

НАРЕДБА № 43 ОТ 26 АВГУСТ 2010 Г. ЗА УТВЪРЖДАВАНЕ НА МЕДИЦИНСКИ СТАНДАРТ "ИМУНОЛОГИЧНА ПОДГОТОВКА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ НА ОРГАНИ, ТЪКАНИ И КЛЕТКИ"

Издадена от Министерството на здравеопазването

Обн. ДВ. бр.68 от 31 Август 2010г.

Член единствен. (1) С тази наредба се утвърждава медицинският стандарт "Имунологична подготовка при трансплантация на органи, тъкани и клетки" съгласно приложението.

(2) Дейността по имунологична подготовка при трансплантация на органи, тъкани и клетки се осъществява при спазване на стандарта по ал. 1 и се изпълнява от всички лечебни заведения, в които се осъществява дейност по имунологична подготовка при трансплантация на органи, тъкани и клетки.

Заклучителни разпоредби

§ 1. Наредбата се издава на основание чл. 6, ал. 1 от Закона за лечебните заведения.

§ 2. Отменя се Наредба № 10 от 2003 г. за утвърждаване на медицински стандарт "Имунологична подготовка при трансплантация на органи, тъкани и клетки" (ДВ, бр. 59 от 2003 г.).

Приложение към член единствен, ал. 1

МЕДИЦИНСКИ СТАНДАРТ ЗА ИМУНОЛОГИЧНА ПОДГОТОВКА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ НА ОРГАНИ, ТЪКАНИ И КЛЕТКИ

I. Общи положения

Медицинският стандарт цели осигуряване на единни изисквания за постигане на високо качество на имунологичната диагностика при трансплантация на органи, тъкани и клетки, отговарящо на съвременното развитие на науката.

Стандартът не се прилага за дейности по вземане, съхранение и предоставяне на стволови клетки от пъпна връв за трансплантация, които се осъществяват при спазване на стандарта по чл. 4, ал. 1 от Закона за трансплантация на органи, тъкани и клетки.

II. Изисквания към лечебните заведения, които извършват дейност по имунологична подготовка при трансплантация на органи, тъкани и клетки

II.1. Дейността по имунологична подготовка при трансплантация на органи, тъкани и клетки се осъществява в структури на лечебни заведения за болнична помощ от трето ниво на компетентност съгласно стандарта по клинична имунология.

II.2. Структурите по т. II.1 имат акредитация от оторизирана международна организация по тъканна съвместимост и/или имуногенетика за съответните видове трансплантация и за следните техники: органна трансплантация - типизиране на реципиенти и донори, скрининг и определяне на алоантителната специфичност, кросмач реакция; трансплантация на хемопоеични стволови клетки - типизиране на реципиенти, родствени и неродствени донори, донори за регистър, кръв от пъпна връв, кросмач реакция.

II.3. Структурите по т. II.1 участват с научни разработки на работещи в тях медицински специалисти в развитието на трансплантологията, както и в подготовката и усъвършенстването на медицински и немедицински персонал за тези дейности.

II.4. Имунологичната диагностика на съответния донор реципиент се извършва в една и съща структура.

III. Имунологична подготовка при трансплантация на органи

III.1. Реципиенти

III.1.1. Имунологичното изследване на даден пациент преди трансплантация трябва да започне със старателна анамнеза за възможни сенсibiliзации (напр. хемотрансфузия, бременност).

III.1.2. Имунологичната подготовка на пациент, нуждаещ се от орган за трансплантация, обхваща изследване на HLA системата и доказване на алоантитела.

III.1.3. HLA типизиране

III.1.3.1. Препоръчително е потенциалният реципиент да бъде HLA типизиран двукратно, използвайки 2 различни кръвни проби.

III.1.3.2. HLA типизиране за локусите HLA-A и -B (клас I) трябва да се извърши чрез серологичен лимфоцитотоксичен и/или чрез молекулярно-биологичен метод. При необходимост се изследва HLA-C локусът чрез молекулярно-биологичен метод.

III.1.3.3. HLA типизиране за HLA-DRB1 и HLA-DQB1 локусите (клас II) трябва да се извършва чрез молекулярно-биологични методи.

III.1.3.4. Ако резултатите от изследването на HLA-A или -B или -DRB1 локусите покажат само един алел от локус, трябва да се извърши потвърдително типизиране чрез молекулярно-биологичен метод. Хомозиготност се доказва само чрез изследване на фамилията посредством молекулярно-биологични методи.

III.1.3.5. Записването на резултата от HLA типизирането задължително се съобразява с актуалната номенклатура на Световната здравна организация (СЗО) за факторите на HLA системата.

III.1.4. Доказване на алоантитела

III.1.4.1. При пациенти, нуждаещи се от трансплантация, преди включването им в регистрите на Изпълнителната агенция по трансплантация се изследва наличието на HLA антитела. За трансплантация на бъбреци и панкреас изследванията се повтарят периодично (най-малко 2 пъти в годината).

III.1.4.2. След сенсibiliзиращи събития (напр. хемотрансфузия, бременност) и след необратимо отхвърляне на органа периодично се изследва наличието на HLA антителата.

III.2. Трупен донор

III.2.1. Имунологичното изследване на трупен донор обхваща HLA типизиране и проверка на кръвна група ABO.

III.2.2. HLA типизиране

III.2.2.1. аналогично на т. III.1.3.1

III.2.2.2. аналогично на т. III.1.3.2

III.2.2.3. аналогично на т. III.1.3.4.

III.3. Жив донор

III.3.1. Входящите критерии за жив донор са съвместимост по ABO с проспективния реципиент на органи и съобразяване на данните от инфекциозния статус.

III.3.2. HLA типизиране

III.3.2.1. аналогично на т. III.1.3.1

III.3.2.2. аналогично на т. III.1.3.2

III.3.2.3. аналогично на т. III.1.3.4

III.4. Проба за кръстосана реактивност (кросмач реакция). Проверката на съвместимостта при избора на жив донор или на реципиенти за трупен донор се извършва чрез серологична кръстосана проба между реципиента/ите и проспективния жив/трупен донор посредством флоуцитометричен метод или друг високочувствителен тест. Пробата за кръстосана реактивност трябва да се извърши с пресен серум. При доказани HLA антитела у реципиента пробата се извършва и с исторически серум/и.

III.5. Избор на двойка донор/реципиент при трансплантация на органи от медицинска гледна точка.

III.5.1. Преди всичко се проверяват съвместимостта на кръвната група, съвместимостта на инфекциозните маркери, кросмач реакцията и степента на тъканна съвместимост в тясна и точна зависимост с трансплантацията.

III.5.2. Имунологична диагностика при трансплантация от трупни донори.

III.5.2.1. Имунологичната диагностика обхваща проверка на кръвната група на донора, HLA типизиране и проба за кръстосана реактивност.

III.5.2.2. Имунологичната преценка за избора на двойката донор/реципиент се базира на степента на тъканната съвместимост, резултата от кросмач реакцията и имунологичната информация за реципиента (предишна сенсибилизация и HLA несъвместимост при предишни трансплантации).

III.5.3. Имунологична диагностика при трансплантация от живи донори.

III.5.3.1. Преди всичко се проверява изчерпателността на необходимата информация за имунологична съвместимост на избраната двойка жив донор/реципиент на орган съобразно т. III.4 и да се допълни при необходимост с нова информация и изследвания.

III.5.3.2. Потвърждаване на имунологичната съвместимост на избраната двойка жив донор/реципиент непосредствено преди трансплантацията чрез повторение на кросмач реакцията съобразно т. III. 4. Серум трябва да се получи от прясно взета кръвна проба.

IV. Имунологична подготовка при алогенна трансплантация на костен мозък и периферни хемопоетични стволови клетки и стволови клетки от пълна връв

IV.1. Търсене на донор

Имунологичното търсене на донор трябва се изиска от лекуващия пациента лекар-специалист. Имуногенетичното търсене на донор се извършва от специалисти с опит в областта на търсене на родствени и неродствени донори. HLA типизирането се извършва в лечебно заведение, което отговаря на изискванията на този стандарт.

IV.2. Стратегия на търсене

IV.2.1. Дефиниция

Търсене на донор във фамилия (ТДФ) е търсенето при братя, сестри и родители.

Разширено търсене на донор във фамилия (РТДФ) е търсенето при останалите кръвни родственици на пациента.

Търсене на донор по регистър (ТДР) е търсенето сред неродственото население, т.е. при национални (Български регистър на донори на костен мозък) и интернационални регистрирани донори (Bone marrow donors worldwide - BMDW).

IV.2.2. Видове търсене

IV.2.2.1. Търсене на донор във фамилия

Търсенето на донор задължително започва с ТДФ. Наред с братята и сестрите да се изследват и родителите на пациента, за да може да се определят недвусмислено майчиният и бащиният HLA-A, -B, -DRB1, хаплотип на пациента чрез сегрегационен анализ.

В случай, че ТДФ е безрезултатно, във фиша с резултатите се информира лекуващият лекар за възможността и шанса за успех на РТДФ.

Ако в семейството се установи само един частично HLA съвместим донор, лицето,

изискало търсенето, изяснява съвместно с трансплантационното звено дали този донор е подходящ за пациента или търсенето трябва да продължи под формата на РТДФ и/или ТДР.

IV.2.2.2. Разширено фамилно търсене и търсене на донор по регистър.

За пациенти от европейската популация ТДР има значително по-висок шанс за успех (80 %), отколкото РТДФ (< 10 %). Поради това след неуспешно ТДФ търсенето на донор би трябвало да продължи само под формата на ТДР.

РТДФ и ТДР се предприемат паралелно, в случай че:

* трансплантацията на хемопоеични стволови клетки (ТХСК) е спешна по клинични показатели или

* шансът за успех на ТДР и РТДФ е почти еднакво ограничен (Таблица № 1а и Таблица № 1б) поради много ниската HLA фенотипна честота (редки алели или хаплотипи) на реципиента.

IV.2.2.3. Търсене на съвместима единица кръв от пъпна връв

За пациенти с редки алели и хаплотипи, при които вероятността за намиране на HLA съвместим донор е малка, както и при клинични показатели за спешна трансплантация, паралелно започва търсене и на съвместима единица/единици кръв от пъпна връв.

IV.3. Значение на HLA съвместимостта за избор на донор.

IV.3.1. Основни антигени на тъканната съвместимост.

Решаващо за клиничния успех на аlogenните трансплантации е дарителят и пациентът да са съвместими напълно или в голяма степен по основните антигени на тъканна съвместимост (HLA антигени).

IV.3.2. HLA идентичност

Под понятието HLA идентичност се разбира пълно съвпадение между донора и реципиента по аминокиселинни секвенции на антигените, кодирани от HLA -A, B, C, DRB1, DQB1 гените.

От една страна, HLA идентичност се приема, когато донор и реципиент са кръвни родственици и според сегрегационния анализ са наследили един и същ бащин и майчин HLA хаплотип, т. нар. генотипна HLA идентичност. В други случаи HLA идентичност се доказва посредством секвениране на всички гореспоменати гени, т. нар. фенотипна HLA идентичност.

IV.3.3. HLA съвместимост

За изхода на трансплантацията са предиктивни полиморфизмите на гените HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1. В случай, че повече донори са съвместими с пациента по отношение на следните локуси: HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1, типизирането на HLA-DPB1 локуса може да доведе до допълнителен избор на донор.

Като HLA съвместими се определят двойки от донор и реципиент, които при използване на предпочитания метод за изследване са съвместими по отношение на трансплантационно значимите HLA локуси (A, B, C, DRB1, DQB1).

IV.3.4. Частична HLA съвместимост

Ако за даден пациент няма HLA съвместим донор, може при определени клинични обстоятелства (спешна трансплантация, поради непосредствен риск от неблагоприятен изход на основното заболяване), да се приеме частично HLA съвместим донор, което означава донор, който при използването на препоръчания метод за тестване е различен по един или повече трансплантационно значим HLA алел (A, B, C, DRB1, DQB1) с пациента.

IV.3.5. Ако за пациент има на разположение повече от един донор с еднаква степен на съвместимост по отношение на HLA критериите за избор, се вземат под внимание следните допълнителни критерии за избор на окончателен донор:

* пол: ако е възможно за пациент мъж да се избегне женски донор,

* възраст: по-млади донори са за предпочитане пред по-възрастни,

* CMV статус: ако е възможно за CMV-негативен пациент да се избере CMV-негативен

донор,

* ABO кръвна група: предимство имат донор и реципиент с една и съща ABO кръвна група.

IV.4. HLA типизиране и търсене на донор

IV.4.1. ТДФ и РТДФ

IV.4.1.1. Първоначални изследвания:

Пациентите, техните братя, сестри и родители е задължително да бъдат тествани за HLA-A, -B, -DRB1 локусите.

IV.4.1.2. Потвърдително HLA типизиране:

След успешни ТДФ/РТДФ е задължително да се извърши HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 изследване с висока разграничителна способност на реципиента и неговия потенциален донор с нови кръвни проби, преди ТХСК.

IV.4.2. ТДР

IV.4.2.1. Първоначални изследвания

Доброволците, включени в регистъра на неродствени донори на костен мозък и/или периферни стволови клетки, трябва задължително да бъдат HLA типизирани за HLA-A, -B, -DRB1 локусите в структура на лечебно заведение, което отговаря на изискванията на този стандарт.

IV.4.2.2. Стволови клетки от кръв от пълна връв.

4.2.2.1. Единиците кръв от пълна връв трябва да бъдат изследвани първоначално по HLA-A, -B, -DRB1 локусите в структура на лечебно заведение, което отговаря на изискванията на този стандарт.

4.2.2.2. Потвърдителното типизиране се извършва с нова проба, взета от съчлененото с единицата сакче с молекулярно-биологичен метод с висока разграничителна способност по HLA-A, -B, -DRB1 локусите. При необходимост се изследват HLA-C и DQB1 локусите.

4.2.2.3. Приемливи са различия по 1 или 2 HLA-A, -B, -DRB1 антигена/алела

IV.4.3. HLA потвърждаващ тест на пациента

Преди започване на ТДР трябва да се проведе задължително молекулярно-биологично HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 тестване на пациента с висока разграничителна способност (на алелно ниво).

Преди трансплантация HLA типизирането се повтаря в структура на лечебно заведение, което отговаря на изискванията на този стандарт, с наново взета кръвна проба от пациента.

IV.4.4. HLA потвърждаващ тест на потенциален донор.

При наличие на HLA-A, -B, -DRB1 съвместим потенциален донор се извършва разгърнато HLA (A, -B, -C, -DRB1, -DQB1) типизиране на алелно ниво. Изискването на кръвна проба от частично HLA съвместим донор за допълнително разгърнато типизиране се преценява, когато няма подходящ HLA съвместим донор.

Потвърждаващото типизиране на потенциални донори се извършва с нова кръвна проба по молекулярно-биологични методи в структура на лечебно заведение, което отговаря на изискванията на този стандарт. Тестване на HLA-DPB1 локуса може да се извърши в случай, че са на разположение повече HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 съвместими донори.

IV.5. Изисквана разграничителна способност на HLA типизирането.

IV.5.1. Методи за HLA типизиране

IV.5.1.1. Конвенционална серология (микрוליmfоцитотоксичен тест)

Серологичният HLA тест е с по-ниска разграничителна способност. Могат да се различат основни антигенни групи, напр. B40, и подгрупи напр. B40 (60) и B40 (61).

IV.5.1.2. Молекулярно-биологично HLA типизиране/полимеразно-верижна реакция (PCR) с праймери, специфични за дадена секвенция (SSP); с олигонуклеотидни проби, специфични за дадена секвенция (SSOP); секвениране (SBT).

В зависимост от праймерите/сондите, PCR-SSP или PCR-SSOP могат да имат определено ниво на разграничаване, което:

* позволява определяне на серологичните групи и подгрупи, т. нар. ниско разграничително ниво,

* позволява определяне на индивидуалните алели, т. нар. типизиране с висока степен на разграничаване.

Най-прецизната високоразграничителна техника е ДНК секвенирането. Тя позволява да се идентифицират и да се характеризират нови HLA алели.

IV.5.1.3 .Съответствие между молекулярно-биологични резултати и серологичните им еквиваленти

Многобройни алели могат да се причислят към една и съща серологично определена основна група или подгрупа (Таблица № 2а и Таблица № 2б). За други алели засега не е известен серологичен еквивалент, тъй като или не е правено серологично тестване, или съответните референтни клетъчни линии показват реакция, която не позволява еднозначна интерпретация със засега произвежданите типизиращи серуми и моноклонални антители.

IV.5.2.HLA-A, -B типизиране

IV.5.2.1. Общи положения

В случай, че по основните HLA-A, -B алелни групи, определени с ниско разграничителни техники (Таблица № 3), не може да се направи преценка на HLA-A, -B съвместимостта, в рамките на ТДФ, РТДФ и ТДР, необходимо е да се извърши типизиране с техника с по-висока разграничителна способност.

При първоначално изследване на пациента и неговите кандидат-донори структурата, извършваща HLA типизирането, трябва да прецени в съответствие с данните от Таблица № 3 дали:

· HLA-A, -B да се определят серологично и проблемните случаи след това да се изяснят с молекулярно-биологичен тест,

· HLA-A, -B да се тестват молекулярно-биологично.

Преди започване на ТДР е необходимо HLA-A,-B типизиране на пациента с висока разграничителна способност (Таблица № 4). Потвърждаващото типизиране в рамките на РТДФ и ТДР, както и при ТДФ, когато не може еднозначно да се определи HLA идентичност въз основа на хромозомно унаследяване, се извършва чрез методи с висока разграничителна способност.

IV.5.2.2. Констативен протокол (Номенклатура)

Резултатите от HLA типизирането с ниска разграничителна способност се представят в констативния протокол чрез двоен код (Таблица № 3). Означението * (звездичка) след локуса показва молекулярно-биологични данни. HLA-B*15 и -B*40 групите трябва да се специфицират по-тясно по отношение на отделните антигенни подгрупи чрез прилагането на молекулярно-биологична техника.

Дефиниране на B*15 и B*40 подгрупи

Таблицы № 2а и № 2б показват, че за голям брой B*15 и B*40 алели досега не е познат серологичен еквивалент. От друга страна, никога не може да се изключи, че използваните за идентификация на подгрупите реагенти (праймери при PCR-SSP и олигонуклеотидни сонди при PCR-SSOP) определят алели, които нямат серологичен еквивалент. Възможността молекулярно-генетичните данни относно B*15 и B*40 подгрупите да се преведат на езика на серологията значително улеснява комуникацията между клиницисти и имунологи-имуногенетици.

IV.5.3. HLA-C,-DRB1, -DQB1 типизиране

В рамките на ТДФ и РТДФ по правило е достатъчно молекулярно генетично HLA-C, -DRB1, -DQB1 типизиране с ниска разграничителна способност (Таблица № 4). Ако ниската разграничителност не позволява еднозначно решение, напр. за HLA хомозиготност на пациента,

както и когато не може еднозначно да се определи HLA идентичност въз основа на хромозомно унаследяване, е необходимо HLA типизиране с висока разграничителна способност.

Преди започване на ТДР е необходимо HLA-C, -DRB1, -DQB1 типизиране на пациента с висока разграничителна способност (Таблица № 4). Потвърждаващото типизиране в рамките на РТДФ и ТДР се извършва чрез методи с висока разграничителна способност.

На всяка структура се препоръчва да извършва типизиране чрез PCR-SSP или PCR-SSOP метод, чрез които да се определят всички публикувани алели, както и SBT метод за типизиране с висока разграничителна способност, в случай на неразграничима алелна комбинация или възможно наличие на нов алел. При това на всяка структура се дава право на избор сама да развива своята стратегия за типизиране (напр. използване главно на PCR-SSP или PCR-SSOP метод), да определя честите за съответната популация алели и само при необходимост - по-рядко срещаните алели.

IV.6. Приемливи HLA различия

IV.6.1. Общи критерии за решение

В случай, че няма или в момента не е на разположение HLA съвместим донор, може при определени клинични обстоятелства да се приеме частично HLA съвместим донор. Решението да се акцентира върху даден частично HLA съвместим донор зависи от:

- * степен на HLA различieto: секвенционна хомоложност на различните HLA гени, посоката на имунологична реакция: на трансплантата срещу реципиента GvH- и/или реакция на реципиента срещу присадката HvG-направление (напр. налице е констелация: пациент HLA-B27 хомозиготен / донор HLA-B27, -B44 хетерозиготен за HLA-B локус - няма несъвместимост в GvH направление, но има 1 несъвместимост в HvG направление),

- * основно заболяване и клинична спешност на трансплантацията,

- * възраст на пациента,

- * съпровождащи основното заболяване и предхождащата терапия усложнения и други страдания при пациента, т. нар. коморбидност,

- * достъпен източник на стволови клетки (костен мозък, периферна кръв, пъпна връв),

- * възможности за добиване на трансплантат с висок брой хемопоеични стволови клетки (CD34+),

- * възможности и показания за Т-клетъчна деплеция на трансплантата,

- * интензитет на кондициониращия режим,

- * избрания медицински протокол за профилактика на реакцията на присадка срещу приемател (GvHD),

- * донорно-реципиентна NK-алореактивност, наличие на активиращи KIR-рецептори у донора.

IV.6.2. Пациенти с малигнени хематологични заболявания (левкемии, миелодиспластичен синдром, малигнени лимфоми, вкл. плазмоцитом)

Препоръки за приемливи HLA различия могат да се дадат само за пациенти, които след миелоаблативно кондициониране получават неманипулиран трансплантат.

IV.6.2.1. Частично HLA съвместими родствени донори

Частично HLA съвместим родствен донор може да се предпочете, когато няма на разположение за момента HLA съвместим неродствен донор. В такъв случай съществува консенсус, че в родствена констелация донор/реципиент, по принцип, е приемливо едно HLA различие (главна група или подгрупа) на локус HLA-A или HLA-B или HLA-C или HLA-DRB1 или HLA-DQB1 в GvH- и/или HvG-направление. Например A*02 vs. A*03, B*07 vs. B*27, B*40(60) vs. B40(61), DRB1*01 vs. DRB1*03, DRB1*15 vs. DRB1*16 или DQB1*02 vs. DQB1*03 (Таблицы № 3 и 4). Тези предварителни данни не изключват възможността при индивидуални случаи да се привлекат донори с несъвпадение по повече локуси.

IV.6.2.2. Частично HLA съвместими неродствени донори

Ако при клинични показания за неотложна трансплантация няма на разположение подходящ родствен и/или HLA съвместим неродствен донор, за всеки пациент индивидуално следва лекуващият лекар заедно със специалистите трансплантолози и имунолози да преценят дали е приемлив частично HLA съвместим неродствен донор. Допустимо е само едно различие на HLA-A, -B, -C, или -DQB1 локус, при което въпросните HLA алели по възможност трябва да покажат аминокиселинна секвенционна хомоложност на алелните секвенции. Всяко допълнително несъвпадение по следващ локус понижава общата преживяемост (OS) с 10 %. Следва да се има предвид възможността за трансплантация с една или повече единици кръв от пъпна вена като алтернатива.

IV.6.3. Пациенти с вроден тежък комбиниран имунен дефицит (ТКИД)

При тези заболявания рискът от отхвърляне е нисък, а рискът от GvHD е много висок. Поради това HLA различията в HvG направление могат да се игнорират.

Непосредствено след поставяне на диагнозата стратегията за търсене на донор трябва да се съгласува с трансплантационно звено. Изборът на донор се ръководи и се съобразява с публикуваните данни от проучвания в акредитирани трансплантационни центрове. При ТКИД може да се приемат и HLA хаплоидентични родствени донори (напр. баща или майка). При такива донори се прави Т- и В- клетъчна деплеция за профилактика на GvHD.

IV.6.4. Пациенти с други немалигнени заболявания с неблагоприятна прогноза, като: придобита тежка апластична анемия, анемия на Fanconi, кортикорезистентна анемия на Blackfan-Diamond, резистентен на G-CSF синдром на Kostmann, хомозиготна форма на β -таласемичен синдром, пароксизмална нощна хемоглобинурия и някои вродени дефекти в обмяната на веществата.

По принцип се предпочита трансплантация от фамилно съвместим донор с материал от костен мозък. Дори при наличие на напълно съвместим донор рискът от отхвърляне на трансплантата е повишен. Отгук, за разлика от малигнените заболявания на хемопоезата, диапазонът за приемане на HLA различия в HvG и в GvH направление е ограничен. Изключение представлява вродената тежка апластична анемия, при която може да се приеме напълно съвместим неродствен донор при млади пациенти (< 40 г.) с много неблагоприятна прогноза. При Fanconi и таласемия може да се трансплантира кръв от пъпна връв със значително повишен риск. Следва индикациите за трансплантация да се преценяват индивидуално, в зависимост от тежестта на заболяването, рисковете от манипулацията, в контекста на очаквания дълготраен ефект (напр. прогностичен клас по Pesaro при таласемия, риск от друго малигнено заболяване при Fanconi).

IV.7. Значимост на клетъчните тестове, на серологичната кросмач реакция и на тестването на второстепенни антигени на тъканната съвместимост, цитокинови гени, техните промотори и KIR гените.

В случай, че донор и реципиент са HLA различни, се препоръчва кросмач проба, с цел да се изключат/докажат при пациента преформирани специфични за донора антитела. При положителна кръстосана проба трансплантационният екип преценява най-приемливия сред потенциалните донори. Тестването на малките антигени на тъканна съвместимост (mHAg) не се препоръчва за избор на донор, поради това че повечето от тях не са достатъчно дефинирани при човека. Клиничното значение на изследването на вече дефинираните mHAg (например CD31, HA-1 до HA-P) не е с доказано значение при избора на донор.

Изследването на полиморфизма на цитокиновите гени, техните промотори и KIR гените за момента не се прилага като задължителен критерий при имуногенетичен избор на донор.

IV.8. Изследване на химеризъм. Преди трансплантацията трябва да се запази ДНК на донора и реципиента за изследване на химеризъм в след- трансплантационния период.

Таблица № 1а към т. IV.2.2.2. Редки HLA-A,-B,-DRB1 алели в българската популация (n = 204)

HLA алел	Алелна честота	HLA алел	Алелна честота
A*36	0.0049	B*45	0.0025
A*43	0.0025	B*47	0.0098
A*66	0.0025	DRB1*09:01	0.0049
A*80:01	0.0025	DRB1*12	0.0074

Таблица № 16 към т. IV.2.2.2. Редки HLA-A, -B, -DRB1 хаплотипи в българската популация (n=204)

Хаплотип	Хаплотипна честота
A*02-B*35-DRB1*01	0.0217
A*02-B*35-DRB1*11	0.0028
A*24-B*35-DRB1*04	0.012
A*24-B*38-DRB1*16	0.0074
A*24-B*52-DRB1*15	0.0074
A*03-B*35-DRB1*11	0.0123
A*03-B*35-DRB1*03	0.0074
A*03-B*51-DRB1*13	0.0098
A*24-B*07-DRB1*11	0.0098
A*01-B*40-DRB1*14	0.0098
A*23-B*51-DRB1*11	0.0089
A*23-B*44-DRB1*11	0.0057
A*32-B*40-DRB1*11	0.0074
A*24-B*51-DRB1*04	0.0025
A*24-B*51-DRB1*13	0.0025

Хаплотипи на редки алели в българската популация

Хаплотип	Хаплотипна честота
1	2
A*02:11 B*41:01 DRB1*03:01	0.0091
A*02:17 B*35:03 DRB1*01:011	0.0091
A*02:01 B*18:01 DRB1*13:15	0.0091
A*02:01 B*18:03 DRB1*01:01	0.0091
A*02:01 B*73:01 DRB1*11:04	0.0091
A*23:01 B*35:08 DRB1*03:012	0.0091
A*23:01 B*35:08 DRB1*11:04	0.0091
A*24:02 B*27:07 DRB1*04:02	0.0091
A*24:02 B*27:07 DRB1*11:01	0.0091
A*30:04 B*50:01 DRB1*03:01	0.0091
A*32:01 B*40:02 DRB1*04:10	0.0091
A*33:01 B*44:06 DRB1*03:01	0.0091
A*80:01 B*47:01 DRB1*03:01	0.0091

Таблица № 2а към т. IV.5.1.3. Серологични еквиваленти на HLA-B*15

B15 (62)	B15 (72)	Без серологичен еквивалент
1	2	3
B*15:01:01:01	B*15:03	B*15:23

B*15:01:02	B*15:46	B*15:36
B*15:01:03	B15 (75)	B*15:38
B*15:01:04	B*15:02	B*15:40
B*15:01:05	B*15:08	B*15:42
B*15:04	B*15:11:01	B*15:43
B*15:05	B*15:11:02	B*15:44
B*15:06	B*15:21	B*15:47
B*15:07	B*15:31	B*15:49
B*15:15	B15 (76)	B*15:50
B*15:20	B*15:12	B*15:53
B*15:24	B*15:14	B*15:54
B*15:25	B*15:19	B*15:56
B*15:27	B15 (77)	B*15:57
B*15:30	B*15:13	B*15:60
B*15:28	B15	B*15:61
B*15:32	B*15:29	B*15:62
B*15:34	B*15:33	B*15:63
B*15:35	B *15:52	B*15:64
B*15:45	B *15:55	B*15:65
B*15:39	B *15:58	B*15:66
B*15:48	B *1578	B*15:67
B*15:58	Нулеви алели	B*15:68
B*15:70	B*15:01:01:02N	B*15:69
B*15:71	B*15:26	B*15:72
B*15:73	B*15:79N	B*15:75
B*15:82	B*15:94N	B*15:76
B*15:84		B*15:77
B15 (63)		B*15:81
B*15:16		B*15:83
B*15:17:01:01		B*15:85
B*15:17:01:02		B*15:86
B 15(70)		B*15:87
B*15:09		B*15:88
B*15:37		B*15:89
B*15:51		B*15:90
B 15(71)		B*15:91
B*15:10		B*15:92
B*15:18		
B*15:93		

Таблица № 26 към т. IV.5.1.3. Серологични еквиваленти на HLA-B*40 алелите

B40 (60)	Без серологичен еквивалент
B*40:01:01	B*40:08
B*40:01:02	B*40:12
B*40:01:03	B*40:13
B*40:01:04	B*40:15
B*40:01:05	B*40:18
B*40:07	B*40:19
B*40:10	B*40:21
B*40:14:01	B*40:23
B*40:14:02	B*40:24
B*40:14:03	B*40:25
B*40:31	B*40:28
B*40:34	B*40:30

B*40:48	B*40:32
B*40:54	B*40:33
B40 (61)	B*40:36
B*40:02:01	B*40:37
B*40:02:02	B*40:38
B*40:03	B*40:40
B*40:04	B*40:42
B*40:06:01:01	B*40:43
B*40:06:01:02	B*40:44
B*40:09	B*40:45
B*40:11	B*40:46
B*40:16	B*40:49
B*40:20	B*40:51
B*40:27	B*40:52
B*40:29	B*40:55
B*40:35	B*40:57
B*40:50	
B*40:53	
B*40:56	
B40:05	
B*40:05	
B40	
B*40:47	
B41	
B*40:39	
Нулеви алели	
B*40:22N	

Таблица № 3 към IV.5.2.1. Изискваща се разграничителна способност за HLA-A, -B тестването

Ниво на разграничаване			
Ниско		Високо	
HLA-A	HLA-B	HLA-A	HLA-B
1	2	3	4
01	07	01:01-01:10	07:02-07:38
02	08	02:01-02:75	08:01-08:22
03	13	03:01-03:14	13:01-13:13
11	14 (64)	11:01-11:21	14:01-14:06
23	14 (65)	23:01-23:12	
24	15 (62)	24:02-24:49	15:01-15:96
25	15 (63)	25:01-25:04	
26	15 (70)	26:01-26:23	
29	15 (75)	29:01-29:11	
30	15 (76)	30:01-30:12	
31	15 (77)	31:01-31:11	
32	18	32:01-32:08	18:01-18:20
33	27	33:01-33:07	27:01-27:27
34	35	34:01-34:06	35:01-35:56
36	37	36:01-36:04	37:01-37:08
43	38	43:01	38:01-38:10
66	39	66:01-66:04	39:01-39:32
68	40 (60)	68:01-68:27	40:01-40:57
69	40 (61)	69:01	
74	41	74:01-74:10	41:01-41:06
80	42	80:01	42:01-42:06

	44		44:02-44:40
	45		45:01-45:07
	46		46:01-46:04
	47		47:01-47:05
	48		48:01-48:10
	49		49:01-49:03
	50		50:01-50:04
	51		51:01-51:37
	52		52:01-52:06
	53		53:01-53:09
	54		54:01-54:03
	55		55:01-55:16
	56		56:01-56:15
	57		57:01-57:09
	58		58:01-58:10N
	59		59:01
	67		67:01, 67:02
	73		73:01
	78		78:01-78:05
	81		81:01, 81:02
	82		82:01, 82:02
	83		83:01

Таблица № 4 към т. IV.5.2.1. HLA-DRB1, -DQB1 специфичности, които трябва да се определят при търсене на донор

Ниво на разграничаване			
Ниско		Високо	
DRB1*	DQB1*	DRB1*	DQB1*
01	02	01:01-01:12	02:01-02:03
03	03	03:01-03:28	03:01-03:15
04	04	04:01-04:52	04:01-04:02
07	05	07:01, 07:03-07:09	05:01-05:04
08	06	08:01-08:30	06:01-06:23
09		09:01-09:04	
10		10:01	
11		11:01-11:54	
12		12:01-12:11	
13		13:01-13:67	
14		14:01-14:48	
15		15:01-15:16	
16		16:01-16:08	