

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ РЕГИСТРА ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ДОНОРОВ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Логинова М. А.^{*}, Малышева Н. А., Минаева Н. В., Парамонов И. В.

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», 610027, Киров, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Одной из проблем обеспечения российских трансплантационных центров неродственными гемопоэтическими стволовыми клетками (ГСК) является отсутствие схемы взаимодействия «регистр — центр заготовки ГСК — трансплантационный центр». Для обеспечения эффективной работы на этапе активации донора регистром необходимо отрегулированное сотрудничество с центром заготовки ГСК с распределением обязанностей и ответственности сторон.

Цель: оценить эффективность деятельности Кировского регистра потенциальных доноров ГСК.

Материалы и методы. В работу включены результаты работы Кировского регистра за 2009–2019 гг. с донорами ГСК. На 25.11.2019 число доноров составило 46 922, из них 43 % мужчин, 57 % женщин; 49 % — кадровые доноры, 51 % — добровольцы с донорских акций, с 2013 г. регистр имеет собственный центр заготовки клеточного материала. Эффективность регистра оценивали по показателям: число донаций, время активации доноров, количество отказов на этапах предварительной активации и донации клеточного материала.

Результаты. По состоянию на 25.11.2019, выполнено более 1000 предварительных активаций потенциальных доноров ГСК, из которых 175 завершились заготовкой ГСК. Использование созданной и отработанной модели активации с участием регистра и центра заготовки на сегодняшний день обеспечивает следующие сроки выполнения активации: срок отправки образца на подтверждающее HLA-типирование не превышает 14 дней; общее время удовлетворения запроса трансплантационного центра на клеточный материал не превышает 2 мес. Проведен подробный анализ причин отказов на этапах предварительной активации и после получения запроса на заготовку клеточного материала.

Заключение. За период с 2009 г. по 2019 г. сложилась модель эффективной работы с донорами ГСК на всех этапах цепочки «регистр — центр заготовки ГСК — трансплантационный центр». Эффективность работы подтверждена востребованностью донорских ресурсов, соблюдением сроков активации и относительно невысоким процентом отказов от донации.

Ключевые слова: гемопоэтические стволовые клетки, донор, активация, регистр, отказ от донации

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Логинова М.А., Малышева Н.А., Минаева Н.В., Парамонов И.В. Оценка эффективности деятельности регистра потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток. Гематология и трансфузиология. 2020; 65(3): 291–298. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-3-291-298>

EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF THE ACTIVITY OF THE REGISTER OF POTENTIAL DONORS OF HEMATOPOIETIC STEM CELLS

Loginova M. A., Malysheva N. A., Minaeva N. V., Paramonov I. V.

Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, 610027, Kirov, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. One of the problems in providing Russian transplant clinics with unrelated hematopoietic stem cells (HSCs) is the lack of an interaction scheme “Registry — HSC collection center — Transplant center”. In order to ensure effective operation at the donor activation stage, registries need regulated and stable cooperation with the Collection center with a clear distribution of duties and responsibilities for both parties.

Aim: to evaluate the effectiveness of the Kirov Registry.

Materials and methods. Since 2009, the Kirov Registry has been systematically working with HSC donors (as of 25/11/2019, the total number of donors was 46,922, of which 43 % male, 57 % female; 49 % regular blood donors, 51 % volunteers from donor actions) since 2013. The Registry has its own Collection Center. The effectiveness of the Registry was evaluated by indicators: the number of donations, donor activation time, the number of refusals at the stages of preliminary activation and donation of cellular material.

Results. As of 25/11/2019, more than 1,000 preliminary activations of potential HSC donors were performed, of which 175 were completed by collection of HSCs. The use of the created and validated activation model with the employment of the Registry and the Collection Center currently provides the following activation times: the period for sending a sample for confirming HLA typing does not exceed 14 days; the total time to satisfy the transplant center request for cellular material does not exceed 2 months. A detailed analysis of the causes of refusals at the stages of preliminary activation and after receiving a request for the collection of cell material was carried out.

Conclusion. Between 2009 and 2019 the Kirov registry has developed a model of effective work with the donors of the HSCs at all stages of the chain “Registry — HSC collection center — Transplant center”. The effectiveness of the work is confirmed by the demand for donors, observance of the donor activation time, and a relatively low percentage of refusals from donations.

Keywords: hematopoietic stem cells, donor, activation, register, refusal of donation

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Loginova M.A., Malysheva N.A., Minaeva N.V., Paramonov I.V. Evaluation of the efficiency of the activity of the register of potential donors of hematopoietic stem cells. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2020; 65(3): 291–298 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-3-291-298>

Введение

В настоящее время в объединенной базе данных российских доноров BMDS (Bone Marrow Donor Search) зарегистрировано 94 011 человек, входящих в состав 15 локальных регистров, расположенных в 11 субъектах Российской Федерации [1]. За четыре года существования BMDS безвозмездные доноры обеспечили более 387 трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) российским больным [1].

В последние годы наметился прогресс в использовании BMDS отечественными трансплантационными центрами для поиска совместимого донора ГСК, однако многие российские больные по-прежнему зависят от донорского материала, получаемого из-за рубежа, либо для них невозможно подобрать совместимого неродственного донора [1–3].

Установлено, что распределение HLA-аллелей и гаплотипов отличается у различных этносов [4]. Это обуславливает необходимость рекрутирования новых потенциальных доноров ГСК во всех субъектах РФ в целях увеличения генетического разнообразия донорских ресурсов, доступных для поиска неродственных доноров.

Проблемой обеспечения российских трансплантационных центров неродственными ГСК является отсутствие отработанной схемы взаимодействия «регистр — центр заготовки ГСК — трансплантационный центр». Для обеспечения эффективной работы на этапе активации донора регистрам необходимо отрегулированное, стабильное сотрудничество с центром заготовки ГСК с четким распределением обязанностей и ответственности сторон.

Проведен анализ деятельности самого большого локального российского регистра потенциальных доноров ГСК — регистра, функционирующего на базе ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови

Федерального медико-биологического агентства» (далее КНИИГиПК).

Цель работы — оценить эффективность деятельности Кировского регистра потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток.

Материалы и методы

В КНИИГиПК ведется систематическая работа по рекрутированию и HLA-типированию потенциальных доноров ГСК с 2009 г. Прием и обработка заявок от трансплантационных центров на поиск доноров, активация доноров и работы по заготовке и транспортировке ГСК выполняются с 2012 г. [5]. Характеристика донорских ресурсов регистра КНИИГиПК представлена на рисунках 1 и 2.

Углубленное обследование потенциальных доноров и заготовка ГСК осуществляются в центре заготовки ГСК, действующем в КНИИГиПК на функциональной основе. Процесс активации донора можно условно разделить на два основных этапа (рис. 3): предварительная активация, в ходе которой регистр обрабатывает запрос на получение образца биоматериала донора для проведения подтверждающего типирования, и собственно активация, которая завершается заготовкой клеточного материала.

Предварительная активация выполняется сотрудниками регистра, все остальные стадии относятся к сфере ответственности центра заготовки. Общую координацию работы осуществляет сотрудник регистра.

Результаты

Ключевым показателем результативности работы регистра является количество выполненных донаций. По состоянию на 25.11.2019, доноры регистра осуществили 175 донаций ГСК (73 — от кадровых доноров крови и ее компонентов, 102 — от добровольцев, при-

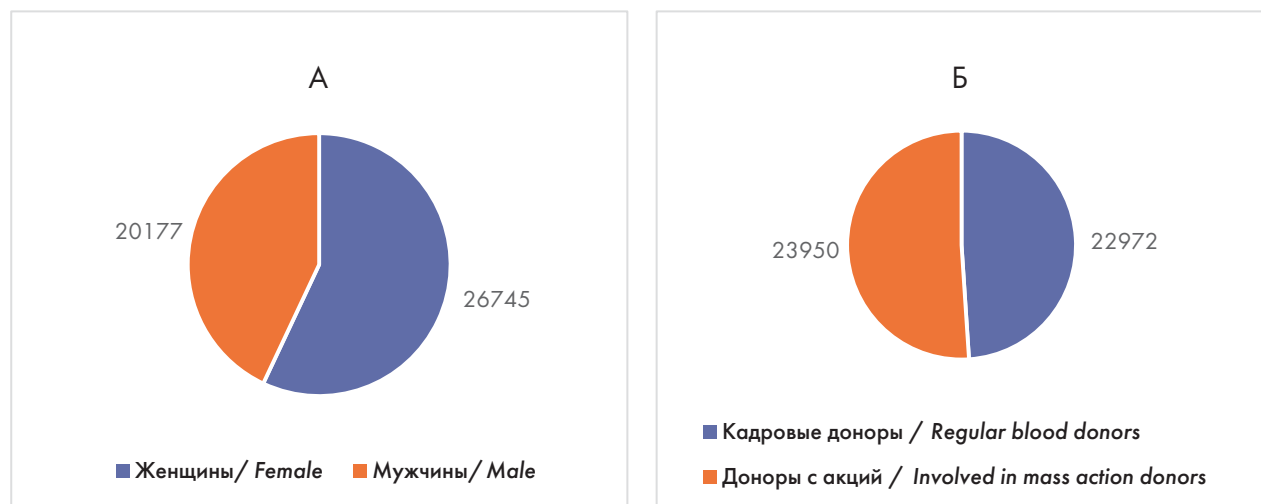


Рисунок 1. Характеристика донорских ресурсов регистра КНИИГиПК: А — по полу; Б — по способу привлечения
Figure 1. Description of the donor resources of the register KSIH&BT: A — by gender; B — by the method of recruitment

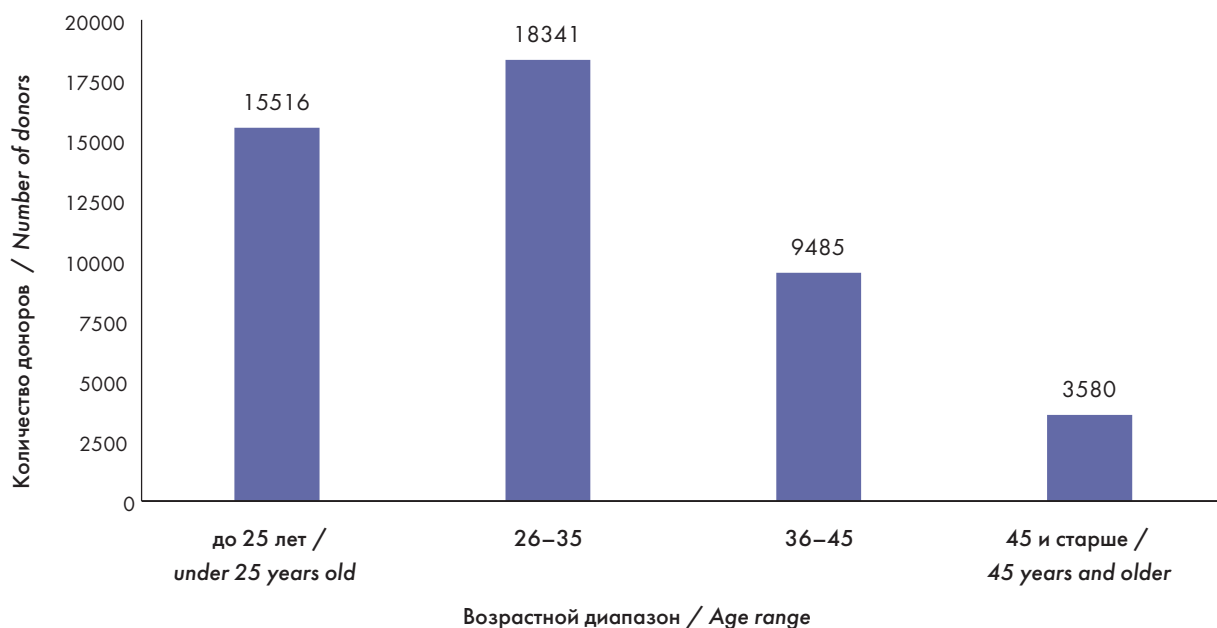


Рисунок 2. Характеристика донорских ресурсов регистра КНИИГиПК по возрасту
Figure 2. Characterization of the donor resources of the register KSRIH&BT by age

влеченных в ходе массовых акций). Динамика заготовки ГСК в 2013–2019 гг. представлена на рисунке 4.

Ежегодно количество состоявшихся заготовок трансплантата от доноров из регистра увеличивается (рис. 4). Резкое увеличение количества заготовок клеточного материала в 2015 г. обусловлено не только вступлением регистра в российский поисковый ресурс BMDS, благодаря чему генотипы доноров КНИИГиПК стали доступны для поиска совместимого донора всем трансплантационным центрам, зарегистрированным в системе, но и формированием четкой модели активации, включающей в себя все этапы, приведенные на рисунке 3.

В центре заготовки ГСК КНИИГиПК было выполнено 168 (96%) донаций, остальные 7 (4%) — осуществлены в кооперации с центрами заготовки ГСК других учреждений.

Использование разработанной в КНИИГиПК модели активации донора обеспечивает сроки выполнения активации, соответствующие общеевропейской практике: срок отправки образца на подтверждающее HLA-типирование составляет 3–5 дней для образцов от доноров, проживающих на территории Кировской области, и не превышают 14 дней, если донор проживает в другом регионе РФ; общее время удовлетворения запроса трансплантационного центра на заготовку клеточного материала не превышает 2 мес.

Количество успешно проведенных предварительных активаций характеризует эффективность выбора целевой аудитории для рекрутирования в потенциальные доноры ГСК. За период с января 2010 г. по ноябрь 2019 г. регистром КНИИГиПК получено 1477 запросов на отправку образцов биоматериала для проведения подтверждающего HLA-типирования. 26 запросов (1,76%)

отозвано трансплантационными центрами до момента начала предварительной активации; 1012 запросов (68,50%) завершены отправкой образцов биоматериала; 439 (29,74%) — не реализованы. Распределение нереализованных предварительных активаций по причинам и категориям доноров представлено на рисунке 5.

Анализ данных (рис. 5) показал, что максимальное количество нереализованных предварительных активаций связано с невозможностью установления контакта с потенциальным донором (48,0%) и с отводами от донорства по медицинским показаниям (16,4%). Количество нереализованных предварительных активаций по всем причинам оказалось существенно выше в категории добровольцев, привлеченных на донорских акциях, чем у доноров ГСК, рекрутированных из числа кадровых доноров крови и ее компонентов. Полученные данные свидетельствуют о преимуществе кадровых доноров крови и ее компонентов при рекрутировании в регистр. Для этой группы доноров характерны высокая вероятность нахождения добровольца в случае активации, возможность своевременного выявления противопоказаний к донорству за счет регулярных обследований на гемотрансмиссивные инфекции, высокая психологическая готовность к процедуре цитафереза. Большая часть отводов от донорства по медицинским показаниям в категории кадровых доноров крови и ее компонентов носит временный характер (беременность или ее планирование, период лактации, аппендэктомия, перелом конечностей), постоянные же запреты выявлены у доноров, утративших на момент запроса статус кадровых.

Еще одним показателем эффективности работы регистра является количество отказов от донации. Всего с апреля 2013 г. по ноябрь 2019 г. регистром КНИИГиПК

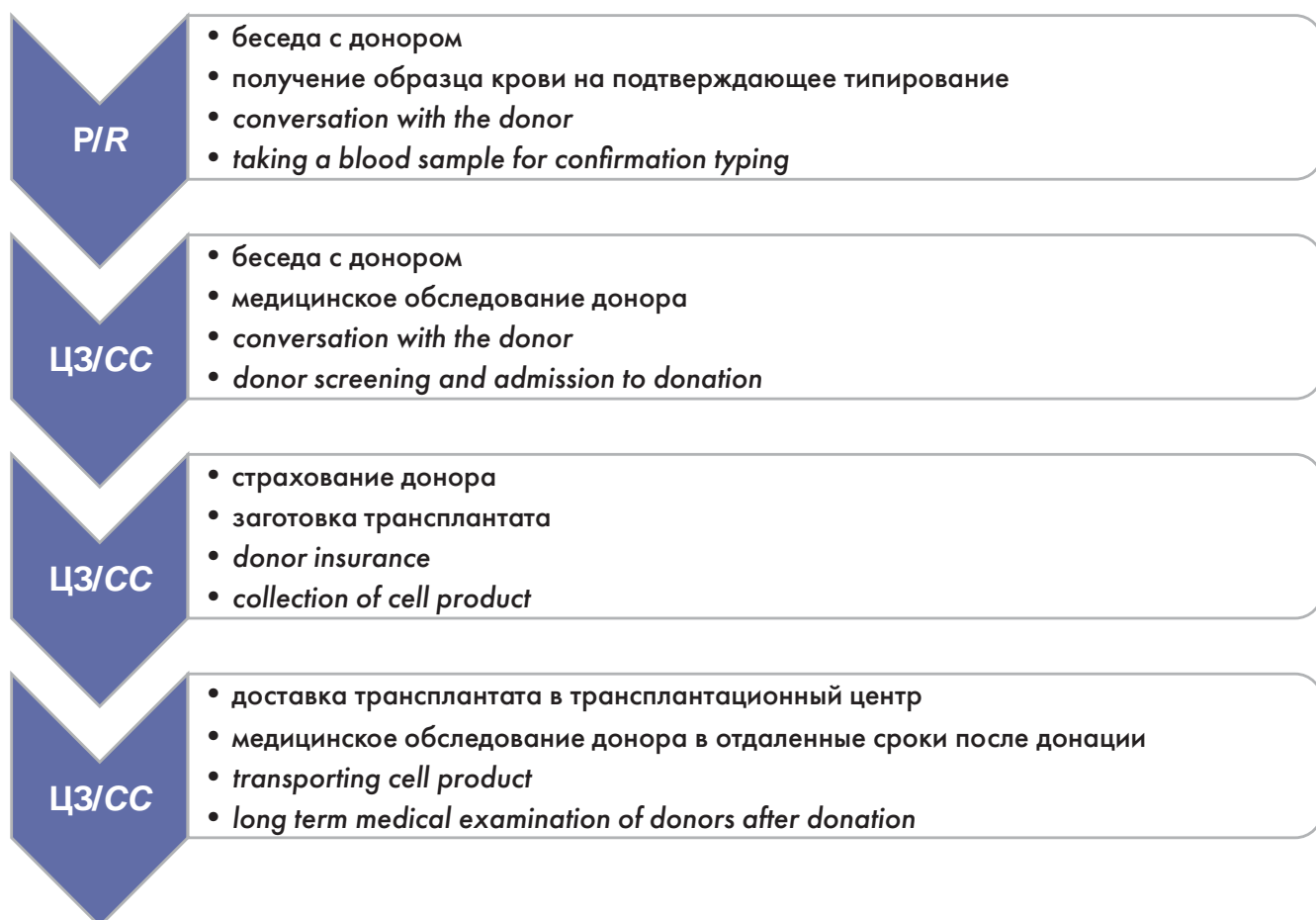


Рисунок 3. Схема активации потенциального донора ГСК (P — регистр, ЦЗ — центр заготовки)

Figure 3. Activation scheme of a potential HSC donor (R — register, CC — collection center)

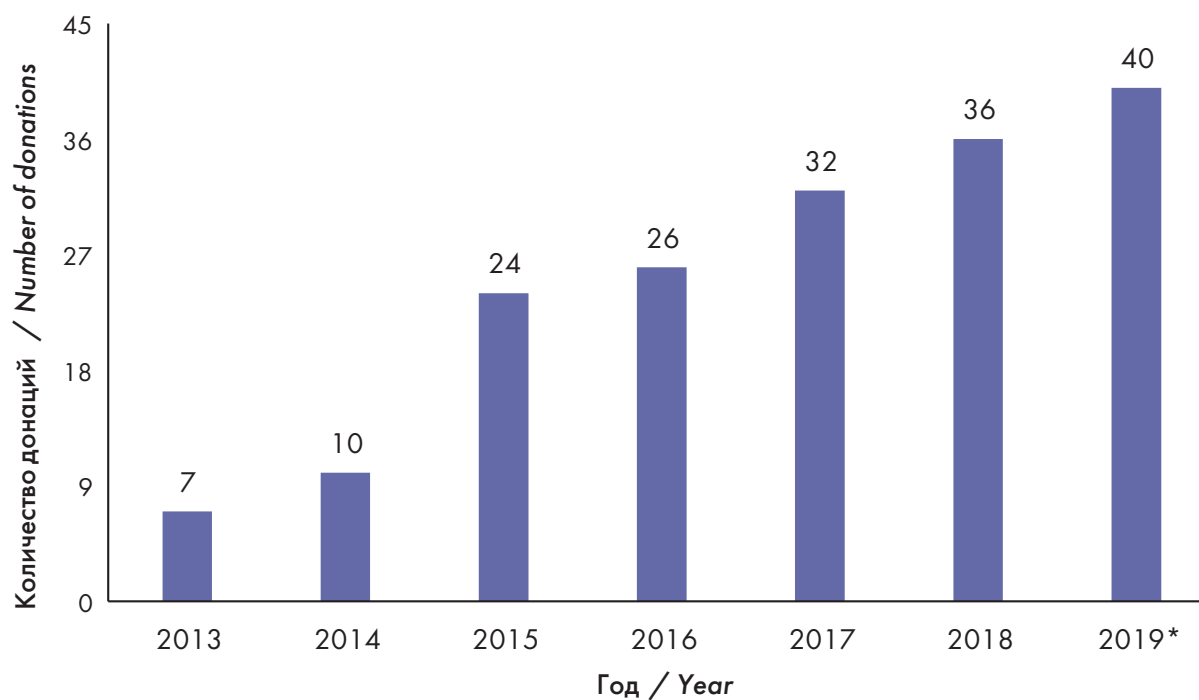


Рисунок 4. Динамика заготовки клеточного материала (* — данные на 25.11.2019)

Figure 4. The dynamics of the donation of cell material (* — data as of 25/11/2019)

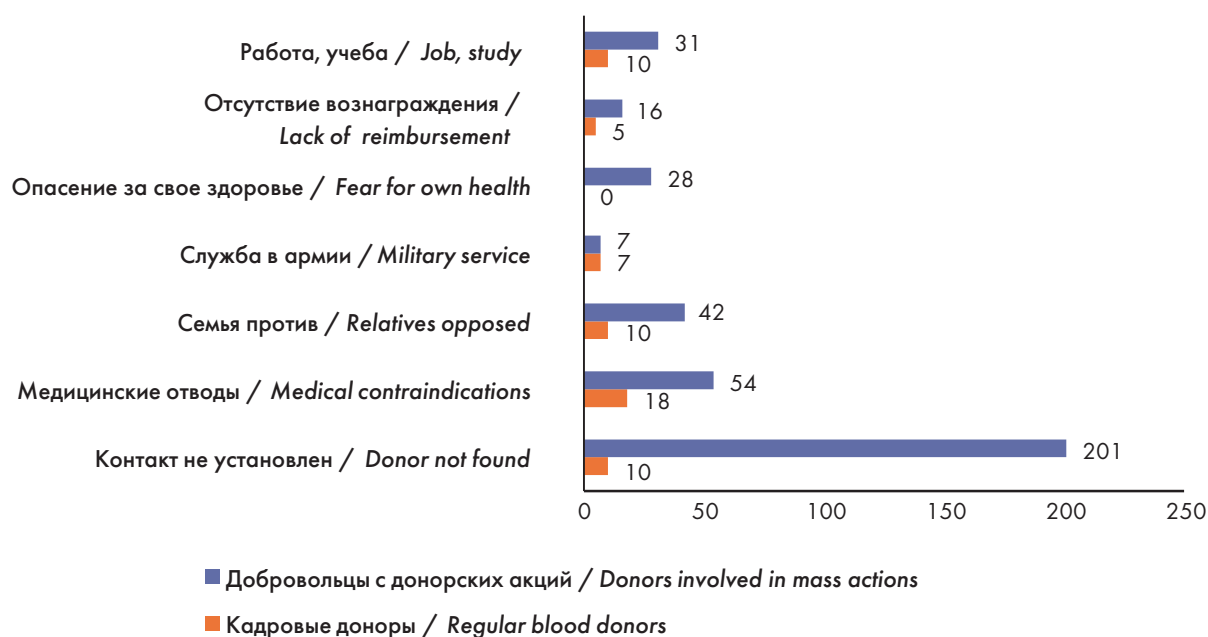


Рисунок 5. Распределение нереализованных запросов на получение образца биоматериала для проведения подтверждающего типирования
Figure 5. Distribution of unrealized requests for a blood sample for confirmatory typing

получено 230 запросов на заготовку клеточного материала, из них 6 запросов на заготовку клеточного материала не реализованы по причинам, не связанным с донором (трансплантационные центры отказались от выполнения трансплантации). Остальные 224 запроса обработаны со следующими результатами: в 175 (78%) случаях клеточный материал заготовлен; в 49 (22%) — заготовка ГСК не состоялась. Распределение нереализованных запросов по причинам и категориям доноров представлено в таблице.

Анализ нереализованных запросов на заготовку ГСК показал, что причина 55,0% невыполненных заготовок — отказ донора по различным личным мотивам (отрицательное отношение членов семьи к донорству ГСК, планирование беременности в ближайшее время, отказ без объяснения причин, опасение за свое здоровье, страх смерти во время афереза или эксфузии, отказ от повторной донации ГСК для того же больного при рецидиве у него заболевания, отсутствие вознаграждения, конфликт с работодателем — угроза потери работы). Причинами 38,8% случаев нереализованных запросов на заготовку ГСК стали медицинские отводы, при этом количество отводов по медицинским показаниям в группе кадровых доноров крови и ее компонентов в два раза ниже этого показателя для добровольцев, привлеченных на донорских акциях. Более того, все медицинские отводы кадровых доноров носят временный характер.

В случаях наличия нескольких совместимых доноров, дополнительными критериями в пользу выбора трансплантационными центрами конкретного донора являются возраст и пол. Около 30% доноров сдали ГСК в возрасте до 25 лет, 50% — в возрасте от 26 до 35 лет,

20% — в возрасте старше 36 лет. Несмотря на то, что примерно 57% потенциальных доноров ГСК в регистре КНИИГиПК это женщины, доля реальных доноров-женщин составила только 33% (58 донаций). Сложившаяся тенденция отражает общепринятую в трансплантологии практику: при выборе совместимого неродственного донора отдавать предпочтение донорам-мужчинам.

Обсуждение

За прошедший период в КНИИГиПК сложилась модель эффективной работы с донором ГСК на всех этапах: рекрутинг, поиск донора, отправка образца на контрольное высокоразрешающее типирование, медицинское обследование донора, заготовка и отправка биоматериала донора в трансплантационный центр. Эффективность работы подтверждена востребованностью донорских ресурсов, соблюдением сроков активации и относительно невысоким процентом отказов от донации (количество отказов в зарубежных регистрах составляет 30–40%, а в некоторых достигает 50% [6]).

Дальнейшее совершенствование работы регистра должно быть направлено на выработку эффективных способов обратной связи, позволяющей оперативно контактировать с потенциальным донором даже через несколько лет после его вступления в регистр, что особенно актуально для когорты доноров, вступивших в регистр в ходе массовых акций. Ввиду изменения контактной информации, смены места жительства решение вопроса о доступности указанных доноров ГСК иногда затягивается на недели либо доноров не удается найти. Одним из путей решения указанной

Таблица. Распределение нереализованных запросов на заготовку ГСК
Table. Distribution of unrealized requests for collection of HSC

Причины нереализованных запросов на заготовку ГСК <i>The reasons for unrealized requests for collection of HSC</i>	Количество нереализованных запросов (* — данные на 25.11.2019) <i>The number of unrealized requests (* — data of 25/11/2019)</i>	Категории доноров <i>Types of donor</i>	
		кадровые доноры (мужчины/женщины) <i>regular donors (male/female)</i>	добровольцы с донорских акций (мужчины/женщины) <i>volunteers from donor campaigns (male/female)</i>
Медицинские отводы <i>Medical contraindications</i>	19	6 (2/4)	13 (4/9)
Семья против <i>Relatives opposed</i>	9	4 (3/1)	5 (2/3)
Служба в армии <i>Military service</i>	3	2 (2/0)	1 (1/0)
Опасения за свое здоровье <i>Fears for own health</i>	5	1 (1/0)	4 (0/4)
Отказ от повторной донации <i>Refusal to re-donate</i>	2	2 (2/0)	—
Отсутствие вознаграждения <i>Lack of reimbursement</i>	5	4 (4/0)	1 (1/0)
Работа/учеба <i>Job/study</i>	6	2 (2/0)	4 (3/1)
Итого <i>Total</i>	49	21 (16/5)	28 (11/17)

проблемы может стать изменение стратегии рекрутирования новых доноров — их рекрутинг исключительно из числа кадровых доноров крови и ее компонентов.

Важным аспектом деятельности по повышению эффективности регистра должно стать детальное исследование проблемы «отказов от донорства» на всех этапах работы с донорами. Значительный интерес представляет изучение социально-психологического портрета реального неродственного донора ГСК, опре-

деление его мотивационных, поведенческих и когнитивных характеристик, которые могли бы быть использованы для привлечения в регистр новых доноров. Иными словами, необходимо определить характеристики целевой аудитории, среди которой наиболее целесообразно проводить агитационные мероприятия по привлечению доноров ГСК, с незначительной вероятностью последующих отказов от реальных донаций в будущем.

Литература

1. Макаренко О.А., Алянский А.Л., Иванова Н.Е. и др. Эффективность поиска неродственного донора гемопоэтических стволовых клеток с помощью российской поисковой системы Bone Marrow Donor Search: опыт НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой. Клиническая онкогематология. 2017; (10): 39–44. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-39-44.
2. Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С., Алянский А.Л. и др. Выбор донора при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2016; (3): 30–6. DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-3-30-36.
3. Логинова М.А., Кутявина С.С., Смирнова Д.Н. и др. Оценка результатов подбора совместимых доноров в Российской Федерации для пациентов, нуждающихся в трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Трансфузиология. 2018; 19(3): 39–45.
4. Allele frequencies. <http://www.allele-frequencies.net> (Accessed 22 Apr 2018).
5. Логинова М.А., Парамонов И.В. Опыт работы регистра потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2014; 13(1): 9–12.
6. Beom S.H., Kim E.J., Kim M., Kim T.G. Unrelated hematopoietic stem cell registry and the role of the Hematopoietic Stem Cell Bank. Blood Research. 2016; 51(2): 10–112.

References

1. Makarenko O.A., Alyansky A.L., Ivanova N.E. et al. The effectiveness of the search for an unrelated donor of hematopoietic stem cells using the Russian search software Bone Marrow Donor Search: the experience of the Scientific Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantology R.M. Gorbacheva. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2017; (10): 39–44. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-39-44 (In Russian).
2. Afanasyev B.V., Zubarovskaya L.S., Alyansky A.L. et al. Choice of a donor for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Rossijskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii*. 2016; (3): 30–6. DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-3-30-36 (In Russian).
3. Loginova M.A., Kutjavina S.S., Smirnova D.N. et al. Evaluation of the results of selection of compatible donors in the Russian Federation for patients in need of hematopoietic stem cell transplantation. *Transfuziologiya*. 2018; 19(3): 39–45 (In Russian).
4. Allele frequencies. <http://www.allele-frequencies.net> (Accessed 22 Apr 2018).
5. Loginova M.A., Paramonov I.V. Experience gained in the activity of the Potential Hematopoietic Stem Cells Donor Registry. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2014; 13(1): 9–12 (In Russian).
6. Beom S.H., Kim E.J., Kim M., Kim T.G. Unrelated hematopoietic stem cell registry and the role of the Hematopoietic Stem Cell Bank. *Blood Research*. 2016; 51(2): 10–112.

Информация об авторах

Логинава Мария Александровна, кандидат биологических наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией прикладной иммуногенетики ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»,
e-mail: loginova@niigpk.ru;
610027, г. Киров, ул. Красноармейская, 72
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7088-3986>

Малышева Наталья Алексеевна, начальник отдела развития донорства ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»,
e-mail: 79091401277@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7419-7454>

Минаева Наталья Викторовна, кандидат медицинских наук, заместитель директора по лечебной работе ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»,
e-mail: minaeva@niigpk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8479-3217>

Парамонов Игорь Владимирович, доктор медицинских наук, директор ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»,
e-mail: paramonov@niigpk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7205-912X>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 12.12.2019

Принята к печати: 23.12.2019

Information about the authors

Maria A. Loginova, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Research Laboratory of Applied Immunogenetics of the Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical and Biological Agency of Russia,
e-mail: loginova@niigpk.ru;
610027, Kirov, Krasnoarmeyskaya str., 72
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7088-3986>

Natalia A. Malysheva, Head of the Department of the Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical and Biological Agency of Russia,
e-mail: 79091401277@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7419-7454>

Natalia V. Minaeva, Cand. Sci. (Med.), Deputy Director for Clinical Work of the Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical and Biological Agency of Russia,
e-mail: minaeva@niigpk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8479-3217>

Igor V. Paramonov, Dr. Sci. (Med.), Director of the Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical and Biological Agency of Russia,
e-mail: paramonov@niigpk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7205-912X>

*** Corresponding author**

Received 12 Dec 2019

Accepted 23 Dec 2019