

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. ПЕТРОВА» МИНЗДРАВА
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

МОТАЛКИНА МАРГАРИТА СЕРГЕЕВНА

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К УЛУЧШЕНИЮ ЗАГОТОВКИ
СТВОЛОВЫХ КРОВЕТВОРНЫХ КЛЕТОК У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ
БОЛЬНЫХ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

14.01.12 – онкология

Диссертационная работа на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
С. А. Кулева

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ – 2016

СОДЕРЖАНИЕ

Сокращения, принятые в диссертации.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	7
<i>Актуальность проблемы.....</i>	<i>7</i>
<i>Цель исследования.....</i>	<i>8</i>
<i>Задачи исследования.....</i>	<i>8</i>
<i>Научная новизна.....</i>	<i>9</i>
<i>Практическая значимость.....</i>	<i>9</i>
<i>Положения, выносимые на защиту.....</i>	<i>10</i>
Глава 1. Обзор литературы.....	11
1.1. Общие сведения о стволовых кроветворных клетках и их применение в онкогематологии.....	11
1.2. Физиологические основы мобилизации гемопоэтических стволовых клеток.....	20
1.3. Открытие новых мобилизующих агентов и современные подходы к заготовке стволовых кроветворных клеток.....	26
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	34
2.1. Общая характеристика материала.....	34
2.2. Методы обследования.....	36
2.3. Характеристика методов лечения.....	40
2.4. Анализ безопасности.....	47
2.5. Оценка результатов лечения.....	50
2.6. Методика сепарации СКК.....	52
2.7. Статистические методы.....	59
2.7.1. Описательная статистика.....	59

2.7.2. Корреляционный и регрессионный анализ.....	60
2.7.3. Клинико-экономический анализ.....	63
2.7.4. Анализ выживаемости.....	66
Глава 3. Результаты исследования.....	67
3.1. Эффективность режимов мобилизации стволовых кроветворных клеток	67
3.2. Токсичность и осложнения.....	74
3.3. Оценка влияния различных факторов на эффективность мобилизации.....	78
3.4. Многомерный анализ.....	90
3.5. Анализ выживаемости.....	92
3.6. Клинико-экономический анализ.....	93
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	102
ВЫВОДЫ.....	110
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	111
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	112

СОКРАЩЕНИЯ, ПРИНЯТЫЕ В ДИССЕРТАЦИИ

- ВВП – внутренний валовый продукт
ВДХТ – высокодозная химиотерапия
Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
ИЛ-3 – интерлейкин 3
КСФ – колониестимулирующий фактор
ЛХ – лимфома Ходжкина
ММ – множественная миелома
НПР – наибольший продольный размер
НХЛ – неходжкинская лимфома
НЯ – нежелательное явление
ОХЧР – очень хорошая частичная ремиссия
ПК – периферическая кровь
ПО/ПР – полный ответ/полная ремиссия
ПР – прогрессирование
СБ – стабилизация
СКК – стволовые кроветворные клетки
сПР – строгая полная ремиссия
ЧО/ЧР – частичный ответ/частичная ремиссия
AMD3100 (Plerixafor) – плериксафор
BeGeV – Bendamustine, Gemcitabine, Vinorelbine – бендамустин, гемцитабин, винорельбин
CAR – C-X-C chemokine receptor type 12-abundant reticular cells – обильные хемокиновыми рецепторами 12 типа ретикулярные клетки
CCR-2 – C-C chemokine receptor type 2 (CD192) – хемокиновый рецептор 2 типа
CCR-3 – C-C chemokine receptor type 3 (CD193) – хемокиновый рецептор 3 типа
CCR-5 – C-C chemokine receptor type 5 – хемокиновый рецептор 5 типа
CCR-8 – C-C chemokine receptor type 8 (CDw198) – хемокиновый рецептор 8 типа
CCR-9 – C-C chemokine receptor type 9 (CDw199) – хемокиновый рецептор 9 типа
CEA – Cost – Effectiveness Analysis – анализ «затраты-эффективность»
COI – Cost of Illness – анализ стоимости болезни

CTCAE – common terminology criteria of adverse event – общая терминология критериев нежелательных явлений

CTCE0021 – новый агонист CXCR4

CTCE0214 – новый агонист CXCR4

CXCL12 – C-X-C chemokine receptor type 12 – хемокиновый рецептор 12 типа

CXCR4 – C-X-C chemokine receptor type 4 – хемокиновый рецептор 4 типа

DHAP – Dexamethasone, High-dose Ara-C, Platinol – дексаметазон, высокодозный цитарабин, цисплатин

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group – восточная объединённая онкологическая группа

Ef -эффективность лечения (в выбранных единицах)

GRO β – growth-regulated protein beta – регулируемый рост белок β

HDCyc – High Dose Cyclophosphamide – высокодозный циклофосфамид

HLA – human leukocyte antigen – человеческий лейкоцитарный антиген

ICAM – intracellular cell adhesion molecule – молекула межклеточной адгезии

ICER – Incremental Cost-Effectiveness Ratios – инкрементальное соотношение «затраты-эффективность»

IPI – International Prognostic Index – международный прогностический индекс

ISS – International Staging System – Международная классификация стадирования

LESTR – leukocyte-derived seven-transmembrane domain receptor – лейкоцитарный рецептор с семью трансмембранными доменами

LFA – lymphocyte function-associated antigen – функционально-связанный антиген лимфоцитов 1 типа

MCP-1 – monocyte Chemoattractant Protein 1 – моноцитарный хемотаксический протеин 1 типа

MCP-3 – monocyte Chemoattractant Protein 3 – моноцитарный хемотаксический протеин 3 типа

MCP-4 – monocyte Chemoattractant Protein 4 – моноцитарный хемотаксический протеин 4 типа

MCP-5 – monocyte Chemoattractant Protein 5 – моноцитарный хемотаксический протеин 5 типа

Met-SDF-1 β – (met)-stromal cell derived factor-1 β – производный внутреннего лиганда стромального фактора роста 1 β типа

MIP-1a – macrophage Inflammatory protein-1 alpha (CCL3) – макрофагальный воспалительный белок 1 α

MIP-1b – macrophage Inflammatory protein-1 beta (CCL4) – макрофагальный воспалительный белок 1 β

NCI – National Cancer Institute – Национальный институт рака

RANKL – receptor activator of NF-κB ligand – рецепторный активатор NF-κB лиганда

RANTES – regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted – хемокин, выделяемый Т-клетками при активации

SCF – stem cell factor – (лиганд для CD117) – фактор роста стволовой клетки

SDF-1 – stromal cell derived factor-1 – (лиганд для CXCR4) – стромальный фактор роста 1 типа

VCAM – vascular cell adhesion molecule – молекулы адгезии сосудистого эндотелия;

VEGF – vascular endothelial growth factor – эндотелиальный фактор роста сосудов

VLA – very late antigen – очень поздний активационный антиген

VLA-4 – very late antigen 4 – очень поздний активационный антиген- 4

VLA-5 – very late antigen 5 – очень поздний активационный антиген- 5

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток (СКК) в настоящее время является эффективным методом лечения различных гематологических, онкологических и наследственных заболеваний. Использование химиопрепаратов в дозах, во много раз превышающих стандартные, позволяет преодолеть как первичную, так и приобретенную резистентность к цитостатикам и является общепризнанной практикой лечения больных онкологическими заболеваниями [2; 60].

Основным эффективным методом восстановления кроветворения после миелоаблативного или миелосупрессивного курсов химиотерапии является укорочение периода постцитостатической цитопении посредством реинфузии (трансплантации) СКК. Получение достаточного для быстрого восстановления кроветворения количества стволовых кроветворных клеток (более 2×10^6 CD34+/кг массы тела реципиента) является одним из основных условий безопасного проведения высокодозной химиотерапии. Современные подходы к мобилизации гемопоэтического материала в периферическую кровь в основном сводятся к назначению гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ) в монорежиме или в комбинации с различными цитостатическими препаратами. Широкое применение цитокинов, ростовых факторов в сочетании с химиотерапией значительно повышает (до 10 раз и более) содержание CD34+ клеток в периферической крови [99; 132]. Однако, несмотря на существующие эффективные методы мобилизации и сбора СКК, у 5-40 % пациентов не удается получить даже минимально необходимое для трансплантации количество стволовых кроветворных клеток [202]. Невозможность проведения высокодозной полихимиотерапии с аутотрансплантацией СКК заставляет нас искать альтернативные пути контроля за заболеванием, использовать паллиативные

курсы химиотерапии, которые в конечном итоге приводят к развитию резистентности опухолевого клона клеток к цитостатическим препаратам, неуклонному прогрессированию заболевания, ухудшению качества жизни больного и его смерти. Поэтому попытки проведения ремобилизации СКК периферической крови являются оправданными. Разработка и внедрение в широкую практику новых мобилизационных агентов с механизмом действия, отличным от Г-КСФ, позволяет увеличить частоту успешных процедур афереза в несколько раз, таким образом, давая шанс на получение достаточного количества гемопоэтического материала у пациентов с безуспешными стандартными подходами к мобилизации [133]. Кроме того, на сегодняшний день мы не располагаем всеми необходимыми статистическими и фармакоэкономическими данными для определения приоритетов той или иной стратегии мобилизации СКК.

Цель исследования: разработка научно обоснованных рекомендаций по повышению эффективности мобилизации стволовых кроветворных клеток у больных онкологического профиля.

Задачи исследования

1. Сравнить эффективность различных режимов мобилизации стволовых кроветворных клеток в периферическую кровь у пациентов с онкологическими заболеваниями.
2. Оценить нежелательные явления изучаемых режимов мобилизации.
3. Провести корреляционно-регрессионный анализ, отражающий зависимость прогностических и предиктивных факторов и эффективности мобилизации стволовых кроветворных клеток в периферическую кровь.
4. Изучить экономическую целесообразность использования различных режимов мобилизации стволовых кроветворных клеток на основе

клинико-экономического анализа по критериям «затраты-эффективность» и инкрементального анализа.

Научная новизна

Впервые на достаточно большом клиническом материале был проведен анализ эффективности и токсичности пяти режимов мобилизации стволовых кроветворных клеток в периферическую кровь.

Впервые выполнена оценка общих затрат на использование различных режимов мобилизации стволовых гемопоэтических клеток у онкологических больных и анализ их составляющих.

Проведен сравнительный фармакоэкономический анализ различных режимов мобилизации стволовых гемопоэтических клеток по критерию «затраты-эффективность» и расчет инкрементальных затрат и результатов, основанный на изучении клинической эффективности и оценке общих расходов.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты проведенного исследования позволили охарактеризовать режимы мобилизации стволовых гемопоэтических клеток периферической крови как достаточно эффективные во всех группах онкологических больных, которым была показана трансплантация аутологичных кроветворных клеток как в качестве front-line терапии, так и при развитии рецидива или первично-резистентном течении основного заболевания.

Полученные данные сравнительного фармакоэкономического анализа могут быть использованы при принятии решения о выборе оптимального режима мобилизации стволовых кроветворных клеток.

Преимуществом мобилизационных режимов с селективным антагонистом рецептора CXCR4 (плериксафором) является низкий профиль токсичности, что позволяет применять их у пациентов с мультилинейной предлеченностью.

Результаты работы внедрены в практическую деятельность химиотерапевтического отделения онкологии гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» и используются в учебном процессе отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации.

Положения, выносимые на защиту

1. Стратегии комбинированной мобилизации стволовых кроветворных клеток (опухолеспецифическая химиотерапия в сочетании с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором) и режимы с использованием нового мобилизующего агента - селективного антагониста рецептора CXCR4 плериксафор являются сопоставимыми по эффективности в клинической практике.
2. Токсичность комбинированных режимов мобилизации стволовых кроветворных клеток, как правило, обусловлена цитостатическим эффектом химиотерапии.
3. Организационная технология клинико-экономической оценки по критерию «затраты-эффективность» и инкрементальный анализ обосновывают экономическую целесообразность использования в мобилизационной стратегии высокодозного циклофосфида в сочетании с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором.
4. Новые режимы мобилизации стволовых кроветворных клеток с применением селективного антагониста рецептора CXCR4 плериксафор рекомендованы к использованию у пациентов с мультилинейной предлеченностью.

ГЛАВА 1.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Общие сведения о стволовых кроветворных клетках и их применение в онкогематологии

История развития представлений о стволовых клетках крови.

Возможно ли сказать, что только один научный коллектив «открыл» стволовые кроветворные клетки?

Изучение доступных нам исторических сведений более склоняет нас к отрицательному ответу. Труды и открытия многих ученых, работавших в течение десятилетий, показывает, что скорее это заслуга всего научного мира.

Конец XIX – начало XX вв. ознаменовался развитием мировой науки в области клеточной биологии, гистологии и эмбриологии. Термин «стволовая клетка» возник в контексте двух основных эмбриологических вопросов того времени: о непрерывности зародышевой плазмы (теория Weismann A., 1885) и о происхождении кроветворной системы. T. Boveri и V. Häcker (1892) использовали термин «стволовые клетки», чтобы описать клетки, дающие начало зародышевым линиям. Параллельно, работы E. Neumann (1868), A. Pappenheim (1908), а затем известного русского ученого А.А. Максимова описывают единую гипотезу о существовании в организме человека клеток, дающих начало всем остальным клеточным элементам крови [123, 138, 144].

Первые попытки по использованию костного мозга для клинических целей были описаны в 1939 г., когда основываясь на интуитивных идеях о стимуляции эритропоэза, женщине, страдающей апластической анемией, осуществлялись ежедневные внутривенные или внутрикостные инъекции небольшого объема костного мозга от родного брата. К сожалению, лечение было безуспешным, и пациентка скончалась спустя пять дней [141]. Однако это послужило стимулом к проведению дальнейших фундаментальных исследований в этой области науки.

В 1949 г. L. Jacobson и соавт. продемонстрировали опыт, ставший предпосылкой для разработки методов клинической трансплантации костного мозга. Они указали на возможность полного восстановления гемопоэза у смертельно облученных животных из экранированной бедренной кости [175]. Следом в 1952 г. E. Logenz и соавт. экспериментально доказали, что восстановление кроветворения возможно и при внутривенной инфузии клеток костного мозга [136].

Основываясь на этих результатах, некоторые ученые и специалисты приступили к первым клиническим исследованиям, работы которых были разделены на два направления: терапия онкогематологических заболеваний и восстановление гемопоэза после облучения.

Уже в 1956 г. группа E.D. Thomas и J.W. Ferrebee опубликовала данные по лечению 6 пациентов с онкогематологическими заболеваниями, которое заключалось вначале в облучении костного мозга, а затем его трансплантации от здоровых доноров. Только у одного пациента было выявлено транзиторное приживание трансплантата, остальные больные погибли [114]. Еще через 3 года в 1959 г. французские ученые во главе с G. Mathé сообщили о лечении 5 физиков, подвергшихся высоким дозам радиации в атомном реакторе в Югославии [37]. Пациентам проводились инфузии костного мозга от разных доноров, выжили четверо. Тем не менее, было признано, что у всех выживших произошло восстановление кроветворения за счет собственного гемопоэза [37].

В начале 60-х гг. прошлого века в Колумбийском университете в Куперстаун (Нью-Йорк) и в университете Вашингтона (школа медицины в Сиэтле) впервые началось изучение использования аутологичной и аллогенной трансплантации кроветворных клеток у облученных животных. В середине 70-х гг. стволовые клетки периферической крови характеризовались как клетки с низким пролиферативным индексом и с ограниченной способностью к самообновлению. Были даже неудачные попытки переливания реципиентам моноклеарных клеток, полученных с

помощью лейкофереза. Первые успехи в трансплантации периферических стволовых клеток связаны с развитием криогенных технологий, позволяющих консервировать стволовые клетки до получения нужного объема. В 1981 г. в Великобритании (Hammersmith Hospital, Лондон) аферез и технологии криоконсервирования стволовых клеток были успешно применены у пациента с хроническим миелолейкозом. Благодаря этой процедуре впервые удалось достаточно быстро восстановить показатели крови. Прошло еще 5 лет прежде, чем в Гейдельбергском университете (Германия) началось применение трансплантации периферических стволовых клеток после миелоаблативной химио- и радиотерапии лимфомы Беркитта. Спустя двадцать пять лет этот пациент оставался в полной ремиссии с кроветворением, свойственным нормальному человеку. В 1986 г. и 1987 г. исследовательскими группами из Университета штата Небраска, 18 больниц Haut Leveque в Бордо (Франция) и королевского госпиталя Аделаиды (Австралия) были проведены анализы успешных трансплантаций периферических стволовых клеток. Во всех этих случаях стволовые клетки были собраны путем нескольких сеансов афереза на стабильном кроветворении без использования для мобилизации гемопоэтических ростовых факторов.

Следующие годы были посвящены разработкам методик по увеличению концентрации стволовых клеток при лейкоферезе. Одна из методик была основана на восстановлении гемопоэза после немиелотоксичной химиотерапии с краткосрочной миелосупрессией, другая – на увеличении концентрации стволовых клеток на фоне использования гемопоэтических факторов роста.

Первично колониестимулирующие факторы применялись с целью восстановления гемопоэза после цитостатической терапии. Позднее стало очевидным, что ростовые факторы могут мобилизовывать предшественники гемопоэтических клеток CD34+ из костного мозга в русло периферической крови. В 1988 г. исследователи Онкологического института Даны-Фарбер в

Бостоне, Массачусетс и Королевской Мельбурнской Больницы (Австралия) опубликовали результаты использования гранулоцитарно-макрофагального (ГМ) и гранулоцитарного (Г) колониестимулирующих факторов, которые применялись для мобилизации стволовых клеток из костного мозга; это позволило повысить концентрацию стволовых клеток в 60 и 100 раз соответственно [94]. С середины 90-х гг. две методики получения стволовых клеток из периферической крови, а именно химиомобилизация и/или Г-КСФ, полностью заменили миелоэкспузии. Пик концентрации прогениторных клеток наступает через 4-5 дней после начала стимуляции КСФ и 10-20 дней после начала химиотерапии. Существуют предиктивные факторы, негативно сказывающиеся на количестве мобилизованных стволовых клеток. Среди них – нозология основного заболевания, возраст больного, предшествующая миелотоксичная химиорадиотерапия [165].

Современные представления о высокодозной химиотерапии и стволовых кроветворных клетках. Активное применение стволовых кроветворных клеток в клинической практике изменило традиционный взгляд на лечение целого ряда нозологий. Сегодня широкое использование высоких доз цитостатиков и/или облучения с последующей реинфузией (трансплантацией) аутологичных СКК определяет современный подход к лечению ряда онкогематологических, солидных и врожденных заболеваний. Количество собранных и в последующем перелитых пациенту CD34+ клеток позволяет достичь оптимального клинического эффекта проводимого лечения, а также предотвратить развитие серьезных, угрожающих жизни осложнений путем быстрого и полноценного восстановления нарушенного в ходе ВДХТ кроветворения [99; 100; 101].

Таким образом, возможность применения этого метода лечения ограничивается количеством и качеством гемопоэтического материала, собранного до трансплантации. До настоящего времени нет единого мнения о количестве (дозе) стволовых кроветворных клеток, необходимых для успешной трансплантации. Минимальной для приживания трансплантата

является доза 2×10^6 CD34+ клеток/кг, оптимальной – $4-6 \times 10^6$ клеток/кг [209]. Трансплантация большего количества CD34+ клеток увеличивает вероятность быстрого восстановления кроветворения, в т.ч. и тромбоцитарного звена. Применение меньшего количества стволовых клеток также сопровождается восстановлением кроветворения, однако это происходит в более отдаленные сроки, следовательно, увеличивается потребность в компонентной гемотерапии, назначении антибактериальных и противогрибковых препаратов.

Трансплантация стволовых кроветворных клеток после курса высокодозной химиотерапии не позволяет полностью избежать периода глубокой нейтропении и тромбоцитопении. Это объясняется необходимостью миграции реинфузированных стволовых кроветворных клеток в костномозговое пространство, «ниши», и установлению связей со стромальными клетками [39]. Подобные процессы занимают несколько дней, после чего цитокины и факторы пролиферации, синтезируемые клетками стромы костного мозга, стимулируют клеточную пролиферацию и дифференцировку. На длительность этого процесса, помимо количества стволовых кроветворных клеток, также влияет их зрелость.

В настоящее время существуют три основных источника СКК: костный мозг, пуповинная и периферическая кровь.

Наиболее богатым источником стволовых кроветворных клеток является плацентарно-пуповинная кровь, которая собирается из сосудов пуповины и плаценты после рождения ребенка. Высокая функциональная активность стволовых клеток, иммунологическая совместимость, абсолютно безболезненная и безопасная методика забора и хранения являются основными преимуществами этого уникального источника СКК. Однако, несмотря на это, в повседневную клиническую практику этот метод получения СКК пока ещё не вошёл.

Исторически основным и главным источником СКК являлся костный мозг [38]. Заготовка производилась под общей анестезией путем

множественных (около 60) пункций подвздошных костей. Выраженный болевой синдром в послеоперационном периоде, а также возможность контаминации трансплантата при поражении костного мозга опухолевыми клетками являются основными недостатками этого метода.

В настоящее же время в качестве основного источника получения СКК используется периферическая кровь. Ежегодно в мире проводят более 35 000 аутологичных трансплантаций, из них в 95% случаев используют гемопоэтические стволовые клетки из периферической крови [100]. В этом случае трансплантат представлен как ранними, так и более зрелыми формами. Ранние обеспечивают стабильность восстановления гемопоэза, а зрелые способны к быстрой дифференцировке в форменные элементы крови [88]. Процедура сбора клеток периферической крови может быть повторной, что обеспечивает возможность получать их в большем количестве, чем из костного мозга. Использование СКК, а также колониестимулирующих факторов (Г-КСФ и ГМ-КСФ, эритропоэтина и тромбопоэтина), ускоряющих созревание клеток крови, позволяет восстанавливать гемопоэз в минимальные сроки, что в свою очередь приводит к снижению риска инфекционных и геморрагических осложнений.

Низкий профиль безопасности у ГМ-КСФ не дает возможности использования его для мобилизации стволовых кроветворных клеток в периферическую кровь, как самостоятельный метод, так и в сочетании с химиотерапией, хотя известны случаи попыток комбинированного применения Г-КСФ и ГМ-КСФ при неудачных первичных мобилизациях CD34+ клеток.

Применение Г-КСФ (филграстим, ленограстим, пегфилграстим) – единственный одобренный в Европе способ мобилизации, использующийся как в детской, так и во взрослой практике. По данным разных авторов от 80 до 90% трансплантаций аутологичных стволовых кроветворных клеток сопровождаются стимуляцией CD34+ клеток с помощью или цитокино- или химиоцитокиномобилизацией. Оптимальными дозами для непегилированных

(стандартных) Г-КСФ являются 10 мкг/кг массы тела, в некоторых исследованиях для увеличения концентрации стволовых клеток в периферической крови практикуется повышение концентрации до 32 мкг/кг массы тела. Лейкаферез начинается с 4-го дня использования цитокинов и продолжается до последнего дня применения. В среднем, требуется от 2 до 5 сеансов афереза. Из побочных эффектов, возникающих на фоне или после применения Г-КСФ, выделяют головные боли, оссалгии, анемии и тромбоцитопении, спленомегалии. Редким, но потенциально опасным может быть разрыв селезенки. Использование пегилированных форм Г-КСФ (пегфилграстим) позволяет уменьшить число лейкаферезов до минимума.

Период полувыведения пегилированного Г-КСФ составляет 33 ч, что позволяет сократить число лейкаферезов до одной процедуры. Частота побочных эффектов при его использовании не превышает 25%.

С.Н. Moskowitz и соавт. (1998) провели сравнительный анализ применения двух стратегий. Использование только Г-КСФ позволило выделить $1,5 \times 10^6$ CD34+ клеток/кг, в то время как сочетание цитокино- и химиомобилизации увеличило это количество до $6,7 \times 10^6$ CD34+ клеток/кг. Преимуществом такого способа является сокращение числа процедур лейкафереза, недостатком этой стратегии служит непредсказуемость в связи с индивидуальной чувствительностью пациентов и необходимостью суточного мониторинга количества CD34+ клеток для определения даты лейкафереза [73].

Использование фактора стволовых клеток (SCF – stem cell factor) и тромбопоэтина дополнительно к КСФ не увеличило количественное содержание CD34+ клеток и сопровождалось повышенной токсичностью [11; 13; 173].

Хороший противоопухолевый ответ после первой линии ХТ позволяет осуществить мобилизацию СКК в фазе стабильного кроветворения, когда в течение 5-6 дней без предшествующего введения противоопухолевых препаратов назначаются Г-КСФ, а на 4-6 сутки в период максимального

содержания CD34+ клеток в периферической крови осуществляется их сбор путем лейкофереза. Основным мобилизующим механизм Г-КСФ заключается в том, что он увеличивает количество нейтрофилов, протеазы которых (катепсин G и эластаза) расщепляют молекулы адгезии (SDF-1/ stromal cell derived factor-1 – стромальный фактор роста 1 типа, CXCR4/C-X-C chemokine receptor type 4 – хемокиновый рецептор 4 типа, VCAM-1/vascular cell adhesion molecule-1 – молекулы адгезии сосудистого эндотелия-1), таким образом, высвобождая СКК из костномозговых «ниш» [122]. Считается также, что стимулированные фактором роста стволовые кроветворные клетки могут продуцировать цитокины, которые действуют на эндотелиальные клетки (сосудистый эндотелиальный фактор роста – vascular endothelial growth factor – VEGF), модифицируя их подвижность, рост, проницаемость и распределение. Поэтому VEGF может участвовать в мобилизации (выход в периферическую кровь) и хоуминге (возврат в костный мозг) гемопоэтических стволовых клеток у взрослого человека.

В том случае, когда необходимо снизить риск контаминации трансплантата или достичь дополнительного противоопухолевого эффекта, применяют различные комбинации ХТ с последующим назначением Г-КСФ. При этом известно, что число циркулирующих в периферической крови СКК значительно увеличивается в период восстановления после миелосупрессивной ХТ [71; 112; 114]. После использования таких режимов химиотерапии количество СКК может возрасти более чем в 20 раз [5].

В настоящее время разработано значительное количество протоколов, включающих использование как химиотерапевтических препаратов, так и ростовых факторов для лечения различных онкогематологических и онкологических заболеваний. Принципиальным достижением является включение мобилизации СКК в качестве одного из этапов лечения подобных пациентов, а также возможность проведения мобилизации без использования химиотерапии.

Однако, несмотря на современные подходы к улучшению способов заготовки стволовых кроветворных клеток, существует определенный процент пациентов, у которых невозможно собрать адекватное для быстрого восстановления гемопоэза после ВДХТ количество клеток. Так, известно, что у больных с лимфомами эта проблема встречается гораздо чаще (от 15 до 46%), чем у пациентов с множественной миеломой (3-10%) [10; 135]. Объясняется это тем, что в качестве консолидирующего этапа лечения лимфопролиферативных заболеваний большинство больных получают лучевую терапию, в том числе и на основные зоны гемопоэза (кости таза и грудину), а использование химиопрепаратов, которые оказывают повреждающее действие на строму костного мозга и стволовые клетки предопределяет дальнейшую неудачу при мобилизации и сборе СКК ПК [73].

Известно, что цитотоксические препараты, которые уничтожают или повреждают полипотентные стволовые клетки, обладают кумулятивным воздействием на костномозговое кроветворение. Они приводят к гибели костномозгового резерва первичных клеток-предшественников, таким образом, вызывая необратимую аплазию костного мозга. Подобным кумулятивным угнетающим эффектом на костномозговое кроветворение обладает бусульфан, а также производные нитрозомочевины. Нередко сказывается как прямое токсическое влияние цитостатиков, так и кумулятивное действие ранее проведенных линий полихимиотерапии, приводящих к существенному уменьшению числа гемопоэтических стволовых клеток и снижению их функциональной активности [31; 107].

Основную группу пациентов (примерно 80%), нуждающихся в ВДХТ, составляют трудоспособные люди в возрасте от 18 до 56 лет. Из них от 10 до 30% больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина и неходжкинскими лимфомами не «отвечают» на индукционную химиотерапию, а у 40% больных наблюдается рецидив заболевания [14; 164]. Результаты лечения этой группы пациентов неудовлетворительны. Применение схем химиотерапии второй линии позволяет достичь полных

ремиссий не более чем у 40–44% больных [44; 47]. Использование же высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток почти в 2 раза увеличивает долю полных ремиссий в данной группе пациентов [10; 18; 20]. Невозможность проведения у этих больных ВДХТ с аутотрансплантацией СКК заставляет искать альтернативные пути контроля за заболеванием, использовать паллиативные курсы химиотерапии, которые в конечном итоге приводят к развитию резистентности опухолевого клона клеток к цитостатическим препаратам, неуклонному прогрессированию заболевания, ухудшению качества жизни больного и его смерти.

1.2. Физиологические основы мобилизации гемопоэтических стволовых клеток

В наши дни ученые многих стран пытаются решить проблему неудачной мобилизации гемопоэтических стволовых клеток. Их внимание приковано к секретлируемым или мембраносвязанным цитокинам, рецепторам адгезии, широкому спектру факторов связывания внеклеточного матрикса, которые играют основную роль в гомеостазе СКК.

Физиология процессов мобилизации (рекрутинга) и хоминга сложна и во многом определяется современными подходами к возможному влиянию на специфическое микроокружение, называемого «нишей» стволовых клеток [208]. Биологическое значение этих процессов связывают с защитой (от токсического повреждения) и поддержанием постоянного числа СКК в костном мозге [99; 192; 202].

Известно, что между стромой костного мозга и его паренхимой существует тесная взаимосвязь. Большое число экспериментальных работ за последние десятилетия позволило выделить из огромного количества формирующих микроокружение элементов конкретные костномозговые образования, которые непосредственно контролируют жизнедеятельность

СКК, определяют их локализацию и запускают генетически опосредованную программу пролиферации и дифференцировки. [4].

Этими непосредственными элементами стали костномозговые «ниши», в формировании которых участвуют многие типы клеток, в том числе остеобласты, клетки эндотелия, экспрессирующие рецепторы CXCL12/ C-X-C chemokine receptor type 12 – хемокиновый рецептор 12 типа, ретикулярные клетки (CAR/CXCL12-abundant reticular cells /обильные CXCL12 ретикулярные клетки), полипотентные мезенхимные стромальные клетки. В полостях этих «ниш» стволовые кроветворные клетки могут находиться как в покое, так и в фазе активной пролиферации. Сегодня доказано существование двух «ниш» - остеобластической и сосудистой, однако не исключено, что дальнейшее активное изучение может привести к открытию новых [53].

Иммуногистохимические исследования показали, что СКК локализуются вблизи эндоста (гетерогенного слоя клеток, выстилающего костномозговую полость (так называемую «эндостальную нишу»). Эта «ниша» образована остеобластами, остеогенными клетками-предшественниками, клетками костной выстилки и остеокластами [142]. Два одновременно опубликованных исследования, установили, что остеобласты рассматриваются как основные и главные клеточные элементы эндоста, регулирующие количество СКК. Активное взаимодействие посредством цитокинов, биологически активных веществ и ростовых факторов играет принципиально важное значение в обеспечении и поддержании пролиферативного потенциала, регулировании количества СКК в костном мозге, а также важную роль в передвижении стволовых кроветворных клеток – их мобилизации и хоминга. Исследовательская группа S.J. Morrison (2005) обнаружила в образцах костного мозга и селезенки мышей устойчивые связи CD150 – СКК с эндотелием сосудов, что указывает на возможное существование еще одной «ниши» - сосудистой [120]. Она образована, главным образом, CAR-клетками и эндотелиоцитами синусоидов и отвечает

за пролиферацию и дифференцировку миелоидных и мегакариоцитарных предшественников (в мегакариобласты CD41+), а также за трансэндотелиальную миграцию СКК в сосудистое русло, обеспечиваемую VLA-4/5 (very late antigen: $\alpha_4\beta_1$ -интегрин/VLA-5 – $\alpha_5\beta_1$ -интегрин) и LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen 1/функционально-связанный антиген лимфоцитов 1 типа связями). Через сосудистый эндотелий поступают эндокринные сигналы от циркулирующих в крови гормонов, цитокинов, ферментов, поэтому контакт СКК с эндотелием позволяет ускорить функциональный ответ на внешний стимул (стресс, мобилирующий агент).

Считается, что эндостальная «ниша» удерживает в большей степени покоящиеся стволовые кроветворные клетки, в то время как сосудистая – СКК с выраженной митотической активностью (рис. 1).



Рис. 1. Схематичное изображение тесного взаимодействия СКК с эндостальной и сосудистой «нишами» посредством различных цитокинов, рецепторов и молекул адгезии

Известно по крайней мере три молекулы, найденные на поверхности остеобластов (N-кадгерин, ангиопоэтин-1 и тромбопоэтин), которые

регулируют активацию СКК через взаимодействия с их рецепторами (N-кадгерин, Tie-2 и Mpl соответственно). К примеру, ангиопоэтин-1, экспрессируемый линией остеобластов, взаимодействует с рецептором Tie-2, экспрессируемым эндотелиальными клетками, что увеличивает ангиогенез и сокращает проницаемость сосудистой стенки [26]. Экспрессия остеобластами остеопонтина и ингибитора Wnt-пути Dickkopf1 может выступать в качестве негативного регулятора СКК посредством поддержания их в покое состоянии и самообновления [217]. Известно, что сосудистая «ниша» удерживает в себе стволовые кроветворные клетки, находящиеся в митотической активности, а также те клетки, которые подверглись стрессу (к примеру, химиотерапии) [39]. В ответ на стресс, происходит активация нейтрофилов и остеокластов, которые вызывают освобождение связанного с мембраной фактора стволовых клеток, пролиферацию СКК, активацию и/или деградацию молекул клеточной адгезии, таких как интегрин VLA-4 и P/E селектины. Одновременно осуществляется инактивация хемокина фактора стромальных клеток-1 (SDF-1), увеличивается протеолитическая активность лейкоцитарной эластазы, катепсина G, протеиназы 3, CD26 и матричных металлопротеиназ 2 и 9, которые разрушают связь между стромальным фактором и рецептором CXCR4 (C-X-C – chemokine receptor type 4/хемокиновый рецептор 4 типа/CD184), высвобождая CD34+ клетки в периферическую кровь [103; 104].

На поверхности стволовых кроветворных клеток обнаружен трансмембранный рецептор CXCR4, в то время как клетки стромы костного мозга экспрессируют его специфический лиганд – SDF-1 (stromal cell derived factor-1/стромальный фактор роста 1 типа/CXCL12). В последние десятилетия стало очевидным, что ось SDF-1 α - CXCR4 играет ключевую роль в нормальном гемопоэзе и миграции СКК во взрослом организме. Эти рецепторы являются важными элементами процесса кроветворения и продолжают играть ключевую роль в сохранении гемопоэтических прогениторных клеток в микроокружении костного мозга у человека.

Разрушение взаимодействий VLA-4/5-VCAM-1, CXCR4/SDF-1, CD117/SCF, активная деградация внеклеточного матрикса и нарушение контактов с фибронектином, изменение физиологического состояния остеобластической «ниши» – все это приводит к высвобождению и миграции СКК из костного мозга в периферический кровоток.

Кроме того, в процессе миграции, хоминга и приживания трансплантата задействованы интегрины VLA-4, VLA-5 (VLA-4 – very late antigen: $\alpha_4\beta_1$ -интегрин/VLA-5 – $\alpha_5\beta_1$ -интегрин), LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen 1/функционально-связанный антиген лимфоцитов 1 типа) и их лиганды VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1/молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа) и ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1/молекула межклеточной адгезии 1 типа), а также рецептор CD44 [39, 63] (рис. 2).

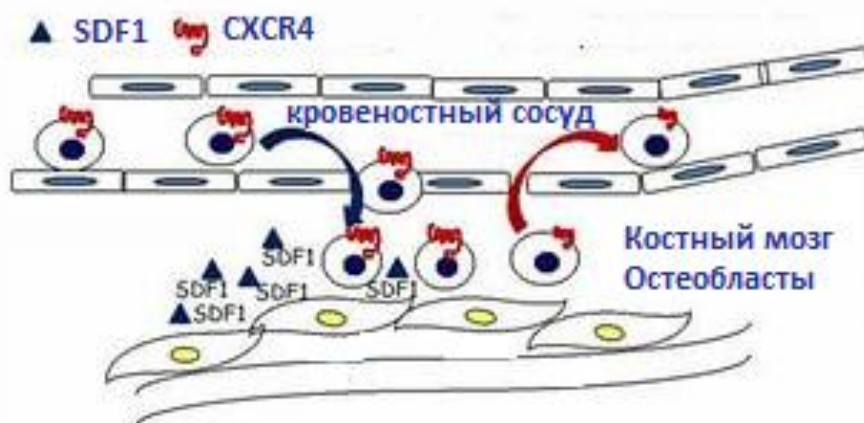


Рис. 2. Лиганд-рецепторная взаимосвязь SDF-1/CXCR4

На способности стволовых кроветворных клеток к самообновлению и хомингу основано их широкое применение в клинической практике. Это сложный, многоступенчатый процесс, состоящий из адгезии СКК к эндотелиальным клеткам синусоидов костного мозга, за которым следует трансэндотелиальная миграция и закрепление их во внесосудистых

пространства костного мозга, где уже происходят пролиферация и дифференцировка.

Несмотря на активные исследования, до сих пор неясно, как все эти процессы сочетаются друг с другом, представляют ли они последовательный каскад или происходят параллельно, какой из них абсолютно необходим, а что может быть компенсировано. Также не выяснено, присутствует ли доминирование какого-либо механизма (протеазное расщепление, снижение транскрипционной активности, изменение состояния «ниш») в различных ситуациях, и может ли это оказывать влияние на эффективность мобилизации.

В последние годы ведутся попытки улучшения результатов мобилизации CD34+ клеток с помощью различных цитокинов и ростовых факторов в качестве дополнения к традиционным колониестимулирующим факторам (табл. 1). Лучшее понимание взаимодействия гемопоэтических стволовых клеток и микроокружения костного мозга требует применения новых молекулярных агентов, влияющих на это взаимодействие.

Таблица 1. Стратегии мобилизации CD34+

Стратегия	Пример	Время максимальной мобилизации
Химиотерапия	Цитоксан, 5-фторурацил	1-3 недели
Ростовые факторы	Г-КСФ, ГМ-КСФ, фактор стволовых клеток, тромбопоэтин, эритропоэтин, гормон роста, ИЛ-3, ИЛ-17, паратиреоидный гормон, VEGF, ангиопоэтин-1	4-6 дней
Антитела	Анти-VLA-4, анти-VCAM-1	1-2 дня
Полианионы	Фукоидан, декстран сульфат	1-2 ч
Хемокины/хемокиновые миметики	GRO β , KC (мышинные GRO), MIP1 α , Met-SDF-1 β , CTCE0021, CTCE0214	15 мин – 2 ч
Рецепторные антагонисты/ингибиторы сигнального пути	AMD3100, Rho GTPase ингибитор, β 2-агонист	1-6 ч

VCAM - vascular cell adhesion molecule-1 - молекулы адгезии сосудистого эндотелия-1;

VEGF - vascular endothelial growth factor - эндотелиальный фактор роста сосудов;

VLA-4 - very late antigen-4 - очень поздний активационный антиген-4.

ИЛ-3 - интерлейкин 3

GRO β - growth-regulated protein beta- регулируемый рост белок β
КС (мышинные GRO) – mouse growth-regulated protein – регулируемый рост белок, мышинный
Met-SDF-1 β – (met)-stromal cell derived factor-1 β / производный внутреннего лиганда стромального фактора роста 1 β типа
AMD3100 (Plerixafor) - плериксафор
Rho GTPase - семейство сигнальных G-белков
MIP1 α - macrophage inflammatory protein 1 α - макрофагальный воспалительный белок 1 α
СТСЕ0021 - новый агонист CXCR4
СТСЕ0214 - новый агонист CXCR4

Помимо химиомобилизации и применения КСФ повышение уровня предшественников гемопоэза в крови может быть вызвано использованием полианионов (фукоидан, декстран), а также блокировкой адгезионных процессов с помощью моноклональных антител, направленных против VLA-4 (табл. 1). Аддитивным и синергическим эффектом к количественной и качественной мобилизации может обладать сочетанное использование вышеназванных стратегий.

Повышение эффективности сборов посредством интенсификации доз цитостатиков и/или ростовых факторов, входящих в состав режимов мобилизации, представляются неоправданными. В этом случае существует высокая вероятность развития тяжелых токсических осложнений, время купирования которых может совпадать с периодом, благоприятным для проведения аферезов. Более привлекательной представляется идея непосредственного воздействия на биологические механизмы, удерживающие стволовые кроветворные клетки в костномозговой «нише», в частности, лиганд-рецепторное взаимодействие SDF1 α - CXCR4 [138; 144; 146; 147].

1.3. Открытие новых мобилизующих агентов и современные подходы к заготовке стволовых кроветворных клеток

В 1980-х гг. генетики лаборатории геномного разнообразия американского Национального Института Рака (US National Cancer Institute,

Laboratory of Genomic Diversity) начали программу поиска генов, полиморфные варианты которых могли влиять на процесс заражения ВИЧ (вирус иммунодефицита человека) и развитие инфекции. Стала известна роль проникновения вирусной частицы путем связывания с рецепторами посредством хемокинов, которые, как оказалось, глубоко вовлечены в процесс патогенеза ВИЧ инфекции у человека.

В 1995 г. был раскрыт один из непосредственных механизмов проникновения ВИЧ в клетку-хозяина. В частности установлено, что рецепторы для хемокинов являются ко-рецепторами для вируса.

Хемокины – секреторные белки, регулирующие миграцию лейкоцитов. Эти цитокины характеризуются четырьмя остатками цистеина и являются хемоаттрактантами для различных субпопуляций лейкоцитов. Хемокиновое семейство цитокинов может быть разделено на четыре субсемейства на основе расположения остатков цистеина. В α -хемокинах или "СХС" субсемействе первые два цистеиновых остатка разделены любым аминокислотным остатком (ИЛ-8, GRO, тромбоцитарный фактор 4, β -тромбоглобулин и IP-10). В β -хемокинах или "СС" субсемействе первые два цистеиновых остатка являются смежными (RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β , MCP-1 и I-309). Альфа-хемокины представляют собой хемоаттрактанты для нейтрофилов, β -хемокины - для моноцитов и Т-клеток. Хемокины – низкомолекулярные молекулы, которые продуцируются, в основном, клетками воспаления (лимфоциты, макрофаги, гранулоциты) в ответ на стимуляцию антигенами, митогенами и другими активаторами. Они обеспечивают направленное движение клеток, имеющих хемокиновые рецепторы. Движение осуществляется взаимодействием хемокина с его рецептором на клетке-мишени. При этом направленность движения клетки происходит за счет увеличивающегося градиента концентрации того или иного хемокина. Благодаря идентификации хемокиновых рецепторов, например, такого как LESTR (leukocyte-derived seven-transmembrane domain receptor/лейкоцитарный рецептор с семью трансмембранными доменами),

который был найден в 1996 г. и позже назван CXCR-4, произошло понимание патогенеза развития ВИЧ инфекции. Этот рецептор является необходимым ко-рецептором для проникновения Х4-варианта ВИЧ (Х4-НIV-1) в клетки. В его отсутствие вирус иммунодефицита может связаться с клеткой (через целевой рецептор CD-4), но процесса слияния не произойдет. В 1996 г. пятой независимыми группами был идентифицирован еще один бета-хемокиновый рецептор CXCR-5 (позже переименованный в CCR-5/C-C chemokine receptor type 5/C-C рецептор хемокина 5) как основной ко-рецептор для NSI (non-syncytium-inducing strain of HIV/штамм, не индуцирующий образования синцития) – подвида ВИЧ. Гликопротеины gp120 и gp41, находящиеся на поверхности ВИЧ, связываются с клетками-мишенями благодаря своему высокому сродству к CD-4, основному вирусному рецептору. Последующее взаимодействие с соответствующим хемокиновым рецептором CCR-5 или CXCR-4 запускает конформационные изменения, приводящие к слиянию вирусной оболочки и клеточной мембраны. Разные варианты вируса используют или CCR-5, или CXCR-4, или оба сразу и согласно этому названы Х4-НIV-1 (для CXCR-4) и R5-НIV-1 (для CCR-5). Эксперименты с линиями клеток позволили выявить ряд других хемокиновых рецепторов, которые используются определенными подвидами вируса (CCR-3 / C-C chemokine receptor type 3 / CD193 / C-C хемокиновый рецептор 3 типа; CCR-2 / C-C chemokine receptor type 2 / CD192 / C-C хемокиновый рецептор 2 типа; CCR-8 / C-C chemokine receptor type 8 / CDw198 / C-C хемокиновый рецептор 8 типа; CCR-9 / C-C chemokine receptor type 9 / CDw199 / C-C хемокиновый рецептор 9 типа и т. д). Несмотря на это, CCR-5 и CXCR-4 являются основными ко-рецепторами для ВИЧ *in vivo*. Природные лиганды этих ко-рецепторов могут блокировать проникновение вирусной частицы в клетку (MIP-1a / Macrophage Inflammatory protein-1 alpha (CCL3) / Макрофагальный воспалительный белок-1 альфа; MIP-1b / Macrophage Inflammatory protein-1 beta (CCL4) / Макрофагальный воспалительный белок-1 бета; RANTES / Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted / хемокин,

выделяемый Т-клетками при активации/ связывается с CCR-5, SDF-1 с CXCR-4, MCP-1 / Monocyte Chemoattractant Protein 1 / моноцитарный хемотаксический протеин 1 типа / с CCR-2 через MCP-5 / Monocyte Chemoattractant Protein 5 / моноцитарный хемотаксический протеин 5 типа, MCP-3 / Monocyte Chemoattractant Protein 3 / моноцитарный хемотаксический протеин 3 типа и MCP-4 / Monocyte Chemoattractant Protein 4 / моноцитарный хемотаксический протеин 4 типа с CCR-3).

Широко известно, что Х4-НIV-1-тропные вирусы появляются на более поздних стадиях заболевания примерно у 50% пациентов с обширным анамнезом антиретровирусной терапии. Разработка новых препаратов, которые блокировали бы рецептор CXCR4, очень привлекательна, поскольку возможности лечения пациентов в запущенных стадиях ВИЧ инфекции ограничены, и блокада рецепторов CXCR4 принесла бы ощутимую пользу.

Наиболее перспективным стала разработка препаратов, которые бы разрывали связи между вирусом и рецептором CXCR4, таким образом, не давая возможности ему проникнуть вглубь клетки и останавливая патогенез дальнейшего развития инфекции.

Первым созданным ингибитором рецептора CXCR4 был плериксафор (AMD 3100). Однако, такие нежелательные для ВИЧ инфицированных пациентов реакции, как увеличение количества лейкоцитов, не позволило дальше изучать его в качестве антиретровирусного препарата.

Достаточно быстро он завоевал популярность как новый молекулярный агент для мобилизации стволовых кроветворных клеток, эффективность которого была доказана даже у доноров, у которых применение обычных КСФ было безуспешным [24; 139]. Также ряд исследований показал, что CD34+ клетки, мобилизованные с помощью плериксафора совместно с Г-КСФ, экспрессируют значительное число генов, потенциально ответственных за лучшее приживление трансплантата после миелоаблативного кондиционирования [199]. Более того, препарат не обладает выраженными побочными эффектами, среди осложнений были

отмечены только тошнота и диарея [182]. Уже в декабре 2008 г. «Управление по контролю за продуктами питания и фармацевтическими продуктами» зарегистрировало плериксафор как препарат для мобилизации СКК в периферическую кровь с последующей их заготовкой для аутотрансплантации СКК у больных множественной миеломой и неходжкинскими лимфомами [8; 9; 155; 156; 157; 158].

Плериксафор представляет собой производное бициклама с молекулярным весом 502,79 гр/моль, состоящее из двух колец, соединенных 1,4-фениленбис(менилен) связями (рис. 3).

Это селективный обратимый антагонист хемокинового рецептора CXCR4, механизм действия которого основан на блокировании связи рецептора с его специфическим лигандом, фактором стромальных клеток SDF-1 α , также известным как CXCL12.

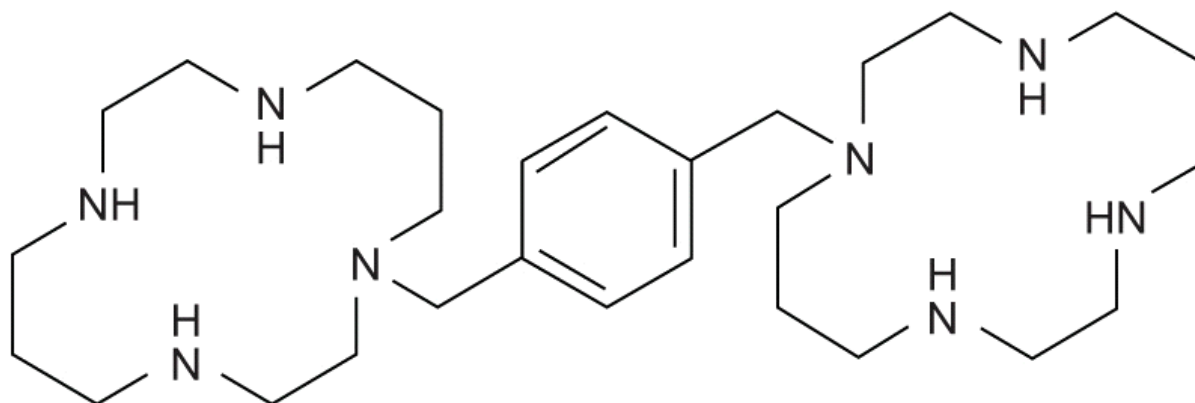


Рис. 3. Молекулярная структура плериксафора ($C_{28}H_{54}N_8$)

В результате разрыва этой связи возрастает лейкоцитоз и увеличивается количество циркулирующих СКК в системном кровотоке (рис. 4). CD34⁺ клетки, мобилизованные с помощью плериксафора, являются функциональными и способными к приживлению с долгосрочным потенциалом восстановления популяции [3].



Рис. 4. Механизм действия плериксафора

Эффективность плериксафора в комбинации со стандартными гранулоцитарными КСФ была достоверно показана в двух плацебо-контролируемых клинических исследованиях с участием пациентов с неходжкинской лимфомой и множественной миеломой (AMD3100-3101 и AMD3100-3102 соответственно) [153;155]. В первом исследовании у 59% пациентов с неходжкинской лимфомой, которые получали плериксафор и Г-КСФ, удалось собрать $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ клеток/кг из периферической крови за 4 или меньше процедур афереза по сравнению с 20% пациентов, которые получали плацебо и Г-КСФ ($p < 0,001$). Медиана количества дней, необходимых для достижения $\geq 5 \times 10^6$ CD34+ клеток/кг составила три дня в группе «плериксафор» и не оценивалась в группе «плацебо».

Во втором исследовании у 72% пациентов с множественной миеломой, которые получали плериксафор и Г-КСФ, удалось собрать $\geq 6 \times 10^6$ CD34 + клеток/кг из периферической крови за 2 или меньше процедур афереза по сравнению с 34% пациентов, которые получали плацебо и Г-КСФ ($p < 0,001$). Медиана количества дней, необходимых для достижения $\geq 6 \times 10^6$ CD34 + клеток/кг составила один день в группе «плериксафора» и 4 дня в группе «плацебо». Иными словами, применение плериксафора в комбинации с Г-

КСФ увеличивала шансы успешной трансплантации у пациентов с неходжкинской лимфомой и множественной миеломой на 40%.

Таким образом, плериксафор в комбинации с Г-КСФ делает возможной трансплантацию у большинства пациентов, так как быстро и прогнозируемо увеличивает количество стволовых кроветворных клеток в периферической крови [139]. Это безопасный, малотоксичный способ мобилизации, при котором отсутствует риск контаминации трансплантата опухолевыми клетками и снижается частота инфекционных осложнений. Доказано, что общее число стволовых клеток возрастает в 2,5 раза по сравнению с использованием только Г-КСФ у больных множественной миеломой и в 3 раза – у больных неходжкинской лимфомой. Помимо всего, его применение сокращает среднее число дней афереза с 4 при применении только Г-КСФ до 1 в комбинации с плериксафором.

Ретроспективный анализ эффективности этого режима показал, что его с высокой долей успеха (77,3 %) можно использовать повторно в качестве режима ремобилизации у пациентов с лимфомой или множественной миеломой [163].

Данные литературы свидетельствуют об эффективном использовании плериксафора в комбинации с пэгфилграстимом. Пегилированный колониестимулирующий фактор пегфилграстим имеет ряд преимуществ по сравнению с неконъюгированными КСФ: более раннее начало аферезов, уменьшение их числа и меньшее количество инъекций препарата [102].

Одноцентровой ретроспективный анализ двух последовательных когорт пациентов, перенесших мобилизацию филграстимом и пэгфилграстимом в фазе стабильного кроветворения, показал достоверно более высокое содержание CD34+ клеток в периферической крови в группе больных, получившей пэгфилграстим (67,5% vs. 45,6%, $p=0,01$). Было показано, что применение 12 мг пэгфилграстима ассоциируется с лучшей мобилизационной способностью, чем использование филграстима [145].

Применение плериксафора как нового мобилизующего препарата помогает избежать использования химиотерапии в качестве мобилизационной стратегии и связанных с ней осложнений. Плериксафор показал свою клиническую эффективность как безопасный препарат, позволяющий реализовать новую дополнительную возможность мобилизации СКК периферической крови к уже существующим стандартным методам.

На сегодняшний день мы не располагаем всеми необходимыми статистическими и фармакоэкономическими данными для определения приоритетов той или иной стратегии мобилизации СКК.

Целью фармакоэкономических исследований является сравнение стоимости лекарственных программ, выявление тех способов лечения, которые заслуживают финансовой поддержки, чтобы совокупная польза, которая при этом приобретается, была максимальной в пределах имеющихся ограниченных материальных средств. Фармакоэкономический анализ позволяет сопоставить расходы и преимущества, получаемые при различных путях использования ресурсов. Фармакоэкономика – это наука, целью которой является экономический расчет результативности и эффективности лечения. Предметом ее являются фармакоэпидемиологическая статистика, результаты фармакотерапии, сравнительный анализ стоимости двух альтернативных технологий, оценка побочных действий препаратов, документация рандомизированных клинических исследований. Следует отметить, что в первую очередь фармакоэкономические методы применяются для фармакоэпидемиологической оценки лечебной эффективности режима, а уже позже сравниваются затраты на альтернативные схемы.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика материала

С сентября 2014 г. по декабрь 2015 г. в химиотерапевтическом отделении онкологии, гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НИИ онкологии им Н.Н. Петрова» Минздрава России мобилизационным процедурам подверглись 98 пациентов. Одновременно, еще 26 пациентам мобилизация стволовых кроветворных клеток в периферическую кровь с последующим их аферезом проводилась на базе клиники «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой». Суммарно было выполнено 156 процедур лейкофереза.

Основными критериями включения в данное исследование были следующие:

- морфологически доказанный диагноз лимфомы Ходжкина/неходжкинской лимфомы/множественной миеломы;
- рецидив злокачественного заболевания или «front-line» терапия, что является показанием для проведения высокодозной полихимиотерапии с последующей трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток;
- возраст пациентов старше 18 и моложе 66 лет;
- добровольно подписанное перед началом курса ХТ информированное согласие стандартной формы, которое свидетельствовало о том, что больные были полностью юридически дееспособны.

Из включенных в исследование у 50 больных (40,3%) морфологически была диагностирована лимфома Ходжкина, у 57 (46%) – диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома/первичная медиастинальная В-клеточная лимфома и у 17 (13,7%) – множественная миелома (табл. 2).

Таблица 2. Диагнозы пациентов, включенных в исследование

Диагноз	Количество пациентов	
	Абс.	%
Лимфома Ходжкина	50	40,3
Неходжкинская лимфома	57	46
Множественная миелома	17	13,7
ВСЕГО	124	100

Мужчин было 57 (46 %), женщин – 67 (54 %). Соотношение по полу составило 1:1,2.

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 38 лет [18; 66]. Распределение больных по возрасту представлено на рис. 5.

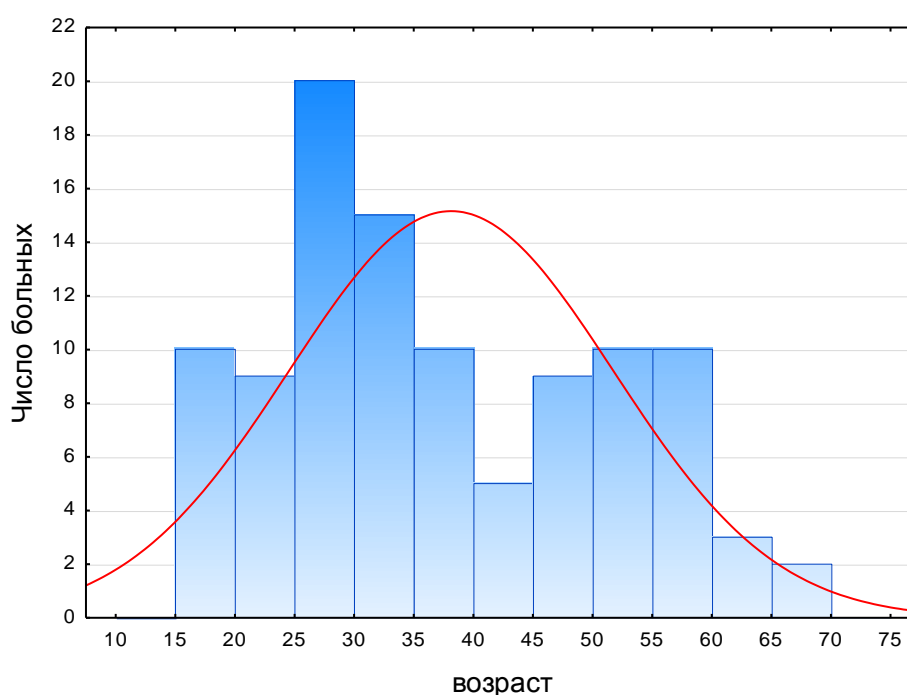


Рис. 5. Распределение больных по возрасту

Среднее число курсов до начала мобилизации СКК в периферическую кровь, назначенных из расчета на 1 пациента, составило 7. Пациентов, получивших 10 и более курсов ХТ, было 30 (24,2%) (рис. 6).

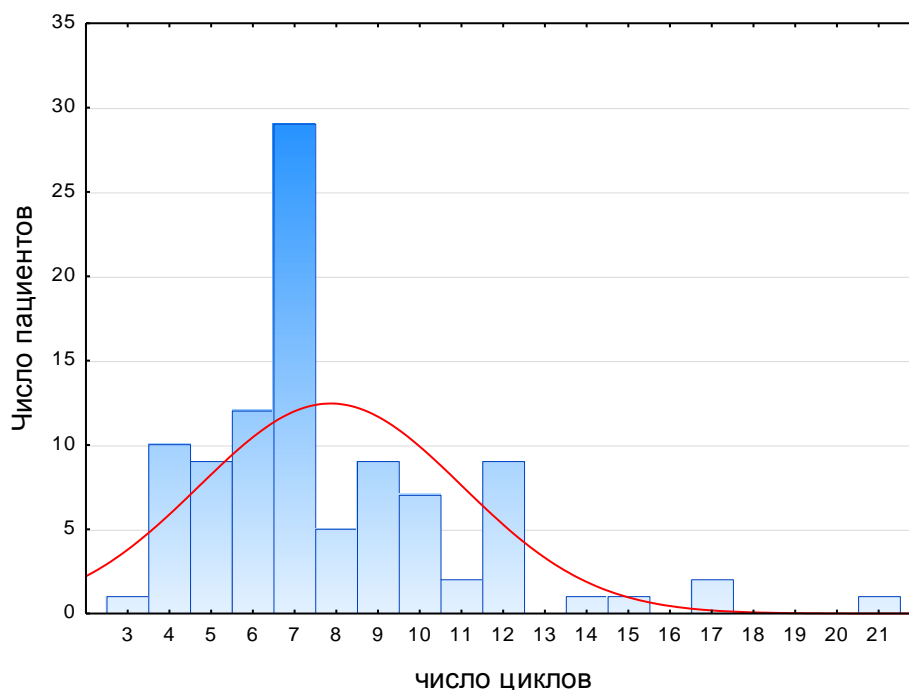


Рис. 6. Распределение пациентов по числу циклов до мобилизации СКК

2.2. Методы обследования

Все пациенты, включенные в исследование, перед выбором мобилизационного режима имели определенный алгоритм обследования. Помимо общего осмотра, оценки соматического статуса, рутинных лабораторных методов диагностики, таких как клинический и биохимический анализы крови, коагулограмма, общий анализ мочи и ЭКГ, большей части пациентов выполнялся ряд инструментальных методов обследования, включающих в себя ультразвуковое исследование брюшной полости, фиброгастродуоденоскопию, рентгенографию органов грудной клетки, компьютерную томографию грудной клетки, брюшной полости и малого таза.

Пациентам с рецидивом или первично-резистентным течением лимфомы, которые ранее не получали лечение в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, обязательно выполнялась билатеральная трепанобиопсия костного мозга, а также стеральная пункция. В качестве дополнительного метода обследования некоторым пациентам с лимфомой Ходжкина проводилась

позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) на этапах до мобилизации стволовых кроветворных клеток и непосредственно перед курсом высокодозной ХТ.

Включенные в исследование больные были стадированы согласно международным и общепринятым классификациям. Для лимфопролиферативных заболеваний использовалась классификация Ann Arbor (1971):

I стадия – поражение одной области или двух смежных лимфатических узлов, расположенных по одну сторону диафрагмы, или наличие одного экстранодального инфильтрата (IE);

II стадия – поражение двух и более лимфатических узлов несмежных групп, расположенных по одну сторону диафрагмы, или то же в сочетании с экстранодальным инфильтратом (IIЕ);

III стадия – поражение двух и более групп лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы, которое может сочетаться с поражением лимфатического органа, или с локальным поражением экстралимфатического органа или ткани или с поражением того и другого (IIIЕ);

IV стадия – диффузное или диссеминированное поражение одного или более экстралимфатического органа или ткани при наличии или отсутствии поражения лимфатических узлов и лимфатических органов (любое поражение печени или костного мозга дает основание к установлению IV ст.).

Для пациентов с множественной миеломой использовались две основные взаимодополняющие системы стадирования, одной из которых является классификация В. Durie and S. Salmon, предложенная в 1975 г. (табл. 3).

Таблица 3. Стадии множественной миеломы (по В. Durie, S. Salmon, 1975)

Стадия	Признаки	Клеточная масса, триллион/м ²
I	Совокупность следующих признаков: -гемоглобин >10г/л -нормальный уровень Ca ²⁺ сыворотки -Rg: нормальная структура костей или один очаг поражения -низкий уровень М-протеина: <ul style="list-style-type: none"> • Ig G < 50 г/л • Ig A < 30 г/л -Белок Бенс-Джонса < 4 г/сутки	< 0,6 (низкая)
II	Показатели, не соответствующие ни I, ни III	0,6 – 1,2 (средняя)
III	Один или более признаков: -гемоглобин < 8,5 г/л - уровень Ca ²⁺ сыворотки превышает нормальные значения -Rg: множественные поражения костей (>3 литических очагов) -высокий уровень М-протеина: <ul style="list-style-type: none"> • Ig G > 70 г/л • Ig A > 50 г/л -Белок Бенс-Джонса > 12 г/сутки	> 1,2 (высокая)

*Дополнительным признаком, определяющим подстадию, является состояние функции почек:
 А – нормальная (креатинин сыворотки менее 177 мкмоль/л или 2 г/дл),
 В – сниженная (креатинин сыворотки равен или более 177 мкмоль/л или 2 г/дл)

Международная система стадирования ISS [International Staging System] (2005), основанная на важном прогностическом значении сочетания β2-микроглобулина и альбумина сыворотки крови, представлена в табл. 4.

Таблица 4. Международная система стадирования (ISS)

Стадия	Признаки	Медиана общей 5-летней выживаемости, мес
I	β 2-микроглобулин сыворотки $<3,5$ мг/л Альбумин $\geq 3,5$ мг/л	62
II	β 2-микроглобулин сыворотки $<3,5$ мг/л Альбумин $< 3,5$ мг/л или β 2-микроглобулин сыворотки $3,5-5,5$ мг/л	44
III	β 2-микроглобулин сыворотки $\geq 5,5$ мг/л	29

Учитывая специфику заболевания, а также критерии стадирования множественной миеломы, помимо стандартных рутинных анализов крови, морфологического исследования биоптата и аспирата костного мозга, обязательным для этой группы больных являлись следующие обследования:

- определение β 2-микроглобулина в сыворотке крови;
- электрофорез и иммунофиксация белков сыворотки крови с количественным определением уровня М-градиента;
- электрофорез и иммунофиксация белков суточной мочи с количественным определением уровня моноклонального белка;
- определение уровня иммуноглобулинов сыворотки крови для определения степени гуморального иммунодефицита;
- исследование свободных лёгких цепей иммуноглобулинов;
- цитогенетический метод исследования (кариотипирование и FISH), необходимый для верификации наиболее неблагоприятных цитогенетических аномалий: t (4;14), t (11;14), t (14;16), del 17p13, del 13q, амплификации 1q21.

Перед началом курсов химиотерапии всем пациентам с морфологически доказанным диагнозом множественной миеломы для диагностики поражения костей выполнялся наиболее распространенный метод лучевой диагностики рентгенография, включая кости черепа, грудную

клетку, все отделы позвоночника в двух проекциях, плечевых и бедренных костей.

Всем больным осуществлялся ежедневный контроль клиничко-лабораторных анализов крови с целью мониторинга гематологической и другой возможной токсичности.

Общее состояние пациентов оценивалось по шкале Восточной кооперированной онкологической группы (ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group):

0 баллов – пациент активен, способен выполнять работу, которую осуществлял до болезни, без ограничений;

1 балл – пациент испытывает трудности при выполнении тяжелой физической работы, способен выполнять легкую или сидячую работу;

2 балла – пациент обслуживает себя самостоятельно, но не способен выполнять работу, более 50% дневного времени проводит вне постели;

3 балла – пациент не способен полностью обслуживать себя самостоятельно, более 50% времени проводит лежа в постели;

4 балла – пациент не способен обслуживать себя, прикован к постели.

2.3. Характеристика методов лечения

В связи с недостаточной эффективностью индукционной противоопухолевой терапии и развитием прогрессирования/рецидива заболевания все пациенты были стратифицированы в группу высокого риска с наличием абсолютных показаний для заготовки и трансфузии аутологичных стволовых кроветворных клеток и проведения высокодозной химиотерапии.

В табл. 5 представлены использованные режимы мобилизации стволовых кроветворных клеток у данных пациентов.

Таблица 5. Режимы мобилизации, использованные у пациентов в исследовании

Группы исследования	Режимы мобилизации	Количество пациентов	
		Абс.	%
№1	ДНАР + Г-КСФ (5 мкг/кг/сут)	62	50
№2	Циклофосфамид (HDCyc) 4 гр/м ² + Г-КСФ (5 мкг/кг/сут)	9	7,3
№3	BeGeV + Г-КСФ (10 мкг/кг/сут)	7	5,6
№4	Пэгфилграстим (6 мг/сут) + Плериксафор (0,24 мг/кг/сут)	20	16,1
№5	Г-КСФ (10 мкг/кг/сут) + Плериксафор (0,24 мг/кг/сут)	26	21
ВСЕГО		124	100

ДНАР: [D]examethasone – дексаметазон, [H]igh-dose [A]ra-C – высокодозный цитарабин, [P]latinol – цисплатин;

HDCyc: [H]igh [D]ose [Cyc]lophosphamide – высокодозный циклофосфамид;

BeGeV: [B]endamustine – бендамустин, [G]emcitabine – гемцитабин, [V]inorelbine – винорельбин

В первых трех группах (№1, №2 и №3) использовались режимы комбинированной мобилизации стволовых кроветворных клеток: опухолеспецифическая химиотерапия + гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (филграстим).

В группе №4 применялись Г-КСФ пролонгированного действия пэгфилграстим и новый мобилизующий агент плериксафор. В неё включены пациенты, которые в дебюте заболевания в соответствии с международным прогностическим индексом имели высокий риск рецидива заболевания, однако на этапе мобилизации СКК они не нуждались в дополнительных курсах ХТ, так как после индукционной противоопухолевой терапии у них был достигнут полный ответ.

В группу №5 включены 15 больных (57,7%), ранее уже получившие как минимум один из возможных вариантов мобилизации СКК в периферическую кровь и оказавшийся безуспешным, и 11 человек (42,3%),

которым мобилизация проводилась впервые. В качестве мобилизационного режима в этой группе были использованы филграстим и плериксафор.

Режим мобилизации в группе №1 выглядел следующим образом: согласно схеме ДНАР (табл. 6) в 1-4 дни проводился курс химиотерапии; в соответствии с международными рекомендациями с 5-го дня ежедневно осуществлялись инъекции Г-КСФ в дозировке 5 мкг/кг/сут с целью мобилизации стволовых кроветворных клеток в периферическую кровь; далее на фоне восстановленного клеточного состава крови (12-14 дни) осуществлялся аферез СКК (рис. 7).

Таблица 6. Схема ДНАР

Препараты	Доза препаратов (мг/м ²)	Пути введения	Дни введения
Цитарабин	2000	В/в	2 день (дважды)
Цисплатин	100	В/в	1 день
Дексаметазон	30	В/в	1-4 дни

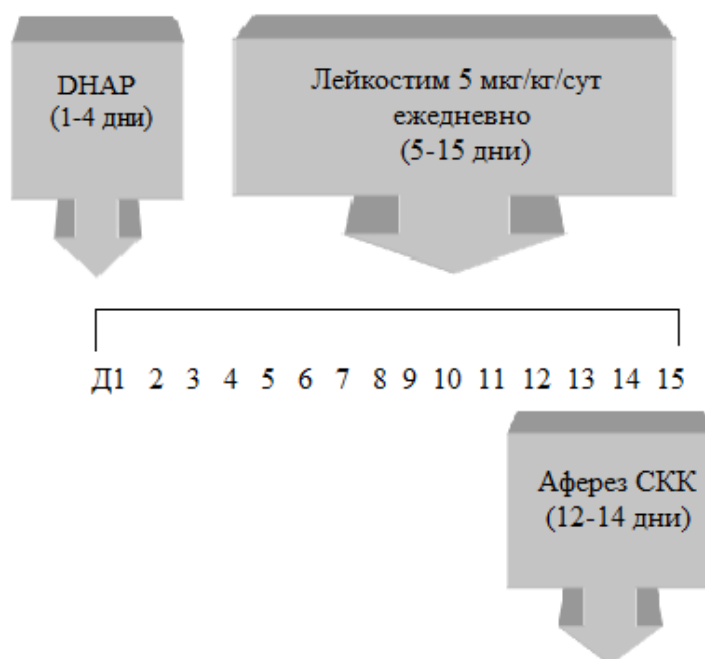


Рис. 7. Режим мобилизации в группе №1

Режим мобилизации в группе №2 выглядел идентичным образом: в 1-й день пациент получал ХТ высокодозным циклофосфамидом в дозе 4 гр/м²; с 7-го дня проводилась мобилизация стволовых клеточных клеток в периферическую кровь Г-КСФ из расчета 5 мкг/кг/сутки; в 12-14 дни осуществлялся аферез СКК (рис. 8).

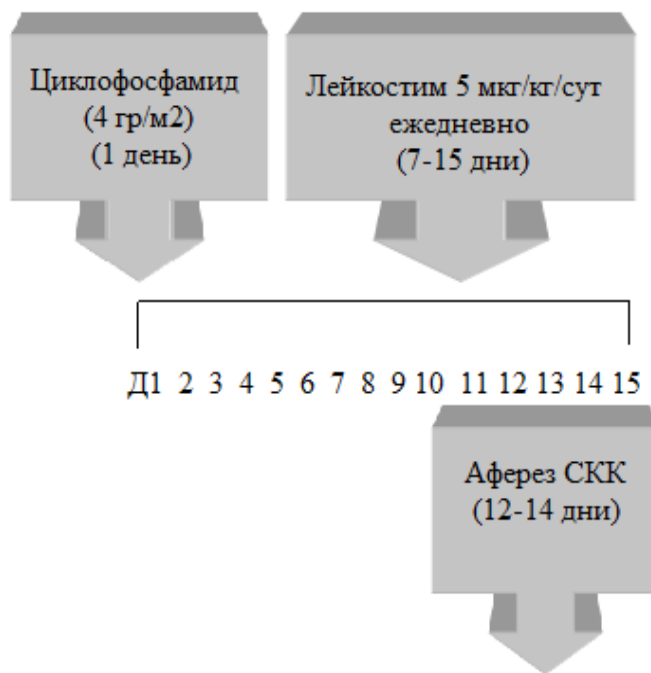


Рис. 8. Режим мобилизации в группе №2

Процесс заготовки СКК в группе №3 был идентичен первым двум: согласно схеме BeGeV (табл. 7) в 1-4 дни проводился курс химиотерапии; в соответствии с международными рекомендациями с 5-го дня ежедневно осуществлялись инъекции Г-КСФ в дозировке 10 мкг/кг/сут; далее на фоне восстановленного клеточного состава крови (12-14 дни) осуществлялся аферез СКК (рис. 9).

Таблица 7. Схема BeGeV

Препараты	Доза препаратов (мг/м ²)	Пути введения	Дни введения
Бендамустин	90	В/в	2 и 3 дни
Гемцибин	800	В/в	1 и 4 дни
Винорельбин	20	В/в	1 день

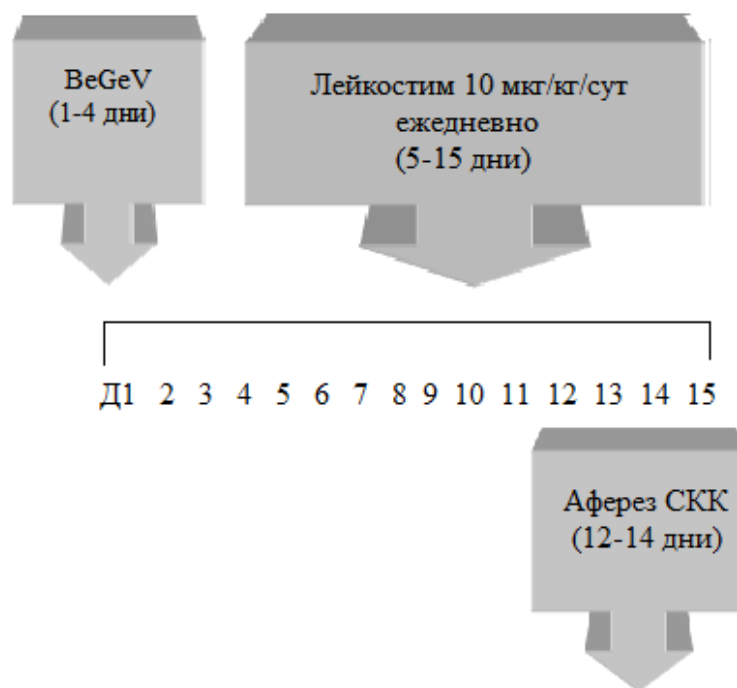


Рис. 9. Режим мобилизации в группе №3

В группе №4 в 1-й день подкожно вводился пэгфилграстим в дозе 6 мг (0,6 мл). В 6:00 утра 4-го дня за 11 часов до предполагаемой процедуры афереза подкожно выполнялась инъекция плериксафора из расчета 0,24 мг/кг (рис. 10).

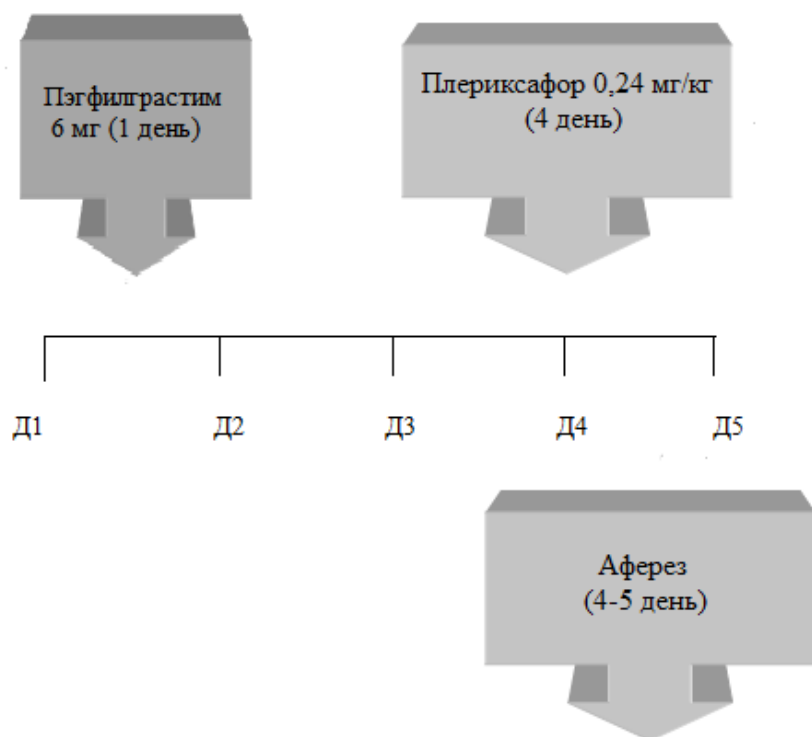


Рис. 10. Режим мобилизации в группе №4

В группе №5 режим заготовки стволовых кроветворных клеток выглядел следующим образом: в 1-4 дни выполнялись инъекции Г-КСФ из расчета 10 мкг/кг/сут; в 6:00 утра 4-го дня за 11 часов до предполагаемой процедуры афереза подкожно выполнялась инъекция плериксафора из расчета 0,24 мг/кг (рис. 11).

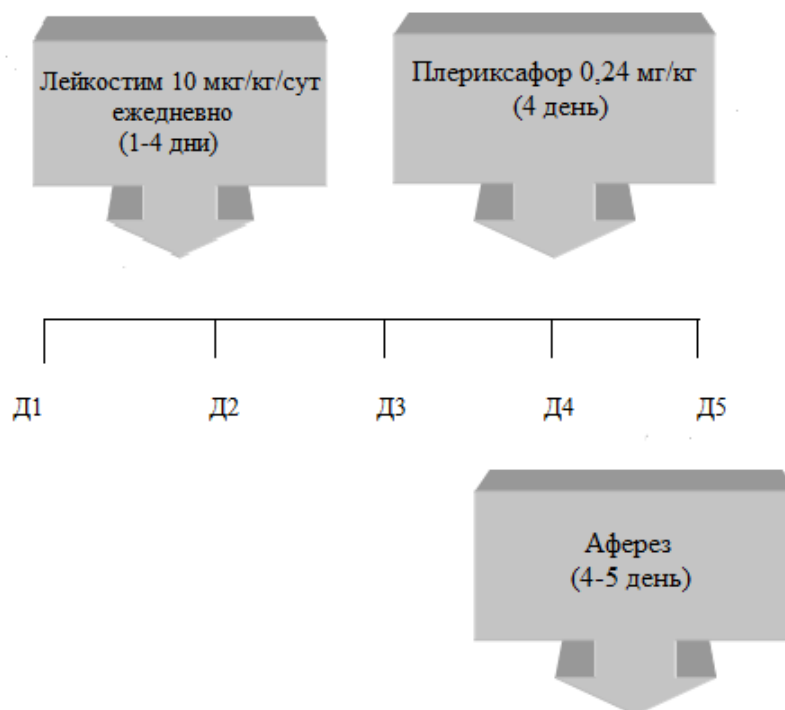


Рис. 11. Режим мобилизации в группе №5

Во время лечения пациентам проводился весь необходимый спектр диагностических манипуляций и полный объём сопроводительной терапии. Все курсы ХТ требовали дополнительного назначения инфузионной терапии в разных объёмах и режимах с коррекцией как биохимических, так и электролитных расстройств.

Протективная терапия месной/уромитексаном, которая заключалась в снижении токсического действия производных оксазафосфориннов (циклофосфамид, ифосфамид и др.), проводилась всем пациентам в группе №2 при назначении высокодозного циклофосфамида. Инфузия месной/уромитексаном осуществлялась на фоне цитостатика в течение 24 часов в расчете 50% от дозы препарата в начале инфузии, и затем, в дозе 100% в течение последующих 24 ч.

Помимо этого, все больные в качестве первичной профилактики инфекций на фоне курсов ПХТ получали антибактериальные (ципрофлоксацин, бисептол), противовирусные (ацикловир) и антимикотические

(флуконазол) препараты. При развитии гематологической токсичности тяжелой степени, которая сопровождалась геморрагическим и/или анемическим синдромами, проводилась заместительная терапия гемокомпонентами (эритроцитная взвесь, тромбоконцентрат). Также дополнительно пациенты получали гастропротекторы (ультоп, нольпаза), антиэметические (ондансетрон, эменд) и антигистаминные (супрастин, димедрол) препараты.

2.4. Анализ безопасности

На протяжении исследования у пациентов проводилась оценка токсичности и побочных эффектов. Все токсические реакции были описаны в соответствии с общими критериями токсичности NCI CTCAE v.4.0 [National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0] (2009). Данные безопасности включали значения лабораторных параметров и информацию о неблагоприятных событиях. Они сведены в таблицы для всех пациентов. Каждая величина лабораторных показателей классифицирована как превышающая, соответствующая или находящаяся ниже диапазона нормы. Расчет частоты неблагоприятных событий осуществлялся на количество больных.

Безопасность пациентов оценивалась на протяжении всего исследования по следующим параметрам:

- лабораторные параметры (клинический, биохимический анализ крови, общий анализ мочи);
- жизненно важные показатели;
- ЭКГ;
- нежелательные явления.

Лабораторные показатели:

- клинический анализ крови – гемоглобин; гематокрит; количество эритроцитов; количество тромбоцитов; количество лейкоцитов и

лейкоцитарная формула (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, лимфоциты, моноциты);

- биохимический анализ крови – общий белок, альбумин, глюкоза, креатинин, мочеви́на, общий билирубин (при повышении – определение фракций обязательно), калий, кальций, натрий, АЛТ, АСТ, ЛДГ, СРБ;
- общий анализ мочи – цветность; прозрачность; удельная плотность; рН; кровь, лейкоциты, белок, глюкоза, кетоны, билирубин. Тесты проводились с помощью тест-полосок. Микроскопическое исследование применялись в случае появления на тест-полоске ++ и более.

Основные показатели жизнедеятельности включали измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, температуры, веса в кг. Температура и АД регистрировались пациентом ежедневно и записывались в дневник пациента.

Оценка данных ЭКГ проводилась в 12 отведениях.

Нежелательное явление (НЯ) – любое неблагоприятное физическое, психологическое или связанное с моделью поведения изменение в медицинском состоянии пациента, независимо от того, является ли данное событие связанным с процедурой или с воздействием исследуемого препарата. Таким образом, это непреднамеренное появление неблагоприятного объективного или субъективного симптома; появление аномальных значений лабораторных анализов (как разновидность объективных симптомов); появление сопутствующего заболевания или утяжеление его течения [91].

Возникновение НЯ основывалось на изменениях данных физикального обследования пациентов, лабораторных показателей, данных инструментальных исследований и/или признаков и симптомов.

К серьезным нежелательным явлениям были отнесены следующие:

- смерть независимо от причины, которая происходит в течение 30 дней с момента последнего введения исследуемого препарата или после истечения 30 дней и является результатом отсроченной токсической реакции в ответ на введение препарата;
- состояние, угрожающее жизни, – состояние, когда действительно имелась непосредственная угроза жизни пациента, которая была устранена соответствующим вмешательством;
- состояние, приводящее к стойкой или значительной утрате трудоспособности (дееспособности);
- появление дефекта развития;
- другое значимое, с медицинской точки зрения, событие [91].

Тяжесть НЯ (как системных, так и местных) оценивалась в соответствии с критериями NCI CTC v4 [National Cancer Institute, Common Toxicity Criteria, version 4.0]. При отсутствии НЯ в данных критериях была использована шкала, представленная в табл. 8.

Таблица 8. Оценка тяжести нежелательных явлений, не включенных в NCI CTC v4

Степень тяжести	Тяжесть неблагоприятного явления
Легкая	Симптом едва заметен для пациента; не оказывает влияния на деятельность и различные функции организма
Умеренная	Выраженность симптома достаточна для того, чтобы вызывать у пациента дискомфорт, пациент может продолжать участие в исследовании
Тяжелая	Симптом вызывает существенный дискомфорт. Из-за выраженности симптома пациент может прекратить участие в исследовании. Возможно, назначение симптоматической терапии и/или пациента госпитализируют
Жизнеугрожающая	Симптом(ы) представляют для пациента непосредственную угрозу летального исхода вследствие развившейся реакции или регистрируется реакция, которая при развитии в более тяжелую форму может гипотетически привести к летальному исходу

2.5. Оценка результатов

Противоопухолевый эффект для пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями оценивался в соответствии с критериями ответа на лечение злокачественных лимфом (Cheson criteria, 2007) [178]. Основным и главным требованием являлось наличие, по крайней мере, одного увеличенного лимфатического узла максимальным размером более 15 мм по наибольшему продольному размеру (НПР) вне зависимости от размера по короткой оси, или более 10 мм по короткой оси; экстранодальные образования ≥ 10 мм по НПР; очаги в печени/селезенке ≥ 10 мм в двух взаимно перпендикулярных измерениях. Необходимо было выбирать не более 6 наибольших очагов/лимфоузлов по разные стороны диафрагмы с обязательным включением медиастинальных и забрюшинных лимфатических узлов. Неизмеряемыми считались все остальные представители лимфомы, которые не подошли по размерам или не были выбраны как «таргетные».

Основным методом оценки противоопухолевого ответа являлась спиральная компьютерная томография.

Под объективным лечебным ответом в нашем исследовании подразумевалась только полная редукция всех представительств лимфомы.

Полный ответ (ПО) – исчезновение всех экстранодальных очагов поражения и нормализация размеров лимфоузлов, если те были более 15 мм по наибольшему поперечному размеру или более 10 мм по короткой оси, а также наличие ПЭТ-негативных очагов поражения, отсутствие пальпируемой гепатоспленомегалии и отрицательная повторная биопсия костного мозга.

В том случае, когда у пациента была диагностирована агрессивная лимфома (диффузная крупноклеточная В-клеточная, первичная медиастинальная, периферическая Т-клеточная) с высоким индексом пролиферации ($ki-67 > 70\%$), высоким международным прогностическим индексом (PI=3-4), неблагоприятным подтипом (ALK (-); non GCB подтип; с экспрессией bcl-2; транслокация гена c-Myc и т.д.), частичный ответ также

рассматривался как неудовлетворительный [143; 183]. Он подразумевал уменьшение $\geq 50\%$ размеров целевых образований при отсутствии роста нецелевых очагов, без признаков появления новых. По результатам ПЭТ мог оставаться всего один метаболически активный очаг в случае полной положительной динамики остальных образований. Также могли сохраняться клинические проявления основного заболевания или положительный результат биопсии костного мозга.

Стабилизация (СБ) заболевания диагностировалась в том случае, когда не отмечалось уменьшения, достаточного для оценки как частичного ответа (ЧО), или увеличения, которое можно расценивать как прогрессирование (ПР).

Прогрессированием заболевания считалось состояние, когда предполагалось увеличение суммы произведений диаметров «таргетных» очагов $\geq 50\%$ от максимально низкого значения, зарегистрированного во время лечения, или если лимфоузел по короткой оси был > 10 мм – увеличение его на 50% и более, если лимфатический узел, по короткой оси, был < 10 мм – увеличение его на 50% и более в наибольшем продольном диаметре.

У пациентов с множественной миеломой для оценки противоопухолевого эффекта мы использовали созданные в 2006 г. международной группой по изучению ММ единые критерии ответа на терапию.

Под полной ремиссией (ПР) понималось отсутствие парапротеина в сыворотке и моче по данным иммунофиксации, уменьшение количества плазматических клеток в миелограмме до $< 5\%$, полная редукция всех костных и внекостных плазмоцитом.

Строгая полная ремиссия (сПР) определялась у пациентов с ПР при нормальном соотношении свободных легких цепей и отсутствии клональных плазматических клеток в костном мозге по данным иммуногистохимического или иммунофенотипического методов.

Очень хорошую частичную ремиссию (ОХЧР) определяли, когда М-протеин в сыворотки крови и в моче выявлялся только при иммунофиксации, но не при электрофорезе, или отмечалось снижение уровня М-протеина в сыворотке на 90% и более, а М-протеин в моче до уровня менее 100 мг/сутки.

При частичной ремиссии основным критерием являлось уменьшение в сыворотке уровня М-градиента на 50% и более, а в моче на 90% и более, при этом абсолютное количество М-протеина в моче должно было быть менее 200 мг/сутки; размеры костных и внекостных плазмоцитом должны были уменьшиться на 50% и более.

О прогрессировании болезни свидетельствовало ряд следующих признаков:

- повышение уровня М-градиента на 25% и более от наименьшего достигнутого уровня: в сыворотке крови на ≥ 5 г/л, в моче на ≥ 200 мг/сутки;
- увеличение числа плазматических клеток в костном мозге (абсолютное число не менее 10%);
- появление новых очагов в костях или увеличение размеров ранее определяемых, появление костных и внекостных плазмоцитом или увеличение их размеров;
- гиперкальциемия (скорректированный уровень кальция сыворотки $>11,5$ мг/дл или 2,65 ммоль/л), которую можно связать с плазмноклеточной пролиферацией.

2.6. Методика сепарации СКК

Определение содержания CD34+ клеток в периферической крови и в продукте афереза (лейкоконцентрате) во всех группах осуществлялось на проточном цитометре фирмы «Becton Dickenson» методом проточной цитофлуориметрии.

Как самостоятельный метод он появился и стал развиваться во второй половине XX в. Цитофлуориметры позволяют исследовать как

морфологические, так и функциональные свойства индивидуальных клеток путем измерения таких параметров как светорассеивание под разными углами и флуоресценция в различных диапазонных спектрах. Анализ собранных данных позволяет выделить популяции клеток, обладающие теми или иными свойствами, определить их абсолютное и относительное содержание в образце.

Суть метода заключается в использовании красителей, специфически связывающихся с теми или иными структурами и компонентами клеток, или конъюгатов красителей с моноклональными антителами, специфичными к определенным мембранным и цитоплазматическим антигенам.

Одновременное использование сразу нескольких красителей позволяет выделить популяции клеток с различным сочетанием исследуемых признаков. Такой подход является общепринятым при анализе содержания в крови различных фракций лейкоцитов, каждая из которых отличается уникальным сочетанием поверхностных белков – кластеров дифференцировки. Все антитела с красителями вносятся в суспензию клеток одновременно, но при этом каждая клетка связывается только с антителами, специфичными к экспрессируемым ею антигенам.

Все схемы фенотипирования стволовых кроветворных клеток включают определение антигена CD34+. Это высокогликозилированный трансмембранный протеин с муциноподобной структурой и молекулярной массой 115 кДа. Белок CD34 кодируется геном, расположенным в локусе 1q32, и экспрессируется на плазматической мембране клеток. Именно минорная популяция CD34+ клеток определяет скорость восстановления кроветворения после высокодозного курса ХТ и трансплантации гемопоэтического материала.

Благодаря современным клеточным технологиям и сложному лабораторному методу цитометрии удалось сократить время определения количества CD34+ клеток в крови до 1-2 часов.

На сегодняшний день известно несколько стандартизированных и признанных в мире цитометрических протоколов оценки количества стволовых кроветворных клеток в периферической крови.

В нашем исследовании мы использовали двухэтапный протокол (SIHON), который требует подсчета 2 основных величин: процента CD34+ ядерных клеток (цитометрия) и числа лейкоцитов крови (гемограмма) (рис. 12, 13).

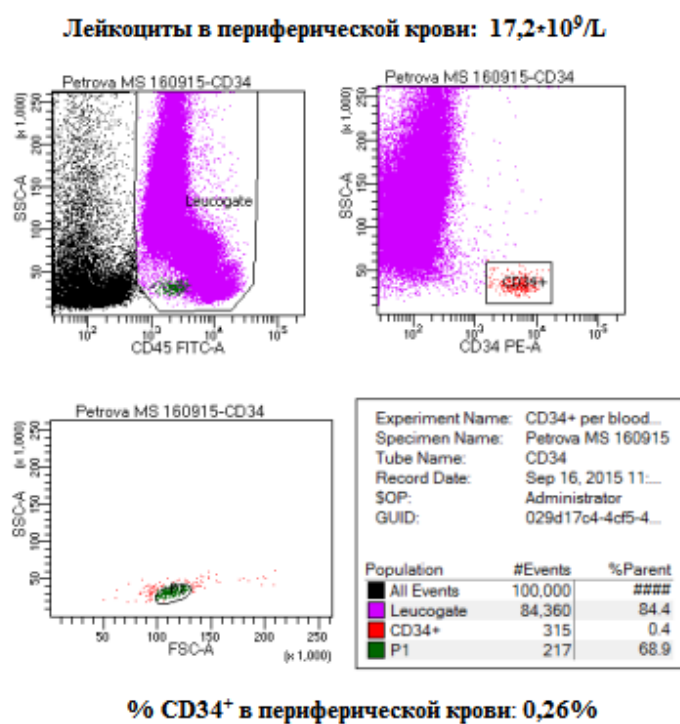


Рис. 12. Определение количества стволовых кроветворных клеток (CD34+) в периферической крови до операции афереза (метод проточной цитометрии)

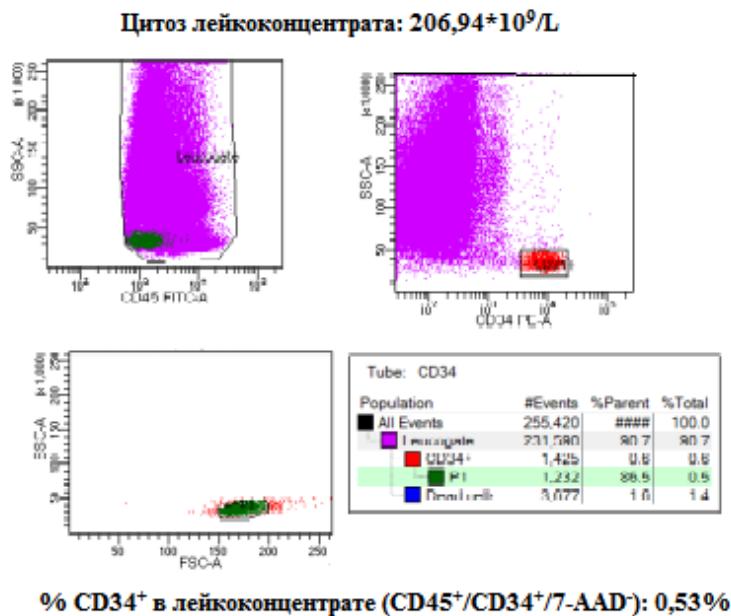


Рис. 13. Определение количества стволовых кроветворных клеток (CD45⁺CD34⁺ 7-AAD⁻) в аферезном продукте (лейкоконцентрате) (метод проточной цитометрии)

Как только количество CD34⁺ клеток в 1 мкл периферической крови было более 20, проводился аферез. Забор осуществлялся с использованием сепаратора клеток фирмы «Cobe Spectra/Optia» путем разделения цельной крови на отдельные её компоненты (рис. 14, 15). Определенного распределения пациентов по используемым сепараторам в нашем исследовании не было. В среднем одна процедура афереза длилась около 4 часов.



Рис. 14. Сепаратор фирмы «Cobe Spectra»



Рис. 15. Сепаратор фирмы «Cobe Optia»

Лейкаферез – это сложный многоступенчатый процесс, при котором цельная кровь сепарируется на различные её компоненты без отсоединения машины от потока крови пациента. Операция афереза может быть разделена на два этапа: первый, плазмаферез, заключается в отделении эритроцитов и лейкоцитов от плазмы с тромбоцитами и накоплении мононуклеаров в определенной зоне камеры, и второй этап – непосредственный этап сбора специфических клеток крови (стволовых клеток). Для предотвращения гемокоагуляции внутрь расходного комплекта для афереза добавлялся раствор антикоагулянта в соответствующей пропорции. Такая процедура позволяет безопасно собрать специфические компоненты крови от донора и пациента.

В течение последующих 24 ч осуществлялась криоконсервация полученного материала по стандартным методикам в парах жидкого азота или в условиях морозильной камеры при температуре ниже 80°C .

Процесс криоконсервации сложен и включает в себя этап замораживания, а также последующее хранение тканей или клеток при сверхнизких температурах с сохранением их жизнеспособности после размораживания. Известно, что основанная масса повреждений клеточных структур в процессе замораживания связана с образованием кристаллов льда. Процесс кристаллизации воды начинается во внеклеточном пространстве и с ростом кристаллов приводит к нарастанию концентрации солей внеклеточного раствора. Высокие концентрации солей во внеклеточной среде приводят к возникновению на плазматической мембране клетки градиента осмотического давления, что в конечном итоге приводит к дегидратации и гибели клеток. Таким образом, по мере охлаждения меняется характер метаболических процессов в клетках, и нарушаются жизненно важные процессы.

Основным способом сохранения жизнеспособности клеток в процессе замораживания является применение криопротекторов. На сегодняшний день насчитывается около 120 органических веществ, обладающих

криопротекторными свойствами (табл. 9).

Таблица 9. Классификация криопротекторов

Характеристика криопротектора	Пример
Эндоцеллюлярные (проникающие через клеточную мембрану вещества с молекулярной массой до 101 г/моль)	ДМСО (диметилсульфоксид) Глицерин ДМАЦ (диметилацетамид)
Экзоцеллюлярные (не проникающие через клеточную мембрану вещества с молекулярной массой более 400 г/моль)	ПВП (поливинилпирролидон)
Смешанные (вещества с молекулярной массой от 102 до 400 г/моль)	ПЭО (полиэтиленоксид) ГМБТОЭМ (гексаметиленбистетраоксиэтилмочевина)

Эндоцеллюлярные криопротекторы считаются наиболее эффективными, однако, благодаря высокой проницаемости, они обладают и наибольшей токсичностью. Считается, что до настоящего времени не существует универсальных принципов подбора и синтеза криопротектора. Их выбор осуществляется эмпирически, индивидуально для каждой клеточной фракции, в том числе и для стволовых кроветворных клеток.

На базе НИИ онкологии им Н.Н. Петрова используется криопротектор эндоцеллюлярного действия, получивший широкое распространение при криоконсервировании биологических объектов разного уровня организации, – диметилсульфоксид – ДМСО (рис. 16).

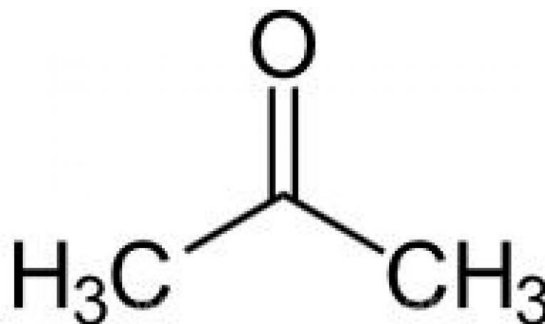


Рис. 16. Молекулярная структура диметилсульфоксида ((CH₃)₂SO)

На протяжении последних десятилетий ДМСО использовался как основной и лучший криопротектор для замораживания стволовых кроветворных клеток периферической крови. Впервые он был получен в 1867 г. русским химиком А.М. Зайцевым методом окисления диметилсульфида [1]. О криопротективных свойствах этого вещества стало известно благодаря работам J.E. Lovelock и M.W. Bishop (1959), которые впервые показали его эффективность при замораживании эритроцитов человека [164].

Нами для замораживания стволовых кроветворных клеток использовалась оптимальная 10% концентрация ДМСО. Для предотвращения гибели клеток на фоне экзотермической реакции, возникающей при инфузии ДМСО в лейкоконцентрат, его непосредственное введение осуществлялось на ледяной бане с предварительным охлаждением гемопоэтического материала до +4° С. После, криопакеты с трансплантационным материалом погружались либо в пары жидкого азота (до -120° С) либо помещались в низкотемпературный холодильник (до -80° С). Оба метода заморозки обеспечивали безопасное хранение полученного гемопоэтического материала.

Основным критерием эффективности всех режимов мобилизации СКК считалось наличие $> 2,0 \times 10^6$ CD34+ клеток в продукте афереза.

2.7. Статистические методы обработки материала

2.7.1. Описательная статистика

Максимальное количество характеристик основного заболевания, лечебного процесса занесены в распределенную базу данных, которая была представлена следующими разделами: паспортная часть, комплекс анамнестических данных, клинический статус больного, данные лабораторных исследований, инструментальный статус, программа лечения, непосредственные результаты лечения. Все критерии были разделены на качественные (пол, зоны поражения, лечебные программы,

непосредственный эффект лечения и др.), ранговые (стадия, гистологический вариант) и количественные (возраст, размеры конгломерата, вариант стратификации пациентов, количество циклов полихимиотерапии, срок наступления рецидива). Исследованные массивы были распределены на основные и специальные. Основные массивы служили исходным материалом для решения задач поиска закономерностей. Специальные массивы создавали по индивидуальным программам для уточнения выдвигаемых в ходе исследования рабочих гипотез.

Обработка сведений проводилась с использованием программ Microsoft Excel и Statistica 10. Этап предварительного анализа реализовался с помощью модуля *Основные статистики/таблицы* (Basic Statistics and Tables). При сравнении дихотомических переменных были применены критерий точной вероятности Фишера для малых выборок и парный критерий Стьюдента, различия считались статистически достоверными при значении $p \leq 0,05$. Графическое представление результатов получали с использованием пакетов «Statistica», версия 10, Microsoft® PowerPoint 2000 (Windows 98).

2.7.2. Корреляционный и регрессионный анализ

С целью оценки взаимосвязи между непрерывными данными был использован корреляционно-регрессионный анализ, с помощью которого определены тип функции зависимости фактора и результативного признака (эффективности мобилизации СКК), в т.ч. выделение лучшей модели, и оценка неизвестных параметров уравнения регрессии. Корреляционный анализ определяет характер взаимосвязи переменных (прямой или обратный), а регрессионный - форму зависимости (насколько сильно изменяется переменная в ответ на изменение другой) [2]. Две переменные коррелируют положительно, если бóльшие значения одной переменной имеют тенденцию к ассоциации с бóльшими значениями другой переменной (рис. 17).

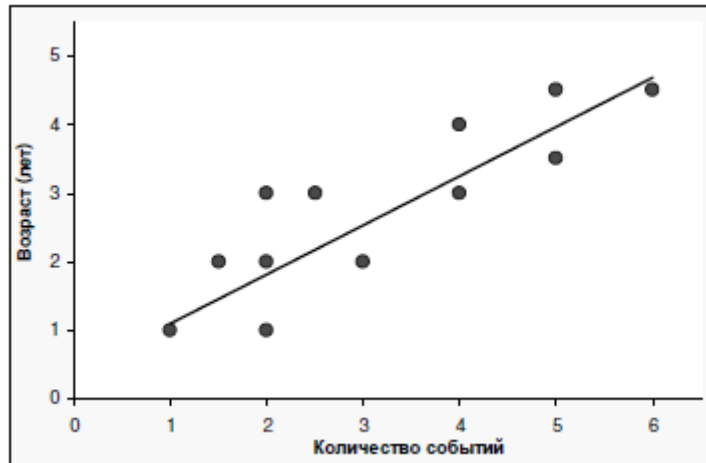


Рис. 17. Положительная корреляция

Если же бóльшие значения одной переменной ассоциированы с меньшими значениями другой переменной, говорят об отрицательной корреляции (рис. 18).

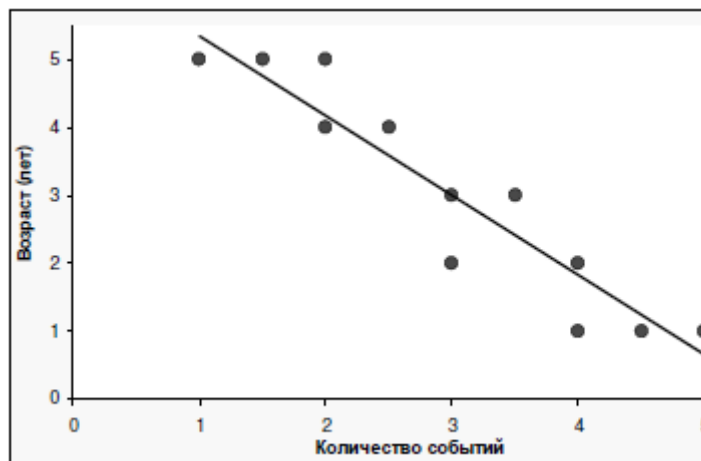


Рис. 18. Отрицательная корреляция

При отсутствии корреляции закономерности взаимосвязи одних показателей с другими нет (рис. 19).

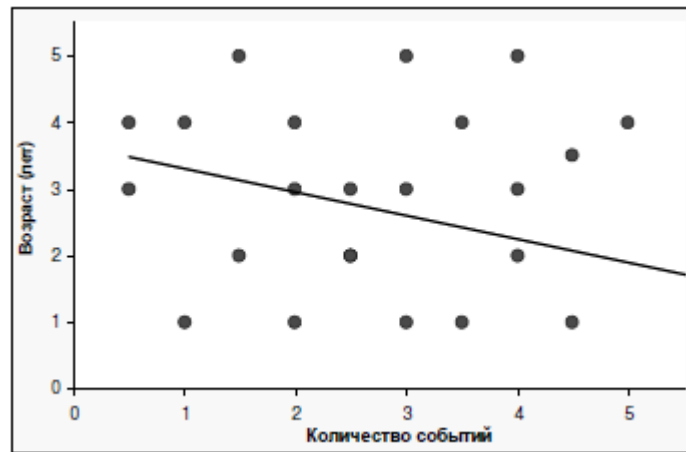


Рис. 19. Отсутствие корреляции

Показателем согласованности между значениями двух переменных (признака-фактора и признака-результата) был коэффициент корреляции. Этот коэффициент является количественным, обозначается R , и имеет область значений от -1 до $+1$. $R = 1$ означает максимально сильную положительную линейную взаимосвязь между X и Y ; $R = -1$ означает максимальную отрицательную линейную взаимосвязь между X и Y ; $R = 0$ означает отсутствие линейной взаимосвязи между X и Y [191].

Для оценки силы связи двух переменных был использован коэффициент детерминации, который представляет собой квадрат коэффициента корреляции Пирсона (R^2). Очевидно, что чем больше коэффициент корреляции отклоняется от 1 или -1 (т.е. чем больше степень рассеяния точек от линии на рис.), тем меньше будет значение коэффициента детерминации и тем слабее будут две переменные коррелировать между собой.

При построении линейной модели, помимо R и R^2 , были вычислены Adjusted R^2 – скорректированный коэффициент детерминации, F – расчетное значение критерия Фишера, Std. Error of estimate – стандартная ошибка уравнения.

Одним из этапов исследования был регрессионный анализ, в котором можно выделить три составляющие: определение структуры модели для

описания изучаемой зависимости; расчет неизвестных параметров уравнения; оценку качества модели.

С помощью линейного регрессионного анализа определяются параметры прямой, которая наилучшим способом предсказывает значение одной переменной на основании значения другой согласно формуле:

$$\bar{y} = a + bx,$$

где y - значение одной переменной, a – точка пересечения прямой с осью ординат (вертикальная ось, ось Y), b задает наклон линии, а x – значение другой переменной.

Таким образом, уравнение регрессии отражает основную тенденцию связи, характерную для изучаемой статистической совокупности в целом.

Линейный регрессионный анализ проводился только в том случае, если корреляционный анализ выявлял взаимосвязь между переменными.

2.7.3. Клинико-экономический анализ

На сегодняшний день оценка любой медицинской технологии не возможна без проведения фармакоэкономического анализа, позволяющего рассчитывать эффективность и результативность лечения. И если в недавнем времени все сводилось лишь к стоимости лекарств, то в настоящее время учитываются и прямые немедицинские и непрямые затраты (повторные госпитализации, дополнительные анализы, питание больного, невозможность быть полезным обществу и т.д.). Сутью фармакоэкономики является фармакоэпидемиологическая статистика, результаты терапии, сравнительный анализ стоимости двух альтернативных технологий, оценка побочных действий препаратов.

Первым этапом любого фармакологического анализа является оценка эффективности лечения.

В настоящем исследовании были использованы следующие фармакоэкономические методы:

- Анализ стоимости болезни (COI – [C]ost [O]f [I]llness)
- Оценка альтернативных медицинских технологий:

○ анализ «затраты – эффективность» (CEA – [C]ost – [E]ffectiveness [A]nalysis).

○ Инкрементальный анализ.

При каждом из этих методов используются формулы, основными составляющими которых являются следующие параметры:

1. Прямые медицинские затраты, компенсация которых осуществляется из государственного фонда страхования: диагностика заболевания, стоимость лекарственных средств на курс лечения, стоимость тестов, анализа эффективности и безопасности препаратов, затраты на ликвидацию нежелательного (побочного) действия лекарств, стоимость койко/дня в стационаре, зарплата медработников.
2. Прямые немедицинские затраты (накладные расходы, связанные с лечением больного, которые возмещаются самим больным или его спонсором): стоимость безрецептурных лекарств, затраты на доставку лекарственных средств, питание (диета) больного, транспортировка, спецодежда, материалы, затраты из фондов социального страхования, связанные с нетрудоспособностью.
3. Непрямые затраты – это затраты, связанные с невозможностью гражданина в период болезни быть полезным обществу, участвовать в производственном процессе (потеря в зарботке), материальные издержки, связанные со снижением или утратой трудоспособности пациентом (что так же сопровождается потерей заработка).
4. Нематериальные затраты: физические, психические, когнитивные и сексуальные способности пациента, т.е. эмоциональные и социальные стороны его самочувствия или качество жизни пациента.

В онкологии нередко используется «Анализ стоимости болезни» (COI). Расчеты стоимости болезни производятся обычно в рамках работ по обязательному медицинскому страхованию. Данный анализ основывается на учете затрат, понесенных медицинским учреждением, при проведении диагностики и лечения заболевания. При этом не принимаются во внимание

результаты оказываемой медицинской помощи. Для расчетов используется формула:

$$COI = DC + IC,$$

где

DC – [D]irect [C]ost – прямые медицинские и немедицинские затраты; IC – [I]ndirect [C]ost – непрямые (дополнительные) затраты

Методом сравнительной оценки альтернатив медицинских технологий является метод «затраты – эффективность» (CEA), наиболее часто применяющийся в экономических исследованиях. Сравнивается не только разница стоимости двух и более альтернативных методов лечения, а также различия в их клинической эффективности. Исследование соотношения «затраты – эффективность» позволяет ответить на вопросы: «Какие именно дополнительные клиничко–экономические преимущества будут получены при использовании нового метода, и каковы будут дополнительные расходы на его применение?» Расчеты производят по формуле:

$$CEA = COI / Ef$$

где Ef -эффективность лечения (в выбранных единицах); CEA - показатель приращения эффективности затрат.

Инкрементальный анализ позволяет определить прибавленную стоимость (incremental cost), т.е. стоимость дополнительных преимуществ более дорогого метода. Расчет проводится по следующей формуле:

$$ICER = (COI1 - COI2) / (Ef1 - Ef2)$$

где ICER – [I]ncremental [C]ost-[E]ffectiveness [R]atios инкрементальное соотношение «затраты-эффективность»; COI1 – прямые медицинские и немедицинские затраты при применении 1-го метода/режима; COI2 – прямые медицинские и немедицинские затраты при применении 2-го метода/режима; Ef1 – эффективность лечения 1-го метода/режима; Ef 2 – эффективность лечения 2-го метода/режима.

Оценка результатов фармакоэкономического анализа была проведена на основе порога готовности платить, рассчитанного методом умножения

внутреннего валового продукта (ВВП) на 3, соотнесенного на душу населения.

2.7.4. Анализ выживаемости

Первичной конечной точкой стала выживаемость без прогрессирования, равная времени от рандомизации до прогрессирования заболевания или смерти от любых причин.

Выживаемость анализировалась по методу Каплана-Мейера (1958) [141]. Графическое представление метода Каплана-Мейера заключается в построении кривой выживаемости, отражающей пропорцию пациентов, у которых ожидаемое событие не произошло к определенному моменту времени. Когда у объекта наблюдения происходит ожидаемое событие, производится перерасчет пропорции оставшихся в исследовании объектов, у которых событие не произошло, что отображается «ступенькой» вниз на кривой (рис. 20).

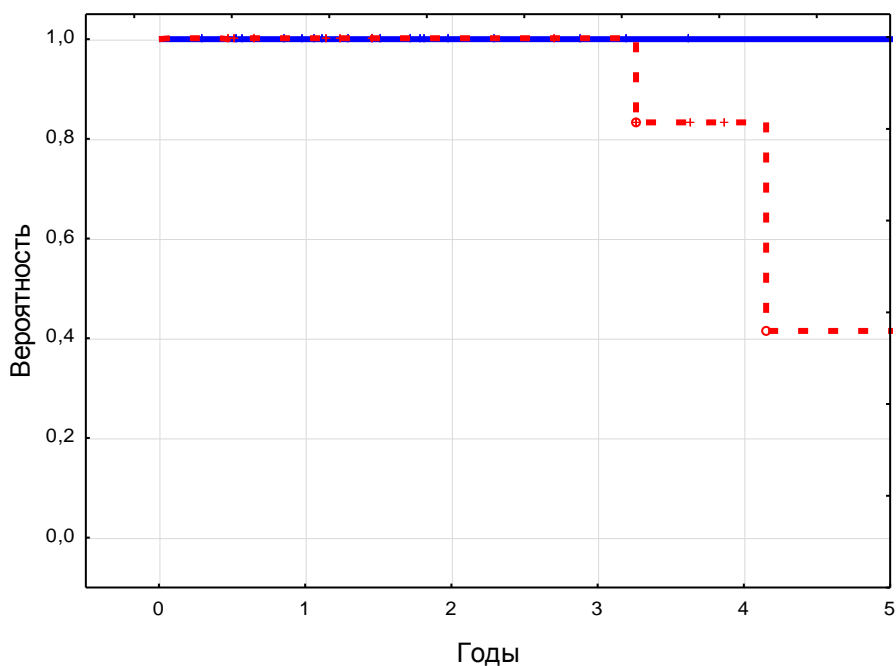


Рис. 20. Пример использования метода Каплан-Мейера (вертикальные штрихи – цензурированные наблюдения, «ступеньки» вниз – происхождение события)

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Эффективность режимов мобилизации стволовых кроветворных клеток

У всех пациентов учитывалось наличие или отсутствие общей симптоматики в дебюте заболевания, к которым отнесены следующие симптомы:

- значимая непредвиденная лихорадка (выше 38⁰ С);
- необъяснимые рецидивирующие профузные поты;
- необъяснимая потеря массы тела более чем на 10% от массы тела в течение последних 6 месяцев.

Эти критерии, а также наличие большой опухолевой массы (bulky disease) и признаки поражения костного мозга по данным гистологического анализа рассматривались в качестве факторов неблагоприятного прогноза основного заболевания. В нашем исследовании у 51 больного (41,1%) были выявлены В-симптомы, у остальных пациентов (73 или 58,9%) симптомы интоксикации отсутствовали. Большая опухолевая масса встретилась у 21 больного (21,2%), признаки поражения костного мозга были диагностированы у 11 пациентов (11,2%), включенных в исследование (табл. 10).

Предполагалось, что неблагоприятными факторами, негативно влияющими на эффективность мобилизации, была лучевая терапия, а также количество предшествующих курсов ХТ в анамнезе. У 31 больных (25%) на этапе индукционной ХТ в качестве консолидирующего лечения лимфопролиферативных заболеваний было проведено облучение, в том числе и на основные зоны гемопоэза – кости таза и грудину, что могло предопределить неудачу мобилизации СКК в каждом конкретном случае. Также все включенные в исследование пациенты ранее получали лечение в виде одной или нескольких линий ХТ.

Таблица 10. Факторы неблагоприятного прогноза

Факторы	Абс. Число	%
Стадия		
- I	1	0,8
- II	42	33,9
- III	34	27,4
- IV	47	37,9
В-симптомы		
- есть	51	41,1
- нет	73	58,9
Bulky disease		
- есть	29	21,4
- нет	95	78,6
Поражение костного мозга		
- есть	16	12,9
- нет	108	87,1
ЛТ		
- проводилась	31	25
- не проводилась	93	75
Число циклов		
- до 10	94	75,8
- 10 и более	30	24,2

Распределение пациентов по противоопухолевому эффекту на этапе индукционной химиотерапии было следующим: у 29 больных (27,1%) был достигнут полный ответ, у 52 (48,6%) – частичная редукция всех представителей лимфомы, у 17 (15,9 %) – только стабилизация заболевания, а у 9 (8,4%) больных после окончания индукционной ХТ диагностировано прогрессирование основного заболевания (рис. 21).

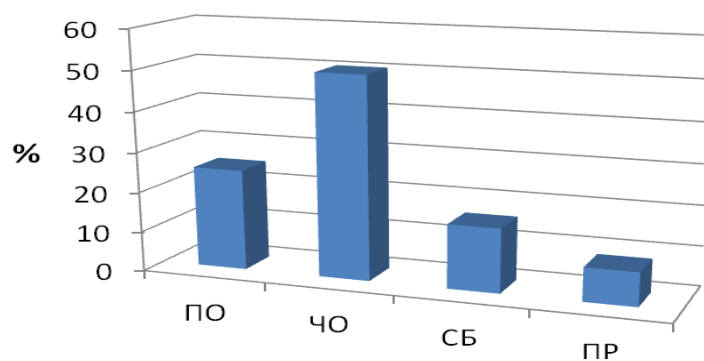


Рис. 21. Эффективность противоопухолевого лечения у пациентов с ЛХ и НХЛ

У пациентов с множественной миеломой объективный ответ на противоопухолевую терапию оценивался согласно единым критериям, созданным международной группой по изучению множественной миеломы в 2006 г.: у 5 больных (29,4%) в нашем исследовании была достигнута полная ремиссия, ещё у 5 (29,4%) больных – очень хороший частичный ответ, у оставшихся 7 пациентов (41,2%) – частичная ремиссия. Прогрессирования не было зарегистрировано ни у одного из пациентов (рис. 22).

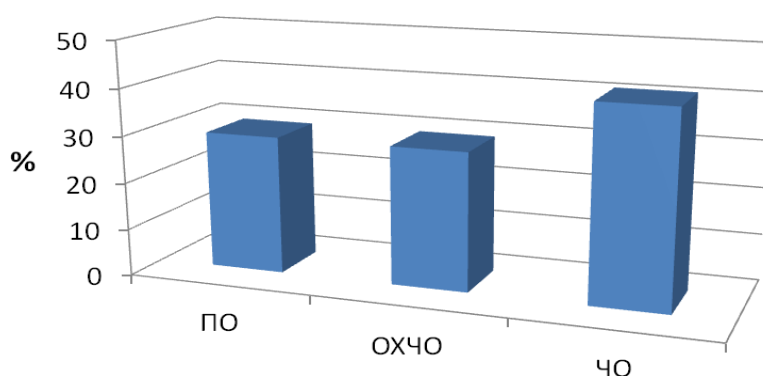


Рис. 22. Эффективность противоопухолевого лечения у пациентов с ММ

Таким образом, 78 человек (62,9%) на этапе заготовки стволовых кроветворных клеток нуждались в дополнительном противоопухолевой терапии. Это были пациенты с частичным ответом, стабилизацией и прогрессированием основного заболевания.

Было проведено 156 сеансов афереза СКК. У 74 больных (67,3%) была выполнена 1 процедура афереза, у 31 (28,1%) – 2 сепарации СКК и у 4 больных (3,6%) – 3 операции лейкоафереза (рис. 23).

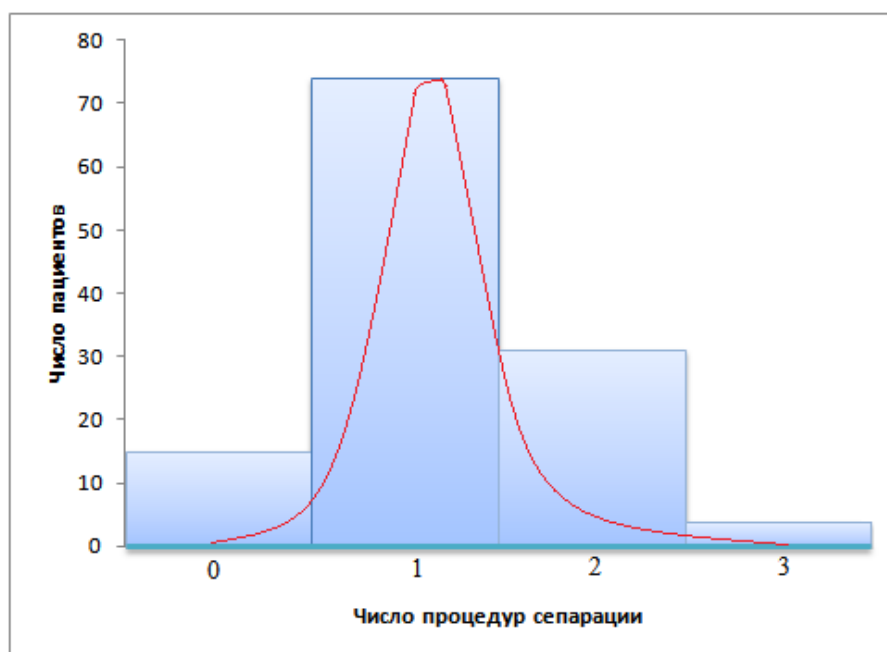


Рис. 23. Число процедур сепарации

Во всех группах у пациентов было собрано достаточное для проведения высокодозного курса ХТ количество стволовых кроветворных клеток. Таким образом, на основании предложенного критерия оценки эффективности мобилизации у 109 пациентов (87,9%) конечный результат проведенной терапии был признан успешным – суммарно было получено $> 2 \times 10^6 \text{CD34}^+$ клеток/кг массы тела. У 15 пациентов (12,1%) лейкоферез инициирован не был, в связи с низким содержанием CD34^+ клеток в периферической крови (< 20 кл/мкл). В дальнейшем, 9 больным были проведены попытки ремобилизации с использованием других мобилизационных режимов, 6 пациентам выполнена операция миелоэкспузии. Основные показатели эффективности применяемых режимов отражены в табл. 11.

Таблица 11. Основные показатели эффективности всех режимов мобилизации

Показатели мобилизации	Группа №1	Группа №2	Группа №3	Группа №4	Группа №5
Успешная мобилизация (CD34+ >2,0 x 10 ⁶ /кг)	91,9 %	100%	85,7%	75%	84,6%
Среднее количество полученных CD34+ клеток (x 10 ⁶ /кг)	5,3	10,1	12,6	5,67	4,78
Среднее количество проведенных сеансов афереза	1	2	1	1	2

В группе №1 (ДНАР + Г-КСФ) провести лейкоаферез удалось 57 больным (91,9%). У 5 пациентов (8,1%) в связи с низким содержанием CD34+ клеток в периферической крови попытка афереза так и не была инициирована (рис. 24). Уровень стволовых кроветворных клеток в конечном продукте в этой группе составил 5,3x10⁶/кг массы тела.

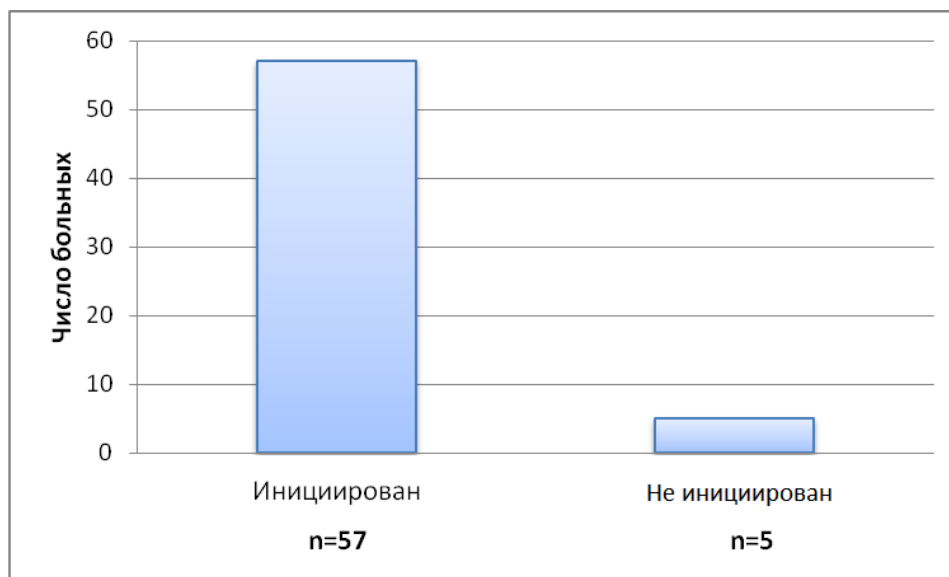


Рис. 24. Статус лейкоафереза в группе №1

В группе №2 (циклофосфамид 4 гр/м² + Г-КСФ) эффективность режима составила 100%, т.е. всем пациентам удалось собрать необходимое

количество СКК. Уровень CD34+ клеток в лейкоконцентрате – $10,1 \times 10^6$ /кг массы тела.

В группе №3 (BeGeV + Г-КСФ) эффективность режима была 85,7%, т.е. лейкаферез был проведен 6 пациентам, одному больному не удалось инициировать заготовку СКК (14,3%). Уровень CD34+ клеток в лейкоконцентрате составил $12,7 \times 10^6$ /кг массы тела (рис. 25).

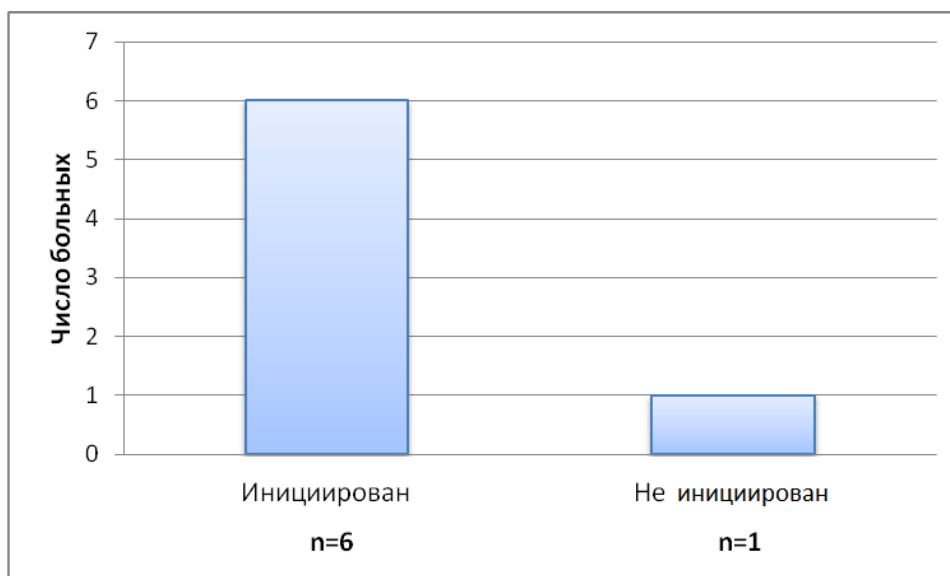


Рис. 25. Статус лейкафереза в группе №3

В группе №4 (Пэгфилграстим + Плериксафор) инициировать аферез удалось 15 больным (75%). Пяти пациентам (25%) осуществить заготовку СКК не получилось в связи с низким содержанием CD34+ клеток в периферической крови. Уровень стволовых кроветворных клеток в этой группе составил $5,67 \times 10^6$ /кг массы тела (рис. 26).

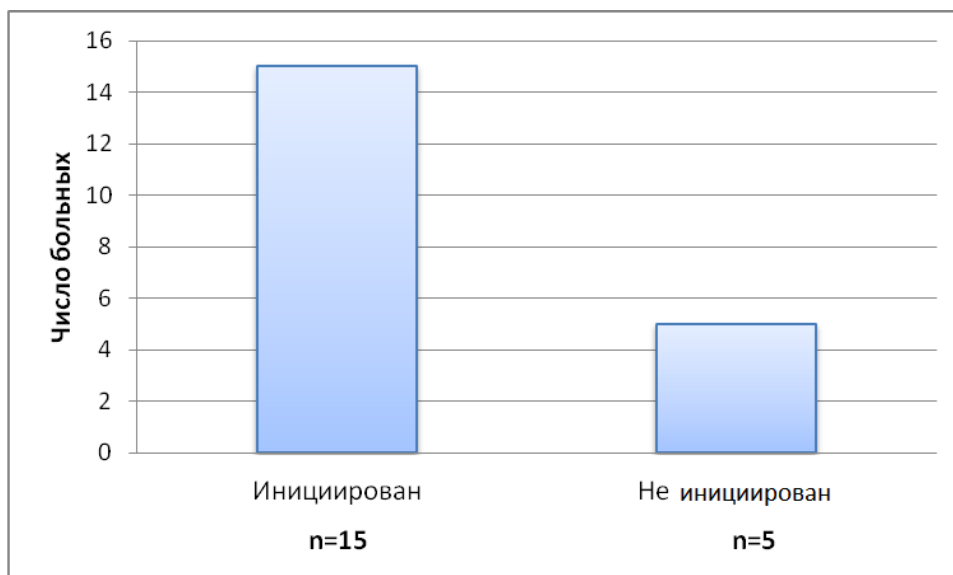


Рис. 26. Статус лейкафереза в контрольной группе (№4)

В группе №5 (Плериксафор + Г-КСФ) аферез был инициирован 22 пациентам (84,6%), 4 больным (15,4%) осуществить заготовку СКК не удалось. Количество собранных стволовых кроветворных клеток в этой группе составило $4,78 \times 10^6$ /кг массы тела (рис. 27).



Рис. 27. Статус лейкафереза в группе №5

3.2. Токсичность и осложнения

В трех группах (№1, №2 и №3), где использовались комбинированные режимы мобилизации (опухолеспецифическая ХТ + Г-КСФ), осложнения встречались с достоверно более высокой частотой, чем в группе №4 и №5, и были связаны с цитостатическим влиянием химиотерапии. В 100% случаев развилась гематологическая токсичность 3-4 степени. У всех пациентов на фоне проводимых курсов полихимиотерапии наблюдался агранулоцитоз длительностью от 2 до 4 дней. У 30 пациентов (48,4%) группы №1 на фоне постцитостатической цитопении развилась нейтропеническая лихорадка, которая у 7 больных (11,3%) осложнилась пневмонией, подтвержденной инструментальными методами диагностики. В группе №2 частота гематотоксичности была несколько ниже: только у 3 больных (33,3%) курс ХТ осложнился фебрильной нейтропенией, однако данных за локализованную инфекцию получено не было. Наибольшая частота нейтропенической лихорадки встретилась в группе №3 (у 5 больных или 71,4%), при этом у 2 пациентов (28,6%) при дообследовании по данным компьютерной томографии органов грудной клетки были выявлены пневмонические изменения лёгких. С целью коррекции анемии и тромбоцитопении тяжелых степеней проводилась гемокомпонентная терапия с использованием, как минимум, одной трансфузии тромбоконцентрата и/или эритроцитарной взвеси.

Все осложнения в той или иной степени отражались на общем самочувствии пациентов и их качестве жизни. Так, например, в группе №1 на общую слабость пожаловались 29 больных (46,8%), в группе №2 – 3 (33,3%) и в группе №3 – 5 пациентов (71,4%). Помимо этого, частым осложнением ХТ была рвота, которая встретилась у 22 пациентов (35,5%) группы №1 и у 2 больных в группах №2 и №3 (22,2% и 28,6% соответственно). Боли в костях (осслагии) с большей частотой встречались в группе №1 – 14 пациентов, что составило 22,6%; в группе №2 и №3 эта частота была минимальной – 1 и 4 пациента (11,1% и 57,1% соответственно).

Часто встречающимся осложнением ХТ на фоне лейкоцитопении был стоматит, основная причина которого заключалась в прямом токсическом воздействии цитостатиков на быстро пролиферирующие клетки, в том числе и клетки слизистой ротовой полости и желудочно-кишечного тракта. В нашем исследовании стоматит диагностирован у 15 пациентов (19,2%), получавших специфическое лечение химиотерапевтическими препаратами. В большинстве случаев поражения носили умеренную степень выраженности в виде гиперемии, отека слизистой рта с образованием эрозий и, в редких случаях, язв.

В большинстве наблюдений все постцитостатические осложнения носили предсказуемый характер, требовали дополнительного назначения этиотропной, патогенетической, симптоматической терапии и заместительной компонентной гемотерапии. Частота этих осложнений в первых трех группах, в целом, носила примерно одинаковый характер (табл. 12).

Таблица 12. Осложнения в группах №1, №2 и №3

Осложнения	ДНАР + Г-КСФ (n=62)		НДСус + Г-КСФ (n=9)		BeGeV + Г-КСФ (n=7)	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Общая слабость	29	46,8	3	33,3	5	71,4
Тошнота, рвота	22	35,5	2	22,2	2	28,6
Оссалгии	14	22,6	1	11,1	4	57,1
Гематотоксичность	62	100	9	100	7	100
Фебрильная нейтропения	30	48,4	3	33,3	5	71,4
Пневмония	7	11,3	0	0	2	28,6

Во время проведения курсов ХТ по схеме BeGeV нами было зарегистрировано 4 случая (57%) кожной токсичности. У 2 пациентов (28,6%) такая токсичность носила умеренно выраженный характер и представляла собой наличие участков гиперпигментации с образованием

небольших волдырей на поверхности кожи рук и локтевых сгибов (СТСАЕ 4.0, 1 степени; фото 1).



Фото 1. Гиперпигментация кожи с образованием волдырей

Помимо этого, пациентов беспокоил зуд, который являлся основной причиной расчесов и вторичного инфицирования поверхности ран. Изменения на коже постепенно эволюционировали на фоне симптоматической терапии антигистаминами препаратами в течение нескольких дней после окончания курса ХТ.

У 1 пациента развился буллезный эпидермолиз с поражением кожи рук, туловища, ног и промежности (СТСАЕ 4.0, 3 степени; фото 2).



Фото 2. Буллезный эпидермолиз на фоне курса VeGeV

На сегодняшний день в литературе нет обобщенных данных о развитии кожной токсичности на фоне проводимого курса по схеме VeGeV, однако существует небольшое количество статей о развитии кожной токсичности (синдром Стивена – Джонса) на фоне лечения препаратом бендамустин [193]. В качестве терапии «сдерживания» для пациентов с рецидивом и/или первично-резистентным течением лимфомы Ходжкина предложена схема химиотерапии IGeV ([I]ifosfamide – ифосфамид, [G]emcitabine – гемцитабин, [V]inorelbine – винорельбин, [P]rednisone – преднизолон), где цитостатический препарат бендамустин заменен на ифосфамид. Помимо низкого профиля токсичности режим IGeV обладает высоким уровнем

общего объективного ответа (81,3%) и значимым мобилизационным потенциалом. Проведенные исследования показывают, что адекватное количество CD34+ клеток удается собрать у 98,7% пациентов [111].

В группах №4 и №5 такие нежелательные реакции, как боль в костях носили умеренную степень выраженности, не требовали сопроводительной терапии или дополнительного пребывания в стационаре (табл. 13).

Таблица 13. Зарегистрированная токсичность в группе №4 и №5

Осложнения	Пэгфилгастрим (6 мг/сут) + Плериксафор (0,24 мг/кг/сут) (n=20)		Филгастрим (300 мкг/сут) + Плериксафор (0,24 мг/кг/сут) (n=26)	
	Абс	%	Абс	%
Оссалгии	9	45	3	15
Общая слабость	-	-	-	-

3.3. Оценка влияния различных факторов на эффективность мобилизации

Для выявления факторов, значимо снижающих эффективность мобилизационных стратегий, был проведен одномерный анализ. В него включены 11 детерминант. Были оценены векторные зависимости.

Первым фактором, подвергшимся оценке, стал возраст пациента. В табл. 14 и 15 представлены показатели корреляции и результаты расчета параметров уравнения линейной регрессии.

Таблица 14. Показатели корреляции и оценка линейного уравнения регрессии (возраст пациента)

Статистические показатели	Уровень
Теоретическое корреляционное отношение	0,0274790343
Коэффициент детерминации	0,000755097326
Скорректированный коэффициент детерминации	-0,00965370374
Расчетное значение F-критерия (1,96)	0,0725441212
P	0,788245976
Стандартная ошибка	0,421410598

Таблица 15. Результаты расчета параметров линейного уравнения регрессии (возраст пациента)

	Beta	Станд. ошибка Beta	b	Станд. ошибка b	t(96)	p
Intercept			1,257088	0,128297	9,798284	0,000000
возраст	-0,027479	0,102024	-0,000890	0,003306	-0,269340	0,7882

Связь между возрастом и эффективностью мобилизации оказалась не существенной, что подтверждает графическое изображение линии регрессии (рис. 28).

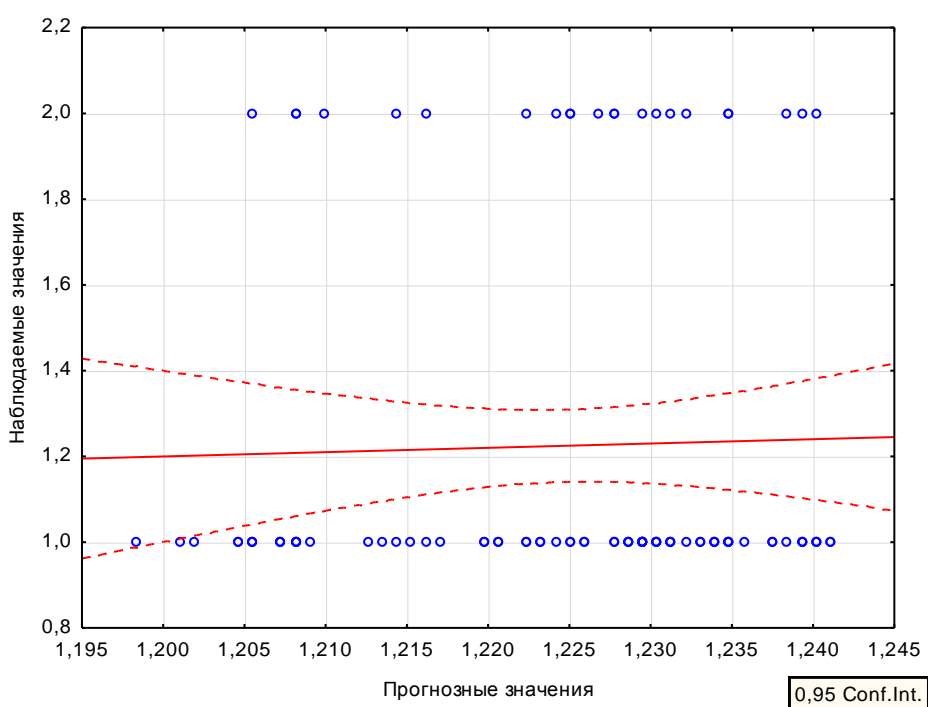


Рис. 28. Корреляционное поле и линия регрессии с 95% CI зависимости эффективности мобилизации от возраста больного

Не было найдено значимого влияния и числа циклов предшествующей полихимиотерапии на эффективность мобилизации (табл. 16, 17, рис. 29).

Таблица 16. Показатели корреляции и оценка линейного уравнения регрессии (число циклов ХТ)

Статистические показатели	Уровень
Теоретическое корреляционное отношение	0,0164754598
Коэффициент детерминации	0,000271440777
Скорректированный коэффициент детерминации	-0,0101423984
Расчетное значение F-критерия (1,96)	0,0260653898
P	0,872080028
Стандартная ошибка	0,421512571

Таблица 17. Результаты расчета параметров линейного уравнения регрессии (число циклов ХТ)

	Beta	Станд. ошибка Beta	B	Станд. ошибка b	t(96)	p
Intercept			1,205069	0,127605	9,443747	0,000000
Число циклов	0,016475	0,102048	0,002440	0,015114	0,161448	0,872080

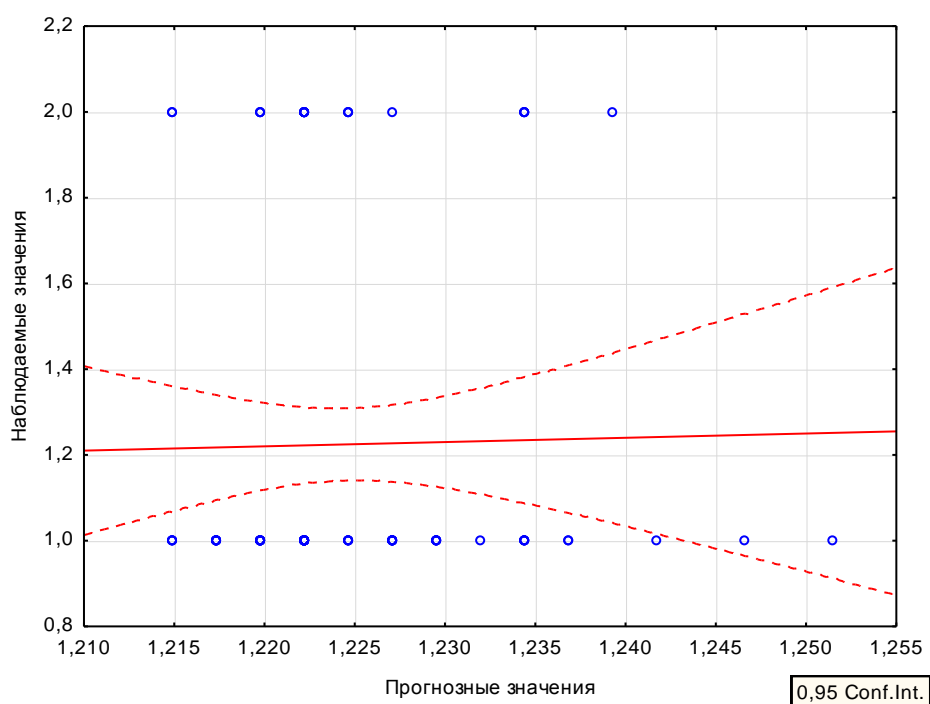


Рис. 29. Корреляционное поле и линия регрессии с 95% CI зависимости эффективности мобилизации от числа циклов предшествующей ХТ

Оценке линейной регрессии подвергся и параметр пола больного, выявив отсутствие влияние этого фактора на мобилизацию СКК (табл. 18, 19, рис. 30).

Таблица 18. Показатели корреляции и оценка линейного уравнения регрессии (пол)

Статистические показатели	Уровень
Теоретическое корреляционное отношение	0,151676627
Коэффициент детерминации	0,0230057993
Скорректированный коэффициент детерминации	0,00962231712
Расчетное значение F-критерия (1,96)	1,71896962
P	0,193935022
Стандартная ошибка	0,340573309

Таблица 19. Результаты расчета параметров линейного уравнения регрессии (пол)

	Beta	Станд. ошибка Beta	B	Станд. ошибка b	t(96)	p
Intercept			1,287340	0,123872	10,39247	0,000000
Пол	-0,151677	0,115687	-0,103129	0,078659	-1,31109	0,193935

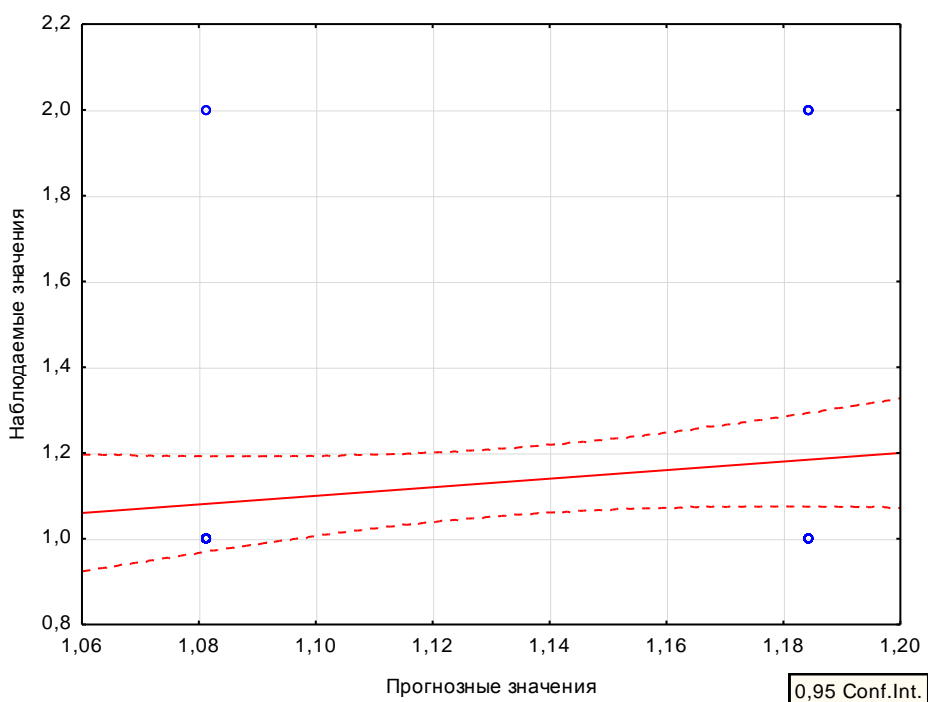


Рис. 30. Корреляционное поле и линия регрессии с 95% CI зависимости эффективности мобилизации от пола больного

Не выявлено зависимости эффективности мобилизации СКК и от диагноза пациента (табл. 20, 21, рис. 31).

Таблица 20. Показатели корреляции и оценка линейного уравнения регрессии (диагноз)

Статистические показатели	Уровень
Теоретическое корреляционное отношение	0,0512003532
Коэффициент детерминации	0,00262147617
Скорректированный коэффициент детерминации	-0,010856612
Расчетное значение F-критерия (1,96)	0,194499111
P	0,660483956
Стандартная ошибка	0,342120673

Таблица 21. Результаты расчета параметров линейного уравнения регрессии (диагноз)

	Beta	Станд. ошибка Beta	B	Станд. ошибка b	t(96)	p
Intercept			1,098884	0,083881	13,10045	0,000000
Диагноз	0,051200	0,116095	0,018406	0,041735	0,44102	0,660484

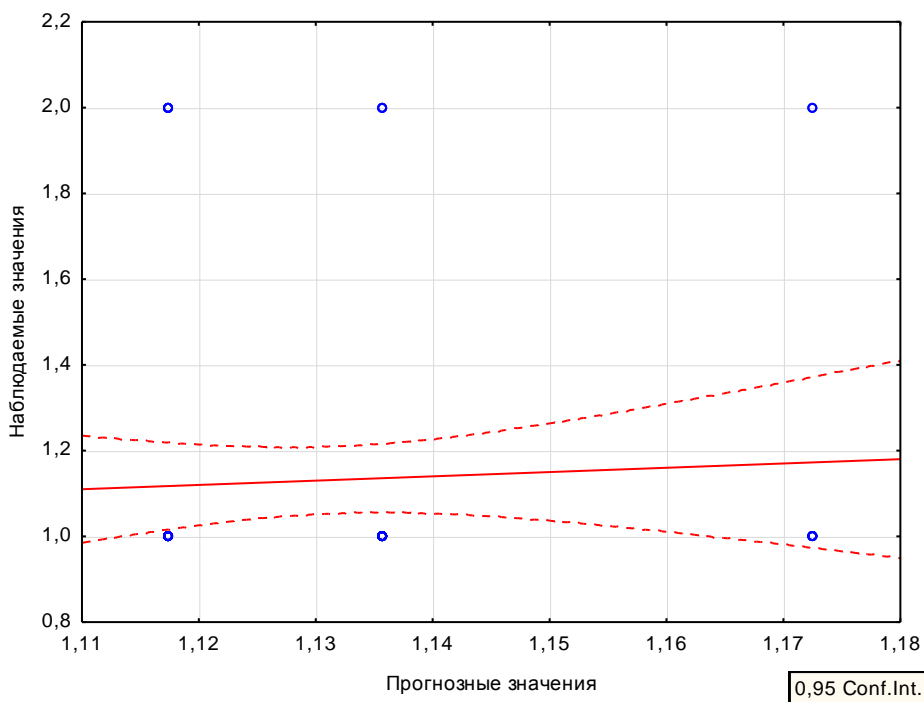


Рис. 31. Корреляционное поле и линия регрессии с 95% CI зависимости эффективности мобилизации от диагноза больного

Была оценена и степень зависимости и направленности вектора между эффектом мобилизации и наличием общей симптоматики заболевания у пациента. Влияния этого фактора на цитоз лейкофереза оказалось не значимым (табл. 22, 23, рис. 32)

Таблица 22. Показатели корреляции и оценка линейного уравнения регрессии (общие симптомы)

Статистические показатели	Уровень
Теоретическое корреляционное отношение	0,0254823596
Коэффициент детерминации	0,000649350649
Скорректированный коэффициент детерминации	-0,0128553879
Расчетное значение F-критерия (1,96)	0,0480831709
P	0,827036619
Стандартная ошибка	0,342458745

Таблица 23. Результаты расчета параметров линейного уравнения регрессии (общие симптомы)

	Beta	Станд. ошибка Beta	b	Станд. ошибка b	t(96)	p
Intercept			1,107143	0,118159	9,369902	0,000000
Общие симптомы	0,025482	0,116210	0,017857	0,081436	0,219279	0,827037

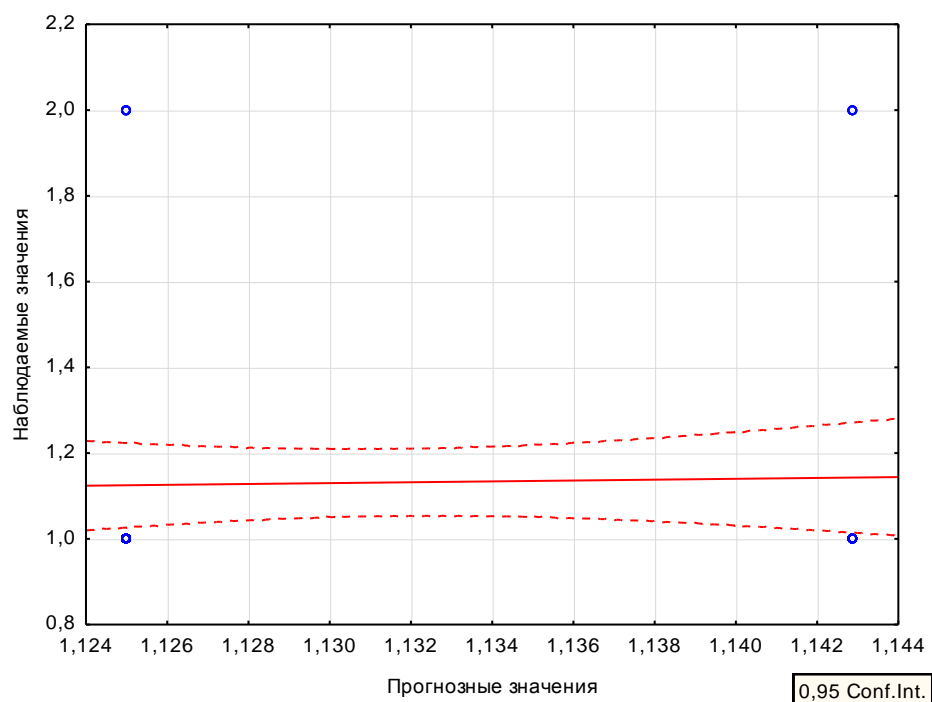


Рис. 32. Корреляционное поле и линия регрессии с 95% CI зависимости эффективности мобилизации от наличия симптомов интоксикации

Построение модели линейного типа было выполнено и для значения «bulky», при этом влиянии этой величины также не было найдено (табл. 24, 25, рис. 33).

Таблица 24. Показатели корреляции и оценка линейного уравнения регрессии («bulky»)

Статистические показатели	Value
Теоретическое корреляционное отношение	0,0100503782
Коэффициент детерминации	0,000101010101
Скорректированный коэффициент детерминации	-0,0134111384
Расчетное значение F-критерия (1,96)	0,00747550258
P	0,931333482
Стандартная ошибка	0,413134083

Таблица 25. Результаты расчета параметров линейного уравнения регрессии («bulky»)

	Beta	Станд. ошибка Beta	B	Станд. ошибка b	t(96)	p
Intercept			1,224242	0,165566	7,394272	0,000000
«bulky»	-0,010050	0,116242	-0,012121	0,140193	-0,086461	0,931333

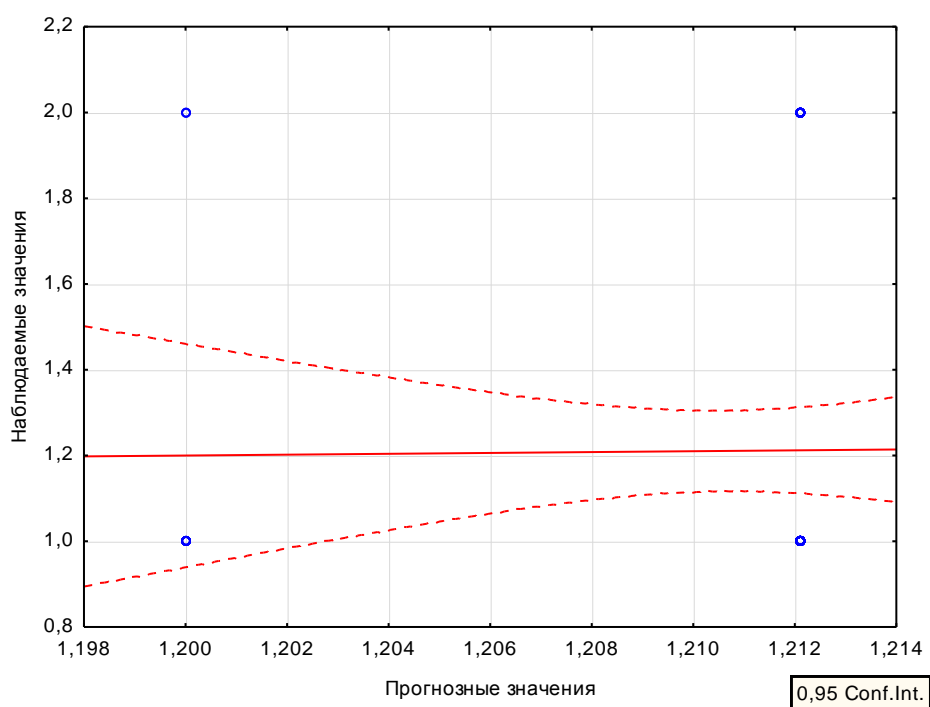


Рис. 33. Корреляционное поле и линия регрессии с 95% CI зависимости эффективности мобилизации от «bulky»

Оценка параметра «поражение костного мозга в дебюте» также не выявила значимого влияния на мобилизацию СКК (табл. 26, 27, рис. 34).

Таблица 26. Показатели корреляции и оценка линейного уравнения регрессии (поражение костного мозга в дебюте)

Статистические показатели	Уровень
Теоретическое корреляционное отношение	0,0787878788
Коэффициент детерминации	0,00620752984
Скорректированный коэффициент детерминации	-0,00722209813
Расчетное значение F-критерия (1,96)	0,462226493
P	0,498706639
Стандартная ошибка	0,341505076

Таблица 27. Результаты расчета параметров линейного уравнения регрессии (поражение костного мозга в дебюте)

	Beta	Станд. ошибка Beta	b	Станд. ошибка b	t(96)	p
Intercept			1,957576	0,136861	14,30344	0,000000
Поражение костного мозга	-0,078788	0,115886	-0,078788	0,115886	-0,67987	0,498707

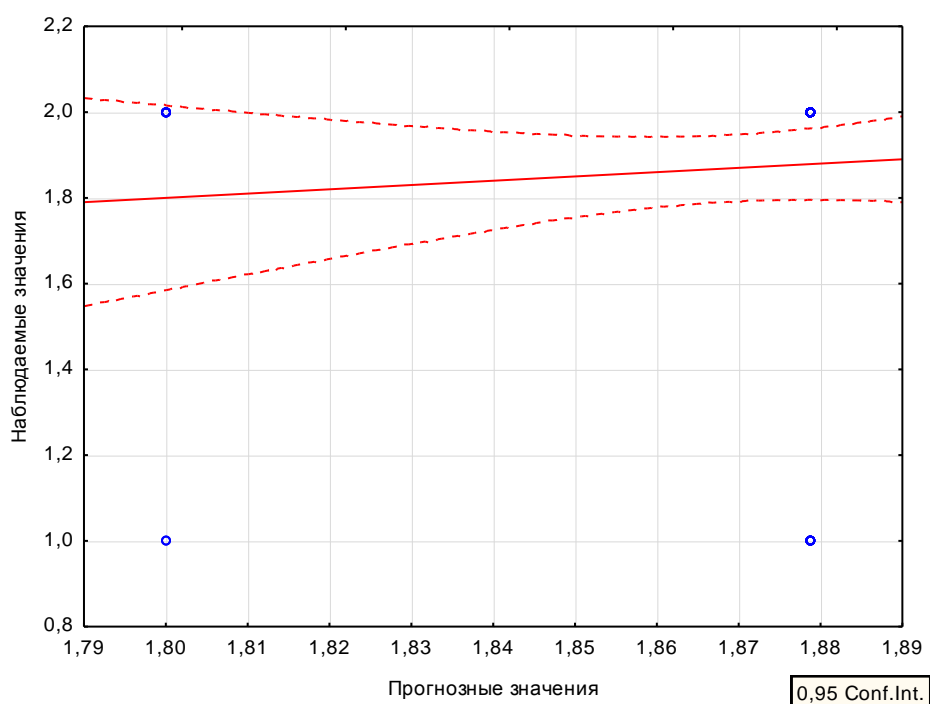


Рис. 34. Корреляционное поле и линия регрессии с 95% CI зависимости эффективности мобилизации от поражения костного мозга в дебюте заболевания

Проведение лучевой терапии, особенно полями, захватывающими грудину и подвздошные кости, нередко приводит к снижению гемопоэза, что может негативно сказываться на эффективности мобилизации СКК перед высокодозной ХТ. Нами была проведена оценка факта проведения ЛТ на количество гемопоэтических клеток в периферической крови. Зависимость между этим фактором-признаком и результирующим фактором оказалась на грани статистической достоверности (табл. 28, 29, рис. 35).

Таблица 28. Показатели корреляции и оценка линейного уравнения регрессии (ЛТ)

Статистические показатели	Уровень
Теоретическое корреляционное отношение	0,224733287
Коэффициент детерминации	0,0505050505
Скорректированный коэффициент детерминации	0,0376740377
Расчетное значение F-критерия (1,96)	3,93617021
P	0,0509674549
Стандартная ошибка	0,427600202

Таблица 29. Результаты расчета параметров линейного уравнения регрессии (ЛТ)

	Beta	Станд. ошибка Beta	b	Станд. ошибка b	t(96)	p
Intercept			1,424242	0,171364	8,311225	0,000000
ЛТ	0,224733	0,113274	0,287879	0,145102	1,983978	0,050967

Математическое выражение данной регрессионной модели было следующее:

$$\bar{y}[\text{эффективность}] = 1,424242 + 0,287879x[\text{ЛТ}]$$

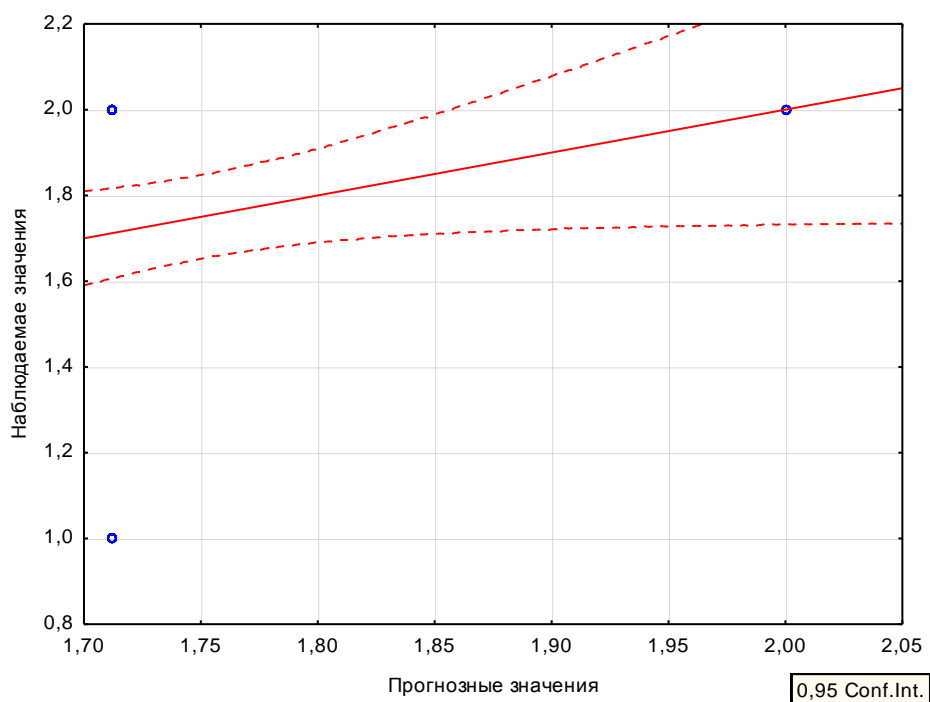


Рис. 35. Корреляционное поле и линия регрессии с 95% CI зависимости эффективности мобилизации от факта лучевой терапии

Статус опухолевого процесса существенно не влиял на результаты мобилизации (табл. 30, 31, рис. 36).

Таблица 30. Показатели корреляции и оценка линейного уравнения регрессии (статус опухоли)

Статистические показатели	Уровень
Теоретическое корреляционное отношение	0,0282440428
Коэффициент детерминации	0,000797725953
Скорректированный коэффициент детерминации	-0,0127050075
Расчетное значение F-критерия (1,96)	0,0590788493
P	0,808630288
Стандартная ошибка	0,845012345

Таблица 31. Результаты расчета параметров линейного уравнения регрессии (статус опухоли)

	Beta	Станд. ошибка Beta	B	Станд. ошибка b	t(96)	p
Intercept			1,960606	0,338644	5,789570	0,000000
Статус опухоли	0,028244	0,116201	0,069697	0,286746	0,243061	0,808630

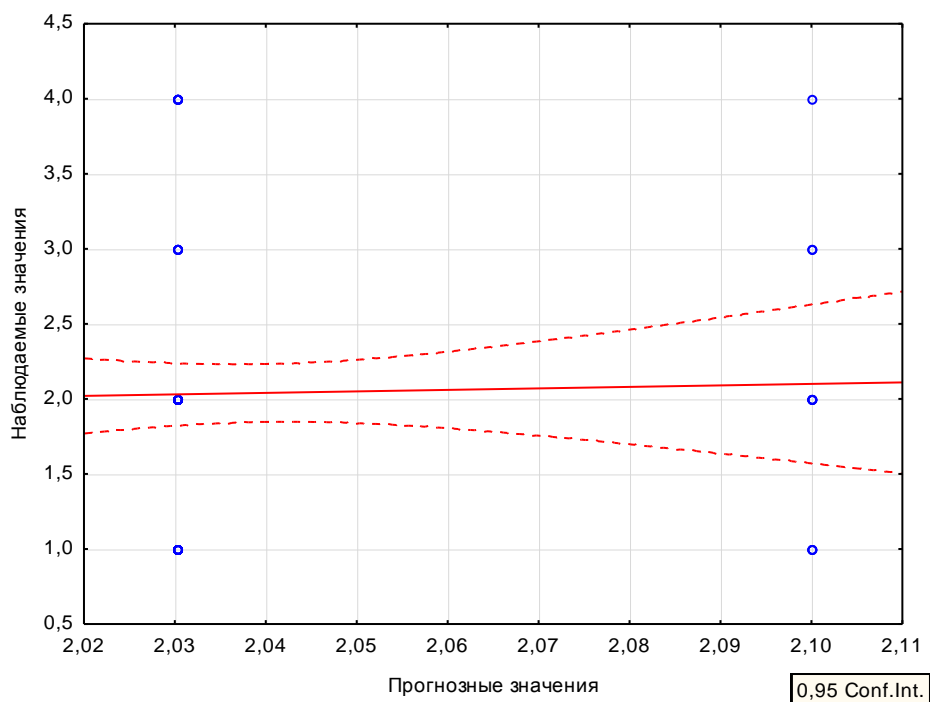


Рис. 36. Корреляционное поле и линия регрессии с 95% CI зависимости эффективности мобилизации от статуса опухолевого процесса

Оценке подвергся и режим мобилизации. Не выявлено влияния этого фактора на результат (табл. 32, 33, рис. 37).

Таблица 32. Показатели корреляции и оценка линейного уравнения регрессии (режим)

Статистические показатели	Уровень
Теоретическое корреляционное отношение	0,124199322
Коэффициент детерминации	0,0154254715
Скорректированный коэффициент детерминации	0,00212041033
Расчетное значение F-критерия (1,96)	1,1593687
P	0,285094291
Стандартная ошибка	1,0366937

Таблица 33. Результаты расчета параметров линейного уравнения регрессии (режим)

	Beta	Станд. ошибка Beta	b	Станд. ошибка b	t(96)	p
Intercept			1,242424	0,415462	2,990463	0,003781
Var10	0,124199	0,115348	0,378788	0,351791	1,076740	0,285094

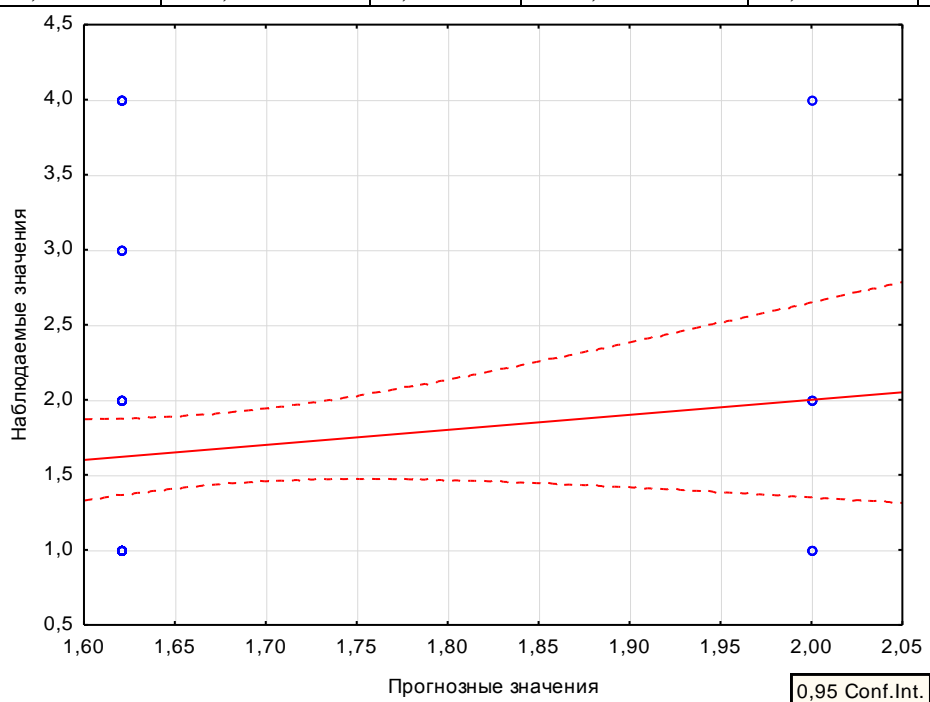


Рис. 37. Корреляционное поле и линия регрессии с 95% CI зависимости эффективности мобилизации от режима

Таким образом, не было выявлено значимого влияния каких-либо параметров на эффективность мобилизации. На грани статистической достоверности оказалось влияние факта проведения лучевой терапии.

3.4. Многомерный анализ

В табл. 34 представлена корреляционная матрица с парными коэффициентами корреляции эффективности мобилизации СКК и каждого из факторов, а также коэффициенты, оценивающие степень тесноты связи между ними. Как видно из матрицы, на признак-результат не влиял ни один из факторов, на грани статистической достоверности оказалась лишь зависимость цитоза в лейкоконцентрате от факта лучевой терапии в анамнезе у исследуемой группы пациентов (коэффициент корреляции 0,2247, $p=0,051$).

Таблица 34. Корреляционная матрица

	Возраст	Число курсов	Пол	Диагноз	Стадия	Общие симптомы	bulky	КМ	ЛТ	Статус опухоли	Режим	Эффект
Возраст	1,0000	-,1496	-,0000	,5437	-,0235	-,2171	-,0900	-,0715	,1180	-,2203	,3750	-,1209
	p= ---	p=,197	p=1,00	p=,000	p=,840	p=,060	p=,440	p=,539	p=,310	p=,056	p=,001	p=,298
Число курсов	-,1496	1,0000	,2153	-,4643	-,0022	,3485	-,1794	,0423	-,5092	,2536	-,2712	-,0271
	p=,197	p= ---	p=,062	p=,000	p=,985	p=,002	p=,121	p=,717	p=,000	p=,027	p=,018	p=,816
Пол	-,0000	,2153	1,0000	-,2379	-,0303	-,1637	,0000	-,0778	-,2127	-,0789	-,0638	-,1557
	p=1,00	p=,062	p= ---	p=,039	p=,795	p=,158	p=1,00	p=,504	p=,065	p=,498	p=,584	p=,179
Диагноз	,5437	-,4643	-,2379	1,0000	-,0773	-,3985	,0199	-,0926	,3474	-,1733	,7113	,0512
	p=,000	p=,000	p=,039	p= ---	p=,507	p=,000	p=,865	p=,426	p=,002	p=,134	p=,000	p=,660
Стадия	-,0235	-,0022	-,0303	-,0773	1,0000	,1556	,1743	-,1370	,1051	,1876	-,1712	,0921
	p=,840	p=,985	p=,795	p=,507	p= ---	p=,179	p=,132	p=,238	p=,366	p=,105	p=,139	p=,429
Общие симптомы	-,2171	,3485	-,1637	-,3985	,1556	1,0000	,0740	-,0255	-,1260	,3563	-,1267	,0255
	p=,060	p=,002	p=,158	p=,000	p=,179	p= ---	p=,526	p=,827	p=,278	p=,002	p=,275	p=,827
bulky	-,0900	-,1794	,0000	,0199	,1743	,0740	1,0000	-,2764	,0745	-,1792	-,1483	-,0101
	p=,440	p=,121	p=1,00	p=,865	p=,132	p=,526	p= ---	p=,016	p=,522	p=,121	p=,201	p=,931
КМ	-,0715	,0423	-,0778	-,0926	-,1370	-,0255	-,2764	1,0000	-,1348	,0651	-,0864	-,0788
	p=,539	p=,717	p=,504	p=,426	p=,238	p=,827	p=,016	p= ---	p=,246	p=,576	p=,458	p=,499
ЛТ	,1180	-,5092	-,2127	,3474	,1051	-,1260	,0745	-,1348	1,0000	-,0455	,2579	,2247
	p=,310	p=,000	p=,065	p=,002	p=,366	p=,278	p=,522	p=,246	p= ---	p=,696	p=,024	p=,051
Статус опухоли	-,2203	,2536	-,0789	-,1733	,1876	,3563	-,1792	,0651	-,0455	1,0000	,0151	,0282
	p=,056	p=,027	p=,498	p=,134	p=,105	p=,002	p=,121	p=,576	p=,696	p= ---	p=,897	p=,809
Режим	,3750	-,2712	-,0638	,7113	-,1712	-,1267	-,1483	-,0864	,2579	,0151	1,0000	,1242
	p=,001	p=,018	p=,584	p=,000	p=,139	p=,275	p=,201	p=,458	p=,024	p=,897	p= ---	p=,285
Эффект	-,1209	-,0271	-,1557	,0512	,0921	,0255	-,0101	-,0788	,2247	,0282	,1242	1,0000
	p=,298	p=,816	p=,179	p=,660	p=,429	p=,827	p=,931	p=,499	p=,051	p=,809	p=,285	p= ---

3.5. Анализ выживаемости

Средняя продолжительность наблюдения была 8 мес [0,5; 40], общая выживаемость при этом составила 90,1% [86,2; 94] (рис. 38).

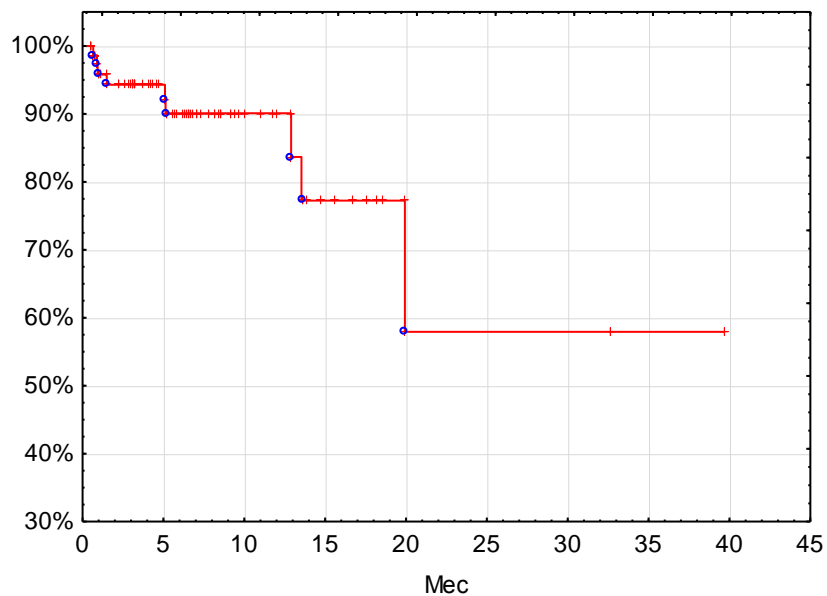


Рис. 38. Общая выживаемость

Медиана выживаемости без прогрессирования – 4,5 мес (рис. 39).

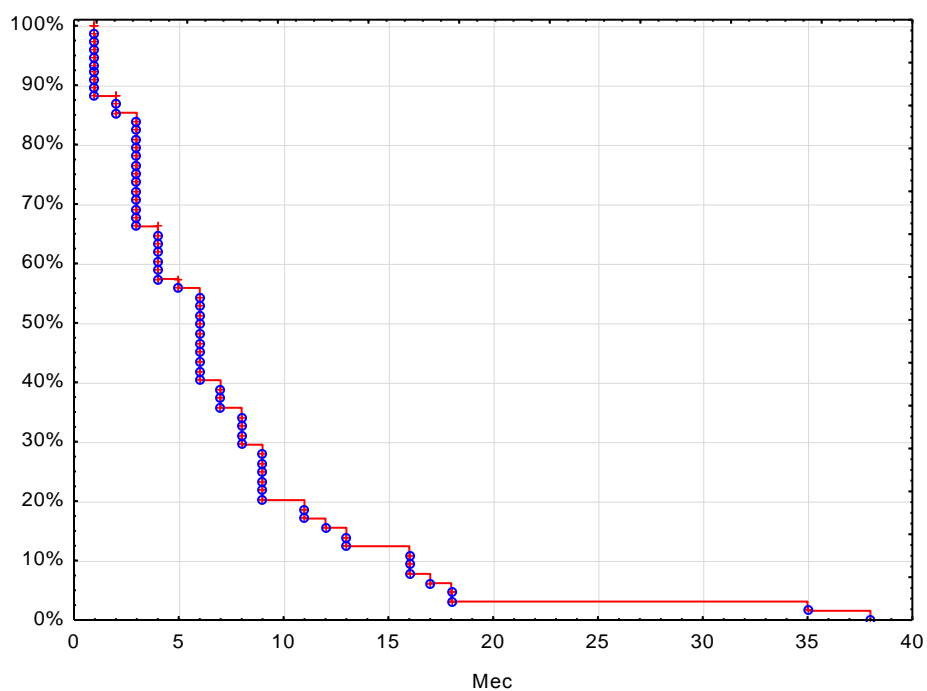


Рис. 39. Выживаемость до прогрессирования

3.6. Клинико-экономический анализ

Показатели результативности при использовании различных мобилизационных методик оказались сопоставимы между собой, что позволило провести фармакоэкономическую экспертизу эффективности лейкафереза.

Согласно табл. 35, 36 стоимость болезни в группе №1 составила 203 162 руб (14 338 руб + 188 824 руб).

Таблица 35. Прямые медицинские затраты на лечение пациентов группы исследования №1

ДНАР	Форма выпуска	Стоимость 1 ед (руб)	Количество ед на 1 пациента	Стоимость на цикл (руб)
Цисплатин	Раствор или концентрат для приготовления инъекций 100 мг	1 954	4 флакона	7 816
Дексаметазон	Раствор для инъекций 4 мг/1 мл № 25	201	2 уп	402
Цитарабин	Порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций 1000 мг во флаконах	765	8 флаконов	6 120
ИТОГО				14 338 руб

Таблица 36. Дополнительные затраты на лечение пациентов группы исследования №1

Препараты	Форма выпуска	Стоимость 1 ед (руб)	Количество ед на 1 пациента	Стоимость на цикл (руб)
Койко-дни	Дни	1 300	14 дней	18 200
Физиологический раствор 0,9%	Раствор для инфузий 500 мл	41	28,5 л	1 168,5
Ондансетрон	Раствор для инъекций 2 мг/1 мл, 4 мл № 5	349	1 уп	349
Маннит 15%	Раствор для инфузий 200 мл	102	1 фл	102
Лейкостим	Раствор для подкожного введения, шприц 300 мкг/1 мл	2 900	10 шприцев	29 000
Меронем	Порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций 1000 мг, №10	18 000	2,5 уп	45 000
Тромбоконцентрат (вирус-инактивированный)	Пакет ПЭ, 1 лечебная доза	29 000	2 трансфузии	58 000
Ципрофлоксацин	Таблетки 500 мг №10	111	3 уп	333
Бисептол	Таблетки 480 мг №28	92	1 уп	92
Флюконазол	Капсулы 150 мг №1	65	14 шт	910
Ацикловир	Таблетки 200 мг №20	140	2 уп	280
Лейкоаферез	Процедура	15 000	1 процедура	15 000
Система для мононуклеаров	1 система	20 000	1 система	20 000
ИТОГО	188 824 руб			

Стоимость болезни в группе №2 (табл. 37, 38) составила 98 416 руб (6 797 руб + 91 619 руб).

Таблица 37. Прямые медицинские затраты на лечение пациентов группы №2

НДСуС	Форма выпуска	Стоимость 1 ед (руб)	Количество ед на 1 пациента	Стоимость на цикл (руб)
Циклофосфамид	Порошок для приготовления инъекционного раствора 1000 мг во флаконах	650	7 флаконов	4 550
Уромитексан (месна)	Раствор для внутривенного введения 100 мг/1 мл, ампула 4 мл № 15	1 926	17 ампул	2 247
ИТОГО	6 797 руб			

Таблица 38. Дополнительные затраты на лечение пациентов группы №2

Препараты	Форма выпуска	Стоимость 1 ед (руб)	Количество ед на 1 пациента	Стоимость на цикл (руб)
Койко-дни	Дни	1300	14 дней	18 200
Физиологический раствор 0,9%	Раствор для инфузий 500 мл	41	33 л	1 353
Ондансетрон	Раствор для инъекций 2 мг/1 мл, 4 мл № 5	349	1 уп	349
Маннит 15%	Раствор для инфузий 200 мл	102	1 фл	102
Ципрофлоксацин	Таблетки 500 мг №10	111	3 уп	333
Бисептол	Таблетки 480 мг №28	92	1 уп	92
Флюконазол	Капсулы 150 мг №1	65	14 шт	910
Ацикловир	Таблетки 200 мг №20	140	2 уп	280
Лейкоаферез	Процедура	15 000	1 процедура	15 000
Система для мононуклеаров	1 система	20 000	1 система	20 000
ИТОГО	91 619 руб			

В группе №3 стоимость затрат составила 316 623,5 руб (93 452 руб + 226 771,5 руб) (табл. 39, 40).

Таблица 39. Прямые медицинские затраты на лечение пациентов группы №3

BeGeV	Форма выпуска	Стоимость 1 ед (руб)	Количество ед на 1 пациента	Стоимость на цикл (руб)
Бендамустин	Лиофилизированный порошок для инъекционных растворов 25 мг	31 000	2 флакона	62 000
Винорельбин	Раствор для инъекций по 1 мл (0,01385 г)	8 732	1 флакон	8 732
Гемцитабин	Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 1000 мг во флаконах	5 680	4 флакона	22 720
ИТОГО	93 452 руб			

Таблица 40. Дополнительные затраты на лечение пациентов группы №3

Препараты	Форма выпуска	Стоимость 1 ед (руб)	Количество ед на 1 пациента	Стоимость на цикл (руб)
Койко-дни	Дни	1 300	20 дней	26 000
Физиологический раствор 0,9%	Раствор для инфузий 500 мл	41	35,5 л	1 455,5
Ондансетрон	Раствор для инъекций 2 мг/1 мл, 4 мл № 5	349	1 уп	349
Глюкоза 5%	Раствор для инфузий 250 мл	37	3 фл	111
Лейкостим	Раствор для подкожного введения, шприц 300 мкг/1 мл	2 900	10 шприцев	29 000
Меронем	Порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций 1000 мг, №10	18 000	2,5 уп	45 000
Тромбоконцентрат (вирус-инактивированный)	Пакет ПЭ, 1 лечебная доза	29 000	3 трансфузии	87 000
Ципрофлоксацин	Таблетки 500 мг №10	111	4 уп	444
Бисептол	Таблетки 480 мг №28	92	1 уп	92
Флюконазол	Капсулы 150 мг №1	65	20 шт	1 300
Ацикловир	Таблетки 200 мг №20	140	3 уп	420
Лейкоаферез	Процедура	15 000	1 процедура	15 000
Система для мононуклеаров	1 система	20 000	1 система	20 000
ИТОГО	226 171,5 руб			

В группе №4 стоимость составила 501 300 руб (465 000 руб + 36 300 руб) (табл. 41, 42).

Таблица 41. Прямые медицинские затраты на лечение пациентов группы №4

Препараты	Форма выпуска	Стоимость 1 ед (руб)	Количество ед на 1 пациента	Стоимость на цикл (руб)
Пэгилграстим	Раствор для подкожного введения, 6 мг/0,6 мл, шприц-тюбик	45 000	1 шприц-тюбик	45 000
Плериксафор	Раствор для подкожного введения 20 мг/1 мл, ампула 1,2 мл	420 000	1 ампула	420 000
ИТОГО	465 000 руб			

Таблица 42. Дополнительные затраты на лечение пациентов группы №4

Препараты	Форма выпуска	Стоимость 1 ед (руб)	Количество ед на 1 пациента	Стоимость на цикл (руб)
Койко-дни	Дни	1 300	1 день	1 300
Лейкоферез	Процедура	15 000	1 процедура	15 000
Система для моноклеаров	1 система	20 000	1 система	20 000
ИТОГО	36 300 руб			

В группе №5 стоимость затрат была 467 900 руб (431 600 руб + 36 300 руб) (табл. 43, 44).

Таблица 43. Прямые медицинские затраты на лечение пациентов группы №5

Препараты	Форма выпуска	Стоимость 1 ед (руб)	Количество ед на 1 пациента	Стоимость на цикл (руб)
Лейкостим	Раствор для подкожного введения, 300 мг/1 мл, шприц-тюбик	2 900	4	11 600
Плериксафор	Раствор для подкожного введения 20 мг/1 мл, ампула 1,2 мл	420 000	1 ампула	420 000
ИТОГО	431 600 руб			

Таблица 44. Дополнительные затраты на лечение пациентов группы №5

Препараты	Форма выпуска	Стоимость 1 ед (руб)	Количество ед на 1 пациента	Стоимость на цикл (руб)
Койко-дни	Дни	1 300	1 день	1 300
Лейкоаферез	Процедура	15 000	1 процедура	15 000
Система для мононуклеаров	1 система	20 000	1 система	20 000
ИТОГО	36 300 руб			

Эффективность всех режимов мобилизации была примерно одинаковой, составляя в группе №1 91,9%, в группе №2 100%, в группе №3 85,7%, в группе №4 75% и в группе №5 84,6% (рис. 40).

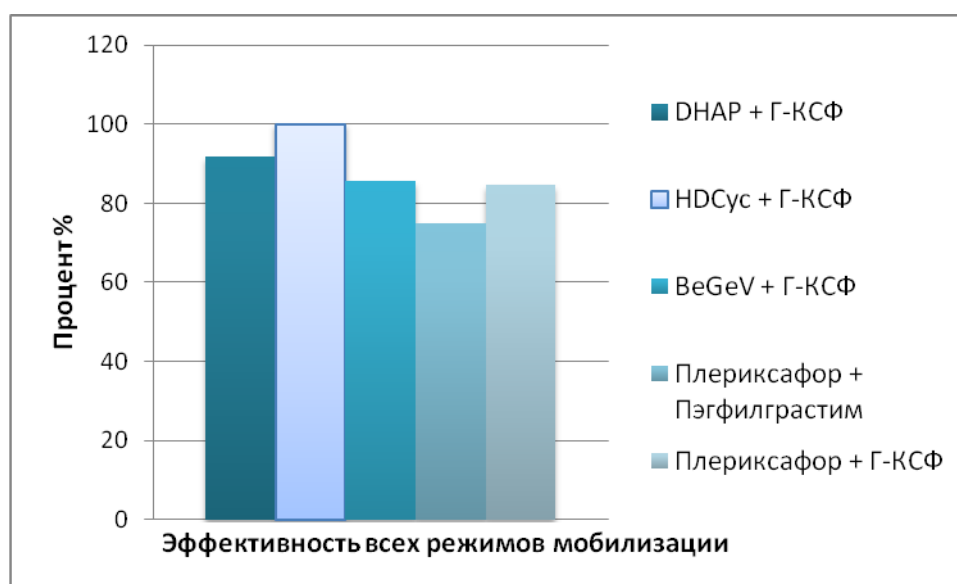


Рис. 40. Эффективность всех режимов мобилизации

Различия в цифрах эффективности позволили провести анализ «затраты – эффективность». В табл. 45 представлены расчеты соотношений «затраты-эффективность». Более предпочтительным с фармакоэкономической точки зрения был метод с наименьшим соотношением «затраты-эффективность», т.к. он обладал меньшими затратами на единицу эффективности.

Таблица 45. Фармакоэкономическая эффективность различных мобилизационных режимов

Режим	Прямые и дополнительные затраты на 1 пациента (руб)	Эффективность (%)	CEA
№1	203 162	91,2	2 227,7
№2	98 416	100	984,2
№3	316 623,5	85,7	3 694,6
№4	501 300	75	6 684
№5	467 900	84,6	5 530,7

Таким образом, коэффициент «затраты-эффективность» оказался меньше в группе №2, где в режиме мобилизации был использован циклофосфамид, что доказывает его большую эффективность среди сравниваемых методик. Нам удалось собрать достаточное для проведения высокодозного курса ХТ количество CD34+ клеток у 100% пациентов. Все больные, включенные в эту группу, были с диагнозом множественной миеломы, стандартом лечения, которых является проведение тандемной высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток. Таким образом, количество собранного гемопоэтического материала должно было составить не менее $4,0 \times 10^6$ /кг CD34+ клеток у каждого конкретного больного.

Мобилизационные режимы с плериксафором оказались наиболее затратными с коэффициентом «затраты-эффективность», превышающим 5 000, т.е. обладающими рецессивной фармакоэкономической результативностью.

Данный тезис был подтвержден и инкрементальным анализом (табл. 46). Для расчета инкрементальных затрат и результатов в качестве альтернативы был использован режим №2.

Таблица 46. Значения ICER при различных мобилизационных режимах

Режим	Δ (DC+IC)	Δ Ef	ICER
№2	98 416	100	
№1	104 746	- 8,8	- 11 903
№3	218 207,5	- 14,3	- 15 256,3
№4	402 884	- 25	-16 115,4
№5	369 484	- 15,4	- 23 992,5

Однако, несмотря на это, режимы с плериксафором могут служить альтернативой в том случае, когда эффективность других стратегий мобилизации оказалась безуспешна, а также быть оптимальным и рассматриваться у пациентов с мультилинейной предлеченностью, у которых в анамнезе были факторы, отрицательно влияющие на успешную заготовку СКК.

По результатам проведенного клинико-экономического анализа были определены режимы мобилизации СКК с наиболее предпочтительными фармакоэкономическими показателями (в порядке убывания): режим №2 > №1 > №3 > №4 > №5.

Для расчета порога готовности платить были использованы показатели численности населения Российской Федерации и номинальный ВВП. По данным Росстата численность населения РФ составила 146 267 288 человек, а номинальный ВВП на начало 2015г. – 71 406 млрд руб¹. По формуле порог готовности платить для России на 2015г. составил 1 452 660 руб. Таким образом, инкрементальные затраты при всех режимах мобилизации стволовых кроветворных клеток не превышают порог готовности платить, что характеризует их как экономически эффективные для повсеместного внедрения.

¹ Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики <http://www.gks.ru/> (дата обращения 17.08.2015)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток является эффективным методом лечения различных гематологических, онкологических и наследственных заболеваний. Использование химиопрепаратов в дозах, во много раз превышающих стандартные, позволяет преодолеть как первичную, так и приобретенную резистентность к цитостатикам и является общепризнанной практикой лечения больных онкологическими заболеваниями.

В настоящее время основным эффективным методом восстановления кроветворения после миелоаблативного или миелосупрессивного курсов химиотерапии является укорочение периода постцитостатической цитопении посредством реинфузии (трансплантации) СКК. Получение достаточного (более 2×10^6 CD34+/кг массы тела реципиента) для быстрого восстановления кроветворения количества стволовых клеток является одним из основных условий безопасного проведения высокодозной химиотерапии. Современные подходы к мобилизации гемопоэтического материала в периферическую кровь в основном, сводятся к назначению гранулоцитарных колониестимулирующих факторов или в монорежиме или в комбинации с различными цитостатическими препаратами. Широкое применение цитокинов, ростовых факторов в сочетании с химиотерапией существенно повышает (до 10 раз и более) содержание CD34+ клеток в периферической крови. Однако, несмотря на существующие эффективные методы мобилизации и сбора СКК у 5-40 % пациентов не удается получить даже минимально необходимое для трансплантации количество стволовых кроветворных клеток. Невозможность проведения высокодозной полихимиотерапии с ауто трансплантацией СКК заставляет нас искать альтернативные пути контроля за заболеванием, использовать паллиативные курсы химиотерапии, которые в конечном итоге приводят к развитию резистентности опухолевого клона клеток к цитостатическим препаратам, неуклонному прогрессированию заболевания, ухудшению качества жизни больного и его смерти. Поэтому попытки проведения ремобилизации СКК

периферической крови являются оправданными. Разработка и внедрение в широкую практику новых мобилизационных агентов с механизмом действия, отличным от Г-КСФ, позволяет увеличить частоту успешных процедур афереза в несколько раз, таким образом, давая шанс на получение достаточного количества гемопоэтического материала у пациентов с безуспешными стандартными подходами к мобилизации.

Целью исследования стала разработка научно обоснованных рекомендаций по повышению эффективности мобилизации стволовых кроветворных клеток у больных онкологического профиля.

В исследование включены сведения о 124 пациентах, подвергшихся мобилизационным стратегиям в 2014-15 гг. в ФГБУ «НИИ онкологии им Н.Н. Петрова» Минздрава России и на базе клиники «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой». Суммарно было выполнено 156 процедур лейкоафереза.

Из включенных в исследование у 50 больных (40,3%) морфологически была диагностирована лимфома Ходжкина, у 57 (46%) – диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома/первичная медиастинальная В-клеточная лимфома и у 17 (13,7%) – множественная миелома.

Мужчин было 57 (46 %), женщин – 67 (54 %). Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 38 лет [18; 66].

Распределение пациентов по противоопухолевому эффекту на этапе индукционной химиотерапии лимфом было следующим: у 27 больных (25,2%) был достигнут полный ответ, у 54 (50,4%) – частичная редукция всех представительств лимфомы, у 17 (16 %) – только стабилизация заболевания, а у 9 (8,4%) больных после окончания индукционной химиотерапии диагностировано прогрессирование основного заболевания.

У пациентов с множественной миеломой объективный ответ на противоопухолевую терапию оценивался согласно единым критериям, созданным международной группой по изучению множественной миеломы в 2006 г.: у 5 больных (29,4%) в нашем исследовании была достигнута полная ремиссия, ещё у

5 (29,4%) – очень хорошая частичная ремиссия, у оставшихся 7 пациентов (41,2%) – частичная ремиссия. Прогрессирования не было зарегистрировано ни у одного из пациентов.

Таким образом, 78 человек (62,9%) на этапе мобилизации и афереза стволовых кроветворных клеток нуждались в дополнительной противоопухолевой терапии. Это были пациенты с частичным ответом, стабилизацией и прогрессированием основного заболевания. Они были стратифицированы в группу высокого риска с наличием абсолютных показаний для заготовки и трансфузии аутологичных стволовых кроветворных клеток и проведения высокодозной химиотерапии.

В первых трех группах (№1, №2 и №3) использовались режимы комбинированной мобилизации стволовых кроветворных клеток: опухолеспецифическая химиотерапия (DHAP, HDGyc и BeGeV) + гранулоцитарный колониестимулирующий фактор. В группе №4 использовался Г-КСФ продленного действия пэгфилграстим и новый мобилизующий агент – селективный антагонист рецептора CXCR4 плериксафор. В неё включены пациенты, которые в дебюте заболевания в соответствии с международным прогностическим индексом имели высокий риск рецидива, однако на этапе мобилизации СКК они не нуждались в дополнительных курсах химиотерапии, так как после индукционной противоопухолевой терапии у них был достигнут полный ответ. В группу №5 включены 15 больных (57,7%), ранее уже получившие как минимум один из возможных вариантов мобилизации СКК в периферическую кровь и оказавшийся безуспешным, и 11 человек (42,3%), которым мобилизация проводилась впервые. В качестве мобилизационного режима в этой группе были использованы филграстим и плериксафор.

В исследовании использовался двухэтапный протокол (SIHON), который требовал подсчета двух основных величин: процента CD34⁺-ядерных клеток (цитометрия) и числа лейкоцитов крови (гемограмма). Аферез проводился при условии содержания CD34⁺ клеток в 1 мкл периферической крови более 20.

Критерием эффективной мобилизации считалось получение $> 2,0 \times 10^6$ CD34+ клеток/кг в трансплантате.

Обработка сведений проводилась с использованием программ Microsoft Excel и Statistica 10. С целью оценки взаимосвязи между непрерывными данными был использован корреляционно-регрессионный анализ, с помощью которого определены тип функции зависимости фактора и результативного признака (эффективности мобилизации СКК), в т.ч. выделение лучшей модели, и оценка неизвестных параметров уравнения регрессии. При построении линейной модели вычислены R - теоретическое корреляционное отношение, R^2 - коэффициент детерминации, Adjusted R^2 – скорректированный коэффициент детерминации, F – расчетное значение критерия Фишера, Std. Error of estimate – стандартная ошибка уравнения.

На сегодняшний день оценка любой медицинской технологии не возможна без проведения фармакоэкономического анализа, позволяющего рассчитывать эффективность и результативность лечения. В настоящем исследовании были использованы анализ стоимости болезни, оценка альтернативных медицинских технологий (анализ «затраты–эффективность») и инкрементальный анализ.

У 74 больных (67,3%) была выполнена 1 процедура афереза, у 31 (28,1%) – 2 сепарации СКК и у 4 больных (3,6%) – 3 операции лейкафереза.

На основании предложенного критерия оценки эффективности мобилизации у 109 пациентов (87,9%) конечный результат проведенной терапии был признан успешным – суммарно было получено $> 2 \times 10^6$ CD34+ клеток/кг массы тела. У 15 пациентов (12,1%) лейкаферез инициирован не был, в связи с низким содержанием CD34+ клеток в периферической крови (< 20 кл/мкл). В дальнейшем, 9 больным были проведены попытки ремобилизации с использованием других мобилизационных режимов, 6 пациентам выполнена операция миелоэксфузии.

В группе №1 (ДНАР+Г-КСФ) провести лейкаферез удалось 57 больным (91,9%); уровень стволовых кроветворных клеток в конечном продукте в этой группе составил $5,3 \times 10^6$ /кг массы тела. В группе №2 (НДСус+Г-КСФ)

эффективность режима составила 100%, уровень CD34+ клеток в лейкоконцентрате – $10,1 \times 10^6$ /кг массы тела. В группе №3 (BeGeV+Г-КСФ) эффективность режима была 85,7%; уровень CD34+ клеток в лейкоконцентрате составил $12,7 \times 10^6$ /кг массы тела. В группе №4 (пэгфилграстим+плериксафор) инициировать аферез удалось 15 больным (75%); уровень стволовых кроветворных клеток в этой группе составил $5,67 \times 10^6$ /кг массы тела. И в группе №5 (плериксафор+Г-КСФ) аферез был инициирован 22 пациентам (84,6%); количество собранных стволовых кроветворных клеток составило $4,78 \times 10^6$ /кг массы тела.

В трех группах (№1, №2 и №3), где использовались комбинированные режимы мобилизации (опухолеспецифическая ХТ + Г-КСФ), осложнения встречались с достоверно более высокой частотой, чем в группе №4 и №5, и были связаны с цитостатическим влиянием химиотерапии. В 100% случаев развилась гематологическая токсичность 3-4 степени. У всех пациентов на фоне проводимых курсов полихимиотерапии наблюдался агранулоцитоз длительностью от 2 до 4 дней. У 30 пациентов (48,4%) группы №1 на фоне постцитостатической цитопении развилась нейтропеническая лихорадка, которая у 7 больных (11,3%) осложнилась пневмонией, подтвержденной инструментальными методами диагностики. В группе №2 частота гематотоксичности была несколько ниже: только у 3 больных (33,3%) курс ХТ осложнился фебрильной нейтропенией, однако данных за локализованную инфекцию получено не было. Наибольшая частота нейтропенической лихорадки встретилась в группе №3 (у 5 больных или 71,4%), при этом у 2 пациентов (28,6%) при дообследовании по данным компьютерной томографии органов грудной клетки были выявлены пневмонические изменения лёгких. Все осложнения в той или иной степени отражались на общем самочувствии пациентов и их качестве жизни. Так, например, в группе №1 на общую слабость пожаловались 29 больных (46,8%), в группе №2 – 3 (33,3%) и в группе №3 – 5 пациентов (71,4%). Помимо этого, частым осложнением химиотерапии была рвота, которая встретилась у 22 пациентов (35,5%) группы №1 и у 2 больных в

группах №2 и №3 (22,2% и 28,6% соответственно). Боли в костях (ослагии) с большей частотой встречались в группе №1 – 14 пациентов, что составило 22,6%; в группе №2 и №3 эта цифра была минимальной – 1 и 4 пациента (11,1% и 57,1%, соответственно). Часто встречающимся осложнением химиотерапии на фоне лейкоцитопении был стоматит, основная причина которого заключалась в прямом токсическом воздействии цитостатиков на быстро пролиферирующие клетки, в том числе и клетки слизистой ротовой полости и желудочно-кишечного тракта. В нашем исследовании, стоматит диагностирован у 15 пациентов (19,2%), получавших специфическое лечение химиотерапевтическими препаратами. В большинстве случаев поражения носили умеренную степень выраженности в виде гиперемии, отека слизистой рта с образованием эрозий и, в редких случаях, язв.

Во время проведения курсов химиотерапии по схеме BeGeV было зарегистрировано 4 случая (57%) кожной токсичности.

В группах №4 и №5 такие нежелательные реакции, как боль в костях носили умеренную степень выраженности, не требовали сопроводительной терапии или дополнительного пребывания в стационаре.

Для обнаружения факторов, значимо снижающих эффективность мобилизационных стратегий, был проведен одномерный анализ. В него включены 11 детерминант. Были оценены векторные зависимости. В исследовании не выявлено значимого влияния на эффективность мобилизации СКК каких-либо параметров. На грани статистической достоверности оказалось влияние факта проведения лучевой терапии.

Математическое выражение данной регрессионной модели было следующее: $\bar{y}[\text{эффективность}] = 1,424242 + 0,287879x[\text{ЛТ}]$.

В разработанной корреляционной матрице с парными коэффициентами корреляции эффективности мобилизации СКК и каждого из факторов и коэффициентами, оценивающими степень тесноты связи между ними, выявлено, что на признак-результат не влиял ни один из факторов, на грани статистической достоверности оказалась лишь зависимость цитоза в лейкоконцентрате от факта

лучевой терапии в анамнезе у исследуемой группы пациентов (коэффициент корреляции 0,2247, $p=0,051$).

Средняя продолжительность наблюдения была 8 мес [0,5; 40], общая выживаемость при этом составила 90,1% [86,2; 94]. Медиана выживаемости без прогрессирования – 4,5 мес.

Показатели результативности при использовании различных мобилизационных методик оказались сопоставимы между собой, что дало возможность провести фармакоэкономическую экспертизу эффективности лейкофереза. Наиболее затратными оказались режимы в группах №4 и №5, наименее – в группе №2.

Различия в цифрах эффективности позволили провести анализ «затраты–эффективность». Более предпочтительным с фармакоэкономической точки зрения был метод с наименьшим соотношением «затраты–эффективность», т.к. он обладал меньшими затратами на единицу эффективности.

Таким образом, коэффициент «затраты–эффективность» оказался меньше в группе №2 (984,2), где в режиме мобилизации был использован циклофосфамид, что доказывает его большую эффективность среди сравниваемых методик. Нам удалось собрать достаточное для проведения высокодозного курса ХТ количество CD34+ клеток у 100% пациентов. Все больные, включенные в эту группу, были с диагнозом множественной миеломы, стандартом лечения, которых является проведение тандемной высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток. Таким образом, количество собранного гемопоэтического материала должно было составить не менее $4,0 \times 10^6 / \text{кг}$ CD34+ клеток у каждого больного.

Мобилизационные режимы с плериксафором оказались наиболее затратными с коэффициентом «затраты–эффективность», превышающим 5 000, т.е. обладающими рецессивной фармакоэкономической результативностью.

Данный тезис был подтвержден и инкрементальным анализом. Для расчета инкрементальных затрат и результатов в качестве альтернативы был использован режим №2. Однако, несмотря на это, режимы с плериксафором могут служить

альтернативой в том случае, когда эффективность других стратегий мобилизации оказалась безуспешна, а также быть оптимальным и рассматриваться у пациентов с мультилинейной предлеченностью, у которых в анамнезе были факторы, отрицательно влияющие на успешную заготовку СКК.

По результатам проведенного клинико-экономического анализа были определены режимы мобилизации СКК с наиболее предпочтительными фармакоэкономическими показателями (в порядке убывания): режим №2 > №1 > №3 > №4 > №5.

Инкрементальные затраты при всех режимах мобилизации стволовых кроветворных клеток не превышают порог готовности платить (1 452 660 руб), что характеризует их как экономически эффективные для повсеместного внедрения.

ВЫВОДЫ

1. На основании предложенного критерия оценки эффективности мобилизации конечный результат был признан успешным у 109 пациентов (87,9%), при этом эффективность изучаемых режимов мобилизации оказалась статистически сопоставимой, составляя в группе №1 (DHAP+Г-КСФ) 91,9%, в группе №2 (HDCyc+ Г-КСФ) 100%, в группе №3 (BeGeV+ Г-КСФ) 85,7%, в группе №4 (плериксафор+пэгфилграстим) 75% и в группе №5 (плериксафор+Г-КСФ) 84,6%.

2. Нежелательные явления 3-4 степени тяжести, связанные с цитостатическим влиянием химиотерапии, были зарегистрированы в 100% случаев у пациентов первых 3-х групп, где использовались комбинированные режимы мобилизации стволовых гемопоэтических клеток (№1, №2 и №3), в группах №4 и №5 тяжелых осложнений выявлено не было.

3. Корреляционно-регрессионный анализ не показал значимого влияния каких-либо параметров на эффективность мобилизации стволовых кроветворных клеток, на грани статистической достоверности оказалось влияние факта проведения лучевой терапии (коэффициент корреляции 0,2247, $p=0,051$).

4. Фармакоэкономическая модель, основанная на критерии «затраты-эффективность», установила, что коэффициент «затраты-эффективность» оказался меньше в группе №2 (984,2), где в режиме мобилизации был использован циклофосфамид; режимы мобилизации стволовых кроветворных клеток с плериксафором (№4 и №5) были наиболее затратными с коэффициентом «затраты-эффективность» превышающим 5 000.

5. С помощью инкрементального анализа были определены режимы мобилизации стволовых кроветворных клеток с наиболее предпочтительными фармакоэкономическими показателями: (в порядке убывания): режим №2 (HDCyc+Г-КСФ) > №1 (DHAP+Г-КСФ) > №3 (BeGeV+Г-КСФ) > №4 (плериксафор+пэгфилграстим) > №5 (плериксафор+Г-КСФ).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Выбирая режим мобилизации у пациентов с показаниями к проведению курса высокодозной химиотерапии и трансплантацией аутологичных стволовых гемопоэтических клеток, следует учитывать достигнутый противоопухолевый ответ после первой линии лечения. Когда требуется дополнительная редукция опухолевого процесса в организме, оптимальным и предпочтительным режимом мобилизации является комбинированное использование химиотерапии в сочетании с колониестимулирующим фактором. Когда же у больного достигнут полный противоопухолевый ответ как альтернатива с минимальным профилем токсичности может рассматриваться режим мобилизации стволовых кроветворных клеток с использованием селективного антагониста рецептора CXCR4 плериксафора.

Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать их использование в образовательных программах для врачей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Волкова, М.А. Клиническая онкогематология. / М.А. Волкова // М. Медицина. – 2007. – 1120 с.
2. Гланц, С. Медико – биологическая статистика / С. Гланц // М. Практика. – 1999. – 462 с.
3. Зайцева, А.М. О действии азотной кислоты на некоторые органические соединения двуатомной серы и о новом ряде органических сернистых соединений, полученном при этой реакции. / Магистерская диссертация. – Казань. – 1867 – 204 с.
4. Покровская, О.С. Механизм действия и клиническая эффективность антагониста хемокинового рецептора CXCR4 плериксафора при мобилизации гемопоэтических стволовых клеток / О.С. Покровская // Клиническая онкогематология. – 2012. – № 4. – С. 371–379.
5. Что есть стволовая клетка. В кн: Биология стволовых клеток и клеточные технологии / М.А. Пальцев, В.В. Терских, А.В. Васильев // М: Медицина, Шико. – 2009. – Т. 1. – С. 13-30.
6. A comparison of peripheral blood stem cell mobilization after chemotherapy with cyclophosphamide as a single agent in doses of 4 g/m² or 7 g/m² in patients with advanced cancer / P.A. Rowling, J.L. Bayly, C.M. Rawling et al. // N. Z. J. Med. – 1992. – Vol. 22 – P. 660 – 664.
7. A mobilizing regimen of AMD3100 and G-CSF increases stem cell collection in patients with Hodgkin's disease, and PK is similar to that of non-cancer patients / A. Cashen, G. Calandra, R. Macfarland et al. // Blood. – 2006. – Vol. 108. – P. 869a.
8. A phase 2 pilot study of pegfilgrastim and filgrastim for mobilizing peripheral blood progenitor cells in patients with non-Hodgkin's lymphoma receiving chemotherapy / N. Russell, R. Mesters, J. Schubert et al. // Haematologica. – 2008. – Vol. 93. – P. 405–412.
9. A phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, comparative trial of AMD3100 (Perixafor) + G-CSF vs. placebo + G-CSF in non-Hodgkins

- lymphoma (NHL) patients for autologous hematopoietic stem cell (aHSC) transplantation / J.F. Di Persio, I. Micallef, P. Stiff et al. // *Blood*. – 2007. – Vol. 110. – P. 185a.
10. A phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, comparative trial of AMD3100 (Perixafor) + G-CSF vs. G-CSF + placebo for mobilization in multiple myeloma (MM) patients for autologous hematopoietic stem cell (aHSC) transplantation / J.F. DiPersio, E.A. Stadtmauer, A.P. Nademanee et al. // *Blood*. – 2007. – Vol. 110. – P. 137a.
 11. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma / M. Attal, J.L. Harousseau, A.M. Stoppa et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 335. – P. 91–97.
 12. A randomized phase 2 study of PBPC mobilization by stem cell factor and filgrastim in heavily pretreated patients with Hodgkin's disease or non-Hodgkin's lymphoma / P. Stiff, R. Gingrich, S. Luger et al. // *Bone Marrow Transplant.* – 2000. – Vol. 26. – P. 471–481.
 13. A randomized phase 3 study of filgrastim-mobilised peripheral progenitor cell transplantation (PBPC) in comparison with autologous bone marrow transplantation (ABMT) in patients with Hodgkin's diseases (HD) and non-Hodgkin's lymphoma (NHL) / N. Schmitz, D.C. Linch, P. Dreger et al. // *Blood*. – 1994. – Vol. 84. – P. 204.
 14. A randomized phase 3 study of peripheral blood progenitor cell mobilization with stem cell factor and filgrastim in high-risk breast cancer patients / E.J. Shpall, C.A. Wheeler, S.A. Turner et al. // *Blood*. – 1999. – Vol. 93. – P. 2491–2501.
 15. A randomized study comparing chemotherapy alone with chemotherapy followed by radiotherapy in patients with pathologically staged IIIA Hodgkin's disease / D. Crowther, J. Wagstaff, D. Deakin // *J. Clin. Oncol.* – 1984. – Vol. 2. – P. 892–898.
 16. A randomized study of allogeneic transplantation with stem cells from blood or bone marrow / D. Heldal, G. Tjonnfjord, L. Brinch et al. // *Bone Marrow Transplant.* – 2000. – Vol. 25. – P. 1129–1136.
 17. A single dose of 6 or 12 mg of pegfilgrastim for peripheral blood progenitor cell mobilization results in similar yields of CD34+ progenitors in patients with multiple

- myeloma / I. Bruns, U. Steidl, R. Kronenwett et al. // *Transfusion*. – 2006. – Vol. 46. – P. 180–185.
18. Adams, G.B. The hematopoietic stem cell in its place / G.B. Adams, D.T. Scadden // *Nat. Immunol.* – 2006. – Vol. 7. – P. 333–337.
 19. Adverse events among 2408 unrelated donors of peripheral blood stem cells: results of a prospective trial from the National Marrow Donor Program / M.A. Pulsipher, P. Chitphakdithai, J.P. Miller et al. // *Blood*. – 2009. – Vol. 113. – № 15. – P. 3604-3611.
 20. Allogeneic blood and bone-marrow stem-cell transplantation in haematological malignant diseases: a randomised trial / R. Powles, J. Mehta, S. Kulkarni et al. // *Lancet*. – 2000. – Vol. 355. – Supl. 9211. – P. 1231-1237.
 21. Allogeneic blood stem cell transplantation: considerations for donors / P. Anderlini, M. Körbling, D. Dale et al. // *Blood*. – 1997. – Vol. 90. – № 3. – P. 903-908.
 22. Allogeneic bone marrow transplantation vs filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation in patients with early leukaemia: first results of a randomised multicentre trial of the European Group for Blood and Marrow Transplantation / N. Schmitz, A. Bacigalupo, D. Hasenclever et al. // *Bone Marrow Transplant.* – 1998. – Vol. 21. - № 10. – P. 995-1003.
 23. Allogeneic peripheral blood stem cell graft composition affects early T-cell chimaerism and later clinical outcomes after nonmyeloablative conditioning / J.P. Panse, S. Heimfeld, K.A. Guthrie et al. // *Br. J. Haematol.* – 2005. – Vol. 128. – P. 659–667.
 24. Allogeneic transplantation of blood-derived, T cell-depleted hemopoietic stem cells after myeloablative treatment in a patient with acute lymphoblastic leukemia / A. Kessinger, D.M. Smith, S.E. Strandjord et al. // *Bone Marrow Transplant.* – 1989. – Vol. 4. – № 6. – P. 643-646.
 25. AMD3100 mobilizes hematopoietic stem cells with long-term repopulating capacity in nonhuman primates / A. Larochelle, A. Krouse, M. Metzger et al. // *Blood*. – 2006. – Vol. 107. – P. 3772–3778.
 26. AMD3100 plus G-CSF can successfully mobilize CD34+ cells from non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease and multiple myeloma patients previously failing

- mobilization with chemotherapy and/or cytokine treatment: compassionate use data. / G. Calandra, J. McCarty, J. McGuirk et al. // *Bone Marrow Transplant.* – 2008. – Vol. 41. – P. 331–338.
27. Analysis of factors associated with low peripheral blood progenitor cell collection in normal donors / R.J. de la, C. Arbona, F. de Arriba et al. // *Transfusion.* – 2002. – Vol. 42. – P. 4–9.
28. Angiopoietin-1/Tie2 receptor signaling in vascular quiescence and angiogenesis. / S. Fukuhara, K. Sako, K. Noda et al. // *Histol. Histopathol.* – 2010. – Vol. 25 – P. 387 – 396.
29. Augmented mobilization and collection of CD34+ hematopoietic cells from normal human volunteers stimulated with granulocyte-colony-stimulating factor by single-dose administration of AMD3100, a CXCR4 antagonist / W.C. Liles, E. Rodger, H.E. Broxmeyer, et al. // *Transfusion.* – 2005. – Vol. 45. – P. 295–300.
30. Autografting for chronic granulocytic leukemia / J.M. Goldman, S.A. Johnson, D. Catovsky et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1981. – Vol. 305. – P. 700.
31. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapysensitive nonHodgkins Lymphoma / T. Philip, C. Gauglielmi, A. Hagenbeek et al.// *New Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 333 – 1540 – 1545.
32. Autologous progenitor cell transplantation: prior exposure to stem cell-toxic drugs determines yield and engraftment of peripheral blood progenitor cell but not of bone marrow grafts. / P. Dreger, M. Kloss, B. Petersen et al. // *Blood.* – 1995. – Vol. 86. – P. 3970 – 3978.
33. Autologous transplantation of blood-derived hemopoietic stem cells after myeloablative therapy in a patient with Burkitt's lymphoma / M. Körbling, B. Dörken, A.D. Ho et al. // *Blood.* – 1986. – Vol. 67. – P. 529-532.
34. Autologous transplantation with peripheral blood mononuclear cells collected after administration of recombinant granulocyte stimulating factor / W. Bensinger, J. Singer, F. Appelbaum et al. // *Blood.* – 1993. – Vol. 81. – P. 3158–3163.

35. Bakany, S.M. Novel agents and approaches for stem cell mobilization in normal donors and patients. / S.M. Bakany, T. Demirer // *J. Bone Marrow Transplant.* – 2011. – Vol. 47 – P. 1154–1163.
36. Biology of IL-8-induced stem cell mobilization / W.E. Fibbe, J.F. Pruijt, G.A. Velders et al. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1999. – Vol. 872. – P. 71–82.
37. Bleakley, M. Molecules and mechanisms of the graft-versus-leukaemia effect / M. Bleakley, S.R. Riddell // *Nat. Rev. Cancer.* – 2004. – Vol. 4. – № 5. – P. 371-380.
38. Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. IBMTR Histocompatibility and Stem Cell Sources Working Committee and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) / R.E. Champlin, N. Schmitz, M.M. Horowitz et al. // *Blood.* – 2000. – Vol. 95. – № 12. – P. 3702-3709.
39. Blume, K.G. A review of autologous hematopoietic cell transplantation / K.G. Blume, E.D. Thomas // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2000. – Vol. 6. – P. 1–12.
40. Bone marrow as a source of circulating CXCR4+ tissue-committed stem cells./ M. Kucia, J. Ratajczak, M.Z. Ratajczak // *Biol. Cell* – 2005. – Vol. 97. – P. 133 – 146.
41. Bone-marrow haematopoietic-stem-cell niches. / A. Wilson, A. Trumpp // *Nat. Rev. Immunol.* – 2006. – Vol. 6. – P. 93 – 106.
42. Boveri, T. Ueber die Entstehung des Gegensatzes zwischen den Geschlechtszellen und den somatischen Zellen bei *Ascaris megalocephala*, nebst Bemerkungen zur Entwicklungsgeschichte der Nematoden // *Sitzungsber. Ges. Morphol. Physiol.* – 1892. – Vol. 8. – P. 114–125.
43. Brecher, G. Post-radiation parabiosis and survival in rats / G. Brecher, E. P. Cronkite // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1951. – Vol. 77. – P. 292 – 294.
44. Broad inter-individual variations in circulating progenitor cell numbers induced by granulocyte colony-stimulating factor therapy / A.W. Roberts, E. DeLuca, C. G. Begley et al. // *Stem Cells.* – 1995. – Vol. 13. – P. 512 – 516.
45. Brusamolino, E. Treatment of refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma: facts and perspectives / E. Brusamolino, A.M. Carella // *Haematologica.* – 2007. – Vol. 92. – P. 6–10.

46. Cao, H. Understanding the role of the microenvironment during definitive hemopoietic development / H. Cao, A. Oteiza, S.K. Nilsson // *Exp. Hematol.* – 2013. – Vol. 9. – P. 761–768.
47. Caplan, A. I. Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine / A.I. Caplan // *J. Cell Physiol.* – 2007. – Vol. 213. – P. 341–347.
48. CCNU, etoposide, prednimustine (CEP) in refractory Hodgkin's disease / A. Santoro, S.S. Viviani, P. Valagussa et al. // *Semin. Oncol.* – 1986. – Vol. 13. – P. 23–28.
49. CD8+TCR+ and CD8+TCR– cells in whole bone marrow facilitate the engraftment of hematopoietic stem cells across allogeneic barriers / K.L. Gandy, J. Domen, H. Aguila et al. // *Immunity.* – 1999. – Vol. 11. – P. 579 – 590.
50. Cell cycle-related changes in repopulating capacity of human mobilized peripheral blood CD34(+) cells in nonobese diabetic/severe combined immune-deficient mice / A. Gothot, J.C. van der Loo, D.W. Clapp et al. // *Blood.* – 1998. – Vol. 92. – P. 2641–2649.
51. CEVD in Hodgkin's lymphoma, refractory to COPP and ABVD: A multicenter trial of German Hodgkin Study Group / M.G. Pfreundschuh, W.D. Schoppe, R. Fuchs et al. // *Cancer Treated Report.* – 1987. – Vol. 72 – P. 1203–1207.
52. Characterization and outcome of 'hard to mobilize' lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation / M.W. Sugrue, K. Williams, B.H. Pollock et al. // *Leuk. Lymphoma.* – 2000. – Vol. 39. – P. 509–519.
53. Chemosensitization of acute myeloid leukemia (AML) following mobilization by the CXCR4 antagonist AMD3100 / B. Nervi, P. Ramirez, M.P. Rettig et al. // *Blood.* – 2009. – Vol. 113. – № 24. – P. 6206-6214.
54. Chervenick, P.A. In vitro growth of granulocytic and mononuclear cell colonies from blood of normal individuals / P.A. Chervenick, D.R. Boggs // *Blood.* 1971. – Vol. 37. – P. 131–135.
55. Cheson, B.D. Response criteria for malignant lymphoma / B.D. Cheson // *Quick reference Guide.* – 2007. – P. 25.

56. Clinical use of AMD3100 to mobilize CD34+ cells in patients affected by non-Hodgkin's lymphoma or multiple myeloma / G. Grignani, E. Perissinotto, G. Cavalloni et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 3871–3872.
57. Comparable engraftment kinetics following peripheral-blood stem-cell infusion mobilized with granulocyte colony-stimulating factor with or without cyclophosphamide in multiple myeloma / K.R. Desikan, B. Barlogie, S. Jagannath et al. // *J. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol. 16. – P. 1547–1553.
58. Comparison between bone marrow and G-CSF-mobilized peripheral blood allografts undergoing clinical scale CD34+ cell selection / H.T. Hassan, W. Zeller, M. Stockschrader et al. // *Stem Cells.* – 1996. – Vol. 14. – P. 419 – 429.
59. Control of hematopoietic stem cells by the bone marrow stromal niche: the role of reticular cells / T. Nagasawa, Y. Omatsu, T. Sugiyama // *Trends. Immunol.* – 2011. – Vol. 32 – P. 315 – 20.
60. Copelan, E.A. Hematopoietic stem-cell transplantation / Copelan E.A. // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P.1813–1826.
61. Cryopreservation of blood mononuclear leukocytes and stem cells suspended in a large fluid volume. A preclinical model for a blood stem cell bank / N. M. Fliedner, M. Körbling, W. Calvo et al. // *Blut.* – 1977. – Vol. 35. – P. 195 – 202.
62. Cure of aplastic anaemia in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria by marrow transfusion from identical twin: failure of peripheral-leucocyte transfusion to correct marrow aplasia / C. Hershko, R.P. Gale, W.G. Ho, M.J. Cline // *Lancet.* – 1979. – Vol. 1(8123). – P. 945 – 947.
63. Current trends in hematopoietic stem cell transplantation in Europe / A. Gratwohl, H. Baldomero, B. Horisberger et al. // *Blood.* – 2002. – Vol. 100. – P. 2374 – 2386.
64. CXCR-4 desensitization is associated with tissue localization of hemopoietic progenitor cells / H. Shen, T. Cheng, I. Olszak et al. // *J. Immunol.* – 2001. – Vol. 166. – P. 5027–5033.
65. Davis, C.S. Statistical methods of the analysis of repeated measurements / C.S. Davis // New- York: Springer –Verlag. – 2002. – P. 744.

66. Delassus, S. Circulation of hematopoietic progenitors in the mouse embryo / S. Delassus, A. Cumano // *Immunity*. – 1996. – Vol. 4 (1). – P. 97 – 106.
67. Demonstration of hemopoietic stem cells in the peripheral blood of baboons by cross circulation / R. Storb, T.C. Graham, R.B. Epstein et al. // *Blood*. – 1977. – Vol. 50. – P. 537 – 542.
68. Deoxyribonucleic acid synthesizing cells in peripheral blood of normal human beings / V.P. Bond, E.P. Cronkite, T.M. Flidner, P. Schork // *Science*. – 1958. – Vol. 128. – P. 202 – 203.
69. Dependence of human stem cell engraftment and repopulation of NOD/SCID mice on CXCR4 / A. Peled, I. Petit, O. Kollet et al. // *Science*. – 1999. – Vol. 283. – P. 845–848.
70. Dominant myelopoietic effector functions mediated by chemokine receptor CCR1 / H.E. Broxmeyer, S. Cooper, G. Hangoc et al. // *J. Exp. Med.* – 1999. – Vol. 189. – P. 1987–1992.
71. Dormant and self-renewing hematopoietic stem cells and their niches. / A. Wilson, G. M. Oser, M. Jaworski. // *Annals of the New York Academy of Sciences* 1106 – 2007. – P. 64 – 75.
72. Dose intensification with autologous bone marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkins disease, results of BNLI randomized trial / D.S. Linch, D.W. Winfield, A.H. Goldstone et al. // *Lancet*. – 1993. – Vol. 341 – P. 1051 – 1054.
73. Durable engraftment of AMD3100-mobilized autologous and allogeneic peripheral-blood mononuclear cells in a canine transplantation model / L. Burroughs, M. Mielcarek, M.T. Little et al. // *Blood*. – 2005. – Vol. 106. – P. 4002–4008.
74. Effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on hematopoietic progenitor cells in cancer patients / U. Dührsen, J.L. Villeval, J. Boyd et al. // *Blood*. – 1988. – Vol. 72. – № 6. – P. 2074 – 2081.
75. Efficacy of single dose pegfilgrastim in enhancing the mobilization of CD34+ peripheral blood stem cells in aggressive lymphoma patients treated with cisplatin–aracytin-containing regimens / A. Nosari, R. Cairoli, D. Ciapanna et al. // *Bone Marrow Transplant*. – 2006. – Vol. 38. – P. 413–416.

76. Efficient mobilization of peripheral blood stem cells following CAD chemotherapy and a single dose of pegylated G-CSF in patients with multiple myeloma / S. Fruehauf, J. Klaus, J. Huesing et al. // *Bone Marrow Transplant.* – 2007. – Vol. 39. – P. 743–750.
77. Engraftment of bone marrow cells into normal unprepared hosts: effects of 5-fluorouracil and cell cycle status / H.S. Ramshaw, S.S. Rao, R.B. Crittenden et al. // *Blood.* – 1995. – Vol. 86. – P. 924–929.
78. European Group for Blood and Marrow Transplantation. Transplantation of mobilized peripheral blood cells to HLA-identical siblings with standard-risk leukemia / N. Schmitz, M. Beksac, D. Hasenclever et al. // *Blood.* – 2002. – Vol. 100. – № 3. – P. 761-767.
79. Factors affecting blood stem cell collections following high-dose cyclophosphamide mobilization in lymphoma, myeloma and solid tumors / D. Kotasek, K. M. Shepherd, R. E. Sage et al. // *Bone Marrow Transplant.* – 1992. – Vol. 9. – P. 11 – 17.
80. Factors affecting mobilization of CD34+ cells in normal donors treated with filgrastim / P. Anderlini, D. Przepioraka, C. Seong, et al. // *Transfusion.* – 1997. – Vol. 37. – P. 507–512.
81. Factors affecting mobilization of peripheral blood progenitor cells in patients with lymphoma / C.H. Moskowitz, J.R. Glassman, D. Wuest et al. // *Clin Cancer Res.* – 1998. – Vol. 4. – P. 311–316.
82. Factors influencing the collection of peripheral blood stem cells in patients with acute myeloblastic leukemia and nonmyeloid malignancies / A. Carral, R.J. de la, G. Martin et al. // *Leuk. Res.* – 2003. – Vol. 27. – P. 5–12.
83. Faster engraftment of neutrophils and platelets with peripheral blood stem cells from unrelated donors: a comparison with marrow transplantation / O. Ringden, M. Remberger, V. Runde et al. // *Bone Marrow Transplant.* – 2000. – Vol. 25. – Suppl. 2. – P. 6–S8.
84. Filgrastim (r-metHuG-CSF): the first 10 years / K. Welte, J. Gabrilove, M.H. Bronchud et al. // *Blood.* – 1996. – Vol. 88. - № 6. – P. 1907 –1929.
85. Filgrastim (r-metHuG-CSF): the first 10 years / K. Welte, J. Gabrilove, M.H. Bronchud et al. // *Blood.* – 1996. – Vol. 88. – P. 1907–1929.

86. Fixed-dose single agent pegfilgrastim for peripheral blood progenitor cell mobilisation in patients with multiple myeloma / C. Hosing, M.H. Qazilbash, P. Kebriaei et al. // *Br. J. Haematol.* – 2006. – Vol. 133. – P. 533–537.
87. Freireich, E.J. Separation and collection of leukocytes / E.J. Freireich, G. Judson, R. H. Levin // *Cancer. Res.* – 1965. – Vol. 25. – P. 1516 – 1520.
88. Flomenberg, N. Role of CXCR4 chemokine receptor blockade using AMD3100 for mobilization of autologous hematopoietic progenitor cells / N. Flomenberg, J. DiPersio, G. Calandra // *Acta Haematologica.* – 2005. – Vol. 114. – P. 198–205.
89. Fruehauf, S. It's moving day: factors affecting peripheral blood stem cell mobilization and strategies for improvement / S. Fruehauf, R. Seggewiss // *Br. J. Haematol.* – 2003. – Vol. 122. – P. 360–375.
90. Gazitt, Y. Comparison between granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the mobilization of peripheral blood stem cells / Y. Gazitt // *Curr. Opin. Hematol.* – 2002. – Vol. 9. – P. 190–198.
91. Gazitt, Y. Homing and mobilization of hematopoietic stem cells and hematopoietic cancer cells are mirror image processes, using similar signaling pathways and occurring concurrently: circulating cancer cells constitute an ideal target for concurrent treatment with chemotherapy and antineoplastic-specific antibodies / Y. Gazitt // *Leukemia.* – 2004. – Vol. 18. – № 1. – P. 1 – 10.
92. G-CSF induces stem cell mobilization by decreasing bone marrow SDF-1 and up-regulating CXCR4 / I. Petit, M. Szyper-Kravitz, A. Nagler et al. // *Nat. Immunol.* – 2002. – Vol. 3. – № 7. – P. 687 – 694.
93. Gluckman, E. History of cord blood transplantation / E. Gluckman // *Bone Marrow Transplant.* – 2009. – Vol. 44. – № 10. – P. 621 – 626.
94. Goldman, J.M. The international bone marrow transplant registry / J.M. Goldman, M.M. Horowitz // *Int. J. Hematol.* – 2002. – Vol. 76. – Suppl. 1. – P. 393–397.
95. Goodman, J.W. Evidence for stem cells in the peripheral blood of mice / J.W. Goodman, G.S. Hodgson // *Blood.* – 1962. – Vol. 19. – P. 702 – 714.

96. Granulocyte-colony stimulating factor mobilizes T helper 2-inducing dendritic cells / M. Arpinati, C.L. Green, S. Heimfeld et al. // *Blood*. – 2000. – Vol. 95. – № 8. – P. 2484 – 2490.
97. Granulocyte colony-stimulating factor “mobilized” peripheral blood progenitor cells accelerate granulocyte and platelet recovery after high-dose chemotherapy / N.J. Chao, J.R. Schriber, K. Grimes et al. // *Blood*. – 1993. – Vol. 81 – P. 2031.
98. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor expands the circulating haemopoietic progenitor cell compartment in man / M.A. Socinski, S.A. Cannistra, A. Elias et al. // *Lancet*. – 1988. – Vol. 1(8596). – P. 1194 – 1198.
99. Greenbaum, A.M., Link, D.C. Mechanisms of G-CSF-mediated hematopoietic stem and progenitor mobilization / A.M. Greenbaum, D.C. Link et al. // *Leukemia*. – 2011. – Vol.25. – P. 211–217.
100. Grigoriadis, A.E. Differentiation of muscle, fat, cartilage, and bone from progenitor cells present in a bone-derived clonal cell population: effect of dexamethasone / A.E. Grigoriadis, J.N. Heersche, J.E. Aubin // *J. Cell Biol.* – 1988. – Vol. 106. – P. 2139–2151.
101. Harmonisation in Pharmacovigilance. / I.R. Edwards et al. // *Drug Safety*. – 1994. – Vol. 10. – P. 93 – 102.
102. Harvesting and enrichment of hematopoietic progenitor cells mobilized into the peripheral blood of normal donors by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) or G-CSF: potential role in allogeneic marrow transplantation / T.A. Lane, P. Law, M. Maruyama et al. // *Blood*. – 1995. – Vol. 85. – № 1. – P. 275 – 282.
103. Harvesting and enrichment of hematopoietic progenitor cells mobilized into the peripheral blood of normal donors by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) or G-CSF: potential role in allogeneic marrow transplantation / T.A. Lane, P. Law, M. Maruyama et al. // *Blood*. – 1995. – Vol. 85. – P. 275–282.
104. Heimfeld, S. Bone marrow transplantation: how important is CD34 cell dose in HLA-identical stem cell transplantation? / S. Heimfeld // *Leukemia*. – 2003. – Vol. 17. – P. 856–858.

105. Heimfeld, S. HLA-identical stem cell transplantation: is there an optimal CD34 cell dose? / S. Heimfeld // *Bone Marrow Transplant.* – 2003. – Vol. 31. – P. 839–845.
106. Hematopoietic growth factors—use in normal blood and stem cell donors: clinical and ethical issues / J. McCullough, J. Kahn, J. Adamson et al. // *Transfusion.* – 2008. – Vol. 48. – № 9. – P. 2008 – 2025.
107. Hematopoietic progenitor cells (HPC) from mobilized peripheral blood display enhanced migration and marrow homing compared to steady-state bone marrow HPC / H. Bonig, G.V. Priestley, V. Oehler et al. // *Exp. Hematol.* – 2007. – 35. – P. 326–334.
108. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling / E. Gluckman, H.A. Broxmeyer, A.D. Auerbach et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1989. – Vol. 321. – P. 1174 – 1178.
109. Hematopoietic stem cell mobilization / R.M. Lemoli, A. D'Addio. // *Haematologica.* – 2008. – Vol. 93. – P. 321–324.
110. Hematopoietic stem cell transplantation using umbilical cord blood progenitors: review of current clinical results / A.I. Benito, M.A. Diaz, M. Gonzalez-Vicent et al. // *Bone Marrow Transplant.* – 2004. – Vol. 33. – P. 675–690.
111. Hequet, O. Hematopoietic stem and progenitor cell harvesting: technical advances and clinical utility / O. Hequet // *J. Blood Med.* – 2015. – Vol. 6 – P. 55 – 67.
112. Heterotopic transplants of bone marrow. Analysis of precursor cells for osteogenic and hematopoietic tissues / A.J. Friedenstein, K.V. Petrakova, A.I. Kurolesova et al. // *Transplantation.* – 1968. – Vol. 6. – P. 230–247.
113. HGF, SDF-1, and MMP-9 are involved in stress-induced human CD34+stem cell recruitment to the liver / O. Kollet, S. Shivtiel, Y.Q. Chen. et al // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 112. – P. 160 – 169.
114. High-dose therapy with autologous stem cell support for lymphoma – from experimental to standard treatment / K.B. Smelan, C.E. Kiserud, G. F. Lauritzsen et al // *Tidsskr Nor Legeforen.* – 2013. – Vol.133 – P. 1735 –1739
115. High doses of transplanted CD34+ cells are associated with rapid T-cell engraftment and lessened risk of graft rejection, but not more graft-versus-host disease after

- nonmyeloablative conditioning and unrelated hematopoietic cell transplantation / F. Baron, M.B. Maris, B.E. Storer et al. // *Leukemia*. – 2005. – Vol. 19. – P. 822–828.
116. High rate of stem cell mobilization failure after thalidomide and oral cyclophosphamide induction therapy for multiple myeloma / H.W. Auner, L. Mazarella, L. Cook et al. // *Bone Marrow Transplant*. – 2011. – Vol. 46. – P. 364–367.
117. Higher doses of CD34+ peripheral blood stem cells are associated with increased mortality from chronic graft-versus-host disease after allogeneic HLA-identical sibling transplantation / M. Mohty, K. Bilger, E. Jourdan et al. // *Leukemia*. – 2003. – Vol. 17. – P. 869–875.
118. Holm, M. Not all healthy donors mobilize hematopoietic progenitor cells sufficiently after G-CSF administration to allow for subsequent CD34 purification of the leukapheresis product / M. Holm // *J. Hematother*. – 1998. – Vol. 7. – P. 111–113.
119. IBMTR Statistical Center of the International Bone Marrow Transplant Registry, Medical College of Wisconsin, Milwaukee WI, USA; EBMT, Kiel, Germany. Peripheral blood stem cell donation: an analysis from the International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) and European Group for Blood and Marrow Transplant (EBMT) databases / P. Anderlini, J.D. Rizzo, M.L. Nugent et al. // *Bone Marrow Transplant*. – 2001. – Vol. 27. - № 7. – P. 689-692.
120. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. / A. Santoro , M. Magagnoli , M. Spina et al. // *Haematologica*. – 2007. – Vol. 1. – P. 35 – 41.
121. Increase in circulating stem cells following chemotherapy in man / C.M. Richman, R.S. Wiener, R.A. Yankee et al. // *Blood*. – 1978. – Vol. 4. – P. 595 – 596.
122. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy / E.D. Thomas, H.L. Jr. Lochte, J.W. Ferrebee et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1957. – Vol. 257. – P. 491– 496.
123. Induction of donor-type chimerism and transplantation tolerance across major histocompatibility barriers in subleth-ally irradiated mice by Sca-1(+)*Lin*(-) bone marrow progenitor cells: synergism with nonalloreactive (host donor) F(1) T cells / E. Bachar-Lustig, H.W. Li, H. Gur et al. // *Blood*. – 1999. – Vol. 94. – P. 3212–3221.

124. Jantunen, E. Mobilization strategies in hard-to-mobilize patients with lymphoid malignancies / E. Jantunen, G. Kvalheim // *Eur. J. Haematol.* – 2010. – Vol. 85 – P. 463–471.
125. Kaplan, E.L. Nonparametric estimation from incomplete observations / E.L. Kaplan, P. Meier // *J. Amer. Statist. Assn.* – 1958. – Vol. 53. – P.457–481.
126. Kennedy, J. Peripheral blood progenitor cell mobilization: a clinical review. / J. Kennedy // *Pharmacotherapy.* – 1998. – Vol. 18. – P. 3–8.
127. Kiel, M.J. Uncertainty in the niches that maintain haematopoietic stem cells / M.J. Kiel, S.J. Morrison // *Nat. Rev. Immunol.* – 2008. – Vol. 8. – P. 290– 301.
128. Kim, C. H. In vitro behavior of hematopoietic progenitor cells under the influence of chemoattractants: stromal cell-derived factor-1, steel factor, and the bone marrow environment / C.H. Kim, H.E. Broxmeyer // *Blood.* – 1998. – Vol. 91. – P. 100–110.
129. Kinetics of engraftment of CD34(-) and CD34(+) cells from mobilized blood differs from that of CD34(-) and CD34(+) cells from bone marrow / C.M. Verfaillie, G. Almeida-Porada, S. Wissink et al. // *Exp. Hematol.* – 2000. – Vol. 28. – P. 1071–1079.
130. Kurnick, J.E. Colony growth of human peripheral white blood cells in vitro / J.E. Kurnick, W.A. Robison // *Blood.* – 1971. – Vol. 37. – P. 136–141.
131. Lapidot, T. The essential roles of the chemokine SDF-1 and its receptor CXCR4 in human stem cell homing and repopulation of transplanted immune-deficient NOD/SCID and NOD/SCID/B2m(null) mice / T. Lapidot, O. Kollet // *Leukemia.* – 2002. – Vol. 16. – P. 1992–2003.
132. Link, D.C. Mechanisms of granulocyte-colony-stimulating factor-induced hematopoietic progenitor cell mobilization // D.C. Link / *Semin. Hematol.* – 2000. – Vol. 37. – P. 25–32.
133. Linker, C. The role of autologous transplantation for AML in first and second remission / C. Linker // *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* – 2007. – Vol. 20. – P.77–84.
134. Lovelock, J.E. Prevention of freezing damage to living cells by DMSO / J.E. Lovelock, M.W. Bishop // *Nature.* – 1959. – Vol. 183. – P. 1394-1395.
135. Maintaining hematopoietic stem cells in the vascular niche. / M.J. Kiel, S.J. Morrison // *Immunity.* – 2006. – Vol. 6. – P. 862–864.

136. Marrow engraftment by allogeneic leukocytes in lethally irradiated dogs / R. Storb, R.B. Epstein, H. Ragde, et al. // *Blood*. – 1967. – Vol. 30. – P. 805–811.
137. Maximow, A.A. Der Lymphozyt als gemeinsame Stammzelle der verschiedenen Blutelemente in der embryonalen Entwicklung und im postfetalen Leben der Säugetiere // A.A. Maximov. – B.: *Folia Haematologica*. – 1909. – P. 125–134.
138. McCredie, K.B. Cells capable of colony formation in the peripheral blood of man. / K. B. McCredie, E. M. Hersh, E. J. Freireich // *Science*. – 1971. – Vol. 171. – P. 293–294.
139. Micklem, H.S. Limited potential of circulating haemopoietic stem cells / H.S. Micklem, N. Anderson, E. Ross // *Nature*. – 1975. – Vol. 256. – P. 41–43.
140. Mielcarek, M. Suppression of alloantigen-induced T-cell proliferation by CD14+ cells derived from granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood mononuclear cells / M. Mielcarek, P.J. Martin, B. Torok-Storb // *Blood*. – 1997. – Vol. 89. - № 5. – P. 1629–1634.
141. Mini-ICE effectively mobilises peripheral blood stem cells after fludarabine-based regimens in acute myeloid leukaemia / A. Mele, G. Leopardi, G. Sparaventi et al. // *Eur. J. Haematol.* – 2005. – Vol. 74. – P. 277–281.
142. Mobilization and collection of peripheral blood CD34+ cells from patients with Fanconi anemia / J.M. Croop, R. Cooper, C. Fernandez et al. // *Blood*. – 2001. – Vol. 98. – P. 2917–2921.
143. Mobilization of early hematopoietic progenitor cells with BB-10010: a genetically engineered variant of human macrophage inflammatory protein-1 alpha / B.I. Lord, L. B. Woolford, L.M. Wood et al. // *Blood*. – 1995. – Vol. 85. – P. 3412–3415.
144. Mobilization of hematopoietic progenitor cells in healthy volunteers by AMD3100, a CXCR4 antagonist / W.C. Liles, H.E. Broxmeyer, E. Rodger et al. // *Blood*. – 2003. – Vol. 102. – P. 2728–2730.
145. Mobilization of hematopoietic progenitor cells in healthy volunteers by AMD3100, a CXCR4 antagonist / W.C. Liles, H.E. Broxmeyer, E. Rodger et al. // *Blood*. – 2003. – Vol. 102. - № 8. – P. 2728 – 2730.

146. Mobilization, collection, and immunomagnetic selection of peripheral blood CD34 cells in recovered aplastic anemia patients / E.M. Sloand, E.J. Read, P. Scheinberg et al. // *Transfusion*. – 2007. – Vol. 47. – P. 1250–1253.
147. Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections / E. Lorenz, D. Uphoff, T. R. Reid et al. // *J. Nat. Cancer Inst.* – 1955. – Vol. 12. – P. 1023
148. Modulation of hematopoietic stem cell homing and engraftment by CD26 / K.W. Christopherson, G. Hangoc, C.R. Mantel et al. // *Science*. – 2004. – Vol. 305. – P. 1000–1003.
149. Neumann, E. Ueber die Bedeutung des Knochenmarkes für die Blutbildung, Vorläufige Mittheilung / E. Neumann // *CentBlatt Med. Wiss.* – 1868. – Vol.6. – P. 44.
150. Neutrophil-derived MMP-9 mediates synergistic mobilization of hematopoietic stem and progenitor cells by the combination of G-CSF and the chemokines GRObeta/CXCL2 and GRObetaT/CXCL2delta4 / L.M. Pelus, H. Bian, A.G. King et al. // *Blood*. – 2004. – Vol. 103. – P. 110–119.
151. Optimizing dose and scheduling of filgrastim (granulocyte colony-stimulating factor) for mobilization and collection of peripheral blood progenitor cells in normal volunteers / A.P. Grigg, A.W. Roberts, H. Raunow et al. // *Blood*. – 1995. – Vol. 86. – P. 4437–4445.
152. Osgood E. E. / *Ann. Intern. Med.* – 1939 – Vol. 13 – P. 353.
153. Osteoblastic cells regulate the haematopoietic stem cell niche / L.M. Calvi, G.B. Adams, K.W. Weibrecht et al. // *Nature*. – 2003. – Vol. 425. – P. 841–846.
154. P53, Mdm2, and c-Myc Overexpression Is Associated With a Poor Prognosis in Aggressive Non-Hodgkin's Lymphomas / B.B. Pagnano, J. Vassallo, I. Lorand-Metze et al. // *Am. J. Hemat.* – 2001. – Vol. 67. – P. 84–92.
155. Papayannopoulou, T. Current mechanistic scenarios in hematopoietic stem/progenitor cell mobilization / T. Papayannopoulou // *Blood*. – 2004. – Vol. 103. – P. 1580–1585.
156. Pappenheim, A. Zwei Falle akuter grosslymphozytärer Leukämie / A. Pappenheim. // *Fol. Haematol.* – 1907. – Vol.4. – P. 301–308.

157. Pegfilgrastim-versus filgrastim-based autologous hematopoietic stem cell mobilization in the setting of preemptive use of plerixafor: efficacy and cost analysis / L.J. Costa, C. Kramer, K.R. Hogan et al. // *Transfusion*. – 2012. – Vol. 52. – P. 2375 – 2381.
158. Pelus, L.M. Chemokine-mobilized adult stem cells; defining a better hematopoietic graft / L.M. Pelus, S. Fukuda // *Leukemia*. – 2008. – Vol. 22. – P. 466–473.
159. Peripheral blood stem cell mobilization. A role for CXC chemokines / L.M. Pelus, D. Horowitz, S.C. Cooper et al. // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 2002. – Vol. 43. – P. 257–275.
160. Pelus, L.M. Peripheral blood stem cell mobilization: new regimens, new cells, where do we stand / L.M. Pelus // *Curr. Opin. Hematol.* – 2008. – Vol. 15. – P. 285–292.
161. Peripheral blood stem cell transplants for multiple myeloma: identification of favorable variables for rapid engraftment in 225 patients / G. Tricot, S. Jagannath, D. Vesole et al. // *Blood*. – 1995. – Vol. 85. – P. 588–596.
162. Peripheral blood stem cells as an alternative to marrow for allogeneic transplantation / N.H. Russell, A. Hunter, S. Rogers et al. // *Lancet*. – 1993. – Vol. 341(8858). – P. 1482.
163. Peripheral blood stem cells collected in very early remission produce rapid and sustained autologous haemopoietic reconstitution in acute non-lymphoblastic leukaemia / L.B. To, P.G. Dyson, A.L. Branford et al. // *Bone Marrow Transplant*. – 1987. – Vol. 2. – P. 103-108.
164. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of pegfilgrastim in healthy subjects / L. K. Roskos, P. Lum, P. Lockbaum et al. // *J. Clin. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 46. – P. 747–757.
165. Pharmacokinetics and safety of AMD-3100, a novel antagonist of the CXCR-4 chemokine receptor, in human volunteers. *Antimicrob Agents* / C.W. Hendrix, C. Flexner, R.T. MacFarland et al. // *Chemother.* – 2000. – Vol. 44. - № 6. – P. 1667-1673.
166. Phase II study of a single pegfilgrastim injection as an adjunct to chemotherapy to mobilize stem cells into the peripheral blood of pretreated lymphoma patients / A. Isidori, M. Tani, F. Bonifazi et al. // *Haematologica*. – 2005. – Vol. 90. – P. 225–231.

167. Phase III prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor compared with placebo plus granulocyte colony-stimulating factor for autologous stem-cell mobilization and transplantation for patients with non-Hodgkin's lymphoma / J.F. DiPersio, I.N. Micallef, P.J. Stiff et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – № 28. – P. 4767–4773.
168. Plerixafor: a peripheral blood stem cell mobilizer. // M.R. Kessans, M.L. Gatesman, D.R. Kockler // *Pharmacotherapy.* – 2010. – Vol. 30. – P. 485–492.
169. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma / J.F. DiPersio, E.A. Stadtmauer, A. Nademanee et al. // *Blood.* – 2009. – Vol. 113. – № 23. – P. 5720-5726.
170. Plerixafor plus pegfilgrastim is a safe, effective mobilization regimen for poor or adequate mobilizers of hematopoietic stem and progenitor cells: a phase I clinical trial / K.E. Herbert, L. Demosthenous, G. Wiesner et al. // *Bone Marrow Transplant.* – 2014. – Vol. 49. – P. 1056–1062.
171. Poor Mobilization of Hematopoietic Stem Cells – Definitions, Incidence, Risk Factors, and Impact on Outcome of Autologous Transplantation / P. Wuchter, D. Ran, T. Bruckner et al. // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2010. – Vol. 16. – P. 490–499.
172. Primary transplantation of allogenic peripheral blood progenitor cells mobilized by filgrastim (granulocyte colony-stimulating factor) / N. Schmitz, P. Dreger, M. Suttorp et al. // *Blood.* – 1995. – Vol. 85. – № 6. – P. 1666–1672.
173. Primary transplantation of allogeneic peripheral blood progenitor cells mobilized by filgrastim (granulocyte colony-stimulating factor) / N. Schmitz, P. Dreger, M. Suttorp et al. // *Blood.* – 1995. – Vol. 85. – P. 1666–1672.
174. Prognostic factors for re-mobilization using plerixafor and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in patients with malignant lymphoma or multiple myeloma previously failing mobilization with G-CSF with or without chemotherapy: the Korean multicenter retrospective study / J.S. Kim, D.H. Yoon, S. Park // *Ann. Hematol.* – 2016 – P. 748.

175. Prognostic factors in pathologic stage III Hodgkin's disease / R. Hoppe, R. Cox, S. Rosenberg et al. // *Cancer Treat. Rep.* – 1982. – Vol. 66. – P.743–748.
176. Pusic, I. Update on clinical experience with AMD3100, an SDF-1/CXCL12-CXCR4 inhibitor, in mobilization of hematopoietic stem and progenitor cells / I. Pusic, J.F. DiPersio // *Curr. Opin. Hematol.* – 2010. – Vol. 17. – № 4. – P. 319 – 326.
177. Randomized comparison of G-CSF + GM-CSF vs. G-CSF alone for mobilization of peripheral blood stem cells: effects on hematopoietic recovery after high-dose chemotherapy / G. Spitzer, D. Adkins, M. Mathews et al. // *Bone Marrow Transplant.* – 1997. – Vol. 20. – P. 921–930.
178. Randomized trial of bone marrow versus lenograstim-primed blood cell allogeneic transplantation in patients with early-stage leukemia: a report from the Société Française de Greffe de Moelle / D. Blaise, M. Kuentz, C. Fortanier et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 18. – № 3. – P. 537–546.
179. Rapid mobilization of CD34+ cells following administration of the CXCR4 antagonist AMD3100 to patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma / S.M. Devine, N. Flomenberg, D.H. Vesole et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 1095–1102.
180. Rapid mobilization of murine and human hematopoietic stem and progenitor cells with AMD3100, a CXCR4 antagonist / H.E. Broxmeyer, C.M. Orschell, D.W. Clapp et al. // *J. Exp. Med.* – 2005. – Vol. 201. – P. 1307–1318.
181. Rapid mobilization of murine hematopoietic stem cells with enhanced engraftment properties and evaluation of hematopoietic progenitor cell mobilization in rhesus monkeys by a single injection of SB-251353, a specific truncated form of the human CXC chemokine GRObeta / A.G. King, D. Horowitz, R. Levin et al. // *Blood.* – 2001. – Vol. 97. – P. 1534–1542.
182. Rational design of chemokine SDF-1 analogs with agonist activity for the CXCR4 receptor and the capacity to rapidly mobilize PMN and hematopoietic progenitor cells in mice / A. Merzouk, D. Wong, H. Salari et al. // *Lett. Drug Design Discov.* – 2004. – Vol. 1. – P. 126–134.

183. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor can mobilize sufficient amounts of peripheral blood stem cells in healthy volunteers for allogeneic transplantation / T. Matsunaga, S. Sakamaki, Y. Kohgo et al. / Bone Marrow Transplant. – 1993. – Vol. 11. - № 2. – P. 103–108.
184. Recombinant human thrombopoietin augments mobilization of peripheral blood progenitor cells for autologous transplantation / C. Linker, P. Anderlini, R. Herzig et al. // Biol. Blood Marrow Transplant. – 2003. – Vol. 9. – P. 405–413.
185. Reconstitution of human hematopoietic function with autologous cryopreserved circulating stem cells / A. Kessinger, J.O. Armitage, J.D. Landmark, D.D. Weisenburger // Exp. Hematol. – 1986. – Vol. 14. – P. 192–196.
186. Recovery from radiation injury / L.O. Jacobson, E.L. Simmons, E.K. Marks et al. // Science. – 1951 – Vol. 113. – P. 510–516.
187. Reisner, Y. Transplantation tolerance induced by ‘mega dose’ CD34+ cell transplants / Y. Reisner, M.F. Martelli // Exp. Hematol. – 2000. – Vol. 28. – P. 119–127.
188. Remobilization of poor stem cell mobilizers is clinically worthwhile / M. Watts, S. Ings, M. Flynn et al. // Blood. – 1999. – Vol. 94. – P. 1465a.
189. Result of attempted hematopoietic reconstitution using isologous, peripheral blood mononuclear cells: a case report / R.A. Abrams, D. Glaubiger, F.R. Appelbaum, A.B. Deisseroth // Blood. – 1980. – Vol. 56. – P. 516–520.
190. Richman, C.M. Increase in circulating stem cells following chemotherapy in man / C.M. Richman, R.S. Weiner, R.A. Yankee // Blood. – 1976. – Vol. 7. – P. 1031–1039.
191. Risk factors for acute graft-versus-host disease after allogeneic blood stem cell transplantation / D. Przepiorka, T.L. Smith, J. Folloder et al. // Blood. – 1999. – Vol. 94. – P. 1465–1470.
192. Role and prognostic significance of the Ki-67 index in non-Hodgkin's lymphoma / A. Broyde, O. Boycov, Y. Strenov et al. // American Journal of Hematology. – 2009. – Vol. 84. – P. 338–343.

193. Schmitz, N. Peripheral blood hematopoietic cells for allogeneic transplantation. / K.G Blume, S.J. Forman, F.R. Appelbaum // Blackwell Publishing Ltd. – Malden. – 2004. – P. 588–598.
194. Schuchert, M.J. Characterization of a newly discovered T-cell receptor beta-chain heterodimer expressed on a CD8+ bone marrow subpopulation that promotes allogeneic stem cell engraftment / M.J. Schuchert, R.D. Wright, Y.L. Colson // Nat. Med. – 2000. – № 6. – P. 904–909.
195. Shlomchik, W.D. Graft-versus-host disease / W.D. Shlomchik // Nat. Rev. Immunol. – 2007. – Vol. 7. – № 5. – P. 340–352.
196. Single-dose pegfilgrastim for the mobilization of allogeneic CD34+ peripheral blood progenitor cells in healthy family and unrelated donors / M. Körbling., D. Przepiorka, Y.O. Huh et al. // Haematologica. – 2005. – Vol. 90. – P. 1665–1671.
197. Single high doses cyclophosphamid enable the collection of high numbers of hematopoietic stem cells from the peripheral blood / L.B. To, K.M. Shepperd, D.N. Haylock et al. // Exp. Hematol. – 1990. – Vol. 19. – P. 442–447.
198. Splenic rupture after granulocyte-colony-stimulating factor mobilization in a peripheral blood progenitor cell donor / H. Balaguer, A. Galmes, G. Ventayol et al. // Transfusion. – 2004. – Vol. 44. – P. 1260–1261.
199. Splenic rupture following administration of pegfilgrastim in a patient with multiple myeloma undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation / A. Kuendgen, R. Fenk, I. Bruns et al. // Bone Marrow Transplant. – 2006. – Vol. 38. – P. 69–70.
200. Spontaneous rupture of spleen during peripheral blood stem-cell mobilisation in a healthy donor / F. Falzetti, F. Aversa, O. Minelli et al. // Lancet. – 1999. – Vol. 353. – P. 555.
201. Stem cell mobilization / M.H. Cottler-Fox, T. Lapidot, I. Petit et al. // Hematology Am. Soc. Hemal. Educ. – 2003. – Vol. 1. – P. 419–437.
202. Stiff, P.J. Management strategies for hard-to-mobilize patient. / P.J. Stiff // Bone Marrow Transplant. – 1999. – Vol.23. – P. 29–33.

203. Successful autologous transplantation with peripheral blood hemopoietic cells in a patient with acute leukemia / J. Reiffers, P. Bernard, B. David et al. // *Exp. Hematol.* – 1986. – Vol. 14. – P. 312–315.
204. Successful engraftment of blood derived normal hemopoietic stem cells in chronic myelogenous leukemia / M. Körbling, P. Burke, H. Braine et al. // *Exp. Hematol.* – 1981. – Vol. 9. – P. 684–690.
205. Successful stem cell mobilization rescue by AMD3100 (Perixafor) + G-CSF for patients who failed primary mobilization: results from the phase III (3101-NHL) study / I. Micallef, P. Stiff, J.F. DiPersio et al. // *Blood.* – 2007. – Vol. 110. – P. 185a–186a.
206. Swift, M.N. Efficacy of hematopoietic protective procedure in rats x-irradiated with intestine shielded / M.N. Swift, S.T. Taketa, V.P. Bond // *Radiat. Res.* – 1956. – Vol. 4. – P. 186–192.
207. The biology and clinical uses of blood stem cells / L.B. To, D.N. Haylock, P.J. Simmons et al. // *Blood.* – 1997. – Vol. 89. – P. 2233–2258.
208. Novel Developments in Stem Cell Mobilization: Focus on CXCR4 / S. Fruehauf, W. Jens Zeller, G. Calandra.// Springer. – 2012. – P. 415
209. The chemokine receptor CXCR-4 is expressed on CD34+ hematopoietic progenitors and leukemic cells and mediates transendothelial migration induced by stromal cell-derived factor-1 / R. Mohle, F. Bautz, S. Rafii et al. // *Blood.* – 1998. – Vol. 91. – P. 4523–4530.
210. The CXCR4 agonist peptide, CTCE-0021, rapidly mobilizes polymorphonuclear neutrophils and hematopoietic progenitor cells into peripheral blood and synergizes with granulocyte colony-stimulating factor / L.M. Pelus, H. Bian, S. Fukuda et al. // *Exp. Hematol.* – 2005. – Vol. 33. – P. 295–307.
211. The recovery of lethally irradiated dogs given infusions of autologous leukocytes preserved at -80°C / J.A. Cavins, S.C. Scheer, E.D. Thomas, J.W. Ferrebee // *Blood.* – 1964. – Vol. 23. – P. 38–42.
212. The role of diagnosis in patients failing peripheral blood progenitor cell mobilization / M. Koenigsmann, K. Jentsch-Ullrich, M. Mohren et al. // *Transfusion.* – 2004. – Vol. 44. – P. 777–784.

213. The stem cell mobilizing capacity of patients with acute myeloid leukemia in complete remission correlates with relapse risk: results of the EORTC-GIMEMA AML-10 trial / S. Keating, S. Suci, T. de Witte et al. // *Leukemia*. – 2003. – Vol. 17. – P. 60–67.
214. The use of AMD3100 plus G-CSF for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization is superior to G-CSF alone / N. Flomenberg, S. M. Devine, J. F. DiPersio et al. // *Blood*. – 2005. – Vol. 106. – P. 1867–1874.
215. Thomas, E.D. Transplantation of bone marrow and whole organs: experiences and comments / E.D. Thomas, J.W. Ferrebee // *Canad. Med. Ass. J.* – 1962. – Vol. 86. – P. 435-444.
216. Thomas, J. Mechanisms of mobilization of hematopoietic progenitors with granulocyte colony-stimulating factor / J. Thomas, F. Liu, D. C. Link // *Curr. Opin. Hematol.* – 2002. – Vol. 9. – P. 183–189.
217. Therapeutic relevance of CD34 cell dose in blood cell transplantation for cancer therapy / S. Siena, R. Schiavo, P. Pedrazzoli et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 18. – P. 1360–1377.
218. Transplantation of allogeneic peripheral blood stem cells mobilized by recombinant human granulocyte colony-stimulating factor / W.I. Bensinger, C.H. Weaver, F.R. Appelbaum et al. // *Blood*. – 1995. – Vol. 85. – P. 1655–1658.
219. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers / W.I. Bensinger, P.J. Martin, B. Storer et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344. – P. 175–181.
220. Transplantation of marrow cells from unrelated donors for treatment of high-risk acute leukemia: the effect of leukemic burden, donor HLA-matching, and marrow cell dose / J. Sierra, B. Storer, J. A. Hansen et al. // *Blood*. – 1997. – Vol. 89. – P. 4226–4235.
221. Transplantation of peripheral blood stem cells compared with bone marrow from HLA-identical siblings in adult patients with acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia / O. Ringdén, M. Labopin, A. Bacigalupo et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20. – № 24. – P. 4655–4664.

222. Treatment of high-risk acute leukemia with T-cell-depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype / F. Aversa, A. Tabilio, A. Velardi et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339. – P. 1186–1193.
223. VEGF contributes to postnatal neovascularization by mobilizing bone marrow-derived endothelial progenitor cells / T. Asahara, T. Takahashi, H. Masuda et al. // *EMBO J.* – 1999. – Vol. 18. – P. 3964–3972.
224. Wagstaff, A.J. Plerixafor: in patients with non-Hodgkin's lymphoma or multiple myeloma / A.J. Wagstaff // *Drugs.* – 2009. – Vol. 69. – P. 319–326.
225. With first successful allogeneic transplantations of apheresis-derived hematopoietic progenitor cells reported, can the recruitment of volunteer matched, unrelated stem cell donors be expanded substantially? / M. Korbling, D. Przepiorka, J. Gajewski et al. // *Blood.* – 1995. – Vol. 86. – P. 1235–1238.