

Курникова Елена Евгеньевна

**Адаптивная стратегия мобилизации и афереза гемопоэтических стволовых
клеток у детей и подростков со злокачественными опухолями**

3.1.28 – Гематология и переливание крови

3.1.21 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Алексей Александрович Масчан – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук,
профессор

Павел Евгеньевич Трахтман – доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Саржевский Владислав Олегович – доктор медицинских наук, доцент, ФГБУ
«Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, заместитель главного врача по онкологии,
профессор кафедры гематологии и клеточной терапии ИУВ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Казюкова Тамара Васильевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры
факультетской педиатрии педиатрического факультета Федерального государственного
автономного образовательного учреждения высшего образования «РНИМУ им. Н.И.
Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « » 2023 г. в « » часов
на заседании диссертационного совета 21.1.025.01 при ФГБУ «НМИЦ детской гематологии,
онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения
Российской Федерации по адресу:
117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ детской гематологии,
онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения
Российской Федерации (117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1) и на сайте www.fnkc.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
Доктор медицинских наук

Николай Владимирович Жуков

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Высокодозная химиотерапия (ВДХТ) и лучевая терапия (ЛТ) с целью максимальной эрадикации опухолевых клеток является стандартом лечения детей с целым рядом солидных опухолей, опухолей центральной нервной системы (ЦНС), лимфом Ходжкина, неходжкинских лимфом, и включена в современные протоколы терапии этой группы заболеваний.

ВДХТ всегда сопряжена с тяжелой необратимой («миелоабляция») или неприемлемо длительной миелосупрессией, и при отсутствии восстановления миелопоэза неизбежно ведет к смертельным инфекционным и геморрагическим осложнениям, вследствие чего ВДХТ всегда сопровождается трансплантацией («поддержкой») аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) (Lie A.K. et al., 1997; Grupp S.A. et al., 2006).

Современные протоколы ВДХТ предполагают сбор большого количества CD34+ клеток, для обеспечения быстрого восстановления безопасных значений гранулоцитов и тромбоцитов в периферической крови. В свою очередь, необходимость сбора оптимального количества гемопоэтических предшественников требует повышения эффективности мобилизации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) и проведения афереза/процессинга увеличенного объема циркулирующей крови, с целью минимизации количества процедур. Согласно современным требованиям, важно стремиться обеспечить сбор достаточного количества ГСК на первом цикле мобилизации и афереза, как для проведения ауто-ТГСК, регламентированной применяемым протоколом первой линии терапии, так и для потенциальной пост-рецидивной терапии или лучевой терапии, которая может потребовать поддержку ГСК (Сесун K.Z. et al., 2004; Delgado J. Et al., 2004; Thorarinsdottir H.K. et al., 2007).

Для получения трансплантата требуемого качества золотым стандартом мобилизации является либо применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) в сочетании с химиотерапией (ХТ) или без таковой. Несмотря на бытующее представление о том, что мобилизация ГСК у детей в целом более эффективна, чем у взрослых, что связано с большим гемопоэтическим резервом, у многих педиатрических пациентов мобилизация и сбор достаточного числа гемопоэтических предшественников остаются непростой задачей (Pulsipher M.A. et al., 2005; Duong H.K. et al., 2014; Giralt S. et al., 2014).

На мобилизацию ГСК могут оказать влияние предшествующая ХТ (состав и количество циклов), возраст пациента, лучевая терапия, режим мобилизации, а также оптимальная «точка» старта мобилизации и лейкоафереза. При этом существует значимая доля пациентов («плохие мобилизаторы»), у которых не удаётся получить достаточную концентрацию CD34+ клеток в ПК перед аферезом, являющуюся надежным и быстро доступным критерием оценки эффективности мобилизации, за счёт стандартных методов мобилизации (Г-КСФ+/- химиотерапия) (То L.B. et al., 2011; Maschan A. et al., 2015; Курникова и соавт., 2017). Кроме того, часть пациентов является так называемыми «субоптимальными мобилизаторами», что означает недостаточную для данной терапевтической задачи (например, выполнение нескольких циклов ВДХТ) эффективность мобилизации, но с возможностью получения адекватного трансплантата с помощью дополнительных терапевтических маневров.

В начале 2000-х в клиническую практику был внедрен плериксафор (AMD3100), селективный обратимый антагонист CXCR4 хемокинового рецептора, блокирующий его за счет связывания с когнатным лигандом, фактором стромальных клеток-1 α (SDF-1 α). Ингибирование связи между CXCR4 и SDF-1 α приводит к выбросу из костного мозга в системный кровоток как зрелых, так и полипотентных клеток (Donzella G.A. et al., 1998; Liles C.W. et al., 2003; Flatt T. et

al., 2010; Toledano H. et al., 2010; To L.V. et al., 2011; Maschan A. et al., 2015; Курникова и соавт., 2017), что многократно увеличивает эффективность мобилизации.

В отличие от взрослых пациентов, техническое проведение самого цитафереза ГСК у детей также имеет ряд особенностей, особенно это справедливо для детей первого года жизни, а также у маловесных детей. Сложность проведения лейкаферезов у детей младенческого и раннего детского возраста связана со многими техническими и клиническими факторами, такими как крайне низкий (по отношению к объему заполнения клеточного сепаратора) объём циркулирующей крови, обуславливающий связанный с этим риск гиповолемических нарушений и гипотермии; сложность распознавания цитратной токсичности; поведенческие и коммуникативные особенности; необходимость адекватного сосудистого доступа и сложность этой задачи в связи с анатомическими особенностями маленьких детей. Цитратная токсичность (один из нежелательных побочных эффектов афереза) у маленьких детей проявляется гораздо тяжелее, чем у взрослых, и может носить жизнеугрожающий характер (Такае Y. et al., 1995; Delgado J. et al., 2004; Delaney M. et al., 2014; Sevilla J. et al., 2002; Sevilla J. et al., 2007).

Особенностью аферезов ГСК у подростков часто является необходимость проведения аферезов увеличенного объёма, пролонгирование во времени, нередко требуется несколько сеансов мобилизации и афереза (Dubrovsky L. et al., 2011).

Таким образом, разработка эффективных и безопасных методик мобилизации и афереза ГСК для каждой возрастной группы пациентов в педиатрической практике, с учётом современных требований, протоколов терапии, доступности препаратов и оборудования, является актуальной задачей.

Степень разработанности темы диссертации

Несмотря на растущую потребность в выполнении ауто-ТГСК среди педиатрических пациентов со злокачественными новообразованиями и обширный накопленный опыт заготовки аутологичных ГСК у взрослых, всё ещё нет единого мнения о наилучшей тактике мобилизации и афереза ГСК у детей (Sevilla J. et al., 2013). В мировой практике отсутствует консенсус в определении как факторов риска плохой мобилизации – в каждом центре он свой, зависит от числа пациентов и распространённости нозологий в регионе, так и каких пациентов считать плохими мобилизаторами, какие изменения терапии предпринимать в отношении таких детей (Furlong E. et al., 2020; Sevilla J. et al., 2013; Truong T.H. et al., 2019). Эскалированная доза Г-КСФ в подавляющем большинстве педиатрических клиник применяется редко и только у пациентов группы риска плохой мобилизации, с первого дня стимуляции (Perez-Duenas B. et al., 2002; Sevilla J. et al., 2002). В литературе данных об эффективности дифференцированной тактики явно недостаточно – в 2021 г. было опубликовано исследование J. Коо, но данное исследование было проведено в смешанной когорте пациентов детского возраста и взрослых (Коо J. et al., 2021). Применение новых агентов, таких как плериксафор, для мобилизации ГСК в педиатрии было начато и одобрено значительно позже, чем у взрослых (Karres D. et al., 2020; Morland B. et al., 2020). Первая публикация в 2015 г. о применении плериксафора у детей принадлежит группе авторов нашего Центра и число наблюдений с момента этой публикации увеличилось в 3 раза.

Таким образом, в настоящее время существуют предпосылки по решению проблемы создания принципиально новой адаптивной стратегии мобилизации и афереза ГСК у детей, которые базируются на мониторинге ответа пациента на проводимую терапию. Кроме этого, является актуальной задача определения безопасной методики лейкафереза у детей всех возрастных групп и выделение факторов риска неоптимальной мобилизации и сбора ГСК у детей, типичных для пациентов Российской Федерации.

Цель исследования

Разработать эффективный и безопасный алгоритм мобилизации и афереза гемопоэтических клеток-предшественников у детей и подростков со злокачественными новообразованиями, нуждающихся в высокодозной химиотерапии с поддержкой ауто-ТГСК.

Задачи исследования

1. Изучить эффективность эскалации дозы Г-КСФ в отношении эффективности мобилизации ГСК.
2. Изучить роль добавления плериксафора в отношении эффективности мобилизации ГСК при различных режимах дозирования Г-КСФ у плохих и субоптимальных мобилизаторов.
3. Определить оптимальные концентрации циркулирующих CD34+ клеток в крови, с точки зрения успешного выполнения целевых задач заготовки аутологичных ГСК у детей.
4. Изучить влияние предшествовавшей терапии (состав блоков ХТ, число курсов ХТ, радиотерапия) и возраста пациента на эффективность мобилизации ГСК у детей
 - определить факторы риска плохой мобилизации, актуальные для педиатрических пациентов
 - определить период, оптимальный для проведения мобилизации и афереза для различных нозологических групп злокачественных новообразований.
5. Оценить безопасность и эффективность аферезов большого объема и увеличенной продолжительности у детей разных возрастных групп. Изучить безопасность методики афереза с заполнением контура сепаратора донорскими эритроцитами у детей с массой тела менее 15 кг, оценить частоту встречаемости побочных эффектов мобилизации, афереза и установки ЦВК среди детей и подростков.

Научная новизна исследования

Впервые в России выполнена оценка влияния эскалации мобилизационной терапии на повышение эффективности мобилизации ГСК у педиатрических пациентов, имеющих показания к ВДХТ и ауто-ТГСК:

- Показано, что увеличенная доза Г-КСФ (до 10 мкг/кг х 2 раза в день) в среднем в 1,46 раз эффективнее, чем стандартная терапия Г-КСФ 10 мкг/кг, а комбинированная терапия с плериксафором эффективнее в 2,5 раза.
- Определены показания к эскалации стандартной методики мобилизации:
 - низкие темпы мобилизации
 - «плохая» мобилизация
 - высокие целевые значения дозы ГСК.
- Определены наилучшие сроки начала мобилизации у пациентов каждой нозологической группы злокачественных новообразований (ЗНО) – пороговое число блоков предшествующей ХТ, после которого результаты мобилизации и афереза значимо ухудшаются.

Впервые продемонстрирована высокая эффективность и безопасность применения нового агента – плериксафора – для мобилизации гемопоэтических стволовых клеток у детей. Терапия плериксафором сопряжена с низкой токсичностью и максимальным приростом CD34+ клеток в ПК (медиана прироста 3,8 раза против 1,5 раза при стандартной терапии Г-КСФ).

Впервые в России описаны оптимальные критерии эффективной мобилизации у детей, которые позволяют выполнить заготовку целевых доз гемопоэтических стволовых клеток в

зависимости от числа запланированных ауто-ТГСК за одну процедуру афереза – для одной ауто-ТГСК (45 кл/мкл CD34+) и для двух ауто-ТГСК (от 110 кл/мкл CD34+).

Впервые в России описан успешный опыт безопасного выполнения процедур афереза у пациентов младенческого возраста и у пациентов раннего детского возраста с низкой массой тела (менее 8 кг).

Теоретическая и практическая значимость исследования

Определён оптимальный период инициации мобилизации ГСК у детей, имеющих показания к аутологичной ТГСК в зависимости от нозологической формы ЗНО.

Отработан оптимальный график мониторингирования качества ответа на терапию мобилизации, который позволяет выделить из общей массы фокусную группу пациентов с медленными темпами мобилизации. Мониторинг числа CD34+ в ПК должен начинаться через 2 дня терапии Г-КСФ в мобилизирующей дозе, повторяется ежедневно вплоть до дня последнего афереза.

Сформулированы клинические рекомендации адаптивных изменений стратегии мобилизации у детей и подростков, такие как эскалация дозы Г-КСФ и комбинированная мобилизация с плериксафором в зависимости от уровня мобилизации или числа запланированных ауто-ТГСК.

В работе выделены основные факторы, влияющие на успешное достижение цели афереза ГСК и предложена стратегия подготовки и модификации афереза, опирающаяся на число циркулирующих CD34+ клеток в ПК в день афереза, массу тела реципиента и число ауто-ТГСК.

Разработана, апробирована и рекомендована для клинического использования тактика безопасной подготовки и выполнения процедуры афереза у педиатрических пациентов, в том числе у детей младенческого возраста.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена на базе клинических подразделений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» (директор – д.м.н., профессор Новичкова Г.А.).

Исследование носит ретроспективный характер, описывает результаты, которые были получены в ходе клинической работы с пациентами. Делится на две основные части: первая часть описывает непосредственные результаты мобилизации и афереза ГСК – основные выявленные закономерности динамики изменений концентрации CD34+ клеток в ответ на медикаментозную терапию и эффективность их сбора среди мобилизаторов разного типа; типичные осложнения терапии мобилизации и афереза ГСК. Вторая часть работы посвящена поиску закономерностей результатов мобилизации и афереза в зависимости от возраста пациентов и диагноза, типа ЗНО; выявлению факторов риска недостаточной мобилизации и неоптимальных результатов афереза у детей и подростков; безопасности заготовки аутологичных ГСК у детей разных возрастных групп.

При выполнении исследования использованы клиничко-anamнестические методы, лабораторные (общеклинические, иммунологические (проточная цитофлуометрия)). Обработка результатов исследования проведена при помощи методов математической статистики.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Ранний мониторинг числа CD34+ (на третий день от начала терапии ГКСФ в дозе 10 мкг/кг) позволяет вовремя изменить терапию мобилизации. Эскалация дозы Г-КСФ для

мобилизации ГСК в периферическую кровь улучшает качество мобилизации у пациентов с ЗНО без значимой токсичности.

2. Плерискафор эффективен для улучшения качества как плохой, так и субоптимальной мобилизации у пациентов с ЗНО и обладает максимальным мобилизующим потенциалом. Плерискафор необходим 2/3 пациентов для ремобилизации при повторных попытках.
3. Минимальная концентрация циркулирующих CD34+ клеток для выполнения эффективного афереза у детей (сбор 5×10^6 /кг ГСК) равна 20 кл/мкл; оптимальное число CD34+ равно 45 кл/мкл. Оптимальное число CD34+ для сбора ГСК на две ауто-ТГСК составляет 110 кл/мкл.
4. Увеличение числа блоков ХТ до реализации попытки мобилизации и афереза негативно отражается на результатах и вероятности сбора оптимальной дозы ГСК за один аферез: у пациентов с нейробластомой - после 4 блока ХТ, с СЮ – после 6 блока ХТ, с НХЛ – после 5 блока ХТ, с нефробластомой – после 3 блока ХТ второй линии. Негативный эффект также оказывает упущенный шанс мобилизации после блока ХТ с мобилизующим потенциалом – курс IGEV во второй линии терапии у пациентов с ЛХ.
5. Аферез ГСК у детей с массой тела менее 15 кг, в том числе у детей младенческого возраста, безопасен и эффективен. Сбор целевых доз ГСК осуществим за 1 процедуру. Увеличение объема афереза у детей и подростков безопасно и эффективно.

Степень достоверности и апробация работы

Наличие репрезентативной выборки пациентов (533 пациента, 577 мобилизаций ГСК), выбранной в соответствии с целями и задачами исследования, применение современных методов статистической обработки данных, делают результаты и выводы данного диссертационного исследования достоверными и обоснованными в соответствии с основными принципами доказательной медицины.

Ранние результаты работы изложены в качестве постерных докладов на «X Конгрессе Азиатского подразделения Международного общества детской онкологии, VII Межрегиональное совещание НОДГО» (г.Москва, 2016); «34-м Международном Конгрессе Международного Общества Трансфузиологии» (Дубаи, ОАЭ 2016).

По теме диссертации был сделан устный доклад на Совете НГО по Трансфузиологии «Роль трансфузиологов в стратегии развития лечения заболеваний, при которых применяется трансплантация костного мозга и ГСК в Российской Федерации» (Самара, 2019), а также на профильном совещании трансфузиологов «Терапевтический аферез и клеточная терапия. Spectra Optia: опыт, оптимизация, новые данные» (Москва, 2019).

Результаты работы доложены в ходе II объединённого Конгресса НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2021» (г. Москва, 2021).

Результаты работы апробированы на совместном заседании сотрудников кафедры трансфузиологии и клинико-лабораторной диагностики и сотрудников клинических подразделений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ) 12.04.2022 г.

Объём и структура диссертации

Диссертационная работа включает следующие основные разделы: введение (включающее актуальность проблемы, цели, задачи, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, внедрение в клиническую практику), обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение результатов, практические рекомендации, заключение и список использованной литературы. Объём работы составляет 236 страниц машинописного текста. Работа проиллюстрирована 35 рисунками и 41 таблицей. Список литературы включает 221 источник (отечественных и иностранных авторов).

Соответствие исследования паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научных специальностей 3.1.28 – гематология и переливание крови и 3.1.21 – педиатрия. Результаты исследования соответствуют области исследования специальности 3.1.28, а именно пунктам 1 – изучение в эксперименте закономерностей выброса CD34+ клеток в кровь, 6 – совершенствование методов, тактики и стратегии терапии при подготовке пациентов к ауто-ТГСК, 7 – статистическое наблюдение и изучение закономерностей у детей со злокачественными заболеваниями, 8 – совершенствование методов получения клеточных компонентов; 3.1.21, а именно пунктам 3 – изучение закономерностей у детей всех возрастных групп; 6 – интенсивная терапия у детей.

Личный вклад автора

Все основные этапы работы: анализ литературы по теме исследования, разработка стратегии и протокола мобилизации, лабораторного контроля, консультация и формирование плана мобилизации пациентов, тактики афереза, формирование научной базы данных, обеспечение логистики забора образцов крови у больных с последующей транспортировкой в профильные лаборатории, статистическая обработка и анализ полученных результатов осуществлялись автором лично.

Внедрение результатов работы в практику

Работа выполнена и внедрена в работу отделения трансфузиологии, заготовки и процессинга ГСК ФГБУ «НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачёва» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Основные положения и выводы диссертации включены в учебный процесс квалификационного цикла врачей трансфузиологов и гематологов в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачёва» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 5 статей в научных изданиях, рекомендуемых в перечне ВАК Минобрнауки России для публикации диссертационных работ, а также 3 статьи в международных индексируемых изданиях на английском языке.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Проведён ретроспективный анализ процедурных листов аферезов ГСК, историй болезни пациентов и данных лабораторных исследований за период с марта 2012 по июль 2021 включительно.

В исследование включено 533 пациента, 295 мальчиков и 238 девочек, возраст от 0,4 до 17 лет (медиана 6 лет).

Проанализированы 577 попыток мобилизации (1,08/пациент) 533 пациентов, а также 570 состоявшихся аферезов ГСК (1,065/пациент), как первых, так и повторных.

Выделено 4 возрастные группы: младенческий возраст (дети до 12 мес жизни, n= 17), ранний детский возраст (от 1 года до 3 лет жизни, n= 120), детский возраст (от 3 лет до 12 лет, n= 212), подростковый возраст (от 12 лет до 18 лет, n= 184). Возрастная периодизация использовалась для выявления типичных особенностей мобилизации, афереза и осложнений вне зависимости от диагноза и проводимой терапии.

Нозологические формы представлены нейробластомой группы высокого риска, лимфомой Ходжкина (ЛХ), саркомой Юинга (СЮ), группой неходжкинских лимфом (НХЛ), геминогенно-клеточными опухолями (ГКО), нефробластомой, медуллобластомой и острым промиелоцитарным лейкозом (ОПЛ).

Разделение пациентов по диагнозам использовано для выявления влияния предшествующей терапии на результат мобилизации и выделения оптимального этапа для старта мобилизации.

Терапия мобилизации

У большинства пациентов мобилизация ГСК начиналась на фоне выхода из аплазии после очередного блока химиотерапии согласно протоколу терапии. Ряду пациентов перед мобилизацией выполнялись мобилизационные блоки высокодозным циклофосфамидом 4 г/м², для пациентов с рецидивом ОПЛ протоколом были предусмотрены мобилизационные блоки высокодозным цитарабином 4 г/м². Критерии старта мобилизации – уровень лейкоцитов выше 1×10^6 /мл, +/- нейтрофилов $0,35 \times 10^6$ /мл, +/- восстановление или самостоятельный прирост уровня тромбоцитов. У части пациентов мобилизация ГСК была начата на фоне полностью восстановленного кроветворения (steady state).

Для мобилизации ГСК использовался гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) ленограстим (Граноцит, Шугаи Санофи-Авентис, Санофи Винтроп Инд., Франция), филграстим (Лейкостим, ЗАО Биокад, Россия; Теваграстим, Тева Фармацевтические предприятия Лтд., Израиль, Зарсио, Ай Ди Ти Биологика ГмБХ, Германия).

Стандартная мобилизация проводилась подкожными инъекциями Г-КСФ в дозе 10 мкг/кг/сут 3 – 5 дней, в утреннее время, последняя доза в день афереза вводилась за 2 – 4 часа до его начала.

Контроль числа циркулирующих CD34+ клеток в ПК начинался на 3 – 4-й день от начала стимуляции Г-КСФ (после двух-трёх введений); последний контроль выполнялся в день афереза. Аферез ГСК планировался на следующий день после достижения желаемого уровня лейкоцитов и CD34+ клеток в ПК.

В случае недостаточного уровня CD34+ при первом контроле (ниже 10 – 15 клеток/мкл), доза Г-КСФ увеличивалась до 20 мкг/кг/сутки. Если к 4 – 5 дню от начала мобилизации концентрация CD34+ в ПК была ниже 15/мкл, но выше 5/мкл, за 10 часов до планируемого афереза добавлялся плериксафор в дозе 0,24 мг/кг п/к (Мозобаил, Джензайм Лтд, Нидерланды).

Увеличение дозы Г-КСФ до 20 мкг/кг/сутки допускалось и среди хороших мобилизаторов, если уровень лейкоцитов накануне афереза был ниже $10 \times 10^6/\text{мл}$. Минимальным достаточным для проведения афереза ГСК считался уровень CD34+ 20 клеток/мкл, лейкоцитов – около $10 \times 10^6/\text{мл}$ и выше.

Если число CD34+ клеток в ПК к 5 – 7 дню стимуляции Г-КСФ не достигало 15 – 20 кл/мкл при отсутствии плериксафора, или 5 – 10 кл/мкл при наличии плериксафора, то попытка мобилизация прерывалась и считалась неэффективной. Повторная попытка выполнялась после очередного блока ХТ по протоколу терапии, или после мобилизационного блока высокими дозами циклофосфида.

Частота встречаемости осложнений описана по критериям ВОЗ: очень редко – менее 0,01%, редко – 0,01 - 0,1%, менее часто – 0,1 - 1%, часто – 1 - 10%, очень часто – более 10% случаев. Тяжесть токсичности препаратов оценивалась по критериям National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), версия 4 (URL: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm).

Стратификация по группам в зависимости от темпов мобилизации CD34+ клеток

В зависимости от ответа на введенную дозу Г-КСФ (10 мкг/кг, увеличение до 20 мкг/кг), и добавление плериксафора, пациенты были разбиты на группы:

Группа стандартной мобилизации – терапия Г-КСФ в дозе 10 мкг/кг/сутки.

Группа эскалированной мобилизации – терапия Г-КСФ в дозе 20 мкг/кг/сутки. Увеличение дозы Г-КСФ предпринималось после 1 или 2 контроля числа циркулирующих CD34+ клеток в ПК.

Подгруппа А: «низкие темпы мобилизации» – пациенты, которым доза Г-КСФ была увеличена в связи с низким числом CD34+ клеток в ПК при первом или втором контроле (3-й или 4-й день от начала мобилизации) – менее 15 кл/мкл.

Подгруппа В: «средние темпы мобилизации» - пациенты, которым доза Г-КСФ была увеличена при первом или втором контроле - число CD34+ клеток 15 - 30 в микролитре, но в связи с низким числом лейкоцитов – $\leq 10 \times 10^6/\text{мл}$.

Подгруппа С: «хорошие темпы мобилизации» - пациенты, которым доза Г-КСФ была увеличена при первом или втором контроле - число CD34+ клеток от 30 и от 60 в микролитре соответственно, низкое число лейкоцитов – $\leq 10 \times 10^6/\text{мл}$.

Для сравнения результатов между пациентами, пролеченными Г-КСФ в дозах 10 и 20 мкг/кг, в группе со стандартной мобилизацией были выделены пулы пациентов, аналогичные подгруппам А, В и С по числу лейкоцитов и CD34+ клеток, для анализа приростов числа CD34+ клеток и оценки дозозависимости этого эффекта. Пациенты с более высоким уровнем лейкоцитов учитывались только при анализе кратности приростов числа CD34+ клеток в целой группе.

Группа комбинированной мобилизации – мобилизация с добавлением плериксафора при терапии любыми дозами Г-КСФ.

Комбинированная мобилизация, «плохие мобилизаторы» - пациенты, которым на фоне мобилизации при помощи Г-КСФ не удалось достичь числа CD34+ клеток в ПК выше 15 кл/мкл.

Комбинированная мобилизация, «субоптимальные мобилизаторы» - пациенты, у которых накануне афереза удалось достичь числа CD34+ клеток 15 в микролитре, но присутствовали факторы риска не получить желаемого результата. К таким факторам были отнесены: низкие темпы мобилизации при неудачной первой попытке; низкие темпы мобилизации при невозможности выполнить второй аферез; низкие темпы мобилизации при высокой массе тела пациента; необходимость сбора высоких доз CD34+ клеток для нескольких ауто ТГСК, предусмотренных протоколом.

Целевые дозы ГСК. Градация целевых доз

Оптимальная доза CD34+ клеток для каждой успешной аутологичной ТГСК – $\geq 5 \times 10^6/\text{кг}$ CD34+ и $3 \times 10^8/\text{кг}$ нуклеарных клеток (NC).

Субоптимальная доза для каждой ТГСК – $3 - 5 \times 10^6/\text{кг}$ CD34+ клеток.

Минимальная допустимая для каждой ТГСК – $2 - 3 \times 10^6/\text{кг}$ CD34+ клеток.

Достаточная доза CD34+ клеток после мобилизации с пликсафором – $3 \times 10^6/\text{кг}$ CD34+ клеток.

Согласно протоколу лечения, пациентам с ГКО планировалось до трёх ауто ТГСК, с медулобластомой – 2. Также 2 ауто ТГСК были предусмотрены некоторыми протоколами лечения лимфомы Хожкина до 2015 г. Если уровень мобилизации был хорошим, и не возникало никаких технических или клинических препятствий, то для всех пациентов с нейробластомой за 1 аферез собиралось клеток на две ауто-ТГСК (т.е. $\text{CD34+} \geq 10 \times 10^6/\text{кг}$).

Аферез ГСК

Аферез планировался на следующий день после фиксации выброса CD34+ клеток в ПК >20 кл/мкл (4 – 6 день от начала стимуляции); или 15 кл/мкл при невозможности достигнуть лучшего результата. Накануне афереза производилась установка центрального венозного катетера (ЦВК). Не выполнялась установка дополнительного ЦВК тем детям, у которых для проведения основного лечения уже был двухканальный ЦВК, удовлетворяющий требованиям для осуществления афереза.

Лейкаферезы выполнялись с применением программы сбора моноклеаров на сепараторах Cobe Spectra, программное обеспечение версия 6.1 (Caridian BCT Inc, Lakewood, CO, USA) и Spectra Optia, программное обеспечение версии 6, 9 и 11 (Terumo BCT Inc, Lakewood, CO, USA). В качестве антикоагулянта использовался цитрат декстрозы формула А (ACD-A, Haemonetics®, Haemonetics Corp, Massachusetts, USA, Macopharma).

Требования к гемограмме перед аферезом: минимальный допустимый уровень тромбоцитов равен $50 \times 10^6/\text{мл}$, гемоглобина – выше 90 г/л для подростков и в случае запланированного заполнения экстракорпорального контура; гемоглобин выше 110 г/л для детей младших возрастных групп. При необходимости проводилась трансфузионная поддержка. Все компоненты крови были лейкоредуцированными и облучены в дозе 25 Грей.

Объём афереза. Градация объёма афереза

В зависимости от продолжительности, аферезы были условно разделены на группы: стандартный аферез (SA) – до 220 минут, не более 2,0 обработанных ОЦК, средний аферез (MA) – 221 – 320 минут и/или 2,1 – 2,99 обработанных ОЦК, большой аферез (LA) – 321 – 480 минут и/или 3,0 – 4,99 обработанных ОЦК, экстра (сверх) большой аферез (XLA) – длительнее 480 минут и/или от 5,0 обработанных ОЦК.

Технические особенности афереза у детей младшего возраста

Для детей с массой тела ниже 25 кг ОЦК рассчитывается оператором.

Для детей младше 3-х лет и для детей более старшего возраста, но с массой тела меньше 15 кг, экстракорпоральный контур сепаратора обязательно заполнялся единицей донорской, облучённой в дозе 25 Гр, лейкофильтрованной, совместимой эритроцитной взвеси. Накануне афереза обязательно проводилась биологическая проба с 50 мл эритроцитной взвеси из подобранной единицы.

Аферезы ГСК детям младенческого возраста и детям раннего детского возраста с массой тела менее 8 кг проводилось в отделении реанимации и интенсивной терапии. С целью профилактики гипотермии применялись устройства, поддерживающие температуру тела пациента, подогреватель крови возвратной линии. Осуществлялся постоянный мониторинг ЭКГ,

артериального давления, оксигенации. Большинству пациентов младенческого возраста требовалась седативная терапия для обеспечения непрерывности процедуры – пропофол в дозе 1-1,5 мг/кг/час. Модификация настроек сепаратора для достижения скорости потока не менее 10 мл/мин состояла из нескольких шагов. Шаг 1 – соотношение крови и цитрата в контуре 15:1; шаг 2 – поэтапное увеличение скорости введения цитрата в пациента, но не более 1,2 мл/1л ОЦК/мин. Если этих шагов было недостаточно и скорость потока забора всё ещё оставалась ниже 10 мл/мин, скорость введения цитрата в пациента постепенно увеличивалась до достижения целевой скорости, но имея в виду риск тяжёлой цитратной токсичности для пациента.

Методы лабораторного контроля

Для определения количества CD34+ стволовых клеток в образцах ПК и продукте афереза использовался протокол исследования ISHAGE (International Society of Hemotherapy and Graft Engineering). Абсолютное количество CD34+ клеток вычислялось двухплатформенным методом: умножением процентного значения кол-ва стволовых клеток и абсолютного количества лейкоцитов, полученных на проточном цитометре (BD FACS Canto TM II, Becton-Dickinson, New Jersey, USA) и гематологическом анализаторе (Sysmex XS800i, SYSMEX Corporation, Kobe, Japan), соответственно. Количество гемопоэтических стволовых клеток определяли по экспрессии мембранных маркеров CD34 и CD45 в реакции прямой иммунофлюоресценции с моноклональными антителами мечеными фикоэретрином (PE) и флюоресцинизиотиоцианитом (FITC) (Becton-Dickinson, New Jersey, USA).

Для оценки эффективности сбора CD34+ клеток использовался показатель CE2, вычислявшийся по формуле:

$$CE2 (\%) = (CD34+/\text{мл продукта} \times V \text{ продукта}) / (CD34+ \text{ до афереза} \times \text{обработанный объём крови})$$

Статистический анализ

В качестве источника данных была использована медицинская информационная система клиники, результаты собственных наблюдений и данные, собранные на протяжении исследования с марта 2012 по июль 2021.

Математическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием программ Microsoft Office XLStat 2021.1.1. Для описания всех полученных результатов, с учётом выявленных отклонений от нормального распределения, выбраны медианы значений с диапазоном. Для графического отображения распределения данных между группами – диаграммы размаха (box plot). Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена и линейного регрессионного анализа. Различия между двумя группами были проанализированы при помощи унвариантного анализа: Mann-Whitney U-тест, Kruskal-Wallis тест для количественных данных, и критерий хи-квадрат для категориальных данных, также применялась логистическая регрессия.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировано 577 попыток мобилизации у 533 пациентов за период с марта 2012 г по июль 2021 г. включительно. Медиана количества дней после завершения курса ХТ до начала терапии ГКСФ составила 18 дней (6 – 29), у 21 (3,9%) пациента мобилизация была инициирована на фоне полного восстановления гемопоэза (steady state). Аферезы ГСК были выполнены после

538 попыток мобилизации, после 39 (7,3%) аферезы не состоялись. При этом в трёх случаях аферез не состоялся из-за развития осложнений у детей с хорошей мобилизацией.

Неэффективная мобилизация

36 (6,2%) попыток у 31 (5,8%) пациента оказались истинно неэффективными – медиана максимальной достигнутой концентрации CD34+ составила 1,3 кл/мкл (0 – 13 кл/мкл).

Для троих пациентов аферезом не завершилась вторая попытка мобилизации. По две неэффективные попытки мобилизации было зарегистрировано у 5 пациентов, при этом у двоих аферез всё-таки был выполнен после третьей попытки мобилизации, а у троих третья попытка не предпринималась. У 7 пациентов не было предпринято даже второй попытки мобилизации ГСК по разным причинам. В остальных 16 случаях аферез состоялся после следующей попытки мобилизации; т.е. у 18 пациентов из 31 в дальнейшем удалось добиться успеха, 12 (66%) из них потребовалась комбинированная мобилизация с плериксафором перед аферезом.

Таким образом, только у 13 (2,4%) пациентов аферез ГСК не состоялся после предпринятых попыток мобилизации ГСК, у 10 пациентов не состоялось ни одного афереза.

Эффективная мобилизация и аферез ГСК

Аферез ГСК состоялся после 538 (93,2%) попыток мобилизации 523 (98%) пациентов. У 32 (6%) пациентов были выполнены вторые аферезы на следующий день. 13 (2,7%) пациентам и мобилизация и аферез повторялись дважды, 1 пациенту – трижды. Три афереза суммарно было выполнено 2 (0,4%) пациентам. Таким образом, всего выполнено 570 аферезов (1,089/пациент). Основные клинические характеристики пациентов, у которых состоялся аферез, суммированы в *Таблице 1*.

Таблица 1 - Основные характеристики пациентов, у которых состоялись аферезы

Характеристики				
Всего		n= 523		
Пол				
мальчики		n= 289 / 316 мобилизаций (1,093 на пациента)		
девочки		n= 234 / 261 мобилизаций (1,11 на пациента)		
Возраст				
Медиана (диапазон)		6 лет (5 мес – 17 лет)		
Младенческий возраст (>1 г)		n= 17 (3%), 6 мес (5-10 мес)		
Ранний детский возраст (1 – 3 г)		n= 120 (23%), 2 г (1,0 – 2,9 г)		
Детский возраст (3 – 12 л)		n= 209 (40,2%), 5 л (3,0 – 11 л)		
Подростковый возраст (12 – 18 л)		n= 177 (33,8%), 15 л (12 – 17 л)		
Масса тела (кг)				
Медиана (диапазон)		20,0 (5,7-132)		
< 9 кг		n= 19 (3,6%)		
9 – 15 кг		n= 160 (30,6%)		
≥ 15 кг		n= 344 (65,8%)		
ОЦК (мл)				
Медиана (диапазон)		1535 (520-8329)		
Диагнозы	уникальных пациентов	% пациентов с состоявшимся аферезом	вторых аферезов	повторных мобилизаций и аферезов
Нейробластома	n= 233	44,5	3	3
Лимфома Ходжкина	n= 73	14,2	12	0

Продолжение Таблицы 1

Диагнозы	уникальных пациентов	% от пациентов с состоявшимся аферезом	вторых аферезов	повторных мобилизаций и аферезов
Саркома Юинга	n= 74	14,2	6	3
НХЛ	n= 62	11,6	3	2
ГКО	n= 33	6,3	6	6
Нефробластома	n= 23	4,4	0	1
Медуллобластома	n= 17	3,3	1	0
ОПЛ	n= 8	1,5	0	0

Мониторинг CD34+ клеток в ПК и стратификация пациентов в зависимости от темпов мобилизации

В 480 (89%) случаях первый контроль состоялся на 3 день от начала мобилизации и лишь в 58 случаях – на четвёртый.

Мобилизация стандартной дозой Г-КСФ 10 мкг/кг была продолжена в 342 (63,5%) случаях. Медиана числа CD34+ при первом контроле в группе стандартной мобилизации составляла 47 кл/мкл (0 – 1337). У 57 (30%) пациентов группы стандартной мобилизации число CD34+ было < 15 кл/мкл – низкие темпы мобилизации. Этих пациентов отличали более стабильные результаты в течение всего периода мобилизации.

Мобилизация с увеличением дозы Г-КСФ до 20 мкг/кг после 1 или 2 контроля CD34+ клеток была проведена в 196 (36,5%) случаях. Медиана концентрации CD34+ в группе эскалированной мобилизации составляла 8 кл/мкл (0 – 267), у 133 (68%) пациентов группы число CD34+ было < 15 кл/мкл – низкие темпы мобилизации, подгруппа А группы эскалации. Больше одного дня увеличенная доза Г-КСФ назначалась 90 пациентам из 133. Большинству пациентов с неплохими темпами мобилизации (подгруппы В и С группы эскалации) увеличенная доза Г-КСФ вводилась однократно, только в день накануне афереза, и только в 8 случаях из 63 доза Г-КСФ 20 мкг/кг применялась 2 или 3 раза (в подгруппе В группы эскалации).

Медианы абсолютного числа CD34+ клеток в группах стандартной мобилизации и эскалации дозы Г-КСФ при первом контроле различались в 6 раз.

Значимость темпа мобилизации, выявляемого при первом контроле, демонстрируют пациенты группы стандартной мобилизации. Если продолжалась стимуляция Г-КСФ 10 мкг/кг, то в день накануне афереза число CD34+ клеток было значительно ниже у пациентов с низкими темпами мобилизации, выявленными при первом контроле – медиана CD34+ 14 кл/мкл (1 – 116 кл/мкл), тогда как у пациентов со средними темпами мобилизации – 23 кл/мкл (13 – 206 кл/мкл), а у пациентов с хорошими темпами – 82 кл/мкл (30 – 1331 кл/мкл), $p < 0,0001$.

Кратность увеличения числа CD34+ в ПК за весь период мобилизации при сравнении целых групп была 1,6 раза (0,4 – 65,3) у пациентов группы стандартной мобилизации и 4,75 раз (0,78 – 126) у пациентов после увеличения дозы Г-КСФ, *Рисунок 1А*. То есть кратность прироста CD34+ достоверно в 3 раза выше у пациентов, которым была эскалирована доза Г-КСФ ($p < 0,0001$), что позволило сократить различия медиан числа CD34+ между группами с 6 до 2,5 раз. На *Рисунке 1В*, показана кратность прироста CD34+ клеток среди тех пациентов двух групп, у которых были выполнены промежуточные измерения между днём первого контроля и днём накануне афереза. Кратность прироста среди пациентов группы эскалации была в 1,66 раз выше (медиана 4,96 (0,47 – 51) против 2,98 (0,7 – 31,68) у пациентов группы стандартной мобилизации), $p = 0,038$.

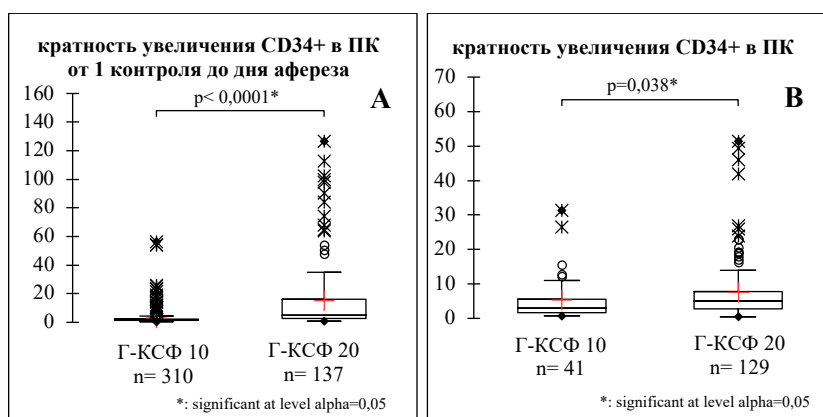


Рисунок 1 - А: кратность увеличения абсолютного числа CD34+ клеток в ПК за весь период мобилизации среди всех пациентов групп стандартной и эскалированной мобилизации. В: Кратность увеличения числа CD34+ клеток в ПК от 1 контроля ко дню накануне афереза среди всех пациентов групп стандартной и эскалированной мобилизации, которым выполнено более двух контрольных анализов

Ко дню накануне афереза медианы числа CD34+ клеток в ПК составили: 60 кл/мкл (1 - 1331) в группе стандартной мобилизации и 24 кл/мкл (1 - 343) в группе эскалации дозы Г-КСФ. Из 57 случаев среди пациентов с низкими темпами мобилизации, продолживших терапию Г-КСФ в стандартной дозе, в 32 случаях (56% от 57) и в день перед аферезом число CD34+ клеток осталось ниже 15/мкл. Из 133 случаев среди пациентов с низкими темпами мобилизации из группы эскалации, низкое число CD34+ сохранилось в 54 случаях (40%), что лучше, чем при сохранении стандартной дозы.

Стратификация в группу комбинированной мобилизации

В «день накануне афереза», из группы стандартной мобилизации было выделено 32 пациента (9,3% пациентов группы), а из группы эскалации выделено 59 пациентов (30% пациентов группы), которым был за 10 часов до афереза добавлен плериксафор. Медиана CD34+ клеток у этих детей составила 10 кл/мкл (2 – 46). У 70 пациентов было < 15 кл/мкл CD34+ - «плохая» мобилизация, а 21 пациента было > 15 кл/мкл CD34+ - «субоптимальная» мобилизация.

Потребность в комбинированной мобилизации с плериксафором была статистически значимо выше у тех пациентов, у которых предыдущая попытка мобилизации была неэффективна. 66% пациентов потребовалось добавление плериксафора при повторных попытках мобилизации, и только 16,4% пациентов плериксафор назначался при первой попытке мобилизации, OR 12,16, 95% CI: 4,56 – 32,43, $p < 0,0001$.

Прирост числа CD34+ клеток в ПК ко дню афереза

На рисунке 2 графически отображена кратность приростов числа CD34+ клеток в ПК за 1 сутки в группах стандартной мобилизации, эскалированной и комбинированной мобилизации – от дня накануне афереза ко дню афереза (Рисунок 2А). На Рисунке 2В отражено число циркулирующих в день афереза CD34+ клеток у пациентов в зависимости от группы мобилизации.

Кратность прироста числа CD34+ клеток за сутки, от дня накануне афереза ко дню афереза, была максимальной в группе пациентов, которым был назначен плериксафор – медиана прироста 3,8 раза (0,7 – 23,3). Среди пациентов, получавших Г-КСФ 20 мкг/кг, медиана кратности прироста составила 2,2 раза (0,7 – 44,1) и среди пациентов группы Г-КСФ 10 мкг/кг она была минимальной, медиана 1,5 раза (0,5 – 26,0), $p < 0,0001$. Таким образом, увеличенная доза Г-КСФ в 1,46 раз эффективнее стандартной, а комбинированная терапия с плериксафором эффективнее

стандартной в 2,5 раза. Различия между медианами абсолютного числа CD34+ клеток при первом контроле и в день афереза групп пациентов с мобилизацией Г-КСФ 10 и 20 мкг/кг уменьшилось с 6 до 1,4 раза (Рисунок 2В), а между группой стандартной мобилизации и всеми пациентами, которым мобилизация была усилена за счёт повышения дозы Г-КСФ или был добавлен плериксафор, разница сократилась до 1,8 раз.

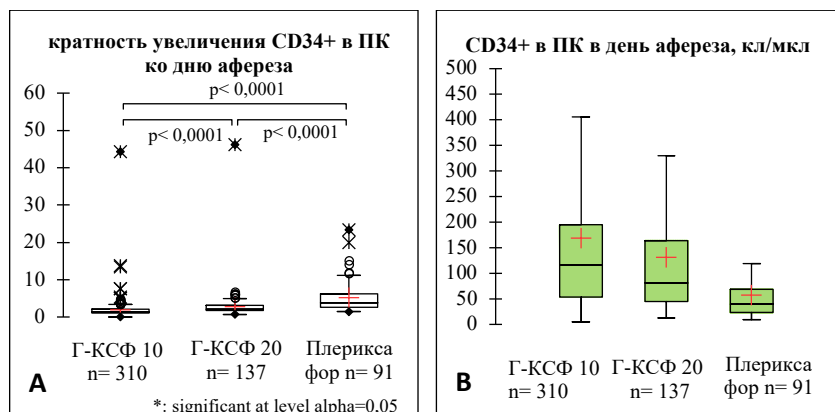


Рисунок 2 - А: кратность увеличения числа CD34+ клеток в ПК ко дню афереза среди пациентов групп стандартной, эскалированной и комбинированной мобилизации. В: абсолютное число CD34+ клеток в ПК в день афереза у пациентов групп стандартной, эскалированной и комбинированной мобилизации

После добавления к Г-КСФ плериксафора, медиана кратности прироста числа CD34+ клеток в ПК ко дню афереза была выше у пациентов с CD34+ накануне афереза < 15 кл/мкл – 3,9 раз против кратности увеличения 3,0 раза у пациентов с субоптимальной мобилизацией, различия статистически не значимы (Таблица 2). После добавления к Г-КСФ плериксафора медиана кратности прироста числа CD34+ клеток в ПК ко дню афереза была выше у пациентов со стимуляцией стандартной дозой ГКСФ 10 мкг/кг – 4,9 раза против 3,6 раза у пациентов после стимуляции ГКСФ 20 мкг/кг, различия статистически не значимы.

Таблица 2 - Различия кратности увеличения CD34+ после добавления плериксафора у пациентов групп стандартной и эскалированной мобилизации, и в зависимости от числа CD34+ в день накануне афереза

	n=	Медиана (диапазон)	p=
Стандартная мобилизация	32	4,9 (1,5 – 23,2)	p= 0,215
Эскалированная мобилизация	59	3,6 (1,4 – 19,8)	
CD34+ НА <15 кл/мкл	70	3,9 (1,4 – 15)	p= 0,332
CD34+ НА ≥ 15 кл/мкл	21	3,0 (1,5 – 23,2)	

Среди пациентов группы стандартной мобилизации, которым не увеличивалась доза Г-КСФ и не добавлялся плериксафор, число CD34+ при первом контроле ≥ 30 кл/мкл статистически значимо коррелирует с более высоким числом CD34+ в день афереза (p = 0,019) по сравнению с теми пациентами, у которых при 1 контроле было < 30 кл/мкл, (Рисунок 3В). С дальнейшим увеличением разрыва в числе CD34+ клеток при 1 контроле возрастают и их отличия в день афереза, сопровождающиеся усилением статистической значимости, Таблица 3.

Таблица 3 - Зависимость числа CD34+ в день афереза от числа CD34+ при 1 контроле

CD34+ 1 конт	CD34+ в день афереза, кл/мкл			p=
	Минимум	Максимум	Медиана	
<15, n= 32	5	15	33	
15 – 19, n= 26	11	451	37	0,918
20 – 24, n= 14	13	121	36	0,744
25 – 29, n= 17	21	282	46	0,116
30 – 34, n= 16	25	609	63	0,019
35 – 39, n= 10	32	679	70	0,011
40 – 45, n= 12	35	153	90	0,001

Отсутствуют значимые различия концентрации CD34+ в день афереза между пациентами с низкими и средними темпами мобилизации группы стандартной мобилизации: медианы CD34+ клеток равны 33 кл/мкл (5 – 406 кл,мкл) и 41 кл/мкл (11 – 451 кл,мкл) соответственно, $p = 0,414$, (Рисунок 3А). Различия концентрации CD34+ в день афереза между пациентами с низкими плюс средними темпами мобилизации, и хорошими темпами мобилизации статистически значимы: медианы CD34+ клеток равны 40 кл/мкл (5 – 451 кл,мкл) и 146 кл/мкл (24 – 1537 кл,мкл) соответственно, $p < 0,0001$, (Рисунок 3С).

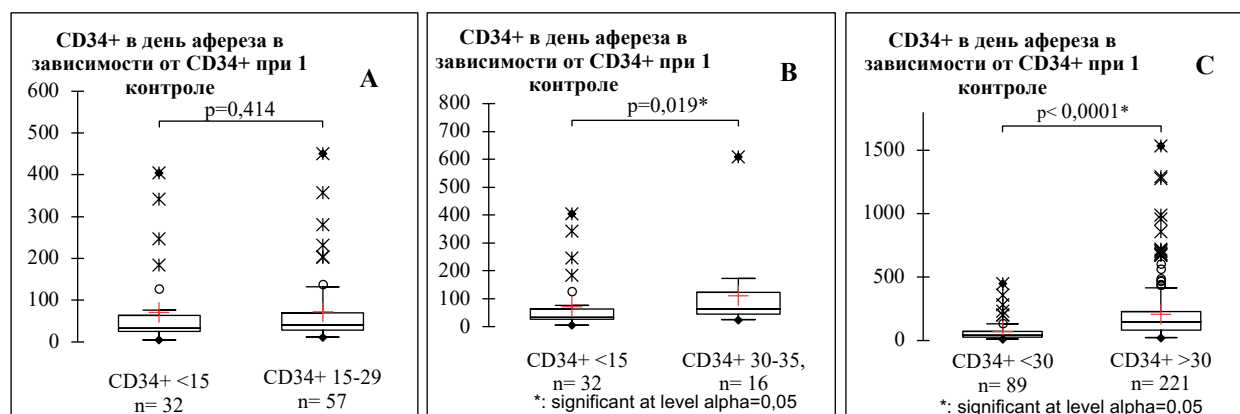


Рисунок 3 - Статистические различия числа CD34+ клеток в день афереза в зависимости от темпа мобилизации. А: низкие и средние темпы. В: низкие темпы и 30 – 35 кл/мкл (первые значимые различия). С: низкие плюс средние темпы и хорошие темпы мобилизации

Этот факт позволяет сделать вывод, что абсолютное число CD34+ клеток при первом контроле после двух стимуляций стандартной дозой Г-КСФ ≥ 30 кл/мкл является важным прогностическим фактором оптимальной мобилизации ко дню афереза, а концентрация CD34+ клеток < 30 кл/мкл при первом контроле на ранних сроках может быть поводом для увеличения дозы Г-КСФ, учитывая более высокую кратность прироста CD34+ клеток на фоне эскалирования дозы колониестимулирующих факторов.

Первый аферез ГСК

В 31 (5,8%) случае не удалось добиться ко дню афереза числа CD34+ клеток в ПК 20 и выше и этих пациентов можно назвать истинно «плохими» мобилизаторами в день афереза. В 17 из 31 случая плохой мобилизации пациентам дополнительно назначался плериксафор. У 14 (45%) пациентов «плохих» мобилизаторов, получавших терапию моно-Г-КСФ медиана числа CD34+

составила 14 кл/мкл (5 – 19), у 17 (55%) пациентов с плохой мобилизацией после комбинации Г-КСФ и плериксафора – 15 кл/мкл (9 – 19).

Среди 433 пациентов с хорошей мобилизацией после моно-ГКСФ, медиана числа CD34+ составила 104 кл/мкл (20 – 1537), среди 74 пациентов с хорошей мобилизацией после комбинации ГКСФ и плериксафора – 49 кл/мкл (20 – 406).

Результирующая роль качества мобилизации (числа CD34+ клеток) в день афереза

Темпы мобилизации пациентов группы стандартной мобилизации коррелировали не только с концентрацией CD34+ клеток в ПК накануне и в день афереза, но и с дозой собранных ГСК. У пациентов с низкими темпами мобилизации медиана дозы CD34+ в продукте афереза составила $5,9 \times 10^6/\text{кг}$ ($0,9 - 60 \times 10^6/\text{кг}$), со средними – $6,8 \times 10^6/\text{кг}$ ($2 - 59 \times 10^6/\text{кг}$), с хорошими – $15 \times 10^6/\text{кг}$ ($3,2 - 105 \times 10^6/\text{кг}$). Различия дозы собранных ГСК между пациентами подгрупп А и В не были значимы, тогда как результат пациентов подгруппы С был значимо лучшим, $p < 0,0001$.

Если у пациента было мало CD34+ клеток в ПК, и/или большая масса тела, и/или запланировано несколько ТГСК и/или технические проблемы в процессе афереза препятствовали непрерывному сбору таргетного клеточного слоя, увеличивалась продолжительность афереза. Данные первых аферезов в зависимости от качества мобилизации в день афереза представлены в *Таблице 4*.

Таблица 4 - Основные характеристики результатов первых аферезов, «хорошие» (ХМ) и «плохие» (ПМ) мобилизаторы

	Г-КСФ, ХМ, n= 433	Г-КСФ, ПМ, n= 14	Г-КСФ + плериксафор, ХМ, n= 74	Г-КСФ + плериксафор, ПМ, n= 17
CD34+ накануне афереза, (кл/мкл)	56 (1 – 1331)	16 (6 – 20)	11 (3 – 46)	7 (2-23)
CD34+, в день афереза, (кл/мкл)	104 (20 – 1537)	14 (5 – 19)	49 (20 – 406)	15 (9-19)
обработано ОЦК	2,7 (0,8 – 6,7)	3,45 (1,6 – 4,6)	3,4 (2 – 5)	3,9 (2,5 – 5)
Продолжительность афереза, мин	281 (100 – 591)	330 (211 – 599)	341 (118 – 558)	342 (262 – 558)
Эффективность сбора, SE2, %	64 (24 – 156)	79 (57 – 109)	53 (29 – 110)	60 (37 – 110)
NC/кг ($\times 10^8/\text{кг}$)	11,1 (2,2 – 46)	12,9 (3,9 – 27,3)	14,8 (6,9 – 40,2)	14,8 (7,5 – 30)
CD34+, (%)	1,29 (0,17 – 12)	0,22 (0,05 – 0,6)	0,45 (0,1 – 3,87)	0,16 (0,1 – 0,32)
CD34+, ($\times 10^6$)	309 (46 – 3451)	93 (12 – 336)	191 (46 – 1445)	62 (21 – 258)
доза CD34+, ($\times 10^6/\text{кг}$)	13,4 (2,3 – 120)	2,6 (0,9 – 4)	6,7 (1,7 – 49,9)	2,5 (1,4 – 3,6)
CD34+ < $2 \times 10^6/\text{кг}$	n= 0	n= 2 (14,3%)	n= 1 (1,4%)	n= 4 (23,5%)
CD34+ 2 – $5 \times 10^6/\text{кг}$	n= 40 (9,2%)	n= 12 (85,7%)	n= 28 (37,8%)	n= 13 (76,5%)
CD34+ 5 – $10 \times 10^6/\text{кг}$	n= 114 (26,3%)	n= 0	n= 30 (40,5%)	n= 0
CD34+ $\geq 10 \times 10^6/\text{кг}$	n= 279 (64,5%)	n= 0	n= 15 (20,3%)	n= 0

Доза CD34+ клеток в продукте афереза менее $2 \times 10^6/\text{кг}$ была получена у 7 (1,3%) пациентов с медианой CD34+ в день афереза 11 кл/мкл (5 – 29), даже при том, что для большинства пациентов был предпринят продолжительный аферез и аферез большого объёма.

Ни одному из пациентов «плохих» мобилизаторов не удалось собрать дозу CD34+ клеток больше $4 \times 10^6/\text{кг}$, даже с учётом выполнения аферезов большого объёма, продолжительности, и в случаях высокой эффективности сбора и небольшой массы тела.

Наилучшая эффективность сбора (CE2) отмечена среди «плохих» мобилизаторов, получавших терапию моно-ГКСФ (медиана 79%). И в целом эффективность сбора CD34+ клеток была значимо выше у пациентов, к мобилизации которых плериксафор не добавлялся – медиана CE2 64% (24 – 156) против 53% (24 – 110), $p < 0,0001$.

Наилучшие значения медианы числа CD34+ клеток в ПК в день афереза, концентрации, абсолютного числа и дозы CD34+ в продукте афереза, меньше продолжительность и объём афереза, были отмечены среди «хороших» мобилизаторов, которым не требовалось добавлять плериксафор. Для большинства этих пациентов (90,8%) была собрана доза CD34+ клеток больше $5 \times 10^6/\text{кг}$, при этом для 64,5% пациентов – $\geq 10 \times 10^6/\text{кг}$.

На *Рисунке 4* представлена графическая логарифмическая модель вероятности сбора целевой дозы ГСК в зависимости от числа циркулирующих CD34+ клеток на основе полученных в исследовании данных. Была составлена номограмма значений дозы CD34+ клеток в зависимости от числа циркулирующих CD34+ клеток в день афереза. Для этого использована линейная регрессия, в которой к зависимой (доза CD34+/кг) и независимой (CD34+ в ПК в день афереза) переменным применено логарифмическое преобразование с целью достижения линейной зависимости. Полученные оценки среднего и дисперсии использованы для построения 1 / 10 / 20 перцентилей, то есть вероятность получения дозы CD34+ ниже данных линий при соответствующих значениях числа CD34+ в день афереза составляет не более 1 / 10 / 20% соответственно (согласно модели!). Также показано среднее значение.

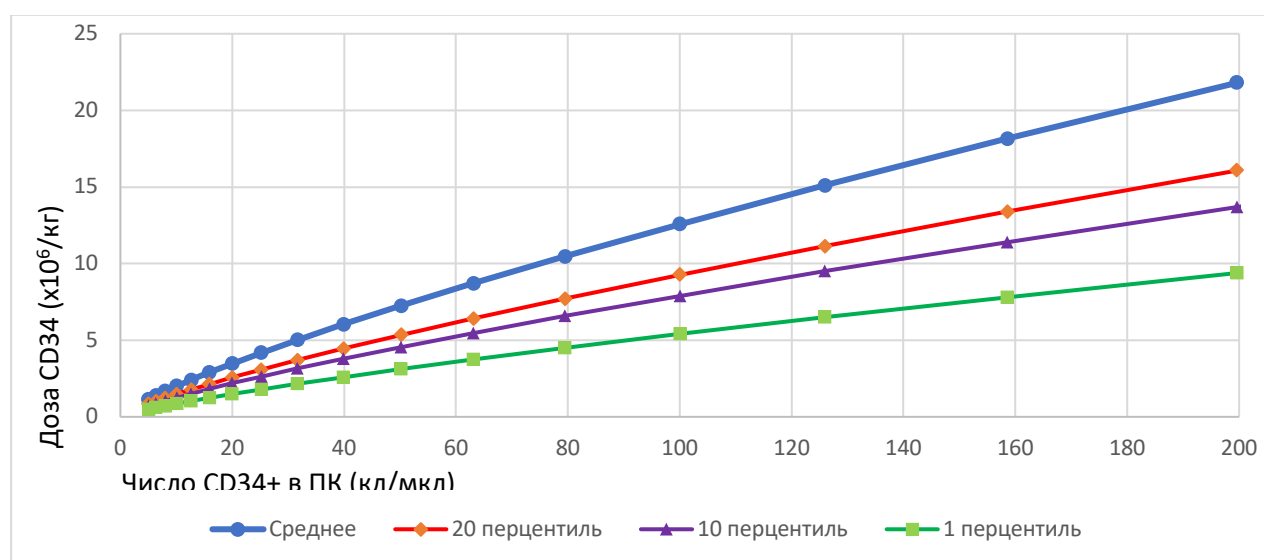


Рисунок 4 - Логарифмическая модель, отображающая вероятность сбора целевой дозы в среднем (с учётом медианы), 80% вероятность, 90% вероятность и 99% вероятность

Данные модели построены без учета массы тела, возрастной или нозологической группы пациентов. Сбор дозы ГСК $\geq 5 \times 10^6/\text{кг}$ с 50% вероятностью возможен если у пациента в ПК перед аферезом циркулирует ≥ 35 кл/мкл CD34+, с 80% вероятностью – если циркулирует ≥ 45 кл/мкл, с 90% вероятностью – ≥ 55 кл/мкл, с 99% вероятностью требуется ≥ 90 кл/мкл. Для сбора дозы ГСК $\geq 10 \times 10^6/\text{кг}$ требуется наличие в ПК перед аферезом ≥ 30 кл/мкл CD34+ клеток. С 50% вероятностью доза ГСК $\geq 10 \times 10^6/\text{кг}$ собиралось, если у пациента было перед аферезом CD34+ клеток было ≥ 65 кл/мкл. Для сбора дозы ГСК $\geq 10 \times 10^6/\text{кг}$ с 80% вероятностью требуется ≥ 110 кл/мкл, с 90% вероятностью требуется ≥ 130 кл/мкл.

Роль увеличения продолжительности и объёма афереза

Математическая модель

Среди 430 пациентов, которым был выполнен аферез среднего, большого или экстра-большого объёма, у 182 (42,3%) пациентов после обработки 2 ОЦК, предусмотренных стандартным аферезом, в продукте содержалось бы $< 5 \times 10^6/\text{кг}$ ГСК. 165 (90%) пациентам из 182 выполнены аферезы большого и экстра-большого объёма, либо меньшего объёма, но соответствующие им по продолжительности.

Ста сорока семи (89%) пациентам из 165 обработано более 3 ОЦК в процессе афереза, 18 (11%) пациентам из 165 увеличена продолжительность, но из-за невозможности наладить требуемую скорость потока крови, обработано менее 3 ОЦК. Математически вычислено, что после обработки стандартных 2 ОЦК, медиана дозы ГСК, которая потенциально могла содержаться в продукте, была $2,7 \times 10^6/\text{кг}$ ($0,6 - 4,9 \times 10^6/\text{кг}$). После завершения афереза у этих пациентов в продукте содержалась доза ГСК с медианой $4,8 \times 10^6/\text{кг}$ ($0,9 - 11,1 \times 10^6/\text{кг}$). Кратность увеличения дозы ГСК к моменту завершения афереза среди всех пациентов группы была 1,8 раза ($1,1 - 3,4$ раза), но увеличение дозы у пациентов, которым было обработано от 3 ОЦК, было статистически значимо выше, чем у тех пациентов, которым была увеличена продолжительность процедуры соответственно стандарту LA, но из-за более низкой скорости обработано менее 3 ОЦК. Прирост дозы ГСК у пациентов, которым обработано от 3 ОЦК и больше, составил 1,9 раза ($1,4 - 3,4$ раза), среди пациентов с увеличенной продолжительностью – 1,3 раза ($1,1 - 1,5$ раза), $p < 0,0001$, (Рисунок 5А и 5В). При оценке кратности прироста дозы ГСК среди всех 280 пациентов, которым был проведён аферез большого объёма, вне зависимости от возможной дозы ГСК после обработки 2 ОЦК, эта тенденция не изменилась, $p < 0,0001$.

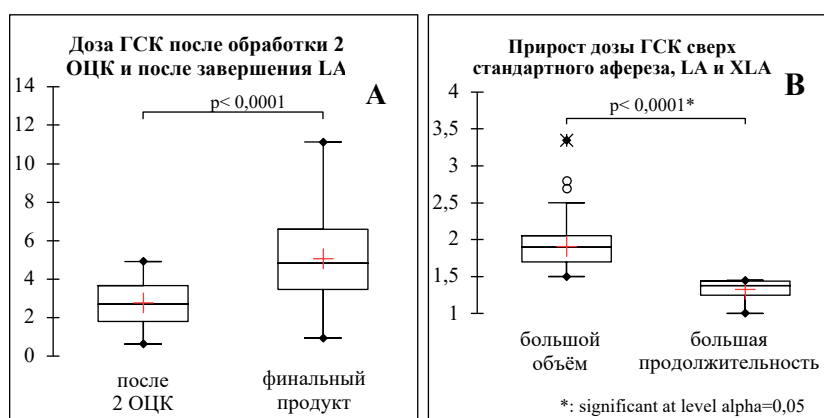


Рисунок 5 - Изменение дозы собираемых ГСК в процессе афереза (А) и различия кратности прироста дозы ГСК (В) от момента обработки 2 ОЦК до завершения большого афереза если обработано от 3 ОЦК пациента или за эквивалентное время (обработано меньше 2 ОЦК пациента), ($n = 165$)

По итогам выполненных адаптированных аферезов, для 23 пациентов, которым планировалась 1 аутологичная ТГСК, цель не была достигнута ни оптимально, ни субоптимально – это 5% от всех пациентов, которым планировалась 1 ТГСК ($n = 464$). Если планировалось выполнение 2 ТГСК ($n = 55$), цель не была достигнута для 13 пациентов (24%), если 3 ТГСК ($n = 19$) – для 9 пациентов (47%). За исключением 1 казуистического случая, всем пациентам, у которых в день афереза в ПК было $\geq 20 \text{ CD34}^+$ клеток, удавалось собрать больше $2 \times 10^6/\text{кг}$ ГСК. За исключением 2 казуистических случаев, если у пациента в день афереза в ПК было $\geq 65 \text{ CD34}^+$ клеток, удавалось собрать больше $5 \times 10^6/\text{кг}$ ГСК.

После выполнения вторых и повторных аферезов результаты были улучшены: для 431 (82%) пациента целевые дозы для каждой ТГСК собраны на оптимальном уровне, для 68 (13,4%) пациентов на субоптимальном, для 22 (4%) пациентов на минимальном уровне и только для 2 (0,4%) пациентов задачу с учётом всех запланированных ауто-ТГСК выполнить не удалось. Только для одного из этих 2 пациентов не удалось собрать даже $2 \times 10^6/\text{кг}$ CD34+ клеток.

Безопасность и осложнения мобилизации и афереза

Токсичность мобилизации

Тяжесть зафиксированной токсичности была лёгкая или (реже) средняя. В одном случае зафиксирована токсичность Г-КСФ выше средней, когда пациенту подросткового возраста во время стандартной мобилизации для купирования крайне выраженных костных болей потребовалось назначение наркотических анальгетиков.

Осложнения терапии Г-КСФ описаны у 45 (8,3%) детей.

1. боли в костях, суставах, мышцах – 34 (6,3%) – часто
2. головная боль – 5 (0,92%) – редко
3. фебрилитет и субфебрилитет – 9 (1,67%) – менее часто
4. тошнота – 1 (0,18%) – редко

Осложнения после введения плериксафора описаны у 14 (15,4%) детей.

1. Разжижение стула – 8 (8,8%) – часто
2. тошнота – 3 (3,3%) – часто
3. повышение температуры – 2 (2,2%) – часто
4. ощущение отёчности – 1 (1,01%) – менее часто
5. снижение аппетита – 1 (1,01%) – менее часто
6. потливость – 1 (1,01%) – менее часто

Цитратная реакция и электролитные нарушения

Среди пациентов, которым были выполнены аферезы большого объёма достоверно чаще встречалась как цитратные реакции, так и электролитные нарушения после афереза. Реакция на цитрат в процессе афереза большого и экстра-большого афереза отмечена у 47 (16,8%) пациентов из 280, тогда как в процессе афереза стандартного или среднего объёма только у 9 (3,5%) пациентов из 258, OR 6,28, 95% CI: 2,96 – 13,31, $p < 0,0001$. Медиана дозы глюконата кальция, потребовавшейся для купирования реакции, была одинакова – 20 мл. Электролитные нарушения отмечены у 58 (20,7%) пациентов в процессе афереза большого и экстра-большого афереза, в процессе афереза стандартного или среднего объёма у 36 (13,9%) пациентов, OR 1,81, 95% CI: 1,15 – 2,84, $p = 0,010$.

Потребность в заместительной трансфузионной терапии и деплеция форменных элементов крови после завершения афереза

Заполнение контура сепаратора донорскими эритроцитами выполнено 100% пациентов младенческого возраста. Гематокрит использованного компонента 38,3% (32 – 61). Частичный возврат крови выполнен 5 пациентам, ни у одного из этих пациентов не было снижения гемоглобина и гематокрита после выполнения процедуры афереза. Трансфузионные осложнения – не отмечено.

Заполнение контура сепаратора донорскими эритроцитами выполнено 100% пациентов раннего детского возраста. Гематокрит использованного компонента 57,7% (29 – 78). Частичный

возврат крови выполнен 62 пациентам (50%), ни у одного из этих пациентов не было снижения гемоглобина и гематокрита после выполнения процедуры афереза. Трансфузионные осложнения – не отмечено.

Среди пациентов детского возраста заполнение контура сепаратора донорскими эритроцитами выполнено 52 (24%) пациентам с массой тела ниже 15 кг – медиана 13,7 кг (10,8 - 15). Гематокрит использованного компонента 56,8% (30 – 69). Полный либо частичный возврат крови выполнен 29 пациентам (56%), ни у одного из этих пациентов не было снижения гемоглобина и гематокрита после выполнения процедуры афереза. Среди тех, кому возврат не выполнялся, незначительное снижение гематокрита на 1 - 4% от базового уровня было отмечено у 2 пациентов. Трансфузионные осложнения – покраснение кожных покровов у одного пациента.

Осложнения седативной терапии, тяжёлые осложнения афереза

Осложнений седативной терапии, гиповолемических, анемических, сердечно-лёгочных нарушений не отмечено.

Эффективность и безопасность мобилизации и афереза в зависимости от возрастной группы пациента.

Было выявлено, что среди пациентов подросткового возраста статистически значимо часто встречаются пациенты с недостаточным уровнем мобилизации: <15 кл/мкл CD34+ в день накануне афереза, <30 и <40 кл/мкл CD34+ в день афереза, часто возникает потребность в добавлении плериксафора, часто не удаётся собрать оптимальную дозу ГСК за один аферез и возникает потребность в дополнительных аферезах, часто встречается цитратная реакция. Также статистически значима большая пропорция пациентов с числом CD34+ <15 кл/мкл в день накануне афереза и потребностью в комбинированной мобилизации среди пациентов раннего детского возраста, но пропорция пациентов с неудачей мобилизации, низким числом CD34+ в день афереза, неудачей афереза и возникновением цитратных реакций была статистически значимо мала, анализ выполнен при помощи критерия хи-квадрат, (Таблица 5).

Таблица 5 - Частота встречаемости основных важных событий в процессе мобилизации и афереза в зависимости от возрастной группы

	Подростковый возраст, n= 186	Детский возраст, от 3 до 11 лет, n= 213	Ранний детский возраст, от 1 до 3 лет, n= 122	Младенческий возраст, до 12 месяцев, n= 17
Неэффективная мобилизация, n=				
n=, (%) p=	18 (9,6%), часто p= 0,072	16 (7,5%), часто p= 0,602	2 (1,6%), редко p= 0,018	0, редко p= 0,619
Эскалация дозы Г-КСФ				
n=, (%) p=	55 (29,5%), редко p= 0,024	82 (38,4%), часто p= 0,359	53 (43,4%), часто p= 0,068	4 (23,5%), редко p= 0,317
CD34+ накануне афереза <15 кл/мкл				
n=, (%) p=	43 (21,1%), часто p= 0,001	31 (14,5%), редко p= 0,548	11 (9%), часто p= 0,017	1 (5,8%), редко p= 0,496
Комбинация Г-КСФ + плериксафор				
n=, (%) p=	50 (26,8%), часто p= 0,0002	32 (15%), редко p= 0,138	14 (11,4%), часто p= 0,032	2 (11,7%), редко p= 0,750

Продолжение Таблицы 5

	Подростковый возраст, n= 186	Детский возраст, от 3 до 11 лет, n= 213	Ранний детский возраст, от 1 до 3 лет, n= 122	Младенческий возраст, до 12 месяцев, n= 17
CD34+ в день афереза <20 кл/мкл				
n=, (%) p=	16 (8,6%), часто p= 0,051	11 (5%), редко p= 0,708	4 (3,2%), редко p= 0,268	0, редко p= 0,615
CD34+, в день афереза, <30 кл/кг				
n=, (%) p=	36 (19,3%), часто p= 0,013	32 (15%), часто p= 0,704	8 (6,5%), редко p= 0,005	0, редко p= 0,149
CD34+, в день афереза, <40 кл/кг				
n=, (%) p=	60 (32%), часто p= 0,0003	45(21%), редко p= 0,405	18 (14,7%), редко p= 0,014	1 (5,8%), редко p= 0,139
Доза ГСК <2 x10 ⁶ /кг				
n=, (%) p=	2 (1%), редко p= 1,000	3 (1,4%), редко p= 1,000	2 (1,6%), редко p= 0,665	0, редко p= 1,000
Доза ГСК <5 x10 ⁶ /кг				
n=, (%) p=	54 (29%), часто p< 0,0001	37 (17,3%), редко p= 0,573	9 (7,3%), редко p= 0,0001	0, редко p= 0,053
Цитратная реакция				
n=, (%) p=	60 (32%), часто p< 0,0001	4 (1,8%), редко p< 0,0001	0, редко p< 0,0001	0, редко p= 0,246
Электролитные нарушения				
n=, (%) p=	32 (17,2%), часто p= 0,118	26 (12,2%), редко p= 0,375	14 (11,4%), редко p= 0,458	3 (17,6%), часто p= 0,718
Вторые и повторные аферезы				
n=, (%) p=	31 (16,6%), часто p< 0,0001	10 (4,7%), редко p= 0,017	5 (4%), редко p= 0,063	0, редко p= 0,385

Осложнения, связанные с установкой центрального венозного катетера

Осложнения катетеризации зафиксированы у 6 пациентов (35%) младенческого возраста, у 14 пациентов (11,5%) раннего детского возраста, у 14 пациентов (6,5%) детского возраста и у 10 пациентов (5,4%) подросткового возраста.

Таким образом, частота встречаемости осложнений установки ЦВК выше среди маленьких детей: максимальна у детей младенческого возраста, минимальна у подростков: OR 6,89, 95% CI: 2,49 – 19,03, $p < 0,0001$.

Зависимость от возраста цитратной реакции и электролитных нарушений

Цитратная реакция чаще всего встречалась у подростков (60 случаев), и только в 4 случаях отмечена у детей детского возраста, самому младшему ребёнку было 10 лет OR 41,42, 95% CI: 15,63 – 110,28, $p < 0,0001$. Тяжесть симптомов – лёгкая или средняя (купировались введением глюконата кальция и снижением инфузии АСD-А). Электролитные нарушения также чаще всего отмечены в подростковой группе, но без статистической значимости. Они были умеренными – гипокальциемия до 1,1 ммоль/л минимально (ионизированный кальций), кипокалиемия до 3,0 ммоль/л.

Влияние на результат мобилизации и афереза факторов, типичных для нозологических форм (число блоков ХТ, тип блоков ХТ, число запланированных ТГСК)

Оценивалось влияние числа проведённых блоков ХТ и типа блоков специфической ХТ на следующие значимые события: число CD34+ клеток в ПК накануне афереза и в день афереза, концентрация и доза CD34+ клеток в продукте, пропорция пациентов, которым требовалась эскалированная и комбинированная мобилизация, с числом CD34+ накануне афереза < 15 кл/мкл; пропорция пациентов, которым не удалось собрать минимальную дозу ГСК, оптимальную дозу ГСК, кому потребовалось выполнение повторных аферезов. Как наиболее существенный, влияющий на результат фактор, определены те типы блоков или то число блоков, после проведения которых различия результатов сопровождались более высокой статистической значимостью.

Пациенты с нейробластомой, n= 233 (236 мобилизаций)

Наилучшие значения числа CD34+ клеток в ПК накануне афереза, в день афереза, дозы собранных ГСК были показаны пациентами, которым мобилизация и аферез были проведены до 4 по счёту блока ХТ, $p < 0,0001$, (Таблица 6).

Таблица 6 - Зависимость основных результатов мобилизации и афереза от числа блоков ХТ, проведённых до начала мобилизации у пациентов с нейробластомой

Параметры	2 – 3 блока ХТ n= 114	4 – 18 блоков ХТ n= 119	p=
CD34+ накануне афереза, (кл/мкл)	61 (4 – 530)	37 (4 – 507)	<0,0001
CD34+ в день афереза, (кл/мкл)	166 (5 – 861)	73 (10 – 703)	<0,0001
CD34+ в продукте (%)	2,48 (0,05 – 10,8)	0,87 (0,1 – 8)	<0,0001
доза CD34+, ($\times 10^6$ /кг)	23,77 (0,94 – 120)	11,88 (1,66 – 74)	<0,0001
Эскалированная моб.	n= 44 (38,6%)	n= 66 (54,1%) – чаще	0,019
CD34+ НА <15 кл/мкл	n= 5 (4,4%)	n= 23 (18,8%) – чаще	0,001
Комбинированная моб.	n= 4 (3,5%)	n= 24 (19,7%) – чаще	<0,0001
CD34+ ДА <20 кл/мкл	n= 1 (0,9%)	n= 9 (7,4%) – чаще	0,020
доза CD34+ <2 $\times 10^6$ /кг	n= 1 (0,9%)	n= 2 (1,6%) – чаще	1,00
доза CD34+ <5 $\times 10^6$ /кг	n= 3 (2,6%)	n= 20 (16,4%) – чаще	0,0003
Повторные аферезы	n= 1 (0,9%)	n= 5 (4,0%) – чаще	0,116

Было проведено сравнение результатов, в зависимости от типа проведённого блока – N5 против N6. Несмотря на то, что были выявлены статистически значимые преимущества блока N5, гораздо существеннее роль количества блоков, а не их тип, так как значимо различаются результаты пациентов после 3 и 5 блоков N5, $p < 0,0001$.

Пациенты с лимфомой Ходжкина, n= 73 (73 мобилизации)

Наилучшие значения числа CD34+ клеток в ПК накануне афереза, в день афереза, дозы собранных ГСК были показаны пациентами, которым мобилизация и аферез были проведены после блока IGEV (Таблица 7). Влияние лучевой терапии в анамнезе также оценивалось по основным критериям эффективности мобилизации и афереза – числу CD34+ клеток в ПК накануне и в день афереза, и собранной дозе ГСК. По своим результатам обе группы были очень близки и достоверных различий не получено ($p = 0,755$, $p = 0,793$ и $p = 0,667$ соответственно).

Таблица 7 - Зависимость основных результатов мобилизации и афереза от типа блока ХТ, проведённого перед мобилизацией у пациентов с ЛХ

Параметры	ХТ IGEV n= 47	ХТ «не IGEV» n= 26	p=
CD34+ накануне афереза, (кл/мкл)	74 (8 – 477)	15 (3 – 81)	<0,0001
CD34+ в день афереза, (кл/мкл)	152 (20 – 416)	38 (11 – 126)	<0,0001
доза CD34+, (x10 ⁶ /кг)	12,6 (2,3 – 39,7)	4,59 (1,9 – 15)	<0,0001
Эскалированная моб.	n= 4 (8,5%)	n= 11 (42,3%) – чаще	0,002
CD34+ НА <15 кл/мкл	n= 4 (8,5%)	n= 11 (42,3%) – чаще	0,002
Комбинированная моб.	n= 5 (10,6%)	n= 12 (46,1%) – чаще	0,001
CD34+ в ДА <20 кл/мкл	n= 0 (0%)	n= 6 (23%) – чаще	0,001
доза CD34+ <2 x10 ⁶ /кг	n= 0 (0%)	n= 0 (0%)	1,00
доза CD34+ <5 x10 ⁶ /кг	n= 6 (12,7%)	n= 13 (50%) – чаще (6 – steady state)	0,001
Повторные аферезы	n= 5 (10,6%)	n= 7 (26,9%) – чаще	0,101
	с ЛТ, n= 15	без ЛТ, n= 58	
CD34+ накануне афереза, (кл/мкл)	53 (8 – 148)	55 (3 – 477)	0,755
CD34+ в день афереза, (кл/мкл)	89 (16 – 197)	88 (11 – 416)	0,793
доза CD34+, (x10 ⁶ /кг)	10,7 (3,9 – 29,4)	9,4 (2 – 39,8)	0,667

Пациенты с саркомой Юинга, n= 74 (77 мобилизаций)

Наилучшие результаты мобилизации и афереза зафиксированы у детей, получивших 2 – 5 блоков ХТ, (Таблица 8). Тип блока ХТ перед мобилизацией не оказывал значимого влияния.

Таблица 8 - Зависимость основных результатов мобилизации и афереза от числа блоков ХТ, проведённых до начала мобилизации у пациентов с СЮ

Параметры	2 – 5 блоков ХТ n= 58	6 – 24 блоков ХТ n= 19	p=
CD34+ накануне афереза, (кл/мкл)	53 (4 – 302)	21 (2 – 119)	0,003
CD34+ в день афереза, (кл/мкл)	81 (8 – 447)	36 (10 – 121)	0,006
CD34+ в продукте (%)	0,97 (0,17 – 5,54)	0,44 (0,16 – 2,48)	0,007
доза CD34+, (x10 ⁶ /кг)	10,0 (1,0 – 32,2)	5,6 (2,0 – 20,2)	0,004
Эскалированная моб.	n= 13 (22,4%)	n= 7 (36,8%) – чаще	0,213
CD34+ НА <15 кл/мкл	n= 7 (12%)	n= 6 (31,57%) – чаще	0,049
Комбинированная моб.	n= 7 (12%)	n= 5 (26,3%) – чаще	0,137
CD34+ ДА <20 кл/мкл	n= 4 (6,9%)	n= 3 (15,8%) – чаще	0,242
доза CD34+ <2 x10 ⁶ /кг	n= 2 (3,4%) – чаще	n= 0 (0%)	0,412
доза CD34+ <5 x10 ⁶ /кг	n= 10 (17,2%)	n= 9 (47,3%) – чаще	0,008
Повторные аферезы	n= 5 (8,6%)	n= 4 (21%) - чаще	0,143

Пациенты с неходжкинскими лимфомами, n= 61 (63 мобилизации)

Наилучшие значения числа CD34+ клеток в ПК накануне афереза и в день афереза были показаны пациентами, которым мобилизация и аферез были проведены до 5 по счёту блока ХТ, p < 0,0001 и 0,017 соответственно (Таблица 9). Блоки ХТ АА, ВВ и СС совпадают с порядком 4, 5 и 6, поэтому различия не описываются отдельно.

Таблица 9 - Зависимость основных результатов мобилизации и афереза от числа блоков ХТ, проведённых до начала мобилизации у пациентов с НХЛ

Параметры	3 – 4 блоков ХТ n= 32	5 – 11 блоков ХТ n= 31	p=
CD34+ накануне афереза, (кл/мкл)	66 (9 – 1331)	17 (6 – 138)	0,003
CD34+ в день афереза, (кл/мкл)	110 (13 – 1292)	46 (21 – 209)	0,006
CD34+ в продукте (%)	0,84 (0,09 – 4,68)	0,56 (0,18 – 3,17)	0,007
доза CD34+, ($\times 10^6/\text{кг}$)	8,2 (2,1 – 47,5)	6,7 (1,7 – 18,6)	0,004
Эскалированная моб.	n= 4 (12,5%)	n= 16 (51,6%) – чаще	0,001
CD34+ HA <15 кл/мкл	n= 2 (6,25%)	n= 12 (38,7%) – чаще	0,013
Комбинированная моб.	n= 2 (6,25%)	n= 11 (35,4%) – чаще	0,004
CD34+ ДА <20 кл/мкл	n= 4 (12,5%) – чаще	n= 0 (0%)	0,042
доза CD34+ <2 $\times 10^6/\text{кг}$	n= 0 (0%)	n= 1 (3,2%) – чаще	0,306
доза CD34+ <5 $\times 10^6/\text{кг}$	n= 9 (28,1%)	n= 10 (32,2%) – чаще	0,663
Повторные аферезы	n= 2 (6,25%)	n= 3 (9,6%) - чаще	0,286

Пациенты с герминогенными опухолями, n= 33 (39 мобилизаций)

Была проведена оценка влияния состава трёх основных блоков, применяемых для лечения пациентов с герминогенными опухолями – TI-CE (перед мобилизацией проводилась только часть TI (паклитаксел и ифосфамид), PEI и CARBO-VE. Хотя результаты между применёнными блоками различаются, эти отличия статистически не значимы между всеми вариантами блоков.

Плериксафор чаще всего добавлялся пациентам после блока TI (10 случаев перед 1 аферезом и 1 раз перед вторым, 58% пациентов после TI), чем после других блоков (3 случая, 15%). Число CD34+ в ПК накануне афереза у пациентов после блока TI, которым потребовалось усиление мобилизации плериксафором, было достоверно ниже – медиана 10 кл/мкл (5 – 46) против 35 кл/мкл (15 – 310) у тех, кому плериксафор не добавлялся, $p = 0,016$. Различия числа CD34+ клеток в день афереза и полученных доз ГСК уже не имеют статистической достоверности, $p = 0,870$ и $0,307$ соответственно.

Статистическая значимость различий дозы ГСК, которую удалось собрать за время первого афереза, у пациентов после терапии блоками TI появляется, если число CD34+ в день афереза выше 40 кл/мкл, $p = 0,016$. Среди всех детей с герминогенными опухолями, вне зависимости от протокола терапии, статистическая достоверность различий дозы ГСК, которую удалось собрать за время первого афереза, появляется, если число CD34+ в день афереза выше 30 кл/мкл, $p = 0,003$.

Согласно протоколам терапии, для пациентов с ГКО предусмотрено 2 – 3 аутологичные ТГСК. Только для 14 (42,4%) пациентов из 33 удалось обеспечить все эпизоды ТГСК оптимальными дозами CD34+ клеток, а 6 из 17 пациентов подросткового возраста (18% всех пациентов с ГКО) были обеспечены только минимальными дозами ГСК для каждой запланированной трансплантации.

Пациенты с нефробластомой, n= 23 (24 мобилизации)

Наилучшие значения числа CD34+ клеток в ПК накануне афереза, в день афереза, дозы собранных ГСК были показаны пациентами, которым мобилизация и аферез были проведены до 3 по счёту блока ХТ второй линии, (Таблица 10). Тип блока ХТ перед мобилизацией не оказывал значимого влияния.

Таблица 10 - Зависимость основных результатов мобилизации и афереза от числа блоков ХТ второй линии, проведённых до начала мобилизации у пациентов с нефробластомой

Параметры	1 – 2 блоков ХТ n= 13	3 – 6 блоков ХТ n= 11	p=
CD34+ накануне афереза, (кл/мкл)	77 (26 – 1131)	31 (4 – 79)	0,005
CD34+ в день афереза, (кл/мкл)	151 (40 – 1280)	45 (15 – 269)	0,001
CD34+ в продукте (%)	2,0 (0,37 – 7,09)	0,51 (0,13 – 2,74)	0,0004
доза CD34+, ($\times 10^6/\text{кг}$)	17,3 (7,8 – 50,0)	6,6 (2,1 – 25,8)	0,0001
Эскалированная моб.	n= 2 (15,4%)	n= 6 (54,5%) – чаще	0,043
CD34+ НА <15 кл/мкл	n= 0 (0%)	n= 4 (36,3%) – чаще	0,017
Комбинированная моб.	n= 0 (0%)	n= 5 (45,4%) – чаще	0,006
CD34+ ДА <20 кл/мкл	n= 0 (0%)	n= 1 (9,0%) – чаще	0,267
доза CD34+ <2 $\times 10^6/\text{кг}$	n= 0 (0%)	n= 0 (0%)	1,0
доза CD34+ <5 $\times 10^6/\text{кг}$	n= 0 (0%)	n= 4 (36,3%) – чаще	0,017
Повторные аферезы	n= 0 (0%)	n= 1 (9,0%) - чаще	0,267

Заключение

Обобщая вышеизложенные результаты анализа опыта мобилизации и сбора ГСК у детей и подростков, можно заключить, что эффективными и безопасными в педиатрической практике являются как общепринятые классические схемы терапии, так и эскалированные.

Ранний мониторинг числа CD34+ клеток в ПК на этапе мобилизации помогает модифицировать её стратегию и адаптировать в зависимости от конкретного пациента: антропометрических характеристик ребёнка, диагноза и числа планируемых ауто-ТГСК или других типов терапии, приводящих к миелоабляции. Эскалация мобилизационной терапии направлена на получение как можно большего числа CD34+ клеток ко дню афереза в допустимые сроки. Кратность увеличения числа CD34+ в ПК за весь период мобилизации при сравнении целых групп была в 3 раза выше у пациентов, которым была эскалирована доза ГКСФ. Кратность прироста числа CD34+ клеток за сутки, от дня накануне афереза ко дню афереза, была минимальной в группе стандартной мобилизации – в 1,46 раз ниже, чем в группе эскалированной мобилизации и в 2,5 раза ниже, чем в случае комбинированной мобилизации. Адаптация стратегии мобилизации в зависимости от результатов, полученных в процессе мониторинга, позволяет эскалировать мобилизационную терапию только для тех пациентов, которые в этом нуждаются, без увеличения затрат на пациентов с хорошим ответом на стандартную терапию. На основании данных, полученных в исследовании, прослеживается взаимосвязь между медленными темпами мобилизации (CD34+ <15 кл/мкл на 3 день мобилизации) и более слабым ответом на мобилизационную терапию, при сравнении с пациентами со средними и хорошими темпами мобилизации. Была поставлена задача определить, является ли 15 кл/мкл CD34+ при первом контроле оптимальным пороговым значением, влияющим на результат дальнейшей мобилизации и афереза. Получены данные, что число CD34+ при первом контроле ≥ 30 кл/мкл статистически значимо коррелирует с более высоким числом CD34+ в день афереза, по сравнению с теми пациентами, у которых при 1 контроле было <30 кл/мкл. Показания к эскалации мобилизационной терапии могут быть расширены и распространены на тех пациентов, которые раньше не рассматривались как кандидаты для увеличения дозы Г-КСФ или добавления плериксафора (CD34+ при первом контроле <30 кл/мкл).

Максимально эффективная мобилизация и аферез при первой же попытке мобилизации важна для большинства пациентов, так как во многих случаях следующий этап терапии ухудшает ответ на мобилизацию. При изучении результатов мобилизации и афереза у пациентов внутри каждой нозологической группы ЗНО были выявлены значимые закономерности для пациентов с рядом заболеваний. Для пациентов с нейробластомой наилучшие значения числа CD34+ клеток в ПК накануне афереза, в день афереза, дозы собранных ГСК были показаны пациентами, которым перед началом мобилизации было проведено менее 4 блоков ХТ. У пациентов с ЛХ по нашим данным не получено достоверных различий результатов пациентов в зависимости от числа блоков до инициации мобилизации или проведения лучевой терапии в анамнезе. При лечении пациентов по современным протоколам, критически важно мобилизацию и аферез выполнить во второй линии терапии, после 1 или 2 блока IGEV. Число CD34+ клеток в ПК накануне афереза, в день афереза, дозы собранных ГСК у этих пациентов были значимо выше, чем у пациентов, которым блоки IGEV уже были завершены и начата терапия бендамустином. У пациентов с СЮ результаты измерения числа CD34+ клеток в ПК накануне и в день афереза, и доз полученных ГСК были значимо лучше, если пациентам до начала мобилизации было проведено не более 5 блоков ХТ. Наилучшие значения концентрации CD34+ клеток в ПК накануне афереза и в день афереза были показаны теми пациентами из группы неходжкинских лимфом, которым мобилизация и аферез были проведены до 5 по счёту блока ХТ. Хотя, по нашим данным, среди пациентов с ГКО различия числа CD34+ клеток в ПК накануне и в день афереза, и доз полученных ГСК не были статистически значимы между пациентами, пролеченными блоками TI, PEI и CARBO-BE, пациенты, пролеченные блоками TI, кажутся наиболее проблемными и сложными пациентами. С учётом того, что все пациенты, получающие терапию по протоколу TIGER блоками TI, имеют 100% показания к трём ауто-ТГСК и являются подростками, часто с высокой массой тела, стоит учитывать предсказательную модель для сбора $\geq 10 \times 10^6 / \text{кг}$ ГСК и рекомендуемое в таком случае число CD34+ клеток в день афереза ≥ 65 кл/мкл. Среди пациентов с нефробластомой наилучшие значения числа CD34+ клеток в ПК накануне афереза, в день афереза, дозы собранных ГСК были показаны пациентами, которым перед началом мобилизации было проведено менее 3 блоков ХТ второй линии. Не было выявлено статистически достоверного влияния типа проведённых блоков или количества блоков ХТ перед мобилизацией на результаты мобилизации и афереза у пациентов с медуллобластомой, а у пациентов с ОПЛ были получены самые лучшие и самые стабильные результаты.

Для тех пациентов, у которых был упущен оптимальный момент мобилизации, сбор ГСК возможен, но чаще требует дополнительных материальных ресурсов (эскалация дозы Г-КСФ и комбинированная терапия с плериксафором, дополнительные аферезы) и затрат времени. Выявление пула пациентов с неэффективной мобилизацией даёт возможность исключить инвазивные вмешательства и выполнение неэффективных аферезов у тех пациентов, которые так и не достигли минимального необходимого уровня циркулирующих CD34+ клеток в ПК.

Адаптация параметров афереза позволяет снизить вероятность возникновения критических технических помех в процессе афереза, повышая его эффективность. Адаптация процесса афереза необходима пациентам, которым планируется выполнение афереза большого или экстрабольшого объёма. Адекватность сосудистого доступа крайне важна для пациентов «плохих» мобилизаторов, так как помехи и низкая скорость потока крови в процессе афереза затрудняют выполнение афереза большого объёма и могут быть критичными для обеспечения пациента ГСК.

Несмотря на самую высокую эффективность комбинированной мобилизационной терапии, введение плериксафора, к сожалению, не решает проблему плохой мобилизации полностью – более 20% пациентов, которым плериксафор был добавлен из-за низкой

концентрации CD34+ клеток, остаются «плохими» мобилизаторами, однако даже у пациентов, имеющих 15 клеток CD34+ в ПК в день афереза, с применением стратегии увеличения объёма афереза, возможно достичь субоптимальных целевых доз ГСК в продукте за 1 - 2 афереза и увеличить шансы пациента на выполнение аутологичной ТГСК и, как итог – улучшить результаты лечения.

Проведение мобилизации и афереза у детей младенческого возраста является выполнимой задачей, но требует тренинга и навыков. Предварительное заполнение контура сепаратора донорскими эритроцитами и соблюдение методики, описанной в данной работе, является важным технологическим компонентом и обеспечивает безопасное проведение афереза без развития таких серьёзных осложнений как гиповолемия, анемия, гипоксия, перегрузка объёмом и цитратная реакция. Среди пациентов младенческого и раннего детского возраста чаще встречались осложнения катетеризации, тогда как среди подростков, которым требовалось выполнение афереза большого объёма, чаще встречалась цитратная токсичность. Осложнения мобилизации и аферезов были лёгкими или умеренными, хорошо поддавались симптоматической терапии.

Применение описанных методик адаптивных стратегий мобилизации и афереза у детей различных возрастных групп, с различными формами ЗНО, позволили выполнить поставленные целевые задачи на оптимальном и субоптимальном уровне за один аферез для 91% пациентов. Только для 2% пациентов не удалось выполнить успешно мобилизацию и аферез ГСК.

Выводы

1. Увеличение дозы ГКСФ с 10 мкг/кг до 20 мкг/кг положительно влияет на динамику числа CD34+ клеток в ПК. Кратность прироста числа CD34+ клеток в ПК за период мобилизации в 3 раза выше у пациентов, которым увеличивалась доза Г-КСФ ($p < 0,0001$). Концентрация CD34+ при первом контроле на 3 день от начала мобилизации ≥ 30 кл/мкл статистически достоверно коррелирует с более высоким числом CD34+ в день афереза ($p = 0,019$), что является обоснованием для увеличения дозы Г-КСФ.
2. Добавление плериксафора к Г-КСФ позволяет добиться максимальной кратности прироста концентрации CD34+ клеток в ПК ко дню афереза: 3,8 раза; кратность прироста числа CD34+ клеток в ПК при стимуляции моно-ГКСФ в дозе 20 мкг/кг была 2,2 раза, а при стимуляции моно-ГКСФ 10 мкг/кг – 1,5 раза ($p < 0,0001$).
3. Для сбора дозы ГСК $\geq 5 \times 10^6$ /кг за одну процедуру требуется наличие в ПК перед аферезом не менее 20 кл/мкл CD34+ клеток. Число циркулирующих CD34+ клеток более 45 кл/мкл обеспечивает сбор 5×10^6 /кг ГСК с 80% вероятностью. Для сбора дозы ГСК $\geq 10 \times 10^6$ /кг с 80% вероятностью за один аферез требуется от 110 кл/мкл циркулирующих CD34+.
4. Достоверное ухудшение результатов мобилизации и афереза происходит пропорционально увеличению количества курсов ХТ у пациентов с:
нейробластомой после проведения 4 блока ХТ ($p < 0,0001$);
СЮ – после 6 блока ХТ ($p = 0,003$);
НХЛ – после 5 блока ХТ ($p < 0,0001$);
нефробластомой – после проведения 3 блока ХТ второй линии ($p = 0,005$).
У детей с лимфомой Ходжкина мобилизация и аферез оптимально должны быть выполнены после 1 или 2 блока ХТ второй линии IGEV ($p < 0,0001$).
Среди пациентов с герминогенными опухолями, максимальная потребность в плериксафоре отмечается у пациентов подросткового возраста, получивших блоки ХТ Т1.

Результаты афереза у пациентов после терапии блоками Т1 достоверно лучше, если число CD34+ в день афереза выше 40 кл/мкл ($p = 0,016$), тогда как после других блоков ХТ – выше 30 кл/мкл ($p = 0,003$).

5. Методика предварительного заполнения контура сепаратора клеток донорской кровью для осуществления афереза у детей младенческого возраста и детей раннего детского возраста до 15 кг, позволяет выполнить сбор ГСК эффективно и безопасно, без риска тяжёлых гиповолемических, гипоксических и анемических осложнений. Увеличение объёма афереза у детей безопасно и позволяет улучшить результат сбора ГСК у пациентов с недостаточной мобилизацией. У пациентов подросткового возраста выше вероятность развития цитратной токсичности в процессе афереза (32% подростков, $p < 0,0001$), а у пациентов младенческого возраста выше вероятность осложнений при установке ЦВК (35% детей, $p < 0,0001$). Адекватность сосудистого доступа крайне важна, так как даже при наличии хорошего числа CD34+ клеток в ПК перед аферезом, есть риск не собрать требуемую дозу ГСК если скорость потока не позволяет обработать необходимый ОЦК.

Практические рекомендации

1. При наличии показаний к проведению ауто ТГСК рекомендуется инициировать мобилизацию и аферез ГСК на ранних этапах терапии, если позволяет состояние пациента.
 - Пациентам с нейробластомой – после 2 – 3 блоков ХТ, если костный мозг санирован;
 - Пациентам с ЛХ – после 1 или 2 блоков IGEV, до терапии бендамустином. Если упущена возможность мобилизации после IGEV, мобилизационные блоки НДСу у пациентов с ЛХ не показали преимуществ относительно блоков ВеВ и не рекомендуются в качестве приоритетных;
 - Пациентам с СЮ мобилизацию и аферез рекомендуется провести до 6-го блока ХТ;
 - Пациентам с НХЛ мобилизацию и аферез рекомендуется провести до 5-го блока ХТ;
 - Пациентам с нефробластомой мобилизацию и аферез рекомендуется провести до 3-го блока ХТ второй линии;
 - Пациентам подросткового возраста с ГКО рекомендуется инициировать мобилизацию и аферез до начала терапии по протоколу TIGER. Если это невозможно, то после 1 блока Т1.
 - Пациентам с ОПЛ в качестве мобилизационного блока ХТ рекомендуется курс HDaraC.
2. Рекомендуется инициировать мобилизационную терапию Г-КСФ 10 мкг/кг в фазе восстановления кроветворения после очередного курса специфической ХТ (лейкоциты 1×10^6 /мл). Рекомендуется раннее начало мониторинга числа циркулирующих CD34+ клеток в ПК, после 2 дней мобилизационной терапии. Ранний мониторинг темпов мобилизации позволяет эскалировать её у пациентов с низкими темпами, или не пролонгировать её и провести аферез раньше у пациентов с хорошим выбросом CD34+ клеток в ПК.
3. Для пациентов с низкими темпами мобилизации (число CD34+ в ПК в день первого контроля $\leq 15 - 30$ кл/мкл) рекомендуется эскалация дозы ГКСФ до 20 мкг/кг/день за 2 введения. Более высокие уровни CD34+ в ПК перед аферезом позволяют с большей вероятностью достичь целевых значений доз ГСК и сократить время афереза.
4. Если требуется собрать дозу ГСК $\geq 5 \times 10^6$ /кг, то рекомендуется добиваться числа CD34+ клеток в день афереза ≥ 45 кл/мкл. Если требуется сбор дозы ГСК $\geq 10 \times 10^6$ /кг, то рекомендуется добиваться числа CD34+ клеток в день афереза ≥ 110 кл/мкл. При

предсказании динамики числа CD34+ клеток за сутки от дня накануне афереза ко дню афереза, рекомендуется учитывать медианы кратности прироста CD34+.

5. Комбинированная мобилизация Г-КСФ + плериксафор рекомендуется по следующим показаниям:
 - в качестве превентивной терапии, если не удаётся к 4 - 5 дню мобилизации достичь желаемого числа CD34+ клеток, в том числе за счёт увеличения дозы ГКСФ. Если планируется 1 ауто-ТГСК, добавление плериксафора к терапии мобилизации рекомендуется при числе CD34+ накануне афереза 3 - 15 кл/мкл. В случае низкого числа CD34+ клеток в ПК рекомендуется комбинированная стимуляция при первой же попытке мобилизации, т.к. в 70% случаев повторная попытка мобилизации и афереза реализуется с применением плериксафора. Кроме того, существует риск ухудшения мобилизационного потенциала у пациента;
 - если число CD34+ в ПК в день афереза не достигло предсказанного уровня и после выполнения первого афереза собрано $\leq 50\%$ целевой дозы ГСК, необходимой для обеспечения ауто ТГСК;
 - если требуется сбор высоких доз ГСК $\geq 10 \times 10^6/\text{кг}$ CD34+, или требуется сократить время и число процедур афереза, или масса тела пациента превышает 60 кг, добавление плериксафора рекомендуется при субоптимальном числе CD34+ клеток $\leq 30 - 40$ кл/мкл накануне афереза.
6. Если в день афереза у пациента недостаточно циркулирующих CD34+ клеток, рекомендуется выполнять аферез большого объёма – от 3 до 6 ОЦК.
7. Для обеспечения безопасности процедуры афереза у детей младенческого и раннего детского возраста рекомендуется предварительное заполнение контура сепаратора донорскими эритроцитами (совместимыми, лейкоредуцированными, облучёнными в дозе 25 Грей).

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Макарова О.В. Опыт применения препарата Грасальва у детей с гематологическими и онкогематологическими заболеваниями / Макарова О.В., Мякова Н.В., Курникова Е.Е., Дмитриева С.В., Масчан А.А. // **Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.** – 2008. – Т. 7. – № 4. – С. 42-44.
2. Балашов Д.Н. Применение плериксафора для мобилизации гемопоэтических стволовых клеток у доноров аллогенного трансплантата / Д.Н. Балашов, Е.Е. Курникова, М.А. Масчан, Ю.В. Скворцова, Л.Н. Шелихова, П.Е. Трахтман, Е.В. Боякова, Е.В. Скоробогатова, Г.А. Новичкова, А.А. Масчан. // **Онкогематология.** – 2014. – №4. – С. 24-27.
3. Maschan A.A. Efficacy of plerixafor in children with malignant tumors failing to mobilize a sufficient number of hematopoietic progenitors with -CSF. / Maschan A.A., Balashov D.N., **Kurnikova E.E.**, Trakhtman P.E., Boyakova E.V., Skorobogatova E.V., Novichkova G.A., Maschan M.A. // *Bone Marrow Transplantation.* – 2015. – Vol. 50(8). – P. 1089-91. – DOI: 10.1038/bmt.2015.71
4. Kumukova I. Safety of hematopoietic stem cell apheresis in children under 15 kg with oncological diseases / Kumukova I., **Kurnikova E.**, Trakhtman P. // Abstract book 10-th SIOP Asia Congress 2016. – Abstract No. 257. – P. 115-116.
5. Kumukova I. Safety of PBSC collection in children weighting less than 20kg / Kumukova I., **Kurnikova E.**, Trakhtman P., Guz I., Boyakova E. // *Vox Sanguinis.* – 2016. – Vol. 111. – Suppl. 1. – P. 286. – DOI: 10.1111/vox.12429

6. **Курникова Е.Е.** Результаты мобилизации, афереза и аутореинфузии гемопоэтических стволовых клеток у детей с нейробластомой: роль мониторинга количества CD34+ клеток в периферической крови / **Е.Е. Курникова**, И.Б. Кумукова, И.В. Гуз, Р.Д. Хисматуллина, Т.В. Шаманская, М.С. Фадеева, С.Ю. Глушкова, В.В. Бриллиантова, С.Р. Варфоломеева, П.Е. Трахтман. // **Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.** – 2017. – Т. 16. – №1. – С. 28–39. – DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-1-28-39.
7. Шевцов Д.В. Применение высокодозной полихимиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с экстракраниальными герминогенно-клеточными опухолями. Собственный опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва / Шевцов Д.В., Качанов Д.Ю., Киргизов К.И., Муфтахова Г.М., Вавилова Л.А., Сулейманова А.М., Телешова М.В., **Курникова Е.Е.**, Митрофанова А.М., Рощин В.Ю., Варфоломеева С.Р. // **Российский журнал детской гематологии и онкологии.** – 2019. – Т. 6. – № S1. – С. 122-123.
8. **Курникова Е.Е.** Аферез ГСК крови у детей с экстремально низкой массой тела, как это делаем мы: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева / **Е.Е. Курникова**, И.Г. Хамин, В.В. Щукин, Т.В. Шаманская, М.С. Фадеева, Д.Е. Першин, П.Е. Трахтман. // **Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.** – 2020. – Т. 19. – №2. – С. 152–159. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-152-159.
9. **Kurnikova E.** Plerixafor added to G-CSF allows mobilization of a sufficient number of hematopoietic progenitors without impacting the efficacy of TCR-alpha/beta depletion in pediatric haploidentical and genoidentical donors failing to mobilize with G-CSF alone / **Elena Kurnikova**, Pavel Trakhtman, Dmitry Pershin, Mariyal Iyushina, Rimma Khismatullina, Michael Maschan, Galina Novichkova, Alexey Maschan. // *Journal of Clinical Apheresis.* – 2021. – Vol. 36. – №4. – P. 547-5526. DOI:10.1002/jca.21891.
10. **Kurnikova E.** Efficacy and safety of a reduced dose of plerixafor in combination with granulocyte colony-stimulating factor in healthy haploidentical stem cell donors / **Elena Kurnikova**, Pavel Trakhtman, Dmitry Balashov, Juliya Garloeva, Irina Kumukova, Rimma Khismatullina, Dmitry Pershin, Larisa Shelikhova, Galina Novichkova, Alexey Maschan. // *Vox Sanguinis.* – 2022. – Vol. 1(9). – Mar 24. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/vox.13266> (online ahead of print, first published: 24.03.2022). – DOI: 10.1111/vox.13266.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВДХТ – высокодозная химиотерапия
 ХТ – химиотерапия
 ЛХ – лимфома ходжкина
 НХЛ – неходжкинская лимфома
 СЮ – саркома Юинга
 ГКО – герминогенноклеточная опухоль
 Ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
 ГСК – гемопоэтические стволовые клетки
 ПК – периферическая кровь
 ОЦК – объём циркулирующей крови
 Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
 ЭКГ – электрокардиография
 ЭХО КГ – эхокардиография
 ЛТ – лучевая терапия
 CD – cluster of differentiations – кластер дифференцировки
 CXCR – chemokine receptor – хемокиновый рецептор
 OR – odds ratio – соотношение шансов
 CI – confidence interval – доверительный интервал