

# Аутологичная трансплантация стволовых клеток: объем трансплантата, цитопения и трансфузионная поддержка

Е. Б. Протопопова, Н. Е. Мочкин, Е. А. Шестаков, В. Я. Мельниченко,  
А. А. Вергопуло, Н. С. Кузьмин, Е. Б. Жибурт

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н. И. Пирогова»  
Минздрава России, г. Москва

## *Autologous stem cells: volume of transplants, cytopenia and transfusion therapy*

E. B. Protopopova, N. E. Mochkin, E. A. Shestakov, V. Y. Melnichenko, A. A. Vergopulo, N. S. Kuzmin, E. B. Zhiburt  
The National Medical and Surgical Center n.a. N.I. Pirogov; Moscow, Russia

### Резюме

Оценили восстановление кроветворения и потребность в компонентах донорской крови у 169 пациентов с аутологичной трансплантацией кроветворных стволовых клеток. Пациенты разделены на две группы: с аутоиммунными ( $n = 87$ ) и онкогематологическими ( $n = 82$ ) заболеваниями. У 106 пациентов мобилизовали  $\geq 2 \times 10^6/\text{кг}$  CD34+-клеток, а у 63 —  $< 2 \times 10^6/\text{кг}$  CD34+-клеток. У 21 % пациентов с аутоиммунными заболеваниями развилась анемия ниже 80 г/л. У четверти пациентов с анемией ниже 80 г/л для ее коррекции достаточно одной дозы эритроцитной взвеси. У пациентов, получивших CD34+-клеток более  $2,0 \times 10^6/\text{кг}$ , восстановление гемоглобина выше 80 г/л происходит на четыре дня раньше, чем у пациентов, получивших меньшее число клеток. У онкогематологических пациентов, получивших при аутоТКСК CD34+-клеток более  $2,0 \times 10^6/\text{кг}$ , риск развития анемии, требующей трансфузионной коррекции почти на 20 % выше с соответствующим увеличением количества повторных трансфузий эритроцитов по сравнению с реципиентами меньшего количества стволовых клеток. Пациенты с аутоиммунными заболеваниями, получившие более  $2,0 \times 10^6/\text{кг}$  стволовых клеток, меньше подвержены развитию тромбоцитопении  $< 10 \times 10^9$  и, следовательно, риску трансфузий тромбоцитов. Онкогематологические реципиенты малого числа стволовых клеток более чем в два раза чаще получают три и более дозы концентратов тромбоцитов. В группе пациентов, получивших более  $2,0 \times 10^9$  CD34+-клеток, восстановление тромбоцитов выше  $10$  и  $20 \times 10^9$  происходит значительно раньше.

Ключевые слова: **стволовые клетки, пересадка, кроветворение, эритроциты, тромбоциты, нейтрофилы, переливание крови.**

### Summary

Hematopoietic recovery and the need for blood components have been evaluated in 169 patients with autologous hematopoietic stem cell transplantation. The patients were divided into 2 groups: with autoimmune ( $n = 87$ ) and hematological ( $n = 82$ ) diseases. More than  $2 \times 10^6/\text{kg}$  CD34+-cells have been mobilized in 106 patients, and less than  $2 \times 10^6/\text{kg}$  CD34+-cells have been mobilized in 63 patients. In 21 % patients with autoimmune diseases anemia developed below 80 g/l. A quarter of patients with anemia below 80 g/l needed in one unit of red blood cells transfusion. In patients who received CD34+-cells more than  $2,0 \times 10^6/\text{kg}$  hemoglobin recovery above 80 g/l occurred in four days earlier than patients who received fewer cells. In hematological patients who received CD34+-cells more than  $2,0 \times 10^6/\text{kg}$ , the risk of anemia requiring blood transfusion of nearly 20 % higher with a corresponding increase in the number of repeated red blood cells transfusions compared to recipients fewer stem cells. Patients with autoimmune diseases have received more than  $2,0 \times 10^6/\text{kg}$  of stem cells, less susceptible to the development of thrombocytopenia less than  $10 \times 10^9$ , and therefore at risk of platelet transfusion. Hematological recipients small number of stem cells more than twice as likely to get three or more units of platelet transfusions. In the group of patients who received more than  $2,0 \times 10^9$  of CD34+-cells and platelets recovery is higher than  $10 \times 20$  and  $10^9$  occurs much earlier.

Key words: **stem cell, transplant, blood, red blood cells, platelets, neutrophils, blood transfusion.**

## Введение

Аутологичная трансплантация кроветворных стволовых клеток (аутоТКСК) — эффективный метод лечения онкогематологических и аутоиммунных заболеваний.

Ежегодно в мире выполняются более 50 тысяч пересадок кроветворных стволовых клеток [1], самым частым (57–59 %) видом которых является аутоТКСК [1, 2].

Химиотерапия и аутоТКСК сопровождаются угнетением кроветворения и требуют заместительного введения компонентов донорской крови [3]: тромбоцитов и реже эритроцитов [4–6].

Пациенты с глубокой нейтропенией (миелотоксическим агранулоцитозом) длительностью более семи дней входят в группу высокого риска развития инфекций [7].

Скорость восстановления гемопоэза связана с количеством реинфузируемых стволовых (CD34+) клеток [8].

Для успешного приживания трансплантата достаточно  $0,75 \times 10^6/\text{кг}$  CD34+-клеток, что гарантирует восстановление кроветворения в оптимальный срок более  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  гранулоцитов на 11-й и более  $20 \times 10^9/\text{л}$  тромбоцитов на 13-й день [9].

У 20 % потенциальных реципиентов удается собрать лишь субоптимальное количество стволовых клеток [10].

Показано, что восстановление нейтрофилов и тромбоцитов при АТСК происходит медленнее у пациентов, получивших менее  $2 \times 10^6/\text{CD34}(+)/\text{кг}$  по сравнению с пациентами, получившими более  $2 \times 10^6/\text{CD34}(+)/\text{кг}$  (12 и 10 дней,  $P = 0,014$ ; 16 и 13 дней,  $P = 0,0001$  соответственно). При этом различия трансфузионной терапии авторы не исследовали [11].

## Цель исследования

Оценить восстановление кроветворения и потребность в компонентах донорской крови у пациентов с аутоТКСК.

## Материалы и методы

Ретроспективно изучили истории болезни 169 пациентов после аутоТКСК, выполненных в Клинике гематологии и клеточной терапии имени А. А. Максимова с 01.01.2013 по 01.09.2014.

За время исследования кровотечений не зарегистрировано, летальных исходов два. Пациенты разделены на две группы: с аутоиммунными (n = 87) и онкогематологическими (n = 82) заболеваниями.

Первая группа представлена пациентами с рассеянным склерозом, полинейропатией и болезнью Бехтерева. Разделена на подгруппы реципиентов (n = 23) и пациентов, не получавших трансфузий (n = 64) тромбоцитов.

Вторая группа включает следующие нозологические единицы: множественная миелома, неходжкинская лимфома и лимфогранулематоз. Пациенты разделены на подгруппы реципиентов, получивших одну дозу КТ (n = 46), две дозы КТ (n = 24), три и более доз КТ (n = 11). Среди онкогематологических пациентов только один не получал трансфузии.

Мобилизацию стволовых гемопоэтических клеток проводили с использованием гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) в дозе 10 мкг/кг в день в течение 4–5 дней. Для афереза стволовых клеток циркулирующей крови использовали клеточный сепаратор Haemonetics MCS+. У 106 пациентов мобилизовали от  $2 \times 10^6$ /кг CD34+ клеток и более, а у 63 — менее  $2 \times 10^6$ /кг CD34+ (табл. 1).

Изучили динамику показателей периферической крови и трансфузионной терапии. Данные обработаны с использованием дескриптивных статистик при уровне значимости 0,05.

## Результаты и обсуждение

Среди пациентов с аутоиммунными заболеваниями отмечено замедленное (на 41,4%) восстановление

Таблица 1  
Количество полученных стволовых клеток для аутоТКСК

Показатель	Менее $2 \times 10^6$ /кг CD34+	От $2 \times 10^6$ /кг CD34+ и более
<b>Аутоиммунные заболевания</b>		
Количество CD34+ для реинфузии, М (SD)	1,5 (0,3)	2,6 (0,9)*
Диапазон CD34+ для реинфузии	0,8–1,9	2,0–7,1
Количество циклов цитафереза, М (SD)	1,7 (0,5)	1,5 (0,5)
Диапазон циклов цитафереза	1–2	1–2
<b>Онкогематологические заболевания</b>		
Количество CD34+ для реинфузии, М (SD)	1,5 (0,3)	3,0 (1,3)*
Диапазон CD34+ для реинфузии	0,8–1,9	2,0–9,3
Количество циклов цитафереза, М (SD)	2,3 (0,8)	1,8 (0,6)
Диапазон циклов цитафереза	1–4	1–3

Примечание: \* —  $p < 0,05$  между группами.

Таблица 2  
Количество введенных аутологичных CD34+ клеток и характеристика анемии после аутоТКСК у пациентов с аутоиммунными заболеваниями

Показатель	Количество CD34+, $10^6$ /кг	
	Менее 2,0	От 2,0 и более
Всего пациентов, n	18	69
Развитие анемии ниже 80 г/л, n (%)	3 (20%)	15 (21,7%)
Реципиенты эритроцитов, n (%)	0 (0%)	7 (10,1%)
Из них реципиенты одной дозы, n (%)	0 (%)	7 (10,1%)
Доз эритроцитов перелито	0	7
Потребность эритроциты/пациент, доз	0 (0,0)	0,1 (0,1)
<b>Следующие показатели получены у пациентов с концентрацией гемоглобина менее 80 г/л</b>		
Дебют анемии ниже 80 г/л, день	7,7 (6,1)	6,3 (2,5)
Длительность анемии ниже 80 г/л, дней	6,7 (8,9)	2,8 (1,7)
Время восстановления гемоглобина выше 80 г/л, день	14 (4)	9,9 (2,7)*

Примечание: здесь и далее данные представлены в формате М (SD), где М — среднее, SD — стандартное отклонения; \* $p < 0,05$  между группами.

Таблица 3  
Количество введенных аутологичных CD34+ клеток и характеристика анемии после аутоТКСК у пациентов с онкогематологическими заболеваниями

Показатель	Количество CD34+, $10^6$ /кг	
	Менее 2,0	От 2,0 и более
Всего пациентов, n (%)	45 (100%)	37 (100%)
Частота анемии ниже 80 г/л, n (%)	22 (48,9%)	25 (67,6%)*
Реципиенты эритроцитов, n (%)	17 (37,8%)	15 (40,5%)
Из них реципиенты одной дозы, n (%)	12 (70,6%)	4 (26,6%)*
Доз эритроцитов перелито	28	20
Потребность эритроциты/пациент, доз	0,6 (1,1)	0,5 (0,7)
<b>Следующие показатели получены у пациентов с концентрацией гемоглобина менее 80 г/л</b>		
Дебют анемии ниже 80 г/л, день	6,3 (3,1)	7,2 (3,1)
Длительность анемии ниже 80 г/л, дней	5,0 (3,3)	3,6 (2,5)
Время восстановления гемоглобина выше 80 г/л, день	12,8 (3,6)	12,4 (3,5)

Примечание: \* —  $p < 0,05$  между группами.

**Таблица 4**  
Количество введенных аутологичных CD34+-клеток и характеристика тромбоцитопении (ТЦП) после аутоТКСК у пациентов с аутоиммунными заболеваниями

Показатель	Количество CD34+, 10 <sup>6</sup> /кг	
	Менее 2,0	От 2,0 и более
Всего пациентов, n (%)	18 (100%)	69 (100%)
Частота ТЦП ниже 20 × 10 <sup>9</sup> , n (%)	8 (44,4%)	29 (42,2%)
Частота ТЦП ниже 10 × 10 <sup>9</sup> , n (%)	7 (38,9%)	16 (23,1%)*
Реципиенты КТ, n (%)	7 (38,9%)	16 (23,1%)*
Из них реципиенты одной дозы, n (%)	7 (100%)	13 (81,3%)*
Доз КТ перелито	7	20
Потребность КТ/пациент, доз	0,39 (0,5)	0,28 (0,6)
Дебют ТЦП ниже 20 × 10 <sup>9</sup> , день	2,1 (0,8)	2,5 (1,2)
Длительность ТЦП ниже 20 × 10 <sup>9</sup> , дней	7,1 (1,6)	6,5 (1,7)
Время восстановления тромбоцитов выше 20 × 10 <sup>9</sup> , день	9,3 (1,4)	9,4 (1,8)
<b>Следующие показатели получены у пациентов с ТЦП менее 10 × 10<sup>9</sup></b>		
Дебют ТЦП ниже 10 × 10 <sup>9</sup> , день	1,0 (0)	1,3 (0,8)
Длительность ТЦП ниже 10 × 10 <sup>9</sup> , дней	7,9 (0,9)	6,6 (1,7)
Время восстановления тромбоцитов выше 10 × 10 <sup>9</sup> , день	8,9 (0,9)	8,3 (1,2)

Примечание: \* — p < 0,05 между группами.

**Таблица 5**  
Количество введенных аутологичных CD34+-клеток и длительность тромбоцитопении после аутоТКСК у пациентов с онкогематологическими заболеваниями

Показатель	Количество CD34+, 10 <sup>6</sup> /кг	
	Менее 2,0	От 2,0 и более
Всего пациентов, n (%)	45 (100%)	37 (100%)
Частота ТЦП ниже 20 × 10 <sup>9</sup> , n (%)	45 (100%)	37 (100%)
Частота ТЦП ниже 10 × 10 <sup>9</sup> , n (%)	45 (100%)	36 (97,3%)
Реципиенты КТ, n (%)	45 (100%)	36 (97,3%)
Из них реципиенты одной дозы, n (%)	24 (53%)	22 (59,5%)
Из них реципиенты трех и более доз, n (%)	8 (18%)	3 (8,1%)*
Доз КТ перелито	77	54
Потребность КТ/пациент, доз	1,7 (0,9)	1,5 (0,8)
Дебют ТЦП ниже 20 × 10 <sup>9</sup> , день	4,9 (2,6)	3,5 (1,8)
Длительность ТЦП ниже 20 × 10 <sup>9</sup> , дней	5,8 (1,5)	6,0 (1,5)
Время восстановления тромбоцитов выше 20 × 10 <sup>9</sup> , день	11,8 (2,5)	10,7 (1,7)*
Дебют ТЦП ниже 10 × 10 <sup>9</sup> , день	3,8 (2,8)	2,4 (1,8)
Длительность ТЦП ниже 10 × 10 <sup>9</sup> , дней	6,6 (1,5)	6,8 (1,2)
Время восстановления тромбоцитов выше 10 × 10 <sup>9</sup> , день	10,5 (2,4)	9,2 (1,3)*

Примечание: \* — p < 0,05 между группами.

концентрации гемоглобина в периферической крови у получивших менее 2 × 10<sup>6</sup>/кг CD34+ (табл. 2). У онкологических пациентов, напротив, выраженная (менее 80 г/л) анемия развивалась чаще у реципиентов большой дозы стволовых клеток

(табл. 3). По-видимому, генез этой анемии связан с внекостномозговыми факторами. Этим пациента чаще требовалось переливание двух и более доз донорских эритроцитов.

У пациентов с аутоиммунными заболеваниями, получивших менее

2 × 10<sup>6</sup>/кг CD34+, чаще развивались тромбоцитопения и потребность в переливании донорских тромбоцитов (табл. 4).

Онкологические пациенты, получившие менее 2 × 10<sup>6</sup>/кг CD34+, чаще нуждались в массивных трансфузиях тромбоцитов на фоне увеличенного периода восстановления тромбоцитов выше 20 × 10<sup>9</sup> клеток в литре крови (табл. 5).

У пациентов с аутоиммунными заболеваниями характер развития нейтропении не различался в зависимости от объема трансплантата (табл. 6). У онкологических пациентов, получивших менее 2 × 10<sup>6</sup>/кг CD34+, выход из нейтропении состоялся на 18,4% позже, чем у пациентов группы сравнения (табл. 7).

## Выводы

При аутоТКСК у пациентов с аутоиммунными заболеваниями у 21% развивается анемия ниже 80 г/л. У четверти пациентов с анемией ниже 80 г/л для ее коррекции достаточно одной дозы эритроцитной взвеси. У пациентов, получивших CD34+-клеток более 2,0 × 10<sup>6</sup>/кг восстановление гемоглобина выше 80 г/л происходит на четыре дня раньше, чем у пациентов, получивших меньшее число клеток.

У онкогематологических пациентов, получивших при аутоТКСК CD34+-клеток более 2,0 × 10<sup>6</sup>/кг, риск развития анемии, требующей трансфузионной коррекции, почти на 20% выше с соответствующим увеличением количества повторных трансфузий эритроцитов по сравнению с реципиентами меньшего количества стволовых клеток. Различий в начале, длительности и выходе из анемии между реципиентами разного количества стволовых клеток не выявлено, что свидетельствует об эффективности трансфузионной терапии.

Пациенты с аутоиммунными заболеваниями, получившие более 2,0 × 10<sup>6</sup>/кг стволовых клеток, меньше подвержены развитию тромбоцитопении ниже 10 × 10<sup>9</sup> и, следовательно, риску трансфузий тромбоцитов. Между группами не обнаружено различий в потребности пациентов в концентратах тромбоцитов и характеристиках периодов тромбоцитопении ниже 20 и 10 × 10<sup>9</sup>.

Практически у всех онкогематологических пациентов развивается тромбоцитопения, требующая коррекции донорскими тромбоцитами. Ресципиенты малого числа стволовых клеток более чем в два раза чаще получают три и более дозы концентратов тромбоцитов. В группе пациентов, получивших более  $2,0 \times 10^9$  CD34+-клеток, восстановление тромбоцитов выше  $10$  и  $20 \times 10^9$  происходит значительно раньше.

У пациентов с аутоиммунными заболеваниями не выявлено различий в характеристиках нейтропении при реинфузии разного количества CD34+-клеток. Однако при проведении корреляционного анализа был обнаружен коэффициент средней и высокой степени отрицательной корреляции между количеством стволовых клеток и временем восстановления нейтрофилов выше  $0,5$  и  $1,0 \times 10^9/л$  ( $-0,6$  и  $-0,8$  соответственно).

У онкогематологических пациентов реинфузия более  $2,0 \times 10^9$  стволовых клеток ассоциируется с уменьшением длительности нейтропении и более быстрым временем восстановления нейтрофилов.

#### Список литературы

1. Gratwohl A., Baldomero H., Aljurf M., Pasquini M. C., Bouzas L. F., Yoshimi A. et al. Hematopoietic stem cell transplantation: a global perspective. *JAMA*. 2010; 303 (16): 1617–24.
2. Passweg J. R., Baldomero H., Gratwohl A., Bregni M., Cesaro S., Dreger P. et al. The EBMT activity survey: 1990–2010. *Bone Marrow Transplant*. 2012; 47 (7): 906–23.
3. Wandt H., Schaefer-Eckart K., Wendelin K., Pilz B., Wilhelm M., Thalheimer M. et al. Therapeutic platelet transfusion versus routine prophylactic transfusion in patients with haematological malignancies: an open-label, multicentre, randomised study. *Lancet*. 2012; 380 (9850): 1309–16.
4. Протопопова Е. Б., Мочкин Н. Е., Султанбаев У. С., Мельниченко В. Я., Шестаков Е. А., Жибурт Е. Б. Тромбоцитопения после трансплантации аутологичных стволовых клеток. // *Казанский медицинский журнал*. — 2015. — Т. 96, № 3. — С. 428–431.
5. Протопопова Е. Б., Мочкин Н. Е., Мадзаев С. Р., Мельниченко В. Я., Жибурт Е. Б. Переливание тромбоцитов при трансплантации аутологичных стволовых клеток. // *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова*. — 2015. — Т. 10, № 2. — С. 84–85.
6. Жибурт Е. Б. Трансфузиология: учебник. — СПб: Питер, 2002. — 736 с.

**Таблица 6**  
Количество введенных аутологичных CD34+-клеток и характеристика нейтропении (НТП) после аутоТКС у пациентов с аутоиммунными заболеваниями

Показатель	Количество CD34+, 10 <sup>6</sup> /кг	
	Менее 2,0	От 2,0 и более
Всего пациентов	18	69
Частота НТП ниже $0,5 \times 10^9$ , n (%)	18 (100%)	69 (100%)
<b>Дебют НТП, день</b>		
Ниже $1,5 \times 10^9$ , легкая степень	2,4 (1,2)	2,2 (1,1)
Ниже $1,0 \times 10^9$ , средняя степень	2,6 (1,2)	2,5 (1,2)
Ниже $0,5 \times 10^9$ , тяжелая степень	3,1 (1,4)	2,9 (1,3)
<b>Длительность НТП, дней</b>		
Начало ниже 1,0 — выход выше $1,0 \times 10^9$	7,1 (1,7)	6,7 (1,7)
Начало ниже 0,5 — выход выше $1,0 \times 10^9$	7,4 (1,7)	7,1 (1,6)
<b>Время восстановления нейтрофилов, дней</b>		
Выше $0,5 \times 10^9$	9,6 (1,2)	9,4 (1,4)
Выше $1,0 \times 10^9$	10,1 (1,2)	9,7 (1,5)

**Таблица 7**  
Количество введенных аутологичных CD34+-клеток и длительность нейтропении (НТП) после аутоТКС у пациентов с онкогематологическими заболеваниями

Показатель	Количество CD34+, 10 <sup>6</sup> /кг	
	Менее 2,0	От 2,0 и более
Всего пациентов	45	37
Частота НТП ниже $0,5 \times 10^9$ , n (%)	45 (100%)	37 (100%)
<b>Дебют НТП, день</b>		
Ниже $1,5 \times 10^9$ , легкая степень	2,1 (0,9)	2,3 (1,1)
Ниже $1,0 \times 10^9$ , средняя степень	2,6 (0,9)	2,8 (1,1)
Ниже $0,5 \times 10^9$ , тяжелая степень	2,9 (0,9)	3,1 (1,3)
<b>Длительность НТП, дней</b>		
Начало ниже 1,0 — выход выше $1,0 \times 10^9$	9,0 (2,0)	7,6 (1,0)*
Начало ниже 0,5 — выход выше $1,0 \times 10^9$	8,6 (1,9)	7,3 (1,1)*
<b>Время восстановления нейтрофилов, дней</b>		
Выше $0,5 \times 10^9$	10,9 (1,7)	10,1 (0,7)*
Выше $1,0 \times 10^9$	11,6 (1,9)	10,4 (0,7)*

Примечание: \* —  $p < 0,05$  между группами.

7. Freifeld A. G., Bow E. J., Sepkowitz K. A. et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis*. 2011; 52 (4): 427–31.
8. Haas R., Möhle R., Frühauf S. et al. Patient characteristics associated with successful mobilizing and autografting of peripheral blood progenitor cells in malignant lymphoma. *Blood*. 1994; 83 (12): 3787–94.
9. Pérez-Simón J. A., Caballero M. D., Corral M. et al. Minimal number of circulating CD34+ cells to ensure successful leukapheresis and engraftment in autologous peripheral blood progenitor cell transplantation. *Transfusion*. 1998; 38(4): 385–91.
10. Musto P., Simeon V., Grossi A. et al. Predicting poor peripheral blood stem cell

collection in patients with multiple myeloma receiving pre-transplant induction therapy with novel agents and mobilized with cyclophosphamide plus granulocyte-colony stimulating factor: results from a Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto Multiple Myeloma Working Party study. *Stem Cell Research & Therapy*. 2015; 6 (1): 64.

11. Villalón L., Odriozola J., Laraña J. G. et al. Autologous peripheral blood progenitor cell transplantation with  $< 2 \times 10(6)$  CD34(+)/kg; an analysis of variables concerning mobilisation and engraftment. *Hematol. J*. 2000; 1 (6): 374–81.

