

Анализ факторов, влияющих на эффективность мобилизации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток перед проведением афереза у детей со злокачественными новообразованиями

Н.Г. Степанян¹, К.И. Киргизов¹, Е.Б. Мачнева^{1,2}, Т.Т. Валиев¹, Н.А. Батманова¹, Р.Р. Фатхуллин¹, Н.Н. Загузина¹, И.В. Васильева³, Т.З. Алиев¹, И.О. Костарева¹, А.П. Казанцев¹, Н.В. Матинян^{1,3}, В.В. Жогов¹, М.В. Рубанская¹, О.М. Романцова¹, Т.В. Горбунова¹, В.Г. Поляков^{1,3}, С.Р. Варфоломеева¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23;

²Российская детская клиническая больница — филиал ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 119571, Москва, Ленинский просп., 117;

³ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контактные данные: Нара Гарегиновна Степанян nara19922@yandex.ru

Введение. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) является эффективным методом терапии ряда злокачественных новообразований (ЗНО) и тяжелых незлокачественных заболеваний в дополнение к стандартным протоколам лечения. Для проведения ауто-ТГСК необходим предшествующий успешный сбор аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) методом афереза с предварительной мобилизацией клеток-предшественниц. Стандартные схемы стимуляции включают использование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), однако у части пациентов наблюдается недостаточная мобилизация (НМ) ГСК, что создает значительные препятствия для сбора. Своевременное выявление предикторов НМ может позволить скорректировать протокол проведения мобилизации, а также индивидуализировать режим афереза ГСК.

Цель исследования — на основании результатов анализа проведенных режимов мобилизации и аферезов аутологичных ГСК у пациентов с различными вариантами ЗНО выявить наиболее значимые факторы НМ ГСК для дальнейшей разработки методов оптимизации режимов мобилизации и сбора ГСК.

Материалы и методы. В исследование были включены 257 пациентов в возрасте от 3 до 215 месяцев (медиана возраста — 84 [36,0; 144,0] мес) с различными вариантами ЗНО, получивших лечение в НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2019 по 2023 г. Всем пациентам согласно протоколу терапии основного заболевания в качестве консолидирующего этапа лечения было показано проведение высокодозной полихимиотерапии (ПХТ) с последующей ауто-ТГСК. Предварительно выполнялась мобилизация ГСК в целях успешного выполнения афереза.

Основная группа (группа НМ, $n = 64$) представлена пациентами, не достигшими ко дню афереза уровня $CD34^+$ -клеток 20 кл/мкл, несмотря на соблюдение установленного протокола мобилизации в полном объеме. Группа сравнения (группа «достаточной мобилизации» (ДМ), $n = 193$) включала пациентов, достигших ко дню афереза содержания в крови $CD34^+$ -клеток 20 кл/мкл и более. Режимы мобилизации включали различные химиотерапевтические агенты (Г-КСФ, циклофосфамид в предшествующем блоке химиотерапии (ХТ), плериксафор и их комбинации), доза которых, продолжительность режима, а также способы эскалации зависели от исходных характеристик как предшествовавшего протокола ПХТ, так и соматического и инфекционного статусов больного.

В исследуемых группах пациентов анализировалась частота встречаемости факторов, потенциально способных повлиять на качество мобилизации ГСК перед аферезом: основной диагноз и стадия заболевания, число предшествующих курсов ПХТ, наличие в их составе миелотоксичных агентов, восстановление гемопоэза перед началом мобилизации, предлеженность, ответ на проводимую терапию, наличие в анамнезе лучевой терапии и оперативного лечения, необходимость эскалации дозы Г-КСФ в режиме мобилизации.

Результаты. Значимые различия ($p < 0,05$) между группами сравнения получены по таким факторам, влияющим на успешность мобилизации, как вариант ЗНО (худшие результаты мобилизации были у больных саркомой Юинга), стадия ЗНО и ответ на предшествующее лечение (более успешной была мобилизация у пациентов со стабилизацией заболевания). Значимое негативное влияние на эффективность мобилизации показали также такие факторы, как отсутствие восстановления гемопоэза до начала мобилизации, предлеженность (4 курса ПХТ и более, предшествующих мобилизации), наличие в предшествующем мобилизации протоколе терапии лучевого лечения, комбинации лучевого и оперативного лечения, наличие в блоке ХТ карбоплатина и темозоломида, а также 3 миелотоксичных агентов одновременно, и проведение эскалации дозы Г-КСФ в режиме мобилизации. Несмотря на худшие характеристики трансплантата, а также технически более сложное проведение процедуры сбора ГСК в группе НМ, среднее число $CD34^+$ -клеток/кг массы тела пациента составило $1,5 \times 10^6$ [0,7–2,7], что показывает возможность достижения субоптимального числа стволовых клеток за 1 процедуру афереза даже у пациентов с НМ. Однако в группе НМ часто требовалась не только эскалация доз стимулирующих агентов, но и удлинение самой процедуры афереза с повышением числа обработанных объемов циркулирующей крови и увеличение объема трансплантата. Это не только эскалирует ресурсы, затраченные на процедуру, но и повышает риски для пациентов и создает дополнительные сложности для специалистов, проводящих аферез.

Для оптимизации режимов мобилизации и сбора ГСК необходимо учитывать наличие факторов риска НМ и заранее планировать у таких пациентов индивидуальный режим как эскалации и мониторинга проведения мобилизации, так и подготовку к особому режиму сбора ГСК.

Заключение. По результатам нашего исследования, значимыми предикторами НМ являются вариант ЗНО и отсутствие контроля над опухолью при проведении терапии, отсутствие восстановления гемопоэза до начала мобилизации, предлеченность, наличие в предшествующем мобилизации протоколе терапии лучевого лечения, комбинации лучевого и оперативного лечения, наличие в блоке ХТ карбоплатина и темозоломида, а также 3 миелотоксичных агентов одновременно, проведение эскалации дозы Г-КСФ в режиме мобилизации. Именно таким пациентам может потребоваться оптимизация режима мобилизации и сбора ГСК.

Ключевые слова: стволовые клетки, недостаточная мобилизация, аферез, предлеченность, токсические агенты, лучевая терапия, плериксафор

Для цитирования: Степанян Н.Г., Киргизов К.И., Мачнева Е.Б., Валиев Т.Т., Батманова Н.А., Фатхуллин Р.Р., Загузина Н.Н., Васильева И.В., Алиев Т.З., Костарева И.О., Казанцев А.П., Матинян Н.В., Жогов В.В., Рубанская М.В., Романцова О.М., Горбунова Т.В., Поляков В.Г., Варфоломеева С.Р. Анализ факторов, влияющих на эффективность мобилизации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток перед проведением афереза у детей со злокачественными новообразованиями. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(4):20–34.

Информация об авторах

Н.Г. Степанян: врач-трансузиолог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: nara19922@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7939-5129>

К.И. Киргизов: к.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-код: 3803-6370

Е.Б. Мачнева: к.м.н., врач-гематолог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга РДКБ – филиала РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: lena.machneva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2395-4045>, SPIN-код: 6143-8644

Т.Т. Валиев: д.м.н., заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>, SPIN-код: 9802-8610

Н.А. Батманова: к.м.н., заведующая отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 2 НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: batmanova_nataly@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3005-2085>

Р.Р. Фатхуллин: врач-гематолог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: fatkhullin.ram@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5988-8428>

Н.Н. Загузина: врач клинической лабораторной диагностики отделения обработки, криоконсервирования и хранения костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: zagi@list.ru; <https://orcid.org/0009-0001-3829-6324>

И.В. Васильева: к.м.н., доцент кафедры медицинской кибернетики и информатики медико-биологического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: iv001yt@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6986-901X>

Т.З. Алиев: врач-детский онколог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: timaliev118@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1091-1521>

И.О. Костарева: врач-детский онколог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: kostareva_92@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0179-2479>

А.П. Казанцев: д.м.н., врач-детский онколог, заведующий детским онкологическим отделением хирургических методов лечения с проведением химиотерапии (детей раннего возраста) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: onsoanat@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7309-1650>

Н.В. Матинян: д.м.н., заведующая отделением анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, профессор кафедры детской анестезиологии и интенсивной терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: n9031990633@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7805-5616>, SPIN-код: 9829-6657, AuthorID: 884136

В.В. Жогов: врач клинической лабораторной диагностики лаборатории клинической иммунологии и инновационных технологий Консультативно-диагностического центра НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: v.zhogov@ronc.ru; <https://orcid.org/0009-0005-8755-486X>

М.В. Рубанская: к.м.н., врач-детский онколог, заведующая детским онкологическим отделением № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: marishvescova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>

О.М. Романцова: врач-детский онколог, заведующая детским онкологическим отделением № 2 (химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: dr.roma1986@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2310-0106>, SPIN-код: 4629-6784

Т.В. Горбунова: к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части и старший научный сотрудник детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, профессор кафедры оториноларингологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: vgr-04@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-код: 9740-3687

В.Г. Поляков: академик РАН, д.м.н., профессор, советник директора и заведующий детским онкологическим отделением хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, профессор кафедры оториноларингологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: vgr-04@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-код: 8606-3120

С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>, SPIN-код: 5177-1073

Вклад авторов

Н.Г. Степанян: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста статьи, составление резюме
 К.И. Киргизов: выбор тематики публикации и разработка дизайна статьи, научная редакция статьи
 Е.Б. Мачнева, Р.Р. Фатхуллин: анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, литературное редактирование статьи
 Т.Т. Валиев: анализ литературных данных, анализ научного материала, составление резюме, научная редакция статьи
 Н.А. Батманова, Н.Н. Загузина, И.В. Васильева: обработка данных, статистический анализ, анализ полученных данных, редактирование статьи
 Т.З. Алиев, И.О. Костарева, А.П. Казанцев, Н.В. Матинян, М.В. Рубанская, О.М. Романцова: ведение пациентов, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи
 В.В. Жогов: предоставление теоретических и лабораторных данных
 Т.В. Горбунова, В.Г. Поляков: анализ результатов международного опыта, научный анализ публикаций
 С.Р. Варфоломеева: руководитель проекта, разработка концепции исследования, научное редактирование статьи

Analysis of factors influencing the efficiency of autologous hematopoietic stem cell mobilization before apheresis in pediatric patients with malignant tumors

N.G. Stepanyan¹, K.I. Kirgizov¹, E.B. Machneva^{1,2}, T.T. Valiev¹, N.A. Batmanova¹, R.R. Fatkhullin¹, N.N. Zaguzina¹, I.V. Vasilyeva³, T.Z. Aliev¹, I.O. Kostareva¹, A.P. Kazantsev¹, N.V. Matinyan^{1,3}, V.V. Zhogov¹, M.V. Rubanskaya¹, O.M. Romantsova¹, T.V. Gorbunova¹, V.G. Polyakov^{1,3}, S.R. Varfolomeeva¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; ²Russian Children's Clinical Hospital – Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prosp., Moscow, 117997, Russia; ³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Introduction. Autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) is an effective method of treatment a number of malignant neoplasms and severe non-malignant diseases in addition to standard treatment protocols. Auto-HSCT requires previous successful collection of autologous hematopoietic stem cells (HSC) by apheresis with preliminary mobilization. Standard mobilization schemes include the use of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), however, some patients have insufficient mobilization (IM) of HSC, which creates significant obstacles to the collection of HSC. Timely detection of predictors of IM can allow to adjust its protocol, as well as individualize the HSC apheresis regimen.

Aim of the study – based on the results of the analysis of mobilization and apheresis modes of autologous HSC in patients with various malignant neoplasms to identify the most significant factors causing IM of HSC for the further development of methods for optimizing the mobilization and collection modes of HSC.

Materials and methods. The study included 257 patients aged from 3 to 215 months (median age – 84 [36.0; 144.0] months) with various malignant neoplasms who received treatment at the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia from 2019 to 2023. According to the treatment protocol of malignant neoplasms, all patients received high-dose polychemotherapy followed by auto-HSCT as a consolidation phase of treatment. HSC mobilization was performed in advance in order to successfully perform apheresis of autologous HSCs. The main group (the group IM, $n = 64$) of patients included persons who did not achieve a $CD34^+$ cells in peripheral blood of 20 cells/ μ l by the day of apheresis, despite full compliance with the established mobilization protocol. The comparison group (the “sufficient mobilization” (SM) group, $n = 193$) consisted of patients who achieved a $CD34^+$ cells in peripheral blood of 20 cells/ μ l or more by the day of apheresis. Mobilization regimens included various chemotherapeutic agents (G-CSF, cyclophosphamide in the previous chemotherapy scheme, plerixafor and its combinations), the dose of which, the duration of the regimen, as well as the dose escalation depended on the initial characteristics of both the main treatment protocol and the somatic and infectious status of the patient. In the studied patient groups, the frequency of factors potentially capable of influencing the quality of mobilization before HSC apheresis was analyzed: the tumor type and stage, the number of previous courses of polychemotherapy, the presence and amount of myelotoxic agents in polychemotherapy, recovery of hematopoiesis before the start of mobilization, pretreatment, response to therapy, history of radiation therapy and surgery, the need for escalation of the G-CSF dose in the mobilization mode.

Results. Significant differences ($p < 0.05$) between the comparison groups were obtained for such factors influencing the success of mobilization as the main diagnosis (the worst mobilization results were in patients with Ewing's sarcoma), tumor stage and response to previous treatment (mobilization was more successful in patients with disease stabilization). A significant negative impact on the efficiency of mobilization was also demonstrated by such factors as the lack of hematopoiesis recovery before mobilization, pretreatment (4 or more courses of chemotherapy preceding mobilization), the presence of radiation therapy, a combination of radiation and surgical treatment in the therapy protocol preceding mobilization, the presence of carboplatin and temozolomide in the chemotherapy course, as well as three myelotoxic agents simultaneously, and escalation of the G-CSF dose during mobilization. Despite the worse characteristics of the graft, as well as the technically more difficult procedure for collecting HSCs in the IM group of patients, the average number of $CD34^+$ cells per kg was 1.5×10^6 /kg [0.7–2.7], which demonstrates the possibility of achieving a suboptimal number of stem cells in one apheresis procedure even in patients with poor mobilization. However, in the group of IM, not only escalation of doses of stimulant agents, but also prolongation of the apheresis procedure itself with an increase a number of processed blood volume and the volume of the graft. This not only increases the resources spent on the procedure, but also increases the risks for patients and creates additional difficulties for specialists performing the procedure. To optimize the mobilization and collection modes of the HSC, it is necessary to take into account the presence of risk factors for poor mobilization and plan in advance for such patients an individual regimen of both escalation and monitoring of the mobilization, as well as preparation for a special regimen of HSC collection.

Conclusion. According to the results of our study, significant predictors of IM are the characteristics of the main diagnosis, not an achievement of tumor regress, lack of hematopoiesis recovery before the start of mobilization, pretreatment, the presence of radiation therapy in the treatment protocol preceding mobilization, a combination of radiation and surgical treatment, the presence of carboplatin and temozolomide in the chemotherapy scheme, as well as three myelotoxic agents simultaneously, and escalation of the G-CSF dose in the mobilization mode. It is the patients who may require optimization of the mobilization and collection of HSCs.

Key words: stem cells, insufficient mobilization, apheresis, pretreatment, toxic agents, radiotherapy, plerixafor

For citation: Stepanyan N.G., Kirgizov K.I., Machneva E.B., Valiev T.T., Batmanova N.A., Fatkhullin R.R., Zaguzina N.N., Vasilyeva I.V., Aliev T.Z., Kostareva I.O., Kazantsev A.P., Matinyan N.V., Zhogov V.V., Rubanskaya M.V., Romantsova O.M., Gorbunova T.V., Polyakov V.G., Varfolomeeva S.R. Analysis of factors influencing the efficiency of autologous hematopoietic stem cell mobilization before apheresis in pediatric patients with malignant tumors. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(4):20–34.

Information about the authors

N.G. Stepanyan: Transfusiologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: nara19922@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0001-7939-5129

K.I. Kirgizov: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific Work of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; https://orcid.org/0000-0002-2945-284X, SPIN-code: 3803-6370

E.B. Machneva: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital – Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: lena.machneva@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0003-2395-4045, SPIN-code: 6143-8644

T.T. Valiev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: timurvaliev@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-1469-2365, SPIN-code: 9802-8610

N.A. Batmanova: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 2 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: batmanova_nataly@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-3005-2085

R.R. Fatkhullin: Hematologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: fatkhullin.ram@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0001-5988-8428

N.N. Zaguzina: Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics of the Department of Processing, Cryopreservation and Storage of Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cells of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: zagi@list.ru; https://orcid.org/0009-0001-3829-6324

I.V. Vasilyeva: Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Medical Cybernetics and Informatics of the Faculty of Medical and Biological Sciences at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: iv001yt@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-6986-901X

T.Z. Aliev: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: timaliev118@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-1091-1521

I.O. Kostareva: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kostareva_92@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-0179-2479

A.P. Kazantsev: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Children's Oncology Department of Surgical Treatment Methods with Chemotherapy (Young Children) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: oncoanat@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-7309-1650

N.V. Matinyan: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Professor Department of Pediatric Anesthesiology and Intensive Care of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: n9031990633@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0001-7805-5616, SPIN-code: 9829-6657, AuthorID: 884136

V.V. Zhogov: Doctor of clinical laboratory diagnostics of the laboratory of clinical immunology and innovative technologies of the Consultative and Diagnostic Center at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: v.zhogov@ronc.ru; https://orcid.org/0009-0005-8755-486X

M.V. Rubanskaya: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Pediatric Oncology Department № 1 (Chemotherapy of Tumors of Thoracoabdominal Localization) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: marishvecova@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0002-1016-539X

O.M. Romantsova: Pediatric Oncologist, Head of the Department No. 2 (Chemotherapy of Tumors of the Musculoskeletal System) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dr.roma1986@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-2310-0106, SPIN-code: 4629-6784

T.V. Gorbunova: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical Affairs and Senior Researcher Children's Oncology Department of Surgical Treatment Methods with Chemotherapy No. 1 (Head and Neck Tumors) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: waciasol@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-5805-726X, SPIN-code: 9740-3687

V.G. Polyakov: Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Advisor to the Director and Head of the Pediatric Oncology Department of Surgical Treatment Methods with Chemotherapy No. 1 (Head and Neck Tumors) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Otorhinolaryngology Faculty of Pediatrics at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: vgp-04@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-8096-0874, SPIN-code: 8606-3120

S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>, SPIN-code: 5177-1073

Authors' contributions

N.G. Stepanyan: article design development, scientific material analysis, review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references, writing the text of the article, composing a resume

K.I. Kirgizov: selection of the publication topic and article design development, scientific editing of the article

E.B. Machneva, R.R. Fatkhullin: analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, literary editing of the article

T.T. Valiev: analysis of literary data, analysis of scientific material, composing a resume, scientific editing of the article

N.A. Batmanova, N.N. Zaguzina, I.V. Vasilyeva: data processing, statistical analysis; analysis of the data obtained, editing the article

T.Z. Aliev, I.O. Kostareva, A.P. Kazantsev, N.V. Matinyan, M.V. Rubanskaya, O.M. Romantsova: patient management, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article

V.V. Zhogov: provision of theoretical and laboratory data

T.V. Gorbunova, V.G. Polyakov: analysis of the results of international experience, scientific analysis of publications

S.R. Varfolomeeva: project manager, development of the research concept, scientific editing of the article

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) является эффективным методом терапии ряда злокачественных новообразований (ЗНО) и тяжелых незлокачественных заболеваний в дополнение к стандартным протоколам лечения. Для проведения ауто-ТГСК необходим предшествующий успешный сбор аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Предпочтительным способом получения ГСК является их сбор из периферической крови методом афереза с предварительной мобилизацией, стандартные схемы которой включают использование гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора (Г-КСФ). Однако у 5–30 % пациентов наблюдается недостаточная мобилизация (НМ) ГСК, что создает значительные препятствия для проведения последующей трансплантации [1].

Понятие «недостаточная мобилизация»

На старте мобилизации предварительно решается вопрос о виде ауто-ТГСК – моно-ТГСК или проведение тандемного режима трансплантации. Минимальная доза CD34⁺-клеток в продукте афереза для проведения 1 трансплантации составляет 2 × 10⁶/кг массы тела пациента, для тандемной – соответственно 4 × 10⁶/кг [1, 2]. Каскадное разделение групп НМ предложил Патрик Вучтер с группой исследователей, оценивавших эффект мобилизации ГСК у пациентов с множественной миеломой и неходжкинскими лимфомами [3]. В анализ были включены 840 пациентов, среди которых определена группа больных с НМ, у которых в день афереза в периферической крови уровень CD34⁺-клеток был менее или равен 20 кл/мкл. В этой группе были выделены еще 3 подгруппы: 1) пограничной мобилизации, когда уровень CD34⁺-клеток в день афереза составлял от 11 до 19–20 кл/мкл; 2) относительно плохой мобилизации – уровень CD34⁺-клеток от 5–10 кл/мкл и 3) абсолютно плохой мобилизации – уровень CD34⁺-клеток в день афереза менее 5 кл/мкл. Для каждой из этих подгрупп было рассчитано среднее число проведенных аферезов, необходимое для сбора субоптимального числа CD34⁺-клеток. В группе пограничной мобилизации

проведено 1–4 (медиана – 2) афереза ГСК, в группе относительно НМ – 1–2 (медиана – 3), в группе абсолютно НМ – 1–6 (медиана – 4). Представленные результаты показали не только техническую сложность и дополнительные риски для пациентов с НМ при осуществлении сбора ГСК, но и его экономическую затратность за счет высокой стоимости каждой манипуляции. Для предотвращения подобных проблем необходимы учет факторов риска НМ и разработка индивидуальных протоколов мобилизации, а также ряда технических аспектов (с обеспечением безопасности манипуляций) при сборе ГСК у пациентов данной группы [3].

Основные причины недостаточной мобилизации стволовых клеток

Множественные циклы полихимиотерапии (ПХТ), особенно с использованием миелотоксичных препаратов, неблагоприятно влияют на результаты мобилизации ГСК [4]. Применение этих препаратов может приводить к истощению пула стволовых клеток и повреждению стромальной микросреды костного мозга, снижая его способность к высвобождению ГСК в периферическую кровь. У пациентов с лимфомой Ходжкина потенциально негативное влияние на мобилизацию ГСК имеет использование бендамустина, в молекулярной структуре которого присутствует алкилирующий агент в комбинации с пуриновым аналогом [5]. В группу заведомо НМ входят также пациенты со ЗНО, в анамнезе которых присутствуют курсы лучевой терапии (ЛТ), особенно с вовлечением кроветворных органов: костного мозга, печени, селезенки и тимуса [6].

Способы повышения эффективности сбора гемопоэтических стволовых клеток

Основной механизм улучшения эффективности сбора ГСК основан на удержании стволовых клеток в костномозговых нишах за счет лиганд-рецепторного взаимодействия SDF1a-CXCR4 (C-X-C chemokine receptor type 4, рецептор хемокинов, продукт гена CXCR4) [7]. Одну из основных ролей в процессе удержания стволовых клеток в костномозговых нишах играют хемокины [8, 9]. Благодаря идентификации

в 1996 г. хемокинового рецептора LESTR (leukocyte derived seven-transmembrane domain receptor, лейкоцитарный рецептор с семью трансмембранными доменами), был получен препарат плериксафор, ведущий агент при мобилизации ГСК [10].

Плериксафор является селективным обратимым антагонистом хемокинового рецептора CXCR4, механизм действия которого основывается на блокировке связи рецептора с его специфическим лигандом, фактором стромальных клеток SDF-1 α , также известным как CXCL12. В результате разрыва этой связи возрастает лейкоцитоз и увеличивается количество циркулирующих ГСК в системном кровотоке [11]. CD34⁺-клетки, мобилизованные с помощью плериксафора, являются функциональными и способными к приживлению с долгосрочным потенциалом восстановления гемопоэза [11].

Перспективы применения потенциально новых агентов, улучшающих мобилизацию гемопоэтических стволовых клеток у пациентов группы недостаточной мобилизации

В целях восстановления эндостальной ниши перспективным представляется применение паратормона, что согласно теоретической модели может усиливать эффект от стимуляции гемопоэза за счет усиления обменных процессов в костной ткани. Эффективность данной методики пока изучается и не имеет достаточной доказательной базы [12]. Более активно обсуждается включение в режимы мобилизации ГСК агентов, действующих на рецепторы фактора некроза опухоли (tumor necrosis factor, TNF-рецепторы). В исследовании группы здоровых доноров отмечено низкое содержание TNF- α в сыворотке крови, что рассматривалось как плохой прогностический признак при мобилизации ГСК [13].

В последние годы разработка более эффективных схем и стратегий мобилизации ГСК также связана с изучением блокировки сигналов рецептора Notch. Адгезионное взаимодействие Notch-лиганда поддерживает ГСК в костномозговых нишах. Используя антитела, блокирующие рецептор Notch, в частности Notch2, без блокады Notch1, можно повысить чувствительность ГСК и клеток-предшественников к мобилизационным стимулам и потенцировать выход ГСК в периферическую кровь. Блокада лиганда Notch 2 приводит к транзиторной экспансии миелоидных предшественников, не влияя на процессы самообновления ГСК [14, 15].

Своевременное выявление предикторов НМ может позволить скорректировать ее протокол, а также индивидуализировать режим афереза ГСК.

Цель исследования – на основании результатов анализа эффективности режимов мобилизации и аферезов аутологичных ГСК у детей с различными вариантами ЗНО выявить наиболее значимые факторы, обуславливающие НМ, для дальнейшей разработки методов оптимизации режимов мобилизации и сбора ГСК.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 257 пациентов в возрасте от 3 до 215 месяцев (медиана возраста – 84 [36,0; 144,0] мес) с различными вариантами ЗНО, получивших лечение в НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2019 по 2023 г. Всем пациентам согласно протоколу терапии основного заболевания в качестве консолидирующего этапа лечения было показано проведение высокодозной ПХТ с последующей ауто-ТГСК. Предварительно выполнялась мобилизация ГСК в целях афереза аутологичных ГСК. Инициальные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

На основании содержания CD34⁺-клеток/мкл больные были разделены на 2 группы: основная группа – группа НМ и группа сравнения – с «достаточной мобилизацией» (ДМ).

Основная группа (группа НМ, $n = 64$) представлена пациентами, не достигшими ко дню афереза содержания в крови CD34⁺-клеток 20 кл/мкл, несмотря на соблюдение установленного протокола мобилизации в полном объеме. Группа сравнения (группа ДМ, $n = 193$) представлена пациентами, достигшими ко дню афереза содержания в крови CD34⁺-клеток 20 кл/мкл и более. Подавляющее число больных, включенных в исследование, были с диагнозами нейробластома (33,1 %) и СЮ (25,7 %) (см. табл. 1).

Всем пациентам, включенным в исследование, программа мобилизации и дальнейшего афереза ГСК проводилась согласно протоколу с учетом индивидуальных характеристик как схемы лечения ЗНО, так и состояния больного. Кроме того, учитывалось число планируемых ТГСК – однократная или тандемная. Характеристики режимов мобилизации пациентов в группах сравнения представлены в табл. 2. Для 213 (82,9 %) больных было характерно позднее время старта мобилизации после окончания предшествующего курса ПХТ (11 дней и более), у 1 (0,4 %) пациента старт мобилизации был ранний (1–3 дня от окончания блока ПХТ), у 43 (16,7 %) – средний (4–10 дней от окончания блока ПХТ). Решение о старте мобилизации принималось в зависимости от тайминга основного протокола лечения и клинической ситуации. Учитывалось время, когда пациент должен начать новый блок химиотерапии (ХТ), его соматическое состояние, наличие инфекционных очагов, восстановление лейкоцитарного и тромбоцитарного ростков кроветворения, необходимость гемотрансфузий.

Время выполнения мобилизации с последующим аферезом ГСК определялось в большинстве случаев в зависимости от протокола лечения ЗНО. У 48 (18,7 %) пациентов, включенных в исследование, старт мобилизации проводился после окончания 2–3 курсов ПХТ и восстановления гемопоэза, у 29 (11,3 %) – после более 4 курсов ПХТ и восстановления гемопоэза и у 26 (10,1 %) больных старт мобилизации производился без восстановления гемопоэза

Таблица 1. Инициальные характеристики пациентов, включенных в исследование (начало)

Table 1. Initial characteristics of patients included in the study (beginning)

Показатель Parameter	Значение показателя Parameter value	
	абс. abs.	%
Пол Gender		
мужской male	130	50,6
женский female	127	49,4
Возраст, месяцы Age, months		
разброс range	3–215	
медиана median	84,0 [36,0; 144,0]	
средний (M ± SD) medium	91,3 ± 62,4	
Диагноз Diagnosis		
Эмбриональные нейрогенные опухоли: Embryonal neurogenic tumors:	98	38,1
- нейробластома/neuroblastoma	85	33,1
- ретинобластома/retinoblastoma	10	3,4
- ганглионейробластома/ ganglioneuroblastoma	3	1,2
Герминогенно-клеточная опухоль Germ cell tumor	20	7,8
Атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль Atypical teratoid rhabdoid tumor	1	0,4
Эмбриональные опухоли почек (нефробластома) Embryonic kidney tumors (nephroblastoma)	13	5,1
Опухоли центральной нервной системы (ЦНС): Tumors of the central nervous system (CNS):	10	3,9
- медуллобластома/medulloblastoma	5	1,9
- пинеобластома/pineoblastoma	2	0,8
- анапластическая эпендимома/ anaplastic ependyma	1	0,4
- эмбриональная опухоль ЦНС/ embryonal tumor of the CNS	1	0,4
- диффузная лептоменингеальная глионей- рональная опухоль/ diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor	1	0,4
Саркомы (костей и мягких тканей): Sarcomas (bone and soft tissue):	71	27,6
- саркома Юинга (СЮ)/Ewing's sarcoma	66	25,7
- саркомы мягких тканей/soft tissue sarcomas	2	0,8
- низкодифференцированная крупнокле- точная саркома/ low-grade large cell sarcoma	2	0,8
- светлоклеточная саркома почки/ clear cell sarcoma of the kidney	1	0,4
Лимфомы: Lymphomas:	17	6,6
- лимфома Ходжкина/Hodgkin's lymphoma	13	5,1
- неходжкинские лимфомы/ non-Hodgkin's lymphomas	4	1,6
Рабдоидные опухоли: Rhabdoid tumors:	17	6,6
- рабдомиосаркома/rhabdomyosarcoma	14	5,4
- рабдоидная опухоль носоглотки параме- нингеальной локализации/ rhabdoid tumor of the nasopharynx, parameningeal localization	3	1,2

Таблица 1. Инициальные характеристики пациентов, включенных в исследование (окончание)

Table 1. Initial characteristics of patients included in the study (end)

Показатель Parameter	Значение показателя Parameter value	
	абс. abs.	%
Другие опухоли: Other tumors:	10	3,9
- опухоль из клеток Сертоли и Лейдига/ Sertoli-Leydig cell tumor	2	0,8
- нерабдоидная опухоль/non-rhabdoid tumor	1	0,4
- незрелая тератома/immature teratoma	1	0,4
- параглиома забрюшинного пространства/ retroperitoneal paraglioma	1	0,4
- сиалобластома/sialoblastoma	1	0,4
- назофарингеальный лимфоэпителиопод- обный рак/nasopharyngeal lymphoepithelial- like carcinoma	1	0,4
- опухоль желточного мешка/yolk sac tumor	1	0,4
- плевропульмональная бластома/ pleuropulmonary blastoma	1	0,4
- параменингеальная назофарингеальная карцинома/parameningeal nasopharyngeal carcinoma	1	0,4
Успешность мобилизации перед аферезом ГСК Success of mobilization before apheresis of HSC		
НМ (CD34 ⁺ -клеток менее 20 кл/мкл ко дню афереза) IM (CD34 ⁺ cells less than 20 cells/μl by the day of apheresis)	64	24,9
ДМ (CD34 ⁺ -клеток 20 кл/мкл или более ко дню афереза) SM (CD34 ⁺ cells greater than or equal to 20 cells/μl by the day of apheresis)	193	75,1

после 2–3 курсов ПХТ. У 104 (40,5 %) пациентов начала мобилизации предшествовало оперативное лечение, у 45 (17,5 %) – ЛТ. Пяти (1,9 %) больным аферез проводился без предшествующего лечения. Достаточным уровнем CD34⁺-клеток в день афереза считалось более 0,1–0,2 % от всех ядросодержащих клеток и 20 кл/мкл, а также содержание в крови лейкоцитов более 10–15 × 10⁹/л. При этом не всем пациентам удавалось достичь данных показателей ко дню афереза. Поэтому для начала мобилизации на более низких стартовых показателях общего анализа крови учитывалась масса тела (пациентам со значимо меньшей массой тела проще собрать оптимальное число ГСК) и дата начала следующего курса ХТ. Необходимость у части больных (см. табл. 2) начала старта мобилизации ГСК на ранних сроках от окончания ХТ, в том числе до восстановления лейкоцитарного роста, была обусловлена строгим таймингом основного протокола лечения, а также высоким риском возникновения инфекционных осложнений на фоне химиоиндуцированной аплазии кроветворения.

Для мобилизации ГСК использовались 4 режима с применением различных медикаментозных агентов (см. табл. 2). Первый режим мобилизации включал Г-КСФ в качестве моноагента и был использован у 85 (33,1 %) пациентов. Стандартная стартовая доза Г-КСФ для мобилизации составила 10 мкг/кг/сут,

Таблица 2. Характеристики режимов мобилизации у пациентов, включенных в исследование (начало)

Table 2. Characteristics of mobilization modes in patients included in the study (beginning)

Характеристики режимов мобилизации <i>Characteristics of mobilization modes</i>		Группы сравнения <i>Comparison groups</i>					Всего <i>Total</i> (<i>n</i> = 257)	
		ИМ <i>IM</i> (<i>n</i> = 64)		ДМ <i>DM</i> <i>SM</i> (<i>n</i> = 193)		<i>p</i>		
		<i>абс.</i> <i>abs</i>	<i>%</i>	<i>абс.</i> <i>abs</i>	<i>%</i>		<i>абс.</i> <i>abs</i>	<i>%</i>
Старт мобилизации от времени окончания блока ПХТ <i>Start of mobilization from the end of the chemotherapy block</i>	Ранний (1–3 дня) <i>Early (1–3 days)</i>	–	–	1	0,5	0,751	1	0,4
	Средний (4–10 дней) <i>Median (4–10 days)</i>	13	20,3	30	15,5	0,241	43	16,7
	Поздний (более 10 дней) <i>Late (more than 10 days)</i>	51	79,7	162	84,0	0,273	213	82,9
Медикаментозный режим мобилизации <i>Medicinal mobilization regimen</i>	Г-КСФ в монорежиме <i>G-CSF in mono mode</i>	28	43,8	57	29,5	0,026	85	33,1
	Г-КСФ + циклофосфамид <i>G-CSF + cyclophosphamide</i>	23	35,9	116	60,1	0,0006	139	54,1
	Г-КСФ + плериксафор <i>G-CSF + plerixafor</i>	7	10,9	7	3,6	0,033	14	5,4
	Г-КСФ + циклофосфамид + плериксафор <i>G-CSF + cyclophosphamide + plerixafor</i>	6	9,4	13	6,7	0,325	19	7,4
Итого плериксафор <i>Total plerixafor</i>		13	20,3	17	8,8	0,015	30	11,7
Препараты Г-КСФ <i>G-CSF type</i>	Нейпомакс <i>Neipomax</i>	29	45,3	92	47,7	0,428	121	47,1
	Лейкостим <i>Leukostim</i>	20	31,2	53	27,5	0,333	73	28,4
	Зарсио <i>Zarcio</i>	12	18,8	39	20,2	0,551	51	19,9
	Граноген <i>Granogen</i>	3	4,7	9	4,6	0,611	12	4,6
Стартовая доза Г-КСФ для мобилизации <i>Starting dose of G-CSF for mobilization</i>	5 мкг/сут <i>5 mcg/day</i>	1	1,6	1	0,5	0,437	2	0,8
	10 мкг/сут <i>10 mcg/day</i>	58	90,6	182	94,3	0,225	240	93,4
	20 мкг/сут <i>20 mcg/day</i>	5	7,8	10	5,2	0,307	15	5,8
Продолжительность стимуляции в стартовой дозе (дни) (Ме [Q1; Q3], (мин–макс) (критерий Манна–Уитни, статически значимое различие при <i>p</i> < 0,05) <i>Duration of stimulation at the starting dose (days) (IU [Q1; Q3], (min–max) (Mann–Whitney test, statistically significant difference at p < 0.05)</i>		4 [3; 6], (1–12)		4 [3; 5], (1–9)		0,642	4 [3; 5], (1–12)	
Эскалация/деэскалация дозы Г-КСФ <i>Escalation/de-escalation of G-CSF dose</i>	Не проводилась коррекция доз <i>No dose adjustments were made</i>	39	60,9	150	77,7	0,008	189	73,5
	Проводилась эскалация <i>An escalation was taking place</i>	20	31,3	32	16,6	0,011	52	20,2
	Деэскалация с 20 до 10 мкг/сут <i>De-escalation from 20 to 10 mcg/day</i>	3	4,7	2	1,0	0,100	5	2,0
	Деэскалация с 10 до 5 мкг/сут <i>De-escalation from 10 to 5 mcg/day</i>	-	-	1	0,5	0,751	1	0,4
Ответ на мобилизацию <i>Response to mobilization</i>	Не получен <i>Not received</i>	1	1,5	10	5,2	0,193	11	4,3
	На 1–4-й дни <i>On days 1–4</i>	22	34,4	81	42,0	0,177	103	40,1
	На 5-й день <i>On the 5th day</i>	17	26,6	59	60,6	0,329	76	29,6
	На 6–9-й дни <i>On the 6–9th days</i>	19	29,7	40	20,7	0,097	59	22,9
	На 10-й день и более <i>On the 10th day or more</i>	5	7,8	3	1,5	0,025	8	3,1

Таблица 2. Характеристики режимов мобилизации у пациентов, включенных в исследование (окончание)

Table 2. Characteristics of mobilization modes in patients included in the study (end)

Характеристики режимов мобилизации Characteristics of mobilization modes		Группы сравнения Comparison groups					Всего Total (n = 257)	
		НМ IM (n = 64)		ДМ SM (n = 193)		p		
		абс. abs	%	абс. abs	%		абс. abs	%
Старт афереза от старта мобилизации Start of apheresis from the start of mobilization	Ранний (1–3 дня) Early (1–3 days)	4	6,3	12	6,2	0,597	16	6,2
	Средний (4–10 дней) Median (4–10 days)	55	85,9	176	91,2	0,166	231	89,9
	Поздний (более 10 дней) Late (more than 10 days)	5	7,8	5	2,6	0,073	10	3,9
Число CD34 ⁺ кл/кг на момент афереза CD count 34 ⁺ cells/kg at time of apheresis	Менее 2 Less than 2	39	60,9	10	5,2	0,00001	49	19,1
	2–3,9	15	23,5	38	19,7	0,317	53	20,6
	4–10	8	12,5	72	37,3	0,0001	80	31,1
	Более 10 More than 10	2	3,1	73	37,8	0,00001	75	29,2
Вид ТГСК Type of HSCT	Не проводилась Not conducted	9	14,0	19	9,8	0,235	28	10,9
	Тандемная Tandem	6	9,4	14	7,3	0,377	20	7,8
	Одна One	49	76,6	160	82,9	0,172	209	81,3

Примечание (здесь и в табл. 3–8). P-уровень значимости критерия χ^2 (χ^2 с поправкой Йетса при значениях в группе менее 5 случаев, различия наблюдаются при $p < 0,05$).
Note (here and in tables 3–8). P-significance level of the χ^2 criterion (χ^2 with Yates' correction for values in a group of less than 5 cases, differences are observed at $p < 0.05$).

реже в рамках протокола терапии до восстановления лейкоцитарного ростка проводилась стимуляция в дозе 5 мкг/кг/сут в период аплазии, далее доза эскалировалась до 10 мкг/кг/сут, когда достигался уровень лейкоцитов $1,0 \times 10^9$ /мкл. В случаях, когда стартовые характеристики пациента предполагали плохие мобилизационные резервы (тяжелый соматический и инфекционный статус, предлеченность), а также короткое время между курсами ХТ, стартовая доза Г-КСФ составляла 20 мкг/кг/сут. Второй режим включал в себя предшествующую терапию циклофосфамидом в составе курса ПХТ с введением Г-КСФ и был проведен 139 (54,1 %) пациентам. Третий режим представлен комбинацией Г-КСФ с плериксафором и был использован у 14 (5,4 %) больных. Четвертый режим мобилизации включал предшествующее введение циклофосфамида в рамках ПХТ с Г-КСФ и дополнительный мобилизирующий агент плериксафор и был реализован у 19 (7,4 %) пациентов.

Стандартная стартовая доза Г-КСФ 10 мкг/кг/сут вводилась подкожно в утренние часы ежедневно до +3-го дня, далее проводился контроль содержания в крови CD34⁺-клеток методом проточной цитометрии. В случае недостижения к Д+3 уровня CD34⁺-клеток 10–15 кл/мкл выполнялась эскалация дозы препарата до 20 мкг/кг/сут с ежедневным контролем показателей общего анализа крови и повторным определением уровня CD34⁺-клеток с +4-го дня. При дальнейшем недостижении уровня CD34⁺-клеток происходило продление периода мобилизации (в случае, если тайминг основного протокола позволял это сделать), применялась дополнительная опция

в виде использования антагониста рецептора CXCR4 плериксафора.

С момента старта мобилизации всем пациентам проводился мониторинг динамики прироста уровня лейкоцитов в общем анализе крови. Как правило, мобилизация у пациентов с предварительно восстановленным гемопоэзом показывала стабильный прирост лейкоцитов и ГСК в крови к Д+3 от начала стимуляции (уровень CD34⁺-клеток в крови в среднем достигал значений 0,1–0,2 % и 10–15 кл/мкл), что может быть рассмотрено как хороший ответ на мобилизацию. На данном этапе производился расчет необходимого числа клеток в трансплантате с учетом массы тела пациента для решения вопроса о продолжении стимуляции, необходимости эскалации дозы и назначения дня афереза. Пациентам с отсутствием восстановления лейкопоэза на момент старта мобилизации также проводился аналогичный мониторинг уровня лейкоцитов и CD34⁺-клеток. У таких больных нередко более длительная мобилизация была связана с выраженным нарастанием в периферической крови гранулоцитов при низком уровне CD34⁺-клеток. Эскалация или продолжение стимуляции гемопоэза у данной группы пациентов могли вызвать выраженный прирост лейкоцитов, ассоциированную со стимуляцией тромбоцитопению, при сохранении низкого уровня ГСК, в связи с чем эскалация или увеличение продолжительности стимуляции не проводились.

По характеристикам режимов мобилизации группы сравнения были сопоставимы в зависимости от следующих показателей: времени старта мобилизации после курса ПХТ, применения различных препаратов

Г-КСФ, стартовых доз Г-КСФ, продолжительности стимуляции в стартовой дозе, деэскалации дозы Г-КСФ, времени старта афереза от времени старта мобилизации. Ожидаемыми стали различия между группами сравнения по показателям эскалации и удлинения режима мобилизации: эскалация дозы Г-КСФ в группе НМ проводилась чаще, чем в группе ДМ (у 31,3 % против 16,6 % пациентов), подключение плериксафора к режиму мобилизации также чаще проводилось в группе НМ (у 20,3 % больных) по сравнению с группой ДМ (у 8,8 %). В группе НМ значимо чаще ответ на мобилизацию фиксировался лишь после 10-го дня ее проведения (в 7,8 % случаев по сравнению с 1,5 %).

В исследуемых группах пациентов анализировалась частота встречаемости факторов, потенциально способных повлиять на качество мобилизации перед аферезом ГСК: основной диагноз и стадия заболевания, число предшествующих курсов ПХТ, предлеченность, ответ на проводимую терапию, наличие в анамнезе ЛТ и оперативного лечения, необходимость эскалации дозы Г-КСФ в режиме мобилизации. Традиционно при планировании режима мобилизации и афереза имеет значение вариант ЗНО, его стадия и степень распространенности онкологического процесса, в частности поражение костного мозга, так как это заведомо ухудшает мобилизацию. Также принимается во внимание наличие у пациентов очагов инфекции или стойкой фебрильной лихорадки в постхимиотерапевтическом периоде, требующие назначения антибактериальной и сопроводительной терапии. Мобилизацию такой категории больных начинают на самых ранних сроках в целях восстановления лейкоцитарного ростка и разрешения инфекционного эпизода. Пациентам, получившим перед режимом стимуляции стволовых клеток и афереза оперативное лечение, старт мобилизации осуществляется на поздних сроках от операции для обеспечения восстановления показателей крови, заживления операционной раны и эпителизации шва, чтобы снизить риск послеоперационных осложнений. Введение им Г-КСФ осуществляется на фоне восстановленного гемопоэза.

Статистическая обработка материала и расчеты показателей проведены с использованием статистического пакета программ Statistica for Windows v. 10 и SPSS v. 21. Для количественных показателей

оценивался вид распределения с помощью критерия Колмагорова–Смирнова (нормальное распределение при $p > 0,05$).

Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по t-критерию Стьюдента для нормально распределенных величин или по непараметрическому критерию Манна–Уитни. Для сравнения частоты распределения качественных параметров применяли точный критерий Фишера и χ^2 (с поправкой Йетса при группе менее 5 случаев). Различия считали значимыми при $p < 0,05$ (точность – 95 %).

Результаты исследования и их обсуждение

Необходимая клеточность трансплантата зависит от веса больного, в связи с чем в группах сравнения пациенты были стратифицированы по массе тела (табл. 3). Получены статистически значимые различия в группах сравнения в зависимости от массы тела пациентов: в группе ДМ было значимо больше, чем в группе НМ, детей с массой тела 10 кг и менее – 21 (10,9 %) против 2 (3,1 %) соответственно. И наоборот, в группе НМ дети с массой тела 15 кг и более значимо преобладали по сравнению с группой ДМ – 48 (75,0 %) против 118 (61,1 %). Это связано с тем, что технически детям с меньшей массой тела проще осуществить забор необходимого числа ГСК в расчете на 1 кг массы тела, чем детям с большей массой тела.

При анализе факторов, потенциально влияющих на мобилизацию ГСК, выявлено, что в группе НМ преобладали пациенты с СЮ – 29 (45,3 %), с IV стадией заболевания – 40 (62,5 %), с предшествующими 4 курсами ПХТ и более – 52 (81,3 %), со стабилизацией ЗНО на момент афереза – 45 (70,3 %). Предшествующую старту мобилизации ЛТ в рамках протокола лечения ЗНО получили 24 (37,5 %) ребенка из группы НМ, предшествующее оперативное лечение – 27 (42,2 %), комбинированная терапия, включавшая ЛТ и оперативное лечение, выполнена 16 (25,0 %) пациентам из данной группы сравнения. В группе НМ потребовалась эскалация дозы Г-КСФ в режиме мобилизации 24 (37,5 %) больным, проведение повторных аферезов – 11 (17,2 %) детям.

В группе ДМ преобладали пациенты с эмбриональными нейрогенными опухолями – 81 (42 %), также с IV стадией заболевания – 128 (66,3 %), 4 курсами предшествующей ХТ и более – 99 (51,3 %). Опера-

Таблица 3. Распределение пациентов в группах сравнения в зависимости от массы тела

Table 3. Distribution of patients in comparison groups depending on body weight

Масса тела пациента на момент начала мобилизации <i>Patient's body weight at the start of mobilization</i>	Группы сравнения <i>Comparison groups</i>				<i>p</i>	Всего <i>Total (n = 257)</i>	
	НМ <i>IM (n = 64)</i>		ДМ <i>SM (n = 193)</i>			<i>abs. abs</i>	<i>%</i>
	<i>abs. abs</i>	<i>%</i>	<i>abs. abs</i>	<i>%</i>			
≤ 10 кг/kg	2	3,1	21	10,9	0,043	23	8,9
10,1–15 кг/kg	14	21,9	54	28,0	0,215	68	26,5
> 15 кг/kg	48	75,0	118	61,1	0,030	166	64,6

тивное лечение до старта мобилизации проводилось 86 (44,5 %) пациентам, ЛТ – 32 (16,6 %), комбинация ЛТ и оперативного лечения – 23 (11,9 %) детям из группы ДМ. Эскалация дозы Г-КСФ в режиме мобилизации потребовалась 41 (21,2 %), проведение повторных аферезов – 3 (1,6 %) больным из группы ДМ. В табл. 4 представлены результаты сравнительного анализа факторов, потенциально способных повлиять на качество мобилизации ГСК.

Значимые различия ($p < 0,05$) между группами сравнения получены по таким факторам, влияющим на успешность мобилизации, как основной диагноз, ответ на предшествующее лечение, отсутствие восстановления гемопоэза до начала мобилизации, предлеченность (4 курса ПХТ, предшествующих мобилизации, и более), наличие перед мобилизацией лучевого лечения, а также комбинации ЛТ и оперативного лечения, проведение эскалации дозы Г-КСФ в режиме мобилизации. В группе НМ по сравнению с группой ДМ значимо преобладали пациенты с СЮ (45,3 % против 21,8 %). Подобные различия, вероятно, обусловлены особенностями протокола лечения данного ЗНО, согласно которому перерыв между курсами ПХТ короткий – 14 дней. В связи с этим перед аферезом ГСК таким пациентам мобилизацию начинают на ранних сроках после окончания блока ПХТ – на 1-е или 2-е сутки. Кроме того, пациенты с СЮ часто получают предшествующее лучевое и оперативное лечение, что также может неблагоприятно влиять на успех мобилизации.

В группе ДМ значимо преобладали пациенты с эмбриональными опухолями (42,0 % против 26,6 %), преимущественно с нейробластомой. Более успешную мобилизацию у них можно также объяснить особенностями основного протокола лечения, поскольку он позволяет провести аферез ГСК после 2–3 блоков ПХТ, а в межблоковом периоде – дождаться полноценного восстановления гемопоэза, с купированием развившихся инфекционных и органных осложнений. Кроме того, пациенты с нейробластомой не получают ЛТ, а часто и оперативное лечение перед стартом мобилизации ГСК.

Значимо больше в группе НМ по сравнению с группой ДМ (28,1 % против 14,0 %) было пациентов со II стадией заболевания, при этом число больных IV стадией не отличалось в 2 группах. Подобные результаты, вероятно, связаны также с особенностями основного протокола лечения, поскольку при большинстве ЗНО именно при IV стадии показано проведение ауто-ТГСК.

Логичным представляется значимо большее число пациентов в группе НМ по сравнению с группой ДМ с такими факторами риска, как наличие лучевого и оперативного лечения, предшествующего старту мобилизации, предлеченность (4 курса ПХТ и более перед началом мобилизации), а также отсутствие восстановления гемопоэза на момент начала мобилизации. Все перечисленные факторы плохой мобили-

зации, подтвержденные в нашем исследовании, ранее также описаны в литературе. Как результат в группе НМ потребовалось значительно чаще проводить эскалацию дозы Г-КСФ и повторные аферезы.

Потенциальное влияние на успех мобилизации также может оказывать применение алкилирующих препаратов, обладающих выраженной миелотоксичностью, и их комбинации в предшествующих протоколах ПХТ.

При анализе влияния миелотоксичных химиотерапевтических агентов статистически значимое негативное влияние в группе НМ на мобилизацию оказали карбоплатин и темозоломид. Карбоплатин получили в составе предшествующих блоков ПХТ 18 (28,1 %) пациентов из группы НМ и 6 (9,4 %) из группы ДМ, темозоломид – 6 (9,4 %) и 6 (3,1 %) детей соответственно. Кроме того, в группе НМ статистически значимо выше было число пациентов, получавших одновременно 3 миелотоксичных химиоагента за курс, – 24 (37,5 %) по сравнению с 40 (20,7 %) в группе ДМ. При этом меньшая миелотоксичность в виде всего 1 токсического агента в 1 блоке ПХТ значимо улучшала успешность мобилизации – число пациентов, получавших такие блоки ХТ, было значимо больше в группе ДМ по сравнению с группой НМ – 70 (36,3 %) и 14 (21,9 %) соответственно.

На момент старта афереза в группах сравнения проводился скрининг числа стволовых клеток крови (СКК), лейкоцитов, тромбоцитов, концентрации гемоглобина в периферической крови для определения соответствия критериям начала афереза. Анализ средних значений числа ГСК (в абсолютных значениях и в процентах к содержанию всех ядродержащих клеток), тромбоцитов, лейкоцитов, концентрации гемоглобина в периферической крови на момент начала афереза показал, что в группе НМ значимо ниже были показатели как числа лейкоцитов, тромбоцитов, так и ГСК по сравнению с группой ДМ. Причем среднее число ГСК было ниже в группе НМ в 10 раз (табл. 5).

Согласно литературным данным, выделены 5 лабораторных критериев, необходимых для старта афереза: содержание в крови CD34⁺-клеток от 0,1 % от числа всех ядродержащих клеток; абсолютное значение CD34⁺-клеток не менее 10 кл/мкл; число лейкоцитов более или равное $10,0 \times 10^9$ /л; концентрация гемоглобина более или равная 90 г/л; число тромбоцитов более или равное 50×10^9 /л.

При анализе критериев, необходимых для старта афереза, среди включенных в исследование пациентов выявлено, что все условия соблюдены в группе НМ лишь у 3 (4,7 %) пациентов, что значимо ниже, чем в группе ДМ, – у 124 (64,3 %) (табл. 6).

После окончания режима мобилизации всем пациентам, включенным в исследование, проводилась процедура афереза ГСК. Так, для больных с низким содержанием ГСК в крови перед началом афереза, особенно из группы НМ, требовалось соблюдение

Таблица 4. Факторы, способные влиять на качество мобилизации в исследуемых группах

Table 4. Factors that can influence the quality of mobilization in the study groups

Факторы Factors		Группы сравнения Comparison groups					Всего Total (n = 257)	
		ИМ IM (n = 64)		ДМ SM (n = 193)		p		
		абс. abs	%	абс. abs	%		абс. abs	%
Диагноз Diagnosis	Эмбриональные нейрогенные опухоли Embryonal neurogenic tumors	17	26,6	81	42,0	0,019	98	38,1
	Эмбриональные опухоли почек Embryonal renal tumors	2	3,1	11	5,7	0,330	13	5,1
	Опухоли ЦНС Tumors of the CNS	1	1,6	9	4,6	0,241	10	3,9
	Саркомы (костей и мягких тканей) Sarcomas (bones and soft tissues)	29	45,3	42	21,8	0,0003	71	27,6
	Лимфомы Lymphomas	2	3,1	15	7,8	0,157	17	6,6
	Герминогенно-клеточные опухоли Germ cell tumors	3	4,7	18	9,3	0,183	21	8,2
	Рабдоидные опухоли Rhabdoid tumors	7	10,9	10	5,2	0,098	17	6,6
	Другие Other	3	4,7	7	3,6	0,473	10	3,9
Стадия ЗНО Stage of malignant neoplasm	I	2	3,1	3	1,6	0,365	5	1,9
	II	18	28,1	27	14,0	0,010	45	17,5
	III	4	6,3	35	18,1	0,014	39	15,2
	IV	40	62,5	128	66,3	0,340	168	65,4
Предлеченность – 4 курса ПХТ и более, предшествующих мобилизации Pre-treatment – 4 or more courses of chemotherapy preceding mobilization		52	81,3	99	51,3	0,00001	151	58,8
ЛТ в составе протокола лечения до начала режима мобилизации Radiation therapy as part of the treatment protocol before the start of the mobilization regimen		24	37,5	32	16,6	0,0006	56	21,8
Наличие восстановления гемопоэза до начала мобилизации после курсов ПХТ The presence recovery of hematopoiesis before the start of mobilization after courses of chemotherapy	2–3 курса ПХТ в рамках протокола терапии с восстановлением гемопоэза 2–3 courses of chemotherapy as part of a therapy protocol with recovery hematopoiesis	3	4,7	45	23,3	0,0003	48	18,7
	4 курса ПХТ и более с восстановлением гемопоэза 4 or more courses of chemotherapy with recovery hematopoiesis	7	10,9	22	11,4	0,562	29	11,3
	2–3 курса ПХТ без восстановления гемопоэза 2–3 courses of chemotherapy without recovery hematopoiesis	11	17,2	15	7,8	0,031	26	10,1
Лечение, предшествующее режиму мобилизации (помимо ПХТ) Treatment prior to mobilization regimen (other than chemotherapy)	Не было No	13	20,3	75	38,9	0,004	88	34,2
	Операция Surgery	27	42,2	86	44,5	0,427	113	44,0
	ЛТ Radiation therapy	8	12,5	9	4,7	0,034	17	6,6
	Операция + ЛТ Surgery + radiation therapy	16	25,0	23	11,9	0,012	39	15,2
Ответ на лечение перед стартом мобилизации Response to treatment before the start of mobilization	Полная ремиссия Complete remission	2	3,1	4	2,1	0,465	6	2,3
	Частичный ответ Partial response	12	18,8	24	12,4	0,146	36	14,0
	Стабилизация Stabilization	45	70,3	160	82,9	0,026	205	79,8
	Прогрессирование Progression	5	7,8	5	2,6	0,073	10	3,9
Проводилась эскалация дозы Г-КСФ в режиме мобилизации Escalation of G-CSF dose was performed in mobilization mode		24	37,5	41	21,2	0,009	65	25,3
Потребовался повторный аферез Repeat apheresis was required		11	17,2	3	1,6	0,00001	14	5,4

Таблица 5. Средние значения показателей периферической крови в день афереза у пациентов, включенных в исследование (Me [Q1; Q3])

Table 5. Mean values of peripheral blood parameters on the day of apheresis in patients included in the study (Me [Q1; Q3])

Показатели периферической крови в день афереза <i>Peripheral blood counts on the day of apheresis</i>	Группы сравнения <i>Comparison groups</i>			Всего <i>Total</i> (n = 257)
	НМ <i>IM</i> (n = 64)	ДМ <i>SM</i> (n = 193)	p	
Тромбоциты, 10 ⁹ /л <i>Platelets, 10⁹/l</i>	104,5 [60,5; 152,5]	138,0 [72,0; 228,0]	0,013	125,0 [68,0; 206,0]
Лейкоциты, 10 ⁹ /л <i>Leukocytes, 10⁹/l</i>	14,6 [8,0; 24,0]	22,8 [13,5; 31,4]	0,001	21,0 [12,0; 30,2]
Гемоглобин, г/л <i>Hemoglobin, g/l</i>	100,0 [95,0; 110,5]	100,0 [94,0; 109,0]	0,964	100,0 [94,0; 110,0]
ГСК, % от всех ядродержащих клеток <i>HSC, % of all nucleated cells</i>	0,05 [0,03; 0,11]	0,42 [0,20; 1,12]	0,0000001	0,29 [0,11; 0,79]
ГСК, кл/мл <i>HSC, cells/μl</i>	8,6 [4,1; 14,6]	83,3 [48,9; 225,7]	0,0000001	55,4 [21,0; 167,4]

Таблица 6. Соблюдение критериев старта афереза у пациентов в группах сравнения

Table 6. Compliance with apheresis initiation criteria in patients in comparison groups

Число соблюденных критериев <i>Number of criteria met</i>	Группы сравнения <i>Comparison groups</i>				p	Всего <i>Total</i> (n = 257)	
	НМ <i>IM</i> (n = 64)		ДМ <i>SM</i> (n = 193)			абс. <i>abs</i>	%
	абс. <i>abs</i>	%	абс. <i>abs</i>	%			
Все соблюдены <i>All are observed</i>	3	4,7	124	64,2	0,00001	127	49,4
Не соблюдены по уровню СКК <i>Not met at the level of the blood stem cell</i>	31	48,4	6	3,1	0,00001	37	14,4
Не соблюдены по показателям крови <i>Blood parameters not met</i>	9	14,1	59	30,6	0,006	68	26,5
Не соблюдены одновременно по уровню СКК и показателям крови <i>Not met simultaneously for the level of blood stem cell and blood parameters</i>	21	32,8	4	2,1	0,0001	25	9,7

особых режимов сбора, предполагающих более длительную процедуру афереза с обработкой большего числа объемов циркулирующей крови (ОЦК) и получения в итоге трансплантата большего объема. Достаточно часто применяется в сборе полуавтоматический режим коллекции, так как основной пул стволовых клеток при сепарации находится над уровнем эритроцитов, что можно достичь именно в мануальном режиме. С помощью сенсорного экрана и камеры стробоскопа можно визуализировать порт сбора клеток с постепенным контролем поступающего в него клеточного продукта, что позволит выстроить адекватную линию сбора без попадания эритроцитов в контейнер с ГСК. Для этого нередко необходима особая психологическая подготовка пациента к более длительной по продолжительности процедуре, а также перевод оборудования в полуавтоматический режим работы.

Стандартно в программном обеспечении сепаратора Spectra Optia указана обработка 2 ОЦК. При выполнении афереза пациентам из группы НМ 2 ОЦК было обработано у 6 (9,4 %), более 2 ОЦК – у 48 (75 %), менее 2 ОЦК – у 10 (15,6 %) пациентов (табл. 7). В группе ДМ для получения необходимой клеточности трансплантата требовалась обработка меньшего

числа ОЦК, у большинства пациентов – 93 (48,2 %) – менее 2 ОЦК. В то время как в группе НМ по сравнению с группой ДМ значительно большему числу детей потребовалась обработка более 2 ОЦК – 48 (75,0 %) и 89 (46,1 %) соответственно.

Медиана длительности афереза и медиана итогового объема трансплантата в группе НМ составили 321 [255,5; 409,5] мин и 180 [125,0; 300,0] мл соответственно, что оказалось значительно выше, чем в группе ДМ – 225,0 [177,0; 323,0] мин и 120,0 [60,0; 200,0] мл соответственно. Клеточный состав трансплантата в группах НМ и ДМ также отличался: значительно ниже было содержание в трансплантате ГСК, тромбоцитов и лейкоцитов в группе НМ по сравнению с группой ДМ. Характеристики процедуры афереза и полученных продуктов афереза представлены в табл. 8.

Несмотря на ожидаемо худшие характеристики трансплантата, а также технически более сложное проведение процедуры сбора ГСК в группе НМ, среднее число CD34⁺-клеток/кг массы тела пациента составило 1,5 × 10⁶ [0,7; 2,7], что показывает возможность достижения субоптимального числа стволовых клеток за 1 процедуру афереза даже у пациентов с НМ. В нашем исследовании лишь 11 (17,2 %) детям из группы НМ и 3 (1,6 %) из группы ДМ потребовалось

Таблица 7. Число обработанных ОЦК в группах сравнения

Table 7. Number of processed circulating blood volumes (CBV) in comparison groups

Число обработанных ОЦК Number of processed CBV	Группы сравнения Comparison groups				p	Всего Total (n = 257)	
	НМ IM (n = 64)		ДМ SM (n = 193)			абс. abs	%
	абс. abs	%	абс. abs	%			
Менее 2 Less than 2	10	15,6	93	48,2	0,00001	103	40,1
2	6	9,4	11	5,7	0,225	17	6,6
Более 2 More than 2	48	75,0	89	46,1	0,00001	137	53,3

Таблица 8. Характеристики процедуры афереза и продукта афереза в исследуемых группах

Table 8. Characteristics of the apheresis procedure and apheresis product in the study groups

Характеристики Characteristics	Группы сравнения Comparison groups			Всего Total (n = 257)
	НМ IM (n = 64)	ДМ SM (n = 193)	p	
Итоговое время процедуры афереза, мин Total time of apheresis procedure, minutes	321,0 [255,5; 409,5]	225,0 [177,0; 323,0]	0,0000001	254,0 [190,0; 338,0]
Итоговый объем трансплантата, мл Final graft volume, ml	180,0 [125,0; 300,0]	120,0 [60,0; 200,0]	0,0001	130,0 [80,0; 250,0]
TNC трансплантата общий, $\times 10^9$ TNC graft total, $\times 10^9$	13,3 [8,0; 33,2]	11,2 [6,9; 26,0]	0,304	12,3 [7,2; 28,2]
TNC трансплантата на 1 кг, $\times 10^8$ TNC graft per 1 kg, $\times 10^8$	5,4 [3,3; 8,6]	5,9 [4,3; 8,8]	0,237	5,8 [4,2; 8,8]
Общий уровень CD34 ⁺ -клеток трансплантата, $\times 10^6$ CD34 ⁺ cells of the graft total level, $\times 10^6$	29,9 [19,0; 78,7]	156,9 [73,7; 366,8]	0,0000001	111,3 [46,5; 276,4]
CD34 ⁺ -клетки трансплантата на 1 кг, $\times 10^6$ CD34 ⁺ cells of the graft per 1 kg, $\times 10^6$	1,5 [0,7; 2,7]	7,5 [4,0; 15,2]	0,001	5,1 [2,6; 12,7]
Тромбоциты в трансплантате, $\times 10^9$ /л Platelets in the transplant, $\times 10^9$ /l	372,5 [242,5; 640,5]	508,0 [278,0; 884,0]	0,023	453,0 [263,0; 802,0]
Лейкоциты в трансплантате, $\times 10^9$ /л Leukocytes in the transplant, $\times 10^9$ /l	93,2 [50,1; 129,6]	116,0 [75,7; 156,0]	0,004	110,5 [70,0; 148,9]
Уровень гемоглобина у пациента при окончании процедуры, г/л Patient's hemoglobin level at the end of the procedure, g/l	97,5 [90,5; 110,0]	99,0 [93,0; 107,0]	0,759	99,0 [93,0; 109,0]
Уровень тромбоцитов у пациента при окончании процедуры, $\times 10^9$ /л Patient's platelets level at the end of the procedure, $\times 10^9$ /l	101,0 [59,5; 155,5]	140,0 [81,0; 240,0]	0,002	129,0 [73,0; 210,0]

Примечание. TNC (total nucleated cell count) – интраоперационное общее количество ядродержащих клеток в трансплантате.

Note. TNC – intraoperative total nucleated cell count in transplant.

проведение повторных аферезов для осуществления успешной ауто-ТГСК.

Достичь успешных результатов афереза позволяет модификация как режима мобилизации, так и самой процедуры сбора ГСК. Так, в группе НМ в случае сбора на сепараторе типа Spectra Optia необходимо увеличить время процедуры и объем обрабатываемой крови, переходить на полуавтоматический режим работы сепаратора для улучшения качества трансплантата. Часто в группе НМ может наблюдаться процесс гиперкоагуляции – состояния, при котором блокируется тромбом или фибриновыми наложениями канал порта сбора, и становится невозможным получение клеточного продукта. В таком случае необходимо увеличение подачи антикоагулянта в линии системы с четким контролем скорости введения антикоагулянта пациенту для избегания развития цитратных реак-

ций. Кроме того, в группе НМ ввиду низкого уровня CD34⁺-клеток в крови сбор мононуклеаров на сепараторе необходимо осуществлять в непосредственной близости к эритроцитам, но контролировать их заброс в контейнер сбора клеток, чтобы иметь в финальном продукте оптимальный уровень гематокрита менее 2 %.

Заключение

Полученные в результате проведенного исследования данные показали эффективность применяемых режимов мобилизации, а также методов повышения эффективности процедуры сбора ГСК даже у пациентов с НМ, о чем свидетельствует сбор за 1 процедуру афереза субоптимального числа CD34⁺-клеток для проведения ауто-ТГСК у подавляющего большинства пациентов, включенных в исследование, независимо от того, отнесены они в группы ДМ или НМ.

Однако в группе НМ часто требовалась не только эскалация режимов стимуляции, но и удлинение самой процедуры афереза с увеличением числа обработанных ОЦК и объема трансплантата. Это не только увеличивает ресурсы, затраченные на процедуру, но и повышает риски для пациентов и создает дополнительные сложности для специалистов, проводящих процедуру. Для оптимизации режимов мобилизации и сбора ГСК необходимо учитывать наличие факторов риска плохой мобилизации и заранее планировать у таких пациентов индивидуальный режим как эскалации и мониторинга проведения мобилизации, так и подготовки к особому режиму сбора ГСК.

По результатам нашего исследования, значимыми предикторами НМ ГСК являются особенности

ЗНО, отсутствие ответа на противоопухолевое лечение, отсутствие восстановления гемопоэза до начала мобилизации, предпочтенность, наличие в предшествующем мобилизации протоколе терапии лучевого лечения, комбинации ЛТ и оперативного лечения, наличие в схеме ХТ карбоплатина и темозоломида, а также 3 миелотоксичных агентов одновременно, проведение эскалации дозы Г-КСФ в режиме мобилизации. Именно таким больным может потребоваться оптимизация режима мобилизации и сбора ГСК. Но нужно принимать во внимание, что даже пациенты с НМ должны проходить процедуру афереза, так как они имеют достаточный потенциал сбора субоптимального числа CD34⁺-клеток в трансплантате.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Giralt S., Costa L., Schriber J., Dipersio J., Maziarz R., McCarty J., Shaughnessy P., Snyder E., Bensinger W., Copelan E., Hosing C., Negrin R., Petersen F.B., Rondelli D., Soiffer R., Leather H., Pazzalia A., Devine S. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: Consensus guidelines and recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(3):295–308. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.10.013.
- Baldomero H., Gratwohl M., Gratwohl A. The EBMT activity survey 2009: trends over the past 5 years. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46:485–501. doi: 10.1038/bmt.2011.11.
- Wuchter P., Ran D., Bruckner T. Poor mobilization of hematopoietic stem cells- definitions, incidence, risk factors, and impact on outcome of autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16(4):490–9. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.11.012.
- Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии. *Иммунология.* 1997;5:7–14. [Yarilin A.A. The cytokine system and principles of its functioning in norm and pathology. *Immunologiya = Immunology.* 1997;5:7–14. (In Russ.)].
- Bishton M.J., Lush R.J., Byrne J.L., Russell N.H., Shaw B.E., Haynes A.P. Ifosfamide, etoposide and epirubicin is an effective combined salvage and peripheral blood stem cell mobilisation regimen for transplant-eligible patients with non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease. *Br J Haematol.* 2007;136(5):752–61. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06498.x.
- Haynes L.D., Coonen J., Post J., Brunner K., Bloom D., Hematti P., Kaufman D.B. Collection of hematopoietic CD34 stem cells in rhesus macaques using Spectra Optia. *J Clin Apher.* 2017;32(5):288–94. doi: 10.1002/jca.21505.
- Sugiyama T., Kohara H., Noda M., Nagasawa T. Maintenance of the hematopoietic stem cell pool by CXCL12-CXCR4 chemokine signaling in bone marrow stromal cell. *Immunity.* 2006;25(6):977–88. doi: 10.1016/j.immuni.2006.10.016.
- Di Persio J.F., Micallef I., Stiff P.J., Bolwell B.J., Maziarz R.T., Jacobsen E., Nademane A., McCarty J., Bridger G., Calandra G.; 3101 Investigators. 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.
- Cheng M., Zhou J., Wu M., Boriboun C. CXCR4-mediated bone marrow progenitor cell maintenance and mobilization are modulated by c-kit activity. *Circ Res.* 2010;107(9):1083–93. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.220970.
- Моталкина М.С., Кулева С.А., Алексеев С.М., Зюзгин И.С., Филатова Л.В., Жабина А.С., Зверькова А.А., Ишматова И.В., Рязанкина А.А., Артемьева А.С., Семиглазова Т.Ю. Пример успешной мобилизации стволовых кроветворных клеток периферической крови с помощью плериксафора и пэгфилграстима у пациентки с неходжкинской лимфомой. *Современная онкология.* 2015;17(2):54–6. [Motalkina M.S., Kuleva S.A., Alekseev S.M., Zyuzgin I.S., Filatova L.V., Zhabina A.S., Zverkova A.A., Ishmatova I.V., Ryazankina A.A., Artemyeva A.S., Semiglazova T.Yu. An example of successful mobilization of peripheral blood stem cells from with plerixafor and pegfilgrastim administration in a non-Hodgkin's lymphoma patient. *Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology.* 2015;17(2):54–6. (In Russ.)].
- Nervi B., Link D.S., DiPersio J.F. Cytokines and hematopoietic stem cell mobilization. *J Cell Biochem.* 2006;99(3):690–705. doi: 10.1002/jcb.21043.
- Ballen K.K., Shpall E.J., Avigan D., Yeap B.Y., Fisher D.C., McDermott K., Dey B.R., Attar E., McAfee S., Konopleva M., Antin J.H., Spitzer T.R. Phase I trial of parathyroid hormone to facilitate stem cell mobilization. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007;13(7):838–43. doi: 10.1016/j.bbmt.2007.03.007.
- Haas R., Mohle R., Fruhauf S., Goldschmidt H., Witt B., Flentje M., Wannenmacher M., Hunstein W. Patient characteristics associated with successful mobilizing and autografting of peripheral blood progenitor cells in malignant lymphoma. *Blood.* 1994;83(12):3787–94. PMID: 7515721.
- Weihuan W., Shuilang Y., Jay M., Yiwei W. Notch2 blockade enhances hematopoietic stem cell mobilization and homing. *Haematologica.* 2017;102(10):1785–95. doi: 10.3324/haematol.2017.168674.
- Karanu F.N., Murdoch B., Gallacher L., Wu D.M., Koremoto M., Sakano S., Bhatia M. The notch ligand jagged-1 represents a novel growth factor of human hematopoietic stem cells. *J Exp Med.* 2000;192(9):1365–72. doi: 10.1084/jem.192.9.1365.

Статья поступила в редакцию: 01.12.2024. Принята в печать: 07.12.2024.

Article was received by the editorial staff: 01.12.2024. Accepted for publication: 07.12.2024.