



ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Использование пуповинной крови при проведении аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей (опыт работы Московского банка стволовых клеток)

Т.В. Шаманская^{1,2}, Т.А. Астрелина^{1,2}, Э.А. Подколзина¹, Е.Э. Карпова¹, Л.Л. Лебедева¹, Е.В. Скоробогатова^{2,3}, О.В. Паина⁴, М.В. Яковлева¹

¹ ГУЗ Банк стволовых клеток Департамента Здравоохранения г. Москвы

² ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Росздрава, Москва

³ Российская детская клиническая больница, Москва

⁴ Институт детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой (ИДГТ) Санкт-Петербургского Государственного медицинского университета МЗ и СР РФ им. академика И.П. Павлова

Umbilical cord blood as a source for allogeneic stem cell transplantation in children (the experience of Moscow Stem Cell Bank)

T.V. Shamanskaya^{1,2}, T.A. Astrelina^{1,2}, E.A. Podkolzina¹, E.E. Karpova¹, L.L. Lebedeva¹, E.V. Skorobogatova^{2,3}, O.V. Paina⁴, M.V. Yakovleva¹

¹ Stem Cell Bank, Moscow

² Federal Clinical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

³ Russian Children Clinical Hospital, Moscow

⁴ St. Petersburg Pavlov State Medical University, Memorial R.M. Gorbacheva Institute of Children Hematology, St. Petersburg

В статье представлены данные по трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) единиц пуповинной крови (ПК), заготовленных в Государственном Учреждении Здравоохранения «Банк стволовых клеток департамента здравоохранения г. Москва». За период с августа 2006 г. по август 2009 г. было выполнено 16 трансплантаций детям с онкогематологическими и неонкологическими заболеваниями. Медиана числа ядросодержащих клеток на кг веса реципиента составила $6,0 \times 10^7$ (разброс 0,2–21,5), CD34-положительных клеток — $7,7 \times 10^5$ (разброс 0,5–40). Приживление трансплантата было зарегистрировано у 9 пациентов (56,25%). Медиана времени до приживления нейтрофилов составила 24 дня (разброс 15–36 дней). Острая реакция трансплантат против хозяина (РТПХ) I–II степени развилась у 7 (43,75%) пациентов, случаев развития тяжелой РТПХ отмечено не было. Проявления хронической РТПХ выявлены у 1 (6,25%) пациента. Смертность к 100 дню после трансплантации составила 28,5%. Общая выживаемость составила 56,2%, с медианой наблюдения 116 дней. Результаты настоящего исследования показывают, что ГСК ПК является альтернативным источником стволовых клеток (СК) для проведения трансплантации у больных с онкологической и неонкологической патологией.

Ключевые слова: банк пуповинной крови, пуповинная кровь, трансплантация пуповинной крови.

The results of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) of cord blood units collected by Stem Cell Bank of Moscow are described. From August 2006 till August 2009 16 children with malignant hematological and non-malignant diseases have undergone umbilical cord blood transplantation (UCBT). The median number of total nucleated cells and CD34⁺ cells infused was $6,0 \times 10^7/\text{kg}$ (range 0,2–21,5) and $7,7 \times 10^5/\text{kg}$ (range 0,5–40), accordingly. 9 (56,25%) patients showed engraftment. The median time to neutrophil engraftment was 24 days (range 15–36). Acute GVHD grade I–II was observed in 7 (43,75%) patients, there were no cases of severe GVHD. Chronic GVHD was noted in 1 (6,25%) patient. The transplant-related mortality at 100 days was 28,5%. The overall survival was 56,2%, with a median time of observation of 116 days. The results of our study showed that UCB is an alternative source of stem cells for HSCT in patients with malignant and non-malignant diseases.

Key words: umbilical cord blood bank, umbilical cord blood, umbilical cord blood transplantation.

e-mail: totti111@list.ru

Пуповинная кровь (ПК), представленная для использования некоммерческими государственными и коммерческими криобанками, в настоящее время является альтернативным источником гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), применяемых для трансплантации у детей и взрослых при ряде злокачественных заболеваний, синдромах недостаточности костного мозга, гемоглобинопатиях и некоторых генетических метаболических расстройствах [1, 2]. За прошедшее десятилетие во всем мире увеличилась роль криоконсервации ПК и ее применения для трансплантации. Мировая ассоциация доноров костного мозга (World Marrow Donor Association — WMDA) собирает информацию о числе заготовленных единиц пуповинной крови банками ПК (БПК) по всему миру начиная с 1999 г. На 2008 г. WMDA сообщает о деятельности 112 банков ПК, которыми заготовлено более 450 тыс. единиц ПК. По данным этой организации в 2006 г. 20% аллогенных неродственных трансплантаций было выполнено только за счет ГСК ПК [3]. На настоящий момент в мире выполнено более 10 000 трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) с использованием ПК [4]. Это говорит о том, что ПК является ценным клеточным ресурсом особенно для тех пациентов, которым не был найден совместимый донор костного мозга (КМ).

Наряду с закладкой и хранением неродственных образцов пуповинной крови, ряд трансплантационных центров выступают с предложением адресного хранения, когда старший ребенок в семье, возможно, будет нуждаться в будущем в ТГСК.

Проведение государственной программы по развитию банков ПК в России привело к созданию ряда государственных учреждений по криозаготовке ПК и ее дальнейшему применению при неродственной ТГСК. Первые банки ПК в России появились в 2003 г.

Существующие в России некоммерческие банки имеют пока только государственное финансирование на уровне субъектов Федерации. Основным документом, регламентирующим деятельность банков ПК в РФ, является Приказ Минздрава № 325 от 25.07.2003 г. «О развитии клеточных технологий в Российской Федерации», содержащий ряд требований и норм для работы банков ПК.

В 2005 г. в России была выполнена первая успешная трансплантация образца ПК, сохраненного в Гемабанке (Москва). Ребенку 5 лет с диагнозом: нейробластома брюшинного пространства IV стадия с поражением костного мозга и лимфатических узлов брюшинного пространства, средостения, над- и подключичной области слева — последовательно проведена трансплантация ГСК ПК и периферических стволовых клеток от родственного частично- совместимого донора. Образец ПК от сиблинга содержал $0,44 \times 10^8$ ядродержащих клеток (ЯСК)/кг веса реципиента и $0,16 \times 10^6$ /кг CD 34⁺ клеток, отмечалось полное совпадение по II классу. Лейкоциты более $1,0 \times 10^9$ /л и тромбоциты более 50×10^9 /л восстановились на 15 и 17 сут. соответственно (И.С. Долгополов, Н.Н. Субботина, В.К. Бояршинов и др.).

К настоящему времени в России действуют три публичных донорских банка: Государственное учреждение здравоохранения «Банк стволовых клеток департамента здравоохранения г. Москвы» (ГУЗ «БСК ДЗМ»), Поволжский банк гемопоэтических клеток (г. Самара), Банк стволовых клеток (г. Казань).

По распоряжению правительства Москвы с 2005 г. в городе начало свою работу Государственное учрежде-

ние здравоохранения «Банк стволовых клеток департамента здравоохранения г. Москвы» (ГУЗ «БСК ДЗМ») по заготовке единиц ПК и их дальнейшему использованию в клинической практике. Учреждение соответствует всем требованиям по техническому оснащению и использует в своей работе современные технологии обработки и криоконсервации ПК. В своей работе ГУЗ «БСК ДЗМ» опирается на требования, изложенные в «Международных стандартах сбора, обработки, тестирования, хранения, отбора и выдачи ПК», разработанных и учрежденных сетью некоммерческих общественных банков пуповинной крови NetCord и FACT (Accreditation of Cellular Therapy).

Сбор пуповинной крови

Сбор ПК для ГУЗ «БСК ДЗМ» осуществляются в 5 родильных домах г. Москвы, имеющих письменное соглашение с БПК, разрешение со стороны органов здравоохранения и с участием только обученного персонала. БПК также предоставляет наборы для сбора пуповинной крови врачам, работающим в других медицинских учреждениях, так как нашим банком поддерживается программа сбора и персонифицированного хранения пуповинной крови от сибса, родившегося в семье, где есть потенциальный реципиент ГСК.

Пуповинную кровь получали при физиологических и оперативных родах доношенных новорожденных (37–41 нед. гестации) с учетом наличия информированного согласия матери и отсутствия стандартных противопоказаний. После пережатия и пересечения пуповины, производили пункцию сосудов пуповины специальной системой для забора ПК, содержащей 35,5 мл антикоагулянта CPDA-1. Сбор крови осуществляли в течение 2–15 мин. после родов. В случае сбора крови после отделения плаценты, плацента помещалась в специальную стерильную стойку и проводилась аналогичная процедура сбора ПК. Полученный материал хранили в темном месте при комнатной температуре и подвергали анализу не позднее 18 ч после процедуры сбора ПК.

Перед сбором ПК у женщины собирали анамнез на предмет раннее перенесенных трансмиссивных инфекций (вирусные гепатиты, ВИЧ, сифилис и т.д.) и отсутствие в семье генетических заболеваний, отсутствие тяжелых соматических заболеваний и акушерской патологии. Обычно все женщины перед поступлением в роддом были уже обследованы на HBsAg, сифилис и ВИЧ-инфекцию.

Противопоказаниями для сбора ПК считали:

- 1) наличие носительства и установленных инфекционных заболеваний, в том числе ВИЧ-инфекция, гепатиты, сифилис и заболевания, передающиеся половым и гемотрансмиссивным путем;
- 2) генетические заболевания;
- 3) наследственные и врожденные патологии, в т.ч. патологии кроветворной и иммунной систем;
- 4) психические заболевания;
- 5) онкологические заболевания, в том числе в стадии ремиссии;
- 6) применение цитостатических и тератогенных средств во время беременности;
- 7) наркомания и токсикомания;
- 8) переливание крови и ее компонентов в течение последних 12 мес.;
- 9) лечение иглоукалыванием, выполнение пирсинга и татуировок в последние 12 мес. перед родами;
- 10) постоянное отстранение от донорства;
- 11) отказ матери.

Процесс перевозки ПК от родильного дома до БПК был организован таким образом, чтобы сохранить пуповинную кровь неповрежденной, а также обеспечить необходимую безопасность для персонала. Транспортировка происходит в термоконтейнере, который позволяет обеспечить стабильную температуру ПК на уровне от +16 до +24°C на протяжении более 3 ч.

При поступлении в банк ПК проводилась регистрация, первичный осмотр и отбраковка образцов до начала их обработки, основным критерием являлся «чистый» вес ПК не менее 65 г. Образцы с весом более 125 г делились на 2 мешка в условиях ламинарных шкафов и обрабатывались как индивидуальные образцы (в дальнейшем они будут указаны как деленные образцы).

Процессинг, тестирование, регистрация

Мешки с цельной пуповинной кровью поступали в регистратуру с обязательным наличием сопроводительных документов: сопроводительный лист, информированное согласие на забор пуповинной крови и лист анамнеза матери. В регистратуре каждый из них взвешивался, рассчитывался его «чистый» вес (без тары и без антикоагулянта), производился внешний осмотр на герметичность, наличие свертков, гемолиза и др., по результатам которого определяется возможность обработки данного образца. Каждому образцу, подлежащему обработке, присваивается индивидуальный порядковый номер и штрих-код. Вместе с рабочим листом образец передавался в «чистое» помещение, где переносился в ламинарный шкаф, в котором производилась вся дальнейшая работа с образцом.

Обработка ПК, начатая не позднее 24 ч от момента забора, производилась методом двойного центрифугирования и/или в закрытой системе на аппарате «Serax S100», Biosafe, Switzerland в «чистом» помещении под ламинарным потоком воздуха для уменьшения до стандартного объема 21 мл.

Перед замораживанием единиц ПК брались пробы на определение общего количества ЯСК, CD34⁺ клеток, колониеобразующей активности, группы крови и резус-принадлежности. В обязательном порядке проводилось тестирование на наличие бактериальной контаминации (включая аэробы и анаэробы). Для образцов, сохраняемых в банке для внутрисемейного пользования, при наличии положительных бактериальных тестов, определялась в обязательном порядке чувствительность к антибиотикам.

Каждый образец ПК также проходил исследование на наличие вируса иммунодефицита человека, гепатитов В и С, сифилиса, CMV-инфекции и др.

Конечный продукт подвергался заморозке в криопакете в условиях программного замораживания «BioArchive®», ThermoGenesis, USA. Автоматизированная система позволяет минимизировать температурные изменения и включает электронную идентификацию замороженных образцов.

Вся информация об образце ПК после проведения исследований была сопоставлена и оценена, и только после этого проводилось HLA-типирование по I и II классу.

После проведения обработки и получения всех результатов тестирования полученная информация просматривалась медработником для оценки пригодности единицы ПК для хранения в банке.

На конечный продукт ПК заводился паспортный лист, с указанием идентификационного номера, штрих-

кода образца, количества ЯСК, CD34⁺ и колониеобразующих единиц, с пометками об отрицательных результатах микробиологического и вирусологического тестирования образца и наличия HLA-типирования. Все документы на образцы ПК, хранятся в архиве (на бумажных и электронных носителях).

С 2005 г. по октябрь 2009 г. в ГУЗ «БСК ДЗМ» было обработано 3950 единиц ПК, заложено на хранение 2655 единиц.

Трансплантация ПК

ТГСК ПК, выданных ГУЗ «БСК ДЗМ», проводились в двух центрах: в отделении трансплантации ФГУ ФНКЦ ДГОИ Росздрава и в Институте детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой (ИДГТ) Санкт-Петербургского Государственного медицинского университета МЗ и СР РФ им. акад. И.П. Павлова.

Подбор образца ПК для ТГСК осуществляется после получения запроса из трансплантационного центра с указанием истории болезни реципиента, результатов HLA-типирования. Единая форма запроса на поиск донора ПК, была разработана и принята к использованию в ГУЗ «БСК ДЗМ».

При подборе образца пуповинной крови обращалось внимание на совпадение по антигенам системы HLA и количество ЯСК в единице ПК.

Отбор и выдача образцов ПК четко регламентированы в соответствующих документах, подготовленных в ГУЗ «БСК ДЗМ». Протокол каждого поиска в соответствии с пришедшими запросами и результаты подбора доноров ПК хранятся в банке, для чего разработаны и используются готовые электронные системы, способные осуществить поиск по заданным характеристикам.

Выдача образца ПК осуществляется при наличии письменного запроса из трансплантационного центра за подписью лечащего врача и руководителя учреждения.

К образцу ПК, выданному для трансплантации, прилагаются:

- информация об общем числе ЯСК в конечном продукте;
- общее число CD34-позитивных клеток и(или) общее количество гемопоэтических колониеобразующих единиц в конечном клеточном продукте;
- данные анамнеза семьи донора (для выявления риска передачи генетических заболеваний);
- группа крови по системе ABO и резус-фактор;
- результаты исследования крови матери и единицы ПК на вирус иммунодефицита человека, HBsAg, HCV, и др.;
- результаты бактериологического исследования ПК;
- предоставляется вся информация о любых отклонениях, возникших при заборе, обработке, хранении единицы ПК;
- протокол изъятия концентрата стволовых клеток ПК из криохранилища в связи с передачей в трансплантационный центр, где содержится следующая информация — номер и штрих-код образца ПК, название трансплантационного центра, дата закладки и дата изъятия образца из криохранилища, личность курьера.

Транспортировка замороженного образца жестко регламентируется. Она должна осуществляться в максимально сжатые сроки при температуре не выше -135°C. Транспортировка осуществляется с соблюдением норм

пересылки контейнеров, содержащих жидкий азот, а контейнеры должны обеспечивать сохранение температуры в течение не менее 48 ч свыше ожидаемого времени прибытия образца крови в трансплантационный центр.

При условии использования образца ПК для родственной или неродственной трансплантации в БСК предоставляется информация о клинических особенностях процедуры (наличие нежелательных проявлений, связанных с инфузией ПК, если они были), данные о приживлении трансплантата, сроках восстановления уровня нейтрофилов и тромбоцитов, показателях химеризма и наличия/отсутствия реакции трансплантат против хозяина (РТПХ). Полученные данные хранятся как на бумажных носителях, так и заносятся в электронную базу. Данные актуализируются по мере необходимости, но не реже 1 раза в год.

Характеристика пациентов

За период с августа 2006 г. по август 2009 г. для проведения трансплантации было выдано 29 единицы ПК. ТГСК ПК была выполнена 16 пациентам: 10 (62,5%) трансплантаций проведено в отделении трансплантации ФГУ ФНКЦ ДГОИ Росздрава, 6 (37,5%) — в ИДГТ г. Санкт-Петербурга.

Распределение по полу пациентов выглядело следующим образом: 14 мальчиков и 2 девочки. Соотношение М:Д равно 7:1. Медиана возраста на момент проведения ТГСК составила 2,5 года (разброс от 4 мес. до 20 лет).

В 10 (62,5%) случаях ТГСК проводилась по поводу злокачественного, в 6 (37,5%) — по поводу незлокачественного заболевания.

Характеристика пациентов, исходы ТГСК ПК представлены в таблице.

Общие данные по пациентам, характеристика единиц ПК и исходы

Пол	Возраст на момент ТГСК, лет	Диагноз	Тип донора	Кол-во единиц ПК	ЯСК ($\times 10^9/\text{л}$)	CD34 ($\times 10^6/\text{л}$)	Время приживления нейтрофилов, сут	О. РТПХ	Хр. РТПХ	Исход, сроки после ТГСК, химеризм
м	4	Мукополисахаридоз I типа (с-м Гурлера)	6/6 сибс	2 от одного донора (ДО)	18	0,7	24	нет	нет	Жив, +116 дн., СХ
м	2	ЮММЛ	6/6 сибс	1	—	40	36	нет	нет	Рецидив, +1мес., умер, +18 мес.
м	2	ЮММЛ	9/10 и 8/10 неродств.	2	1,7	1,9	20	II	нет	Прогрессия основного заболевания; умер, +13 мес.
м	3	Мукополисахаридоз I типа (с-м Гурлера)	9/10 неродств.	2 от одного донора (ДО)	0,98	3,1	15	I	нет	Отторжение; умер, +2,5 мес. (сепсис, полиорганная недостаточность)
м	2	ОМЛ, М-7 вариант, рефрактерное течение	8/10 и 9/10 неродств.	2	2	0,7	16	I	нет	Жив, +8 мес.; ПХ
м	10	ОМЛ	4/6 и 5/6 неродств.	1+2 от одного донора (ДО)	—	0,39	Неприживление	нет	нет	Умер, +3 нед. (рецидив заболевания, сепсис)
м	20	ОЛЛ	Гапло+ котрансплантация ПК	2	—	0,18	Неприживление	нет	да	Жив, +8 мес.
м	2	ОМЛ, t(9;11), рефрактерное течение	10/10 неродств.	1	0,6	0,9	31	I–II	нет	Жив, +7 мес.
ж	13	МДС	10/10 неродств.	1	0,4	0,2	33	да	нет	Жив, +6 мес; ПХ
м	19	Вторичный ОМЛ	5/6 неродств. (гапло+ котрансплантация ПК)	1	—	0,05	22 Частичное	1	нет	Умер, +4 мес.; (отторжение трансплантата, +76 день, бактериально-вирусная пневмония)
д	13	МДС	4/6 неродств.	1	0,39	0,69	Неприживление	нет	нет	Жив, +5 мес.
м	3	Мукополисахаридоз I типа (с-м Гурлера)	8/10 неродств.	1+2 от одного донора (ДО)	1,8	1,06	30	II	нет	Жив, +5 мес.; ПХ

Окончание таблицы

Пол	Возраст на момент ТГСК, лет	Диагноз	Тип донора	Кол-во единиц ПК	ЯСК ($\times 10^9/\text{кг}$)	CD34 ($\times 10^6/\text{кг}$)	Время приживления нейтрофилов, сут	О. РТПХ	Хр. РТПХ	Исход, сроки после ТГСК, химеризм
м	4 мес.	Первичный иммунодефицит (с-м Оммена)	4/6 неродств.	1	—	0,79	Неприживление	нет	нет	Умер, +17 дн. (прогрессия основного заболевания)
м	1	Мукополисахаридоз I типа (с-м Гурлера)	9/10 неродств.	2 от одного донора (ДО)	1,78	0,79	34	нет	нет	Жив, +4 мес.; СХ
м	2	ОЛЛ, 1-й ранний тестикулярный рецидив	8/10 Сибс+неродств.	2	—	0,74	24 Частичное	нет	нет	Рецидив, +40 дн.; умер, +50 дн. (прогрессия основного заболевания)
м	11 мес.	Первичный иммунодефицит (с-м Вискотта-Олдрича)	9/10 неродств.	1+2 от одного донора (ДО)	2,15	1,1	20	нет	нет	Жив, +1 мес.; ПХ;

Примечание: ПХ — полный донорский химеризм; СХ — смешанный химеризм; ДО — деленный образец ПК (два образца ПК от одного донора); ЮММЛ — ювенильный миеломоноцитарный лейкоз; ОМЛ — острый миелолейкоз; ОЛЛ — острый лимфолейкоз; МДС — миелодиспластический синдром.

Перед проведением трансплантации ПК использовались различные режимы кондиционирования. Выбор режима кондиционирования определялся диагнозом пациента, статусом по основному заболеванию (ремиссия/отсутствие ремиссии) на момент проведения ТГСК и протоколами, принятыми в трансплантационном центре.

6 (37,5%) пациентов получили по одному образцу ПК, 3 (18,75%) больных — по два образца ПК от одного донора (деленный образец), 4 (25%) — по два образца ПК от разных доноров, и 3 (18,75%) — по три образца ПК (два от одного донора (деленный образец) и третий от другого).

ТГСК ПК от родственного HLA-идентичного донора выполнены у 2 (12,5%) пациентов. Один из пациентов с диагнозом мукополисахаридоз I типа, у которого было констатировано приживление ГСК ПК, жив. Второй умер от прогрессии основного заболевания (ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, ЮММЛ), при исследовании химеризма на 46 день 90% клеток имели собственное происхождение.

У 1 (6,25%) больного с ранним изолированным тестикулярным рецидивом острого лимфолейкоза (ОЛЛ) выполнена ТГСК двух образцов ПК от родственного и неродственного донора (совпадения по HLA 8/10 в обоих образцах). При исследовании химеризма гемопоэтических клеток на 15-е сут. 60% клеток имели донорское происхождение (родственный образец ПК), больной умер от рецидива заболевания через 40 сут. с момента проведения трансплантации.

В 13 (81,25%) случаях была проведена неродственная ТГСК ПК.

У 10 пациентов, которым была проведена ТГСК одной единицы ПК (или 2 единицы ПК от одного донора —

деленный образец), оценено количество несовпадений по системе HLA. Полное совпадение по HLA антигенам (10/10) было только у 4 (40%) пациентов, в остальных 6 (60%) случаях отмечалось несовпадение по 1 или 2 антигенам.

2 (12,5%) больным была выполнена гаплоидентичная трансплантация с котрансплантацией ГСК ПК.

2 (12,5%) пациентам с мукополисахаридозом I типа и миелодиспластическим синдромом (МДС) была выполнена ТГСК ПК с введением мезенхимальных стволовых клеток. В обоих случаях на 31.08.2009 г. пациенты были живы.

Медиана числа ядросодержащих клеток и CD34^+ клеток на килограмм массы тела реципиента составила $6,0 \times 10^7$ (разброс 0,2–21,5) и $7,7 \times 10^5$ (разброс 0,5–40) соответственно.

Результаты

Приживление трансплантата было зарегистрировано у 10 (62,5%) пациентов. Медиана времени до приживления нейтрофилов составила 24 дня (разброс 15–36 дней).

Частичное приживление отмечено у двух (12,5%) пациентов, неприживление — у 4 (25,0%) больных.

Из группы пациентов, у которых отмечено полное приживление, на момент 31.08.2009 г. 7 больных живы, что составило 43,75% от всех больных, получивших трансплантацию ПК. Полное совпадение по HLA-системе (6/6 или 10/10) из этой группы пациентов отмечено у 3 (42,85%), в одном случае имела место трансплантация ПК от сибса. Остальные больные получили по несколько образцов ПК от разных доноров со степенью несовпадения по HLA-системе 8/10 и 9/10.

Из 10 больных, у которых было отмечено приживление нейтрофилов, 2 умерло от рецидива (прогрессии основного заболевания), один погиб от инфекционных осложнений.

Из двух случаев частичного приживления оба пациента умерли (рецидив заболевания, отторжение трансплантата), совпадение по системе HLA было в 1–2 локусах.

Из 4 пациентов с первичным неприживлением трансплантата 2 умерли (прогрессия основного заболевания, сепсис).

Общая смертность к 100 дню после трансплантации составила 28,5%. Общая выживаемость была равна 56,2%, с медианой наблюдения 116 дней.

Острая РТПХ I–II степени развилась у 7 (43,75%) пациентов, случаев развития тяжелой РТПХ отмечено не было. Проявления хронической РТПХ выявлены у 1 (6,25%) пациента (распространенная форма с поражением кожи и легких).

Обсуждение

После появления первых публикаций об успешном проведении ТГСК ПК в конце 80-х гг. XX в., начали свое развитие первые БПК [5]. Первым государственным банком был БПК при Нью-Йоркском центре крови (New York Blood Center, NYBC), организованный в 1988 г. под руководством П. Рубинштейна (P. Rubinstein) [6]. После учреждения большого количества БПК во всем мире возникла необходимость в обмене информацией. Это привело к созданию в 1998 г. системы, объединяющей некоммерческие общественные банки ПК, находящиеся на территории США, Европы, Израиля, Японии, Австралии (NETCORD). Целью ее создания было формирование интернационального регистра для обмена информации между банками ПК, а также разработка нормативных требований к аспектам деятельности БПК (стандарты сбора, обработки, тестирования, хранения, отбора и выдачи единиц ПК) [7].

В настоящее время в Европе 18 банков пуповинной крови получили аккредитацию в NetCord-FACT и еще 40 находятся на стадии регистрации [8]. Также существуют два крупных международных регистра доноров ПК. Это, прежде всего, NetCord, который содержит информацию только о донорах ПК, и международный регистр доноров КМ (Bone Marrow Donors Worldwide, BMDW), содержащий информацию и о донорах костного мозга, и о донорах ПК.

Центры трансплантации начинают поиск пуповинной крови таким же образом, как при подборе доноров КМ, и, как только получают положительную информацию о подборе, связываются непосредственно с Банком пуповинной крови.

За период с августа 2006 г. по август 2009 г. для проведения трансплантации ГУЗ «БСК ДЗМ» было выдано 29 единицы пуповинной крови, что составило 1,1% от всех образцов находящихся на хранении в БСК. Этот показатель ниже, чем сообщается в других исследованиях. Для сравнения, публичный банк пуповинной крови Мексиканского института социального обеспечения (Mexican Institute of Social Security Cord Blood Bank, IMSS-CBB) выдал для трансплантации 5% единиц пуповинной крови от всех заготовленных [9], 3,6% было выдано в банке пуповинной крови Гуаньджоу, Китай [10]. Одной из причин столь низкого процента выданных банком (ГУЗ «БСК ДЗМ») образцов пуповинной крови является низкая трансплантационная активность в России, что связано как с недостаточным количеством

специализированных клиник, так и низким числом ежегодно производимых трансплантаций.

Одним из главных преимуществ процесса накопления единиц пуповинной крови — это простота. Сбор пуповинной крови по сравнению с костным мозгом провести легче, процедура эта и для матери и новорожденного безопасна.

ПК является альтернативой для тех пациентов, нуждающихся в трансплантации, которым не был подобран совместимый родственник или неродственный донор КМ, особенно это важно для групп этнических меньшинств. Кроме того, не всегда доноры костного мозга доступны. Так, по данным J.J. Van Rood и M. Oudshoorn (2008), за период с 2000 по 2006 г. 151 000 пациентам был подобран неродственный донор и только в 64 720 случаях трансплантация была проведена [11].

Другим важным преимуществом ПК является более короткое время, необходимое для поиска подходящего донора, особенно это важно для тех пациентов, которые нуждаются в проведении трансплантации в течение 3 мес. после проведения поиска донора [12].

При сравнении результатов трансплантации ГСК КМ, периферической крови и ПК в зарубежных исследованиях было продемонстрировано длительное время приживления нейтрофилов и тромбоцитов при проведении трансплантации ПК (22–33 дня). В нашем исследовании время до приживления нейтрофилов составляло от 15 до 36 дней, что сопоставимо с зарубежными данными [1, 2].

Количество ЯСК на кг веса реципиента в единице ПК является важным фактором, коррелирующим с результатами трансплантации. В попытке увеличить дозу ЯСК для трансплантации используются две единицы пуповинной крови от разных доноров, в нашем исследовании таких пациентов было 8, что составило 50%. При исследовании химеризма гемопоэтических клеток у этих больных отмечено приживление только одного образца ПК, что соответствует данным литературы [13].

Не менее важным преимуществом трансплантации ПК является более низкая степень развития РТПХ. В нашем исследовании не было ни одного случая развития РТПХ тяжелой степени, и только у одного пациента было отмечено развитие хронической РТПХ [1, 2].

И хотя много проблем остается нерешенными, большее количество наблюдений поможет более четко определить достоинства трансплантации ГСК пуповинной крови по сравнению с трансплантацией ГСК костного мозга. Но уже сейчас ясно, что для пациентов, которые не имеют совместимого родственного и неродственного донора КМ, ПК является альтернативным источником стволовых клеток.

Увеличение доступного пула единиц пуповинной крови улучшило бы вероятность обнаружения донора с оптимальным количеством ЯСК на кг веса реципиента и минимальным количеством HLA-несовпадений.

БПК, выдающие образцы для трансплантации, должны быть инспектированы и аккредитованы в соответствующих органах контроля. Должна существовать ясная политика в отношении селекции доноров ПК, скрининга и тестирования. БПК должны получать полную информацию о проведенной процедуре трансплантации от соответствующих трансплантационных центров для того, чтобы и в дальнейшем гарантировать безопасность и эффективность проведения данной процедуры.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Gluckman E. Cord Blood Transplantation. Biol. Blood Marrow Transplant. 2006; 12(8): 808–12.
2. Rocha V., Gluckman E., Eurocord and European Blood and Marrow Transplant Group. Clinical use of umbilical cord blood hematopoietic stem cells. Biol. Blood Marrow Transplant. 2006; 12 (1 Suppl 1): 34–41.
3. The World Marrow Donor Association. <http://www.worldmarrow.org/>.
4. Majhail N.S., Brunstein C.G., Wagner J.E. Double umbilical cord blood transplantation. Curr. Opin. Immunol. 2006; 18(5): 571–5.
5. Gluckman E., Broxmeyer H.A., Auerbach A.D. et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. N. Engl. J. Med. 1989; 321(17): 1174–8.
6. Rubinstein P., Taylor P.E., Scaradavou A. et al. Unrelated placental cord blood for bone marrow reconstitution organization of the placental blood program. Blood Cells 1994; 20(2-3): 587–96.
7. NETCORD. <http://www.netcord.org>.
8. Navarrete C., Contreras M. Cord blood banking: a historical perspective. Br. J. Haematol. 2009; 147(2): 236–45.
9. Novelo-Garza B., Limon-Flores A., Guerra-Marquez A. et al. Establishing a cord blood banking and transplantation program in Mexico: a single institution experience. Transfusion 2008; 48(2): 228–36.
10. Wu J.Y., Liao C., Xu Z.P. et al. Banking and transplantation of umbilical cord blood in Guangzhou, China. Cytotherapy 2006; 8(5): 488–97.
11. Van Rood J.J., Oudshoorn M. Eleven million donors in Bone Marrow Donors Worldwide! Time for reassessment? Bone Marrow Transplant 2008; 41(1): 1–9.
12. Querol S., Rubinstein P., Marsh S.G. E. et al. Cord blood banking: «providing cord blood banking for a nation». Br. J. Haematol. 2009; 147(2): 227–35.
13. Barker J.N., Weisdorf D.J., Defor T.E. et al. Transplantation of 2 partially HLA-matched umbilical cord blood units to enhance engraftment in adults with hematologic malignancy. Blood 2005; 105: 1343–7.

Поступила 13.01.2010

Система для проведения экстракорпорального фотофереза – UVAR XTS («Therakos», США)

Экстракорпоральный фотоферез представляет собой метод, основанный на сочетании лейкофереза и облучения лейкоцитов, предварительно обработанных фотосенсибилизатором (8-метоксипсораленом), ультрафиолетовым светом диапазона А (320 – 400 нм).

Область применения:

Лечение онкологических, аутоиммунных, дерматологических и пролиферативных заболеваний:

- кожная Т-клеточная лимфома
- уменьшение реакции трансплантат против хозяина (РТПХ)
- предотвращение отторжения органов после трансплантации
- склеродермия
- дерматиты
- ревматоидный артрит
- псориаз

Особенности системы:

Безопасность для пациента:

- одноразовая система расходных материалов
- исключение риска воздушной эмболии
- исключение риска заражения
- осуществление контроля поступления антикоагулянта
- контроль давления в системе
- контроль скорости забора и возвращения крови пациенту
- возможность изменения параметров процесса в течение процедуры
- при необходимости автоматическая блокировка системы магистралей

Простота в работе и обслуживании:

- удобное использование для оператора
- конструкция аппарата и расходных материалов исключает возможность ошибки при загрузке
- однократная вентуляция
- полная автоматизация процедуры
- быстрое и безопасное извлечение компонентов процедурного набора после завершения процедуры
- наличие ключа данных, на котором фиксируется вся информация о протекании процесса



Система для выделения стволовых клеток – Serax («BioSafe», Швейцария)

- Самая современная, компактная система, позволяющая выделять стволовые клетки из пуповинной и периферической крови, а также из костного мозга
- Идеальная система для быстрой автоматической обработки крови с высоким уровнем жизнеспособности клеток после процедуры
- Serax позволяет проводить обработку крови в рамках 8 протоколов
- Принцип действия Serax основан на сепарации центрифугированием, позволяющем разделять компоненты крови в соответствии с их плотностью и размерами
- Система предназначена для применения в клеточной терапии, где необходимо получение определенных компонентов крови
- Обработка крови или ее компонентов происходит в закрытой стерильной системе
- Компоненты крови собираются в стандартные мешки и готовы для дальнейшего использования (криоконсервация, наращивание in vitro, переливание пациенту и др.)

Эксклюзивный представитель ООО «Инновационные медицинские технологии»
Москва, ул. Ивана Франко, д. 4, корп. 15, тел/факс: +7(495)380-36-62
E-mail:

dr_fedorov@haemoline.ru, gerasimenkov@haemoline.ru, neunlovamv@delrus.org



Автоматизированная система для хранения стволовых клеток в жидком азоте – BioArchive («Thermogenesis», США).

Система рассчитана на 3626 образцов стволовых клеток

- Низкая стоимость операционного процесса
- Низкий расход жидкого азота на один образец во время хранения и программного замораживания
- Полностью автоматизированный процесс сокращает время работы персонала
- Снижение затрат на оборудование
- Не требуется большого количества дьюаров для хранения (одна система BioArchive заменяет 6-7 дьюаров)
- Наличие двух встроенных программных замораживателей
- Безопасность и защита
- Полузакрытая система сокращает воздействие азота на оператора
- Источник бесперебойного питания позволяет разместить/извлечь образец в случае отключения электричества
- Параметры 24-х часового контроля и управления доступом включают в себя:
 - Мониторинг уровня жидкого азота
 - Пароль для доступа
 - ID номер для оператора, хранящийся в базе данных

Интегрированный программный замораживатель

- Минимизирует температурные колебания
- Отсутствует этап ручного переноса образца из программного замораживателя в дьюар для хранения

Криоконтейнер на 25 мл

- Постоянный геометрический размер образца
- Воспроизводимый процесс заморозки для каждой единицы
- Возможность роботизированной закладки на хранение и извлечения образцов
- Снижается вероятность ошибки, связанной с человеческим фактором

Система управления образцом

- Использование штрих-кода исключает ошибки при перемещении образца
- Отчет по образцу:
- История образца
- Инвентаризация
- График замораживания

www.imt-stemcells.ru

Расходные материалы для культивирования стволовых клеток «CellGenix» (Германия):

Комплекты CellGro для культивирования клеток в закрытых системах

- CellGro HPC для культивирования гемопоэтических клеток, NK-клеток, Т-клеток
- CellGro DC для культивирования дендритных клеток
- Бессывороточные среды CellGro:
- SCGM для культивирования гемопоэтических прогениторных клеток, NK-клеток, Т-клеток
- DC для культивирования дендритных клеток

Культуральные мешки VueLife

(сделаны из FEP Teflon)

CellGro цитокины

Для увеличения гемопоэтических прогениторных клеток, NK-клеток, Т-клеток и дендритных клеток



Вся продукция зарегистрирована и сертифицирована в России