

**СТЕПАНЯН НАРА ГАРЕГИНОВНА**

**ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ МОБИЛИЗАЦИИ И СБОРА  
ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК  
У ДЕТЕЙ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП  
СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

3.1.28. Гематология и переливание крови

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Стилиди Иван Сократович).

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор

**Варфоломеева Светлана Рафаэлевна**

кандидат медицинских наук

**Киргизов Кирилл Игоревич**

**Официальные оппоненты:**

**Зубаровская Людмила Степановна**, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по трансплантации научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Шерстнёв Филипп Сергеевич**, кандидат медицинских наук, заведующий отделением трансфузиологии и процессинга гемопоэтических стволовых клеток федерального государственного бюджетного учреждения науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства».

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «02 октября 2025 года в 13-00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте [www.ronc.ru](http://www.ronc.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

**Кадагидзе Заира Григорьевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы и степень ее разработанности

Заготовка клеточного трансплантата имеет ключевую роль в процессе аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) (Truong T.H., 2019). Общепринятым этапом консолидации онкологических и гематологических заболеваний является высокодозный блок химиотерапии (ВДХТ) с последующей реинфузией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ГСК) (Passweg J.R., 2016).

В педиатрической практике используют три основных источника клеток: стволовые клетки из пуповинной крови (полученные в процессе родоразрешения), гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) периферической крови, полученные при мобилизации, и стволовые клетки, полученные методом эксфузии костного мозга (КМ) (Bacakova L., 2018). Наиболее простым и эффективным источником являются ГСК, полученные методом мобилизации и афереза из цельной крови (Barrett D., 2010). Данный клеточный продукт может иметь высокую клеточность трансплантата и хорошую жизнеспособность клеток (более 95%) для проведения одной или двух ауто-ТГСК согласно протоколу лечения (Chung Y., 2021).

Основной задачей режима стимуляции гемопоэза является достижение необходимого количества стволовых CD34+ клеток в трансплантате, которое обеспечивает восстановление гемопоэза после ВДХТ (Winkler I.G., 2010). В настоящее время в клинической практике для стимуляции ГСК применяют гранулоцитарный – колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) в стандартных или эскалированных дозах как в монорежиме, так и совместно с химиопрепаратами, оказывающими «раздражающий» эффект на КМ, а также Г-КСФ в комбинации с антагонистом рецептора CXCR4 (chemokine receptor type 4)- плериксафором (Morland B., 2020). Стимуляция ГСК, как правило, проводится после планового курса ХТ в момент восстановления гемопоэза и интегрируется в межблоковый период.

При сборе ГСК у педиатрических больных можно выделить факторы, влияющие положительно и негативно на реализацию успешной мобилизации ГСК (Kim H.C., 2000). В результате исследования были определены факторами негативно влияющие на успешность мобилизации: наличие более 3 курсов полихимиотерапии (ПХТ) ( $p=0,002$ ); наличие ЛТ в анамнезе ( $p=0,0004$ ); число полученных токсичных препаратов как в рамках одного курса, так и отдельно ( $p=0,030$ ); применение плериксафора ( $p=0,039$ ); ответ на мобилизацию в поздние сроки ( $p=0,038$ ); большой вес пациентов более 15 кг ( $p=0,028$ ).

К факторам, положительно влияющим на успешность мобилизации стали: более младший возраст ( $p=0,004$ ); стадия заболевания ( $p=0,014$ ); факт восстановления гемопоэза после ПХТ ( $p=0,030$ ); стандартные дозы Г-КСФ, без эскалации.

В большинстве случаев при отсутствии указанных выше факторов пациенты слабо реагируют на мобилизацию периферических CD34+ клеток (Haas R., 1994). Кроме того, существует категория больных, которым необходим индивидуальный подход в выборе режима стимуляции гемопоэза. Важно учитывать статус противоопухолевого ответа на ХТ и предшествующие попытки стимуляции гемопоэза (MacLeod K.D., 2003; Musto P., 2015).

Проведение афереза у пациентов детского и подросткового возраста имеет ряд особенностей, наиболее выраженных у грудных детей с низким и экстремально низким весом (Ahmetovic-Karic S., 2020). В первую очередь, это низкий объем циркулирующей крови (ОЦК) у таких пациентов, который требует особых параметров сбора и подготовки клеточного сепаратора к процедуре (предварительное заполнение контура прибора донорской эритроцитарной взвесью). Еще одна особенность сбора ГСК у данной группы пациентов заключена в необходимости проведения только одного сеанса афереза ГСК и обеспечения требуемого количества CD34+ клеток для трансплантации (Takaue Y., 1995).

В настоящее время отсутствует стандартный протокол стимуляции и афереза ГСК, с установленными оптимальными режимами и дозировками препаратов во временных рамках и с указанием контрольных точек лабораторного скрининга прироста ГСК. Необходимо определение критериев эффективности стимуляции для предлеченных пациентов и разработка шкалы оценки эффективности сбора стволовых клеток, что делает эту тему актуальной.

### **Цель исследования**

Оптимизация методов мобилизации и сбора гемопоэтических стволовых клеток у детей разных возрастных групп со злокачественными новообразованиями на основании анализа клинико-лабораторных факторов.

### **Задачи исследования**

1. Определить факторы, влияющие на эффективность мобилизации гемопоэтических стволовых клеток крови у детей со злокачественными новообразованиями.
2. Оценить безопасность мобилизации и афереза гемопоэтических стволовых клеток из периферической.
3. Сравнить эффективность четырех режимов мобилизации гемопоэтических стволовых клеток из периферической крови у детей, в зависимости от вариантов злокачественной опухоли и количества предшествующих курсов полихимиотерапии.
4. Разработать методики математического расчета вероятности эффективного афереза у детей со злокачественными новообразованиями и алгоритм индивидуализированного протокола мобилизации и сбора гемопоэтических стволовых клеток из периферической крови.

### **Методология и методы исследования**

Основа данной работы – база данных, сформированная в НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. В исследование были включены 230 пациентов шести возрастных групп. Это дети до 1 года; от 1 года до 3 лет; от 3 до 6 лет; от 6 до 10 лет; от 10 до 15 лет; от 15 до 18 лет с ЗНО. Всего выполнено 257 мобилизаций и аферезов ГСК. Для указанных пациентов были собраны данные по антропометрическим характеристикам, предшествующим курсам и линиям ХТ и особенностям диагноза. В рамках исследования у 230 детей проведен один режим мобилизации и один аферез ГСК; 25 пациентов прошли вторую мобилизацию и вторую процедуру сбора ГСК; 2 пациента получили три режима мобилизации и провели три афереза ГСК.

Всем детям была проведена мобилизация ГСК с определением категории пациентов, которым показано введение антагонистов CXCR4 (плериксафора) под контролем иммунофенотипирования (ИФТ) с последующим аферезом ГСК в день с пиковым значением CD34+ в периферической крови и итоговым ИФТ трансплантата. Изучены разные режимы сбора ГСК на аппарате «Спектра Оптима» (автоматический и полуавтоматический с мануальной коррекцией технических критериев). Выделены новые критерии сбора ГСК для детей с весом менее 15 кг и сформулированы основные положения для обеспечения безопасности процедуры и необходимого количества ГСК за одну процедуру афереза. Разработаны индивидуальные схемы стимуляции стволовых клеток у детей с ЗНО и разработан математический алгоритм расчета успеха как мобилизации ГСК, так и процедуры афереза.

По завершении исследования была проведена статистическая обработка полученных данных с помощью методов объективной и описательной статистики с вычислением процента удовлетворительных и неудовлетворительных результатов.

### **Научная новизна**

В настоящей работе впервые в Российской Федерации разработан алгоритм индивидуального протокола мобилизации и афереза ГСК у детей с ЗНО шести возрастных групп на основании изучения факторов, наиболее значимо влияющих на их эффективность. Впервые был проведен сравнительный анализ эффективности четырех режимов мобилизации и афереза ГСК у детей шести возрастных групп и определены критерии включения антагонистов CXCR4 (плериксафора как в стандартных, так и редуцированных дозах). Впервые изучена возможность технической оптимизации режима сепарации клеток в зависимости от уровня CD34+ клеток в день афереза. Впервые оценено влияние предшествующих курсов ХТ и ЛТ на эффективность мобилизации и афереза ГСК с помощью математической модели.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Значимость данной исследовательской работы заключается в оптимизации подходов к мобилизации и сбору ГСК с целью повышения эффективности данных процедур у детей с ЗНО. Созданы математические модели определяющие эффективность планируемой мобилизации ГСК у пациентов и эффективность последующего их сбора с применением сепаратора типа «Спектра Оптима», что позволяет дать конкретные указания о смене технических параметров сепаратора для конкретного пациента и определить практическое применение у детей, которое необходимо для сбора качественного продукта афереза для последующей ауто-ТГСК.

### **Личный вклад**

Участие в проведении режимов мобилизации и афереза гемопоэтических стволовых клеток. Сбор информации о пациентах, анализ протоколов мобилизации и афереза гемопоэтических стволовых клеток. Создание и обработка электронной базы данных, статистического анализа полученных результатов. Поиск и анализ современной отечественной литературы. Представление результатов в печатном виде.

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Научные положения диссертации соответствует паспортам научных специальностей:

3.1.6. Онкология и лучевая терапия, направление исследований: п. 6 «Изучение на молекулярном, клеточном и органном уровнях особенностей возникновения и развития онкологических заболеваний в детском и подростковом возрасте. Разработка и совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики в области педиатрической онкологии».

3.1.28. Гематология и переливание крови, направление исследований: п. 1 «Изучение системы кроветворения и состава крови в эксперименте и у человека с использованием ряда методов, в частности ответа на стимуляцию гемопоэза», п. 8 «Трансплантация (пересадка) костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток при наследственных и приобретенных заболеваниях, а также комплексное лечение онкологических заболеваний», п. 10 «Исследования гемопоэтических стволовых, мезенхимальных, стромальных и отдельных видов соматических клеток человека и разработки в области клеточных технологий».

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Процедура мобилизации и сбора ГСК является безопасной для пациентов всех возрастных групп, вне зависимости от режимов мобилизации и более жестких параметров сбора стволовых клеток.

2. Ранняя мобилизация ГСК без восстановления гемопоэза необходима пациентам с диагнозами саркомы Юинга высокого риска, интервал ХТ которых составляет 14 дней.

3. Самым эффективным режимом мобилизации является схема «Г-КСФ+циклофосфамид», показывающая высокий уровень CD34+ в конце мобилизации (Me=65,7 p=0,006). Менее эффективным режимом стала схема «Г-КСФ+плериксафор», где уровень CD34+ клеток был значительно ниже на конец мобилизации (Me=17,1 p=0,040).

4. Минимальное число клеток CD34+ клеток в периферической крови в день афереза, необходимое для заготовки трансплантата от 20 кл/мкл. Но при низком весе пациента до 15 кг уровень CD34+ клеток в периферической крови в день афереза оптимален от 10-15 кл/мкл.

5. Мобилизация ГСК после лучевой терапии и проведения более трех курсов ПХТ эффективна у детей. В более 60% случаев осуществляется сбор достаточного количества стволовых клеток.

### **Внедрение результатов исследования**

Полученные результаты исследования об оптимизации методов мобилизации и сбора периферических стволовых клеток у детей разных возрастных групп со злокачественными новообразованиями внедрены в практическую деятельность научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Акт внедрения в практику от 17.02.2025 г.). В клинической деятельности используются разработанные практические рекомендации по внедрению математических моделей расчета вероятности успешных мобилизаций и аферезов помогают химиотерапевтам в выборе алгоритма индивидуализированного протокола мобилизации. Основные положения диссертационной работы будут использоваться в клиническом процессе отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых.

### **Степень достоверности и апробации результатов**

Достоверность результатов исследования подтверждается большим объемом пациентов (230 пациентов, получивших 257 режимов мобилизации с 257 выполненным аферезами ГСК). Проведено обширное наблюдение за всеми группами больных, с выраженной оценкой эффективности мобилизации и афереза у детей разных возрастных групп с ЗНО. Проводилась оценка лабораторного мониторинга на этапе стимуляции и сбора клеточного продукта, а затем все данные обработаны современными методами статистического анализа, что делает данную исследовательскую работу достоверной с точки зрения доказательной медицины.

Апробация диссертации состоялась на совместной научной конференции детского онкологического отделения № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации), детского онкологического отделения № 2 (химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата), отделения анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии, отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова, централизованного научно-клинического

лабораторного отдела консультативно-диагностического центра, отделения переливания крови, отделения обработки, криоконсервирования и хранения костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, состоявшейся 25 марта 2025 года.

Результаты диссертации доложены на всероссийских и международных конференциях: на II объединенном Конгрессе НОДГО и РОДОГ «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2021» (Москва, 2021); на V Юбилейной ежегодной международной конференции «Современные аспекты диагностики и лечения опухолей основных локализаций» на тему: «Трансфузиологическая тактика в детской онкогематологии» (Донецк, 2022); на конгрессе «Азиатской национальной ассоциации педиатрической онкологии» (Ереван, Республика Армения, 2023); на конгрессе Европейской ассоциации трансплантации костного мозга EBMT (Париж, Франция, 2023; Глазго, Великобритания, 2024); на XVIII Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы детской онкологии, гематологии и иммунологии» (Минск, 2024); на VII Международном форуме онкологии и радиотерапии (Москва, 2024); на встрече международной ассоциации доноров костного мозга WMDA (Кейптаун, ЮАР, 2024)

#### **Публикации по теме диссертации**

Основные результаты диссертационного исследования представлены в 6 публикациях, из них 3 статьи в журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации результатов диссертационных исследований.

#### **Объем и структура работы**

Диссертационная работа включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материал и методы, результаты исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы, приложение. Объем работы составляет 157 страниц текста. Работа иллюстрирована 7 рисунками, 28 таблицами. Список литературы включает 166 источников, 14 отечественных и 152 зарубежных.

### **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ**

#### **Материал и методы исследования**

Работа была выполнена на базе отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Исследование выполнено на основе анализа проспективных данных результатов комплексного

обследования и лечения 230 больных детей разных возрастных групп со злокачественными новообразованиями в стадиях I-IV, наблюдавшихся и получавших лечение в НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава Россия с 2019 по 2023 год. Проанализировано 257 протоколов мобилизации, процедурных листов афереза и выписных эпикризов пациентов.

В исследование включено 117 (50,9%) мальчиков и 113 (49,1%) девочек возрастом 3-215 мес. (средний возраст  $88,6 \pm 62,1$  мес., медиана 60,0 [36; 144] месяцев). Пациенты были распределены на шесть возрастных групп: до 1 года; от 1 года до 3 лет; от 3 до 6 лет; от 6 до 10 лет; от 10 до 15 лет; от 15 до 18 лет. Распределение по весу было на три группы. Дети весом меньше или равным 10 кг – 21 ребенок (9,1%), дети весом 10-15 кг – 64 ребенка (27,8%), дети весом более 15 кг – 145 (63,1%) от всей группы исследуемых пациентов.

Распределение пациентов по диагнозам показано в таблице 1.

**Таблица 1** – Нозологическая структура злокачественных новообразований в исследуемой когорте пациентов

Группа опухолей	N (%)	Диагноз	N (%)
Эмбриональные опухоли	81 (38,1%)	Нейробластома	69 (27,8%)
		Ганглионейробластома	3 (1,3%)
		Ретинобластома	9 (3,9%)
Эмбриональные опухоли почек	13 (5,1%)	Нефробластома	13 (5,1%)
Опухоли ЦНС	10 (3,9%)	Медуллобластома	5 (2,0%)
		Пинеобластома	2 (0,7%)
		Анапластическая эпендимомы	1 (0,4%)
		Эмбриональная опухоль ЦНС	1 (0,4%)
		Диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль	1 (0,4%)
Саркомы (костей и мягких тканей)	61 (27%)	Саркома Юинга	57 (25,3%)
		Саркомы мягких тканей	1 (0,4%)
		Светлоклеточная саркома почки	1 (0,4%)
		Низкодифференцированная крупноклеточная саркома	2 (0,9%)
Лимфомы	17 (6,6%)	Лимфома Ходжкина	14 (5,3%)
		Неходжкинские лимфомы	3 (1,3%)
ГКО + АТРО	21 (8,8%)	Герминогенно-клеточная опухоль	20 (8,4%)
		АТРО	1 (0,4%)
Рабдоидные опухоли	17 (6,6%)	Рабдомиосаркома	14 (5,3%)
		Рабдоидная опухоль носоглотки; параменингеальной локации	3 (1,3%)
Другие опухоли	10 (3,9%)	Нерабдоидная опухоль	1 (0,4%)
		Опухоль из клеток Сертоли и Лейдига	2 (0,7%)

	Незрелая тератома	1 (0,4%)
	Параглиома забрюшинного пространства	1 (0,4%)
	Сиалобластома тканей	1 (0,4%)
	Назофарингиальный лимфо-эпителиоподобный рак	1 (0,4%)
	Опухоль желточного мешка	1 (0,4%)
	Нейропульмональная бластома	1 (0,4%)
	Параменингеальная назофарингеальная карцинома	1 (0,4%)

Стимуляция ГСК планомерно проводилась как на фоне восстановления гемопоэза, так и без его достижения. В качестве стимулирующих агентов в рамках данного исследования использовались следующие торговые марки препаратов с действующим веществом филграстим: Нейпомакс, Фармстандарт-УфаВИТА, Россия; Лейкостим, ЗАО «Биокад», Россия; SANDOZ, d.d., Словения; ООО «ФАРМАПАРК», Россия.

В данном клиническом исследовании сепаратором для коллекции клеточного продукта является «Спектра Оптима» (Terumo BCT Inc., Lakewood, Colorado, USA), позволяющий проводить аферезы детям разных возрастов и грудничкам.

### Результаты исследования

Судя по данным многофакторного анализа существенное влияние на частоту успешных мобилизаций из рассматриваемых факторов оказывали:

- возрастная группа. У детей младших возрастных групп мобилизация проходит успешнее за счет выраженного гемопоэтического потенциала костного мозга ( $p=0,004$ );
- стадия заболевания. Худшие результаты получены при подтвержденной I или II стадии ЗНО, однако это может быть связано с тем, что 90% (45/50) детей ранее получили три и более курсов полихимиотерапии в отличие от пациентов с IV стадией заболевания, которые на момент старта мобилизации получали в среднем не более трех курсов химиотерапии ( $p=0,014$ );
- наличие предлеченности. Проведение трех и более курсов химиотерапии в анамнезе, а также наличие лучевой терапии значительно снижали частоту успешных мобилизаций ( $p=0,002$  и  $p=0,0004$  соответственно);
- факт восстановления гемопоэза после терапии также повышал шансы на успешную мобилизацию ( $p=0,030$ );
- влияние момента старта, учитывающего предлеченность пациентов и восстановление их гемопоэза, подтверждает получение лучших результатов у пациентов до или в начале проведения курсов химиотерапии / лучевой терапии на фоне восстановления гемопоэза ( $p=0,002$ );

- лучшие результаты у пациентов без эскалации дозы Г-КСФ не могут свидетельствовать о рекомендуемом отказе от эскалации, так как ее применяли как дополнительную меру у плохо мобилизующихся пациентов ( $p=0,022$ );
- число полученных токсичных препаратов как в рамках одного курса, так и отдельно ( $p=0,030$ );
- применение преликсафора – вынужденная мера у заведомо плохо мобилизующихся пациентов ( $p=0,039$ ). Но не всегда применение преликсафора улучшает мобилизационный потенциал даже в разных режимах дозирования ( $p=0,0028$ );
- ответ на мобилизацию в поздние сроки также является показателем плохой мобилизации ( $p=0,038$ );
- вес пациентов, при разделении их на подгруппы, имел влияние, близкое к значимому, однако анализ количественной величины показал ее значимость – отрицательная корреляция веса и успешной мобилизации. Так, при ультранизком весе (до 10 кг) успешная мобилизация проведена у 91,3%, а при весе детей более 15 кг – лишь у 71,1% ( $p=0,028$ ) пациентов.

По данным многофакторного анализа отмечаются критерии, не влияющие на качество мобилизации, согласно статистическому анализу:

- пол ( $p=0,914$ ): существенных различий в группах мальчиков и девочек не выявлено;
- поражение костного мозга ( $p=0,700$ ) не влияет на качество мобилизации;
- эффект проведенного лечения до старта мобилизации ( $p=0,700$ );
- наличие инфекционного процесса ( $p=0,770$ );
- стартовая доза Г-КСФ для мобилизации, а также сроки старта мобилизации – не влияли на вероятность успешной мобилизации ( $p=0,519$ );
- диагноз как фактор не оказывает значимого влияния ввиду большого многообразия нозологий, однако нужно учитывать факт, что при саркомах костей и мягких тканей вероятность успешной мобилизации самая низкая ( $p=0,119$ ).

Для оценки эффективности мобилизации ГСК у детей в зависимости от режима мобилизации были оценены значения и проведен сравнительный анализ с использованием критерия Манна – Уитни (сравнение независимых групп) и критерия Вилкоксона (сравнение зависимых групп) показателей лейкоцитов и тромбоцитов до и после мобилизации ГСК. Принципиально важно учитывать данные согласно коэффициенту корреляции Спирмена для оценки успешной мобилизации с количественными факторами, представленными в таблице 2.

**Таблица 2** – Корреляция успешной мобилизации с количественными факторами

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена, Rs	p
Увеличение возраста (мес.)	-0,24	<b>0,0001</b>
Увеличение веса (кг)	-0,18	<b>0,004</b>
Уровень лейкоцитов перед мобилизацией	0,06	0,336
На какой день от блока ПХТ старт мобилизации	0,01	0,894
День введения плериксофора	-0,14 (чем позже введен, тем хуже)	<b>0,026</b>
Количество дней мобилизации на стартовой дозе Г-КСФ	-0,03	0,636
День ответа на мобилизацию	-0,15	<b>0,020</b>
Уровень тромбоцитов на конце мобилизации	0,16	<b>0,013</b>
Уровень лейкоцитов на конец мобилизации	0,24	<b>0,0001</b>
СКК % конец мобилизации	0,63	<b>0,0000001</b>
СКК абсолют конец мобилизации	0,75	<b>0,0000001</b>
На какой день мобилизации пришлось ее окончание	-0,09	0,154

Исходя из данных таблицы 2 становится понятным, что по мере увеличения возраста пациента мобилизация будет хуже (Rs:-0,24, p=0,001); по мере увеличения веса ухудшается вероятность должной мобилизации (Rs:-0,18, p=0,004); введение плериксафора на поздних сроках мобилизации ухудшает успешность мобилизации (Rs:-0,14, p=0,026); длительная мобилизация на одинаковой дозе Г-КСФ также негативно влияет на мобилизацию (Rs:-0,03, p=0,63); чем позднее зафиксирован ответ на мобилизацию, тем ниже качество данной мобилизации (Rs:-0,15, p=0,020); чем позднее зафиксирован день афереза, тем ниже качество мобилизации (Rs:-0,09, p=0,154).

Но также имеются благоприятные факторы, такие как старт мобилизации на поздних сроках от начала блока химиотерапии, что позволяет лучше восстановиться показателям крови после лечения (Rs:0,01, p=0,894). Отсюда вытекает факт, что чем выше будут лейкоциты на старте мобилизации, тем лучше будет ее качество (Rs:0,06, p=0,336); более высокий уровень тромбоцитов на старте мобилизации более благоприятно сказывается на ее качестве (Rs:0,16, p=0,013); чем выше уровень лейкоцитов на конце мобилизации, тем выше вероятность успешной мобилизации (Rs:0,24, p=0,0001); важнейшим итоговым значением этих показателей является уровень стволовых клеток CD34+ как в абсолютном, так и в процентном соотношении на конце мобилизации: чем они выше, тем успех мобилизации более очевиден (Rs:0,63, p=0,0000001 для процентного соотношения и Rs:0,75, p=0,0000001 для абсолютного).

В результате проведения многофакторного регрессионного анализа, выполненного методом пошагового исключения, получены значимые независимые прогностические факторы для успешной мобилизации (Таблица 3).

**Таблица 3 – Значимые факторы успешной мобилизации**

Фактор	Успешность мобилизации, 193 (75,1%)		
	Отношение шансов	95% CI	p
Параметры			
Возраст	0,990	0,985-0,996	<b>0,0001</b>
Предлеченность (3 и более курсов)	0,408	0,165-0,999	<b>0,049</b>
Лучевая терапия	0,478	0,232-0,984	<b>0,045</b>
Лейкоциты (уровень на старте мобилизации)	1,059	1,030-1,090	<b>0,0001</b>

С увеличением возраста, проведением в анамнезе трех и более курсов ПХТ и ЛТ вероятность удачной мобилизации снижается, при увеличении уровня лейкоцитов в крови – повышается.

Как видно, возраст пациентов является важным прогностическим фактором, поэтому рассмотрим более подробно.

На фоне мобилизации развились побочные эффекты у детей (Таблица 4). Показано, что общее число побочных эффектов невелико, что важно в педиатрической практике. Самыми частыми побочными эффектами были боль в костях, суставах и мышцах, и развились у 36 пациентов разных возрастных групп.

**Таблица 4 – Частота побочных эффектов на мобилизацию в зависимости от возрастной группы**

Побочные эффекты	Возрастная группа											
	до 1 года		от 1 года до 3 лет		от 3 до 6 лет		от 6 до 10 лет		от 10 до 15 лет		от 15 до 18 лет	
	6		70		52		43		58		28	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<b>Нет</b>	5	83,3	53	75,7	37	71,2	32	74,4	37	63,8	12	42,9
<b>Слабость</b>	1	16,7	–	–	–	–	1	2,3	–	–	–	–
<b>Боль в костях, суставах, мышцах</b>	–	–	7	10,0	5	9,6	2	4,6	12	20,7	10	35,7
<b>Температура</b>	–	–	8	11,4	7	13,5	5	11,6	1	1,7	1	3,6
<b>Диарея</b>	–	–	–	–	–	–	–	–	2	3,4	–	–
<b>Гиперемия в месте введения</b>	–	–	–	–	–	–	–	–	1	1,7	–	–
<b>Боль в костях, суставах, мышцах + температура</b>	–	–	1	1,4	3	5,8	2	4,6	4	6,9	2	7,1

<b>Боль в костях, суставах, мышцах + головная боль</b>	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	2	7,1
<b>Температура + беспокойство</b>	–	–	1	1,4	–	–	–	–	–	–	–	–
<b>Слабость + температура + головная боль</b>	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1	3,6
<b>Боль в костях, суставах, мышцах + температура + диарея</b>	–	–	–	–	–	–	1	2,3	1	1,7	–	–

Из представленных в таблице данных 5 видно, что самый часто используемый режим мобилизации был в 139 протоколах мобилизации Г-КСФ совместно с циклофосфамидом, и статистически важную возрастную группу составили дети от 1 года до 3 лет – 51 пациент (36,7%) ( $p=0,002$ ). По мере увеличения возраста чаще применялись комбинации Г-КСФ в монорежиме, и снижалось число пациентов в группе Г-КСФ + циклофосфамид – 17 (12,2%) ( $p=0,014$ ).

**Таблица 5** – Применение разных протоколов мобилизации ГСК в зависимости от инициальных характеристик пациентов

Критерий		Режим применения Г-КСФ							
		Г-КСФ в монорежиме		Г-КСФ + циклофосфамид		Г-КСФ + плериксафор		Г-КСФ + циклофосфамид + плериксафор	
Число пациентов		85		139		14		19	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Пол	Муж.	41	48,2	78	56,1	7	50,0	4	21,1 *0,026 +0,004
	Жен.	44	51,8	61	43,9	7	50,0	15	78,9
Возрастная группа	До 1 года	–	–	5	3,6	–	–	1	5,3
	От 1 до 3 лет	15	17,6	51	36,7 *0,002	1	7,1 +0,019	3	15,8
	От 3 до 6 лет	14	16,5	32	23,0	2	14,3	4	21,0
	От 6 до 10 лет	21	24,7	17	12,2 *0,014	2	14,3	3	15,8
	От 10 до 15 лет	26	30,6	19	13,7 *0,002	8	57,2 +0,001	5	26,3
	От 15 до 18 лет	9	10,6	15	10,8	1	7,1	3	15,8
Вес	≤10 кг	3	3,5	18	12,9 *0,012	1	7,1	1	5,3
	10,1-15 кг	18	21,2	45	32,4 *0,048	1	7,1	4	21,0

	>15 кг	64	75,3	76	54,7 *0,001	12	85,8 +0,021	14	73,7
Диагноз	Эмбриональные нейрогенные опухоли	19	22,4	71	51,1 *0,00001	3	21,5 +0,031	5	26,3 +0,036
Диагноз	Эмбриональные опухоли почек	1	1,2	11	7,9 *0,024	1	7,1	–	–
	Опухоли ЦНС	1	1,2	9	6,5	–	–	–	–
	Саркомы (костей и мягких тканей)	41	48,2	11	7,9 *0,00001	10	71,4 +0,00001	9	47,3 +0,0001
	Лимфомы	12	14,1	5	3,6 *0,005	–	–	–	–
	Герминогенно- клеточная опухоль	4	4,7	16	11,5	–	–	1	5,3
	Рабдоидные опухоли	4	4,7	10	7,2	–	–	3	15,8
	Другие	3	3,5	6	4,3	–	–	1	5,3
Стадия	I	2	2,4	3	2,2	–	–	–	–
	II	26	30,6	7	5,0 *0,00001	8	57,1 +0,00001	4	21,0 +0,029 #0,039
	III	11	12,9	25	18,0	2	14,3	1	5,3
	IV	46	54,1	104	74,8 *0,001	4	28,6 +0,001	14	73,7 #0,013
Предле- ченный (3 и более курсов)	нет	22	25,9	43	30,9	–	–	1	5,3
	да	63	74,1	96	69,1	14	100 *0,022 +0,008	18	94,7 *0,040 +0,012
ЛТ	нет	69	81,2	112	80,6	9	64,3	11	57,9
	да	16	18,8	27	19,4	5	35,7	8	42,1 *0,035 +0,031
Восстанов- ление	нет	15	17,6	2	1,4 *0,00001	5	35,7 +0,0001	4	21,1 +0,002
	да	70	82,4	137	98,6	9	64,3	15	78,9
Инфекция		8	9,4	8	5,8	2	14,3	–	–
Эскалация дозы		19	22,4	29	20,9	8	57,1 *0,011 +0,006	11	57,9 *0,003 +0,001
Число токсичных препаратов	нет	1	1,2	2	1,4	–	–	–	–
	1	6	7,1	68	48,9 *0,00001	1	7,1 +0,002	9	47,4 *0,0001 #0,015
	2	12	14,1	63	45,4 *0,00001	3	21,5	10	52,6 *0,001

3	53	62,3	4	2,9 *0,00001	9	64,3 +0,00001	–	– *0,00001 #0,0001
4	13	15,3	2	1,4 *0,0001	1	7,1	–	–

При оценке веса во всех трех вариантах статистически значимыми по успешности мобилизационной комбинации Г-КСФ + циклофосфамид: вес менее 10 кг – 18 пациентов (12,9%) ( $p=0,012$ ); вес 10,1-15 кг – 45 пациентов (32,4%) ( $p=0,048$ ); вес более 15 кг – 76 пациентов (54,7%) ( $p=0,001$ ); также комбинацию Г-КСФ + циклофосфамид применяли у пациентов с эмбриональными нейрогенными опухолями – 71 пациент (51,1%) ( $p=0,00001$ ), пациентов с эмбриональными опухолями почек – 11 пациентов (7,9%) ( $p=0,0024$ ), пациентов с диагнозами саркомы (костей и мягких тканей) – 11 пациентов (7,9%) ( $p=0,00001$ ), с лимфомой – 5 пациентов (3,%) ( $p=0,005$ ). IV стадия в рамках комбинации Г-КСФ + циклофосфамид – самая многочисленная – 104 пациента (74,8%) ( $p=0,001$ ), но также статистически важным является комбинация Г-КСФ + циклофосфамид + плериксафор у пациентов с IV стадией заболевания – 14 пациентов (73,7%) ( $p=0,013$ ). Основными статистически важными группами, включающими в мобилизацию плериксафор, были пациенты с предлеченностью (три и более курсов ПХТ) – 14 пациентов (100%) ( $p=0,022$ ) в группе Г-КСФ + плериксафор и 18 пациентов (94,7%) ( $p=0,040$ ). Только 8 пациентов (42,1%) ( $p=0,035$ ), в анамнезе которых была ЛТ, получили плериксафор в комбинации с Г-КСФ + циклофосфамид.

Статистически значимо выше было число пациентов, получавших одновременно три токсичных химиоагента за курс – 53 пациента (62,3%). При этом меньшая миелотоксичность в виде всего одного токсического агента в одном блоке ПХТ значимо улучшала успешность мобилизации.

На момент окончания мобилизации необходима оценка прироста уровня СКК в периферической крови и трансплантате (Таблица 6).

**Таблица 6** – Прирост уровня стволовых клеток периферической крови и трансплантата в зависимости от режима мобилизации

Критерий	Режим применения Г-КСФ			
	Г-КСФ в монорежиме	Г-КСФ+ циклофосфамид	Г-КСФ+ плериксафор	Г-КСФ + циклофосфамид + плериксафор
	85	139	14	19
СКК конец мобилизации	0,20 [0,09; 0,42]	0,50 [0,18; 1,20] *0,000004	0,10 [0,05; 0,26] +0,0002	0,20 [0,04; 1,01]

СКК абсолют конец мобилизации	51,3 [14,6; 117,4]	65,7 [30,9; 205,2] *0,006	17,1 [6,0; 44,0] *0,038 +0,001	45,0 [8,0; 351,0]
CD34 + клеток трансплантата общий	98,7 [43,8; 239,3]	137,0 [59,5; 277,6]	57,2 [14,7; 165,3] +0,040	124,4 [27,7; 333,9]
CD34 + клеток трансплантата на кг	4,1 [1,7; 8,3]	6,9 [3,1; 15,2] *0,001	2,4 [0,4; 4,8] +0,005	5,4 [1,7; 22,3]

Примечание: \* – статистически значимые различия по сравнению с Г-КСФ в монорежиме,  $p < 0,05$ , показали пациенты в группе Г-КСФ + циклофосфамид ( $p = 0,00004$ ), и пациенты в группе Г-КСФ + плериксафор ( $p = 0,0002$ ); + – статистически значимые различия по сравнению с Г-КСФ + циклофосфамид,  $p < 0,05$ , показали по абсолютному значению СКК, по сравнению с другими группами, что показывает более качественную мобилизацию; также в этой группе определен самый высокий средний уровень CD34+ в трансплантате.

Частота успешных и эффективных мобилизаций при применении разных режимов мобилизации ГСК представлена в таблице 7.

**Таблица 7** – Частота успешных мобилизаций и эффективных аферезов от режима мобилизации ГСК

Критерий	Режим применения Г-КСФ							
	Г-КСФ в монорежиме		Г-КСФ + циклофосфамид		Г-КСФ + плериксафор		Г-КСФ + циклофосфамид + плериксафор	
Число пациентов	85		139		14		19	
Значение	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Частота успешных мобилизаций	57	67,1	116	83,5 *0,004	7	50,0 +0,007	13	68,4
Частота эффективных аферезов	63	74,1	124	89,2 *0,003	7	50,0 +0,001	14	73,7

Примечание: \* – статистически значимые различия по сравнению с Г-КСФ в монорежиме,  $p < 0,05$ , продемонстрировали пациенты с режимом Г-КСФ + циклофосфамид в группе как успешной мобилизации у 116 пациентов (83,5%) ( $p = 0,004$ ), так и в группе эффективных аферезов – 124 пациента (89,2%) ( $p = 0,003$ ), что говорит о более эффективном режиме мобилизации.

На основании анализа данных по результатам применения разных режимов мобилизации в зависимости от возрастной группы разработаны и представлены следующие статистически значимые критерии:

- частота успешных аферезов выше в группе пациентов от 1 года до 3 лет, и представлена 70 пациентами, выполнивших 65 (92,9%) успешных аферезов ( $p = 0,0008$ );
- частота успешных аферезов выше у пациентов с весом 10,1-15 кг, и представлена у 68 пациентов, выполнивших 61 (89,7%) успешных аферезов ( $p = 0,049$ );
- диагнозы не имели статистически важных значений влияния на успех афереза;

- самой распространенной стадией ЗНО была IV. 168 пациентов выполнили 144 (85,7%) успешных аферезов ( $p=0,002$ );
- также более успешным аферез был у пациентов, в анамнезе которых было три или менее курсов ПХТ, но при этом группа с предлеченностью также показала хороший результат, проведя 148 успешных аферезов у 191 пациента, что говорит о возможности адекватного сбора ГСК после длительного лечения;
- лучевая терапия, применяемая в терапии ЗНО, имеет негативное влияние на аферез, но даже ее наличие показывает возможность успешного афереза ГСК у 36 пациентов из 56 ( $p=0,0006$ );
- оперативные вмешательства, применяемые в терапии ЗНО, имеют негативное влияние на аферез, но даже их наличие показывает возможность успешного афереза ГСК у 36 пациентов из 56 ( $p=0,0006$ );
- наличие инфекционных осложнений ухудшает успех афереза ( $p=0,035$ );
- самым эффективным режимом мобилизации с последующим аферезом является Г-КСФ + циклофосамид и показывает успешность в 124 (89,2%) случаях у 139 пациентов ( $p=0,0004$ );
- только половина пациентов дает результат на редуцированную дозу плериксафора, более эффективной является 0,24 мкг/кг у 8 (80,0%) из 10 пациентов ( $p=0,007$ ).

Статистически важные критерии афереза описаны в таблице 7.

- проведение накануне афереза биопробы повышает результаты афереза ( $p=0,002$ );
- лучшие результаты сбора ГСК были при обработке менее двух ОЦК ( $p=0,010$ );
- локализация ЦВК в яремную вену показывает лучшие результаты ( $p=0,037$ );
- наличие гиперкоагуляции сильно не ухудшает качество афереза у 106 пациентов (76,3%) из 139 ( $p=0,027$ ).

В результате проведения многофакторного регрессионного анализа, выполненного методом пошагового исключения, значимыми независимыми прогностическими факторами для успешной мобилизации стали: увеличение возраста, проведение в анамнезе трех и более курсов ПХТ и ЛТ. При таких данных вероятность удачной мобилизации снижается.

Для каждого из трех независимых факторов риска были получены коэффициенты, которые были использованы для вычисления вероятности удачной мобилизации:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}, \text{ где} \quad (1)$$

$p$  – вероятность удачной мобилизации;

$e$  – основание натуральных логарифмов, равное 2,71...;

$z = 2,705 - 0,007 \times \text{возраст} - 0,946 \times \text{предлеченность} - 0,669 \times \text{ЛТ}$ .

$P$  принимает значение от 0 до 1. При  $p \leq 0,5$  пациент относится к группе с низкой вероятностью удачной мобилизации, при  $p > 0,5$  – к высокой вероятности.

Частота корректно предсказанных с помощью этой модели случаев – 77% ( $n=179$ ). В результате проведения многофакторного регрессионного анализа, выполненного методом пошагового исключения, значимыми независимыми прогностическими факторами для успешного афереза стали следующие факторы (Таблица 8).

**Таблица 8** – Многофакторный логистический регрессионный анализ для успешности мобилизации

Критерий	Оценка параметра	Стандартная ошибка	Хи-квадрат Вальда	Достигнутый уровень значимости	Отношение шансов	95% ДИ для отношения шансов	
						нижняя	верхняя
Инфекция (0/1)	-1,785	0,731	5,961	0,015	0,168	0,040	0,703
Стадия (1, 2, 3, 4)	0,627	0,238	6,944	0,008	1,872	1,174	2,985
Тромбоциты на старте	0,005	0,002	4,384	0,036	1,005	1,0001	1,010
Успешность мобилизации (0/1)	3,455	0,462	55,899	0,0001	31,653	12,796	78,296
Константа	-3,101	0,927	11,178	0,001	0,045		

Для каждого из четырех независимых факторов риска были получены коэффициенты, которые были использованы для вычисления вероятности удачного афереза:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}, \text{ где} \quad (2)$$

$p$  – вероятность удачной мобилизации;

$e$  – основание натуральных логарифмов, равное 2,71...;

$z = -3,101 - 1,785 \times \text{инфекция} + 0,627 \times \text{стадия} + 0,005 \times \text{тромбоциты на старте афереза} + 3,455 \times \text{успешность мобилизации}$ .

$P$  принимает значение от 0 до 1. При  $p \leq 0,5$  – пациент относится к группе с низкой вероятностью удачного афереза, при  $p > 0,5$  – к высокой вероятности.

Частота корректно предсказанных с помощью данной модели случаев – 87,2% ( $n=224$  афереза). Зная вероятность успешного афереза, можно влиять на его достижение путем изменения технических характеристик сбора, рассмотренных выше.

Для стратификации пациентов разработано шесть моделей пациентов, которым необходимо проведение афереза ГСК, сформированных на анализе данных 257 режимов мобилизации.

Модель пациента перед процедурой мобилизации и афереза № 1 представлена в таблице 9.

**Таблица 9** – Модель пациента перед процедурой мобилизации и афереза с восстановленным лейкоцитарным ростком и без интенсивной химиотерапии в анамнезе № 1

Модель пациента	Ребенок 0-18 лет с диагнозом ЗНО согласно протоколу терапии осуществляет мобилизацию стволовых клеток на восстановлении гемопоэза и сбор ГСК после окончания 2-го или 3-го курса ПХТ, без лучевой терапии и оперативного вмешательства
Лейкоциты	$1,0 \times 10^9$ /л и более
Нейтрофилы	$0,5 \times 10^9$ и более
Стартовая доза Г-КСФ	10 мкг/кг ежедневно подкожно
Контроль ИФТ	+3 день контроль CD34+
Ожидаемый эффект	+3 день CD34+ клеток (%) более 0,1-0,2% и CD34+клеток более 20 кл/мкл
Продолжение стимуляции до 4-5 дня в дозе 10 мкг/кг в сутки	
Аферез	на +4 или +5 сутки от начала стимуляции (решение принимается после оценки данных веса и данных о виде ТГСК)

Модель пациента перед процедурой мобилизации и афереза № 2 представлена в таблице 10.

**Таблица 10** – Модель пациента перед процедурой мобилизации и афереза с восстановленным лейкоцитарным ростком с 3-мя курсами химиотерапии в анамнезе №2

Модель пациента	Ребенок 0-18 лет с диагнозом ЗНО согласно протоколу терапии осуществляет мобилизацию стволовых клеток на восстановлении гемопоэза и сбор ГСК после окончания 3х курсов ПХТ, без лучевой терапии и оперативного вмешательства
Лейкоциты	$1,0 \times 10^9$ /л и более
Нейтрофилы	$0,5 \times 10^9$ /л и более
Стартовая доза Г-КСФ	10 мкг/кг ежедневно подкожно
Контроль ИФТ	+3 день контроль CD34+ (+4 день и далее при условии эскалации дозы Г-КСФ)
Ожидаемый эффект	+3 день CD34+ клеток (%) более 0,1-0,15% и CD34+клеток более 15-20 кл/мкл
Продолжение стимуляции до 4-5-6 дня в дозе 10 мкг/кг в сутки или вероятно с +3 дня потребуются эскалация дозы ГСК до 20 мкг/кг в сутки, при условии, если к +3 дню уровень абсолютного значения CD34+ клеток менее 15 кл/мкл	
Аферез	обычно +5 или +6 день (решение принимается после оценки данных веса и данных о виде ТГСК или клеточной поддержке)

Модель пациента перед процедурой мобилизации и афереза № 3 представлена в таблице 11.

**Таблица 11** – Модель пациента перед процедурой мобилизации и афереза без восстановленного лейкоцитарного ростка № 3

Модель пациента	Ребенок 0-18 лет с диагнозом ЗНО согласно протоколу терапии осуществляет мобилизацию стволовых клеток без достижения полного восстановления гемопоэза и сбор ГСК после окончания 2-го или 3-го курса планового ПХТ, без лучевой терапии и оперативного вмешательства
Лейкоциты	Менее $0,8 \times 10^9$ /л
Нейтрофилы	Менее $0,5 \times 10^9$ /л
Стартовая доза Г-КСФ	10 мкг/кг ежедневно подкожно, далее эскалация до 20 мкг/кг при отсутствии ответа на мобилизацию к 4-5 дню от стимуляции
Контроль ИФТ	при восстановлении уровня WBC более $2 \times 10^9$ (обычно на 4-5 день стимуляции) контроль CD34+ клеток
Ожидаемый эффект	+4-5 день CD34+ клеток (%) более 0,1-0,15% и CD34+ клеток более 20кл/мкл, если данных значений не достигнуто, эскалация дозы Г-КСФ до 20 мкг/кг
Продолжение стимуляции до 6-7 дня в дозе 20 мкг/кг в сутки	
Аферез	на +6 или +7 сутки от начала стимуляции (решение принимается после оценки данных веса и данных о виде ТГСК и контрольного ИФТ н +6 день)

Модель пациента перед процедурой мобилизации и афереза № 4 представлена в таблице 12.

**Таблица 12** – Модель пациента перед процедурой мобилизации и афереза после оперативного вмешательства № 4

Оперативный этап + ПХТ	
Модель пациента	ребенок 0-18 лет с диагнозом ЗНО согласно протоколу терапии осуществляет мобилизацию стволовых клеток и сбор ГСК после окончания 2-го или 3-го курса ПХТ с этапом оперативного вмешательства
Лейкоциты	Строго более $1,0 \times 10^9$ /л
Нейтрофилы	Строго более $0,5 \times 10^9$ /л
Стартовая доза Г-КСФ	10 мкг/кг ежедневно подкожно
Контроль ИФТ	+3 день контроль CD34+ клеток
Ожидаемый эффект	+3 день CD34+ клеток (%) более 0,2-0,5% и CD34+ клеток более 20-30 кл/мкл
Продолжение стимуляции до 4-5 дня в дозе 10 мкг/кг в сутки	
Аферез	на +4 или +5 сутки от начала стимуляции (решение принимается после оценки данных веса и данных о виде ТГСК)
Комментарии	После оперативного этапа требуется полное восстановление гемопоэза ребенка и восстановление операционной раны, важно отсутствие инфекционных очагов

Модель пациента перед процедурой мобилизации и афереза № 5 представлена в таблице 13.

**Таблица 13** – Модель пациента перед процедурой мобилизации и афереза после оперативного вмешательства и лучевой терапии № 5

Лучевая терапия + ПХТ (предлеченность)	
Модель пациента	ребенок 0-18 лет с диагнозом ЗНО согласно протоколу терапии осуществляет мобилизацию стволовых клеток на нестабильном гемопоэзе и сбор ГСК после окончания 3х и более курсов ПХТ, с лучевой терапией и возможно оперативного вмешательства
Лейкоциты	менее или равно $1,0$ (обычно $0,5-0,6$ ) $\times 10^9$ /л
Нейтрофилы	менее или равно $0,5 \times 10^9$ /л
Стартовая доза Г-КСФ	10 или 20 мкг/кг ежедневно подкожно
Контроль ИФТ	+4-6 день контроль CD34+
Ожидаемый эффект	+4-6 день CD34+ клеток (%) 0,1-0,15% и CD34 более 10-15 кл/мкл
Продолжение стимуляции до 4-5-6 дня в дозе 20 мкг/кг в сутки или вероятно потребуются введение Плериксафора в дозе 0,12 мкг/кг или 0,24 мкг/кг за 12 часов до афереза. В день афереза введение Г-КСФ 20 мкг/кг перед процедурой афереза	
Аферез	обычно +6 или +7 день, решение итоговое принимается после оценки данных веса и данных о виде ТГСК или клеточной поддержке

Модель пациента перед процедурой мобилизации и афереза № 6 представлена в таблице 14.

**Таблица 14** – Модель пациента перед процедурой мобилизации и афереза без предварительной терапии № 6

Стимуляция стволовых клеток до старта лечения (такой вид мобилизации очень редкий)	
Модель пациента	ребенок 0-18 лет с диагнозом ЗНО, предполагается проведение интенсивной ПХТ с включением алкилирующих агентов, антрациклиновых антибиотиков, лучевая терапия иммунная или таргетная терапия
Лейкоциты	более $3,0 \times 10^9$ /л
Нейтрофилы	Более $2,5 \times 10^9$ /л
Стартовая доза Г-КСФ	10 мкг/кг ежедневно подкожно
Контроль ИФТ	+3 день контроль CD34+ клеток
Ожидаемый эффект	+3 день CD34+ клеток (%) более 0,2-0,5% и CD34+ клеток более 20-30 кл/мкл
Продолжение стимуляции до 4-5 дня в дозе 10 мкг/кг в сутки (часто аферез на 3-4 день от старта стимуляции)	
Аферез	на +4 или +5 сутки от начала стимуляции (решение принимается после оценки данных веса и данных о виде ТГСК)

## ВЫВОДЫ

1. Значимыми факторами, негативно влияющими на эффективность мобилизации, являются: более 3 курсов предшествующей полихимиотерапии (ПХТ) и лучевая терапия ( $p < 0,05$ ); число полученных миелотоксичных препаратов ( $p = 0,030$ ); применение преликсафора

( $p=0,039$ ); ответ на мобилизацию в поздние сроки ( $p=0,038$ ); вес пациента более 15 кг ( $p=0,028$ ). Значимыми факторами положительно влияющие на успешность мобилизации являются: младший возраст до 3х лет ( $p=0,004$ ); стадия заболевания ( $p=0,014$ ); факт восстановления гемопоэза после ПХТ ( $p=0,030$ ); стандартные дозы Г-КСФ, без эскалации.

2. Мобилизация и аферез ГСК были безопасны для всех пациентов. Самыми частыми побочными эффектами были: боль в костях, суставах и мышцах 15,6% ( $p=0,040$ ).

3. Наиболее эффективный режим мобилизации ГСК для пациентов всех возрастных групп был «Г-КСФ совместно с циклофосфамидом» ( $p=0,006$ ). Серьезных инфекционных осложнений этот режим не вызвал ни у одного пациента.

4. Худшие результаты мобилизации ГСК получены при проведении трех и более курсов ПХТ и лучевой терапии в анамнезе ( $p=0,002$  и  $p=0,0004$  соответственно).

5. Разработанные математические модели расчета вероятности успешности мобилизации и афереза, помогают в подборе оптимального алгоритма индивидуализированного протокола мобилизации. Методика успешной мобилизации основана на формуле и включает: возраст пациента, наличие более трех курсов ПХТ и лучевой терапии. Методика успешных аферезов основана на формуле, включающей: наличие инфекционного процесса в анамнезе, стадию злокачественного новообразования, уровень тромбоцитов на начале афереза, успешность предшествующей мобилизации.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Мобилизацию ГСК пациентам с Саркомой Юинга необходимо проводить на ранних сроках от окончания введения химиотерапевтического блока, учитывая 14 дневные интервалы между блоками ХТ.

2. Начало мобилизации ГСК необходимо проводить не только на восстановленном гемопоэзе после планового ХТ блока (лейкоциты менее  $1 \times 10^6$ /мл). Стартовая доза Г-КСФ должна составлять от 10-15 мкг/кг, с контролем CD34+ клеток с +3 дня от мобилизации. Мобилизация данной категории больных составляет от 5-7 дней.

3. Для усиления темпов мобилизации, предпочтительней проводить эскалацию дозы Г-КСФ до 20 мкг/кг без применения плериксафора. Введение плериксафора на поздних сроках мобилизации ухудшает успешность мобилизации, а длительная мобилизация на одинаковой дозе Г-КСФ негативно влияет на мобилизацию.

4. При низком уровне CD34+ клеток в день афереза, необходимо проводить сепарацию клеток максимально близко к уровню эритроцитов. Инициально в сепараторе Spectra Optia аферез начинается на уровне слоя мононуклеаров имеющее цифровое значение «50».

Необходимо вручную снизить уровень границы раздела до эритроцитов в цифровым обозначением «20». После стабилизации сбора, увеличить данный показатель до «30».

5. При развитии гиперкоагуляции в период афереза, и увеличении соотношения между антикоагулянт и цельной кровью необходимо сохранять инициальную скорость забора цельной крови в сепаратор. Данная методика обеспечивает безопасность пациента и сбор необходимого уровня ГСК за более короткий срок.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Разработка математических моделей вероятности успешных мобилизаций и аферезов помогают химиотерапевтам в выборе алгоритма индивидуализированного протокола мобилизации вероятности успешных мобилизаций, что приводит к оптимизации методов стимуляции и афереза гемопоэтических стволовых клеток. Полученные данные определяют перспективы дальнейшей разработки темы:

- улучшение результатов стимуляции ГСК с помощью прогностической модели, позволяющая выбрать алгоритм индивидуального протокола мобилизации;
- оптимизация технических параметров сепарации клеток, позволяющий провести эффективный аферез с высокой клеточностью трансплантата.

### **СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ, ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Степанян, Н.Г.** Клинические и лабораторные особенности сбора гемопоэтических стволовых клеток у детей раннего возраста с солидными злокачественными новообразованиями весом 15 кг и менее / Н.Г. Степанян, Н.В. Матинян, А.С. Слинин, Г.Б. Сагоян [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2022. – Т. 9. – № 1. – С. 21-28.

2. **Алиев, Т.З.** Осложнения высокодозной полихимиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у детей с солидными злокачественными новообразованиями: опыт одного центра / Т.З. Алиев, К.И. Киргизов, Е.Б. Мачнева, **Н.Г. Степанян** [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2024. – Т. 23. – № 2. – С. 116–127.

3. **Степанян, Н.Г.** Анализ факторов влияющих на эффективность мобилизации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток перед проведением афереза у детей со злокачественными новообразованиями / Н.Г. Степанян, К.И. Киргизов, Е.Б. Мачнева, Т.Т. Валиев [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2024. – Т. 11. – № 4. – С. 20-35.