

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

УДК 616.4

DOI 10.59598/ME-2305-6045-2024-112-3-67-74

О. У. Ачилова¹, А. А. Каюмов¹, Г. З. Махамдалиева¹

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ГЕМОПОЭЗА У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ПРИ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА С ПРИМЕНЕНИЕМ ЗАМОРОЖЕННЫХ И НАТИВНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

¹Отделение трансплантации Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (100115, Республика Узбекистан, г. Ташкент, ул. Арнасай, 17; e-mail: hematology.uz@mail.ru)

***Озода Умаркуловна Ачилова** – Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан; 100115, Республика Узбекистан, г. Ташкент, ул. Арнасай, 17; e-mail: sachilova@yahoo.com

Цель. Сравнить эффективность и безопасность применения аутологичных гемопоэтических стволовых клеток с заморозкой и без при миеломной болезни.

Материалы и методы. Исследование проводилось в отделении трансплантации Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан и носило ретроспективный характер. Анализировались данные историй болезни 82 пациентов с множественной миеломой, перенесших аутологичную трансплантацию костного мозга в период с 2014 по 2020 г. Больные были разделены на 2 группы: группа I без замораживания стволовых клеток (40 пациентов), группа II – с замораживанием (42 пациента). Средний возраст больных составил 47 ± 4.5 г., соотношение мужчин и женщин – 32 (39%) и 50 (61%). Проанализированы сроки восстановления кроветворения, длительность пребывания в стационаре, жизнеспособность гемопоэтических клеток и 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость в обеих группах.

Результаты и обсуждение. В группах сразу после афереза периферических гемопоэтических стволовых клеток жизнеспособность составляла 96-98%. В группе I на момент введения количество живых клеток в трансплантате составляло 96-98%. В группе II к моменту трансплантации жизнеспособность была 79-93%, что было связано с потерей клеток в момент замораживания, размораживания и воздействия диметилсульфоксида. Так же применение незамороженного трансплантата сокращало время восстановления кроветворения после пересадки до 11 сут, в то время как замороженный трансплантат восстанавливался к 15 сут. Осложнения, связанные с токсичностью консерванта, регистрировались в группе II у 100% больных. Разницы в 5-летней общей и безрецидивной выживаемости в исследовании не выявлено. В группе I безрецидивная выживаемость составила 63%, в группе II – 60% ($p=0,2$). При оценке общей 5-летней выживаемости между группами существенной разницы не было (78 и 74%; $p=0,1$).

Выводы. Полученные в исследовании данные позволяют сделать вывод о том, что трансплантация незамороженных периферических гемопоэтических стволовых клеток является эффективным и безопасным методом. Не выявлено существенной разницы при сопоставлении отдаленных результатов с криозамороженными периферическими гемопоэтическими стволовыми клетками.

Ключевые слова: периферические гемопоэтические стволовые клетки костного мозга; заморозка стволовых клеток; аутологичная трансплантация костного мозга; нативные стволовые клетки

ВВЕДЕНИЕ

Пересадка костного мозга является терапией многих онкогематологических заболеваний. При этом трансплантация собственных клеток применяется для восстановления функции костного мозга после высокодозных миелоаблативных курсов. В перечень заболеваний, при которых применяются аутологичные гемопоэтические клетки, входят злокачественные лимфомы, миеломная

болезнь, талассемии, аутоимунные заболевания, приобретенные иммунодефициты. Достаточно широкий спектр заболеваний для аутологичной трансплантации костного мозга (аутоТКМ) привел к усовершенствованию подготовки собственных гемопоэтических клеток [3, 8].

В начале эпохи трансплантации костномозговые клетки извлекались путем множества пункций подвздошных костей под общим наркозом.

Этот метод называется харвестинг костного мозга (от англ. *harvesting* – сбор). Клетки, полученные при пункции, называются гемопоэтическими стволовыми клетками (ГСК) костного мозга. При этом зачастую пациенту (или донору) требовалась заместительная терапия эритроцитарной массой, небольшой период для восстановления и послеоперационное обезболивание. При процедуре харвестинга клетки костного мозга собираются с микроокружением, что в свою очередь является хорошим фактором более качественного приживания [6, 13].

В настоящее время стволовые клетки собираются из периферической крови специальным медицинским оборудованием – сепараторами. Такие клетки называются периферическими гемопоэтическими стволовыми клетками (ПГСК) и полностью заменяют ГСК в современной трансплантологии. Для подготовки к сбору при этом методе пациенту (донору) вводятся препараты гранулоцито стимулирующего фактора (ГСФ) в расчете 5-10 мкг/кг в течение 5 дней. Существует множество протоколов мобилизации ПГСК, а различные препараты и схемы комбинаций позволяют эффективно собрать необходимое количество клеток для пациента [12].

В стандартном протоколе после сбора стволовые клетки для аутоТКМ подвергаются криоконсервации, а при аллогенной трансплантации костного мозга (аллоТКМ) вводятся реципиенту в течение первых суток. Однако ошибочно думать что для аллоТКМ не нужна криоконсервация, иногда взвесь ПГСК доставляют издалека, и транспортировка может занять более 48 ч. Возможны случаи повторных аферезов с интервалом 24-48 ч, при которых первую дозу необходимо заморозить. В таких случаях донорские клетки также подвергаются консервированию для предупреждения потери. Количество вводимых клеток рассчитывается исходя из веса пациента и составляет от 2-4x10⁹/кг при аутоТКМ и от 2-6x10⁹/кг при аллоТКМ [11].

При замораживании стволовых клеток применяется криоконсервант диметилсульфоксид (ДМСО), действие которого обусловлено образованием водородных связей что препятствует кристаллизации воды в лед внутри клеток, таким образом предохраняя их от разрыва при замерзании. Однако сама реакция криопротектора во время добавления является экзотермической и нагревает взвесь ГСК, что неоднозначно влияет на качество замерзающих клеток. Следующая опасность для ГСК – это размораживание, перепад от –180 °С до +36 °С, что так же приводит к потере от 1 до 5% стволовых клеток. Гемопоэтические клетки без консервирования хранятся не более 72

ч. В ряде исследований указано, что количество живых CD34+ клеток в первые 24 ч составляет 98-100%, и в каждые последующие 12 ч жизнеспособность теряют от 1 до 2% клеток. Этот факт ограничивает применение незамороженных гемопоэтических клеток. Однако существуют курсы кондиционирования, которые занимают от 1 до 3 сут. В этих случаях применение нативного трансплантата является более чем предпочтительным [1]. Авторов не имеют единого мнения об условиях хранения и транспортировки ПГСК при различных заболеваниях. Например, в российских стандартах национальной программы донорства костного мозга [6] диапазон температуры хранения составляет 1 – 24 °С. При этом температура хранения клеток с момента их забора (заготовки) должна составлять +22 °С не более 8 ч и +4-6 °С от 8 до 72 ч [9].

Одним из показаний к аутоТКМ является миеломная болезнь, при которой кондиционирующий курс состоит из однодневного использования мельфолана в дозе 200 мг/м². Короткий курс позволил рассмотреть возможность применения стволовых клеток без замораживания. Теоретически этот подход оправдывал свое применение сокращением расходов на криозаморозку и экономии времени до трансплантации. Пациентам не требовался период перерыва после сбора гемопоэтических клеток, а сразу применялся курс кондиционирования [14]. Однако существовал вопрос безопасности применения цитостатического препарата на мобилизованный костный мозг, а также действия химиопрепарата, находящегося в крови пациента на трансплантат, и сроки приживания и восстановления кроветворения.

Цель работы – сравнительный анализ эффективности и безопасности применения аутологичных гемопоэтических стволовых клеток с заморозкой и без заморозки при миеломной болезни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в отделении трансплантации Республиканского специализированного научно практического медицинского центра гематологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. Исследование носило ретроспективный характер. В работе были использованы данные историй болезни 82 пациентов (табл. 1) с множественной миеломой, перенесших аутоТКМ в период с 2014 по 2020 г.

Средний возраст составил 47±9.5 г. (34 – 68 лет), соотношение мужчин и женщин составило 32 (39%) и 50 (61%) соответственно. У 40 пациентов использовался незамороженный трансплантат (группа I), у 42 пациентов стволовые клетки после сбора были заморожены (группа II). Курс мобили-

Таблица 1 – Характеристика пациентов, включенных в исследование

Пол	абс.	%
женский	50	61
мужской	32	39
Возраст	Median	Range
	47	34-68
Время до аутоТКМ	Median	Range
	125	110- 255
Диагнозы	абс.	%
миеломная болезнь	70	85
лимфомы	12	15
Статус заболевания	абс.	%
очень хороший частичный ответ	68	81
полная ремиссия	14	19

зации у всех пациентов составил ГСФ в дозе 10 мкг/кг/сут в течение 5 дней, 68 (81%) пациентов были в состоянии очень хорошего частичного ответа и 14 (19%) – в полной ремиссии. В индукционном курсе все пациенты с миеломной болезнью получили исключительно курс VCD, а пациенты с неходжкинской лимфомой – R-BD, R-CHOP, пациенты с лимфомой Ходжкина – курсы BEACOPP. Время до проведения аутоТКМ составляло в среднем 125 сут (110 – 255 сут). Выделение и сбор CD34+ клеток проводились с помощью сепаратора клеток Terumo BCT Spectra Optia Apheresis System® (Terumo Corporation, Япония). Аферез всем пациентам осуществлялся через центральный венозный доступ, время афереза – 3.5- 4.5 ч.

Трансплантат (взвесь гемопоэтических клеток) без заморозки (группа I) хранили в медицинском холодильнике при температуре от +4 °С до +6 °С в специальном пакете с раствором типа ACD Solution, formula A® (ACD-A) до 72 ч. Для больных, у которых использовали замороженные гемопоэтические клетки (группа II) трансплантат с ДМСО консервировали и оставляли при очень низкой температуре (–180 °С) в азотном танкере.

Стандартным режимом кондиционирования у больных с миеломой является режим MEL200 [6]. Этот режим состоит из однократного введения химиопрепарата, что позволяет проводить инфузию трансплантата на 48-72 ч после введения цитостатика. На 0 сут протокола замороженные стволовые клетки размораживали на водяной бане при температуре 40 °С до исчезновения кристаллов льда. В течении 15 мин проводилось введение трансплантата пациенту. Незамороженный трансплантат из холодильника

оставляли при комнатной температуре в тромбошейкере в течение 20-30 мин для полного однородного перемешивания, и в течении 30-40 минут проводили его инфузию пациенту. Всем больным в период миелоаблативной цитопении назначалась профилактика инфекций противовирусными, противогрибковыми, антибактериальными препаратами и заместительная терапия эритроцитарной, тромбоцитарной массой по необходимости. Повышение температуры тела выше 38 °С и снижение уровня нейтрофилов ниже 500 клеток/мкл оценивалось как фебрильная нейтропения. Критерием восстановления кроветворения считался уровень нейтрофилов >1000 в 1 мкл в течение 3 последовательных дней, уровень тромбоцитов >25 тыс. в 1 мкл, отсутствие необходимости в переливании крови и тромбоцитов и отсутствие повышения температуры тела.

Оценка качества стволовых клеток проводили методом проточной цитофлуориметрии. Жизнеспособность трансплантата определяли по количеству клеток CD34+ и 7-AAD (7-aminoactinomycin D). Флуорохром 7AAD – флуоресцентный маркер, проникающий через поврежденные клеточные мембраны и связывающийся с двуспиральной ДНК. Через интактные мембраны данное вещество не проникает, поэтому живые клетки не окрашиваются 7-AAD при флуоресцентной микроскопии или проточной цитометрии [2, 3, 4]. Оба показателя используют в оценке жизнеспособности собранных клеток. Анализ проводили дважды (сразу после сбора и непосредственно после разморозки). Проточную цитометрию проводили на аппарате BD FACSLyric™ (BD, США).

Микробиологическую безопасность исследовали методом бактериального посева образца взвеси стволовых клеток на среды сразу после сбора и при разморозке.

Для проведения статистического анализа использовали программы Excel и Statistica 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У всех 82 пациентов применялся ГСФ в дозе 10 мкг/кг/сут в течение 5 дней. У 8 пациентов (10%) пришлось продолжить введение ГСФ на 6 сут и применить второй сеанс афереза в связи с недостаточностью CD34+ клеток. Минимальное количество собранных клеток в исследовании составило 1.9x10⁹/кг, максимальное количество – 11.2x10⁹/кг (в среднем 4.5x10⁹/кг).

В группах также не было зарегистрировано различий в показателях жизнеспособности клеток сразу после сбора по данным проточной цитометрии – 99% и 98% в I и II группе соответственно. В группе I в момент трансплантации жизнеспособность гемопоэтических клеток сохранялась на

Клиническая медицина

Таблица 2 – Сравнительная оценка пациентов после аутоТКМ с применением замороженных и нативных ПГСК

Показатель	Группа I (n=40)	Группа II (n=42)
Среднее количество собранных клеток	4.5x10 ⁹ /кг	4.5x10 ⁹ /кг
Количество жизнеспособных клеток сразу после афереза (%)	98-100	98-100
Количество жизнеспособных клеток в момент инфузии пациенту (%)	96	79
Осложнения, связанные с присутствием консерванта (ДМСО) (%)	0	100
Осложнения, связанные с инфузией ПГСК (%)	1	10
Среднее количество дней до восстановления уровня нейтрофилов (сут)	11	15
Среднее количество дней до восстановления уровня тромбоцитов (сут)	12	17
Среднее количество койко-дней	16	22
5-летняя безрецидивная выживаемость	63	60
5-летняя общая выживаемость	78	74

уровне 96-98%, у пациентов в группе II – 79-93%, что скорее всего было обусловлено воздействием температур и ДМСО.

При анализе осложнений, связанных с переносимостью инфузии трансплантата, в группе I только у 4 (10%) пациентов наблюдалась тахикардия и подъем артериального давления до 140/90 мм рт. ст., обусловленное быстрой инфузией объемного продукта (более 300 мл). С этим осложнением удалось быстро справиться и в дальнейшем рекомендовалась более медленная трансфузия стволовых клеток, так как продукт не содержал консерванта, и время инфузии не влияло на распад клеток внутри пакета. Также у пациентов регистрировалась тошнота без рвоты, легко купированная антиэмитической терапией. Скорее всего это было связано с применением высокодозного мельфолана.

У пациентов группы II были зарегистрированы осложнения со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной системы: гипотония – у 2 пациентов, гипертония – у 6, аритмия – у 2, бронхоспастический синдром, не требующий интубации, – у 2, аллергический кашель – у 4, тошнота – у всех 42 пациентов, рвота – у 8, диарея – у 5.

В отношении бактериологической безопасности – только в 2 образцах после размораживания трансплантата (группа II) был высеян *Staphylococcus epidermidis* в 10², что клинически не дало проявления инфекционных осложнений.

При оценке длительности восстановления показателей периферической крови у пациентов группы I выявлено, что восстановление уровня нейтрофилов составило в среднем 11 сут (7-17 сут), восстановление уровня тромбоцитов – в среднем 12 сут (9-19 сут). У пациентов группы I не было зарегистрировано анемии, требовавшей трансфузии эритроцитарной массы.

В группе II восстановление уровня лейкоцитов происходило в среднем на 15 сут (12-21 сут), уровня тромбоцитов – на 17 сут (12-27 сут). У 15 больных была зарегистрирована анемия, при которой требовалась трансфузия эритроцитарной массы, у 2 больных развился гемолитический синдром после введения криоконсервированных гемопоэтических клеток. Пациентам I группы потребовалось в среднем 2 дозы (1-4 дозы) тромбоконцентрата, пациентам II группы – 3 дозы (2-5 доз).

В группе I период госпитального наблюдения за больными в среднем составил 16 сут (14-19 сут), в группе II – в среднем 22 сут (17-31 сут). Расходы на терапию осложнений и компоненты крови были на 40% меньше в группе I.

При анализе отдаленных результатов аутоТКМ оценивалась 5-летняя безрецидивная выживаемость, которая в группе I составила 63%, в группе II – 60% (p = 0,2). При оценке 5-летней общей выживаемости между группами I и II существенной разницы не было зарегистрировано (78 и 74% соответственно; p=0,1) (табл. 2).

После сопоставления данных можно сделать вывод о том, что применение незамороженного (нативного) трансплантата является безопасным и экономически выгодным у пациентов с коротким курсом кондиционирования. По эффективности не зарегистрировано значительной разницы при использовании аутологичных гемопоэтических стволовых клеток с заморозкой и без при миеломной болезни в ближайшем и отдаленном периодах наблюдения, то есть аутоТКМ с применением незамороженных ПГСК не имеет существенных недостатков по сравнению с классической аутоТКМ.

Применение незамороженного трансплантата для аутоТКМ имеет больше плюсов, чем минусов. При анализе данных литературы и опыта ино-

странных коллег найдено несколько работ, где наглядно показано, что незамороженные ПГСК можно применять у пациентов с коротким курсом кондиционирования [1, 8, 9, 10, 14,]. Но все же основным оставался вопрос, как мельфолан, содержащийся в крови пациента, будет влиять на вводимые стволовые клетки, и как костный мозг, пребывающий в состоянии гиперстимуляции, прореагирует на высокодозный мельфолан. В фармакокинетике мельфолана заявлено, что период полувыведения препарата из крови составляет 45-60 минут при внутривенном введении дозы 140-220 мг/м², а в моче он перестает определяться через 6 ч. Следовательно, препарат не может разрушительно воздействовать на трансплантат через 24 или 48 ч после кондиционирования [7]. Об эффективности незамороженных трансплантатов при миеломной болезни исследований не было найдено. Существуют работы авторов о применении некриоконсервированных клеток при миеломной болезни, в которых отмечена смертность от 0 до 10%, в основном в течении первых 3 месяцев, от сердечной недостаточности и дыхательной недостаточности вследствие пневмонии. Пациенты пролеченные в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре гематологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан на момент наблюдения 3+ месяцев были 100% живы.

Отсутствие потребности в поддерживающей терапии, уровень нейтрофилов $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ и уровень тромбоцитов $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$ считались критериями восстановления гемопоэза. В литературе эти сроки были разными и составляли от 8 до 14 сут для лейкоцитов и 10-17 сут для тромбоцитов [1, 2, 7, 9]. Результаты исследования показали, что незамороженный трансплантат у больных множественной миеломой можно безопасно применять, и результат восстановления кроветворения наступает даже раньше, чем при классическом виде трансплантации. Сравнение отдаленных результатов общей и безрецидивной выживаемости пациентов в исследовании не выявило различий [9, 10, 15, 16]. Собственные данные показали, что ранняя смертность в центре отсутствовала, в чем, несомненно, играют большую роль профилактика инфекционных осложнений, тщательная санация ротовой полости и назначение внутривенного иммуноглобулина на +1 день аутоТКМ, что стало стандартом для центра, при котором практически не регистрируется реактивация вирусной инфекции у больных после ТКМ.

Немаловажным был показатель безрецидивной выживаемости. Так, 5-летняя выживаемость в группе I составила 83%. При оценке

2-летней безрецидивной выживаемости в группе I все пациенты были в ремиссии. В группе II показатель безрецидивной 5-летней выживаемости составил около 80%, что немного ниже, чем в литературных источниках (89-94%). Например, по данным М. А. Bekadja и соавт. беспрогрессивная выживаемость составляла 94% на отрезке 30 мес. при медиане наблюдения 10 мес. [16], а по данным М. Ramzi и соавт. медиана беспрогрессивной выживаемости составляла 27 мес. при медиане наблюдения 31 мес. [17].

Применение незамороженных клеток для аутоТКМ привело к сокращению времени пребывания в стационаре, снижению побочных эффектов от ДМСО (он вовсе не применялся), уменьшению использования гемокомпонентной терапии. Но несмотря на это результаты применения крио-замороженных стволовых клеток и незамороженных по эффективности сопоставимы, так как до сегодняшнего дня криоконсервация стволовых клеток все же является стандартным методом при пересадке костного мозга. Тем не менее, нельзя не отметить безопасности и эффективности незамороженного трансплантата у больных с коротким курсом кондиционирования.

ВЫВОДЫ

1. Трансплантация костного мозга без заморозки является удобным и эффективным методом, позволяющим сократить время и расходы на аутоТКМ.
2. Метод может быть рекомендован для клиник, в которых применяется высокодозная терапия, но отсутствуют условия для криоконсервации стволовых клеток.
3. Применение незамороженных ПГСК будет способствовать расширению возможности оказания специализированной помощи больным с онкопатологией, лимфомами, миеломной болезнью и иммунодефицитами.

Вклад авторов:

О. У. Ачилова – сбор и обработка материала, оформление текста.

Г. З. Махамадалиева – работа с пациентами, проведение аутоТКМ.

А. А. Каюмов – организация и дизайн исследования.

Конфликт интересов. Конфликт интересов не заявлен.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 A simplified method at lowest cost for autologous, non-cryopreserved, unmanipulated, peripheral hematopoietic stem cell transplant in multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma: Asian scenario /S. K. Jasuja, N. Kukar, R. Jain et al. //J. Clin. Oncol. – 2010. – V. 28 (15). – e18545.

2 Advantages of non-cryopreserved autologous hematopoietic stem cell transplantation against a cryopreserved strategy /M. Sarmiento, P. Ramírez, R. Parody et al. //Bone Marrow Transplant. – 2018. – V. 53 (8). – Pp. 960-966.

3 Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009 /P. Ljungman, M. Bregni, M. Brune et al. //Bone Marrow Transplant. – 2010. – V. 45 (2). – Pp. 219-234.

4 Atkinson K. The BMT data book: a manual for bone marrow and blood stem cell transplantation. – Cambridge: Cambridge University Press, 1998. – Pp. 76-77.

5 Complete remission status before autologous stem cell transplantation is an important prognostic factor in patients with multiple myeloma undergoing upfront single autologous transplantation /J. S. Kim, K. Kim, J. W. Cheong et al. //Biol. Blood Marrow Transplant. – 2009. – V. 15 (4). – P. 463-470.

6 FACT Standards, 2nd edn., 2002 //http://www.factwebsite.org/Standards/ (accessed: 25.10.2021).

7 Freezing the graft is not necessary for auto-transplants for plasma cell myeloma and lymphomas /A. Kardduss-Urueta, R. P. Gale, C. H. Gutierrez-Aguirre et al. //Bone Marrow Transplant. – 2018. – V. 53 (4). – Pp. 457-460.

8 Hematopoietic stem cell transplantation in Algeria /M. A. Bekadja, M. Brahimi, S. Osmani et al. //Hematol. Oncol. Stem. Cell. Ther. – 2017. – V. 10 (4). – P. 311-314.

9 Hematopoietic stem cell transplantation using non-cryopreserved peripheral blood stem cells graft is effective in multiple myeloma and lymphoma / R. Naithani, N. Dayal, S. Pathak, R. Rai //Bone Marrow Transplant. – 2018. – V. 5 (9). – P. 1198-1200.

10 Highdose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a single institution experience at all India institute of medical sciences, New Delhi, using non cryopreserved peripheral blood stem cells /S. Kayal, A. Sharma, S. Iqbal et al. //Clin. Lymphoma Myeloma Leuk. – 2014. – V. 14 (2). – P. 140-147.

11 JACIE Standards, 2nd edn June, 2003 // https://www.ebmt.org/accreditation/jacie-standards (accessed: 25.10.2021).

12 Lopez-Otero A. A simplified method for stem cell autografting in multiple myeloma: a single institution experience /A. Lopez-Otero, G. J. Ruiz-Delgado, G. J. Ruiz-Argüelles //Bone Marrow Transplant. – 2009. – V. 44 (11). – Pp. 715-719.

13 NMDP Standards, 18th edn. St. Paul., MN: National Donor Program, 2002 https://bethematch.org/about-us/global-transplant-network/standards (accessed: 25.10.2021).

14 Non-cryopreserved hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma, a single center experience /M. Ramzi, M. Zakerinia, H. Nourani et al. //Clin. Transplant. – 2012. – V. 26 (1). – Pp. 117-122.

15 Predictive factors for survival in myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation: a single-centre experience in 211 patients /D. O'Shea, C. Giles, E. Terpos et al. //Bone Marrow Transplant. – 2006. – V. 37 (8). – P. 731-737.

16 Prognostic factors for survival after autologous transplantation: a single centre experience in 133 multiple myeloma patients /M. Krejci, T. Buchler, R. Hajek et al. //Bone Marrow Transplant. – 2005. – V. 35 (2). – Pp. 159-164.

17 Use of non-cryopreserved peripheral blood stem cells is associated with adequate engraftment in patients with multiple myeloma undergoing an autologous transplant /U. Kulkarni, A. J. Devasia, A. Korula et al. //Biol. Blood Marrow Transplant. – 2018. – V. 24 (12). – e31-35.

TRANSLITERATION

1 A simplified method at lowest cost for autologous, non-cryopreserved, unmanipulated, peripheral hematopoietic stem cell transplant in multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma: Asian scenario /S. K. Jasuja, N. Kukar, R. Jain et al. //J. Clin. Oncol. – 2010. – V. 28 (15). – e18545.

2 Advantages of non-cryopreserved autologous hematopoietic stem cell transplantation against a cryopreserved strategy /M. Sarmiento, P. Ramírez, R. Parody et al. //Bone Marrow Transplant. – 2018. – V. 53 (8). – Pp. 960-966.

3 Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009 /P. Ljungman, M. Bregni, M. Brune et al. //Bone Marrow Transplant. – 2010. – V. 45 (2). – Pp. 219-234.

4 Atkinson K. The BMT data book: a manual for bone marrow and blood stem cell transplantation. – Cambridge: Cambridge University Press, 1998. – Pp. 76-77.

5 Complete remission status before autologous stem cell transplantation is an important prognostic factor in patients with multiple myeloma undergoing upfront single autologous transplantation /J. S. Kim, K. Kim, J. W. Cheong et al. //Biol. Blood Marrow Transplant. – 2009. – V. 15 (4). – P. 463-470.

6 FACT Standards, 2nd edn., 2002 //http://www.factwebsite.org/Standards/ (accessed: 25.10.2021).

7 Freezing the graft is not necessary for auto-transplants for plasma cell myeloma and lymphomas /A. Kardduss-Urueta, R. P. Gale, C. H. Gutierrez-Aguirre et al. //Bone Marrow Transplant. – 2018. – V. 53 (4). – Pp. 457-460.

- 8 Hematopoietic stem cell transplantation in Algeria /M. A. Bekadja, M. Brahim, S. Osmani et al. //Hematol. Oncol. Stem. Cell. Ther. – 2017. – V. 10 (4). – P. 311-314.
- 9 Hematopoietic stem cell transplantation using non-cryopreserved peripheral blood stem cells graft is effective in multiple myeloma and lymphoma / R. Naithani, N. Dayal, S. Pathak, R. Rai //Bone Marrow Transplant. – 2018. – V. 5 (9). – P. 1198-1200.
- 10 Highdose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a single institution experience at all India institute of medical sciences, New Delhi, using non cryopreserved peripheral blood stem cells /S. Kayal, A. Sharma, S. Iqbal et al. //Clin. Lymphoma Myeloma Leuk. – 2014. – V. 14 (2). – P. 140-147.
- 11 JACIE Standards, 2nd edn June, 2003 // <https://www.ebmt.org/accreditation/jacie-standards> (accessed: 25.10.2021).
- 12 Lopez-Otero A. A simplified method for stem cell autografting in multiple myeloma: a single institution experience /A. Lopez-Otero, G. J. Ruiz-Delgado, G. J. Ruiz-Argüelles //Bone Marrow Transplant. – 2009. – V. 44 (11). – Pp. 715-719.
- 13 NMDP Standards, 18th edn. St. Paul., MN: National Donor Program, 2002 <https://bethematch.org/about-us/global-transplant-network/standards> (accessed: 25.10.2021).
- 14 Non-cryopreserved hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma, a single center experience /M. Ramzi, M. Zakerinia, H. Nourani et al. //Clin. Transplant. – 2012. – V. 26 (1). – Pp. 117-122.
- 15 Predictive factors for survival in myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation: a single-centre experience in 211 patients /D. O'Shea, C. Giles, E. Terpos et al. //Bone Marrow Transplant. – 2006. – V. 37 (8). – P. 731-737.
- 16 Prognostic factors for survival after autologous transplantation: a single centre experience in 133 multiple myeloma patients /M. Krejci, T. Buchler, R. Hajek et al. //Bone Marrow Transplant. – 2005. – V. 35 (2). – Pp. 159-164.
- 17 Use of non-cryopreserved peripheral blood stem cells is associated with adequate engraftment in patients with multiple myeloma undergoing an autologous transplant /U. Kulkarni, A. J. Devasia, A. Korula et al. //Biol. Blood Marrow Transplant. – 2018. – V. 24 (12). – e31-35.

Поступила 21.03.2024

Принята 14.07.2024

Опубликована онлайн 30.09.2024

O. U. Achilova¹, A. A. Kayumov¹, G. Z. Mahamadaliyeva¹

COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF HEMATOPOYESIS RESTORATION IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA AT AUTOLOGOUS BONE MARROW TRANSPLANTATION USING FROZEN AND NATIVE STEM CELLS

¹Transplantation Department of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Hematology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (100115, Republic of Uzbekistan, Tashkent city, Arnasay str., 17; e-mail: hematology.uz@mail.ru)

***Ozoda Umarmkulovna Achilova** – Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Hematology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan; 100115, The Republic of Uzbekistan, Tashkent city, Arnasay str., 17; e-mail: sachilova@yahoo.com

Purpose of the study. To compare the effectiveness and safety of using autologous hematopoietic stem cells without freezing in multiple myeloma.

Materials and methods. The study was carried out in the transplantation department of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan. The study included 82 patients with multiple myeloma who underwent autologous bone marrow transplantation between 2014 and 2020 and was retrospective in nature based on medical records. The patients were divided into 2 groups – I without freezing (40 patients), II – with freezing of stem cells (42 patients). The average age was 47±4.5 years, the male to female ratio was 32 (39%) and 50 (61%), respectively. The timing of hematopoietic restoration, length of hospital stay, viability of hematopoietic cells and 5-year overall and relapse-free survival in both groups were analyzed.

Results and discussion. In the study groups, immediately after apheresis of peripheral hematopoietic stem cells, viability was 96-98%. In group I, at the time of administration, the number of living cells in the graft was the same 96-98%, and in group II, at the time of transplantation, viability was at the level of 79-93%, which was associated with cell loss during freezing, thawing and exposure to Dimethylsulfoxide. Also, the use of an

unfrozen transplant increased the recovery time of hematopoiesis after transplantation to 11 days, while the frozen transplant was restored by the 15th day. Complications associated with preservative toxicity occurred in group II in 100% of patients. The study did not reveal any difference in 5-year overall and disease-free survival. In group I, relapse-free survival was 63%, in group II -60% ($p = 0.2$). When assessing overall 5-year survival between groups I and II, there was also no significant difference: 78% and 74% ($p = 0.1$).

Conclusions. The data obtained in the study allow us to conclude that transplantation with non-frozen peripheral hematopoietic stem cells is an effective and safe method and does not have a significant difference when comparing long-term results in cryofrozen peripheral hematopoietic stem cells.

Key words: peripheral hematopoietic stem cells; stem cell freezing; autologous bone marrow transplantation; native stem cells in bone marrow transplantation

О. У. Ачилова¹, А. А. Қажумов¹, Г. З. Махамдалиева¹

МҶЗДАТЫЛҒАН ЖӘНЕ ТУҒАН БАҒАНАЛЫ ЖАСУШАЛАРДЫ ПАЙДАЛАНУ АРҚЫЛЫ СҮЙЕК КЕМИГІН АВТОТРАНСПЛАНТАЦИЯЛАУ КЕЗІНДЕ МИЕЛОМАМЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДА ГЕМАТОПОЭЗДІ ҚАЛПЫНА КЕЛТІРУДІҢ ТИІМДІЛІГІН САЛЫСТЫРМАЛЫ БАҒАЛАУ

¹Өзбекстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Республикалық мамандандырылған гематология ғылыми-практикалық медицина орталығының трансплантология бөлімі (100115, Өзбекстан Республикасы, Ташкент қаласы, Арнасай 17 көшесі; e-mail: hematology.uz@mail.ru)

***Озода Умаркуловна Ачилова** – Өзбекстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің Республикалық мамандандырылған гематология ғылыми-практикалық медициналық орталығы; 100115, Өзбекстан Республикасы, Ташкент қаласы, Арнасай 17 көшесі; e-mail: sachilova@yahoo.com

Мақсат. Миелома ауруы кезінде аутологиялық гемопоэтикалық бағаналы жасушаларды мұздатумен және онсыз қолданудың тиімділігі мен қауіпсіздігін салыстырыңыз.

Материалдар және әдістер. Зерттеу Өзбекстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің гематология республикалық мамандандырылған ғылыми-практикалық медициналық орталығының трансплантация бөлімінде жүргізілді және ретроспективті сипатта болды. 2014-2020 жылдар аралығында аутологиялық сүйек кемігін трансплантациялаудан өткен 82 көп миеломалы науқастың медициналық тарихының деректері талданды. науқастар 2 топқа бөлінді: дің жасушаларын мұздатпай I топ (40 пациент), II топ – мұздату (42 пациент). Науқастардың орташа жасы 47 ± 4.5 , ерлер мен әйелдердің арақатынасы 32 (39%) және 50 (61%) болды. Гемопоздді қалпына келтіру уақыты, стационарда болу ұзақтығы, гемопоэтикалық жасушалардың өміршеңдігі және екі топтағы 5 жылдық жалпы және қайталанбайтын өмір сүру деңгейі талданды.

Нәтижелер және талқылау. Перифериялық гемопоэтикалық дің жасушаларының аферезінен кейін бірден топтарда өміршеңдік 96-98% құрады. I топта инъекция кезінде трансплантаттағы тірі жасушалардың саны 96-98% құрады. II топта трансплантация кезінде өміршеңдік 79-93% болды, бұл мұздату, еріту және диметилсульфоксид әсер ету кезінде жасушалардың жоғалуымен байланысты болды. Сондай-ақ, мұздатылмаған трансплантацияны қолдану трансплантациядан кейін гемопоэздді қалпына келтіру уақытын 11 күнге дейін қысқартты, ал мұздатылған трансплантация 15 күнге дейін қалпына келді. Консерванттың уыттылығымен байланысты асқынулар II топта науқастардың 100% – тіркелді. Зерттеуде 5 жылдық жалпы және рецидивсіз өмір сүрудің айырмашылығы анықталған жоқ. I топта рецидивсіз өмір сүру деңгейі 63%, II топта – 60% ($p=0,2$) құрады. Топтар арасында жалпы 5 жылдық өмір сүруді бағалау кезінде айтарлықтай айырмашылық болған жоқ (78 және 74%; $p=0,1$).

Қорытындылар. Зерттеу нәтижелері мұздатылмаған перифериялық гемопоэтикалық дің жасушаларын трансплантациялау тиімді және қауіпсіз әдіс болып табылады деген қорытынды жасауға мүмкіндік береді. Ұзақ мерзімді нәтижелерді криозды мұздатылған перифериялық гемопоэтикалық дің жасушаларымен салыстыру кезінде айтарлықтай айырмашылық анықталған жоқ.

Кілт сөздер: сүйек кемігінің перифериялық гемопоэтикалық дің жасушалары; дің жасушаларын мұздату; сүйек кемігін аутологиялық трансплантациялау; жергілікті дің жасушалары