

На правах рукописи

Гапонова Татьяна Владимировна

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

3.1.28. Гематология и переливание крови

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Новосибирск – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук

Паровичникова Елена Николаевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук

Сидоркевич Сергей Владимирович

(Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», директор)

доктор медицинских наук

Бондаренко Сергей Николаевич

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой, заместитель директора по лечебной работе, г. Санкт-Петербург)

доктор медицинских наук

Семочкин Сергей Вячеславович

(Московский научный исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник отделения высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга, г. Москва)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «_____» _____ 2022 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.046.07 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52; тел. (383) 229-10-83

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 4; тел. 8 (383) 222-68-35); <http://www.ngmu.ru/dissertation/524>

Автореферат разослан «_____» _____ 2022

Ученый секретарь

диссертационного совета

Т. А. Агеева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Трансплантация аллогенного костного мозга и аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (далее – трансплантация, алло-ТКМ), впервые выполненная в 1958–1959 годах, открыла перспективы в терапии ряда заболеваний, которые ранее были неизлечимы. Ежегодно в Российской Федерации выполняется около 900 трансплантаций, однако потребность в алло-ТКМ превышает фактический объем оказания такого вида медицинской помощи в 2–2,5 раза (Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), 2011; ВОЗ, 2022; Всемирная ассоциация доноров костного мозга, 2019; URL: <https://ezermizion.org>; Wiegering V. et al., 2019). Факторами, влияющими на малое число выполненных трансплантаций в РФ на душу населения, 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, и объемы финансирования, которое выделяется в рамках программы госгарантий на осуществление такого вида высокотехнологичной медицинской помощи.

В то же время общее число алло-ТКМ, ежегодно выполняемых в мире и в Российской Федерации, увеличивается, а вместе с этим увеличивается и потребность в подборе, в том числе неродственных доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток (далее – КМ и ГСК).

Эффективный регистр доноров костного мозга (КМ) и гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) должен обеспечивать возможность подбора совместимого или частично совместимого неродственного донора не менее чем 70 % пациентов с минимальными временными затратами на получение согласия потенциального донора на выполнение необходимого медицинского обследования и заготовку КМ и ГСК.

В России из общего числа выполненных в 2020 году трансплантаций около 20 % выполнены от родственных совместимых доноров, еще около 50–60 % – от родственных гаплоидентичных доноров и около 20–30 % – от неродственных доноров (Болдырева М. Н. и др., 2005). На одного пациента, нуждающегося в подборе неродственного донора, приходится около 400 типированных российских доноров, что на порядок меньше аналогичного показателя Германии, где на одного пациента приходится более 2 000 типированных доноров (Passweg J. R. et al., 2016; Greer J. P. 2006; Butler M. G., Menitove J. E., 2011; Бубнова Л. Н. и др., 2016; ВОЗ, 2011, 2017; Суслова Т. А. и др., 2015; Geisler C. H. et al., 2012).

Дополнительно ограничивают эффективность существующей в России базы данных типированных доноров низкий процент лиц, типированных по пяти генам системы Human Leukocyte Antigens (HLA) в высоком разрешении, невозможность связаться с донором из-за отсутствия актуальной контактной информации, низкое качество рекрутинговых мероприятий, что отражается в отказе от донации КМ и ГСК или выявлении медицинских противопоказаний у доноров на этапе подбора пары донор-реципиент. При этом очевидны преимущества рекрутинга доноров КМ и ГСК с использованием потенциала службы крови, что позволит привлекать к вступлению в регистр добровольцев из числа доноров крови (Хамаганова Е. Г. и др., 2017; Кузьминова Е. П. и др., 2018; Sonnenberg F. A. et al., 1989; URL: <http://www.allelefrequencies.net>; Sacchi N. et al., 2021; Institute of Medicine et al., 2005). Такой подход решает ряд вопросов, а именно: обеспечение качественного отбора доноров посредством пополнения регистра донорами различных этнических групп, поскольку медицинские организации службы крови расположены во всех субъектах РФ;

систематическое информирование доноров крови о донорстве КМ и ГСК; привлечение в регистр доноров, ранее прошедших медицинское обследование; своевременное исключение из регистра лиц с медицинскими противопоказаниями; актуализацию контактной информации о донорах. Кроме того, донация компонентов крови методом афереза сходна с донацией ГСК, и доноры крови, неоднократно прошедшие данную процедуру, лучше информированы о ее ходе и имеют меньше опасений.

Принимая во внимание 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, 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. Более чем в 50 % случаев пациентам, нуждающимся в выполнении трансплантации от неродственного донора, не удастся подобрать совместимого неродственного донора в РФ, что связано с гетерогенностью популяции населения, а также отказами доноров и медицинскими противопоказаниями, выявляемыми у предварительно выбранных доноров на этапе подбора пары донор-реципиент. На одного пациента, нуждающегося в подборе неродственного донора, приходится около 400 типированных российских доноров. Очевидна необходимость мероприятий, направленных на повышение эффективности подбора доноров, и устранение причин неудач из-за следующих факторов:

- невозможность установления связи с донором;
- отсутствие системы актуализации контактной и другой информации о доноре;
- низкое качество рекрутинговых мероприятий;
- недостаточность или недостоверность информации об алло-ТКМ и о процедуре донации стволовых клеток.

А также необходим систематический анализ потребности конкретных этнических групп пациентов, нуждающихся в подборе неродственного донора, и формирование на этом основании плана рекрутинговых мероприятий в субъектах РФ одновременно с сокращением временных затрат на организацию медицинского обследования и заготовку ГСК от доноров. Все это создает предпосылки для организации работ по рекрутингу доноров КМ и ГСК с использованием медицинских организаций службы крови. Для реализации необходимо создать алгоритм взаимодействия медицинских организаций, осуществляющих рекрутинг доноров КМ и ГСК и трансплантационных гематологических центров.

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 значимости 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 частоты встречаемости 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 неродственных 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.

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 крови.

Данные пациентов НМИЦ гематологии, которым планировалось выполнение 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.

Анализ регистра доноров костного мозга НМИЦ гематологии проводили на основании данных о 13 327 добровольцах, которые дали информированное добровольное согласие на вступление в регистр.

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 расположенных на www.allelefrequencys.net.

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 миллиона потенциальных доноров обеспечит подбор 5 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. В работе подробно освещены все этапы исследования. Подробно описаны применяемые методики, сопровождаемые большим количеством иллюстративного материала, что делает работу воспроизводимой и проверяемой. Выводы аргументированы и вытекают из проведенных автором исследований. Результаты работы внедрены в практику ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Апробация результатов. Основные положения и фрагменты диссертации были доложены на международных и российских научных мероприятиях: на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 90-летию Российского научно-исследовательского института «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии» (Санкт-Петербург, 2022), на 6-м конгрессе гематологов (Москва, 2022), на 2-м и 3-м конгрессах трансфузиологов России (Москва, 2021, 2022), на 3-м конгрессе трансфузиологов России (Москва, 2022), на 14-м симпозиуме памяти Р. М. Горбачевой (Санкт-Петербург, 2020), at the 13th Annual Congress of European Association for Haemophilia and Allied Disorders (Hague, Netherlands, 2020), at the 61st ASH Annual Meeting and Exposition (Orlando, Florida, 2019), на 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), на 1-м конгрессе трансфузиологов России (Владивосток, 2018), at the 35th International Congress of the ISBT (Toronto, Canada, 2018), at the 27th Regional Congress of the ISBT

(Copenhagen, Denmark,. 2017), на 2-м Евразийский конгресс «Актуальные вопросы развития безвозмездного донорства крови» (Санкт-Петербург, 2016), at the 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 «НИМЦ гематологии» (протокол № 5 от 18.07.2022) Минздрава России.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ «НИМЦ 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, 1 свидетельство о регистрации программы для ЭВМ и 17 статей в научных журналах и изданиях, включённых в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные 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.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра гематологии (протокол № 158 от 28.10.2021).

Доноры крови ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Выполнена количественная и качественная оценка донорства крови и донорства КМ и ГСК в Национальном медицинском исследовательском центре гематологии (НМИЦ гематологии) за 5 лет (с 2016 по 2020 год) на основании анализа перечня впервые зарегистрированных в этот период 10 369 доноров крови, с указанием даты регистрации в отделении переливания крови (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.

Доноры крови по территории Российской Федерации. 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 гг., информация о типированных в период с 2015 по 2021 год донорах КМ и ГСК НМИЦ гематологии, данные пациентов НМИЦ гематологии, которым планировалось выполнение алло-ТКМ и с этой целью выполнялось HLA-типирование в период с 2019 по 2021 год.

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 год, 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. Выделены три исследуемые группы (все доноры, впервые зарегистрированные и повторные доноры) и 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.

Пациенты ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, которым планировалось выполнение трансплантации. Потребность в алло-ТКМ оценивалась на основании анализа данных о 530 пациентах, которым проводилось лечение или медицинское консультирование в НМИЦ гематологии в период с 2019 по 2021 год, определившее наличие показаний к выполнению трансплантации. Проанализированы данные о диагнозе,

HLA-генотипе, результатах подбора пары донор-реципиент, запросах на доноров в локальные регистры, а в случае невыполнения трансплантации 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 активацию доноров в локальные регистры доноров КМ и ГСК.

Доноры регистра доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Анализ регистра доноров КМ и ГСК 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 Первом МГМУ им. И. М. Сеченова и 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.

Данные для математического моделирования. Подбор доноров в модельных регистрах осуществляли для 530 пациентов. Модельные регистры формировались на основании частоты встречаемости гаплотипов:

- всех доноров регистра доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НМИЦ гематологии (регистр НМИЦ гематологии);
- только доноров крови, вступивших в регистр НМИЦ гематологии;
- доноров регистра НМИЦ гематологии, зарегистрировавшихся в НМИЦ гематологии, а не привлеченных другими организациями;
- выборки доноров из Польши (www.allelefrequencys.net/pop6001c.asp?pop_id=3670);
- выборки доноров из Испании (www.allelefrequencys.net/pop6001c.asp?pop_id=3669);
- выборки доноров из Китая (www.allelefrequencys.net/pop6001c.asp?pop_id=3724);
- выборки доноров из Японии (www.allelefrequencys.net/pop6001c.asp?pop_id=3279).

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 реагиновый 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.

Статистический анализ данных. 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 (ЕМ-алгоритм) осуществляли с помощью Arlequin 3.5.2.2.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ доноров крови, зарегистрированных в ОПК НМИЦ гематологии

Анализ характеристик всей совокупности доноров крови, зарегистрированных в ОПК НМИЦ гематологии. По результатам анализа характеристик доноров крови НМИЦ гематологии в период с 2016 по 2020 год было выявлено, что средний возраст доноров составлял 28 лет, возраст впервые привлеченных доноров крови был в диапазоне от 21 до 30 лет. За период наблюдения количество впервые привлеченных доноров снизилось на 45 %, что объяснялось ограничительными мерами по привлечению новых доноров крови с учетом потребности НМИЦ гематологии в клиническом использовании компонентов. По этой же причине в среднем 27,2 % отводились от донации после регистрации, наиболее частой причиной медицинских отводов доноров на этапе медицинского обследования до донации являлось нарушение режима питания (34 %). Среди доноров преобладали мужчины, от 52,8 % до 57 % за период наблюдения. В 2016 году 68,5 % донаций было осуществлено повторными донорами (31,5 % впервые зарегистрированными), а в 2020 году этот показатель составил уже 81,8 %.

Медиана числа донаций среди повторных доноров составила 5, а максимальное число донаций за 5 лет – 65. К 2020 году 16,7 % доноров, сдавших кровь впервые в 2016 году, продолжили сдавать кровь и ее компоненты в ОПК НМИЦ гематологии, из них 68,7 % осуществили более 8 донаций. По результатам ROC анализа определено, что если донор осуществляет 4 и более донаций в течение первого года после первичной регистрации, то с большей вероятностью он останется донором крови и на протяжении последующих 5 лет ($p < 0,0001$, AUC = 0,78).

Анализ характеристик доноров крови, вступивших в регистр доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток. По результатам анализа характеристик доноров крови НМИЦ гематологии, вступивших в регистр костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток (далее – регистр), было выявлено, что из впервые зарегистрированных и осуществивших хотя бы одну донацию доноров в период с 2016 по 2020 год в регистр вступили 13,8 %. В условиях отсутствия программы систематического привлечения, на основании доступных в ОПК НМИЦ гематологии информационных материалов и собственной мотивации донора, за период наблюдения в регистр вступали от 11 % до 15 % доноров крови. Медиана возраста доноров на момент вступления в регистр составляла 30 лет. Среди доноров крови, вступающих в регистр, достоверно больше доноров-женщин (57,6 %). Доноры, вступившие в регистр, на основании количества донаций, были разделены на 3 группы: доноры, осуществившие первую донацию после вступления в регистр (14 %), доноры, не осуществлявшие донации после вступления в регистр (21,5%), и доноры, осуществлявшие донации и до и после вступления в регистр (64,4 %). Количественные показатели для этих групп приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Группы доноров, вступивших в регистр, с различным числом донаций крови

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

Из полученных данных ROC анализа показателя количества донаций до вступления в регистр в группах доноров 2 и 3 сделан вывод, что целевой группой для формирования регистра является группа доноров крови, осуществивших 4 и более донации за первый год после первичной регистрации или осуществивших в совокупности не менее 8 донаций ($p < 0,0001$, $AUC = 0,74$).

Оценка числа отводов среди доноров крови. Маркеры гемотрансмиссивных инфекций за период с 2016 по 2020 год были выявлены у 51 донора НМИЦ гематологии (1,7 %). Среди них аНВс-антитела выявлены у 28, HBsAg – у 2, маркеры гепатита С – у 10, а сифилиса – у 1. До момента медицинского отвода эти доноры осуществили 171 донацию (максимум 36, медиана 1). Данные о числе отведенных доноров по причине выявления маркеров инфекций среди впервые зарегистрированных и повторных доноров приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Число отводов доноров в результате выявления маркеров инфекций среди впервые зарегистрированных и повторных доноров НМИЦ гематологии

Годы	2016		2017		2018		2019		2020	
Категория донора	перв.	повт.	перв.	повт.	перв.	повт.	перв.	повт.	перв.	повт.
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
аНВс	71	25*	58	13*	51	10*	42	4 (3*)	38	1*
ДНК ВГВ	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
аВГС	10	0	4	1	4	2	2	1	1	0
РНК ВГС	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.										

При сравнении показателей, характеризующих повторных доноров НМИЦ гематологии, с аналогичными показателями доноров РФ 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 приведены показатели инцидентности на 100 000 повторных доноров крови ОПК НМИЦ гематологии.

Таблица 3 – Инцидентность гемотрансмиссивных инфекций (вирусные гепатиты В и С, ВИЧ, сифилис) (ГТИ) у повторных доноров за период с 2016 по 2020 год

ГТИ	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.
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 у повторных доноров 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 100 000 населения до 94,9). Снижение, хоть и недостоверное, характерно и для инцидентности вирусного гепатита С, и заболевания, вызванного вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Инцидентность сифилиса за 5 лет, напротив, достоверно возросла с 69,35 до 142,35, то есть более чем в 2 раза ($p < 0,0049$).

Анкетирование доноров крови, зарегистрированных на ОПК НМИЦ гематологии.

Анализ результатов анкетирования доноров крови ОПК НМИЦ гематологии, проведенный в 2017 и 2021 гг., показал, что менее чем за 3 года информированность доноров крови о донорстве костного мозга достоверно возросла, также достоверно уменьшилась доля доноров, высказывающих опасение за свое здоровье в связи с донацией КМ и ГСК. Данная позитивная динамика является результатом увеличения информационных материалов в СМИ и мероприятий, которые проводятся на ОПК НМИЦ гематологии. Результаты анкетирования позволяют предположить, что при достаточном информировании доноров крови большинство из них вступит в регистр.

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 год.

Число доноров и донаций на территории Российской Федерации за период с 2016 по 2020 год. На протяжении пяти лет наблюдается снижение числа регистрируемых доноров: если в 2016 году зарегистрировано 1 414 501 донор, то в 2020 году – 1 205 295. Таким образом, общее число доноров крови в Российской Федерации снизилось за 5 лет на 14,8 %.

Результаты, полученные в ходе исследования, свидетельствуют о том, что основным фактором, влияющим на количество доноров в субъектах Российской Федерации, является численность населения субъекта ($p < 0,0001$, $R^2 = 0,82$).

Показатель числа доноров крови, осуществляющих донацию безвозмездно, остается стабильным во время всего периода наблюдения, от 97,7 до 98,0 % донаций осуществлялось от безвозмездных доноров.

За 5 лет количество донаций снизилось в меньшей степени по сравнению со снижением числа доноров, всего на 6 %. В сумме же количество донаций цельной крови и тромбоцитов снизилось незначительно, всего на 1,7 %, а наибольший вклад в снижение числа донаций внесли донации плазмы (снижение за 5 лет на 24 %).

Показатель количества донаций, осуществляемых одним донором за год, постепенно

увеличивается: 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.

Снижение числа зарегистрированных доноров крови не повлияло на количество переданной для клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов. За 5 лет значительно увеличилось количество передаваемой донорской крови и ее компонентов для клинического использования: эритроцитсодержащих компонентов крови (л) – на 13 %, концентратов тромбоцитов (ед.) – на 34,5 %. В среднем по стране запросы медицинских организаций на обеспечение компонентами донорской крови удовлетворяются на 98 %.

Отводы среди доноров крови на территории РФ. В 2020 году число отводов превышает показатели 2016 г. (в 2016 – 107 559, а в 2020 – 118 663), несмотря на последовательное снижение числа отводов с 2017 года (на 60 %). По сравнению с 2016 годом, к 2020 году при оценке доли отводов среди всех зарегистрированных службой крови доноров показатели увеличились на 29 % (с 7,60 % до 9,85 %).

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. Медиана доли медицинских отводов доноров по причине выявления маркеров гемотрансмиссивных инфекций снизилась на 40 % за 5 лет, с 0,98 % в 2016 году до 0,58 % в 2020 году.

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, 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.

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. 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. Показатель медианы доли отводов доноров по причине положительного теста на маркеры сифилиса снизился с 0,26 % в 2016 году до 0,2 % в 2020.

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.

Сравнение характеристик впервые зарегистрированных и повторных доноров на территории РФ. Общее уменьшение доли впервые зарегистрированных доноров за 5 лет, с

2016 по 2020 год, составило 29 %, 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 %). Количество повторных доноров снизилось за 5 лет на 10 %, но в Москве за 5 лет количество повторных доноров увеличилось на 80 %, в Кировской области на 70 %. 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. Медиана по субъектам составляла 2,61 в 2016 году, а в 2020 году – 1,76. За 5 лет число повторных доноров на тысячу населения снизилось на 10 %. Медиана этого показателя по всем субъектам в 2016 году составляла 7,1, а в 2020 году – 6,1. Общее соотношение зарегистрированных впервые и повторных доноров на тысячу населения в РФ в 2020 составило 24 % и 76 % соответственно.

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. В указанном периоде снижалось общее число и доля отводов по причине выявления маркеров гемотрансмиссивных инфекций во всей совокупности зарегистрированных 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 по 2020 год, медиана доли отводов, ассоциированных с инфекциями, среди впервые зарегистрированных доноров достоверно снизилась с 2,2 % до 1,5 %, у повторных доноров этот показатель на всем протяжении периода наблюдения был достоверно ниже, в сравнении с впервые привлеченными донорами, и с аналогичной динамикой, демонстрирующей тенденцию к снижению медианы доли отводов – в 2016 – 0,38 %, в 2020 – 0,28 %.

Можно сделать вывод о целесообразности рассмотрения категории повторных доноров в качестве целевой группы для первоочередного привлечения в регистр КМ и ГСК не только вследствие стабильных количественных характеристик группы, но и из-за достоверно меньшей вероятности обнаружения маркеров гемотрансмиссивных инфекций, что будет способствовать повышению 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 0,11 % до 0,065 %, ВГС – с 0,24 % до 0,14 %, ВИЧ – с 0,062 % до 0,052 %.

Медиана показателя выявления маркеров сифилиса у повторных доноров в 2016 году составила 0,12 %, а в 2020 году – 0,095 %, маркеров ВГВ в 2016 году составила 0,035 %, а в

2020 году – 0,028, маркеров ВГС – 0,175 % в 2016 г и 0,097 % в 2020 г. 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 %.

Потенциал службы крови для привлечения доноров КМ и ГСК. Основываясь на опыте НМИЦ гематологии, можно оценить скорость наполнения регистра доноров КМ и ГСК. Для этого, в первую очередь, оценили то, как у доноров, зарегистрированных в 2016 году ($n = 2165$), было распределено время от регистрации на ОПК НМИЦ гематологии до последней зарегистрированной донации компонентов крови. На рисунке 1А отражено, сколько доноров осуществили хотя бы две донации за определенные периоды времени.

На втором этапе мы попытались предсказать число активных доноров на территории всей Российской Федерации, применяя распределение данных, полученное на основании данных ОПК НМИЦ гематологии. Если для предсказания числа активных доноров в Российской Федерации взять реальное распределение доноров крови ОПК НМИЦ гематологии (см. Рисунок 1А), то рассчитанное число доноров, которые все еще являются «активными», будет выглядеть так, как представлено на рисунке 1Г. 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. Также с целью оценки числа доноров, остающихся активными и сроках, превышающих 6 лет, была выполнена аппроксимация имеющегося распределения.

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

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

где y – число дней до последней донации,

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

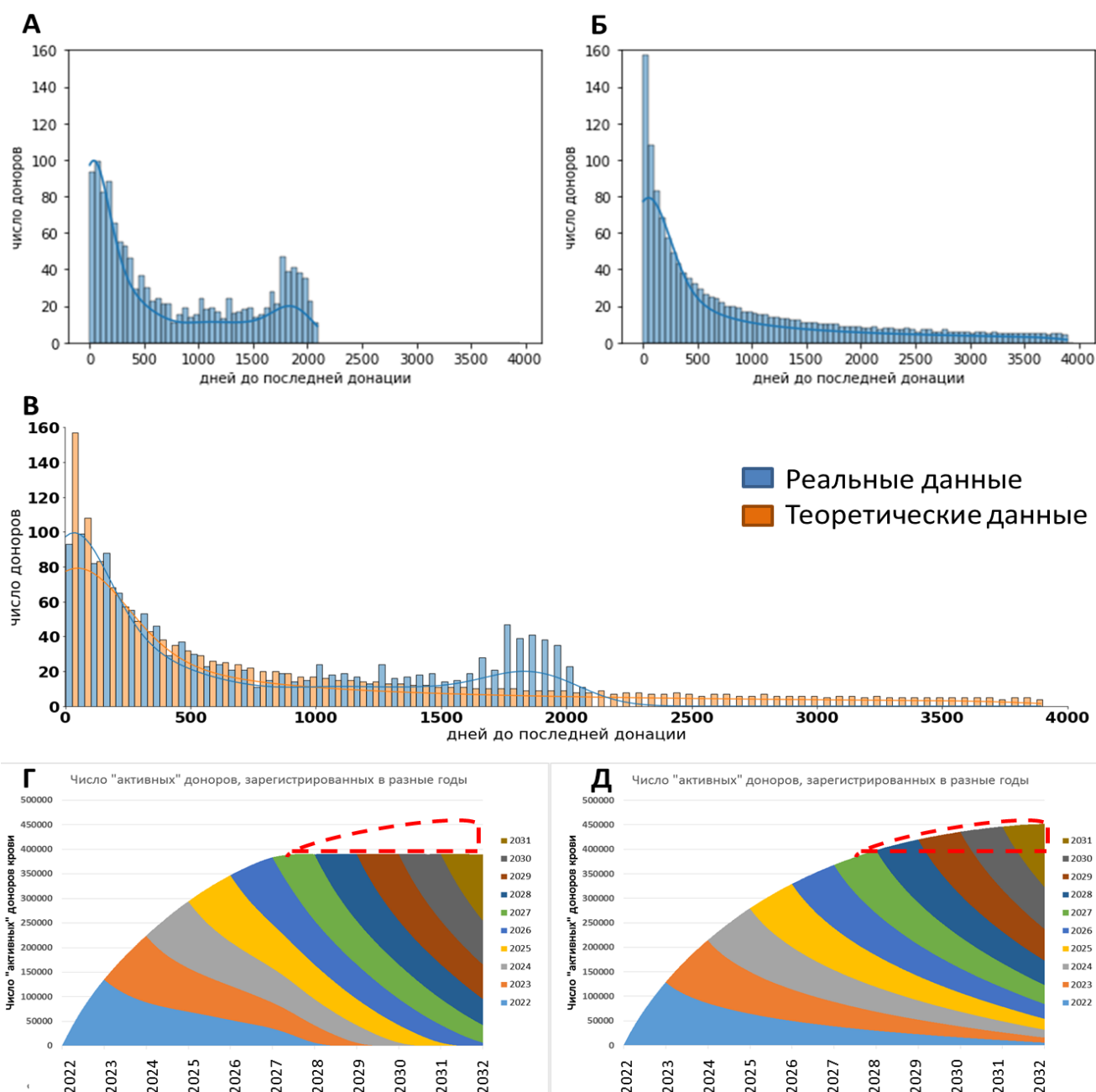
$y_0 = 3\,894$ – максимальное число дней до последней зарегистрированной донации от момента регистрации,

$\text{plateau} = -90$ – 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 рисунках 1Б, 1В. На рисунке 1В 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 использовании «теоретического» распределения, полученного по формуле 1, представлено на рисунке 1Д. 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 1Г пунктиром.



Примечание. А, В – реальное распределение, Б, В – распределение, смоделированное с использованием нелинейной регрессии; рассчитанное число «активных» доноров крови в течение времени в 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

Рисунок 1 – Распределения числа доноров с определенным числом дней до последней зарегистрированной донации компонентов крови

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 вступления 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.

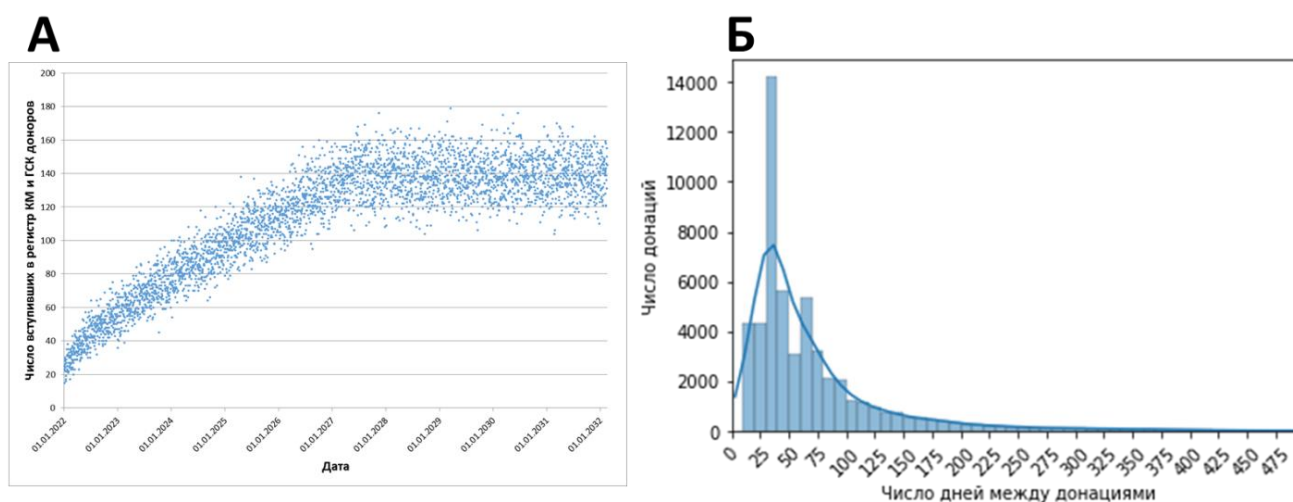
С увеличением времени, на протяжении которого донор является «активным», возрастает вероятность того, что он вступил в регистр доноров КМ и ГСК. Это увеличение линейно зависит от времени и описывается уравнением ($p < 0,0001$, $R^2 = 0,744$):

$$y = 0,0001715 \times x + 0,07992,$$

где x – количество дней до последней зарегистрированной донации крови,

y – вероятность вступления в регистр НМИЦ гематологии.

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, то 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 2А.



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 2 – Прогноз числа ежедневно вступающих в регистр доноров

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.

Медиана числа дней между двумя донациями, по данным ОПК НМИЦ гематологии за 5 лет, составляет 49 (рисунок 2Б) и, соответственно, выбранными временными точками, когда донор крови вступает 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 4. Список «активных» доноров формировался с использованием распределения, полученного с помощью уравнения нелинейной регрессии.

Таблица 4 – 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.

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.

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

Минздрава России

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.

В локусе HLA-A у доноров регистра было выявлено 18 аллельных групп, наиболее распространенными из которых были группы аллелей A*02 (28,9 %), A*03 (14,3 %), A*01 (11,8 %) и A*24 (10,9 %), в совокупности, встречающиеся у 66 % доноров регистра КМ и ГСК.

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

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

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.

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.

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). В таблице 5 приведены 10 наиболее распространенных гаплотипов среди 13 327 доноров.

Таблица 5 – Десять (10) наиболее часто встречающихся гаплотипов у доноров регистра доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НМИЦ гематологии

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 %

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. При сравнении частот по всему разнообразию гаплотипов были выявлены достоверные отличия ($p < 0,0001$), вероятно, из-за большого числа редко встречающихся гаплотипов.

Анализ частоты встречаемости аллельных групп генов HLA и гаплотипов у потенциальных доноров из различных субъектов РФ. 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 ($n = 129$), Муром ($n = 153$), Якутии ($n = 48$), Северной Осетии ($n = 138$) и Ярославля ($n = 109$).

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 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).

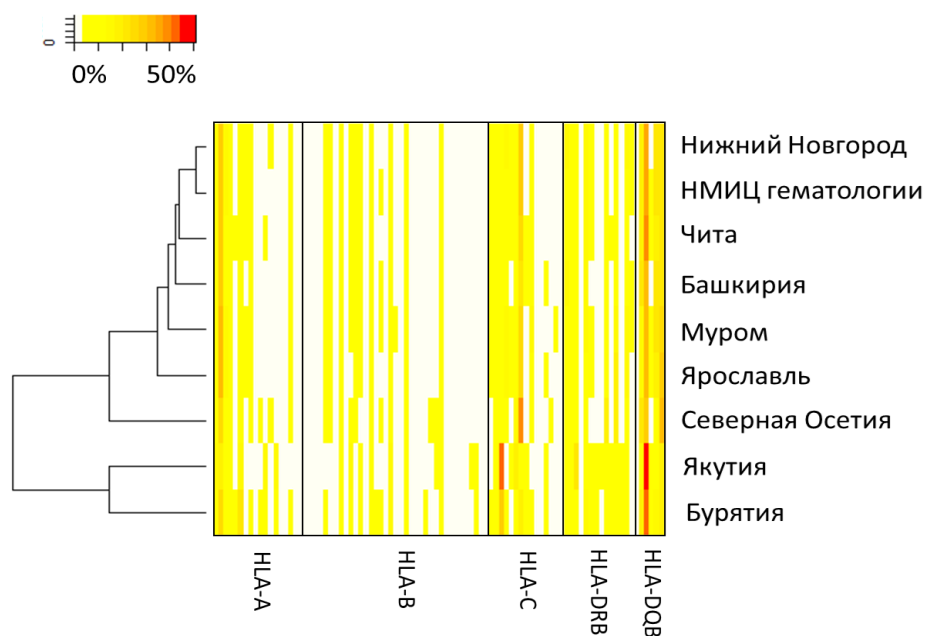


Рисунок 3 – Тепловая карта и дендрограмма распределения частот встречаемости групп аллелей локусов HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1 у доноров регистра КМ и ГСК, привлеченных из различных субъектов Российской Федерации

У доноров из каждого субъекта Российской Федерации было достаточно большое число гаплотипов, не встречающихся в других субъектах. Данные приведены в таблице 6.

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 этом 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 %.

Таблица 6– Число гаплотипов у доноров из отдельных субъектов Российской Федерации, не встречающихся в других субъектах

Показатель	Субъект Российской Федерации								
	Бурятия	Башкортостан	Москва	Муром	Нижний Новгород	Якутия	Северная Осетия	Чита	Ярославль
Число гаплотипов	168	764	2 435	194	2276	63	149	511	145
Число гаплотипов, не встречающихся в других субъектах (доля от всех гаплотипов)	80 (47,6 %)	265 (34,7 %)	1252 (51,4 %)	52 (26,8 %)	1083 (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 %

Эти данные дополнительно показывают, что для подбора совместимой пары донор-реципиент нужна большая выборка доноров различных этнических групп с учетом этнических групп реципиентов.

По результатам сравнение наиболее часто встречающихся гаплотипов для разных субъектов Российской Федерации с данными www.allelefrequencies.net было выявлено, что 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.

Всего у 48 доноров из Якутии было выявлено 63 гаплотипа, самым часто встречающимся из которых был A*33-B*58-C*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 A*33-B*51-C*15-DRB1*11-DQB1*03 не встречался ни в одном субъекте, кроме Якутии, в которой он был выявлен у 2,08 % доноров.

Это дополнительно указывает на важность развития локальных рекрутинговых центров, в которых с большей вероятностью удастся подобрать совместимого

неродственного донора для выполнения трансплантации. Это можно проиллюстрировать на примере доноров из Северной Осетии. Самый часто встречающийся гаплотип в этой группе доноров – 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.

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 5 804 донорам регистра КМ и ГСК.

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 А*01:01-В*08:01-С*07:01-DRB1*03:01-DQB1*02:01 – он был обнаружен у 4,22 % доноров регистра. 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.

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. при совпадении аллельных групп совпадут и конкретные аллели.

Для этого гаплотипы доноров НМИЦ гематологии, определенные в высоком разрешении, объединяли по аллельным группам, затем оценивали, насколько часто один такой гаплотип включал в себя несколько аллелей.

Всего в высоком разрешении был выявлен 3 241 гаплотип. Они объединялись в 2 503 гаплотипов по аллельным группам; 2 012 из этих 2 503 гаплотипов (80,4 %), определенных в низком разрешении, включали в себя только один гаплотип, определенный в высоком разрешении.

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 пяти локусов генов HLA в высоком разрешении.

Сравнение пятилокусных гаплотипов у доноров регистра с зарубежными данными показывает: чем большее разнообразие гаплотипов будет в регистре, тем выше будет вероятность найти подходящего неродственного донора для пациентов, нуждающихся в трансплантации.

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

Общая характеристика пациентов. За период с 2019 по 2021 год вопрос о выполнении трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток рассматривался для 530 пациентов, HLA-типирование которым выполняли в лаборатории тканевого типирования НМИЦ гематологии. Данные представлены в таблице 7.

Таблица 7 – 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 год

Диагноз	Всего, % (М/Ж)	2019, % (М/Ж)	2020, % (М/Ж)	2021, % (М/Ж)
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)
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 % (1/0)	—	—
Острый лейкоз неуточненный	1, 0,2 % (0/1)	1, 0,5 % (0/1)	—	—

Достоверных отличий в распределении пациентов, кандидатов на трансплантацию, в зависимости от диагноза заболевания в различные годы выявлено не было ($p = 0,08$).

Трансплантация аллогенного костного мозга и аллогенных гемопоэтических стволовых клеток крайне редко выполняется пациентам старшей возрастной группы (старше 65 лет). Тенденций к изменению возраста у пациентов с 2019 по 2021 годы 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).

Всего за период с января 2019 г. по январь 2022 г. 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).

Подбор доноров для пациентов в BMDS. Целью этого этапа исследования является оценка эффективности поиска доноров в объединенной базе данных типированных доноров (далее – BMDS). 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 %). Среди этих 196 пациентов 104 (53,1 %) алло-ТКМ не была выполнена. 92 пациентам (46,9 %) алло-ТКМ или запланирована, или уже выполнена.

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. Предварительный поиск донора в BMDS заключается в сопоставлении аллельных групп конкретного пациента и всех потенциальных доноров.

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.

Число пациентов, которым удалось подобрать полностью совместимых доноров в различных локальных регистрах доноров КМ и ГСК, приведено в таблице 8.

В таблице 8 СЕК – 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, НМА – регистр АУ «Югорский НИИ клеточных технологий», ИКТ – регистр Иркутского онкодиспансера, КИН, K VX – 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.

Таблица 8 – 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)
RIH	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 (–14)
SVX	269	Екатеринбург	4	1
TGA	141	Екатеринбург	4	1
TSE	4 674	Нур-Султан	22	1 (–4)

Для всех 309 пациентов, которым удалось подобрать хотя бы одного частично совместимого донора в BMDS, медиана числа доноров составила 17, а максимальное число – 432. Более 100 частично совместимых доноров было подобрано для 42 пациентов.

Для более полной оценки отдельно приведены данные как для 267 пациентов в таблице 9, которым удалось подобрать 100 и меньше доноров, так и для всех 309 пациентов, но с учетом только «первых» ста доноров в списке BMDS.

Не во всех случаях при наличии в BMDS предварительно подобранных доноров алло-ТКМ пациентам выполняется от них: в ряде случаев трансплантация была выполнена от гаплоидентичных доноров или осуществлялся поиск альтернативных доноров в регистрах зарубежных стран, и выполнение алло-ТКМ планировалось от них из-за небольшого числа частично совместимых доноров.

Таблица 9 – 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)

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.

Результаты направленных запросов 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) представлены в таблице 10 (также отдельно представлены результаты запросов на активацию доноров в наиболее крупные регистры – KVX, LED, GSR и RIH).

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 инфекций проводилось 298 донорам из 857, у 20 (6,7 %) выявлялись те или иные маркеры ВГВ, ВГС или ВИЧ.

Таблица 10 – Число и доля различных результатов запросов доноров в локальных регистрах для 217 пациентов, для которых выполняли запросы

Результат запроса	Все	GSR	LED	KVX	RIH
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 %)

По результатам дотипирования был отведен от донации 321 донор: чаще это доноры, первичное типирование которым осуществляли по 4 локусам гена HLA. Доля таких отводов максимальна в локальных регистрах KVX (доля отведенных доноров по результатам дотипирования от общего числа запросов на активацию 43,5 %) и RIH (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.

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. Полностью или частично совместимыми были 16 из 33 доноров (48,5 %) и от 10 из них уже была осуществлена трансплантация, у трех доноров (9 %) были выявлены медицинские противопоказания (у двух из них выявлены маркеры гемотрансмиссивных инфекций), с тремя донорами (9 %) не удалось установить связь, три 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 ($p = 0,37$).

Определение оптимального числа доноров при предварительном поиске в BMDS и числа запросов в локальные регистры Российской Федерации. 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.

Таким образом, для того, чтобы осуществить трансплантацию от неродственного полностью совместимого донора, в базе BMDS нужно при предварительном поиске найти по крайней мере четырех 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.

Частоты встречаемости аллельных групп и гаплотипов гена *HLA* у пациентов.

Частота встречаемости аллельных групп локусов HLA-A и HLA-B 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 ($n = 117$), достоверно отличалась между этими пациентами ($p = 0,04$ и $p = 0,0003$ соответственно) (Рисунок 4).

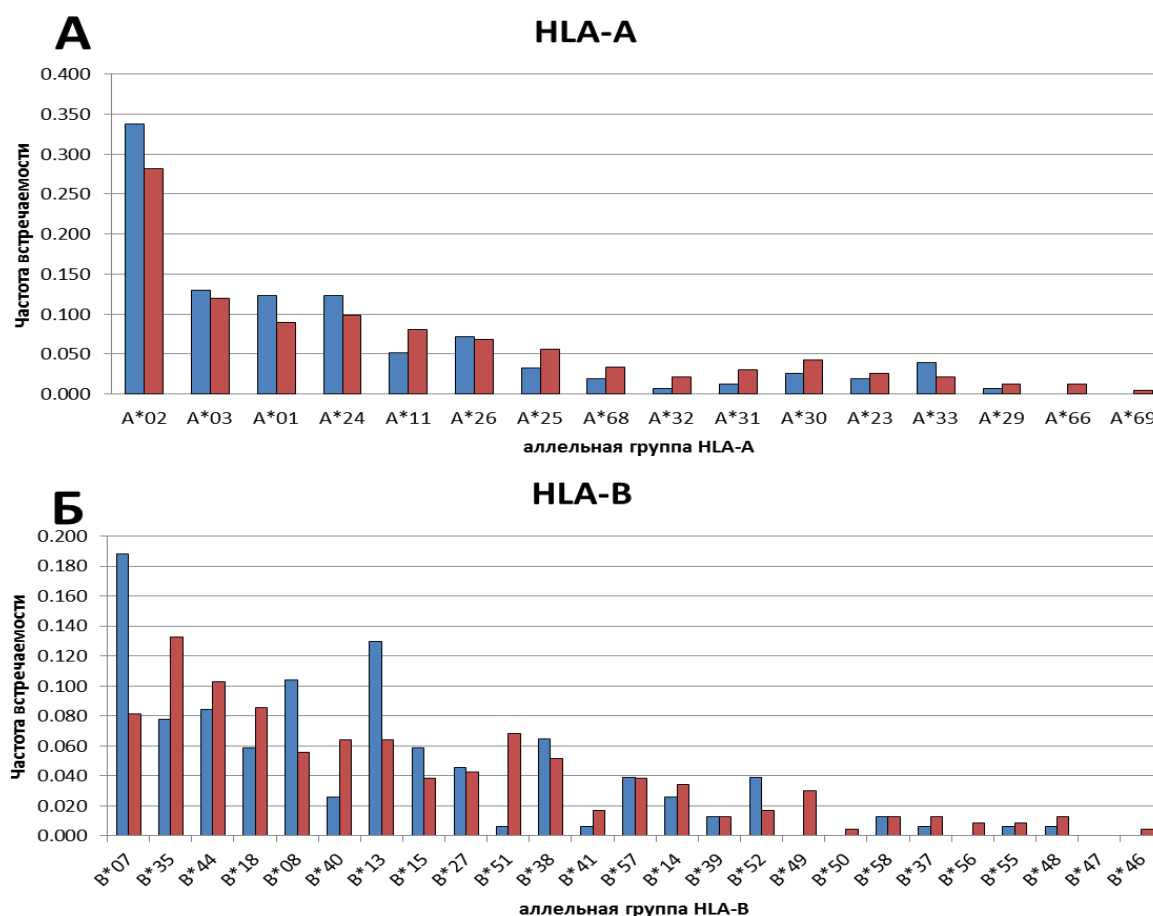


Рисунок 4 – Частота встречаемости аллельных групп локусов HLA-A (А) и HLA-B (Б) у пациентов, которым была или планируется выполнение алло-ТКМ от неродственного донора из локальных регистров Российской Федерации ($n = 77$, на графиках отмечены синим), и пациентов, которым планируется или выполнена трансплантация 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

Достоверных отличий частоты встречаемости аллельных групп в локусах HLA-C, HLA-DRB1 и -DQB1 выявлено не было ($p > 0,3$).

С помощью ЕМ алгоритма были проанализированы гаплотипы пациентов двух групп в зависимости от типа выполненной алло-ТКМ. В таблице 11 приведены 15 наиболее часто встречающихся гаплотипов в каждой из групп.

Таблица 11 – 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)
A*01-B*08-C*07-DRB1*03-DQB1*02	4,02 % (1070)	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)	—
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)

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. Данные приведены в таблице 12.

Таблице 12 – 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
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
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.

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.

Разработка и оценка эффективности модели регистра потенциальных доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток

Исходя из известного распределения гаплотипов у доноров, была предложена модель регистра (МР), основанная на формировании генотипов из случайных выборок гаплотипов доноров с учетом частоты их встречаемости.

Для того чтобы охватить большее сочетание редких гаплотипов, формировались по 100 реализаций МР одинаковой численности. В каждой из этих 100 независимых реализаций МР выполнялся поиск полностью или частично совместимых доноров для каждого из 530 пациентов путем сравнения аллельных групп пациента с аллельными группами в МР, а итоговые результаты поиска усреднялись. Для моделирования использовались частоты встречаемости гаплотипов ($n = 3\,739$) доноров НМИЦ Гематологии.

Сравнение подбора доноров в модельных регистрах и в регистре доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НМИЦ гематологии для пациентов с известным набором аллельных групп гена HLA. Была выполнена оценка сопоставимости результатов подбора пар донор-реципиент для пациентов, которым планировалось выполнение трансплантации, с использованием гаплотипов доноров НМИЦ гематологии (далее – 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.

И в случае полного совпадения по 10 аллельным группам (Рисунки 5А и 5Б) при подборе доноров, и в случае частичных 9/10 (Рисунки 5В и 5Г) совпадений аллельных групп доноров и пациентов, модель, основанная на формировании случайных фенотипов из набора имеющихся гаплотипов с учетом частот их встречаемости, показывает хорошие результаты сходимости результатов подбора донора с реальными данными. Результаты подбора донора в МР и в регистре НМИЦ гематологии коррелируют – $R^2 > 0,85$ ($p < 0,0001$).

Для оценки корректности использованной модели регистра был применен ROC анализ. Совокупность чувствительности (доля истинно положительных результатов (нашелся донор и в МР и регистре НМИЦ гематологии) от всей совокупности положительных результатов поиска в МР) и специфичности (доля истинно отрицательных результатов (не нашелся донор ни в МР, ни в регистре НМИЦ гематологии) от всей совокупности отрицательных результатов поиска в МР) отражается при ROC анализе, результатом которого является показатель AUC (Area Under Curve) – площадь под кривой. Чем ближе этот параметр к 1, тем точнее работает предлагаемая модель.

На ROC-кривых, демонстрирующих эффективность моделей регистров МР-12500 и МР-15000 для поиска 10/10, 9/10 совместимых доноров в регистре НМИЦ гематологии, AUC превышал 0,921 ($p < 0,0001$).

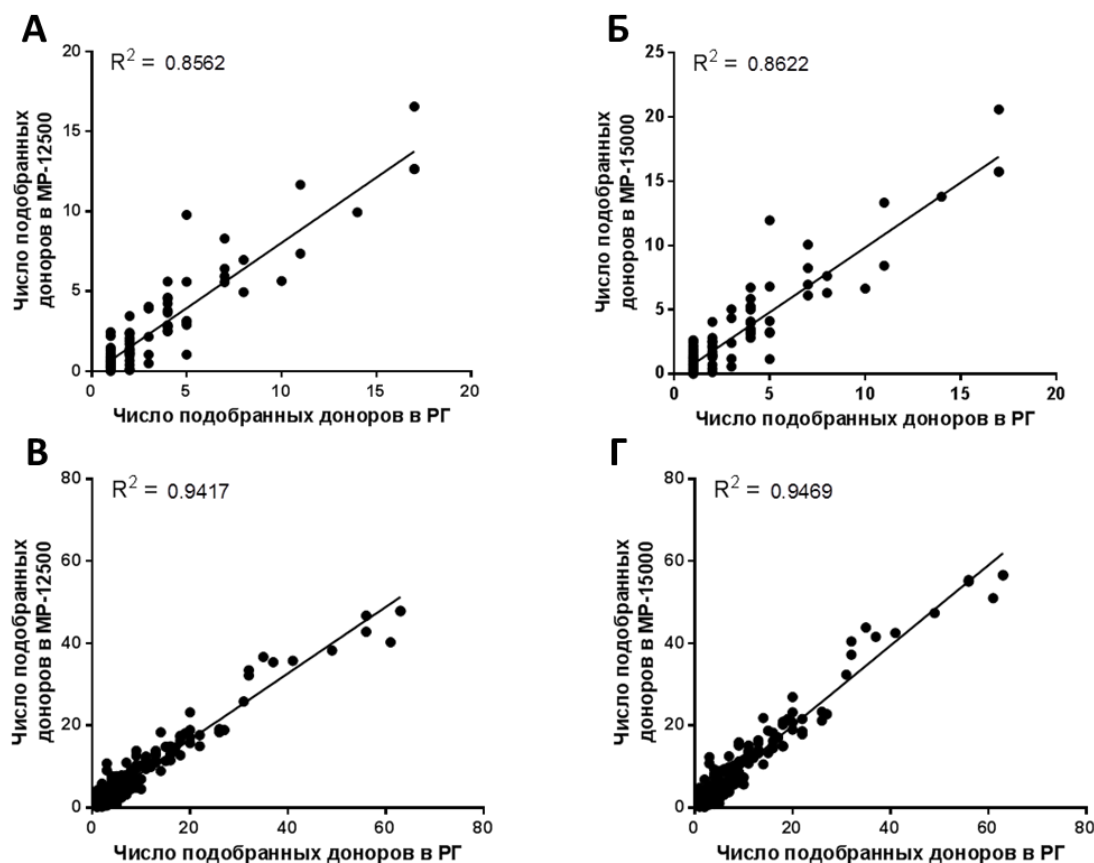


Рисунок 5 – График зависимости среднего числа подобранных доноров в МР от числа доноров в РГ А, Б – полностью совместимых доноров в МР-12500 (А) и МР-15000 (Б); В, Г – частично (по 9 из 10 аллельным группам) совместимых доноров в МР-12500 (В) и МР-15000 (Г)

Все описанные выше результаты указывают на правомерность применения выбранной модели формирования МР.

Применение модельных регистров для оценки эффективности подбора доноров для пациентов с известным набором аллельных групп гена *HLA*

Эффективность подбора доноров в модельных регистрах различной численности.

На рисунке 6 представлено то, как с увеличением МР возрастает вероятность найти полностью (Рисунок 6А) или частично совместимого по 9 из 10 аллельным группам донора (Рисунок 6Б) в среднем для 530 пациентов НМИЦ гематологии. В данном случае МР формировался на основе частот встречаемости гаплотипов у 13 327 доноров РГ, а размер МР варьировал от 10^4 до 10^6 пар гаплотипов.

В МР-125000 хотя бы один полностью совместимый донор нашелся бы для 42 % пациентов, а при увеличении размера МР до 500 000 и 1 000 000 пар гаплотипов – для 56 % и 63 % пациентов. При подборе частично совместимых по 9 из 10 аллельным группам доноров для МР-125000, МР-500000 и МР-1000000 вероятности найти хотя бы одного донора составили 83 %, 92 % и 95 % соответственно.

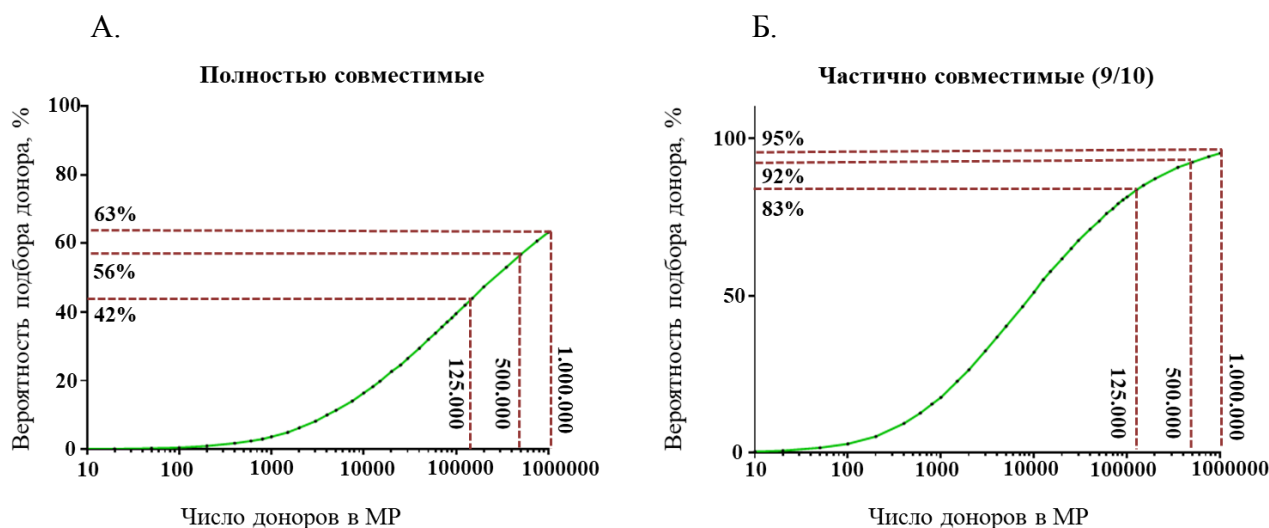


Рисунок 6 – Вероятность подбора полностью (А) или частично (Б) совместимого донора в МР-125000, МР-500000 и МР-1000000 для 530 пациентов

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 (Рисунок 7). В случае Испании – это число было существенно выше, но тем не менее достоверно меньше, чем для доноров из Польши или Российской Федерации. 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.

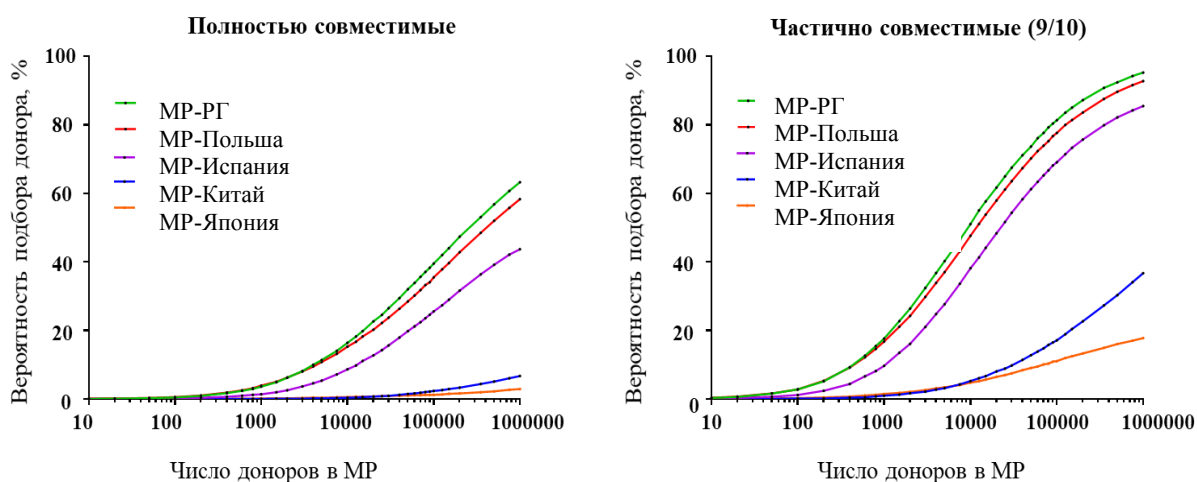


Рисунок 7 – Средняя вероятность подбора хотя бы одного полностью или частично совместимого донора в различных МР для 530 пациентов (МР-РГ – сформирован из гаплотипов 13 327 доноров РГ, МР-Польша, МР-Испания, МР-Китай и МР-Япония из гаплотипов доноров соответствующих стран, полученных на www.allelefrequencies.net)

Эффективность подбора доноров в модельных регистрах из гаплотипов доноров НМИЦ гематологии для пациентов из различных субъектов Российской Федерации.

Было проведено сопоставление того, как МР позволяют подобрать доноров для пациентов, зарегистрированных в различных субъектах Российской Федерации. 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).

При сравнении подбора доноров МР-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 8).

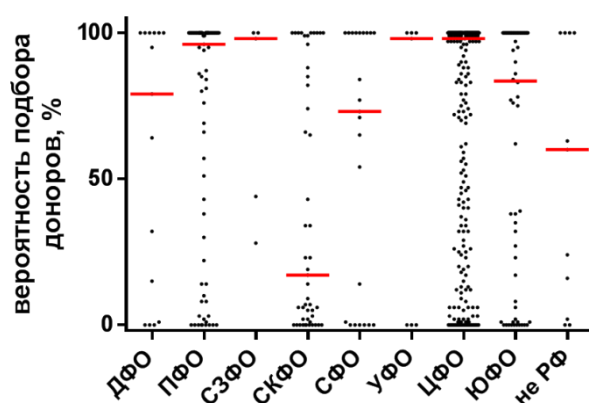


Рисунок 8 – Вероятность найти полностью совместимого донора в МР-1000000 для пациентов из различных субъектов РФ

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).

Эффективность подбора различного числа доноров в модельных регистрах из гаплотипов доноров НМИЦ гематологии для пациентов. Было рассмотрено, как часто для пациентов удастся 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-1000000 удастся найти для 60,4 % пациентов, тогда как в МР-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 9А).

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.

Найти хотя бы одного полностью или частично совместимого донора в МР-1000000 удалось бы для 94,7 % пациентов, а в МР-125000 – для 79,8 %. Найти же по крайней мере 3, 4, 5 и 10 полностью или частично совместимых доноров в МР-1000 000 удалось бы для 89,2 %, 87 %, 85,6 % и 78,3 % пациентов, а в МР-125000 для

67,2 %, 61,5 %, 58,3 % и 47,4 % пациентов (Рисунок 9Б). Результаты поиска в BMDS, который осуществляли для 334 пациентов с учетом суммы полностью и частично совместимых доноров следующие – более 3 доноров удалось подобрать для 82 % пациентов, более 4 – 78 %, более 5 для 73,6 % и более 10 для 59,5 % пациентов.

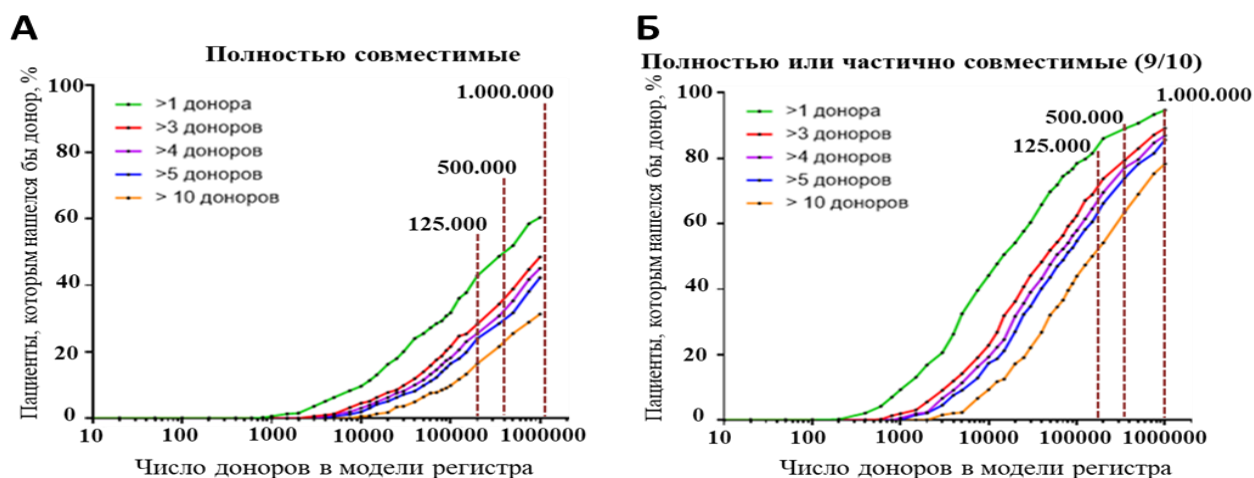


Рисунок 9 – Доля пациентов, которым удалось бы подобрать в МР-РГ (А) разное число полностью совместимых доноров, (Б) разное число полностью или частично совместимых доноров

Увеличение МР с 500 000 до 1 000 000 увеличивает вероятность подбора 3–5 полностью совместимых доноров на 10 %. Увеличение регистра с 500 000 до 1 000 000 увеличивает вероятность подбора 3–5 полностью и частично совместимых доноров на 7 %.

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 четырех 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 млн 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови : **монография** / М. Х. Азимова, Л. Л. Головкина, О. С. Калмыкова [и др., в том числе **Т. В. Гапонова**]. – Под ред. В. Г. Савченко. В двух томах. Том 2. – Москва : Практика, 2018. — С. 961–1041. – ISBN: 978-5-89816-166.
2. HLA-идентичная трансплантация костного мозга в первой хронической фазе хронического миелолейкоза в ранние сроки заболевания или длительная терапия ингибиторами тирозинкиназ? / Л. С. Любимова, Л. А. Кузьмина, Е. С. Урнова [и др., в том числе **Т. В. Гапонова**] // **Гематология и трансфузиология**. – 2012. – Т. 57, № 3. – С. 6–10.
3. Мадзаев, С. Р. Служба крови Нидерландов / С. Р. Мадзаев, **Т. В. Гапонова**, Е. Б. Жибурт // **Гематология и трансфузиология**. – 2014. – Т. 59, № 1. – С. 51–53.
4. 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. Кузьмина, Р. С. Чапова [и др., в том числе **Т. В. Гапонова**] // **Гематология и трансфузиология**. – 2017. – Т. 62, № 2. – С. 65–70.
5. Доноры крови: социально-демографические и психологические характеристики (по данным исследования доноров ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России) // **Т. В. Гапонова**, С. О. Хрущев, Д. Э. Выборных [и др.] // **Гематология и трансфузиология**. – 2018. – Т. 63, № 4. – С. 325–333.
6. Генетические дистанции по HLA-генам между донорами гемопоэтических стволовых клеток регистра ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России и другими российскими и мировыми популяциями / Е. Г. Хамаганова, Е. П. Кузьмина, А. Р. Абдрахимова [и др., в том числе **Т. В. Гапонова**] // **Трансфузиология**. – 2018. – Т. 19, № 1. – С. 13–26.
7. HLA-гены и HLA-гаплотипы у потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток двух этнических групп из Забайкальского Края / Е. А. Леонов, Е. Г. Хамаганова, А. Р. Абдрахимова [и др., в том числе **Т. В. Гапонова**] // **Трансфузиология**. – 2019. – Т. 20, № 3. – С. 207–222.
8. 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., в том числе **Т. В. Гапонова**] // **Гематология и трансфузиология**. – 2020. – Т. 65, № 3. – С. 299–311.
9. Система мер, обеспечивающая безопасность трансфузий компонентов крови / Д. С. Тихомиров, Т. А. Туполева, А. А. Гуляева [и др., в том числе **Т. В. Гапонова**] // **Гематология и трансфузиология**. – 2020. – Т. 65, № 3. – С. 321–334.
10. Повторная трансплантация гаплоидентичных аллогенных гемопоэтических стволовых клеток с αβt-клеточной/CD19-деплецией у больного первичным миелофиброзом. Клиническое наблюдение / Э. И. Кольгаева, В. А. Васильева, Л. А. Кузьмина [и др., в том числе **Т. В. Гапонова**] // **Терапевтический архив**. – 2021. – Т. 93, № 7. – С. 805–810.
11. Секвенирование следующего поколения в hla-типировании больных с показаниями к трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток и их доноров / Е. Г. Хамаганова, А. Р. Абдрахимова, Е. А. Леонов [и др., в том числе **Т. В. Гапонова**] // **Гематология и трансфузиология**. – 2021. – Т. 66, № 2. – С. 206–217.
12. Частота выявления антител к ядерному антигену вируса гепатита в у доноров крови и ее компонентов в четырех субъектах Российской Федерации / Р. Р. Абакаров, Д. С. Тихомиров, Т. А. Туполева [и др., в том числе **Т. В. Гапонова**] // **Гематология и трансфузиология**. – 2021. – Т. 66, № 2. – С. 242–252.
13. Влияние криоконсервирования на показатели апоптоза мононуклеаров при проведении экстракорпорального фотофереза / В. А. Васильева, Л. А. Кузьмина, Н. А. Петинати [и др., в том числе **Т. В. Гапонова**] // **Гематология и трансфузиология**. – 2021. – Т. 66, № 3. – С. 386–394.

14. HLA генетическое разнообразие русской популяции, выявленное методом секвенирования следующего поколения / Е. Г. Хамаганова, Е. А. Леонов, А. Р. Абдрахимова [и др., в том числе **Т. В. Гапонова**] // **Медицинская иммунология**. – 2021. – Т. 23, № 3. – С. 509–522.
15. HLA-гаплотипы потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, исследованных методом секвенирования следующего поколения / Е. Г. Хамаганова, Е. А. Леонов, А. Р. Абдрахимова [и др., в том числе **Т. В. Гапонова**] // **Трансфузиология**. – 2021. – Т. 22, № 3. – С. 196–211.
16. Скрининг донорской крови на антитела к ядерному антигену вируса гепатита в (ВГВ) как средство повышения безопасности трансфузий / **Т. В. Гапонова**, Р. Р. Абакаров, А. В. Воробьев [и др.] // **Трансфузиология**. – 2022. – Т. 23, № 1. – С. 37–52.
17. Обоснование нового оперативного интегрального показателя для оценки качества и эффективности работы гематологической службы в субъектах Российской Федерации / Е. Н. Паровичникова, Т. Ц. Гармаева, О. В. Лазарева [и др., в том числе **Т. В. Гапонова**] // **Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика**. – 2022. – Т. 15, № 1. – С. 1–15.
18. Применение экстракорпорального фотофереза в лечении хронической формы реакции «трансплантат против хозяина» / В. А. Васильева, Л. А. Кузьмина, М. Ю. Дроков [и др., в том числе **Т. В. Гапонова**] // **Гематология и трансфузиология**. – 2022. – Т. 67, № 2. – С. 202–215.
19. **Патент № 2538799 Российская Федерация**, (51) МПК А61К 38/20 (2006.01), С12N 5/0783 (2010.01), А61Р 35/02 (2006.01). Способ лечения рецидива острого миелоидного лейкоза после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток : 2013133428/15 : заявл. 19.07.2013 : опубл. 10.01.2015 / Савченко В. Г., Менделеева Л. П., Паровичникова Е. Н., Кузьмина Л. А., Желнова Е. И., **Гапонова Т. В.**, Гальцева И. В., Богданов Р. Ф. ; заявитель и патентообладатель Гематологический научный центр. – 11 с. : ил.
20. **Патент № 2538799 Российская Федерация**, (51) МПК С12N 5/00 (2006.01). Способ получения криоконсервированных моноклеарных клеток : 2020109644 : заявл. 05.03.2020 : опубл. 26.02.2021 / Васильева В. А., Камельских Д. В., Капранов Н. М., Никифорова К. А., Давыдова Ю. О., Петинати Н. А., Дризе Н. И., Кузьмина Л. А., Гальцева И. В., **Гапонова Т. В.** ; заявитель и патентообладатель Национальный медицинский исследовательский центр гематологии. – 6 с. : ил.
21. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ 2016616560 Российская Федерация**. Компьютерная информационная система «Информационная система клинической трансфузиологии» (ИС «Информационная система клинической трансфузиологии»): № 2016611801 : заявл. 04.03.2016. : опубл. 20.07.2016 / **Гапонова Т. В.**, Кузнецов А. С., Макарова И. В., Носко А. Ю. ; правообладатель Общество с ограниченной ответственностью «Новолабсистем». – 1068,12 Мб.
22. Распределение HLA-A*-B*-C*-DRB1*-DQB1*-гаплотипов у доноров гемопоэтических стволовых клеток Москвы, рекрутированных в ФГБУ ГНЦ МЗ РФ / Е. Г. Хамаганова, Е. П. Кузьминова, А. А. Юшкова [и др., в том числе **Т. В. Гапонова**] // Актуальные вопросы иммуногенетики и тканевого типирования : материалы конференции // Вестник гематологии. – 2015. – Т. 11, № 2. – С. 37–38.
23. HLA~A*~B*~C*~DRB1*~DQB1*-гаплотипы у доноров гемопоэтических стволовых клеток в регистре ФГБУ ГНЦ МЗ РФ / Е. Г. Хамаганова, Е. П. Кузьминова, Р. С. Чапова [и др., в том числе **Т. В. Гапонова**] // Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии : материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием // Вестник гематологии. – 2016. – Т. 12, № 2. – С. 64–65.
24. Распределение HLA-гаплотипов в регистре доноров костного мозга ФГБУ ГНЦ МЗ РФ / Е. Г. Хамаганова, Е. П. Кузьминова, А. А. Юшкова [и др., в том числе **Т. В. Гапонова**] // 3-й конгресс гематологов России : материалы конгресса // Гематология и трансфузиология. – 2016. – Т. 61, № 1-S1. – С. 78.
25. Куликов, С. М. Управление популяцией доноров компонентов крови с целью

повышения вирусной безопасности трансфузий / С. М. Куликов, Т. Ц. Гармаева, **Т. В. Гапонова** // Управление развитием крупномасштабных систем : материалы Десятой международной конференции. – Москва, 2017. – С. 405–407.

26. HLA-генетические дистанции между донорами регистра «НМИЦ гематологии», российскими и некоторыми зарубежными популяциями / Е. Г. Хамаганова, Е. П. Кузьмина, А. Р. Абдрахимова [и др., в том числе **Т. В. Гапонова**] // Актуальные вопросы иммуногенетики и тканевого типирования : материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием // Вестник гематологии. – 2018. – Т. 14, № 2. – С. 51–52.

27. Секвенирование нового поколения (ngs) в HLA-типировании потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток / Е. Г. Хамаганова, А. Р. Абдрахимова, Е. А. Леонов [и др., в том числе **Т. В. Гапонова**] // Материалы 5-го конгресса гематологов России // Гематология и трансфузиология. – 2020. – Т. 65, № S1. – С. 107.

28. HLA-генетическое разнообразие российских доноров гемопоэтических стволовых клеток / Е. Г. Хамаганова, Е. А. Леонов, А. Р. Абдрахимова [и др., в том числе **Т. В. Гапонова**] // Материалы 5-го конгресса гематологов России // Гематология и трансфузиология. – 2020. – Т. 65, № S1. – С. 107–108.

29. Вирусные гепатиты В и С у пациентов, нуждающихся в трансплантации аллогенных стволовых гемопоэтических клеток / В. А. Васильева, Е. Н. Паровичникова, Л. А. Кузьмина [и др., в том числе **Т. В. Гапонова**] // Материалы 5-го конгресса гематологов России // Гематология и трансфузиология. – 2020. – Т. 65, № S1. – С. 125.

30. Сравнение эффективности мобилизации и сбора в различные дни у доноров аллогенных гемопоэтических стволовых клеток при проведении двух последовательных аферезов / М. А. Теляшов, В. С. Галузьяк, А. А. Щербакова [и др., в том числе **Т. В. Гапонова**] // Материалы 5-го конгресса гематологов России // Гематология и трансфузиология. – 2020. – Т. 65, № S1. – С. 226.

31. Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» с помощью мультипотентных мезенхимных стромальных клеток донора / Л. А. Кузьмина, М. Ю. Дроков, **Т. В. Гапонова** [и др.] // Материалы 5-го конгресса гематологов России // Гематология и трансфузиология. – 2020. – Т. 65, № S1. – С. 78–79.

32. Опыт выполнения трансплантации от гаплоидентичного донора с предшествующей деплецией TCR $\alpha\beta$ /CD19+клеток взрослым пациентам с заболеваниями системы крови / М. В. Довыденко, Л. А. Кузьмина, В. А. Васильева [и др., в том числе **Т. В. Гапонова**] // 14-й симпозиум памяти Р. М. Горбачевой : тезисы докладов // Клеточная Терапия и Трансплантация. – 2020. – Т. 9, № 3. – С. 57–59.

33. Влияние различных типов иммуносупрессивной терапии на реконституцию субпопуляций лимфоцитов в отдаленные сроки после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток / И. В. Гальцева, К. А. Никифорова, Ю. О. Давыдова [и др., в том числе **Т. В. Гапонова**] // 14-й симпозиум памяти Р. М. Горбачевой : тезисы докладов // Клеточная Терапия и Трансплантация. – 2020. – Т. 9, № 3. – С. 59–61.

34. Влияние реинфузии CD45RA-фракции на Т-клеточный субпопуляционный состав костного мозга у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора с TCR/CD19 $\alpha\beta$ -деплецией / У. В. Масликова, Н. Н. Попова, Ф. А. Омарова [и др., в том числе **Т. В. Гапонова**] // 14-й симпозиум памяти Р. М. Горбачевой : тезисы докладов // Клеточная Терапия и Трансплантация. – 2020. – Т. 9, № 3. – С. 63–65.

35. Влияние киллерных иммуноглобулинподобных рецепторов и их лигандов на результаты трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток от гаплоидентичного донора / З. В. Конова, Е. Н. Паровичникова, Е. Г. Хамаганова [и др., в том числе **Т. В. Гапонова**] // 14-й симпозиум памяти Р. М. Горбачевой : тезисы докладов // Клеточная Терапия и Трансплантация. – 2020. – Т. 9, № 3. – С. 74–76.

36. Оптимизация затрат, связанных с обеспечением трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в Российской Федерации / М. Ю. Дроков, О. А. Милосердов, И. Т. Ибрагимова [и др., в том числе **Т. В. Гапонова**] // 14-й симпозиум памяти Р. М. Горбачевой : тезисы докладов // Клеточная Терапия и Трансплантация. – 2020. – Т. 9, № 3. – С. 130–131.
37. 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., в том числе **Т. В. Гапонова**] // 14-й симпозиум памяти Р. М. Горбачевой : тезисы докладов // Клеточная Терапия и Трансплантация. – 2020. – Т. 9, № 3. – С. 132–134.
38. HLA-генетические дистанции между российскими донорами гемопоэтических стволовых клеток различного этнического происхождения, типированными с высоким разрешением / Е. А. Леонов, Е. Г. Хамаганова, А. Р. Абдрахимова [и др., в том числе **Т. В. Гапонова**] // Проблемы иммуногенетики в трансплантации органов, тканей и гемопоэтических стволовых клеток : материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием // Вестник гематологии. – 2021. – Т. 17, № 3. – С. 51–52.
39. Частота аллелей HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 генов и структура аллельного разнообразия у доноров гемопоэтических стволовых клеток регистра ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, самоопределившихся как русские / Е. А. Леонов, Е. Г. Хамаганова, А. Р. Абдрахимова [и др., в том числе **Т. В. Гапонова**] // Проблемы иммуногенетики в трансплантации органов, тканей и гемопоэтических стволовых клеток : материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием // Вестник гематологии. – 2021. – Т. 17, № 3. – С. 52–53.
40. Генетические дистанции по hla-генам между донорами регистра «НМИЦ гематологии», другими российскими и мировыми популяциями, hla-типированными на уровне высокого разрешения / Е. А. Леонов, С. П. Хижинский, А. Р. Абдрахимова [и др., в том числе **Т. В. Гапонова**] // 6-й конгресс гематологов и 3-й конгресс трансфузиологов России : материалы докладов // Гематология и трансфузиология. – 2022. – Т. 67, № S2. – С. 120.
41. Hla-гаплотипы у доноров гемопоэтических стволовых клеток регистра ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России / Е. Г. Хамаганова, Е. А. Леонов, А. Р. Абдрахимова [и др., в том числе **Т. В. Гапонова**] // 6-й конгресс гематологов и 3-й конгресс трансфузиологов России : материалы докладов // Гематология и трансфузиология. – 2022. – Т. 67, № S2. – С. 143–144.
42. Маршрутизация пациентов с логистикой биологических образцов по профилю «гематология» в субъектах РФ: необходимость изучения взаимосвязей между медицинскими организациями субъектов РФ для оценки потоков движения больных и объемов выполняемых лабораторно-диагностических исследований / Т. Ц. Гармаева, С. М. Куликов, В. Н. Двирный [и др., в том числе **Т. В. Гапонова**] // 6-й конгресс гематологов и 3-й конгресс трансфузиологов России : материалы докладов // Гематология и трансфузиология. – 2022. – Т. 67, № S2. – С. 181–182.
43. Состояние гематологической службы российской федерации: проблемы, структура взаимосвязей и стратегическое развитие / Т. Ц. Гармаева, О. В. Лазарева, Н. Н. Цыба [и др., в том числе **Т. В. Гапонова**] // 6-й конгресс гематологов и 3-й конгресс трансфузиологов России : материалы докладов // Гематология и трансфузиология. – 2022. – Т. 67, № S2. – С. 183.
44. Клинический случай аллоиммунизации реципиента по системе kidd / О. С. Калмыкова, И. В. Дубинкин, Е. С. Демидова [и др., в том числе **Т. В. Гапонова**] // 6-й конгресс гематологов и 3-й конгресс трансфузиологов России : материалы докладов // Гематология и трансфузиология. – 2022. – Т. 67, № S2. – С. 210–211.
45. Реакции и осложнения у доноров крови и (или) ее компонентов в связи с донацией / Д. В. Камельских, М. Е. Коломийченко, А. В. Булгаков, **Т. В. Гапонова** // 6-й

конгресс гематологов и 3-й конгресс трансфузиологов России : материалы докладов // Гематология и трансфузиология. – 2022. – Т. 67, № S2. – С. 212.

46. Хамаганова, Е. Г. Предложения по российскому информационному ресурсу для поиска неродственных доноров гемопоэтических стволовых клеток / Е. Г. Хамаганова, **Т. В. Гапонова**, Е. Н. Паровичникова // 6-й конгресс гематологов и 3-й конгресс трансфузиологов России : материалы докладов // Гематология и трансфузиология. – 2022. – Т. 67, № S2. – С. 315–316.

47. Формирование и применение банка редких фенотипов эритроцитов кадровых доноров в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России / О. С. Калмыкова, И. В. Дубинкин, Е. С. Демидова [и др., в том числе **Т. В. Гапонова**] // 6-й конгресс гематологов и 3-й конгресс трансфузиологов России : материалы докладов // Гематология и трансфузиология. – 2022. – Т. 67, № S2. – С. 42–43.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Трансплантация, алло-ТКМ	– трансплантация костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток
КМ и ГСК	– костный мозг и гемопоэтические стволовые клетки
HLA	– главный комплекс гистосовместимости (Human Leukocyte Antigens)
ОПК НМИЦ гематологии	– отделении переливания крови Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России
ВГВ	– вирус гепатита В
ВГС	– вирус гепатита С
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ГТИ	– гемотрансмиссивные инфекции (вирусные гепатиты В и С, ВИЧ, сифилис)
Регистр, регистр КМ и ГСК	– совокупность данных об HLA-типированных донорах, используемая для подбора пары донор – реципиент при выполнении алло-ТКМ
МР	– математическая модель регистра
ИФА	– иммуноферментный анализ
ИХЛА	– иммунохемилюминесцентный анализ
BMDS	– объединенная база данных типированных доноров из Российской Федерации (Bone Marrow Donor Search)
aHBc	– антитела к ядерному антигену ВГВ
HBsAg	– поверхностный антиген ВГВ
СЕК	– 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
ИКТ	– 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»
RIH	– 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