



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР

Гематологии

# Вопросы организации донорства костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток в Российской Федерации

Главный внештатный специалист трансфузиолог  
Минздрава России,  
первый заместитель генерального директора  
ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, к.м.н.  
Гапонова Т.В.  
4 августа 2022, Москва

# История трансплантации костного мозга в мире



# История трансплантации костного мозга в России

1927

Аринкин М.И.  
разработал метод  
извлечения км  
через иглу,  
введенную  
в губчатую кость

1967

в Ленинграде выполнено  
более 200 внутрикостных  
введений костного мозга  
(к 1976 - более 700)

1975

-

1978

создана служба  
HLA-  
типирования

1997

регистр доноров  
костного мозга –  
11 000 человек

Михаил  
Иннокентьевич  
Аринкин  
1876  
- 1948



1974

трансплантат км  
начали вводить  
внутривенно

1992

в ГНЦ проведено более  
30 аллогенных ТКМ при  
лейкозах и  
апластической анемии,  
в ИБФ 38 аллогенных  
ТКМ у больных  
гемобластозами  
и 13 у пострадавших  
в аварии на ЧАЭС



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

национальный медицинский  
исследовательский центр  
гематологии

# Нормативно-правовое регулирование донорства КМ и ГСК

## Ст. 47 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ

(с 01.09.2022)  
«Об основах охраны  
здоровья граждан в  
Российской Федерации»  
дополняется  
чч. 17-18 (ФЗ от  
01.05.2022 № 129-ФЗ),  
направленных на  
урегулирование  
вопросов донорства КМ  
и ГСК



**Приказ Министерства здравоохранения РФ  
от 12.12.2018 № 875н** «Об утверждении Порядка оказания  
медицинской помощи при заболеваниях (состояниях), для  
лечения которых применяется трансплантация (пересадка)  
костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток...»

## Постановление Правительства РФ от 12.04.2022 № 640

«Об утверждении правил  
ведения Федерального  
регистра доноров  
костного мозга и  
гемопоэтических  
стволовых клеток,  
донорского костного  
мозга и гемопоэтических  
стволовых клеток,  
реципиентов костного  
мозга и гемопоэтических  
стволовых клеток...»



**Временные  
методические  
рекомендации,**  
регламентирующие  
HLA-типирование  
доноров костного  
мозга/гемопоэтических  
стволовых клеток и  
взаимодействие  
регистров доноров  
костного мозга



Подготовлен  
проект Приказа  
Министерства  
здравоохранения «Об  
утверждении Порядка  
проведения  
медицинского  
обследования донора,  
давшего письменное  
информированное  
добровольное согласие  
на изъятие своих  
органов и (или) тканей  
для трансплантации»



# Кто может стать донором костного мозга?

## 18 – 45 лет

до 18 лет в случае если  
реципиентом является  
родственник



## Гражданин РФ

или лицо с гражданством  
другой страны, но при  
наличии регистрации на  
территории РФ более 6  
месяцев



## Отсутствие хронических заболеваний



# Как стать донором костного мозга ?

1

Посетить одну из организаций, осуществляющих типирование



2

Заполнить согласие на вступление в регистр и анкету с данными для обратной связи

3

Сдать венозную кровь для проведения HLA-типирования



4

При совпадении генотипов с Вами свяжутся специалисты Центра



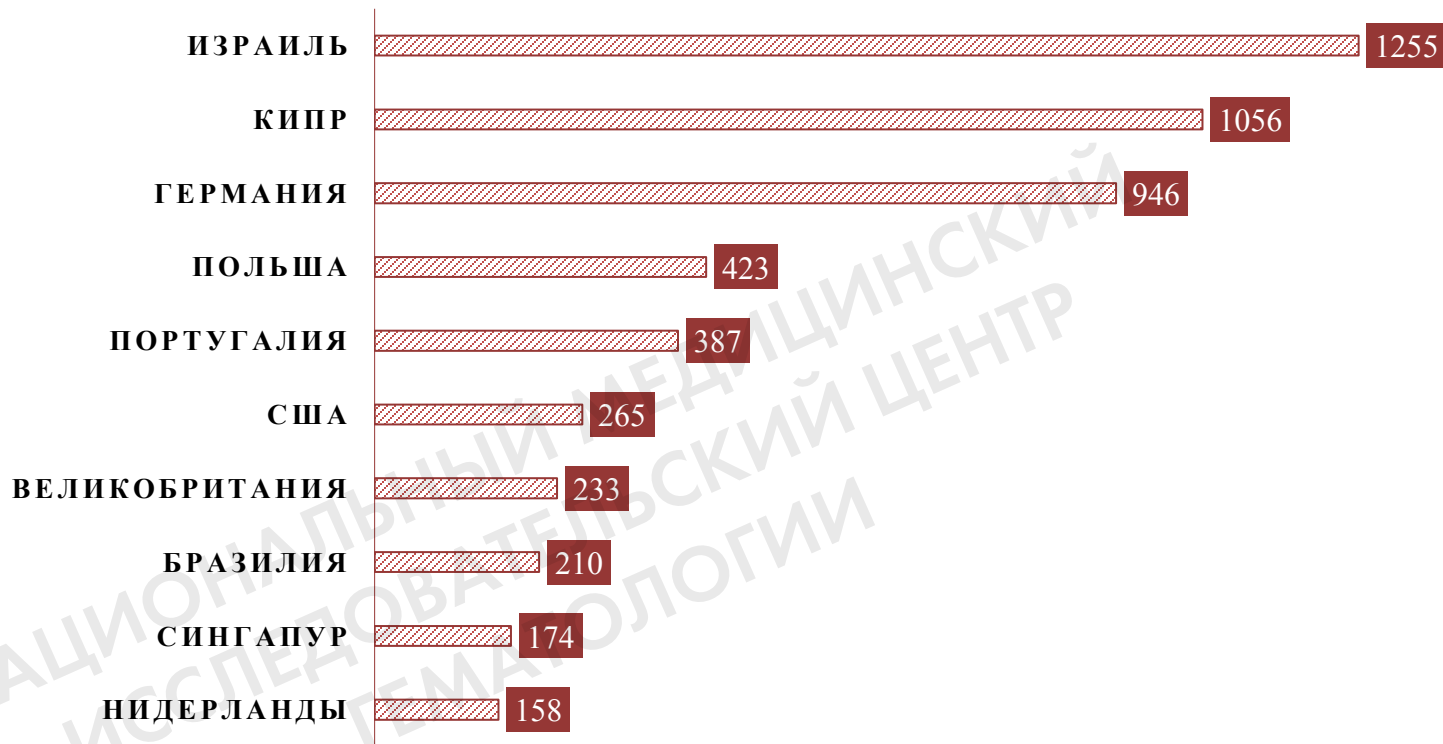


(тканевое типирование) - определение генов или антигенов наследуемой генетической системы, расположенной на 6 хромосоме, одной из функций которой является распознавание и отторжение чужеродных тканей и органов

НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ГЕМАТОЛОГИИ



# Рейтинг стран по числу потенциальных доноров КМ и ГСК на 10 тыс. населения



\* в РФ - 8 потенциальных доноров на 10 тыс. населения

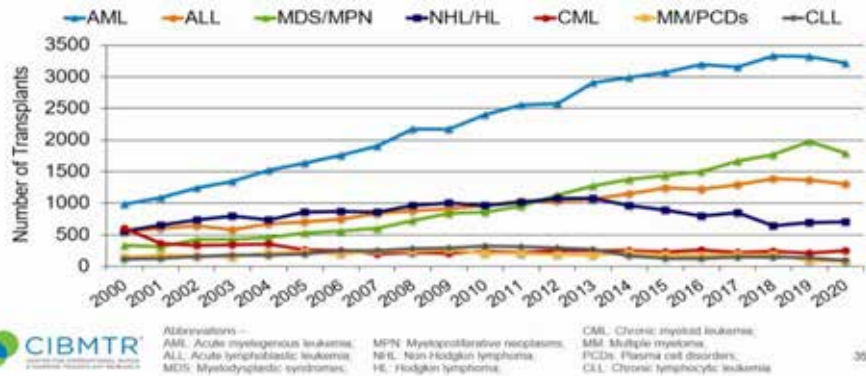


МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

национальный федеральный  
исследовательский центр  
гематологии



# HLA-типирование

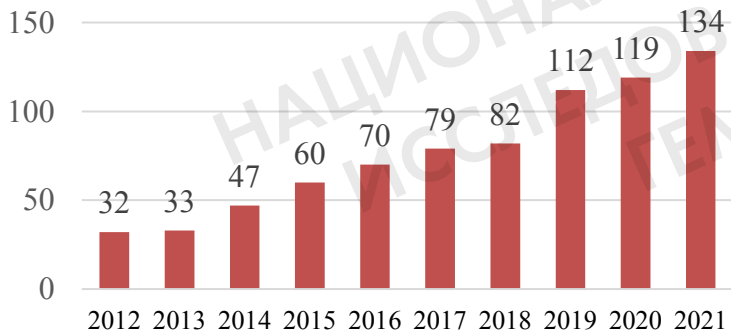


Германия: 300 на 10 млн

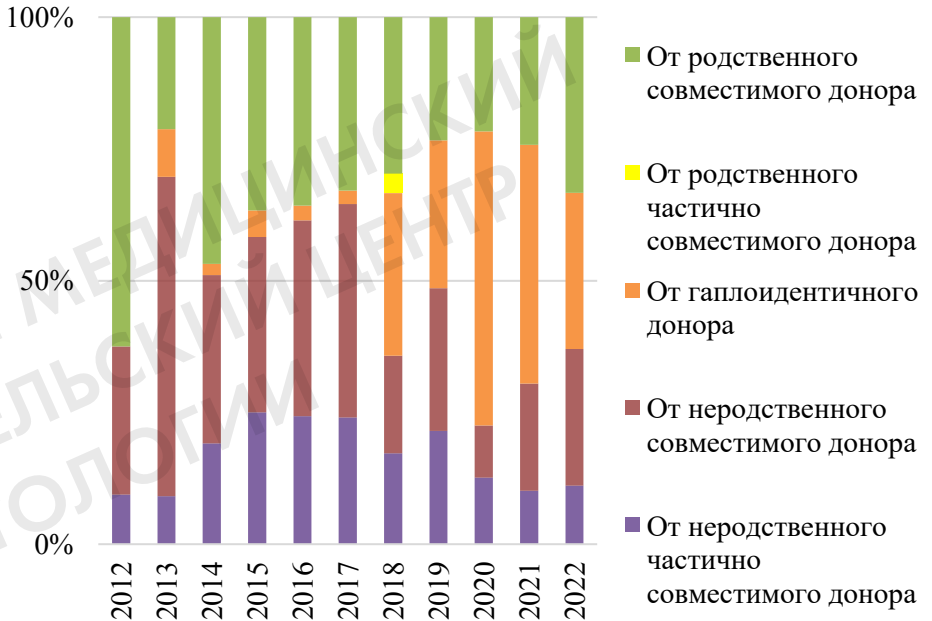


Россия: 45-50 на 10 млн

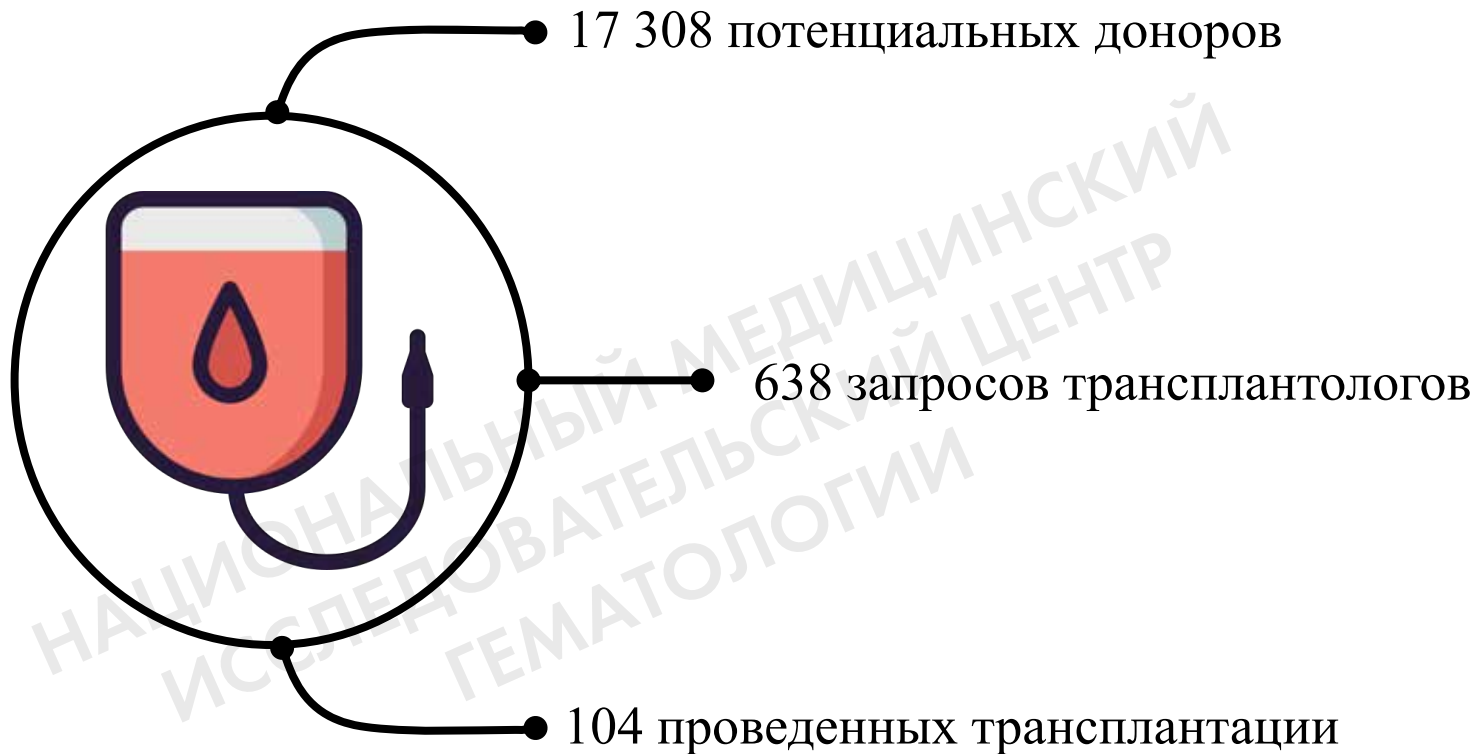
Алло-ТГСК в НИИЦ гематологии



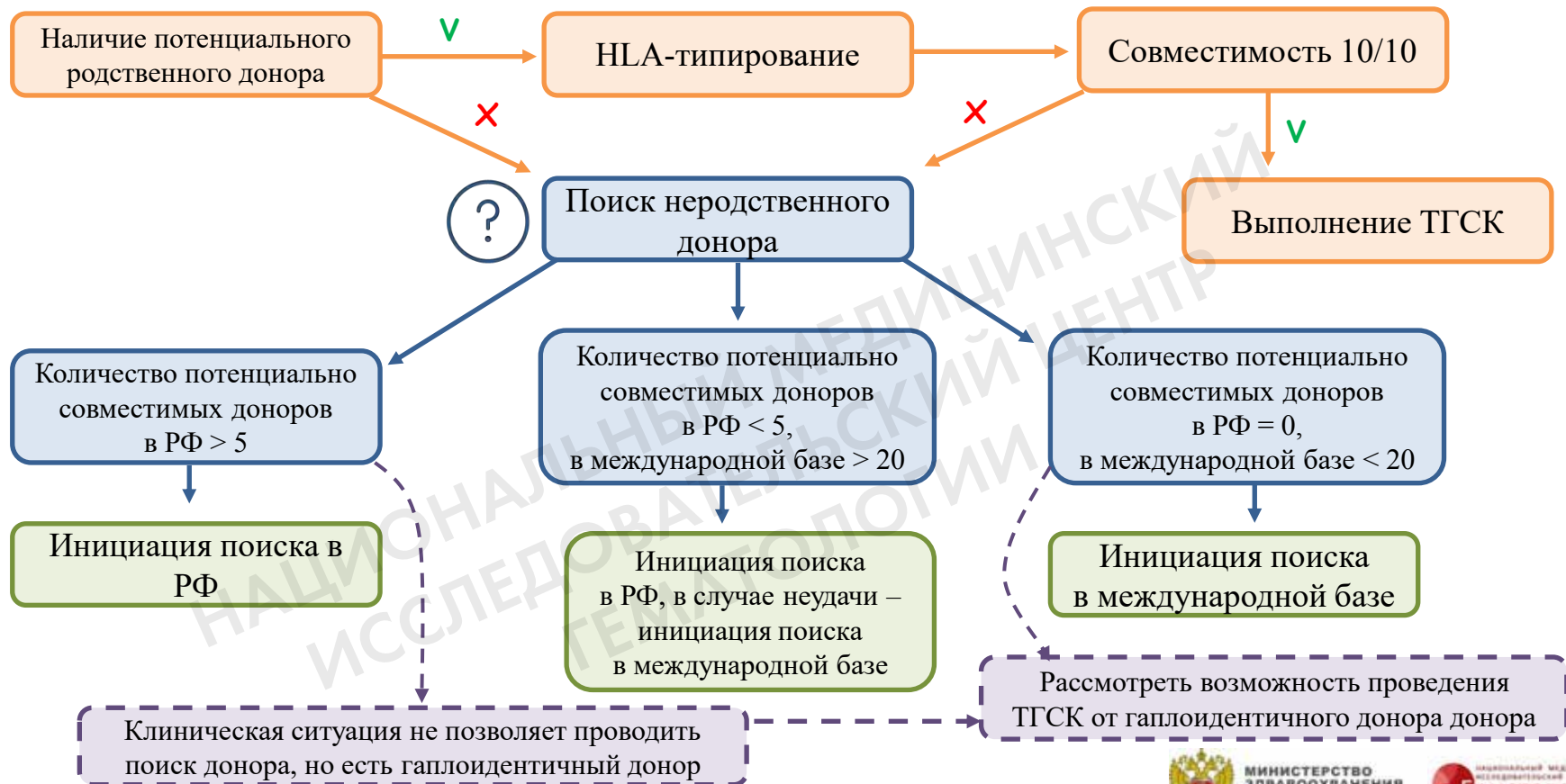
Источник КМ и ГСК в НИИЦ гематологии



# О регистре НМИЦ гематологии



# Схема поиска потенциального донора в НМИЦ гематологии



# Показания к ТГСК

## Аллогенная ТГСК

донорами становятся:

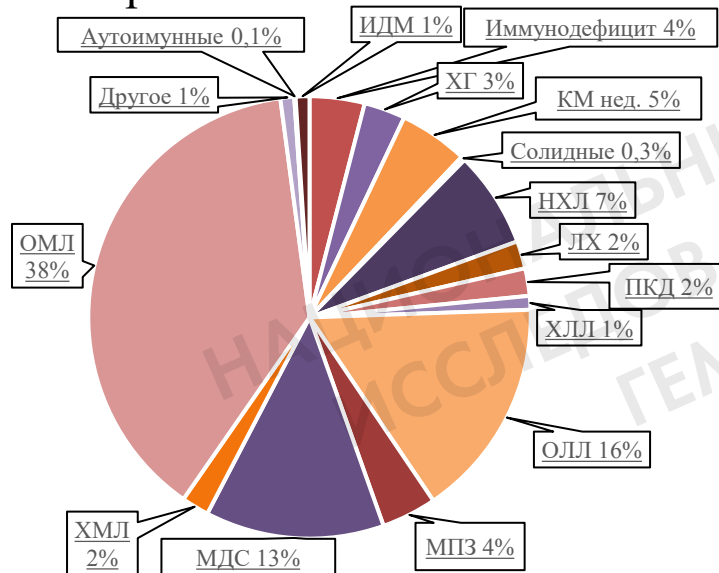
- кровные родственники (в основном, братья и сестры)
- неродственные доноры (доноры из регистров потенциальных доноров)



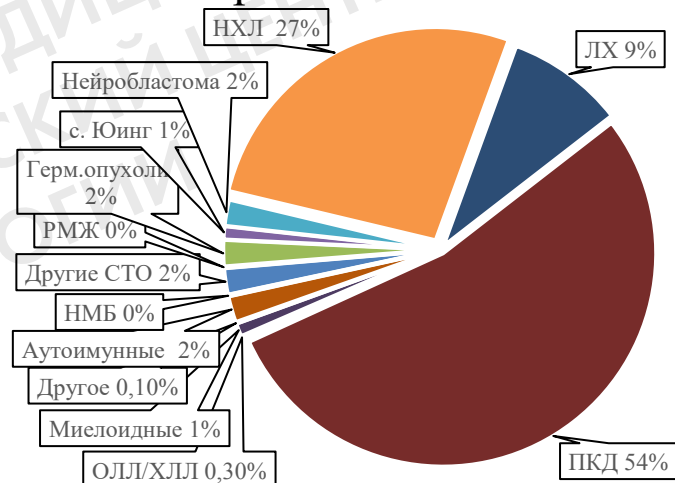
## Аутологичная ТГСК

реципиент сам является донором гемопоэтических стволовых клеток для себя

Показана при:



Показана при:





## Аппаратный метод из периферической крови (цитоферез)

- сбор крови из вены, после предварительной медикаментозной стимуляции (мобилизации) донора ГСК/СКПК (в течении 4-5 суток)
- условия: дневной стационар, стационар
- время проведения процедуры: 5-6 часов
- без наркоза
- содержание процедуры: кровь донора в период сбора из вены проходит через аппарат цитафереза, отделяющий необходимое количество стволовых клеток



## Эксфузия костного мозга из плоской (губчатой) кости

- сбор части клеток из плоской (губчатой) кости
- условия: круглосуточный стационар
- время проведения процедуры: 2-3 часа
- под наркозом
- содержание процедуры: методом пункции плоских (губчатых) костей осуществляется сбор стволовых клеток




# Медицинские организации, рекрутирующие доноров КМ и ГСК



**101** мед. организация  
**86** на базе «Службы крови»  
**10** областных больниц,  
подведомственных  
субъектам РФ  
**5** Федеральных центров

 **Медицинские организации субъектов РФ - 80**

 **Медицинские организации, подведомственные ФМБА России – 6, Плазмоцентры «Росплазма» - 13**

 **Медицинские организации, подведомственные Минздраву России - 2**

# Доноры регистра КМ и ГСК НМИЦ гематологии

Субъект РФ / рекрутинговый центр	Привлечено доноров
Нижний Новгород	5 884 (44,15%)
НМИЦ гематологии	5 388 (40,05%)
Башкортостан	914 (6,86%)
Чита	515 (3,86%)
Муром	153 (1,15%)
Северная Осетия	138 (1,04%)
Бурятия	129 (0,97%)
Ярославль	109 (0,82%)
Якутия	48 (0,36%)
<b>Всего</b>	<b>13 327</b>



Способ привлечения  
доноров в регистр



волонтерские организации  
образовательные организации  
благотворительные фонды  
служба крови



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

национальный медицинский  
исследовательский центр  
гематологии

# Доноры регистра КМ и ГСК НМИЦ гематологии

Частота встречаемости различных гаплотипов у доноров Регистра НМИЦ гематологии

Гаплотип	13 327 доноров
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%



**3739** гаплотипов → очень много гаплотипов на число обследованных доноров  
→ гетерогенность популяции РФ





# Доноры регистра КМ и ГСК НМИЦ гематологии

Распределение гаплотипов в зависимости от региона, из которого привлечен донор

Гаплотип	13 327 доноров	Нижний Новгород (n = 5884)	Москва/НМИЦ гематологии (n = 5388)	Башкортостан (n = 914)	Чита (n = 515)
A*01-B*08-C*07-DRB1*03-DQB1*02	4,02%	4,39% ↑	3,97%	3,63% ↓	3,36% ↓
A*03-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06	2,64%	2,99% ↑	2,36% ↓	1,54% ↓	2,65%
A*03-B*35-C*04-DRB1*01-DQB1*05	2,54%	2,83% ↑	2,46%	2,75% ↑	2,35% ↓
A*02-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06	1,68%	2,15% ↑	1,46% ↓	2,33% ↑	2,28% ↑
A*02-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02	1,66%	1,56%	1,74%	3,42% ↑↑	1,42%
A*25-B*18-C*12-DRB1*15-DQB1*06	1,29%	1,35%	1,36%	1,09% ↓	1,46% ↑
A*02-B*41-C*17-DRB1*13-DQB1*03	1,11%	1,32% ↑	0,99% ↓	0,62% ↓↓	0,60% ↓↓
A*30-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02	1,10%	1,21%	0,97%	0,82% ↓	1,46% ↑
A*02-B*18-C*07-DRB1*11-DQB1*03	1,04%	0,96%	1,36% ↑	0,17% ↓↓	0,85%
A*23-B*44-C*04-DRB1*07-DQB1*02	0,95%	0,98%	0,94%	0,44% ↓↓	1,55% ↑↑



В разных субъектах Российской Федерации частоты встречаемости отдельных гаплотипов достоверно отличаются



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Национальный медицинский  
исследовательский центр  
Гематологии

# Доноры регистра КМ и ГСК НМИЦ гематологии

Распределение гаплотипов в зависимости от региона, из которого привлечен донор

Гаплотип	13327 доноров	Муром (n = 153)	Северная Осетия (n = 138)	Бурятия (n = 129)	Ярославль (n = 109)	Якутия (n = 48)
A*01-B*08-C*07-DRB1*03-DQB1*02	4,02%	2,94% ↓	0,40% ↓↓↓	1,16% ↓↓	3,67% ↓	
A*03-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06	2,64%	3,54% ↑	4,31% ↑↑	0,39% ↓↓	1,83% ↓	
A*03-B*35-C*04-DRB1*01-DQB1*05	2,54%	0,51% ↓↓↓			2,75%	
A*02-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06	1,68%		1,09% ↓		3,23% ↑↑	
A*02-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02	1,66%	1,96% ↑	1,81%	0,39% ↓↓	0,92% ↓	1,04% ↓
A*25-B*18-C*12-DRB1*15-DQB1*06	1,29%		1,09% ↓		1,83% ↑	
A*02-B*41-C*17-DRB1*13-DQB1*03	1,11%	2,94% ↑↑	0,72% ↓		1,38% ↑	1,04% ↓
A*30-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02	1,10%		0,72% ↓	2,71% ↑↑	0,92% ↓	
A*02-B*18-C*07-DRB1*11-DQB1*03	1,04%	2,45% ↑↑	2,14% ↑↑		0,46% ↓↓	
A*23-B*44-C*04-DRB1*07-DQB1*02	0,95%			3,49% ↑↑		



В разных субъектах Российской Федерации частоты встречаемости отдельных гаплотипов достоверно отличаются



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

национальный медицинский  
исследовательский центр  
гематологии

# Доноры регистра КМ и ГСК НМИЦ гематологии

Наиболее часто встречающиеся гаплотипы в отдельных субъектах Российской Федерации

	Гаплотип	Частота встречаемости	№ в общем списке гаплотипов (n = 3739)
Северная Осетия (n = 138)	A*30-B*49-C*07-DRB1*13-DQB1*06	6,88%	1198
	A*03-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06	4,31%	3
	A*02-B*51-C*16-DRB1*11-DQB1*03	3,26%	264
Бурятия (n = 129)	A*23-B*44-C*04-DRB1*07-DQB1*02	3,49%	11
	A*30-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02	2,71%	9
	A*02-B*40-C*03-DRB1*04-DQB1*03	2,33%	25
Якутия (n = 48)	A*33-B*58-C*03-DRB1*04-DQB1*03	8,33%	157
	A*01-B*57-C*06-DRB1*13-DQB1*06	5,21%	146
	A*24-B*40-C*03-DRB1*13-DQB1*06	4,17%	283

Частота встречаемости определенных гаплотипов у доноров отличается в различных субъектах РФ

Например, гаплотип A\*30-B\*49-C\*07-DRB1\*13-DQB1\*06 в Северной Осетии выявляется у 6,88% доноров. Всего в регистре НМИЦ гематологии он выявлен у 29 доноров (0,2%), при этом 17 из них привлечены из Осетии, 3 из Нижнего Новгорода и 9 из НМИЦ гематологии



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

национальный федеральный  
исследовательский центр  
гематологии

# Доноры регистра КМ и ГСК НМИЦ гематологии



- 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.



- в 78% случаев при HLA-типировании в низком разрешении обеспечивается однозначное соответствие 10 аллельных групп с конкретными аллелями локусов гена *HLA*, и, соответственно, HLA-типирование по 5 локусам гена *HLA* в низком разрешении является минимальной достаточной характеристикой типирования потенциальных доноров костного мозга.



# Пациенты НМИЦ гематологии

Распределение места регистрации пациентов ( $n = 530$ ), которым планировалась алло-ТКМ, и было выполнено HLA-типирование в НМИЦ гематологии



Большинство пациентов из ЦФО – 53,8%



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

национальный медицинский  
исследовательский центр  
Гематологии

# Пациенты НМИЦ гематологии

**А** Алло-ТГСК от родственного совместимого донора



**Б** Алло-ТГСК от неродственного донора из локальных регистров РФ



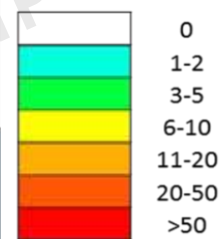
**В** Алло-ТГСК от гаплоидентичных доноров



**Г** Алло-ТГСК от неродственного донора из зарубежных регистров (ЗР)



По сравнению с ЦФО в СКФО преобладают алло-ТКМ от родственных совместимых доноров ( $p = 0,0048$ )

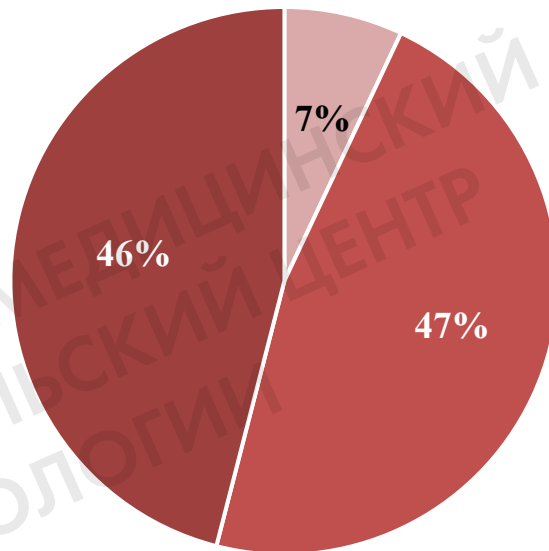


**Доноры для алло-ТКМ**  
**ЦФО:** 21% родств.совм.; 40% гапло; 29% неродств. (РФ); 10% неродств. (ЗР)  
**СКФО:** 63% родств.совм.; 30% гапло; 7% неродств. (РФ)

# Пациенты НМИЦ гематологии

Поиск доноров в BMDS (объединенная база 16 локальных регистров РФ >116 тыс. доноров, на момент выполнения анализа) был выполнен для 334 пациентов

- Нет доноров
- Нет полностью совместимых доноров
- Есть хотя бы один полностью совместимый донор



Найти хотя бы одного полностью совместимого донора удалось для 46% пациентов.  
Только частично совместимых доноров – для 47% пациентов.



# Пациенты НМИЦ гематологии

Результаты 864 запросов на доноров для 217 пациентов

Результат запроса	Все	Регистр НМИЦ гематологии	Регистр ПСПбГМУ	Регистр НИИ ГиПК г. Киров	Регистр РосНИИГТ
Всего запросов	864	136	208	315	95
Частично или полностью совместимый донор	<b>204</b> <b>(23,6%)</b>	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 по результатам дополнительного HLA-типирования	<b>321</b> <b>(37,2%)</b>	31 (22,8%)	39 (18,8%)	137 (43,5%)	63 (66,3%)



Для выполнения алло-ТКМ от неродственного донора из Российской Федерации необходимо при предварительном поиске найти 3-5 совместимых доноров.

В BMDS данные по 5 локусам гена *HLA*

В BMDS данные по 3-4 локусам гена *HLA*



# Подбор доноров в модельном регистре

Разработана математическая модель регистра доноров костного мозга, позволяющая создавать регистры любого размера при сохранении генетического разнообразия

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

Модельный  
регистр

Такие модели регистров могут быть составлены при использовании любых гаплотипов, при условии известных частот их встречаемости

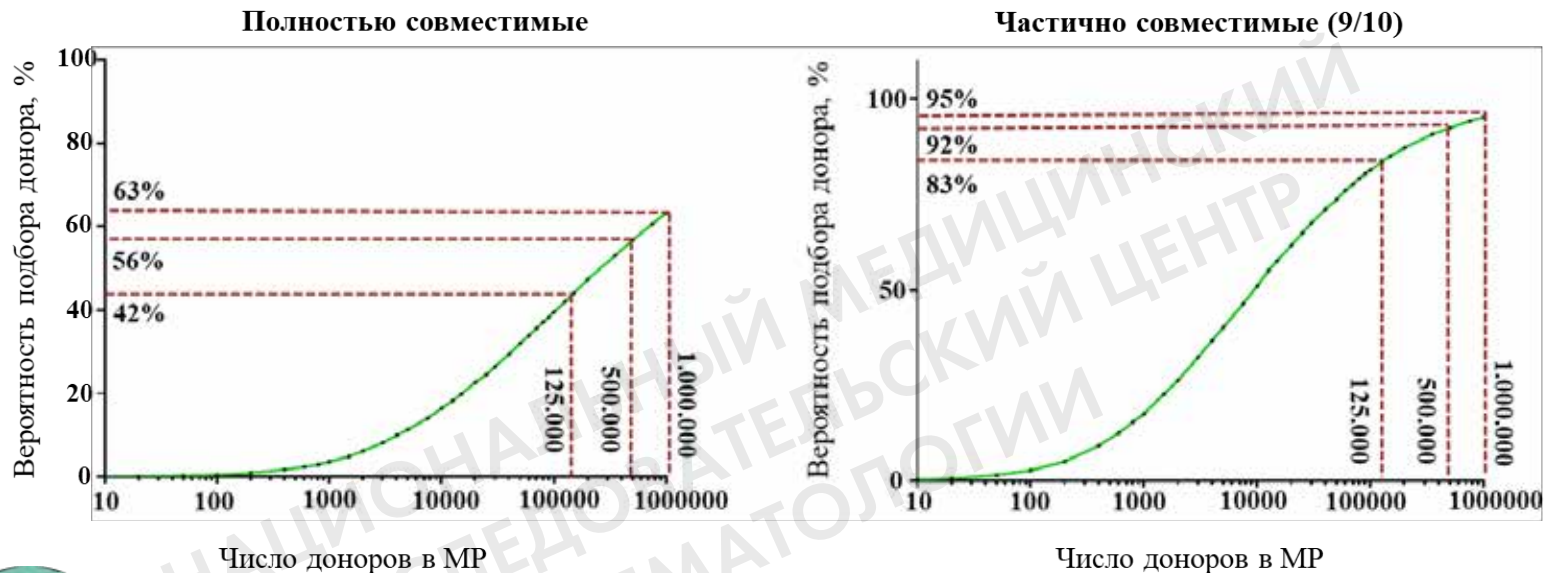
Модель регистров можно применять для прогнозирования результатов поиска доноров



# Подбор доноров в модельном регистре

Модель позволяет масштабировать регистр доноров костного мозга.

Подбор доноров для 530 пациентов



Число доноров в МР

Число доноров в МР

Увеличение регистра в 8 раз (1 000 000) – увеличивает вероятность подбора полностью совместимого донора всего на **20%** (с 42% до 63%), а частично совместимого – на **12%** (с 83% до 95%)



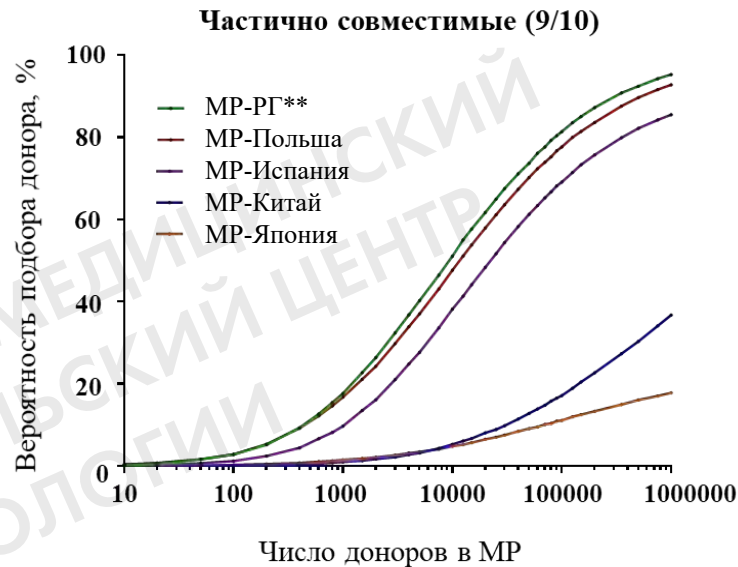
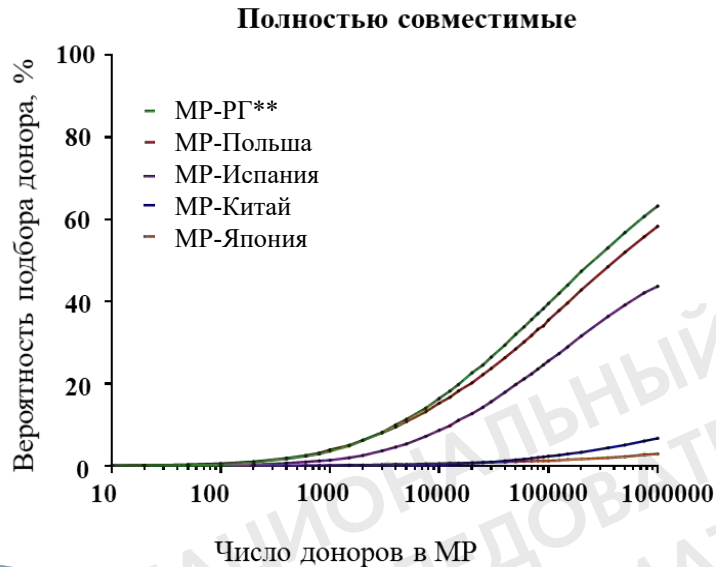
МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

национальный федеральный  
исследовательский центр  
Гематологии

# Подбор доноров в модельном регистре

Для моделирования можно использовать частоты встречаемости гаплотипов доноров из других стран\*

Подбор доноров для 530 пациентов



Подбор доноров для пациентов из РФ существенно затруднен при использовании в модели гаплотипов доноров из Японии и Китая ( $p < 0,0001$ ). Доноры из Европейских стран больше подходят для поиска, но вероятность найти донора среди них достоверно ниже, чем при использовании гаплотипов доноров регистра НМИЦ гематологии ( $p < 0,0001$ ).

\*списки гаплотипов и частот встречаемости представлены на [allelefrequencies.net](http://allelefrequencies.net)

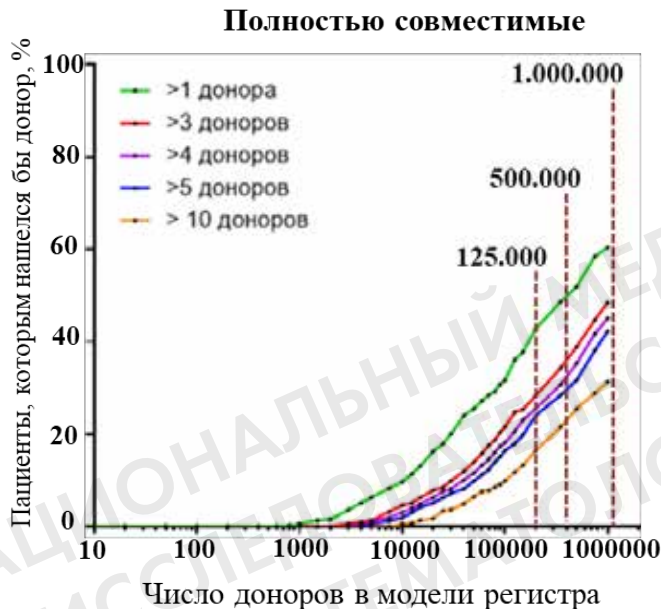
\*\* МР-РГ – модельный регистр, основанный на частотах встречаемости гаплотипов доноров регистра доноров костного мозга «НМИЦ гематологии»;

МР-Польша, МР-Испания, МР-Китай, МР-Япония – на гаплотипах доноров соответствующих стран



# Подбор доноров в модельном регистре

Найдя 3-5 доноров, вероятность выполнения алло-ТКМ от одного из них выше  
Данные для 530 пациентов



Найти 3 и более доноров удалось:  
в MR-125000 для 24,7% пациентов,  
в MR-500000 для 38,9% пациентов,  
в MR-1000000 для 48,5% пациентов.

Найти 5 или более доноров удалось:  
в MR-125000 для 17,9% пациентов,  
в MR-500000 для 31,7% пациентов,  
в MR-1000000 для 42,3% пациентов.

Увеличение MR с 500 000 до 1 000 000 увеличивает вероятность подбора  
3-5 полностью совместимых доноров на 10%

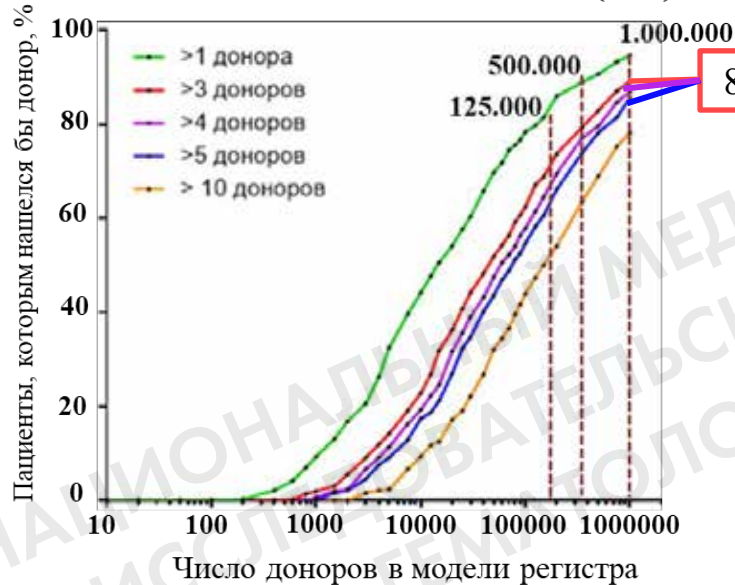


# Подбор доноров в модельном регистре

3-5 полностью совместимых доноров удастся найти менее чем для 50% пациентов.

Данные для 530 пациентов

## Полностью или частично совместимые (9/10)



85-90%

Найти 3 или более доноров удалось:  
в МР-125000 для 67,2% пациентов,  
в МР-500000 для 83,0% пациентов,  
в МР-1000000 для 89,2% пациентов.

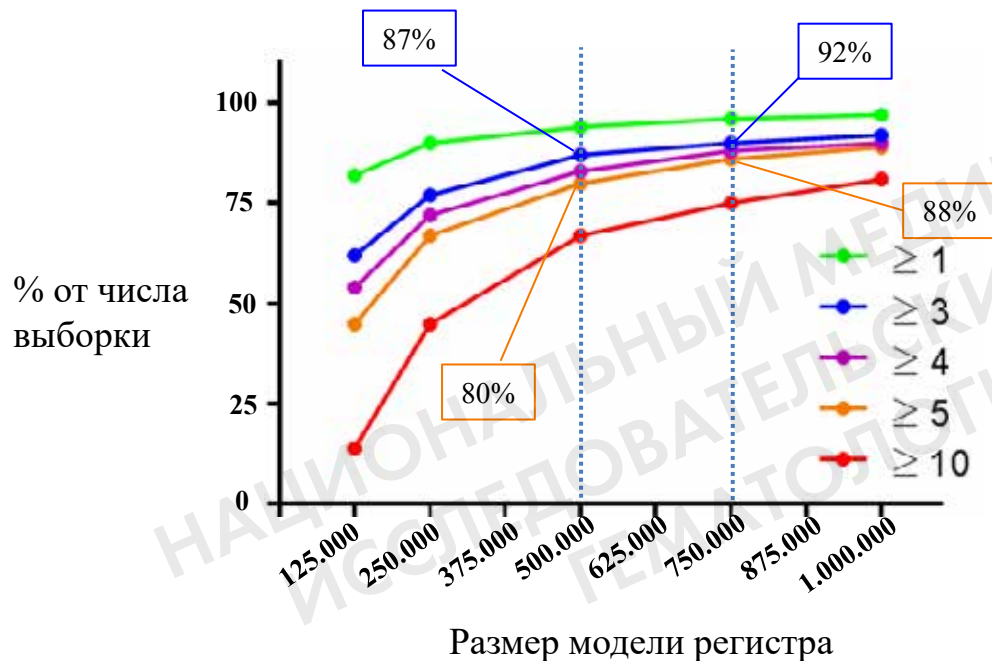
Найти 5 или более доноров удалось:  
в МР-125000 для 56,3% пациентов,  
в МР-500000 для 78,3% пациентов,  
в МР-1000000 для 85,7% пациентов.

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



# Подбор доноров в модельном регистре

Вероятность найти донора с полным или частичным совпадением (9 из 10)  
для 13 968 уникальных гаплотипов из выборки пациентов и доноров НМИЦ гематологии  
в модельных регистрах



При численности МР  
в 1 000 000 доноров  
вероятность подобрать  
3-5 доноров  
для 13 968  
индивидуумов  
составляет 90%



## Подбор доноров в модельном регистре



- Для пациентов из Российской Федерации вероятность найти донора в МР, основанном на гаплотипах доноров из Российской Федерации выше, чем при использовании гаплотипов доноров из других стран.



- Для пациентов из СКФО поиск доноров при используемом распределении встречаемости гаплотипов крайне затруднен.



- Найти 3-5 доноров для 530 пациентов в МР 500 000 удалось бы в 78-83% случаев, а в МР 1 000 000 – в 85-89% случаев.



- Увеличение регистра доноров костного мозга с 500 000 до 1 000 000 увеличивает вероятность подбора 3-5 полностью или частично совместимых доноров на 7 – 10%.





МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



Благодарю за внимание!

