые зарегистрированных доноров, демонстрирует динамика, представленная на рисунке 3.18 А.



Примечание: А – абсолютное число доноров за период; Б – доли повторных доноров от всех зарегистрированных доноров крови за период

Рисунок 3.18 – Число впервые зарегистрированных и повторных доноров за период с 2016 года по 2020 год

Общее число повторных доноров крови за период 2016–2020 годы уменьшилось с 1 013 001 до 919 186 (на 9,3 %), доля повторных доноров среди общего числа доноров крови, напротив, увеличилась с 71 до 76 %, что объясняется более выраженным уменьшением числа впервые зарегистрированных доноров крови (Рисунок 3.18 Б). За период наблюдения 2016–2020 годы число первичных доноров снизилось на 22 % (с 401 500 до 286 109), наибольшее снижение отмечено в 2020 году – на 16,3 % по сравнению с 2019 годом, что может быть связано с введением ограничений из-за новой коронавирусной инфекции COVID-19. В 2017 году отмечено наименьшее сокращение числа повторных доноров, что объясняется существенным увеличением числа лиц, отведенных от донорства в указанном году. За период с 2017 года по 2020 год число повторных доноров менялось незначительно с 954 959 до 919 186, на 3,7 %, и в 2020 году, не смотря на общие ограничительные меры, направленные на предотвращение распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19, число зарегистрированных повторных доноров оставалось стабильным, отмечено лишь незначительное снижение на 1,7 % в сравнении с 2019 годом.

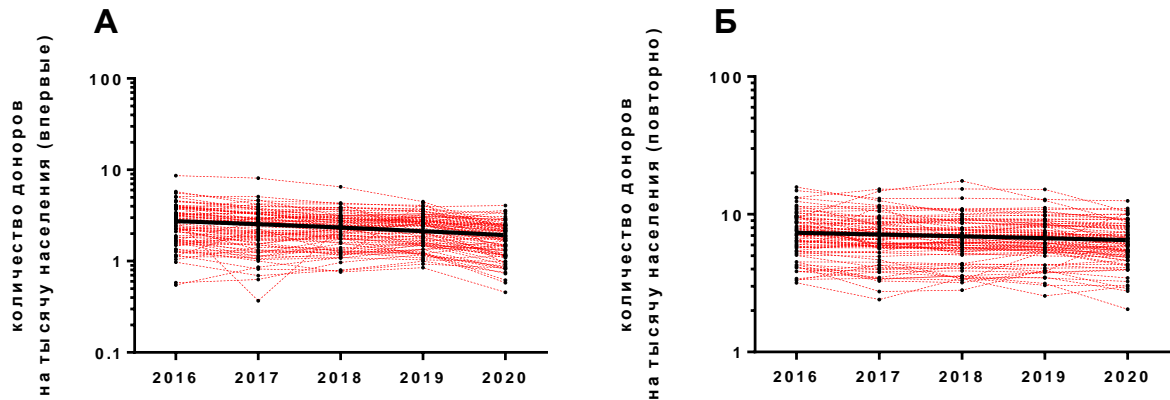
В первую очередь были проанализированы количественные показатели впервые зарегистрированных доноров во всех субъектах Российской Федерации. Общее уменьшение доли впервые зарегистрированных доноров за 5 лет, с 2016 года по 2020 год, составило 29 % ($p < 0,0001$). Вместе с тем, в некоторых субъектах число новых доноров, наоборот, увеличилось: в республиках Калмыкии (на 95 %), Ингушетии (на 37 %), Тверской области (на 36 %), Москве (на 39 %), Республике Алтай (на 66 %) и Чукотском автономном округе (на 31 %). Лидерами по снижению числа впервые привлеченных доноров являются республика Тыва и Саратовская область, в которых в 2016 году было зарегистрировано 2 732 и 9 856 доноров, а в 2020 году 747 и 2 768, что свидетельствует об уменьшении на 73 % и 72 % впервые привлеченных доноров, соответственно. В 2020 году 32 % общего числа впервые привлеченных доноров приходится на 5 субъектов: Москва (12,7 %), Санкт-Петербург (6,2 %), Московская область (5,8 %), Республика Татарстан (2,7 %) и Краснодарский край (4,5 %). Население этих субъектов

составляет 23,4 % населения Российской Федерации, что позволяет сделать вывод об эффективных рекрутинговых мероприятиях, проводимых службой крови этих субъектов и направленных на качественное обеспечение высокой потребности медицинских организаций в донорской крови и ее компонентах. На долю этих субъектов приходится 25,7 % от общего объема клинического использования компонентов крови.

Количество повторных доноров снизилось за 5 лет на 10 % ($p < 0,0001$). Однако в некоторых субъектах Российской Федерации наблюдался значительный прирост количества повторных доноров: в Москве за 5 лет количество повторных доноров увеличилось на 80 %, в Кировской области на 70 %. Наиболее значительно среди всех субъектов Российской Федерации количество повторных доноров снизилось в Тамбовской и Саратовской областях (по сравнению с 2016 годом количество доноров в 2020 году снизилось на 50 %), несмотря на это дефицита компонентов крови в этих субъектах по данным Мониторинга не выявлено. Доля повторных доноров 5 субъектов, вносящих наибольший вклад в число повторных доноров, зарегистрированных в стране, составляет 26 % всех повторных доноров в Российской Федерации (на эти субъекты приходится 23,2 % всего населения страны): Москва (9,9 %), Московская область (3,3 %), Санкт-Петербург (4,8 %), Тюменская область с Ямало-Ненецким и Ханты-Мансийским автономными округами (4,0 %) и Краснодарский Край (3,9 %). Описанная положительная динамика отражает стабильно высокие результаты по привлечению повторных доноров к донациям, создание условий для формирования положительной мотивации доноров крови, что необходимо учитывать при планировании формирования регистра доноров КМ и ГСК.

Число впервые зарегистрированных доноров на тысячу населения достоверно снижалось на протяжении 5 лет: с 2,7 в 2016 году до 1,96 в 2020 году на всей территории РФ ($p < 0,0001$). Медиана по субъектам составляла 2,61 в 2016 году, а в 2020 году – 1,76. Данные представлены на рисунке 3.19 А. Наибольшее число новых доноров на тысячу населения в 2020 году зарегистрировано в Сахалинской области (4,0), Чеченской республике (3,5)

и Севастополе (3,6), а наименьшее – в Приморском крае (0,58) и Тамбовской области (0,46).



Примечание: А – впервые зарегистрированных службой крови доноров; Б – повторных доноров. Черным цветом обозначена регрессионная прямая, пунктирными линиями отмечены показатели динамики отдельных субъектов.

Рисунок 3.19 – Число доноров на тысячу населения в субъектах Российской Федерации

За 5 лет число повторных доноров на тысячу населения снизилось на 10 % ($p < 0,0001$). Медиана этого показателя по всем субъектам в 2016 году составляла 7,1, а в 2020 году – 6,1 (данные представлены на рисунке 3.19 Б). Наибольшее число повторных доноров на тысячу населения в 2020 году было зарегистрировано в Приморском крае (11), Магаданской (12,5) и Сахалинской областях (10,7), а наименьшее – в Тамбовской (2,8) и Тульской областях (2,0).

Общее соотношение зарегистрированных впервые и повторных доноров на тысячу населения в РФ в 2020 составило 24 % и 76 % соответственно. В ряде субъектов Российской Федерации число впервые привлеченных доноров было существенно ниже, например, в Приморском крае (5 %) и Нижегородской области (10 %). Число впервые зарегистрированных службой крови доноров на тысячу

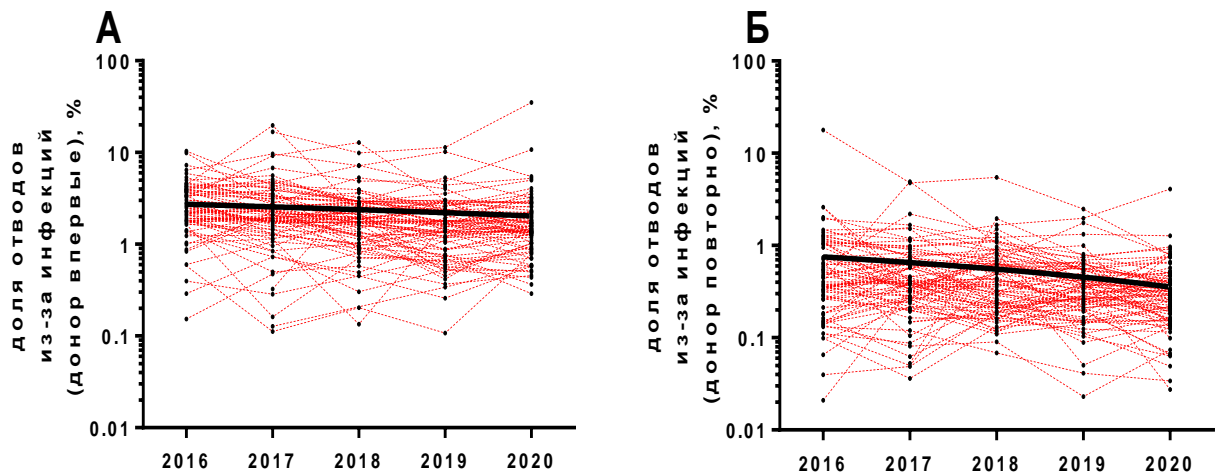
населения в этих субъектах было в 3 раза меньше медианы, определенной для Российской Федерации.

На основании в целом стабильных количественных показателей зарегистрированных повторных доноров крови в Российской Федерации можно сделать вывод о целесообразности рассмотрения именно этой категории доноров крови в качестве целевой группы для привлечения в регистр доноров КМ и ГСК.

Далее была соотнесена частота выявления маркеров гемотрансмиссивных инфекций среди впервые зарегистрированных и повторных доноров за период с 2016 года по 2020 год. В указанном периоде снижалось общее число и доля отводов по причине выявления маркеров гемотрансмиссивных инфекций во всей совокупности зарегистрированных доноров. Эта динамика отмечается как среди впервые зарегистрированных, так и среди повторных доноров крови, однако, показатель частоты выявления маркеров гемотрансмиссивных инфекций существенно различается между этими двумя категориями доноров. Так среди впервые зарегистрированных доноров число случаев выявления маркеров гемотрансмиссивных инфекций в 2016 году составляло 11 373 (2,8 % от общего числа впервые зарегистрированных доноров крови), а в 2020 г. – 5 596 (1,9 % от общего числа впервые зарегистрированных доноров). В категории повторных доноров этот показатель составлял в 2016 г. 6 690 (0,7 % от общего числа повторных доноров крови), а в 2020 г – 3 598 (0,4 % от общего числа повторных доноров крови), т. е. в 4–5 раз меньше чем у впервые зарегистрированных доноров.

За 5 лет, с 2016 года по 2020 год, медиана доли отводов по отдельным субъектам, ассоциированных с инфекциями, среди впервые зарегистрированных доноров достоверно снизилась с 2,2 % до 1,5 % ($p < 0,0001$). Данные представлены на рисунке 3.20 А. Наибольшая средняя доля отводов из-за инфекций за период наблюдения была в следующих субъектах РФ: республике Тыва (14,6 %), Кабардино-Балкарской Республике (6,6 %) и Амурской области (6,2 %). Наименьшее же среднее количество отводов из-за выявления маркеров инфекций среди новых доноров отмечено в республике Карелия (0,4 %). Самая

высокая доля отводов из-за инфекций была в республике Тыва в 2020 году – 35 % от впервые зарегистрированных службой крови доноров.



Примечание: А – впервые зарегистрированных; Б – повторных. Черным цветом обозначена регрессионная прямая, пунктирными линиями отмечены показатели динамики отдельных субъектов.

Рисунок 3.20 – Доля отводов доноров крови по причине выявления маркеров инфекции от общего числа доноров.

Медиана доли отводов по причине выявления маркеров инфекции у повторных доноров на всем протяжении наблюдения была ниже, в сравнении с впервые зарегистрированными донорами ($p < 0,0001$). Данные приведены в таблице 3.20, Рисунке 3.20 Б. Наибольшая средняя за 5 лет наблюдения доля отводов повторных доноров, ассоциированных с гемотрансмиссивными инфекциями, отмечалась в республике Тыва (2,7 %), Калининградской области (2,7 %) и Магаданской области (3,6 %), а наименьшая – в республике Марий-Эл (0,11 %) и Ленинградской области (0,14 %).

Таблица 3.20 – Доля отводов по причине выявления маркеров гемотрансмиссивных инфекций среди впервые зарегистрированных и повторных доноров (данные представлены в виде медианы (5 %–95 % перцентили)

Годы	Впервые зарегистрированные доноры	Повторные доноры	P
2016	2,25 (0,02–6,33)	0,38 (0–2)	< 0,0001
2017	2,07 (0,18–8,87)	0,37 (0,05–1,65)	< 0,0001
2018	1,88 (0,22–6,87)	0,37 (0,11–1,48)	< 0,0001
2019	1,65 (0,37–4,82)	0,34 (0,09–1,28)	< 0,0001
2020	1,46 (0,44–5,21)	0,28 (0,05–0,91)	< 0,0001

Выявленные закономерности подтверждают ранее сделанный вывод о целесообразности рассмотрения данной категории повторных доноров в качестве целевой группы для первоочередного привлечения в регистр КМ и ГСК не только в следствии стабильных количественных характеристик группы, но и из-за достоверно меньшей вероятности обнаружения маркеров гемотрансмиссивных инфекций, что будет обеспечивать повышение эффективности регистра доноров костного мозга вследствие уменьшения числа отводов предварительно подобранных доноров на этапе медицинского обследования перед донацией КМ и ГСК.

За 5 лет наблюдения доля повторных доноров с выявленными маркерами сифилиса снизилась с 0,24 % до 0,13 %, маркерами ВГВ – с 0,110 % до 0,065 %, ВГС – с 0,24 % до 0,14 %, ВИЧ – с 0,062 % до 0,052 % (Таблица 3.21). При оценке динамики показателей частоты выявления маркеров ВИЧ и ВГВ у повторных доноров в Российской Федерации за период наблюдения 2016–2020 годы достоверных отличий не выявлено. Отмечено достоверное ($p < 0,05$) уменьшение показателей выявления маркеров сифилиса и ВГС за период с 2016–2020 годы.

Таблица 3.21 – Процент выявления маркеров инфекций среди повторных доноров Российской Федерации за период с 2016 по 2020 год

Инфекция	Год				
	2016	2017	2018	2019	2020
Сифилис	24 %	17 %	17 %	16 %	13 %
Гепатит В	11 %	20 %	9 %	6 %	7 %
Гепатит С	24 %	22 %	22 %	15 %	14 %
ВИЧ	6 %	8 %	8 %	5 %	5 %

Динамика изменения доли отведенных повторных доноров крови в отдельных субъектах Российской Федерации по причине выявления маркеров гемотрансмиссивных инфекций представлена на рисунке 3.21.

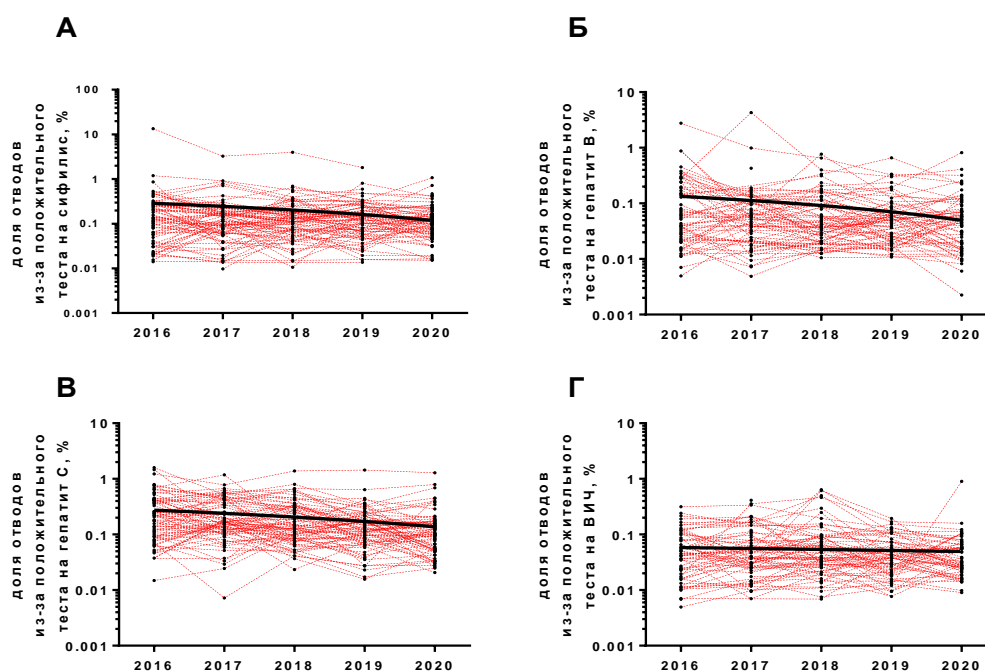


Рисунок 3.21 – Доля отводов повторных доноров по причине выявления маркеров сифилиса (А), ВГВ (Б), ВГС (В) и ВИЧ (Г) за 5 лет, в период с 2016 по 2020 год, в субъектах Российской Федерации. Черным цветом обозначена регрессионная прямая, пунктирными линиями отмечены показатели динамики отдельных субъектов

Медиана показателя выявления маркеров сифилиса у повторных доноров в 2016 году составила 0,12 %, а в 2020 году – 0,095 % ($p < 0,05$). Регионами с наибольшей долей отводов повторных доноров по этой причине в 2020 году являются республика Тыва (0,46 %), Забайкальский край (0,72 %) и Амурская область (1,07 %) (Рисунок 3.21 А).

Медиана показателя выявления маркеров ВГВ у повторных доноров в 2016 году составила 0,035 %, а в 2020 году – 0,028 % ($p > 0,05$). Регионами с наиболее высокой долей отводов из-за выявления маркеров ВГВ в 2020 году были Амурская область (0,818 %), Нижегородская область (0,41 %) и Камчатский край (0,32 %). Худший за весь период наблюдения показатель отмечался в Нижегородской области в 2017 году – у 4,3 % из всех зарегистрированных повторных доноров выявлялись маркеры ВГВ (Рисунок 3.21 Б).

Число выявляемых в отдельных субъектах повторных доноров с положительным результатом обследования на маркеры ВГС уменьшалось за период наблюдения (медиана 0,175 % в 2016 г. и 0,097 % в 2020 г., $p < 0,0001$). Несмотря на это, в ряде регионов количество выявляемых случаев существенно превышало медианные показатели по Российской Федерации. Так, в Хабаровской, Амурской и Магаданской областях было зарегистрировано 0,79 %, 1,28 % и 0,68 % повторных доноров, получивших отвод по причине выявления маркеров ВГС (Рисунок 3.21 В).

За последние 10 лет в структуре заболеваемости острыми вирусными гепатитами удельный вес острого ВГВ снизился на 8,8 %, благодаря реализации программы массовой иммунизации населения России против гепатита В. Однако в Москве в 2020 году заболеваемость острым ВГВ составляла 1,35 на 100 тыс. населения, что почти в 4 раза больше среднероссийского показателя (0,35 на 100 тыс.) В 2020 году в Российской Федерации частота регистрации хронической ВГВ-инфекции составила 4,4 на 100 тыс. населения [35]. Кроме того, важную роль играет существование латентных форм ВГВ-инфекции, при которых концентрация вируса в крови может не определяться, учитывая ограничения чувствительности используемых наборов реагентов, что затрудняет полноценное

выявление инфицированных доноров. Среди доноров Российской Федерации в целом маркеры ВГВ в 2020 году были выявлены у 143,3 на 100 тыс. доноров, что превышает аналогичный показатель в группе повторных доноров более чем в два раза (65,1 на 100 тыс. доноров). В других странах, в том числе и в США, маркеры ВГВ выявляли в 0,33 случаях на 100 тыс. доноров [119], что на несколько порядков ниже, чем в Российской Федерации.

Медиана отводов повторных доноров по причине обнаружения маркеров ВИЧ не изменилась достоверно за период наблюдения, в 2016 году составляла 0,024 %, а в 2020 году – 0,026 %. Регионом с наибольшим превышением медианы показателя является Амурская область – в этом субъекте в 2020 году было зафиксировано 0,9 % повторных доноров с выявленными маркерами ВИЧ-инфекции, что превышает медиану этого показателя по Российской Федерации в 34 раза (Рисунок 3.21 Г). В 2020 году показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации составлял 41,72 на 100 тыс. населения, что на 25 % меньше по сравнению с 2019 годом (55,65 на 100 тыс.). В настоящее время в России наблюдается тенденция к уменьшению выявления новых случаев ВИЧ-инфекции у лиц моложе 30 лет [35]. Показатель выявления маркеров ВИЧ в 2020 году у первичных доноров в целом по России составлял 133,9 на 100 тыс., у повторных доноров крови и ее компонентов – 52,2 на 100 тыс. Высокие показатели выявления ВИЧ-инфекции среди доноров по сравнению с населением Российской Федерации в целом, можно объяснить тем, что донорская популяция чаще обследуется на маркеры этой инфекции в отличие от населения страны.

Наличие ВИЧ-инфекции среди населения Российской Федерации может приводить к попаданию инфицированных лиц в донорскую популяцию и возникновению случаев передачи возбудителя реципиентам донорской крови. Так, в 2015 и 2016 годах было отмечено 3 случая, в 2017 г. – 4, в 2018 г. – 1 случай передачи ВИЧ в результате трансфузий компонентов донорской крови, причем во всех случаях образцы крови доноров были обследованы в соответствии с установленными требованиями, в том числе, с применением молекулярных методов исследования. Наличие у вирусных инфекций так называемого

«негативного окна», не позволяющего выявить на ранних сроках первичное инфицирование, определяет риск передачи возбудителя парентеральным путем. В случае с ВИЧ-инфекцией, на риск так же влияет естественное постепенное изменение свойств вируса, приводящих к удлинению инкубационного периода, в течение которого вирус длительное время находится в неопределяемых пределах.

Принимая во внимание современное направление развития донорства крови и ее компонентов в пользу преимущественной заготовки крови от повторных доноров, как наиболее безопасной категории, и в тоже время, учитывая, что именно среди повторных доноров, проходящих регулярное обследование, в первую очередь актуально выявление новых случаев инфицирования, особые требования предъявляются к качеству тестирования молекулярными методами. В связи с чем, было проведено сравнительное исследование качества скрининга донорской крови на наличие молекулярных маркеров ВИЧ, ВГВ и ВГС в учреждениях службы крови. Участвовать в проекте дали согласие 9 медицинских организаций, которым были разосланы контрольные панели образцов в количестве в зависимости от имеющихся в наличии наборов реагентов и медицинского оборудования для молекулярной диагностики. Контрольные панели состояли из 40 образцов по 1,5 мл плазмы, содержащей или не содержащей нуклеиновые кислоты вирусов: отрицательные образцы, положительные образцы и минипулы, состоящие из 3, 6 и 10 образцов, один из которых положительный. После получения панелей контрольных образцов и проведения исследований в условиях рутинного тестирования образцов донорской крови, участники исследования сообщали о результатах.

Участникам проекта, в зависимости от числа используемых методов исследования, была доставлена либо одна, либо две панели контрольных образцов. Таким образом, можно рассматривать 13 отдельных постановок, выполненных с помощью тех или иных наборов реагентов в медицинских организациях службы крови, всего выполнено 520 тестов. Результаты представлены в таблице 3.22.

Таблица 3.22 – Результаты оценки качества исследования проб донорской крови на наличие молекулярных маркеров ВИЧ, ВГВ и ВГС в медицинских организациях службы крови

Участник проекта	Число несоответствующих результатов среди общего числа исследуемых образцов			
	Производители тест-систем			
	Roche (n = 40)	Procleix (n = 40)	ИнтерЛабСервис (n = 40)	Вектор-Бест (n = 40)
1	11	11	19	не исследовалось
2	8	не исследовалось	не исследовалось	24
3	12	не исследовалось	не исследовалось	не исследовалось
4	8	не исследовалось	не исследовалось	не исследовалось
5	12	не исследовалось	13	не исследовалось
6	9	не исследовалось	не исследовалось	не исследовалось
7	14	не исследовалось	не исследовалось	не исследовалось
8	не исследовалось	не исследовалось	14	не исследовалось
9	9	не исследовалось	не исследовалось	не исследовалось

Согласно полученным данным, ни у одного из участников проекта не было 100 % соответствия полученных результатов тем, что закладывались при создании панели образцов. В 20–35 % образцов (от 8 до 24 из 40, в зависимости от медицинской организации службы крови и используемых наборов реагентов и медицинского оборудования) был получен ложный результат: в 164 из 520 случаев – ложноотрицательный, в 2 из 520 – ложноположительный. Наибольшее число несоответствий выявлено при определении ДНК ВГВ, особенно в образцах, содержащих низкую концентрацию вирусного генома, и пулах, полученных на их основе. Образец, содержащий ДНК ВГВ в концентрации менее 75 МЕ/мл, даже в одиночных постановках, в 6 из 13 случаев был определен как отрицательный. При пулировании образца, т. е. объединении содержащего ДНК ВГВ концентрации менее 75 МЕ/мл с двумя другими образцами крови доноров (моделирование лабораторных исследований

минибула из 3 образцов), был получен ложноотрицательный результат уже в 9 случаях (69 %), а при моделировании лабораторных исследований минибула из 6 образцов все полученные результаты не были идентифицированы (100 % ложноотрицательные результаты). Таким образом установлено, что при детекции ДНК ВГВ, пулирование от 6 и более образцов может приводить к пропуску проб крови доноров, содержащих низкие концентрации вирусной ДНК. При этом все образцы, в состав которых входили РНК ВИЧ и РНК ВГС были идентифицированы корректно.

Результаты проведенного многоцентрового исследования говорят о необходимости предъявления особых требований к чувствительности наборов реагентов, используемых для обследования доноров крови на наличие маркеров гемотрансмиссивных инфекций, поскольку неполное определение инфицированных проб крови доноров определяет высокий риск инфицирования реципиентов компонентов донорской крови при трансфузии. Ложноположительные результаты, отмеченные в двух случаях из 520, напротив, приводят к демотивации доноров, а потому требования к специфичности наборов реагентов, используемые для лабораторного исследования проб крови доноров также имеют особое значение.

Тестирование доноров на наличие аНВс, введенное в качестве дополнительного обязательного требования в сомнительных случаях, обеспечивает исключение из донорской популяции максимального числа лиц, инфицированных ВГВ, в том числе с латентной формой инфекции, и, следовательно, снижает риск инфицирования реципиента при трансфузии и обеспечивает повышение качества отбора доноров КМ и ГСК при формировании регистра. Установлено, что статистически значимо реже инфекционные маркеры встречаются у повторных доноров крови и ее компонентов и у доноров моложе 40 лет.

Правовые основы для качественного отбора доноров крови, обеспечивающие привлечение социально ответственных лиц из групп низкого риска инфицирования гемотрансмиссивными инфекциями непрерывно

совершенствуются. Так с 2013 года, после вступления в силу Федерального закона от 20.07.2012 № 125 «О донорстве крови и ее компонентов» осуществляется активное поощрение и поддержка добровольного безвозмездного донорства крови и ее компонентов. Согласно обязательным требованиям, изложенным в приказе Министерства здравоохранения Российской Федерации № 1166н, введено обязательное молекулярно-биологическое исследование образцов донорской крови индивидуально или в минипуле не более, чем из 6 образцов, с рекомендацией применять наборы реагентов с высокой чувствительностью. Требуется уточнение возможности применения определенных наборов реагентов, предназначенных для выявления молекулярных маркеров вирусных инфекций, в случае доказанного посттрансфузионного инфицирования реципиента в результате трансфузии. Введено дополнительное тестирование на аНВс в случае положительного или сомнительного результата иммунологического исследования, независимо от того, маркер какого возбудителя был выявлен при первичном обследовании [53].

Однако, учитывая особое значение полного корректного выявления инфицированных лиц из числа доноров крови, целесообразно проводить контроль качества наборов реагентов, используемых для определения молекулярных маркеров вирусных инфекций в службе крови на регулярной основе, с целью определения риска пропуска инфицированных образцов, а также получения ложноположительных результатов исследования при использовании тех или иных наборов реагентов с определением перечня наборов реагентов удовлетворяющих требованиям к лабораторному исследованию донорской крови с учетом корректного выявления свежих случаев инфицирования, особенно среди категории повторных доноров крови.

Учитывая представленные данные о сравнительной характеристике доноров крови, целесообразно в дальнейшем рассматривать в качестве целевой группы для рекрутирования в регистр КМ и ГСК категорию добровольных безвозмездных повторных доноров крови, моложе 40 лет, ранее обследованных на наличие аНВс.

3.2.4. Потенциал службы крови для привлечения доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток

Предполагая, что опыт и успехи НМИЦ гематологии в привлечении доноров крови к вступлению в регистр можно применить для всей территории Российской Федерации, нужно учитывать множество факторов, основными из которых являются число повторных доноров крови и частота выявления маркеров инфекции у данной группы доноров. Для оценки потенциала службы крови для привлечения доноров КМ и ГСК, были определены субъекты Российской Федерации, в которых частота выявления гемотрансмиссивных инфекций среди повторных доноров ниже, что указывает на положительный опыт в организации рекрутинга доноров. Учитывая, что 97–98 % донаций в России осуществляются на безвозмездной основе, этот показатель не анализировался при выборе регионов – предполагаемых участников рекрутинга доноров КМ и ГСК.

Общий анализ по частоте выявления маркеров гемотрансмиссивных инфекций среди повторных доноров крови с помощью построения дендрограммы показал наличие группы субъектов Российской Федерации, в которых частота выявления маркеров гемотрансмиссивных инфекций значительно выше (Рисунок 3.22). В эту группу вошли следующие субъекты: Забайкальский край, Кабардино-Балкарская Республика, Камчатский край, Красноярский край, Магаданская область, Мурманская область, Пермский край, Республика Дагестан, Республика Крым, Республика Тыва, Ставропольский край, Хабаровский край и Амурская область.

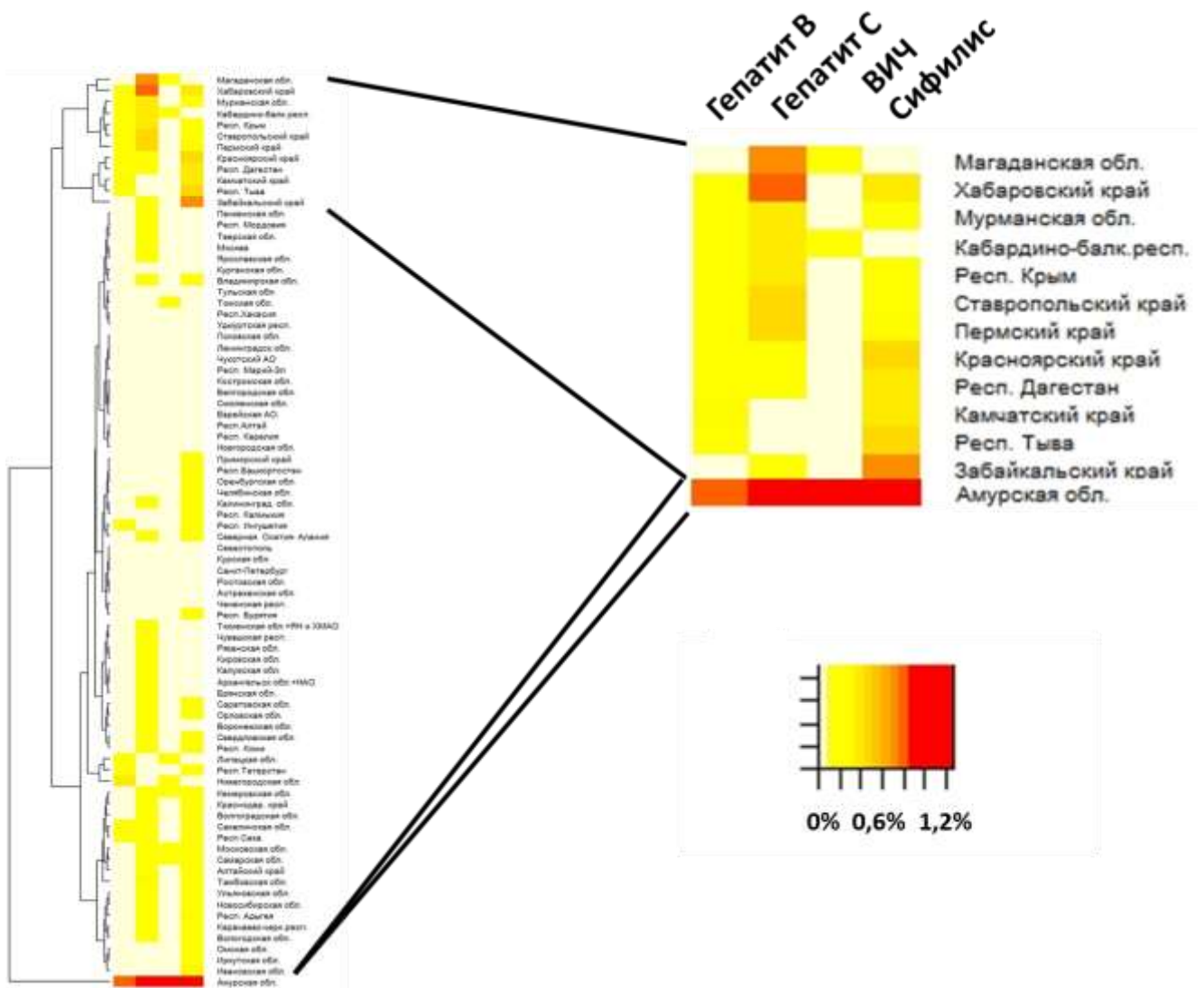


Рисунок 3.22 – Тепловая карта, демонстрирующая частоту выявления маркеров гемотрансмиссивных инфекций у повторных доноров крови в субъектах Российской Федерации

Приведенный на рисунке 3.22 анализ не учитывал выявления маркера аНВс, который не исследуется повсеместно. К неблагоприятным по частоте выявления аНВс регионам можно отнести следующие: республики Саха (Якутия) и Дагестан, Чеченская Республика, Красноярский край, Сахалинская область и Республика Башкортостан. В совокупности список республик с неблагоприятным эпидемиологическим статусом доноров включает в себя 17 субъектов Российской Федерации.

Федерации. Площадь этих субъектов составляет 51,6 % от всей площади страны (Рисунок 3.23).



Примечание – Желтый – только большая доля выявления положительных случаев аНВс, оранжевый – только по совокупности выявления маркеров 4 гемотрансмиссивных инфекций, красный – и выявления большого числа аНВс, и по совокупности всех инфекций.

Рисунок 3.23 – Субъекты Российской Федерации, в которых отмечена высокая частота выявления маркеров гемотрансмиссивных инфекций в образцах крови повторных доноров

В указанных субъектах проживает 17,6 % населения Российской Федерации, общее число доноров крови, привлеченных службой крови в 2020 году также составляет 17,6 % от всех привлеченных на территории Российской Федерации доноров крови. На долю этих субъектов приходится 19,6 % впервые регистрируемых и 17,1 % повторно регистрируемых службой крови доноров по данным за 2020 год. В некоторых из этих регионов соотношение повторных доноров к первичным существенно ниже, чем медиана по стране (3,38): в 2020 году в Дагестане было впервые зарегистрировано 5 395 доноров, а повторных – 9 409 (1 : 1,74), а в Кабардино-Балкарской Республике – 2 563 и 3 735 (1 : 1,45). Эти наблюдения также говорят о том, что, помимо выявления большого числа инфекций, в этих регионах доноры реже

становятся повторными. Из-за этого организация регистра КМ и ГСК в этих субъектах может быть затруднена.

Исключая эти 17 субъектов, в 2020 году службой крови было зарегистрировано 992 586 доноров (230 142 первичных и 762 444 повторных доноров крови). Основываясь на данных по НМИЦ гематологии, из впервые регистрируемых доноров кровь сдают в среднем 72,8 % доноров, порядка 60 % становятся повторными и остаются донорами крови через год 80 % из них. Минимальный показатель среди доноров, зарегистрированных службой крови и вступающих в регистр отмечен в 2019 году – среди впервые зарегистрированных доноров, осуществивших хотя бы одну донацию, в регистр КМ и ГСК вступили 11 %. Среди повторных же доноров в регистр вступают приблизительно 14 %. Таким образом, если в 2020 году в отобранных для формирования регистра доноров КМ и ГСК субъектах Российской Федерации были впервые зарегистрированы 230 тысяч доноров, то при сопоставимой эффективности повторными из них станут приблизительно 110 тысяч доноров, следовательно, в регистр можно было бы привлечь по крайней мере 15 400 доноров.

Число повторных доноров в НМИЦ гематологии практически не изменилось за 5 лет и в среднем в год составляло 2 725 доноров. Среди них в регистр в КМ и ГСК в 2016 году вступили 186 доноров крови, но к 2020 году это число снизилось до 84, то есть более чем в 2 раза. По оценке на 2016 год среди повторных доноров крови в регистр вступает 7,6 % повторных доноров, а в 2020 – 3,1 %. Таким образом в 2020 году число реkrутируемых в регистр доноров крови в отобранных субъектах Российской Федерации могло бы составить от 23 600 до 57 900 человек.

Если ориентироваться на опыт Польши, в которой в регистр доноров КМ и ГСК включены 85 % повторных доноров крови, то можно предположить, что при аналогичных поддерживаемых государством мерах по привлечению большинства доноров крови, число которых по всей стране составляло в 2020 году более 760 тысяч, размер регистра доноров КМ и ГСК мог бы

составлять до 650 тысяч человек и каждый год пополняться дополнительно более чем 100 тысяч новых потенциальных доноров КМ и ГСК.

Основываясь на опыте ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, можно оценить скорость наполнения регистра доноров КМ и ГСК.

Для этого в первую очередь оценили то, как у доноров, зарегистрированных в 2016 году ($n = 2\ 165$) было распределено время от регистрации на ОПК НМИЦ гематологии до последней зарегистрированной донации компонентов крови. На рисунке 3.24 А отражено то, сколько доноров осуществили хотя бы две донации за определенные периоды времени. Зная это распределение, на различных временных промежутках можно оценить число «активных» доноров крови, то есть доноров еще не осуществивших последнюю зарегистрированную донацию.

Такой подход имеет ряд ограничений, например, в нем нет разделения на то, остался индивид донором крови на данный момент и пока не осуществил следующую донацию, или же данный индивид уже перестал быть «активным» донором крови. Кроме того, данные по этим донорам крови с ОПК НМИЦ гематологии лимитированы 6-ю годами – максимальное число дней от регистрации донора до последней донации составляет 2 089 дней (5 лет и 8 месяцев). На рисунке 3.24 А не отражены те доноры, которые осуществили только одну донацию в ОПК НМИЦ гематологии, но в дальнейших расчетах они учитываются. Таких доноров крови было 37 % ($n = 802$).

На втором этапе мы попытались предсказать число активных доноров на территории всей Российской Федерации, применяя распределение данных, полученное из ОПК НМИЦ гематологии.

Всего по оценке на 2020 год на всей территории страны было зарегистрировано 280 тысяч первичных доноров крови при исключении доноров с выявленными маркерами гемотрансмиссивных инфекций. Если для предсказания числа активных доноров в Российской Федерации взять реальное распределение доноров крови из ОПК НМИЦ гематологии (Рисунок 3.24 А), то рассчитанное число доноров, которые все еще являются «активными» будет выглядеть так, как представлено на рисунке 3.24 Г. На нём видно, что, исходя из имеющегося распределения данных, доноры, зарегистрированные в 2022 году,

к 2028 году уже не будут активными, а ни один из доноров, зарегистрированных 2023 году не будет активным в 2029 году и т. д.

Эти результаты представляются не вполне реалистичными, поэтому на основе реальных данных по донорам НМИЦ гематологии была выполнена аппроксимация имеющегося распределения, позволяющая оценить число доноров, остающихся активными и сроках, превышающих 6 лет.

Уравнение нелинейной регрессии, описывающее время до последней зарегистрированной донации для доноров крови и позволяющее продлить это распределение на более отдаленные сроки, было следующим:

$$y = (y_0 - \text{plateau}) \times e^{-k \times x} + \text{plateau} \quad (1),$$

где y – число дней до последней донации,

x – количество доноров, совершивших последнюю зарегистрированную донацию до указанного дня,

$y_0 = 3\,894$ – максимальное число дней до последней зарегистрированной донации от момента регистрации,

$\text{plateau} = -90$ – параметр, описывающий минимум, к которому стремится регрессионная кривая,

$k = 0,002794$ – константа, выраженная в днях⁻¹.

Распределение дней до последней зарегистрированной донации, получаемое при использовании этого уравнения, приведено на рисунке 3.24 Б, В. На рисунке 3.24 В представлены как распределение, полученное при использовании модели нелинейной регрессии, так и распределение данных о времени до последней зарегистрированной донации у доноров крови из ОПК НМИЦ гематологии.

Число «активных» доноров крови (при учете того, что в год в Российской Федерации впервые регистрируются 280 000 доноров крови) при использовании «теоретического» распределения, полученного по формуле 1, представлено на рисунке 3.24 Д. Если в случае использования данных реального распределения максимальное число «активных» доноров достигало 390 тысяч к 2028–2032 годам,

то в случае использования «теоретического» распределения, это число превышало 450 тысяч. Эта «недопредсказанная часть» показана на рисунке 3.24 Г пунктиром.

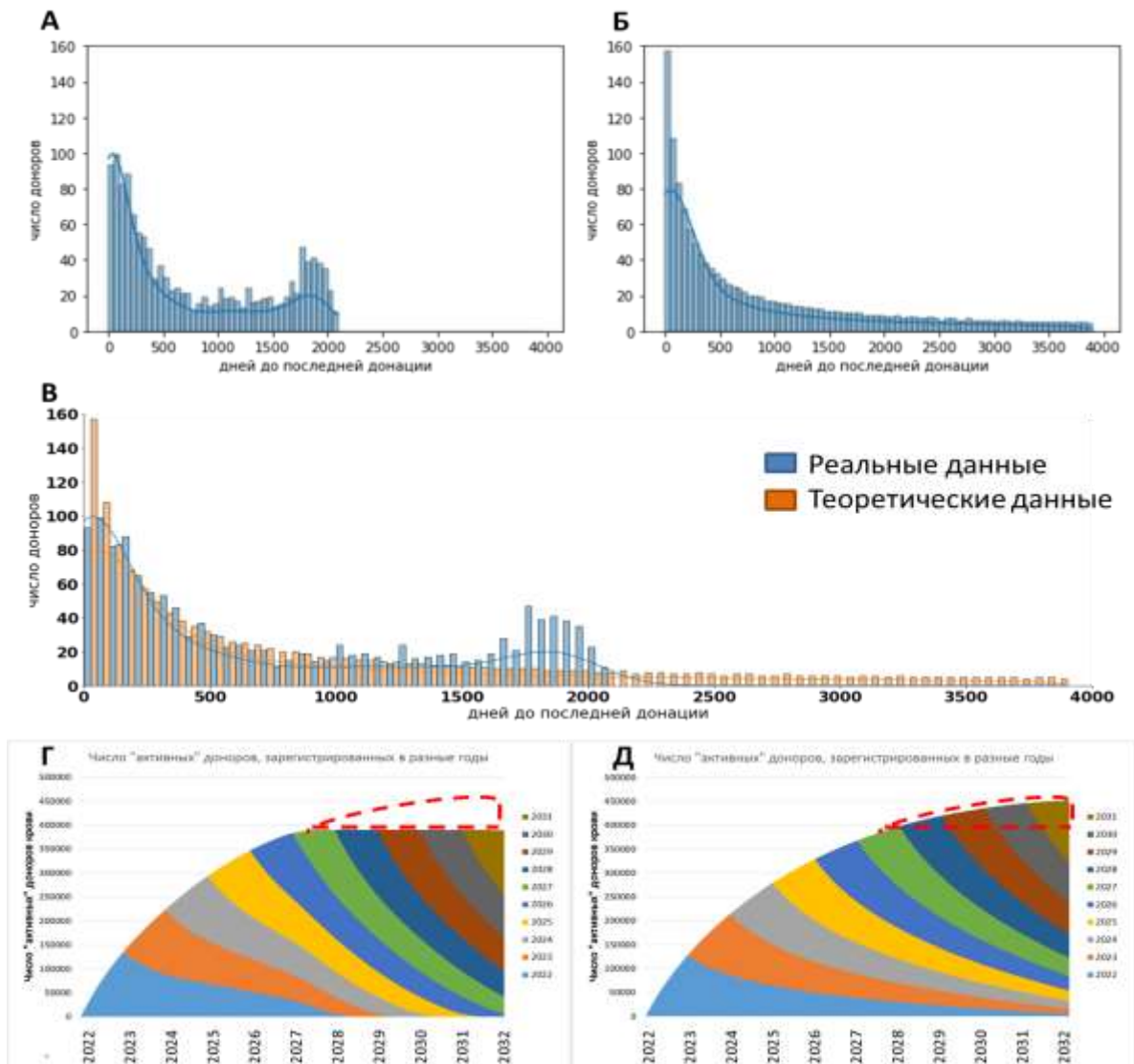


Рисунок 3.24 – Распределения числа доноров с определенным числом дней до последней зарегистрированной донации компонентов крови: А, В – реальное распределение, Б, В – распределение, смоделированное с использованием нелинейной регрессии; Рассчитанное число «активных» доноров крови в течении времени за период с 01.01.2022 по 01.01.2032: Г – основанное на распределении реальных данных, Д – основанное на теоретических данных. Доноры, зарегистрированные в разные годы, отмечены разным цветом

Данные о числе оставшихся «активными» доноров в начале следующих лет, для которых была выполнена оценка, приведены в таблице 3.23.

Таблица 3.23 – Расчётное число «активных» доноров, зарегистрированных в 2022 году, оставшееся на момент начала каждого из следующих лет, включенных в моделирование (n = 280 000)

Дата	Активных доноров (% от начального числа)		Отличия в %
	распределение по реальным данным	теоретическое распределение	
01.01.2023	134 475 (48 %)	128 434 (45,9 %)	2,1 %
01.01.2024	88 657 (31,7 %)	85 739 (30,6 %)	1,1 %
01.01.2025	69 302 (24,8 %)	64 360 (23 %)	1,8 %
01.01.2026	52 619 (18,8 %)	49 724 (17,8 %)	1,0 %
01.01.2027	35 074 (12,5 %)	38 737 (13,8 %)	1,3 %
01.01.2028	6 333 (2,3 %)	30 475 (10,9 %)	8,6 %
01.01.2029	—	22 523 (8 %)	—
01.01.2030	—	16 068 (5,7 %)	—
01.01.2031	—	10 854 (3,9 %)	—
01.01.2032	—	5 534 (2 %)	—

Различия между данными о числе «активных» доноров, основанными на реальном и «теоретическом» распределениях, составляли в большинстве случаев 1–2 % от общего числа доноров, лишь на момент начала 2028 года получены существенные отличия, объясняемые тем, что в данных о распределении реальных показателей на отдаленных временных точках нет. Поэтому для дальнейшего анализа будет использоваться теоретическое распределение, основанное на модели нелинейной регрессии. Следующим этапом анализа была оценка того, через какое время после регистрации на ОПК НМИЦ гематологии доноры крови вступают в регистр КМ и ГСК.

На основании данных ОПК НМИЦ гематологии, был построен график зависимости вероятности вступить в регистр доноров КМ и ГСК от времени до последней зарегистрированной в ОПК донации крови. Для этого

рассматривались временные периоды, включавшие 100 дней. В каждом временном интервале рассчитывалось число доноров, чья последняя зарегистрированная донация была в этот период, а также то, сколько из них вступили в регистр доноров КМ и ГСК. Отношение этих величин принималось за вероятность вступления в регистр в каждый временной период.

Например, доноров крови, которые осуществили последнюю зарегистрированную в ОПК донацию, в интервале от 100 до 199 дней от первичной регистрации было 168, а в регистр доноров КМ и ГСК из этих доноров вступили 12. Таким образом, вероятность вступления в регистр КМ и ГСК для доноров крови, которые прекратили быть «активными» в этот временной интервал составляла 7,1 %. Во временном интервале с 2000 по 2099 дня «активными» перестали быть 34 донора крови, 12 из которых вступили в РГ, и в этом случае вероятность вступления в регистр КМ и ГСК составила 35,3 %.

Данные представлены на рисунке 3.25 А. С увеличением времени, на протяжении которого донор является «активным», возрастает вероятность того, что он вступил в регистр доноров КМ и ГСК. Это увеличение линейно зависит от времени и описывается уравнением ($p < 0,0001$, $R^2 = 0,744$):

$$y = 0,0001715 \times x + 0,07992 \quad (2),$$

где x – количество дней до последней зарегистрированной донации крови,

y – вероятность вступления в РГ.

Число дней до последней зарегистрированной донации крови достоверно коррелировало с числом дней до вступления в регистр ($p < 0,0001$), но квадрат коэффициента корреляции был равен 0,23 и применять в этом случае уравнение линейной регрессии недопустимо, из-за нарушения гомоскедастичности (расстояния до регрессионной прямой распределены неравномерно и увеличиваются с течением времени (Рисунок 3.25 Б), что связано с тем, что большое количество доноров крови рано вступают в РГ, продолжая сдавать при этом компоненты крови.

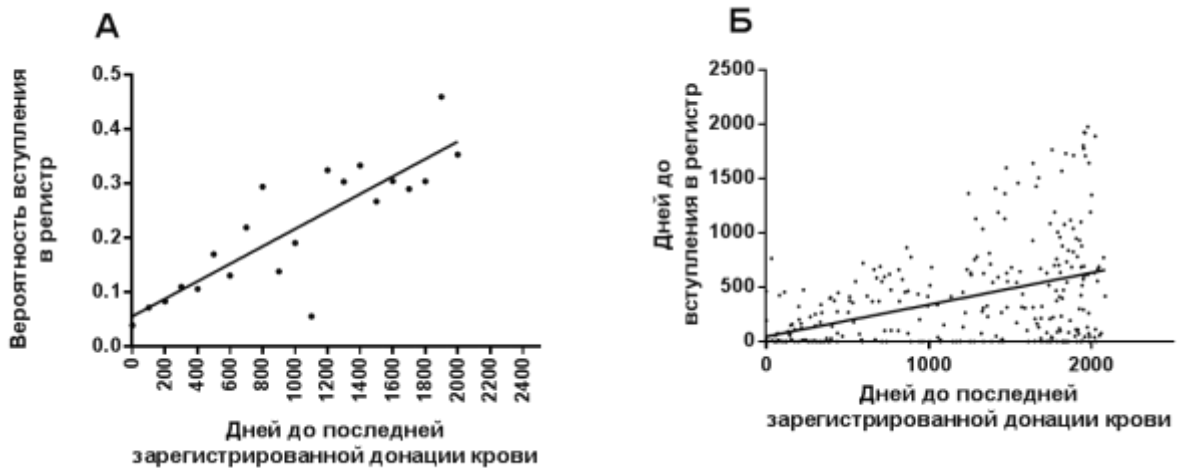


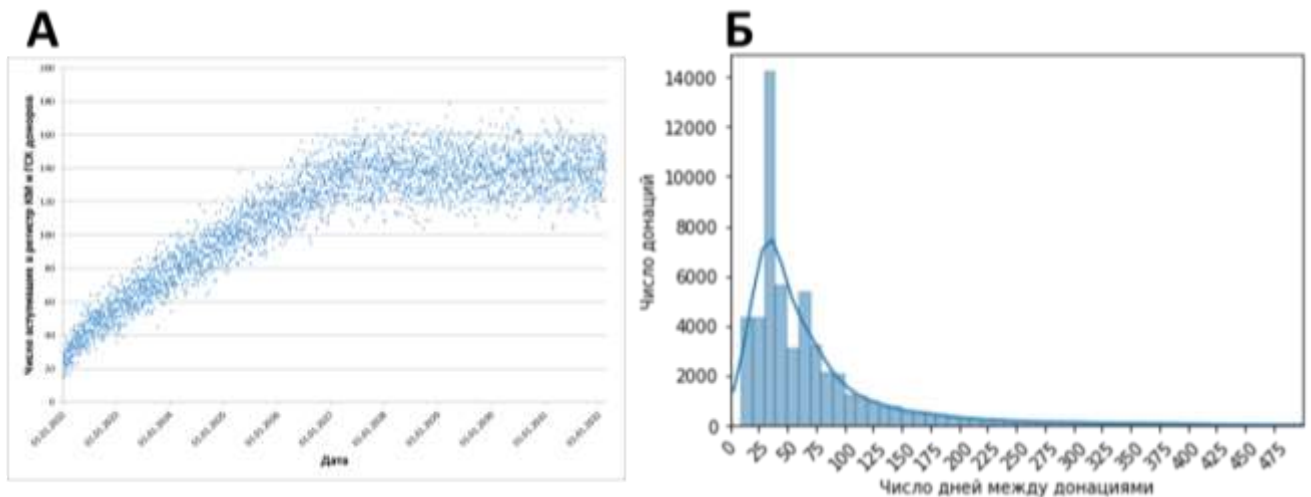
Рисунок 3.25 – Зависимости: А – вероятности вступления в регистр КМ и ГСК от времени, которое донор находится в «активном» статусе; Б – числа дней до вступления в регистр КМ и ГСК от числа дней до последней зарегистрированной донации

Из-за отсутствия сильной связи между числом дней до вступления в регистр КМ и ГСК и числом дней до последней зарегистрированной донации, для оценки скорости наполнения регистра КМ и ГСК было выбрано следующее грубое приближение: для каждого из рассматриваемых в модели доноров, сначала рассчитывалась вероятность вступления в регистр КМ и ГСК на основании уравнения линейной регрессии (Формула 2), и в случае вступления в регистр, за интервал до вступления в регистр принималась половина количества дней до последней зарегистрированной донации компонентов крови.

Например, для донора, который оставался «активным» на протяжении 500 дней вероятность вступления в моделируемый регистр составила бы 16,6 %. Соответственно один из 6 доноров, которые были активными в течение 500 дней, вступил бы в регистр. В случае вступления в моделируемый регистр за дату вступления был бы принят 250 день от момента регистрации на ОПК.

При таком моделировании наполнения регистра первые 5 лет будет происходить последовательное увеличение числа реkrутируемых в регистр КМ и ГСК доноров, и через 5 лет ежедневно будут реkrутироваться 135–140 доноров,

что позволит привлечь в регистр КМ и ГСК за 10 лет до 420 тысяч потенциальных доноров. Число ежедневно вступающих в регистр доноров отражено на рисунке 3.26А.



Примечание: А – прогнозируемое число вступающих в регистр КМ и ГСК доноров на протяжении 10 лет с использованием расчетной зависимости вероятности вступления в регистр от донорского стажа; Б – распределение временного интервала между повторными донациями

Рисунок 3.26 – Число ежедневно вступающих в регистр доноров

Рассчитанная модель основана на данных о вступлении в регистр только доноров ОПК НМИЦ гематологии, где в этом процессе не участвует активно сам регистр.

Другим подходом к наполнению регистра является включение в регистр КМ и ГСК повторных доноров крови следующих планируемых процедур и мероприятий: активного информирования о процедурах донации КМ или ГСК после совершенной донации крови, предложения заполнить информированное добровольное согласие на медицинское обследование, включающего HLA-типирование и внесение данных о них в регистр.

Тогда расчет теоретической наполняемости регистра можно уточнить. Рассмотрим с какой скоростью будет наполняться регистр КМ и ГСК, если в него активно рекрутировать повторных доноров крови, осуществивших по крайней

мере 2, 3, 4, 5, 6 и 7 донаций, а также тех доноров, которых являются «активными» на протяжении года и более.

По данным ОПК НМИЦ гематологии за 5 лет с 2016 по 2020 год было осуществлено 55 768 донаций повторными донорами крови. Распределение числа повторных донаций в зависимости от числа дней между последовательными донациями приведено на рисунке 3.26 Б. Медиана числа дней между двумя донациями составляет 49, и, соответственно, выбранными временными точками, когда донор крови включается в регистр КМ и ГСК являются 49, 98, 147, 196, 245, 294 и 365 дней, что соответствует 2, 3, 4, 5, 6 и 7 донациям, а также году после регистрации в ОПК НМИЦ гематологии. Данные по количеству доноров, которых можно привлечь в регистр таким способом, приведены в таблице 3.24. Список «активных» доноров формировался с использованием распределения, полученного с помощью уравнения нелинейной регрессии.

Таблица 3.24 – Число доноров крови, которых возможно рекрутировать в регистр КМ и ГСК при использовании фиксированных временных точек

Момент привлечения донора в регистр	В день	За год
2 донация (49 дней)	426	168 703
3 донация (98 дней)	388	141 620
4 донации (147 дней)	359	130 852
5 донаций (196 дней)	334	121 873
6 донаций (245 дней)	316	115 230
7 донаций (294 дней)	297	108 332
365 дней	277	101 068

Даже если каждый второй донор, являющийся «активным» по крайней мере 365 дней, вступит в регистр, то за 10 лет регистр КМ и ГСК удастся пополнить пятьюстами тысячами доноров.

Таким образом, если применять модель, полученную исключительно из данных НМИЦ гематологии, то за 10 лет получится рекрутировать до 420 тысяч потенциальных доноров КМ и ГСК, а при применении модели

с приглашением к донорству КМ после по крайней мере года повторных донаций – до пятисот тысяч, даже при условии, что каждый второй донор согласится на вступление в регистр.

Приведенные выше расчеты не учитывают большое число факторов, среди которых: варьирующее от года к году число первичных доноров крови, отказ донора от включения в регистр КМ и ГСК, отвод вследствие выявления маркеров гемотрансмиссивных инфекций у повторных доноров, а также то, что динамика изменения числа доноров может существенно различаться в разных медицинских организациях службы крови. Приведенные в этом разделе данные основаны на динамике донаций крови и ее компонентов в НМИЦ гематологии, в котором терапию получают пациенты с гемобластомами, что и формирует потребность в донорской крови и ее компонентах крови и, как следствие, является причиной дополнительной селекции доноров крови. Учитывая это, экстраполировать данные о донорах НМИЦ гематологии на общее число впервые привлекаемых доноров в Российской Федерации возможно с определенными оговорками, однако, выполненные расчеты позволяют оценить приблизительную скорость того, как мог бы наполняться регистр КМ и ГСК в масштабах страны.

Возвращаясь к оцененному числу повторных доноров на всей территории Российской Федерации (919 186 доноров) можно рассчитать число повторных доноров, которые были «активными» разное число дней. Эти расчеты основываются на распределении, полученном в НМИЦ гематологии. Так более 96 дней являются «активными» 86 % всех повторных доноров, через 147 дней – 74,2 %, а через 365 дней – 59,7 % доноров. Таким образом, даже рассматривая для привлечения во всероссийский регистр доноров КМ и ГСК только повторных доноров, осуществлявших донации по крайней мере 365 дней, в течение года удалось бы привлечь 548 тысяч потенциальных доноров. Динамика привлечения доноров при этом выглядела бы следующим образом: в течение первого года наблюдалось бы привлечение большого числа доноров в регистр КМ и ГСК из числа повторных доноров – до полутора тысяч в день, учитывая только доноров, остающихся «активными» на протяжении года, а начиная со второго

года в регистр начали бы вступать первичные доноры, зарегистрированные в первый год работы проекта – до 350 доноров в день.

3.3 Характеристика потенциальных доноров из регистра доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Работы по созданию регистра доноров КМ и ГСК в НМИЦ гематологии были начаты в 2014 году, в отделении трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток. На первоначальном этапе привлечение доноров осуществляли из числа сотрудников отделения и родственников пациентов Центра. Позднее, с 2015 года, работы по рекрутингу потенциальных доноров КМ и ГСК проводили в отделении переливания крови НМИЦ гематологии из числа доноров крови. Для привлечения в регистр НМИЦ гематологии доноров различных этнических групп, с 2016 года проводится работа в сотрудничестве с медицинскими организациями службы крови субъектов Российской Федерации, Федеральными центрами и некоммерческими организациями по проведению мероприятий, направленных на информирование и привлечение добровольцев к вступлению в регистр КМ и ГСК. Не все из доноров, включенных в регистр КМ и ГСК, являются донорами крови. Всего из 13 327 доноров регистра, донации крови осуществляют 4 927 человек (37 %).

3.3.1 Анализ частоты встречаемости аллельных групп генов HLA и гаплотипов у всей совокупности доноров

HLA-типирование по 5 локусам (HLA-A, B, C, DRB1 и DQB1) с низким разрешением (с выявлением аллельных групп) было выполнено 13 327 донорам, включенным в регистр КМ и ГСК. Типирование в низком разрешении позволяет выявить лишь группу аллелей. В локусе HLA-A у доноров регистра было выявлено 18 аллельных групп, наиболее распространенными из которых были

группы аллелей А*02 (28,9 %), А*03 (14,3 %), А*01 (11,8 %) и А*24 (10,9 %), в совокупности, встречающиеся у 66% доноров регистра КМ и ГСК (Приложение В, Таблица 1).

В локусе HLA-B было выявлено наибольшее число различных групп аллелей - 31. Наиболее часто встречающимися из них были В*07 (12,4 %), В*35 (11,1 %), В*44 (9,4 %), В*18 (7,5 %) и В*08 (6,5 %) – в совокупности эти аллельные группы обнаруживались у 46,5 % доноров (Приложение В, Таблица 1).

Число различных групп аллелей локуса HLA-C было существенно меньше и составляло 14, а наиболее часто встречающимися из них были С*07 (27,5 %), С*04 (13,4 %), С*06 (11,6 %), С*12 (11,5 %), С*03 (10,9 %), они выявлялись у 74,3 % доноров, включенных в регистр КМ и ГСК (Приложение В, Таблица 1).

Среди групп аллелей локуса HLA-DRB1 чаще других встречались DRB1*07 (14,23 %), DRB1*15 (13,68 %), DRB1*01 (12,96 %), DRB1*13 (12,82 %) и DRB1*11 (12,45 %). Наиболее распространенные аллельные группы выявлялись у 66,14 % индивидов из регистра. Всего же было выявлено 13 различных групп аллелей (Приложение В, Таблица 1).

Число различных групп аллелей в локусе HLA-DQB1 было самым небольшим – всего было выявлено 5 групп. Среди доноров, включенных в регистр КМ и ГСК, чаще других встречалась аллельная группа HLA-DQB1*03 – у 34,34 % доноров (Приложение В, Таблица 1).

Частоты встречаемости различных аллельных групп пяти локусов гена HLA доноров РГ, являющихся донорами крови, представлены в Приложении В, Таблице 2. Достоверных отличий доноров крови от всей совокупности доноров из регистра КМ и ГСК выявлено не было ($p > 0,9$), однако ввиду меньшего объема выборки некоторые редко встречающиеся группы аллелей не были представлены у доноров крови, например, HLA-A*74 (обнаружена 5 раз у всей совокупности доноров регистра), HLA-B*67 (обнаруженные у 1, 1 и 2 индивидуумов).

Проведено исследование встречающихся у доноров регистра КМ и ГСК гаплотипов. У 13 327 доноров, включенных в регистр КМ и ГСК, были определены гаплотипы генов HLA по пяти локусам в низком разрешении.

С помощью EM алгоритма в ПО Arlequin у этих доноров были выявлены 3 739 различных пятилокусных гаплотипов (по локусам HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 и HLA-DRQ1) из 64 258 возможных. Частоты встречаемости различных гаплотипов варьировали от 4 % до 0,001 % (если лишь у одного индивида выявлялся такой гаплотип). Наиболее часто встречающимся гаплотипом среди доноров регистра КМ и ГСК оказался А*01-В*08-С*07-DRB1*03-DQB1*02, выявленный в 4 % случаев. Следующими по частоте встречаемости были гаплотипы А*03-В*07-С*07-DRB1*15-DQB1*06 – встречался в 2,6 % случаев и А*03-В*35-С*04-DRB1*01-DQB1*05 – в 2,5 %. Другие встречающиеся с высокой частотой гаплотипы приведены в Приложении В, таблице 3.

В ходе проведения анализа было выявлено, что наиболее распространенный гаплотип включал в себя не самые часто встречающиеся аллельные группы, например, А*01 и А*03 встречаются в 2,5 и 2 раза реже, чем А*02 – самая распространенная группа аллелей локуса HLA-A.

Следующим этапом работы было выполнение сравнения частот встречаемости гаплотипов у всех доноров регистра КМ и ГСК и тех из них, кто является донором крови. С помощью EM алгоритма в ПО Arlequin у таких доноров было выявлено 2 323 различных гаплотипа из 38 355 возможных. У доноров крови самым часто встречающимся гаплотипом был А*01-В*08-С*07-DRB1*03-DQB1*02, так же как и среди всей выборки из регистра, но встречался реже – у 3,89 % доноров. Следующими по частоте встречаемости были гаплотипы А*03-В*35-С*04-DRB1*01-DQB1*05 и А*03-В*07-С*07-DRB1*15-DQB1*06, выявленные у 2,65 % и 2,29 % доноров крови, что отличало эту выборку от всей совокупности регистра доноров КМ и ГСК: в ней эти гаплотипы встречались у 2,54 % и 2,64 % доноров. При сравнении частот по всему разнообразию гаплотипов были выявлены достоверные отличия ($p < 0,0001$), вероятно из-за большого числа редко встречающихся гаплотипов.

3.3.2 Анализ частоты встречаемости аллельных групп генов HLA и гаплотипов у потенциальных доноров из различных субъектов Российской Федерации

Далее было выполнено сравнение того, как у доноров из регистра КМ и ГСК, привлеченных из различных субъектов Российской Федерации, соотносятся частоты встречаемости различных групп аллелей локусов HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1, а также то, как отличаются гаплотипы у доноров, привлеченных из этих субъектов. В исследование были включены большие выборки доноров, привлеченных в Нижнем Новгороде ($n = 5\,884$), из НМИЦ гематологии ($n = 5\,388$), Башкортостан ($n = 914$) и Читы ($n = 515$). Кроме того, в сравнение были включены доноры из Бурятии ($n = 129$), Муроме ($n = 153$), Якутии ($n = 48$), Северной Осетии ($n = 138$) и Ярославля ($n = 109$).

Сравнение частот встречаемости различных групп аллелей локуса HLA-A выявило достоверные отличия распределения гаплотипов у доноров из разных субъектов РФ ($p < 0,0001$). Данные приведены в Приложении В, таблице 4. В субъектах, число доноров из которых было достаточно большим, наиболее часто встречающейся группой аллелей локуса HLA-A была A*02 – встречающаяся у 24,6–33,3 % доноров регистра. Существенные отличия были обнаружены у более редко встречающихся групп аллелей. Второй по частоте встречаемости группой аллелей локуса HLA-A в Бурятии, Башкортостане и Якутии была группа A*24 (22,09 %, 12,58 % и 15,63 % соответственно), а в НМИЦ гематологии, Муроме, Нижнем Новгороде, Северной Осетии, Чите и Ярославле – HLA-A*03. Среди доноров из регистра, привлеченных из разных субъектов, аллельные группы локуса HLA-A A*01, A*02, A*03 и A*24 выявлялись более чем в 50 % случаев. Но кроме этих аллелей, у доноров из регистра КМ и ГСК часто встречались и другие, например, у доноров из Бурятии и Северной Осетии чаще других выявлялась группа аллелей A*30 (в 5,4 % и 10,9 % случаев), A*31 и A*33 у доноров из Якутии (14,6 %) или A*68 у доноров из Ярославля (6,9 %). В субъектах (или в НМИЦ гематологии), из которых было привлечено

наибольшее число доноров (Башкортостан, Нижний Новгород, Москва («НМИЦ Гематологии») и Чита) были представлены все или практически все возможные группы аллелей локуса HLA-A. Наиболее редко встречались доноры с аллельными группами A*34 и A*74.

Число различных групп аллелей локуса HLA-B было существенно выше, чем HLA-A. Также в отличие от локуса HLA-A у доноров регистра из разных регионов представленные аллельные группы более существенно различались. У потенциальных доноров КМ и ГСК из Бурятии наиболее часто встречалась группа аллелей В*40 (у 15,89 % доноров), из Башкортостана и Муромы – В*35 (11,76 % и 12,74 %), у доноров, зарегистрированных в НМИЦ гематологии, а также из Нижнего Новгорода, Читы и Ярославля – В*07 (11,82 %, 13,35 %, 12,14 % и 13,3 % соответственно), из Якутии – В*15 (15,6 %), а из Северной Осетии – В*49 (13,41 %). Сравнение частот встречаемости различных групп аллелей локуса HLA-B показало наличие достоверных отличий между донорами из различных субъектов ($p < 0,0001$). Также к редко встречающимся группам аллелей локуса HLA-B можно отнести В*42, В*47 и В*67 (Приложение В, таблица 5).

Частота встречаемости аллельных групп локуса HLA-C в различных регионах достоверно отличалась ($p < 0,0001$). В большинстве регионов наиболее часто встречалась группа аллелей С*07, но в Бурятии и Якутии чаще других встречалась аллельная группа С*03 (27,52 % и 42,71 % соответственно). Наиболее часто аллельная группа С*07 встречалась у доноров в Северной Осетии – 39,13 %, а реже всего в Якутии – 8,33 %. Также достаточно часто у доноров обнаруживалась группа аллелей С*06 – от 12,4 % в Ярославле до 17,1 % в Якутии. Аллельная группа С*05 у доноров из Бурятии встречалась на порядок реже, чем в других субъектах (0,78 % против 2,1–6,9 %, $p < 0,0001$). Также редко обнаруживались доноры с группой аллелей HLA-C*18 (у одного донора из Башкирии, у 5 из НМИЦ гематологии и 3 из Нижнего Новгорода) (Приложение В, Таблица 6).

У доноров из разных регионов Российской Федерации наиболее часто встречающиеся группы аллелей локуса HLA-DRB1 отличались: у доноров из Бурятии, Башкортостана, Читы, а также у доноров, зарегистрированных

в НМИЦ гематологии, чаще всего встречалась аллельная группа DRB1*07, у доноров из Муром, Северной Осетии и Ярославля –DRB1*13, у доноров из Нижнего Новгорода – DRB1*15, а у доноров из Якутии DRB1*04. Отличия в частотах встречаемости различных групп аллелей гена HLA-DRB1 между донорами из различных регионов были достоверными ($p < 0,0001$). У доноров из Бурятии и Якутии существенно реже, чем в других субъектах, выявлялась аллельная группа DRB1*16 (0,78 % и 1 % против 2–5,6 %, $p < 0,00001$) (Приложение В, Таблица 7).

Число различных аллельных групп локуса HLA-DQB1 было невелико. В большинстве субъектов, из которых привлекались доноры в регистр, выявлялись все 5 аллельных групп. В большинстве регионов самой часто встречающейся у доноров группой аллелей локуса HLA-DQB1 была группа DQB1*03 (от 31,78 % у доноров из Башкортостана до 51,04 % у доноров из Якутии). У доноров из Северной Осетии чаще всего встречалась группа аллелей HLA-DQB1*06 – у 32,25% доноров (Приложение В, Таблица 8).

Логичным выводом из представленных данных является то, что в различных субъектах Российской Федерации существует более характерное для них распределение встречаемости аллельных групп пяти локусов гена HLA (HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1), а также то, что крайне редкие группы аллелей удастся выявлять лишь при существенном увеличении числа привлекаемых в регистр доноров.

Полученные данные согласуются с ранее опубликованными в диссертационной работе Логиновой М. А. данными о частотах встречаемости аллельных групп гена HLA у доноров ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России, г. Киров (далее – KVX): самой часто встречающейся аллельной группой у доноров из субъектов Российской Федерации (Кировской, Нижегородской, Костромской, Свердловской, Саратовской, Новосибирской, Ярославской, Владимирской и Ульяновской областей, республик Татарстан, Марий Эл, Удмуртской, Башкортостан, Чувашии, Пермского края и Приморского края,

а также из Москвы) для локуса HLA-A была аллельная группа HLA-A*02. В Нижегородской области третьей по частоте встречаемости аллельной группой в настоящем исследовании была HLA-A*01 (12,1 % в этой работе и 11,1 % в работе Логиновой М. А.), а в исследовании Логиновой – HLA-A*24 (11,6 % против 11,0 % в настоящей работе). Однако по всей совокупности групп аллелей локуса HLA-A среди доноров из Нижнего Новгорода из двух регистров GSR и K VX не было обнаружено достоверных отличий между данными настоящего исследования и данными работы Логиновой М. А. ($p = 0,33$). Аналогичные отличия по частотам встречаемости аллельных групп HLA-A*01 и HLA-A*24 были выявлены между исследованиями и для доноров из Москвы (в настоящем исследовании зарегистрированными в «НМИЦ гематологии»). Спектр групп аллелей локуса HLA-A достоверно отличался между двумя исследованиями ($p < 0,0001$), что может быть связано с небольшой выборкой доноров из Москвы, включенных в диссертационную работу Логиновой М. А. Различий по частоте встречаемости аллельных групп локуса HLA-A у 914 у доноров из Башкортостана настоящего исследования и у 1 105 доноров из исследования Логиновой М. А. не было выявлено ($p = 0,83$), также как и у доноров из Ярославля ($p = 0,95$), несмотря на существенно отличающиеся размеры выборок (109 доноров в настоящем исследовании и 604 донора в исследовании Логиновой М. А.).

Не было получено достоверных отличий между результатами настоящей работы и исследованием Логиновой М. А. по частотам встречаемости различных групп аллелей локусов HLA-B, HLA-C и HLA-DRB1 у доноров из Нижнего Новгорода, Башкортостана, Ярославля и Москвы (НМИЦ гематологии) ($p > 0,2$) – наиболее часто встречающиеся аллельные группы гена HLA у доноров в большинстве случаев совпадали. Разные аллельные группы преобладали у доноров из работы Логиновой М. А. и из настоящей работы, привлеченных из Москвы и НМИЦ гематологии: в настоящей работе наиболее часто встречались группы HLA-DRB1*07 (14,1 %), HLA-DRB1*11 (13,4 %) и HLA-DRB1*15 (13,3 %), а в регистре K VX – DRB1*13 (15,0 %), DRB1*04

(13,4 %) и DRB1*01 (13,2 %), однако отличия были недостоверными, вероятно из-за небольшого объема выборки доноров из регистра K VX ($n = 109$).

На основании полученных в настоящей работе данных по частотам встречаемости различных аллельных групп пяти локусов гена HLA была построена дендрограмма для определения возможных различий распределений аллелей по субъектам РФ, из которых привлечен донор. Было обнаружено, что группы доноров из Якутии и Бурятии являются наиболее сильно отличаются от доноров из других субъектов. Также распределение групп аллелей у доноров из Северной Осетии отличало их от доноров, привлеченных из НМИЦ гематологии, Муром, Нижнего Новгорода, Башкортостана, Читы и Ярославля (данные представлены на рисунке 3.27).

Полученные отличия в частотах встречаемости различных групп аллелей указывают на то, что для обеспечения потребности в трансплантации по всей территории Российской Федерации регистр должен включать большое число доноров различных этнических групп, при планировании наполнения Федерального регистра необходимо учитывать место жительства пациентов, нуждающихся в трансплантации, для того, чтобы именно из этих субъектов Российской Федерации в первую очередь привлекать достаточное число потенциальных доноров.

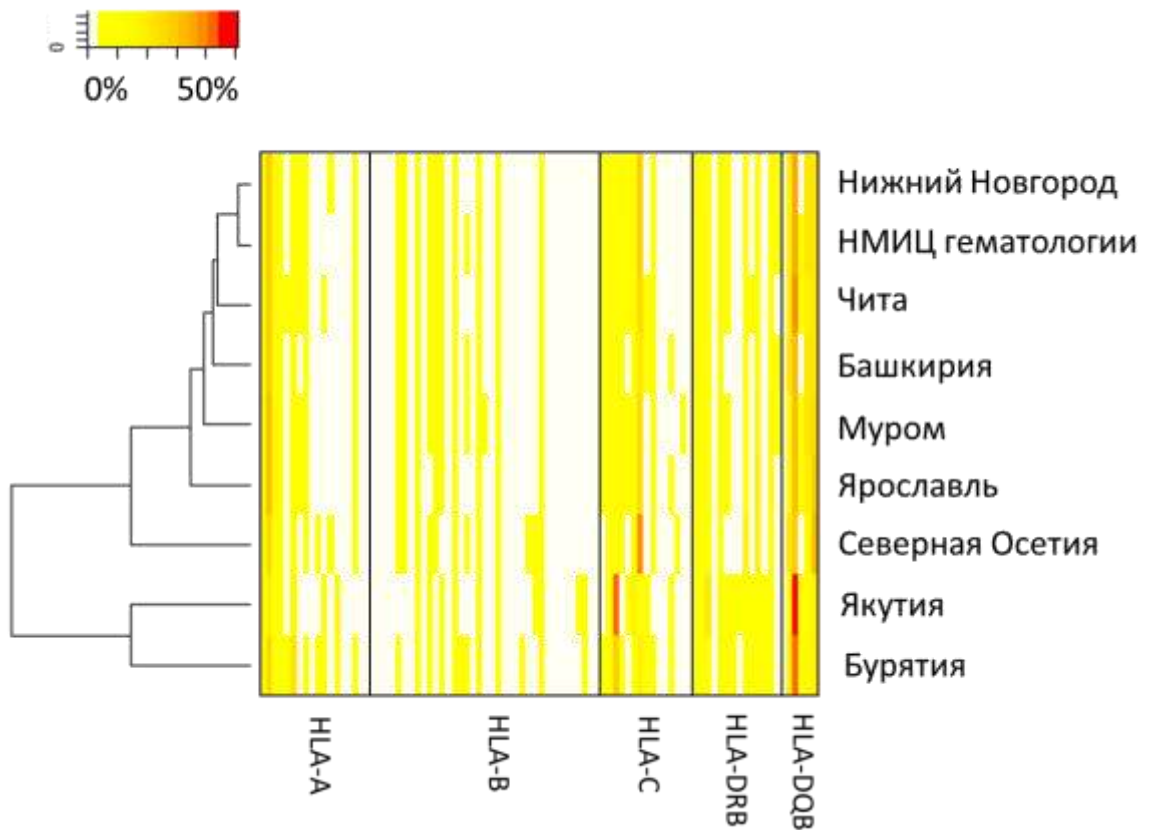


Рисунок 3.27 – Тепловая карта и дендрограмма распределения частот встречаемости групп аллелей локусов HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1 у доноров регистра КМ и ГСК, привлеченных из различных субъектов Российской Федерации

Для построения регистра КМ и ГСК на основе доноров крови должен выполняться ряд условий: необходимо осуществлять их информирование о целях донации ГСК и самой процедуре забора ГСК, должна быть развита сеть лабораторий, стандартизованно осуществляющих HLA-типирование, а также налажена логистика передачи образцов крови доноров в эти лаборатории.

Частоты встречаемости различных гаплотипов (в низком разрешении) по 5 локусам гена HLA (HLA-A, B, C, DRB1 и DQB1) были оценены для доноров из 9 субъектов Российской Федерации: Бурятии, Башкортостана, Москвы (непосредственно сдавших образец крови в ОПК НМИЦ гематологии), Муром, Нижнего Новгорода, Якутии, Северной Осетии, Читы и Ярославля. Частоты

встречаемости, а также количество возможных гаплотипов были рассчитаны с помощью EM алгоритма в ПО Arlequin. Данные по числу выявленных гаплотипов в каждом из субъектов представлены в таблице 3.25. Несмотря на большее число доноров, зарегистрированных в Нижнем Новгороде, количество различных гаплотипов было меньше, чем в Москве, что указывает на большее генетическое разнообразие у доноров, регистрируемых в ОПК НМИЦ гематологии.

Таблица 3.25 – Число доноров и количество выявленных с помощью EM алгоритма различных гаплотипов у доноров, привлеченных из разных субъектов Российской Федерации

Показатель	Бурятия	Башкортостан	НМИЦ гематологии	Муром	Нижний Новгород	Якутия	Северная Осетия	Чита	Ярославль
Число доноров	129	914	5 388	153	5 884	48	138	515	109
Число гаплотипов	168	764	2 435	194	2 276	63	149	511	145

Для доноров из каждого из 9-ти различных субъектов были выбраны 20 наиболее часто встречающихся гаплотипов (частоты их встречаемости приведены в Приложении В, Таблице 9). Общее число таких гаплотипов составило 97. Распределение гаплотипов доноров из различных субъектов достоверно отличались ($p < 0,0001$). Наиболее часто встречающимся гаплотипом у доноров из Башкортостана, Москвы, Мурома, Нижнего Новгорода, Читы и Ярославля был А*01-В*08-С*07-DRB1*03-DQB1*02 (частота встречаемости составила от 2,94 % до 4,39 %), существенно реже он встречался у доноров из Бурятии и Северной Осетии, а у доноров ($n = 48$) из Якутии не был выявлен вовсе. В Бурятии преобладал гаплотип А*23-В*44-С*04-DRB1*07-DQB1*02 (3,49 %), в Муроме – А*03-В*07-С*07-DRB1*15-DQB1*06 (3,54 %), а в Северной

Осетии – А*30-В*49-С*07-DRB1*13-DQB1*06 (6,88 %), обнаруженный у доноров из Москвы и Нижнего Новгорода лишь в единичных случаях.

Среди всех субъектов наиболее от других отличалась Якутия. Всего у 48 доноров из Якутии было выявлено 63 гаплотипа, самым часто встречающимся из которых был А*33-В*58-С*03-DRB1*04-DQB1*03, выявленный у 8,3 % доноров. В других же субъектах частота встречаемости этого гаплотипа не превышала 0,39 % (в Бурятии). Остальные наиболее часто встречающиеся гаплотипы доноров из Якутии также практически не встречались в других субъектах Российской Федерации, за исключением Бурятии. Гаплотип А*33-В*51-С*15-DRB1*11-DQB1*03 не встречался ни в одном субъекте, кроме Якутии, в которой он был выявлен у 2,08 % доноров из регистра GSR (Приложении В, Таблице 9).

У 129 доноров из Бурятии было обнаружено 168 различных гаплотипов. Наиболее часто встречающиеся гаплотипы у доноров из Бурятии встречались в других субъектах РФ существенно реже, например, самый распространенный в Бурятии гаплотип А*23-В*44-С*04-DRB1*07-DQB1*02, выявленный у 3,49 % доноров, в других субъектах встречался по крайней мере вдвое реже (не чаще чем у 1,55 % доноров). Из 168 выявленных в Бурятии гаплотипов 80 (47,6 %) были выявлены только в Бурятии, притом наиболее часто среди таких гаплотипов встречался А*26-В*40-С*15-DRB1*12-DQB1*03 – в 1,16 % случаев (Приложении В, Таблице 9).

У доноров из каждого субъекта Российской Федерации было достаточно большое число гаплотипов, не встречающихся в других субъектах. Данные приведены в таблице 3.26.

Таблица 3.26 – Число гаплотипов у доноров из отдельных субъектов Российской Федерации, не встречающихся в других субъектах

Субъект	Бурятия	Башкортостан	Москва	Муром	Нижний Новгород	Якутия	Северная Осетия	Чита	Ярославль
Число гаплотипов	168	764	2 435	194	2 276	63	149	511	145
Число гаплотипов, не встречающихся в других субъектах (доля от всех гаплотипов)	80 (47,6 %)	265 (34,7 %)	1 252 (51,4 %)	52 (26,8 %)	1 083 (47,6 %)	20 (31,7 %)	53 (35,6 %)	158 (30,9 %)	44 (30,3 %)
Совокупная частота встречаемости этих гаплотипами	36,05 %	16,51%	15,21 %	18,14 %	13,37 %	21,88 %	26,01 %	16,71 %	21,10 %

Из полученных данных следует, что наименее похожими на другие субъекты гаплотипами обладали доноры из Бурятии, Северной Осетии и Якутии, где на долю не встречающихся в других субъектах гаплотипов приходилось 36,05 %, 26,01 % и 21,88 % соответственно. При том некоторые из них встречались у 1–2 % доноров. У доноров из Москвы 51,4 % выявленных гаплотипов были «уникальными», но на их долю приходилось лишь 15,21 % от всех доноров, притом наибольшая частота встречаемости была 0,12 %. Эти данные дополнительно показывают, что для подбора совместимой пары донор – реципиент нужна большая выборка доноров различных этнических групп с учетом этнических групп реципиентов.

Соотнести результаты встречаемости гаплотипов доноров регистра КМ и ГСК из данной работы и доноров из работы Логиновой М. А. не представляется

возможным, потому как в указанной работе гаплотипы для большинства субъектов в низком разрешении определялись по 4 локусам. В связи с этим было выполнено сравнение наиболее часто встречающихся гаплотипов для разных субъектов Российской Федерации с данными <http://www.allelefreqencies.net>. [74].

Наиболее часто встречающийся у бурятов гаплотип А*23-В*44-С*04-DRB1*07-DQB1*02 (у 3,49 %) по международным данным встречался чаще всего у доноров в Косово (у 2,41 % доноров), Бразилии (1,76 %) и Польше (0,94 %). Второй по встречаемости гаплотип у доноров из Бурятии – А*30-В*13-С*06-DRB1*07-DQB1*02 (у 2,71 % доноров из Бурятии) – встречался также в Китае (у 3,11 %), популяциях из регистра Южной Кореи (2,7 %) и Италии (1,6 %).

Наиболее распространенный (4 %) среди всех доноров регистра КМ и ГСК, и, в частности, у доноров из Башкортостана, гаплотип А*01-В*08-С*07-DRB1*03-DQB1*02 обнаруживался во многих европейских странах: Ирландии (8,3–11,5 %), Англии (9,5 %), Польше (5,9 %), а также Италии, Испании и других странах. Вторым по частоте встречаемости в Башкортостане был гаплотип А*02-В*13-С*06-DRB1*07-DQB1*02 (у 3,42 %). Наиболее часто среди регистров других стран он встречался у доноров из Польши (1,8 %) и существенно реже у доноров Турецкого и Итальянского происхождения из регистра Германии (0,77 % и 0,69 %).

Гаплотип А*03-В*35-С*04-DRB1*01-DQB1*05 занимал второе место по частоте встречаемости у доноров из НМИЦ Гематологии. Среди жителей Европы, по данным <http://www.allelefreqencies.net/>, он достаточно часто встречался у жителей Норвегии – практически у 1,4 % среди выборки из 4 510 типированных индивидов. Кроме того, с высокой частотой этот гаплотип выявлялся в отдельных этносах у жителей Южной Америки – Бразилии (до 2,9 %) и Коста-Рики (1,7 %) [74].

Наиболее часто встречающимся гаплотипом в Муроме был А*03-В*07-С*07-DRB1*15-DQB1*06, выявленный у 3,54 % доноров из регистра, привлеченных в этом регионе. Этот гаплотип часто встречался у доноров с различных континентов: в Европе – у доноров из Польши, Норвегии, Англии и Ирландии (у 2 %, 2,6 %, 4,2 % и 3,6 % индивидов), Северной Америки – до 2,7 %

в США в зависимости от этнической принадлежности, Южной Америки – среди небольшой этнической выборки в Бразилии ($n = 73$) частота выявления этого гаплотипа составляла 2,4 %. Другой часто встречающийся в Муроме гаплотип A*02-B*35-C*04-DRB1*01-DQB1*05 (3,14 %) не выявлялся также часто ни в одном из других субъектов Российской Федерации, включенных в настоящее исследование, ни в других исследования – максимальная частота встречаемости была в одном из исследований гаплотипов в Англии и составляла 1 %. Такие отличия могут быть связаны как с тем, что этот гаплотип во многом характерен только для жителей этого региона, так и с небольшим размером выборки доноров, привлеченных из Мурома.

В Якутии самым распространенным гаплотипом у доноров, включенных в наше исследование, был A*33-B*58-C*03-DRB1*04-DQB1*03, частота встречаемости которого составляла 8,33 %, что может быть связано с небольшим размером выборки доноров из этого региона – 48 и малым числом выявляемых гаплотипов – 63. По данным из других исследований так часто этот гаплотип не встречался ни в одном другом этносе, а максимальная частота его встречаемости среди зарубежных исследований была в Индии (до 0,3 %), что более чем в 20 раз реже, чем среди доноров, включенных в регистр КМ и ГСК, привлеченных из Якутии. Вторым по частоте встречаемости в Якутии был гаплотип A*01-B*57-C*06-DRB1*13-DQB1*06 (5,2 %). Также часто он не встречался ни в одном из исследований, максимальная же частота встречаемости этого гаплотипа была у индивидов в Сан Диего, США (0,26 %), но была в 20 раз меньше, чем в исследованной выборке доноров из Якутии.

У доноров из Северной Осетии наиболее часто (6,88 %) встречался гаплотип A*30-B*49-C*07-DRB1*13-DQB1*06. Достаточно часто этот гаплотип встречался у доноров из Косово (1,2 %), но выборка доноров в указанном исследовании была небольшой – 124 донора.

У доноров из Ярославля вторым по частоте встречаемости был гаплотип A*02-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06, выявленный у 3,22 % доноров. Этот гаплотип часто выявлялся в различных европейских странах (Польше, Англии

и Ирландии), а максимальная частота его встречаемости была на северо-западе Англии – 3,8 %.

Выявляемые в Европейской части России гаплотипы схожи с Европейскими, но часто встречающиеся в восточной Сибири или на Кавказе гаплотипы в европейских странах встречаются редко, примером чему может служить Якутия. Это дополнительно указывает на важность развития локальных рекрутинговых центров, в которых с большей вероятностью удастся подобрать совместимого неродственного донора для выполнения трансплантации.

3.3.3 Анализ частоты встречаемости аллелей генов HLA и гаплотипов у всей совокупности доноров

Анализ аллелей пяти локусов гена HLA (HLA-A, B, C, DRB1 и DQB1) в аллельном разрешении был выполнен 5804 донорам регистра КМ и ГСК. Среди группы аллелей HLA-A*01 наиболее часто встречался аллель A*01:01 (в 12,03 % случаев), остальные же аллели этой группы встречались у единичных доноров. Всего в этой группе было обнаружено 7 различных аллелей. В группе HLA-A*02 число различных аллелей было существенно выше – 19. Наиболее часто встречался аллель HLA-A*02:01 – у 27,15 % доноров, но также достаточно часто выявлялись аллели A*02:05 и A*02:06 – у 0,6 % и 0,47 % доноров регистра соответственно. Также часто встречались аллели A*03:01, A*24:02, A*11:01 – выявленные у 14,28 %, 11,21 % и 5,88 % доноров соответственно. Всего различных аллелей локуса HLA-A было выявлено 68, притом 27 из них выявлялись лишь у одного донора (Приложение В, Таблица 10).

Различных аллелей локуса HLA-B было выявлено 97. Наиболее часто встречались HLA-B*07:02, B*35:01, B*18:01, B*08:01 и B*13:02 – у 12,5 %, 7,3 %, 7,1 %, 6,8 % и 5,9 % доноров соответственно. В группе аллелей B*15 было обнаружено 19 различных аллелей, самой часто встречающемся из которых был B*15:01 (у 5,2 % доноров). В группе аллелей B*35 у доноров регистра было выявлено 5 различных аллелей, притом несколько из них встречались у большого

числа доноров: В*35:01 – у 7,3 %, В*35:02 – у 1,5 %, В*35:03 – у 2,3 % доноров регистра. Среди 97 аллелей локуса HLA-B 26 были выявлены лишь у одного донора (Приложение В, Таблица 10).

В локусе HLA-C было выявлено 55 различных аллелей, при этом 21 из них были выявлены лишь у одного донора. Наиболее часто встречались аллели HLA-C*07:02, С*04:01, С*06:02, С*07:01 и С*12:03 – в 13,84 %, 13,52 %, 11,59 %, 11,48 % и 9,21 %. Явно преобладающей аллели в локусе HLA-C не было, а также следует отметить, что в аллельной группе HLA-C*07 было два аллеля (HLA-C*07:01 и С*07:02), обнаруживаемых в более чем 10 % случаев, а в аллельной группе HLA-C*03 частоты встречаемости аллелей С*03:03 и С*03:04 составляли 4,1 % и 6,1 % (Приложение В, Таблица 10).

Различных аллелей локуса HLA-DRB1 было у 5804 доноров из регистра КМ и ГСК было выявлено 57, при этом 17 из них встречались лишь у отдельных индивидов. Чаще других выявляли аллели DRB1*07:01, DRB1*15:01, DRB1*01:01, DRB1*03:01 и DRB1*13:01 (у 14,06 %, 12,62 %, 11,90 %, 8,15 % и 6,53 % доноров соответственно). Группа аллелей HLA-DRB1*04 включала в себя 10 различных аллелей, два из которых DRB1*04:01 и DRB1*04:04 встречались у 4,3 % и 2,8 % доноров. В группе аллелей HLA-DRB1*11 аллели HLA-DRB1*11:01 и DRB1*11:04 встречались достаточно часто – с частотой 6,2 % и 5,0 %, а в аллельной группе DRB1*13 сразу 3 аллеля встречались с высокой частотой: DRB1*13:01 – 6,5 %, DRB1*13:02 – 2,6 % и DRB1*13:03 – 3,3 % (Приложение В, Таблица 11).

В локусе HLA-DQB1 у доноров регистра был выявлен 31 различный аллель, 10 из которых выявлялись только у отдельных доноров. Наиболее часто встречались следующие аллели – DQB1*03:01 (20,2 %), DQB1*05:01 (14,2 %), DQB1*06:02 (12 %), DQB1*02:01 (10,5 %) и DQB1*02:02 (8 %). Наибольшее разнообразие аллелей было в аллельной группе HLA-DQB1*03 – в ней обнаруживались 10 аллелей, 3 из которых DQB1*03:01, DQB1*03:02 и DQB1*03:03 выявлялись с частотой 20,2 %, 7,6 % и 5,6 % соответственно (Приложение В, Таблица 11).

В регистре КМ и ГСК было выявлено 27 аллелей локуса HLA-A, встретившихся лишь у одного индивида. Некоторые из них встречались редко даже по данным исследований по всему миру, например, аллель HLA-A*26:08 – максимальная частота встречаемости которого составляла 1,4 % в одной из выборок доноров в Швейцарии. Реже всего из аллелей, выявленных у единичных доноров в регистре КМ и ГСК, в мире встречался аллель A*68:35 – в 0,00032 % случаев в крупном регистре из США (включавшем более миллиона индивидов). Многие из встреченных в единичных случаях у доноров из регистра аллелей в мире встречались достаточно часто, например, аллели A*68:01 и A*68:02 выявлялись с частотой 35,4 % и 37,4 % у доноров из Чили и Венесуэлы, а аллели A*30:01 и A*30:02, чаще всего выявлялись у доноров из Израиля (14,3 % и 14,7 %). Аллели HLA-A*31:08, A*30:135, A*31:132, A*31:48, A*33:02 и A*68:24 не встречались в регистрах и исследованиях, по которым осуществляется поиск на сайте <http://www.allelefreqencies.net>. [74].

Аллелей, выявляемых у единичных доноров в локусе HLA-B, было 26. Максимальная частота встречаемости этих аллелей в других странах существенно варьировала от 0,01 % для аллеля В*42:05 в Израиле (выявлялась у одного донора) до 36,1 % для аллеля В*39:05 в Венесуэле. Однако 8 аллелей были обнаружены только у доноров регистра КМ и ГСК: В*27:133, В*40:236, В*13:111, В*44:238, В*44:321 и В*56:27.

Среди 55 аллелей локуса HLA-C, выявляемых у доноров регистра КМ и ГСК, 21 аллель были обнаружены только у отдельных индивидов. Один из этих аллелей – С*03:30 – встречался крайне редко в регистре из США – у 3 индивидов из 1 242 890 в этом исследовании. Некоторые аллели, наоборот, встречались за рубежом достаточно часто, например, С*04:03 в Папуа-Новой Гвинее (в 45,9 % случаев) или С*07:17 в одном из районов Китая (в 14,7 % случаев).

В локусе HLA-DRB1 всего было выявлено 59 аллелей, 17 из которых выявлялись у единичных доноров регистра КМ и ГСК. Практически все из этих аллелей встречались в различных странах. Реже других встречался аллель HLA-DRB1*04:50 – в 0,004 % случаев у доноров Польши, а чаще других

встречался аллель DRB1*14:02 – он был выявлен у 74,6 % популяции индейцев из Аризоны, а также в некоторых других странах, например, в Колумбии. В настоящем исследовании не было доноров, привлеченных с Сахалина, но согласно данным, приведенным на сайте <http://www.allelefrequencys.net/> у доноров с Сахалина частота встречаемости этого аллеля составляет 42 %, а аллеля DRB1*11:06 – в 9,4 %. Только два аллеля не были выявлены в других странах – DRB1*13:246 и DRB1*16:60 [74].

Из 31 выявленного у доноров из регистра КМ и ГСК аллеля локуса HLA-DQB1 10 выявлялись лишь у отдельных индивидов. 5 из этих аллелей выявлялись и в других странах. Чаще всего обнаруживался аллель DQB1*03:22 – в 19,8 % случаев у индейцев в резервации в США (Arizona Gila River Pima), также в этой резервации был выявлен аллель DQB1*03:138, выявленный у одного из доноров регистра. Число доноров, которым выполнили типирование в этом этносе составляло 3 000 человек. Аллели DQB1*02:27, DQB1*05:69, DQB1*06:39, DQB1*02:120 и DQB1*04:55 в других странах не выявлялись.

Всего у 5 804 доноров, которым было выполнено исследование аллелей локусов гена HLA (по 5 локусам в высоком разрешении), был обнаружен 3 241 пятилокусный гаплотип. Максимальная частота встречаемости была у гаплотипа A*01:01-B*08:01-C*07:01-DRB1*03:01-DQB1*02:01 – он был обнаружен у 4,22 % доноров регистра. Наиболее часто встречающиеся пятилокусные гаплотипы приведены в Приложении В, Таблица 12. Более половины обнаруженных гаплотипов выявлялись лишь у одного донора. Полученные данные для наиболее часто встречающихся гаплотипов совпадают с ранее описанными в этой главе данными по определению гаплотипов в низком разрешении (до аллельных групп) из-за того, что в большом количестве аллельных групп преобладает один аллель. Несмотря на это, частоты встречаемости незначительно отличаются, вероятно, из-за того, что в выборке доноров, которым было выполнено HLA-типирование с высоким разрешением, существенно преобладают доноры из Нижнего Новгорода (65,1 %), тогда как

среди тех, кому было выполнено HLA-типирование в низком разрешении, доноров из Нижнего Новгорода было 44 % ($p < 0,0001$).

Гаплотипов, выявляющихся чаще, чем у одного индивида из тысячи (более 0,1 %) было 146, и такие гаплотипы выявлялись у более чем 49 % доноров из регистра КМ и ГСК. Гаплотипов, с частотой встречаемости более 1 %, было обнаружено лишь 7.

Гаплотип А*01:01-В*08:01-С*07:01-DRВ1*03:01-DQB1*02:01, наиболее часто встречающийся в регистре КМ и ГСК, выявлялся с более высокой частотой в различных Европейских странах, например, в 11,5 % случаев в Ирландии (выборка доноров включала 250 индивидов), Англии – в 9,5 % случаев (среди 298 доноров) и Польше – 5,9 % случаев (среди 23 595 доноров). В регистре из США, включавшем 1 242 890 доноров, частота встречаемости этого гаплотипа составляла 6,52 %.

Гаплотип А*03:01-В*35:01-С*04:01-DRВ1*01:01-DQB1*05:01 в настоящем исследовании выявлялся с частотой 2,81 %. По данным <http://www.allelefreqencies.net/> в мире частота встречаемости этого гаплотипа в некоторых этносах из Бразилии и Коста-Рики достигала 2,9 % и 1,6 % (выборки доноров включали 68 и 221 индивида). Частота встречаемости этого гаплотипа в выборке доноров из США ($n = 1\,242\,890$) составляла 1,12 % [74].

Частота встречаемости гаплотипа А*03:01-В*07:02-С*07:02-DRВ1*15:01-DQB1*06:02 в настоящем исследовании составляла 2,68 %. С более высокой частотой он встречался ряде стран. В Ирландии (выборка доноров включала 250 индивидов), Англии (среди 298 доноров) и США (среди 1 242 890 доноров), частота встречаемости этого гаплотипа составляла 4,3 %, 4,2 % и 3,11 %. Также с высокой частотой (2,56 %) этот гаплотип выявлялся у доноров Польши. Следующим по частоте встречаемости среди доноров регистра КМ и ГСК был гаплотип А*02:01-В*07:02-С*07:02-DRВ1*15:01-DQB1*06:02, выявляемый в 1,96 % случаев. От предшествующего его отличает только аллель локуса HLA-A. Наиболее часто среди индивидов в других странах он встречается в Англии, Ирландии, США и Польше – у 3,8 %, 3,1 %, 1,97 % и 1,3 % доноров.

Гаплотип A*02:01-B*13:02-C*06:02-DRB1*07:01-DQB1*02:02 встречался с частотой 1,44 % у доноров регистра КМ и ГСК. С соизмеримой частотой он был выявлен среди доноров Польши (1,77 %), а несколько реже он выявлялся в различных регионах Италии (0,59 %), Испании (0,47 %) и США (0,78 %).

Частота встречаемости гаплотипа A*25:01-B*18:01-C*12:03-DRB1*15:01-DQB1*06:02 в настоящем исследовании составляла 1,27 %. По данным <http://www.allelefreqencies.net/> с большей частотой, чем в нашем исследовании, он встречается только в Польше – в 1,5 % случаев в небольшой (n = 200) выборке доноров. Также он выявлялся в Ирландии и Англии – частота встречаемости составляла 1,0 % и 0,8 %.

Седьмой по частоте встречаемости в настоящем исследовании гаплотип A*02:01-B*41:02-C*17:03-DRB1*13:03-DQB1*03:01 практически не представлен в других странах. Исключением являются Косово и Польша, в которых частота его встречаемости составляет 0,8 % и 0,33 % (на выборках из 124 и 23 595 человек). Гаплотипы, которые встречались среди доноров в настоящем исследовании с частотой более 1 %, встречаются часто и в других странах, притом в некоторых регистрах даже чаще. Но, в анализ гаплотипов по отдельным аллелям попали значительно отличающиеся от остальных субъекты, из чего можно сделать вывод, что возможно, с высокой частотой в масштабе всей страны могли бы выявляться другие гаплотипы.

3.3.4 Анализ частоты встречаемости аллелей генов HLA и гаплотипов у потенциальных доноров из различных субъектов Российской Федерации

В исследование аллелей гена HLA в высоком разрешении были включены доноры из 6 различных субъектов Российской Федерации – Башкортостана (n = 644), НМИЦ Гематологии (n = 1 005), Муром (n = 70), Нижнего Новгорода (n = 3 779), Читы (n = 193) и Ярославля (n = 101).

Частоты встречаемости аллелей локуса HLA-A достоверно отличались между донорами из различных субъектов ($p < 0,0001$). Из 68 возможных аллелей

локуса HLA-A 51 (75 %) обнаруживался у доноров из Нижнего Новгорода, что, вероятно связано с большой выборкой доноров из этого региона, притом 12 из них встречались только у доноров из этого региона, однако в большинстве (92,5 %) случаев лишь однократно. У доноров из Башкортостана выявлялись 45 различных аллелей HLA-A, при этом 9 из них (20 %) выявлялись только доноров из Башкирии. Несмотря на большую выборку по сравнению с Башкортостаном, у доноров из НМИЦ гематологии было выявлено 40 различных аллелей HLA-A, только 6 из которых были «уникальными» для регистра доноров КМ и ГСК. Меньше всего различных аллелей было у доноров из Ярославля (20) и Муром (23) – субъектов, из которых привлекли меньше всего доноров в регистр GSR (Приложение В, Таблица 13).

Отличия между частотами встречаемости различных аллелей локуса HLA-B между донорами из различных субъектов Российской Федерации также были достоверными ($p < 0,0001$, Приложение В, Таблица 14). Из 97 аллелей 80 были выявлены у доноров из Нижнего Новгорода (82,8 %), при этом 16 из них встречались только у этих доноров. Интересно, что аллель HLA-B*15:08 был выявлен только у доноров из Нижнего Новгорода, но у 7 индивидов. У доноров, зарегистрированных в НМИЦ гематологии, и доноров из Башкирии было выявлено 63 и 60 различных аллелей гена HLA-B, 5 (7,9 %) и 6 (10 %) из которых выявлялись только у этих доноров. Аллель B*18:01 встречался у доноров из Мурома вдвое чаще, чем у доноров Башкортостана (10,7 % против 4,7 %) и достоверно чаще, чем в других субъектах Российской Федерации ($p < 0,0001$). У доноров из Башкортостана существенно чаще, чем в других субъектах Российской Федерации выявлялся аллель B*51:01 (у 7,6 %), тогда как в самых больших выборках – Нижнем Новгороде и НМИЦ гематологии – лишь у 3,9 % и 3,8 % зарегистрированных доноров. У доноров из Ярославля частота выявления аллеля B*44:01 была выше, чем в остальных субъектах Российской Федерации, и практически вдвое превышала частоту в Муроме (6,9 % против 3,6 %).

Сравнение частот встречаемости аллелей локуса HLA-C выявило достоверные отличия между донорами из различных субъектов Российской

Федерации ($p = 0,0024$, Приложение В, Таблица 15). Как и для локусов HLA-A и HLA-B, наибольшее разнообразие аллелей было в Нижнем Новгороде – 45 из 55 представленных у всех доноров регистра, которым было выполнено типирование в высоком разрешении (81,8 %), при этом 12 из них были представлены только у доноров из этого региона и лишь у одного индивида. У доноров из Башкортостана было обнаружено 36 различных аллелей, а у доноров, зарегистрированных в НМИЦ гематологии – 35, при этом характерными только для этой выборки доноров среди них были соответственно 5 и 4 аллеля, встреченные только у одного индивида. У доноров из Муром, Читы и Ярославля «уникальных» аллелей выявлено не было. У доноров из Башкирии аллели группы HLA-C*07 (C*07:01, C*07:02, C*07:04) выявлялись существенно реже, чем у доноров из других регионов, а аллель C*15*02, наоборот чаще, чем в других субъектах ($p = 0,0024$). В Муроме же значительно чаще, чем в других субъектах у доноров, включенных в регистр, выявлялся аллель HLA-C*01:02. Среди аллелей группы C*03 в Ярославле существенно преобладал C*03:04 – соотношение частот встречаемости аллелей C*03:04 и C*03:03 составляло 6 : 1, тогда как у доноров из других субъектов 1,3–1,7 : 1.

Частоты встречаемости различных аллелей локуса HLA-DRB1 у доноров из различных регионов достоверно отличались ($p < 0,0001$, Приложение В, Таблица 16). У доноров, зарегистрированных в НМИЦ гематологии и доноров из Нижнего Новгорода было выявлено по 48 аллелей HLA-DRB1 из 59 зарегистрированных у доноров регистра. У доноров из НМИЦ гематологии было 9 «уникальных» аллелей, а у доноров из Новгорода – 7 аллелей, не встречающихся в других субъектах РФ, при этом один из таких аллелей HLA-DRB1*14:07 был выявлен у трёх доноров, тогда как остальные лишь у одного индивида. В Башкортостане было выявлено 39 из 59 (66,1 %) аллелей гена HLA-DRB1, при этом только один из них встречался только в Башкирии – DRB1*11:37. Аллели DRB1*13:01, DRB1*13:02, DRB1*13:03 наиболее часто встречались у доноров из Ярославля: у доноров из Читы аллель HLA-DRB1*13:01 встречался более чем в два раза реже, чем у доноров из Ярославля (4,7 % против

10,4 %, $p < 0,0001$), аллель DRB1*13:02 реже других встречался в Нижнем Новгороде, а аллель DRB1*13:03 – в Башкортостане ($p < 0,0001$). Аллель DRB1*15:02 обнаруживался у 1,4–2,1 % доноров из изучаемых субъектов, кроме доноров из Ярославля. Для доноров из Читы характерной была высокая частота встречаемости аллеля DRB1*04:01 (6,2 %), а для доноров из Ярославля – DRB1*15:01 (15,3 %).

Из 31 аллеля локуса HLA-DQB1 у доноров из Нижнего Новгорода было выявлено 27 (87,1 %), 7 из которых выявлялись только в этом регионе. Частоты встречаемости аллелей этого локуса достоверно отличались в зависимости от региона, из которого был привлечен донор ($p = 0,048$). В Ярославле аллели DQB1*06:02, DQB1*06:03 и DQB1*06:04 выявлялись чаще, чем в других субъектах РФ: аллель DQB1*06:03 более, чем в два раза чаще, чем в Чите, а аллель DQB1*06:04 – чем в Нижнем Новгороде и Муроме (Приложение В, Таблица 17).

В работе Логиновой М.А. аллели в высоком разрешении были определены в следующих субъектах Российской Федерации: Чеченской Республике (1 448 доноров), Ставропольском Крае ($n = 302$), Республике Дагестан ($n = 915$), у Бурят ($n = 753$) и у Калмыков ($n = 150$). По сравнению с донорами регистра КМ и ГСК, исследуемого в настоящей работе, у доноров из работы Логиновой М. А. в локусе HLA-A встречались дополнительно 22 аллеля, причем некоторые из них выявлялись у нескольких доноров из различных субъектов, например, HLA-A*24:314, который был выявлен у 9 доноров из Чечни (0,3 %), двух доноров из Ставропольского края (0,35 %), 10 доноров из Дагестана (0,55 %).

Аллелей локуса HLA-B, не встречающихся в регистре КМ и ГСК, в работе Логиновой М.А. было выявлено 23. Чаще других из них встречались В*57:78 (в Чеченской республике частота встречаемости составила 0,3 %, в республике Дагестан – 0,1 %), а также В*48:01, В*39:31 и В*38:02 (в Чеченской республике, республике Дагестан и у бурят соответственно). У доноров, включенных в кировский регистр, значительно чаще встречался аллель HLA-B*51:01, например, в Чеченской республике частота его выявления составляла 12,8 %,

а по всей совокупности доноров регистра КМ и ГСК – 4,35 %, с максимальной частотой встречаемости в Башкортостане – 7,5 %.

В регистре KVX среди доноров, которым было выполнено типирование в высоком разрешении, в локусе HLA-C было выявлено 12 аллелей, не обнаруживаемых в регистре НМИЦ гематологии. Наиболее часто встречающимся из них был аллель HLA-C*06:06, обнаруживаемый в Чеченской республике в 0,28 % случаев, а в республике Дагестан в 0,22 %. В этих же республиках, а также у доноров из Калмыкии, в отличие от всех субъектов, включенных в настоящее исследование, преобладал аллель HLA-C*06:02, а не аллели HLA-C*07:02 (как у доноров из Нижнего Новгорода и НМИЦ гематологии) или HLA-C*04:01 (как у доноров из Муромы, Ярославля, Читы, Башкортостана и Ставропольского края в исследовании Логиновой М. А.). У Бурятов преобладал аллель C*03:04 (17 %), существенно реже встречающаяся у доноров из остальных субъектов.

Аллелей локуса HLA-DRB1, не обнаруженных в данном исследовании, но выявленным в выборке доноров в работе Логиновой М. А. было 14. Наиболее часто из них встречался DRB1*14:27 – частота его встречаемости в Калмыкии составила 0,46 %. Как и в регистре КМ и ГСК НМИЦ гематологии аллель HLA-DRB1*07:01 встречался чаще других.

В регистре КМ и ГСК не было выявлено 4 аллеля локуса HLA-DQB*1, в отличие от кировского регистра. Один из них – HLA-DQB1*02:169 выявлялся у доноров из различных регионов – Ставропольского края (0,17 %), Чеченской Республики (0,14 %) и Республики Дагестан (0,1 %).

Всего в настоящей работе типирование в высоком разрешении было выполнено 5 804 донорам, а оценить аналогичные данные по работе Логиновой М. А. можно для 3 568 доноров из пяти различных регионов. В настоящей работе в локусах HLA-A, -B, -C, -DRB1 и -DQB1 были выявлены 68, 97, 55, 59 и 31 аллель соответственно, а в кировском регистре – 59, 91, 47, 59 и 24 аллеля соответственно. Среди аллелей локуса HLA-A в кировском регистре не было выявлено 31 аллеля (45,6 %), встречающихся у доноров из регистра КМ

и ГСК НМИЦ гематологии. Среди аллелей локуса HLA-B в кировском регистре также не было выявлено 29 аллелей (29,9%), по сравнению с регистром КМ и ГСК. Для локусов HLA-C, HLA-DRB1 и HLA-DQB1 это число составляло 18 (32,7 %), 14 (23,7 %) и 10 (32,3 %) аллелей.

Далее был выполнен анализ частот встречаемости различных гаплотипов у доноров, зарегистрированных в различных субъектах Российской Федерации. Частоты выявления гаплотипов среди каждой из выборок доноров определялись с помощью EM алгоритма в ПО Arlequin. Количество выявленных гаплотипов приведено в Таблице 3.27.

Таблица 3.27 – Количество выявляемых гаплотипов у доноров, привлеченных из различных субъектов РФ

Субъект РФ из которого привлечен донор	Башкортостан	Москва	Муром	Нижний Новгород	Чита	Ярославль
Число доноров	644	1 005	70	3 779	193	101
Число гаплотипов	717	955	117	2 338	264	146

В Приложении В, в Таблице 18, представлен список из 20 гаплотипов, встречающихся наиболее часто у доноров из каждого из регионов. Общее количество таких гаплотипов составило 69. Сравнение частот встречаемости этих гаплотипов выявило достоверные отличия между донорами из различных субъектов ($p < 0,0001$). Выборка доноров из Мурома была самой малочисленной, вероятно, поэтому многие гаплотипы, часто встречающиеся у доноров из других субъектов, у них не обнаруживались. 4 гаплотипа доноров из Мурома встречались только в этой выборке доноров. Для доноров из Читы таких гаплотипов было 2, а для доноров из Башкортостана и Ярославля – 1.

Самым распространенным гаплотипом у доноров из всех субъектов РФ был А*01:01-В*08:01-С*07:01-DRB1*03:01-DQB1*02:01, частота выявления которого варьировала от 2,86 % в Муроме до 4,46 % в Ярославле. Но следующие по частоте встречаемости гаплотипы у доноров из большинства субъектов Российской Федерации отличались. В Башкортостане вторым и третьим гаплотипами по частоте встречаемости были А*03:01-В*35:01-С*04:01-DRB1*01:01-DQB1*05:01 и А*02:01-В*07:02-С*07:02-DRB1*15:01-DQB1*06:02, выявляемые в 2,69 % и 2,6 %. У доноров, зарегистрированных в Москве, вторым и третьим по частоте встречаемости были гаплотипы А*03:01-В*35:01-С*04:01-DRB1*01:01-DQB1*05:01 и А*03:01-В*07:02-С*07:02-DRB1*15:01-DQB1*06:02, обнаруживаемые в 2,51 % и 2,37 % случаев. У доноров из Мурома часто выявлялся гаплотип А*02:01-В*35:01-С*04:01-DRB1*01:01-DQB1*05:01 – частота его встречаемости составляла 2,86 %. У доноров из Нижнего Новгорода вторым и третьим по частоте встречаемости были гаплотипы А*03:01-В*07:02-С*07:02-DRB1*15:01-DQB1*06:02 и А*03:01-В*35:01-С*04:01-DRB1*01:01-DQB1*05:01 – выявленные в 2,99 % и 2,97 % случаев. У доноров, привлеченных в регистр из Читы, следующими по частоте встречаемости те же гаплотипы, что и в Новгороде, но встречались они реже – в 2,85 % и 2,53 % случаев. Вторым по частоте встречаемости среди доноров из Ярославля был гаплотип А*03:01-В*07:02-С*07:02-DRB1*15:01-DQB1*06:02, который выявлялся в 3,47 % случаев, а следующим по частоте – А*01:01-В*13:02-С*06:02-DRB1*07:01-DQB1*02:02 – гаплотип, выявляемый у 2,97 % доноров из Ярославля, при этом частота его выявления у доноров из других субъектов Российской Федерации была на порядок ниже (в Нижнем Новгороде – 0,25 %, а в Москве – 0,1 %).

В диссертационной работе Логиновой М. А. в высоком разрешении по пяти локусам HLA-типирование было выполнено донорам из Чеченской Республики, Республики Дагестан, Ставропольского края, у Калмыков и Бурят. Наиболее часто Чеченской республики выявлялись гаплотипы А*02:01-В*51:05-С*04:01-DRB1*13:01-DQB1*06:03, А*02:01-В*13:02-С*06:02-DRB1*07:01-DQB1*02:02 и А*01:01-В*15:17-С*07:01-DRB1*13:02-DQB1*06:04. Частота их встречаемости

составляла 5,97 %, 3,56 % и 3,52 %. Самый распространенный из них в настоящем исследовании выявлен не был, частота встречаемости второго из них по нашим данным составляла от 1,2 % у доноров из Нижнего Новгорода до 2,85 % у доноров из Читы. Третий по частоте встречаемости гаплотип из Чеченской Республики выявлялся лишь в единичных случаях и только у доноров, привлеченных из Нижнего Новгорода (0,03 %) и Москвы (0,1 %).

В Ставропольском крае самым распространенным был гаплотип А*02:01-В*13:02-С*06:02-DRB1*07:01-DQB1*02:02, частота встречаемости которого в нашем исследовании была описана ранее. Следующие по частоте встречаемости два гаплотипа – А*03:01-В*07:02-С*07:02-DRB1*15:01- DQB1*06:02 и А*01:01-В*08:01-С*07:01-DRB1*03:01-DQB1*02:01 выявлялись у доноров, из всех субъектов, рассмотренных в настоящей работе.

Самым распространенным гаплотипом у доноров из республики Дагестан, как и в Ставропольском крае, по данным Логиновой М. А. был А*02:01-В*13:02-С*06:02-DRB1*07:01-DQB1*02:02, частота встречаемости которого составляла 6,6 %. Второй по частоте встречаемости в Республике Дагестан гаплотип – А*03:01-В*13:02-С*06:02-DQB1*02:02-DRB1*07:01 (1,76 %) – встречался лишь у единичных доноров, привлеченных в регистр в Москве и в Нижнем Новгороде. Третьим по частоте встречаемости был гаплотип А*01:01-В*08:01-С*07:01-DRB1*03:01-DQB1*02:01, выявленный в 1,42 % случаев, что было реже, чем в регистре доноров КМ и ГСК (от 1,35 % до 3,45 % в зависимости от региона из которого привлекли донора).

Наиболее распространенные среди бурятов иркутской области, включенных в исследование Логиновой М. А., были гаплотипы А*01:01-В*37:01-С*06:02-DRB1*10:01-DQB1*05:01, А*23:01-В*44:03-С*04:01-DRB1*07:01-DQB1*02:02 и А*24:02-В*40:02-С*03:04-DRB1*04:01-DQB1*03:01, которые встречались в регистре доноров КМ и ГСК достаточно редко: у доноров из Нижнего Новгорода частота встречаемости этих гаплотипов составляла 0,16 %, 0,72 % и 0,013 %, а у доноров, привлеченных в Башкортостане – 0,23 %, 0,23 % и 0,16 %.

У доноров из Калмыкии ($n = 150$) по данным Логиновой М. А. самыми распространенными были гаплотипы А*02:05-В*50:01-С*06:02-DRB1*07:01-DQB1*02:02 (3,67 %), А*33:03-В*58:01-С*03:02-DRB1*13:02-DQB1*06:09 (2,33 %) и А*33:03-В*58:01-С*03:02-DRB1*03:01-DQB1*02:01 (2 %). Эти гаплотипы выявлялись и у доноров регистра КМ и ГСК, но существенно реже, например, среди доноров, привлеченных в Москве, они обнаруживались в 0,15 %, 0,20 % и 0,35 %.

Из наиболее часто встречающихся у доноров регистра, привлеченных из различных субъектов, ранее в этой главе не было описана частота встречаемости по мировым данным гаплотипа А*02:01-В*35:01-С*04:01-DRB1*01:01-DQB1*05:01 – второго по частоте встречаемости среди доноров из Мурома. Если среди 70 доноров, привлеченных в регистр из Мурома, этот гаплотип встречался у 2,68 %, то по данным <http://www.allelefrequencies.net/> этот гаплотип встречается в Англии, Испании и Италии, но в меньшем числе случаев – у 1,0 %, 0,74 % и 0,7 % индивидов [74].

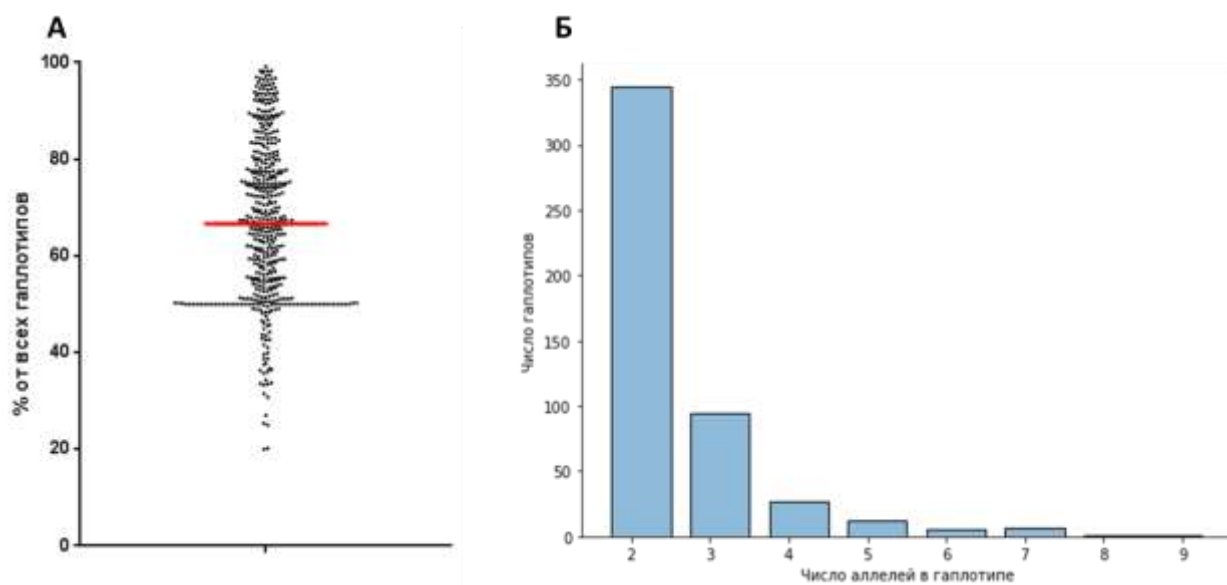
3.3.5 Оценка числа случаев, когда для подбора донора достаточно HLA-типирования в низком разрешении

Важным является оценить, насколько часто для подбора пары донор – пациент достаточным окажется типирования локусов генов HLA в низком разрешении, т. е. аллельные группы совпадают, то совпадут и конкретные аллели.

Для этого гаплотипы доноров РГ, определенные в высоком разрешении, объединяли по аллельным группам. Например, гаплотипы в высоком разрешении HLA-A*01:01-В*07:02-С*07:02-DRB1*04:02-DQB1*03:02 и HLA-A*01:01-В*07:02-С*07:02-DRB1*04:01-DQB1*03:02 с частотами встречаемости 0,0086 % и 0,0017% объединялись в один гаплотип в низком разрешении – HLA-A*01-В*07-С*07-DRB1*04-DQB1*03, с частотой встречаемости 0,0103 %. После этого оценивали насколько часто один такой гаплотип включал в себя несколько аллелей.

Всего в высоком разрешении был выявлен 3 241 гаплотип. Они объединялись в 2503 гаплотипов по аллельным группам. 2012 из этих 2 503 гаплотипов (80,4 %), определенных в низком разрешении, включали в себя только один гаплотип, определенный в высоком разрешении.

Совокупная частота встречаемости этих 2012 гаплотипов составляла 39,5 %, то есть более чем в 60 % случаев типирования в низком разрешении было бы недостаточно. То, какую долю среди каждого из оставшихся 491 гаплотипов составлял наиболее часто встречающийся аллель представлено на рисунке 3.28 А. В приведенном выше примере это число составило бы 83,5 %.



Примечание: А – распределение того, какую долю в каждом гаплотипе составляет самый распространенный аллель; Б – распределение числа различных аллелей в каждом из 491 гаплотипов, включавших более одного аллеля.

Рисунок 3.28 – Доля наиболее часто встречающихся аллелей

Медиана этого распределения составляет 67 %, то есть с большей вероятностью при дотипировании получался бы наиболее часто встречающийся гаплотип. Всего же эти 491 гаплотип (в низком разрешении) включали

1 229 различных аллелей, при этом в некоторых случаях число аллелей в одном гаплотипе составляло 8–9 (см. рисунок 3.28 Б).

Совокупная частота встречаемости самых распространенных аллелей каждого из гаплотипов, определенных в низком разрешении, составляет 88,3 %. Таким образом, зная только набор аллельных групп донора, в 78 % (произведение вероятностей встретить наиболее часто встречающийся аллель) случаев при дотипировании будет выявлен самый распространенный аллель. Полученные данные демонстрируют необходимость предварительного подбора более чем 1 совместимого донора при условии, что информация о результатах HLA типирования потенциальных доноров не во всех случаях удовлетворяет критериям подбора пары донор – реципиент на основании результатов типирования 5 локусов генов HLA в высоком разрешении.

Сравнение пятилокусных гаплотипов у доноров регистра с зарубежными данными показывает то, что часто встречающиеся гаплотипы не ограничиваются лишь территорией России, но встречаются и в странах Европы, и в странах западного полушария. С другой стороны, даже среди населения России, например, в Чеченской Республике или Республике Дагестан даже чаще всего встречающиеся гаплотипы могут быть совсем не представлены или представлены у единичных доноров в других субъектах Российской Федерации. Это в очередной раз указывает на необходимость привлечения доноров из различных субъектов страны, так как чем большее разнообразие гаплотипов будет в регистре, тем выше будет вероятность найти подходящего неродственного донора для пациентов, нуждающихся в трансплантации. Это можно проиллюстрировать на примере доноров РГ из Северной Осетии. Самый часто встречающийся у них гаплотип – А*30-В*49-С*07-DRB1*13-DQB1*06, выявленный у 6,88 % доноров из этого субъекта, был выявлен у 29 доноров РГ. При этом среди них 17 были из Северной Осетии, 9 – из Москвы (НМИЦ гематологии) и 3 – из Нижнего Новгорода. В других субъектах Российской Федерации такой гаплотип у доноров обнаружен не был.

Так как в большинстве аллельных групп преобладает один аллель, для первичного поиска донора в некоторых случаях достаточно исследования пятилокусного A-B-C-DRB1-DQB1-гаплотипа в низком разрешении. Однако учитывая широкое внедрение в HLA-типирование высоко производительной NGS-технологии, и возможности получения результатов сразу с высоким разрешением, несомненны преимущества выполнения HLA-типирования доноров с высоким разрешением методом NGS.

3.4 Оценка эффективности подбора доноров для пациентов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Подбор одного полностью или частично совместимого неродственного донора, в большинстве случаев, не обеспечивает проведение от него алло-ТГСК. Оценка того, как подбираются доноры в локальных регистрах, объединенных в BMDS, может быть осуществлена на основании выборки пациентов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. На основании данных о числе доноров, получающих медицинский отвод, доноров с которыми не удалось установить связь на этапе активации или отведенных по результатам дотипирования генов HLA, можно будет более точно оценить необходимое число потенциальных доноров костного мозга, которое позволит достичь целевых показателей выполнения алло-ТКМ.

3.4.1 Общая характеристика пациентов

За период с 2019 по 2021 годы вопрос о выполнении трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток рассматривался для 530 пациентов, HLA-типирование которым выполняли на базе НМИЦ гематологии в лаборатории тканевого типирования (заведующий лабораторией д-р. биол. наук Хамаганова Е. Г.). Диагнозами, при которых чаще предполагалось проведение трансплантации, были ОМЛ и ОЛЛ – 199 (37,5 %)

и 132 (24,9 %) соответственно. Следующими по численности кандидатов на выполнение трансплантации были пациенты с диагнозами МДС, АА и ЛПЗ. Данные представлены в Таблице 3.28. Число мужчин и женщин практически совпадало – соотношение варьировало от 1,05 : 1 в 2020 году до 0,93 : 1 в 2021 году.

Самое большое разнообразие диагнозов и наибольшее число пациентов, которым было выполнено HLA-типирование с целью выполнения алло-ТКМ, было отмечено в 2019 году – 184 (на 8 % и на 4,5 % больше, чем в 2020 и 2021 годах). Алло-ТКМ пациентам с ХММЛ, ММ, дискератозом синдромом Сезари, макроглобулинемией Вальденстрема и лейкозом неутонченного клеточного типа планировались только в 2019 году.

Таблица 3.28 – Пациенты, которым комиссия НМИЦ гематологии по отбору пациентов одобрила выполнение трансплантации аллогенного костного мозга и аллогенных гемопоэтических стволовых клеток за период с 2019 по 2021 годы

Диагноз	всего, % (М/Ж)	2019, % (М/Ж)	2020, % (М/Ж)	2021, % (М/Ж)
1	2	3	4	5
Всего	530 (263/267)	184 (91/93)	170 (87/83)	176 (85/91)
Острый миелоидный лейкоз	199, 37,5 % (85/114)	79, 42,9 % (36/43)	53, 31,2 % (27/26)	67, 38,1 % (22/45)
Острый лимфобластный лейкоз	132, 24,9 % (72/60)	42, 22,8 % (21/21)	44, 25,9 % (23/21)	46, 26,1 % (28/18)
Миелодиспластический синдром	60, 11,3 % (25/35)	19, 10,3 % (7/12)	20, 11,8 % (8/12)	21, 11,9 % (10/11)
Апластическая анемия	51, 9,6 % (24/27)	18, 9,8 % (12/6)	30, 17,6 % (12/18)	17, 9,7 % (10/7)
Лимфопролиферативные заболевания	40, 7,5 % (28/12)	7, 3,8 % (5/2)	13, 7,6 % (10/3)	9, 5,1 % (6/3)
Хронический миелолейкоз	22, 4,2 % (14/8)	4, 2,2 % (3/1)	7, 4,1 % (5/2)	11, 6,3 % (6/5)

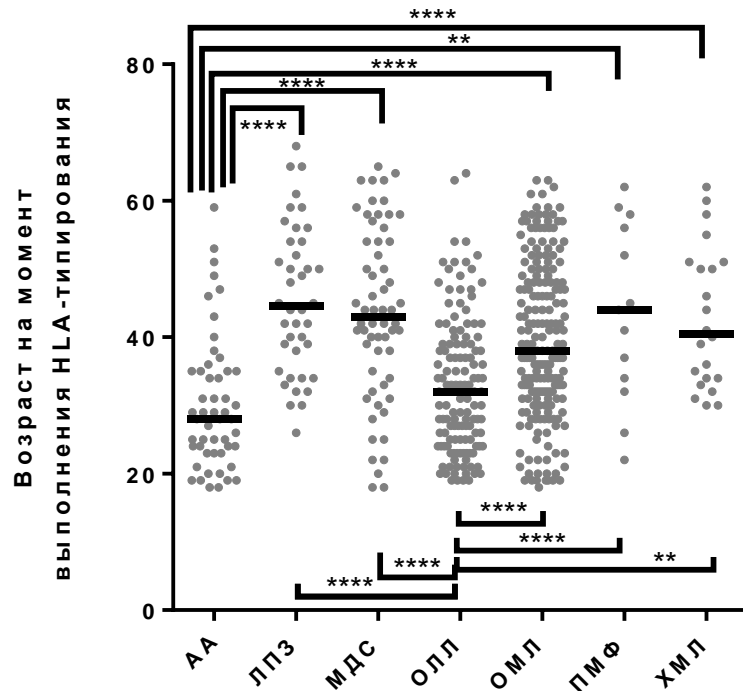
Продолжение таблицы 3.28

1	2	3	4	5
Первичный миелофиброз	13, 2,5 % (9/4)	4, 2,2 % (2/2)	1, 0,6 % (1/0)	5, 2,8 % (3/2)
Хронический лимфолейкоз	3, 0,6 % (1/2)	3, 1,6 % (2/1)	2, 1,2 % (1/1)	—
Хронический миеломоноцитарный лейкоз	3, 0,6 % (2/1)	3, 1,6 % (2/1)	—	—
Множественная миелома	3, 0,6 % (2/1)	1, 0,5 % (0/1)	—	—
Дискератоз	1, 0,2 % (0/1)	1, 0,5 % (0/1)	—	—
синдром Сезари	1, 0,2 % (1/0)	1, 0,5 % (0/1)	—	—
Макроглобулинемия Вальденстрема	1, 0,2 % (0/1)	1, 0,5 % (1/?)	—	—
Острый лейкоз неуточненный	1, 0,2 % (0/1)	1, 0,5 % (?/1)	—	—

Достоверных отличий в распределении пациентов, кандидатов на трансплантацию, в зависимости от диагноза заболевания в различные годы выявлено не было ($p = 0,08$). Таким образом распределение по диагнозам реципиентов алло-ТКМ, не меняется с течением времени. Также не меняется значительно и число трансплантаций, что может быть связано как с возможностями трансплантационного центра, так и со стабильностью профиля госпитализируемых в НМИЦ гематологии пациентов по диагнозам.

Трансплантация аллогенного костного мозга и аллогенных гемопоэтических стволовых клеток крайне редко выполняется пациентам старшей возрастной группы (старше 65 лет). Но среди пациентов с различными заболеваниями, при которых планируется проведение трансплантации, существуют достоверные отличия по возрасту. Возраст пациентов с диагнозами АА и ОЛЛ достоверно

ниже, чем у пациентов с остальными нозологиями ($p < 0,01$). На графике на рисунке 3.29 приведено сравнение возрастов пациентов на момент выполнения HLA-типирования перед планируемой алло-ТКМ. Медианы возраста пациентов с АА и ОЛ составляли 28 и 32 года, а пациентов с ЛПЗ, МДС, ОМЛ, ПМФ и ХМЛ – 44,5, 43, 38, 44 и 40,5 лет соответственно.



Примечание – **** и ** указывают на наличие достоверных отличия ($p < 0,0001$ и $p < 0,01$).

Рисунок 3.29 – Возраст пациентов с различными нозологиями, на момент выполнения HLA-типирования

Тенденций к изменению возраста пациентов, которым выполняется HLA-типирование, а, соответственно, и планируется трансплантация, за период с 2019 по 2021 годы для пациентов с АА, ОЛЛ, ОМЛ и ЛПЗ и МДС выявлено не было ($p > 0,22$).

HLA-типирование было выполнено жителям 67 субъектов Российской Федерации, а также пациентам из Узбекистана ($n = 7$), Украины ($n = 1$), Армении

($n = 1$) и Киргизии ($n = 1$). Наиболее многочисленной группой пациентов были пациенты из Москвы и Московской области – их число составляло 122 и 64 соответственно. Также значительная часть пациентов была зарегистрирована в Тульской Области – 21, Чеченской Республике – 19, Краснодарском крае – 19 и Саратовской области – 17. На базе НМИЦ гематологии не выполняли HLA-типирование пациентам из малонаселенных субъектов РФ, например, республики Тывы или Чукотского автономного округа, а также пациентам из Северо-Западного федерального округа, в котором трансплантации и HLA-типирование выполняют в клиниках Санкт-Петербурга. Число пациентов из различных субъектов Российской Федерации, которым выполнялось HLA-типирование, и рассматривалась возможность выполнения алло-ТГСК, представлено на рисунке 3.30.

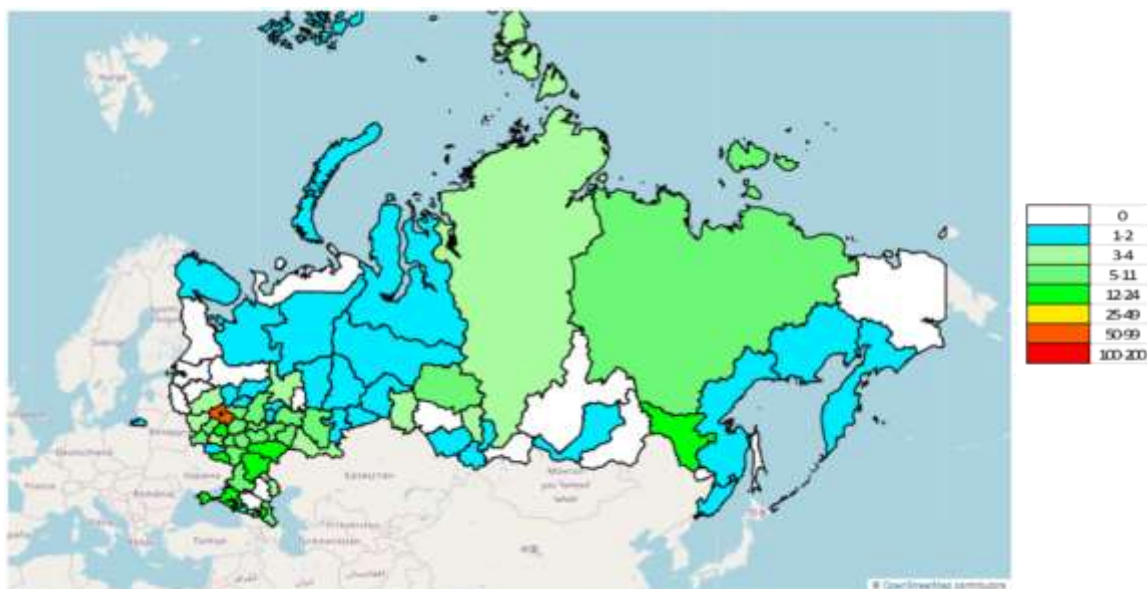


Рисунок 3.30 – Число пациентов, которым было выполнено HLA-типирование и рассматривалась возможность проведения алло-ТКМ

Всего за период с января 2019 по январь 2022 алло-ТКМ были выполнены 268 пациентам, а 35 пациентов на момент исследования (в январе 2022 года) ожидали выполнение трансплантации. Учитывая пациентов в листе ожидания,

всего было выполнено или запланировано 346 алло-ТКМ (некоторым пациентам уже были выполнены несколько трансплантаций как от совместимых родственных или гаплоидентичных, так и неродственных доноров).

3.4.2 Подбор доноров для пациентов в BMDS

Целью этого этапа исследования является оценка эффективности поиска доноров в BMDS, однако такой поиск доноров осуществлялся не для всех пациентов, отобранных для выполнения трансплантации. В первую очередь сравнивались результаты выполнения трансплантации в группе пациентов, которым поиск в BMDS выполняли или он не осуществлялся.

На первом этапе анализа рассматривали группу пациентов, для которых не осуществляли поиск донора в BMDS и, соответственно, не отправляли запросы на поиск доноров в локальные регистры КМ и ГСК. Таких пациентов было 196 из 530 (37 %) (Рисунок 3.31).

Среди этих 196 пациентов 104 (53,1 %) алло-ТКМ не была выполнена. Причины указаны в Таблице 3.29.

92 пациентам (46,9 %) алло-ТКМ или запланирована, или уже выполнена. Двое из них на момент исследования (январь 2022 года) ожидали выполнение алло-ТГСК от родственного совместимого донора, а оставшимся 90 пациентам были выполнены 93 алло-ТКМ: 69 пациентам была выполнена алло-ТКМ от родственных совместимых доноров (трем из них была также выполнена алло-ТКМ от гаплоидентичных доноров), 21 пациенту были выполнены трансплантации только от гаплоидентичных доноров (Рисунок 3.31).

Пациенты всего		530					
Был поиск в BMDS		нет – 196 (37%)		да – 334 (63%)			
Есть доноры в BMDS				нет доноров – 25 (7,5%)	есть доноры – 309 (92,5%)		
Были запросы в локальные регистры				нет – 92 (29,8%)	да – 217 (70,2%)		
Была алло-ТКМ		нет – 104 (53,1%)	да – 90 + 2 ожидают	15 + 1 ожидает (64%)	38 + 6 ожидают	125 + 25 ожидают	
Вид алло-ТКМ	алло-ТКМ от родственного совместимого донора	0	69 + 2 ожидают	6	1	4	
	алло-ТКМ от гаплоидентичного донора		21	7 + 1 ожидает	35 + 3 ожидают	42 + 5 ожидают	
	алло-ТКМ от неродственного донора РФ		0				64 + 13 ожидают
	алло-ТКМ от неродственного донора мировые регистры		0	2	2 + 3 ожидают	15 + 7 ожидают	
Причины невыполнения алло-ТКМ	Всего	104	0	9	48	67	
	выполнение поддерживающей терапии	31		3	8	7	
	нет повторного визита пациента	29		5	11	11	
	рецидив/прогрессия заболевания	18			6	23	
	достижение МОБ-негативной ремиссии	9		1	9	6	
	смерть пациента	5			4	12	
	отказ от алло-ТКМ	4			4		
	алло-ТКМ не в ФГБУ «НМИЦ гематологии»	4			4	7	
	пациент не отобран на комиссии	3					
	терапия за рубежом	1			1		
	неуточненный источник трансплантата				1*	1	

Примечание: * рассматривалось выполнение алло-ТКМ или от гаплоидентичного донора, или от неродственного донора из зарубежных регистров

Рисунок 3.31 – Поиск доноров для пациентов, виды выполненной алло-ТКМ и причины невыполнения алло-ТКМ

Предварительный поиск доноров в BMDS осуществлялся для 334 из 530 пациентов (63 %), при этом для 25 (7,5 %) пациентов не нашли ни одного ни полностью, ни частично совместимого донора. Среди них 15 пациентам алло-ТКМ уже была проведена, а один пациент на момент исследования (в 2022 году) ожидал выполнение алло-ТКМ от гаплоидентичного донора (Рисунок 3.31). Из них 6 – от родственных полностью совместимых доноров (одному из них также выполнена алло-ТКМ от гаплоидентичного донора), 2 от неродственных доноров из мировых регистров (одному из них также была выполнена гапло-ТКМ), и 7 от гаплоидентичных доноров (одному дважды).

Причинами, по которым оставшимся 9 из 25 пациентов алло-ТКМ не выполнили были следующие: в 1 случае – достижение МОБ-негативной ремиссии, в 5 – отсутствие повторного контакта с пациентами, в 3 – альтернативой алло-ТКМ была выбрана поддерживающая терапия (Рисунок 3.31).

Предварительный поиск донора заключается в BMDS в сопоставлении аллельных групп конкретного пациента и всех потенциальных доноров. Результатом такого поиска является список доноров, являющихся или полностью, или частично совместимыми с этим пациентом. То есть предварительным поиском по сути является внесение в базу BMDS данных пациента, включающих его аллельные группы локусов гена HLA. Успешный предварительный поиск доноров, в результате которого был подобран хотя бы один частично совместимый донор в BMDS, был осуществлен для 309 пациентов, при этом для 157 (50,8 %) из них не было найдено ни одного полностью совместимого донора. 152 пациентам удалось найти как полностью, так и частично совместимых доноров (49,2 %).

Для 152 пациентов, которым удалось найти полностью совместимых доноров при предварительном поиске в BMDS, медиана числа подобранных доноров составила – 3, при этом только одного донора удалось найти для 38 пациентов, а максимальное число полностью совместимых доноров

составляло 147. Распределение числа пациентов, которым удавалось подобрать полностью совместимых доноров, представлено на рисунке 3.32 А.

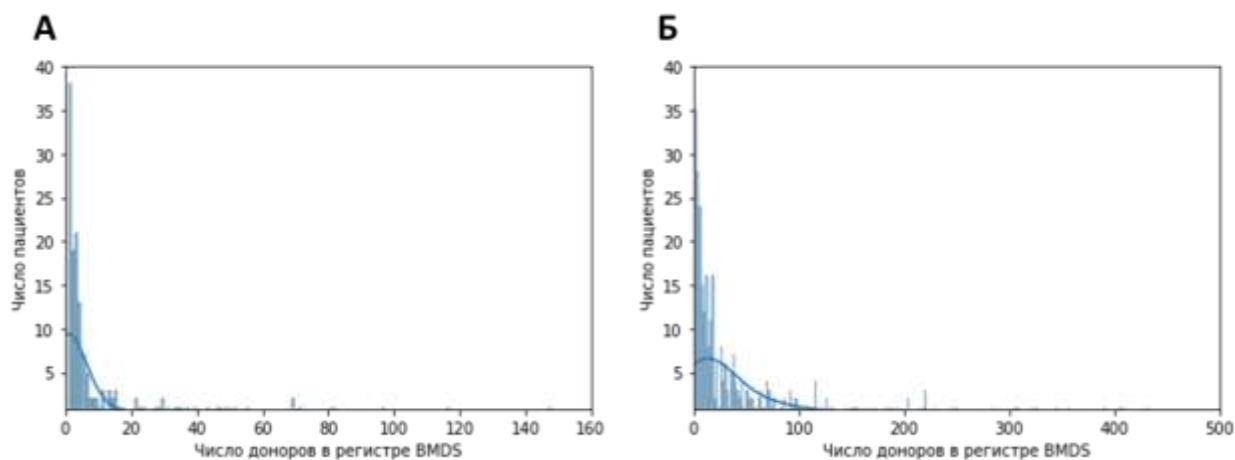


Рисунок 3.32 – Распределение числа пациентов, которым удавалось подобрать определенное число полностью (А) и частично совместимых (Б) доноров в BMDS

Число пациентов, которым удалось подобрать полностью совместимых доноров в различных локальных регистрах доноров КМ и ГСК, приведено в таблице 3.30. Для 98 пациентов из 309 удалось найти хотя бы одного полностью совместимого донора в регистре KVX, а в регистре НИИДОГиТ им. Р. М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, г. Санкт-Петербург (далее – LED) удалось найти полностью совместимых доноров для 95 пациентов.

Для пациентов, которым удавалось подобрать доноров в локальных регистрах, медианы числа подбираемых доноров приведены в таблице 3.29. Максимальное число полностью совместимых доноров для одного пациента, подбираемых в BMDS, было из регистра KVX – самого крупного из российских регистров, и составило 62. Полученные высокие результаты предварительного подбора доноров в регистре KVX имеет ряд ограничений, поскольку предварительный подбор донора осуществлялся на основании информации о типировании 3-4 локусов гена HLA, позднее будет приведен анализ частоты отводов потенциальных доноров по результатам дотипирования.

Таблица 3.29 – Число пациентов, которым удалось подобрать полностью совместимых доноров в BMDS с указанием локального регистра КМ и ГСК

Обозначение локального регистра*	Численность локального регистра	Город, в котором расположена лаборатория HLA-типирования локального регистра	Число пациентов, для которых нашлись полностью совместимые доноры	Медиана числа доноров (минимум–максимум)
CEK	4 674	Челябинск	40	1 (1–5)
GOJ	49	Нижний Новгород	6	1
GSR	13 363	Москва	63	2 (1–18)
HMA	177	Ханты-Мансийск	2	1
IKT	389	Иркутск	14	1 (1–3)
KIH	—	Киров	1	1
KUF	1 802	Самара	17	1 (1–3)
KVX	53 058	Киров	98	3 (1–62)
KZN	484	Казань	2	1
LED	21 251	Санкт-Петербург	95	2 (1–30)
NHC	1 743	Новосибирск	19	1 (1–5)
RIN	7 535	Санкт-Петербург	62	2 (1–9)
RMU	658	Москва	9	1
ROV	943	Ростов	8	1 (1–2)
SAM	2 993	Самара	49	2 (1–14)
SVX	269	Екатеринбург	4	1
TGA	141	Екатеринбург	4	1
TSE	4 674	Нур-Султан	22	1 (1–4)

В таблице указаны CEK – регистр «Челябинской областной станции переливания крови», GOJ – регистр ГБУЗ НО «Нижегородский областной центр крови им. Н. Я. Климовой», GSR – регистр ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, HMA – регистр АУ «Югорский НИИ клеточных технологий, IKT – регистр Иркутского онкодиспансера, KIH, KVX – регистры ФГБУН

«Кировский НИИ гематологии и переливания крови» ФМБА, KUF – регистр «Самарской станции переливания крови», KZN – регистр «Казанского федерального университета», LED – регистр НИИДОГиТ им. Р. М. Горбачевой ПСПБГМУ им. акад. И. П. Павлова, NHC – регистр ГБУЗ НСО «Новосибирский клинический центр крови», RIN – регистр Российского НИИ гематологии и трансфузиологии, RMU – регистр ФГАОУ «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», ROV – регистр «станции переливания крови Ростовской области», SAM – регистр доноров кроветворных клеток и публичных банков пуповинной крови, SVX – регистр «Свердловской областной клинической больницы», TGA – регистр Центра детской онкологии и гематологии «Областная детская клиническая больница № 1», TSE – регистр Научно-производственного центра трансфузиологии МЗ РК, Казахстан.

Для всех 309 пациентов, которым удалось подобрать хотя бы одного частично совместимого донора в BMDS, распределение числа подбираемых доноров приведено на рисунке 3.32 Б. Медиана числа подбираемых доноров составила 17, а максимальное число – 432. Более 100 частично совместимых доноров было подобрано для 42 пациентов. Из-за технических особенностей подбора доноров в BMDS оценить точное число доноров, найденных в каждом из локальных регистров, в случае, если их было более 100, не представляется возможным, поэтому анализ в такой ситуации выполняли для «первых» ста доноров в списке. Данные по подборам частично совместимых доноров в BMDS приведены в таблице 3.30. Для более полной оценки отдельно приведены данные как для 267 пациентов, которым удалось подобрать 100 и меньше доноров, так и для всех 309 пациентов, но с учетом только «первых» ста доноров в списке BMDS.

Таблица 3.30 – Число пациентов, которым удалось подобрать частично совместимых доноров в BMDS с указанием локального регистра КМ и ГСК

Регистр	Число пациентов, для которых нашлось 100 и меньше частично совместимых доноров (267)	Медиана (минимум–максимум)	Число пациентов, для которых нашлись частично совместимые доноры (309)	Медиана (минимум–максимум)
CEK	139	2 (1–11)	175	2 (1–11)
GOJ	3	1	8	1
GSR	135	2 (1–13)	176	3 (1–37)
HMA	4	1	7	1
IKT	20	1 (1–2)	38	1 (1–2)
KIH	1	1	1	1
KUF	121	1 (1–8)	134	1 (1–8)
KVX	222	5 (1–57)	264	8 (1–81)
KZN	15	1	30	1 (1–2)
LED	168	3 (1–20)	210	4 (1–44)
NHC	43	1 (1–4)	75	1 (1–7)
RIH	218	3 (1–25)	259	4 (1–25)
RMU	3	1	15	1 (1–2)
ROV	29	1 (1–2)	51	1 (1–3)
SAM	184	3 (1–28)	214	3 (1–28)
SVX	11	1 (1–2)	20	1 (1–3)
TGA	3	1	7	1
TSE	97	1 (1–7)	130	1 (1–12)

В регистре KVX удавалось подобрать частично совместимых доноров для 85 % пациентов, в RIH – для 84 %, а в регистре НМИЦ гематологии (РГ, GSR) – для 57 % пациентов. Для 45 пациентов, которым не удалось найти частично совместимых доноров в регистре KVX, 39 пациентам доноры были подобраны в регистрах GSR,

RH, LED и SAM, 6 пациентам частично совместимые доноры предварительно подобраны в регистрах из Нур-Султана (TSE) или Челябинска (CEK).

Не во всех случаях при наличии в BMDS предварительно подобранных доноров алло-ТГСК пациентам выполняется от них. Принимая во внимание относительно короткий период ремиссии у пациентов высокого риска, а также значимость выполнения трансплантации в первую ремиссию заболевания, несмотря на успешный предварительный поиск алло-ТГСК выполняется в ряде случаев от гапло-идентичных доноров. Также если в BMDS по результатам предварительного поиска было найдено небольшое число частично совместимых доноров, то осуществлялся поиск альтернативных доноров в регистрах зарубежных стран и выполнение алло-ТКМ планировалось от них. Для 92 пациентов, которым при предварительном поиске были подобраны полностью или частично совместимые доноры, не осуществлялись запросы в локальные регистры. На момент завершения сбора данных для исследования (январь 2022 года) 54 пациентам из 92 не была выполнена алло-ТКМ. Шестерым из 54 пациентов планировали выполнение трансплантации: 3 пациентам от неродственных доноров из зарубежных регистров (полностью совместимый донор при предварительном поиске был найден только для одного из этих пациентов, а число частично совместимых доноров варьировало от 18 до 47), еще 3 – от гаплоидентичных доноров (для этих пациентов полностью совместимых доноров в BMDS не нашли, а число частично совместимых составляло от 5 до 26).

Для 48 пациентов из 54, которым не была выполнена трансплантация, но предварительный поиск в BMDS был успешным, (Группа 1 на рисунке 3.33 А, Б) причины отказа от выполнения трансплантации указаны в таблице 3.28. Для этих 48 пациентов число полностью совместимых доноров по результатам предварительного поиска в BMDS варьировало от 0 до 116, при этом медиана числа подобранных доноров составляла 0, доноров не было найдено для 33 пациентов (69 %) (Рисунок 3.33 А). Число частично совместимых доноров при поиске в BMDS варьировало от 1 до 346, а медиана распределения этого числа составляла 11,5 (Рисунок 3.33 Б).

Одна или более трансплантация аллогенного костного мозга и аллогенных гемопоэтических клеток на момент завершения исследования была выполнена 38 из 92 пациентов. Трансплантация от неродственных доноров из зарубежных регистров была выполнена двум пациентам, одному пациенту выполнили алло-ТКМ от родственного совместимого донора, а остальным 35 пациентам была выполнена трансплантация от гаплоидентичного донора (у 31 пациента была выполнена одна трансплантация, а 4 пациентам было выполнено по две трансплантации).

Для анализа результатов предварительного подбора полностью и частично совместимых доноров в BMDS, группа из 38 пациентов, для которых были предварительно найдены доноры в BMDS, но не осуществлялись запросы на активацию предварительно подобранных доноров, была объединена с группой из 6 пациентов, ожидающих ТКМ (Группа 2 на рисунке 3.33 А, Б). Число подбираемых в BMDS полностью совместимых доноров для этих 44 пациентов составляло от 0 до 147, медиана также равнялась 0 доноров, а число пациентов, для которых не удалось найти ни одного донора, составило 34 (77 %) (Рисунке 3.33 А). Число частично совместимых доноров варьировало от 1 до 405, медиана распределения составила 11,5 (Рисунке 3.33 Б).

Для 217 пациентов осуществляли процедуру активации доноров и с этой целью направляли запросы в локальные регистры на медицинское обследование предварительно подобранных в BMDS доноров (группа 3 на рисунке 3.33 А, группа 4 на рисунке 3.33 Б). Число подбираемых при предварительном поиске полностью совместимых доноров в этой группе варьировало от 0 до 81, медиана этого распределения составляла 1, при этом для 91 пациента (42 %) полностью совместимых доноров в BMDS найдено не было (Рисунок 3.33 А). Число предварительно подбираемых доноров в BMDS для этой группы пациентов достоверно превышало показатели в группах пациентов, которым алло-ТКМ или не была выполнена, или была выполнена без запросов в локальные регистры Российской Федерации ($p < 0,01$, Рисунок 3.33 А).

Число частично совместимых доноров, найденных при предварительном поиске в BMDS для этих 217 пациентов, варьировало от 1 до 432, медиана составляла 22 (Рисунок 3.33 Б). Достоверных отличий по сравнению с другими ранее рассмотренными группами пациентов выявлено не было, что объясняется разнородностью рассматриваемой группы пациентов – некоторым из них трансплантация выполнена не была, другим алло-ТКМ выполнялась или от неродственных, или от гаплоидентичных доноров. Для 217 пациентов число доноров, на которых отправлялись запросы в локальные регистры варьировало от 1 до 16, при этом медиана составляла 3 запроса. Зависимости числа запросов в локальные регистры от числа предварительно подобранных доноров не было обнаружено ($p > 0,12$).

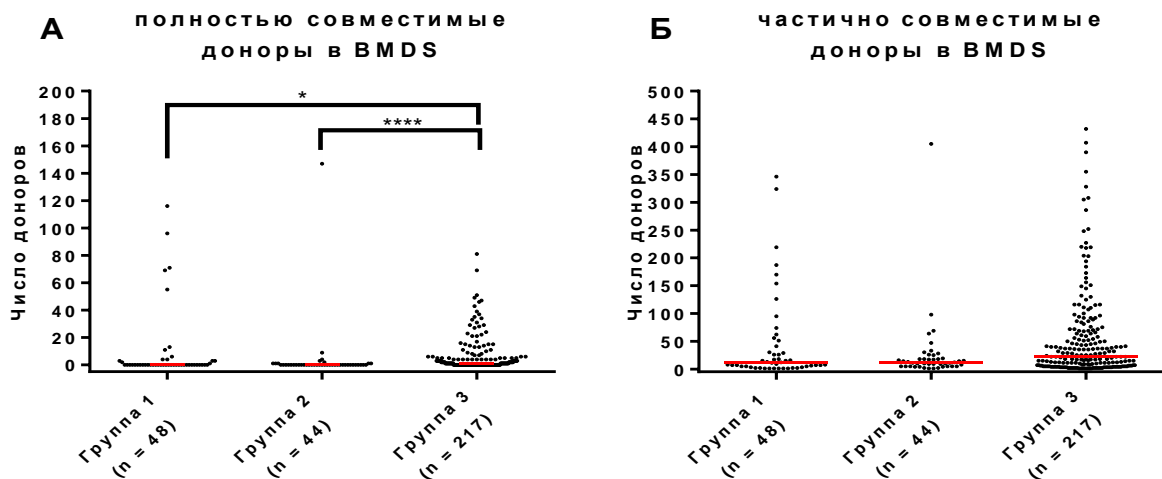


Рисунок 3.33 – Число полностью (А) или частично (Б) совместимых доноров, найденных при предварительном поиске в BMDS для пациентов в группах:

Группа 1 – 48 пациентов, с успешным поиском в BMDS, но которым не отправляли запросов на конкретных доноров в локальные регистры и алло-ТКМ не была выполнена, Группа 2 – 44 пациента, которым алло-ТКМ выполнили, но запросы на подбор доноров в локальные регистры не отправляли, Группа 3 – 217 пациентов, которым отправляли запросы на подбор доноров в локальные регистры. Красным выделены медианы распределений, * указывают на наличие достоверных отличий: * – $p < 0,05$, **** – $p < 0,0001$

Анализ групп пациентов в зависимости от результатов предварительного поиска доноров в BMDS демонстрирует, что в ряде случаев при малом числе подбираемых полностью или частично совместимых доноров в BMDS запросы в локальные регистры Российской Федерации не направлялись и, учитывая фактор ограниченного времени на поиск совместимого донора, осуществлялся поиск альтернативных доноров или выбор в пользу других, не связанных с выполнением трансплантации, линий терапии.

3.4.3 Результаты запросов на доноров в локальные регистры доноров костного мозга Российской Федерации

Далее была проанализирована группа пациентов ($n = 217$), для которых осуществлялся предварительный подбор доноров в BMDS и направлялись запросы на подбор доноров в локальные регистры. 125 из 217 пациентов (57,6 %) была выполнена по крайней мере одна трансплантация, 25 (11,5 %) ожидали трансплантации на момент исследования и для 67 пациентов (44,2 %) трансплантация в НМИЦ гематологии не была проведена.

На данном этапе исследования интерес представляет соотнесение числа полностью или частично совместимых доноров при предварительном поиске в BMDS, а также число запросов на подбор доноров в локальные регистры, для пациентов, которым была выполнена или планируется алло-ТКМ, при учете различных источников трансплантата. Результаты такого анализа позволят показать, какие условия необходимы для успешной трансплантации от неродственного совместимого донора из регистров Российской Федерации.

В первую очередь рассматривается группа пациентов, которым алло-ТКМ не была выполнена и в дальнейшем эта группа из соотнесения результатов подбора донора исключается. Для 67 пациентов, которым не была выполнена алло-ТГСК, число полностью совместимых доноров, подбираемых в BMDS, составляло от 0 до 29 (медиана 1), частично совместимых доноров – от 1 до 328 (медиана 17), а число доноров, для которых отправляли запросы в локальные

регистры – от 1 до 14 (медиана 3). Причины невыполнения алло-ТКМ этим пациентам указаны на рисунке 3.31.

Для этих 67 пациентов было выполнено в совокупности 269 запросов на подбор доноров из локальных регистров.

Причины невыполнения трансплантации при наличии предварительно подобранных доноров и направления запросов на их активацию можно разделить на две основные группы – причины, связанные с донором или отказ по решению трансплантационного центра из-за состояния пациента. В результате работы по активации доноров для 67 пациентов из направленных 269 запросов, в 209 случаях доноры по различным причинам отказались от донации или были выявлены основания для медицинского отвода донора, а в 60 случаях – трансплантация не была выполнена из-за состояния пациентов.

Причинами отказа от выполнения трансплантации от предварительно подобранных 209 потенциальных доноров (для 59 пациентов), запросы на медицинское обследование которых направлялись в локальные регистры, были: в 25 случаях выявление медицинских противопоказаний у донора, в 35 случаях не удалось установить связь по контактными номерами телефонов, в 33 случаях получен отказ донора, в 4-х случаях выбран альтернативный донор, 112 доноров отведены по результатам дотипирования. Лабораторное исследование на наличие маркеров гемотрансмиссивных инфекций выполнялось 61 из 209 доноров, у 58 маркеры гемотрансмиссивных инфекций не были выявлены, у троих (5,2 %) – были выявлены маркеры гемотрансмиссивных инфекций.

Для 37 из 67 (55,2 %) пациентов на этапе активации предварительно выбранного донора после выполнения повторного HLA-типирования 60 доноров оказались полностью или частично совместимыми, при этом дотипирование выполнялось 25 донорам (41,7 %). Таким образом доля подобранных пар донор-реципиент в результате поиска донора в BMDS составила 22,3 % (60 доноров из 269 запросов).

Причины невыполнения трансплантации в НМИЦ гематологии для этих 37 пациентов были следующие: для 4 пациентов – достижение МОБ негативной

ремиссии, для 12 – развитие рецидива или прогрессия основного заболевания, в 7 случаях трансплантация не была выполнена из-за смерти пациента, 5 пациентам выполняется поддерживающая терапия, 5 была выполнена алло-ТГСК в другом трансплантационном центре (одному от родственного гаплоидентичного донора, 4 – от неродственных доноров), 4 пациента не обращались повторно в НМИЦ гематологии (Рисунок 3.31).

Далее будут рассмотрены результаты запросов в GSR – регистра НМИЦ гематологии, так как для этих доноров возможно соотнести результаты активации потенциальных доноров, являющихся донорами крови и доноров, привлеченных в результате рекрутинговых мероприятий. Из 269 предварительно подобранных для 67 пациентов полностью или частично совместимых доноров в BMDS, 41 были из регистра НМИЦ гематологии – GSR. По результатам повторного типирования 13 из них оказались полностью или частично совместимыми, один получил отвод по медицинским противопоказаниям, с 4 донорами не удалось установить связь, 5 доноров отказались от донации, 18 были отведены после дотипирования. Среди этих потенциальных доноров костного мозга, донорами крови, зарегистрированными в ОПК НМИЦ гематологии, были 11. Достоверных отличий причин неудач при подборе пар донор-реципиент на этапе активации донора в НМИЦ гематологии и в других локальных регистрах выявлено не было ($p = 0,2$).

Следующим этапом исследования будет рассмотрение результатов подбора доноров и запросов на их активацию для пациентов, которым алло-ТКМ была выполнена. Из 217 пациентов, которым осуществлялась процедура активации доноров и с этой целью направлялись запросы в локальные регистры на медицинское обследование предварительно подобранных в BMDS доноров 150 пациентам трансплантация или была выполнена на момент завершения исследования ($n = 125$), или ожидалось ее выполнение от подобранного донора ($n = 25$). Всего 125 пациентам, из тех, кому трансплантация была реализована, было выполнено 159 трансплантаций (от 1 до 6) из них: 65 трансплантаций от гаплоидентичных доноров (52 пациентам), 17 трансплантаций было выполнено от неродственных доноров из мировых регистров (две из которых выполнены

от одного донора из немецкого регистра), 4 трансплантации были выполнены от родственных совместимых доноров и 73 трансплантации были выполнены от неродственных доноров из BMDS (64 пациентам).

Пациенты, которым была выполнена на момент исследования трансплантация от доноров из BMDS ($n = 64$) или донор в Российской Федерации был подобран ($n = 13$), отнесены к группе, для которой был осуществлен успешный подбор неродственных доноров в BMDS (Группа 1, $n = 77$). Две другие группы пациентов, с которыми будут сравниваться результаты подбора доноров в базе BMDS – это пациенты (Группа 2, $n = 47$), которым была выполнена или планируется трансплантация только от гаплоидентичных доноров (42 пациентам выполнена, 5 пациентам планируется), и пациенты (Группа 3, $n = 22$), которым трансплантацию выполняли или планируется выполнить от доноров из мировых регистров (15 пациентам выполнена, 7 – планируется). Такое разделение на группы призвано показать, что в зависимости от числа отправляемых запросов и числа доноров при предварительном поиске вероятность выполнить алло-ТКМ от неродственных доноров может различаться. В данном случае важен сам факт возможности найти неродственного донора в регистрах Российской Федерации, регистрах зарубежных стран или при отсутствии таковых от родственных доноров.

Число полностью совместимых доноров, подбираемых при предварительном поиске в BMDS, в Группе 1 ($n = 77$) составляло от 0 до 81, медиана – 4, а число пациентов без полностью совместимых доноров – 19 (24,7 %), в Группе 2 ($n = 47$) – число полностью совместимых доноров варьировало от 0 до 6, медиана составила 0, а число пациентов без полностью совместимых доноров – 29 (61,7 %), а для пациентов из Группы 3 ($n = 22$) при предварительном поиске в BMDS удавалось найти от 0 до 34 доноров, медиана составляла 0, а число пациентов, которым не удалось найти ни одного полностью совместимого донора составило 12 (Рисунок 3.34 А). В Группе 1 число полностью совместимых доноров было достоверно выше, чем в Группе 2 ($p < 0,01$) и Группе 3 ($p < 0,0001$).

Число частично совместимых доноров, подбираемых в BMDS для пациентов из Группы 1, варьировало от 2 до 432 (медиана 61), в Группе 2 – от 1 до 164 (медиана 7), в Группе 3 – от 2 до 335 (медиана 10,5). Число подбираемых для Группы 1 доноров было достоверно выше, чем для Групп 2 и 3 ($p < 0,001$) (Рисунок 3.34 Б).

Число отправленных в локальные регистры запросов на медицинское обследование, включая подтверждающее повторное типирование донора, в Группе 1 варьировало от 1 до 16 (медиана 5), в Группе 2 и 3 – от 1 до 12 (медиана 3) (Рисунок 3.34 В). При этом достоверные отличия в числе запросов были только между группами 1 и 2 ($p < 0,05$).

В группе 1 число запросов в локальные регистры не коррелировало с числом доноров (ни полностью, ни частично совместимых), найденных в BMDS. В группах 2 и 3 число запросов коррелировало с числом предварительно подобранных в BMDS частично совместимых доноров ($p = 0,008$). Это может быть объяснено тем, что запросы в локальные донорские регистры для пациентов, которым была выполнена трансплантация от неродственных доноров из Российской Федерации, отправляли как на полностью, так и на частично совместимых доноров ввиду большего числа полностью совместимых доноров, а для остальных пациентов число полностью совместимых доноров было мало, и запросы отправлялись в большей степени на частично совместимых доноров.

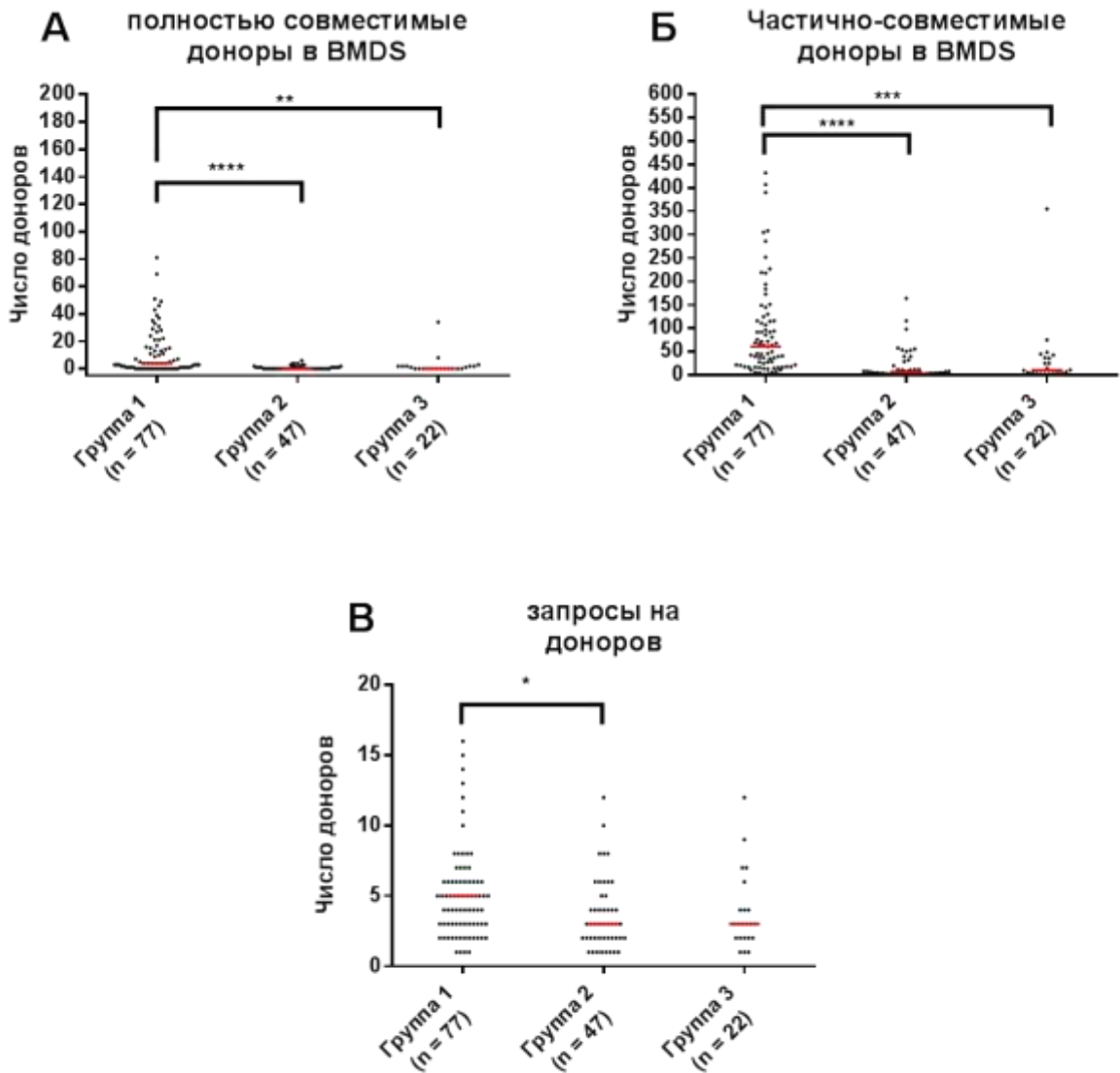


Рисунок 3.34 – Число полностью (А) или частично (Б) совместимых доноров, найденных при предварительном поиске в BMDS, а также запросов отправленных в локальные регистры (В) для пациентов, которым планируется или уже была выполнена хотя бы одна алло-ТКМ от неродственных доноров из регистров Российской Федерации (Группа 1), алло-ТКМ была выполнена только от гаплоидентичного донора (Группа 2), алло-ТКМ была выполнена только от доноров из регистров других стран (Группа 3) Красным выделены медианы распределений, * указывают на наличие достоверных отличий: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$, **** – $p < 0,0001$

Для пациентов Группы 1 в локальные регистры было отправлено 350 запросов. По 10 из них нет информации о донорах, 84 (24 %) донора оказались полностью или частично совместимыми и от 65 из них уже выполнена трансплантация пациентам НМИЦ гематологии на момент исследования (одному пациенту выполнили две трансплантации от двух разных доноров). Дотипирование после направления запроса выполнялось 25 из 84 доноров, информация о HLA-типировании в высоком разрешении уже содержалась в BMDS на момент активации у 35 из 84 доноров. Причины неудачи активации доноров по результатам этих 350 запросов приведены в таблице 4, для сравнения результаты запросов представлены для различных локальных регистров (GSR, KVX и LED). Всего среди этих запросов частота отводов после дотипирования составила 22,3 %. Остальные причины неуспешной активации доноров указаны в таблице 3.31.

Из 350 запросов 66 были направлены в регистр НМИЦ гематологии (GSR). Полностью или частично совместимыми оказались 32 из 66 (48,5 %) доноров и от них было выполнено 30 трансплантаций. Частоты различных результатов запросов в GSR достоверно отличались от остальной совокупности запросов, отправленных в другие регистры ($p < 0,0001$). Данные по результатам запросов на активацию доноров во всей совокупности остальных регистров, а также в наиболее крупных – LED и KVX приведены в таблице 3.31.

В Группе 1 исходы запросов, отправляемых в регистр LED и KVX, также достоверно отличались от запросов в GSR ($p < 0,0001$). Частота отводов после дотипирования среди запросов в регистр KVX была существенно выше из-за того, что типирование в большинстве случаев выполнено по 4 локусам гена HLA.

Таблица 3.31 – Число и доля различных результатов запросов на активацию доноров в локальных регистрах для пациентов, которым удалось найти неродственных доноров в регистрах Российской Федерации и от этих доноров была выполнена трансплантация (группа 1), пациентов, которым выполнена или планируется выполнение трансплантации только от гаплоидентичных доноров (группа 2) или только от доноров из регистров зарубежных стран (группа 3)

Результат запроса	Все	GSR	LED	KVX	Все кроме GSR
1	2	3	4	5	6
Группа 1					
Всего запросов	340*	66	87	135	274
Донор подошел и трансплантация выполнена	84 (24,7 %)	32 (48,5 %)	13 (14,9 %)	27 (20 %)	52 (19 %)
Медицинские противопоказания у донора	49 (14,4 %)	10 (15,2 %)	25 (28,7 %)	11 (8,1 %)	39 (14,2 %)
Нет связи с донором	50 (14,7 %)	3 (4,5 %)	24 (27,6 %)	16 (11,9 %)	47 (17,2 %)
Донор отказался	43 (12,6 %)	10 (15,2 %)	9 (10,3 %)	13 (9,6 %)	33 (12 %)
Выбран другой донор	36 (10,6 %)	5 (7,6 %)	5 (5,7 %)	23 (17 %)	31 (11,3 %)
Донор отведен после дотипирования	78 (22,9 %)	6 (9,1 %)	11 (12,6 %)	45 (33,3 %)	72 (26,3 %)
Группа 2					
Всего запросов	171	14	40	50	157
Медицинские противопоказания у донора	18 (10,5 %)	3 (21,4 %)	8 (20 %)	6 (12 %)	15 (9,6 %)
Нет связи с донором	28 (16,4%)	3 (21,4 %)	12 (30 %)	5 (10 %)	25 (15,9 %)
Донор отказался	23 (13,5 %)	5 (35,7 %)	5 (12,5 %)	5 (10 %)	18 (11,5 %)
Выбран другой донор	14 (8,2 %)	0	5 (12,5 %)	6 (12 %)	14 (8,9 %)
Донор отведен после дотипирования	88 (51,5 %)	3 (21,4 %)	10 (25 %)	28 (56 %)	85 (54,1 %)
Группа 3					
Всего запросов	84	16	22	27	68
Медицинские противопоказания у донора	11 (13,1 %)	5 (31,3 %)	4 (18,2 %)	2 (7,4 %)	6 (8,8 %)

Продолжение таблицы 3.31

1	2	3	4	5	6
Нет связи с донором	9 (10,7 %)	3 (18,8 %)	2 (9,1 %)	3 (11,1 %)	6 (8,8 %)
Донор отказался	17 (20,2 %)	4 (25 %)	8 (36,4 %)	2 (7,4 %)	13 (19,1 %)
Выбран другой донор	4 (4,8 %)	—	2 (9,1 %)	2 (7,4 %)	4 (5,9 %)
Донор отведен после дотипирования	43 (51,2 %)	4 (25 %)	6 (27,3 %)	18 (66,7 %)	39 (57,4 %)
Примечание: * – Из анализа исключены 10 доноров, информация о которых отсутствует.					

Также в этих регистрах была существенно выше вероятность не установить связь с донором – в регистре GSR она составляла 4,5 %, а в регистрах LED и KVX – 27,6 % и 16 % соответственно ($p < 0,0001$), с другой стороны частота отказов доноров была несколько выше в регистре GSR и составляла 15,2 % против 10,3 % и 9,6 % в регистрах LED и KVX (Таблица 3.31).

Для Группы 2, включавшей 47 пациентов, которым была выполнена или планируется выполнение трансплантации только от гаплоидентичного донора, в локальные регистры был отправлен 171 запрос на активацию и подбор потенциальных доноров костного мозга. Полностью или частично совместимыми оказались 14 доноров, тем не менее, алло-ТГСК была выполнена от гаплоидентичных доноров. 88 (51,4 %) доноров были отведены по результатам дотипирования (Таблица 3.31).

В регистр НМИЦ гематологии (GSR) было отправлено 14 запросов, при этом ни один из доноров регистра GSR не оказался полностью или частично совместимым. Сравнение результатов активации доноров регистра GSR с результатами запросов в остальные локальные регистры выявило наличие достоверных отличий в частотах встречаемости причин отказа при запросах ($p = 0,01$). Данные приведены в таблице 3.31. Также достоверные отличия выявлялись между причинами неуспешных запросов на активацию доноров регистров GSR и KVX ($p = 0,03$), для которого наиболее частой причиной неудачи запросов на активацию был отвод донора по результатам дотипирования – в 56 % случаев.

Для пациентов, которым не удалось найти полностью совместимого донора в российских регистрах или гаплоидентичного донора, выполняли поиск в мировых регистрах доноров костного мозга. Для этой группы пациентов ($n = 22$) было выполнено 84 запроса в локальные российские регистры. Лишь в 4 случаях доноры (для 3 пациентов) оказались частично совместимыми и готовыми к донации, но в качестве альтернативы был выбран полностью совместимый донор из мировых регистров. В запросах в Группе 3 43 (51,2 %) донора были отведены после дотипирования. Данные приведены в таблице 3.31. Частоты причин неудачных запросов на активацию доноров достоверно отличались только между регистрами GSR и K VX ($p = 0,04$) и объясняются большим числом отводов доноров из регистра K VX по результатам дотипирования (Таблица 3.31).

Обращает на себя внимание факт, что в Группе 2 и 3 частота отводов после дотипирования существенно выше, чем в Группе 1 (51,5 % и 51,2 % против 22,9 %, $p < 0,05$). Это может быть объяснено отличиями аллелей локусов гена HLA между этими группами пациентов.

В результате показана общая гетерогенность пациентов, как по числу подбираемых доноров и числу запросов на активацию и подбор доноров, так и по частотам различных причин неудачи при подборе доноров. Далее будет рассмотрены результаты всей совокупности запросов на активацию и подбор доноров в локальных регистрах, для определения числа необходимых запросов на доноров, для обеспечения наибольшей вероятности выполнения алло-ТГСК от неродственных доноров. Совокупность пациентов, кандидатов на выполнение алло-ТГСК в период с 2019 года по 2021 год крупнейшего Федерального Центра, выполняющего трансплантацию взрослым пациентам с гематологическими заболеваниями (НМИЦ гематологии) является репрезентативной выборкой населения Российской Федерации с разнообразным этническим составом и географическим распределением места жительства – факторами, влияющими на наборы аллельных групп. Всего для поиска неродственного донора 217 пациентам, которым осуществляли процедура активации доноров и с этой целью направлялись запросы в локальные регистры на медицинское

обследование, направлено 864 запроса на активацию предварительно подобранных в BMDS доноров 857 доноров (на одного донора запросы отправляли 3 раза для разных пациентов, на пять доноров было направлено по 2 запроса на активацию). Результаты этих запросов представлены в таблице 3.32 (также отдельно представлены результаты запросов на активацию доноров в наиболее крупные регистры – K VX, LED, GSR и RИH).

Таблица 3.32 – Число и доля различных результатов запросов доноров в локальных регистрах для 217 пациентов, для которых выполняли запросы

Результат запроса	Все	GSR	LED	K VX	RИH
Всего запросов	864	136	208	315	95
Частично или полностью совместимый донор	204 (23,6 %)	50 (36,8 %)	40 (19,2 %)	87 (27,6 %)	11 (11,6 %)
Медицинские противопоказания у донора	102 (11,8 %)	19 (14 %)	51 (24,5 %)	26 (8,3 %)	0
Нет связи с донором	121 (14 %)	12 (8,8 %)	50 (24 %)	35 (11,1 %)	2 (2,1 %)
Донор отказался	116 (13,4 %)	24 (17,6 %)	28 (13,5 %)	30 (9,5 %)	19 (20 %)
Донор отведен после дотипирования	321 (37,2 %)	31 (22,8 %)	39 (18,8 %)	137 (43,5 %)	63 (66,3 %)

В общей сложности совместимых (от которых можно было бы осуществить или осуществили трансплантацию) доноров было 204 из 857 (23,6 %). Не удалось установить связь с 121 донором, отказ был получен от 116 доноров (14% и 13,4 % соответственно). У 102 доноров были выявлены медицинские противопоказания, при этом у 18 из 25 обследованных доноров, с выявленными медицинскими противопоказаниями, были обнаружены маркеры гемотрансмиссивных инфекций (72 %). Всего обследование на наличие маркеров гемотрансмиссивных инфекциях проводилось 298 донорам из 857, у 20 (6,7 %) выявлялись те или иные маркеры ВГВ, ВГС или ВИЧ.

Новая коронавирусная инфекция могла повлиять на выбор доноров, поскольку в условиях пандемии передвижение потенциальных доноров, как и других граждан, было ограничено, кроме того, потенциальные доноры могли быть отведены от донации КМ и ГСК на время болезни и, в случае нетяжелого течения заболевания на 30 дней после выздоровления. Информация о перенесенной донорами новой коронавирусной инфекции была получена в 825 случаях из 864 запросов, при этом только в 5 случаях эта информация стала причиной длительного медицинского отвода доноров из-за тяжести течения заболевания, что стало причиной выбора альтернативного донора. В двух случаях у доноров на этапе госпитализации с целью медицинского обследования и изъятия КМ и ГСК была диагностирована новая коронавирусная инфекция, что послужило основанием для перенесения сроков изъятия КМ и ГСК, трансплантация в обоих случаях была выполнена на более поздних сроках. В целом ситуация с пандемией SARS-CoV2 существенным образом не повлияла на эффективность активации доноров.

По результатам дотипирования были отведены от донации 321 донор: чаще это доноры, первичное типирование которым осуществляли по 4 локусам гена HLA. Доля таких отводов максимальна в локальных регистрах K VX (доля отведенных доноров по результатам дотипирования от общего числа запросов на активацию 43,5 %) и RИH (66 % доноров). Всего из 864 запросов дотипирование выполняли 391 донору, у 157 доноров типирование изначально было выполнено в высоком разрешении по 5 локусам гена HLA.

Между частотами причин неудачных запросов на активацию доноров в локальные регистры GSR, LED, K VX и RИH были выявлены достоверные отличия ($p < 0,0001$). Так, запросы в GSR характеризовались частым успехом в нахождении донора (в 36,8 %), достаточно высокой частотой отказов доноров (17,6 %) и невысокой долей отводов из-за дотипирования (22,6 %). Успешных запросов в регистр LED было практически вдвое меньше (19,2 %) и практически в половине случаев у донора были или медицинские противопоказания, или с ним не удалось установить связь (в 24,5 % и 24 % случаев). В регистре K VX было

существенно более низкое число отводов из-за медицинских противопоказаний, не возможности установить связь с донорами или отказов доноров (8,3 %, 11,1 % и 9,5 %), а число успешных подборов составляло 27,6 %. В другом регистре из Санкт-Петербурга – RИH – была наибольшая доля медицинских отводов после дотипирования – 66,3 %, а найти совместимого донора не удалось ни разу.

Если HLA-типирование изначально выполнено по 5 локусам, то при дотипировании из-за аллельной несовместимости отвод получают приблизительно 20% доноров, и еще порядка 40% доноров или не выходят на связь, или отказываются от донации или имеют медицинские противопоказания. Таким образом, при наличии данных о типировании по пяти локусам в высоком разрешении только каждый третий запрашиваемый донор готов осуществить донацию.

При анализе результатов активации доноров, запросы на которых были направлены в регистр НМИЦ гематологии – GSR (n = 136), были дополнительно проанализированы результаты активации потенциальных доноров КМ и ГСК, являющихся донорами крови (n = 33, 24 %, Таблица 3.33).

Таблица 3.33 – Результаты активации доноров регистра GSR, являющихся донорами крови или являющихся донорами, привлеченными в результате рекрутинговых мероприятий (не доноры крови)

Показатель	Доноры крови	Не доноры крови
Всего запросов	33	103
Частично или полностью совместимый донор	16 (48,5 %)	34 (33 %)
Медицинские противопоказания у донора	3 (9,1 %)	16 (15,5 %)
Нет связи с донором	3 (9,1 %)	9 (8,7 %)
Донор отказался	3 (9,1 %)	21 (20,4 %)
Донор отведен после дотипирования	8 (24,2 %)	23 (22,3 %)

Полностью или частично совместимыми были 16 из 33 доноров (48,5 %) и от 10 из них уже была осуществлена трансплантация, у 3 доноров (9 %) были

выявлены медицинские противопоказания (у двух из них выявлены маркеры гемотрансмиссивных инфекций), с 3 донорами (9 %) не удалось установить связь, 3 донора (9 %) отказались от донации, а 8 (24 %) были отведены по результатам дотипирования. Достоверных отличий результатов активации доноров крови от остальных доноров из регистра GSR, не являющихся донорами крови, выявлено не было, вероятно, из-за небольшого размера выборки (Таблица 3.33, $p = 0,37$).

3.4.4 Определение оптимального числа доноров при предварительном поиске в BMDS и числа запросов в локальные регистры Российской Федерации

Следующей задачей исследования было определить, при каком количестве полностью или частично совместимых доноров, подобранных при предварительном поиске в BMDS вероятность того, что пациенту будет выполнена трансплантация от одного из них, выше. Для этого из всех пациентов, которым при предварительном поиске нашли доноров в BMDS ($n = 309$) были исключены те, кому алло-ТКМ не была выполнена ($n = 115$) – 48 пациентов без активации доноров и 67 с запросами на активацию доноров в локальные регистры. Оставшиеся 194 из 309 пациентов были разделены на две группы в зависимости от того была или планируется алло-ТКМ от неродственного донора из Российской Федерации, или были выбраны альтернативные доноры. Группа 1 остаётся неизменной, а другая группа включает пациентов Групп 2 и 3, которым выполнялась гаплоидентичная трансплантация ($n = 47$) или трансплантация от неродственных доноров из регистров зарубежных стран ($n = 22$), а также к ним были добавлены пациенты, которым выполнили трансплантацию, но не отправляли запросы в локальные регистры ($n = 48$).

Для Группы 1 ($n = 77$) дополнительно оценивали, была ли выполнена трансплантация от полностью совместимого или частично совместимого донора.

Группа пациентов, которым выполнили трансплантации не от неродственных доноров из регистров Российской Федерации, включала

в себя 117 пациентов. Число полностью совместимых доноров для этих пациентов при поиске в BMDS варьировало от 0 до 147 (медиана составляет 0, а число пациентов без подобранных доноров – 74). Число частично совместимых доноров составляло от 1 до 405 (медиана составляла 10). Трансплантации от неродственных полностью совместимых доноров из регистров Российской Федерации выполнены или запланированы 45 пациентам (число полностью совместимых доноров для них составляло от 1 до 81, медиана 13), а от частично совместимых – 32, при этом число подбираемых при предварительном поиске доноров для них было достоверно меньше ($p < 0,0001$) и составляло от 0 до 49, с медианой – 0.

С помощью ROC-анализа, детерминирующим параметром которого был факт выполнения алло-ТКМ от неродственного донора из регистров Российской Федерации, было получено пороговое значение необходимого числа предварительно подобранных доноров для реализации трансплантации – 4 полностью совместимых донора. Для 80 % пациентов, которым была выполнена алло-ТКМ от неродственного полностью совместимого донора, при предварительном поиске было подобрано 4 или более полностью совместимых доноров, а среди пациентов, которым была выполнена или планируется алло-ТКМ не от неродственных доноров из локальных регистров Российской Федерации такое количество доноров удавалось найти лишь в 10% случаев.

Для частично совместимых доноров такой строгой зависимости при ROC-анализе не выявлено, несмотря на наличие достоверных отличий ($p = 0,002$). Так, например, при наличии более, чем 10 частично совместимых доноров по результатам предварительного подбора донора в BMDS, 81 % пациентам была выполнена алло-ТКМ от неродственных доноров, но при этом и для 49 % пациентов, которым была выполнена алло-ТКМ от гаплоидентичных или неродственных доноров из мировых регистров, при поиске в BMDS также находились 10 и более частично совместимых доноров.

Таким образом, для того, чтобы осуществить трансплантацию от неродственного полностью совместимого донора, в базе BMDS нужно при

предварительном поиске найти по крайней мере 4-х полностью совместимых доноров. Это также подтверждается и данными по обработке запросов – в зависимости от регистра только 25–35 % доноров являются совместимыми, не имеют медицинских противопоказаний, выходят на связь и готовы осуществить донацию. Это число в дальнейшем будет использовано для оценки того, как подбираются доноры в моделях регистров.

3.4.5 Частоты встречаемости аллельных групп и гаплотипов гена HLA у пациентов

Далее были проанализированы частоты встречаемости различных аллельных групп и пятилокусные гаплотипы пациентов, вопрос о выполнении алло-ТКМ для которых рассматривался в НМИЦ гематологии.

В первую очередь были соотнесены частоты встречаемости различных аллельных групп локусов гена HLA у всех 530 пациентов (независимо от осуществления поиска донора для них в BMDS и выполнения алло-ТКМ) и доноров регистра (Приложение Г, Таблица 1). Всего аллельных групп локуса HLA-A было 16, HLA-B – 26, HLA-C – 13, HLA-DRB1 – 13, HLA-DQB1 – 5, у доноров регистра НМИЦ гематологии (GSR) аллельных групп этих локусов было 18, 31, 14, 13 и 5 соответственно.

Достоверных отличий по частотам встречаемости аллельных групп локусов HLA-A, -C, -DRB1 и -DQB1 у пациентов по сравнению с донорами выявлено не было ($p > 0,1$), а частота встречаемости аллельных групп локуса HLA-B достоверно отличались ($p = 0,04$), например, HLA-B*07 встречался реже, чем у доноров, а B*08 и B*13, наоборот, чаще (Приложение Г, Таблица 1).

Для 530 пациентов, у которых рассматривали возможность выполнения алло-ТКМ в НМИЦ гематологии, с помощью EM алгоритма в ПО Arlequine была определена частоты встречаемости пятилокусных гаплотипов. Число таких гаплотипов составило 514, частота встречаемости варьировала от 3,28 % до 0,01 %. Наиболее часто встречающиеся из них приведены в таблице 3.34, также приведена

частота встречаемости соответствующих гаплотипов у доноров регистра НМИЦ гематологии. Частота встречаемости первых 30 наиболее часто встречающихся гаплотипов у пациентов и доноров достоверно отличались ($p < 0,0001$). Это может указывать на различия в этническом составе пациентов и доноров.

Таблица 3.34 – Частота встречаемости различных гаплотипов у 530 пациентов, которым рассматривался вопрос о выполнении алло-ТКМ и 13 327 доноров регистра GSR

Гаплотип	530 пациентов	13 327 доноров
A*01-B*08-C*07-DRB1*03-DQB1*02	3,28 %	4,02 %
A*02-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02	2,42 %	1,66 %
A*03-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06	2,13 %	2,64 %
A*02-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06	1,72 %	1,68 %
A*02-B*57-C*06-DRB1*07-DQB1*03	1,40 %	0,56 %
A*03-B*35-C*04-DRB1*01-DQB1*05	1,35 %	2,54 %
A*24-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06	1,35 %	0,84 %
A*30-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02	1,32 %	1,10 %
A*23-B*44-C*04-DRB1*07-DQB1*02	1,13 %	0,95 %
A*25-B*18-C*12-DRB1*15-DQB1*06	1,04 %	1,29 %
A*26-B*38-C*12-DRB1*13-DQB1*06	1,02 %	0,45 %
A*02-B*44-C*05-DRB1*11-DQB1*03	0,99 %	0,34 %
A*01-B*57-C*06-DRB1*07-DQB1*03	0,95 %	0,80 %

Некоторые гаплотипы встречались у пациентов в десятки раз чаще, например, расчётная частота встречаемости гаплотипа A*02-B*51-C*04-DRB1*13-DQB1*06 в группе доноров составляла 0,007 %, то есть лишь у единичных доноров был выявлен такой гаплотип, а среди пациентов он был выявлен у 0,38 % пациентов.

Частота встречаемости различных аллельных групп среди пациентов, которым осуществляли предварительный поиск доноров в BMDS, кому была выполнена (или планируется) хотя бы одна трансплантация от неродственного

донора из локальных регистров Российской Федерации ($n = 77$) и для пациентов, которым была или планируется выполнение алло-ТКМ от гаплоидентичных или доноров из зарубежных регистров ($n = 117$), приведены в таблице 3.35.

Таблица 3.35 – Частота встречаемости аллельных групп у пациентов, которым была выполнена или планируется алло-ТКМ от неродственных доноров из локальных регистров Российской Федерации, или от гаплоидентичных доноров или доноров из зарубежных регистров

Аллельная группа	Частота встречаемости		Аллельная группа	Частота встречаемости		Аллельная группа	Частота встречаемости	
	У 77 пациентов (неродственные доноры РФ)	У 117 пациентов (гапло-идентичные доноры или доноры зарубежных регистров)		У 77 пациентов (неродственные доноры РФ)	У 117 пациентов (гапло-идентичные доноры или доноры зарубежных регистров)		У 77 пациентов (неродственные доноры РФ)	У 117 пациентов (гапло-идентичные доноры или доноры зарубежных регистров)
1	2	3	4	5	6	7	8	9
A*01	0,123	0,090	B*46	0	0,004	DRB1*10	0,006	0
A*02	0,338	0,282	B*48	0,010	0,013	DRB1*11	0,097	0,092
A*03	0,130	0,120	B*49	0	0,030	DRB1*12	0,006	0,013
A*11	0,052	0,081	B*50	0	0,004	DRB1*13	0,091	0,145
A*23	0,019	0,026	B*51	0,010	0,068	DRB1*14	0,019	0,053
A*24	0,123	0,098	B*52	0,039	0,017	DRB1*15	0,201	0,079
A*25	0,032	0,056	B*55	0,006	0,009	DRB1*16	0,032	0,053
A*26	0,071	0,068	B*56	0	0,009	—	—	—
A*29	0,006	0,013	B*57	0,039	0,039	DQB1*02	0,279	0,158
A*30	0,026	0,043	B*58	0,013	0,013	DQB1*03	0,240	0,355
A*31	0,013	0,030	—	—	—	DQB1*04	0,032	0,009

Продолжение таблицы 3.35

1	2	3	4	5	6	7	8	9
A*32	0,006	0,021	C*01	0,013	0,030	DQB1*05	0,162	0,248
A*33	0,039	0,021	C*02	0,045	0,064	DQB1*06	0,286	0,231
A*66	0	0,013	C*03	0,091	0,081	—	—	—
A*68	0,019	0,034	C*04	0,104	0,171	—	—	—
A*69	0	0,004	C*05	0,026	0,047	—	—	—
—	—	—	C*06	0,175	0,120	—	—	—
B*07	0,188	0,081	C*07	0,344	0,218	—	—	—
B*08	0,104	0,056	C*08	0,032	0,047	—	—	—
B*13	0,130	0,064	C*12	0,149	0,145	—	—	—
B*14	0,026	0,034	C*14	0	0,013	—	—	—
B*15	0,058	0,039	C*15	0,006	0,034	—	—	—
B*18	0,058	0,086	C*16	0,006	0,013	—	—	—
B*27	0,045	0,043	C*17	0,006	0,017	—	—	—
B*35	0,078	0,133	—	—	—	—	—	—
B*37	0,006	0,013	DRB1*01	0,104	0,150	—	—	—
B*38	0,065	0,051	DRB1*03	0,123	0,056	—	—	—
B*39	0,013	0,013	DRB1*04	0,091	0,103	—	—	—
B*40	0,026	0,064	DRB1*07	0,195	0,149	—	—	—
B*41	0,006	0,017	DRB1*08	0,032	0,013	—	—	—
B*44	0,084	0,103	DRB1*09	0	0,009	—	—	—

Частота встречаемости аллельных групп локусов HLA-A и HLA-B достоверно отличалась между этими пациентами ($p = 0,04$ и $p = 0,0003$ соответственно). Более распространенные у доноров аллельные группы локуса HLA-A встречались у пациентов, которым была выполнена хотя бы одна алло-ТКМ от неродственного донора, чаще, чем во второй группе пациентов и у доноров GSR (Рисунок 3.35 А). По группам аллелей HLA-B отличия были разнонаправленными: так, аллельная группа HLA-B*07 встречалась у пациентов, которым выполняли трансплантацию или от гаплоидентичных доноров, или от доноров из зарубежных регистров реже (у 8,1 % против 18,8 % у пациентов с неродственными донорами из регистров Российской Федерации и 12,4 %

у доноров), а, например, аллельная группа HLA-B*51 наоборот выявлялась чаще – 6,8 % пациентов (у пациентов с алло-ТКМ от неродственных доноров из Российской Федерации эта аллельная группа встречалась в 0,6% случаев, а у потенциальных доноров из регистра GSR – в 4,7 %) (Рисунок 3.35 Б).

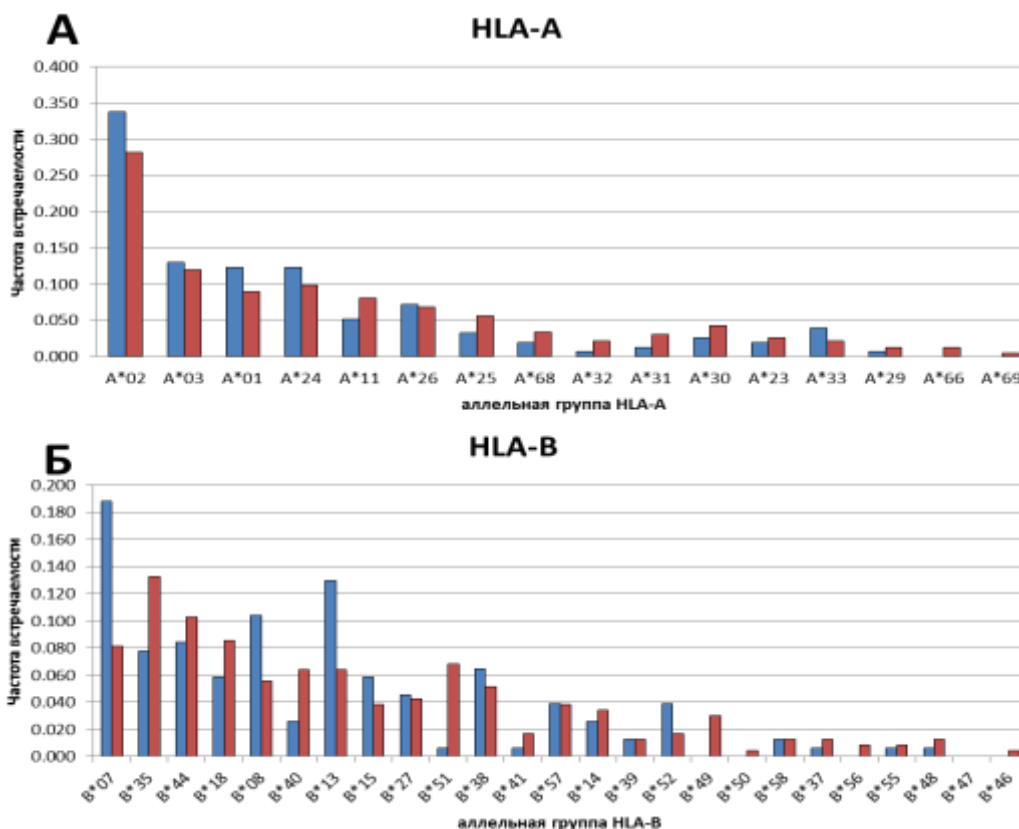


Рисунок 3.35 – Частота встречаемости аллельных групп локусов HLA-A (А) и HLA-B (Б) у пациентов, которым была или планируется выполнение алло-ТКМ от неродственного донора из локальных регистров Российской Федерации (n = 77, на графиках отмечены синим), и пациентов, которым планируется или выполнена трансплантация от гаплоидентичных или неродственных доноров из регистров других стран (n = 117, на графике отмечены красным). Аллельные группы на графиках расположены в порядке встречаемости в группе здоровых доноров

Вероятно, такие различия и объясняют сложности подбора доноров для пациентов из второй группы. Различия аллельных групп могут быть связаны с этническим составом групп и территорией проживания пациентов.

Достоверных отличий частоты встречаемости аллельных групп в локусах HLA-C, -DRB1 и -DQB1 выявлено не было ($p > 0,3$).

Далее с помощью EM алгоритма были проанализированы гаплотипы пациентов двух групп в зависимости от типа выполненной алло-ТКМ. В таблице 3.36 приведены 15 наиболее часто встречающихся гаплотипов в каждой из групп.

Таблица 3.36 – Частота встречаемости 15 самых распространенных гаплотипов у доноров РГ, 77 пациентов, которым была выполнена алло-ТКМ от неродственных доноров из регистров Российской Федерации, 117 пациентов с другими видами трансплантации, которым осуществлялся поиск доноров в базе BMDS

Гаплотип	Частота встречаемости, число раз, сколько такой гаплотип встретился		
	13 327 доноров регистра GSR	77 пациентов (неродственные доноры РФ)	117 пациентов (гаплоидентичные доноры или доноры зарубежных регистров)
1	2	3	4
A*01-B*08-C*07-DRB1*03-DQB1*02	4,02 % (1 070)	7,03 % (11)	1,28 % (3)
A*03-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06	2,64 % (704)	4,6 % (7)	1,28 % (3)
A*03-B*35-C*04-DRB1*01-DQB1*05	2,54 % (677)	1,95 % (3)	2,56 % (6)
A*02-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06	1,68 % (448)	6,23 % (10)	1,28 % (3)
A*02-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02	1,66 % (442)	7,07 % (11)	0,85 % (2)
A*25-B*18-C*12-DRB1*15-DQB1*06	1,29 % (344)	1,95 % (3)	1,71 % (4)
A*02-B*41-C*17-DRB1*13-DQB1*03	1,11 % (295)	—	—
A*30-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02	1,1 % (293)	1,95 % (3)	1,71 % (4)
A*02-B*18-C*07-DRB1*11-DQB1*03	1,04 % (276)	1,95 % (3)	—
A*23-B*44-C*04-DRB1*07-DQB1*02	0,95 % (254)	1,95 % (3)	1,28 % (3)
A*24-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06	0,84 % (224)	2,81 % (4)	—
A*33-B*14-C*08-DRB1*01-DQB1*05	0,84 % (223)	1,3 % (2)	—

Продолжение таблицы 3.36

1	2	3	4
A*02-B*15-C*03-DRB1*04-DQB1*03	0,8 % (214)	0,65 % (1)	0,64 % (1)
A*01-B*57-C*06-DRB1*07-DQB1*03	0,8 % (213)	1,33 % (2)	—
A*24-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02	0,76 % (202)	1,3 % (2)	1,28 % (3)
A*24-B*44-C*04-DRB1*11-DQB1*03	0,09 % (25)	1,95 % (3)	—
A*26-B*38-C*12-DRB1*04-DQB1*03	0,42 % (112)	1,95 % (3)	—
A*03-B*07-C*07-DRB1*01-DQB1*05	0,42 % (112)	1,68 % (3)	—
A*02-B*07-C*07-DRB1*01-DQB1*05	0,3 % (79)	1,56 % (2)	—
A*02-B*57-C*06-DRB1*07-DQB1*03	0,56 % (149)	2,56 % (4)	2,44 % (6)
A*26-B*38-C*12-DRB1*13-DQB1*06	0,45 % (121)	1,3 % (2)	2,14 % (5)
A*03-B*07-C*07-DRB1*11-DQB1*03	0,28 % (74)	—	2,14 % (5)
A*25-B*18-C*12-DRB1*04-DQB1*03	0,67 % (178)	—	1,92 % (5)
A*02-B*35-C*04-DRB1*01-DQB1*05	0,31 % (84)	—	1,71 % (4)
A*02-B*44-C*05-DRB1*03-DQB1*02	0,04 % (10)	—	1,28 % (3)
A*26-B*40-C*03-DRB1*01-DQB1*05	0,04 % (11)	—	1,28 % (3)

В таблице 3.36 для сравнения также приведены данные о частоте встречаемости соответствующих гаплотипов в группе доноров РГ. Самый распространенный среди доноров гаплотип HLA-A*01-B*08-C*07-DRB1*03-DQB1*02 встречался в группе пациентов, которым трансплантация была выполнена от неродственного донора из регистров Российской Федерации, более чем у 7 % пациентов.

В группе пациентов, которым алло-ТКМ была выполнена от неродственных доноров, существенно чаще встречались распространенные среди доноров РГ ($p < 0,0001$), и, вероятно, среди доноров BMDS, гаплотипы, что объясняет то, что им чаще находили доноров при предварительном подборе. Гаплотипы HLA-A*03-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06, HLA-A*02-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06 и HLA-A*02-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02 встречались у этой группы пациентов существенно чаще, чем у доноров РГ (Таблице 3.36). В группе пациентов, которым алло-ТКМ была выполнена от неродственных доноров из мировых регистров или от гаплогидентичных доноров, многие практически

не встречающиеся у доноров гаплотипы, например, HLA-A*02-B*44-C*05-DRB1*03-DQB1*02 или HLA-A*26-B*40-C*03-DRB1*01-DQB1*05 (у 13 327 доноров РГ были выявлены лишь 10 и 11 раз – у 0,04 % доноров) встретились в 3 случаях, т. е. частота их встречаемости составляла 1,28 %. Часто встречающиеся гаплотипы, наоборот, в этой группе пациентов обнаруживались достаточно редко (Таблице 3.36).

Выявленные различия в частоте встречаемости аллельных групп и гаплотипов гена HLA у пациентов и доноров может объясняться различиями в этносах, анализируемых групп. Организация работы крупнейшего Федерального центра, оказывающий медицинскую помощь взрослым пациентам с гематологическими заболеваниями, НМИЦ гематологии, аккумулирующего пациентов, нуждающихся в выполнении трансплантации всех субъектов Российской Федерации, за исключением СЗФО, где такая медицинская помощь в полном объеме оказывается НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, обуславливает широкое этническое разнообразие в группе пациентов, тогда как в группе доноров регистра РГ представлено ограниченное число этнических групп. Систематический анализ этнических групп пациентов, нуждающихся в выполнении трансплантации с системным привлечением потенциальных доноров из этих регионов позволит при меньшей численности Федерального регистра обеспечить максимально эффективный подбор пар донор-реципиент для выполнения трансплантации.

3.4.6 Распределение пациентов по типу алло-ТКМ в зависимости от субъекта Российской Федерации

На следующем этапе исследования было выполнено сравнение типов трансплантации, преобладающих у пациентов в определенных субъектах или Федеральных округах Российской Федерации, что может указать на затрудненный подбор неродственных доноров в определенных регионах. Для этого пациенты были разделены на 4 группы.

а) Группа 1 – пациенты ($n = 82$), которым трансплантация была выполнена или ее выполнение запланировано от родственных совместимых доноров. Эта группа включала в себя:

- 1) 69 пациентов которым трансплантация выполнена;
- 2) 2 пациента, которым не осуществляли поиск доноров в BMDS, и они ожидают выполнения трансплантации;
- 3) 6 пациентов, которым не нашли ни полностью, ни частично совместимых доноров в BMDS;
- 4) 5 пациентов с результативным предварительным поиском в BMDS.

б) Группа 2 – пациенты ($n = 77$), которым планируется ($n = 13$) или уже осуществлена хотя бы одна ($n = 64$) алло-ТКМ от неродственных доноров, подобранных в регистрах Российской Федерации;

в) Группа 3 – пациенты ($n = 29$), которым по крайней мере одна трансплантация была выполнена от доноров из зарубежных регистров, при этом трансплантация от доноров из регистров Российской Федерации не осуществлялась.

- 1) двум пациентам при поиске в BMDS доноров не нашли;
- 2) 27 пациентам по результатам предварительного поиска в BMDS доноры были найдены, но активацию доноров или не проводили, или она была неуспешной (17 из них трансплантация на момент исследования выполнена, 10 пациентов ожидают выполнения трансплантации, донор подобран).

г) Группа 4 – пациенты ($n = 115$), которым была выполнена или планируется выполнение трансплантации только от гаплоидентичных доноров.

- 1) для 21 пациента не проводили поиск донора в BMDS;
- 2) 8 пациентам не удалось подобрать доноров в BMDS (семи пациентам трансплантация выполнена, один пациент ожидает выполнения трансплантации);
- 3) для 86 пациентов удалось подобрать доноров при предварительном поиске в BMDS, активацию доноров или не проводили, или она

была неуспешной (77 из них трансплантация выполнена, 9 ожидают выполнения трансплантации).

Трансплантация КМ и ГСК от родственных совместимых доноров была выполнена пациентам (группа 1) из 29 субъектов РФ, при этом доля пациентов группы 1, зарегистрированных в Москве или Московской области, составляла 27 %, а 4 пациента были из других стран – Узбекистана (n = 3) и Армении (n = 1). Распределение числа пациентов в зависимости от регистрации места жительства представлено вна Приложении Г на рисунке 1. Принимая во внимание относительно малое число пациентов, зарегистрированных в отдельных субъектах Российской Федерации, на следующем этапе сравнительный анализ распределения числа пациентов из групп 1, 2, 3 и 4 в зависимости от регистрации места жительства проводили по Федеральным округам, данные проиллюстрированы на рисунке 3.36, а также приведены в таблице 3.37.

Таблица 3.37 – Данные о пациентах, которым была выполнена трансплантация аллогенного костного мозга и аллогенных гемопоэтических клеток с указанием Федерального округа Российской Федерации, в которых они зарегистрированы

Федеральный округ Российской Федерации	Алло-ТКМ				
	родственная совместимая	гапло- идентичная	неродственная от донора из РФ	неродственная от донора из зарубежных регистров	всего
1	2	3	4	5	6
Всего	82 (27,0 %)	115 (38,0 %)	77 (25,4 %)	29 (9,6 %)	303
Центральный ФО (ЦФО)	36 (21 %)	68 (39,8 %)	50 (29,2 %)	17 (9,9 %)	171
Южный ФО (ЮФО)	9 (25,7 %)	15 (42,9 %)	6 (17,1 %)	5 (14,3 %)	35
Приволжский ФО (ПФО)	9 (26,5 %)	10 (29,4 %)	10 (29,4 %)	5 (14,7 %)	34
Северо-Кавказский ФО (СКФО)	17 (62,7 %)	8 (29,6 %)	2 (7,4 %)	—	27
Сибирский ФО (СФО)	5 (33,3 %)	6 (40 %)	4 (26,7 %)	—	15

Продолжение таблицы 3.37

1	2	3	4	5	6
Дальневосточный ФО (ДФО)	1 (10 %)	3 (30 %)	4 (40 %)	2 (20 %)	10
Северо-Западный ФО (СЗФО)	1 (33,3 %)	2 (66,7 %)	—	—	3
Уральский ФО (УФО)		2 (100 %)	—	—	2
Не РФ	4 (66,7 %)	1 (16,7 %)	1 (16,7 %)	—	6

При сравнении результатов по распределению пациентов, которым была выполнена трансплантация аллогенного костного мозга и аллогенных гемопоэтических клеток различных видов (от родственного донора, гаплоидентичного донора, неродственного донора из Российской Федерации, неродственного донора из зарубежных регистров) по месту регистрации в разрезе федеральных округов Российской Федерации были получены достоверные отличия ($p = 0,018$). Родственные совместимые трансплантации реже выполняются в ЦФО и чаще в СКФО. Трансплантации от неродственных доноров из Российской Федерации реже выполняются для жителей СКФО и ЮФО (Таблица 3.37).

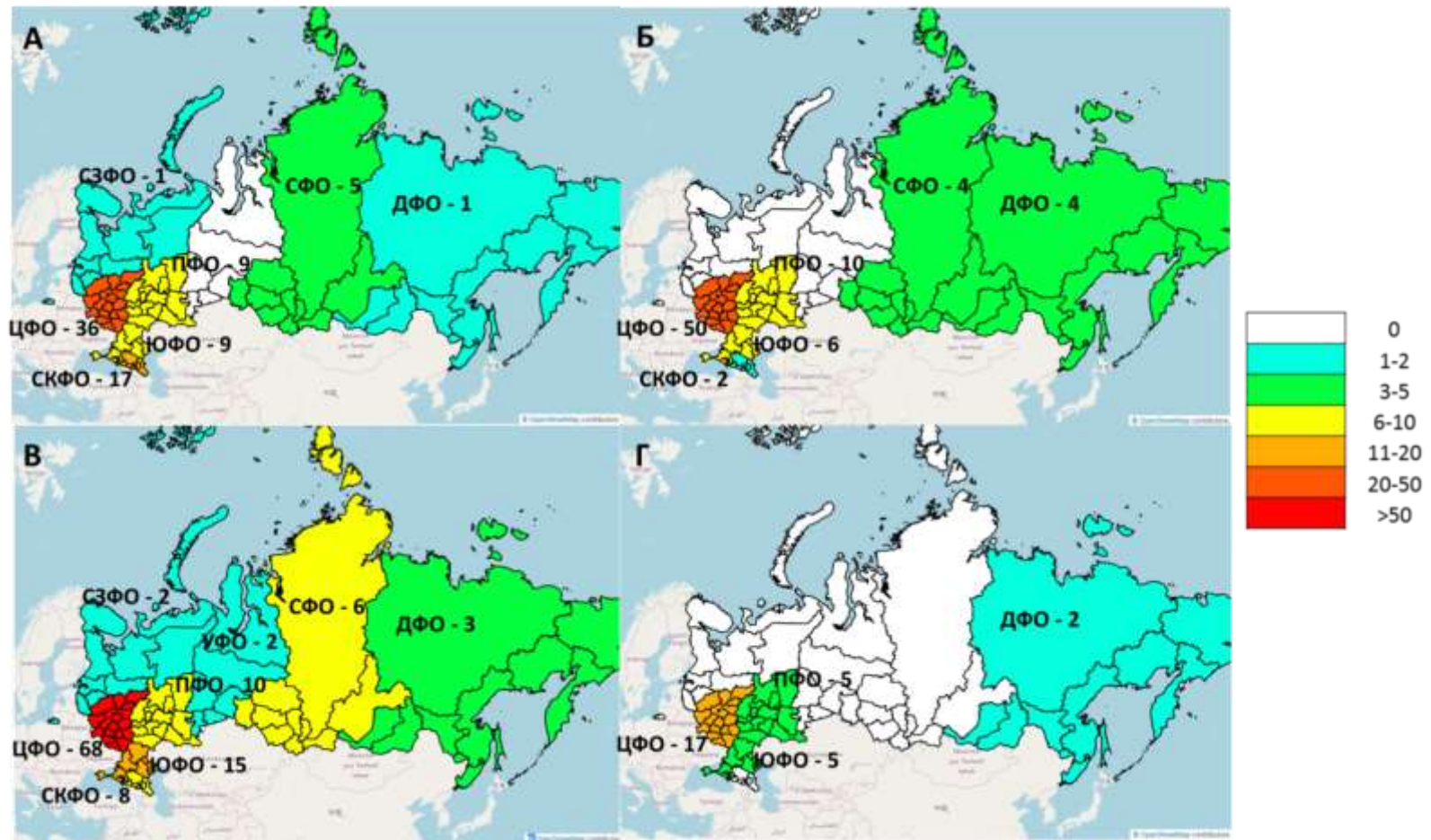


Рисунок 3.36 – Число пациентов из различных федеральных округов Российской Федерации, которым была выполнена алло-ТКМ от родственного совместимого донора (А), неродственного донора из локальных регистров Российской Федерации (Б), гаплоидентичных доноров (В) и неродственных доноров из зарубежных регистров (Г). На карте отмечено число пациентов, зарегистрированных в различных Федеральных округах Российской Федерации

Полученные результаты указывают на то, что в масштабах страны потребность в привлечении потенциальных неродственных доноров в регистр может различаться, что определяется различиями в вероятности подбора совместимого родственного донора для пациентов, зарегистрированных в различных Федеральных округах Российской Федерации. Однако вопрос о возможности подбора совместимого неродственного донора из регистра Российской Федерации для пациентов, которым выполняли трансплантацию от родственного донора остается открытым, поскольку при наличии потенциального родственного донора подбор пары донор-реципиент начинается с него и, в случае совместимости, поиск неродственного донора не проводится. Получены значения минимального необходимого числа неродственных доноров, подбираемых по результатам предварительного поиска, необходимые для увеличения вероятности эффективного подбора пары донор-реципиент для выполнения трансплантации аллогенного костного мозга от неродственного донора из Российской Федерации. В случае предварительного подбора 3–5 полностью совместимых доноров в регистре Российской Федерации с большей вероятностью трансплантация будет выполнена от одного из них: частота отказов, медицинских отводов и невозможности выйти на связь с доноров достаточно высока. Кроме того, при наличии данных о гаплотипе потенциального донора в низком разрешении по 5 локусам гена HLA, как теоретически рассчитанная, так и получаемая на практике вероятность отвода донора по результатам дотипирования составляет 75–80 %, а при HLA-типировании потенциального донора по меньшему числу локусов вероятность неэффективного подбора пары донор-реципиент еще более увеличивается.

3.5 Разработка и оценка эффективности модели регистра потенциальных доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток

Задачей на данном этапе исследования является разработать алгоритм формирования моделей регистров доноров КМ и ГСК. При этом нужная частота

встречаемости отдельных гаплотипов в нем должна сохраняться, он должен быть масштабируемым для предсказания эффективности подбора доноров и результаты подбора в таких модельных регистрах должны соответствовать подборам в реальных регистрах (РГ (регистр НМИЦ гематологии) и BMDS).

3.5.1 Алгоритмы формирования модельных регистров

В первую очередь рассматривалась необходимость сохранения частот встречаемости отдельных гаплотипов в моделях регистров любого размера. С помощью EM алгоритма в ПО Arlequin можно получить частоты встречаемости различных гаплотипов в исследуемой популяции индивидов. Входными данными в этом случае являются 10 аллельных групп каждого конкретного индивида, например, HLA-A*02; A*33; B*13; B*14; C*06; C*08; DRB1*01; DRB1*07; DQB1*02; DQB*05. Набор аллельных групп, находящихся на отдельной хромосоме узнать, исходя из представленных данных, не представляется возможным. Всего при 5 различных локусах гена HLA этот набор аллельных групп можно разделить на 16 различных сочетаний пар гаплотипов, например, HLA-A*02-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02 и HLA-A*33-B*14-C*08-DRB1*01-DQB*05. EM алгоритм анализирует все возможные варианты таких пар в популяции, выделяет наиболее часто повторяющиеся и постепенно доходит до гаплотипов, встречающихся в единичных случаях. В результате получается таблица следующего вида (Таблица 3.38).

Таблица 3.38 – Пример работы EM алгоритма на выборке доноров РГ

Гаплотип	Частота встречаемости
A*01-B*08-C*07-DRB1*03-DQB1*02	4,02 %
A*03-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06	2,64 %
A*03-B*35-C*04-DRB1*01-DQB1*05	2,54 %
...	...
A*33-B*50-C*06-DRB1*11-DQB1*03	0,001 %

При малых размерах выборок EM алгоритм может давать некорректные результаты, так как повторяющихся гаплотипов может не найтись, и может возникать неоднозначность определения частот их встречаемости.

Для прогнозирования числа доноров необходимого для удовлетворения потребности в выполнении алло-ТКМ нужно разработать алгоритм моделирования регистров разных размеров. Так как интерес представляет совпадение пар гаплотипов доноров и пациентов, то для формирования модельного регистра (MP) будут использоваться данные о частоте встречаемости различных гаплотипов в данном реальном регистре, на базе которого строится MP, полученные с помощью EM алгоритма.

Наиболее простым подходом к формированию модельного регистра любого размера, является просто пропорциональное увеличение числа доноров с одинаковыми гаплотипами, но разнообразия гаплотипов такой подход не увеличит и тем пациентам, которым не нашелся донор в исходном регистре, не найдётся донор и в регистре большего размера.

Можно предположить, что, формируя MP, основываясь на вероятности встретить определенное сочетание гаплотипов, удалось бы расширить разнообразие сочетаний гаплотипов, встречающихся в «модельной» популяции доноров.

Рассмотрим на простом примере такой подход к формированию регистра. Допустим, у нас есть 4 гаплотипа А, В, С и D, частота встречаемости которых составляет 40 %, 30 %, 20 % и 10 %. Тогда вероятности встретить определенное сочетание гаплотипов будут следующие: для AA – 16 %, для АВ – 12 %, но и для ВА (идентичного АВ сочетания) вероятность также будет составлять 12 % и т. д. (Таблица 3.39).

Таблица 3.39 – Пример частот встречаемости сочетаний гаплотипов. Интенсивность цвета в таблице зависит от вероятности встретить определенное сочетание гаплотипов

Гаплотип – частота	A – 0,4	B – 0,3	C – 0,2	D – 0,1
A – 0,4	AA – 0,16	BA – 0,12	CA – 0,08	DA – 0,04
B – 0,3	AB – 0,12	BB – 0,09	CB – 0,06	DB – 0,03
C – 0,2	AC – 0,08	BC – 0,06	CC – 0,04	DC – 0,02
D – 0,1	AD – 0,04	BD – 0,03	CD – 0,02	DD – 0,01

Допустим, есть выборка из 100 человек с указанными частотами встречаемости гаплотипов. Гаплотип AA встретится у 16 индивидов, AB – у 12, BA – у 12, а сочетание гаплотипов DD встретится у 1 индивида. Просуммировав, сколько раз из 100 индивидов мы встретим отдельные гаплотипы A, B, C и D, мы увидим, что конкретные гаплотипы встретились 80, 60, 40 и 20, и, соответственно, частоты их встречаемости совпадают с теми, из которых мы исходили в расчетах, то есть такой подход к оценке вероятности встречаемости сочетаний гаплотипов позволяет сохранить частоты встречаемости отдельных гаплотипов.

В общем случае вероятность встретить определенное сочетание разных гаплотипов определяется как:

$$P_{ij} = 2 \times P_i \times P_j,$$

где P_i и P_j – частоты встречаемости гаплотипов.

В случае сочетания одинаковых гаплотипов вероятность будет определена как:

$$P_{ii} = P_i^2,$$

где P – это вероятность встретить определенный гаплотип.

Если частоты встречаемости отдельных гаплотипов не очень маленькие, то вероятность встретить любое сочетание двух гаплотипов высока. В случае же, если хотя бы одна из частот мала, то сочетание этих гаплотипов вряд ли встретится, так как для того, чтобы его найти, нужна выборка из примерно $\frac{1}{P_{ij}}$ индивидов. Для того, чтобы встретить сочетание из двух наиболее редко встречающихся гаплотипов, частота встречаемости которых составляет 10^{-5} , потребуется по крайней мере 10^{10} индивидов.

Таким образом, МР основанный на только вероятностных оценках EM алгоритма не будет содержать редких, уникальных сочетаний гаплотипов.

Другим очевидным недостатком данного метода для формирования МР является то, что для одного пациента полностью или частично-совместимыми могут быть доноры с различными гаплотипами, но совпадающими по аллельным группам. Рассмотрим на примере:

Аллельные группы пациента были следующие: HLA-A*01; A*24; B*08; B*27; C*02; C*07; DRB1*03; DRB1*13; DQB1*02; DQB1*06, – а подходящие сочетания гаплотипов и их частоты встречаемости:

1) HLA-A*01-B*08-C*07-DRB1*03-DQB1*02 и HLA-A*24-B*27-C*02-DRB1*13-DQB1*06, с частотами встречаемости 0,0402 и 0,000974, что дает вероятность встретить такое сочетание гаплотипов – $7,82 \times 10^{-5}$ (сочетание 1);

2) HLA-A*24-B*08-C*07-DRB1*03-DQB1*02 и HLA-A*01-B*27-C*02-DRB1*13-DQB1*06, с отдельными частотами встречаемости 0,001717 (выявлен у доноров 45 раз) и 0,000138 (выявлен у доноров 4 раза), а частота встречаемости данного сочетания гаплотипов составляет $4,7 \times 10^{-7}$ (сочетание 2).

Получается, что два набора гаплотипов удовлетворяют условию полной совместимости аллельных групп, но частота их встречаемости отличается на 2 порядка. А приведенный подход будет учитывать только наиболее вероятное сочетание гаплотипов, полностью игнорируя все более редко встречающиеся сочетания, что может негативно сказаться на результатах подбора пары донор – реципиент.

Для частичной совместимости донора и пациента число совпадающих гаплотипов может быть существенно больше. Например, для пациента с аллельными группами HLA-A*02;A*24;B*15;B*18;C*03;C*07;DRB1*04;DRB1*11;DQB1*03;DQB1*03 из всех возможных сочетаний гаплотипов можно было добиться частичной совместимости (совпадения по 9 из 10 аллельных групп) с 201 различным сочетанием с частотами встречаемости от 0,00016 до $2,9 \times 10^{-9}$, то есть отличающимися на 4 порядка. Пример того, как распределены частоты встречаемости частично и полностью совпадающих для одного пациента гаплотипов, приведен на рисунке 3.37.

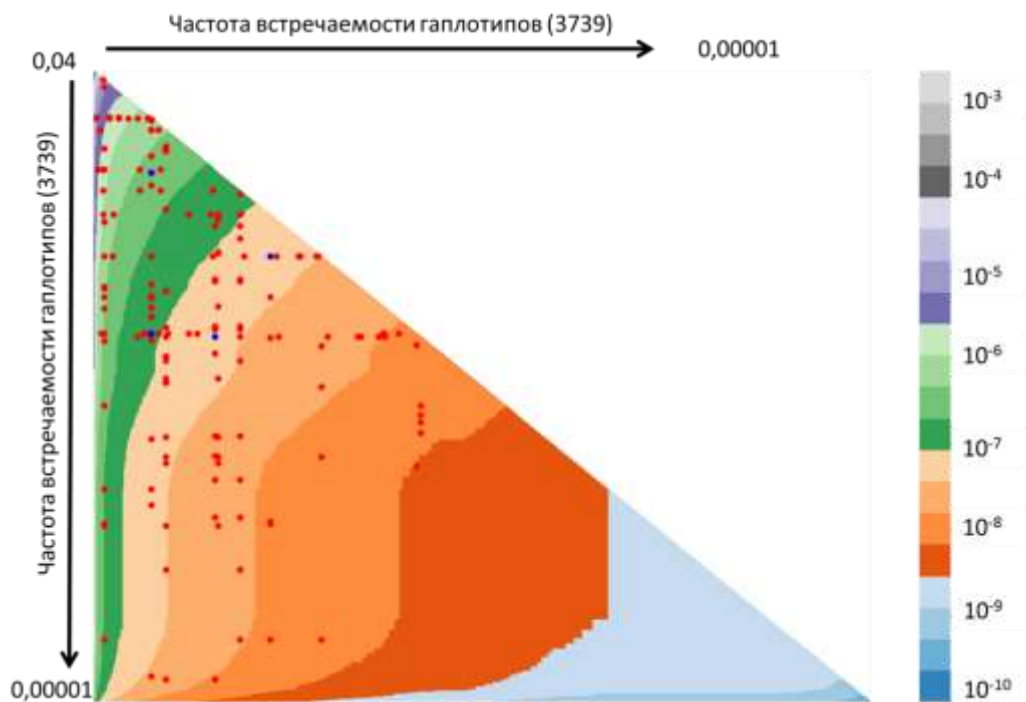


Рисунок 3.37– Частоты встречаемости отдельных сочетаний гаплотипов, а также то, какие сочетания гаплотипов полностью совпадают с аллельными группами конкретного пациента (отмечены синими точками) и частично совпадают (по 9 из 10 аллельных групп, отмечены красными точками). На данном графике разным цветом обозначены сочетания гаплотипов с разными частотами встречаемости (шкала логарифмическая по основанию 10). Показаны частоты встречаемости всех гаплотипов, данные приведены к диагональному виду

Вероятностный подход к формированию МР отсекает все сочетания гаплотипов, для которых произведение числа доноров в модели и вероятности встретить это сочетание гаплотипов меньше 1. Например, если рассматривается выборка из 15 000 доноров, то донор с сочетанием 1 нашелся бы ($15\,000 \times 7,82 \times 10^{-5} = 1,173$), а с сочетанием 2 – нет ($15\,000 \times 4,7 \times 10^{-7} = 0,007$).

То, что такой подход дает неадекватную оценку прогнозируемых результатов подбора пар донор-реципиент, можно продемонстрировать при соотнесении реальных данных, получаемых при поиске доноров в РГ и при использовании модельного регистра, построенного с помощью вероятностного алгоритма. Это было легко сделать, если бы были известны гаплотипы доноров РГ.

Так как для каждого донора из РГ информации о том, какие у него гаплотипы, нет, а есть лишь информация об его аллельных группах, которые не упорядочены в гаплотипы, они реконструировались алгоритмически, для чего был применен подход по сути обратный действию EM алгоритма.

На основании аллельных групп каждого донора были сформированы 16 разных сочетаний двух разных гаплотипов. После этого, начиная с наиболее часто встречающегося гаплотипа (результаты EM алгоритма), для каждого донора осуществлялась проверка, содержит ли одна из 16 пар гаплотипов донора искомый гаплотип. Если находили такую пару, то проверяли есть ли второй его гаплотип в списке, полученном в EM алгоритме. Если оба гаплотипа нашлись в списке, то считали, что для этого донора однозначно определены оба его гаплотипа, и из дальнейшего рассмотрения он исключался.

Далее этот процесс повторялся для остальных доноров. После чего, рассмотрев все пары гаплотипов на предмет совпадения с искомым гаплотипом и исключив все однозначно определенные пары, переходили к следующему по частоте встречаемости гаплотипу. На рисунке 3.38 приведена схема этого алгоритма.

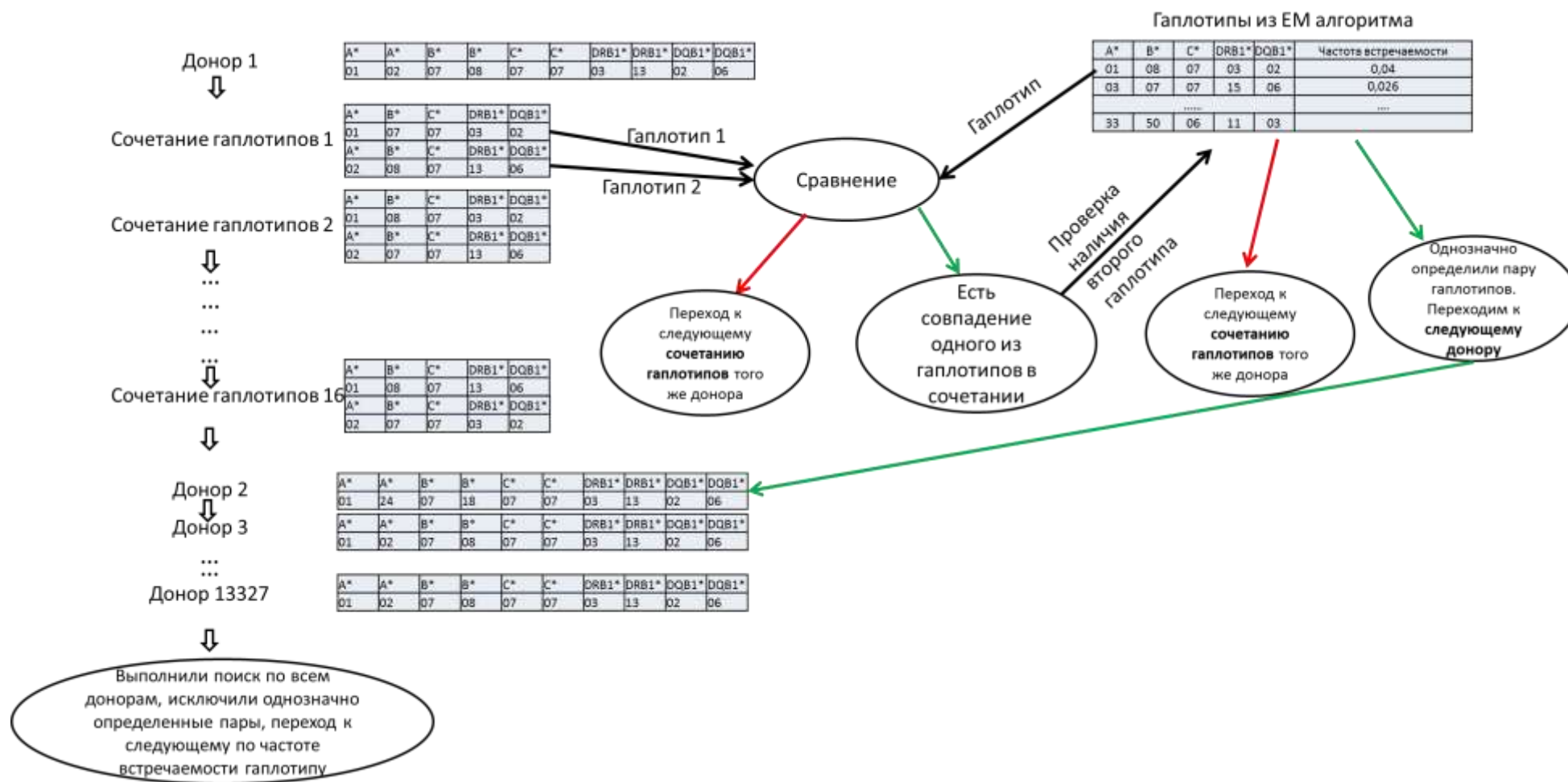


Рисунок 3.38 – Алгоритм «обратного» определения сочетаний галлотипов каждого донора

На рисунке 3.39 А представлены данные по количеству доноров, которое нашлось бы в модельном регистре, учитывающем вероятность найти конкретное сочетание гаплотипов и число доноров, равное числу доноров в РГ ($n = 13\,327$). На графике не показаны сочетания гаплотипов в случае, если произведение вероятности такого сочетания и числа доноров было < 1 .

Число доноров с определенным сочетанием гаплотипов в реальных данных доноров РГ представлено на тепловой карте (Рисунок 3.39 Б).

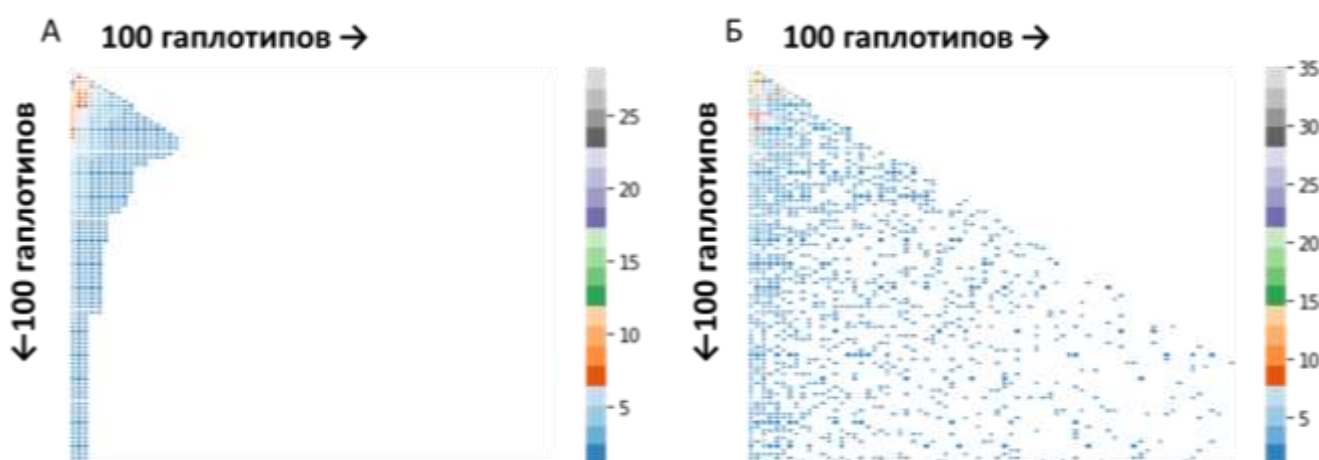


Рисунок 3.39 – Двумерные гистограммы, отражающие: А) число индивидов с определенным сочетанием гаплотипов, найденных с использованием вероятностного подхода. Общее число индивидов составило 13 327; Б) распределение гаплотипов доноров РГ ($n = 13\,327$). Цвет отличается в зависимости от того, сколько раз встретилось определенное сочетание гаплотипов. На графике представлены только сочетания первых 100 наиболее часто встречающихся гаплотипов

Видны существенные отличия – в реальных данных встречается большое число сочетаний гаплотипов, которые статистически встретиться не должны были (67,7 %).

Для того, чтобы добиться большего соответствия реальным данным, то есть появления даже в небольших выборках редких сочетаний гаплотипов, был

использован другой подход. Подход заключался в генерации двух случайных выборок на основании гаплотипов и частот их встречаемости с помощью функции `numpy.choice` в пакете `numpy` в языке программирования Python. Эта функция позволяет делать случайные выборки из массива данных, но учитывает частоты встречаемости отдельных элементов. Возвращаясь к рассмотренному ранее примеру с 4 гаплотипами А, В, С, D две выборки из этих гаплотипов по 10 элементов в каждой выборке с учетом частот встречаемости будут давать следующие сочетания (Таблица 3.40).

Таблица 3.40 – Пример составления случайных сочетаний гаплотипов

Выборка 1	Выборка 2	Сочетание
A	B	AB
B	A	BA
B	D	BD
A	A	AA
A	C	AC
C	C	CC
B	B	BB
A	A	AA
D	A	DA
A	B	AB

С целью показать правомерность применения такого подхода к созданию модельных регистров, было выполнено сравнение частот встречаемости отдельных гаплотипов в РГ (определенное с помощью EM алгоритма) и модельном регистре, включавшем 100 000 пар гаплотипов. Каждая из выборок при достаточно большом размере будет давать исходные частоты встречаемости каждого гаплотипа, а значит и их сочетание также даст соответствующие частоты. Рассмотрим результаты создания пяти случайных выборок из совокупности гаплотипов доноров РГ, определенных с помощью EM алгоритма.

В выборках, включающих по 100 000 гаплотипов, коэффициент вариации частот встречаемости гаплотипов в большинстве случаев не превышал 20 %, и лишь при рассмотрении частот редко встречающихся гаплотипов существенно возрастал. Это связано с тем, что частота встречаемости таких гаплотипов достигает 10^{-5} , и в разных случайных выборках число таких гаплотипов значительно варьирует. Зависимость коэффициентов вариации (частное стандартного отклонения и среднего значения, выраженное в %) от частот встречаемости гаплотипов представлена на рисунке 3.40.

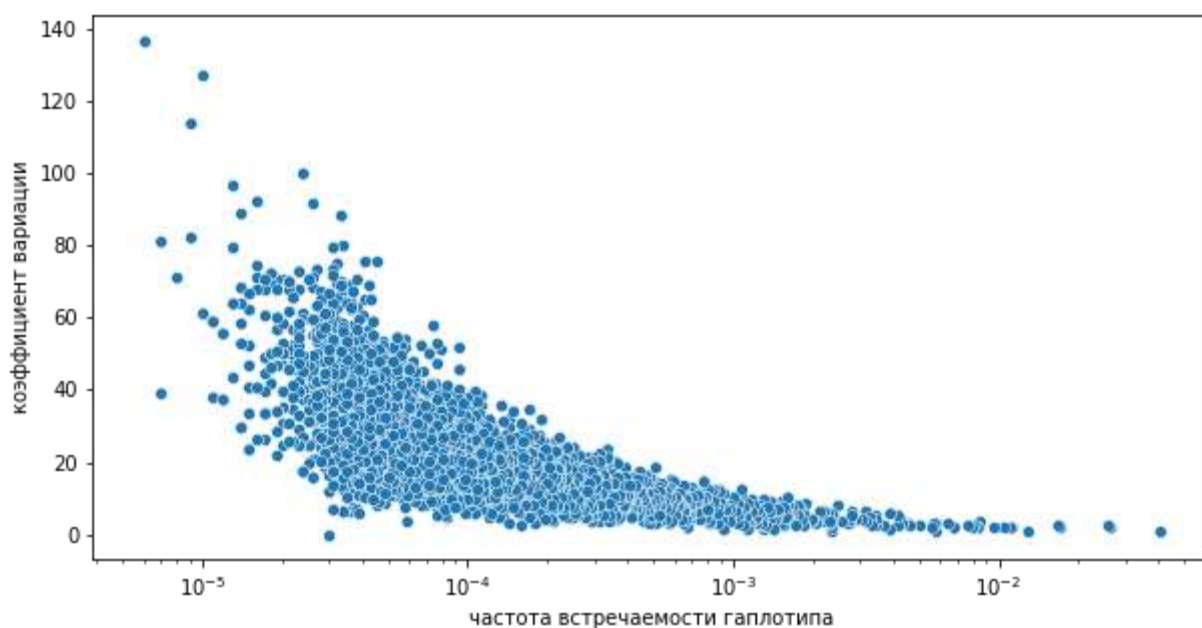


Рисунок 3.40 – Зависимость коэффициентов вариации от частот встречаемости отдельных гаплотипов, определенных по 5 случайным выборкам по 100 000 гаплотипов из списка гаплотипов, учитывая частоты их встречаемости

Для того, чтобы дополнительно показать, что такой механизм формирования МР является допустимым, а также для дополнительной оценки точности работы ЕМ алгоритма на выборке с известными гаплотипами, был применен ЕМ-алгоритм для МР-100000.

Первой задачей было сравнить то, сколько из представленных гаплотипов удалось найти с помощью ЕМ алгоритма в МР-100000. Всего гаплотипов, из которых формировался МР-100000, было 3 739. В МР-100000 не нашлось

4 гаплотипов из общего списка. При применении EM алгоритма для MP-100000 всего было выявлено 3 704 гаплотипа, при этом из них 3 665 были в изначальной выборке гаплотипов, а 39 – нет. Но эти 39 гаплотипов встречаются крайне редко: средняя частота их встречаемости составила $0,0000138 \pm 0,0000006$.

Сходимость данных можно оценить на графике на рисунке 3.39. Коэффициенты корреляции между частотами встречаемости гаплотипов, определенных у доноров РГ, в MP-100000 и в EM-алгоритме для MP-100000, были $> 0,9999$ ($p < 0,0001$), а тангенсы углов наклона регрессионных прямых отличались от 1 на $0,002-0,003$, что указывает на хорошую сходимость данных.

логарифм частот встречаемости отдельных гаплотипов

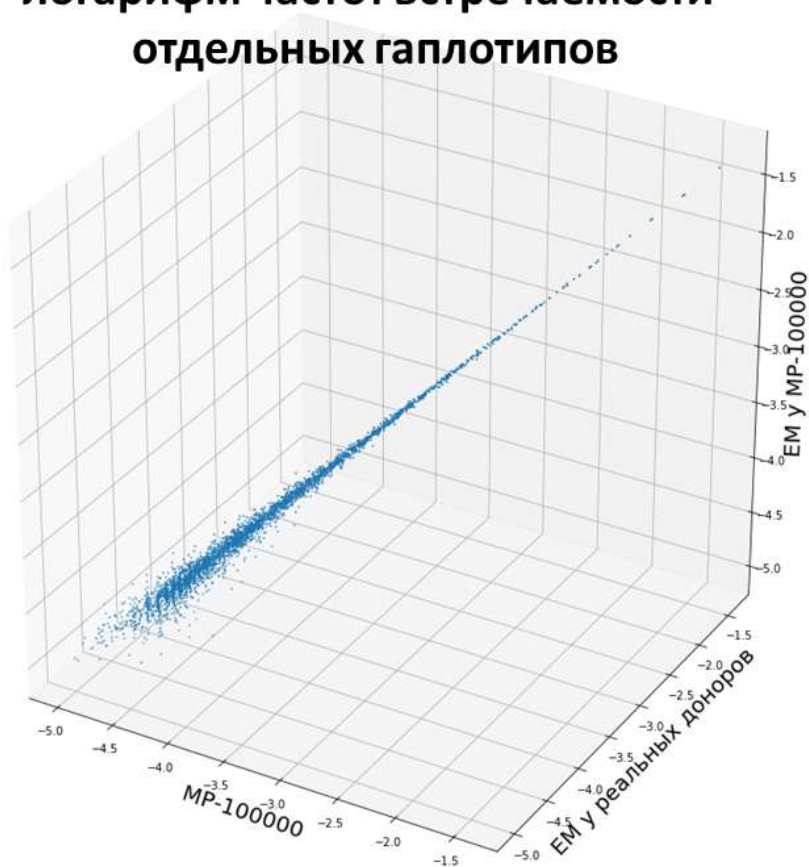
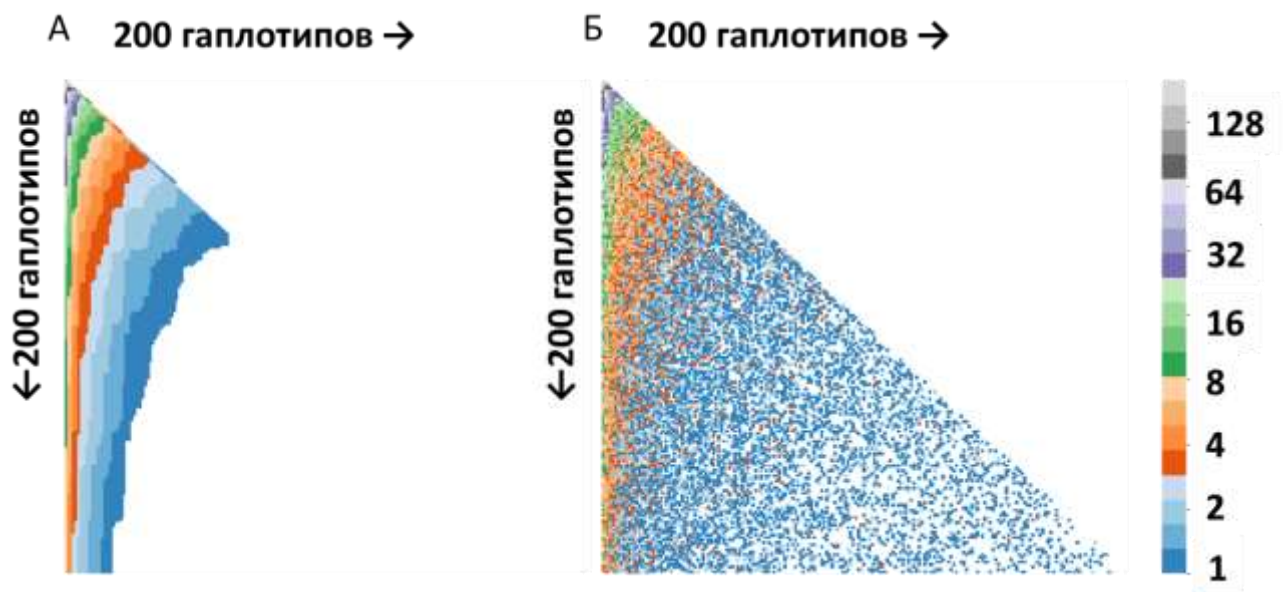


Рисунок 3.41 – Зависимость частот встречаемости гаплотипов, определенных с помощью EM алгоритма у доноров РГ, гаплотипов, из которых формировался MP-100000, и гаплотипов, определенных с помощью EM-алгоритма в MP-100000 (по каждой из осей показан десятичный логарифм частоты встречаемости отдельных гаплотипов)

То, как распределены сочетания гаплотипов в MP-100000, и при вероятностном подходе (при умножении на 100 000 вероятностей встретить определенное сочетание гаплотипов) представлено на рисунке 3.41. В данном случае на графике по осям отражены наиболее часто встречающиеся 200 гаплотипов, а количество найденных доноров с определенным сочетанием гаплотипов отражено на цветовой шкале в логарифмической шкале (по основанию 2).



Примечание: А – распределение основано на вероятности встретить определенное сочетание гаплотипов, Б – данные из MP-100000. Цвет отличается в зависимости от того, сколько раз указанное сочетание гаплотипов встретилось (это число прологарифмировано по основанию 2).

Рисунок 3.42 – Распределения числа определенных сочетаний гаплотипов (200 наиболее часто встречающихся) при 100 000 индивидов в модели.

Большое число (65,7 %) сочетаний гаплотипов попадает в область, в которой при «вероятностном подходе» нет сочетаний гаплотипов при таком числе индивидов. Несмотря на это, совокупная частота встречаемости каждого из гаплотипов соответствует той, что была в РГ.

Для того, чтобы минимизировать влияние «случайности» при экспериментах с МР, при поиске донора составлялось 100 разных МР каждого размера. Далее выполнялось сравнение аллельных групп отдельных пациентов с каждым сочетанием гаплотипов из МР, и рассчитывалось минимальное число отличающихся аллельных групп. В зависимости от значения этого показателя сочетание гаплотипов из МР относили или к полностью совместимому, или к частично совместимому.

К созданию модельных регистров можно подойти и другим способом. Разделив список аллельных групп каждого донора РГ на однозначно определенные гаплотипы, можно применить следующий алгоритм: из списка случайным образом выбираются два донора, с сочетанием гаплотипов А-В и С-Д, и в модельный регистр добавляются 4 гаплотипа: А-С, А-Д, В-С и В-Д. Этот процесс повторяется до достижения модельным регистром нужного размера. Например, у донора 1 гаплотипы следующие: А*01-В*08-С*07-DRB1*03-DQB1*02 и А*30-В*13-С*06-DRB1*07-DQB1*02, а у донора 2 – А*03-В*35-С*04-DRB1*01-DQB1*05 и А*11-В*35-С*04-DRB1*01-DQB1*05. Тогда в модельный регистр добавятся 4 сочетания гаплотипов:

- 1: А*01-В*08-С*07-DRB1*03-DQB1*02 и А*03-В*35-С*04-DRB1*01-DQB1*05;
- 2: А*01-В*08-С*07-DRB1*03-DQB1*02 и А*11-В*35-С*04-DRB1*01-DQB1*05;
- 3: А*30-В*13-С*06-DRB1*07-DQB1*02 и А*03-В*35-С*04-DRB1*01-DQB1*05;
- 4: А*30-В*13-С*06-DRB1*07-DQB1*02 и А*11-В*35-С*04-DRB1*01-DQB1*05.

Такой подход к формированию модельных регистров в большей степени напоминает процессы, происходящие в популяции индивидов при наследовании гаплотипов от родителей.

Но при таком подходе нарушается частота встречаемости отдельных гаплотипов: более часто встречающиеся селективируются. В таблице 3.41 на примере 5 гаплотипов с разными частотами встречаемости представлено то, как различаются частоты их встречаемости в среднем по 5 МР-100000 и в 5 МР, сформированных указанным выше способом с 100 000 индивидов (модельный регистр с «наследованием» 100 000). Видно, что в случае МР

с «наследованием» гаплотипов, самый часто встречающийся гаплотип – HLA-A*01-B*08-C*07-DRB1*03-DQB1*02 встречается на 25 % чаще, а коэффициент вариации получающихся значений был выше, чем в случае MP-100000. В некоторых случаях частоты встречаемости совпадают, в некоторых отличаются довольно существенно. Частоты встречаемости в этих MP достоверно коррелируют ($p < 0,0001$, $R^2 = 0,98$), но тангенс угла наклона регрессионной прямой был равен 0,88, что указывает на то, что частоты гаплотипов распределены по-разному.

Таблица 3.41 – Частоты встречаемости гаплотипов в MP-100000 и модельным регистром с «наследованием»

Гаплотип	MP-100000 среднее (коэффициент вариации)	Модельный регистр с «наследованием» 100 000 среднее (коэффициент вариации)
A*01-B*08-C*07-DRB1*03-DQB1*02	4,03 % (0,7 %)	4,96 % (1,9 %)
A*03-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06	2,61 % (1,8 %)	3,06 % (1,4 %)
A*03-B*35-C*04-DRB1*01-DQB1*05	2,56 % (2,6 %)	2,59 % (2,1 %)
A*02-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06	1,69 % (1,9 %)	2,29 % (4,1 %)
A*11-B*35-C*04-DRB1*01-DQB1*05	0,67 % (2,3 %)	0,67 % (2,4 %)

То, как выглядит тепловая карта с количеством доноров с определенным сочетанием гаплотипов в MP с «наследованием» со 100 000 доноров приведено на рисунке 3.43.

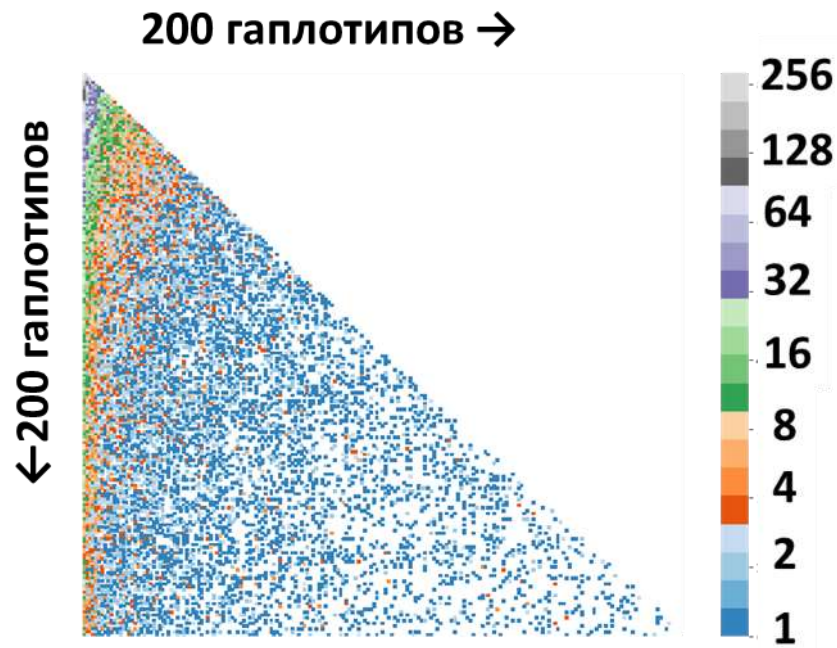


Рисунок 3.43 – Распределение числа определенных сочетаний гаплотипов (200 наиболее часто встречающихся) при 100 000 доноров в модельном регистре с наследованием. Цвет отличается в зависимости от того, сколько раз указанное сочетание гаплотипов встретилось (это число прологарифмировано с основанием 2)

Такая концепция формирования регистров является более оправданной с биологической точки зрения и может показать эволюцию состава гаплотипов в популяции, но из представленных результатов видно, что частота встречаемости гаплотипов при этом изменяется. Чаше встречающиеся гаплотипы будут встречаться чаще, а частота выявления редко встречающихся снизится.

Поэтому для формирования МР будет использована модель со случайными выборками из списка гаплотипов с учетом частот встречаемости, так как в этой модели частоты встречаемости отдельных гаплотипов соответствуют РГ. Также стоит отметить, что, используя такой подход, можно сформировать МР, основываясь на частотах встречаемости гаплотипов в любой популяции.

3.5.2 Сравнение подбора доноров в модельных регистрах и в регистре доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России для пациентов с известным набором аллельных групп гена HLA

Перед тем, как переходить к прогнозным задачам на модельных регистрах, необходимо убедиться, что характеристики подбора доноров у МР и РГ близки для реальной выборки пациентов.

В первую очередь была выполнена оценка сопоставимости результатов подбора пар донор-реципиент для пациентов, которым планировалось выполнение трансплантации, с использованием гаплотипов доноров РГ и полученных в результате моделирования регистров доноров. Нами создавались модели регистра численностью 12 500 (МР-12500) и 15 000 (МР-15000), что сопоставимо по числу доноров с РГ (13 327 доноров). Для оценки применимости созданных моделей проводился сравнительный анализ результатов подбора полностью или частично совместимых доноров для 530 пациентов, которым было запланировано выполнение трансплантации в НМИЦ гематологии в период с 2019 г. по 2021 г.

Для оценки применимости предложенной модели в первую очередь проводили сопоставление данных по полным и частичным совпадениям аллельных групп пациентов со «случайными» донорами из МР и реальными донорами из РГ. Для каждого пациента проводили сравнение его аллельных групп с гаплотипами доноров каждого из 100 МР и в каждом случае рассчитывали число полностью или частично совместимых с ним доноров, которое усредняли и соотносили с реальными данными по подборам в РГ. Среднее число подобранных для пациента в МР доноров могло быть менее 1, в случае если не в каждом из 100 МР для пациента был найден донор. Данные, полученные при подборе пар донор-реципиент в РГ, соотносились с двумя модельными регистрами: МР-12500 и МР-15000 – сопоставимыми с РГ по численности. Сравнение результатов выполнялось для полностью (10 из 10 аллельных групп) и частично совместимых (9 или 8 из 10 аллельных групп) пар донор-реципиент.

3.5.2.1 Сравнение результатов подбора полностью совместимых доноров (10 из 10 аллельных групп)

В первую очередь будет соотнесено число полностью совместимых доноров в РГ ($n = 13\,327$ доноров) и в МР-12500 и МР-15000. Фактически результаты одного подбора в реальном регистре РГ выполнялись 1 раз, а в случае МР – со 100 разными МР фиксированного размера, после чего результаты соотносились. По результатам подбора доноров для 102 из 530 (19,2 %, далее – группа N_1) пациентов, которым планировалось выполнение трансплантации в НМИЦ гематологии с 2019 г. по 2021 г., в РГ нашлись доноры. Число полностью совместимых доноров составило от 1 до 17, при медианном значении 2 донора. При этом для 50 из этих 102 (49 %) пациентов удалось подобрать только одного донора в РГ. Распределение среднего числа полностью совместимых доноров из МР-12500 и МР-15000 для этих пациентов представлено на гистограммах на рисунке 3.44 А и Б. Медиана значения среднего числа подбираемых полностью совместимых доноров по 100 МР для 102 пациентов в МР-12500 составляло 1,09, а в МР-15000 – 1,31.

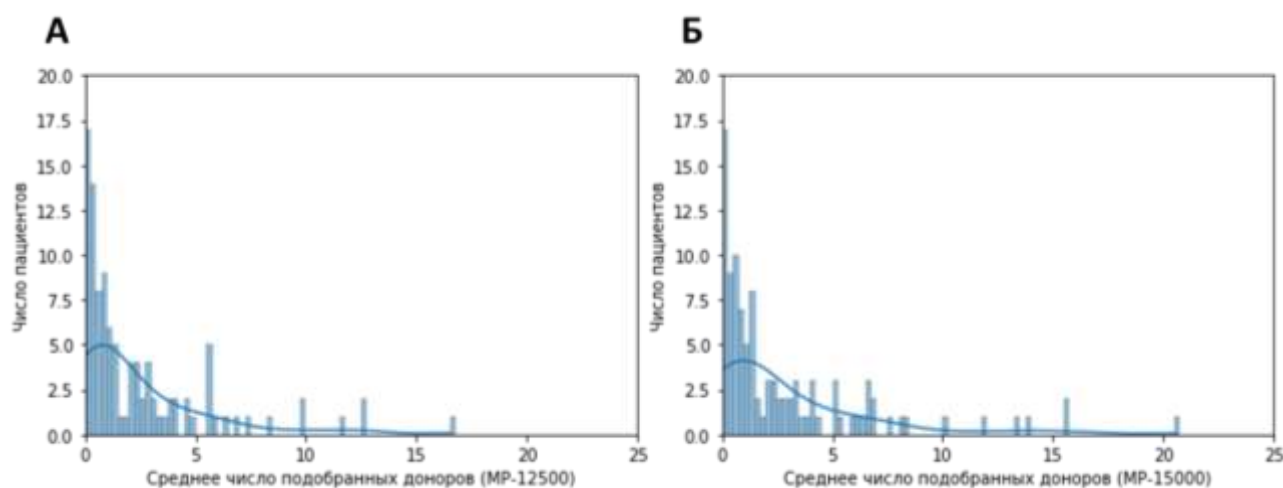


Рисунок 3.44 – Распределения числа пациентов, для которых был осуществлен результативный подбор полностью совместимого донора в РГ, в зависимости от количества подобранных полностью совместимых доноров в МР-12500 (А) и МР-15000 (Б)

Для оценки сопоставимости результатов подбора полностью совместимых доноров в РГ и модельных регистрах для группы из 102 (группа N₁) пациентов была оценена зависимость среднего числа подбираемых доноров в МР-12500 и МР-15000 от числа подбираемых доноров в РГ. Получена линейная зависимость ($p < 0,0001$) среднего числа подобранных полностью совместимых доноров в МР-12500 (Рисунок 3.45 А) и МР-15000 (Рисунок 3.45 Б) от результатов подбора полностью совместимых доноров в РГ. Для МР-12500 тангенс угла наклона регрессионной прямой составлял 0,82 ($R^2 = 0,856$), а для МР-15000 – 1,0 ($R^2 = 0,862$), т. е. при поиске полностью совместимых доноров в МР-15000 для группы N₁ из 102 пациентов удавалось найти столько же доноров, сколько и в РГ.

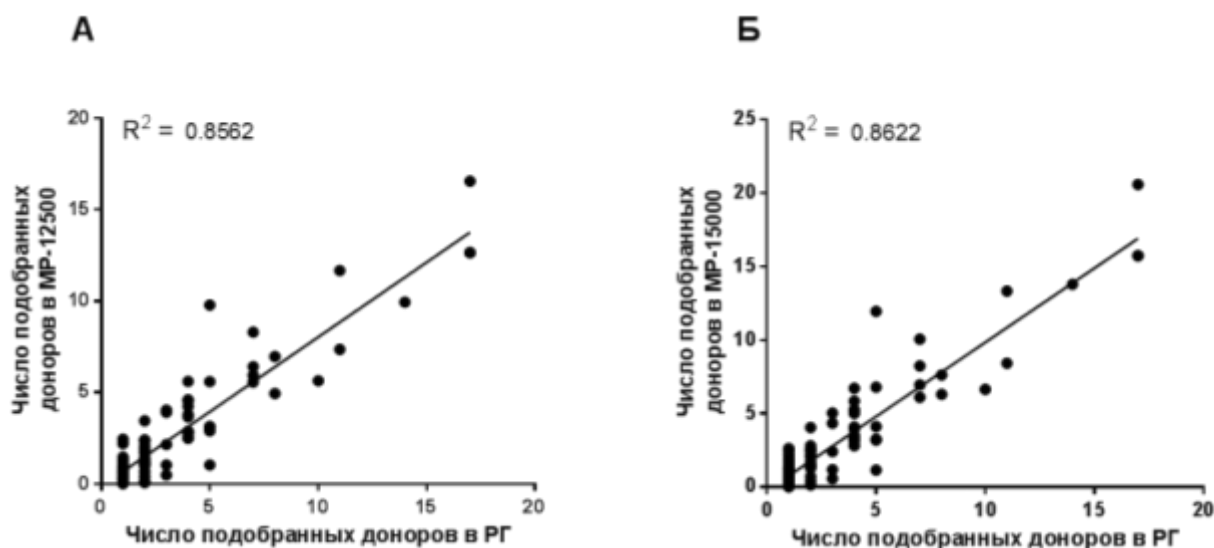


Рисунок 3.45 – График зависимости среднего числа подобранных полностью совместимых доноров в МР-12500 (А) и МР-15000 (Б) от подобранных полностью совместимых доноров в РГ

428 пациентам в РГ не удалось подобрать полностью совместимых доноров (далее – группа N₂). Распределение среднего числа подбираемых в МР доноров, представлено на гистограммах на рисунке 3.46 А для МР-12500 и на рисунке 3.46 Б для МР-15000. Медиана среднего числа подобранных в МР-12500 полностью совместимых доноров для группы N₂ составляла 0,01, а в МР-15000 – 0,02.

В случае МР-12500 среднее число подбираемых доноров было равно 0 у 180 из 428 пациентов (42 %), а для МР-15000 – у 164 (38,3 %). Для 90 % пациентов группы N_2 среднее число подбираемых в МР-12500 полностью совместимых доноров было меньше или равно 0,29, а для МР-15000 – 0,37.

Распределения среднего числа доноров по данным подбора в МР-12500 и МР-15000 для пациентов групп N_1 и N_2 пересекаются. Полученные результаты трактуются как ложноотрицательные в случае, если полностью совместимые доноры были подобраны в РГ, а в МР подобраны не были. Результат трактовали как ложноположительный в обратном случае.

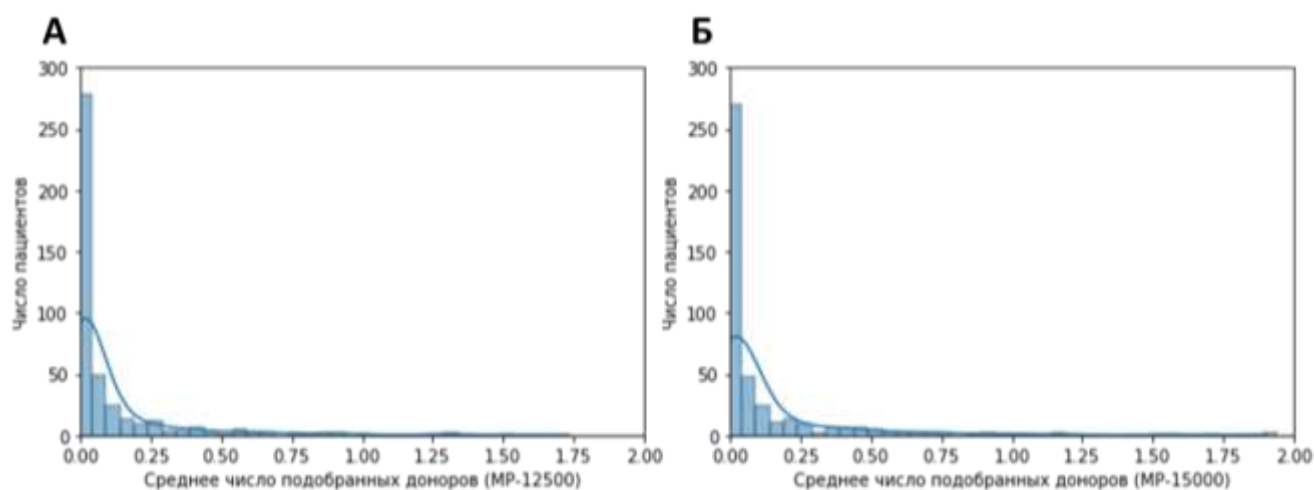


Рисунок 3.46 – Распределения числа пациентов, для которых был осуществлен результативный подбор полностью совместимого донора в РГ, в зависимости от количества подобранных полностью совместимых доноров в МР-12500 (А) и МР-15000 (Б)

Для оценки корректности использованной модели регистра был применен ROC анализ. Для МР-12500 значение площади, ограниченной графиком и осью абсцисс (area under curve, AUC), составило 0,921 ($p < 0,0001$) (Рисунок 3.47 А), а для МР-15000 – 0,923 ($p < 0,0001$) (Рисунок 3.47 Б). При анализе полученных результатов оценивали показатели чувствительности и специфичности используемых моделей регистров. Показатель чувствительности определяли,

как доля пациентов с результативным подбором полностью совместимого донора в МР среди группы N_1 , а показатель специфичности – как доля пациентов без результативного подбора полностью совместимого донора в МР в группе N_2 . Чувствительность и специфичность зависят от выбираемого порога для среднего числа доноров, подобранных в МР. В качестве порогового значения был выбран 90 %-ый квантиль (0,29 и 0,37 для МР-12500 и МР-15000, соответственно) среднего числа подобранных в МР полностью совместимых доноров для пациентов группы N_2 . При использовании выбранного порогового значения для МР-12500 показатель чувствительности составил 81,4 %, а специфичности – 90,2 %. Для МР-15000 показатели чувствительности и специфичности составили 79,4 % и 90,2 % соответственно. Полученные различия показателя чувствительности для МР-12500 и МР-15000 объясняются разницей выбранных пороговых значений 90 % квантиля. При пороге среднего числа подбираемых доноров 0,29 в МР-12500 для 18,6 % пациентов не удалось подобрать полностью совместимого донора, при этом полностью совместимые доноры для этих пациентов в РГ были найдены. Для МР-15000 это число составило 20,6 %. С учетом выбранных пороговых значений для МР-12500 и МР-15000 (0,29 и 0,37 соответственно) были получены равные значения ложноположительных результатов, которые составили 9,8 %. С учетом выбранных пороговых значений полностью совместимые доноры были подобраны для 125 пациентов и 123 пациентов из 530 пациентов в МР-12500 и МР-15000 соответственно.

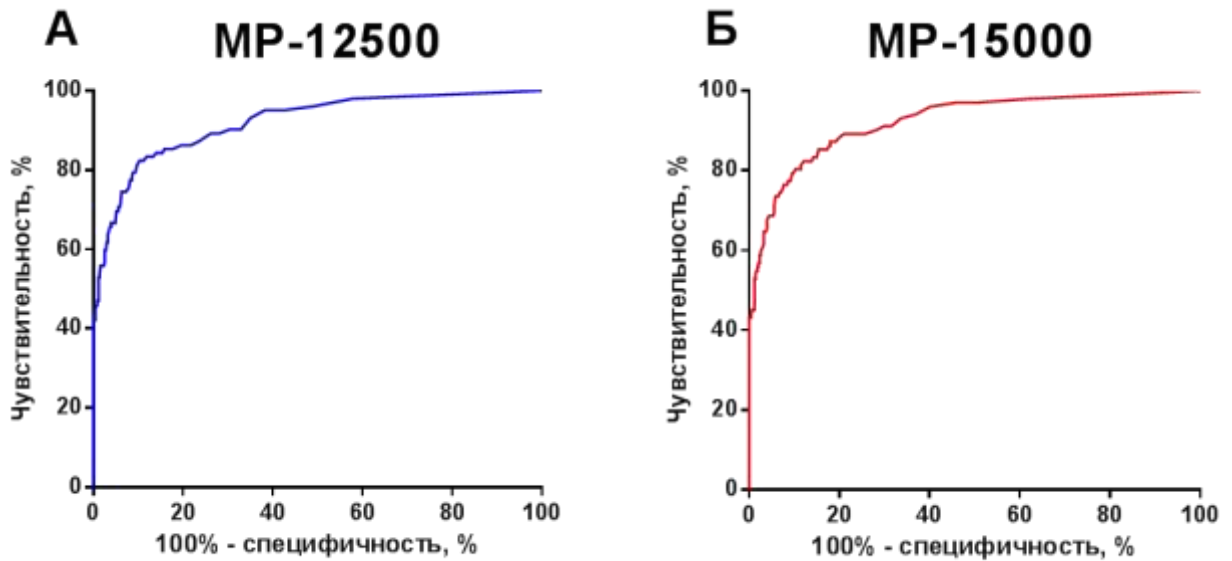


Рисунок 3.47 – ROC-кривые, демонстрирующие эффективность моделей регистров MR-12500 (А) и MR-15000 (Б) для поиска полностью совместимых доноров в регистре РГ

Все описанные выше результаты указывают на правомерность применения выбранной модели формирования MR. Лишь в исключительных случаях получаемые с помощью MR данные существенно расходятся с результатами поиска в РГ. Среди 102 пациентов, которым удалось подобрать полностью совместимого донора в РГ, для двух не удалось подобрать донора ни в одном из 100 MR-12500. Двум пациентам также не удалось найти доноров ни в одном из 100 MR-15000 (при этом один из пациентов совпадал с аналогичным их MR-12500). В среднем больше одного донора при условии отсутствия доноров в РГ удалось найти для 6 пациентов в MR-12500 (1,03–1,69) и для 10 пациентов в MR-15000 (1,03–1,9).

3.5.2.2 Сравнение результатов подбора частично совместимых доноров (9 из 10 аллельных групп)

Следующим этапом работы была оценка применимости разработанной модели для поиска частично совместимых доноров. В первую очередь выполняли подбор частично совместимых (9 из 10 аллельных групп) доноров для той же группы пациентов в РГ, МР-12500 и МР-15000.

Для 292 из 530 пациентов (55,1 %), которым планировалось выполнение трансплантации в НМИЦ гематологии с 2019 г. по 2021 г., в РГ нашлись частично совместимые (9/10 аллельных групп) доноры. Их число составило от 1 до 63, при медиане значения – 3 донора. Для 78 из этих 292 пациентов (26,7 %) удалось подобрать только одного донора в РГ. Распределение среднего числа частично совместимых доноров из МР-12500 и МР-15000 для этих пациентов представлено на гистограммах на Рисунке 3.48 А и Б. Медиана значения среднего по 100 МР-12500 числа подбираемых частично совместимых (9/10 аллельных групп) доноров для 292 пациентов составляла 2,6, а в 100 МР-15000 – 3,2.

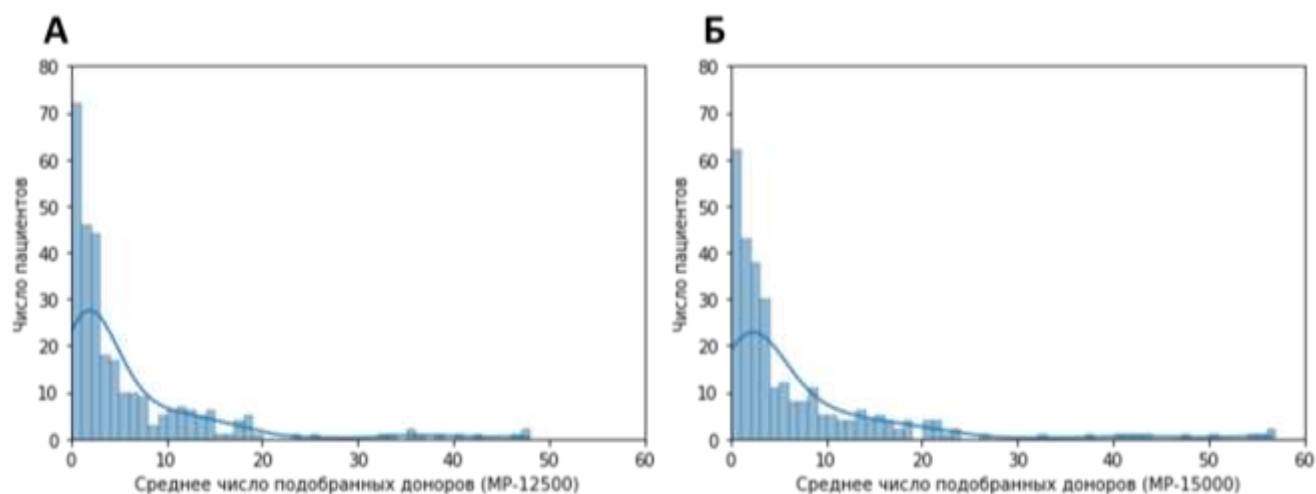


Рисунок 3.48 – Распределения числа пациентов, для которых был осуществлен результативный подбор частично совместимого (9/10 аллельных групп) донора в РГ, в зависимости от количества подобранных полностью совместимых доноров в МР-12500 (А) и МР-15000 (Б)

Для оценки сопоставимости результатов подбора частично совместимых (9/10 аллельных групп) доноров в РГ и модельных регистрах для группы из 292 (группа N_1) пациентов была оценена зависимость среднего числа подбираемых доноров в МР-12500 и МР-15000 от числа подбираемых доноров в РГ. Получена линейная зависимость ($p < 0,0001$) среднего числа подобранных частично совместимых доноров в МР-12500 (Рисунок 3.49 А) и МР-15000 (Рисунок 3.49 Б) от результатов подбора частично совместимых доноров в РГ. Для МР-12500 тангенс угла наклона регрессионной прямой составлял 0,80 ($R^2 = 0,941$), а для МР-15000 – 0,98 ($R^2 = 0,947$), т. е. при поиске частично совместимых (9/10 аллельных групп) доноров в МР-15000 для группы из 292 пациентов удавалось найти столько же доноров, сколько и в РГ.

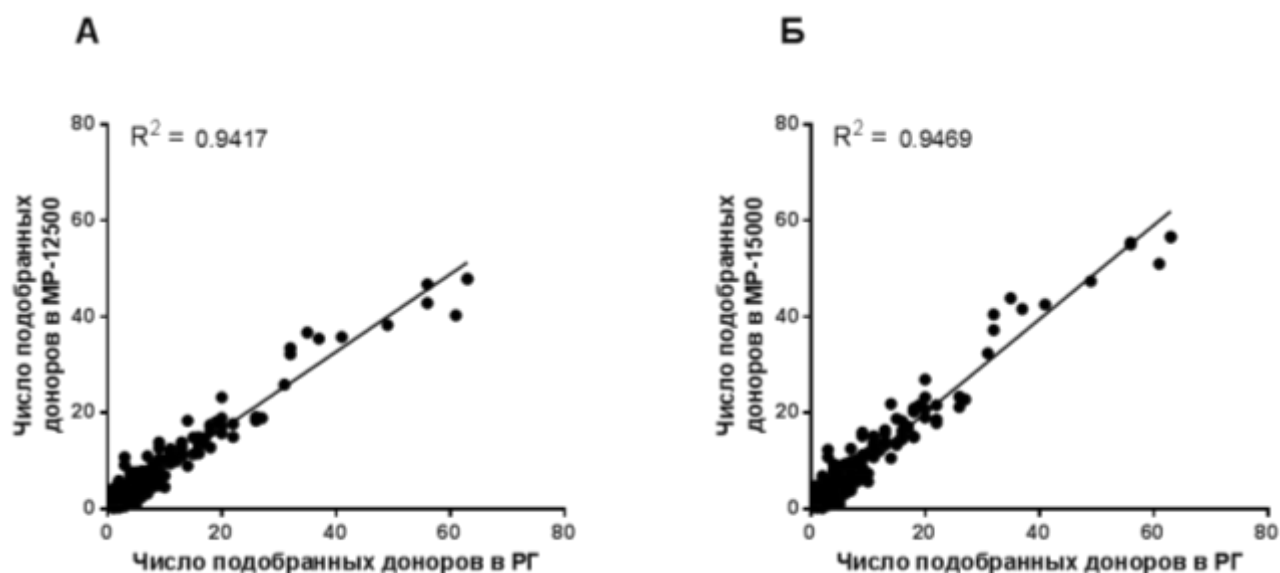


Рисунок 3.49 – График зависимости среднего числа подобранных частично совместимых (9/10 аллельных групп) доноров в МР-12500 (А) и МР-15000 (Б) от результатов подбора частично совместимых доноров в РГ

238 пациентам в РГ не удалось подобрать частично совместимых (9/10 аллельных групп) доноров (группа N_2). Распределение среднего числа подбираемых в МР доноров, представлено на гистограммах на Рисунке 3.50 А для МР-12500 и Рисунке 3.50 Б для МР-15000. Медиана среднего числа подобранных

в МР-12500 частично совместимых доноров для группы N_2 , составляла 0,15, а в МР-15000 – 0,17. В случае МР-12500 среднее число подбираемых доноров было равно 0 у 32 из 238 пациентов (13,4 %), а для МР-15000 – у 18 (7,6 %). Для 90 % пациентов из 238 среднее число подбираемых в МР-12500 частично совместимых доноров было меньше или равно 0,85, а для МР-15000 – 1,04.

Как и в случае полностью совместимых доноров, распределения среднего числа доноров по данным подбора частично совместимых (9/10 аллельных групп) доноров в МР-12500 и МР-15000 для пациентов групп N_1 и N_2 пересекаются.

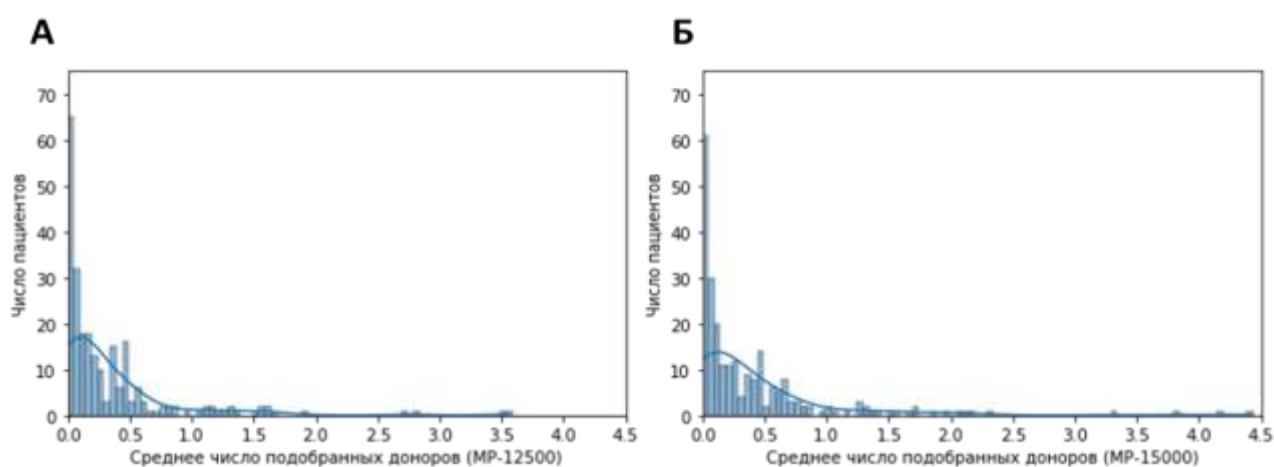


Рисунок 3.50 – Распределения числа пациентов, для которых был осуществлен результативный подбор частично совместимого (9/10 аллельных групп) донора в РГ, в зависимости от количества подобранных частично совместимых доноров в МР-12500 (А) и МР-15000 (Б)

Как и в случае полностью совместимых доноров, распределения среднего числа доноров по данным подбора частично совместимых (9/10 аллельных групп) доноров в МР-12500 и МР-15000 для пациентов групп N_1 и N_2 пересекаются. Для частично совместимых (9/10 аллельных групп) доноров в модели МР-12500 AUC составила 0,927 ($p < 0,0001$) (Рисунок 3.51 А), а в МР-15000 – 0,925 ($p < 0,0001$) (Рисунок 3.51 Б). В качестве порогового значения был выбран 90% квантиль (0,85 и 1,04 для МР-12500 и МР-15000, соответственно) среднего числа подобранных в МР частично совместимых (9/10 аллельных групп) доноров для

пациентов группы N₂. При использовании выбранного порогового значения для МР-12500 показатель чувствительности составил 80,8 %, а специфичности – 90,0 %. Для МР-15000 показатели чувствительности и специфичности составили 78,4 % и 90,0 % соответственно. При пороге среднего числа подбираемых доноров 0,85 в МР-12500 для 19,2 % пациентов не удалось подобрать полностью совместимого донора, при этом частично совместимые доноры для данных пациентов в РГ были найдены. Для МР-15000 это число составило 21,6 %. С учетом выбранных пороговых значений частично совместимые доноры были подобраны для 260 пациентов и 253 пациентов из 530 пациентов в МР-12500 и МР-15000 соответственно.

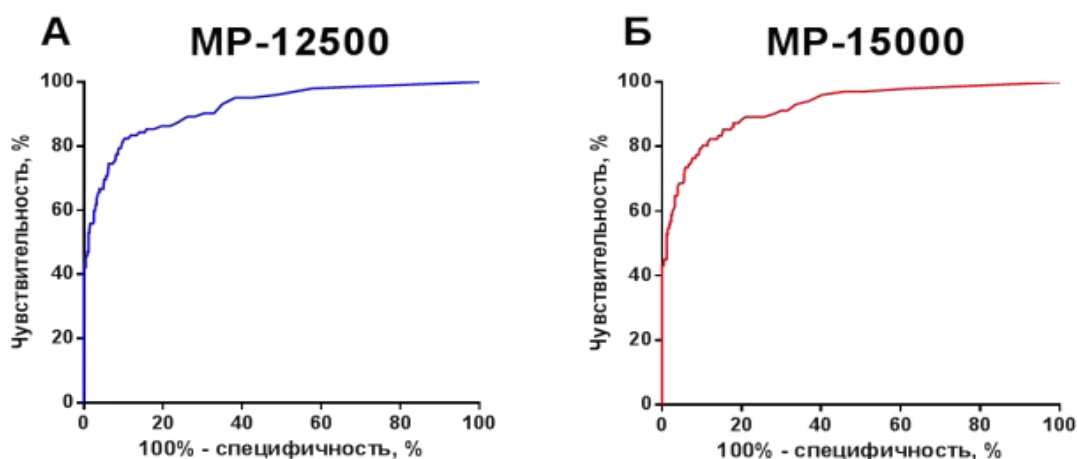


Рисунок 3.51 – ROC-кривые, демонстрирующие эффективность моделей регистров МР-12500 (А) и МР-15000 (Б) для поиска частично совместимых (9/10 аллельных групп) доноров в регистре РГ

Лишь в исключительных случаях получаемые с помощью МР данные существенно расходятся с результатами поиска в РГ. В среднем больше одного донора при условии отсутствия доноров в РГ удалось найти для 21 пациента в МР-12500 (1,08-3,56) и для 26 пациентов в МР-15000 (1,0-4,42).

3.5.2.3 Сравнение результатов подбора частично совместимых доноров (8 из 10 аллельных групп)

Алло-ТКМ от частично совместимых по 8 из 10 аллельных групп выполняется редко, но для оценки эффективности работы МР такие подборы также подходят. Доноры, совпадающие с пациентами по 8 из 10 аллельных групп, находятся в большинстве случаев.

В случае подбора частично совместимых доноров с совпадением 8 из 10 аллельных групп число подбираемых в РГ доноров было выше. Для 468 пациентов из 530 (88,3 %) среди доноров РГ число частично совместимых (8/10 аллельных групп в низком разрешении) доноров составило от 1 до 131, при медианном значении 10 доноров, при этом для 31 из этих 468 пациентов удалось подобрать только одного донора в РГ (6,6 %). Распределение среднего числа частично совместимых доноров из МР-12500 и МР-15000 для этих пациентов представлено на гистограммах на рисунке 3.52 А и Б. Медианное значение среднего числа подбираемых частично совместимых (8/10 аллельных групп) совместимых доноров в 100 МР для 468 пациентов в МР-12500 составляло 9,9, а в МР-15000 – 11,8.

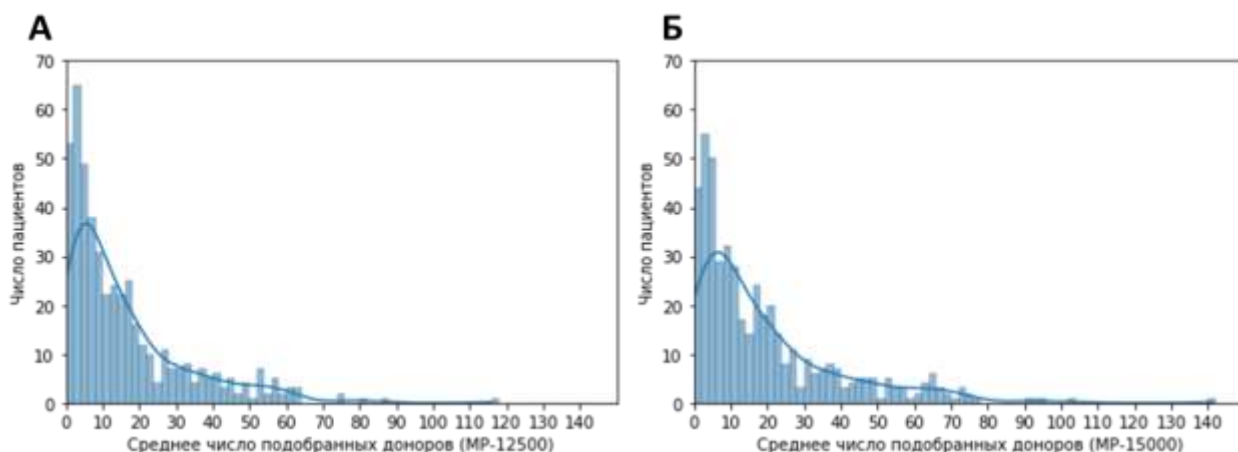


Рисунок 3.52 – Распределения числа пациентов, для которых был осуществлен результативный подбор частично совместимого (8/10 аллельных групп) донора в РГ, в зависимости от количества подобранных полностью совместимых доноров в МР-12500 (А) и МР-15000 (Б)

Для оценки сопоставимости результатов подбора частично совместимых (8/10 аллельных групп) доноров в РГ и модельных регистрах для группы из 468 (группа N_1) пациентов была оценена зависимость среднего числа подбираемых доноров в МР-12500 и МР-15000 от числа подбираемых доноров в РГ. Получена линейная зависимость ($p < 0,0001$) среднего числа подобранных частично совместимых доноров в МР-12500 (Рисунок 3.53 А) и МР-15000 (Рисунок 3.53 Б) от результатов подбора частично совместимых доноров в РГ. Для МР-12500 тангенс угла наклона регрессионной прямой составлял 0,88 ($R^2 = 0,941$), а для МР-15000 – 1,05 ($R^2 = 0,941$), т. е. при поиске частично совместимых (8/10 аллельных групп) доноров в МР-15000 для группы из 468 пациентов удавалось найти столько же доноров, сколько и в РГ.

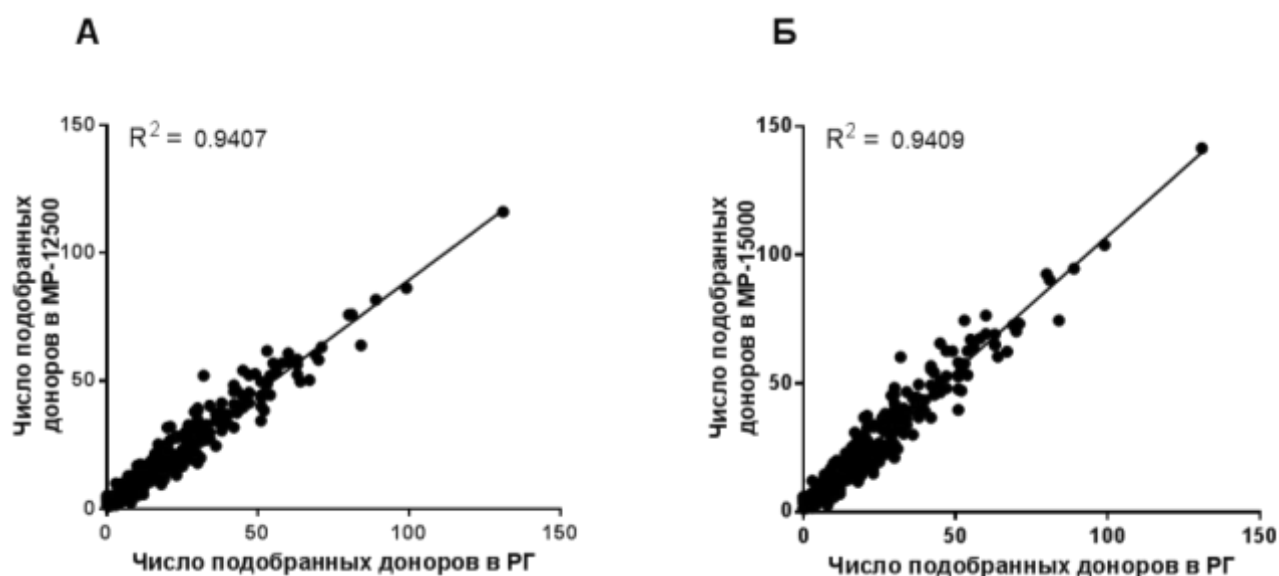


Рисунок 3.53 – График зависимости среднего числа подобранных частично совместимых (8/10 аллельных групп) доноров в МР-12500 и МР-15000 от результатов подбора частично совместимых доноров в РГ

Для 62 пациентов в РГ не удалось подобрать частично совместимых (8/10 аллельных групп) доноров (группа N_2). Распределение среднего числа подбираемых в МР доноров, представлено на гистограммах на рисунке 3.54 А для МР-12500 и на

рисунке 3.54 Б для МР-15000. Медиана среднего числа подобранных в МР-12500 частично совместимых доноров для 62 пациентов, которым не удалось подобрать частично совместимого донора в РГ, составляла 0,56, а в МР-15000 – 0,63. И в случае МР-12500, и в случае МР-15000 среднее число подбираемых доноров было равно 0 у одного из 62 пациентов (1,4 %). Для 90 % пациентов из 62 среднее число подбираемых в МР-12500 частично совместимых доноров было меньше или равно 1,47, а для МР-15000 – 1,8.

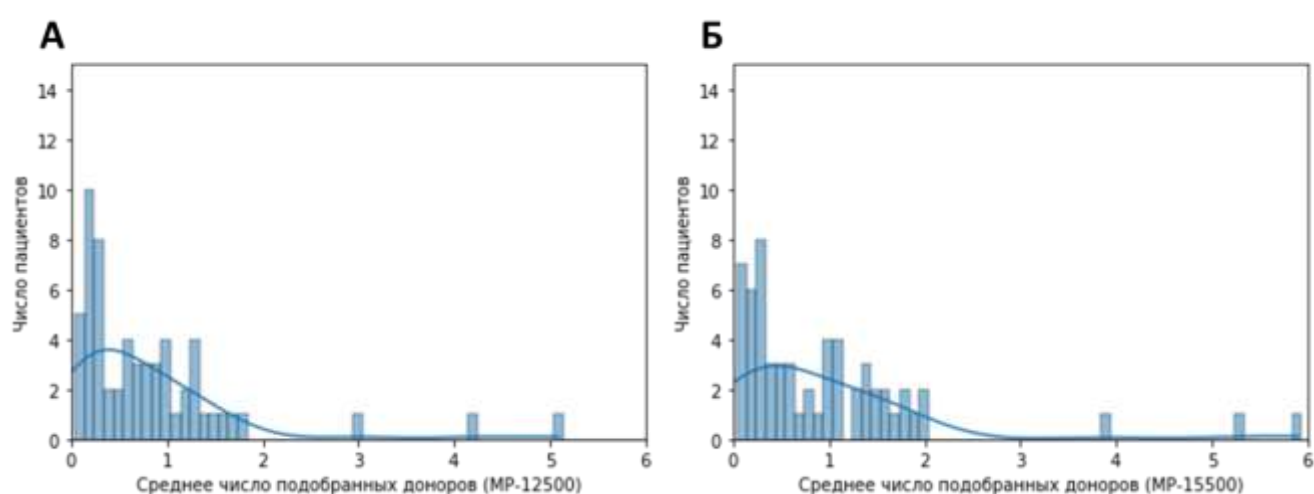


Рисунок 3.54 – Распределения числа пациентов, для которых был осуществлен результативный подбор частично совместимого (8/10 аллельных групп) донора в РГ, в зависимости от количества подобранных частично совместимых доноров в МР-12500 (А) и МР-15000 (Б)

Для частично совместимых (8/10 аллельных групп) доноров в модели МР-12500 AUC составила 0,964 ($p < 0,0001$) (Рисунок 3.55 А), а в МР-15000 – 0,964 ($p < 0,0001$) (Рисунок 3.55 Б). В качестве порогового значения был выбран 90 % квантиль (1,47 и 1,80 для МР-12500 и МР-15000 соответственно) среднего числа подобранных в МР частично совместимых (8/10 аллельных групп) доноров для пациентов группы N_2 . При использовании выбранного порогового значения для МР-12500 показатель чувствительности составил 92,7 %, а специфичности

– 90,3 %. Для МР-15000 показатели чувствительности и специфичности составили 92,3 % и 90,3 % соответственно. При пороге среднего числа подбираемых доноров 1,47 в МР-12500 для 7,3 % пациентов не удалось подобрать частично совместимого донора, при этом частично совместимые доноры для данных пациентов в РГ были найдены. Для МР-15000 это число составило 7,7 %. С учетом выбранных пороговых значений частично совместимые доноры были подобраны для 441 пациента и 438 пациентов из 530 пациентов в МР-12500 и МР-15000 соответственно.

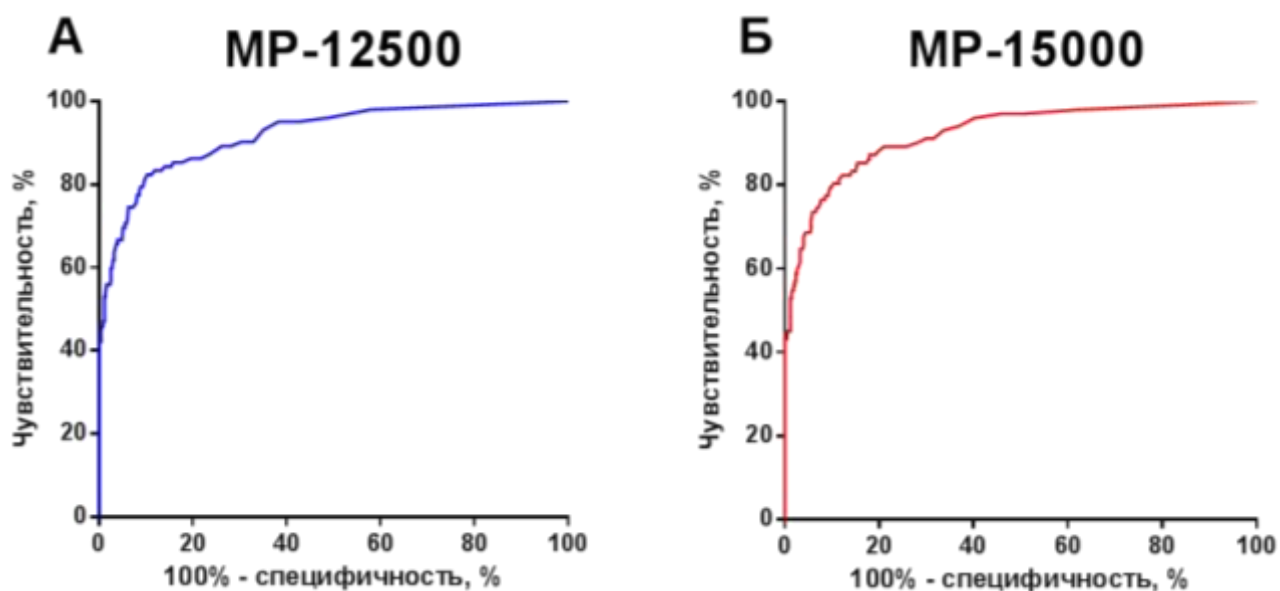


Рисунок 3.55 – ROC-кривые, демонстрирующие эффективность моделей регистров МР-12500 (А) и МР-15000 (Б) для поиска частично совместимых (8/10 аллельных групп) доноров в регистре РГ

И в случае полного совпадения по 10 аллельным группам при подборе доноров, и в случае частичных (9/10 и 8/10) совпадений аллельных групп доноров и пациентов, модель, основанная на формировании случайных гаплотипов из набора имеющихся с учетом частот встречаемости, показывает хорошие результаты сходимости результатов подбора донора с реальными данными. ROC-анализ, выполненных для соотнесения реальных данных по подбору пар

донор-пациент в РГ и данных по подборам в МР-12500 и МР-15000, во всех случаях показывал высокие показатели AUC ($> 0,92$, $p < 0,0001$).

3.5.3 Сравнение подбора доноров в МР с BMDS для пациентов с известным набором аллельных групп гена HLA

На следующем этапе этого раздела исследования для сравнения результатов подбора полностью или частично совместимого донора в модели регистра, созданной на основании результатов типирования доноров РГ, проводили анализ сопоставимости результатов подбора доноров для пациентов в модельных регистрах доноров КМ и ГСК (далее – МР) с численностью от 10 до 10^6 доноров и в BMDS (для 152 пациентов нашлись полностью совместимые доноры, для 309 – частично совместимые). Для этого определяли минимальную численность модели регистра, результаты подбора доноров при использовании которой соответствовали результатам подбора доноров в BMDS.

РГ в настоящий момент включает небольшое число доноров ($n = 13\,327$), которым HLA-типирование выполнено по 5 локусам гена HLA (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DQB1, HLA-DRB1). При поиске неродственных доноров для пациентов используется база данных BMDS, в которой поиск осуществляется среди более чем 115 тысяч потенциальных доноров костного мозга, которым было выполнено HLA-типирование. Соотнесение результатов, полученных с помощью подбора доноров в базе BMDS и с помощью МР позволит оценить то, как масштабируются результаты применения модели и правомерность оценки подбора доноров для МР больших размеров, а также выяснят ли они реальные результаты подбора доноров в BMDS – совокупности нескольких донорских регистров, включающих в себя данные об HLA-типировании доноров, привлеченных на всей территории Российской Федерации.

Успешный поиск доноров в BMDS (нашли хотя бы одного частично совместимого или полностью совместимого донора) был осуществлен для 309 пациентов. А для 152 пациентов при предварительном поиске доноров

в BMDS удалось найти хотя бы одного полностью совместимого донора. При этом число полностью совместимых доноров существенно варьировало от 1 до 147. Была применена модель линейной регрессии для оценки корреляции между количеством подобранных при предварительном поиске доноров в базе BMDS и средним количеством полностью совместимых доноров по 100 МР разных размеров (от 10 до 1 000 000 доноров) для этих 152 пациентов (Приложение Д, Таблица 1). Результаты подбора доноров в BMDS слабо коррелировали с подборами в МР-10, МР-20, и МР-50 ($R^2 < 0,46$, $p < 0,0001$).

Для МР больших размеров R^2 достигал 0,9, то есть связь результатов подбора в BMDS с использованием МР была сильной ($p < 0,0001$). Тангенс угла наклона регрессионной прямой указывает на то, как соотносятся реальные и модельные данные. Если он равен 1, то данные соотносятся наилучшим образом. Оценить то, при каком количестве доноров в МР тангенс будет равен 1, можно с помощью зависимости тангенса угла наклона от размера МР.

Основываясь на данных, приведенных в Приложении Д, Таблице 1, расчетное число доноров в МР, при котором результаты подбора доноров сопоставимы с BMDS, составило 103 352 доноров.

Имеющиеся данные позволяют оценить прогностическое качество модели для подбора доноров, используя ROC анализ.

В качестве результата оценивался факт нахождения полностью совместимого донора в BMDS. Для 152 пациентов при предварительном поиске доноры нашлись, а для 157 – нет. Оценку результатов поиска донора выполняли для МР-100000 и МР-125000, в которых результаты предварительного подбора донора были наиболее близки к BMDS. И в случае МР-100000, и в случае МР-125000 AUC составила 0,89 ($p < 0,0001$), что указывает на возможность применения предлагаемой модели МР, составленной на основании данных об HLA-типировании доноров РГ, для прогнозирования численности Федерального регистра доноров КМ и ГСК, необходимой для эффективного поиска доноров для пациентов.

Тангенс угла наклона регрессионной прямой зависимости результатов поиска в МР-100000 от результатов поиска доноров в BMDS составлял 0,96 ($R^2 = 0,89$, $p < 0,0001$, Рисунок 3.56 А). То, что в МР-100000 на 16 % меньше доноров, чем в BMDS (116 тыс.) может быть связано с тем, что в базе BMDS HLA-типирование выполнено по меньшему числу локусов для некоторого числа доноров, при подборе в таких случаях, как положительный результат учитывали совпадение по HLA генам, информация о которых содержалась в BMDS.

По результатам предварительного поиска доноров, найти одного или более частично совместимого (по 9 из 10 локусов гена HLA) донора в BMDS удалось для 309 пациентов. Число предварительно подобранных доноров в BMDS варьировало от 1 до 432 (медиана распределения составляла 17 доноров). Далее была выполнен сравнительный анализ числа предварительно подобранных частично совместимых доноров в BMDS с результатами подбора частично совместимых доноров в МР разных размеров (от 10 до 10^6). Независимо от размера МР число частично совместимых доноров для 309 пациентов в МР достоверно ($p < 0,0001$) коррелировало с числом доноров в BMDS, при этом коэффициент корреляции R^2 уже для МР-200 достигал 0,86, и при МР больших размеров составлял 0,84–0,87 (Приложение Д, Таблица 1). Также, как и в случае полного совпадения гаплотипов, для МР было рассчитано число доноров, необходимое для достижения значения 1 для тангенса угла наклона регрессионной прямой. Такое число доноров в МР составило 130 659. График зависимости среднего по 100 МР-125000 (ближайшего к расчетному) представлен на рисунке 3.56 Б. Тангенс угла наклона регрессионной прямой при этом составлял 0,957 ($R^2 = 0,87$, $p < 0,0001$). Результаты использования предложенной модели регистров хорошо соотносятся с имеющимися результатами поиска доноров в BMDS, что позволяет применять ее для моделирования регистров больших размеров и прогнозирования необходимой численности Федерального регистра доноров КМ и ГСК.

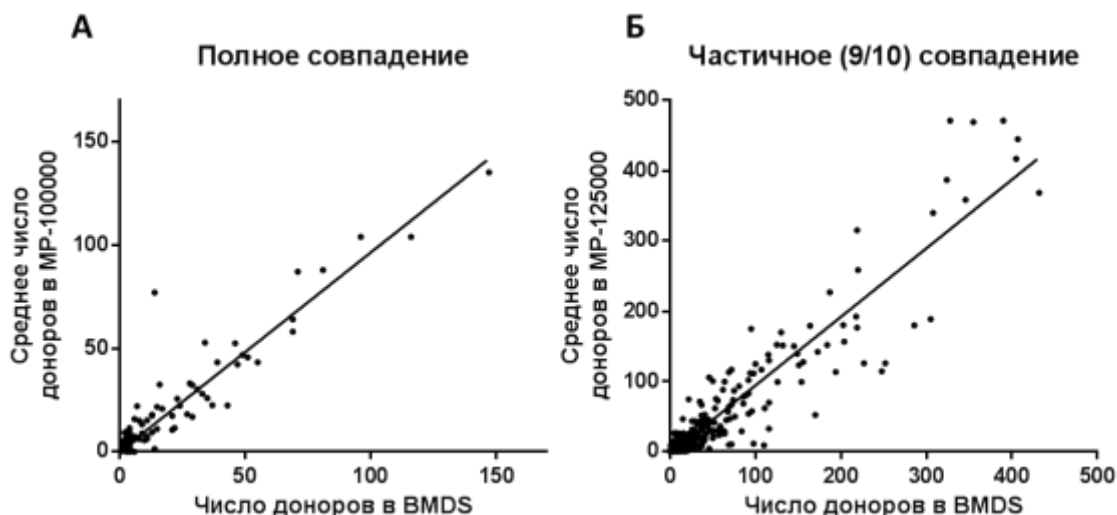


Рисунок 3.56 – Зависимость среднего по 100 MR числа подобранных доноров от количества доноров при поиске в BMDS. А – полное совпадение с MR-100000, Б – частичное совпадение (9 из 10 аллельных групп) с MR-125000

Если в случае подбора полностью совместимого донора для получения аналогичных с BMDS результатов потребовалось меньшее число доноров в MR, то в случае подбора частично совместимого донора, наоборот, для соответствия результатов BMDS MR должен включать большее (на 12 %) число доноров.

Таким образом, на этом этапе исследования показаны механизмы формирования MR, а также было показано, что предлагаемая модель дает сопоставимые как с результатами подбора доноров из выборки, на основании которой рассчитывались гаплотипы (PG), так и с результатами подбора доноров, осуществляемыми в базе данных BMDS, в которую включены результаты HLA-типирования потенциальных доноров костного мозга, привлеченных в различных субъектах Российской Федерации.

Для получения правдоподобных результатов прогнозирования эффектов увеличения объема регистра недостаточно простой экстраполяции оценок частот, нужны эксперименты с «генерацией» случайных реализаций модельных регистров. Только таким образом удастся моделировать редкие сочетания гаплотипов.

3.6 Применение модельных регистров для оценки эффективности подбора доноров для пациентов с известным набором аллельных групп гена HLA

Показав, что модель позволяет получать результаты схожие с реальными, можно применять ее для анализа эффективности подбора доноров в МР разных размеров. Формировать МР можно из любого списка частот встречаемости гаплотипов.

Это позволяет формировать различные МР, используя опубликованные в открытом доступе данные. Крайне важным является продемонстрировать то, что от состава гаплотипов в популяции и частоты их встречаемости результаты поиска доноров существенно отличаются.

3.6.1 Сравнение эффективности подбора доноров в различных модельных регистрах с результатами поиска в BMDS

Для того, чтобы продемонстрировать влияние частот встречаемости гаплотипов и их разнообразия на этом этапе исследования мы проводили сравнение результатов подбора доноров в МР, сформированных по тому же принципу, на основе частот встречаемости гаплотипов:

- 1) все доноры РГ, у которых определены 3 739 гаплотипов (далее МР-РГ);
- 2) 4 927 доноров РГ, являющихся донорами крови, у которых выявлены 2 323 гаплотипа (далее МР-ДК);
- 3) 5 388 доноров из регистра РГ, зарегистрированные в НМИЦ гематологии, у которых выявлены 2435 гаплотипов (далее МР-НМИЦ);
- 4) 23 595 доноров из Польши (далее МР-Польша), HLA-типирование которым было выполнено в высоком разрешении, при этом было выявлено 8 736 гаплотипов, но при сокращении до аллельных групп число гаплотипов сократилось до 6 082, частоты гаплотипов варьировали от 6 % до 0,0001 % [126].

Группа доноров из Польши была выбрана для сравнения в качестве примера, позволяющего сравнить результаты подбора доноров КМ и ГСК в национальном регистре и регистрах других стран, в данном случае близкого с Европейской территорией Российской Федерации по этническому составу населения Польши.

Результаты поиска доноров сопоставлялись с результатами предварительного подбора доноров, выполненного в базе BMDS, где для группы из 530 пациентов, кандидатов на выполнение трансплантации, 309 пациентам предварительно подобраны частично совместимые доноры, а 152 пациентам предварительно подобраны полностью совместимые доноры.

Результаты по определению связи численности МР и достижения результатов поиска, сопоставимых с результатами подбора полностью совместимых доноров в BMDS приведены в Приложении Е, Таблице 1. Все корреляции были достоверными ($p < 0,0001$), поэтому в таблице приведены только тангенсы угла наклона регрессионных прямых и корреляционные коэффициенты. Результаты подбора полностью совместимых доноров в МР-ДК и МР-НМИЦ были сопоставимы с данными по всей совокупности регистра КМ и ГСК (МР-РГ). Соответствие числа подбираемых доноров в BMDS и в МР (равенство единице тангенса угла наклона регрессионной прямой) достигается при следующем количестве доноров: в МР-РГ (3 739 гаплотипов) – 103 352, МР-ДК (2 323 гаплотипа) – 109 116, МР-НМИЦ (2 435 гаплотипов) – 107 958. Из представленных данных следует, что при увеличении разнообразия гаплотипов вероятность подбора полностью совместимого донора увеличивается.

Анализ результатов подбора доноров в МР-Польша позволяет заключить, что соответствие с результатами подбора полностью совместимых доноров в BMDS достигается при размере МР-Польша численностью 78 058 доноров, что существенно меньше, чем было необходимо для достижения аналогичных результатов при подборе полностью совместимых доноров в МР-РГ, МР-ДК и МР-НМИЦ. Такое расхождение может быть объяснено тем, что некоторые из часто встречающихся у жителей России гаплотипов в регистре доноров из Польши встречаются чаще: например, А*01-В*08-С*07-DRB1*03-DQB1*02

в Польше встречается у 5,9 % доноров, а в регистре НМИЦ гематологии – у 4,0 %, а гаплотип А*02-В*13-С*06-DRВ1*07-DQB1*02 – с частотами 1,8 % и 1,7 % соответственно. Из-за этого для пациентов с более часто встречающимися аллельными группами в регистре из Польши доноры будут подбираться значительно чаще. Именно такие пациенты вносят существенный вклад в наклон регрессионной прямой.

Кроме того, корреляционные коэффициенты R^2 зависимости числа подобранных доноров в МР-Польши от числа доноров в BMDS были ниже (максимум 0,8), чем в случае МР-РГ (до 0,9), МР-ДК (до 0,88) и МР-НМИЦ (до 0,88).

Для оценки моделей МР-ДК, МР-НМИЦ и МР-Польши был проведен ROC анализ. При этом в каждом из этих МР было выбрано такое число доноров, при котором тангенс угла наклона прямой линейной регрессии зависимости числа подбираемых полностью совместимых доноров в среднем по 100 МР от числа подобранных в BMDS доноров был наиболее близок к 1 – МР-ДК-100000, МР-НМИЦ-100000 и МР-Польша-80000. Исходами при ROC анализе были нахождение хотя бы одного донора в BMDS или их отсутствие. AUC в случае МР-ДК-100000 составила 0,87, а в МР-НМИЦ-100000 и МР-Польша-80000 – 0,89 ($p < 0,0001$). Во всех трех случаях AUC была ниже, чем в случае МР-РГ-100000 и МР-РГ-125000, что указывает на то, что данные, получаемые с помощью МР, основанного на гаплотипах всех доноров регистра КМ и ГСК НМИЦ гематологии, наилучшим образом соответствуют результатам подбора полностью совместимых доноров в BMDS.

Далее был выполнен сравнительный анализ результатов подбора частично совместимых доноров (по 9 из 10 локусов гена HLA) для 309 пациентов в BMDS со средним по 100 МР числом частично совместимых доноров в МР-НМИЦ, МР-ДК и МР-Польша. Данные тангенса угла наклона регрессионной прямой и корреляционных коэффициентов приведены в Приложении Е, Таблице 2. Если в случае МР-РГ совпадение (тангенс угла наклона регрессионной прямой равен 1) модельных данных с результатами подбора донора в BMDS происходило на этапе включения в МР-РГ 130 659 доноров, то в МР-ДК это число составляло 138 355,

в МР-НМИЦ – 140 443, в МР-Польша – 108 144. Причины у такого значительного расхождения аналогичные – часто встречающиеся в РФ гаплотипы у доноров из Польши встречаются чаще, что и приводит к подобным результатам. При сравнении результатов подбора частично совместимых доноров в МР-РГ и МР-Польша видно, что корреляционные коэффициенты в МР-Польши меньше, что указывает на то, что подбор доноров в МР-РГ лучше отражает реальные данные. Также существенный вклад вносит и разнообразие выявляемых гаплотипов – в МР-НМИЦ и МР-ДК число доноров для обеспечения сравнимой эффективности подбора (аналогичной МР-РГ), должно быть на 6–7 % больше.

Исходя из полученных результатов видно, что на вероятность подбора доноров влияют разнообразие встречающихся гаплотипов, что видно при сравнении гаплотипов всей совокупности доноров регистра КМ и ГСК и отдельных выборок доноров из него, что указывает на вероятное значение того, на какой территории осуществлялось привлечение доноров в регистр.

3.6.2 Эффективность подбора доноров в модельных регистрах различной численности

Следующим этапом исследования была оценка того, как МР могут удовлетворить потребность в полностью и частично совместимых донорах для пациентов, которым рассматривался вопрос о выполнении трансплантации в НМИЦ гематологии ($n = 530$). На данном этапе результаты поиска в BMDS становятся неважны, так как было показано, что мы получаем соизмеримые результаты.

Оценивались следующие параметры: теоретическая оценка вероятности найти донора для пациентов, при включении в регистр определенного числа доноров (методика обсуждалась ранее – «вероятностный подход» в Разделе 3.5.1); средняя вероятность найти по крайней мере одного донора для каждого из 530 пациентов в каждом из ста МР. Например, если для пациента в МР-10000 в 30 случаях из 100 нашелся по крайней мере один донор, а в 70 – нет, то для

этого пациента искомая вероятность составляла 30 %, после чего аналогичный расчет проводился для остальных пациентов, и после этого рассчитывалась среднее значение этого параметра по всей выборке пациентов. Вероятностный подход в данном случае используется для того, чтобы проиллюстрировать возможность точно найти донора. Так как гаплотипы доноров и пациентов отличаются не всегда есть возможность найти такое сочетание гаплотипов доноров, удовлетворяющее условию полной или частичной совместимости с пациентом.

3.6.2.1 Сравнения подбора доноров для пациентов в модельных регистрах, сформированных из гаплотипов доноров регистра НМИЦ гематологии, доноров крови, только доноров, зарегистрированных в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, и доноров Польши

Результаты оценки теоретической возможности (при «вероятностном подходе») подбора полностью (по 5 аллельным группам генов HLA) совместимых доноров в МР-РГ, МР-ДК, МР-НМИЦ, МР-Польша разных размеров (от 10 до 10^7 доноров) оценивались для 530 пациентов, включенных в исследование (Рисунок 3.57 А).

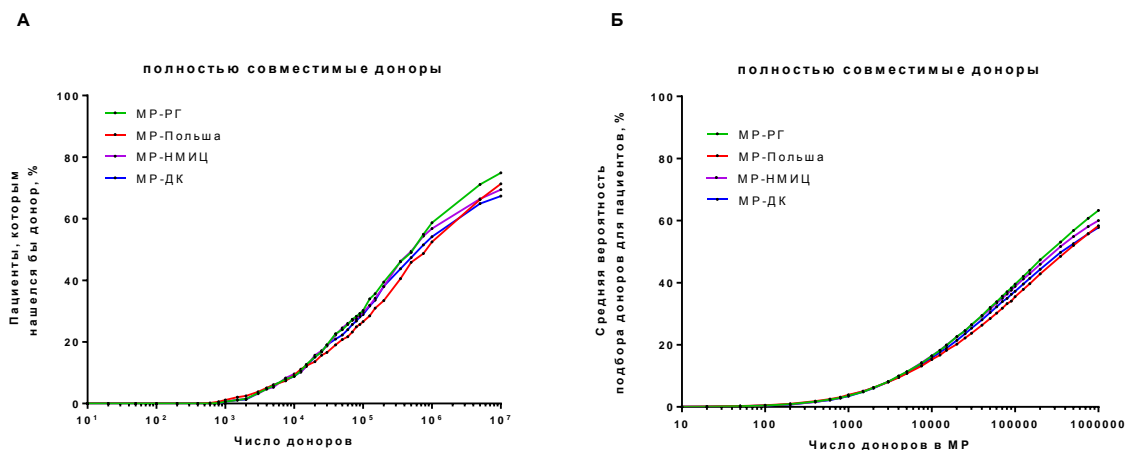


Рисунок 3.57 – Число пациентов, которым удалось бы подобрать хотя бы одного полностью совместимого донора в MR-РГ, MR-ДК, MR-НМИЦ, MR-Польша различных размеров для 530 пациентов («вероятностный подход») (А), средняя вероятность подбора хотя бы одного полностью совместимого донора в различных MR для всей совокупности пациентов (Б)

При этом «вероятностном подходе» к оценке совместимости доноров и пациентов если в регистре 10^6 доноров, то в MR-РГ нашелся бы донор для 58,7 % пациентов, в MR-Польши – 52,4 %, MR-НМИЦ – 56,8 % и MR-ДК – 54,2 %. Недостаток у такого подхода следующий: если есть несколько сочетаний гаплотипов, при которых достигается совместимость, то учитывается только сочетание с большей вероятностью, так как если произведение его вероятности и числа доноров в регистре не достигло 1, то и для более редко встречающихся сочетаний вероятность будет меньше 1. Поэтому более оправданным подходом является формирование сочетаний гаплотипов на основе случайных выборок с учетом частот встречаемости.

Число пациентов, которым не удалось найти ни одного полностью совместимого донора при поиске во всех 100 реализациях MR-1000000 составляло: 74 для MR-РГ (14 %), 96 для MR-Польша (18,1 %), 136 для MR-НМИЦ (25,7 %) и 143 для MR-ДК (27 %). Пересечения множеств таких доноров

представлены на рисунке 3.58. 68 пациентам не нашлись доноры ни в одном из рассматриваемых МР. Но если для формирования МР использовать отдельные выборки из РГ (МР-РГ, МР-НМИЦ и МР-ДК), то возникают непересекающиеся множества пациентов, которым не удастся найти доноров: 29 и 36 различным пациентам не удалось найти ни одного донора в МР-НМИЦ и МР-ДК соответственно.

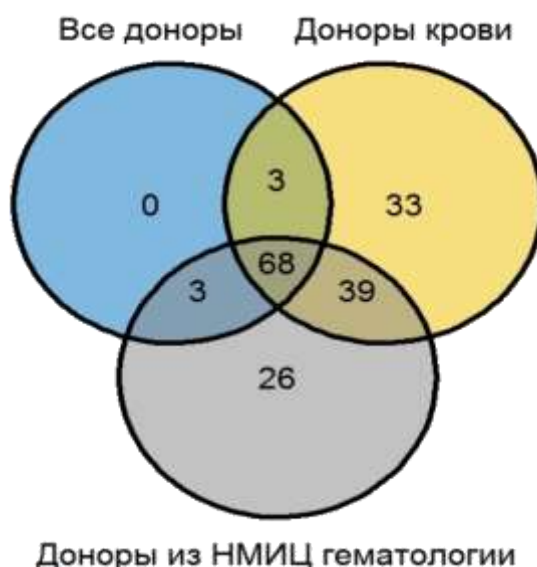


Рисунок 3.58 – Пересечение множеств пациентов, для которых не было найдено ни одного донора в МР-РГ, МР-НМИЦ и МР-ДК

Это указывает на то, что на эффективность подбора существенно влияет разнообразие встречающихся гаплотипов.

На рисунке 3.59 представлены данные по определению средней по всем пациентам вероятности найти полностью совместимого донора в МР-РГ, МР-ДК, МР-НМИЦ и МР-Польша. В МР-1000000, максимальная вероятность была у МР-РГ-1000000 – $(63,6 \pm 1,8) \%$ (медиана – 90 %), в остальных же случаях показатели были достоверно меньше ($p < 0,05$) – $(58,3 \pm 1,9) \%$, $(60 \pm 1,9) \%$ и $(57,8 \pm 2,0) \%$ – для МР-Польша, МР-ДК и МР-НМИЦ включавших 1 000 000 доноров соответственно).

Число пациентов, для которых в каждом из 100 МР-1000000, был найден хотя бы один донор составляло: 221, 217, 202 и 212 для МР-РГ, МР-НМИЦ, МР-Польша и МР-ДК соответственно. На рисунке 3.59 представлен график, отражающий число пациентов, для которых в разных МР точно найдется хотя бы один донор. На основании аппроксимации этих данных получено, что теоретически достижимое число таких пациентов составляет 270 МР-РГ, и 250 для МР-Польша.

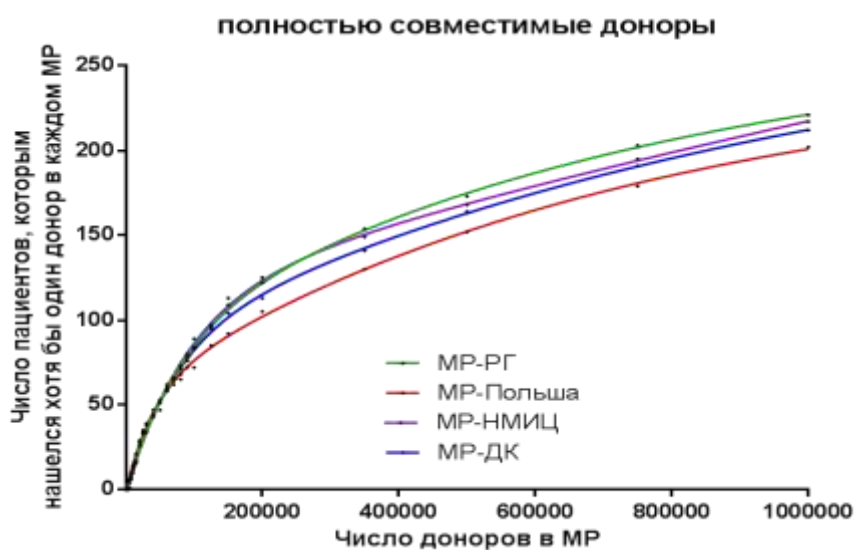


Рисунок 3.59 – Число пациентов, которым нашелся хотя бы один полностью совместимый донор в каждом из 100 МР-РГ, МР-НМИЦ, МР-ДК и МР-Польша

Такие результаты указывают на то, что для пациентов, проживающих на территории РФ, поиск доноров в МР, наполненном гаплотипами потенциальных доноров из Польши, будет менее эффективным как из-за меньшей теоретической возможности найти донора, так и из-за меньшей скорости увеличения вероятности найти хотя бы одного донора. Но даже при достаточно большом количестве доноров в МР только половине пациентов удастся подобрать полностью совместимых доноров.

Следующим этапом работы была оценка вероятностей подбора в МР частично совместимых (совпадение по 9 из 10 аллельным группам локусов генов

HLA) доноров для выборки из 530 пациентов. Оценку выполняли для 4 МР: МР-РГ, МР-НМИЦ, МР-ДК и МР-Польша.

Оценка, основанная на вероятности встретить определенное сочетание гаплотипов, приведена на рисунке 3.60 А. Найти подходящее сочетание гаплотипов, при котором донор и пациент были частично совместимы (9/10 аллельных групп), можно было для 99,3 % пациентов, используя гаплотипы РГ, 99,1 % пациентов с гаплотипами доноров Польши, 98,7 % – доноров крови РГ и 98,7 % используя гаплотипы доноров КМ, зарегистрированных в НМИЦ гематологии. Число пациентов, которым нашли хотя бы одного донора при 1 000 000 доноров составляло 87–88 % для выборок доноров из РГ, а для гаплотипов доноров Польши – 82 %. Если рассматривать включение 10^7 доноров при «вероятностном» подходе, то показатели практически сравнялись и составляли 96–97 %. Это указывает на то, что «подходящие» сочетания гаплотипов состояются из более редко встречающихся гаплотипов у доноров Польши.

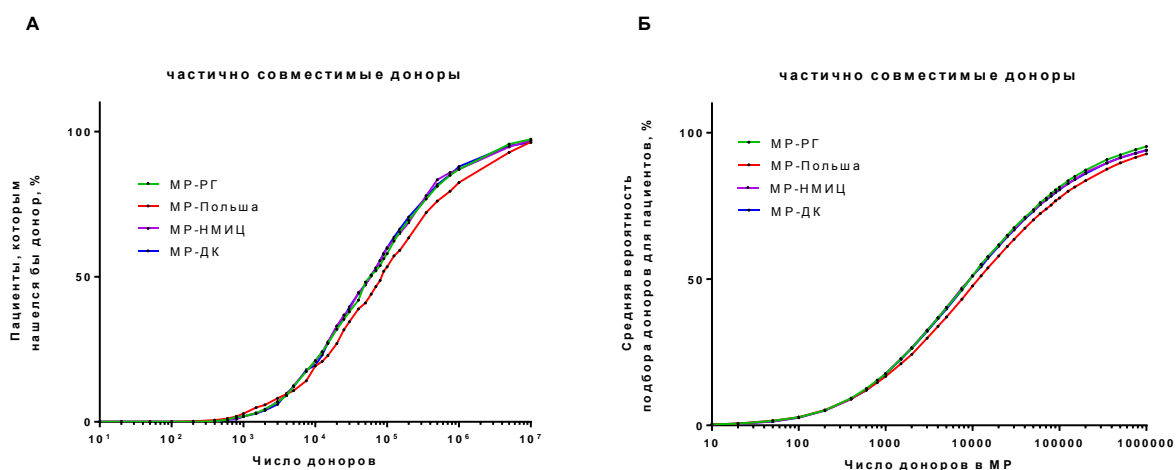


Рисунок 3.60 – Вероятность подобрать хотя бы одного частично совместимого донора в МР-РГ, МР-ДК, МР-НМИЦ, МР-Польша различных размеров для 530 пациентов («вероятностный» подход) (А), средняя вероятность подбора хотя бы одного частично совместимого донора в различных МР для всей совокупности пациентов (Б)

Ниже приведены аллельные группы пациентов (n = 12 из 530), которым в принципе не удалось подобрать частично совместимых доноров из сочетаний гаплотипов различных доноров, независимо от вероятности (Таблица 3.42).

Таблица 3.42 – пациенты, которым не удалось подобрать ни одного частично совместимого донора из сочетаний гаплотипов, определенных в разных выборках доноров (× – не удалось, ✓ – удалось)

Аллельные группы	MP-РГ	MP-Польша	MP-ДК	MP-НМИЦ
A*32-A*69-B*08-B*51-C*07-C*14- DRB1*03-DRB1*15-DQB1*02-DQB1*05	✓	✓	×	×
A*03-A*26-B*35-B*55-C*12-C*12- DRB1*04-DRB1*11-DQB1*03-DQB1*03	✓	✓	×	✓
A*11-A*30-B*35-B*56-C*03-C*04- DRB1*11-DRB1*14-DQB1*03-DQB1*05	✓	✓	×	✓
A*02-A*02-B*40-B*56-C*01-C*02- DRB1*03-DRB1*07-DQB1*02-DQB1*02	×	✓	×	✓
A*11-A*32-B*15-B*41-C*12-C*17- DRB1*11-DRB1*15-DQB1*03-DQB1*06	✓	×	✓	✓
A*01-A*01-B*39-B*51-C*06-C*16- DRB1*04-DRB1*07-DQB1*03-DQB1*03	✓	×	×	✓
A*23-A*30-B*13-B*44-C*04-C*06- DRB1*12-DRB1*13-DQB1*03-DQB1*03	✓	✓	✓	×
A*11-A*24-B*07-B*15-C*08-C*15- DRB1*12-DRB1*15-DQB1*03-DQB1*06	×	×	×	×
A*11-A*11-B*07-B*51-C*03-C*04- DRB1*07-DRB1*15-DQB1*04-DQB1*04	×	×	×	×
A*11-A*29-B*27-B*35-C*02-C*06- DRB1*04-DRB1*13-DQB1*03-DQB1*03	×	✓	×	×
A*01-A*29-B*51-B*58-C*07-C*15- DRB1*07-DRB1*13-DQB1*02-DQB1*14	×	×	×	×
A*02-A*66-B*18-B*51-C*07-C*17- DRB1*08-DRB1*13-DQB1*04-DQB1*06	×	×	✓	✓

Поиск доноров в BMDS не выполняли для 8 из этих 12 пациентов, 2 пациентам при поиске в BMDS доноров нашли, для других 2 пациентов нашли 1 и 3 частично совместимых донора. Этим пациентам ($n = 12$) были выполнены 6 трансплантаций: 2 от родственных совместимых доноров, 2 от гаплоидентичных доноров, 2 от неродственных доноров из зарубежных регистров.

Средняя по всем пациентам вероятность подбора хотя бы одного частично совместимого донора в различных МР представлена на рисунке 3.60 Б. Она была существенно выше, чем при подборе полностью совместимых доноров, и в МР-РГ-1000000 она составляла $(95,3 \pm 0,7) \%$ (медиана – 100 %), что не отличалось от МР-ДК, МР-НМИЦ и МР-Польша, включавших 10^6 доноров. Это объясняется тем, что получаемые значения распределены не нормально, а медиана в каждом случае равна 100 % (средние значения составляли $(92,8 \pm 0,9) \%$, $(94,0 \pm 0,8) \%$ и $(94,1 \pm 0,8) \%$ для МР-Польша, МР-НМИЦ и МР-ДК). При оценке средней вероятности подбора доноров с использованием МР меньших размеров, показатели МР-Польша были достоверно ниже, чем МР, основанных на выборках из РГ: например, в МР-Польша-50000 вероятность подобрать частично совместимого донора была $(70,2 \pm 1,6) \%$ (медиана – 93 %), а МР-РГ-50000 – $(73,7 \pm 1,5) \%$ (медиана – 96 %, $p < 0,001$).

Число пациентов, которым в каждом из 100 МР, удавалось найти хотя бы одного донора, представлено на рисунке 3.61. Максимальное число пациентов, которым в 100% случае нашелся бы донор, было в случае подбора в МР-РГ-1000000 и составляло 451 (85,1 % пациентов). В случае же МР-Польша-1000000, это число было на 6,6 % ниже и составляло 421 (79,4 % пациентов). При снижении числа доноров в МР до 500 тысяч, число пациентов, которым удалось бы найти донора, сокращалось на 7–9 %, и в случае использования всех гаплотипов РГ удалось бы найти доноров для 78 % пациентов. Если же МР включали 125 000 доноров, то это число было еще на 29–32 % меньше. Основываясь на этих теоретических расчетах, можно

предположить, что увеличение числа доноров в реальном регистре по крайней мере до 500 тысяч человек позволило бы подобрать неродственного частично совместимого донора еще по крайней мере для 30 % пациентов.

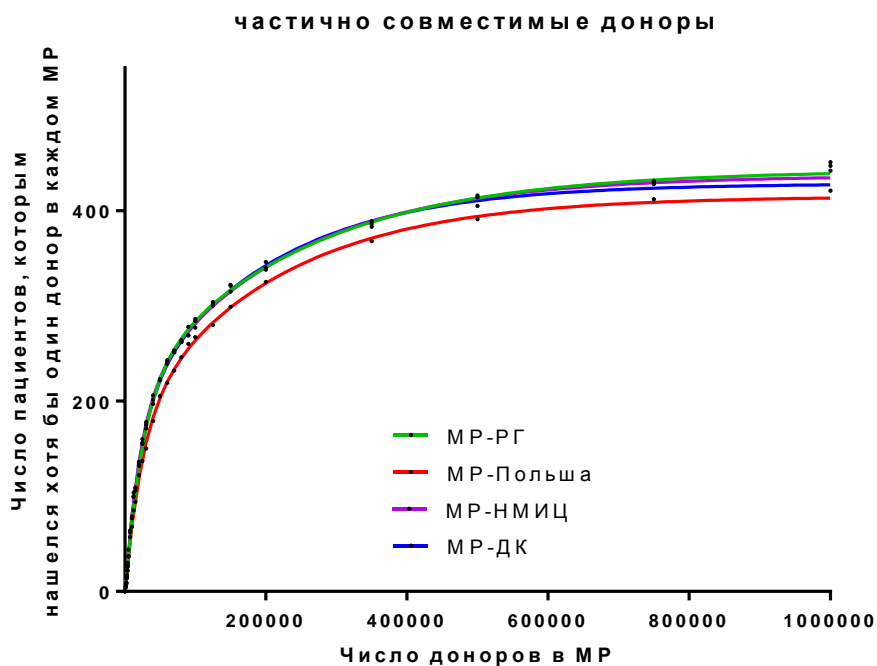


Рисунок 3.61 – Число пациентов, которым нашелся хотя бы один частично совместимый донор в каждом из ста МР различной численности

Полученные данные расходятся с реальными данными по поиску в базе BMDS по нескольким причинам: во-первых, не всегда типирование доноров, внесенных в эту базу данных, выполнено по пяти локусам гена HLA, это приводит к увеличению числа и частично, и полностью совместимых доноров при предварительном поиске. Но зачастую многие доноры перестают быть совместимыми после дотипирования. Во-вторых, к донорам в BMDS можно относиться как к одной из возможных выборок, то есть полученные в ней данные, в случае если подобрано 1–2 донора, можно расценивать как «случайный» результат подбора, также существенную роль играет разнообразие гаплотипов доноров, включенных в BMDS, ассоциированное с гетерогенностью этнического

состава населения Российской Федерации. Пациентам ($n = 35$), которым при предварительном поиске нашли 1–2 полностью совместимых доноров в BMDS, трансплантации от этих доноров выполнили лишь в 4 случаях. Среди 16 пациентов, которым при предварительном поиске нашли 1–2 частично совместимых доноров, трансплантация от них выполнена не была. Полученные данные указывают на то, что для выполнения трансплантации от неродственного донора в регистре должно найтись более одного частично или полностью совместимого донора, что дополнительно подтверждает сделанные ранее выводы.

3.6.2.2 Сравнения подбора доноров для пациентов в модельных регистрах, сформированных из гаплотипов доноров регистра ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, доноров Польши, Китая, Японии и Испании

Доноры из Польши были рассмотрены в первую очередь из-за значительной схожести гаплотипов с жителями Российской Федерации. Но для того, чтобы показать, что не только разнообразие гаплотипов имеет значение в подборе доноров, но и этническая принадлежность доноров, аналогичные подборы доноров для 530 пациентов, кандидатов на выполнение трансплантации в Федеральном центре НМИЦ гематологии, были осуществлены с использованием МР, основанных на гаплотипах доноров:

- 1) из Китая – МР-Китай (выборка из 5 266 доноров, с 1 648 гаплотипами по 5 локусам гена HLA [105];
- 2) из Японии – МР-Япония (выборка из 3 078 индивидов, с 788 гаплотипами по 5 локусам гена HLA [113];
- 3) из Испании – МР-Испания (выборка из 4 335 доноров КМ, с 1 352 гаплотипами по 5 локусам гена HLA [133].

Наиболее часто встречающимся гаплотипом у жителей Гонконга был HLA-A*02-B*46-C*01-DRB1*09-DQB1*03, выявляемый у 5,2 % доноров, в Японии – HLA-A*24-B*52-C*12-DRB1*15-DQB1*06, выявленный у 9,4 %

индивидов, в Испании – HLA-A*29-B*44-C*16-DRB1*07-DQB1*02, обнаруженный у 3,4 % доноров.

Оценку проводили для описанных ранее параметров – вероятности найти хотя бы одного полностью или частично совместимого донора («вероятностный подход» основанный на вероятности нахождения сочетания гаплотипов при определенном числе доноров) и средней вероятности подбора доноров для пациентов по каждому из 100 МР каждого размера – подход, основанный на случайных выборках гаплотипов с учетом частот их встречаемости.

Анализ результатов подбора полностью совместимых доноров приведен на рисунке 3.62 в МР-Китай, МР-Испания и МР-Япония. На нем дополнительно представлены для сравнения данные по подбору доноров в МР-РГ и МР-Польша.

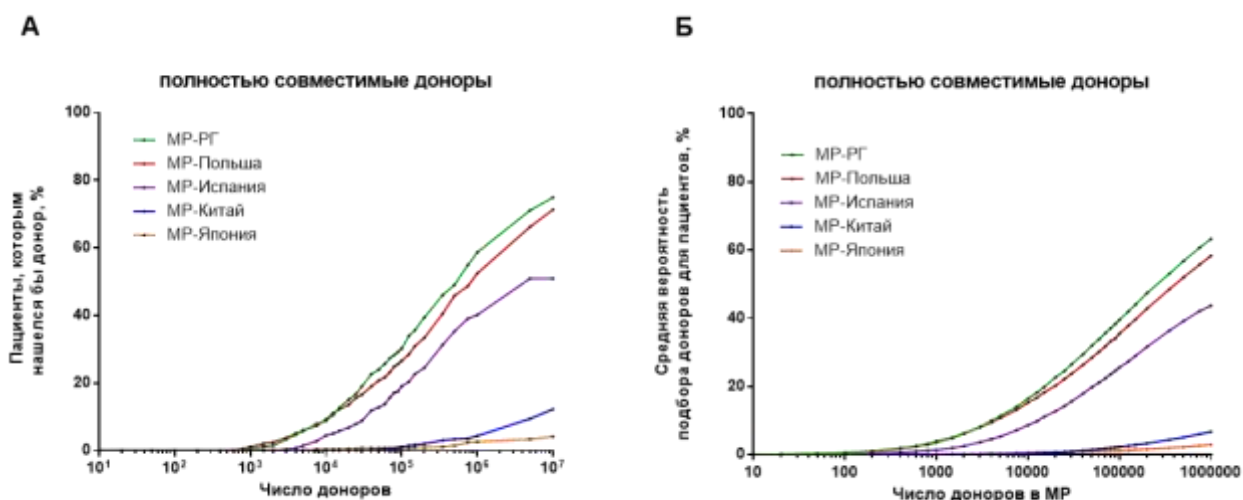


Рисунок 3.62 – Вероятность подобрать хотя бы одного полностью совместимого донора в МР-РГ, МР-Польша, МР-Испания, МР-Япония, МР-Китай различных размеров для 530 пациентов («вероятностный подход») (А), средняя вероятность подбора хотя бы одного полностью совместимого донора в различных МР для 530 пациентов (Б)

Сочетание гаплотипов, при котором пациенты и доноры были бы полностью совместимы, в случае гаплотипов из Японии нашлись для 4,2 % пациентов, в Китае для 19,8 %, а в Испании для 50,9 %. При 1 000 000 доноров в МР-Испания хотя бы один донор нашелся бы для 40,2 % пациентов, МР-Китай – для 4,3 % и МР-Япония для 2,6 %, а при 10 000 000 доноров – для 50,9 %, 12,3 % и 4,2 % соответственно (Рисунок 3.62 А).

Далее рассматривалось в составе каких донорских регистров сочетания гаплотипов совпадают с аллельными группами пациентов, которым не удалось найти доноров с помощью сочетаний гаплотипов из РГ. Всего таких пациентов было 70. Для 26 из них нашлись совместимые сочетания гаплотипов доноров из Польши, и трем из 26 пациентов также удалось подобрать совместимых доноров из Испании. Ни для одного из этих 70 пациентов не нашлось совместимых сочетаний гаплотипов среди доноров Китая и Японии. Данные по аллельным группам этих пациентов приведены в Приложении Е, Таблице 3.

14 из этих 26 пациентов выполнили алло-ТКМ: 1 от донора из мировых регистров, 7 от гапло-идентичных доноров, 6 от родственных совместимых доноров. Поиск доноров в BMDS был осуществлен для 13 из них. Полностью совместимые доноры нашлись для 4 (от 1 до 6), а частично совместимые – для 11 (от 1 до 65).

Средняя вероятность подбора полностью совместимого донора для пациентов с использованием МР-Испания-1000000 составляла $(43,7 \pm 2,0) \%$ (медиана – 19,5 %), МР-Китай-1000000 – $(6,7 \pm 0,9) \%$ (медиана – 0 %) и МР-Япония-1000000 – $(2,9 \pm 0,7) \%$ (медиана – 0 %). Не было выявлено достоверных отличий между средней вероятностью подбора доноров с использованием гаплотипов доноров из Гонконга и жителей Японии, результаты подбора доноров из остальных регистров достоверно ($p < 0,001$) отличались друг от друга (Рисунок 3.62 Б).

Далее рассмотрена вероятность найти частично совместимых доноров, исходя из разнообразия гаплотипов индивидов из других стран. При «вероятностном подходе» количество пациентов, которым нашлось сочетание гаплотипов доноров из Испании, обеспечивающих частичную совместимость, достигало 90 %. В случае подбора доноров из Японии - это число составляло

20,6 %, а доноров из Китая – 61,1 %. (Рисунок 3.63 А). При учете 1 000 000 доноров в МР-Испании результативный подбор вероятен для 77 % пациентов, при поиске в МР-Китая – для 20,4 %, в МР-Японии – для 14,2 %. А при учете 10^7 доноров – для 89,4 %, 43,6 % и 20,6 % соответственно.

Средняя вероятность подбора частично совместимых доноров была достоверно ниже при подборе в МР-Испании, МР-Китая и МР-Японии по сравнению с МР-РГ или МР-Польша (Рисунок 3.63Б). Средняя вероятность подобрать частично совместимого (с совпадением 9 из 10 аллельных групп) донора для исследуемой выборки пациентов в МР-Испания-1000000 составляла $(85,5 \pm 1,4) %$ (медиана – 100 %), МР-Китай-1000000 – $(36,7 \pm 1,8) %$ (медиана – 14 %) и МР-Япония-1000000 – $(17,8 \pm 1,5) %$ (медиана – 0 %), то есть для более чем половины пациентов ни в 1 из 100 МР-1000000 не нашлось ни одного частично совместимого донора).

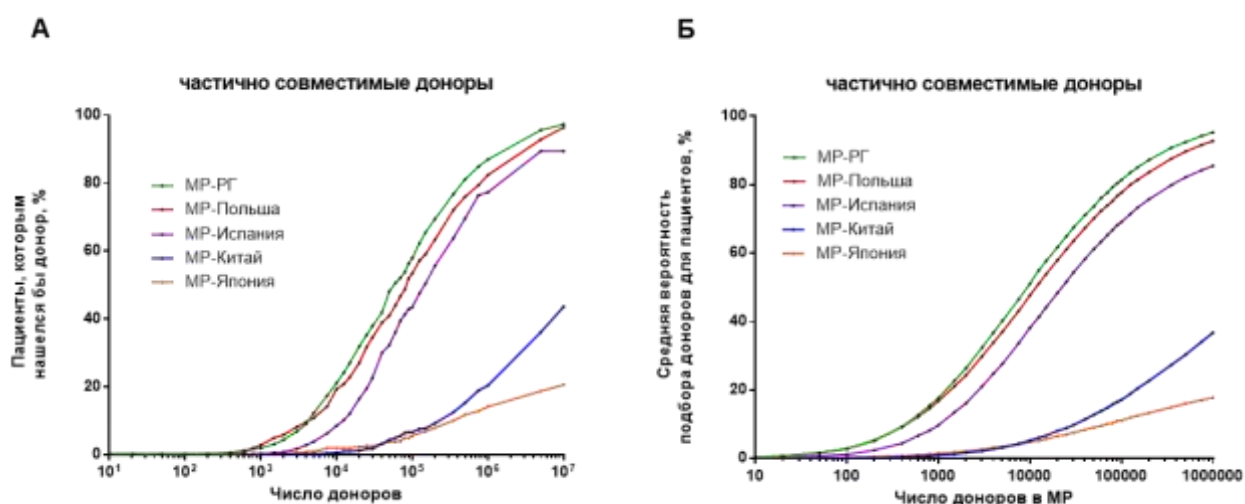


Рисунок 3.63 – Вероятность подобрать хотя бы одного частично совместимого донора в МР-РГ, МР-Польша, МР-Испания, МР-Япония, МР-Китай различных размеров для 530 пациентов (А), средняя вероятность подбора хотя бы одного частично совместимого донора в различных МР для всей совокупности пациентов (Б)

Оценка того, как пациентам осуществляется подбор доноров из МР, составленных из гаплотипов доноров других стран, показал, что лишь для единичных пациентов удалось бы найти полностью или частично совместимых доноров в Китае или Японии. В случае Испании – это число было существенно выше, но тем не менее достоверно меньше, чем для доноров из Польши или Российской Федерации. По сравнению с МР-РГ в МР-Польша удалось бы найти доноров еще для 26 пациентов. Лишь в редких случаях для них удалось найти донора полностью или частично совместимых доноров при поиске в BMDS, но ни одной трансплантации от неродственных доноров из Российской Федерации для этих пациентов выполнено не было.

3.6.3 Эффективность подбора доноров в модельных регистрах из гаплотипов доноров ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России для пациентов из различных субъектов Российской Федерации

Следующим этапом работы было сопоставление того, как МР позволяют подобрать доноров для пациентов, зарегистрированных в различных субъектах Российской Федерации. Во многих субъектах число пациентов было не велико, поэтому для анализа субъекты были объединены в Федеральные округа. Также отдельно рассмотрены пациенты из других стран (Армении, Узбекистана), которым вопрос о выполнении трансплантации рассматривался в НМИЦ гематологии.

Для этого выборка 530 пациентов была разделена на 9 подгрупп в зависимости от места проживания: пациенты из ДФО (n = 15), ПФО (n = 73), СЗФО (n = 5), СКФО (n = 49), СФО (n = 23), УФО (n = 7), ЦФО (n = 285), ЮФО (n = 62) и пациенты не из Российской Федерации (n = 11).

На рисунке 3.64 представлены данные о вероятности подбора доноров в МР-РГ-1000000, МР-Польша-1000000, МР-Испания-1000000, МР-Китай-1000000 и МР-Япония-1000000. При сравнении подбора доноров МР-РГ-1000000, было выявлено, что вероятность найти донора для пациентов

из СКФО была достоверно ниже, чем среди пациентов из ЦФО и ПФО (медианы составляли 17 % против 98 % и 96 %, $p < 0,05$, Рисунок 3.64 А).

Аналогичные данные были получены и при анализе подбора доноров МР-Польша-1000000 (Рисунок 3.64 Б). Медиана вероятности подбора донора составляла 12% для пациентов из СКФО, а для пациентов из ЦФО и ПФО – 96 % и 90 % ($p < 0,05$). При сравнении вероятностей подбора доноров из МР-Китай, МР-Испания и МР-Япония, достоверных отличий между пациентами из различных ФО не было выявлено (Рисунок 3.64 В, Г). Медианы вероятностей подбора доноров для пациентов из отдельных субъектов РФ при использовании различных МР-1000000, отражены на рисунке 3.64.

Сравнение вероятности подбора доноров в МР пациентам, зарегистрированным в различных Федеральных округах, не выявило отличий при анализе пациентов из СЗФО и УФО, вероятно, из-за небольших размеров выборок (5 и 7 пациентов соответственно). Также не было выявлено достоверных отличий в вероятности подбора доноров из МР-РГ-1000000 и МР-Польша-1000000 пациентам, зарегистрированным в различных ФО. В тоже время вероятность подбора доноров в МР-Китай, МР-Испания и МР-Япония была ниже, чем в МР-РГ ($p < 0,05$).

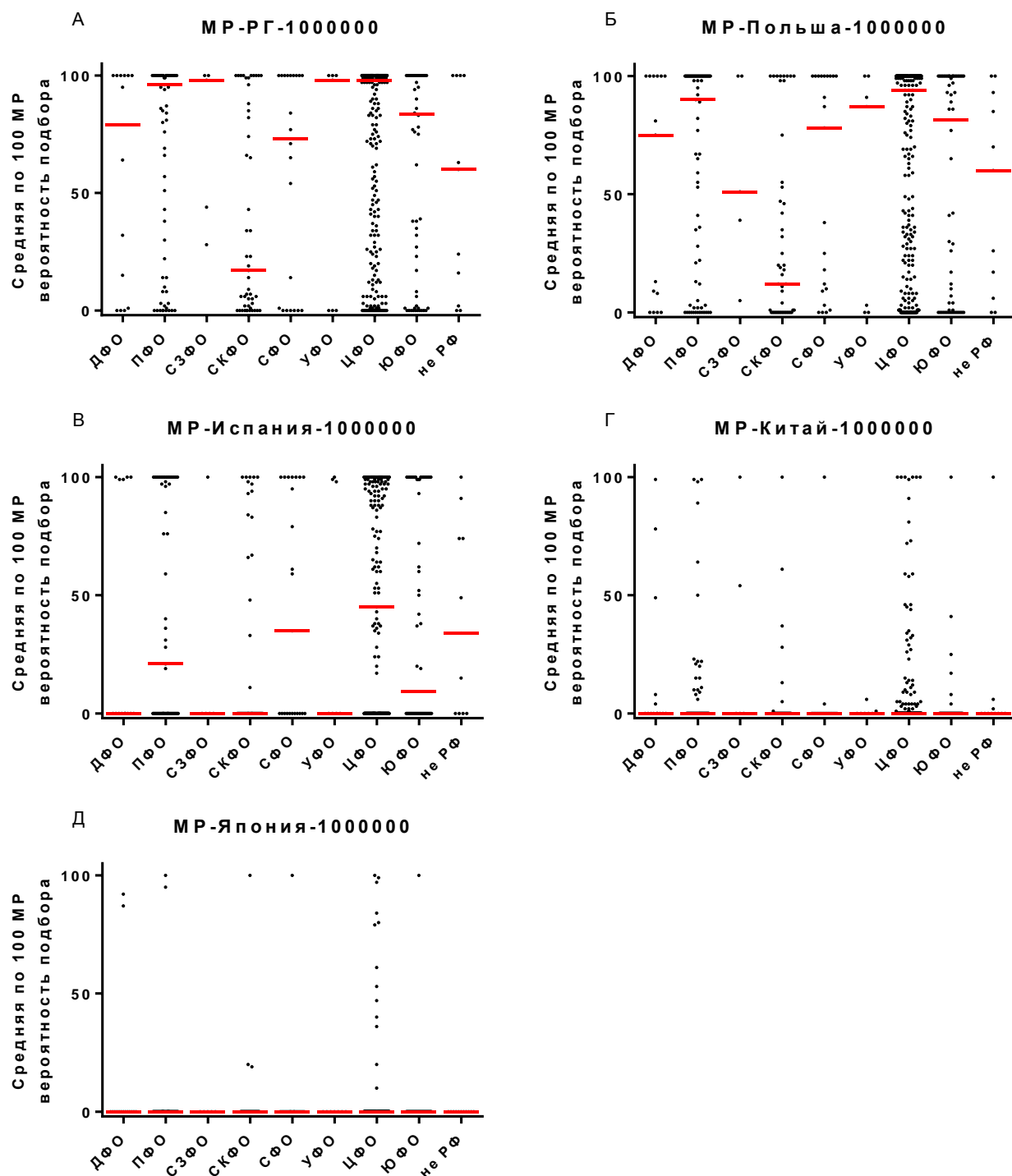


Рисунок 3.64 – Вероятность подбора в МР-1000000 доноров для пациентов из различных Федеральных округов Российской Федерации, а также для пациентов из других стран. А – МР-РГ-1000000, Б – МР-Польша-1000000, В – МР-Испания-1000000, Г – МР-Китай-1000000, Д – МР-Япония-1000000. Отдельные точки на графике – вероятность для каждого пациента, красным обозначены медианы распределений

В таблице 4 Приложения Е приведены данные о числе пациентов, которым ни в одном из 100 МР-1000000 не нашелся донор (то есть средняя вероятность найти донора составила 0%), а также число пациентов, которым в каждом из 100 МР-1000000 нашелся хотя бы один донор (то есть средняя вероятность найти донора составила 100 %).

Большее число пациентов, которым не нашлось ни одного донора при подборе в МР-РГ-1000000, составило 3 из 7 для пациентов из УФО, 6 из 23 для СФО и 11 из 49 из СКФО. Полученные результаты могут быть объяснены локализацией субъектов, из которых привлекаются доноры в регистре – большинство доноров привлечены из центральной европейской части Российской Федерации – из Москвы, Нижнего Новгорода и Башкирии. Этим же объясняется и то, что в ЦФО и ПФО округах была наибольшая доля пациентов, которым в каждом из 100 регистров нашелся хотя бы один полностью совместимый донор: в ЦФО она составила 43,9 %, а в ПФО – 46,6 %. Низкие результаты подбора доноров в ЦФО могут быть объяснены как существенным разнообразием гаплотипов индивидов из этих субъектов Российской Федерации, так и тем, что для анализа были использованы данные не о месте рождения пациентов, а данные об их прописке, взятые из паспортных данных. Использовании МР, сформированных из гаплотипов доноров из других стран, всегда приводило к ухудшению результатов поиска доноров: большему числу пациентов не удавалось найти донора ни в одном из 100 случайных регистров, и для меньшего числа пациентов удавалось найти хотя бы одного донора в каждом из 100 МР (Приложение Е, Таблица 4).

На рисунке 3.65 представлено распределение средней вероятности подбора донора для всех пациентов в разрезе субъектов Российской Федерации, в которых пациент зарегистрирован, в 100 МР-1000000 для МР-РГ (Рисунок 3.65 А), МР-Польша (Рисунок 3.65 Б), МР-Испания (Рисунок 3.65 В), МР-Китай (Рисунок 3.65 Г) и МР-Япония (Рисунок 3.65 Д). Из представленных данных следует, что в центральной части России МР-РГ показывает лучшие результаты, чем остальные МР.

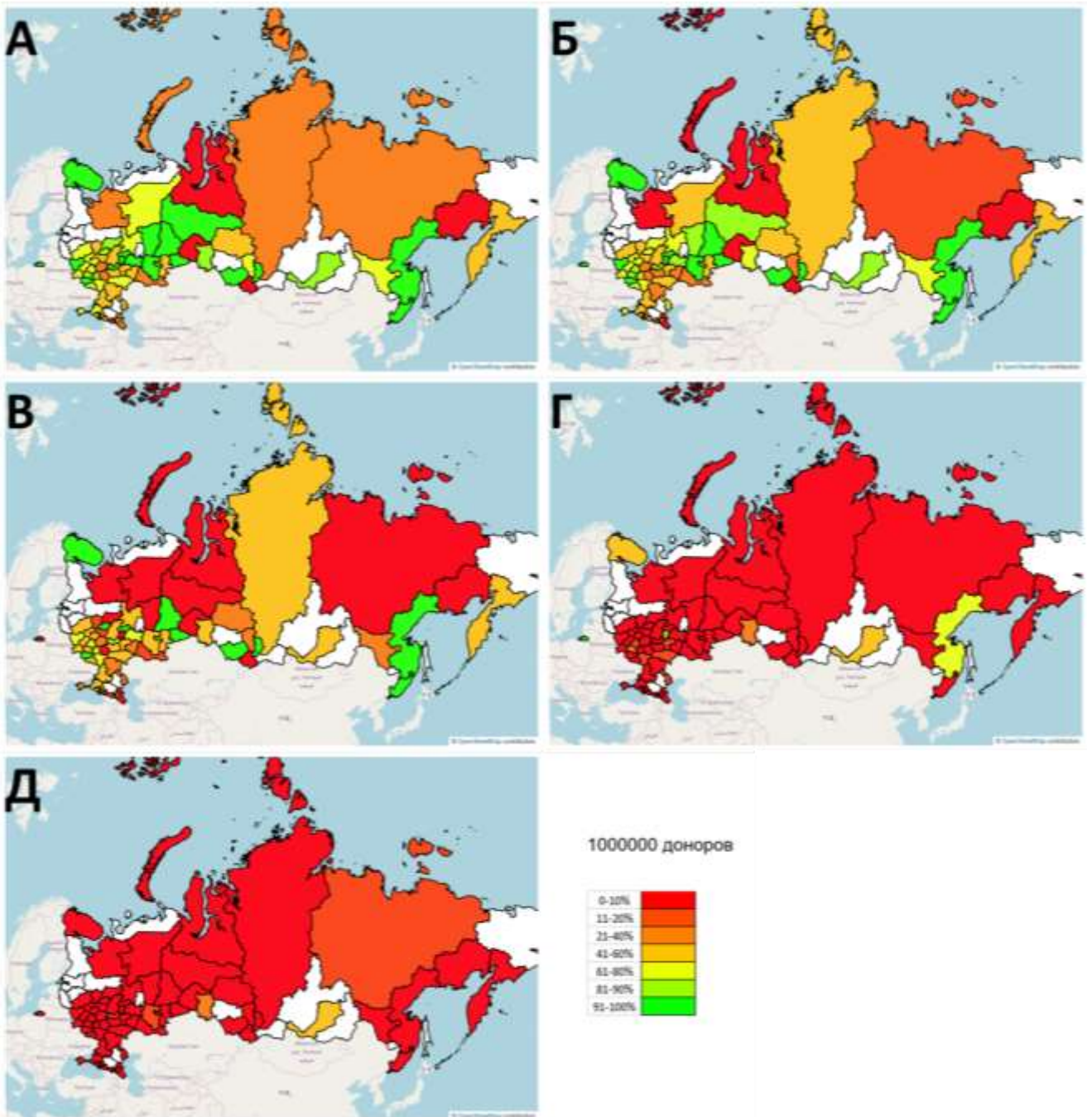


Рисунок 3.65 – Средняя вероятность (обозначена цветом, согласно легенде) подбора доноров для пациентов при использовании MR- 1000000. MR-РГ (А), MR-Польша (Б), MR-Испания (В), MR-Китай (Г) и MR-Япония (Д)

Очевидно, что подбор доноров в MR-РГ является наиболее эффективным.

3.6.4 Эффективность подбора доноров в модельных регистрах из гаплотипов доноров ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России для пациентов в зависимости от типа выполненной им алло-ТКМ

Далее выполнено сравнение того, как отличаются результаты подбора доноров для пациентов, которым была выполнена или планируется выполнение алло-ТКМ ($n = 303$), и тем, кому она не была выполнена по различным причинам ($n = 227$). На данном этапе будет рассмотрен только МР-РГ, как являющийся наиболее эффективным при поиске доноров.

В этих группах найти сочетание гаплотипов («вероятностный подход») позволяющее достичь полной совместимости аллельных групп удалось для 89 % и 83,9 % случаев для пациентов, которым алло-ТКМ выполнена или не выполнена соответственно. В случае 10^6 доноров в МР при «вероятностном» подходе найти среди них полностью совместимого удавалось в 61 % и 55,6 % случаев, а в случае 10^7 – для 76,3 % и 73 % соответственно (Рисунок 3.66 А).

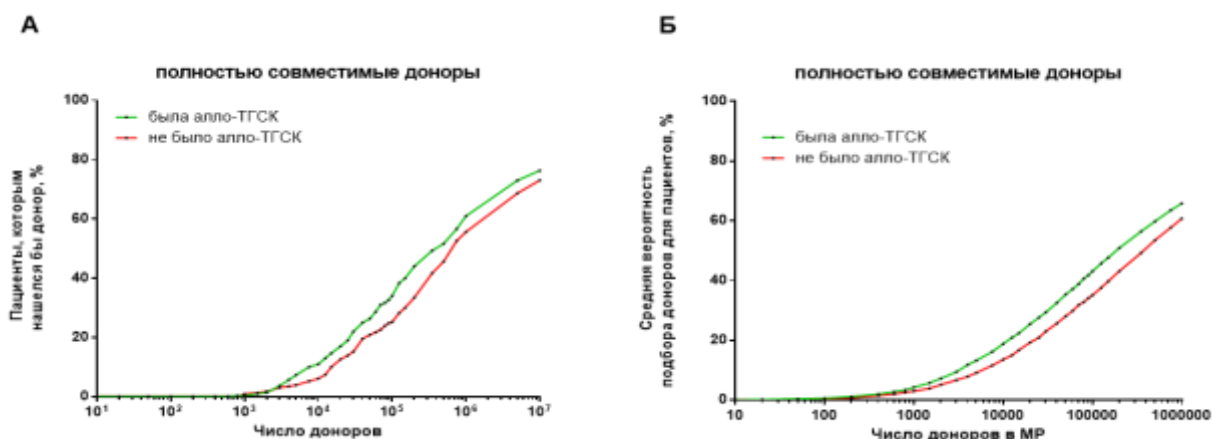


Рисунок 3.66 – Вероятность подобрать хотя бы одного полностью совместимого донора в МР-РГ для пациентов, которым была выполнена алло-ТКМ и не была выполнена трансплантация по различным причинам (А), средняя вероятность подбора хотя бы одного полностью совместимого донора в МР-РГ для двух этих групп пациентов (Б)

Средняя вероятность найти донора в МР-РГ-1000000 для пациентов, которым алло-ТКМ была выполнена была достоверно выше, чем для пациентов без алло-ТКМ ($p = 0,047$, Рисунок 3.66 Б). В первой группе в МР-РГ-1000000 она составляла $(65,8 \pm 2,4) \%$ (медиана 97), а во второй группе – $(60,7 \pm 2,8) \%$ (медиана 84). Такие отличия указывают на то, что возможной причиной невыполнения алло-ТКМ мог быть затрудненный поиск доноров или их отсутствие.

Далее рассматриваются следующие группы пациентов: группа 1 – без поиска доноров в BMDS ($n = 196$), группа 2 – с поиском доноров в BMDS ($n = 334$), группа 3 – пациенты, которым в BMDS не удалось найти доноров (ни полностью, ни частично совместимых, $n = 25$), группа 4 – пациенты, которым удалось найти и полностью, и частично совместимых доноров в BMDS ($n = 152$), группа 5 – пациенты, которым удалось найти только частично совместимых доноров в BMDS ($n = 157$). На этом этапе анализа дополнительно будет рассматриваться такой параметр, как медиана числа подбираемых доноров при поиске в МР-РГ разных размеров доноров.

Сочетания гаплотипов, полностью совпадающими с аллельными группами пациентов, в этих группах можно было найти для 82,4 %, 89,5 %, 62,5 %, 96,7 % и 86,7 % пациентов соответственно. Если различия между пациентами, которым осуществляли или не осуществляли поиск в BMDS несущественное, то для пациентов, которым поиск был неудачным вероятность встретить определенное сочетание гаплотипов существенно ниже. При учете 1 000 000 доноров только для 17 % таких пациентов нашелся бы доноров, тогда как для в группе 4 этот параметр достигал 81 %. Аналогично и в группе 5 этот показатель был существенно ниже и составлял 44,9 % при 1 000 000 доноров в МР (Рисунок 3.67 А).

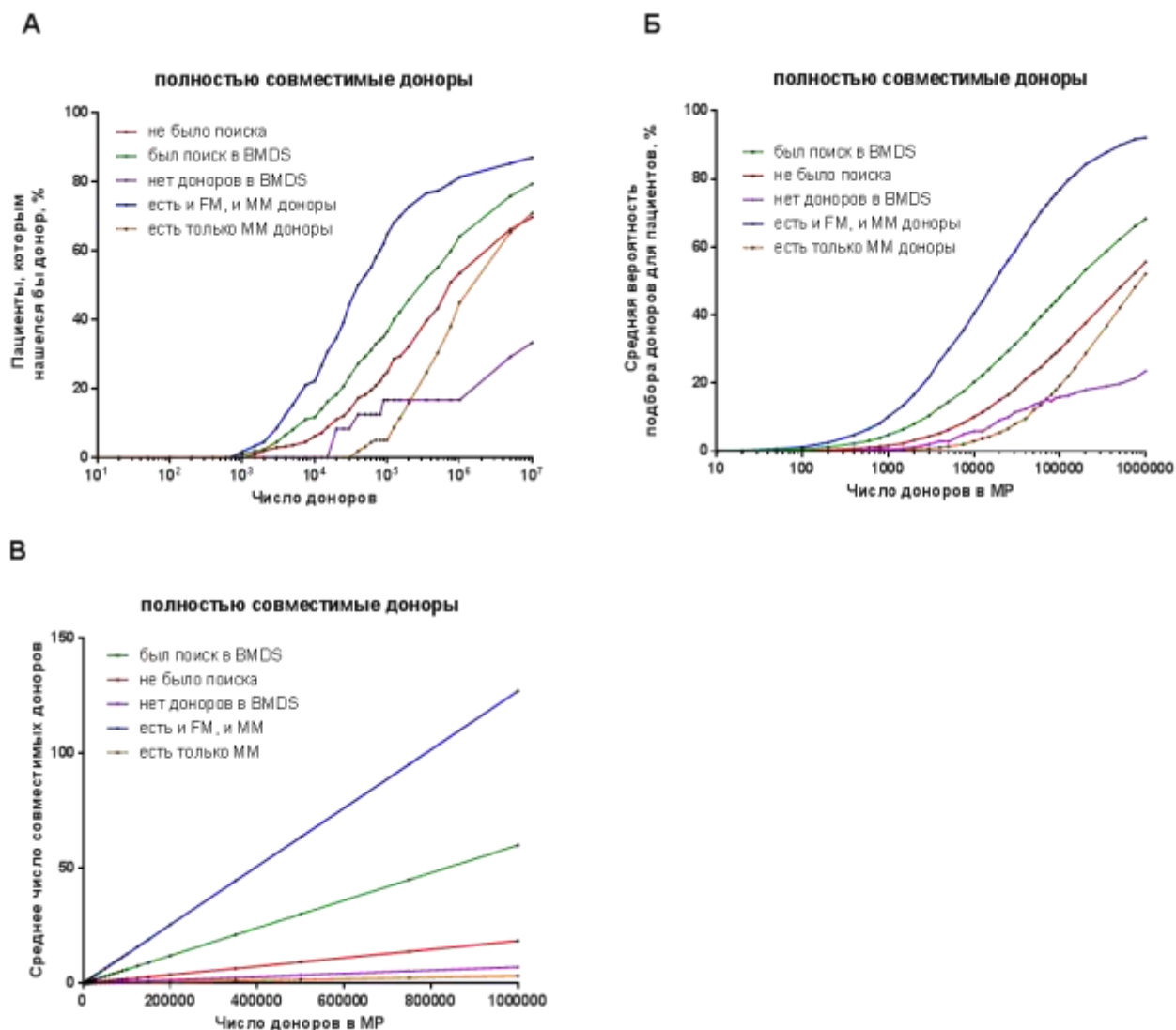


Рисунок 3.67 – Вероятность подобрать хотя бы одного полностью совместимого донора в MP-PT для пациентов из 5 групп в зависимости от результатов поиска донора в BMDS (А), средняя вероятность подбора хотя бы одного полностью совместимого донора в MP-PT для этих групп пациентов (Б), среднее число подобранных доноров (В)

Средняя вероятность найти донора в группе 4 была наибольшей. В MP-PT-1000000 она $(92,1 \pm 1,9) \%$ (медиана 100 %), а в других группах – $(55,6 \pm 3,0) \%$ (медиана 73 %), $(68,3 \pm 2,2) \%$ (медиана 99 %), $(23,6 \pm 7,6) \%$

(медиана 3,5 %) и $(52,1 \pm 3,3) \%$ (медиана 55 %) в группах 1, 2, 3 и 5 соответственно ($p < 0,0001$).

Сравнение этих показателей не выявило отличий между группой 3 и группой 5, а также группой 1 и группой 5 ($p > 0,05$). Это указывает на то, что поиск доноров в группах 3 и 5 равно затруднен и кроме того, в группе 1, в которой число трансплантаций от родственных доноров преобладает выполнение поиска доноров тоже затруднено (Рисунок 3.67 Б).

Среднее число доноров, которых удается найти в МР-РГ-1000000, для группы 4 было максимальным – $127 \pm 18,2$ (медиана 37). Для групп 1, 2, 3 и 4 оно составляло $18,4 \pm 4$ (медиана 1,4), 60 ± 9 (медиана 4), 7 ± 4 (медиана 0,03) и $3,0 \pm 0,5$ (медиана 0,8) ($p < 0,0001$). Не было выявлено отличий между числом подбираемых доноров между группами 1 и 3, группами 1 и 5, а также группами 3 и 5 (Рисунок 3.67 Б).

Отличие между группами пациентов можно дополнительно проиллюстрировать, выполнив сравнение того, как в группе 3 и группе 5 число подбираемых доноров в МР-РГ-1000000 соотносится с числом подбираемых доноров для группы 4 в МР разных размеров. При увеличении МР-РГ-100000 до МР-РГ-1000000 в группе 4 вероятность найти донора возрастает в 10 раз, но подбор полностью совместимых доноров в МР-РГ-1000000 в группах 3 и 5 все равно существенно затруднен эффективность подбора в данных случаях будет такой же, как для пациентов. Эффективность подбора доноров в группе 3 при МР-РГ-1000000 не отличается от эффективности подбора в МР-РГ-20000 для группы 4 ($p > 0,05$). Для группы 5 подбор доноров в МР-РГ-1000000 так же эффективен, как и в МР-РГ-40000 для группы 4 ($p > 0,05$, Рисунок 3.68)

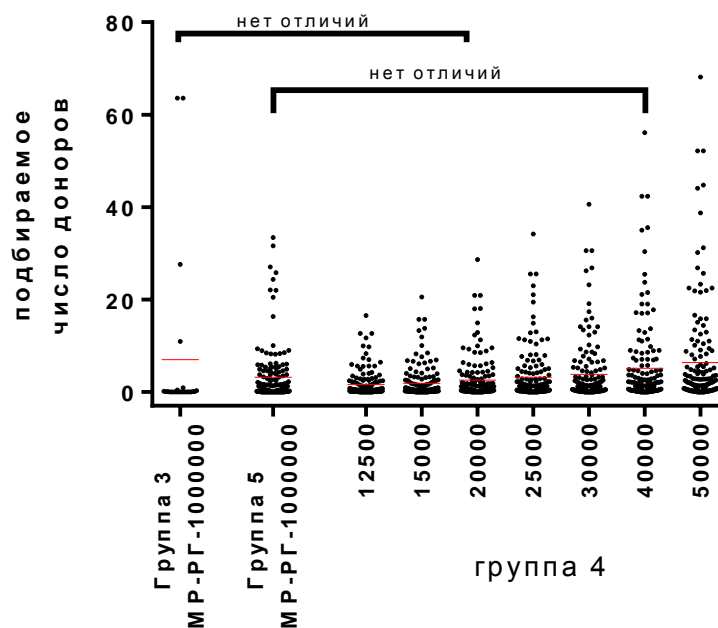


Рисунок 3.68 – Сравнение числа подобранных доноров для пациентов из групп 3 и 5 в МР-РГ-1000000 с показателями подбора для пациентов из группы 4 в МР меньших размеров

Таким образом, для групп 3 и 5 поиск в МР-РГ в 50 и 25 раз менее эффективен, чем для группы 4. Вероятно, даже при увеличении реального регистра доноров КМ и ГСК для таких пациентов поиск полностью совместимого донора не всегда будет эффективным.

Далее мы рассматриваем возможность найти частично совместимых доноров для этих групп пациентов. Вероятность найти сочетание гаплотипов, обеспечивающее частичную совместимость доноров и пациентов, средняя вероятность подбора доноров, а также подбираемое число доноров представлены на рисунке 3.69. Найти частично совместимых доноров удастся существенно чаще.

Найти подходящее сочетание гаплотипов удавалось практически в 100 % случаев для пациентов из групп 1, 2, 4 и 5 (98,6 %, 99,7 %, 100 % и 100 % (Рисунок 3.69 А). В группе 3, то есть у пациентов, которым не удалось найти донора в BMDS это число тоже могло достичь 96,5 %, но частота встречаемости подходящих гаплотипов была настолько мала, что при учете 1 000 000 доноров

частично совместимые нашлись только для 37,5 % пациентов, а при учете 10 000 000 доноров – для 79 %. В группе 5, то есть тем пациентам, которым в BMDS нашлись частично совместимые доноры, подходящее сочетание гаплотипов нашлось для 88% пациентов при учете 1 000 000 доноров, тогда как в группе 4 оно составляло 100 %.

Эти результаты плохо коррелируют с реальными результатами подборов доноров, так как всем пациентам из группы 5 был найден в BMDS хотя бы один донор, а при теоретических расчетах, основанных на частотах встречаемости отдельных гаплотипов, при учете даже 1 000 000 доноров не удавалось подобрать частично совместимых доноров. Это объясняется тем, что частичная совместимость донора и реципиента достигается при большем числе сочетаний различных гаплотипов, поэтому такой подход, учитывающий только наиболее часто встречающиеся гаплотипы имеет ряд ограничений.

Выполненная оценка средней вероятности найти доноров в 100 MR-РГ различных размеров дала более правдоподобные результаты. Так, в MR-РГ-1000000 средняя вероятность найти донора составляла $(93,5 \pm 1,4) \%$, $(96,4 \pm 0,8) \%$, $(72,4 \pm 6,4) \%$, $(99,99 \pm 0,01) \%$ и $(96,54 \pm 1,0) \%$ для групп 1, 2, 3, 4 и 5 соответственно. Медиана этого параметра отличалась от 100 % только в группе 3 и составляла 83 %. Лишь у одного пациента в группе 3 ни в одном из 100 MR-РГ-1000000 не нашелся частично совместимый донор. По сравнению с MR-РГ-125000 вероятность найти частично совместимых доноров для пациентов в группе 3 увеличилась практически в 2 раза: с 39,4 % до 72 % (Рисунок 3.69 Б).

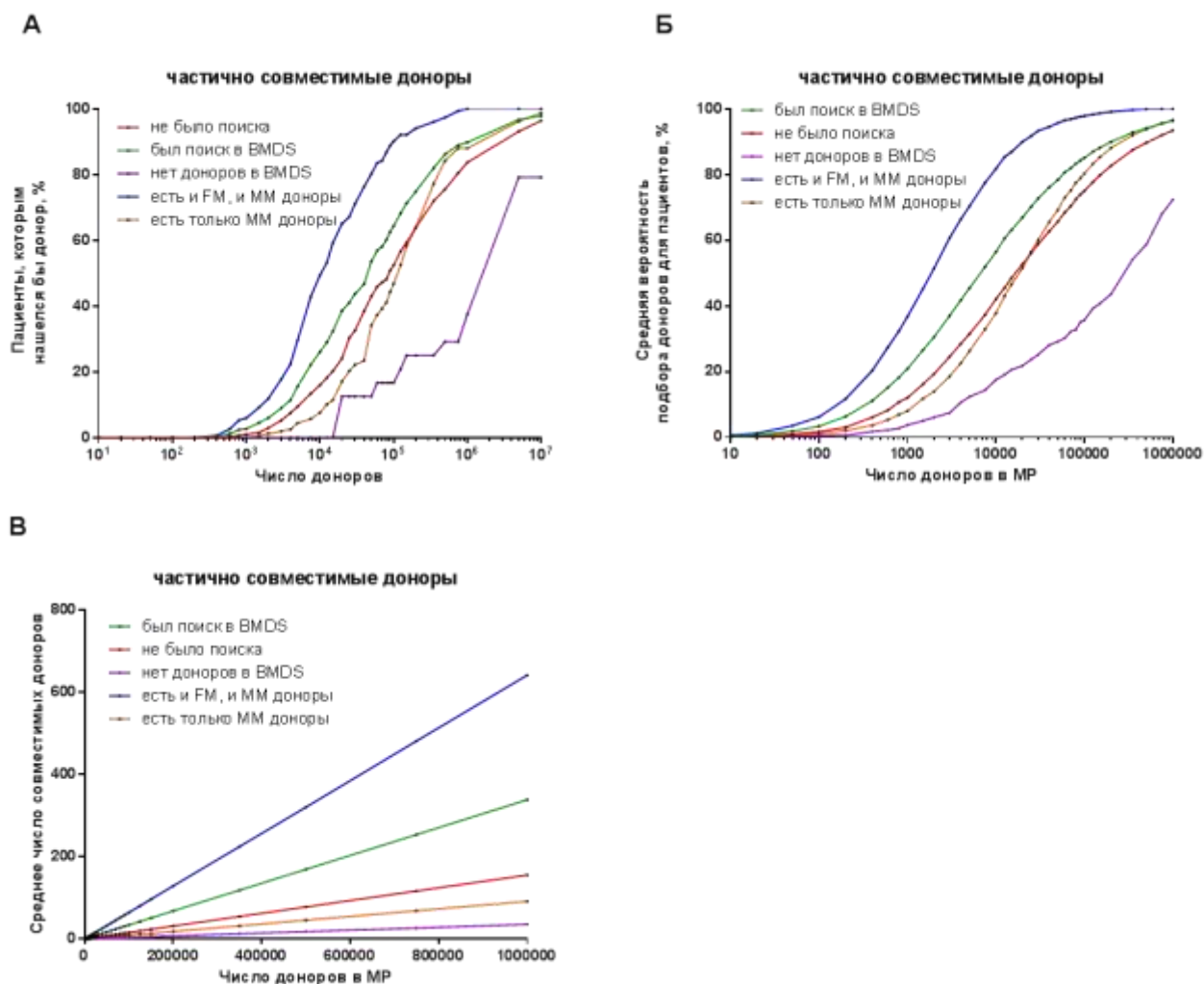


Рисунок 3.69 – Вероятность подобрать хотя бы одного частично совместимого донора в MP-PT для пациентов из 5 групп в зависимости от результатов поиска донора в BMDS (А), средняя вероятность подбора хотя бы одного частично совместимого донора в MP-PT для этих групп пациентов (Б), среднее число подбираемых доноров (В)

Среднее подбираемое число доноров в MP-PT-1000000 составляло $155,0 \pm 22,8$ (медиана 29), $338,0 \pm 34,7$ (медиана 65), $35,4 \pm 16,4$ (медиана 1,9), $641 \pm 66,6$ (медиана 323) и $87,6 \pm 14,9$ (медиана 31) в группах 1, 2, 3, 4 и 5 соответственно (Рисунок 3.69 В). В группе 4 число доноров было достоверно выше, чем в других группах ($p < 0,0001$). Интересно, что не было выявлено достоверных отличий между показателями группы 1 и 5. В группе 3 медиана среднего числа доноров была

менее 2 в МР-РГ-1000000, что указывает на то, что вероятнее всего в этой группе пациентов редко удалось бы найти даже частично совместимых доноров, при рассматриваемом разнообразии гаплотипов.

Далее мы рассматриваем группы пациентов, которым были выполнены алло-ТГСК с различными типами источников трансплантатов – от родственных совместимых доноров (Группа 1, $n = 82$), гаплоидентичных доноров (Группа 2, $n = 115$), неродственных доноров, найденных в Российской Федерации (Группа 3, $n = 77$), неродственных доноров, найденных в мировых регистрах (Группа 4, $n = 29$). Это разделение аналогично выполненному в разделе 3.4. Моделирование поиска доноров для этих пациентов было осуществлено с использованием МР-РГ разных размеров.

На рисунке 3.70 представлена доля пациентов, для которых нашлось полностью совпадающее сочетание гаплотипов («вероятностный подход»); средняя вероятность найти доноров в 100 МР-РГ по всем пациентам, а также среднее число доноров, которое можно подобрать с использованием МР-РГ. Найти сочетание из двух гаплотипов, при котором достигается полная совместимость аллельных групп гена HLA возможно для 84,1 %, 83,9 %, 100 % и 93,1 % пациентов из групп 1, 2, 3 и 4. Однако при учете 1 000 000 доноров в «вероятностном» подходе в группах 1, 2 и 4 это число существенно ниже и составляет 54,9 %, 44,6 % и 55,2 %, а если бы регистр включал 125 000, то эти показатели составили бы 26,9 %, 23,2 % и 41,4 % (Рисунок 3.70 А). Даже в группе 3 это число достигало только 71,4 %, несмотря на то, что всем пациентам из группы 3 была выполнена трансплантация от неродственных доноров, найденных в BMDS. Это также объясняется ограничениями «вероятностного подхода» в оценке сочетаний гаплотипов. Тем не менее, увеличение размера регистра в 8 раз привело бы к удвоению вероятности найти неродственных доноров для пациентов групп 1 и 2, но для пациентов из группы 3, то есть пациентов, которым доноры в Российской Федерации не нашлись, увеличение численности регистра в меньшей степени повлияло на вероятность подбора неродственного донора.

Средняя вероятность найти полностью совместимого донора в МР-РГ-1000000 для рассматриваемых 4 групп составляла $(59,5 \pm 4,8) \%$ (медиана 79,5 %), $(51,9 \pm 4,0) \%$ (медиана 52,5 %), $(93,0 \pm 2,3) \%$ (медиана 100 %)

и $(65,5 \pm 7,3) \%$ (медиана 84 %) (Рисунок 3.70 Б). Достоверные отличия были выявлены только по сравнению с группой 3 ($p < 0,001$). Если в случае МР-РГ-125000 100 % вероятность найти хотя бы одного донора была у 11 (13,4 %), 8 (6,9 %), 38 (49,3 %) и 5 (17,2 %) пациентов из групп 1, 2, 3 и 4 соответственно, то при поиске в МР-РГ-1000000 – у 30, 36, 60 и 13 пациентов соответствующих групп. То есть в данном случае увеличение регистра в 8 раз позволило бы гарантированно увеличить число пациентов из групп 1, 2 и 4, которым нашелся донор, в 2,5–4 раза.

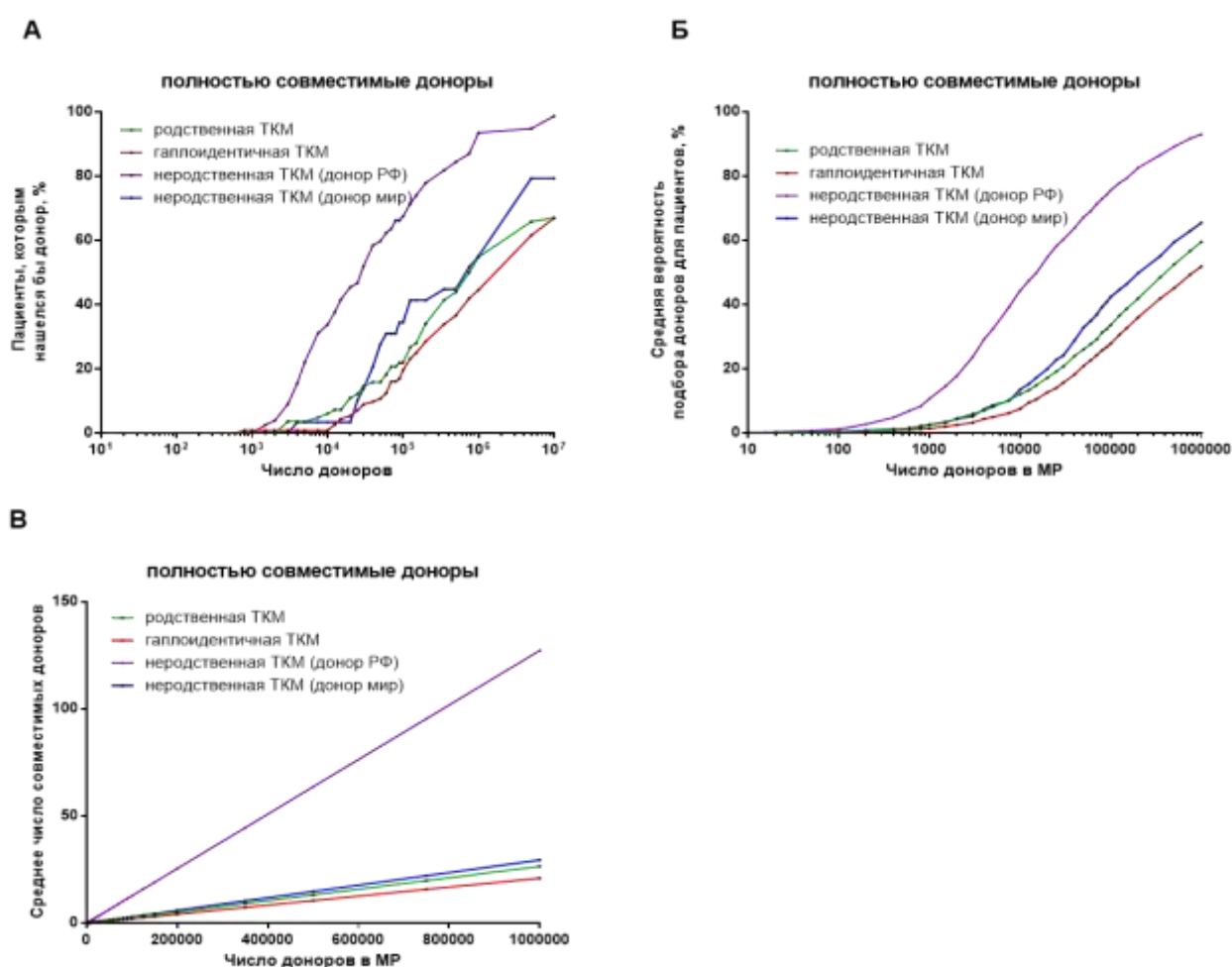


Рисунок 3.70 – Вероятность подобрать хотя бы одного полностью совместимого донора в МР-РГ для пациентов из 1, 2, 3 и 4 групп в зависимости от вида алло-ТКМ (А), средняя вероятность подбора хотя бы одного полностью совместимого донора в МР-РГ для этих групп пациентов (Б), среднее число подбираемых доноров (В)

Среднее число полностью совместимых доноров, которых удалось найти в МР-РГ-1000000 в этих группах составляло $27,2 \pm 9$ (медиана 1,7), $20,1 \pm 12,7$ (медиана 0,7), $127,5 \pm 20,9$ (медиана 47,5) и $29,5 \pm 18,3$ (медиана 1,9) (Рисунок 3.70 В). Достоверно большее число доноров по сравнению с остальными группами было подобрано для пациентов из группы 3 ($p < 0,0001$). Исходя из полученных данных можно сделать вывод, что увеличение численности регистра не всегда является гарантией подбора даже одного полностью совместимого донора для всех пациентов, нуждающихся в выполнении трансплантации.

На следующем этапе работы был выполнен анализ того, как осуществляется подбор частично совместимых доноров для пациентов этих 4 групп (Рисунок 3.71). Вероятность существования частично совпадающего сочетания гаплотипов составляла 98,8 %, 100 %, 100 % и 96,5 % для групп 1, 2, 3 и 4 (Рисунок 3.71 А). Несмотря на это только в группе 3 при 1 000 000 рассматриваемых доноров для всех пациентов нашелся бы по крайней мере один частично совместимый донор, в других группах доля пациентов, которым нашелся донор составляла 80,5 %, 85,7 % и 89 % в группах 1, 2 и 4 соответственно. Рассматривая вероятность встретить подходящее сочетание гаплотипов среди 125 000 доноров, частично совместимый донор нашелся бы для 54,9 %, 54,4 % 93,5 % и 58,6 % пациентов из групп 1, 2, 3 и 4. То, что не всем пациентам из группы 3 нашлись доноры объясняется тем, что в данных расчетах учитывается только самое часто встречающееся сочетание гаплотипов.

Средняя вероятность найти частично совместимых доноров в МР-РГ-1000000 для пациентов из рассматриваемых групп составляла $(92,1 \pm 2,2) \%$ (медиана 100 %), $(93,4 \pm 1,8) \%$ (медиана 100 %), $(99,99 \pm 0,01) \%$ (медиана 100 %) и $(92,5 \pm 4,53) \%$ (медиана 100 %). Вероятность подбора донора для групп 1 и 2 было достоверно ниже, чем в группе 3 ($p < 0,01$) (Рисунок 3.71 Б). Отсутствие отличий от группы 4, вероятно, связано с тем, что медианы в каждом случае составляю 100%, а также с небольшим объемом выборки пациентов в этой группе. Если в МР-РГ-1000000 практически всем пациентам удавалось в каждом

из 100 МР найти хотя бы одного донора, то в МР-РГ-125000 только для 40 (48,8 %), 56 (48,7 %), 70 (90,9 %) и 16 (55 %) пациентов из групп 1, 2, 3 и 4 точно нашелся бы донор. Увеличение МР-РГ в 8 раз позволяло найти в каждом из 100 МР доноров для 74,3 %, 80 %, 98,7 % и 89,7 % пациентов из рассматриваемых групп.

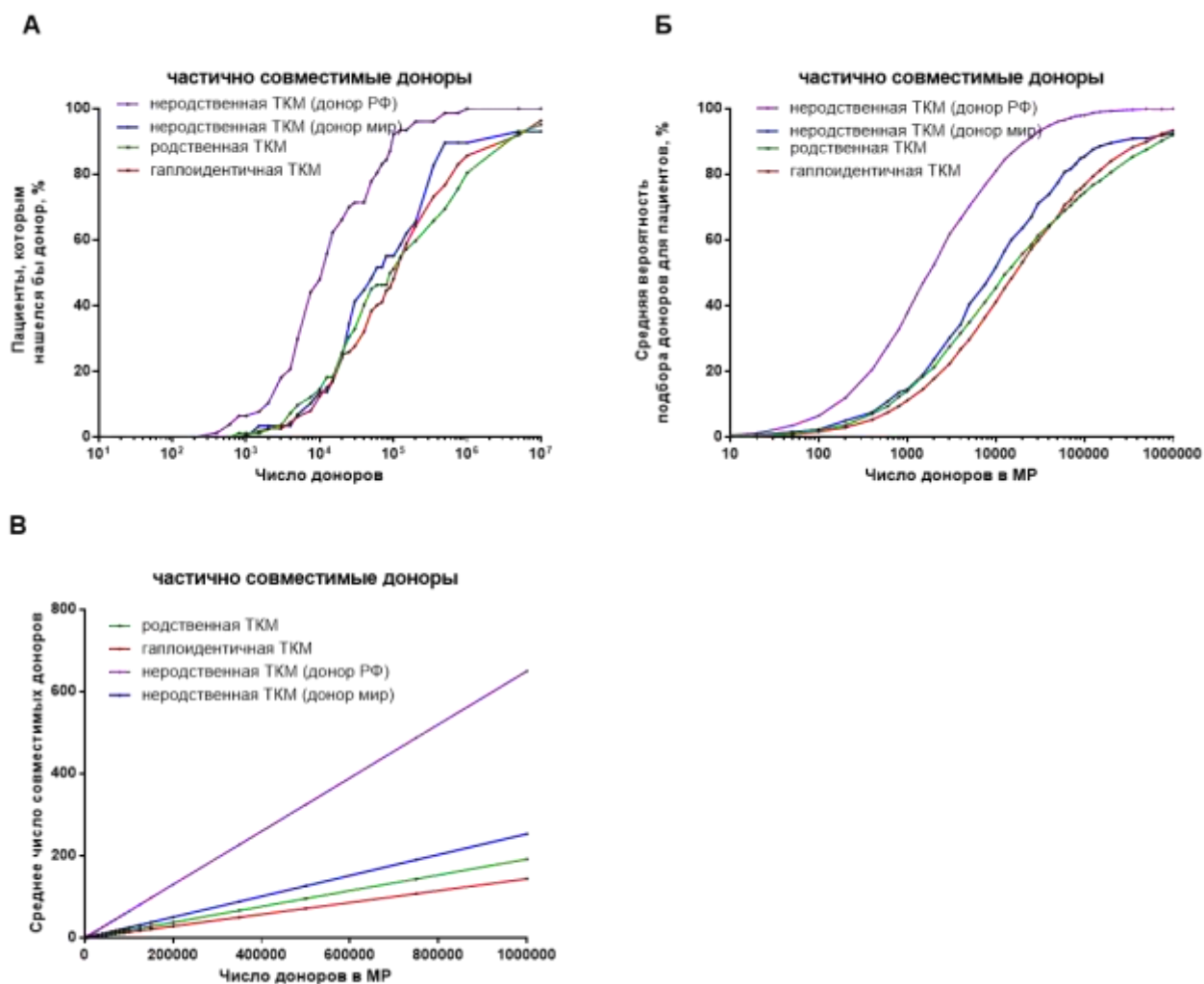


Рисунок 3.71 – Вероятность подобрать по крайней мере одного частично совместимого донора в МР-РГ для пациентов из 1, 2, 3 и 4 групп в зависимости от вида алло-ТКМ (А), средняя вероятность подбора хотя бы одного полностью совместимого донора в МР-РГ для пациентов этих групп (Б), среднее число подбираемых доноров (В)

При любых размерах МР-РГ среднее число подбираемых частично совместимых доноров для группы 3 было больше, чем в остальных группах. В МР-РГ-1000000 для пациентов из групп 1, 2, 3 и 4 удавалось подобрать ($191,9 \pm 44,2$) (медиана 35,9), ($144,3 \pm 35,3$) (медиана 39,7), ($649,8 \pm 89,9$) (медиана 365) и ($253,0 \pm 127,8$) (медиана 73,9) частично совместимых доноров (Рисунок 3.71 В). В группе 3 число подбираемых доноров было достоверно выше, чем в остальных группах ($p < 0,001$).

Полученные результаты указывают на то, что для большинства пациентов число частично совместимых доноров в МР-РГ-1000000 будет достаточно велико и удастся осуществить успешный подбор. Группы пациентов являются разнородными и видно, что для многих пациентов поиск неродственных доноров существенно затруднен.

3.6.5 Эффективность подбора различного числа доноров в модельных регистрах из гаплотипов доноров ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России для пациентов

Исходя из ранее описанных данных, ясно, что нахождения одного полностью совместимого донора вряд ли будет достаточно для выполнения от него алло-ТКМ. Далее было рассмотрено, как часто для пациентов удается найти 3, 4, 5 и 10 доноров, при этом будут рассматриваться как полностью, так и частично совместимые доноры.

Для этого подбор доноров будет осуществляться только в МР-РГ различных размеров. Сначала будут рассмотрены результаты подбора полностью совместимых доноров. Для всей совокупности из 530 пациентов одного и более полностью совместимых доноров в МР-РГ-1000000 удается найти для 60,4 % пациентов, тогда как в МР-РГ-125000, который по эффективности подбора практически соответствует BMDS, – для 29,8 % пациентов. Аналогично и для поиска по крайней мере 3, 4, 5 и 10 доноров: эти показатели при увеличении МР в 8 раз изменяются с 24,7 % до 48,5 %, 20,6 % до 45,1 %, 17,9 % до 42,3 % и с 11,7 % до 31,3 % (Рисунок 3.72 А). То есть, увеличение численности регистра увеличивает вероятность подбора полностью совместимого донора для

530 пациентов в 2,0–2,7 раз. Учитывая высокую частоту отводов и отказов доноров, рассмотрения только полностью совместимых доноров в качестве источника трансплантата будет недостаточно. Даже в регистре, включающем 1 000 000 доноров найти 5 полностью совместимых возможно менее чем для половины пациентов. Поэтому целесообразно осуществить расчет необходимой численности регистра с учетом подбора полностью или частично совместимых доноров.

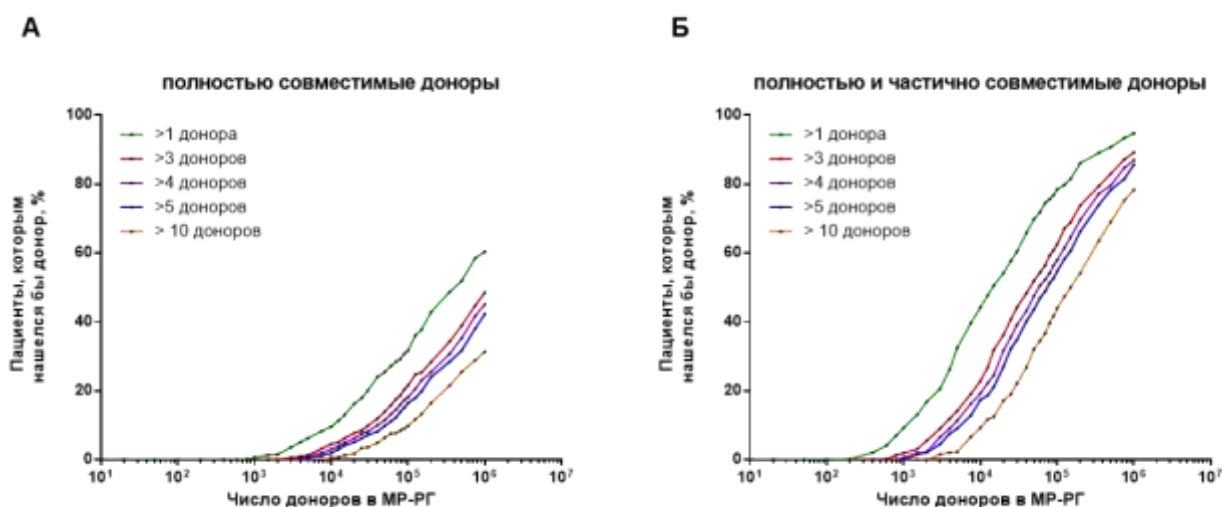


Рисунок 3.72 – Доля пациентов, которым удалось бы подобрать в MR-PG.

А – разное число полностью совместимых доноров, Б – разное число полностью или частично совместимых доноров

Найти хотя бы одного полностью или частично совместимого донора в MR-PG-1000000 удалось бы для 94,7 % пациентов, а в MR-PG-125000 – для 79,8 %. Найти же по крайней мере 3, 4, 5 и 10 полностью или частично совместимых доноров в MR-PG-1000000 удалось бы для 89,2 %, 87 %, 85,6 % и 78,3 % пациентов, а в MR-PG-125000 для 67,2 %, 61,5 %, 58,3 % и 47,4 % пациентов (Рисунок 3.72 Б). Результаты поиска в BMDS, который осуществляли для 334 пациентов с учетом суммы полностью и частично совместимых доноров следующие – более 3-х доноров удалось подобрать для 82% пациентов, более 4-х

– 78 %, более 5-ти для 73,6 % и более 10 для 59,5 % пациентов. Расхождения в полученных значениях объясняются тем, что для многих пациентов в рассматриваемой выборке ($n = 530$), поиск в BMDS не выполняли и, как было показано выше в этой главе, поиск доноров для пациентов из этой группы затруднен. Кроме того, не для всех доноров BMDS выполнено HLA-типирование по 5 локусам, что также сказывается на соотношении результатов подбора доноров.

Далее в этой главе мы рассмотрели то, как пациентам с разными видами алло-ТКМ можно найти определенное число полностью или частично совместимых доноров. Графики зависимости доли пациентов, которым удалось подобрать определенное число доноров представлены на рисунке 3.73.

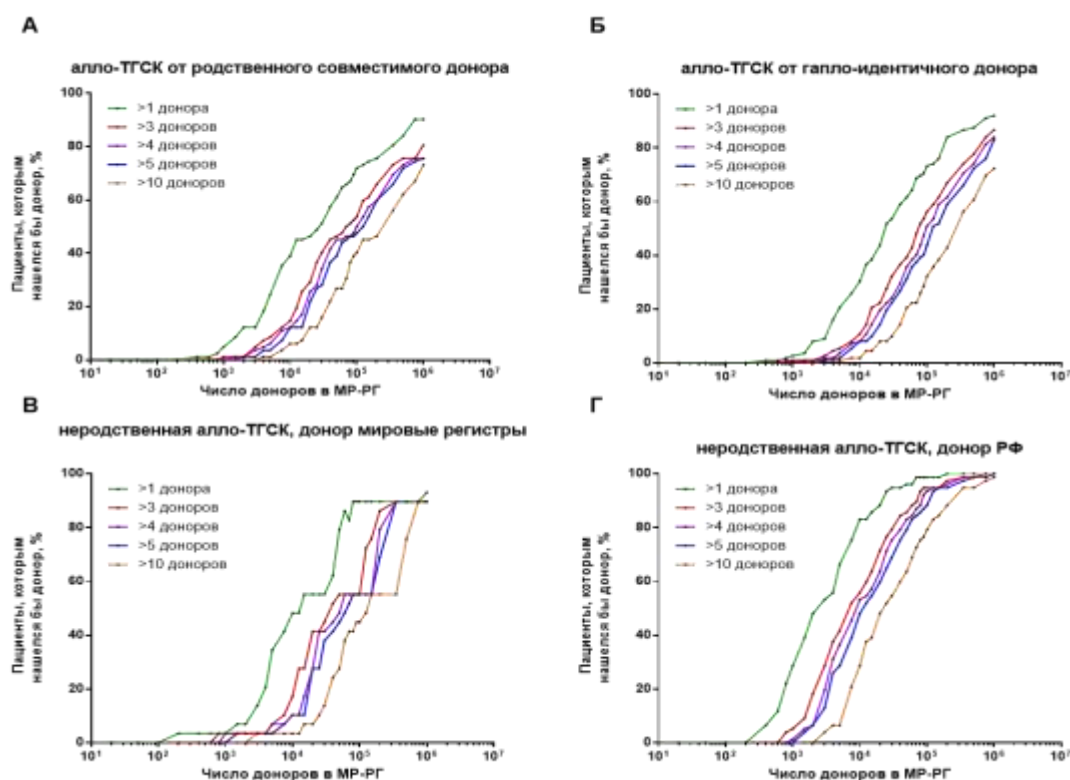


Рисунок 3.73 – Доля пациентов, которым удалось бы подобрать в МР-РГ разное число полностью или частично совместимых доноров. Показаны пациенты с алло-ТКМ: А – от родственных совместимых доноров, Б – от гапло-идентичных доноров, В – от неродственных доноров из зарубежных регистров, Г) от неродственных доноров из регистров Российской Федерации

Для пациентов, которым была выполнена алло-ТГСК от родственных доноров увеличение МР-РГ в 8 раз (со 125 000 до 1 000 000, Рисунок 3.73 А) увеличивает долю пациентов, которым нашлось определенное число доноров на 60 %, при это найти более 10 доноров в МР-РГ-1000000 можно для 73,2 % пациентов.

В случае группы пациентов, которым алло-ТКМ была выполнена от гапло-идентичного донора, найти 10 неродственных доноров в МР-РГ-1000000 удается в 72,3 % случаев – в 2 раза больше, чем в МР-РГ-125000 (Рисунок 3.73 Б).

Для пациентов, которым алло-ТКМ выполнена от доноров из мировых регистров, найти 3 и более доноров можно в 89,7 % случаев в МР-РГ-1000000 (Рисунок 3.73 В). Однако стоит учитывать, что для многих из этих пациентов попытки найти доноров в BMDS были неудачными, поэтому для алло-ТГСК осуществляли поиск доноров в зарубежных регистрах. Увеличение доли пациентов, которым удалось подобрать доноров при увеличении МР-РГ-125000 до МР-РГ-1000000 составляло до 85 % (Таблица 3.43).

Таблица 3.43 – Доля пациентов с различными видами алло-ТКМ, которым в МР-РГ-125000 и МР-РГ-1000000 нашлось определенное число доноров

Вид ТКМ	МР	Доля пациентов, которым удалось подобрать определенное число доноров				
		≥ 1	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 10
Родственная	МР-РГ-125000	73,2	59,8	53,7	50	45,1
	МР-РГ-1000000	90,2	80,5	75,6	75,6	73,2
Гапло-идентичная	МР-РГ-125000	74,1	58,9	53,6	50,9	35,7
	МР-РГ-1000000	92,0	86,6	83,9	83,0	72,3
Неродственная Мировые регистры	МР-РГ-125000	89,7	72,4	55,2	55,2	48,30
	МР-РГ-1000000	93,1	89,7	89,7	89,7	89,7
Неродственная Регистры РФ	МР-РГ-125000	98,7	94,8	94,8	93,5	83,1
	МР-РГ-1000000	100	100	100	100	98,7

Для пациентов, которым алло-ТКМ была выполнена от неродственных доноров из российских регистров, вероятность найти более 5 доноров в МР-РГ-1000000 была равна 100 %. Но даже в МР-РГ-125000 практически для всех из них нашлось 5 или более доноров (Рисунок 3.73 Г).

На основании модельных данных было показано, что увеличение регистра доноров КМ и ГСК до 1 000 000 доноров позволит найти полностью или частично совместимых доноров для ≥ 75 % пациентов. При таком количестве доноров в регистре с существенно большей вероятностью, при отсутствии родственных или гапло-идентичных доноров можно будет осуществить алло-ТКМ от неродственных доноров из Российской Федерации.

3.6.6 Оценка эффективности модели регистра для подбора доноров для большой выборки индивидов

Для моделирования процесса подбора доноров для пациентов в масштабах всей страны выборки из 530 пациентов недостаточно. При большем количестве пациентов стоит принимать во внимание то, что один полностью или частично совместимый потенциальный донор не может стать донором для двух пациентов достаточно длительное время (1–2 года).

Для оценки того, как подбирались бы доноры из МР с учетом соблюдения взаимно-однозначного соответствия «донор-реципиент» в масштабах всей страны, была составлена большая выборка индивидов с известными HLA-гаплотипами, включавшая 530 пациента и 13 327 доноров (13 857 индивидов – реципиентов). Для этой выборки было оценено то, как подбирались бы доноры в МР-РГ больших размеров, включавших 125 000, 250 000, 500 000, 750 000 и 1 000 000 случайных сочетаний гаплотипов.

Алгоритм установления соответствия «донор-реципиент» был изменен следующим образом. Сначала для каждого реципиента рассчитывали число подходящих доноров. Далее для каждого донора оценивали число реципиентов, с которыми он полностью или частично совместим. В случае если донор был

полностью или частично совместим с несколькими реципиентами, то он становился донором для реципиента с меньшим совокупным числом подходящих доноров, а для остальных реципиентов он исключали из рассмотрения в качестве донора.

Рассмотрим применение такого алгоритма на следующем примере. Для 3-х реципиентов в МР было подобрано: 13, 16 и 19 потенциальных доноров. Среди этих потенциальных доноров для каждого из реципиентов есть один и тот же донор. В данном случае этот донор учитывался бы как подобранный донор только для первого реципиента, а для остальных число подобранных доноров составило бы 15 и 18.

В первую очередь приведено сравнение, как для выборки из 13 857 индивидов, подбираются доноры в МР-РГ при обычном подходе и модифицированном. В таблице 3.44 указана доля индивидов, которым удалось подобрать одного или более полностью совместимого донора в МР-РГ разных размеров, а также среднее значение, стандартная ошибка среднего и медиана количества подбираемых доноров.

При использовании описанного ранее подхода найти хотя бы одного донора в каждом из МР-РГ-1000000 удавалось для 55 % индивидов, а при взаимно-однозначном соответствии пар «донор-реципиент» для 28 %. Важно также учитывать число подбираемых частично совместимых доноров, которое существенно выше. И в случае ранее рассмотренного подхода, и в случае взаимно-однозначного соответствия пары донор-реципиент в МР-РГ-500000 удается найти хотя бы одного донора для 91 % реципиентов, а в МР-РГ-1000000 – для 93 % индивидов. В МР-РГ-125000 при учете взаимно-однозначного соответствия пар донор-реципиент найти полностью совместимого донора удалось бы только 3% пациентов, из-за того, что подходящие доноры были бы «отданы» пациентам с более низким числом полностью и/или частично совместимых доноров. Таким образом, вероятно, регистра включающего лишь 125 тысяч доноров было бы недостаточно для обеспечения потребности в полностью совместимых донорах.

Из описанного ранее известно, что при наличии 3–5 доноров (полностью или частично-совместимых) более вероятно выполнение трансплантации от одного из них. На рисунке 3.74 приведена динамика доли индивидов, которым удалось найти 1, 3, 4, 5 и 10 доноров (полностью или частично совместимых) в зависимости от размера МР-РГ при использовании подхода с взаимно-однозначным соответствием пар «донор-реципиент».

Таблица 3.44 – Сравнение числа подбираемых доноров в МР-РГ разных размеров, а также числа индивидов, которым удалось подобрать хотя бы одного донора

Подход к поиску	Параметр	МР-РГ разных размеров				
		125 000	250 000	500 000	750 000	1 000 000
1	2	3	4	5	6	7
Полностью совместимые доноры						
Без взаимно-однозначного соответствия	доля индивидов, которым подобрали донора в каждом МР	26 %	35 %	45 %	51%	55%
	среднее число доноров ± стандартная ошибка среднего отклонение	7,5 ± 0,2	15,0 ± 0,4	30,0 ± 0,9	45,1 ± 1,3	60,0 ± 1,8
	медиана числа подбираемых доноров	0,5	1	1,9	2,8	3,8
С взаимно-однозначным соответствием доноров и реципиентов	доля индивидов, которым подобрали донора в каждом МР	3 %	8 %	16 %	22 %	28 %
	среднее число доноров ± стандартное отклонение	0,40 ± 0,01	0,80 ± 0,01	1,50 ± 0,02	2,30 ± 0,04	3,00 ± 0,05
	медиана числа подбираемых доноров	0,1	0,2	0,5	0,7	0,9

Продолжение таблицы 3.44

1	2	3	4	5	6	7
Частично совместимые доноры						
Без взаимно-однозначного соответствия	доля индивидов, которым подобрали донора в каждом МР	72 %	81 %	88 %	91 %	93 %
	среднее число доноров ± стандартная ошибка среднего отклонение	39,7 ± 0,7	79,3 ± 1,4	158,8 ± 2,8	238,1 ± 4,2	317,6 ± 5,6
	медиана числа подбираемых доноров	9,2	18,4	36,8	54,95	73,15
С взаимно-однозначным соответствием доноров и реципиентов	доля индивидов, которым подобрали донора в каждом МР	67 %	79 %	87 %	91 %	93 %
	среднее число доноров ± стандартное отклонение	5,00 ± 0,04	10,1 ± 0,1	20,2 ± 0,2	30,2 ± 0,2	40,3 ± 0,3
	медиана числа подбираемых доноров	4,1	8,2	16,3	24,7	32,85

Уже в МР-РГ-500000 удалось бы подобрать по крайней мере 5 доноров для 80 % выборки индивидов. Рассматривая возможность подбора хотя бы 10 доноров, получено, что для 80 % индивидов в МР-РГ-1000000 удалось бы найти такое число доноров (Рисунок 3.74).

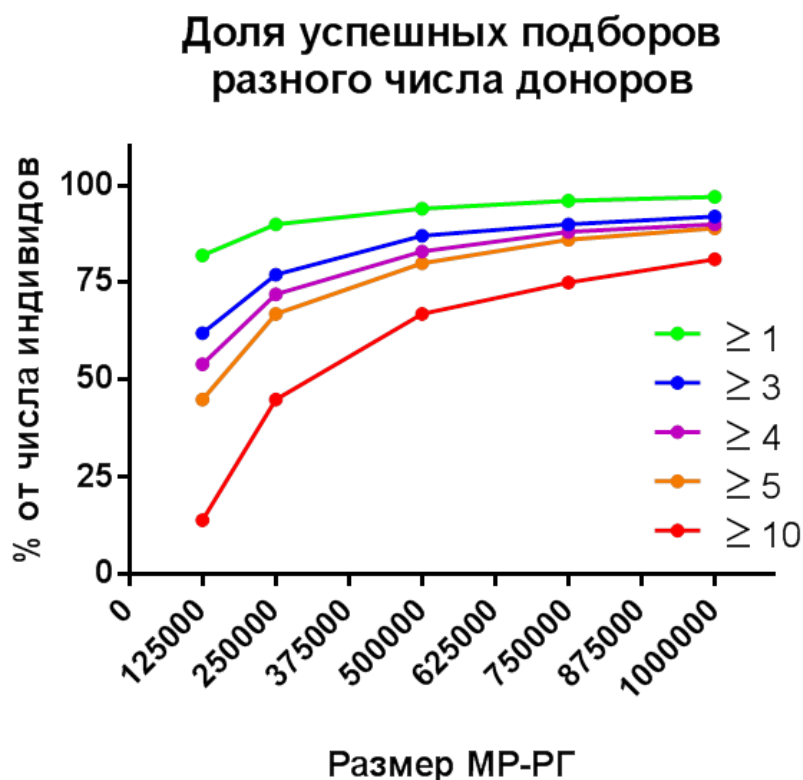
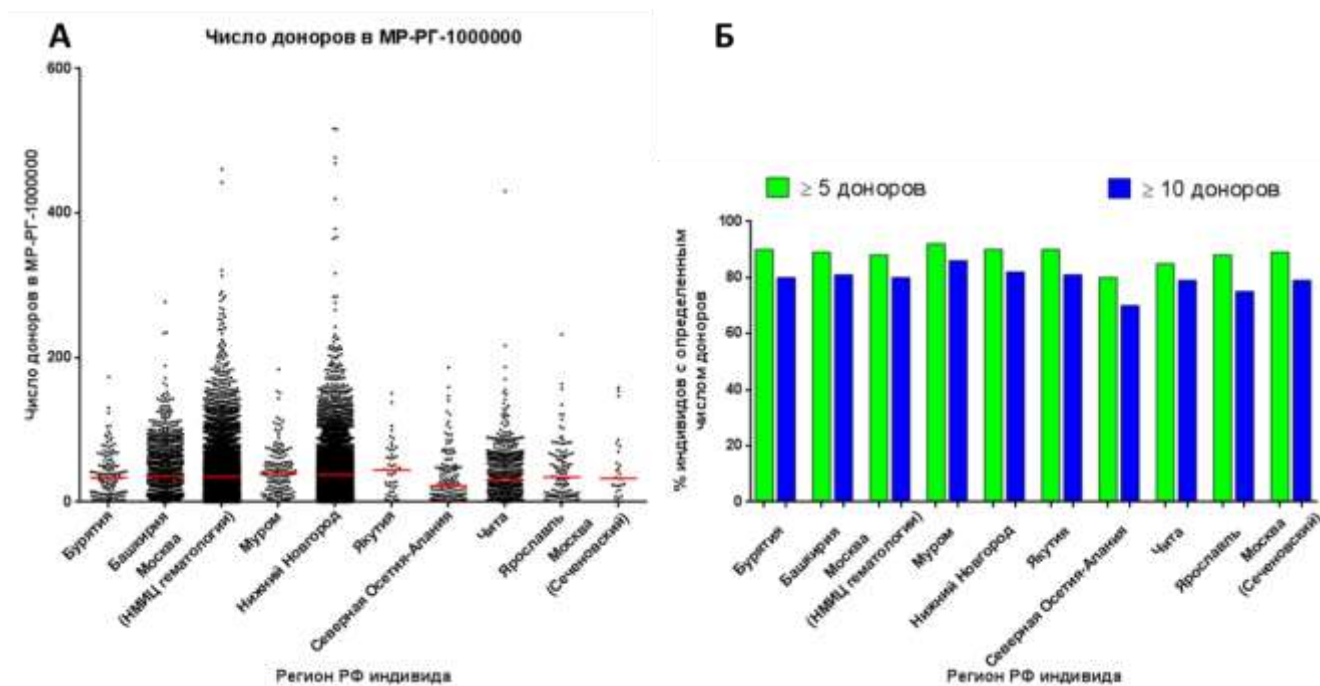


Рисунок 3.74 – Зависимость доли индивидов, которым подобрали по крайней мере 1, 3, 4, 5 и 10 доноров (полностью или частично совместимых) от размера MR-ПГ

Интерес также представляет то, как осуществлялся бы подбор доноров для индивидов из разных регионов Российской Федерации. Для 13 327 доноров была информация о том, в каком регионе/ЛПУ он зарегистрирован. Эта информация ранее рассматривалась в главе 2. Были получены достоверные отличия числа подбираемых доноров: для индивидов из Северной Осетии их было достоверно меньше по сравнению с другими регионами ($p < 0,001$, Рисунок 3.75 А). Аналогично и число реципиентов, которым удалось подобрать по крайней мере 5 или 10 доноров в Северной Осетии составило 80 % и 70 % и было достоверно ниже, чем в других регионах ($p < 0,001$, Рисунок 3.75 Б).



Примечание: А – число подбираемых доноров в МР-РГ-1000000 для реципиентов из разных субъектов Российской Федерации, красным отмечены медианы распределений; Б – доля реципиентов из разных регионов Российской Федерации, которым удалось подобрать по крайней мере 5 или 10 доноров в МР-РГ-1000000.

Рисунок 3.75 – Число подбираемых доноров в модельных регистрах

Полученные результаты также указывают, что крайне важным является наличие потенциальных доноров из того же субъекта Российской Федерации, что и пациент. Это увеличит вероятность нахождения полностью или частично-совместимого донора.

Описанные в этой главе результаты указывают в первую на то, что значимую роль в подборе доноров играет разнообразие гаплотипов, при этом важно, чтобы этнический состав и территориальное распределение доноров и пациентов совпадали. В первую очередь стоит отметить, что подбор по крайней мере 5 доноров (полностью или частично совместимых) доступен даже для больших выборок пациентов, что существенно увеличивает вероятность выполнения алло-ТКМ от неродственных доноров.

В РГ включено не так много жителей из СКФО, что объясняет почему для них подбор доноров более затруднен, но с другой стороны ранее было показано,

что в этом Федеральном округе Российской Федерации преобладают родственные доноры, 62,7 % алло-ТГСК выполнено пациентам из СКФО, включенным в данное исследование, от родственных совместимых доноров, еще 29,6 % от гаплоидентичных доноров и лишь в 7,4 % случаев трансплантация выполнялась от неродственного донора из BMDS, трансплантаций от доноров из зарубежных регистров этим пациентом не выполнено. Напротив, пациентам из ЦФО лишь в 21 % случаев удалось подобрать родственного совместимого донора, наибольшая доля трансплантаций, 39,8 %, выполнена от гаплоидентичных доноров, 29,2 % алло-ТКМ выполнены от доноров из BMDS и еще 9,9 % от доноров из регистров других стран. Основное число доноров РГ привлечено в средней полосе Российской Федерации и для пациентов этих субъектов подбор доноров более вероятен и более востребован, учитывая большее число пациентов, направляемых на трансплантацию из европейской части Российской Федерации и относительно редкое событие наличие родственного совместимого донора.

В странах с достаточно гомогенным составом населения – встречается ограниченное число гаплотипов и необходимости в регистре большого размера нет. Например, среди жителей Японии, гаплотипы которых были использованы для формирования МР в нашем исследовании, у 3 078 доноров выявлялись только 788 пятилокусных гаплотипов в низком разрешении, притом наиболее часто встречающийся был выявлен у 9,3 % индивидов. Противопоставить им можно жителей Нижнего Новгорода – среди доноров РГ из этого города $n = 5\ 884$, выявлялись 2 276 гаплотипов, то есть втрое больше.

Таким образом, регистр доноров костного мозга, этнический состав которого соответствует этническому составу пациентов, нуждающихся в выполнении трансплантации и включающий 1 млн потенциальных доноров будет достаточным для обеспечения потребности в выполнении алло-ТКМ от неродственных доноров, даже учитывая увеличивающееся число пациентов, нуждающихся в трансплантации в Российской Федерации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Всемирная ассоциация доноров костного мозга (WMDA) [117] сообщила, что, хотя в 2007 году во всем мире проведено 9 484 неродственных трансплантации, менее половины из 32 000 пациентов, нуждающихся в трансплантации, действительно имели подходящего донора. Неспособность определить донора связана с комбинацией факторов, включая невозможность определить хорошо совместимого донора, невозможность найти донора, который кажется подходящим, или задержку доступности данного донора [102, 106]. В 2007 г. в Великобритании поиск неродственного донора был начат для 1 260 пациентов, но только 40 % действительно получили трансплантацию даже с внесением 90 единиц пуповинной крови (ежегодный отчет Фонда Энтони Нолана). В то время в регистрах Великобритании было почти 650 000 доноров [117], но 43 % британских пациентов все еще получали трансплантаты от иностранных доноров [123, 124]. Что касается единиц пуповинной крови, то почти 80 % донорских единиц были импортированы.

Итальянский регистр доноров костного мозга (IBMDR), созданный в 1989 году, управляет набором добровольцев и поиском в общенациональной базе данных, чтобы облегчить ТГСК от неродственных доноров. IBMDR в настоящее время включает 460 000 потенциальных доноров, но только около 240 000 типированы с помощью метода HR для аллелей HLA-A, -B, -C и -DRB1 [78]. Таким образом, IBMDR может предоставить итальянских совместимых доноров только для 20–25 % итальянских пациентов [108]. Остальным пациентам ТГСК выполняется путем импорта донорских стволовых клеток из международных регистров. Тем не менее, рассматривая 3 210 итальянских реципиентов, перенесших трансплантацию за последние четыре года от взрослого донора, было обнаружено, что процент полностью совместимых пар выше для пар итальянский пациент/итальянский донор по сравнению с парами итальянский пациент/не итальянский донор (75,3 % против 64,5 %, $p < 0,001$) [88].

Аналогичные сложности наблюдаются во всех странах. В Израиле, несмотря на большой размер регистра доноров, многие израильские пациенты, нуждающиеся в ТГСК, не могут найти подходящего местного донора [141].

Недавно Институт медицины США по запросу Конгресса США подготовил отчет, в котором настоятельно рекомендуется хранить пуповинную кровь для трансплантации. В отчете говорится, что за счет увеличения размера и качества существующего запаса пуповинной крови в США почти 90 % пациентов, нуждающихся в трансплантации, смогут найти подходящую пару либо в банках пуповинной крови, либо в реестрах доноров костного мозга [90]. Комитет подсчитал, что, несмотря на то, что в национальных запасах уже хранится 50 000 единиц, требуется по крайней мере 100 000 дополнительных единиц высококачественной пуповинной крови. Большая часть этого анализа была основана на оценках распределения гаплотипов для населения США [90]. В предварительном отчете, представленном Rubinstein et al. [76], использовался эмпирический анализ, в котором сравнивались реальные пациенты и доноры в их регистре, и были получены аналогичные цифры.

Таким образом, единого решения вопроса об оптимальном размере регистра до сих пор не найдено. В странах с крупными регистрами проводились статистические исследования для определения оптимального размера регистра [76, 89, 93, 104, 114, 131].

Оценка частоты гаплотипов с использованием данных о фенотипической популяции может позволить, среди прочего, оценить размер теоретического пула доноров, который будет соответствовать потребностям конкретной популяции пациентов [94, 118]. Некоторые исследователи проводили анализ, чтобы измерить вероятность нахождения доноров с различными строгими требованиями соответствия для населения, обслуживаемого регистром [51]. Для этой цели в Израиле использовали гипотетических пациентов из каждой субэтничности в EM BMDR, чтобы показать способность текущего регистра (с точки зрения размера и субэтнического представительства) предоставлять доноров стволовых клеток для населения Израиля. В исследовании также прогнозировалось влияние

роста регистра доноров на вероятность успешного поиска доноров в регистре. В среднем биоинформатическое моделирование предсказывает, что, учитывая текущие тенденции набора доноров, коэффициент совпадения HLA с высоким разрешением 6/6 для израильтян, который в настоящее время составляет от 40 % до 55 % для большинства субэтносов, будет расти до 1 % в год в течение следующего десятилетия. Субэтнические с исторически более низкими показателями межэтнического смешения с меньшей вероятностью найдут совпадения за пределами своей обозначенной группы, но выиграют от расширения регистра, в то время как этнически ориентированные инициативы повысят уровень совпадения для недостаточно представленных в настоящее время субэтносов. Поиски доноров для той же когорты с использованием большого внешнего регистра принесли лишь небольшую пользу для большинства из 19 оцененных субэтносов EM BMDR, подтверждая, что местные реестры доноров, отражающие этническое разнообразие обслуживаемого сообщества лучше всего приспособлено для удовлетворения потребностей соответствующих сообществ. Современные тенденции все более многоэтнического смешения в Израиле могут повлиять на эффект этнического профилирования при оценке будущих коэффициентов совпадения для EM BMDR.

Несмотря на это также следует учитывать экономическую целесообразность включения малых этносов в расчет размера регистра. Математическая эффективность регистра будет уменьшаться пропорционально количеству включаемых субэтносов в обслуживаемый регистр [14].

В проведенном исследовании было показано, что за период с 2016 по 2020 годы впервые зарегистрированных доноров крови в ОПК НМИЦ гематологии было 10 639. За период наблюдения отмечено уменьшение их числа: если в 2016 году было зарегистрировано 2 993 донора крови, то в 2020 году – 1 665, а также отмечена тенденция к увеличению медианы их возраста – с 27 до 30 лет ($p < 0,0001$). Таким образом, возраст доноров крови соответствует желательному возрасту потенциальных доноров костного мозга на этапе привлечения их в регистр, с учетом того, что после выполнения

HLA-типирования и внесения данных о доноре в регистр доноров костного мозга, потенциальный донор, рекрутированный в возрасте до 30 лет, может осуществить донацию КМ и ГСК, в случае поступления соответствующего запроса трансплантационного гематологического центра, в течение последующих 20–30 лет. Соотношение мужчин и женщин среди доноров крови, зарегистрированных в ОПК НМИЦ гематологии, практически не менялось за время проведения исследования и составляло 1,12–1,3 : 1.

Не все доноры, впервые зарегистрированные в ОПК НМИЦ гематологии, осуществили донацию – медицинские отводы были у 2 890 доноров из 10 639, при этом основной причиной отводов было нарушение режима питания – в 2016 году у 25,5 % доноров, а в 2020 году уже у 43,2 % доноров. Это может быть, как следствием недостаточной информированности населения о подготовке к донации крови, так и свидетельствовать об ограничительных мероприятиях, направленных на предупреждение избыточной заготовки донорской крови и ее компонентов, сверх имеющейся и полностью обеспеченной потребности в их клиническом использовании. Второй по частоте причиной медицинского отвода доноров до донации было повышение активности АЛТ, в 2020 году доля зарегистрированных доноров, отведенных от донации из-за значительного повышения показателя АЛТ, была на 75 % выше, чем в 2016 году, при этом медицинские отводы по причине повышения показателя АЛТ чаще регистрировались у доноров-мужчин ($p < 0,0001$), а медицинские отводы по причине анемии – чаще у доноров-женщин.

Число донаций в год в ОПК НМИЦ гематологии за период исследования практически не изменялось, всего с 2016 г. по 2020 г. зарегистрировано 66 561 донации: в 2016 г. – 13 317, в 2020 г. – 13 200.

Большинство доноров, не отведенных после регистрации, сдавали кровь в ОПК НМИЦ гематологии только 1 раз. В 2016 году число таких доноров составило 40,7 %, а в 2017, 2018 и 2019 годах – 40,1 %, 39,8 % и 43,8 % соответственно. Число «активных» доноров, осуществляющих повторные донации крови, из года в год за период наблюдения достоверно не изменялось.

Показано, что если донор уже совершил по крайней мере 8 донаций, то он с большей вероятностью будет донором крови по крайней мере на протяжении 5 лет ($p < 0,0001$, AUC – 0,8), кроме того если донор осуществил 4 донации за первый год от момента регистрации в ОПК НМИЦ гематологии, также возрастает вероятность того, что он будет донором на протяжении 5 лет ($p < 0,0001$, AUC = 0,78).

За 5 лет с 2016 г. по 2020 г. доля доноров крови, осуществивших хотя бы одну донацию и спонтанно вступивших в регистр КМ и ГСК, составляла от 11 % до 15 %. В отличие от всех доноров, сдававших кровь, среди доноров, вступивших в регистр КМ и ГСК, преобладают женщины (57,6 % против 45 %, $p < 0,0001$). Только в 2019 году не выявлено отличий между соотношением мужчин и женщин, среди доноров, вступивших в регистр КМ и ГСК и впервые зарегистрированных доноров в ОПК НМИЦ гематологии. Основываясь на данных за 2016 год, было отмечено, что число донаций, после которого донор спонтанно изъявляет желание вступить в регистр КМ и ГСК, продолжая после этого сдавать кровь и ее компоненты, является 4 донации ($p < 0,0001$, AUC = 0,74). Доноров, осуществивших 4 и более донаций до вступления в регистр КМ и ГСК и продолживших сдавать кровь было 54,9 %, что составляет большинство. Среди доноров, прекративших донации после вступления в регистр КМ и ГСК, 81,1 % сдали кровь до вступления в регистр доноров КМ и ГСК менее 4 раз.

Всего за 5 лет с 2016 г. по 2020 г. в ОПК НМИЦ гематологии осуществили донацию 10 747 доноров. Среди них медицинские отводы по любым причинам были у 3 341 (31 %) донора. На протяжении 5 лет в группе доноров, осуществлявших донации в ОПК НМИЦ гематологии было зарегистрировано 5 423 медицинских отвода (от 1 до 14 отводов у одного донора), среди которых 91 % составляли временные отводы от донорства.

Постоянные медицинские отводы, ассоциированные с гемотрансмиссивными инфекциями, были зарегистрированы за период наблюдения у 390 доноров. Среди них 339 доноров, зарегистрированных в период с 2016 по 2020 годы (86,9 %). У доноров, зарегистрированных до 2016 года,

маркеры ГТИ выявились в 1,7 % случаев, а у первичных доноров в 2016 году – в 5,3 % случаев, к 2020 году это значение снизилось до 3 %.

При сравнении показателей, характеризующих повторных доноров ОПК НМИЦ гематологии с аналогичными показателями повторных доноров Российской Федерации, было выявлено, что в 2016 году среди повторных доноров НМИЦ гематологии число отводов из-за выявления маркеров инфекций было существенно выше, чем в среднем по Москве (1,45 % против 0,34 %, $p < 0,0001$) и по России (0,66 %, $p < 0,0001$). В 2020 году, в результате качественного отбора доноров НМИЦ гематологии, осуществляемого на протяжении всего периода наблюдения, лишь у двух повторных доноров НМИЦ гематологии были выявлены маркеры инфекций (0,073 %), что значительно реже, в сравнении с аналогичными показателями в Москве и среднего показателя по Российской Федерации, которые составили в том же году 0,39 % и 0,27 % соответственно ($p < 0,008$). Инцидентность выявления маркеров ГТИ среди повторных доноров крови ОПК НМИЦ гематологии снизилась за 5 лет наблюдения в 3 раза, с 788,4 до 262,8 на 100 000 доноров.

Это указывает на то, что повторные доноры крови, как лица, прошедшие предварительное медицинское обследование, являются более предпочтительной группой для рекрутинга в регистр доноров костного мозга, поскольку меньшая вероятность выявления маркеров гемотрансмиссивных инфекций позволяет повысить эффективность регистра за счет сокращения числа медицинских отводов доноров на этапе подбора пар донор-реципиент.

Проведенное анкетирование доноров показало, что в 2021 году доноры крови уже были достоверно более информированы об аспектах вступления в регистр доноров КМ и ГСК.

Среди опрошенных доноров число лиц, прошедших HLA-типирование, составляло в 2017 году 34,7 %, а в 2021 году – 57,5 % ($p < 0,0001$). Число же доноров, не знающих о HLA-типировании, снизилось 18,6 % до 4,8 % ($p < 0,0001$), так же как и число доноров крови, которые не пожелали вступить в регистр (с 7,5 % до 4,8 %, $p < 0,0001$). Также существенно изменилось знание доноров

крови о том, насколько безвредна процедура донорства ГСК. В 2017 году большинство доноров (42 %) считали процедуру достаточно вредной (3 балла по шкале от 1 до 5, где 1 – весьма вредно, а 5 – абсолютно безвредно), а в 2021 большинство (40,4%) доноров считали процедуру абсолютно безвредной. Общее смещение наблюдалось в сторону информированности о том, что процедура донорства ГСК является безвредной ($p < 0,0001$).

Доноров крови, зарегистрированных в Российской Федерации, также можно разделить на привлеченных впервые и повторных, в 2020 году их было 286 тысяч и 919 тысяч, соответственно.

В целом по стране наблюдается тенденция к снижению доли доноров, у которых выявляются маркеры ГТИ: среди впервые зарегистрированных доноров с 2,25 % до 1,46 %, а среди повторных доноров – с 0,38 % до 0,28 % ($p < 0,0001$). Доля повторных доноров с маркерами ВГВ и ВИЧ за 5 лет не меняется, а маркеров сифилиса и ВГС – снижается ($p < 0,05$).

Исходя из данных НМИЦ гематологии, можно рассчитать, сколько из зарегистрированных впервые доноров крови осуществили бы 4 и более донации в течение первого года «донорского стажа», и рассматривать только этих доноров крови для привлечения в регистр КМ и ГСК. При таком подходе к оценке числа рекрутируемых доноров удавалось бы привлекать до 350 доноров в день. Возвращаясь к оцененному числу повторных доноров на всей территории Российской Федерации (919 186 доноров), можно рассчитать число повторных доноров, которые были «активными» разное число дней. Так, более 96 дней являются «активными» 86 % всех повторных доноров, через 147 дней – 74,2 %, а через 365 дней – 59,7 % доноров.

Таким образом, даже рассматривая для привлечения во всероссийский регистр доноров КМ и ГСК только повторных доноров, осуществлявших донации, в течение года удалось бы привлечь 548 тысяч потенциальных доноров.

Было показано, что не только число доноров в регистре имеет значение, но и субъекты Российской Федерации, откуда эти доноры были привлечены. По результатам сравнения аллельных групп и гаплотипов доноров регистра

НМИЦ гематологии, привлеченных в Нижнем Новгороде ($n = 884$), Москве ($n = 5\,388$), Башкортостане ($n = 914$), Чите ($n = 515$), Бурятии ($n = 129$), Муроме ($n = 153$), Якутии ($n = 48$), Северной Осетии ($n = 138$) и Ярославле ($n = 109$) были выявлены значимые различия между группами доноров, в зависимости от места их проживания.

В субъектах, число доноров из которых было достаточно большим, наиболее часто встречающейся группой аллелей локуса HLA-A была A*02 – встречающаяся у 24,6–33,3 % доноров регистра. Существенные отличия были обнаружены у более редко встречающихся групп аллелей. Второй по частоте встречаемости группой аллелей локуса HLA-A в Бурятии, Башкортостане и Якутии была группа A*24 (22,09 %, 12,58 % и 15,63 %, соответственно), а в Москве, Муроме, Нижнем Новгороде, Северной Осетии, Чите и Ярославле – HLA-A*03. Среди доноров регистра, привлеченных из разных субъектов, аллельные группы локуса HLA-A A*01, A*02, A*03 и A*24 выявлялись более чем в 50 % случаев. Но кроме этих, у доноров из регистра КМ и ГСК часто встречались и другие аллели, например, у доноров из Бурятии и Северной Осетии чаще других выявлялась группа аллелей A*30 (в 5,4 % и 10,9 % случаев), A*31 и A*33 – у доноров из Якутии (14,6 %), A*68 – у доноров из Ярославля (6,9 %).

У потенциальных доноров КМ и ГСК из Бурятии наиболее часто встречалась группа аллелей В*40 (у 15,89 %), из Башкортостана и Мурома – В*35 (11,76 % и 12,74 %, соответственно), у доноров, зарегистрированных в НМИЦ гематологии, а также из Нижнего Новгорода, Читы и Ярославля группа аллелей В*07 встречалась в 11,82 %, 13,35 %, 12,14 % и 13,3 % соответственно, из Якутии – В*15 в 15,6 %, а из Северной Осетии – В*49 у 13,41 % доноров. Сравнение частот встречаемости различных групп аллелей локуса HLA-B показало наличие достоверных отличий между донорами из различных субъектов ($p < 0,0001$).

В большинстве регионов наиболее часто встречалась группа аллелей С*07, но в Бурятии и Якутии чаще других встречалась аллельная группа С*03 (27,52 % и 42,71 % соответственно). Наиболее часто аллельная группа С*07 встречалась у доноров из Северной Осетии – 39,13 %, а реже всего из Якутии – 8,33 %. Также

достаточно часто обнаруживалась группа аллелей С*06 – от 12,4 % у доноров в Ярославле до 17,1 % в Якутии. Аллельная группа С*05 у доноров из Бурятии встречалась на порядок реже, чем в других субъектах (0,78 % против 2,1–6,9 %, $p < 0,0001$).

У доноров из Бурятии, Башкортостана, Читы, а также у доноров, зарегистрированных в НМИЦ гематологии, чаще всего встречалась аллельная группа DRB1*07, у доноров из Муромы, Северной Осетии и Ярославля – DRB1*13, у доноров из Нижнего Новгорода – DRB1*15, а у доноров из Якутии DRB1*04. Отличия в частотах встречаемости различных групп аллелей гена HLA-DRB1 между донорами из различных регионов были достоверными ($p < 0,0001$). У доноров из Бурятии и Якутии существенно реже, чем в других субъектах, выявлялась аллельная группа DRB1*16 (0,78 % и 1 % против 2,0–5,6 %, $p < 0,00001$).

В большинстве регионов самой часто встречающейся группой аллелей локуса HLA-DQB1 была группа DQB1*03 (от 31,78 % у доноров из Башкортостана до 51,04 % у доноров из Якутии). У доноров из Северной Осетии чаще всего встречалась группа аллелей HLA-DQB1*06 – у 32,25 % доноров.

Наиболее часто встречающимся гаплотипом у доноров из Башкортостана, НМИЦ гематологии, Муромы, Нижнего Новгорода, Читы и Ярославля был А*01-В*08-С*07-DRB1*03-DQB1*02 (частота встречаемости составила от 2,94 % до 4,39 %), существенно реже он встречался у доноров из Бурятии и Северной Осетии, а у доноров из Якутии ($n = 48$) не был выявлен вовсе. В Бурятии преобладал гаплотип А*23-В*44-С*04-DRB1*07-DQB1*02 (3,49 %), в Муроме – А*03-В*07-С*07-DRB1*15-DQB1*06 (3,54 %), а в Северной Осетии – А*30-В*49-С*07-DRB1*13-DQB1*06 (6,88 %), обнаруженный у доноров из НМИЦ гематологии и Нижнего Новгорода лишь в единичных случаях.

Среди всех субъектов наиболее отличались от других доноры из Якутии. Всего у 48 доноров из них было выявлено 63 гаплотипа, самым часто встречающимся из которых был А*33-В*58-С*03-DRB1*04-DQB1*03, который был выявлен у 8,3 % доноров. В других же субъектах частота встречаемости этого

гаплотипа не превышала 0,39 % (в Бурятии). Остальные наиболее часто встречающиеся гаплотипы доноров из Якутии также практически не встречались в других субъектах Российской Федерации, за исключением Бурятии. Гаплотип А*33-В*51-С*15-DRB1*11-DQB1*03 не встречался ни в одном субъекте Российской Федерации, кроме Якутии, где он был выявлен у 2,08 % доноров из регистра КМ и ГСК.

У 129 доноров из Бурятии было обнаружено 168 различных гаплотипов. Наиболее часто встречающиеся гаплотипы у доноров из Бурятии встречались в других субъектах Российской Федерации существенно реже. Например, самый распространенный в Бурятии гаплотип А*23-В*44-С*04-DRB1*07-DQB1*02, выявленный у 3,49 % доноров, в других субъектах встречался по крайней мере вдвое реже (не чаще чем у 1,55 % доноров). Из 168 выявленных в Бурятии гаплотипов 80 (47,6 %) были выявлены исключительно в Бурятии, притом наиболее часто среди таких гаплотипов встречался А*26-В*40-С*15-DRB1*12-DQB1*03 – в 1,16 % случаев.

Все это указывает на то, что в различных субъектах Российской Федерации генотипы жителей существенно отличаются и наиболее результативным может быть поиск донора в том субъекте, в котором проживает реципиент.

Необходимое число предварительно подобранных доноров было определено на основании анализа результатов предварительного поиска доноров в BMDS и отправляемых запросов в локальные регистры на подбор доноров. В исследование было включено 530 пациентов НМИЦ гематологии, которым рассматривался вопрос о выполнении трансплантации и с этой целью было выполнено HLA-типирование. Для 334 из них осуществляли поиск в BMDS, при этом для 25 пациентов не было найдено ни одного частично или полностью совместимого донора, для 309 были найдены частично совместимые доноры, и для 152 пациентам был найден хотя бы один полностью совместимый донор. Запросы на подбор доноров в различные локальные регистры, входящие в базу данных BMDS, отправляли для подбора пары донор-реципиент для 217 пациентов.

Всего было направлено 864 запроса, из которых лишь 23,6 % оказались результативными, в результате чего удалось подобрать полностью или частично совместимых доноров. Основными причинами неэффективных запросов на подбор донора были в 11,8 % случаев медицинские противопоказания у донора, в 14 % случаев с донором не удалось связаться из-за неактуальной контактной информации, в 13,4 % случаев донор отказался от медицинского обследования и донации КМ и ГСК. Наиболее значимой причиной неэффективного подбора донора был отвод донора по результатам дополнительного HLA-типирования, зарегистрированные в 37,2 % случаев. Следует обратить внимание на то, что в различных локальных регистрах результативность запросов на подбор доноров различается. Так, в регистре НМИЦ гематологии 36,8 % запросов позволили найти совместимого донора, а в LED – 19,2 %, что практически в два раза меньше. Частота отводов по результатам дополнительного HLA-типирования также существенно отличалась между различными локальными регистрами – в регистре НМИЦ гематологии и регистре LED она составляла 22,8 % и 18 %, соответственно, а в KVX и RIN достигала 43,5 % и 66 %, соответственно ($p < 0,05$). Стоит отметить, что регистр KVX включает в себя большое число повторных доноров крови и в этом регистре отказы от активации донора по причинам наличия медицинских противопоказаний (8,3 %), отсутствия связи с донором (11,1 %) и отказов донора (9,5 %) встречались реже, чем во всей совокупности остальных локальных регистров, входящих в BMDS.

По данным регистра НМИЦ гематологии, достоверных отличий в результатах активации доноров КМ и ГСК, являющихся донорами крови и не являющихся донорами крови, не выявлено, вероятно, это связано с небольшой исследуемой выборкой. Стоит обратить внимание, что среди доноров крови медицинские противопоказания были выявлены у 9,1 %, а среди не доноров крови у 15,5 %, как и частота отказов донора – 9,1 % и 20,4 %, соответственно.

Таким образом, в целом только каждый третий-пятый донор из подобранных по результатам предварительного поиска в BMDS готов

осуществить донацию КМ и ГСК. Исходя из полученных данных по эффективности BMDS, необходимым условием выполнения трансплантации от неродственного донора из Российской Федерации является предварительный подбор не менее чем 3–5 потенциальных доноров для одного пациента, нуждающегося в трансплантации, чтобы увеличить вероятность выполнения алло-ТКМ от одного из них.

Также было показано, что если пациенту в BMDS было предварительно подобрано 4 и более полностью совместимых доноров, то с большей вероятностью ему была выполнена алло-ТКМ от одного из них.

Гаплотипы всей совокупности пациентов, включенных в исследование ($n = 530$), достоверно отличаются от гаплотипов доноров костного мозга НМИЦ гематологии ($n = 13\,327$). Это может быть связано с различиями этнического состава этих выборок индивидов. Еще более существенно отличаются частоты встречаемости гаплотипов пациентов, которым выполнили алло-ТКМ от неродственных доноров и от родственных полностью или частично совместимых доноров.

Согласно алгоритму подбора донора для выполнения трансплантации, на первом этапе рассматриваются родственные доноры и, только в случае отсутствия совместимого родственного донора, осуществляется поиск неродственного донора в BMDS. Показано, что распределение пациентов в зависимости от места жительства в том или ином Федеральном округе Российской Федерации связано с вероятностью подбора донора для трансплантации. Так пациентам из СКФО алло-ТКМ в 92,6 % случаев выполнялась от родственного донора: от родственного совместимого (62,7 %) или гаплогидентичного (29,9 %) донора. На долю трансплантаций от неродственного донора из BMDS приходилось лишь 7,4 % трансплантаций, алло-ТКМ от неродственного донора из регистров других стран не выполнялась ни одному из 49 пациентов СКФО за период наблюдения. Пациентам из ЦФО, напротив, лишь в 21 % случаев трансплантация выполнена от родственного совместимого донора, еще в 39,8 % случаев от гаплогидентичного, 29,2 % от неродственного

донора из BMDS и 9,9 % от неродственного донора из других стран. Таким образом, при осуществлении рекрутинговых мероприятий важно не только обеспечивать включение в регистр доноров различных этнических групп, что, безусловно, оправдано, учитывая гетерогенность населения Российской Федерации, но и соответствие этнического состава доноров костного мозга этническому составу пациентов, нуждающихся в выполнении трансплантации. При этом необходимо принимать во внимание социально-демографические и культурные особенности народов населения России, в том числе традиционные для многих этнических групп многодетные семьи, что, безусловно, оказывает влияние на вероятность подбора родственного совместимого или гаплоидентичного донора. Трансплантация КМ и ГСК, выполняемая во всем мире в подавляющем большинстве случаев пациентам с гематологическими заболеваниями (до 98 % от общего числа пациентов), как правило, не является терапией первой линии, этот метод лечения применяется после достижения ремиссии основного заболевания, а это означает, что на потребность в выполнении трансплантации оказывают существенное влияние не только своевременная диагностика, но и качественная химиотерапия, иммунотерапия и сопроводительная, в том числе лечение инфекционных осложнений, реанимационное пособие, трансфузиологическая помощь при лечении гематологических заболеваний.

Учитывая высокотехнологичность базовой терапии пациентов с гематологическими заболеваниями, очевидно, что инфраструктура оказания медицинской помощи, обеспечивающая своевременную и полноценную диагностику, с учетом молекулярных, цитогенетических, патоморфологических и иммунофенотипических маркеров, определяющих прогноз заболевания и тактику терапии, в том числе, включение в программное лечение пациента выполнение трансплантации, не может быть организована в кратчайшие сроки. А потому при наполнении регистра доноров костного мозга необходимо, в первую очередь рекрутировать лиц из тех субъектов, которые уже сегодня обеспечивают все необходимые этапы диагностики и лечения, включая

своевременную маршрутизацию пациентов в трансплантационный центр, и, кроме того, имеют низкую вероятность подбора родственного донора. Такой подход, с учетом постоянного анализа изменений, позволит повысить эффективный объем регистра, улучшить результаты подбора пар донор – реципиент для выполнения алло-ТКМ.

Нами предложен алгоритм формирования модельных регистров, позволяющий сохранить частоты встречаемости гаплотипов, на основании которых эта модель построена. На первом этапе было показано, что результаты подбора доноров при использовании предложенной модели соответствуют результатам подбора доноров в регистре НМИЦ гематологии и BMDS для 530 пациентов, включенных в исследование.

По сравнению с наличием доноров в регистре НМИЦ гематологии ($n = 13\,327$) AUC в модельном регистре, включавшем 12 500 доноров, для поиска полностью совместимых доноров, частично совместимых по 9 и 8 аллельным группам доноров составляет 0,92, 0,93 и 0,96 соответственно. Коэффициент корреляции числа подбираемых доноров для реального и модельного регистров в этом случае составляют 0,86, 0,94 и 0,94 соответственно ($p < 0,001$), что свидетельствует об эффективности созданной модели. По сравнению с BMDS ($n = 115\,000$) при поиске полностью совместимых доноров в MP-PG-125000 AUC составляла 0,89 ($p < 0,0001$), а коэффициент корреляции $R^2 = 0,89$ ($p < 0,0001$). Для поиска частично совместимых доноров $R^2 = 0,874$ ($p < 0,0001$). Таким образом предлагаемая модель формирования MP дает схожие результаты как с поиском доноров в регистре НМИЦ гематологии, так и в BMDS.

При таком подходе к формированию MP можно использовать любые наборы гаплотипов с условием известной частоты их встречаемости. Было показано, что при использовании гаплотипов доноров из Польши, Китая, Испании и Японии вероятность найти донора в таких MP ниже, в сравнении с MP, построенном с использованием гаплотипов доноров НМИЦ гематологии. Используя модель регистра было отмечено, что вероятность найти полностью или частично совместимых доноров пациентам из СКФО достоверно ниже.

При рассмотрении выборки, состоящей из практически 14 000 индивидов, и учете взаимно-однозначного соответствия пар донор-реципиент для 80 % индивидов удалось найти 3–5 доноров уже при МР численностью 500 000 и более 10 доноров при численности МР 1 000 000. Это существенно увеличило бы вероятность выполнения алло-ТГСК от неродственных доноров. Достичь такой численности регистра доноров КМ и ГСК с использованием исключительно инфраструктуры службы крови возможно за 5 лет, учитывая полученные данные, что из повторных доноров крови в регистр могут вступить до 530 тысяч индивидов. На момент исследования BMDS насчитывало более 115 тысяч «потенциальных» доноров, а ежегодно дополнительно возможно рекрутировать тех доноров, из числа впервые зарегистрированных доноров крови, кто осуществит от 2 до 4 донаций, еще до 130 тысяч доноров.

ВЫВОДЫ

1. Национальная служба крови, объединяющая более 919 тысяч повторных доноров, ежегодно рекрутирующая около 300 тысяч новых доноров, основанная на принципах их добровольности и информированности, является эффективной платформой для создания Федерального Регистра доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток.

2. Показано, что в регистр доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток спонтанно вступают 10–15 % доноров крови, при этом среди них достоверно больше женщин – 57,6 % (против 45 % среди доноров крови, $p < 0,0001$). Определено, что после 4 донаций донор крови с большей вероятностью дает согласие на спонтанное вступление в регистр доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, продолжая после этого сдавать кровь и ее компоненты ($p < 0,0001$, AUC = 0,74).

3. Установлено, что частота встречаемости различных аллелей локусов генов HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 и гаплотипов у доноров из локальных Регистров Российской Федерации существенно отличается в зависимости от места проживания донора ($p < 0,0001$). Было показано, что в 78 % случаев при HLA-типировании в низком разрешении обеспечивается однозначное соответствие 10 аллельных групп с конкретными аллелями локусов HLA, и, соответственно, типирование по 5 локусам гена HLA в низком разрешении является минимальной достаточной характеристикой типирования потенциальных доноров костного мозга.

4. Определено, что частота отводов потенциальных доноров по результатам дополнительного HLA-типирования варьирует от 18,8 % до 66,3 % ($p < 0,0001$) в зависимости от локального регистра, входящего в базу данных Bone Marrow Donor Search. Подобрать полностью или частично совместимого донора удастся лишь в результате 23,6 % всех запросов на поиск донора, направленных в эту базу данных. Соответственно, чтобы найти одного совместимого донора для

пациента необходимо осуществить не менее 3–5 запросов на подбор потенциального донора.

5. Разработана математическая модель регистра доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, позволяющая создавать регистры любого размера при сохранении генетического разнообразия. По сравнению с наличием доноров в регистре ФГБУ «НМИЦ гематологии» AUC в модельном регистре, включавшем 12 500 доноров, для поиска полностью совместимых доноров и частично совместимых (по 9 и 8 аллельным группам) доноров составляет 0,92, 0,93 и 0,96, соответственно. Коэффициент корреляции числа подбираемых доноров для реального и модельного регистров в этом случае составляют 0,86, 0,94 и 0,94, соответственно ($p < 0,001$), что свидетельствует об эффективности созданной модели.

6. При включении в модель регистра 1 миллиона индивидов вероятность найти полностью совместимого донора для 530 пациентов составляет 63,6 %, частично совместимого (9 из 10 аллельных групп) донора – 95,3 %. Найти 3 и более полностью совместимых доноров в данном случае возможно для 48,5 % пациентов, а с учетом подбора и частично совместимых (9 из 10 аллельных групп) доноров для 89,2 % пациентов. Найти 5 или более полностью совместимых доноров для 42 % пациентов, с учетом подбора частично совместимых (9 из 10 аллельных групп) доноров, для 85,6 % пациентов. Увеличение численности модели регистра со 125 тысяч до 1 миллиона увеличит долю пациентов, которым удастся найти 3–5 полностью или частично совместимых доноров на 22–28 % и обеспечит подбор потенциального донора для 80 % пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Активное информирование доноров крови о донорстве КМ и ГСК проводить после второй донации с целью повышения осведомленности о принципах формирования регистра КМ и ГСК, о порядке вступления в регистр доноров КМ и ГСК для прогнозируемого вступления в регистр доноров КМ и ГСК после четвертой донации крови и ее компонентов.

2. Проводить ежегодное анкетирование, направленное на получение информации об осведомленности доноров крови о донорстве КМ и ГСК, их готовности вступить в регистр и стать донором КМ и ГСК, опасениям, препятствующим принятию решения о вступлении в регистр КМ и ГСК с целью повышения качества рекрутинговых мероприятий и информационных материалов.

3. Привлекать в регистр доноров КМ и ГСК повторных доноров крови, обследованных ранее на наличие маркеров гемотрансмиссивных инфекций, в том числе антител в ядерному антигену вируса гепатита В (аНВс).

4. Осуществлять HLA-типирование потенциальных доноров для внесения информации в регистр КМ и ГСК по пяти HLA-генам: HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1 методом ДНК-типирования не менее чем в низком разрешении.

5. При планировании наполнения Федерального регистра учитывать этнические группы и место жительства пациентов, нуждающихся в трансплантации от неродственных доноров, для планирования рекрутинговых мероприятий, обеспечивающих максимальную эффективность регистра КМ и ГСК.

6. Поддерживать численность регистра доноров КМ и ГСК не менее 1 000 000 человек.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АИСТ	автоматизированная информационная система трансфузиологии
алло-ТКМ	трансплантация аллогенного костного мозга и трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток
ВГВ	вирус гепатита В
ВГС	вирус гепатита С
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	всемирная организация здравоохранения
гапло-ТКМ	трансплантация аллогенного костного мозга и аллогенных гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора
ГСК	гемопоэтические стволовые клетки
ГТИ	гемотрансмиссивные инфекции
ИФА	иммуноферментный анализ
ИХЛА	хемилюминесцентный анализ
КМ	костный мозг
МР	Модельный регистр
Национальный	Национальный регистр доноров костного мозга имени
РДКМ	Васи Перовощикова
НМИЦ гематологии	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ОПК	отделение переливания крови
Регистр доноров костного мозга	база данных, содержащая информацию о добровольцах, давших согласие на выполнение

	HLA-типирования образцов своей крови и размещение результатов исследования для использования трансплантационными центрами при подборе донора для пациента, нуждающегося в выполнении трансплантации
ТКМ	трансплантация аллогенного костного мозга
ФГИС ЕИБД	Федеральная государственная информационная система Единая информационная база донорства крови и ее компонентов
ЭСК	эритроцитсодержащий компонент крови
BMDS	Bone Marrow Donor Search
СЕК	регистр Челябинской областной станции переливания крови
CRNPDSiKP	Centralny Rejestr Niepokrewnionych Potencjalnych Dawców Szpiku i Krwi Pępowinowej – Польский Центральный регистр неродственных потенциальных доноров костного мозга и пуповинной крови
DMKS	Deutsche Knochen Mark Spenderdate – Немецкий регистр доноров костного мозга -
EBMT	Европейское общество по трансплантации крови и костного мозга
EFI	European Federation for Immunogenetics
EM BMDR	Израильский регистр доноров костного мозга
GOJ	регистр ГБУЗ НО «Нижегородский областной центр крови им. Н. Я. Климовой»
GSR	регистр доноров костного мозга НМИЦ гематологии
HLA	Human Leukocyte Antigens
HLA-типирование	тканевое типирование генов главного комплекса гистосовместимости

HMA	регистр Югорского НИИ клеточных технологий
IKT	регистр Иркутского онкодиспансера
KUF	регистр Самарской станции переливания крови
KVX	регистр доноров костного мозга Кировского научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови
KZN	регистр Казанского федерального университета
LED	регистр НИИДОГиТ им. Р. М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, г. Санкт-Петербург
NGS	секвенирование нового поколения
NHC	регистр ГБУЗ НСО «Новосибирский клинический центр крови»
NMDP	National Marrow Donor Program – Национальная программа донорства костного мозга США
PDMP	plasma-derived medicinal products – лекарственные средства на основе плазмы
RIN	регистр Российского НИИ гематологии и трансфузиологии
RMU	регистр Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н. И. Пирогова»
ROV	регистр Станции переливания крови Ростовской области
RPR	быстрый реагиновый тест
SAM	регистр доноров кроветворных клеток и публичных банков пуповинной крови
SBT	секвенирование методом Сенгера
SVX	регистр Свердловской областной клинической больницы
TGA	регистр Центра детской онкологии и гематологии Областной детской клинической больницы № 1

TSE	регистр Научно-производственного центра трансфузиологии Министерства Здравоохранения Республики Казахстан
WBMT	Worldwide Network for Blood & Marrow Transplantation – Всемирная сеть трансплантации крови и костного мозга
WMDA	World Marrow Donor Association – Всемирная ассоциация доноров костного мозга -
ZKRD	Zentrales Knochenmarkspender-Register für die Bundesrepublik Deutschland gemeinnützige GmbH – Центральный регистр доноров костного мозга Германии

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агентство социальной информации : [сайт]. – URL: <https://www.asi.org.ru/2021/06/28/esli-ty-mozhesh-pomoch-pomogi-kak-donory-krovi-pomogayut-razvit-donorstvo-kostnogo-mozga/> (дата обращения : 08.08.2022). – Текст : электронный.
2. Анализ полиморфизм гена HLA-DRB1 в популяции Волго-Уральского региона / И. М. Хидятова, А. Т. Ишмухаметова, Г. И. Лукманова, Э. К. Хуснутдинова // Генетика – 2004. – № 2. – С. 267–271.
3. Анализ результатов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от степени HLA-подбора пациента и неродственного донора / Е. В. Кузьмич, А. Л. Алянский, Н. Е. Иванова [и др.] // Онкогематология – 2014. – Т. 9, № 3. – С. 25–31.
4. Анализ трансплантационной активности в РФ за 2018 г. (отчет межрегионального регистра) / Л. П. Менделеева, В. Г. Савченко, Е. Н. Паровичникова // Гематология и трансфузиология – 2020. – Т. 65, № 1 – С. 180.
5. Анализ факторов, связанных с неродственным донором гемопоэтических стволовых клеток, влияющих на результаты аллогенных трансплантаций у детей / Н. В. Сидорова, Е. А. Пристанскова, К. И. Киргизов [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 69–75.
6. Безопасность крови и ее наличие : информационный бюллетень. – Текст : электронный // Всемирная организация здравоохранения : Интернет-портал. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/blood-safety-and-availability> (дата обращения : 08.08.2022).
7. Болдырева, М. Н. Генетическое разнообразие России и СНГ. I. Русские / М. Н. Болдырева, Л. П. Алексеев, Р. М. Хаитов // Иммунология – 2005. – № 5. – С. 308–311.
8. Бубнова, Л. Н. Иммуногенетические исследования в Российском НИИ

гематологии и трансфузиологии / Л. Н. Бубнова, А. В. Чечеткин // Вестник гематологии. – 2015. – Т. 11, № 2. – С. 8–9.

9. Вероятность нахождения HLA-идентичного родственного донора для больных с заболеваниями системы крови из семей с разным числом детей / Е. Г. Хамаганова, Е. П. Кузьмина, Е. Н. Паровичникова [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2017. – Т. 62, № 1. – С. 29–32.

10. Вклад в генофонд HLA регистра доноров стволовой клетки различных национальностей, проживающих в Челябинской области / Т. А. Сулова, Г. А. Рудакова, Е. Б. Хромова [и др.] // Вестник Челябинского государственного университета. – 2015. – № 21 (376). – С. 28–35.

11. Временные методические рекомендациям, регламентирующие HLA-типирование доноров костного мозга/гемопоэтических стволовых клеток и взаимодействие регистров доноров костного мозга / под ред. В. Г. Савченко. – Текст : электронный // Национальный медицинский исследовательский центр гематологии : [сайт]. – URL: <https://blood.ru/clinic/praktikuyushchemu-vrachu/metodicheskie-rekomendatsii-po-hla-tipirovaniyu-donorov-kostnogo-mozga-i-gemopoeticheskikh-stvolovykh-kletok.html> (дата обращения: 08.08.2022).

12. Выбор донора при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / Б. В. Афанасьев, Л. С. Зубаровская, А. Л. Алянский [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2016. – Т. 3, № 1. – С. 30–36.

13. Выполнение трансплантаций аллогенных гемопоэтических стволовых клеток от неродственных доноров из российского и зарубежного регистров в одном трансплантационном центре / В. А. Васильева, Л. А. Кузьмина, Е. Н. Паровичникова [и др.] // Гематология и трансфузиология – 2020. – Т. 65, № 3. – С. 299–311.

14. Генетические дистанции по HLA-генам между донорами гемопоэтических стволовых клеток регистра ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России и другими российским и мировыми популяциями / Е. Г. Хамаганова, Е. П. Кузьмина, А. Р. Абдрахимова [и др.] // Трансфузиология – 2018. – Т. 19, № 1. – С. 13–26.

15. Гены гистосовместимости II класса в популяции удмуртов / О. С. Поздеева, М. Н. Болдырева, Т. Э. Янкевич, Л. П. Алексеев // Иммунология – 2014. – № 2. – С. 60–63.
16. Грицаев, С. В. Отдельные аспекты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток онкогематологическим больным (лекция) / С. В. Грицаев, И. Е. Павлова, Н. Ю. Семенова // Вестник гематологии. – 2015. – Т. 11, № 3. – С. 1–20.
17. Гришина, О. В. Опыт и перспективы государственного регулирования проблем донорства крови / О. В. Гришина. Текст : электронный // Трансфузиология. – 2009. – № 3-4. – С. 4–10. – URL: <http://transfusion-web.ru/2009-3-4> (дата обращения: 08.08.2022).
18. Жибурт, Е. Б. Особенности национальной отчетности о переливании крови / Е. Б. Жибурт, С. Р. Мадзаев, Н. С. Кузьмин // Менеджер здравоохранения – 2014. – Т. 10. – С. 40–46.
19. Зайцева, Г. А. Популяционно-генетическая характеристика регистра типированных доноров КНИИГПК / Г. А. Зайцева // Вестник службы крови России. – 1997. – Т. 1. – С. 21–25.
20. Зарецкая, Ю. М. Объединенный регистр типированных доноров. Особенности деятельности / Ю. М. Зарецкая // Новое в трансфузиологии. – 1994. – Т. 4. – С. 8–9.
21. Иммуногенетический анализ башкирской этнической группы Южно-Уральского региона и ассоциация генов HLA I и II классов с ревматоидным артритом у башкир / А. Л. Бурмистрова, И. В. Девальд, В. А. Черешнев [и др.] // Иммунология – 2005. – № 2. – С. 68–71.
22. Иммуногенетический профиль (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1) популяции русских Челябинской области / Т. А. Сулова, М. Н. Вавилов, Д. С. Сташкевич [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2015. – Т. 60, № 3. – С. 28–35.
23. Иммуногенетический профиль доноров гемопоэтических стволовых

клеток регистра ФГБУ «НМИЦ Гематологии» Минздрава России, самоопределившихся как татары / Д. С. Чернышев, Е. П. Кузьмина, А. Р. Абдрахимова [и др.] // Вестник гематологии – 2018. – Т. 14, № 2. – С. 53–54.

24. Исследование международного опыта организации системы регистров доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток. – Текст : электронный // Фонд семьи Тиньковых : Интернет-портал. – URL: <https://tinkovfund.org/upload/iblock/275/e3egj70m73cxekjapunst3wr0gxwancq.pdf> (дата обращения: 08.08.2022).

25. К стопроцентному добровольному донорству крови. Глобальная стратегия действий. / Всемирная организация здравоохранения, Международная федерация обществ Красного Креста и Красного Полумесяца – Женева, 2011. – 125с.

26. Кузьмина, Е. П. Иммуногенетический профиль (HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1) популяции осетин Северного Кавказа / Е. П. Кузьмина, Р. С. Чапова, Е. Г. Хамаганова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – № 12-2. – С. 287–291.

27. Кузьмина, Е. П. Частоты аллельных групп и гаплотипов HLA в популяции осетин Владикавказа / Е. П. Кузьмина, Е. Г. Хамаганова, А. Р. Абдрахимова // Вестник гематологии – 2018. – Т. 14, № 2. – С. 30–31.

28. Кузьмич, Е. В. Распределение HLA-A*-B*-C*-DRB1*-DQB1* гаплотипов в реги-стре доноров костного мозга ПСПБГМУ им. И.П. Павлова. Анализ результатов высокоразрешающего HLA типирования / Е. В. Кузьмич, А. Л. Алянский, В. В. Ермолина // Вестник гематологии – 2018. – Т. 14, № 2. – С. 33.

29. Логинова, М. А. Новые HLA-аллели в популяциях Северного Кавказа / М. А. Логинова., И. В. Парамонов, А. В. Рылов // Cellular Therapy and Transplantation (СТТ) – 2016. – Т. 5, № 3. – С. 47–48.

30. Логинова, М. А. Оценка результатов подбора совместимых доноров в Российской Федерации для пациентов, нуждающихся в трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / М. А. Логинова, С. С. Кутявина, Д. Н. Смирнова // Трансфузиология – 2018. – Т. 19, № 3. – С. 39–44.

31. Логинова, М. А. Стратегия формирования регистра потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток / М. А. Логинова, И. В. Парамонов // Российский журнал детской гематологии и онкологии – 2020. – Т. 4. – С. 35–41.

32. Моор, Ю. В. Совершенствование комплексного подхода к повышению эффективности безвозмездного донорства крови и ее компонентов : специальность 14.01.21 «Гематология и переливание крови» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Моор Юлия Владимировна ; Новосибирский государственный медицинский университет. – Новосибирск, 2018. – 195 с. – Библиогр. : с. 176–190. – Текст : непосредственный.

33. Новый взгляд на механизм HLA-ассоциированной предрасположенности к сахарному диабету 1-го типа. Теоретические и прикладные аспекты / М. Н. Болдырева, Р. М. Хаитов, И. И. Дедов [и др.] // Иммунология – 2005. – № 6. – С. 324–329.

34. О полиморфизме DRB1-локуса системы HLA и восприимчивости к туберкулезу / Р. П. Селицкая, М. Н. Болдырева, И. А. Гуськова [и др.] // Иммунология – 2009. – № 6. – С. 338–341.

35. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году : государственный доклад. – Текст : электронный // Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека : интернет-портал. – URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/bitrix/redirect.php?event1=file&event2=download&event3=gd-seb_02.06-_s-podpisyu_.pdf&goto=/upload/iblock/5fa/gd-seb_02.06-_s-podpisyu_.pdf (дата обращения: 08.08.2022).

36. Онкогематологическая помощь взрослому населению в России: социально-экономическое исследование. – Текст : электронный // Фонд семьи Тиньковых : Интернет-портал. – URL: <https://tinkovfund.org/upload/iblock/0da/1zkpxv1p3x3d65bsog583jahfdnmvxf0.pdf> (дата обращения: 08.08.2022).

37. Опыт зарубежных стран в развитии донорства крови: новое издание в

библиотеке организаторов донорского движения. – Текст : электронный // Служба Крови : Интернет-портал. – URL: https://yadonor.ru/about/news/index.php?id_4=7256 (дата обращения: 08.08.2022).

38. Опыт HLA-типирования высокого разрешения в регистре доноров костного мозга Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. Павлова (Санкт-Петербург) / Е. В. Кузмич, А. Л. Алянский, О. А. Макаренко [и др.] // Клеточная терапия и трансплантация – 2017. – Т. 6, № 3. – С. 48–49.

39. Организационно-методические особенности отбора на трансплантацию и поиск неродственного донора: опыт национального исследовательского центра гематологии / В. А. Васильева, Л. А. Кузьмина, М. Ю. Дроков [и др.] // Клеточная терапия и трансплантация – 2020. – № 3. – С. 132–134.

40. Особенности генетического полиморфизма антигенов гистосовместимости Уральского регионального регистра доноров гемопоэтических стволовых клеток / В. Л. Рыбкина, Т. В. Азизова, Г. В. Адамова [и др.] // Иммунология – 2017. – Т. 38, № 2. – С. 82–86.

41. Парамонов, И. В. Развитие донорства костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток в службе крови / И. В. Парамонов. – Текст : электронный // Служба Крови : Интернет-портал. – URL: <https://www.niigpk.ru/assets/files/2019/12/doc0612.pdf> (дата обращения: 08.08.2022).

42. Парамонов, И. В. Федерального регистра доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток / И. В. Парамонов. – Текст : электронный // Служба Крови : Интернет-портал. – URL: https://forum.yadonor.ru/common/upload/events_forum/file_doclad/3._Paramonov_I.V..pdf (дата обращения: 08.08.2022).

43. Подбор гистосовместимых пар донор-реципиент при аллогенных трансплантациях костного мозга / Л. Н. Бубнова, Е. В. Беляева, Л. В. Ерохина [и др.] // Трансфузиология. – 2003.– № 6. – С. 14.

44. Подбор родственного и неродственного донора ГСК для пациентов клиники Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии / А. С. Беркос, М. А. Терентьева, Е. В. Беляева [и др.] // Вестник гематологии. – 2018. – Т. 14, № 2. – С. 22.

45. Пресс-служба Департамента здравоохранения города Москвы : [сайт]. – URL: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/news/default/card/2307.html> (дата обращения: 08.08.2022). – Текст : электронный.

46. Проблемы организации регистров доноров гемопоэтических стволовых клеток в России / Л. Н. Бубнова, И. Е. Павлова, Т. В. Глазанова [и др.] // Трансфузиология. – 2016. – Т. 17, № 1. – С. 4–10.

47. 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 [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии – 2016. – Т. 3, № 2. – С. 68–74.

48. Распределение аллелей HLA у жителей Ханты-Мансийского автономного округа / Е. А. Преймачук, А. А. Степанов, Е. В. Коротаев, С. А. Пономарев // Вестник гематологии – 2015. – Т. 11, № 2 – С. 25–27.

49. Распределение аллелей HLA у потенциальных доноров костного мозга в Ханты-Мансийском автономном округе / Н. Ю. Шлегель, А. А. Степанов, С. С. Каракальчева, А. Н. Косарев. // Вестник гематологии – 2018. – Т. 14, № 2. – С. 54–55.

50. Регистры доноров гемопоэтических стволовых клеток / Л. Н. Бубнова, И. Е. Павлова, Т. В. Глазанова [и др.] // Российский биомедицинский журнал. – 2015. – Т. 16. – С. 751–758.

51. Российская Федерация. Законы. О донорстве крови и ее компонентов : Федеральный закон РФ от 20.07.2012 № 125-ФЗ : [принят Государственной Думой 6 июля 2012 года : одобрен Советом Федерации 18 июля 2012 года]. – Москва, 2012. – Доступ из справочно-правовой системы КонсультантПлюс.

52. Российская Федерация. Об утверждении порядка оказания медицинской помощи при заболеваниях (состояниях), для лечения которых применяется трансплантация : Приказ МЗ РФ от 12.12.2018 № 875н : [зарегистрирован в Минюсте России 09.01.2019]. – Москва, 2018. – Доступ из справочно-правовой системы КонсультантПлюс.

53. Российская Федерация. Приказы. Об утверждении порядка прохождения донорами медицинского обследования : Приказ МЗ РФ от 28 октября 2010 г. № 1166н : [Зарегистрирован в Минюсте России 26 ноября 2020 г.]. – Москва, 2020. – Доступ из справочно-правовой системы КонсультантПлюс.

54. Рудакова, Г. А. Опыт подбора совместимых доноров костного мозга из регистра Челябинской ОСПК / Г. А. Рудакова, М. Н. Вавилов, С. В. Беляева // Вестник гематологии. – 2015. – № 5. – С. 260–263.

55. Руководство по приготовлению, использованию и обеспечению качества компонентов крови : рекомендации Совета Европы. – Страсбург, 2011. – 490 с.

56. Руководство по производству, использованию и обеспечению качества компонентов крови (Совет Европы, издание 6-е, 2000 г.) // Трансфузиология – 2001. – Т. 2 – С.81–93.

57. Румянцев, А. Г. Основные достижения в развитии детской онкологии, гематологии и иммунологии в Российской Федерации, реализованные сотрудниками ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в 1991–2021 гг. / А. Г. Румянцев // Российский журнал детской гематологии и онкологии – 2021. – Т. 8. – С. 131–141.

58. Русфонд.Регистр : Создание регистра доноров костного мозга в России для помощи больным, нуждающимся в пересадке костного мозга от неродственного донора. – Текст электронный // Национальный регистр доноров костного мозга имени Васи Перевощикова : [сайт]. – URL: https://rdkm.rusfond.ru/registr_stat/000 (дата обращения: 08.08.2022).

59. Селиванов, Е. А. Генетические особенности главного комплекса

гистосовместимости доноров гемопоэтических стволовых клеток / Е. А. Селиванов, Л. Н. Бубнова // Медицинский академический журнал. – 2006. – Т. 6, № 1. – С. 90–94.

60. Селиванов, Е. А. Служба иммунологического типирования и регистр доноров гемопоэтических стволовых клеток в России / Е. А. Селиванов, Л. Н. Бубнова // Вестник гематологии. – 2009. – Т. 5, № 3. – С. 42–44.

61. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей в России: краткий обзор активности в 2015–2018 гг. / М. А. Масчан, Е. В. Скоробогатова, Л. Н. Шелихова [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии – 2020. – Т. 2. – С. 22–29.

62. Фишер А.А. Цифровая трансформация службы крови России. – Текст : электронный // Служба Крови : Интернет-портал. – URL: https://rtk-forum.ru/upload/iblock/cce/Fisher-A._TSifrovaya-transformatsiya_Sluzhby-krovi-Rossii.pdf (дата обращения : 08.08.2022).

63. Фонд Тинькова подсчитал необходимые расходы на борьбу с лейкемией. – Текст : электронный // Фонд семьи Тиньковых : Интернет-портал. – URL: https://www.rbc.ru/society/16/11/2021/619203d89a7947d92aa9f080?utm_source=uxnews&utm_medium=desktop (дата обращения: 08.08.2022).

64. HLA генетическое разнообразие русской популяции, выявленное методом секвенирования следующего поколения. / Е. Г. Хамаганова, Е. А. Леонов, А. Р. Абдрахимова [и др.] // Медицинская иммунология – 2021. – Т. 23, № 3. – С. 509–522.

65. HLA-A*/B*/C*/DRB1*/DQB1* – гены и гаплотипы у доноров костного мозга регистра ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, самоопределившихся как русские / Е. Г. Хамаганова, Е. П. Кузьминова, Р. С. Чапова [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2017. – Т. 62, № 2. – С. 65–70.

66. HLA-генетическое разнообразие населения России и СНГ. II. Народы Европейской части / М. Н. Болдырева, И. А. Гуськова, О. В. Богатова [и др.] // Иммунология – 2006. – № 4. – С. 198–202.

67. HLA-генетическое разнообразие России и СНГ. III Народы Евразии / М. Н. Болдырева, И. А. Гуськова, О. В. Богатова [и др.] // Иммунология – 2006. – Т. 6. – С. 324–329.

68. HLA-гены-маркеры инсулинозависимого сахарного диабета, этнические аспекты / Л. П. Алексеев, И. И. Дедов, М. Н. Болдырева [и др.] // Иммунология – 2003. – № 5. – С. 308–311.

69. Хамаганова, Е. Г. HLA-генетические дистанции между донорами регистра «НМИЦ Гематологии», российскими и некоторыми зарубежными популяциями / Е. Г. Хамаганова, Е. П. Кузьминова, А. Р. Абдрахимова // Вестник гематологии – 2018. – Т. 14, № 2. – С. 51–52.

70. Хамаганова, Е. Г. Оценка HLA-совместимости и требования к HLA а-типированию больного и донора при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. / Е. Г. Хамаганова, Л. А. Кузьмина // Гематология и трансфузиология. – 2019. – Т. 64, № 2. – С. 175–187.

71. Частота генов HLA-A, B, DR в популяциях татар Челябинской области в сравнении с другими этносами региона / Т. А. Сулова, А. Л. Бурмистрова, Е. Б. Хромова [и др.] // Вестник Челябинского государственного университета. – 2013. – № 7. – С. 14–17.

72. Эффективность поиска неродственного донора гемопоэтических стволовых клеток с помощью российской поисковой системы Bone Marrow Donor Search: опыт НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой / О. А. Макаренко, А. Л. Алянский, Н. Е. Иванова, [и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика – 2017. – Т. 10, № 1. – С. 39–44.

73. Action framework to advance universal access to safe, effective and quality-assured blood products 2020–2023. – Text: electronic // World Health Organization : Internet portal. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240000384> (date of the application : 08.08.2022).

74. Allele Frequency Net Database : [website]. – URL: <http://www.allelefreqencies.net/> (date of the application: 08.08.2022). – Text : electronic.

75. Alwasaidi, T. Peripheral blood stem cells or bone marrow as the graft source for allogeneic hematopoietic cell transplantation? / T. Alwasaidi, C. Bredeson // J. Taibah Univ. Med. Sci. – 2014. – Vol. 9 (2). – P. 91–99. DOI: 10.1016/j.jtumed.2013.11.004.

76. An Empirical Analysis of the Probability of Finding a Well Matched Cord Blood Unit: Implications for a National Cord Blood Inventory. / C. E. Stevens, A. Scaradavou, C. Carrier [et all.] // Blood – 2005. – Vol. 106 (11). – P. 2047–2047. DOI: 10.1182/blood.V106.11.2047.2047.

77. Annex 4 Guidelines on estimation of residual risk of HIV, HBV or HCV infections via cellular blood components and plasma. – Text : electronic // World Health Organization : Internet portal. – URL: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/blood-products/document-migration/resriskgl_who_trs_1004_web_annex_4.pdf?sfvrsn=55dd09d3_3 (date of the application: 08.08.2022).

78. Availability of HLA-allele-matched unrelated donors and registry size: Estimation from haplotype frequency in the Italian population / N. Sacchi, F. Ciceri, F. Bonifazi [et all.] // Human Immunology – 2021. – Vol. 82 (10). – C. 758–766. DOI: 10.1016/j.humimm.2021.07.012.

79. Aversa, F. Haploidentical haematopoietic stem cell transplantation for acute leukaemia in adults: experience in Europe and the United States / F. Aversa // Bone marrow transplantation – 2008. – Vol. 41. – C. 473–481. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705966.

80. Baldomero H. The EBMT activity survey 2009: trends over the past 5 years / H. Baldomero, M. Gratwohl, A. Gratwohl [et all.] // Bone marrow transplantation – 2011. – Vol. 46 (4). – P. 485–501. DOI: 10.1038/bmt.2011.11.

81. Biosimilar G-CSF versus filgrastim and lenograstim in healthy unrelated volunteer hematopoietic stem cell donors. / R. Farhan, E. Urbanowska, H. Zborowska [et all.] // Annals of Hematology – 2017. – Vol. 96 (10). – C. 1735–1739. DOI: 10.1007/s00277-017-3060-4.

82. Bone marrow registry : [website]. – URL: <https://www.ezermizion.org/facts-figures.html> (date of the application: 16.04.2022). – Text : electronic.

83. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial / J.-L. Harousseau, M. Attal, H. Avet-Loiseau [et all.] // *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* – 2010. – Vol. 28 (30) – P. 4621–9. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.9158.

84. Butler, M. G. Umbilical cord blood banking: An update / M. G. Butler, J. E. Menitove // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* – 2011. – Vol. 28. – C. 669–676. DOI: 10.1007/s10815-011-9577-x.

85. CD40-activated B-cell chronic lymphocytic leukemia cells for tumor immunotherapy: stimulation of allogeneic versus autologous T cells generates different types of effector cells / R. Buhmann, A. Nolte, D. Westhaus [et all.] // *Blood* – 1999. – Vol. 93 (6). – P. 1992–2002.

86. Comparison of Immune Reconstitution after Allogeneic Versus Autologous Stem Cell Transplantation in 182 Pediatric Recipients / V. Wiegering, M. Eyrich, B. Winkler, P. G. Schlegel // *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* – 2019. – Vol. 41 (5). – P. e302–e307. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001340.

87. Comparison of upfront tandem autologous-allogeneic transplantation versus reduced intensity allogeneic transplantation for multiple myeloma / F. Sahebi, S. Iacobelli, A. V. Biezen [et all.] // *Bone marrow transplantation* – 2015. – Vol. 50 (6). – P. 802-7. DOI: 10.1038/bmt.2015.45.

88. Consensus recommendations for risk stratification in multiple myeloma: Report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 2 / N. C. Munshi, K. C. Anderson, P. L. Bergsagel [et all.] // *Blood* – 2011. – Vol. 117. – C. 4696–4700. DOI: 10.1182/blood-2010-10-300970.

89. Cord blood stem cells for hematopoietic stem cell transplantation in the UK: how big should the bank be? / S. Querol, G. J. Mufti, S. G. E. Marsh [et all.] // *Haematologica* – 2009. – Vol. 94 (4). – P. 536–541. DOI: 10.3324/haematol.2008.002741.

90. Cord Blood: Establishing a National Hematopoietic Stem Cell Bank Program / Institute of Medicine, Board on Health Sciences Policy Program, Committee on Establishing a National Cord Blood Stem Cell Bank / editors E. A. Meyer, K. Hanna, K. Gebbie – Washington, DC : The National Academies Press, 2005. – 334 p. DOI: <https://doi.org/10.17226/11269>.

91. Current Use of and Trends in Hematopoietic Cell Transplantation in the United States / A. D'Souza, C. Fretham, S. J. Lee [et all.] // Biol. Blood Marrow Transplant. – 2020. – Vol. 26 (8). – P. e177–e182c. DOI: 10.1016/j.bbmt.2020.04.013.

92. D3.2 Report on import/export and registry operations within EU Member States. – Text : electronic // European Commission : Internet portal. – URL:<https://ec.europa.eu/research/participants/documents/downloadPublic?documentIds=080166e5cab0e62&appId=PPGMS> (date of the application: 08.08.2022).

93. East Meets West – Impact of Ethnicity on Donor Match Rates in the Ezer Mizion Bone Marrow Donor Registry / M. Halagan, S. Manor, N. Shriki [et all.] // Biology of Blood and Marrow Transplantation – 2017. – Vol. 23 (8). – P. 1381–1386. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.04.005.

94. Fève, F. A Mathematical Model for Bone Marrow Donors' Registries and Cord Blood Banks / F. Fève, J.-P. Florens. – Text : electronic / Toulouse School of Economics : Internet portal. – URL: <https://www.tse-fr.eu/sites/default/files/medias/doc/wp/etrie/10-177.pdf> (date of the application: 08.08.2022).

95. Fifty-seventh Session Original: Arabic Agenda item 7 (a) Resolutions and decisions of regional interest adopted by the Sixty-third World Health Assembly. – Text : electronic // World Health Organization : Internet portal. – URL: https://applications.emro.who.int/docs/EM_RC57_10_en.pdf?ua=1 (date of the application: 08.08.2022).

96. Greer, J. P. Therapy of peripheral T/NK neoplasms / J. P. Greer // Hematology Am Soc Hematol Educ Program. – 2006. – P. 331–337. DOI: 10.1182/asheducation-2006.1.331.

97. Guidance on increasing supplies of plasma-derived medicinal products in low- and middle-income countries through fractionation of domestic plasma. – Text: electronic // World Health Organization : Internet portal. – URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/340171> (date of the application : 08.08.2022).

98. Haploidentical stem cell transplantation vs matched unrelated donor transplantation in adults with hematologic malignancies: a systematic review and meta-analysis / L. Ma, X. Han, S. Jiang [et all.] // *Hematology* – 2020. – Vol. 25 (1). – P. 356–365. DOI: 10.1080/16078454.2020.1831292.

99. Haploidentical Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide versus Unrelated Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis / L. J. Arcuri, M. T. M. Aguiar, A. A. F. Ribeiro, A. G. F. Pacheco // *Biology of Blood and Marrow Transplantation* – 2019. – Vol. 25 (12). – P. 2422–2430. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.07.028.

100. Healthy donor hematopoietic stem cell mobilization with biosimilar granulocyte-colony-stimulating factor: safety, efficacy, and graft performance / P. Becker, A. Schwebig, S. Brauninger [et all.] // *Transfusion* – 2016. – Vol. 56 (12). – P. 3055–3064. DOI: 10.1111/trf.13853.

101. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2011 / J.R.Passweg, H.Baldomero, M.Bregni [et all.] // *Bone marrow transplantation* – 2013. – Vol. 48 (9). – P. 1161–1167. DOI: 10.1038/bmt.2013.51.

102. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually / J. R. Passweg, H. Baldomero, P. Bader [et all.] // *Bone marrow transplantation* – 2016. – Vol. 51 (6). – P. 786–792. DOI: 10.1038/bmt.2016.20.

103. High-resolution HLA matching in hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective collaborative analysis / D. Fürst, C. Müller, V. Vucinic [et all.] // *Blood* – 2013. – Vol. 122 (18) – P. 3220–3229. DOI: 10.1182/blood-2013-02-482547.

104. HLA gene and haplotype frequencies in the North American population: the National Marrow Donor Program Donor Registry / M. Mori, P. G. Beatty, M. Graves [et all.] // *Transplantation* – 1997. – Vol. 64 (7). – P. 1017–1027. DOI: 10.1097/00007890-199710150-00014.

105. Hong Kong Chinese HKBMDR HLA 11 loci. – Text : electronic / Allele Frequency Net Database : Internet portal. – URL: http://www.allelefrequencies.net/pop6001c.asp?pop_id=3724 (date of the application: 08.08.2022).

106. How to improve the search for an unrelated haematopoietic stem cell donor. Faster is better than more! / M.B.A.Heemskerk, S.M.Walraven van, J.J.Cornelissen [et all.] // *Bone Marrow Transplantation* – 2005. – Vol. 35 (7). – P. 645–652. DOI: 10.1038/bmt.2010.9.

107. Human mesenchymal stem cells and cyclosporin a exert a synergistic suppressive effect on in vitro activation of alloantigen-specific cytotoxic lymphocytes / R. Maccario, A. Moretta, A. Cometa [et all.] // *Biology of Blood and Marrow Transplantation* – 2005. – Vol. 11. – C. 1031–1032. DOI: 10.1016/j.bbmt.2005.08.039.

108. IBMDR activity report : [website]. – URL: <https://ibmdr.galliera.it/ibmdr/statistiche> (date of the application: 08.08.2022). – Text : electronic.

109. Impact of HLA class I and class II high-resolution matching on outcomes of unrelated donor bone marrow transplantation: HLA-C mismatching is associated with a strong adverse effect on transplantation outcome / N. Flomenberg, L. A. Baxter-Lowe, D. Confer [et all.] // *Blood* – 2004. – Vol. 104 (7). – P. 1923–1930. DOI: 10.1182/blood-2004-03-0803.

110. IPD-IMGT/HLA Database. – Text : electronic / EMBL-EBI : Internet portal. – URL: <https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/about/statistics/> (date of the application: 08.08.2022).

111. Is the use of unrelated donor transplantation leveling off in Europe? The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report / J. R. Passweg, H. Baldomero, P. Bader // *Bone Marrow Transplantation* – 2018. – Vol. 53 (9). – P. 1139–1148. DOI: 10.1038/s41409-018-0153-1.

112. Jackson, J. D. Hematopoietic Stem Cell Properties, Markers, and Therapeutics / J. D. Jackson // *Principles of Regenerative Medicine* / editors A. Atala,

R. Lanza, A. G. Mikos, R. Nerem. – Academic Press, 2019. – Ch. 13. – P. 191–204. DOI: 10.1016/B978-0-12-809880-6.00013-8.

113. Japan pop 17. – Text : electronic / Allele Frequency Net Database : Internet portal. – URL: http://www.allelefreqencies.net/pop6001c.asp?pop_id=3279 (date of the application: 08.08.2022).

114. Kollman C. Assessment of optimal size and composition of the U.S. National Registry of hematopoietic stem cell donors / C. Kollman, E. Abella, R. L. Baitty [et all.] // *Transplantation* – 2004. – Vol. 78 (1). – P. 89–95. DOI: 10.1097/01.tp.0000132327.40702.97.

115. Lusiantoro, L. Improving blood safety and availability: a collective mindfulness perspective in the supply chain / L. Lusiantoro, N. Yates // *International Journal of Operations and Production Management* – 2021. – T. 41, № 11 – C. 1711–1736. DOI: 10.1108/IJOPM-03-2021-0153.

116. Major-histocompatibility-complex class I alleles and antigens in hematopoietic-cell transplantation / E. W. Petersdorf, J. A. Hansen, P. J. Martin [et all.] // *New England Journal of Medicine* – 2001. – Vol. 345 (25). – P. 1794–1800. DOI: 10.1056/NEJMoa011826.

117. Monitoring the international use of unrelated donors for transplantation: the WMDA annual reports / L. M. Foeken, A. Green, C. K. Hurley [et all.] // *Bone Marrow Transplantation* – 2010. – Vol. 45 (5). – P. 811–818. DOI: 10.1038/bmt.2010.9.

118. Müller, C. R. Gene and haplotype frequencies for the loci hLA-A, hLA-B, and hLA-DR based on over 13,000 german blood donors / C. R. Müller, G. Ehniger, S. F. Goldmann // *Human Immunology* – 2003. – Vol. 64 (1) – P. 137–151. DOI: 10.1016/s0198-8859(02)00706-1.

119. Niederhauser, C. Reducing the risk of hepatitis B virus transfusion-transmitted infection / C. Niederhauser // *Journal of Blood Medicine* – 2011. – Vol. 2. – C. 91–102. DOI: 10.2147/JBM.S12899.

120. Nomenclature for Factors of the HLA System : [Website]. – URL: <http://hla.alleles.org> (date of the application: 08.08.2020). – Text : electronic.

121. Nordic MCL2 trial update: Six-year follow-up after intensive immunochemotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC + autologous stem-cell support: Still very long survival but late relapses do occur / C. H. Geisler, A. Kolstad, A. Laurell [et all.] // *British Journal of Haematology* – 2012. – Vol. 158 (3). – P. 355–362. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09174.x.

122. Ooi, J. Cord blood transplantation in adults / J. Ooi // *Bone marrow transplantation* – 2009. – Vol. 44 (10). – C. 661–666.

123. Oudshoorn, M. Stem Cell Donor Registeries Annual Report / M. Oudshoorn, L. W. T. Foeken // Netherlands : WMDA, 2008. – T. 11.

124. Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study / M. Eapen, P. Rubinstein, M. Zhang [et all.] // *Lancet* – 2007. – Vol. 369. – P. 1947–1954. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60915-5.

125. Petersdorf, E. W. New advances in hematopoietic cell transplantation / E. W. Petersdorf, J. A. Hansen // *Curr. Opin. Hematol.* – 2008. – Vol. 15 (6). – P. 549–554c. DOI: 10.1097/MOH.0b013e328311891f.

126. Poland BMR. – Text : electronic / Allele Frequency Net Database : Internet portal. – URL: http://www.allelefreqencies.net/pop6001c.asp?pop_id=3670 (date of the application: 08.08.2022).

127. Prevalence, incidence and residual risk of transfusion transmitted viruses (HBV, HCV and HIV infections) in Lithuanian blood donors from 2004 to 2018: The incidence/window-period model study / S. Grubyte, J. Urboniene, L. Nedzinskiene [et all.] // *PLOS ONE* – 2021. – Vol. 16 (2) – P. e0246704. DOI: 10.1371/journal.pone.0246704.

128. Prolonged survival of patients with peripheral T-cell lymphoma after first-line intensive sequential chemotherapy with autologous stem cell transplantation / V. Prochazka, E. Faber, L. Raida [et all.] // *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* – 2009. – Vol. 153 (1). – P. 63–6. DOI: 10.5507/bp.2009.011.

129. Recommendations for Donor HLA Assessment and Matching for Al-

logeneic Stem Cell Transplantation: Consensus Opinion of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN) / A. Howard, M. A. Fernandez-Vina, F. R. Appelbaum [et all.] // *Biol Blood Marrow Transplant* – 2015. – Vol. 21 (1). – P. 4–7. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.09.017.

130. Reddy, A. A short review on safety and availability of blood / A. Reddy, D. R. Gayatri; P .A .Jothi. – Text : electronic // EBSCOhost : Internet portal. – URL: <https://web.p.ebscohost.com> (date of the application : 08.08.2022).

131. Revisit of Optimal Donor Number Estimation in the Hong Kong Bone Marrow Donor Registry / J.C.Y.Ho, S.K.F.Cheung, Z.Lui [et all.] // *Frontiers in Immunology* – 2021. – Vol. 12. – P. 638253. DOI: 10.3389/fimmu.2021.638253.

132. Sonnenberg, F. A. Bone marrow donor registries: The relation between registry size and probability of finding complete and partial matches / F. A. Sonnenberg, M. H. Eckman, S. G. Pauker // *Blood* – 1989. – Vol. 74 (7). – P. 2569–2578.

133. Spain (Catalunya, Navarra, Extremadura, Aragón, Cantabria). – Text : electronic / Allele Frequency Net Database : Internet portal. – URL: http://www.allelefreqencies.net/pop6001c.asp?pop_id=3669 (date of the application: 08.08.2022).

134. Stem cell transplantation in the EU. – Text : electronic / Eurostat : Internet portal. – URL: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/edn-20191011-1> (date of the application: 08.08.2022).

135. The 2016 global status report on blood safety and availability. – Text : electronic // World Health Organization : Internet portal. – URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254987> (date of the application: 08.08.2022).

136. The EBMT activity survey on hematopoietic-cell transplantation and cellular therapy 2018: CAR-T's come into focus / J. R. Passweg, H. Baldomero, C. Chabannon [et all.] // *Bone marrow transplantation* – 2020. – Vol. 55 (8) – P. 1604–1613. DOI: 10.1038/s41409-020-0826-4.

137. The EBMT activity survey report 2017: a focus on allogeneic HCT for nonmalignant indications and on the use of non-HCT cell therapies / J. R. Passweg,

H. Baldomero, G. W. Basak [et all.] // Bone Marrow Transplantation – 2019. – Vol. 54 (10). – P. 1575–1585. DOI: 10.1038/s41409-019-0465-9.

138. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) consensus recommendations for donor selection in haploidentical hematopoietic cell transplantation / S. O. Ciurea, M. M Al Malki, P. Kongtim [et all.] // Bone Marrow Transplant. – 2020. – Vol. 55 (1). – P. 12–24. DOI: 10.1038/s41409-019-0499-z.

139. The impact of frequent HLA haplotypes in high linkage disequilibrium on donor search and clinical outcome after unrelated haematopoietic SCT / M. M. Jöris, A. C. Lankester, P. Borne [et all.] // Bone Marrow Transplantation – 2013. – Vol. 48 (4). – P. 483–490. DOI: 10.1038/bmt.2012.189

140. Total Number of Donors and Cord blood units. – Text : electronic // WMDA : Internet portal. – URL: <https://statistics.wmda.info/> (date of the application: 08.08.2022).

141. Trends and challenges in searching for HLA-matched unrelated donors in Israel / M. Israeli, M. Yeshurun, J. Stein [et all.] // Human Immunology – 2013. – Vol. 74 (8). – P. 942–945. DOI: 10.1016/j.humimm.2013.04.012.

142. Worldwide Network for Blood & Marrow Transplantation (WBMT) special article, challenges facing emerging alternate donor registries / M. Aljurf, D. Weisdorf, F. Alfraih [et all.] // Bone Marrow Transplant. – 2019. – Vol. 54 (8). – P. 1179–1188. DOI: 10.1038/s41409-019-0476-6

143. Your donor guide for an: Allogeneic Stem Cell Transplant. – Text : electronic / University Health Network : Internet portal. – URL: https://www.uhn.ca/PatientsFamilies/Health_Information/Health_Topics/Documents/Your_Donor_Guide_for_an_Allogeneic_Stem_Cell_Transplant.pdf (date of the application: 08.08.2022).

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1.1 – Популяционные аспекты донорства крови в мире. . . . С. 29
2. Рисунок 1.2 – Популяционные аспекты донорства крови в Европе. . С. 30
3. Рисунок 1.3 – Учреждения и подразделения Службы крови, участвующие в рекрутинге доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток. С. 39
4. Рисунок 1.4 – Номенклатура генов HLA согласно ВОЗ. С. 46
5. Рисунок 1.5 – Рейтинг лидирующих стран по числу потенциальных доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток на 10 тыс. населения. С. 49
6. Рисунок 1.6 – Увеличение числа пациентов, получивших трансплантаты различного происхождения, по данным EBMT. С. 54
7. Рисунок 1.7 – Структура показаний для аллогенной и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, по данным EBMT за 2016 год. С. 55
8. Рисунок 1.8 – Общая выживаемость пациентов после трансплантации от доноров с разной совместимостью. С. 60
9. Рисунок 1.9 – Филогенетическое дерево, построенное на основании частот групп аллелей генов HLA-A/B/C/DRB1 (частоты групп аллелей гена DQB1 не принимали во внимание из-за его малой полиморфности) доноров НМИЦ гематологии, самоопределившихся как русские, и некоторых российских и зарубежных популяций. По оси абсцисс – генетическая дистанция, по оси ординат – включенные в построение дерева популяции. С. 67
10. Рисунок 1.10 – Общая выживаемость пациентов в зависимости от происхождения донора: национальный/международный. С. 70
11. Рисунок 1.11 – Общая выживаемость пациентов в зависимости от происхождения донора: Российская Федерация/международный. . С. 71

12. Рисунок 1.12 – Расчетная зависимость вероятности найти донора в зависимости от размера национального регистра для жителя Саудовской Аравии. С. 74
13. Рисунок 2.1 – Зависимость числа «активных» в определенный день доноров от числа дней от регистрации на ОПК НМИЦ гематологии. Оранжевый – реальные данные, синий – аппроксимированные. С. 89
14. Рисунок 3.1 – распределение впервые зарегистрированных доноров крови в ОПК НМИЦ гематологии по возрасту. А – доноры, зарегистрированные за 5 лет наблюдения; Б – доноры, зарегистрированные в 2016 г., В – доноры, зарегистрированные в 2020 г. С. 95
15. Рисунок 3.2 – Число донаций. Синим выделена область с общим числом донаций за указанный год, зеленым – число донаций от доноров, зарегистрированных за период с 2016 г. по 2020 г., желтым – число донаций доноров, зарегистрированных в указанный год. С. 98
16. Рисунок 3.3 – Распределение числа донаций за 5 лет от доноров, впервые зарегистрированных в ОПК НМИЦ гематологии в 2016 г. . . . С. 99
17. Рисунок 3.4 – Динамика изменения доли повторных доноров, впервые зарегистрированных и продолжающих осуществлять донации за время наблюдения с 2016 г. по 2020 г. С. 101
18. Рисунок 3.5 – Сравнение возраста доноров, зарегистрированных в 2016 году, осуществивших донацию один раз, несколько раз, но только в 2016 году, и продолживших сдавать кровь до 2020 года включительно. С. 105
19. Рисунок 3.6 – Общее число донаций от доноров, зарегистрированных до 2016 г. и в каждый год за период с 2016 г. по 2020 г. С. 110
20. Рисунок 3.7 – Общее число доноров крови и показатель доноров крови на тысячу населения за период с 2016 по 2020 годы.

- А – общее число доноров крови, Б – число доноров крови на тысячу жителей РФ. С. 125
21. Рисунок 3.8 – изменения числа доноров, зарегистрированных службой крови за период с 2016 по 2020, на тысячу населения. Черным цветом отмечена регрессионная прямая, пунктирными линиями отмечены показатели динамики отдельных субъектов. С. 126
22. Рисунок 3.9 – Связь численного показателя доноров, зарегистрированных в субъектах Российской Федерации и численности (А) и плотности (Б) населения. С. 128
23. Рисунок 3.10 – Число донаций компонентов крови за период с 2016 по 2020 годы. С. 130
24. Рисунок 3.11 – Среднее число донаций крови и ее компонентов, осуществляемое в расчете на одного донора в год за период с 2016 г. по 2020 г. С. 132
25. Рисунок 3.12 – Число отводов доноров по различным причинам за период с 2016 г. по 2020 г. А – общее число отводов доноров, Б – доля доноров, получивших отвод от общего числа зарегистрированных доноров. С. 134
26. Рисунок 3.13 – Медицинские отводы доноров по причине выявления маркеров гемотрансмиссивных инфекций (сифилис, ВГВ, ВГС, ВИЧ) за период с 2016 г. по 2020 г. А – общее число, Б – доля относительно зарегистрированных доноров. С. 136
27. Рисунок 3.14 – Доля отводов из-за выявления маркеров гемотрансмиссивных инфекций за 5 лет в субъектах Российской Федерации среди всех доноров, зарегистрированных службой крови. Черным цветом обозначена регрессионная прямая, пунктирными линиями отмечены показатели динамики отдельных субъектов. С. 137
28. Рисунок 3.15 – Число отводов доноров по причине выявления маркеров сифилиса, ВГВ, ВГС и ВИЧ. А – число отводов доноров

- по причине выявления маркеров инфекций, Б – доля отводов доноров по причине выявления маркеров инфекций. С. 138
29. Рисунок 3.16 – Доля отводов по причине выявления отдельных маркеров гемотрансмиссивных инфекций среди всех зарегистрированных доноров за период с 2016 года по 2020 год. С. 139
30. Рисунок 3.17 – Доля отводов доноров по причине выявления положительных тестов на маркеры сифилиса (А), ВГВ (Б), ВГС (В) и ВИЧ (Г) за 5 лет, с 2016 года по 2020 год, для субъектов Российской Федерации среди всех доноров, зарегистрированных службой крови. Черным цветом обозначена регрессионная прямая, пунктирными линиями отмечены показатели динамики отдельных субъектов. С. 140
31. Рисунок 3.18 – Число впервые зарегистрированных и повторных доноров за период с 2016 года по 2020 год. А – абсолютное число доноров за период, Б – доли повторных доноров от всех зарегистрированных доноров крови за период. С. 145
32. Рисунок 3.19 – Число доноров на тысячу населения в субъектах Российской Федерации. А – впервые зарегистрированных службой крови доноров, Б – повторных доноров. Черным цветом обозначена регрессионная прямая, пунктирными линиями отмечены показатели динамики отдельных субъектов. С. 148
33. Рисунок 3.20 – Доля отводов доноров крови по причине выявления маркеров инфекции от общего числа доноров. А – впервые зарегистрированных, Б – повторных. Черным цветом обозначена регрессионная прямая, пунктирными линиями отмечены показатели динамики отдельных субъектов. С. 150
34. Рисунок 3.21 – Доля отводов повторных доноров по причине выявления маркеров сифилиса (А), ВГВ (Б), ВГС (В) и ВИЧ (Г) за 5 лет, в период с 2016 по 2020 год, в субъектах Российской Федерации. Черным цветом обозначена регрессионная прямая,

- пунктирными линиями отмечены показатели динамики отдельных субъектов. С. 152
35. Рисунок 3.22 – Тепловая карта, демонстрирующая частоту выявления маркеров гемотрансмиссивных инфекций у повторных доноров крови в субъектах Российской Федерации. С. 160
36. Рисунок 3.23 – Субъекты Российской Федерации, в которых отмечена высокая частота выявления маркеров гемотрансмиссивных инфекций в образцах крови повторных доноров. Желтый – только большая доля выявления положительных случаев аНВс, оранжевый – только по совокупности выявления маркеров 4 гемотрансмиссивных инфекций, красный – и выявления большого числа аНВс, и по совокупности всех инфекций. С. 161
37. Рисунок 3.24 – Распределения числа доноров с определенным числом дней до последней зарегистрированной донации компонентов крови: А, В – реальное распределение, Б, В – распределение, смоделированное с использованием нелинейной регрессии; Рассчитанное число «активных» доноров крови в течение времени за период с 01.01.2022 по 01.01.2032: Г – основанное на распределении реальных данных, Д – основанное на теоретических данных. Доноры, зарегистрированные в разные годы, отмечены разным цветом. С. 165
38. Рисунок 3.25 – Зависимости: А – вероятности вступления в регистр КМ и ГСК от времени, которое донор находится в «активном» статусе; Б – числа дней до вступления в регистр КМ и ГСК от числа дней до последней зарегистрированной донации. С. 168
39. Рисунок 3.26 – Число ежедневно вступающих в регистр доноров. А – прогнозируемое число вступающих в регистр КМ и ГСК доноров на протяжении 10 лет с использованием расчетной зависимости вероятности вступления в регистр от донорского стажа; Б – распределение временного интервала между повторными донациями. С. 169

40. Рисунок 3.27 – Тепловая карта и дендрограмма распределения частот встречаемости групп аллелей локусов HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1 у доноров регистра КМ и ГСК, привлеченных из различных субъектов Российской Федерации. С. 180
41. Рисунок 3.28 – Доля наиболее часто встречающихся аллелей. А – распределение того, какую долю в каждом гаплотипе составляет самый распространенный аллель; Б – распределение числа различных аллелей в каждом из 491 гаплотипов, включавших более одного аллеля. С. 200
42. Рисунок 3.29 – Возраст пациентов с различными нозологиями, на момент выполнения HLA-типирования. **** и ** указывают на наличие достоверных отличия ($p < 0,0001$ и $p < 0,01$). С. 205
43. Рисунок 3.30 – Число пациентов, которым было выполнено HLA-типирование и рассматривалась возможность проведения алло-ТКМ. С. 206
44. Рисунок 3.31 – Поиск доноров для пациентов, виды выполненной алло-ТКМ и причины невыполнения алло-ТКМ. С.208
45. Рисунок 3.32 – Распределение числа пациентов, которым удавалось подобрать определенное число полностью (А) и частично совместимых (Б) доноров в BMDS. С. 210
46. Рисунок 3.33 – Число полностью (А) или частично (Б) совместимых доноров, найденных при предварительном поиске в BMDS для пациентов в группах: Группа 1 – 48 пациентов, с успешным поиском в BMDS, но которым не отправляли запросов на конкретных доноров в локальные регистры и алло-ТКМ не была выполнена, Группа 2 – 44 пациента, которым алло-ТКМ выполнили, но запросы на подбор доноров в локальные регистры не отправляли, Группа 3 – 217 пациентов, которым отправляли запросы на подбор доноров в локальные регистры. Красным выделены медианы распределений,

- * указывают на наличие достоверных отличий: * – $p < 0,05$,
 **** – $p < 0,0001$ С. 216
47. Рисунок 3.34 – Число полностью (А) или частично (Б) совместимых доноров, найденных при предварительном поиске в BMDS, а также запросов отправленных в локальные регистры (В) для пациентов, которым планируется или уже была выполнена хотя бы одна алло-ТКМ от неродственных доноров из регистров Российской Федерации (Группа 1), алло-ТКМ была выполнена только от гаплоидентичного донора (Группа 2), алло-ТКМ была выполнена только от доноров из регистров других стран (Группа 3) Красным выделены медианы распределений, * указывают на наличие достоверных отличий: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$, **** – $p < 0,0001$ С. 222
48. Рисунок 3.35 – Частота встречаемости аллельных групп локусов HLA-A (А) и HLA-B (Б) у пациентов, которым была или планируется выполнение алло-ТКМ от неродственного донора из локальных регистров Российской Федерации ($n = 77$, на графиках отмечены синим), и пациентов, которым планируется или выполнена трансплантация от гаплоидентичных или неродственных доноров из регистров других стран ($n = 117$, на графике отмечены красным). Аллельные группы на графиках расположены в порядке встречаемости в группе здоровых доноров. С. 236
49. Рисунок 3.36 – Число пациентов из различных федеральных округов Российской Федерации, которым была выполнена алло-ТКМ от родственного совместимого донора (А), неродственного донора из локальных регистров Российской Федерации (Б), гаплоидентичных доноров (В) и неродственных доноров из зарубежных регистров (Г). На карте отмечено число пациентов, зарегистрированных в различных Федеральных округах Российской Федерации. С. 243

50. Рисунок 3.37 – Частоты встречаемости отдельных сочетаний гаплотипов, а также то, какие сочетания гаплотипов полностью совпадают с аллельными группами конкретного пациента (отмечены синими точками) и частично совпадают (по 9 из 10 аллельных групп, отмечены красными точками). На данном графике разным цветом обозначены сочетания гаплотипов с разными частотами встречаемости (шкала логарифмическая по основанию 10). Показаны частоты встречаемости всех гаплотипов, данные приведены к диагональному виду. С. 249
51. Рисунок 3.38 – Алгоритм «обратного» определения сочетаний гаплотипов каждого донора. С. 251
52. Рисунок 3.39 – Двумерные гистограммы, отражающие: А – число индивидов с определенным сочетанием гаплотипов, найденных с использованием вероятностного подхода. Общее число индивидов составило 13 327; Б – распределение гаплотипов доноров РГ ($n = 13\ 327$). Цвет отличается в зависимости от того, сколько раз встретилось определенное сочетание гаплотипов. На графике представлены только сочетания первых 100 наиболее часто встречающихся гаплотипов. С. 252
53. Рисунок 3.40 – Зависимость коэффициентов вариации от частот встречаемости отдельных гаплотипов, определенных по 5 случайным выборкам по 100 000 гаплотипов из списка гаплотипов, учитывая частоты их встречаемости. С. 254
54. Рисунок 3.41 – зависимость частот встречаемости гаплотипов, определенных с помощью EM алгоритма у доноров РГ, гаплотипов, из которых формировался MP-100000, и гаплотипов, определенных с помощью EM-алгоритма в MP-100000 (по каждой из осей показан десятичный логарифм частоты встречаемости отдельных гаплотипов). С. 255

55. Рисунок 3.42 – Распределения числа определенных сочетаний гаплотипов (200 наиболее часто встречающихся) при 100 000 индивидов в модели. А – распределение основано на вероятности встретить определенное сочетание гаплотипов, Б – данные из МР-100000. Цвет отличается в зависимости от того, сколько раз указанное сочетание гаплотипов встретилось (это число прологарифмировано по основанию 2). С. 256
56. Рисунок 3.43 – Распределение числа определенных сочетаний гаплотипов (200 наиболее часто встречающихся) при 100 000 доноров в модельном регистре с наследованием. Цвет отличается в зависимости от того, сколько раз указанное сочетание гаплотипов встретилось (это число прологарифмировано с основанием 2). С. 259
57. Рисунок 3.44 – распределения числа пациентов, для которых был осуществлен результативный подбор полностью совместимого донора в РГ, в зависимости от количества подобранных полностью совместимых доноров в МР-12500 (А) и МР-15000 (Б). С. 261
58. Рисунок 3.45 – График зависимости среднего числа подобранных полностью совместимых доноров в МР-12500 (А) и МР-15000 (Б) от подобранных полностью совместимых доноров в РГ. С. 262
59. Рисунок 3.46 – распределения числа пациентов, для которых был осуществлен результативный подбор полностью совместимого донора в РГ, в зависимости от количества подобранных полностью совместимых доноров в МР-12500 (А) и МР-15000 (Б). С. 263
60. Рисунок 3.47 – ROC-кривые, демонстрирующие эффективность моделей регистров МР-12500 (А) и МР-15000 (Б) для поиска полностью совместимых доноров в регистре РГ. С. 265
61. Рисунок 3.48 – Распределения числа пациентов, для которых был осуществлен результативный подбор частично совместимого

- (9/10 аллельных групп) донора в РГ, в зависимости от количества подобранных полностью совместимых доноров в МР-12500 (А) и МР-15000 (Б). С. 266
62. Рисунок 3.49 – График зависимости среднего числа подобранных частично совместимых (9/10 аллельных групп) доноров в МР-12500 (А) и МР-15000 (Б) от результатов подбора частично совместимых доноров в РГ. 267С.
63. Рисунок 3.50 – Распределения числа пациентов, для которых был осуществлен результативный подбор частично совместимого (9/10 аллельных групп) донора в РГ, в зависимости от количества подобранных частично совместимых доноров в МР-12500 (А) и МР-15000 (Б). С. 268
64. Рисунок 3.51 – ROC-кривые, демонстрирующие эффективность моделей регистров МР-12500 (А) и МР-15000 (Б) для поиска частично совместимых (9/10 аллельных групп) доноров в регистре РГ. С.269
65. Рисунок 3.52 – Распределения числа пациентов, для которых был осуществлен результативный подбор частично совместимого (8/10 аллельных групп) донора в РГ, в зависимости от количества подобранных полностью совместимых доноров в МР-12500 (А) и МР-15000 (Б). С. 270
66. Рисунок 3.53 – График зависимости среднего числа подобранных частично совместимых (8/10 аллельных групп) доноров в МР-12500 и МР-15000 от результатов подбора частично совместимых доноров в РГ. С. 271
67. Рисунок 3.54 – распределения числа пациентов, для которых был осуществлен результативный подбор частично совместимого (8/10 аллельных групп) донора в РГ, в зависимости от количества подобранных частично совместимых доноров в МР-12500 (А) и МР-15000 (Б). С. 272

68. Рисунок 3.55 – ROC-кривые, демонстрирующие эффективность моделей регистров МР-12500 (А) и МР-15000 (Б) для поиска частично совместимых (8/10 аллельных групп) доноров в регистре РГ. С. 273
69. Рисунок 3.56 – Зависимость среднего по 100 МР числа подобранных доноров от количества доноров при поиске в BMDS. А – полное совпадение с МР-100000, Б – частичное совпадение (9 из 10 аллельных групп) с МР-125000. С. 277
70. Рисунок 3.57 – Число пациентов, которым удалось бы подобрать хотя бы одного полностью совместимого донора в МР-РГ, МР-ДК, МР-НМИЦ, МР-Польша различных размеров для 530 пациентов («вероятностный подход») (А), средняя вероятность подбора хотя бы одного полностью совместимого донора в различных МР для всей совокупности пациентов (Б). С. 283
71. Рисунок 3.58 – Пересечение множеств пациентов, для которых не было найдено ни одного донора в МР-РГ, МР-НМИЦ и МР-ДК. С. 284
72. Рисунок 3.59 – Число пациентов, которым нашелся хотя бы один полностью совместимый донор в каждом из 100 МР-РГ, МР-НМИЦ, МР-ДК и МР-Польша. С. 285
73. Рисунок 3.60 – Вероятность подобрать хотя бы одного частично совместимого донора в МР-РГ, МР-ДК, МР-НМИЦ, МР-Польша различных размеров для 530 пациентов («вероятностный» подход) (А), средняя вероятность подбора хотя бы одного частично совместимого донора в различных МР для всей совокупности пациентов (Б). С. 286
74. Рисунок 3.61 – Число пациентов, которым нашелся хотя бы один частично совместимый донор в каждом из ста МР различной численности. С. 289
75. Рисунок 3.62 – Вероятность подобрать хотя бы одного полностью совместимого донора в МР-РГ, МР-Польша, МР-Испания,

- МР-Япония, МР-Китай различных размеров для 530 пациентов («вероятностный подход») (А), средняя вероятность подбора хотя бы одного полностью совместимого донора в различных МР для 530 пациентов (Б). С. 291
76. Рисунок 3.63 – Вероятность подобрать хотя бы одного частично совместимого донора в МР-РГ, МР-Польша, МР-Испания, МР-Япония, МР-Китай различных размеров для 530 пациентов (А), средняя вероятность подбора хотя бы одного частично совместимого донора в различных МР для всей совокупности пациентов (Б). С. 293
77. Рисунок 3.64 – Вероятность подбора в МР-1000000 доноров для пациентов из различных Федеральных округов Российской Федерации, а также для пациентов из других стран. А – МР-РГ-1000000, Б – МР-Польша-1000000, В – МР-Испания-1000000, Г – МР-Китай-1000000, Д – МР-Япония-1000000. Отдельные точки на графике – вероятность для каждого пациента, красным обозначены медианы распределений. С. 296
78. Рисунок 3.65 – средняя вероятность (обозначена цветом, согласно легенде) подбора доноров для пациентов при использовании МР- 1000000. МР-РГ (А), МР-Польша (Б), МР-Испания (В), МР-Китай (Г) и МР-Япония (Д). С. 298
79. Рисунок 3.66 – Вероятность подобрать хотя бы одного полностью совместимого донора в МР-РГ для пациентов, которым была выполнена алло-ТКМ и не была выполнена трансплантация по различным причинам (А), средняя вероятность подбора хотя бы одного полностью совместимого донора в МР-РГ для двух этих групп пациентов (Б). С. 299
80. Рисунок 3.67 – Вероятность подобрать хотя бы одного полностью совместимого донора в МР-РГ для пациентов из 5 групп в

- зависимости от результатов поиска донора в BMDS (А), средняя вероятность подбора хотя бы одного полностью совместимого донора в МР-РГ для этих групп пациентов (Б), среднее число подобранных доноров (В). С. 301
81. Рисунок 3.68 – сравнение числа подобранных доноров для пациентов из групп 3 и 5 в МР-РГ-1000000 с показателями подбора для пациентов из группы 4 в МР меньших размеров. С. 303
82. Рисунок 3.69 – Вероятность подобрать хотя бы одного частично совместимого донора в МР-РГ для пациентов из 5 групп в зависимости от результатов поиска донора в BMDS (А), средняя вероятность подбора хотя бы одного частично совместимого донора в МР-РГ для этих групп пациентов (Б), среднее число подбираемых доноров (В). С. 305
83. Рисунок 3.70 – Вероятность подобрать хотя бы одного полностью совместимого донора в МР-РГ для пациентов из 1, 2, 3 и 4 групп в зависимости от вида алло-ТКМ (А), средняя вероятность подбора хотя бы одного полностью совместимого донора в МР-РГ для этих групп пациентов (Б), среднее число подбираемых доноров (В). С. 307
84. Рисунок 3.71 – Вероятность подобрать по крайней мере одного частично совместимого донора в МР-РГ для пациентов из 1, 2, 3 и 4 групп в зависимости от вида алло-ТКМ (А), средняя вероятность подбора хотя бы одного полностью совместимого донора в МР-РГ для пациентов этих групп (Б), среднее число подбираемых доноров (В). С. 309
85. Рисунок 3.72 – Доля пациентов, которым удалось бы подобрать в МР-РГ. А – разное число полностью совместимых доноров, Б – разное число полностью или частично совместимых доноров. . . С. 311
86. Рисунок 3.73 – Доля пациентов, которым удалось бы подобрать в МР-РГ разное число полностью или частично совместимых

- доноров. Показаны пациенты с алло-ТКМ: А – от родственных совместимых доноров, Б – от гапло-идентичных доноров, В – от неродственных доноров из зарубежных регистров, Г – от неродственных доноров из регистров Российской Федерации. С. 312
87. Рисунок 3.74 – Зависимость доли индивидов, которым подобрали по крайней мере 1, 3, 4, 5 и 10 доноров (полностью или частично совместимых) от размера МР-РГ. С. 318
88. Рисунок 3.75 – Достоверные отличия числа подбираемых доноров: А – число подбираемых доноров в МР-РГ-1000000 для реципиентов из разных субъектов Российской Федерации, красным отмечены медианы распределений; Б – доля реципиентов из разных регионов Российской Федерации, которым удалось подобрать по крайней мере 5 или 10 доноров в МР-РГ-1000000. С. 319
89. Таблица 1.1 – Доля донаций, при которых были обнаружены маркеры инфекций в донорской крови, передаваемых при переливании крови (медиана, межквартильный размах), по группам уровня дохода стран С. 31
90. Таблица 1.2 – локальные регистры потенциальных доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, подключенные к базе BMDS. С. 42
91. Таблица 1.3 – Количество аллелей классических генов HLA на 22 ноября 2021 года. С. 62
92. Таблица 1.4 – Частоты пятилокусных HLA-гаплотипов у доноров регистра НМИЦ гематологии, самоопределившихся как русские (n = 1 507). Цветом выделены первые по частоте в наибольшем в мире регистре Be The Match. С. 64
93. Таблица 1.5 – Результаты инициального поиска донора в базе BMDS (n = 107). С. 72
94. Таблица 3.1 – Число доноров НМИЦ гематологии, впервые зарегистрированных за период с 2016 года по 2020 год. С. 92

95. Таблица 3.2 – Число доноров, осуществивших донацию и отведенных от донаций. С.93
96. Таблица 3.3 – Наиболее распространенные причины относительных отводов среди впервые зарегистрированных доноров. С. 96
97. Таблица 3.4 – Число донаций осуществленных за период с 2016 г. по 2020 г. С. 97
98. Таблица 3.5 – Уменьшение числа повторных доноров, впервые зарегистрированных и осуществлявших донации в период наблюдения с 2016 года по 2020 год. С. 100
99. Таблица 3.6 – Возраст доноров, сдавших кровь 1 раз, сдававших кровь только в год регистрации, сдававших кровь и ее компоненты до 2020 года. С. 105
100. Таблица 3.7 – Показатели доноров крови, вступивших в регистр КМ. Донации учитываются до октября 2021 года. С. 106
101. Таблица 3.8 – Группы доноров, вступивших в регистр доноров костного мозга и генопотетических стволовых клеток и ГСК, с различным числом донаций крови. С. 108
102. Таблица 3.9 – Общее число донаций от всех доноров за период с 2016 г. по 2020 г. С. 111
103. Таблица 3.10 – Причина относительных отводов от донорства до донации у доноров ОПК НМИЦ гематологии. С. 112
104. Таблица 3.11 – Число выявленных маркеров гемотрансмиссивных инфекций среди доноров, осуществивших донацию за период с 2016 по 2020 годы. С. 113
105. Таблица 3.12 – Число отводов доноров в результате выявления маркеров инфекций среди впервые зарегистрированных и повторных доноров НМИЦ гематологии. С. 114
106. Таблица 3.13 – Инцидентность ГТИ у повторных доноров за период с 2016 по 2020 годы. С. 116

107. Таблица 3.14 – Распределение не востребовавшихся для клинического использования компонентов крови С. 118
108. Таблица 3.15 – Маркеры инфекций, ставшие причиной брака компонентов крови. С. 119
109. Таблица 3.16 – Зависимость числа доноров от численности населения субъекта Российской Федерации, плотности населения и площади субъекта Российской Федерации. С. 127
110. Таблица 3.17 – Число донаций и объем переданной для клинического использования донорской крови и ее компонентов за период с 2016 г. по 2020 г. С. 131
111. Таблица 3.18 – Частота положительных результатов по аНВс в образцах крови доноров (число, процент) в различных субъектах РФ. С. 142
112. Таблица 3.19 – Частота выявления аНВс в зависимости от возраста донора (число, процент). С. 143
113. Таблица 3.20 – Доля отводов по причине выявления маркеров гемотрансмиссивных инфекций среди впервые зарегистрированных и повторных доноров (данные представлены в виде медианы (5 %–95 % перцентили). С. 151
114. Таблица 3.21 – Процент выявления маркеров инфекций среди повторных доноров Российской Федерации за период с 2016 по 2020 год. С. 152
115. Таблица 3.22 – Результаты оценки качества исследования проб донорской крови на наличие молекулярных маркеров ВИЧ, ВГВ и ВГС в медицинских организациях службы крови. С. 156
116. Таблица 3.23 – Расчётное число «активных» доноров, зарегистрированных в 2022 году, оставшееся на момент начала каждого из следующих лет, включенных в моделирование. С. 166
117. Таблица 3.24 – Число доноров крови, которых возможно рекрутировать в регистр КМ и ГСК при использовании фиксированных временных точек. С. 170

118. Таблица 3.25 – Число доноров и количество выявленных с помощью EM алгоритма различных гаплотипов у доноров, привлеченных из разных субъектов Российской Федерации. С. 181
119. Таблица 3.26 – Число гаплотипов у доноров из отдельных субъектов Российской Федерации, не встречающихся в других субъектах. С. 183
120. Таблица 3.27 – Количество выявляемых гаплотипов у доноров, привлеченных из различных субъектов РФ. С. 196
121. Таблица 3.28 – Пациенты, которым комиссия НМИЦ гематологии по отбору пациентов одобрила выполнение трансплантации аллогенного костного мозга и аллогенных гемопоэтических стволовых клеток за период с 2019 по 2021 годы. С. 203
122. Таблица 3.29 – Число пациентов, которым удалось подобрать полностью совместимых доноров в BMDS с указанием локального регистра КМ и ГСК. С. 211
123. Таблица 3.30 – Число пациентов, которым удалось подобрать частично совместимых доноров в BMDS с указанием локального регистра КМ и ГСК. С. 213
124. Таблица 3.31 – Число и доля различных результатов запросов на активацию доноров в локальных регистрах для пациентов, которым удалось найти неродственных доноров в регистрах Российской Федерации и от этих доноров была выполнена трансплантация (группа 1), пациентов, которым выполнена или планируется выполнение трансплантации только от гаплоидентичных доноров (группа 2) или только от доноров из регистров зарубежных стран (группа 3). С. 224
125. Таблица 3.32 – Число и доля различных результатов запросов доноров в локальных регистрах для 217 пациентов, для которых выполняли запросы. С. 227
126. Таблица 3.33 – Результаты активации доноров регистра GSR,

- являющихся донорами крови или являющихся донорами, привлеченными в результате рекрутинговых мероприятий (не доноры крови). С. 229
127. Таблица 3.34 – Частота встречаемости различных гаплотипов у 530 пациентов, которым рассматривался вопрос о выполнении алло-ТКМ и 13 327 доноров регистра GSR. С. 233
128. Таблица 3.35 – Частота встречаемости аллельных групп у пациентов, которым была выполнена или планируется алло-ТКМ от неродственных доноров из локальных регистров Российской Федерации, или от гаплоидентичных доноров или доноров из зарубежных регистров. С. 234
129. Таблица 3.36 – Частота встречаемости 15 самых распространенных гаплотипов у доноров РГ, 77 пациентов, которым была выполнена алло-ТКМ от неродственных доноров из регистров Российской Федерации, 117 пациентов с другими видами трансплантации, которым осуществлялся поиск доноров в базе BMDS. С. 237
- Таблица 3.37 – данные о пациентах, которым была выполнена трансплантация аллогенного костного мозга и аллогенных
130. гемопоэтических клеток с указанием Федерального округа Российской Федерации, в которых они зарегистрированы. С. 241
131. Таблица 3.38 – Пример работы EM алгоритма на выборке доноров РГ. С. 245
132. Таблица 3.39 – Пример частот встречаемости сочетаний гаплотипов. Интенсивность цвета в таблице зависит от вероятности встретить определенное сочетание гаплотипов. С. 247
133. Таблица 3.40 – Пример составления случайных сочетаний гаплотипов. С. 253
134. Таблица 3.41 – частоты встречаемости гаплотипов в MP-100000 и модельным регистром с «наследованием». С. 258
135. Таблица 3.42 – пациенты, которым не удалось подобрать ни одного

- частично совместимого донора из сочетаний гаплотипов, определенных в разных выборках доноров (× – не удалось, С. 287 ✓ – удалось).....
136. Таблица 3.43 – Доля пациентов с различными видами алло-ТКМ, которым в МР-РГ-125000 и МР-РГ-1000000 нашлось определенное число доноров. С. 313
137. Таблица 3.44 – Сравнение числа подбираемых доноров в МР-РГ разных размеров, а также числа индивидов, которым удалось подобрать хотя бы одного донора. С. 316

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)

Информация о регистрах доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток в разных странах

Таблица 1 – Регистры доноров КМ и ГСК в разных странах

Страна	Общая информация	Рекрутинг	Поиск	Сбор
США	The National Marrow Donor Program (NMDP) - самая <u>крупная</u> некоммерческая организация (далее – НКО) софинансируется государством – 19 млн. доноров, 249тыс образцов пуповинной крови; The Gift of Life Marrow Registry, НКО - 139 тыс. Доноров; DKMS US, НКО (филиал немецкого регистра);	NMDP	Предварительный поиск в системе может осуществлять любой врач, а официальный поиск необходимо осуществить пациенту в Центрах поиска NMDP, которые соответствуют критериям участия NMDP и Be The Match в отношении качества и опыта в области аллогенной трансплантации.	Центр сбора НКО
Германия	ZKRD – центральный регистр доноров КМ и ГСК, частная организация – 9 млн. доноров. 26 региональных регистров в структуре (НКО). Также есть мед.учреждения, которые имеют правовую форму фонда или общества с полномочиями на ведение донорского регистра (Пример: Фонд Штефана Морша)	Службы донорства крови	Организационное подразделение, в основном расположенное в университете или институте трансфузионной медицины, отвечает за поиск доноров, контактирует с лечащими врачами, лабораторией HLA и ZKRD (направляет сюда запрос).	Службы донорства крови (в т.ч. НКО), трансплантационные центры

Франция	Занимаются государственные и частные организации (около 80), которые имеют лицензию БАФ (Биомедицинского Агенства Франции). The French Bone Marrow Transplant register – национальный регистр доноров КМ и ГСК, через него осуществляется обмен информацией между 29 донорскими центрами Франции	БАФ, фонды	БАФ	
Израиль	Национальный Регистр Израиля доноров КМ (Ezer Mizion), НКО – около 1 млн доноров	Ezer Mizion		В трансплантационном центре
Польша	Центральный польский регистр доноров КМ и пуповинной крови Poltransplant, регулирует и финансирует деятельность донорских центров и трансплантационных центров (НКО)	Poltransplant	Poltransplant	Донорские центры костного мозга
Япония	Национальный Японский банк доноров КМ (JMDP) - около 500тыс доноров	JMDP	JMDP	Пункты сбора
Испания	Испанский регистр доноров КМ (REDMO, Фонд Каррераса), на 50% государственный на 50% НКО - около 400 тыс. доноров, около 70 тыс. единиц пуповинной крови	REDMO	REDMO выступает в качестве координирующего центра всего процесса поиска доноров; несет ответственность не только за ведение реестра доноров костного мозга Испании, но и за весь процесс поиска неродственных доноров для испанских пациентов.	Трансплантационный центр
Канада	Канадский регистр доноров КМ (Канадская служба крови), НКО	Канадская служба крови	Канадская служба крови	Центр сбора

ПРИЛОЖЕНИЕ Б
(справочное)
Результаты анкетирования»

Таблица 1 – Результаты анкетирования доноров крови, зарегистрированных на ОПК НМИЦ гематологии

Вопрос	ГОД	Варианты ответов							Достоверность
		да			нет				
Слышали ли Вы словосочетание «донор гемопоэтических стволовых клеток (костного мозга)» / трансплантация (пересадка) гемопоэтических стволовых клеток?	год								p
	2017	162			37				0,0064
	2021	134			12				
Если да, то где Вы слышали эти словосочетания	год	Телеканалы	Печатные СМИ	Информационные сайты	Не слышал	Радио	Социальные сети, блоги	От друзей, родных	p
	2017	46	19	62	33	13	48	31	0,0102
	2021	32	7	52	12	5	54	36	
Знаете ли Вы, что гемопоэтические стволовые клетки очень часто являются единственным методом лечения при онкологических заболеваниях крови (рак крови)?	год	да			нет				p
	2017	133			66				0,0098
	2021	116			30				
Знаете ли Вы, что ранее 90% неродственных аллогенных (донорских) трансплантаций в Российской Федерации выполнялись от доноров из зарубежных регистров?	год	да			нет				p
	2017	66			133				0,0116
	2021	68			78				
Знаете ли Вы о создании Регистра доноров гемопоэтических стволовых клеток (костного мозга) в России?	год	да			нет				p
	2017	116			81				< 0,0001
	2021	126			20				

Таблица 2 – Результаты анкетирования доноров крови, зарегистрированных на ОПК НМИЦ гематологии

Вопрос	ГОД	Варианты ответов					Достоверность
		Да	Нет				
Знаете ли Вы о том, что вероятность стать донором гемопоэтических стволовых клеток (костного мозга) для человека, чьи данные внесены в регистр, составляют 0,01% или 1 на 10 000?		Да	Нет				p
	2017	109	89				< 0,0001
	2021	112	34				
Знаете ли Вы, что для того, чтобы попасть в Регистр доноров гемопоэтических стволовых клеток (костного мозга) необходимо пройти HLA –типирование (сдать до 10 мл крови из вены)?	ГОД	Да	Нет				p
	2017	117	81				< 0,0001
	2021	119	27				
Знаете ли Вы, кто может стать потенциальным донором гемопоэтических стволовых клеток (костного мозга)?	ГОД	Только доноры крови	Любой человек	Любой здоровый человек, не имеющий серьезных заболеваний в возрасте от 18 до 45 лет			p
	2017	14	13	167			0,0010
	2021	3	26	117			
Хотели бы Вы пройти HLA – типирование и стать потенциальным донором гемопоэтических стволовых клеток (костного мозга)?	ГОД	Да, я собираюсь пройти HLA- типирование	Я уже прошел HLA-типирование	Нет, но хотел бы	Нет, мне не интересно	Не знаю, что это	p
	2017	34	69	41	15	37	< 0,0001
	2021	29	84	19	7	7	

Таблица 3 – Результаты анкетирования доноров крови, зарегистрированных на ОПК НМИЦ гематологии

Вопрос	ГОД	Варианты ответов								Достоверность		
		Какие причины для Вас были бы положительным мотивом стать донором гемопоэтических стволовых клеток (костного мозга)?	ГОД	Помощь ближнему		Общественное одобрение		Я уже донор гемопоэтических стволовых клеток			Отгулы, льготы	
2017	142		19		15		16		0,0927			
2021	115		6		16		7					
Какие факторы вызывают сомнения перед донорством гемопоэтических стволовых клеток (костного мозга)?	ГОД	Опасение за собственное здоровье	Боязнь заразиться во время донации	Дефицит времени	Боязнь боли во время донации	Опасение за осложнения после донации	Отсутствие материального поощрения	Отсутствие социальных гарантий	Нет существенных причин	p		
	2017	80	19	16	60	81	7	9	60	< 0,0001		
	2021	29	5	15	21	28	2	6	81			
Смогли бы Вы стать донором гемопоэтических стволовых клеток (костного мозга), если бы это понадобилось знакомому или близкому Вам человеку?	ГОД	да			нет			не знаю		p		
	2017	187			1			11		0,5740		
	2021	140						6				
На сколько по Вашему мнению безвредна процедура донорства гемопоэтических стволовых клеток (костного мозга)?	ГОД	1		2		3		4		5		p
	2017	27		43		84		32		11		< 0,0001
	2021	14		10		25		38		59		

Таблица 4 – Результаты анкетирования доноров крови, зарегистрированных на ОПК НМИЦ гематологии

Вопрос	год	Варианты ответов					Достоверность		
Оцените по 5-ти бальной шкале необходимость развития донорства гемопоэтических стволовых клеток (костного мозга) в Российской Федерации?	год	1	2	3	4	5	p		
	2017	0	1	17	28	153	0,0006		
	2021	3		2	9	132			
Какие способы забора гемопоэтических стволовых клеток (костного мозга) Вы знаете	год	Шприцом из тазовой кости (процедура безболезненна под наркозом)		С помощью медицинского препарата «выгоняют» клетки костного мозга в кровь и собирают их оттуда через периферическую кровь		никакой	p		
	2017	101		86		79	< 0.0001		
	2021	102		100		23			
1Какой способ забора гемопоэтических стволовых клеток (костного мозга) Вы бы выбрали	год	Шприцом из тазовой кости (процедура безболезненна под наркозом)		С помощью медицинского препарата «выгоняют» клетки костного мозга в кровь и собирают их оттуда через периферическую кровь		Тот, что будет эффективен в лечении пациента		никакой	p
	2017	31		48		100		24	< 0.0001
	2021	13		46		78		9	

ПРИЛОЖЕНИЕ В

(справочное)

Частота встречаемости аллелей гена *HLA* и гаплотипов *HLA*

Таблица 1 – Распределение аллельных групп в 5 локусах гена *HLA* среди 13 327 доноров регистра КМ и ГСК

Аллель- ная группа	частота	Аллель- ная группа	частота	Аллель- ная группа	частота	Аллель- ная группа	частота	Аллель- ная группа	частота
A*01	0,11796	B*07	0,12418	C*01	0,04213	DRB1*01	0,12962	DQB1*02	0,18654
A*02	0,28926	B*08	0,06543	C*02	0,06254	DRB1*03	0,08003	DQB1*03	0,34344
A*03	0,14294	B*13	0,06029	C*03	0,10929	DRB1*04	0,10854	DQB1*04	0,03594
A*11	0,06097	B*14	0,02180	C*04	0,13398	DRB1*07	0,14231	DQB1*05	0,20496
A*23	0,02405	B*15	0,05879	C*05	0,03789	DRB1*08	0,03767	DQB1*06	0,22908
A*24	0,10925	B*18	0,07477	C*06	0,11721	DRB1*09	0,01568		
A*25	0,04487	B*27	0,05534	C*07	0,27531	DRB1*10	0,01028		
A*26	0,05031	B*35	0,11173	C*08	0,03133	DRB1*11	0,12456		
A*29	0,01088	B*37	0,01103	C*12	0,11548	DRB1*12	0,02394		
A*30	0,02506	B*38	0,03613	C*14	0,01081	DRB1*13	0,12820		
A*31	0,02521	B*39	0,02146	C*15	0,02319	DRB1*14	0,02154		
A*32	0,03290	B*40	0,06055	C*16	0,01373	DRB1*15	0,13675		
A*33	0,02191	B*41	0,02848	C*17	0,02664	DRB1*16	0,04086		
A*34	0,00034	B*42	0,00034	C*18	0,00038				
A*66	0,00623	B*44	0,09447						
A*68	0,03654	B*45	0,00154						
A*69	0,00113	B*46	0,00161						
A*74	0,00019	B*47	0,00165						
		B*48	0,00844						
		B*49	0,01617						
		B*50	0,01377						
		B*51	0,04678						
		B*52	0,02007						
		B*53	0,00135						
		B*54	0,00158						
		B*55	0,00979						
		B*56	0,01092						
		B*57	0,02844						
		B*58	0,01178						
		B*67	0,00008						
		B*73	0,00094						

Таблица 2 – Распределение аллельных групп в 5 локусах гена *HLA* среди 4 927 доноров регистра КМ и ГСК, являющихся донорами крови

Аллель- ная группа	частота	Аллель- ная группа	частота	Аллель- ная группа	частота	Аллель- ная группа	частота	Аллель- ная группа	частота
A*01	0,11927	B*07	0,1211	C*01	0,0427	DRB1*01	0,13002	DQB1*02	0,186
A*02	0,29178	B*08	0,064	C*02	0,06491	DRB1*03	0,08073	DQB1*03	0,34594
A*03	0,14138	B*13	0,05852	C*03	0,10892	DRB1*04	0,1072	DQB1*04	0,0356
A*11	0,06278	B*14	0,02302	C*04	0,13185	DRB1*07	0,13864	DQB1*05	0,20751
A*23	0,02414	B*15	0,0574	C*05	0,03682	DRB1*08	0,03722	DQB1*06	0,22495
A*24	0,10609	B*18	0,07637	C*06	0,11755	DRB1*09	0,01562		
A*25	0,04574	B*27	0,05609	C*07	0,27637	DRB1*10	0,00974		
A*26	0,0501	B*35	0,1073	C*08	0,03134	DRB1*11	0,13022		
A*29	0,01065	B*37	0,00994	C*12	0,114	DRB1*12	0,02535		
A*30	0,02535	B*38	0,03671	C*14	0,01055	DRB1*13	0,1285		
A*31	0,02454	B*39	0,02231	C*15	0,02515	DRB1*14	0,02231		
A*32	0,03316	B*40	0,06217	C*16	0,014	DRB1*15	0,13174		
A*33	0,02191	B*41	0,02819	C*17	0,02546	DRB1*16	0,0426		
A*34	0,0002	B*42	0,0003	C*18	0,0003				
A*66	0,007	B*44	0,09503						
A*68	0,03458	B*45	0,00132						
A*69	0,00132	B*46	0,00091						
		B*47	0,00162						
		B*48	0,00659						
		B*49	0,01937						
		B*50	0,01511						
		B*51	0,04909						
		B*52	0,01866						
		B*53	0,00132						
		B*54	0,00132						
		B*55	0,01075						
		B*56	0,01187						
		B*57	0,03002						
		B*58	0,01187						
		B*73	0,00142						

Таблица 3 – Наиболее распространенные гаплотипы по 5 локусам гена HLA в низком разрешении у 13 327 доноров регистра КМ и ГСК

гаплотип	частота встречаемости
A*01-B*08-C*07-DRB1*03-DQB1*02	4,02%
A*03-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06	2,64%
A*03-B*35-C*04-DRB1*01-DQB1*05	2,54%
A*02-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06	1,68%
A*02-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02	1,66%
A*25-B*18-C*12-DRB1*15-DQB1*06	1,29%
A*02-B*41-C*17-DRB1*13-DQB1*03	1,11%
A*30-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02	1,10%
A*02-B*18-C*07-DRB1*11-DQB1*03	1,04%
A*23-B*44-C*04-DRB1*07-DQB1*02	0,95%
A*24-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06	0,84%
A*33-B*14-C*08-DRB1*01-DQB1*05	0,84%
A*02-B*15-C*03-DRB1*04-DQB1*03	0,80%
A*01-B*57-C*06-DRB1*07-DQB1*03	0,80%
A*24-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02	0,76%
A*11-B*35-C*04-DRB1*01-DQB1*05	0,67%
A*25-B*18-C*12-DRB1*04-DQB1*03	0,67%
A*02-B*44-C*07-DRB1*16-DQB1*05	0,63%
A*02-B*15-C*03-DRB1*13-DQB1*06	0,57%
A*02-B*27-C*02-DRB1*16-DQB1*05	0,57%
A*02-B*27-C*02-DRB1*01-DQB1*05	0,57%
A*02-B*57-C*06-DRB1*07-DQB1*03	0,56%
A*02-B*44-C*05-DRB1*04-DQB1*03	0,53%
A*02-B*40-C*03-DRB1*04-DQB1*03	0,45%
A*26-B*38-C*12-DRB1*13-DQB1*06	0,45%
A*02-B*38-C*12-DRB1*13-DQB1*06	0,43%
A*24-B*35-C*04-DRB1*11-DQB1*03	0,42%
A*24-B*39-C*07-DRB1*04-DQB1*03	0,42%

Таблица 3 – продолжение

гаплотип	частота встречаемости
A*03-B*07-C*07-DRB1*01-DQB1*05	0,42%
A*26-B*38-C*12-DRB1*04-DQB1*03	0,42%
A*02-B*08-C*07-DRB1*03-DQB1*02	0,41%
A*02-B*40-C*03-DRB1*13-DQB1*06	0,40%
A*66-B*41-C*17-DRB1*13-DQB1*03	0,38%
A*03-B*07-C*07-DRB1*13-DQB1*06	0,36%
A*02-B*44-C*05-DRB1*13-DQB1*06	0,36%
A*24-B*18-C*07-DRB1*11-DQB1*03	0,35%
A*26-B*27-C*01-DRB1*01-DQB1*05	0,35%
A*02-B*44-C*05-DRB1*11-DQB1*03	0,34%
A*02-B*50-C*06-DRB1*07-DQB1*02	0,33%
A*02-B*52-C*12-DRB1*15-DQB1*06	0,33%
A*29-B*44-C*16-DRB1*07-DQB1*02	0,33%
A*01-B*52-C*12-DRB1*15-DQB1*06	0,32%
A*02-B*35-C*04-DRB1*01-DQB1*05	0,31%
A*02-B*07-C*07-DRB1*01-DQB1*05	0,30%
A*68-B*44-C*07-DRB1*11-DQB1*03	0,29%
A*03-B*35-C*04-DRB1*11-DQB1*03	0,28%
A*03-B*07-C*07-DRB1*11-DQB1*03	0,28%
A*24-B*35-C*04-DRB1*13-DQB1*03	0,28%
A*01-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02	0,27%
A*02-B*27-C*01-DRB1*01-DQB1*05''	0,27%

Таблица 4 – Группы аллелей локуса *HLA-A* среди доноров, привлеченных из различных регионов (интенсивность выделения цветом зависит от частоты встречаемости гаплотипа)

Аллельная группа	Бурятия (n = 129)	Башкортостана (n = 914)	Белгород (n = 6)	НМИЦ гематологии (n = 5388)	Муром (n = 153)	Липецк (n = 6)	Нижний Новгород (n = 5884)	Якутия (n = 48)	Северная Осетия (n = 138)	Чита (n = 515)	Ярославль (n = 109)	Сеченовский (n = 28)	Московская обл. (n = 8)
A*01	0,10078	0,1198		0,11479	0,12418	0,25	0,12126	0,14583	0,11957	0,10777	0,12385	0,14286	0,0625
A*02	0,25581	0,29978	0,25	0,29092	0,33333	0,16667	0,28662	0,1875	0,24638	0,28641	0,33028	0,375	0,4375
A*03	0,0814	0,11926	0,08333	0,14013	0,13725	0,08333	0,15296	0,0625	0,13406	0,12621	0,1422	0,14286	0,25
A*11	0,03488	0,06729		0,06199	0,06536	0,08333	0,06059	0,05208	0,04348	0,06117	0,04128	0,03571	
A*23	0,05426	0,02079		0,02422	0,01307	0,08333	0,02269	0,02083	0,02174	0,03981	0,02752	0,01786	
A*24	0,22093	0,12582	0,16667	0,10217	0,10131	0,16667	0,11021	0,15625	0,09783	0,11748	0,1055	0,05357	0,125
A*25		0,03282		0,04863	0,04902		0,04597	0,01042	0,02174	0,03786	0,0367	0,01786	0,0625
A*26	0,05814	0,04212	0,16667	0,05624	0,04902	0,08333	0,0475	0,03125	0,03986	0,04175	0,0367	0,01786	
A*29	0,00775	0,00821		0,0129	0,00327		0,00977			0,01553	0,00459	0,01786	
A*30	0,05426	0,02188		0,02515	0,01961		0,02328	0,02083	0,1087	0,02718	0,01376		
A*31	0,03876	0,03173		0,02515	0,02288		0,02235	0,14583	0,02174	0,03689	0,01835	0,01786	
A*32	0,01163	0,02571		0,03229	0,02288		0,03442		0,08333	0,03204	0,02294	0,08929	0,0625
A*33	0,04264	0,02899		0,02153	0,01307		0,02014	0,14583	0,00725	0,02524	0,01835	0,01786	
A*34		0,00055		0,00028			0,00042						
A*66		0,00219	0,08333	0,00687	0,00327		0,00663		0,01087	0,00291	0,00917		
A*68	0,03876	0,05088	0,25	0,03526	0,04248	0,08333	0,03416	0,02083	0,04348	0,03883	0,06881	0,05357	
A*69		0,00219		0,0013			0,00093			0,00097			
A*74				0,00019			0,00008			0,00194			

Таблица 5 – Аллельные группы локуса *HLA-B* среди доноров, привлеченных из различных регионов (интенсивность выделения цветом зависит от частоты встречаемости гаплотипа)

Аллельная группа	Бурятия (n = 129)	Башкортостана (n = 914)	Белгород (n = 6)	НМИЦ гематологии (n = 5388)	Муром (n = 153)	Липецк (n = 6)	Нижний Новгород (n = 5884)	Якутия (n = 48)	Северная Осетия (n = 138)	Чита (n = 515)	Ярославль (n = 109)	Сеченовский (n = 28)	Московская обл. (n = 8)
B*07	0,09302	0,1105	0,08333	0,11823	0,10784	0,25	0,1335	0,03125	0,1087	0,12136	0,13303	0,125	0,4375
B*08	0,02326	0,06346	0,08333	0,06468	0,06536	0,08333	0,06858	0,02083	0,06522	0,0534	0,06881	0,10714	
B*13	0,06202	0,08096		0,0593	0,04248	0,08333	0,05821	0,04167	0,08696	0,05825	0,06881	0,03571	
B*14	0,01163	0,02571		0,02301	0,01634		0,02141	0,01042	0,01087	0,01456	0,01835	0,05357	
B*15	0,06589	0,0454		0,05707	0,05229		0,0628	0,15625	0,03986	0,06117	0,02752	0,03571	
B*18	0,02713	0,04923		0,08083	0,10131		0,07486	0,01042	0,08333	0,0699	0,05505	0,03571	0,1875
B*27	0,03488	0,06127	0,08333	0,05466	0,04575		0,05625	0,09375	0,02899	0,05534	0,04128	0,08929	
B*35	0,05814	0,11761	0,08333	0,11117	0,12745	0,08333	0,11438	0,04167	0,07971	0,10097	0,12844	0,08929	
B*37	0,04651	0,01149		0,00993	0,00654	0,08333	0,01105	0,03125	0,00725	0,01262	0,00459	0,03571	
B*38	0,03488	0,03501		0,04083	0,04575	0,16667	0,03178		0,05072	0,03398	0,02752	0,07143	0,0625
B*39	0,00775	0,01586		0,02329	0,01634		0,02192		0,01087	0,01748	0,01376	0,05357	
B*40	0,15891	0,06838	0,16667	0,05503	0,05229	0,08333	0,06016	0,14583	0,05072	0,07379	0,09633	0,01786	0,125
B*41	0,01163	0,01969	0,08333	0,02765	0,05229		0,03136	0,02083	0,00725	0,02233	0,02752	0,05357	
B*42		0,00055		0,00019			0,00042			0,00097			
B*44	0,07752	0,08425	0,16667	0,09651	0,08497	0,08333	0,09509	0,05208	0,0471	0,10291	0,12385	0,07143	0,0625
B*45		0,00055		0,00158			0,00153			0,00485			

Таблица 5 – продолжение

Аллельная группа	Бурятия (n = 129)	Башкортостана (n = 914)	Белгород (n = 6)	НМИЦ гематологии (n = 5388)	Муром (n = 153)	Липецк (n = 6)	Нижний Новгород (n = 5884)	Якутия (n = 48)	Северная Осетия (n = 138)	Чита (n = 515)	Ярославль (n = 109)	Сеченовский (n = 28)	Московская обл. (n = 8)
В*46	0,00775	0,00328		0,00139	0,00654		0,0011			0,00485			
В*47		0,00055		0,00186			0,0017			0,00097	0,00917		
В*48	0,05039	0,02243		0,00575			0,00697	0,02083	0,00725	0,02136	0,00459		
В*49	0,0155	0,01915		0,0168	0,01961		0,01266	0,01042	0,13406	0,01553	0,00459	0,01786	
В*50	0,01163	0,0186		0,01494	0,01307		0,0119	0,04167	0,05072	0,00485	0,00917		
В*51	0,07364	0,07002	0,08333	0,04612	0,06209		0,04096	0,05208	0,11232	0,04854	0,06422	0,01786	
В*52	0,01163	0,01805		0,02088	0,03268		0,02031			0,02233		0,03571	
В*53		0,00109		0,00084			0,0017			0,00194	0,01376		
В*54	0,02713	0,00164		0,00139			0,00034	0,01042		0,01165			
В*55	0,00775	0,0093		0,0103	0,00327	0,08333	0,01011		0,00362	0,00777	0,00459		
В*56	0,01163	0,00656		0,01114	0,0098		0,0119	0,01042		0,0068	0,01835		
В*57	0,02713	0,02188	0,16667	0,0297	0,02614		0,02821	0,0625	0,01449	0,02718	0,02752	0,05357	0,125
В*58	0,04264	0,01641		0,01336	0,00654		0,00816	0,13542		0,01553	0,00917		
В*67				0,00009						0,00097			
В*73		0,00055		0,00102	0,00327		0,00051			0,00583			

Таблица 6 – Аллельные группы локуса *HLA-C* среди доноров, привлеченных из различных регионов (интенсивность выделения цветом зависит от частоты встречаемости гаплотипа)

Аллельная группа	Бурятия (n = 129)	Башкортостана (n = 914)	Белгород (n = 6)	НМИЦ гематологии (n = 5388)	Муром (n = 153)	Липецк (n = 6)	Нижний Новгород (n = 5884)	Якутия (n = 48)	Северная Осетия (n = 138)	Чита (n = 515)	Ярославль (n = 109)	Сеченовский (n = 28)	Московская обл. (n = 8)
C*01	0,07364	0,04814	0,16667	0,04055	0,05229		0,04215	0,02083	0,00362	0,05049	0,0367	0,01786	
C*02	0,04264	0,06127	0,08333	0,06385	0,04575	0,08333	0,06297	0,10417	0,05797	0,05631	0,05963	0,01786	0,0625
C*03	0,27519	0,11761	0,08333	0,10329	0,08824	0,08333	0,10826	0,42708	0,05435	0,12427	0,11009	0,03571	0,0625
C*04	0,0814	0,13074	0,08333	0,13382	0,14052	0,08333	0,13749	0,03125	0,09058	0,13592	0,1422	0,125	
C*05	0,00775	0,03337	0,08333	0,03675	0,03595		0,03994	0,04167	0,02174	0,04078	0,06881	0,03571	
C*06	0,12403	0,13239	0,16667	0,11683	0,10458	0,16667	0,11463	0,17708	0,15942	0,10583	0,12385	0,125	0,125
C*07	0,17442	0,23578	0,25	0,27468	0,26797	0,33333	0,28391	0,08333	0,3913	0,26408	0,25688	0,32143	0,5625
C*08	0,06202	0,0547		0,0296	0,01634		0,02855	0,04167	0,01812	0,03981	0,02752	0,05357	
C*12	0,05814	0,10394		0,12444	0,14706	0,25	0,11234		0,08696	0,10485	0,08257	0,16071	0,1875
C*14	0,0155	0,01258		0,01114	0,00654		0,0096	0,01042	0,02899	0,01359	0,01376		
C*15	0,06589	0,03665		0,02329	0,02614		0,01869	0,04167	0,02899	0,03204	0,0367	0,03571	
C*16	0,01163	0,01532		0,01559	0,01634		0,01139		0,04348	0,01068	0,01835	0,01786	
C*17	0,00775	0,01696	0,08333	0,02543	0,05229		0,02974	0,02083	0,01449	0,02136	0,02294	0,05357	
C*18		0,00055		0,00046			0,00034						

Таблица 7 – Аллельные группы локуса *HLA-DRB1* среди доноров, привлеченных из различных регионов (интенсивность выделения цветом зависит от частоты встречаемости гаплотипа)

Аллельная группа	Бурятия (n = 129)	Башкортостана (n = 914)	Белгород (n = 6)	НМИЦ гематологии (n = 5388)	Муром (n = 153)	Липецк (n = 6)	Нижний Новгород (n = 5884)	Якутия (n = 48)	Северная Осетия (n = 138)	Чита (n = 515)	Ярославль (n = 109)	Сеченовский (n = 28)	Московская обл. (n = 8)
DRB1*01	0,05814	0,14059	0,08333	0,12463	0,11438		0,1397	0,05208	0,06159	0,09806	0,13303	0,10714	0,0625
DRB1*03	0,07752	0,07604	0,08333	0,07999	0,04575	0,08333	0,08175	0,05208	0,11594	0,07184	0,07339	0,125	
DRB1*04	0,13178	0,10832	0,08333	0,10857	0,0915	0,08333	0,10699	0,21875	0,07609	0,13398	0,06881	0,10714	0,0625
DRB1*07	0,14729	0,16411	0,08333	0,14133	0,14379	0,25	0,14174	0,04167	0,12681	0,13786	0,11927	0,125	0,125
DRB1*08	0,07364	0,03118		0,03758	0,04575		0,03722	0,07292	0,02899	0,04563	0,0367		0,0625
DRB1*09	0,04264	0,03337		0,01281	0,0098		0,01445	0,08333	0,00362	0,0233	0,00917		
DRB1*10	0,03101	0,00875		0,01021	0,0098		0,00926	0,04167	0,01449	0,01845		0,01786	
DRB1*11	0,0969	0,09847	0,16667	0,13354	0,12418	0,08333	0,12041	0,10417	0,17391	0,11553	0,13303	0,14286	0,25
DRB1*12	0,07752	0,02352	0,08333	0,02357	0,01634	0,08333	0,02141	0,07292	0,01087	0,04272	0,02752	0,01786	0,0625
DRB1*13	0,0814	0,11761	0,25	0,12806	0,1634	0,25	0,12721	0,13542	0,19928	0,12136	0,20183	0,16071	0,125
DRB1*14	0,07752	0,0279		0,02236	0,02614		0,01717	0,04167	0,03261	0,03398	0,01835		
DRB1*15	0,0969	0,13348	0,08333	0,13335	0,15359	0,08333	0,14183	0,07292	0,13406	0,12718	0,14679	0,17857	0,1875
DRB1*16	0,00775	0,03665	0,08333	0,04389	0,05556	0,08333	0,04087	0,01042	0,02174	0,0301	0,03211	0,01786	0,0625

Таблица 8 – Аллельные группы локуса *HLA-DQB1* среди доноров, привлеченных из различных регионов (интенсивность выделения цветом зависит от частоты встречаемости гаплотипа)

Аллельная группа	Бурятия (n = 129)	Башкортостана (n = 914)	Белгород (n = 6)	НМИЦ гематологии (n = 5388)	Муром (n = 153)	Липецк (n = 6)	Нижний Новгород (n = 5884)	Якутия (n = 48)	Северная Осетия (n = 138)	Чита (n = 515)	Ярославль (n = 109)	Сеченовский (n = 28)	Московская обл. (n = 8)
DQB1*02	0,1938	0,2046	0,16667	0,18625	0,1634	0,33333	0,18533	0,08333	0,22826	0,18155	0,15596	0,21429	0
DQB1*03	0,41085	0,31783	0,33333	0,34382	0,33987	0,25	0,34271	0,51042	0,30435	0,3767	0,3211	0,33929	0,5
DQB1*04	0,07752	0,03392		0,03675	0,04248		0,03365	0,07292	0,01449	0,04951	0,0367		0,0625
DQB1*05	0,14729	0,21444	0,16667	0,20434	0,20588	0,08333	0,21125	0,13542	0,13043	0,17282	0,18807	0,14286	0,125
DQB1*06	0,17054	0,22921	0,33333	0,22884	0,24837	0,33333	0,22706	0,19792	0,32246	0,21845	0,29817	0,30357	0,3125

Таблица 9 – Частоты встречаемости 20 наиболее часто выявляемых гаплотипов для каждого региона, из которого привлечены доноры (интенсивность цвета указывает на большую частоту встречаемости гаплотипа)

Гаплотип	Бурятия (n = 129)	Башкортостан (n = 914)	НМИЦ гематологии (n = 5388)	Муром (n = 153)	Нижний Новгород (n = 5884)	Якутия (n = 48)	Северная Осетия (n = 138)	Чита (n = 515)	Ярославль (n = 109)
A*01-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06		0,22%	0,24%		0,22%			0,10%	1,06%
A*01-B*08-C*07-DRB1*03-DQB1*02	1,16%	3,63%	3,97%	2,94%	4,39%		0,40%	3,36%	3,67%
A*01-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02			0,25%		0,33%				2,75%
A*01-B*35-C*07-DRB1*01-DQB1*05	0,78%								
A*01-B*37-C*06-DRB1*10-DQB1*05	2,33%	0,16%	0,19%		0,20%	3,13%	0,36%	0,68%	
A*01-B*49-C*07-DRB1*11-DQB1*03			0,06%		0,03%		1,41%		
A*01-B*49-C*07-DRB1*13-DQB1*06			0,02%	0,33%	0,02%		1,09%	0,10%	
A*01-B*57-C*06-DRB1*07-DQB1*03	1,55%	0,56%	0,73%	1,31%	0,88%		0,36%	0,68%	0,78%
A*01-B*57-C*06-DRB1*13-DQB1*06	0,39%	0,22%	0,10%		0,05%	5,21%		0,29%	
A*02-B*07-C*07-DRB1*01-DQB1*05			0,34%		0,32%			0,68%	0,46%
A*02-B*07-C*07-DRB1*11-DQB1*03		0,25%	0,17%	0,33%	0,15%				1,38%
A*02-B*07-C*07-DRB1*13-DQB1*06	1,94%		0,18%	0,65%	0,13%		0,36%	0,10%	0,50%
A*02-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06		2,33%	1,46%		2,15%		1,09%	2,28%	3,23%
A*02-B*08-C*07-DRB1*03-DQB1*02		0,28%	0,40%		0,42%		0,72%	0,81%	
A*02-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02	0,39%	3,42%	1,74%	1,96%	1,56%	1,04%	1,81%	1,42%	0,92%
A*02-B*15-C*03-DRB1*04-DQB1*03	1,94%	0,59%	0,78%	0,33%	0,87%			0,58%	0,92%
A*02-B*15-C*03-DRB1*09-DQB1*03			0,03%		0,02%	4,17%			
A*02-B*15-C*03-DRB1*13-DQB1*06		0,51%	0,52%	0,98%	0,66%			0,54%	
A*02-B*18-C*07-DRB1*07-DQB1*02					0,05%		1,45%		
A*02-B*18-C*07-DRB1*11-DQB1*03		0,17%	1,36%	2,45%	0,96%		2,14%	0,85%	0,46%
A*02-B*27-C*01-DRB1*01-DQB1*05		0,07%	0,24%	0,98%	0,26%			0,77%	
A*02-B*27-C*02-DRB1*01-DQB1*05		0,95%	0,56%		0,66%			0,41%	
A*02-B*27-C*02-DRB1*04-DQB1*03	1,16%	0,19%	0,25%		0,21%			0,29%	
A*02-B*27-C*02-DRB1*16-DQB1*05		0,38%	0,61%		0,61%		0,72%	0,49%	

Таблица 9 – продолжение (интенсивность цвета указывает на большую частоту встречаемости гаплотипа)

Гаплотип	Бурятия (n = 129)	Башкортостан (n = 914)	НМИЦ гематологии (n = 5388)	Муром (n = 153)	Нижний Новгород (n = 5884)	Якутия (n = 48)	Северная Осетия (n = 138)	Чита (n = 515)	Ярославль (n = 109)
A*02-B*35-C*04-DRB1*01-DQB1*05		0,65%	0,25%	3,14%	0,47%			0,42%	
A*02-B*35-C*04-DRB1*11-DQB1*03		0,34%	0,31%	0,65%	0,18%		1,45%	0,26%	
A*02-B*38-C*12-DRB1*13-DQB1*06		0,52%	0,47%	0,33%	0,41%		0,36%	0,73%	
A*02-B*40-C*03-DRB1*04-DQB1*03	2,33%	0,38%	0,39%	1,31%	0,45%	2,08%		1,07%	0,19%
A*02-B*40-C*03-DRB1*07-DQB1*02	1,16%				0,06%				
A*02-B*40-C*03-DRB1*12-DQB1*03	0,78%	0,08%	0,01%		0,02%	2,08%		0,65%	0,46%
A*02-B*40-C*03-DRB1*13-DQB1*06		0,58%	0,42%		0,39%			0,32%	
A*02-B*40-C*03-DRB1*14-DQB1*03	1,16%	0,07%						0,14%	
A*02-B*40-C*03-DRB1*15-DQB1*06		0,12%	0,24%		0,21%				1,18%
A*02-B*41-C*17-DRB1*13-DQB1*03		0,62%	0,99%	2,94%	1,32%	1,04%	0,72%	0,60%	1,38%
A*02-B*41-C*17-DRB1*16-DQB1*05			0,03%	0,98%	0,02%				
A*02-B*44-C*02-DRB1*01-DQB1*05		0,14%	0,01%						1,38%
A*02-B*44-C*05-DRB1*01-DQB1*05			0,09%		0,11%	2,08%			
A*02-B*44-C*05-DRB1*04-DQB1*03		0,33%	0,51%	0,65%	0,59%	1,04%		1,23%	0,46%
A*02-B*44-C*05-DRB1*11-DQB1*03		0,16%	0,37%	0,33%	0,43%			0,68%	
A*02-B*44-C*07-DRB1*16-DQB1*05		0,24%	0,68%		0,72%			0,58%	
A*02-B*48-C*08-DRB1*07-DQB1*02		0,92%			0,02%				
A*02-B*48-C*08-DRB1*09-DQB1*03	1,16%	0,04%	0,04%		0,05%			0,10%	
A*02-B*51-C*01-DRB1*11-DQB1*03			0,03%	0,98%	0,10%				
A*02-B*51-C*07-DRB1*13-DQB1*06		0,05%	0,01%		0,07%		1,41%		
A*02-B*51-C*16-DRB1*11-DQB1*03		0,16%	0,07%		0,01%		3,26%		
A*02-B*54-C*01-DRB1*11-DQB1*03			0,01%			1,04%			
A*02-B*57-C*06-DRB1*07-DQB1*03		0,36%	0,65%		0,58%		0,36%	0,39%	1,06%
A*03-B*07-C*07-DRB1*11-DQB1*03			0,42%		0,23%		1,81%	0,11%	0,46%

Таблица 9 – продолжение (интенсивность цвета указывает на большую частоту встречаемости гаплотипа)

Гаплотип	Бурятия (n = 129)	Башкортостан (n = 914)	НМИЦ гематологии (n = 5388)	Муром (n = 153)	Нижний Новгород (n = 5884)	Якутия (n = 48)	Северная Осетия (n = 138)	Чита (n = 515)	Ярославль (n = 109)
A*03-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06	0,39%	1,54%	2,36%	3,54%	2,99%		4,31%	2,65%	1,83%
A*03-B*15-C*03-DRB1*11-DQB1*03			0,10%		0,06%	2,08%			
A*03-B*35-C*04-DRB1*01-DQB1*05		2,75%	2,46%	0,51%	2,83%			2,35%	2,75%
A*03-B*35-C*04-DRB1*13-DQB1*06		0,16%	0,20%		0,18%			0,20%	2,29%
A*03-B*35-C*04-DRB1*15-DQB1*06		0,11%	0,19%	1,63%	0,13%		1,45%		
A*11-B*07-C*07-DRB1*07-DQB1*02			0,11%	0,98%	0,14%			0,19%	
A*11-B*35-C*04-DRB1*01-DQB1*05	0,39%	0,12%	0,66%		0,74%		0,36%	0,61%	0,92%
A*11-B*38-C*12-DRB1*13-DQB1*06		0,06%	0,07%	0,33%	0,03%		1,45%		
A*11-B*50-C*06-DRB1*03-DQB1*02					0,04%	2,08%			
A*11-B*52-C*12-DRB1*15-DQB1*06	0,78%		0,17%		0,20%				
A*23-B*44-C*04-DRB1*07-DQB1*02	3,49%	0,44%	0,94%		0,98%			1,55%	
A*23-B*44-C*04-DRB1*13-DQB1*06		0,16%	0,06%		0,03%				1,38%
A*23-B*50-C*06-DRB1*03-DQB1*02			0,08%		0,07%		1,45%	0,10%	
A*24-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06	1,94%	1,57%	0,71%	1,31%	0,86%			1,00%	
A*24-B*08-C*07-DRB1*01-DQB1*05						2,08%			0,46%
A*24-B*08-C*07-DRB1*03-DQB1*02		0,28%	0,10%		0,16%		2,17%	0,10%	1,83%
A*24-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02		0,97%	0,86%	1,31%	0,60%		0,72%	0,67%	0,46%
A*24-B*15-C*03-DRB1*08-DQB1*04	0,39%				0,04%	1,04%			
A*24-B*18-C*07-DRB1*11-DQB1*03	0,78%	0,09%	0,38%	0,82%	0,38%			0,21%	0,46%
A*24-B*35-C*02-DRB1*01-DQB1*05	0,78%								
A*24-B*35-C*04-DRB1*08-DQB1*04			0,06%		0,02%	2,08%			
A*24-B*35-C*04-DRB1*11-DQB1*03		0,69%	0,52%		0,37%			0,67%	
A*24-B*35-C*04-DRB1*13-DQB1*03		0,06%	0,15%		0,42%				1,83%
A*24-B*40-C*02-DRB1*11-DQB1*03		0,11%	0,18%		0,22%			0,10%	0,92%
A*24-B*40-C*03-DRB1*08-DQB1*04	1,55%		0,03%		0,04%				
A*24-B*40-C*03-DRB1*13-DQB1*06			0,11%		0,03%	4,17%		0,39%	
A*24-B*40-C*03-DRB1*14-DQB1*03	1,94%	0,05%	0,01%			1,04%			

Таблица 9 – продолжение (интенсивность цвета указывает на большую частоту встречаемости гаплотипа)

Гаплотип	Бурятия (n = 129)	Башкортостан (n = 914)	НМИЦ гематологии (n = 5388)	Муром (n = 153)	Нижний Новгород (n = 5884)	Якутия (n = 48)	Северная Осетия (n = 138)	Чита (n = 515)	Ярославль (n = 109)
A*24-B*44-C*07-DRB1*16-DQB1*05				0,98%	0,01%				
A*25-B*18-C*12-DRB1*04-DQB1*03		0,50%	0,75%		0,68%		0,36%	0,68%	
A*25-B*18-C*12-DRB1*13-DQB1*06		0,24%	0,31%	1,63%	0,13%			0,10%	0,92%
A*25-B*18-C*12-DRB1*15-DQB1*06		1,09%	1,36%		1,35%		1,09%	1,46%	1,83%
A*26-B*27-C*01-DRB1*01-DQB1*05	0,39%	0,57%	0,31%		0,35%		0,36%	0,10%	
A*26-B*38-C*12-DRB1*01-DQB1*05		0,05%	0,12%	1,31%	0,06%				
A*26-B*40-C*15-DRB1*12-DQB1*03	1,16%								
A*26-B*44-C*02-DRB1*01-DQB1*05							1,45%		
A*30-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02	2,71%	0,82%	0,97%		1,21%		0,72%	1,46%	0,92%
A*30-B*49-C*07-DRB1*13-DQB1*06			0,11%		0,01%		6,88%		
A*30-B*49-C*07-DRB1*15-DQB1*06							1,09%		
A*31-B*15-C*03-DRB1*09-DQB1*03			0,02%			2,08%			
A*31-B*15-C*03-DRB1*12-DQB1*03	0,39%		0,01%			2,08%			
A*31-B*27-C*02-DRB1*04-DQB1*03		0,11%	0,05%			4,17%		0,19%	
A*32-B*08-C*07-DRB1*03-DQB1*02		0,27%	0,04%		0,10%		2,17%		
A*32-B*44-C*05-DRB1*04-DQB1*03			0,09%	0,33%	0,15%		1,09%		
A*33-B*14-C*08-DRB1*01-DQB1*05		1,15%	0,73%		0,94%			0,58%	1,38%
A*33-B*51-C*15-DRB1*11-DQB1*03						2,08%			
A*33-B*58-C*03-DRB1*03-DQB1*02	1,94%	0,27%	0,29%		0,15%	2,08%		0,39%	
A*33-B*58-C*03-DRB1*04-DQB1*03	0,39%		0,11%		0,05%	8,33%		0,10%	
A*68-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02		0,56%	0,08%		0,09%		0,72%	0,55%	
A*68-B*53-C*04-DRB1*13-DQB1*06			0,03%		0,01%				1,38%

Таблица 10 – Распределение частот встречаемости аллелей локусов в высоком разрешении среди 5804 доноров регистра
(локусы *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*)

Аллель	частота	Аллель	частота	Аллель	частота	Аллель	частота	Аллель	частота
A*01:01	0,12035	A*02:66	0,00009	A*30:01	0,0193	B*07:02	0,12448	B*15:17	0,00293
A*01:02	0,0006	A*02:704	0,00034	A*30:02	0,00164	B*07:04	0,00172	B*15:18	0,00095
A*01:03	0,00009	A*02:846	0,00009	A*30:04	0,00172	B*07:05	0,00198	B*15:220	0,00043
A*01:134	0,00009	A*03:01	0,14283	A*30:135	0,00009	B*07:06	0,00026	B*15:24	0,00017
A*01:16	0,00009	A*03:02	0,0025	A*31:01	0,02369	B*07:07	0,00034	B*15:33	0,00009
A*01:28	0,00009	A*03:20	0,00034	A*31:08	0,00009	B*07:10	0,00034	B*15:34	0,00009
A*01:288	0,00009	A*03:218	0,00009	A*31:132	0,00009	B*08:01	0,06849	B*15:46	0,00009
A*02:01	0,27154	A*03:230	0,00009	A*31:48	0,00009	B*13:01	0,00034	B*15:73	0,00009
A*02:02	0,00095	A*03:56	0,00009	A*32:01	0,03222	B*13:02	0,05918	B*18:01	0,07124
A*02:03	0,00009	A*11:01	0,05875	A*32:08	0,00009	B*13:111	0,00009	B*18:03	0,00207
A*02:05	0,00603	A*11:126	0,00009	A*33:01	0,01206	B*14:01	0,00172	B*18:05	0,00009
A*02:06	0,00465	A*11:353	0,00009	A*33:02	0,00009	B*14:02	0,02024	B*18:18	0,00009
A*02:07	0,00181	A*23:01	0,0224	A*33:03	0,00973	B*15:01	0,05229	B*27:02	0,01077
A*02:08	0,00026	A*24:02	0,11208	A*34:02	0,00026	B*15:02	0,00009	B*27:04	0,00009
A*02:09	0,00052	A*24:03	0,00095	A*66:01	0,0062	B*15:03	0,00017	B*27:05	0,04014
A*02:101	0,00009	A*24:08	0,00009	A*68:01	0,03187	B*15:05	0,00009	B*27:12	0,00026
A*02:11	0,00034	A*25:01	0,04471	A*68:02	0,00353	B*15:07	0,00052	B*27:133	0,00009
A*02:110	0,00009	A*26:01	0,04902	A*68:13	0,00009	B*15:08	0,0006	B*27:14	0,0031
A*02:167	0,00009	A*26:08	0,0006	A*68:24	0,00138	B*15:09	0,00009	B*35:01	0,07297
A*02:17	0,00078	A*26:15	0,00009	A*68:35	0,00009	B*15:10	0,00009	B*35:02	0,01473
A*02:30	0,00017	A*29:01	0,0031	A*69:01	0,00103	B*15:11	0,00026	B*35:03	0,02317
A*02:35	0,00017	A*29:02	0,00689	A*74:03	0,00017	B*15:15	0,00009	B*35:08	0,00379
A*02:64	0,00017	A*29:10	0,00009	-	-	B*15:16	0,0006	B*35:38	0,00009

Таблица 10 – продолжение

Аллель	частота	Аллель	частота	Аллель	частота	Аллель	частота	Аллель	частота
V*37:01	0,01042	V*44:29	0,00009	V*57:02	0,00034	C*05:18	0,00009	C*14:02	0,00948
V*38:01	0,03299	V*44:321	0,00009	V*57:03	0,00026	C*05:37	0,00009	C*14:03	0,00009
V*38:09	0,00009	V*45:01	0,00121	V*58:01	0,01103	C*06:02	0,11587	C*15:02	0,01482
V*39:01	0,01887	V*46:01	0,00164	V*67:01	0,00009	C*07:01	0,11483	C*15:04	0,00095
V*39:05	0,00009	V*47:01	0,00207	V*73:01	0,00043	C*07:02	0,13844	C*15:05	0,00267
V*39:06	0,00164	V*48:01	0,00801	-	-	C*07:04	0,02266	C*15:06	0,00026
V*39:10	0,00009	V*49:01	0,01378	C*01:02	0,04221	C*07:06	0,00155	C*15:11	0,00026
V*39:24	0,00086	V*50:01	0,01249	C*01:03	0,00009	C*07:122	0,00009	C*15:13	0,0019
V*40:01	0,03704	V*50:02	0,00034	C*01:131	0,00009	C*07:126	0,00009	C*16:01	0,0062
V*40:02	0,02421	V*51:01	0,0435	C*01:185	0,00017	C*07:17	0,00009	C*16:02	0,00422
V*40:03	0,00017	V*51:05	0,00017	C*02:02	0,06073	C*07:18	0,00233	C*16:04	0,00146
V*40:06	0,00207	V*51:07	0,0006	C*02:10	0,00009	C*07:68	0,00009	C*17:01	0,005
V*40:236	0,00009	V*51:08	0,00129	C*02:151	0,00052	C*08:01	0,00422	C*17:03	0,02395
V*41:01	0,00637	V*51:193	0,00009	C*02:29	0,00009	C*08:02	0,02197	C*17:38	0,00009
V*41:02	0,02386	V*52:01	0,0199	C*02:56	0,00009	C*08:03	0,00474	C*18:02	0,00034
V*42:01	0,00017	V*53:01	0,00146	C*03:02	0,00861	C*08:12	0,00009		
V*42:02	0,00026	V*54:01	0,00095	C*03:03	0,04144	C*08:22	0,00069		
V*42:05	0,00009	V*55:01	0,00922	C*03:04	0,06108	C*12:02	0,01981		
V*44:02	0,04531	V*55:02	0,00034	C*03:30	0,00009	C*12:03	0,09209		
V*44:03	0,0286	V*55:21	0,00009	C*04:01	0,13517	C*12:05	0,00009		
V*44:05	0,00706	V*56:01	0,00973	C*04:03	0,00009	C*12:16	0,00009		
V*44:238	0,00009	V*56:27	0,00009	C*04:75	0,00009	C*12:237	0,00009		
V*44:27	0,0118	V*57:01	0,02671	C*05:01	0,03756	C*12:243	0,00009		

Таблица 11 – Распределение частот встречаемости аллелей локусов в высоком разрешении среди 5804 доноров регистра (локусы *HLA-DRB1*, *HLA-DQB1*)

Аллель	частота	Аллель	частота	Аллель	частота	Аллель	частота	Аллель	частота
DRB1*01:01	0,11897	DRB1*09:01	0,01654	DRB1*14:05	0,00078	DQB1*02:01	0,1045	DQB1*06:01	0,01576
DRB1*01:02	0,01447	DRB1*10:01	0,00922	DRB1*14:06	0,00009	DQB1*02:02	0,07994	DQB1*06:02	0,11966
DRB1*01:03	0,00198	DRB1*11:01	0,06228	DRB1*14:07	0,00026	DQB1*02:120	0,00009	DQB1*06:03	0,0672
DRB1*03:01	0,0815	DRB1*11:02	0,00034	DRB1*14:12	0,00043	DQB1*02:17	0,00009	DQB1*06:04	0,02007
DRB1*03:02	0,00009	DRB1*11:03	0,0093	DRB1*14:54	0,00999	DQB1*02:27	0,00009	DQB1*06:07	0,00009
DRB1*03:06	0,00009	DRB1*11:04	0,05022	DRB1*15:01	0,12621	DQB1*03:01	0,20236	DQB1*06:09	0,0056
DRB1*04:01	0,04307	DRB1*11:06	0,00009	DRB1*15:02	0,01516	DQB1*03:02	0,07633	DQB1*06:11	0,00017
DRB1*04:02	0,01085	DRB1*11:07	0,00009	DRB1*15:03	0,00009	DQB1*03:03	0,05634	DQB1*06:39	0,00009
DRB1*04:03	0,00672	DRB1*11:28	0,00009	DRB1*15:04	0,00009	DQB1*03:04	0,00551		
DRB1*04:04	0,02783	DRB1*11:37	0,00009	DRB1*15:07	0,00009	DQB1*03:05	0,00215		
DRB1*04:05	0,00414	DRB1*11:42	0,00009	DRB1*16:01	0,03937	DQB1*03:12	0,00026		
DRB1*04:06	0,00069	DRB1*12:01	0,02007	DRB1*16:02	0,00121	DQB1*03:138	0,00009		
DRB1*04:07	0,00586	DRB1*12:02	0,00129	DRB1*16:60	0,00009	DQB1*03:19	0,00026		
DRB1*04:08	0,00698	DRB1*13:01	0,0653	DRB1*15:01	0,12621	DQB1*03:22	0,00009		
DRB1*04:10	0,00052	DRB1*13:02	0,02584	DRB1*15:02	0,01516	DQB1*03:30	0,00009		
DRB1*04:50	0,00009	DRB1*13:03	0,03308	DRB1*15:03	0,00009	DQB1*04:01	0,00069		
DRB1*07:01	0,14059	DRB1*13:05	0,00164	DRB1*15:04	0,00009	DQB1*04:02	0,03523		
DRB1*08:01	0,0342	DRB1*13:15	0,00017	DRB1*15:07	0,00009	DQB1*04:55	0,00009		
DRB1*08:02	0,00043	DRB1*13:246	0,00009	DRB1*16:01	0,03937	DQB1*05:01	0,14249		
DRB1*08:03	0,00241	DRB1*14:01	0,00569	DRB1*16:02	0,00121	DQB1*05:02	0,04514		
DRB1*08:04	0,00103	DRB1*14:02	0,00009	DRB1*16:60	0,00009	DQB1*05:03	0,01671		
DRB1*08:05	0,00009	DRB1*14:03	0,0006	-	-	DQB1*05:04	0,00276		
DRB1*08:10	0,00009	DRB1*14:04	0,00129	-	-	DQB1*05:69	0,00009		

Таблица 12 – Наиболее распространенные гаплотипы по 5 локусам в высоком разрешении

Гаплотип	Частота
A*01:01-B*08:01-C*07:01-DRB1*03:01-DQB1*02:01	4,22%
A*03:01-B*35:01-C*04:01-DRB1*01:01-DQB1*05:01	2,81%
A*03:01-B*07:02-C*07:02-DRB1*15:01-DQB1*06:02	2,68%
A*02:01-B*07:02-C*07:02-DRB1*15:01-DQB1*06:02	1,96%
A*02:01-B*13:02-C*06:02-DRB1*07:01-DQB1*02:02	1,44%
A*25:01-B*18:01-C*12:03-DRB1*15:01-DQB1*06:02	1,27%
A*02:01-B*41:02-C*17:03-DRB1*13:03-DQB1*03:01	1,21%
A*01:01-B*57:01-C*06:02-DRB1*07:01-DQB1*03:03	0,94%
A*33:01-B*14:02-C*08:02-DRB1*01:02-DQB1*05:01	0,90%
A*30:01-B*13:02-C*06:02-DRB1*07:01-DQB1*02:02	0,87%
A*24:02-B*07:02-C*07:02-DRB1*15:01-DQB1*06:02	0,84%
A*02:01-B*44:27-C*07:04-DRB1*16:01-DQB1*05:02	0,73%
A*02:01-B*18:01-C*07:01-DRB1*11:04-DQB1*03:01	0,67%
A*23:01-B*44:03-C*04:01-DRB1*07:01-DQB1*02:02	0,65%
A*11:01-B*35:01-C*04:01-DRB1*01:01-DQB1*05:01	0,64%
A*02:01-B*15:01-C*03:04-DRB1*04:01-DQB1*03:02	0,64%
A*02:01-B*57:01-C*06:02-DRB1*07:01-DQB1*03:03	0,63%
A*02:01-B*27:02-C*02:02-DRB1*16:01-DQB1*05:02	0,59%
A*24:02-B*13:02-C*06:02-DRB1*07:01-DQB1*02:02	0,53%
A*24:02-B*39:01-C*07:02-DRB1*04:04-DQB1*03:02	0,50%
A*02:01-B*27:05-C*02:02-DRB1*01:01-DQB1*05:01	0,47%
A*02:01-B*15:01-C*03:03-DRB1*13:01-DQB1*06:03	0,46%
A*02:01-B*38:01-C*12:03-DRB1*13:01-DQB1*06:03	0,45%
A*03:01-B*07:02-C*07:02-DRB1*01:01-DQB1*05:01	0,45%
A*02:01-B*08:01-C*07:01-DRB1*03:01-DQB1*02:01	0,43%
A*25:01-B*18:01-C*12:03-DRB1*04:01-DQB1*03:02	0,42%
A*66:01-B*41:02-C*17:03-DRB1*13:03-DQB1*03:01	0,42%

Таблица Б12 – продолжение

Гаплотип	Частота
A*26:01-B*38:01-C*12:03-DRB1*13:01-DQB1*06:03	0,40%
A*24:02-B*35:01-C*04:01-DRB1*13:03-DQB1*03:01	0,38%
A*02:01-B*44:02-C*05:01-DRB1*13:01-DQB1*06:03	0,36%
A*02:01-B*35:01-C*04:01-DRB1*01:01-DQB1*05:01	0,36%
A*03:01-B*07:02-C*07:02-DRB1*13:01-DQB1*06:03	0,35%
A*02:01-B*40:01-C*03:04-DRB1*13:02-DQB1*06:04	0,35%
A*02:01-B*13:02-C*06:02-DRB1*07:01-DQB1*02:01	0,33%
A*24:02-B*35:02-C*04:01-DRB1*11:04-DQB1*03:01	0,33%
A*01:01-B*52:01-C*12:02-DRB1*15:02-DQB1*06:01	0,33%
A*24:02-B*18:01-C*07:01-DRB1*11:04-DQB1*03:01	0,32%
A*02:01-B*44:02-C*05:01-DRB1*12:01-DQB1*03:01	0,32%
A*24:02-B*07:02-C*07:02-DRB1*01:01-DQB1*05:01	0,29%
A*24:02-B*40:02-C*02:02-DRB1*11:01-DQB1*03:01	0,29%
A*02:01-B*52:01-C*12:02-DRB1*15:02-DQB1*06:01	0,29%
A*02:01-B*44:02-C*05:01-DRB1*04:01-DQB1*03:01	0,29%
A*11:01-B*35:03-C*12:03-DRB1*04:08-DQB1*03:04	0,27%
A*29:02-B*44:03-C*16:01-DRB1*07:01-DQB1*02:02	0,27%
A*01:01-B*07:02-C*07:02-DRB1*15:01-DQB1*06:02	0,26%
A*02:01-B*40:01-C*03:04-DRB1*04:04-DQB1*03:02	0,26%
A*01:01-B*35:02-C*06:02-DRB1*11:04-DQB1*03:01	0,26%
A*68:01-B*44:02-C*07:04-DRB1*11:01-DQB1*03:01	0,26%
A*02:01-B*40:01-C*03:04-DRB1*08:01-DQB1*04:02	0,25%
A*01:01-B*13:02-C*06:02-DRB1*07:01-DQB1*02:02	0,25%

Таблица 13 – аллели гена *HLA-A* (в высоком разрешении) среди доноров, привлеченных из различных регионов (интенсивность цвета указывает на большую частоту встречаемости отдельных аллелей)

Аллель	Башкортостан (n = 644)	НМИЦ гематологии (n = 1005)	Муром (n = 70)	Нижний Новгород (n = 3779)	Чита (n = 193)	Ярославль (n = 101)
A*01:01	0,125	0,11443	0,12857	0,12093	0,11917	0,12871
A*01:02	0,00078			0,00079		
A*01:03				0,00013		
A*01:134		0,0005				
A*01:16				0,00013		
A*01:28	0,00078					
A*01:288				0,00013		
A*02:01	0,25621	0,27662	0,26429	0,26965	0,31088	0,30693
A*02:02	0,00078	0,0005		0,00106	0,00259	
A*02:03	0,00078					
A*02:05	0,00699	0,00448	0,01429	0,00648		0,00495
A*02:06	0,0163	0,00398	0,00714	0,00265	0,01036	
A*02:07	0,00466	0,00199	0,00714	0,00119	0,00259	
A*02:08	0,00078	0,0005		0,00013		
A*02:09	0,00078			0,00066		
A*02:101					0,00259	
A*02:11	0,00155			0,00026		
A*02:110			0,00714			
A*02:167		0,0005				
A*02:17	0,00155	0,001		0,00053		0,00495
A*02:30				0,00026		
A*02:35		0,0005		0,00013		
A*02:64	0,00078			0,00013		
A*02:66				0,00013		
A*02:704	0,00078	0,001		0,00013		
A*02:846				0,00013		
A*03:01	0,11025	0,13831	0,1	0,15136	0,12176	0,14356
A*03:02	0,00233	0,00498		0,00185	0,00259	0,00495
A*03:20	0,00078			0,0004		
A*03:218		0,0005				
A*03:230	0,00078					
A*03:56				0,00013		
A*11:01	0,06522	0,05224	0,08571	0,05927	0,06218	0,04455
A*11:126				0,00013		
A*11:353		0,0005				
A*23:01	0,01863	0,02189	0,01429	0,02249	0,03627	0,0297

Таблица 13 – продолжение

Аллель	Башкортостан (n = 644)	НМИЦ гематологии (n = 1005)	Муром (n = 70)	Нижний Новгород (n = 3779)	Чита (n = 193)	Ярославль (n = 101)
A*24:02	0,12345	0,10896	0,11429	0,1122	0,08549	0,10891
A*24:03	0,00155	0,001		0,00093		
A*24:08	0,00078					
A*25:01	0,03261	0,04726	0,05714	0,04618	0,04145	0,0396
A*26:01	0,04581	0,05622	0,04286	0,04922	0,02591	0,03465
A*26:08		0,001		0,00066		
A*26:15	0,00078					
A*29:01	0,00311	0,00398	0,00714	0,00238	0,01036	0,00495
A*29:02	0,00466	0,00796		0,00741	0,00518	
A*29:10	0,00078					
A*30:01	0,01708	0,01891	0,00714	0,02051	0,01295	0,01485
A*30:02	0,00078	0,00199	0,00714	0,00159	0,00259	
A*30:04	0,00311	0,00348	0,00714	0,00106		
A*30:135	0,00078					
A*31:01	0,03183	0,02239	0,02857	0,02196	0,03627	0,0198
A*31:08		0,0005				
A*31:132	0,00078					
A*31:48				0,00013		
A*32:01	0,02717	0,03333	0,02143	0,03334	0,03368	0,01485
A*32:08				0,00013		
A*33:01	0,01242	0,01045	0,00714	0,01244	0,01295	0,01485
A*33:02				0,00013		
A*33:03	0,02019	0,00995	0,01429	0,00754	0,01813	0,00495
A*34:02	0,00078			0,00026		
A*66:01	0,00155	0,00697	0,00714	0,00675	0,00518	0,0099
A*68:01	0,0427	0,03234	0,04286	0,02937	0,03109	0,0495
A*68:02	0,00854	0,00348	0,00714	0,00238	0,00259	0,01485
A*68:13				0,00013		
A*68:24	0,00078	0,00299		0,00106	0,00259	
A*68:35		0,0005				
A*69:01	0,00155	0,00149		0,00079	0,00259	
A*74:03		0,0005		0,00013		

Таблица 14 – Аллели гена *HLA-B* (в высоком разрешении) среди доноров, привлеченных из различных регионов (интенсивность цвета указывает на большую частоту встречаемости отдельных аллелей)

Аллель	Башкортостан (n = 644)	НМИЦ гематологии (n = 1005)	Муром (n = 70)	Нижний Новгород (n = 3779)	Чита (n = 193)	Ярославль (n = 101)
B*07:02	0,11025	0,11741	0,12143	0,12861	0,11658	0,12871
B*07:04	0,00155	0,001		0,00198		0,00495
B*07:05	0,00155	0,00249	0,00714	0,00185	0,00259	
B*07:06				0,0004		
B*07:07		0,0005		0,0004		
B*07:10		0,0005		0,0004		
B*08:01	0,0722	0,06816	0,05714	0,06867	0,05699	0,07426
B*13:01		0,0005		0,00026	0,00259	
B*13:02	0,06444	0,05871	0,03571	0,05848	0,05959	0,07426
B*13:111				0,00013		
B*14:01	0,00155	0,00249		0,00159	0,00259	
B*14:02	0,02407	0,01592	0,02143	0,02117	0,01295	0,0198
B*15:01	0,04115	0,05274	0,06429	0,05464	0,0544	0,02475
B*15:02				0,00013		
B*15:03				0,00026		
B*15:05		0,0005				
B*15:07	0,00078	0,0005		0,00053		
B*15:08				0,00093		
B*15:09	0,00078					
B*15:10	0,00078					
B*15:11			0,00714	0,00026		
B*15:15	0,00078					
B*15:16	0,00078			0,00079		
B*15:17	0,00078	0,00398	0,00714	0,00304		0,00495
B*15:18		0,00149		0,00093	0,00259	
B*15:220		0,001		0,0004		
B*15:24		0,001				
B*15:33	0,00078					
B*15:34				0,00013		
B*15:46					0,00259	
B*15:73		0,0005				
B*18:01	0,04736	0,07363	0,10714	0,07343	0,08549	0,05446
B*18:03	0,00233	0,00249		0,00212		
B*18:05				0,00013		
B*18:18				0,00013		
B*27:02	0,01165	0,01443	0,00714	0,01006	0,01036	

Таблица 14 – продолжение

Аллель	Башкортостан (n = 644)	НМИЦ гематологии (n = 1005)	Муром (n = 70)	Нижний Новгород (n = 3779)	Чита (n = 193)	Ярославль (n = 101)
B*27:04				0,00013		
B*27:05	0,03882	0,03781	0,03571	0,04141	0,03886	0,03465
B*27:12	0,00078	0,0005		0,00013		
B*27:133	0,00078					
B*27:14	0,00699	0,00149	0,00714	0,00304		
B*35:01	0,07919	0,06567	0,07143	0,07423	0,06477	0,07921
B*35:02	0,01242	0,01741	0,02857	0,01442	0,01554	0,00495
B*35:03	0,01941	0,02338	0,02857	0,02329	0,02591	0,03465
B*35:08	0,00621	0,00796	0,00714	0,00198	0,00518	0,0099
B*35:38		0,0005				
B*37:01	0,01553	0,01045		0,01006	0,00777	0,00495
B*38:01	0,03416	0,03781	0,03571	0,03162	0,02591	0,0297
B*38:09				0,00013		
B*39:01	0,01553	0,02239	0,01429	0,01932	0,01036	0,0099
B*39:05				0,00013		
B*39:06	0,00078	0,00249		0,00172		
B*39:10				0,00013		
B*39:24		0,0005		0,00106		0,00495
B*40:01	0,03028	0,0408	0,04286	0,03678	0,03368	0,05446
B*40:02	0,03261	0,0204	0,02143	0,02315	0,0285	0,0396
B*40:03		0,0005		0,00013		
B*40:06	0,00854	0,00199		0,00093	0,00518	
B*40:236				0,00013		
B*41:01	0,00854	0,00746	0,00714	0,00556	0,01036	0,00495
B*41:02	0,01553	0,02388	0,02143	0,0254	0,02332	0,02475
B*42:01				0,00026		
B*42:02	0,00078			0,00026		
B*42:05				0,00013		
B*44:02	0,03804	0,0408	0,03571	0,0471	0,05181	0,06931
B*44:03	0,02484	0,02935	0,01429	0,02964	0,02073	0,03465
B*44:05	0,0132	0,00796		0,00622	0,00259	0,00495
B*44:238	0,00078					
B*44:27	0,00543	0,01144	0,02143	0,0127	0,01554	0,00495
B*44:29					0,00259	
B*44:321						0,00495
B*45:01		0,0005		0,00159	0,00259	
B*46:01	0,00466	0,001	0,00714	0,00106	0,00518	
B*47:01	0,00078	0,00199		0,00212	0,00259	0,0099

Таблица 14 – продолжение

Аллель	Башкортостан (n = 644)	НМИЦ гематологии (n = 1005)	Муром (n = 70)	Нижний Новгород (n = 3779)	Чита (n = 193)	Ярославль (n = 101)
B*48:01	0,01941	0,00597		0,00675	0,01036	0,00495
B*49:01	0,01863	0,01642	0,00714	0,01257	0,01295	0,00495
B*50:01	0,01475	0,01343	0,01429	0,0123	0,00518	0,0099
B*50:02		0,0005		0,0004		
B*51:01	0,07609	0,03781	0,04286	0,03903	0,04663	0,05446
B*51:05	0,00078				0,00259	
B*51:07	0,00078	0,0005		0,00066		
B*51:08	0,00155	0,001		0,00119	0,00259	0,00495
B*51:193				0,00013		
B*52:01	0,0163	0,0199	0,02857	0,02024	0,03368	
B*53:01	0,00155	0,001		0,00132		0,01485
B*54:01	0,00155	0,00249		0,00026	0,00518	
B*55:01	0,00932	0,00796	0,00714	0,00992	0,00518	0,00495
B*55:02	0,00078			0,0004		
B*55:21					0,00259	
B*56:01	0,00388	0,00896	0,02143	0,01085	0,00518	0,01485
B*56:27		0,0005				
B*57:01	0,01553	0,02886	0,03571	0,02765	0,0285	0,02475
B*57:02	0,00078			0,0004		
B*57:03		0,0005		0,00013	0,00259	
B*58:01	0,01941	0,01791	0,00714	0,00754	0,01813	0,0099
B*67:01					0,00259	
B*73:01	0,00078			0,00013	0,00777	

Таблица 15 – Аллели гена *HLA-C* (в высоком разрешении) среди доноров, привлеченных из различных регионов (интенсивность цвета указывает на большую частоту встречаемости отдельных аллелей)

Аллель	Башкортостан (n = 644)	НМИЦ гематологии (n = 1005)	Муром (n = 70)	Нижний Новгород (n = 3779)	Чита (n = 193)	Ярославль (n = 101)
C*01:02	0,05047	0,0398	0,05714	0,04128	0,04404	0,03465
C*01:03	0,00078					
C*01:131				0,00013		
C*01:185				0,00026		
C*02:02	0,05901	0,06567	0,05714	0,06073	0,04922	0,0495
C*02:10				0,00013		
C*02:151	0,00078	0,0005		0,00053		
C*02:29				0,00013		
C*02:56				0,00013		
C*03:02	0,01475	0,01244	0,00714	0,00609	0,01813	0,0099
C*03:03	0,0427	0,03682	0,04286	0,04353	0,03627	0,01485
C*03:04	0,06677	0,06368	0,06429	0,05835	0,06736	0,08911
C*03:30		0,0005				
C*04:01	0,13043	0,13483	0,15	0,13601	0,13212	0,14356
C*04:03	0,00078					
C*04:75				0,00013		
C*05:01	0,03028	0,02985	0,04286	0,04035	0,03627	0,05941
C*05:18		0,0005				
C*05:37		0,0005				
C*06:02	0,11025	0,11891	0,10714	0,1159	0,11399	0,12871
C*07:01	0,10559	0,1209	0,11429	0,11471	0,11399	0,11386
C*07:02	0,12267	0,13532	0,12857	0,14223	0,12953	0,13366
C*07:04	0,0132	0,02338	0,02143	0,02382	0,03109	0,01485
C*07:06	0,00233	0,00199		0,00132	0,00259	
C*07:122				0,00013		
C*07:126				0,00013		
C*07:17				0,00013		
C*07:18	0,00543	0,00448		0,00146		
C*07:68		0,0005				
C*08:01	0,00699	0,00448		0,0037	0,00518	0,00495
C*08:02	0,02562	0,01891	0,02143	0,02236	0,01813	0,02475
C*08:03	0,01708	0,00299		0,00318	0,00777	
C*08:12				0,00013		
C*08:22	0,00311	0,001		0,00013	0,00259	
C*12:02	0,01708	0,0199	0,03571	0,01985	0,03368	
C*12:03	0,08307	0,09353	0,1	0,09341	0,0829	0,08911

Таблица 15 – продолжение

Аллель	Башкортостан (n = 644)	НМИЦ гематологии (n = 1005)	Муром (n = 70)	Нижний Новгород (n = 3779)	Чита (n = 193)	Ярославль (n = 101)
C*12:05						
C*12:16				0,00013		
C*12:237				0,00013		
C*12:243	0,00078					
C*14:02	0,01475	0,00647		0,00966	0,00518	0,01485
C*14:03	0,00078					
C*15:02	0,03261	0,01244		0,0123	0,02073	0,0198
C*15:04	0,00078	0,00149	0,00714	0,00066		0,00495
C*15:05	0,00233	0,00249	0,00714	0,00238	0,01036	
C*15:06		0,0005		0,00026		
C*15:11				0,00026	0,00259	
C*15:13	0,00155	0,001	0,00714	0,00212		0,00495
C*16:01	0,00466	0,00796		0,00635		0,0099
C*16:02	0,01009	0,00348		0,00344	0,00259	0,0099
C*16:04	0,00155	0,00249		0,00132		
C*17:01	0,00388	0,00597	0,00714	0,00476	0,01036	
C*17:03	0,01553	0,02438	0,02143	0,0254	0,02332	0,02475
C*17:38	0,00078					
C*18:02	0,00078			0,0004		

Таблица 16 – Аллели гена *HLA-DRB1* (в высоком разрешении) среди доноров, привлеченных из различных регионов (интенсивность цвета указывает на большую частоту встречаемости отдельных аллелей)

Аллель	Башкортостан (n = 644)	НМИЦ гематологии (n = 1005)	Муром (n = 70)	Нижний Новгород (n = 3779)	Чита (n = 193)	Ярославль (n = 101)
DRB1*01:01	0,12345	0,10597	0,11429	0,12384	0,08808	0,09901
DRB1*01:02	0,01786	0,01244	0,02143	0,01429	0,01295	0,0198
DRB1*01:03	0,00078	0,00199	0,00714	0,00198	0,00259	0,00495
DRB1*03:01	0,0854	0,08756	0,04286	0,08071	0,07254	0,07921
DRB1*03:02				0,00013		
DRB1*03:06		0,0005				
DRB1*04:01	0,04581	0,0408	0,02857	0,043	0,06218	0,02475
DRB1*04:02	0,00932	0,01045	0,01429	0,01138	0,00777	0,00495
DRB1*04:03	0,00776	0,00796	0,00714	0,00648	0,00259	
DRB1*04:04	0,02717	0,03184	0,03571	0,02726	0,01813	0,0297
DRB1*04:05	0,00621	0,00199	0,00714	0,00397	0,01295	
DRB1*04:06	0,00078	0,001		0,00053		0,00495
DRB1*04:07	0,00854	0,00498	0,02143	0,00542	0,00777	
DRB1*04:08	0,00311	0,00398	0,01429	0,0086	0,00259	0,00495
DRB1*04:10	0,00078	0,001		0,0004		
DRB1*04:50		0,0005				
DRB1*07:01	0,1382	0,13582	0,15	0,14329	0,12953	0,12376
DRB1*08:01	0,0295	0,03632	0,03571	0,03453	0,03368	0,0297
DRB1*08:02	0,00155			0,00013	0,00259	0,00495
DRB1*08:03	0,00233	0,00398		0,00198	0,00518	
DRB1*08:04	0,00155	0,001		0,00106		
DRB1*08:05		0,0005				
DRB1*08:10		0,0005				
DRB1*09:01	0,03106	0,01393		0,01482	0,0285	0,00495
DRB1*10:01	0,01009	0,00995		0,00873	0,02073	0
DRB1*11:01	0,05357	0,07214	0,07143	0,06073	0,05959	0,07426
DRB1*11:02		0,001		0,00026		
DRB1*11:03	0,00466	0,01194		0,00966	0,00777	0,0099
DRB1*11:04	0,04814	0,0597	0,05	0,04776	0,0544	0,04455
DRB1*11:06					0,00259	
DRB1*11:07		0,0005				
DRB1*11:28				0,00013		
DRB1*11:37	0,00078					
DRB1*11:42				0,00013		
DRB1*12:01	0,02252	0,01791		0,01945	0,03368	0,0297
DRB1*12:02	0,00078	0,00149	0,00714	0,00119	0,00259	

Таблица 16 – продолжение

Аллель	Башкортостан (n = 644)	НМИЦ гематологии (n = 1005)	Муром (n = 70)	Нижний Новгород (n = 3779)	Чита (n = 193)	Ярославль (n = 101)
DRB1*13:01	0,06289	0,05871	0,07857	0,06708	0,04663	0,10396
DRB1*13:02	0,02717	0,03234	0,02857	0,02223	0,04145	0,0495
DRB1*13:03	0,01786	0,02935	0,02143	0,03691	0,03109	0,0396
DRB1*13:05	0,00621	0,00149		0,00079	0,00518	
DRB1*13:15				0,00013		0,00495
DRB1*13:246		0,0005				
DRB1*14:01	0,00854	0,00597	0,00714	0,00503	0,00777	0,00495
DRB1*14:02				0,00013		
DRB1*14:03	0,00078	0,00149		0,00013	0,00518	
DRB1*14:04	0,00155	0,00199		0,00093	0,00259	0,00495
DRB1*14:05	0,00078	0,00149		0,00053	0,00259	
DRB1*14:06		0,0005				
DRB1*14:07				0,0004		
DRB1*14:12	0,00078	0,0005		0,0004		
DRB1*14:54	0,01553	0,00746	0,01429	0,00979	0,00777	0,0099
DRB1*15:01	0,12578	0,11592	0,13571	0,12808	0,12694	0,15347
DRB1*15:02	0,0163	0,01891	0,02143	0,01402	0,02073	
DRB1*15:03				0,00013		
DRB1*15:04		0,0005				
DRB1*15:07		0,0005				
DRB1*16:01	0,03416	0,0403	0,06429	0,04009	0,03109	0,03465
DRB1*16:02		0,00249		0,00119		
DRB1*16:60				0,00013		

Таблица 17 – Аллели гена *HLA-DQB1* (в высоком разрешении) среди доноров, привлеченных из различных регионов (интенсивность цвета указывает на большую частоту встречаемости отдельных аллелей)

Аллель	Башкортостан (n = 644)	НМИЦ гематологии (n = 1005)	Муром (n = 70)	Нижний Новгород (n = 3779)	Чита (n = 193)	Ярославль (n = 101)
DQB1*02:01	0,10792	0,10846	0,05	0,10651	0,07254	0,07921
DQB1*02:02	0,08075	0,08408	0,10714	0,07661	0,1114	0,08911
DQB1*02:120	0,00078					
DQB1*02:17				0,00013		
DQB1*02:27				0,00013		
DQB1*03:01	0,17935	0,22139	0,17857	0,19939	0,24352	0,20297
DQB1*03:02	0,07453	0,07711	0,06429	0,07727	0,06995	0,06436
DQB1*03:03	0,06677	0,04627	0,05714	0,05755	0,0544	0,04455
DQB1*03:04	0,00311	0,00249	0,01429	0,00675	0,00259	0,00495
DQB1*03:05	0,00078	0,00299		0,00198	0,00518	
DQB1*03:12		0,0005		0,00026		
DQB1*03:138	0,00078					
DQB1*03:19		0,0005		0,00026		
DQB1*03:22				0,00013		
DQB1*03:30					0,00259	
DQB1*04:01	0,00311	0,001		0,00013	0,00259	
DQB1*04:02	0,03571	0,03731	0,04286	0,0348	0,0285	0,03465
DQB1*04:55		0,0005				
DQB1*05:01	0,15062	0,12886	0,14286	0,14673	0,11917	0,11881
DQB1*05:02	0,0427	0,04577	0,07143	0,04591	0,03109	0,03465
DQB1*05:03	0,01941	0,01741	0,02143	0,01561	0,02073	0,02475
DQB1*05:04	0,00311	0,00249		0,00265	0,00259	0,00495
DQB1*05:69				0,00013		
DQB1*06:01	0,02019	0,0194	0,02143	0,01416	0,02073	
DQB1*06:02	0,12112	0,11095	0,12143	0,1212	0,11917	0,14356
DQB1*06:03	0,06366	0,0602	0,07857	0,06907	0,04922	0,10396
DQB1*06:04	0,02174	0,02537	0,01429	0,01707	0,03109	0,04455
DQB1*06:07				0,00013		
DQB1*06:09	0,00388	0,00697	0,01429	0,00503	0,01295	0,00495
DQB1*06:11				0,00026		
DQB1*06:39				0,00013		

Таблица 18 – наиболее часто встречающихся гаплотипов по 5 локусам гена HLA в высоком разрешении среди доноров регистра, привлеченных из различных субъектов РФ

Гаплотип	Башкортостан (n = 644)	НМИЦ гематологии (n = 1005)	Муром (n = 70)	Нижний Новгород (n = 3779)	Чита (n = 193)	Ярославль (n = 101)
A*01:01-B*08:01-C*07:01-DRB1*03:01-DQB1*02:01	4,17%	4,24%	2,86%	4,31%	3,63%	4,46%
A*03:01-B*07:02-C*07:02-DRB1*15:01-DQB1*06:02	1,35%	2,37%	1,43%	2,99%	2,85%	3,47%
A*03:01-B*35:01-C*04:01-DRB1*01:01-DQB1*05:01	2,69%	2,51%		2,97%	2,53%	2,48%
A*02:01-B*07:02-C*07:02-DRB1*15:01-DQB1*06:02	2,60%	1,78%		2,02%	2,33%	1,49%
A*02:01-B*41:02-C*17:03-DRB1*13:03-DQB1*03:01	0,78%	1,40%		1,28%	1,04%	0,99%
A*25:01-B*18:01-C*12:03-DRB1*15:01-DQB1*06:02	1,01%	1,39%		1,26%	1,55%	1,98%
A*02:01-B*13:02-C*06:02-DRB1*07:01-DQB1*02:02	1,87%	1,88%	2,14%	1,21%	2,85%	1,49%
A*01:01-B*57:01-C*06:02-DRB1*07:01-DQB1*03:03	0,31%	1,14%		0,99%	0,78%	
A*30:01-B*13:02-C*06:02-DRB1*07:01-DQB1*02:02	0,62%	0,48%		0,99%	0,52%	
A*33:01-B*14:02-C*08:02-DRB1*01:02-DQB1*05:01	1,01%	0,80%		0,91%		1,49%
A*24:02-B*07:02-C*07:02-DRB1*15:01-DQB1*06:02	1,71%	0,70%	2,14%	0,83%	1,04%	
A*02:01-B*44:27-C*07:04-DRB1*16:01-DQB1*05:02	0,31%	0,80%		0,79%	1,04%	
A*02:01-B*18:01-C*07:01-DRB1*11:04-DQB1*03:01	0,16%	0,74%		0,78%		0,50%
A*23:01-B*44:03-C*04:01-DRB1*07:01-DQB1*02:02	0,23%	0,60%		0,72%	1,30%	
A*11:01-B*35:01-C*04:01-DRB1*01:01-DQB1*05:01	0,47%	0,63%		0,68%	0,29%	0,99%
A*02:01-B*15:01-C*03:04-DRB1*04:01-DQB1*03:02	0,55%	0,84%		0,65%		
A*02:01-B*57:01-C*06:02-DRB1*07:01-DQB1*03:03	0,31%	0,80%	1,43%	0,61%	0,52%	0,99%
A*02:01-B*15:01-C*03:03-DRB1*13:01-DQB1*06:03		0,45%	1,43%	0,57%	0,52%	
A*24:02-B*13:02-C*06:02-DRB1*07:01-DQB1*02:02	0,34%	0,79%		0,56%	0,26%	
A*02:01-B*27:02-C*02:02-DRB1*16:01-DQB1*05:02	0,70%	0,89%		0,54%	0,26%	
A*03:01-B*07:02-C*07:02-DRB1*01:01-DQB1*05:01	0,46%	0,34%	1,43%	0,53%		

Таблица Б18 – продолжение

Гаплотип	Башкортостан (n = 644)	НМИЦ гематологии (n = 1005)	Муром (n = 70)	Нижний Новгород (n = 3779)	Чита (n = 193)	Ярославль (n = 101)
A*02:01-B*27:05-C*02:02-DRB1*01:01-DQB1*05:01	0,54%	0,54%		0,51%	0,26%	
A*24:02-B*39:01-C*07:02-DRB1*04:04-DQB1*03:02		0,73%		0,47%	0,26%	
A*02:01-B*38:01-C*12:03-DRB1*13:01-DQB1*06:03	0,39%	0,47%		0,44%	1,04%	
A*02:01-B*08:01-C*07:01-DRB1*03:01-DQB1*02:01	0,31%	0,56%		0,43%	0,78%	
A*02:01-B*44:02-C*05:01-DRB1*13:01-DQB1*06:03		0,25%		0,42%	0,26%	0,50%
A*02:01-B*13:02-C*06:02-DRB1*07:01-DQB1*02:01	0,17%	0,30%		0,40%		
A*02:01-B*35:01-C*04:01-DRB1*01:01-DQB1*05:01	0,47%	0,11%	2,86%	0,40%	0,29%	
A*03:01-B*07:02-C*07:02-DRB1*13:01-DQB1*06:03	0,08%	0,68%		0,39%		
A*02:01-B*44:02-C*05:01-DRB1*12:01-DQB1*03:01	0,39%			0,33%		0,99%
A*24:02-B*07:02-C*07:02-DRB1*01:01-DQB1*05:01	0,39%	0,31%		0,33%	0,78%	
A*02:01-B*40:01-C*03:04-DRB1*13:02-DQB1*06:04	0,23%	0,54%		0,32%	0,52%	
A*01:01-B*35:02-C*06:02-DRB1*11:04-DQB1*03:01	0,23%	0,15%		0,31%		
A*02:01-B*40:01-C*03:04-DRB1*01:01-DQB1*05:01	0,47%	0,15%		0,31%	0,78%	0,50%
A*24:02-B*40:02-C*02:02-DRB1*11:01-DQB1*03:01		0,31%		0,30%		0,99%
A*02:01-B*27:05-C*01:02-DRB1*01:01-DQB1*05:01	0,08%	0,10%		0,29%	1,04%	
A*01:01-B*52:01-C*12:02-DRB1*15:02-DQB1*06:01	0,31%	0,30%	1,43%	0,29%	1,30%	
A*68:01-B*44:02-C*07:04-DRB1*11:01-DQB1*03:01	0,23%	0,05%		0,27%	0,78%	
A*24:02-B*35:02-C*04:01-DRB1*11:04-DQB1*03:01	0,54%	0,48%		0,27%		
A*03:01-B*18:01-C*07:01-DRB1*11:04-DQB1*03:01	0,12%	0,16%		0,27%	0,78%	
A*01:01-B*13:02-C*06:02-DRB1*07:01-DQB1*02:02		0,10%		0,25%		2,97%
A*02:01-B*40:01-C*03:04-DRB1*15:01-DQB1*06:02		0,21%		0,21%		1,49%
A*02:01-B*15:01-C*04:01-DRB1*01:01-DQB1*05:01	0,08%	0,30%	1,43%	0,20%		
A*26:01-B*27:14-C*01:02-DRB1*01:01-DQB1*05:01	0,70%		0,71%	0,16%		
A*02:01-B*40:01-C*03:04-DRB1*04:04-DQB1*03:02	0,16%	0,66%		0,15%		0,99%

Таблица Б18 – продолжение

Гаплотип	Башкортостан (n = 644)	НМИЦ гематологии (n = 1005)	Муром (n = 70)	Нижний Новгород (n = 3779)	Чита (n = 193)	Ярославль (n = 101)
A*02:01-B*27:05-C*02:02-DRB1*08:01-DQB1*04:02	0,23%	0,11%		0,15%		0,99%
A*02:01-B*38:01-C*12:03-DRB1*15:01-DQB1*06:02				0,12%		0,99%
A*32:01-B*07:02-C*07:02-DRB1*15:01-DQB1*06:02	0,09%		0,71%	0,09%		
A*02:01-B*44:05-C*02:02-DRB1*16:01-DQB1*05:02	0,54%	0,15%		0,09%		
A*24:02-B*08:01-C*07:01-DRB1*03:01-DQB1*02:01	0,16%	0,19%		0,09%	0,26%	1,49%
A*02:01-B*27:05-C*02:02-DRB1*15:01-DQB1*06:02		0,10%		0,08%		0,99%
A*11:01-B*07:02-C*07:02-DRB1*07:01-DQB1*02:02		0,03%	2,14%	0,06%		
A*02:01-B*51:01-C*01:02-DRB1*11:01-DQB1*03:01		0,20%	1,43%	0,06%		
A*03:01-B*44:02-C*05:01-DRB1*13:01-DQB1*06:03			0,71%	0,04%		0,99%
A*11:01-B*38:01-C*12:03-DRB1*13:01-DQB1*06:03			1,43%	0,03%		
A*03:01-B*51:01-C*01:02-DRB1*01:01-DQB1*05:01	0,54%			0,03%		
A*24:02-B*44:27-C*07:04-DRB1*16:01-DQB1*05:02			1,43%	0,03%		
A*02:01-B*35:01-C*04:01-DRB1*11:01-DQB1*03:01		0,06%		0,02%		1,49%
A*68:01-B*13:02-C*06:02-DRB1*07:01-DQB1*02:02	0,58%			0,01%	0,52%	
A*33:03-B*35:03-C*04:01-DRB1*08:01-DQB1*04:02			0,71%	0,01%		
A*68:02-B*53:01-C*04:01-DRB1*13:02-DQB1*06:04		0,05%		0,01%		1,49%
A*02:06-B*40:02-C*03:04-DRB1*09:01-DQB1*03:03	0,69%			0,01%		
A*01:01-B*08:01-C*07:01-DRB1*13:02-DQB1*06:09			1,43%		0,26%	
A*01:01-B*35:02-C*04:01-DRB1*08:01-DQB1*06:03			0,71%			
A*02:01-B*15:01-C*06:02-DRB1*04:01-DQB1*03:02						0,99%
A*02:01-B*18:01-C*12:03-DRB1*11:01-DQB1*03:01			1,43%			
A*02:01-B*44:02-C*05:01-DRB1*09:01-DQB1*03:03					0,78%	
A*02:01-B*48:01-C*08:03-DRB1*07:01-DQB1*02:02	0,62%					
A*68:01-B*35:03-C*12:03-DRB1*04:08-DQB1*03:04			0,71%			

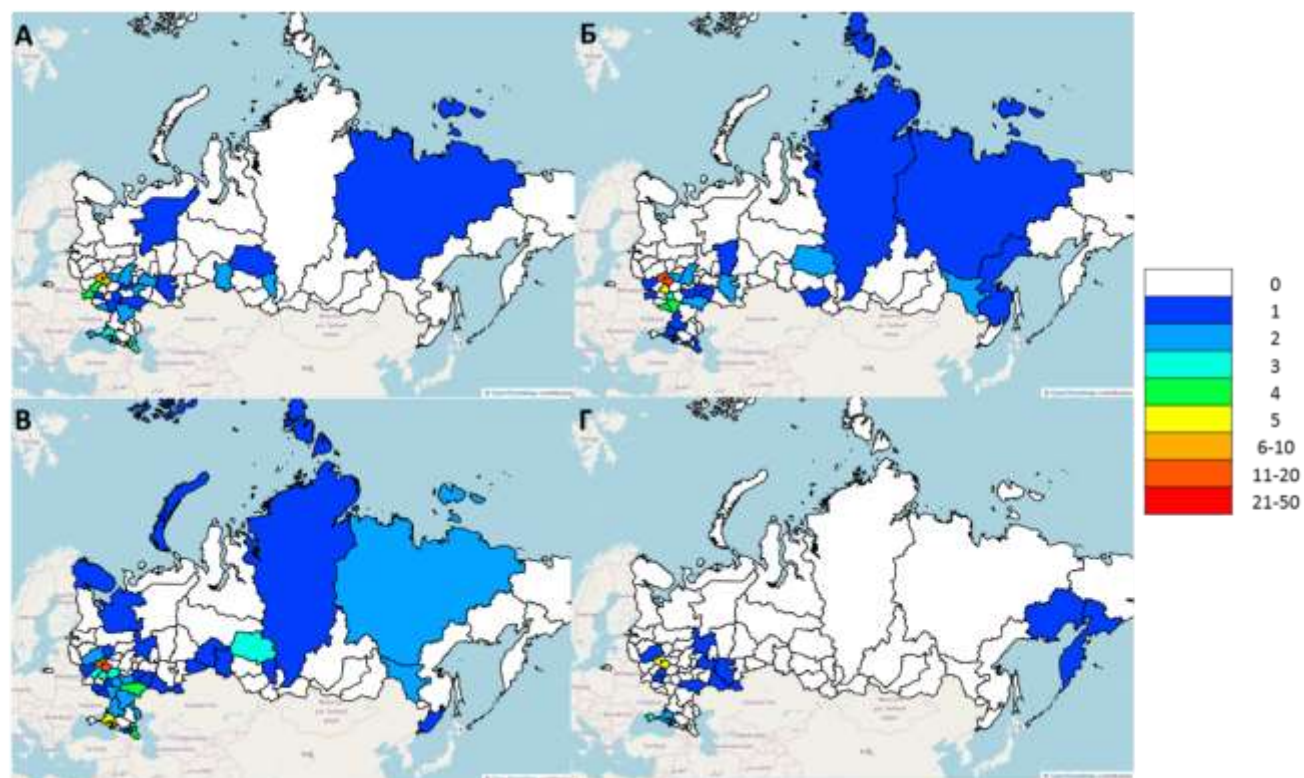


Рисунок 1 – Число пациентов из различных субъектов РФ, которым была выполнена алло-ТГСК от родственного совместимого донора (А), неродственного донора из локальных регистров РФ (Б), гаплоидентичных доноров (В) и неродственных доноров из мировых регистров (Г)

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

(справочное)

Результаты регрессивного анализа по 100 МР (от 100 до 1 000 000 индивидов) и BMDS

Таблица 1– Результаты регрессионного анализа зависимости между результатами предварительного подбора доноров для пациентов (полностью и частично совместимых) в BMDS и средним по 100 МР (включавшим от 10 до 1 000 000 индивидов) числом полных и частичных (9/10) совпадений гаплотипов доноров и пациентов

Размер «виртуального» регистра	Полная совместимость (n = 152)			Частичная совместимость (9/10) (n = 309)		
	Тангенс угла наклона	R ²	p	Тангенс угла наклона	R ²	p
10	0,0001	0,25	< 0,0001	0,00008	0,531	< 0,0001
20	0,0002	0,42	< 0,0001	0,0002	0,593	< 0,0001
50	0,0004	0,46	< 0,0001	0,0004	0,721	< 0,0001
100	0,0010	0,75	< 0,0001	0,0007	0,811	< 0,0001
200	0,0020	0,80	< 0,0001	0,0015	0,860	< 0,0001
400	0,0039	0,86	< 0,0001	0,0030	0,846	< 0,0001
600	0,0058	0,81	< 0,0001	0,0047	0,853	< 0,0001
800	0,0077	0,87	< 0,0001	0,0062	0,872	< 0,0001
1000	0,0101	0,90	< 0,0001	0,0078	0,873	< 0,0001
1500	0,0147	0,89	< 0,0001	0,0116	0,872	< 0,0001
2000	0,0190	0,89	< 0,0001	0,0153	0,867	< 0,0001
3000	0,0291	0,89	< 0,0001	0,0228	0,869	< 0,0001
4 000	0,0383	0,89	< 0,0001	0,0308	0,871	< 0,0001
5 000	0,0481	0,89	< 0,0001	0,0379	0,870	< 0,0001
7 500	0,0714	0,89	< 0,0001	0,0577	0,872	< 0,0001
10 000	0,0970	0,90	< 0,0001	0,0767	0,874	< 0,0001
12 500	0,1194	0,89	< 0,0001	0,0954	0,872	< 0,0001
15 000	0,1459	0,89	< 0,0001	0,115	0,874	< 0,0001
20 000	0,1970	0,90	< 0,0001	0,154	0,874	< 0,0001
25 000	0,2415	0,89	< 0,0001	0,192	0,873	< 0,0001
30 000	0,2888	0,89	< 0,0001	0,229	0,874	< 0,0001
40 000	0,3912	0,90	< 0,0001	0,307	0,872	< 0,0001
50 000	0,4852	0,89	< 0,0001	0,383	0,875	< 0,0001
60 000	0,5744	0,89	< 0,0001	0,459	0,873	< 0,0001
70 000	0,6766	0,89	< 0,0001	0,536	0,874	< 0,0001
80 000	0,7728	0,89	< 0,0001	0,613	0,874	< 0,0001
90 000	0,8651	0,89	< 0,0001	0,689	0,873	< 0,0001
100 000	0,9643	0,89	< 0,0001	0,766	0,875	< 0,0001
125 000	1,2086	0,89	< 0,0001	0,957	0,874	< 0,0001
150 000	1,4497	0,89	< 0,0001	1,15	0,873	< 0,0001
200 000	1,9335	0,89	< 0,0001	1,54	0,874	< 0,0001
350 000	3,3956	0,89	< 0,0001	2,68	0,873	< 0,0001
500 000	4,8333	0,89	< 0,0001	3,83	0,873	< 0,0001
750 000	7,2516	0,89	< 0,0001	5,74	0,874	< 0,0001
1 000 000	9,6805	0,89	< 0,0001	7,66	0,874	< 0,0001

Приложение Е

(справочное)

Результаты регрессивного анализа по 100 МР-ДК, МР-НМИЦ и МР-Польша (от 10 до 1 000 000 индивидов) и BMDS

Таблица 1– Результаты регрессионного анализа зависимости между результатами предварительного подбора полностью совместимых доноров в BMDS и средним по 100 МР-ДК, МР-НМИЦ и МР-Польша (включавшим от 10 до 1 000 000 индивидов) числом полных совпадений гаплотипов доноров и пациентов

Численность МР	МР-ДК		МР-НМИЦ		МР-Польша	
	Тангенс угла наклона	R ²	Тангенс угла наклона	R ²	Тангенс угла наклона	R ²
10	0,0001	0,35	0,0001	0,17	0,0002	0,48
20	0,0001	0,53	0,0002	0,54	0,0004	0,60
50	0,0006	0,73	0,0005	0,62	0,0007	0,73
100	0,0009	0,68	0,001	0,75	0,001	0,78
200	0,002	0,78	0,002	0,70	0,002	0,70
400	0,004	0,86	0,004	0,79	0,005	0,82
600	0,005	0,85	0,005	0,83	0,008	0,73
800	0,008	0,85	0,007	0,84	0,010	0,76
1 000	0,009	0,87	0,009	0,82	0,013	0,77
1 500	0,014	0,84	0,015	0,86	0,019	0,77
2 000	0,019	0,88	0,018	0,86	0,026	0,79
3 000	0,028	0,88	0,027	0,87	0,038	0,81
4 000	0,037	0,88	0,038	0,88	0,051	0,77
5 000	0,046	0,87	0,047	0,86	0,063	0,79
7 500	0,068	0,87	0,069	0,86	0,097	0,80
10 000	0,089	0,87	0,093	0,87	0,128	0,80
12 500	0,114	0,87	0,114	0,88	0,161	0,79
15 000	0,138	0,88	0,139	0,88	0,193	0,79
20 000	0,184	0,88	0,184	0,87	0,258	0,79
25 000	0,227	0,87	0,233	0,87	0,320	0,80
30 000	0,273	0,87	0,279	0,88	0,385	0,79
40 000	0,365	0,88	0,369	0,87	0,511	0,79
50 000	0,461	0,87	0,460	0,87	0,638	0,80
60 000	0,549	0,87	0,553	0,87	0,770	0,80
70 000	0,642	0,87	0,651	0,87	0,898	0,79
80 000	0,736	0,88	0,737	0,87	1,03	0,79
90 000	0,826	0,88	0,833	0,88	1,15	0,79
100 000	0,920	0,88	0,934	0,87	1,27	0,79
125 000	1,15	0,88	1,16	0,87	1,60	0,80
150 000	1,37	0,87	1,39	0,87	1,92	0,79
200 000	1,83	0,88	1,86	0,87	2,57	0,79
350 000	3,20	0,88	3,24	0,87	4,48	0,79
500 000	4,59	0,87	4,62	0,87	6,41	0,80
750 000	6,89	0,88	6,96	0,87	9,62	0,79
1 000 000	9,15	0,87	9,26	0,87	12,80	0,79

Таблица 2 – Результаты регрессионного анализа зависимости между результатами предварительного подбора частично совместимых доноров в BMDS и средним по 100 МР-ДК, МР-НМИЦ и МР-Польша (включавшим от 10 до 1 000 000 индивидов) числом не полных (9/10 аллельных групп) совпадений гаплотипов доноров и пациентов

Численность МР	МР-ДК		МР-НМИЦ		МР-Польша	
	Тангенс угла наклона	R ²	Тангенс угла наклона	R ²	Тангенс угла наклона	R ²
10	0,00008	0,57	0,00009	0,56	0,0001	0,44
20	0,00014	0,62	0,00013	0,54	0,00020	0,57
50	0,00033	0,72	0,00036	0,76	0,00048	0,66
100	0,00071	0,76	0,00078	0,84	0,00085	0,63
200	0,0015	0,84	0,0015	0,80	0,0019	0,73
400	0,0029	0,85	0,0029	0,84	0,0037	0,72
600	0,0044	0,85	0,0042	0,85	0,0055	0,69
800	0,0058	0,86	0,0058	0,86	0,0074	0,71
1000	0,0072	0,86	0,0072	0,85	0,0093	0,71
1500	0,011	0,87	0,011	0,86	0,014	0,70
2000	0,014	0,87	0,015	0,86	0,019	0,71
3000	0,022	0,88	0,021	0,86	0,028	0,71
4 000	0,029	0,88	0,029	0,86	0,037	0,72
5 000	0,036	0,87	0,036	0,86	0,046	0,72
7 500	0,054	0,87	0,053	0,86	0,069	0,72
10 000	0,072	0,87	0,071	0,86	0,093	0,72
12 500	0,091	0,87	0,088	0,86	0,116	0,72
15 000	0,109	0,87	0,106	0,86	0,139	0,72
20 000	0,145	0,88	0,142	0,86	0,186	0,72
25 000	0,181	0,88	0,178	0,86	0,231	0,72
30 000	0,217	0,88	0,213	0,86	0,278	0,72
40 000	0,288	0,88	0,285	0,86	0,371	0,72
50 000	0,361	0,88	0,355	0,86	0,463	0,72
60 000	0,434	0,88	0,427	0,86	0,556	0,72
70 000	0,506	0,88	0,499	0,86	0,648	0,72
80 000	0,578	0,88	0,569	0,86	0,740	0,72
90 000	0,652	0,88	0,639	0,86	0,832	0,72
100 000	0,722	0,88	0,713	0,86	0,925	0,72
125 000	0,903	0,87	0,890	0,86	1,16	0,72
150 000	1,08	0,88	1,07	0,86	1,39	0,72
200 000	1,45	0,87	1,43	0,86	1,85	0,72
350 000	2,53	0,88	2,49	0,86	3,24	0,72
500 000	3,61	0,88	3,56	0,86	4,62	0,72
750 000	5,42	0,88	5,34	0,86	6,93	0,72
1 000 000	7,23	0,88	7,12	0,86	9,25	0,72

Таблица 3 – список гаплотипов 26 пациентов, которым не удалось подобрать совместимые сочетания гаплотипов доноров в МР-РГ, но удалось найти среди доноров из Польши

Аллельные группы пациентов	Выполненная трансплантация	Доноры в BMDS	
		Полностью совместимые	Частично совместимые
A*01-A*33-B*14-B*35-C*04-C*08-DRB1*11-DRB1*15-DQB1*03-DQB1*05		0	2
A*01-A*26-B*08-B*38-C*07-C*12-DRB1*03-DRB1*11-DQB1*02-DQB1*02	родственная совместимая	6	65
A*02-A*24-B*15-B*51-C*04-C*15-DRB1*13-DRB1*13-DQB1*06-DQB1*06	гаплоидентичная	0	5
A*02-A*11-B*39-B*51-C*07-C*12-DRB1*04-DRB1*08-DQB1*03-DQB1*04		0	4
A*02-A*02-B*15-B*27-C*01-C*04-DRB1*07-DRB1*15-DQB1*03-DQB1*06	гаплоидентичная	3	5
A*26-A*26-B*08-B*57-C*06-C*07-DRB1*04-DRB1*15-DQB1*03-DQB1*06	гаплоидентичная		
A*11-A*23-B*15-B*51-C*03-C*12-DRB1*01-DRB1*04-DQB1*03-DQB1*05	3		
A*02-A*24-B*08-B*44-C*07-C*07-DRB1*04-DRB1*04-DQB1*03-DQB1*03			
A*02-A*24-B*14-B*52-C*08-C*12-DRB1*04-DRB1*14-DQB1*03-DQB1*05	родственная совместимая		
A*01-A*11-B*14-B*44-C*05-C*08-DRB1*07-DRB1*11-DQB1*03-DQB1*03	гаплоидентичная	0	1
A*02-A*02-B*40-B*56-C*01-C*02-DRB1*03-DRB1*07-DQB1*02-DQB1*02			
A*01-A*02-B*39-B*51-C*04-C*12-DRB1*04-DRB1*16-DQB1*03-DQB1*05	родственная совместимая	0	1
A*02-A*26-B*38-B*51-C*03-C*12-DRB1*03-DRB1*13-DQB1*02-DQB1*06			
A*03-A*11-B*44-B*52-C*07-C*12-DRB1*01-DRB1*07-DQB1*02-DQB1*05	гаплоидентичная	0	4
A*01-A*68-B*55-B*57-C*01-C*06-DRB1*07-DRB1*11-DQB1*03-DQB1*03	родственная совместимая		
A*32-A*68-B*18-B*49-C*07-C*07-DRB1*04-DRB1*13-DQB1*03-DQB1*06	гаплоидентичная	0	1
A*03-A*03-B*08-B*35-C*04-C*07-DRB1*01-DRB1*13-DQB1*05-DQB1*06		1	28
A*02-A*68-B*37-B*40-C*03-C*07-DRB1*10-DRB1*13-DQB1*05-DQB1*06	родственная совместимая		
A*02-A*26-B*41-B*57-C*06-C*07-DRB1*07-DRB1*13-DQB1*03-DQB1*03		1	4
A*25-A*68-B*18-B*40-C*03-C*05-DRB1*03-DRB1*03-DQB1*02-DQB1*02	родственная совместимая		
A*01-A*31-B*07-B*44-C*07-C*07-DRB1*03-DRB1*13-DQB1*02-DQB1*06		0	0
A*11-A*32-B*15-B*35-C*04-C*07-DRB1*11-DRB1*11-DQB1*03-DQB1*03			
A*03-A*32-B*15-B*40-C*02-C*03-DRB1*04-DRB1*11-DQB1*03-DQB1*05	гаплоидентичная		
A*02-A*11-B*15-B*58-C*01-C*03-DRB1*08-DRB1*13-DQB1*04-DQB1*06		0	0
A*02-A*11-B*51-B*51-C*03-C*16-DRB1*01-DRB1*11-DQB1*03-DQB1*05			
A*30-A*31-B*13-B*15-C*03-C*06-DRB1*13-DRB1*16-DQB1*05-DQB1*06			

Таблица 4 – Число пациентов, которым ни в одном из МР-1000000 не нашлись доноры и которым в каждом из 100 МР-1000000 нашелся хотя бы 1 донор

МР	средняя вероятность найти донора в 100 МР	Дальневосточный	Приволжский	Северо-Западный	Северо-Кавказский	Сибирский	Уральский	Центральный	Южный	не РФ
МР-РГ	0%	2 (13,3%)	9 (12,3%)	0 (0%)	11 (22,4%)	6 (26,1%)	3 (42,9%)	30 (10,5%)	10 (16,1%)	2 (18,2%)
	100%	6 (40%)	34 (46,6%)	2 (40%)	7 (14,3%)	8 (34,8%)	3 (42,9%)	125 (43,9%)	23 (37,1%)	4 (36,4%)
МР-Польша	0%	3 (20%)	12 (16,4%)	0 (0%)	17 (34,7%)	3 (13%)	2 (28,6%)	39 (13,7%)	16 (25,8%)	2 (18,2%)
	100%	6 (40%)	31 (42,5%)	2 (40%)	6 (12,2%)	9 (39,1%)	2 (28,6%)	117 (41,1%)	20 (32,3%)	2 (18,2%)
МР-Испания	0%	9 (60%)	33 (45,2%)	4 (80%)	33 (67,3%)	11 (47,8%)	4 (57,1%)	123 (43,2%)	30 (48,4%)	4 (36,4%)
	100%	3 (20%)	24 (32,9%)	1 (20%)	3 (6,1%)	7 (30,4%)	1 (14,3%)	79 (27,7%)	17 (27,4%)	1 (9,1%)
МР-Китай	0%	9 (60%)	53 (72,6%)	3 (60%)	40 (81,6%)	20 (87%)	5 (71,4%)	224 (78,6%)	53 (85,5%)	7 (63,6%)
	100%	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)	1 (2%)	1 (4,3%)	0 (0%)	6 (2,1%)	1 (1,6%)	1 (9,1%)
МР-Япония	0%	12 (80%)	69 (94,5%)	5 (100%)	44 (89,8%)	21 (91,3%)	7 (100%)	265 (93%)	58 (93,5%)	10 (90,9%)
	100%	0 (0%)	1 (1,4%)	0 (0%)	1 (2%)	1 (4,3%)	0 (0%)	1 (0,4%)	1 (1,6%)	0 (0%)