

Эффективность и безопасность аутологичной трансплантации некриоконсервированных гемопоэтических стволовых клеток у больных множественной миеломой

С.В. Волошин^{1,2}, А.Д. Гарифуллин^{1,3}, А.А. Кузьева¹, Н.Н. Синицына¹, Н.Н. Алексеева¹, А.В. Шмидт¹, С.Ю. Линников¹, В.А. Шуваев¹, А.Ю. Кувшинов¹, Н.А. Потихонова¹, А.В. Сельцер¹, В.А. Балашова¹, Ж.В. Чубукина¹, А.Н. Богданов^{3,4}, С.В. Сидоркевич¹

¹ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 191024 Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16;

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;

³ФГБВОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;

⁴СПб ГБУЗ «Городская больница №40 Курортного района»; Россия, 197706 Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, 9

Контакты: Сергей Владимирович Волошин servolos@gmail.com

Введение. Аутологичная трансплантация костного мозга/гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) является стандартом лечения молодых и сохранных пациентов с множественной миеломой (ММ). Применение этого метода ограничено вследствие высокого потребления экономических и интеллектуальных ресурсов, низкой доступности криобанков в регионах России.

Цель исследования – оценить безопасность и терапевтический эффект ауто-ТГСК с применением некриоконсервированных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК).

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование эффективности и безопасности использования некриоконсервированных ГСК у больных ММ, которым была выполнена аутологичная трансплантация. Количество процедур афереза ГСК составило 1 у 29 (82,9 %) пациентов, 2 – у 6 (17,1 %). После афереза ГСК хранили при температуре +4...+6 °С в медицинском холодильнике сроком до 72 ч. За 4 года ауто-ТГСК с использованием некриоконсервированных ГСК была проведена 35 пациентам с ММ. Среднее количество реинфузированных CD34⁺-клеток составило $2,63 \times 10^6$ /кг. Медиана времени до приживления нейтрофилов – 11 (9–14) дней. Медиана времени до приживления тромбоцитов – 12 (8–19) дней. В контрольную группу вошли 43 пациента с ММ, которым была проведена ауто-ТГСК по традиционной методике, дополнительно включающей подготовку и криоконсервацию аферезного продукта ГСК с криопротектором диметилсульфоксидом, а также последующую разморозку в день трансплантации (день 0).

Результаты. Достоверных различий по показателям жизнеспособности ГСК, частоте развития осложнений, срокам восстановления гемопоэза, потребности в заместительной гемокомпонентной терапии и времени нахождения пациентов в стационаре при сравнении безопасности трансплантации в группах с некриоконсервированными и криоконсервированными ГСК не выявлено.

Заключение. Метод краткосрочного хранения некриоконсервированных ГСК не уступает традиционному методу управляемого замораживания, является более экономичным и может быть использован в медицинских организациях, не имеющих в своем составе криобанка.

Ключевые слова: множественная миелома, трансплантация, гемопоэтические стволовые клетки, химиотерапия, посттрансплантационные осложнения

Для цитирования: Волошин С.В., Гарифуллин А.Д., Кузьева А.А. и др. Эффективность и безопасность аутологичной трансплантации некриоконсервированных гемопоэтических стволовых клеток у больных множественной миеломой. Онкогематология 2022;17(2):82–94. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-82-94.

The use of non-cryopreserved hematopoietic stem cells for autologous transplantation in multiple myeloma patients

S.V. Voloshin^{1,2}, A.D. Garifullin^{1,3}, A.A. Kuzyeva¹, N.N. Sinitsina¹, N.N. Alekseeva¹, A.V. Schmidt¹, S.Yu. Linnikov¹, V.A. Shuvaev¹, A.Yu. Kuvshinov¹, N.A. Potikhonova¹, A.V. Seltser¹, V.A. Balashova¹, Zh.V. Chubukina¹, A.N. Bogdanov^{3,4}, S.V. Sidorkevich¹

¹Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency; 16 2nd Sovetskaya St., Saint-Petersburg 191024, Russia;

²S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint-Petersburg 194044, Russia;

³Saint-Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint-Petersburg 199034, Russia;

⁴City Hospital No. 40 of the Kurortny District; 9 Borisova St., Sestroretsk, Saint-Petersburg 197706, Russia

Contacts: Sergey Vladimirovich Voloshin servolos@gmail.com

Background. An autologous stem cell transplant (ASCT) is the standard of treatment young and fit patients with multiple myeloma (MM). The using this method of treatment is limited due to the high consumption of economic and intellectual resources, the low availability of Cryobank departments in regions of Russia.

Objective: to evaluate the efficacy and safety of using non-cryopreserved peripheral blood stem cells (non-CRYO PBSCs) in patients with multiple myeloma who underwent autologous transplantation.

Materials and methods. We conducted a prospective study of the efficacy and safety of using non-CRYO PBSCs in patients with MM who underwent ASCT. The number of PBSCs apheresis procedures in 82.9 % ($n = 29$ pts) was 1 day, and in 17.1 % ($n = 6$ pts) was 2 days. After apheresis, PBSCs were stored at a temperature of $+4...+6$ °C in a blood bank refrigerator for up to 72 hours. During 4 years, ASCT using non-CRYO PBSCs was performed in 35 patients with MM. The average number CD34⁺ cell dose was 2.63×10^6 /kg. The median time to neutrophil engraftment was 11 days (range from 9 to 14). The median time to platelet engraftment was 12 days (range from 8 to 19). The control group included 43 patients with MM, who underwent PBSCs ASCT according to the traditional method, including preparation and cryopreservation of the apheresis product of PBSCs with cryoprotectant dimethyl sulfoxide, as well as subsequent defrosting on the day of transplantation (day 0).

Results. There were no significant differences comparing the safety of ASCT in non-CRYO and CRYO PBSCs groups among such parameters as the viability of PBSCs, the frequency of complications, the time of hematopoietic engraftment, the need for platelet and red blood cells transfusion therapy, and time of hospitalization.

Conclusion. Hence, the method of short-term storing non-CRYO PBSCs is not inferior to the traditional method of controlled freezing, is more economical and can be used in medical organizations that do not have a Cryobank in their structure.

Key words: multiple myeloma, transplantation, hematopoietic stem cells, chemotherapy, post-transplant complications

For citation: Voloshin S.V., Garifullin A.D., Kuzyaeva A.A. et al. The use of non-cryopreserved hematopoietic stem cells for autologous transplantation in multiple myeloma patients. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(2):82–94. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-82-94.

Введение

Высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) остается неотъемлемым компонентом программной терапии у молодых и/или сохраненных по коморбидности пациентов с множественной миеломой и некоторыми другими нозологическими формами лимфопролиферативных новообразований [1]. Высокая потребность применения гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) сопровождается рядом проблем, связанных со сбором, хранением, транспортировкой и сохранением жизнеспособности продуктов ГСК. Ранее взвесь ГСК получали из костного мозга путем многократных пункций подвздошных костей. В настоящее время повсеместно используется методика сбора ГСК из периферической крови с помощью специальных аппаратов-сепараторов.

При аутологичной трансплантации ГСК периферической крови обычно подвергаются криоконсервации сразу после сбора, в то время как при аллогенной трансплантации ГСК донора обычно вводят больному в течение 24 ч после процедуры афереза. Наличие этапа криоконсервации является ключевым неблагоприятным фактором, влияющим на количество и функциональное состояние жизнеспособных ГСК. Считается, что большая часть повреждений стволовых

клеток связана с образованием кристаллов льда при программном замораживании, несмотря на применение криопротектора диметилсульфоксида (ДМСО). Криопротективное действие при замораживании биоматериала обеспечивается снижением кристаллообразования за счет появления сильных водородных связей между ДМСО и молекулами воды [2]. В то же время добавление раствора криопротектора к взвеси ГСК сопровождается реакцией с выделением тепла, что также оказывает влияние на количество CD34⁺-клеток и, как следствие, на качество трансплантата. Резкий перепад температуры от -180 до $+40$ °C при размораживании тоже подвергает разрушению часть заготовленных ГСК.

Нередко при аллогенной трансплантации продукт афереза от неродственного донора приходится доставлять из центров, где были собраны ГСК, к месту проведения трансплантации. В некоторых случаях время транспортировки занимает до 48 ч. В целях получения оптимального количества ГСК и сохранения максимальной жизнеспособности некоторые центры проводят сбор стволовых клеток в течение 2 последовательных дней. Продукт афереза от 1-го дня хранят в холодильнике до завершения сбора стволовых клеток на 2-й день и обе порции транспортируют одновременно в трансплантационный центр.

Использование ГСК без криоконсервации с последующей аутологичной трансплантацией достаточно ограничено в первую очередь жизнеспособностью ГСК, зависящей от качества трансплантата, условий и длительности его хранения. Не существует единого мнения по условиям хранения и транспортировки продуктов гемопоэтических клеток. Стандарты Национальной программы донорства костного мозга рекомендуют проводить реинфузию ГСК в течение 24 ч после сбора, при этом температура транспортировки определяется трансплантационным центром [3]. Стандарты для трансплантатов не содержат рекомендаций по конкретной температуре транспортировки, а определяют диапазон температур от 1 до 24 °C [4, 5].

Согласно Приказу Минздрава России от 12.12.2018 № 875н, хранение ГСК осуществляется при температуре +22 °C не более 8 ч от момента их забора (заготовки) и при температуре +4...+6 °C от 8 до 72 ч от момента их забора (заготовки). Это практически полностью удовлетворяет нужды аллогенной трансплантации и резко ограничивает возможность применения некриоконсервированных ГСК при ауто-ТГСК вследствие большей чем 3 сут продолжительности большинства кондиционирующих режимов.

Эффективность применения ауто-ТГСК ввиду отсутствия возможности криоконсервации продуктов афереза и субоптимального количества ГСК определяет необходимость использования щадящего режима хранения заготовленных стволовых клеток.

В статье представлены собственные данные по использованию некриоконсервированных ГСК для аутологичной трансплантации при множественной миеломе.

Цель исследования — оценить безопасность проведения и терапевтический эффект аутологичной трансплантации у больных множественной миеломой в зависимости от метода хранения аферезного продукта ГСК.

Материалы и методы

Нами проведено сравнение показателей жизнеспособности ГСК и эффективности ауто-ТГСК у 78 больных множественной миеломой. Все пациенты получали стандартные бортезомиб- и/или леналидомидсодержащие терапевтические программы и находились в ремиссии заболевания (частичный ответ и более) на момент начала трансплантации. Подробная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Мобилизация ГСК проводилась с использованием циклофосфида в дозе 1,5 г/м² или винорелбина в дозе 35 мг/м² (максимально 60 мг) с последующей стимуляцией филграстимом в дозе 5 мкг/кг 2 раза в сутки. Аферез ГСК выполняли с помощью систем аппаратного цитафереза типа Terumo BCT Spectra Optia Apheresis System® (Terumo Corporation, Япония) или Haemonetic MCS+® при концентрации CD34⁺-клеток более 20 в 1 мкл периферической крови.

Продукт афереза ГСК для группы пациентов, у которых использовали некриоконсервированные ГСК (группа не-КРИО), хранили в медицинском холодильнике при температуре от +4 до +6 °C в полимерном пакете в присутствии многокомпонентного раствора антикоагулянта на основе цитрата натрия (типа ACD Solution, formula A® (ACD-A)) сроком до 72 ч. Для группы пациентов, у которых использовали криоконсервированные ГСК (группа КРИО), аферезный продукт с присутствием ДМСО криоконсервировали и хранили при сверхнизких температурах в условиях криобанка.

Кондиционирование осуществляли при использовании стандартного режима MEL200 [6]. Данный режим позволяет проводить реинфузию ГСК в сроки до 72 ч от момента их заготовки. Ауто-ТГСК проводили в условиях боксированных палат блока интенсивной терапии. На 0-й день трансплантации криопакеты с криоконсервированными ГСК извлекали из хранилища с жидким азотом, размораживали на водяной бане при температуре 40 °C до исчезновения кристаллов льда, смешивали в равных долях с 5 % раствором альбумина и проводили реинфузию пациенту. В случае использования некриоконсервированных ГСК продукт афереза вынимали из холодильника, покачивали в течение 10–30 с до полного однородного перемешивания и проводили его реинфузию. Инфузию ГСК осуществляли через подогреватель растворов и гемокомпонентных сред (Biegler Medizin Elektronik BW 585) при установленной температуре 37 °C.

Все пациенты в период постцитостатической цитопении получали профилактику инфекций противовирусными, противогрибковыми, антибактериальными препаратами и заместительную гемокомпонентную терапию по показаниям. Фебрильная нейтропения определялась как сочетание количества гранулоцитов ниже 500 клеток/мкл и температуры выше 38 °C. Выписку пациентов проводили при удовлетворительном состоянии, при уровне нейтрофилов >1000 в 1 мкл в течение 3 последовательных дней, уровне тромбоцитов >25 тыс. в 1 мкл, отсутствии необходимости переливания компонентов крови и признаков активного инфекционного процесса.

Для оценки безопасности проведения аутологичной трансплантации при применении различных методов хранения ГСК периферической крови нами было проведено сравнение основных параметров трансплантатов, характеризующих их пригодность к использованию. При этом жизнеспособность ГСК оценивалась дважды (после афереза и непосредственно перед реинфузией) по количеству клеток CD34⁺ и 7-AAD⁻ (7-аминоактиномицин D), а также колониеобразующей способности.

Количество CD34⁺-клеток в аферезном продукте и их жизнеспособность (уровень 7-AAD⁻-клеток) определяли методом проточной цитометрии на аппарате Cytomics FC 500. Флуорохром 7-AAD — флуоресцентный

Таблица 1. Характеристика пациентов (n = 78)

Table 1. Characteristics of patients (n = 78)

Характеристика Characteristic	Группа не-КРИО (n = 35) Non-CRYO group (n = 35)	Группа КРИО (n = 43) CRYO group (n = 43)	Всего Total
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	57 (42–72)	57 (39–72)	57 (39–72)
Пол, n (%): Gender, n (%):			
мужской male	17 (48)	25 (58)	42 (54)
женский female	18 (52)	18 (42)	36 (46)
Иммунологический тип, n (%): Immunological type, n (%):			
IgG	23 (29)	35 (45)	58 (74)
IgA	8 (10)	4 (5)	12 (15)
подтип κ κ subtype	21 (27)	25 (32)	46 (59)
подтип λ λ subtype	13 (16)	14 (18)	27 (34)
миелома Бенс-Джонса Bence-Jones myeloma	1 (1)	2 (2)	3 (3)
миелома легких цепей light chain myeloma	2 (2)	2 (2)	4 (4)
несекретирующая миелома nonsecreting myeloma	1 (1)	0	1 (1)
Стадия по ISS (n = 49), n (%): ISS stage (n = 49), n (%):	21	28	49
I	7 (14)	9 (18)	16 (32)
II	3 (6)	2 (4)	5 (10)
III	11 (22)	17 (36)	28 (58)
Стадия по R-ISS (n = 43), n (%): R-ISS stage (n = 43), n (%):	17	26	43
I	3 (7)	7 (16)	10 (23)
II	8 (19)	6 (14)	14 (33)
III	6 (14)	13 (30)	19 (44)
Количество линий терапии, проведенных перед трансплантацией, n (%): Number of therapy lines before transplantation, n (%):			
1	29 (37)	18 (23)	47 (60)
2	4 (5)	13 (17)	17 (22)
≥3	2 (2)	12 (16)	14 (18)

Примечание. Здесь и в табл. 2–6: группа не-КРИО – пациенты, у которых использовали некриоконсервированные ГСК; группа КРИО – пациенты, у которых использовали криоконсервированные ГСК; ГСК – гемопоэтические стволовые клетки; ISS – Международная система стадирования; R-ISS – пересмотренная ISS.

Note. Here and in tables 2–6: non-CRYO group – patients in whom non-cryopreserved HSCs were used; CRYO group – patients in whom cryopreserved HSCs were used; HSC – hematopoietic stem cells; ISS – International Staging System; R-ISS – Revised ISS.

маркер, проникающий через поврежденные клеточные мембраны и связывающийся с двуспиральной ДНК. Через интактные мембраны данное вещество не проникает, поэтому живые клетки не окрашиваются 7-AAD при флуоресцентной микроскопии или проточной цитометрии.

Для изучения колониеобразующей активности ГСК была использована готовая метилцеллюлозная среда MethoCult GF+H4435, содержащая факторы роста. Инкубирование проводили в CO₂-инкубаторе марки Binder GmbH с непрерывной автоматической подачей газового состава (10 % концентрации CO₂,

5 % концентрации O₂, 85 % концентрации N₂) при температуре +37 °C и относительной влажности 100 %. Оценку результатов колониеобразующей способности проводили на 14-й день культивирования с помощью световой микроскопии на инвертируемом микроскопе путем подсчета колоний.

Статистические методы. Анализ выполняли с помощью методов описательной статистики для количественных переменных и точного критерия Фишера для категориальных переменных. Данные представлены в виде частоты (процент) или медианы (диапазон). Для сравнения несвязанных совокупностей использовали

двухвыборочный t-критерий Стьюдента и критерий Манна–Уитни для выборок с нормальным и ненормальным распределениями соответственно. Для сравнения связанных совокупностей применяли парный t-критерий Стьюдента. Значение $p < 0,05$ указывало на достоверность результатов сравнения. Для проведения статистического анализа использовали программы Excel и Statistica 10.0.

Результаты

Показатели жизнеспособности ГСК после афереза и при реинфузии. Медиана количества $CD34^+$ -клеток ($\times 10^6/\text{кг}$) на момент афереза ГСК в группе не-КРИО составила 5,54 (1,34–11,0), в группе КРИО – 5,53 (0,9–17,3). Абсолютное количество $CD34^+$ -клеток ($\times 10^9/\text{л}$) аферезного продукта составило 2,1 (0,55–6,171) и 2,02 (0,07–6,32) соответственно ($p > 0,05$). При сравнении в группах КРИО и не-КРИО абсолютного количества $CD34^+$ -клеток ($\times 10^6/\text{кг}$) и уровня 7-AAD^+ -клеток достоверных различий также не выявлено. Отмечено увеличение показателя «процент утраты количества $CD34^+$ -клеток от момента завершения афереза до момента реинфузии» в группе КРИО, что, вероятно, обусловлено воздействием температурных факторов и ДМСО. Объем продукта, содержащего $CD34^+$ -клетки на момент реинфузии, был больше в группе КРИО, что связано с наличием раствора ДМСО в криопакетах. Количество гранулоцитарно-макрофагальных и макрофагальных колоний на момент реинфузии ГСК было больше в группе не-КРИО ($p < 0,05$). Различий по общему количеству колоний в группах сравнения не выявлено.

Разница в абсолютном количестве $CD34^+$ -клеток ($\times 10^9/\text{л}$) при реинфузии была обусловлена разведением в равных пропорциях продукта афереза раствором ДМСО в группе КРИО, что подтверждается отсутствием различий при расчете количества реинфузированных $CD34^+$ -клеток ($\times 10^6/\text{кг}$) в группах не-КРИО и КРИО.

По данным проточной цитометрии отмечена тенденция к лучшему сохранению $CD34^+$ -клеток от момента афереза до момента реинфузии ГСК в группе не-КРИО, чем в КРИО. Подробное описание представлено в табл. 2.

Инфузионные реакции и восстановление костномозгового кроветворения. В обеих группах сравнения тяжелые инфузионные реакции в день 0 не отмечены. Типичные для инфузий криоконсервированных с ДМСО ГСК явления (тошнота и рвота, тахикардия, повышение уровней общего билирубина и индикаторных печеночных ферментов) полностью отсутствовали в группе не-КРИО.

У 29 (67,4 %) из 43 пациентов группы КРИО при проведении реинфузии ГСК были отмечены ≥ 1 реакции на ДМСО: тошнота/рвота – у 7 (16,3 %), тахикардия > 90 уд/мин – у 16 (37,2 %), боли стенокардитического характера – у 3 (7,0 %), повышение артериального

давления – у 6 (13,9 %), повышение уровней общего билирубина и индикаторных печеночных ферментов (аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы) выше верхней границы нормы – у 5 (11,6 %). При этом у всех пациентов обеих групп было констатировано полноценное восстановление кроветворения на момент выписки из стационара. Восстановление количества нейтрофилов было достигнуто на 11-й (9–14-й) день и тромбоцитов – на 12-й (8–19-й) день в группе не-КРИО, на 10-й (8–14-й) и 12-й (8–20-й) день соответственно в группе КРИО (табл. 3).

Осложнения в посттрансплантационном периоде. Среди осложнений посттрансплантационного периода в обеих группах были отмечены фебрильная нейтропения, энтеропатия/энтероколит, мукозит слизистой оболочки полости рта, сепсис/бактериemia, пневмония. Выявлено отсутствие достоверных различий в частоте развития осложнений в группах не-КРИО и КРИО, за исключением энтеропатии/энтероколита. В большинстве случаев в обеих группах выраженность энтеропатии/энтероколита не превышала II степени токсичности по критериям СТС-АЕ v.4.02. Сводные данные представлены в табл. 4.

Эффективность терапии. До проведения ауто-ТГСК частота достижения частичного ответа в группе не-КРИО составляла 37 % (13/35), очень хорошего частичного ответа – 40 % (14/35), полного ответа – 23 % (8/35); в группе КРИО – 72 % (31/43), 14 % (6/43) и 14 % (6/43) соответственно. Проведение трансплантации ГСК позволило улучшить эффективность лечения больных множественной миеломой в обеих группах, в том числе по частоте полных ответов, детекции минимальной остаточной болезни (МОБ) и негативным статусам при оценке результатов позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ).

После ауто-ТГСК в группе не-КРИО частичный ответ был констатирован у 23 % (8/35) пациентов, очень хороший частичный ответ – у 40 % (14/35), полный ответ – у 37 % (13/35), в группе КРИО – у 47 % (20/43), 21 % (9/43) и 32 % (14/43) соответственно.

У 48 пациентов была проведена оценка МОБ-статуса до и после ауто-ТГСК. Частота МОБ-отрицательного ответа в группе не-КРИО ($n = 23$) до трансплантации составила 8,7 % (2/23), после трансплантации – 21,7 % (5/23), в группе КРИО ($n = 25$) – 4 % (1/25) и 12 % (3/25) соответственно.

На день +100 после ауто-ТГСК был проанализирован ПЭТ/КТ-ответ у 22 пациентов: у 13 – группы не-КРИО и у 9 – группы КРИО. ПЭТ/КТ-отрицательный ответ констатирован у 53,8 % (7/13) и у 44,4 % (4/9) пациентов соответственно. Данные представлены на рис. 1, 2.

В итоге проведение ауто-ТГСК позволило увеличить глубину ответа у 25 больных множественной миеломой, при этом достоверных различий между однотипными категориями в группах не-КРИО и КРИО не отмечено ($p > 0,05$ для всех групп сравнения).

Таблица 2. Показатели жизнеспособности и колониеобразующая способность ГСК

Table 2. Viability parameters and colony-forming ability of HSCs

Показатель Parameter	Группа не-КРИО (n = 35) Non-CRYO group (n = 35)	Группа КРИО (n = 43) CRYO group (n = 43)	p
Количество CD34 ⁺ -клеток (аферез), × 10 ⁶ /кг Number of CD34 ⁺ cells (apheresis), × 10 ⁶ /kg	5,48 ± 3,13	5,1 ± 2,98	0,59
Количество CD34 ⁺ -клеток (реинфузия), × 10 ⁶ /кг Number of CD34 ⁺ cells (reinfusion), × 10 ⁶ /kg	2,71 ± 1,36	2,49 ± 1,17	0,44
Абсолютное количество CD34 ⁺ -клеток (аферез), × 10 ⁹ /л Absolute number of CD34 ⁺ cells (apheresis), × 10 ⁹ /L	2,21 ± 1,53	1,86 ± 1,3	0,3
Абсолютное количество CD34 ⁺ -клеток (реинфузия), × 10 ⁹ /л Absolute number of CD34 ⁺ cells (reinfusion), × 10 ⁹ /L	1,44 ± 1,06	0,65 ± 0,49	0,00005
Процент утраты количества CD34 ⁺ -клеток от момента афереза до момента реинфузии Percentage of CD34 ⁺ cell loss from apheresis to reinfusion	34,8 ± 20,8	66,6 ± 23,9	0,002
Объем продукта (аферез), мл Product volume (apheresis), ml	207,83 ± 66,88	207,27 ± 64,76	0,97
Объем продукта (реинфузия), мл Product volume (reinfusion), ml	155,44 ± 64,5	193,95 ± 52,72	0,005
Содержание 7-AAD ⁻ -продукта (аферез), % Content of 7-AAD ⁻ -product (apheresis), %	98,65 ± 1,64	99,11 ± 1,35	0,08
Содержание 7-AAD ⁻ -продукта (реинфузия), % Content of 7-AAD ⁻ -product (reinfusion), %	93,07 ± 4,64	90,58 ± 7,32	0,09
Количество колоний БОЕ-Э (аферез) Number of BFU-E colonies (apheresis)	214,78 ± 64,8	195,19 ± 83,31	0,28
Количество колоний БОЕ-Э (реинфузия) Number of BFU-E colonies (reinfusion)	154,04 ± 83,03	137,19 ± 69,97	0,38
Количество колоний КОЕ-Г (аферез) Number of CFU-G colonies (apheresis)	141,06 ± 36,42	138,58 ± 62,22	0,84
Количество колоний КОЕ-Г (реинфузия) Number of CFU-G colonies (reinfusion)	111,03 ± 53,01	92,61 ± 55,11	0,19
Количество колоний КОЕ-ГМ (аферез) Number of CFU-GM colonies (apheresis)	28,76 ± 20,94	26,50 ± 12,63	0,6
Количество колоний КОЕ-ГМ (реинфузия) Number of CFU-GM colonies (reinfusion)	19,85 ± 16,58	11,42 ± 9,19	0,01
Количество колоний КОЕ-ГЭММ (аферез) Number of CFU-GEMM colonies (apheresis)	9,10 ± 4,79	9,47 ± 4,15	0,75
Количество колоний КОЕ-ГЭММ (реинфузия) Number of CFU-GEMM colonies (reinfusion)	6,73 ± 4,32	6,64 ± 3,65	0,93
Количество колоний КОЕ-М (аферез) Number of CFU-M colonies (apheresis)	14,51 ± 6,53	14,0 ± 8,15	0,78
Количество колоний КОЕ-М (реинфузия) Number of CFU-M colonies (reinfusion)	16,33 ± 9,68	9,73 ± 8,03	0,008
Отсутствие колоний (роста), количество случаев (аферез) Absence of colonies (growth), number of cases (apheresis)	1	1	
Отсутствие колоний (роста), количество случаев (реинфузия) Absence of colonies (growth), number of cases (reinfusion)	5	6	
Колониеобразующая способность, общее количество колоний (аферез) Colony-forming capacity, total number of colonies (apheresis)	404,97 ± 80,62	420,86 ± 89,05	0,46
Колониеобразующая способность, общее количество колоний (реинфузия) Colony-forming capacity, total number of colonies (reinfusion)	306,71 ± 138,66	257,55 ± 126,46	0,14

Примечание. 7-AAD – 7-аминоактиномицин D; БОЕ-Э – бурстобразующая единица эритроцитарная; КОЕ – колониеобразующая единица (Г – гранулоцитарная, ГМ – гранулоцитарно-макрофагальная, ГЭММ – смешанная (гранулоцитарная, эритроцитарная, макрофагальная, мегакариоцитарная), М – макрофагальная).

Note. 7-AAD – 7-aminoactinomycin D; BFU-E – burst-forming unit-erythroid; CFU – colony-forming unit (G – granulocyte, GM – granulocyte-macrophage, GEMM – mixed (granulocyte, erythroid, macrophage, megakaryocyte), M – macrophage).

Таблица 3. Сроки восстановления показателей крови, гемотрансфузии и сроки госпитализации пациентов после реинфузии ГСК
Table 3. Blood recovery, blood transfusion and hospitalization duration of patients after HSC reinfusion

Показатель Parameter	Группа не-КРИО (n = 35) Non-CRYO group (n = 35)	Группа КРИО (n = 43) CRYO group (n = 43)	p
Количество дней от реинфузии ГСК до завершения тромбоцитопении IV степени ($>25 \times 10^9/\text{л}$) Days from HSC reinfusion to resolution of grade IV thrombocytopenia ($>25 \times 10^9/\text{L}$)	12 (8–19)	12 (8–20)	0,71
Количество дней от реинфузии ГСК до завершения нейтропении III степени (гранулоцитов $>1,0 \times 10^9/\text{л}$) Days from HSC reinfusion to resolution of grade III neutropenia (granulocytes $>1.0 \times 10^9/\text{L}$)	11 (9–14)	10 (8–14)	0,1
Число трансфузий тромбоконцентрата, количество донорских доз Number of platelet concentrate transfusions, number of donor doses	4 (2–8)	4 (1–8)	0,35
Число трансфузий эритроцитарной массы, количество донорских доз Number of RBC transfusions, number of donor doses	1 (0–6)	1 (0–3)	0,18
Количество дней нахождения пациентов в стационаре после трансплантации Days of hospitalization after transplantation	17 (13–26)	16 (11–24)	0,59

Таблица 4. Посттрансплантационные осложнения у больных множественной миеломой
Table 4. Post-transplant complications in multiple myeloma patients

Осложнение Complication	Группа не-КРИО (n = 35) Non-CRYO group (n = 35)	Группа КРИО (n = 43) CRYO group (n = 43)	p
Фебрильная нейтропения Febrile neutropenia	13 (37)	21 (49)	0,15
Энтеропатия/энтероколит Enteropathy/enterocolitis	20 (57)	13 (30)	0,02
Мукозит ротовой полости \geq II степени тяжести Oral mucositis \geq II degree of severity	15 (42)	20 (46)	0,37
Сепсис/бактериemia Sepsis/bacteremia	0	2 (5)	
Пневмония Pneumonia	2 (6)	2 (5)	0,41
Смертность в течение 100 дней после трансплантации Mortality within 100 days after transplantation	0	0	
Отсутствие осложнений No complications	6 (17)	6 (14)	0,35

При оценке 2-летней беспрогрессивной выживаемости от момента ауто-ТГСК (день 0) получены следующие результаты: 96 и 82 % в группах не-КРИО и КРИО соответственно ($p = 0,2$). Медиана времени наблюдения за пациентами составила 18 мес. Выявленная тенденция требует дальнейшего наблюдения и последующей оценки выживаемости (рис. 3).

Обсуждение

Использование некриоконсервированных стволовых клеток для трансплантации имеет больше преимуществ, чем недостатков (табл. 5) [7–11].

G.J. Ruiz-Argüelles и соавт. продемонстрировали, что трансплантация с некриоконсервированными ГСК периферической крови возможна. Тем не менее в этом исследовании использовалось однократное применение мелфалана в миелоаблативных дозах для пациентов с лимфомой, миеломой и лейкозами. Применение такого режима кондиционирования было обусловлено метаболизмом мелфалана вплоть до отсутствия его следов через 1 ч после завершения введения в крови и через 6 ч в моче, обеспечивающим возможность введения сохраненных некриоконсервированных ГСК в максимально короткие сроки [12]. В других исследованиях

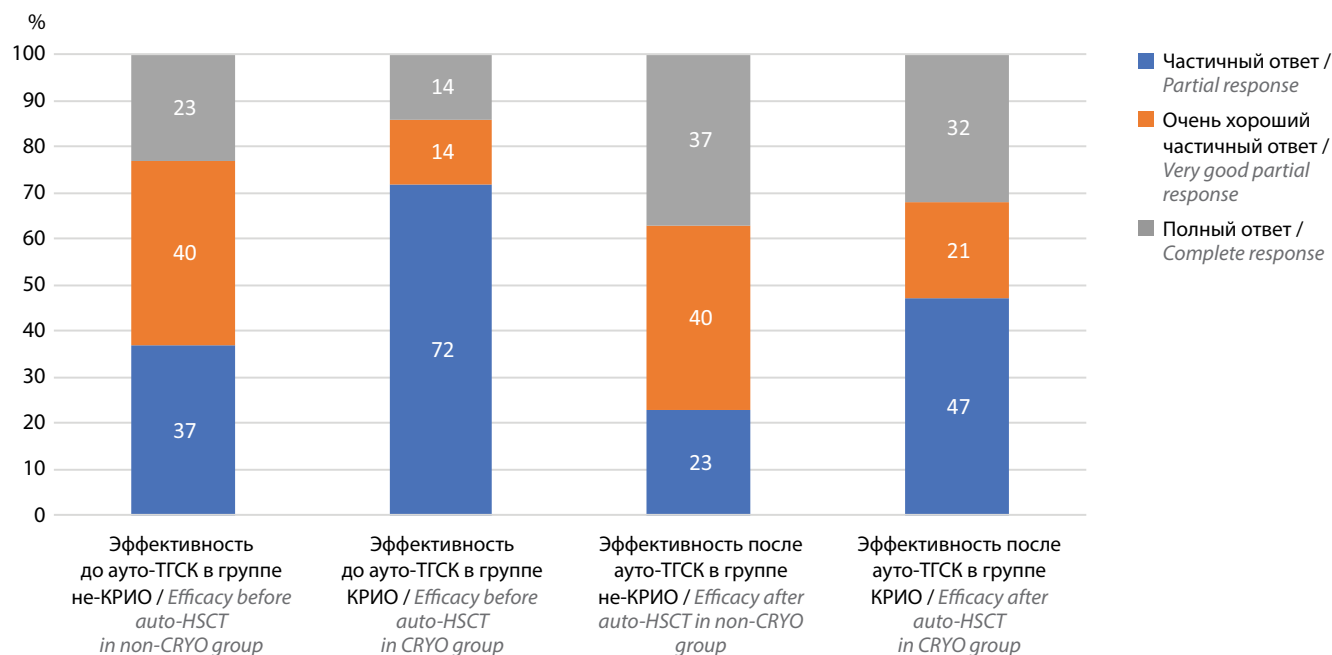


Рис. 1. Эффективность ауто-ТГСК у больных множественной миеломой. Здесь и на рис. 2, 3: ауто-ТГСК — аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; группа не-КРИО — пациенты, у которых использовали некриоконсервированные гемопоэтические стволовые клетки; группа КРИО — пациенты, у которых использовали криоконсервированные гемопоэтические стволовые клетки

Fig. 1. Efficiency of auto-HSCT in multiple myeloma patients. Here and in Fig. 2, 3: auto-HSCT — autologous hematopoietic stem cell transplantation; non-CRYO group — patients in whom non-cryopreserved HSCs were used; CRYO group — patients in whom cryopreserved HSCs were used

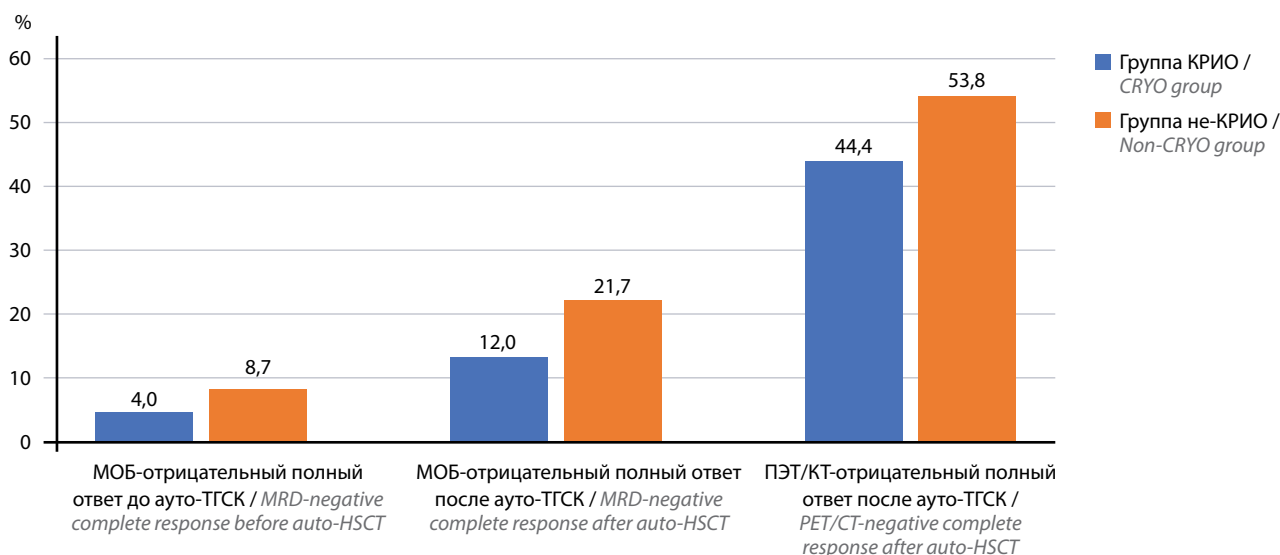


Рис. 2. Частота достижения МОБ- и ПЭТ/КТ-отрицательных полных ответов у больных множественной миеломой. МОБ — минимальная остаточная болезнь; ПЭТ/КТ — позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

Fig. 2. The frequency of achieving MRD- and PET/CT-negative complete responses in multiple myeloma patients. MRD — minimal residual disease; PET/CT — positron emission tomography combined with computed tomography

трансплантация проводилась через 8–24 ч после мелфалана в дозе 140–220 мг/м² [13, 14].

При обзоре литературы нами не обнаружено проспективных или рандомизированных исследований по сравнению результатов трансплантации ГСК в зависимости от варианта хранения. Однако удалось найти статьи с данными о трансплантациях с использованием некриоконсервированных ГСК при множественной миеломе [7, 8,

14–20]. В общей сложности 935 пациентам была проведена трансплантация ГСК без криоконсервации. В течение 100 дней после трансплантации 20 пациентов умерли, т. е. общий показатель смертности, связанной с трансплантацией, составил 2,14 (0–9,6) %. Сообщалось о смерти от инфекций, сердечной недостаточности, интерстициального пневмонита и веноокклюзионной болезни. В нашем исследовании все пациенты

были выписаны из стационара после восстановления гемопоэза и оставались живы на день +100 после трансплантации. Сроки восстановления кроветворения были обусловлены уровнями нейтрофилов $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$ и отсутствием потребности в сопутствующей терапии. Данные сроки имели достаточно широкий диапазон и были уникальными для каждого исследования. При этом медиана времени восстановления количества нейтрофилов ко-

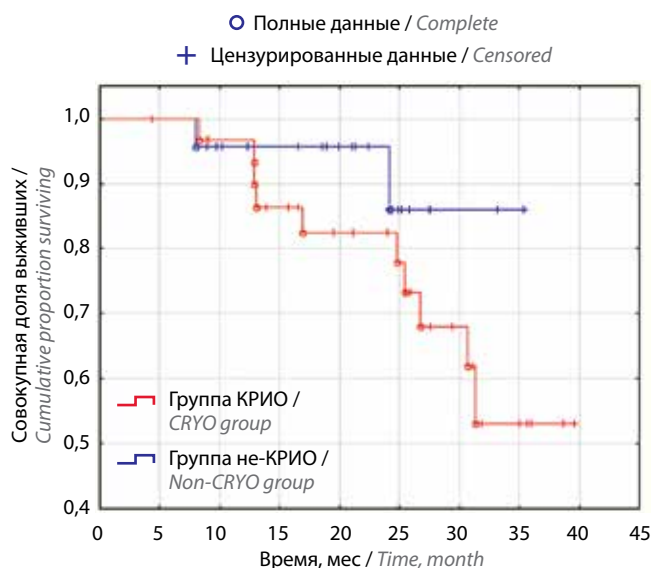


Рис. 3. Беспрогрессивная выживаемость в группах не-КРИО и КРИО
Fig. 3. Progression-free survival in the non-CRYO and CRYO groups

Таблица 5. Преимущества и недостатки использования некриоконсервированных ГСК
Table 5. Advantages and disadvantages of using non-cryopreserved HSCs

Преимущества Advantages	Недостатки Disadvantages
Отсутствие значительного снижения жизнеспособности собранных стволовых клеток при условии проведения инфузии в течение 3 дней после сбора No significant reduction in viability of harvested stem cells when infused within 3 days of collection	Ограничение использования некоторых традиционных схем высокодозной химиотерапии в результате ограничения срока хранения стволовых клеток Limitation of some conventional high-dose chemotherapy regimens as a result of reduced stem cell storage period
Предотвращение токсичности диметилсульфоксида Preventing Dimethyl Sulfoxide toxicity	Требуется большая координация в соблюдении сроков и этапов мобилизации стволовых клеток, афереза, введения высокодозной химиотерапии и реинфузии стволовых клеток, особенно при выполнении этих этапов в разных подразделениях лечебно-профилактических учреждений Greater coordination is required in observing the terms and stages of stem cell mobilization, apheresis, high-dose chemotherapy and stem cell reinfusion, especially when these stages are performed in different departments of medical institutions
Расширение числа центров, предлагающих аутологичную трансплантацию Increase in the number of centers providing autologous transplantation	
Сокращение расходов на трансплантацию Reducing transplant costs	
Простота внедрения Ease of implementation	

лебалась между 8-м и 14-м днями, медиана времени восстановления тромбоцитов – между 10-м и 17-м днями. В исследованиях А. Lopez-Otero и соавт., А. Kardduss-Ugueta и соавт. сообщалось о случаях с затяжным восстановлением гемопоэза, нормализацией уровня нейтрофилов к 39–53-му дню, тромбоцитов – к 73–83-му дню, что у части пациентов было обусловлено гипопластичным состоянием костного мозга после предшествующих многочисленных линий терапии [7, 18].

В нашем исследовании продемонстрировано, что проведение ауто-ТГСК с использованием некриоконсервированных ГСК у больных множественной миеломой возможно и безопасно, а результаты восстановления гемопоэза соотносятся с данными мировой литературы (табл. 6).

Сравнение собственных результатов по использованию традиционного метода трансплантации ГСК, криоконсервированных в растворе ДМСО, с данными медицинской литературы также не выявило отличий. Обращает внимание отсутствие летальных исходов при проведении трансплантации в нашем учреждении, что, вероятно, связано с системой отбора кандидатов для трансплантации, корректной сопроводительной терапией, в том числе с адекватной профилактикой и лечением осложнений инфекционного и неинфекционного характера (табл. 7) [19, 21–23].

Еще одним параметром оценки эффективности трансплантации можно считать показатель беспрогрессивной выживаемости. В нашем исследовании

Таблица 6. Ретроспективные исследования аутологичной трансплантации некриоконсервированных ГСК при множественной миеломе

Table 6. Retrospective studies of autologous transplantation with non-cryopreserved HSCs in multiple myeloma

Автор, год Author, year	Число пациен- тов, <i>N</i> Number of patients, <i>N</i>	Медиана CD34, $\times 10^6/\text{кг}$ Median CD34, $\times 10^6/\text{kg}$	Время восстано- вления количества нейтрофилов (диапазон), дни Neutrophil count recovery time (range), days	Время восстано- вления количества тромбоцитов (диапазон), дни Platelet count recovery time (range), days	Смертность в течение 100 дней после транспланта- ции, <i>n/N</i> (%) Mortality within 100 days after trans- plantation, <i>n/N</i> (%)	Неприживле- ние трансплан- тата, <i>n/N</i> Graft non- engraftment, <i>n/N</i>
A. Lopez-Otero и соавт., 2009 [7] A. Lopez-Otero et al., 2009 [7]	31	7,56	27 (0–53)	37 (0–73)	3/31 (9,6)	Нет данных No data
S.K. Jasuja и соавт., 2010 [8] S.K. Jasuja et al., 2010 [8]	6	2,5	12	14	0/6 (0)	Нет данных No data
M. Ramzi и соавт., 2012 [14] M. Ramzi et al., 2012 [14]	38	3,6	11 (9–21)	13 (10–31)	0/38 (0)	0/38
S. Kayal и соавт., 2014 [15] S. Kayal et al., 2014 [15]	92	2,9	10 (8–27)	14 (9–38)	3/92 (3,2)	0/98
M.A. Bekadja и соавт., 2017 [16] M.A. Bekadja et al., 2017 [16]	240	5,7	10 (6–17)	13 (9–24)	3/240 (1,3)	Нет данных No data
R. Naithani и соавт., 2018 [17] R. Naithani et al., 2018 [17]	59	3,6	11 (9–14)	11 (9–32)	1/59 (1,7)	1/59
A. Kardduss-Urueta и соавт., 2018 [18] A. Kardduss-Urueta et al., 2018 [18]	219	3,6	14 (9–39)	16 (7–83)	3/216 (1,4)	0/216
M. Sarmiento и соавт., 2018 [19] M. Sarmiento et al., 2018 [19]	29	5,1	8 (8–11)	10 (8–11)	0/29 (0)	0/29
U. Kulkarni и соавт., 2018 [20] U. Kulkarni et al., 2018 [20]	224	4,87	12 (9–22)	17 (10–44)	7/224 (3,1)	1/224
С.В. Волошин и со- авт., 2021 (насто- ящее исследование) S.V. Voloshin et al., 2021 (present study)	35	2,63	11 (9–14)	12 (8–19)*	0/35 (0)	0/35

*Восстановление количества тромбоцитов $> 25 \times 10^9/\text{л}$.*Recovery of platelet count $> 25 \times 10^9/\text{L}$.

медиана беспрогрессивной выживаемости в группе не-КРИО не была достигнута, 2-летняя беспрогрессивная выживаемость составила 96 %, что сопоставимо с результатами исследований М.А. Bekadja и соавт.

(беспрогрессивная выживаемость 94 % на отрезке 30 мес при медиане наблюдения 10 мес) [16], М. Ramzi и соавт. (медиана беспрогрессивной выживаемости 27 мес при медиане наблюдения 31 мес) [14].

Таблица 7. Ретроспективные исследования аутологичной трансплантации криоконсервированных ГСК при множественной миеломе
Table 7. Retrospective studies of autologous transplantation with cryopreserved HSCs in multiple myeloma

Автор, год Author, year	Число пациентов, N Number of patients, N	Медиана CD34, × 10 ⁶ /кг Median CD34, × 10 ⁶ /kg	Неприживление трансплантата, n/N Graft non- engraftment, n/N	Время восстано- вления количества нейтрофилов (диапазон), дни Neutrophil count recovery time (range), days	Время восста- новления количества тромбоцитов (диапазон), дни Platelet count recovery time (range), days	Смертность в течение 100 дней после транспланта- ции, n/N (%) Mortality within 100 days after transplantation, n/N (%)
С.В. Волошин и соавт., 2021 (настоящее исследование) S.V. Voloshin et al., 2021 (present study)	43	2,59	0/43	10 (8–14)	12 (8–20)*	0
J.S. Kim и соавт., 2009 [21] J.S. Kim et al., 2009 [21]	197	8,42	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	1,5
M. Krejci и соавт., 2005 [22] M. Krejci et al., 2005 [22]	133	4,7	0/133	13 (10–27)	13 (10–56)	3,0
D. O'Shea и соавт., 2006 [23] D. O'Shea et al., 2006 [23]	211	3,4	0/211	15 (10–32)	17 (11–48)	1,4
M. Sarmiento и соавт., 2018 [19] M. Sarmiento et al., 2018 [19]	40	4,9	0/40	12 (12–18)	14 (12–18)	Нет данных No data

*Восстановление количества тромбоцитов >25 × 10⁹/л.

*Recovery of platelet count >25 × 10⁹/L.

Несмотря на нежелательные явления, связанные непосредственно с ДМСО, в группе КРИО, использование обоих типов трансплантата не сопровождалось изменением частоты посттрансплантационных осложнений инфекционного и неинфекционного генеза и, как следствие, не приводило к изменению сроков госпитализации, потребности в заместительной гемокомпонентной и сопроводительной терапии. По нашему мнению, эти результаты имеют наибольшее значение, поскольку они подтверждают безопасность трансплантации ГСК без криоконсервации и контролируемое течение посттрансплантационного периода.

Заключение

Метод краткосрочного хранения некриоконсервированных ГСК не уступает традиционному методу

с управляемым замораживанием. Данный метод снижает частоту осложнений и токсических эффектов от введения ДМСО при реинфузии, а также уменьшает экономические затраты, связанные с процессами криоконсервирования и благодаря исключению этапов замораживания, хранения и размораживания ГСК. В перспективе применение некриоконсервированных ГСК может увеличить эффективность и доступность аутологичных трансплантаций за счет вовлечения в процесс оказания медицинской помощи учреждений, имеющих инфраструктуру для лечения больных со злокачественными новообразованиями кроветворной, лимфоидной и родственных им тканей, при отсутствии в медицинских организациях структурных подразделений, обеспечивающих процесс криоконсервирования биологических сред и их хранение.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Ljungman P., Bregni M., Brune M. et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant* 2010;45(2):219–34. DOI: 10.1038/bmt.2009.141.
2. Цунаева А.А., Аграненко В.А., Федорова Л.И. и др. Криоконсервирование клеточных суспензий. Киев: Наукова думка, 1983. 240 с. [Tsunaeva A.A., Agranenko V.A., Fedorova L.I. et al. Cryopreservation of cell suspensions. Kiev: Naukova Dumka, 1983. 240 p. (In Russ.)].
3. NMDP Standards, 18th edn. St. Paul., MN: National Donor Program, 2002. Available at: <https://bethematch.org/about-us/global-transplant-network/standards/>. (date of the application 25.10.2021).
4. FACT Standards, 2nd edn., 2002. Available at: <http://www.factwebsite.org/Standards/>. (date of the application 25.10.2021).
5. JACIE Standards, 2nd edn June, 2003. Available at: <https://www.ebmt.org/accreditation/jacie-standards>. (date of the application 25.10.2021).
6. Atkinson K. The BMT data book: a manual for bone marrow and blood stem cell transplantation. Cambridge University Press, 1998. Pp. 76–77.
7. Lopez-Otero A., Ruiz-Delgado G.J., Ruiz-Argüelles G.J. A simplified method for stem cell autografting in multiple myeloma: a single institution experience. *Bone Marrow Transplant* 2009;44(11):715–19. DOI: 10.1038/bmt.2009.71.
8. Jasuja S.K., Kukar N., Jain R. et al. A simplified method at lowest cost for autologous, non-cryopreserved, unmanipulated, peripheral hematopoietic stem cell transplant in multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma: Asian scenario. *J Clin Oncol* 2010;28(15):e18545. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.15_SUPPL.E18545.
9. Bezwoda W.R., Dansey R., Seymour L., Glencross D. Non-cryopreserved, limited number (1 or 2) peripheral blood progenitor cell (PBPC) collections following GCSF administration provide adequate hematologic support for high dose chemotherapy. *Hematol Oncol* 1994;12(3):101–10. DOI: 10.1002/hon.2900120302.
10. Ruiz-Argüelles G.J., Lobato-Mendizabal E., Ruiz-Argüelles A. et al. Non-cryopreserved unmanipulated hematopoietic peripheral blood stem cell autotransplant program: long-term results. *Arch Med Res* 1999;30(5):380–4. DOI: 10.1016/S0188-0128(99)00042-1.
11. Ruiz-Argüelles G.J., Ruiz-Argüelles A., Pérez-Romano B. et al. Non-cryopreserved peripheral blood stem cells autotransplants for hematological malignancies can be performed entirely on an outpatient basis. *Am J Hematol* 1998;58(3):161–4. DOI: 10.1002/(sici)1096-8652(199807)58:3<161::aid-ajhl>3.0.co;2-p.
12. Ruiz-Argüelles G.J., Gómez-Rangela D., Ruiz-Delgado G.J. et al. Results of an autologous noncryopreserved, unmanipulated peripheral blood hematopoietic stem cell transplant program: a single-institution, 10-year experience. *Acta Haematol* 2003;110(4):179–83. DOI: 10.1159/000074221.
13. Wannesson L., Panzarella T., Mikhael J., Keating A. Feasibility and safety of autotransplants with noncryopreserved marrow or peripheral blood stem cells: a systematic review. *Ann Oncol* 2007;18(4):623–32. DOI: 10.1093/annonc/mdm069.
14. Ramzi M., Zakerinia M., Nourani H. et al. Non-cryopreserved hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma, a single center experience. *Clin Transplant* 2012;26(1):117–22. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2011.01432.x.
15. Kayal S., Sharma A., Iqbal S. et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a single institution experience at all India institute of medical sciences, New Delhi, using non cryopreserved peripheral blood stem cells. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014;14(2):140–7. DOI: 10.1016/j.clml.2013.09.001.
16. Bekadja M.A., Brahimi M., Osmani S. et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Algeria. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2017;10(4):311–4. DOI: 10.1016/j.hemonc.2017.05.019.
17. Naithani R., Dayal N., Pathak S., Rai R. Hematopoietic stem cell transplantation using non-cryopreserved peripheral blood stem cells graft is effective in multiple myeloma and lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2018;53(9):1198–200. DOI: 10.1038/s41409-018-0174-9.
18. Karddus-Urueta A., Gale R.P., Gutierrez-Aguirre C.H. et al. Freezing the graft is not necessary for auto-transplants for plasma cell myeloma and lymphomas. *Bone Marrow Transplant* 2018;53(4):457–60. DOI: 10.1038/s41409-017-0047-7.
19. Sarmiento M., Ramírez P., Parody R. et al. Advantages of non-cryopreserved autologous hematopoietic stem cell transplantation against a cryopreserved strategy. *Bone Marrow Transplant* 2018;53(8):960–6. DOI: 10.1038/s41409-018-0117-5.
20. Kulkarni U., Devasia A.J., Korula A. et al. Use of non-cryopreserved peripheral blood stem cells is associated with adequate engraftment in patients with multiple myeloma undergoing an autologous transplant. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24(12):e31–5. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.08.007.
21. Kim J.S., Kim K., Cheong J.W. et al. Complete remission status before autologous stem cell transplantation is an important prognostic factor in patients with multiple myeloma undergoing upfront single autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(4):463–70. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.12.512.
22. Krejci M., Buchler T., Hajek R. et al. Prognostic factors for survival after autologous transplantation: a single centre experience in 133 multiple myeloma patients. *Bone Marrow Transplant* 2005;35(2):159–64. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704728.
23. O'Shea D., Giles C., Terpos E. et al. Predictive factors for survival in myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation: a single-centre experience in 211 patients. *Bone Marrow Transplant* 2006;37(8):731–7. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705307.

Вклад авторов

С.В. Волошин: разработка идеи и концепции исследования, организация проведения исследования, написание и редактирование текста статьи;

А.Д. Гарифуллин: проведение мобилизации и сбора стволовых клеток, подготовка продукта афереза стволовых клеток к хранению, сбор и статистическая обработка результатов исследования, написание текста статьи;

А.А. Кузьева: мобилизация, сбор и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток периферической крови, оптимизация метода хранения; Н.Н. Сеницына, Н.Н. Алексеева: исследование гемопоэтических стволовых клеток периферической крови;

А.В. Шмидт, С.Ю. Линников: мобилизация, сбор и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток периферической крови;

В.А. Шуваев: разработка концепции исследования;

А.Ю. Кувшинов: проведение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток периферической крови;

Н.А. Потихонова, А.В. Сельцер: проведение исследований при аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток периферической крови;

В.А. Балашова: культуральные исследования, определение колониеобразующей способности гемопоэтических стволовых клеток периферической крови;
 Ж.В. Чубукина: проведение исследований гемопоэтических стволовых клеток периферической крови;
 А.Н. Богданов: разработка концепции исследования, редактирование статьи;
 С.В. Сидоркевич: редактирование текста статьи, административная поддержка, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

S.V. Voloshin: concept and design development, study organization, article writing and editing;
 A.D. Garifullin: mobilization and collection of stem cells, preparation of stem cell apheresis product for storage, data collection and statistical analysis, article writing;
 A.A. Kuzyaeva: mobilization, collection and transplantation of peripheral blood hematopoietic stem cells, optimization of the storage method;
 N.N. Sinitsina, N.N. Alekseeva: analysis of peripheral blood hematopoietic stem cells;
 A.V. Schmidt, S.Yu. Linnikov: mobilization, collection and transplantation of peripheral blood hematopoietic stem cells;
 V.A. Shuvaev: concept and design development;
 A.Yu. Kuvshinov: transplantation of peripheral blood hematopoietic stem cells;
 N.A. Potikhonova, A.V. Seltser: studies in autologous peripheral blood hematopoietic stem cells transplantation;
 V.A. Balashova: determination of colony-forming capacity of peripheral blood hematopoietic stem cells;
 Zh.V. Chubukina: analysis of peripheral blood hematopoietic stem cells;
 A.N. Bogdanov: concept and design development, article editing;
 S.V. Sidorkevich: article editing, administrative support, review of publications on the article's topic.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.В. Волошин / S.V. Voloshin: <https://orcid.org/0000-0003-1784-0375>
 А.Д. Гарифуллин / A.D. Garifullin: <https://orcid.org/0000-0003-0946-383X>
 В.А. Шуваев / V.A. Shuvaev: <https://orcid.org/0000-0003-3536-0770>
 А.Ю. Кувшинов / A.Yu. Kuvshinov: <https://orcid.org/0000-0002-0381-9041>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы «Разработка метода аутологичной трансплантации с использованием некриоконсервированных гемопоэтических стволовых клеток».

Financing. The study was carried out as part of the scientific research "Development of an autologous transplantation method using non-cryopreserved hematopoietic stem cells".

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства».

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency.

All patients gave written informed consent to participate in the study.