

русский РХМЛ может служить инструментом для формирования стандартов лечения и контроля за их выполнением.

Авторы выражают глубокую признательность всем коллегам, принимающим участие в работе с регистром больных ХМЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ № 420 от 23.12.1996 о создании Государственного ракового регистра.
2. *Pasquini R., Cortes J., Kantarjian H.M. et al.* A Worldwide Observational Registry collecting longitudinal data on management of chronic myeloid leukemia patients (The WORLD CML Registry) — 2nd Annual Interim Analysis. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) Dec. 2010; 945: 2292.
3. *Туркина А.Г., Виноградова О.Ю., Хорошко Н.Д., Воробьев А.И.* Российский Регистр больных хроническим миелолейкозом. Гематология и трансфузиология. 2007; 2: 7—11.
4. *Виноградова О.Ю., Туркина А.Г., Хорошко Н.Д.* Организация терапии хронического миелолейкоза. Первый общероссийский регистр больных хроническим миелолейкозом: анализ и перспективы. Гематология и трансфузиология. 2008; 5: 54—60.
5. *Виноградова О.Ю., Лазарева О.В., Куликов С.М., Черников М.В., Туркина А.Г.* Протокол ведения всероссийского регистра больных хроническим миелолейкозом. Гематология и трансфузиология. 2010; 2: 13—29.
6. Постановление № 682 от 17.10.2007 г. Правительства РФ "О централизованной закупке в 2008 и 2009 гг. лекарственных средств, предназначенных для лечения больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, миелолейкозом, рассеянным склерозом, а также после трансплантации органов и/или тканей".
7. *Baccarani M., Cortes J., Pane F., Niederwieser D., Saglio G., Apperley J., et al.; European Leukemia Net.* Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. J. Clin. Oncol. 2009; 27(35): 6041—51. doi: 10.1200/JCO.2009.25.0779.

Поступила 21.12.12

REFERENCES

1. The order No. 420 of 23.12.1996 about creation of the State cancer register (Prikaz №420 of 23.12.1996 o sozdaniі Gosudarstvennogo rakovogo registra). (in Russian)
2. *Pasquini R., Cortes J., Kantarjian H.M. et al.* A Worldwide Observational Registry collecting longitudinal data on management of chronic myeloid leukemia patients (The WORLD CML Registry) — 2nd Annual Interim Analysis. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) Dec. 2010; 945: 2292.
3. *Turkina A.G., Vinogradova O.Yu., Khoroshko N.D., Vorob'ev A.I.* Russian Register of patients chronic myeloleukemia (Rossiyskiy Registr bol'nykh khronicheskim mieloleykozom). Gematologiya i transfuziologiya. 2007; 2: 7—11. (in Russian)
4. *Vinogradova O.Yu., Turkina A.G., Khoroshko N.D.* Organization of therapy chronic myeloleukemia. First all-Russian register of patients chronic myeloleukemia: analysis and prospects (Organizatsiya terapii khronicheskogo mieloleykzoza. Pervyy obshcherossiyskiy registr bol'nykh khronicheskim mieloleykozom: analiz i perspektivy). Gematologiya i transfuziologiya. 2008; 5: 54—60. (in Russian)
5. *Vinogradova O.Yu., Lazareva O.V., Kulikov S.M., Chernikov M.V., Turkina A.G.* Protocol of maintaining the All-Russian register of patients chronic myeloleukemia (Protokol vedeniya vserossiyskogo registra bol'nykh khronicheskim mieloleykozom.). Gematologiya i transfuziologiya. 2010; 2: 13—29. (in Russian)
6. The resolution No. 682 of 17.10.2007. The governments of the Russian Federation "About the centralized purchase in 2008 and 2009 of the medicines intended for treatment of patients with hemophilia, mucoviscidosis, pituitary nanizm, illness to Goshha, myeloleukemia, multiple sclerosis, and also after an organ transplantation and/or fabrics". (Postanovlenie № 682 ot 17.10.2007 g. Pravitel'stva RF "O tseentralizovannoy zakupke v 2008 i 2009 gg. lekarstvennykh sredstv, prednaznachennykh dlya lecheniya bol'nykh gemofiliey, mukovistsidozom, gipofizartnym nanizmom, bolezn'yu Goshe, mieloleykozom, rasseyannym sklerozom, a takzhe posle transplantatsii organov i/ili tkaney") (in Russian)
7. *Baccarani M., Cortes J., Pane F., Niederwieser D., Saglio G., Apperley J., et al.; European Leukemia Net.* Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European Leukemia Net. J. Clin. Oncol. 2009; 27(35): 6041—51. doi: 10.1200/JCO.2009.25.0779.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 615.38:614.2(470.43)

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЗАГОТОВКИ ПУПОВИННОЙ КРОВИ (10-ЛЕТНИЙ ОПЫТ РАБОТЫ САМАРСКОГО БАНКА КРОВИ)

О.В. Тюмина, С.Е. Волчков, Л.М. Трусова, Д.Ю. Ключников

ГБУЗ Самарской области Клинический центр клеточных технологий, Самара

Резюме. Пуповинная кровь (ПК) является эффективным и доступным источником гемопоэтических стволовых клеток для проведения трансплантации у больных с онкологической и неонкологической патологией. Использование клеток ПК для трансплантаций получило значительное распространение в последние 10 лет. В Самаре в 2003 г. был создан государственный публичный банк ПК, было заготовлено 10 648 образцов ПК, из них пригодны для трансплантации 4659 образцов. В 2010 г. банк вошел в международный регистр банков ПК. Передано на трансплантацию 44 образца ПК, из них 8 в зарубежные трансплантационные центры. Общая выживаемость после трансплантаций ПК составила 65%. Заготовка, обработка и криохраниение ПК — дорогостоящая процедура, чем больше образцов ПК в национальном регистре, тем больше вероятность нахождения подходящего по генотипу образца ПК для кандидата на трансплантацию. В условиях здравоохранения РФ целесообразно создание национального публичного регистра образцов ПК объемом до 200 000 единиц, при этом показатель увеличения стоимости года сохраненной жизни равен 1,3 млн руб./ICER (коэффициент эффективности дополнительных затрат).

Ключевые слова: гематология, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, пуповинная кровь, фармакоэкономический анализ

HEMATOLOGICAL ASPECTS OF CORD BLOOD BANKING: 10 YEARS EXPERIENCE OF SAMARA BLOOD BANK

O.V. Tyumina, S.E. Volchkov, L.M. Trusova, D.Yu. Klyuchnikov

Clinical Center of Cell Technologies, Samara

Summary. Umbilical cord blood (CB) is an effective and available source of hemopoietic stem cells for transplantation to patients with cancer and other than cancer diseases. The CB cells have been widely used for transplantations during the latest decade. In Samara the State Public Umbilical Cord Bank was established in 2003. A total of 10.648 CB samples were procured, 4659 of them available for transplantation. In 2010 the Bank

was included in the International Register of CB Banks. Forty-four CB samples were granted for transplantations, 8 of these to foreign transplantation centers. Overall survival after CB transplantations was 65%. Collection, processing, and cryostorage of CB is an expensive procedure. The more specimens of CB are recorded in the National Register, the higher the probability of finding CB specimen with the appropriate genotype for the transplantation candidate. Creation of a National Public Register of CB specimens, including up to 200 000 specimens, is desirable for the Russian public health; the saved life price index in this case would be 1.3 million RUB/ICER.

Key words: *hematology, hemopoietic stem cell transplantation, cord blood, pharmacoeconomic analysis*

Уже более 30 лет в мировой практике проводят трансплантации пуповинной крови (ПК) для лечения онкогематологических и других заболеваний системы крови [1]. По данным некоммерческой организации Международная сеть трансплантаций костного мозга (Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation), в 2012 г. было зафиксировано 1 млн трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) по всему миру [2]. В России количество трансплантаций ГСК не соответствует потребностям, что связано не только с недостаточностью финансирования, но и с ограниченным доступом к донорскому материалу. В задачи Клинического центра клеточных технологий входит развитие регистра доноров кроветворных клеток (потенциальных доноров и банка ПК) для нужд гематологической службы. Учреждение начало свою работу в 2003 г. и в настоящее время является единственным банком из России, вошедшим в международную сеть банков ПК (Netcord), и обладающим наибольшим опытом в России в области публичной заготовки, хранения и передачи на трансплантацию образцов ГСК.

Материал и методы

Заготовку ПК проводили в родильных домах Самары после подписания беременной женщиной добровольного информированного согласия. Было заготовлено 10 648 донорских и 772 коммерческих образцов ПК, проведены исследования на наличие "следующих серологических маркеров: антигены и антитела к ВИЧ 1 и 2 (HIV-1 и HIV-2Ag/Ab), общие антитела к ядерному антигену гепатита В (anti-HBcor), поверхностный антиген к гепатиту В (HBsAg), общие антитела к антигенам вирусного гепатита С (anti-HCV), антитела группы G и M к цитомегаловирусу (anti-CMV IgM, IgG), антитела группы G и M к токсоплазме (*anti-Toxoplasma gondii* IgM, IgG), антитела группы G и M к вирусу простого герпеса 1-го и 2-го типа (anti-HSV-1 и anti-HSV-2 IgM, IgG), а так же исследование на наличие сифилиса методами иммуноферментного анализа (ИФА), реакции иммунофлюоресценции (РИФ), реакции пассивной гемагглютинации (РПГА). Исследование проводили на иммуноферментном анализаторе AxSym и Architect 1000i ("Abbott", США). Бактериологические исследования осуществляли в аккредитованной лаборатории на оборудовании Vactec ("BD", США). Для дополнительной оценки безопасности ПК, мать донора интервьюировали с целью выявления отягощенного анамнеза, вопросы включали в себя генетическую и онкологическую историю, наличие хронических заболеваний у респондента и близких родственников. Кроме того оценивали наличие осложнений во время

беременности и родов, которые могли бы сказаться на ребенке. Гематологические исследования проводили на гематологическом анализаторе Pentra 60C+ ("ABX", Франция), анализ стволовых клеток проводили на проточном цитофлуориметре FACS Canto ("BD", США) реагентами CD34PE/45FITC ("BD Biosciences", США), жизнеспособность — реагентами 7AAD BD Via-Probe™ ("BD Biosciences", США). Генотипирование осуществляли в Европейской федерации иммуногенетики (EFI) в аккредитованной лаборатории молекулярно-генетическими методами Sequence Specific Oligonucleotides (SSO) и Sequence Specific Primers (SSP) на проточном флуориметре Luminex X100 ("Luminex", США). Обработку крови осуществляли в чистых помещениях класса Б или ISO5 согласно OСТ 42-510-98 и ISO 14644-1 соответственно. Выделение клеток осуществляли двумя методами: двойным центрифугированием с гидроксипропилакрахмалом и автоматизированным методом на сепараторе клеток Sepax ("Biosafe", Швейцария). Замораживание и хранение образцов ПК проводили на автоматизированном комплексе Bioarchive ("Thermogenesis", США). Транспортировку образцов осуществляли в сосудах Дьюара сухого типа Cryoshipper XC ("MVE", США) согласно требованиям IATA №A152. В работе банка ПК и регистра доноров использованы стандарты и рекомендации следующих международных ассоциаций и обществ: World Marrow Donor Association (WMDA), Bone Marrow Donors Worldwide (BMDW), International Net Cord Foundation (Net Cord), Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT), European Federation for Immunogenetics (EFI). Фармакоэкономический анализ проведен методом "затраты—эффективность".

Результаты исследования были подвергнуты статистической обработке методами параметрической и непараметрической статистики с помощью программ Statistica for Windows версии 6.0 и MS Office Excel 2003. Данные представлены в виде средних величин (M) со стандартным отклонением (σ). Выявленные закономерности и связи изучаемых параметров между группами и признаками были значимыми при вероятности безошибочного прогноза $p = 95\%$ и более ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

На основании нормативных документов РФ и стандартов международных сообществ Net Cord, FACT нами были установлены следующие характеристики образца ПК для клинического применения: негативные маркеры на HIV-1 и HIV-2Ag/Ab, anti-HBcor, HBsAg, anti-HCV, anti-CMV, anti-Toxoplasma gondii, anti-HSV-1 и anti-HSV-2, RW, отсутствие роста культур, анаэробной флоры и грибов рода *Candida*; чистый объем ПК до обработки не менее 80 мл, количество лейкоцитов до обработки не менее $12 \cdot 10^8$ в объеме, количество жизнеспособных CD34⁺-клеток до замораживания не менее $1,6 \cdot 10^6$ в объеме.

Соответствовали этим критериям только 47% от заготовленных образцов. Всего для публичного хра-

Для корреспонденции:

Томина Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, директор ГБУЗ СО Клинический центр.
Адрес: 443095, Самара, ул. Ташкентская, д. 159.
Телефон/факс: +7(846) 956-44-55
E-mail: dir@cordbank.ru

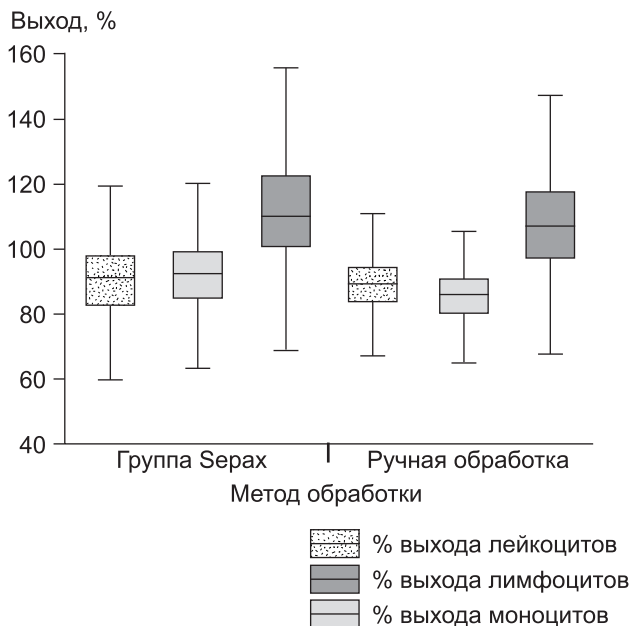


Рис. 1. Сравнение двух методов обработки ПК.

нения было заготовлено 10 648 образцов ПК, из них 3872 единицы ПК (36%) были утилизированы до обработки, в том числе в связи с малым объемом 540 (14%) образцов, низкой клеточностью 3197 (83%), отягощенным анамнезом 135 образцов. После обработки и замораживания в период карантинизации (вторичный брак) было утилизировано 1134 (11%) образца ПК. Вторичный брак образцов ПК связан со следующими показателями: нестерильностью — 411 (6%) образцов, обнаружением anti-CMV(IgM) — 171 (3%), anti-HBcor — 146 (2%), anti-HCV — 113 (1,6%), anti-Toxoplasma gondii (IgG) — 76 (1%), anti-HSV-1 и anti-HSV-2 (IgM) — 75 (1%), HBsAg — 39 (0,5%), HIV-1 и HIV-2Ag/Ab — 18 (0,2%), положительным тестам на сифилис — 85 (1%). На основании полученных данных мы считаем рациональным проводить скрининг образцов ПК до осуществления обработки на наличие следующих маркеров инфекционных заболеваний: HBsAg, anti-HCV (IgM) и anti-CMV (IgM). Количество образцов ПК, отвечающих установленным критериям годности и вошедших в международный регистр (BMDW) для поиска, — составило 4659. Средние показатели клеточности готовых для клинического применения образцов ПК составили: лейкоциты $15,7 \cdot 10^8 (\pm 2,5)$, лимфоциты $5 \cdot 10^8 (\pm 1,5)$, CD34⁺-клетки $4,9 \cdot 10^6 (\pm 2,8)$ в образце.

Таблица 1

Взаимосвязь количества CD34⁺-клеток и колониеобразующей активности ПК

Показатель	CD34 ⁺ -клетки	
	r	p
КОЕ-Е	0,4222	< 0,05
БОЕ-Е	0,7395	< 0,05
КОЕ-ГМ	0,5453	< 0,05
КОЕ-ГЭММ	0,4664	< 0,05
КОЕ (суммарные)	0,7895	< 0,05

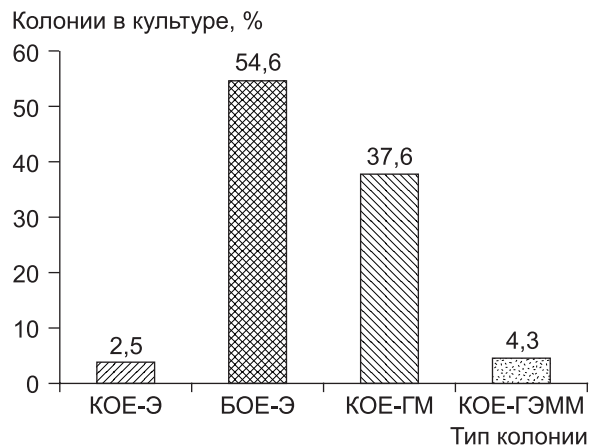


Рис. 2. Распределение колониеобразующих единиц ПК.

Полученные 7548 образцов ПК обработали методом двойного центрифугирования (ручной метод) и с помощью автоматизированной обработки. Ручным методом ПК были обработаны 5143 образца ПК, доля сохранения (выход) клеток от первоначальных значений составила: лейкоциты 88,4%, лимфоциты 85%, моноциты 109%. При автоматизированной обработке (2405 образцов ПК) были получены следующие результаты: лейкоциты 90,6%, лимфоциты 92%, моноциты 113%. Выход моноцитов выше 100%, подсчитанный на гемоанализаторе, вероятно, связан с тем, что в процессе обработки после добавления гидроксипропилкрахмала, экспозиции и последовательной обработке часть клеток (нормобласты) меняют размеры, что приводит к ошибочному зачислению их к моноцитам. Статистически значимых различий в сохранении соответствующих клеток при обработке ручным и автоматизированным методами не обнаружено (рис. 1).

Изучена также колониеобразующая активность 309 образцов ПК после получения концентрата и до хранения в жидком азоте. Среди образовавшихся колоний колониеобразующие единицы эритроидного ряда (КОЕ-Э) в среднем составили 3,5%, бурсообразующие единицы эритроцитов (БОЕ-Э) — 54,6%, гранулоцитарно-макрофагальные колониеобразующие единицы (КОЕ-ГМ) — 37,8% и колониеобразующие единицы гранулоцитов, эритроцитов, моноцитов, мегакариоцитов (КОЕ-ГЭММ, смешанный тип колоний) 4,3% (рис. 2). Среднее число выросших колоний составило $54,8 (\pm 25,1)$; мин. 6,0; макс. 221,5 на $1 \cdot 10^5$ эксплантированных мононуклеарных клеток, что свидетельствует о наличии в достаточном количестве функционально активных ГСК в образцах ПК. Выявлена статистически значимая сильная положительная корреляционная взаимосвязь как между абсолютным количеством жизнеспособных CD34⁺-клеток в ПК и общим количеством образовавшихся колоний ($r = 0,7895$; $p < 0,05$), так и между абсолютным количеством жизнеспособных CD34⁺-клеток и количеством КОЕ разного вида (табл. 1).

Наиболее сильная положительная корреляция выявлена между количеством CD34⁺-клеток и количеством БОЕ-Э по сравнению с количеством колоний других видов. Следует отметить, что корреляционная

Таблица 2

Модель вероятности подбора образцов ПК в зависимости от объема регистра

Степень совместимости ПК	Регистр образцов ПК							
	2000	4000	6000	12 500	25 000	50 000	100 000	200 000
Вероятность подбора образцов ПК для больных старше 20 лет								
6/6	0	0,001	0,01	0,02	0,04	0,07	0,10	0,14
5/6	0,10	0,13	0,15	0,20	0,30	0,4	0,49	0,59
4/6	0,40	0,45	0,50	0,60	0,70	0,84	0,90	0,94
Вероятность подбора образцов ПК для больных младше 20 лет								
6/6	0,005	0,11	0,14	0,15	0,20	0,23	0,29	0,37
5/6	0,50	0,63	0,68	0,70	0,74	0,76	0,83	0,89
4/6	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99

взаимосвязь между абсолютным количеством мононуклеарных клеток в 1 мл крови и общим количеством КОЕ выражена слабее ($r = 0,3022$; $p < 0,05$), так же как и количеством КОЕ разного вида: КОЕ-Э, БОЕ-Э, КОЕ-ГМ и КОЕ-ГЭММ ($r = 0,1927$; $r = 0,2829$; $r = 0,1317$ и $r = 0,2865$; $p < 0,05$ соответственно). Мы подтвердили положительную корреляционную зависимость между абсолютным количеством лейкоцитов и жизнеспособных CD34⁺-клеток в 1 мл концентрата крови ($r = 0,6193$).

Была проанализирована функциональная способность прогениторных клеток формировать зрелые клетки крови после размораживания лейкоцитарного концентрата. Исследовано 235 образцов ПК. Жизнеспособность лейкоцитов до замораживания составила $97 \pm 3,1\%$, после замораживания — $74,8 \pm 9\%$ ($p < 0,05$), жизнеспособность CD34⁺-клеток до замораживания — $96,4 \pm 2,4$, после замораживания — $80,5 \pm 13,3\%$ ($p < 0,05$). Жизнеспособность лейкоцитов до замораживания составила 97% ($\pm 3,1$), после замораживания — $74,8\%$ (± 9) ($p < 0,05$), жизнеспособность CD34⁺-клеток до замораживания — $96,4\%$ ($\pm 2,4$), после замораживания — $80,5\%$ ($\pm 13,3$) ($p < 0,05$). Таким образом, после размораживания образцов пуповинной крови наблюдается статистически значимое снижение жизнеспособности лейкоцитов крови и CD34⁺-клеток ($r = 0,6193$; $p < 0,05$).

После размораживания 56 образцов ПК выявлено также незначительное статистически значимое снижение общего количества КОЕ — на $9,9\%$ по сравнению с общим количеством КОЕ в тех же самых образцах до замораживания ($51,5 \pm 22,4$ и $46,4 \pm 21,4$ на 1×10^5 эксплантированных мононуклеарных клеток соответственно; $p < 0,05$), что положительно коррелирует со снижением жизнеспособности лейкоцитов и CD34⁺-клеток после размораживания живы. Исследование HLA-генотипов образцов ПК выявило наиболее часто встречающиеся HLA-аллели и A-B-DRB1-гаплотипы. В ходе обработки данных выявлено 63 аллельных варианта локуса A, 107 аллельных вариантов локуса B и 100 аллельных вариантов локуса DRB1. Среди наиболее частых аллелей локуса A были 02:01, 03:01, 01:01; среди аллелей локуса B — 07:02, 18:01, 35:01; среди аллелей локуса DRB1 — 07:01, 15:01, 01:01.

Анализ медицинской технологии К. Ashfaq и соавт. [3], метаанализ J. Cornelissen и соавт. [4], M. Yanada и соавт. [5], рандомизированные контролируемые клинические исследования A. Goldstone и соавт. [6] и N. Veу и соавт. [7] доказали клиническую эффективность метода трансплантации ГСК по сравнению с химиотерапией у больных острыми лейкозами. По данным этих исследований, в зависимости от варианта острого лейкоза, возраста больного, группы риска 5-летняя общая выживаемость после трансплантации аллогенных ГСК колеблется от 48 до 53%, при проведении стандартной химиотерапии — от 28 до 45%.

С 2008 г. из Самарского банка передано на трансплантацию 44 образца ПК (из них 8 — в зарубежные трансплантационные центры) для больных он-

когематологическими заболеваниями, в возрасте от 6 мес до 69 лет, в том числе 18 — для детей (средний возраст $4,2 \pm 4$ года) и 11 образцов — для взрослых больных (средний возраст $37,5 \pm 17,8$ года). География распространения ПК включает в себя Россию (Екатеринбург, Санкт-Петербург, Москва), Белоруссию, Австрию, Норвегию, Данию, Польшу, Великобританию, Голландию, Израиль.

По известным результатам 20 трансплантаций ПК приживление трансплантата (образца ПК) зарегистрировано у 18 (90%) пациентов. Заболевания, при которых проводили трансплантации ПК: острый лейкозы ($n = 11$), хронический миелолейкоз ($n = 1$), миелодиспластический синдром ($n = 1$), лимфома ($n = 1$), первичный X-сцепленный лимфопролиферативный синдром ($n = 1$), первичный семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз ($n = 1$), первичный иммунодефицит ($n = 1$), синдром Вискотта—Олдрича ($n = 1$), синдром "голых" лимфоцитов ($n = 2$). Все реципиенты по своему заболеванию были отнесены к высокой группе риска. Острая реакция "трансплантат против хозяина" (РТПХ) I—II степени развилась у 2 (10%) больных, случаев развития тяжелой РТПХ не отмечено. Проявления хронической РТПХ выявлены у 1 (0,05%) больного. Смертность к 100-му дню после трансплантации составила 35% (7 пациентов умерли от инфекционных осложнений). Рецидив заболевания наблюдался у 2 (10%) больных, неприживление трансплантата — у 2 (10%). Общая выживаемость после трансплантаций ПК составила 65% (медиана наблюдения 150 дней).

Был проведен фармакоэкономический анализ и расчет эффективности учреждения по отношению к затратам, а также сделан прогноз эффективности подбора совместимого донора в зависимости от количества образцов ПК, находящихся на хранении. Для оценки выгоды, ассоциированной с количеством образцов в регистре, мы смоделировали вероятность подбора образцов ПК разных уровней совместимости. В период 2008—2012 гг. Самарским регистром публичного банка ПК обработано 370 запросов по подбору подходящих по генотипу образцов ПК. За это время произошло увеличение регистра банка ПК с 2500 до 4659 единиц. Ретроспективно мы проанализировали собственные результаты подбора и оценили вероятность нахождения подходящих образцов ПК в регистре в зависимости от возраста пациентов,

Увеличение стоимости года сохраненной жизни

Количество образцов в регистре ПК	2000	4000	6000	12 500	25 000	50 000	100 000	200 000
Общие финансовые вложения, млн руб.	463	495,8	528,6	601	691,8	836,6	1005	1298,7
Увеличение, млн руб.		32,9	32,9	72,5	90,6	144,7	168,7	293,4
Годы сохраненной жизни (Life Years Gained — LYG)	3900	4150	4294	4487	4745	5043	5276	5498
Увеличение, млн руб.		250	144	337	258	298	233	222
Увеличение стоимости года сохраненной жизни (ICER), тыс. руб.		132	228	215	351	486	724	1322

клеточности образца ПК и объема регистра. В изучаемой модели использовали образцы ПК с количеством ядродержащих клеток более $2,5 \cdot 10^7$ на 1 кг массы тела реципиента. Вероятность подбора образцов ПК при дальнейшем увеличении регистра до 200 000 единиц была основана на данных международного донорского регистра костного мозга [8, 9] (табл. 2). С увеличением регистра до 200 000 единиц ПК значительно увеличивается вероятность подбора подходящего образца ПК.

Решение о том, какое количество образцов ПК является оптимальным для национального регистра с точки зрения "затраты—эффективность", является социально и экономически важным для органов управления здравоохранения РФ. В исследовании "затраты—эффективность" D. Howard и соавт. [8] показано, что при увеличении объема регистра публичных образцов ПК в США с 50 000 до 100 000 единиц стоимость 1 года сохраненной жизни равна 37 тыс. долларов США, при увеличении от 100 000 до 200 000 единиц стоимость года сохраненной жизни равна 64 тыс. долларов США, что является экономически выгодным для экономики страны, так как это ниже границы в 100 тыс. долларов в год, используемой для оценки выгоды в США. Однако эти данные нельзя зеркально перенести в условия здравоохранения РФ. Для оценки экономической целесообразности увеличения регистра образцов ПК мы будем опираться на показатель фармакоэкономической целесообразности — "порог готовности платить" (ПГП), отражающий ту сумму, которую общество готово потратить на достижение определенного терапевтического эффекта. Согласно рекомендациям комиссии по фармакоэкономике ВОЗ [10], в соответствии с которой ПГП рассчитывается путем умножения на три ВВП страны, рассчитанного на душу населения. Для России на основании данных о ВВП на душу населения за 2012 г. ПГП составляет 1,3 млн руб. (43,3 тыс. долларов США) [11]. Фармакоэкономическую оценку выгоды, получаемой от создания и увеличения регистра публичных образцов ПК, сравнили с затратами на содержание публичного банка ПК, стоимостью лечебных расходов на трансплантацию ПК и эффективностью технологии трансплантации, выраженной в увеличении стоимости года сохраненной жизни (Incremental Cost—Effectiveness Ratio — ICER).

С увеличением объема регистра от 2000 до 200 000 единиц ПК происходит как увеличение затрат — суммы общих финансовых вложений с 463 млн до 1,3 млрд руб., так и увеличение эффективности, вы-

раженное в годах сохраненной жизни, с 3900 до 5498. Инкрементальный показатель "затраты—эффективность" (ICER) увеличивается от 132 тыс. руб. до 1,3 млн руб. на 1 год сохраненной жизни (табл. 3).

Таким образом, полученные нами данные показывают, что ПК является эффективным и доступным источником ГСК для проведения трансплантации у больных с онкологической и неонкологической патологией, а также имеет ряд преимуществ перед трансплантацией костного мозга, таких как отсутствие риска для здоровья матери и ребенка (донора), возможность длительного криохранения гемопоэтических клеток, возможность использования не полностью HLA-совместимых трансплантатов, низкий риск передачи инфекций, быстрота подбора трансплантата.

В условиях здравоохранения РФ с учетом ПГП (2012 г.) целесообразно создание национального публичного регистра образцов ПК объемом до 200 000 единиц, при этом показатель увеличения стоимости 1 года сохраненной жизни равен 1,3 млн руб./ICER.

В настоящее время создан объединенный национальный регистр публичных образцов ПК РФ и доноров кроветворных клеток, в который вошли данные о публичных образцах ПК Покровского банка стволовых клеток (Санкт-Петербург), а также государственного публичного банка Самарской области, донорах из Оренбургской станции переливания крови и Карельского регистра доноров костного мозга, всего 10 000 потенциальных доноров кроветворных клеток и образцов ПК.

Россия еще в самом начале своего пути по созданию национального регистра доноров кроветворных клеток и банков ПК.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Gluckman E. Hematopoietic stem-cell transplants using umbilical-cord blood. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344(24): 1860—1.
2. Bone Marrow Donors Worldwide. http://bmdw.org/fileadmin/Press_Releases/Press_release_final.pdf.
3. Ashfaq K., Yahaya I., Hyde C., Andronis L., Barton P., Bayliss S., Chen Y.F. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of stem cell transplantation in the management of acute leukaemia: a systematic review. *Health Technol. Assess.* 2010; 14(54): 11—30. doi: 10.3310/hta14540.
4. Cornelissen J.J., van Putten W.L., Verdonck L.F., Theobald M., Jacky E., Daenen S.M., et al. Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom? *Blood.* 2007; 109(9): 3658—66.

5. Yanada M., Matsuo K., Suzuki T., Naoe T. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as part of postremission therapy improves survival for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis. *Cancer*. 2006; 106(12): 2657—63.
6. Goldstone A.H., Richards S.M., Lazarus H.M., Tallman M.S., Buck G., Fielding A.K., et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood*. 2008; 111(4): 1827—33.
7. Vey N., Thomas X., Picard C., Kovascovicz T., Charin C., Cayuela J.M., et al. Allogeneic stem cell transplantation improves the outcome of adults with t(1;19)/E2A-PBX1 and t(4;11)/MLL-AF4 positive B-cell acute lymphoblastic leukemia: results of the prospective multicenter LALA-94 study. *Leukemia*. 2006; 20(12): 2155—61.
8. Howard D.H., Maiers M., Kollman C., Logan B., Gragert L., Setterholm M. A cost-benefit analysis of increasing cord blood inventory levels. In: Meyer E.A., Hanna K., Gebbie K., eds. *Cord blood: Establishing a National Hematopoietic Stem Cell Bank Program*. Washington DC: National Academy of Sciences, National Academies Press; 2005: 221—41.
9. Kollman C., Abella E., Baitty R.L., Beatty P.G., Chakraborty R., Christiansen C.L., et al. Assessment of optimal size and composition of the U.S. national registry of hematopoietic stem cell donors. *Transplantation*. 2004; 78(1): 89—95.
10. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т. Определение "порога готовности платить" в России, в Европейских странах и в странах СНГ. *Фармакоэкономика*. [Jagudina R.I., Kulikov A.Ju., Nguen T. Definition of "threshold of the willingness-to-pay in Russia, in European countries and in the CIS countries. *Pharmacoeconomics* (Opredelenie "poroga gotovnosti platit" v Rossii, v Evropejskih stranah i v stranah SNG. *Farmakojekonomika*)] 2011; 1: 7—11. (in Russian)
11. Федеральная служба государственной статистики. [The Federal service of state statistics (Federal'naja sluzhba gosudarstvennoj statistiki)] <http://www.gks.ru> (in Russian)

Поступила 30.04.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 615.38:614.2(470-25)

РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ РЕГИСТРА ДОНОРОВ ПУПОВИННОЙ КРОВИ МОСКОВСКОГО БАНКА СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

И.В. Кобзева, Т.А. Астрелина, М.В. Яковлева, Е.Э. Карпова, Я.А. Круглова,
Е.В. Боякова, Л.Л. Лебедева, Т.В. Пухликова, Н.К. Шахпазян, А.Е. Гомзяков

ГБУЗ Банк стволовых клеток Департамента здравоохранения Москвы

Резюме. В статье представлен анализ работы регистра неродственных доноров гемопоэтических стволовых клеток пуповинной крови (ГСК ПК) Московского банка стволовых клеток. Представлены биологические характеристики криоконсервированной пуповинной крови на 1 образец, заготовленный для трансплантации. Показано, что небольшое количество неродственных доноров ГСК ПК в базе данных регистра позволяет подобрать совместимую (6/6) пару донор—реципиент с частотой вероятности 1:151. Полученные данные работы регистра неродственных доноров ГСК ПК свидетельствуют об объективной трудности подбора совместимого донора ГСК, обусловленной высоким генетическим разнообразием человеческой популяции, а также рядом других параметров донора, влияющих в итоге на его отбор для реципиента.

Ключевые слова: пуповинная кровь, регистр, банк стволовых клеток, подбор

SUMMING UP THE ACTIVITY OF CORD BLOOD DONOR REGISTER OF THE MOSCOW STEM CELL BANK

I.V. Kobzeva, T.A. Astrelina, M.V. Yakovleva, E.E. Karpova, Ya.A. Kruglova, E.V. Boyakova, L.L. Lebedeva, T.V. Pukhlikova, N.K. Shakhpazyan, A.E. Gomzyakov

Stem Cell Bank, Moscow, Russia

Summary. The activity of the Register of unrelated donors of hemopoietic stem cells derived from the umbilical cord blood (CB HSC) stored at Stem Cell Bank of Moscow is analyzed. The biological characteristics of cryopreserved umbilical blood samples for one specimen procured for transplantation are presented. The presence of few unrelated donors of CD HSC in the Register database makes it possible to select a compatible (6/6) donor-recipient pair with a probability of 1:151. The results of the Register activity demonstrate objective difficulties in the choice of compatible HSC donor, explained by high genetic variations in the human population and in other parameters of the donor, eventually essential for his/her selection for the recipient.

Key words: umbilical cord blood, register, stem cell bank, selection

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является эффективным методом лечения различных заболеваний крови, иммунной системы, нарушений обмена веществ

и онкологических заболеваний [1, 2]. Во всем мире ежегодно расширяются показания к данному виду терапии, а количество проведенных трансплантаций возрастает. Абсолютным условием для проведения алло-ТГСК является наличие HLA-совместимого донора [3, 4]. "Золотым" источником гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) считается костный мозг HLA-идентичного донора. В первую очередь поиск донора осуществляется среди близких родственников, но лишь в 25% удается найти генетически

Для корреспонденции:

Астрелина Татьяна Алексеевна, доктор медицинских наук, заместитель директора по мед. части ГБУЗ "Банк стволовых клеток Департамента здравоохранения Москвы".

Адрес: 115541, Москва, ул. Бакинская, д. 31.

Телефон: +7(495) 327-18-53, 9165325677

e-mail: t_astrelina@mail.ru