

© 2020 ФГБУ «НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 08.05.2020
Принята к печати 18.05.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-160-164

Оценка эффективности подбора неродственных доноров гемопоэтических стволовых клеток для российских пациентов в регистре ФГБУН Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России

М.А. Логинова, И.В. Парамонов

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», Киров

Контактная информация:
Логинова Мария Александровна, канд. биол. наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией прикладной иммуногенетики ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства». Адрес: 610027, Киров, ул. Красноармейская, 72
E-mail: loginova@niigpk.ru

Проведена оценка эффективности регистра ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России, включавшего по состоянию на 01.01.2019 35 117 доноров гемопоэтических стволовых клеток, рекрутированных в 22 регионах Российской Федерации. Установлено, что относительно небольшой регистр позволяет подобрать хотя бы одного полностью совместимого донора для 43% российских пациентов. Достаточная репрезентативность регистра доноров гемопоэтических стволовых клеток подтверждена высокой конкордантностью установленного HLA-профиля гаплотипов популяции доноров и когорты пациентов, для которых осуществлялся поиск совместимых доноров. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России.

Ключевые слова: регистр доноров, частота встречаемости, HLA-гаплотип, репрезентативность, эффективность

Логинова М.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (2): 160–164.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-160-164

An assessment of the effectiveness of the search for unrelated hematopoietic stem cell donors for Russian patients in the registry of Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Federal Medical and Biological Agency of Russia

M.A. Loginova, I.V. Paramonov

Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Federal Medical and Biological Agency, Kirov

We assessed the effectiveness of the registry of Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Federal Medical and Biological Agency of Russia, with a total of 35,117 hematopoietic stem cell donors recruited in 22 regions of the Russian Federation (as of 01 January 2019). It was established that a relatively small registry would be sufficient to find at least one fully matched donor for 43% of Russian patients. The sufficient representativeness of this hematopoietic stem cell donor registry is confirmed by the high concordance of established HLA haplotype profiles between the population of donors and the cohort of patients for whom a search of a matching donor was performed. This study was approved by the Independent Ethics Committee and Scientific Council of Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, FMBA of Russia.

Key words: donor registry, frequency, HLA haplotype, representativeness, effectiveness.

Loginova M.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (2): 160–164.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-160-164

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 08.05.2020
Accepted 18.05.2020

Correspondence:
Maria A. Loginova, Cand. of Sci. (Bio.), Head of Research Laboratory of Applied Immunogenetics, Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Federal Medical and Biological Agency. Address: Russia, 610027, Kirov, Krasnoarmeyskaya st., 72
E-mail: loginova@niigpk.ru

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) является одним из основных методов лечения онкогематологических заболеваний и ряда других состояний, связанных с дефицитом кроветворения и иммуногенеза [1].

Совместимость по генам HLA (Human Leukocyte Antigens) является обязательным требованием при подборе неродственных доноров для пациентов, нуждающихся в аллогенной трансплантации ГСК. HLA-система отвечает за приживление/отторжение донорских клеток и напрямую влияет на развитие острого посттрансплантационного осложнения –

реакции «трансплантат против хозяина», которое является одной из причин высокой смертности пациентов [2–5]. В связи с экстремально высокой вариабельностью HLA-системы [6] вероятность нахождения потенциального неродственного донора для пациента напрямую зависит от размера регистра и его репрезентативности.

В последние годы решением проблемы обеспечения отечественного здравоохранения аллогенным донорским материалом стало создание и развитие отечественной поисковой системы доноров костного мозга (Bone Marrow Donor Search, BMDS), объединя-

ющей 15 региональных регистров России и Казахстана [7].

Следует отметить, что при населении 146,5 млн человек, состоящем из более чем 180 народов и национальностей [8], рекрутинг новых потенциальных доноров ГСК не ведется целенаправленно с учетом генетического разнообразия населения страны в целом.

Вероятность подбора совместимого неродственного донора для российских пациентов, нуждающихся в выполнении аллогенной трансплантации ГСК, определяется репрезентативностью формируемого регистра в отношении HLA-аллелей и гаплотипов, характерных для российских популяций. Основной биологической особенностью, присущей российским популяциям, являются их этническое разнообразие и смешение. Это увеличивает частоту встречаемости новых HLA-гаплотипов и тем самым усложняет поиск совместимого донора. Соответственно, чем более разнообразна популяция, тем большее число доноров необходимо рекрутировать для обеспечения эффективности регистра.

В связи с этим представляется актуальным провести оценку эффективности и репрезентативности регистра ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России для российской когорты пациентов, нуждающихся в аллогенной трансплантации ГСК.

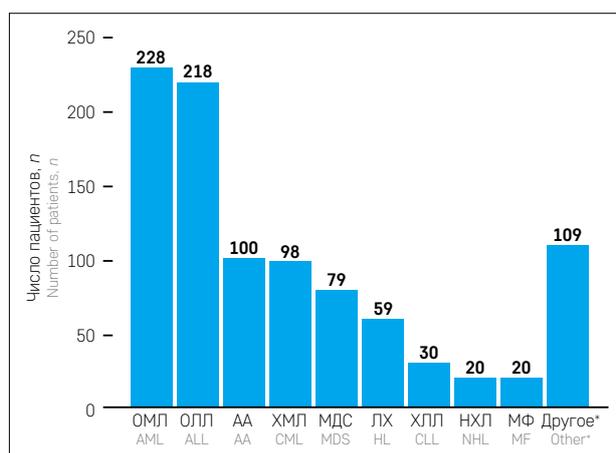
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого

совета ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России. Объектом исследования являлись 35 117 потенциальных доноров ГСК, рекрутированных в 22 субъектах Российской Федерации (РФ) за период с 2009 по 2018 г., подписавших добровольное информированное согласие и вошедших в регистр ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России

Рисунок 1
Распределение пациентов по нозологиям

Figure 1
The distribution of patients by type of disease



Примечание. * – группа включает в себя пациентов с синдромом Гурлера, митохондриальным заболеванием, дискератозом, остеопетрозом, синдромом Даймонда, хронической гранулематозной болезнью. ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; АА – апластическая анемия; ХМЛ – хронический миелоидный лейкоз; МДС – миелодиспластический синдром; ЛХ – лимфома Ходжкина; ХЛЛ – хронический лимфобластный лейкоз; НХЛ – неходжкинские лимфомы; МФ – миелофиброз.
Note. * – this group includes patients with Hurler syndrome, mitochondrial disease, dyskeratosis, osteopetrosis, Diamond syndrome, chronic granulomatous disease. AML – acute myeloid leukemia; ALL – acute lymphoblastic leukemia; AA – aplastic anemia; CML – chronic myeloid leukemia; MDS – myelodysplastic syndrome; HL – Hodgkin lymphoma; CLL – chronic lymphoblastic leukemia; NHL – Non-Hodgkin lymphoma; MF – myelofibrosis.

Таблица 1
Распределение доноров в зависимости от региона рекрутирования

Table 1
The distribution of donors by region of recruitment

Регион РФ Region of the Russian Federation	Число доноров ГСК, рекрутированных в регионе, n Number of HSC donors recruited in the region, n	Регион РФ Region of the Russian Federation	Число доноров ГСК, рекрутированных в регионе, n Number of HSC donors recruited in the region, n
Кировская область Kirov Oblast	12 495	Саратовская область Saratov Oblast	825
Республика Татарстан The Republic of Tatarstan	5456	Пермский край Perm Krai	801
Нижегородская область Nizhny Novgorod Oblast	2467	Иркутская область* Irkutsk Oblast*	753
Республика Марий Эл The Mari El Republic	1497	Новосибирская область Novosibirsk Oblast	682
Чеченская Республика The Chechen Republic	1448	Ярославская область Yaroslavl Oblast	604
Удмуртская Республика The Udmurt Republic	1403	Ставропольский край Stavropol Krai	302
Костромская область Kostroma Oblast	1398	Владимирская область Vladimir Oblast	236
Республика Башкортостан The Republic of Bashkortostan	1105	Ульяновская область Ulyanovsk Oblast	200
Республика Чувашия The Chuvash Republic	1058	Москва Moscow	190
Свердловская область Sverdlovsk Oblast	1018	Республика Калмыкия** The Republic of Kalmykia**	150
Республика Дагестан The Republic of Dagestan	915	Приморский край Primorsky Krai	114

Примечание. * – в исследование включены только буряты; ** – в исследование включены только калмыки.
Note. HSC – hematopoietic stem cells; * – only the Buryats were recruited; ** – only the Kalmyks were recruited

Таблица 2

Распределение пациентов по учреждениям, направившим заявки на поиск потенциальных доноров ГСК

Table 2

The distribution of patients by institutions which sent search requests for HSC donors

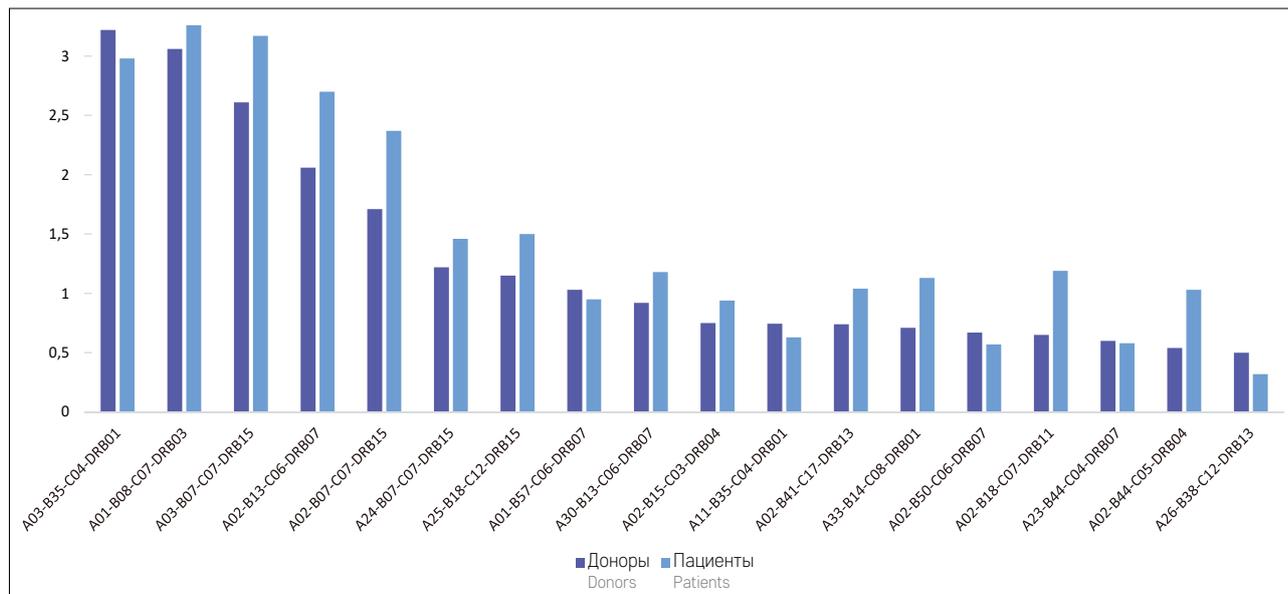
№	Наименование учреждения Name of the institution	Число пациентов, n Number of patients, n
1	ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России» Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency of Russia/России»	8
2	ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница №1» Sverdlovsk Regional Children's Clinical Hospital №1	81
3	ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России» Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Federal Medical and Biological Agency of Russia	125
4	Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University	301
5	ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1» Sverdlovsk Regional Clinical Hospital №1	46
6	Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России Russian Children's Clinical Hospital, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation	128
7	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России National Medical Research Center of Hematology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation	241
8	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology	31

Рисунок 2

Сравнение профилей гаплотипов пациентов с популяцией доноров регистра Учреждения

Figure 2

A chart comparing haplotype profiles of patients and donors recruited to the registry



(далее – Учреждение). Распределение потенциальных доноров ГСК в регистре в зависимости от региона их рекрутирования представлено в *таблице 1*.

Препараты ДНК для HLA-типирования получены из замороженных образцов цельной крови (антикоагулянт K_2EDTA в концентрации 2 мг/мл) методом колоночной фильтрации с помощью наборов QIAamp DNA Blood Mini Kit (“QIAGEN GmbH”, Германия).

HLA-типирование по локусам HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 проводили по технологии SBT (Sequence Based Typing) с использованием наборов реагентов AlleleSEQR (“GenDx”, Нидерланды). Капиллярный электрофорез осуществляли на генетическом анализаторе Applied Biosystems 3500xl (“Thermo Fisher Scientific”,

США). Для анализа полученных данных применяли программное обеспечение SBTengine.

Объектом исследования были пациенты, нуждавшиеся в трансплантации аллогенных ГСК, для которых в период с 2011 по 2018 г. осуществлялся поиск потенциальных неродственных доноров ГСК в регистре Учреждения. Распределение пациентов (490 – женщины и 471 – мужчины) по нозологиям представлено на *рисунке 1*.

Распределение пациентов по учреждениям, направившим заявки на поиск потенциальных доноров ГСК, представлено в *таблице 2*.

Для определения частоты встречаемости HLA-аллелей и гаплотипов методом максимального правдо-

Таблица 3

Гаплотипы HLA-A-B-C-DRB1 доноров регистра Учреждения и пациентов, для которых осуществляли поиск донора, в порядке уменьшения частоты встречаемости

Table 3

HLA-A-B-C-DRB1 haplotypes of donors recruited to the registry and of patients for whom a donor search was performed, in order of descending frequency

Гаплотип Haplotype	Частота встречаемости Frequency	Стандартное отклонение Standard deviation
Когорта доноров (n = 35 117): в общей сложности было определено 4 662 гаплотипа из 33 271 потенциально возможных A cohort of donors (n = 35 117): in total, 4,662 haplotypes out of 33,271 possible were established		
A*03-B*35-C*04-DRB1*01	0,032244	0,000629
A*01-B*08-C*07-DRB1*03	0,030600	0,000693
A*03-B*07-C*07-DRB1*15	0,026135	0,000641
A*02-B*13-C*06-DRB1*07	0,020647	0,000469
A*02-B*07-C*07-DRB1*15	0,017083	0,000609
A*24-B*07-C*07-DRB1*15	0,012192	0,000468
A*25-B*18-C*12-DRB1*15	0,011544	0,000415
A*01-B*57-C*06-DRB1*07	0,010327	0,000369
A*30-B*13-C*06-DRB1*07	0,009227	0,000361
A*02-B*15-C*03-DRB1*04	0,007511	0,000340
A*11-B*35-C*04-DRB1*01	0,007456	0,000362
A*02-B*41-C*17-DRB1*13	0,007403	0,000360
A*33-B*14-C*08-DRB1*01	0,007108	0,000309
A*02-B*50-C*06-DRB1*07	0,006750	0,000345
A*02-B*18-C*07-DRB1*11	0,006550	0,000349
A*23-B*44-C*04-DRB1*07	0,005979	0,000262
A*02-B*44-C*05-DRB1*04	0,005361	0,000318
A*26-B*38-C*12-DRB1*13	0,005035	0,000285
Когорта пациентов (n = 961): в общей сложности было определено 729 гаплотипов из 5861 потенциально возможного A cohort of patients (n = 961): in total, 729 haplotypes out of 5,861 possible were established		
A*01-B*08-C*07-DRB1*03	0,032647	0,003811
A*03-B*07-C*07-DRB1*15	0,031687	0,004930
A*03-B*35-C*04-DRB1*01	0,029842	0,004238
A*02-B*13-C*06-DRB1*07	0,027034	0,004432
A*02-B*07-C*07-DRB1*15	0,023707	0,003693
A*25-B*18-C*12-DRB1*15	0,015014	0,002790
A*24-B*07-C*07-DRB1*15	0,014460	0,003538
A*02-B*18-C*07-DRB1*11	0,011943	0,002849
A*30-B*13-C*06-DRB1*07	0,011825	0,002644
A*33-B*14-C*08-DRB1*01	0,011273	0,002081
A*02-B*41-C*17-DRB1*13	0,010438	0,002541
A*02-B*44-C*05-DRB1*04	0,010337	0,002613

подобия с помощью EM-алгоритма для полилокусных данных использовали программное обеспечение Arlequin v.3.5.2.2. Стандартные отклонения рассчитывали при начальном значении итераций, равном 100 [9, 10].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Частоты встречаемости четырехлокусных гаплотипов HLA-A-B-C-DRB1 в популяциях доноров ($p > 0,5\%$) и пациентов ($p > 1,0\%$), рассчитанные с

Рисунок 3

Число полностью совместимых неродственных доноров ГСК, найденных в регистре Учреждения для пациентов

Figure 3

The number of fully matched unrelated HSC donors found in the registry

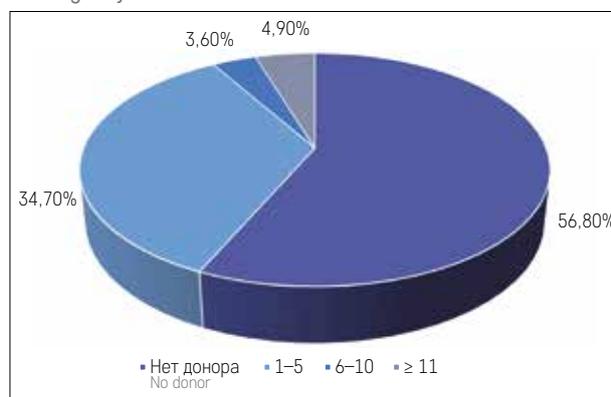
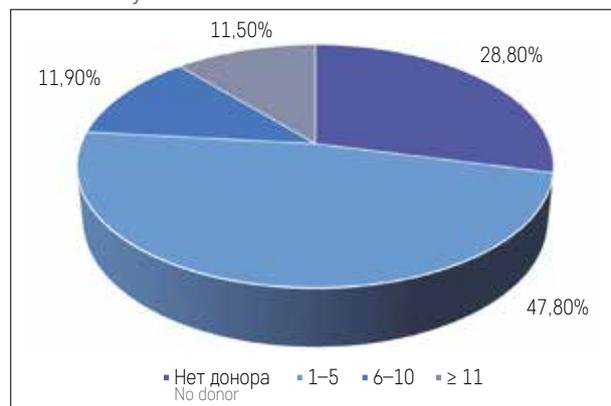


Рисунок 4

Число частично совместимых неродственных доноров ГСК (с 1 несопадением), найденных в сформированном регистре для пациентов, для которых полностью совместимый донор отсутствует

Figure 4

The number of partially matched unrelated HSC donors (with 1 mismatch) found in the registry for patients for whom a fully matched donor was not available.



помощью EM-алгоритма в программном обеспечении Arlequin, представлены в таблице 3.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнение профиля распределения четырехлокусных гаплотипов в популяции пациентов с профилем популяции доноров регистра представлено на рисунке 2.

Из данных, представленных на рисунке 2, следует, что профиль распределения гаплотипов у пациентов очень близок к профилю распределения в популяции доноров регистра Учреждения.

Наибольшие отличия выявлены для гаплотипов HLA-A*02-B*18-C*07-DRB1*11 и HLA-A*02-B*44-C*05-DRB1*04, частоты встречаемости которых в популяции пациентов почти в 2 раза больше, чем в популяции доноров.

Далее для каждого пациента проведен ретроспективный поиск потенциального неродственного донора ГСК в регистре (без учета наличия родственных доноров). Полученные результаты представлены на рисунке 3.

Как следует из данных, представленных на рисунке 3, для 43% пациентов в регистре найден хотя бы 1 потенциальный полностью совместимый неродственный донор ГСК. Необходимо отметить, что для 4,9% пациентов найдено 11 и более потенциальных неродственных доноров ГСК.

Для 546 (56,8%) пациентов, для которых поиск полностью совместимых неродственных доноров ГСК не дал результата, нами проведен повторный поиск частично совместимых доноров с 1 несовпадением. Результаты представлены на рисунке 4.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования установлено, что регистр потенциальных доноров ГСК

Учреждения по профилю мультилокусных HLA-гаплотипов репрезентативен российским пациентам, нуждающимся в аллогенной трансплантации ГСК. Кроме того, только для 16,3% пациентов в сформированном регистре не найдено полностью совместимого или частично совместимого (с 1 несовпадением) потенциального неродственного донора ГСК, а вероятность нахождения в нем полностью совместимого неродственного донора для российского пациента, нуждающегося в аллогенной трансплантации ГСК, составляет не менее 40%.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Loginova M.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7088-3986>

Paramonov I.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7205-912X>

Литература

1. Старцева А.Ю., Янушевская Е.А., Усс А.Л., Кривенко С.И. Практические аспекты подбора донора для неродственной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Проблемы здоровья и экологии 2011; S: 83–85.
2. Грицаев С.В., Павлова И.Е., Семенова Н.Ю. Отдельные аспекты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток онкогематологическим больным (лекция). Вестник гематологии. 2015; XI (3): 1–20.
3. Поп В.П., Рукавицын О.А. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток: перспективы и альтернативы, собственный опыт. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2017; 4: 46–69.
4. Скворцова Ю.В., Шелихова Л.Н., Мякова Н.В., Биячуев Э.Р., Коновалов Д.М., Абрамов Д.С. и др. Лимфоидные неоплазии после аллогенных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток. Случай развития вторичной лимфомы Ходжкина, дифференциальная диагностика с посттрансплантационным лимфопролиферативным заболеванием. Онкогематология 2017; 12 (2): 54–61.
5. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. A Handbook for Clinicians. Ed. by Wingard J.R., Gastineau D.A., Leather H.L., BPharm, Snyder E., FACP MD, et al. FACP – 2nd Edition. Maryland: AABB; 2015. 970 p.
6. HLA Alleles Numbers [Electronic resource]. Available at: <http://hla.alleles.org/nomenclature/stats.html> [data of the application 15.05.2020].
7. Макаренко О.А., Алянский А.Л., Иванова Н.Е., Кучер М.А., Бабенко Е.В., Эстрина М.А. и др. Эффективность поиска неродственного донора гемопоэтических стволовых клеток с помощью российской поисковой системы Bone Marrow Donor Search. Клиническая онкогематология 2017; 10 (1): 39–44.
8. Население России: численность, динамика, статистика [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.statdata.ru/russia> (дата обращения 15.05.2020).
9. Excoffier L., Slatkin M. Maximum-Likelihood Estimation of Molecular Haplotype Frequencies in a diploid population. Molecular Biol Evol 1995; 12 (5): 921–7. DOI: 10.1093/oxfordjournals.molbev.a040269
10. Excoffier L., Laval G., Schneider S. Arlequin (version 3.0): An integrated software package for population genetics data analysis. Evol Bio-inform Online 2005; 1: 47–50.