

**ВЛИЯНИЕ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ
СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ
КРОВЕТВОРЕНИЯ ПОСЛЕ ХИМИОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С
ГЕМОБЛАСТОЗАМИ**

Степанов А.А.¹, Коротаев Е.В.¹, Косарев А.Н.¹, Бессмельцев С.С.², Рабинович В.И.¹,
Пономарев С.А.¹, Зинина Е.Е.³, Попова Н.Б.³, Хорева О.Е.³

¹АУ «Югорский НИИ клеточных технологий с банком стволовых клеток»,
Ханты-Мансийск, Россия г. Ханты-Мансийск, ул. Мира 127-Б, тел./факс (3467)32-87-46
эл. почта: glagolmail@gmail.com

²ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и
трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург

³БУ «Сургутская окружная клиническая больница», Сургут

Резюме.

Проанализирована динамика восстановления нейтрофилов после аутологичных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), выполненных пациентам с гемобластозами. Установлено, что для снижения риска инфекционных осложнений необходимо обеспечить восстановление кроветворения нейтрофилов не позднее 13 суток после трансплантации. Для соблюдения данных сроков рекомендовано трансплантировать 4×10^6 ГСК/кг массы тела пациента и/или при колониеобразующей активности ГСК не менее 20×10^4 КОЕ-ГСК/кг. Данные критерии качества трансплантационного материала можно рекомендовать для его заготовки только с учетом риска снижения указанных параметров на этапах криоконсервации.

Ключевые слова: аутологичная трансплантация, гемопоэз, гемопоэтические стволовые клетки, нейтропения, химиотерапия

EFFECT OF AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION ON HEMATOPOIETIC RECOVERY AFTER CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES.

Stepanov A.A.¹, Korotaev E.V.¹, Kosarev A.N.¹, Bessmeltsev S.S.², Rabinovich V.I.¹,

Ponomarev S.A.¹, Zinina E.E.³, Popova N.B.³, Khoreva O.E.³

¹ *Ugra research Institute of cellular technologies with stem cell Bank, Khanty-Mansiysk, Russia str. Mira 127-B, tel./fax (3467) 32-87-46, e-mail: glagolmail@gmail.com*

² *FGBU "Russian Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical and Biological Agency", Saint-Petersburg*

³ *BU "Surgut district Hospital", Surgut*

Abstract. The article shows the dynamics of neutrophil recovery after autologous hematopoietic stem cell transplantation, performed 43 patients. It is found that reducing the risk of infection is necessary to provide recovery of neutrophil hematopoiesis not later than 13 days after transplantation. To comply with the data timing recommended transplanted 4×10^6 HSC/ kg of patient body weight and / or colony forming activity of HSC least 20×10^4 CFU-HSC/kg. The criteria of quality graft material can be recommended for their apheresis only reduces the risk of these parameters on the stages of cryopreservation.

Key words: autologous transplantation, chemotherapy, hematopoiesis, hematopoietic stem cells, neutropenia.

ВВЕДЕНИЕ

Выполнение высокодозной химиотерапии (ВДХТ) сопряжено с высоким риском развития инфекционных осложнений, наблюдаемых в 80 % случаев в первые дни и недели лечения [1]. Установлена связь частоты развития осложнений с глубиной и длительностью угнетения лейкоцитарного звена кроветворения в результате химиотерапии [2]. Концентрация нейтрофилов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$, наблюдаемая более 10 суток после ВДХТ, ассоциирована с последующим развитием тяжелых грибковых и бактериальных инфекций [3]. Другим негативным последствием угнетения кроветворения после ВДХТ является тромбоцитопения, однако связанный с этим риск кровотечений удастся свести к минимуму путем трансфузии тромбоцитов [4]. В тоже время, нейтропения на сегодня остается трудно курабельным и опасным состоянием. До 10% пациентов погибает от инфекционных осложнений, возникающих на фоне длительной нейтропении [5].

С целью восстановления функции кроветворения и сокращения сроков нейтропении после ВДХТ чаще всего применяется аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (АутоТГСК) [6], а так же медикаментозная стимуляция кроветворения препаратами колониестимулирующего фактора [7]. Однако эффективность медикаментозной стимуляции оспаривается рядом авторов [8]. Поэтому АутоТГСК остается основным способом, который позволяет уменьшить риск развития инфекционных осложнений и повысить выживаемость пациентов после ВДХТ.

По различным данным количество аутологичных ГСК, достаточное для успешного восстановления кроветворения после ВДХТ, составляет $2-8 \times 10^6$ ГСК/кг массы тела [9, 10, 11, 12, 13]. Столь сильное варьирование рекомендованных значений данного показателя можно объяснить различиями в протоколах контроля качества трансплантата у разных авторов. Например, отбор пробы осуществлялся на этапах до или после криоконсервации, из криопробирок-спутников или непосредственно из трансплантата. В ряде публикаций этап и источник отбора проб для контроля качества трансплантата вовсе не уточнялся. Между тем, перечисленные различия будут неизбежно влиять на результаты контроля качества трансплантата, что не позволит обоснованно планировать заготовку необходимого количества ГСК.

Анализ аликвот из криопробирок-спутников, которые замораживаются одновременно с трансплантатом, не позволяет экстраполировать полученные результаты на сам трансплантат, так как динамика охлаждения в пробирке и в криопакете будут различаться в виду разного их объема, что обуславливает различия в сохранности ГСК. Поэтому отбор пробы необходимо выполнять непосредственно из криопакета после размораживания, что позволит установить достоверную величину трансплантационной дозы, необходимую для восстановления кроветворения.

Однако полученную таким образом величину трансплантационной дозы будет необоснованно рекомендовать к заготовке в ходе лейкоцитафереза, так как между лейкоцитаферезом и трансплантацией часто наблюдается снижение качества трансплантата. Полученные ранее нами данные показали, что на этапе транспортировки [14], введения криопротектора и замораживания-оттаивания [15, 16] сохранность ГСК может снижаться. Данное снижение необходимо учитывать при расчете индивидуальной трансплантационной дозы, которую необходимо заготовить в каждом клиническом случае.

Кроме того, только количественная характеристика ГСК не позволяет охарактеризовать их способность к кроветворению. Одно и то же количество ГСК, полученное у разных пациентов, может обладать различной колониеобразующей активностью. Согласно рекомендациям ряда авторов пациентам после ВДХТ необходимо трансплантировать $10\text{--}50 \times 10^4$ колониеобразующих единиц ГСК/кг массы тела (КОЕ-ГСК/кг) [17]. К сожалению, авторы не указывают, в какие сроки трансплантация рекомендованного количества КОЕ-ГСК позволит восстановить кроветворение. Между тем, данная информация может иметь значение при планировании предстоящей АутоТГСК. Недостаточность кроветворной функции полученного у пациента трансплантата может служить показанием к повторению мобилизации и лейкоцитафереза, что позволит минимизировать риск инфекционных осложнений ВДХТ.

Полученные именно таким способом данные позволяют обоснованно рекомендовать минимальное количество заготавливаемых ГСК, которое гарантирует восстановление кроветворения в наиболее короткие сроки, что снизит риск развития опасных для жизни инфекционных осложнений ВДХТ.

Цель исследования: Установить критерии количества и качества гемопоэтических стволовых клеток, предназначенных для аутотрансплантации, с точки зрения их способности восстанавливать кроветворение в наиболее короткие сроки после высокодозной химиотерапии у пациентов с гемабластозами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено путем анализа результатов 51 аутотрансплантации ГСК у 43 пациентов (8 повторных трансплантаций включительно), из которых 66% мужчин и 34% женщин. Диагноз множественная миелома у 27 пациентов, лимфомы – 9 и лейкозы – 7. Для проведения мобилизации ГСК всем пациентам на фоне полной или частичной ремиссии вводился внутривенно Циклофосфамид однократно 4 г/м^2 поверхности тела. Через 5 дней назначалось ежедневное подкожное введение Филграстима 10 мкг/кг массы тела, включительно до завершения получения трансплантационного материала на клеточном сепараторе Cobe Spectra по разработанному производителем протоколу «white blood cell-MN». Полученный материал был расфасован по криопакетам с добавлением криопротектора диметилсульфоксида в конечной концентрации 7,5 %. Далее трансплантат подвергали замораживанию с помощью BioFREEZE BV-40 и хранили в жидком азоте до

завершения ВДХТ. Всем обследованным пациентам был выполнен миелоаблативный режим кондиционирования. Реинфузию трансплантата производили сразу после его размораживания. Отбор проб для лабораторных исследований выполняли из остатков трансплантата после его реинфузии.

Количество ГСК оценивали на проточном цитометре FC-500 с использованием протокола ISHAGE и заводского набора реагентов «Stem-Kit» (Beckman Coulter, USA). Количество колониеобразующих единиц ГСК оценивали путем их культивирования в течение 14 суток на стандартизированных заводских средах Methocult H4435 (Stemcell Technologies, Canada) с последующим подсчетом колоний. В день трансплантации и в течение всего периода восстановления кроветворения проводился ежедневный отбор проб периферической крови для общего анализа на гематологическом анализаторе LH-750 (Beckman Coulter, USA).

Период восстановления нейтрофилов в соответствии с рекомендациями EBMT измерялся в сутках от момента проведения трансплантации до достижения концентрации данных клеток уровня $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ в периферической крови. При этом концентрация нейтрофилов должна превышать указанные уровни последующие 3 дня. Влияние АутоТГСК на продолжительность тромбоцитопении не оценивалось, так как трансфузии тромбоконцентратов, выполняемые всем пациентам, неизбежно нарушат достоверность подобного исследования.

Для оценки зависимости длительности периода восстановления нейтрофилов от количества ГСК и их колониеобразующей активности использовался коэффициент корреляции Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Продолжительность нейтропении и ее последствия

Момент начала нейтропении регистрировался в среднем уже на 3 (1–5) сутки после АутоТГСК. Учитывая, что продолжительность нейтропении более 10 суток ассоциирована с последующими тяжелыми инфекциями [3], целесообразно достижение восстановления нейтрофилов не позже, чем на 13 сутки после АутоТГСК. Согласно нашим результатам восстановление нейтрофилов у всех пациентов произошло на 9–26 сутки после трансплантации, при этом у 9 пациентов продолжительность периода восстановления нейтрофилов превысила 13 суток. У всех данных 9 пациентов

впоследствии были диагностированы инфекционные осложнения, такие как бактериемии, бактериальный и/или грибковый сепсис, аспергиллез легких, мукозиты полости рта. В то же время у пациентов с продолжительностью восстановления нейтрофилов менее 13 суток, аналогичные инфекционные осложнения наблюдались только в 54% случаев. Следовательно, для снижения риска инфекционных осложнений необходимо обеспечить восстановление кроветворения нейтрофилов не позднее 13 суток после АутоТГСК.

Зависимость продолжительности нейтропении от количества трансплантированных ГСК

Пациентам было трансплантировано $1,2-9,7 \times 10^6$ ГСК/кг массы тела (среднее $4,1 \times 10^6$ ГСК/кг). В результате исследования выявлено, что продолжительность периода восстановления нейтрофилов зависит от количества трансплантированных ГСК ($r = -0,45$; $N=51$; $p < 0,001$). Характер данной зависимости графически показан на рисунке 1 с помощью линии тренда.

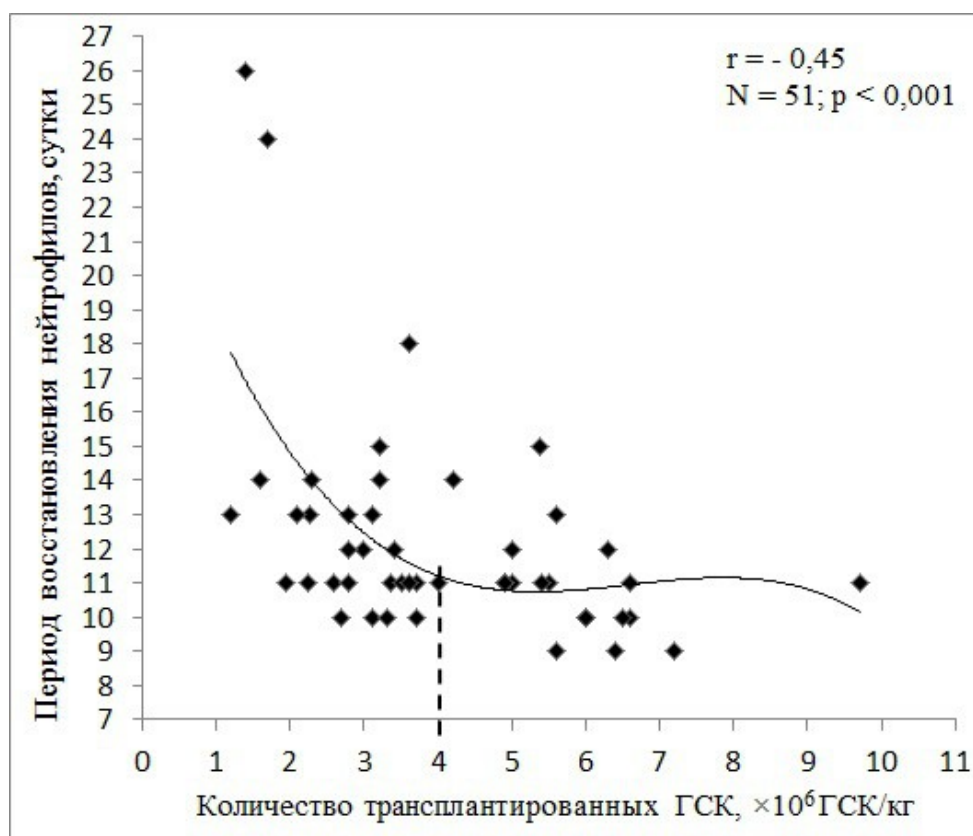


Рисунок 1. График зависимости продолжительности периода восстановления нейтрофилов от количества трансплантированных ГСК. Пунктирная линия проецирует момент перехода линии тренда в плато на ось абсцисс на уровне 4×10^6 ГСК/кг:

дальнейшее увеличение количества трансплантированных ГСК не сокращает период восстановления нейтрофилов.

Линия тренда на графике показывает, что с увеличением количества трансплантированных ГСК продолжительность периода восстановления нейтрофилов постепенно сокращается. Затем линия тренда выходит на плато: при трансплантации 4×10^6 ГСК/кг продолжительность периода восстановления нейтрофилов достигает 11 суток и далее не уменьшается, несмотря на дальнейший рост количества трансплантированных ГСК.

Следовательно, трансплантационная доза в размороженном трансплантате 4×10^6 ГСК/кг является оптимальной, так как позволяет восстановить кроветворение нейтрофилов в минимальные сроки.

Однако далеко не всегда удастся получить указанное количество ГСК. Кроме того, согласно полученным данным, даже при трансплантации $1,2\text{--}4 \times 10^6$ ГСК/кг, в 20 случаях удалось восстановить кроветворение нейтрофилов не позднее 13 суток. Можно предположить, что, несмотря на незначительное количество трансплантированных ГСК, их способность к кроветворению у данных пациентов была достаточно высокой для восстановления нейтрофилов в короткие сроки. Для оценки достоверности данного тезиса необходимо проанализировать колониобразующую активность трансплантированных ГСК и влияние данного показателя на сроки восстановления нейтрофилов.

Зависимость восстановления нейтрофилов от колониобразующей активности трансплантированных ГСК.

Всем пациентам было трансплантировано $6\text{--}62 \times 10^4$ КОЕ-ГСК/кг (среднее 31×10^4 КОЕ-ГСК/кг). Результаты данного анализа показали, что продолжительность периода восстановления нейтрофилов зависит от количества трансплантированных КОЕ-ГСК ($r = -0,51$; $N=33$; $p < 0,005$). Характер данной зависимости графически показан на рисунке 2 с помощью линии тренда.

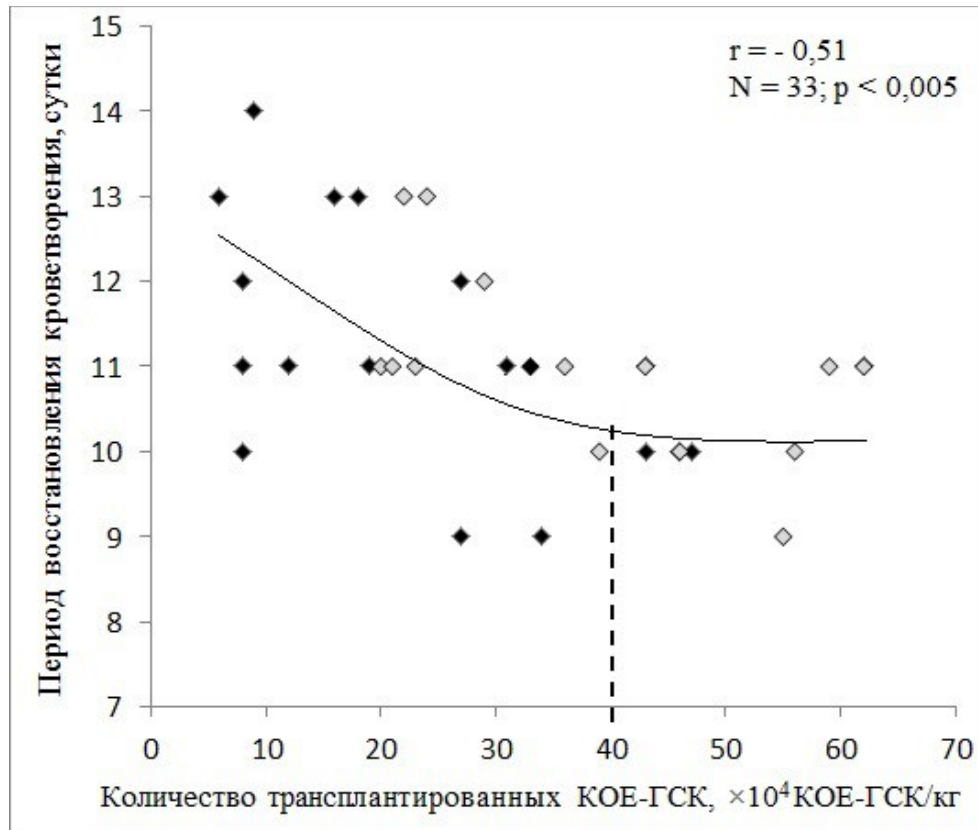


Рисунок 2. График зависимости продолжительности периода восстановления нейтрофилов от количества трансплантированных колониеобразующих единиц ГСК. Пунктирная линия проецирует момент перехода линии тренда в плато на ось абсцисс на уровне 40×10^4 КОЕ-ГСК/кг: дальнейшее увеличение количества трансплантированных КОЕ-ГСК не сокращает период восстановления нейтрофилов.

Линия тренда на графике показывает, что с увеличением количества трансплантированных КОЕ-ГСК продолжительность периода восстановления нейтрофилов постепенно сокращается и при трансплантации 40×10^4 КОЕ-ГСК/кг достигает минимального значения на уровне 10 суток. Дальнейшего сокращения продолжительности периода восстановления нейтрофилов не наблюдалось, несмотря на трансплантацию большего количества КОЕ-ГСК. Следовательно, трансплантационная доза 40×10^4 КОЕ-ГСК/кг позволяет достигнуть наиболее коротких сроков восстановления нейтрофилов и является оптимальной.

Кроме того на рис. 2 серым маркером выделены случаи, когда, несмотря на трансплантацию менее чем 4×10^6 ГСК/кг, восстановление нейтрофилов произошло в пределах 13 суток. Данные случаи были выделены в опытную группу с целью оценки

колониеобразующей активности ГСК трансплантированных данным пациентам. Контрольную группу составили все остальные случаи. Статистические параметры данных групп представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Сравнение показателя колониеобразующей активности ГСК в случаях, когда восстановление нейтрофилов произошло в пределах 13 суток при трансплантации $1,2-4 \times 10^6$ ГСК/кг (опытная группа) с аналогичным показателем у остальных пациентов (контроль).

Статистический показатель	Опытная группа (n = 14)	Контрольная группа (n = 21)
КОЕ-ГСК $\times 10^4$ /кг, $X \pm \sigma$	$39,9 \pm 14,9^*$	$23,8 \pm 13,6$
КОЕ-ГСК $\times 10^4$ /кг, интервал	20 – 62	6 – 47

Примечание: * – колониеобразующая активность ГСК достоверно выше ($p < 0,05$) в опытной группе по сравнению с контролем.

Как и предполагалось, опытная группа характеризуется достоверно более высокой колониеобразующей активностью трансплантированных ГСК ($p < 0,05$), что и обеспечивало восстановление нейтрофилов у данных пациентов в оптимальные сроки, несмотря на трансплантацию менее чем 4×10^6 ГСК/кг. Результаты, приведенные в таблице 1, показывают, что трансплантация $\geq 20 \times 10^4$ КОЕ-ГСК/кг позволила восстановить кроветворение нейтрофилов не позднее 13 суток. Следовательно, низкое количество трансплантированных ГСК может быть компенсировано их более высокой колониеобразующей активностью.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В исследованиях различных авторов было установлено, что нейтропения продолжительностью более 10 суток ассоциирована с увеличением риска развития инфекционных осложнений [3]. Нами определено, что для снижения риска инфекционных осложнений необходимо обеспечить восстановление кроветворения нейтрофилов не позднее 13 суток после АутоТГСК. Выполнение этого условия позволит в 2 раза уменьшить риск развития инфекционных осложнений таких, как бактериемии,

бактериальный и грибковый сепсисы, аспергиллез легких, мукозиты полости рта. В тех случаях, когда нейтропения по каким-либо причинам не может быть купирована после 13 суток, необходимо усиливать превентивные противоинфекционные мероприятия.

С целью сокращения сроков восстановления кроветворения различными авторами рекомендуется выполнение аутотрансплантации от 2 до 8 миллионов ГСК на килограмм массы тела пациента [9, 10, 11, 12, 13]. Причинами столь неоднозначных рекомендаций могут быть различия протоколов выполнения исследований, направленных на установление зависимости сроков восстановления кроветворения от количества трансплантированных ГСК. В настоящем исследовании обоснован и использован порядок контроля качества трансплантата предполагающий отбор проб непосредственно из его остатков в криопакете сразу после инфузии пациенту. В результате такого подхода удалось достоверно оценить количество трансплантированных ГСК и их пролиферативный потенциал. Мы установили, что трансплантационная доза в размороженном трансплантате 4×10^6 ГСК/кг является оптимальной. Трансплантация большего количества ГСК нецелесообразна, так как не позволяет сократить продолжительность восстановления нейтрофилов менее чем за 9 суток.

Однако полученную таким образом величину трансплантационной дозы (4×10^6 ГСК/кг) будет необоснованно рекомендовать к заготовке в ходе лейкоцитафереза, так как между лейкоцитаферезом и трансплантацией часто наблюдается снижение качества трансплантата. Опубликованные ранее нами результаты показали, что на этапах введения криопротектора и замораживания-оттаивания трансплантата снижение количества ГСК достигает соответственно 9% и 15% (в сумме 24%) [14]. Данные потери необходимо учитывать при расчете количества ГСК, требуемых для заготовки. Таким образом, учитывая установленные нами ранее потери ГСК и результаты, полученные в настоящем исследовании, рекомендуемая для заготовки трансплантационная доза будет равна 5×10^6 ГСК/кг (4×10^6 ГСК/кг + 24%).

Однако, согласно ранее опубликованным нами данным, гарантировать получение $\geq 5 \times 10^6$ ГСК/кг в ходе лейкоцитафереза возможно только при концентрации ГСК в периферической крови ≥ 45 ГСК/мкл, что, в свою очередь, удастся только в результате 60% случаев медикаментозной мобилизации [18].

В тоже время результаты настоящего исследования показали, что восстановление кроветворения в течение 13 суток в отдельных случаях было возможно и при

трансплантации $1,2-4 \times 10^6$ ГСК/кг. Нами было показано, что способность ГСК к кроветворению у данных пациентов была достоверно выше, чем у остальных пациентов. Следовательно, низкое количество трансплантированных ГСК может быть компенсировано их более высокой способностью к кроветворению. В целом колониеобразующая активность на уровне $\geq 20 \times 10^4$ КОЕ-ГСК/кг позволяет восстановить кроветворение нейтрофилов не позднее 13 суток после АутоТГСК. Как уже было сказано выше, данный уровень КОЕ-ГСК можно рекомендовать к заготовке только с учетом снижения этого показателя в процессе криоконсервации. Опубликованные ранее нами результаты показали, что на этапах введения криопротектора и замораживания-оттаивания трансплантата снижение колониеобразующей активности ГСК достигает 18% [14]. Следовательно, учитывая установленные нами ранее потери КОЕ-ГСК и результаты полученные в настоящем исследовании, рекомендуемое для заготовки количество трансплантированных колониеобразующих единиц должно составлять не менее 24×10^4 ГСК/кг (20×10^4 ГСК/кг + 18%).

Таким образом, при выполнении лейкоцитафереза и планировании трансплантации необходимо ориентироваться как на количество полученных ГСК, так и на их колониеобразующую активность. Если в результате лейкоцитафереза не удастся получить у пациента 5×10^6 ГСК/кг, то необходимо обратить внимание на колониеобразующую активность собранных ГСК. Данные результаты будут получены через 12–14 суток культивирования, что вполне допустимо в процессе подготовки пациента к ВДХТ и АутоТГСК. Если анализ колониеобразующей активности покажет уровень $\geq 24 \times 10^4$ КОЕ-ГСК/кг, то полученный трансплантационный материал можно считать достаточным для трансплантации и позволит успешно восстановить кроветворение в короткие сроки. Однако если результаты анализа колониеобразующей активности покажут меньше чем 24×10^4 КОЕ-ГСК/кг, то целесообразно рассмотреть возможность повторной мобилизации и лейкоцитафереза или изменение плана лечения. В противном случае трансплантация не может гарантировать восстановление кроветворения нейтрофилов в пределах 13 суток, что сопряжено с высоким риском инфекционных осложнений. Учитывая высокую стоимость выхаживания пациентов после ВДХТ, сокращение периода восстановления нейтрофилов целесообразно как с клинической, так и с экономической точки зрения.

В заключении следует отметить, что все описанные в статье пациенты были выписаны в удовлетворительном состоянии на 18–29 день после трансплантации. Полученные результаты работы стали возможны благодаря взаимодействию коллективов Сургутской окружной клинической больницы и Югорского НИИ клеточных технологий с банком стволовых клеток. За 5 лет совместной работы АутоТГСК выполнена более 70 жителям Ханты-Мансийского автономного округа. Авторы статьи благодарят всех, кто принимал участие в данной работе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Митиш, Н.Е. Инфекционные осложнения в течение первого года после трансплантации гемопоэтических клеток у больных гемобластозами: диссертация канд. мед. наук: 14.00.29 / Митиш Наталья Евгеньевна. – М., 2006 – 130 с.
2. Программное лечение заболеваний системы крови: Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови / под ред. В.Г. Савченко. – М.: Практика, 2012. – 1056 с.
3. Hoenigl, M. European Organization for the Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group (EORTC/MSG) host factors and invasive fungal infections in patients with haematological malignancies / M. Hoenigl, V. Strenger, W Buzina. // J. Antimicrob Chemother. – 2012. Aug. – P. 2029-33.
4. Даваасамбуу, Б. Эффективность трансфузий тромбоконцентрата и аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток / Б. Даваасамбуу, С.В. Грицаев, А.А. Кузьева, И.М. Запреева, К.М. Абдулкадыров, А.В. Чечеткин // Гематология и трансфузиология. – 2014. – №1. – С. 90-91.
5. Klastersky, J. Current attitudes for therapy of febrile neutropenia with consideration to cost-effectiveness // Current opinion in oncology. – 1998. – Vol. 10. – N 4. – P. 284-290.
6. Passweg, J.R. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2011 / J.R. Passweg, H. Baldomero, M. Bregni et al. // Bone Marrow Transplantation. – 2013. – Apr. – N 48(9). – P. 1161-1167.
7. Clark, O.A. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials / O.A. Clark, G. Lyman, A.A. Castro // Journal of Clinical Oncology. – 2005. – Jun. – N 20(18). – P. 4198-214.

8. Пугачев, А.А. Особенности восстановления кроветворения после различных видов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток : диссертация канд. мед. наук: 14.00.29 / Пугачев Александр Александрович. – СПб., 2007. – 190 с.
9. Bensinger, W. Factors that influence collection and engraftment of autologous peripheral-blood stem cells / W. Bensinger, F. Appelbaum, S. J. Rowley et al. // Clin. Oncol. – 1995. – №13(10). – P. 2547-2555.
10. Bolwell, B.J. Patients mobilizing large numbers of CD34+ cells ('super mobilizers') have improved survival in autologous stem cell transplantation for lymphoid malignancies / B.J. Bolwell, B. Pohlman, L. Rybicki // Bone Marrow Transplantation. – 2007 – N. 40 (5). – P. 437-41.
11. Sola, C. Bone marrow transplantation: prognostic factors of peripheral blood stem cell mobilization with cyclophosphamide and filgrastim (r-metHuGCSF): the CD34+ cell dose positively affects the time to hematopoietic recovery and supportive requirements after high-dose chemotherapy / C. Sola, P. Maroto, R. Salazar et al. // Hematology. – 1999. – Vol. 4(3). – P. 195-209.
12. Wahlin, A. Relation between harvest success and outcome after autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma / A. Wahlin, M. Eriksson, M. Hultdin // European Journal of Haematology. – 2004. – Vol. 73(4). – P. 263-268.
13. Pusic, I. Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation / I. Pusic, S.Y. Fiang, S. Landua et al. // Biol Blood Marrow Transplant. – 2008. – Vol. 14(9). – P. 1045-1056.
14. Степанов, А.А. Влияние температуры и механических воздействий на цитолитические процессы и пролиферативную активность гемопоэтических стволовых клеток периферической крови при их продолжительной транспортировке / А.А. Степанов, Е. В. Коротаев, В. И. Рабинович и др. // Медлайн.ру: Российский биомедицинский журнал. – 2012. – Т. 13. – [Электронный ресурс]. – URL: <http://medline.ru/public/art/tom13/art16.html>
15. Степанов, А.А. Оптимизация криоконсервации гемопоэтических стволовых клеток полученных из периферической крови при высоком лейкоцитозе / А.А. Степанов, Е.В. Коротаев, С.С. Бессмельцев и др. // Медлайн.ру: Российский биомедицинский журнал. – 2015. – ТОМ 16 [Электронный ресурс] - Режим доступа: <http://medline.ru/public/art/tom16/art47.html>

16. Коротаев, Е.В., Степанов А.А., Рабинович В.И. Влияние предварительного охлаждения на эффективность криоконсервации ГСК / Е.В. Коротаев, А.А. Степанов, В.И. Рабинович // Материалы конференции с международным участием «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии» 24-25 июня 2014 г., Санкт-Петербург. Вестник гематологии. – 2014. – с. 33.
17. Методы получения стволовых клеток у больных и доноров для их последующей трансплантации: пособие для врачей / Фрегатова Л. М., Зубаровская Л. С., Эстрина М. А., Головачева А. А., Бабенко Е. В., Платонова Г. Г., Зуева Е.Е., Афанасьев Б. В. // СПб: СПбГМУ, 2004. – 36 с.
18. Степанов, А.А. Оптимизация организационно-методических аспектов получения, транспортировки и подготовки к хранению гемопоэтических стволовых клеток периферической крови предназначенных для аутологичной трансплантации пациентам с множественной миеломой: диссертация канд. мед. наук: 14.00.29 / Степанов Андрей Александрович. – СПб., 2015 – 120 с.