

# Оценка эффективности мобилизации гемопоэтических стволовых клеток крови с применением препарата эмпэгфилграстим (Экстимия®<sup>®</sup>, Биокад) у больных лимфопролиферативными заболеваниями: опыт нескольких центров на территории Российской Федерации

Е.С. Нестерова<sup>✉1</sup>, Я.К. Мангасарова<sup>1</sup>, М.О. Багова<sup>1</sup>, Е.А. Фастова<sup>1</sup>, А.У. Магомедова<sup>1</sup>, О.В. Марголин<sup>1</sup>, Л.Г. Горенкова<sup>1</sup>, Р.Р. Абдурашидова<sup>1</sup>, И.В. Гальцева<sup>1</sup>, И.М. Накастоев<sup>1</sup>, В.С. Галузяк<sup>1</sup>, О.Н. Байтерякова<sup>1</sup>, А.А. Щербак<sup>1</sup>, М.А. Теляшов<sup>1</sup>, В.К. Спицын<sup>1</sup>, Д.А. Сухоруков<sup>1</sup>, Э.Г. Гемджян<sup>1</sup>, Е.Е. Звонков<sup>1</sup>, Г.Д. Петрова<sup>2</sup>, В.О. Саржевский<sup>3</sup>, Н.С. Шорохов<sup>3</sup>, С.В. Волошин<sup>4</sup>, С.Ю. Линников<sup>4</sup>, М.В. Дрозд<sup>5</sup>, П.И. Симашова<sup>5</sup>, В.П. Поп<sup>5</sup>, О.А. Рукавицын<sup>5</sup>, Н.В. Давыдова<sup>5</sup>, М.Ю. Арушанян<sup>5</sup>  
<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия;  
<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;  
<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;  
<sup>4</sup>ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;  
<sup>5</sup>ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Оценить эффективность мобилизации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) крови с применением препарата эмпэгфилграстим у больных лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ), выявить прогностические факторы, влияющие на эффективность мобилизации.

**Материалы и методы.** В работе представлены результаты анализа эффективности мобилизации ГСК с применением препарата Экстимия<sup>®</sup> АО «Биокад» (МНН: эмпэгфилграстим) у пациентов с ЛПЗ. В исследование включены 89 пациентов с ЛПЗ (с лимфомой Ходжкина, В- и Т-клеточными лимфомами, плазмноклеточными опухолями), которые находились на лечении в пяти исследовательских центрах Российской Федерации (в г. Москве и Санкт-Петербурге). Медиана возраста больных составила 39 (18–67) лет. У 26 (29%) пациентов мобилизация ГСК выполнена «на стабильном состоянии кроветворения» с применением только пегилированного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, у 63 (71%) – после химиотерапии (ХТ). Введение эмпэгфилграстима в дозе 7,5 мг однократно подкожно осуществляли в двух режимах: через 24 ч после окончания ХТ или однократно в произвольном режиме.

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Нестерова Екатерина Сергеевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач-гематолог отд-ния химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток с дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии». E-mail: nest.ek@yandex.ru

Мангасарова Яна Константиновна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач-гематолог, зав. отд-нием химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток с дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии»

Багова Мадина Олеговна – канд. мед. наук, врач-гематолог отд-ния химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток с дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии»

Фастова Екатерина Александровна – канд. мед. наук, врач-гематолог отд-ния химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток с дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии»

Магомедова Аминат Умарасхабовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., врач-гематолог отд-ния химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток с дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии»

Марголин Олег Викторович – канд. мед. наук, врач-гематолог отд-ния химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток с дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии»

Горенкова Лилия Гамилевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием гематологии и химиотерапии острых лейкозов и лимфом ФГБУ «НМИЦ гематологии»

Абдурашидова Руниза Равильевна – врач-гематолог отд-ния химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток с дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии»

<sup>✉</sup>Ekaterina S. Nesterova – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Hematology. E-mail: nest.ek@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6035-9547

Jana K. Mangasarova – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Hematology. ORCID: 0000-0002-0450-7453

Madina O. Bagova – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Hematology. ORCID: 0000-0002-8932-8197

Ekaterina A. Fastova – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Hematology. ORCID: 0000-0002-2822-0844

Aminat U. Magomedova – D. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Hematology. ORCID: 0000-0003-4363-8275

Oleg V. Margolin – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Hematology. ORCID: 0000-0002-6211-5677

Liliya G. Gorenkova – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Hematology. ORCID: 0000-0002-3967-9183

Runiza R. Abdurashidova – hematologist, National Medical Research Center for Hematology. ORCID: 0000-0002-5148-8355

**Результаты.** В ходе проведенной работы выделены, проанализированы и сопоставлены две группы больных: с неэффективной ( $n=23$ , 26%) и эффективной ( $n=66$ , 74%) мобилизацией ГСК. Для определения факторов, ассоциированных с неэффективной мобилизацией, последовательно проведены однофакторный и многофакторный статистические анализы (бинарная логистическая регрессия и множественная двусторонняя бинарная логистическая регрессия соответственно). В однофакторном анализе исследовали пол, возраст, диагноз, поражение костей/костного мозга, число предшествующих линий ХТ, статус заболевания (ремиссия/вне ремиссии), наличие лучевой терапии, интервал времени от введения препарата эмпэгфилграстим до принятия решения о проведении лейкоцитафереза, режим стимуляции гранулоцитопоза («на стабильном состоянии кровотока» или после ХТ), количество лейкоцитов и тромбоцитов. В результате последующего многофакторного анализа выделенных двух параметров (диагноза и интервала времени от введения препарата до принятия решения о проведении лейкоцитафереза) определили статистически значимые факторы риска неэффективной мобилизации – Т-клеточную лимфому; Т-клеточную лимфому против других (сочетание) диагнозов (В-клеточной лимфомы, лимфомы Ходжкина и плазмоклеточной опухоли):  $p=0,046$ , критерий Вальда, отношение шансов 4,18 (95% доверительный интервал 0,96–19,4). Интервал времени от введения эмпэгфилграстима до первого лейкоцитафереза в группе с эффективной мобилизацией зависел от диагноза. Самый длинный срок наблюдался при диагнозе плазмоклеточной опухоли, а самый короткий – при диагнозе Т-клеточной лимфомы: 10 (4–10) против 5,5 (4–6) [ $p=0,01$ , критерий Краскела–Уоллиса]. Препарат эмпэгфилграстим оказался одинаково эффективным для мобилизации ГСК как «на стабильном кровотоке», так и после ХТ.

**Заключение.** Результаты первого многоцентрового опыта применения препарата Экстимия® АО «Биокад» (МНН: эмпэгфилграстим) для мобилизации аутологичных ГСК у больных ЛПЗ демонстрируют его высокую эффективность при благоприятном профиле безопасности и переносимости: 74% (66/89) успешных мобилизаций после однократного введения фиксированной дозы препарата.

**Ключевые слова:** эмпэгфилграстим, пегилированный колониестимулирующий фактор, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, мобилизация гемопоэтических стволовых клеток, Экстимия

**Для цитирования:** Нестерова Е.С., Мангасарова Я.К., Багова М.О., Фастова Е.А., Магомедова А.У., Марголин О.В., Горенкова Л.Г., Абдурашидова Р.Р., Гальцева И.В., Накастоев И.М., Галузяк В.С., Байтерякова О.Н., Щербакова А.А., Теляшов М.А., Спицын В.К., Сухоруков Д.А., Гемджян Э.Г., Звонков Е.Е., Петрова Г.Д., Саржевский В.О., Шорохов Н.С., Волошин С.В., Линников С.Ю., Дрозд М.В., Симашина П.И., Поп В.П., Рукавицын О.А., Давыдова Н.В., Арушанян М.Ю. Оценка эффективности мобилизации гемопоэтических стволовых клеток крови с применением препарата эмпэгфилграстим (Экстимия®, АО «Биокад») у больных лимфопролиферативными заболеваниями: опыт нескольких центров на территории Российской Федерации. Современная Онкология. 2024;26(3):323–334. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202989

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

**Гальцева Ирина Владимировна** – д-р мед. наук, зав. лаб. иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии»

**Irina V. Galtseva** – D. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Hematology. ORCID: 0000-0002-8490-6066

**Накастоев Ислам Мухарбекович** – канд. мед. наук, зав. отд-нием забора гемопоэтических стволовых клеток, обработки и хранения костного мозга и (или) гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии»

**Islam M. Nakastoev** – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Hematology. ORCID: 0000-0002-8712-9813

**Галузяк Владимир Сидорович** – врач-трансфузиолог отд-ния забора гемопоэтических стволовых клеток, обработки и хранения костного мозга и (или) гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии»

**Vladimir S. Galuziyak** – transfusionist, National Medical Research Center for Hematology. ORCID: 0000-0003-4224-6802

**Байтерякова Ольга Николаевна** – врач-трансфузиолог отд-ния забора гемопоэтических стволовых клеток, обработки и хранения костного мозга и (или) гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии»

**Olga N. Baiteryakova** – transfusionist, National Medical Research Center for Hematology

**Щербакова Александра Александровна** – врач-трансфузиолог отд-ния забора гемопоэтических стволовых клеток, обработки и хранения костного мозга и (или) гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии»

**Alexandra A. Shcherbakova** – transfusionist, National Medical Research Center for Hematology. ORCID: 0000-0003-3539-628X

**Теляшов Максим Александрович** – врач-трансфузиолог отд-ния забора гемопоэтических стволовых клеток, обработки и хранения костного мозга и (или) гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии»

**Maxim A. Telyashov** – transfusionist, National Medical Research Center for Hematology. ORCID: 0000-0001-7053-7039

**Спицын Вадим Константинович** – врач-трансфузиолог отд-ния забора гемопоэтических стволовых клеток, обработки и хранения костного мозга и (или) гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии»

**Vadim K. Spitsyn** – transfusionist, National Medical Research Center for Hematology. ORCID: 0009-0002-4265-0194

**Сухоруков Давид Александрович** – медицинский лабораторный техник отд-ния иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии»

**David A. Sukhorukov** – medical and laboratory technician, National Medical Research Center for Hematology. ORCID: 0009-0002-1170-7282

**Гемджян Эдуард Георгиевич** – биостатистик, лаборант по изучению психических и неврологических расстройств при заболеваниях системы крови ФГБУ «НМИЦ гематологии»

**Eduard G. Gemdzian** – biostatistician, National Medical Research Center for Hematology. ORCID: 0000-0002-8357-977X

**Звонков Евгений Евгеньевич** – д-р мед. наук, зав. отд-нием гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии»

**Eugene E. Zvonkov** – D. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Hematology. ORCID: 0000-0002-2639-7419

**Петрова Галина Дмитриевна** – зав. отд-нием трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток взрослых ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

**Galina D. Petrova** – Department Head, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0003-4207-2822

**Саржевский Владислав Олегович** – д-р мед. наук, проф., зам. глав. врача по онкологии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова»

**Vladislav O. Sarzhevskiy** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov National Medical and Surgical Center. ORCID: 0000-0001-7164-6595

**Шорохов Никита Сергеевич** – врач-гематолог отд-ния гематологии и химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова»

**Nikita S. Shorokhov** – hematologist, Pirogov National Medical and Surgical Center. ORCID: 0000-0003-4442-289X

# Evaluation of the effectiveness of hematopoietic blood stem cell mobilization using empegfilgrastim (Extimia<sup>®</sup>, BIOCAD) in patients with lymphoproliferative diseases: the experience of several centers in the Russian Federation. A retrospective study

Ekaterina S. Nesterova<sup>✉1</sup>, Jana K. Mangasarova<sup>1</sup>, Madina O. Bagova<sup>1</sup>, Ekaterina A. Fastova<sup>1</sup>, Aminat U. Magomedova<sup>1</sup>, Oleg V. Margolin<sup>1</sup>, Liliya G. Gorenkova<sup>1</sup>, Runiza R. Abdurashidova<sup>1</sup>, Irina V. Galtseva<sup>1</sup>, Islam M. Nakastoev<sup>1</sup>, Vladimir S. Galuzyak<sup>1</sup>, Olga N. Baiteryakova<sup>1</sup>, Alexandra A. Shcherbakova<sup>1</sup>, Maxim A. Telyashov<sup>1</sup>, Vadim K. Spitsyn<sup>1</sup>, David A. Sukhorukov<sup>1</sup>, Eduard G. Gemdzhian<sup>1</sup>, Eugene E. Zvonkov<sup>1</sup>, Galina D. Petrova<sup>2</sup>, Vladislav O. Sarzhevskiy<sup>3</sup>, Nikita S. Shorokhov<sup>3</sup>, Sergey V. Voloshin<sup>4</sup>, Sergey Yu. Linnikov<sup>4</sup>, Maria V. Drozd<sup>5</sup>, Polina I. Simashova<sup>5</sup>, Vasiliy P. Pop<sup>5</sup>, Oleg A. Rukavitsyn<sup>5</sup>, Natalia V. Davydova<sup>5</sup>, Margarita Yu. Arushanyan<sup>5</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Saint Petersburg, Russia;

<sup>5</sup>Burdenko Main Military Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia

## Abstract

**Aim.** To evaluate the effectiveness of autologous hematopoietic stem cell (HSC) mobilization with empegfilgrastim in patients with lymphoproliferative diseases (LPDs) and to identify prognostic factors affecting the effectiveness of mobilization.

**Materials and methods.** The paper analyzes the effectiveness of HSC mobilization with Extimia<sup>®</sup> by JSC "BIOCAD" (INN: empegfilgrastim) in patients with LPDs. The study included 89 patients with LPDs (Hodgkin's lymphoma, B- and T-cell lymphomas, plasma cell tumors) who were treated in 5 research centers of the Russian Federation (in Moscow and St. Petersburg). The median age of patients was 39 (18–67) years. In 26 (29%) patients, HSC mobilization was performed "in a stable state of hematopoiesis" using only pegylated granulocyte colony-stimulating factor (PEG-G-CSF), and in 63 (71%) patients after chemotherapy (CT). Empegfilgrastim was administered as a single dose of 7.5 mg subcutaneously in two regimens: 24 hours after the end of CT or at a random time.

**Results.** Two groups of patients were identified, analyzed, and compared: those with ineffective (n=23, 26%) and effective (n=66, 74%) HSC mobilization. Univariate and multivariate statistical analyses (binary logistic regression and multiple bidirectional binary logistic regression, respectively) were sequentially performed to determine the factors associated with ineffective mobilization. In a one-factor analysis, we studied the sex, age, diagnosis, bone/bone marrow involvement, the number of previous CT lines, the status of the disease (remission/no remission), the history of radiation therapy, the time interval from the administration of empegfilgrastim to the decision to perform leukapheresis, the mode of granulocytopenia stimulation ("in a stable state of hematopoiesis" or after CT), the leukocyte and platelet counts. The subsequent multifactorial analysis of the two selected parameters (diagnosis and time interval from drug administration to the decision to perform leukapheresis) showed the following statistically significant risk factors for ineffective mobilization: T-cell lymphoma; T-cell lymphoma versus other (combination) diagnoses (B-cell lymphoma, Hodgkin's lymphoma and plasma cell tumor):  $p=0.046$ , Wald test, odds ratio 4.18 (95% confidence interval 0.96–19.4). The time interval from the administration of empegfilgrastim to the first leukapheresis in the effective mobilization group depended on the diagnosis. The longest period was observed in patients with plasma cell tumors and the shortest in those with T-cell lymphomas: 10 (4–10) vs 5.5 (4–6) [ $p=0.01$ , Kruskal–Wallis test]. Empegfilgrastim proved equally effective for HSC mobilization both "on stable hematopoiesis" and after CT.

**Conclusion.** The results of the first multicenter experience with Extimia<sup>®</sup> by JSC "BIOCAD" (INN: empegfilgrastim) to mobilize autologous HSCs in LPD patients demonstrate its high efficacy with a favorable safety and tolerability profile: 74% (66/89) successful mobilizations after a single administration of a fixed dose of the drug.

**Keywords:** empegfilgrastim, pegylated colony-stimulating factor, autologous hematopoietic stem cell transplantation, hematopoietic stem cell mobilization, Extimia

**For citation:** Nesterova ES, Mangasarova JK, Bagova MO, Fastova EA, Magomedova AU, Margolin OV, Gorenkova LG, Abdurashidova RR, Galtseva IV, Nakastoev IM, Galuzyak VS, Baiteryakova ON, Shcherbakova AA, Telyashov MA, Spitsyn VK, Sukhorukov DA, Gemdzhian EG, Zvonkov EE, Petrova GD, Sarzhevskiy VO, Shorokhov NS, Voloshin SV, Linnikov SYu, Drozd MV, Simashova PI, Pop VP, Rukavitsyn OA, Davydova NV, Arushanyan MYu. Evaluation of the effectiveness of hematopoietic blood stem cell mobilization using empegfilgrastim (Extimia<sup>®</sup>, BIOCAD) in patients with lymphoproliferative diseases: the experience of several centers in the Russian Federation. A retrospective study. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(3):323–334. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202989

## Информация об авторах / Information about the authors

**Волошин Сергей Владимирович** – канд. мед. наук, доц., рук. клинического отделения химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ РосНИИГТ

**Линников Сергей Юрьевич** – врач-гематолог клинического отделения химиотерапии и трансплантации костного мозга ФГБУ РосНИИГТ

**Дрозд Мария Владимировна** – канд. мед. наук, врач-гематолог отделения высокодозной химиотерапии и миелотрансплантации гематологического центра ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко»

**Sergey V. Voloshin** – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology. ORCID: 0000-0003-1784-0375

**Sergey Yu. Linnikov** – hematologist, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology. ORCID: 0009-0009-5294-9107

**Maria V. Drozd** – Cand. Sci. (Med.), Burdenko Main Military Clinical Hospital

## Введение

Разработка новых таргетных препаратов, применяющихся в онкологии в монорежиме и в сочетании с курсами химиотерапии (ХТ), привела к увеличению общей и бессобытийной выживаемости, однако ряд гематологических и солидных опухолей продолжают рецидивировать. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови (аутоГСК) остается рекомендуемым методом лечения после индукционной терапии для пациентов молодого и среднего возраста с агрессивными вариантами гемобластозов и солидными опухолями, что позволяет значительно улучшить результаты лечения [1, 2]. Проведение ХТ с последующим введением гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ) и введение только Г-КСФ без ХТ («на стабильном кроветворении») являются алгоритмами мобилизации аутологичных ГСК – аутоГСК (ГСК, CD34+ клеток). Протоколы ХТ, после которых выполняется процедура мобилизации стволовых клеток крови, могут вызывать гранулоцитопению вследствие токсического воздействия химиопрепаратов или гипоплазии костного мозга (КМ), что представляет дополнительные риски для пациентов с иммунодефицитом после ХТ. Так, например, при проведении режима R-DHAP, применяющегося в терапии лимфом 2-й линии и являющегося эффективной опцией для мобилизации CD34+ клеток, у 86% больных развивается лейкопения, у 74% – тромбоцитопения, у 57% – анемия, у 29% – лейкопения тяжелой (3–4-й) степени, у 24% – тромбоцитопения тяжелой степени, у 14% – анемия тяжелой степени [3]. При множественной миеломе (ММ) 10% пациентов, которым выполняется мобилизация ГСК после курса с высокими дозами циклофосфида, нуждаются в госпитализации вследствие развития фебрильной нейтропении (ФН) и критической цитопении (чаще – тромбоцитопении). Оба этих фактора оказывают негативное влияние на общую выживаемость [4].

Использование ГСК крови, мобилизованных с помощью Г-КСФ, в большинстве случаев вытеснило применение ГСК КМ, что объясняется их более быстрым приживлением, простотой процедуры мобилизации, а также управляемым профилем токсичности аутоГСК [5]. В крови в стабильных условиях циркулирует небольшое количество ГСК. Введение Г-КСФ индуцирует увеличение пула циркулирующих ГСК в крови [6, 7]. В настоящее время для практического применения доступны различные формы рекомбинантных Г-КСФ, включая филграстим, ленограстим (гликозилированную форму Г-КСФ), нартограстим (N-концевую мутированную форму Г-КСФ) и пэгфилграстим, представляющий собой ковалентный конъюгат филграстима и монометоксиполиэтиленгликоля. Филграстим является официально рекомендованным препаратом для мобилизации ГСК [8, 9]. Препарат вызывает активацию протеолитических ферментов, высвобождаемых в больших количествах, что приводит к расщеплению и инактивации белков, необходимых для фиксации ГСК в «нишах» КМ [10, 11]. Как следствие, происходит высвобождение ГСК в КМ и увеличение их количества в крови. Пегилирование филграстима привело к образованию более крупной молекулы – пэгфилграстима

(ПэгФ), размер которой составляет примерно 39 кДа с увеличенным периодом полувыведения из-за снижения почечного клиренса [12]. Пегилирование значительно продлевает период полувыведения филграстима из плазмы (33 ч против 3–4 ч) и обеспечивает более высокую устойчивость к протеолитическому расщеплению. Согласно результатам международных и отечественных исследований однократное введение ПэгФ способно снижать риски ФН у больных с солидными опухолями и гемобластозами после проведенной ХТ [13, 14]. Несмотря на то что в настоящее время ПэгФ разрешен для профилактики нейтропении, вызванной ХТ [15], препарат используется как часть протоколов мобилизации ГСК [16–22]. Однократная инъекция ПэгФ эффективна в мобилизации аутоГСК, аллогенных ГСК и эквивалентна по эффективности многократным ежедневным инъекциям филграстима, имеет благоприятный профиль безопасности [23–25]. Рекомендуемая доза филграстима для мобилизации ГСК составляет 10 мкг/кг/сут в течение 5–7 дней подряд. Препарат вводят в виде ежедневных подкожных инъекций, начиная как минимум за 4 дня до запланированного сеанса лейкафереза [26]. Фармакокинетические свойства ПэгФ позволяют использовать только одну мобилизационную инъекцию препарата. Ожидаемый пик «выброса» ГСК после ПэгФ приходится примерно на 4-й день после его подкожного введения [27]. Исследователями показано, что эквивалентная мобилизационная эффективность ПэгФ в дозе 6 мг соответствует эффективности дозы 12 мг [28].

Учитывая риски, связанные с ХТ, растет интерес к мобилизации ГСК на «спокойном кроветворении» и применению пегилированных форм Г-КСФ, позволяющих выполнять однократное введение препарата и проводить процедуру мобилизации амбулаторно.

На территории Российской Федерации в 2017 г. зарегистрирован препарат эмпэгфилграстим, который включен в рекомендацию Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) [29] и обновленный проект российских клинических рекомендаций по сопроводительной терапии лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ) в качестве профилактики ФН (2024 г.). Эмпэгфилграстим – первый российский ковалентный конъюгат филграстима с одной молекулой полиэтиленгликоля с молекулярной массой 30 кДа, с пролонгированным действием в результате снижения почечного клиренса. Эмпэгфилграстим стимулирует продукцию нейтрофилов и их предшественников, которые выводят препарат из кровотока по мере достижения оптимальной концентрации абсолютного числа нейтрофилов в крови. Концентрация препарата уменьшается по мере увеличения количества нейтрофилов в крови. Препарат обладает высокой эффективностью и безопасностью при профилактике и лечении ФН у больных с ЛПЗ и солидными опухолями [30–33].

Первый опыт одноцентрового исследования (ФГБУ «НМИЦ гематологии») применения эмпэгфилграстима продемонстрировал, что эффективность мобилизации стволовых клеток при применении препарата составила 62,5% вне зависимости от того, проводилась ли мобилизация после ХТ или «на

## Информация об авторах / Information about the authors

**Симашова Полина Игоревна** – врач-гематолог отделения высокодозной химиотерапии и миелотрансплантации гематологического центра ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко»

**Поп Василий Петрович** – канд. мед. наук, зав. отделением высокодозной химиотерапии и миелотрансплантации гематологического центра ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко»

**Рукавицын Олег Анатольевич** – д-р мед. наук, проф., начальник гематологического центра ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко»

**Давыдова Наталья Вячеславовна** – врач клинической лабораторной диагностики, специалист по проточной цитометрии лаборатории клинических и инфекционно-иммунологических исследований ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко»

**Арушанян Маргарита Юрьевна** – клинический ординатор по гематологии ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко»

**Polina I. Simashova** – hematologist, Burdenko Main Military Clinical Hospital

**Vasily P. Pop** – Cand. Sci. (Med.), Burdenko Main Military Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-3050-4643

**Oleg A. Rukavitsyn** – D. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Main Military Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-1309-7265

**Natalia V. Davydova** – doctor of clinical laboratory diagnostics, Burdenko Main Military Clinical Hospital

**Margarita Yu. Arushanyan** – Clinical Resident, Burdenko Main Military Clinical Hospital

стабильном кроветворении» [34]. Малая когорта исследуемых случаев (n=32) и первый опыт применения эмпэгфилграстима для мобилизации ГСК послужили основанием к дальнейшему изучению данного направления.

В 2018 г. на территории Российской Федерации в 5 исследовательских центрах инициирована работа по оценке эффективности и безопасности эмпэгфилграстима в мобилизации аутоГСК крови у больных с ЛПЗ.

В статье представлены полученные результаты по оценке мобилизации ГСК с помощью препарата эмпэгфилграстим у больных с ЛПЗ, а также приведены прогностические факторы, влияющие на эффективность мобилизации.

### Материалы и методы

В исследование включены 89 больных с ЛПЗ, проходивших лечение в 5 клиниках г. Москвы и Санкт-Петербурга в период с октября 2018 по май 2024 г.:

- 1) ФГБУ «НМИЦ гематологии» (n=56);
- 2) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (n=2);
- 3) ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» (n=8);
- 4) ФГБУ РосНИИГТ (n=5);
- 5) ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко» (n=18).

У 19 (21%) больных мобилизация ГСК выполнена «на стабильном состоянии кроветворения» с применением только Г-КСФ, у 70 (79%) – после ХТ.

Лейкоцитаферез проводили на сепараторах непрерывно- и прерывного тока крови Spectra Optia, MCS+ и Amicus Fresenius Kabi.

Исследование количества ГСК в крови и лейкоконцентрате (ЛК) выполнено на проточных цитометрах BD FACS Canto II, BD FACSCalibur.

Введение эмпэгфилграстима в дозе 7,5 мг однократно подкожно осуществляли в 2 режимах: через 24 ч после окончания ХТ и однократно произвольно (на «стабильном состоянии кроветворения»). Восемью больным, кому попытка мобилизации предпринималась после ХТ, на усмотрение лечащего врача дополнительно введен филграстим в дозе 5 мкг/кг подкожно 2 раза в сутки в течение 4 дней (начало в Д5/Д9/Д10/Д14 или Д15).

Контроль общего анализа крови и исследование количества ГСК после стимуляции эмпэгфилграстимом на «стабильном состоянии кроветворения» проводили на 3–7-й день, после предшествующей ХТ – на 4–19-й день. Режим мониторинга общего анализа крови и количества ГСК в крови определял лечащий врач. Лейкоцитаферез начинали, если количество ГСК превышало 10 клеток/мкл, а количество лейкоцитов в крови превышало  $1 \times 10^9/л$  (обычно начинали, если количество лейкоцитов было не менее  $5 \times 10^9/л$ , а CD34+ клеток – от 10 клеток/мкл). Мобилизация считалась эффективной, если:

- 1) врачом принято решение о целесообразности проведения лейкоцитафереза;
- 2) суммарное количество ГСК после всех сеансов лейкоцитафереза составляло не менее  $2 \times 10^6/кг$  массы тела.

Мобилизация считалась неэффективной, если количество ГСК в крови было крайне низким, а врач принял решение отказаться от проведения лейкоцитафереза (мобилизацию не выполняли). Факторы, которые проанализированы в работе, оценены на момент принятия решения о выполнении первого сеанса лейкоцитафереза или отказа от проведения процедуры.

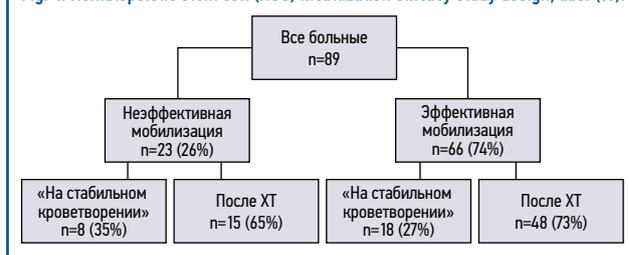
**Статистический анализ.** Категориальные переменные представлены абсолютной и относительной (%) частотами, непрерывные – медианой и диапазоном. Непрерывные переменные имели ненормальное распределение (оценивали визуально и по критерию Шапиро–Уилка). Проводили однофакторную и многофакторную бинарную логистическую регрессию (критерий Вальда). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Использовали статистический пакет IBM SPSS v. 23.

### Результаты

Медиана возраста 89 больных, включенных в исследование, составила 39 (18–67) лет, большинство из которых – 62 (70%) человека – являлись мужчинами. В исследовании приняли участие пациенты со следующими морфологически

Таблица 1. Характеристика больных Table 1. Patient characteristics	
Параметры	Значение, абс. (%)
Число больных	89 (100)
Возраст, медиана (диапазон), лет	39 (18–67)
Мужчины	62 (70)
Женщины	27 (30)
Диагноз	
ЛХ	44 (49)
ДВККЛ	6 (7)
Первичная медиастинальная лимфома	5 (6)
Медиастинальная лимфома «серой зоны»	1 (1)
Лимфома из клеток маргинальной зоны	2 (2)
ФЛ	8 (9)
АККЛ	4 (5)
ПТКЛ	5 (6)
ММ	12 (13)
Плазмобластная лимфома	1 (1)
Болезнь Вальденстрема	1 (1)
Лучевая терапия	13 (15)
Количество линий терапии к моменту мобилизации	
Индукция	20 (23)
≥2 линий терапии	69 (77)
Мобилизация	
На «стабильном состоянии кроветворения»	26 (29)
После предшествующей ХТ	63 (71)
Эффективная мобилизация ( $\geq 2 \times 10^6$ ГСК/кг массы тела)	66 (74)

Рис. 1. Дизайн исследования эффективности мобилизации ГСК, абс. (%).  
Fig. 1. Hematopoietic stem cell (HSC) mobilization efficacy study design, abs. (%).



подтвержденными диагнозами: лимфома Ходжкина (ЛХ) – 44 (49%), диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДВККЛ) – 6 (7%), первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) – 5 (6%), медиастинальная лимфома «серой зоны» – 1 (1%), лимфома из клеток маргинальной зоны (ЛКМЗ) – 2 (2%), фолликулярная лимфома (ФЛ) – 8 (9%), анапластическая крупноклеточная Т-клеточная лимфома (АККЛ, АКЛ) – 4 (5%), периферическая Т-клеточная лимфома (ПТКЛ) – 5 (6%), ММ – 12 (13%), плазмобластная лимфома – 1 (1%), болезнь Вальденстрема – 1 (1%).

Введение эмпэгфилграстима для мобилизации ГСК после/во время терапии 1-й линии выполнено 20 (23%) больным, после/во время 2-й – 44 (50%), после/во время 3-й – 18 (20%), после/во время 4-й – 4 (4%), после/во время 5-й – 3 (3%). Мобилизацию на «стабильном состоянии кроветворения» проводили 26 (29%) больным, непосредственно после курса полихимиотерапии/введения химиопрепаратов – 63 (71%).

Мобилизация ГСК оказалась эффективной у 66 (74%) больных: на «стабильном состоянии кроветворения» – у 11 (17%), после предшествующей ХТ – у 55 (83%). Общая характеристика всех пациентов представлена в табл. 1.

В ходе проводимого исследования отдельно проанализированы 2 группы больных: с неэффективной и эффективной мобилизацией ГСК (рис. 1).

### Группа больных с неэффективной мобилизацией ГСК

В группу включены 23 (26%) больных, из них 10 – женщины, 13 – мужчины.

Медиана возраста составила 36 (22–66) лет. Большинство пациентов – 10 (43%) – имели диагноз ЛХ. Распределение больных по диагнозам и режимам ХТ представлено в табл. 2.

Поражение костной ткани диагностировано у 10 (43%) человек: у 4 (40%) из них выявлено изолированное поражение КМ без поражения костей, у 6 (60%) – поражение костей любой локализации (позвонков, ребер, грудины, бедренных и подвздошных костей) без выявленного опухолевого субстрата в КМ (гистологически и молекулярно – методом полимеразной цепной реакции). На момент принятия решения об отказе от проведения лейкоцитафереза 16 (70%) больных находились в ремиссии заболевания (полной/частичной), 7 (30%) – вне ремиссии. Медиана интервала времени от введения эмпагфилграстима до дня невыполнения афереза и прекращения мониторинга анализов крови при ЛХ составила 4 (4–10) дня, при В-клеточных опухолях – 7 (4–15), при Т-клеточных опухолях – 5 (4–13). Медиана максимального количества лейкоцитов на момент невыполнения лейкоцитафереза составила  $17,7 (16,6–29,84) \times 10^9/\text{л}$ , при В-клеточных опухолях –  $18,1 (6,8–43) \times 10^9/\text{л}$ , при Т-клеточных опухолях –  $15,75 (3,99–30,9) \times 10^9/\text{л}$ . Медиана максимального количества тромбоцитов на момент невыполнения лейкоцитафереза при ЛХ составила  $165,5 (74–305) \times 10^9/\text{л}$ , при В-клеточных опухолях –  $162 (60–253) \times 10^9/\text{л}$ , при Т-клеточных опухолях –  $113,5 (45–235) \times 10^9/\text{л}$ .

Попытка мобилизации после/во время терапии 1-й линии проведена 4 (17%) больным, после/во время 2-й – 11 (48%), после/во время 3-й – 5 (22%), после/во время 4-й – 1 (4%), после/во время 5-й – 2 (9%). Два (9%) пациента помимо ХТ получили лучевую терапию (ЛТ); см. табл. 2.

Из 23 больных, кому не удалось мобилизовать ГСК, у 8 (35%) введение эмпагфилграстима выполняли «на стабильном состоянии кроветворения», у 15 (65%) – после ХТ. После первого неэффективного сбора ГСК 2 больным проводили дополнительные попытки мобилизации с применением Г-КСФ короткого действия и пликсифора, однако это не привело к желаемому результату.

### Группа больных с эффективной мобилизацией

Группа представлена 66 (74%) больными, из них 17 – женщины, 49 – мужчины. Медиана возраста составила 41 (18–67) год. В группу больных старше 50 лет включены 15 (23%) человек, из них 4 – в возрасте 67 лет (у 1 пациента – ДВККЛ, у 3 – ММ). У большинства установлен диагноз ЛХ – 34 (52%). Распределение больных по диагнозам и режимам ХТ представлено в табл. 3.

Поражение костной ткани диагностировано у 20 (31%) больных: у 11 (53%) выявлено изолированное поражение КМ без поражения других костей, у 9 (47%) – поражение костей любой локализации (позвонков, ребер, грудины, бедренных и подвздошных костей) без выявленного опухолевого субстрата в КМ (гистологически и молекулярно – методом полимеразной цепной реакции).

На момент мобилизации CD34+ клеток 43 (65%) больных находились в ремиссии заболевания (полной/частичной), 23 (35%) – вне ремиссии.

Медиана интервала времени от введения эмпагфилграстима до дня первого сеанса лейкоцитафереза при ЛХ составила 5 (4–19) дней, при В-клеточных опухолях – 7 (4–19), при Т-клеточных опухолях – 5 (4–6), при плазмноклеточных опухолях – 10 (4–10). Медиана максимального количества лейкоцитов на момент мобилизации при ЛХ составила  $18,44 (2,0–63,64) \times 10^9/\text{л}$ , при В-клеточных опухолях –  $18,1 (5–18,9) \times 10^9/\text{л}$ , при Т-клеточных опухолях –  $14,7 (11,47–26,1) \times 10^9/\text{л}$ , при плазмноклеточных опухолях –  $19,0 (5–63,64) \times 10^9/\text{л}$ . Медиана максимального количества тромбоцитов на момент мобилизации при ЛХ составила  $171,5 (32–447) \times 10^9/\text{л}$ , при В-клеточных опухолях –  $171,5 (35–359) \times 10^9/\text{л}$ , при Т-клеточных опухолях –  $148,5 (104–359) \times 10^9/\text{л}$ , при плазмноклеточных опухолях –  $232 (214–292) \times 10^9/\text{л}$ .

Мобилизация после/во время терапии 1-й линии проведена 16 (24%) больным [в основном при В-клеточных лимфомах и ММ – 12 (75%)], после/во время 2-й – 33 (50%), после/во время 3-й – 13 (20%), после/во время 4-й – 3 (5%), после/во время 5-й – 1 (1%). Десять (15%) пациентов помимо ХТ получили ЛТ.

У 18 (27%) человек введение эмпагфилграстима выполняли «на стабильном состоянии кроветворения», у 48 (73%) – после ХТ.

Таблица 2. Группа больных с неэффективной мобилизацией ГСК: диагнозы и режимы ХТ и ЛТ  
Table 2. Group of patients with ineffective HSC mobilization: diagnoses and regimens of chemotherapy (CT) and radiotherapy (RT)

Диагноз и режим проводимой терапии перед мобилизацией	Число больных, абс. (%), n=23
<b>ЛХ</b>	<b>10 (44)</b>
1-я линия ХТ	0
2-я линия ХТ и более	10
<i>BeGEV±ИКТ</i>	10
<b>ЛТ</b>	2
<b>В-клеточные лимфомы</b>	<b>7 (30)</b>
<b>ДВККЛ</b>	1
1-я линия ХТ	1
<i>R-mNHL-BFM-90</i>	1
2-я линия ХТ и более	0
<b>ПМВКЛ</b>	2
1-я линия ХТ	0
2-я линия ХТ и более	2
<i>R-ICE</i>	1
<i>R-DA-EPOCH</i>	1
<b>Медиастинальная лимфома «серой зоны»</b>	1
1-я линия ХТ	0
2-я линия ХТ и более	1
<i>R-DHAP+ ниволумаб</i>	1
<b>ЛКМЗ</b>	2
1-я линия ХТ	0
2-я линия ХТ и более	2
<i>R-CHOP, R-преднизолон</i>	1
<i>R-DHAP</i>	1
<b>Болезнь Вальденстрема</b>	1
1-я линия ХТ	1
<i>R-BAC ротация R-EPOCH</i>	1
2-я линия ХТ и более	0
<b>Т-клеточные лимфомы</b>	<b>5 (23)</b>
<b>АККЛ, АЛК-лимфома</b>	3
1-я линия ХТ	2
<i>mNHL-BFM-90</i>	2
2-я линия ХТ и более	1
<i>СНОЕР+ брентуксимаб</i>	1
<b>ПТКЛ</b>	2
1-я линия ХТ	0
2-я линия ХТ и более	2
<i>ESGAP</i>	1
<i>СНОЕР + леналидомид</i>	1
<b>Плазмноклеточные опухоли</b>	<b>1 (4)</b>
<b>Плазмобластная лимфома</b>	1
1-я линия ХТ	0
2-я линия ХТ и более	1
<i>GDP</i>	1

Для определения факторов, ассоциированных с неэффективной мобилизацией ГСК, проанализированы следующие параметры: возраст, пол, диагноз, поражение костей и/или КМ, количество предшествующих линий ХТ, состояние опухоли на момент мобилизации (полная, частичная ремиссия,

**Таблица 3. Распределение больных по диагнозам и режимы ХТ и ЛТ в группе с эффективной мобилизацией ГСК**  
**Table 3. Distribution of patients by diagnoses and regimens of CT and RT in the group with effective HSC mobilization**

Диагноз и режим проводимой терапии перед мобилизацией	Число больных, абс. (%), n=66
<b>ЛХ</b>	<b>34 (52)</b>
1-я линия ХТ	0
2-я линия ХТ и более	34
<i>VeGEV±ИКТ</i>	26
<i>DNAP±ИКТ</i>	8
ЛТ	8
<b>В-клеточные лимфомы</b>	<b>16 (24)</b>
<b>ДВККЛ</b>	<b>5</b>
1-я линия ХТ	1
<i>R-EPOCH</i>	1
2-я линия ХТ и более	4
<i>R-DNAP</i>	4
<b>ПМКЛ</b>	<b>3</b>
1-я линия ХТ	0
2-я линия ХТ и более	3
<i>R-DNAP</i>	3
<b>ФЛ</b>	<b>8</b>
1-я линия ХТ	5
<i>R-DNAP</i>	5
2-я линия ХТ и более	3
<i>R-DNAP</i>	3
<b>Т-клеточные лимфомы</b>	<b>4 (6)</b>
<b>АККЛ, АЛК-лимфома</b>	<b>1</b>
1-я линия ХТ	1
<i>mNHL-BFM-90</i>	1
2-я линия ХТ и более	0
<b>ПТКЛ</b>	<b>3</b>
1-я линия ХТ	2
<i>CHOP</i>	2
2-я линия ХТ и более	1
<i>Брентуксимаб + СНР</i>	1
<b>Плазмноклеточные опухоли</b>	<b>12 (18)</b>
<b>ММ</b>	<b>12</b>
1-я линия ХТ	4
<i>VCd±даратумумаб</i>	4
2-я линия ХТ и более	8
<i>Dara-CRd/Pd/RVd/KRd/Бортезомиб</i>	8

стабилизация заболевания, прогрессирование опухоли), проведение ЛТ, максимальное количество лейкоцитов и тромбоцитов [35]. Все параметры оценены на момент первого лейкоцитафереза или дня отказа от проведения процедуры. Последовательно проведены однофакторный и многофакторный статистические анализы (однофакторная и множественная двунаправленная бинарная логистическая регрессия). Количество изучаемых характеристик ограничивалось объемом выборки исследования (табл. 4).

Распределение диагнозов в сравниваемых группах пациентов проиллюстрировано на рис. 2.

В результате однофакторного анализа определены показатели (диагноз и медиана интервала времени от введения препарата до момента принятия решения о целесообразности

**Таблица 4. Оценка связи показателей пациентов с эффективностью мобилизации ГСК.**  
**Table 4. Assessment of the relationship between patient-related parameters and the effectiveness of HSC mobilization**

Показатель	Мобилизация ГСК, абс. (%)		p
	неэффективная	эффективная	
Число больных	23 (26)	66 (74)	
Пол			0,12
Мужчины	13 (56)	49 (74)	
Женщины	10 (44)	17 (26)	
Медиана возраста, лет	36 (22–66)	41 (18–67)	0,75
Возраст >50 лет (частота)	5 (22)	15 (23)	0,95
Диагноз (однофакторный анализ)			0,08
ЛХ	10 (44)	34 (52)	
В-клеточная лимфома	7 (30)	16 (24)	
Т-клеточная лимфома	5 (22)	4 (6)	
Плазмноклеточные опухоли	1 (4)	12 (18)	
Диагноз (многофакторный анализ):			0,04
Т-клеточная лимфома	5 (22)	4 (6)	
Другие	18 (78)	62 (94)	
Поражение костной ткани	10 (43)	20 (31)	0,37
Число предшествующих линий ХТ:			0,62
1	4 (17)	16 (24)	
2	11 (48)	33 (50)	
3	5 (22)	13 (20)	
4	1 (4)	3 (5)	
5	2 (9)	1 (1)	
Статус заболевания:			0,56
Ремиссия	16 (70)	43 (65)	
Вне ремиссии	7 (30)	23 (35)	
Проведение ЛТ	2 (9)	10 (15)	0,67
Медиана интервала времени от введения препарата эмпагфилграстим до принятия решения о проведении лейкоцитафереза, дни	5 (4–15) Аферез не выполнен	8 (3–19) Аферез выполнен	0,04
Режим стимуляции гранулоцитопоза: «На стабильном кроветворении» После ХТ	8 (35) 15 (65)	18 (22) 48 (73)	0,50
Количество лейкоцитов, max, медиана, 10 <sup>9</sup> /л	17 (3,99–43)	19 (2,0–63,64)	0,53
Количество тромбоцитов, max, медиана, 10 <sup>9</sup> /л	143 (45–305)	177 (32–447)	0,8

проведения афереза), которые исследованы в многофакторном анализе, в результате чего определили статистически значимый фактор риска неэффективной мобилизации – Т-клеточную лимфому; диагноз Т-клеточной лимфомы против других (сочетание) диагнозов (В-клеточной лимфомы, ЛХ и плазмноклеточной опухоли):  $p=0,046$ , отношение шансов (ОШ) 4,18 (95% доверительный интервал 0,96–19,4); рис. 3.

Группы больных с неэффективной/эффективной мобилизацией были сопоставимы по основным демографическим и клиническим параметрам. В обеих группах преобладал диагноз ЛХ (44 и 52% соответственно). При нем достоверно чаще удавалось мобилизовать ГСК, чем при В-клеточных и Т-клеточных опухолях ( $p=0,04$ ), что может быть обусловлено молодым возрастом больных – 16 (47%) были моложе 30 лет. Эффективность мобилизации была крайне низкой при Т-клеточных опухолях – 4 (6%), при этом у 2 больных попытку мобилизации проводили во время терапии 1-й линии (3 и 5-й курсы ХТ), учитывая неблагоприятный прогноз заболевания. Таким образом, при диагнозе Т-клеточной лимфомы и при наличии прогностически неблагоприятных факторов

необходимо рассмотреть возможность мобилизации на более ранних этапах лечения – во время проведения терапии 1-й линии и после 1–2 курсов ХТ (при отсутствии поражения КМ).

У большинства больных (в группе с неэффективной мобилизацией – 48%, в группе с эффективной мобилизацией – 50%) попытки мобилизации предпринимали после терапии 2-й линии, значительно реже – после 1-й (17 и 24% соответственно). Число больных, которым попытки мобилизации предпринимались после/во время терапии 1-й линии, преобладало в группе с эффективной мобилизацией ( $p=0,62$ ). Согласно проведенному анализу с каждой последующей линией терапии (3 и более) врач чаще отказывался от попыток мобилизации ГСК.

В группе с эффективной мобилизацией ГСК по сравнению с группой с неэффективной мобилизацией поражение КМ встречалось реже – у 31 и 43% соответственно ( $p=0,37$ ). Проведение ЛТ не оказало негативного влияния на эффективность мобилизации.

В ходе проведенного исследования определено, что в группе с эффективной мобилизацией медиана максимального количества тромбоцитов и лейкоцитов в крови на момент принятия решения о выполнении/невыполнении лейкоцитафереза была несколько выше, чем в группе с неэффективной мобилизацией, составляя  $177 \times 10^9/\text{л}$  и  $143 \times 10^9/\text{л}$  ( $p=0,8$ ),  $19 \times 10^9/\text{л}$  и  $17 \times 10^9/\text{л}$  соответственно ( $p=0,53$ ).

В группе с эффективной мобилизацией у 30% больных (20/66) максимальное количество лейкоцитов не превышало  $20 \times 10^9/\text{л}$ . При этом даже при количестве лейкоцитов  $2,01 \times 10^9/\text{л}$  (1 случай) процент ГСК в крови был высок и мобилизация оказалась эффективной: определялось 0,568% ГСК в сыворотке крови, 0,64% – в ЛК, а общее количество ГСК составило 4 млн ГСК/кг за 2 лейкоцитафереза.

В группе с эффективной мобилизацией интересным фактом оказалась взаимосвязь количества ГСК в крови, ЛК и максимального количества лейкоцитов на момент первого лейкоцитафереза (табл. 5).

Из анализа следует, что по мере увеличения количества лейкоцитов в крови наблюдается снижение количества ГСК в крови и ЛК. Общее количество мобилизованных ГСК с увеличением количества лейкоцитов также снижается (рис. 4).

Медиана интервала времени от введения эмпагфилграса до принятия решения о проведении лейкоцитафереза была достоверно короче в группе больных с неэффективной мобилизацией [5 против 8 ( $p=0,04$ )]. Распределив временные интервалы по диагнозам, оказалось, что при ЛХ лейкоцитаферез чаще осуществляли на 6-й день введения эмпагфилграса (3–19), при В-клеточных опухолях – на 8-й день (5–12), при Т-клеточных опухолях – на день 5,5 (4–6), при плазмноклеточных опухолях – на 10-й день (4–10). Выявлены различия в интервале времени (дни) от введения эмпагфилграса до первого сеанса лейкоцитафереза в зависимости от диагноза: ЛХ против В-клеточной лимфомы: 6 (3–19) против 8 (5–12),  $p=0,06$ ; плазмноклеточная опухоль против Т-клеточной лимфомы: 10 (4–10) против 5,5 (4–6),  $p=0,01$ ; плазмноклеточная опухоль против ЛХ: 10 (4–10) против 6 (3–19),  $p=0,07$ ; В-клеточная лимфома против Т-клеточной лимфомы: 8 (5–12) против 5,5 (4–6),  $p=0,01$  (критерий Краскела–Уоллиса с апостериорным тестом Данна – Dunn’s test); рис. 5.

Полученные различия во временных интервалах позволяют предположить, что в ряде случаев лечащий врач, видя на 4–5-й день низкое количество лейкоцитов и низкий процент ГСК (например, при В-клеточных лимфомах), прекращал дальнейшее наблюдение анализов крови пациента и досрочно отказывался от дальнейшего мониторинга.

Отдельно в группах больных с неэффективной/эффективной мобилизацией проанализированы режимы мобилизации: «на стабильном кроветворении» или после ХТ. В группе больных с неэффективной мобилизацией ( $n=23$ ) 8 пациентам эмпагфилграс введён «на стабильном кроветворении», 15 – после ХТ. «На стабильном кроветворении» в 7/8 случаев в крови процент ГСК составил 0, в 1/8 случаев – 0,041. Медиана максимального количества лейкоцитов «на стабильном кроветворении» составила  $18,1 \times 10^9/\text{л}$  (3–43). Ни в одном случае не был

Рис. 2. Распределение диагнозов в группах пациентов с эффективной и неэффективной мобилизацией, %.

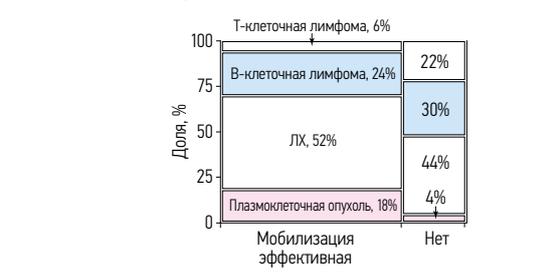


Рис. 3. Эффективность мобилизации ГСК (Да/Нет) в зависимости от диагноза: плазмноклеточные опухоли, ЛХ, В-клеточная лимфома и Т-клеточная лимфома, абс. (%).

Fig. 3. HSC mobilization efficacy (Yes/No) depending on the diagnosis: plasma cell tumors, Hodgkin’s lymphoma, B-cell lymphoma and T-cell lymphoma, abs. (%).

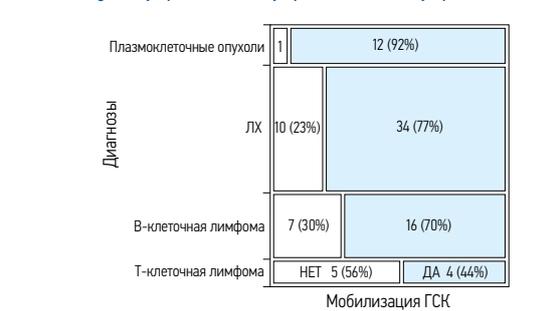


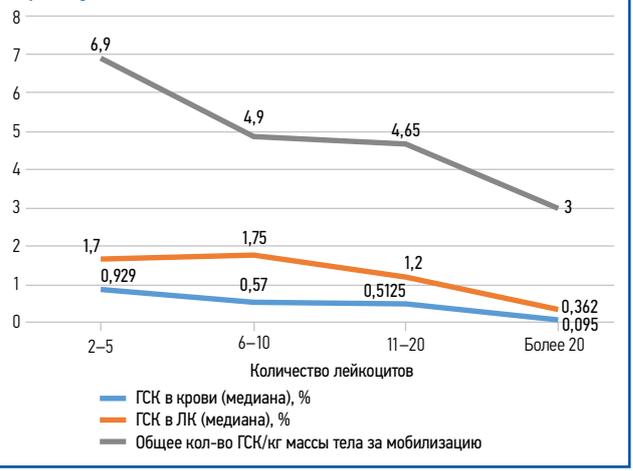
Таблица 5. Количество ГСК в крови, ЛК в зависимости от максимального количества лейкоцитов на момент первого лейкоцитафереза

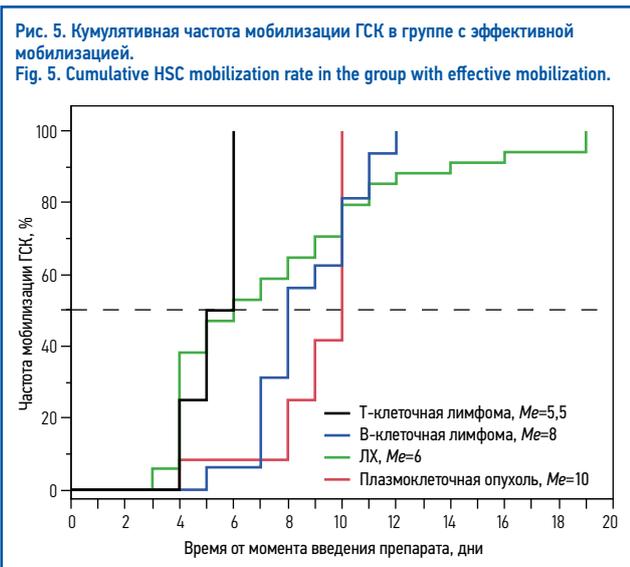
Table 5. HSC count in the blood and leukocyte concentrate depending on the maximum number of leukocytes at the time of the first leukapheresis

Количество лейкоцитов, $\text{max}, \times 10^9/\text{л}$	Количество ГСК в крови, % (медиана)	Количество ГСК в ЛК, % (медиана)	Общее количество ГСК/кг массы тела за мобилизацию, медиана, $\times 10^6/\text{л}$
2–5	0,929 (0,568–1,29)	1,7 (0,64–2,76)	6,9 (4–9,8)
6–10	0,57 (0,264–1,5)	1,75 (0,484–4,1)	4,9 (2,5–10)
11–20	0,5125 (0,118–1,496)	1,2 (0,443–3,19)	4,65 (2–12)
Более 20	0,095 (0,04–1,326)	0,362 (0,13–4,626)	3,0 (2–12,8)

Рис. 4. Динамика количества ГСК (в крови, ЛК) в зависимости от количества лейкоцитов.

Fig. 4. Change over time of HSC count (in the blood and leukocyte concentrate) depending on the white blood cells count.





проведен лейкоцитаферез. После ХТ в 14/15 случаев в крови процент ГСК составил 0, в 1/15 – 0,03. Медиана максимального количества лейкоцитов после ХТ составила  $17,7 \times 10^9/\text{л}$  (6,8–30,9). Ни в одном случае не был проведен лейкоцитаферез. Характеристика случаев представлена в табл. 6.

В группе больных с эффективной мобилизацией (n=66) 18 пациентам эмпагфилграстим введен «на стабильном кроветворении», 48 – после ХТ. «На стабильном кроветворении» медиана процента ГСК в крови составила 0,1 (0,045–0,176), в ЛК (при проведении 2, 3 или 4 сеансов лейкоцитафереза подсчитывалось суммарное значение) – 0,405 (0,13–0,797). Медиана максимального количества лейкоцитов «на стабильном кроветворении» составила  $17,9 \times 10^9/\text{л}$  (13,3–63,64). Медиана мобилизованных ГСК составила  $2,9 \times 10^6/\text{кг}$  массы тела (2,0–8,1). В 8/18 случаев проведен 1 лейкоцитаферез, в 9 – 2, в 1 – 3.

После ХТ медиана процента ГСК в крови составила 0,1 (0,004–1,496), в ЛК – 0,4415 (0,144–4,626). Медиана максимального количества лейкоцитов составила  $18,1 \times 10^9/\text{л}$  (2,01–50,05). Медиана общего количества мобилизованных ГСК составила  $2,9 \times 10^6/\text{кг}$  массы тела (2,0–28,78). В 26 случаях проведен 1 лейкоцитаферез, в 16 – 2, в 3 – 3, в 1 – 4. Характеристика случаев представлена в табл. 7.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что эмпагфилграстим одинаково эффективен при проведении мобилизации ГСК как «на стабильном состоянии кроветворения», так и после ХТ. У 36 (55%) больных удалось мобилизовать достаточное количество ГСК за один лейкоцитаферез, у 25 (38%) – за два. Нежелательных явлений 3–4-й степени, связанных с введением эмпагфилграстима, не отмечено ни у одного больного.

Восьми пациентам (6 больным с ЛХ, 2 – с В-клеточной лимфомой), которым попытка мобилизации предпринималась после ХТ, дополнительно введен филграстим в дозе 5 мкг/кг подкожно 2 раза в сутки в течение 5 дней. Причиной дополнительной стимуляции послужило удлинение времени восстановления показателей крови. Медиана периода восстановления (дней, когда выполнялся первый лейкоцитаферез) составила 14,5 (6–19) дня, при этом у 6/8 больных эти сроки превышали 10 дней. У 7/8 больных с дополнительными введениями филграстима мобилизация оказалась успешной. В 1/8 случаев, несмотря на дополнительную стимуляцию гранулоцитопоеза, мобилизация оказалась не эффективной.

**Обсуждение**

Количество мобилизованных ГСК определяет успех проведения аутоТСКК. Оптимальное количество ГСК приводит к более быстрому приживлению трансплантата и снижению частоты инфекционных осложнений в посттрансплантационный период. Короткий период полураспада Г-КСФ короткого

**Таблица 6. Характеристика случаев с неэффективной мобилизацией CD34+ клеток**  
**Table 6. Characteristics of cases with ineffective mobilization of CD34+ cells**

Показатель	Группа с неэффективной мобилизацией, n=23 (%)		p
	«на стабильном кроветворении», n=8 (35)	после ХТ, n=15 (65)	
Есть ГСК в крови, абс. (%)	1 (13)	1 (6)	0,2
Медиана количества лейкоцитов $\times 10^9/\text{л}$	18,1 (3–43)	17,7 (6,8–30,9)	0,31

**Таблица 7. Характеристика случаев с эффективной мобилизацией ГСК**  
**Table 7. Characteristics of cases with effective HSC mobilization**

Показатель	Группа с эффективной мобилизацией, n=66 (%)		p
	«на стабильном кроветворении», n=18 (27)	после ХТ, n=48 (73)	
Медиана ГСК в крови, %	0,1 (0,045–0,176)	0,1 (0,004–1,496)	0,67
Медиана ГСК в ЛК, %	0,405 (0,13–0,797)	0,4415 (0,144–4,626)	0,65
Медиана максимального количества лейкоцитов $\times 10^9/\text{л}$	17,9 (13,3–63,64)	18,1 (2,01–50,05)	0,39
Медиана мобилизованных ГСК $\times 10^6/\text{кг}$ массы тела	2,9 (1,99–8,1)	2,9 (2,0–28,78)	0,67
Количество лейкоцитаферезов:			0,35
1	8 (44)	28 (58)	
2	9 (50)	16 (33)	
3	1 (6)	3 (6)	
4	0	1 (3)	

действия диктует ежедневное подкожное введение препарата 2 раза в день в течение 3–6 дней с целью достижения целевой концентрации ГСК в крови с последующим проведением афереза. Существует потребность в применении пегилированных форм Г-КСФ с более длительным сроком действия для улучшения качества жизни пациента и снижения нагрузки на медицинский персонал за счет избежания ежедневных инъекций препарата. Результаты первого многоцентрового исследования эффективности российского пегилированного Г-КСФ эмпагфилграстима в мобилизации ГСК показали, что успешная мобилизация достигнута у 74% больных гемобластомами при однократном подкожном введении дозы 7,5 мг эмпагфилграстима. Аналогичные результаты эффективности пегилированных форм Г-КСФ продемонстрированы в международных исследованиях. Так, например, ретроспективное исследование у пациентов с ММ показало, что у получивших однократно 12 мг пэгфилграстима мобилизовано большее количество ГСК по сравнению с пациентами, получавшими Г-КСФ короткого действия [36]. При введении однократной дозы пэгфилграстима не получено различий в профилях эффективности и безопасности по сравнению с ежедневным введением Г-КСФ короткого действия [27]. Таким образом, пегилированные формы Г-КСФ являются подходящей терапевтической опцией для мобилизации ГСК, позволяющей сократить временные интервалы между введением пегилированной формы Г-КСФ и лейкоцитаферезом и вести пациента в амбулаторном режиме. Отказ от повторных инъекций у пациентов, которые испытывают страх или боль от таких манипуляций, может нивелировать физический и психологический барьеры.

В проведенном нами исследовании эмпагфилграстим оказался одинаково эффективным для мобилизации ГСК как «на стабильном состоянии кроветворения», так и после ХТ. Хотя в нашей работе не выявлено различий между двумя режимами мобилизации, в ряде исследований доказано, что после ХТ частота эффективных мобилизаций в 5–6 раз выше, чем «на ста-

бильном состоянии кроветворения» [37–40]. Представленные результаты требуют уточнения в эпоху применения плериксафора. Исследователи сообщают о том, что режимы введения плериксафора различны и от них зависит эффективность мобилизации. В более ранних работах показано, что сочетанное введение Г-КСФ короткого действия и плериксафора оказывается более эффективной опцией по сравнению с введением Г-КСФ короткого действия и плацебо [38]. В недавнем исследовании В. Dhaka и соавт. указано, что после ХТ (режим ICE) наблюдались более высокий «выброс» ГСК и большее количество удачных мобилизаций по сравнению с режимами на основе плериксафора ( $p < 0,001$ ): медианное значение ГСК после ХТ составило  $5,35 \times 10^6$  клеток/кг против  $3,15 \times 10^6$  клеток/кг при монорежиме плериксафора и  $3,6 \times 10^6$  клеток/кг при введении плериксафора после ХТ [41]. В нашей работе после первого неэффективного забора ГСК двум больным проводили дополнительные попытки мобилизации с применением Г-КСФ короткого действия и плериксафора, однако это не привело к желаемому результату.

Первый опыт ФГБУ «НМИЦ гематологии» в применении эмпагфилграстима в мобилизации ГСК продемонстрировал, что ни один из перечисленных факторов (возраст, поражение КМ, стадия, bulky – массивное поражение, статус заболелания, ЛТ, анемия 3–4-й степени, тромбоцитопения 3–4-й степени, диагноз) не оказался причиной неэффективной мобилизации [34]. В проведенной нами работе на большей когорте больных в результате последовательно проведенных однофакторного и многофакторного анализов определен статистически значимый фактор риска неэффективной мобилизации – Т-клеточная лимфома; диагноз Т-клеточная лимфома против других (совокупно) диагнозов (В-клеточной лимфомы, ЛХ и плазмноклеточной опухоли):  $p = 0,042$  (Wald-тест), ОШ 4,18 (95% доверительный интервал 0,96–19,4).

Наиболее успешной мобилизация ГСК оказалась у больных ЛХ, крайне низкой – у больных с Т-клеточными опухолями ( $p = 0,04$ ). В ряде публикаций мы не встретили информации об особенностях мобилизации ГСК у больных с Т-клеточными опухолями. В большинстве представленных исследований диагноз не являлся значимым прогностическим фактором, влияющим на успешность мобилизации [35, 42]. В то же время в работе М. Naverkos и соавт. отмечено, что шансы мобилизации  $\geq 2 \times 10^6$  ГСК/кг у больных с ЛХ были на 73% выше, чем у больных с ДВККЛ (ОШ 0,27, 95% доверительный интервал 0,01–1,00;  $p = 0,05$ ) [37]. Соответственно, в нашем исследовании впервые сопоставлены результаты мобилизации в группах с ЛХ, В-клеточными, Т-клеточными, плазмноклеточными опухолями и обнаружено, что диагноз Т-клеточной лимфомы относится к группе риска неэффективной мобилизации. Полученные результаты необходимо учитывать при планировании лечения Т-клеточных лимфом и предпринимать попытки мобилизации на более ранних сроках лечения в случае показаний к аутоТСКК.

Как известно, планирование афереза зависит от концентрации ГСК в крови [43]. Впервые в нашей работе обнаружено, что при ЛХ и при Т-клеточных лимфомах целевое значение ГСК в крови достигается на 6-й день и день 5,5 соответственно, при В-клеточных лимфомах – на 8-й день, при плазмноклеточных опухолях – на 10-й день. Именно в эти дни врачом чаще всего принимается решение о необходимости выполнения лейкоцитафереза. В ранее представленных публикациях мы не встретили подобных выводов.

Известно, что чрезмерный гиперлейкоцитоз после введения Г-КСФ может приводить к реактивному увеличению размеров селезенки [44]. После лечения в ходе нашего исследования у пациентов не отмечено никаких клинически значимых симптомов, связанных с мобилизацией, и не сообщалось о значимой спленомегалии. Кроме того, не было сообщений о критичном

лейкоцитозе во время исследования. Максимальное количество лейкоцитов «на стабильном кроветворении» после введения эмпагфилграстима составило  $63,64 \times 10^9$ /л, после ХТ –  $50,05 \times 10^9$ /л. Ни у одного пациента количество лейкоцитов не превысило  $100,00 \times 10^9$ /л, что дополнительно указывает на безопасность эмпагфилграстима.

## Заключение

Опыт нескольких центров на территории Российской Федерации в мобилизации ГСК с помощью эмпагфилграстима показывает, что однократная подкожная доза 7,5 мг препарата позволяет мобилизовать достаточное количество ГСК для аутоТСКК, при этом пик концентрации ГСК в крови наблюдался на 8-й день. В 30% случаев препарат позволил успешно мобилизовать CD34+ клетки при общем количестве лейкоцитов до  $20 \times 10^9$ /л. Эффективность препарата продемонстрирована при обоих режимах мобилизации – «на стабильном состоянии кроветворения» и после ХТ, при этом в 55% случаев удалось мобилизовать достаточное количество ГСК за один лейкоцитаферез. Полученные нами результаты могут быть учтены при разработке алгоритмов мобилизации ГСК при различных вариантах гемобластозов с указанием режима мониторинга количества лейкоцитов, мониторинга процента ГСК в крови и сроков проведения афереза.

Таким образом, эмпагфилграстим можно рассматривать как один из эффективных гранулоцитарных колониестимулирующих факторов пегилированного действия для мобилизации ГСК, который позволяет лучше планировать процесс мобилизации и обладает приемлемым профилем безопасности у пациентов с гемобластомами.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: Е.С. Нестерова, Я.К. Мангасарова – концепция и дизайн исследования; Е.С. Нестерова, Э.Г. Гемджян – сбор и обработка данных; Е.С. Нестерова, Я.К. Мангасарова – анализ и интерпретация данных; Е.С. Нестерова – подготовка рукописи. Все авторы предоставили материалы исследования и одобрили окончательный вариант рукописи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the work: E.S. Nesterova, J.K. Mangasarova – concept and design of the study; E.S. Nesterova, E.G. Gemdzian – data collection and processing; E.S. Nesterova, J.K. Mangasarova – analysis and interpretation of data; E.S. Nesterova – preparation of the manuscript. All authors provided study materials and approved the final version of the manuscript.

**Источник финансирования.** Материал подготовлен при финансовой поддержке компании «Биокад». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

**Funding source.** The material was prepared with the financial support of the Biocad company. The authors maintained independence of opinion in preparing the manuscript.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Нестерова Е.С., Сайдуллаева А.Ф., Шерстнев Д.Г., и др. Эффективность и безопасность применения препарата эмпагфилграстим (Экстимия®, БИОКАД) у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями,

получающих цитотоксическую терапию: результаты второго промежуточного анализа многоцентрового ретроспективно-проспективного наблюдательного пострегистрационного исследования LEGERITY. *Современная*

- Онкология*. 2022;24(1):80–8 [Nesterova ES, Saydullaeva AF, Sherstnev DG, et al. Effectiveness and safety of empegfilgrastim (Extimia®, BIOCAD) in patients with lymphoproliferative diseases who receive cytotoxic therapy: results of LEGERITY, the second interim analysis of multicenter retrospective-and-prospective observational post-marketing study. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(1):80–8 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2022.1.201493
2. Нестерова Е.С., Кравченко С.К., Гемджян Э.Г., и др. Итоги десятилетнего опыта лечения больных фолликулярной лимфомой. *Гематология и трансфузиология*. 2012;57(5):3–8 [Nesterova ES, Kravchenko SK, Gemdzhyan EG, et al. Results of the 10-year experience gained in the treatment of patients with follicular lymphoma. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i Transfuziologiya)*. 2012;57(5):3–8 (in Russian)].
  3. Kong X, Zhang X, Ding M, et al. Decitabine combined with RDHAP regimen in relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. *Cancer Med*. 2023;12(7):8134–13. DOI:10.1002/cam4.5615
  4. Gertz MA, Kumar SK, Lacy MQ, et al. Comparison of high-dose CY and growth factor with growth factor alone for mobilization of stem cells for transplantation in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43(8):619–25. DOI:10.1038/bmt.2008.369
  5. Kröger N, Zander AR. Dose and schedule effect of G-CSF for stem cell mobilization in healthy donors for allogeneic transplantation. *Leuk Lymphoma*. 2002;43(7):1391–4. DOI:10.1080/10428190290033323
  6. Petit I, Szyper-Kravitz M, Nagler A, et al. G-CSF induces stem cell mobilization by decreasing bone marrow SDF-1 and up-regulating CXCR4. *Nat Immunol*. 2002;3(7):687–94. DOI:10.1038/ni813
  7. Lévesque JP, Hendy J, Takamatsu Y, et al. Disruption of the CXCR4/CXCL12 chemotactic interaction during hematopoietic stem cell mobilization induced by GCSF or cyclophosphamide. *J Clin Invest*. 2003;111(2):187–96. DOI:10.1172/JCI15994
  8. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. акад. И.В. Поддубной, акад. В.Г. Савченко. М. 2018 [Rossiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu limfoproliferativnykh zabolevaniy. Pod red. akad. I.V. Poddubnoi, akad. V.G. Savchenko. Moscow. 2018 (in Russian)].
  9. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2015;33(28):3199–212. DOI:10.1200/JCO.2015.62.3488
  10. Liu F, Poursine-Laurent J, Link DC. Expression of the G-CSF receptor on hematopoietic progenitor cells is not required for their mobilization by G-CSF. *Blood*. 2000;95(10):3025–1.
  11. Winkler IG, Lévesque JP. Mechanisms of hematopoietic stem cell mobilization: when innate immunity assails the cells that make blood and bone. *Exp Hematol*. 2006;34(8):996–1009. DOI:10.1016/j.exphem.2006.04.005
  12. Curran MP, Goa KL. Pegfilgrastim. *Drugs*. 2002;62(8):1207–3; discussion 1214–5. DOI:10.2165/00003495-200262080-00012
  13. Bond TC, Szabo E, Gabriel S, et al. Meta-analysis and indirect treatment comparison of lipegfilgrastim with pegfilgrastim and filgrastim for the reduction of chemotherapy-induced neutropenia-related events. *J Oncol Pharm Pract*. 2018;24(6):412–23. DOI:10.1177/1078155217714859
  14. Link H, Thompson SF, Tian M, et al. A comparative assessment of neutropenia events, healthcare resource use, and costs among cancer patients treated with lipegfilgrastim compared with pegfilgrastim in Germany. *Support Care Cancer*. 2022;30(11):9317–37. DOI:10.1007/s00520-022-07353-3
  15. Neulasta (pegfilgrastim) [prescribing information]. Thousand Oaks, CA, Amgen Inc. April 2016.
  16. Li J, Wang S, Zhang Y, et al. Is It Better to Mobilize Hematopoietic Stem Cells With Pegfilgrastim in Healthy Donors During Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation? *Front Oncol*. 2020;10:1598. DOI:10.3389/fonc.2020.01598
  17. Wang T, Feng R, Li JT, et al. Application of pegylated recombinant human granulocyte colony stimulating factor in mobilization of autologous peripheral blood stem cells. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2021;42(1):70–3 (in Chinese). DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.01.014
  18. Skopec B, Skerget M, Zontar D, et al. Filgrastim-alone versus pegylated filgrastim-alone for autologous peripheral blood stem cells mobilization in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Wien Klin Wochenschr*. 2017;129(15–16):545–51. DOI:10.1007/s00508-017-1205-z
  19. Ding X, Huang W, Peng Y, et al. Pegfilgrastim improves the outcomes of mobilization and engraftment in autologous hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of multiple myeloma. *Ann Hematol*. 2020;99(6):1331–39. DOI:10.1007/s00277-019-03800-0
  20. Burstein HJ, Parker LM, Keshaviah A, et al. Efficacy of pegfilgrastim and darbepoetin alfa as hematopoietic support for dose-dense every-2-week adjuvant breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2005;23(33):8340–7. DOI:10.1200/JCO.2005.02.8621
  21. Brusamolino E, Rusconi C, Montalbetti L, et al. Dose-dense R-CHOP-14 supported by pegfilgrastim in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a phase II study of feasibility and toxicity. *Haematologica*. 2006;91(4):496–502.
  22. Engert A, Bredenfeld H, Döhner H, et al. Pegfilgrastim support for full delivery of BEACOPP-14 chemotherapy for patients with high-risk Hodgkin's lymphoma: results of a phase II study. *Haematologica*. 2006;91(4):546–9.
  23. Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Vukelja S, et al. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20(3):727–31. DOI:10.1200/JCO.2002.20.3.727
  24. Green MD, Koelbl H, Baselga J, et al. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol*. 2003;14(1):29–35. DOI:10.1093/annonc/mdg019
  25. Vose JM, Crump M, Lazarus H, et al. Randomized, multicenter, open-label study of pegfilgrastim compared with daily filgrastim after chemotherapy for lymphoma. *J Clin Oncol*. 2003;21(3):514–9. DOI:10.1200/JCO.2003.03.040
  26. Neupogen (filgrastim) [prescribing information]. Thousand Oaks, CA, Amgen Inc. July 2015.
  27. Molineux G, Kinstler O, Briddell B, et al. A new form of Filgrastim with sustained duration in vivo and enhanced ability to mobilize PBPC in both mice and humans. *Exp Hematol*. 1999;27(12):1724–34. DOI:10.1016/s0301-472x(99)00112-5
  28. Putkonen M, Rauhala A, Pelliniemi TT, Remes K. Single-dose pegfilgrastim is comparable to daily filgrastim in mobilizing peripheral blood stem cells: a case-matched study in patients with lymphoproliferative malignancies. *Ann Hematol*. 2009;88(7):673–80. DOI:10.1007/s00277-008-0675-5
  29. Сакаева Д.Д., Борисов К.Е., Булава И.С., и др. Практические рекомендации по диагностике и лечению фебрильной нейтропении. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. *Злокачественные опухоли*. 2023;133(s2):62–71 [Sakaeva DD, Borisov KE, Bulava IS, et al. Prakticheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu febril'noi neutropenii. Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO, chast' 2. *Zlokachestvennyye Opukholi*. 2023;133(s2):62–71 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-62-71
  30. Криворотко П.В., Бурдаева О.Н., Ничаева М.Н., и др. Эффективность и безопасность препарата Экстимия® (эмпэгфилграстим) у пациентов с диагнозом «рак молочной железы», получающих миелосупрессивную химиотерапию: результаты двойного слепого сравнительного клинического исследования III фазы. *Современная Онкология*. 2015;17(2):45–52 [Krivorotko PV, Burdaeva ON, Nechaeva MN, et al. Efficacy and safety of Extimia® (empegfilgrastim): results of a doubleblind controlled phase III study in patients with diagnosis "breast cancer" receiving myelosuppressive chemotherapy. *Journal of Modern Oncology*. 2015;17(2):45–52 (in Russian)].
  31. Кононенко И.Б., Снеговой А.В., Гребеникова О.П., и др. Роль пролонгированных гранулоцитарных колониестимулирующих факторов в профилактике фебрильной нейтропении у пациентов, получающих двухнедельные режимы химиотерапии. *Современная Онкология*. 2020;22(3):133–41 [Kononenko IB, Snegovoy AV, Grebennikova OP, et al. Reduction of febrile neutropenia by using long-acting granulocyte colony-stimulating factors in patients with solid tumors receiving every-2-week chemotherapy. *Journal of Modern Oncology*. 2020;22(3):133–41 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2020.3.200279
  32. Снеговой А.В., Кагония Л.М., Кононенко И.Б., и др. Практические рекомендации по назначению колониестимулирующих факторов с целью профилактики развития фебрильной нейтропении у онкологических больных. Практические рекомендации RUSSCO. *Злокачественные опухоли*. 2015;4(специал.):342–9 [Snegovoi AV, Kagoniia LM, Kononenko IB, et al. Prakticheskie rekomendatsii po naznacheniiu koloniestimuliruiushchikh faktorov v tsel'iu profilaktiki razvitiia febril'noi neutropenii u onkologicheskikh bol'nykh. Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO. *Zlokachestvennyye Opukholi*. 2015;4(spetsvyv.):342–9 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2015-4s-342-349
  33. Нестерова Е.С., Сайдуллаева А.Ф., Шерстнев Д.Г., и др. Эффективность и безопасность применения препарата эмпэгфилграстим (Экстимия®, АО «БИОКАД») у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих цитотоксическую терапию: результаты многоцентрового ретроспективно-проспективного наблюдательного пострегистрационного исследования LEGERITY. *Современная Онкология*. 2023;25(4):422–31 [Nesterova ES, Saydullaeva AF, Sherstnev DG, et al. Effectiveness and safety of empegfilgrastim (Extimia®, BIOCAD) in patients with lymphoproliferative diseases receiving cytotoxic therapy: results of LEGERITY, a multicenter retrospective-and-prospective observational post-marketing study. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(4):422–31 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2023.4.202539
  34. Багова М.О., Мангасарова Я.К., Магомедова А.У., и др. Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток крови с помощью препарата эмпэгфилграстим

- (Экстимия®, БИОКАД) у больных лимфопролиферативными заболеваниями. *Фарматека*. 2023;11:44-50 [Bagova MO, Mangasarova YK, Magomedova AU, et al. Mobilization of hematopoietic blood stem cells using the drug empegfilgrastim (Extimia®, BIOCAD) in patients with lymphoproliferative diseases. *Farmateka*. 2023;11:44-50 (in Russian)]. DOI:10.18565/pharmateca.2023.11.44-50
35. Kriegsmann K, Bittrich M, Sauer S, et al. Mobilization and Hematopoietic Stem Cell Collection in Poor Mobilizing Patients with Lymphoma: Final Results of the German OPTIMOB Study. *Transfus Med Hemother*. 2023;50(5):403-16. DOI:10.1159/000531936
36. Steidl U, Fenk R, Bruns I, et al. Successful transplantation of peripheral blood stem cells mobilized by chemotherapy and a single dose of pegylated G-CSF in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35(1):33-6. DOI:10.1038/sj.bmt.1704702
37. Haverkos BM, Huang Y, Elder P, et al. A single center's experience using four different front line mobilization strategies in lymphoma patients planned to undergo autologous hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(4):561-6. DOI:10.1038/bmt.2016.304
38. DiPersio JF, Micallef IN, Stiff PJ, et al. 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 Clin Oncol*. 2009;27(28):4767-73. DOI:10.1200/JCO.2008.20.7209
39. Jagasia MH, Savani BN, Neff A, et al. Outcome, toxicity profile and cost analysis of autologous stem cell mobilization. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46(8):1084-8. DOI:10.1038/bmt.2010.254
40. Mahindra A, Bolwell BJ, Rybicki L, et al. Etoposide plus G-CSF priming compared with G-CSF alone in patients with lymphoma improves mobilization without an increased risk of secondary myelodysplasia and leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(2):231-5. DOI:10.1038/bmt.2011.73
41. Dhakal B, Veltri LW, Fenske TS, et al. Hematopoietic Progenitor Cell Mobilization with Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide Chemotherapy versus Plerixafor-Based Strategies in Patients with Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(10):1773-70. DOI:10.1016/j.bbmt.2016.06.016
42. Demiroğlu H, Çiftçiler R, Büyükaşık Y, Göker H. Prediction of Stem Cell Mobilization Failure in Patients with Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma. *Turk J Haematol*. 2021;38(3):204-10. DOI:10.4274/tjh.galenos.2020.2020.0409
43. Chanswangphuwana C, Kupatawintu P, Panjai P, et al. Successful peripheral blood stem cell mobilization using pegfilgrastim in allogeneic stem cell transplantation. *Int J Hematol*. 2014;99(3):318-22. DOI:10.1007/s12185-014-1507-0
44. Neumann TA, Foote MA. The Safety Profile of Filgrastim and Pegfilgrastim. *Twenty Years of G-CSF*. 2011:395-408. DOI:10.1007/978-3-0348-0218-5\_21

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.09.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.10.2024



OMNIDOCTOR.RU