

Функция гонад после проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток

Э.Р. Султанова, Ю.В. Скворцова, д.м.н., В.М. Делягин, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Эльвира Ривалевна Султанова, elvira.sultanova@yahoo.com

Для цитирования: Султанова Э.Р., Скворцова Ю.В., Делягин В.М. Функция гонад после проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (49): 16–24.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-49-16-24

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) существенно улучшает прогноз многих злокачественных и незлокачественных заболеваний. Предтрансплантационная подготовка (кондиционирование) перед ТГСК подразумевает проведение полихимиотерапии и/или облучение тела. Развитие осложнений после ТГСК зависит от состава кондиционирования. Ранняя токсичность – одна из ведущих причин смертности, связанной с трансплантацией, а поздние осложнения напрямую влияют на качество жизни пациентов, перенесших ТГСК. В структуре поздних эффектов после использования любого режима кондиционирования преобладают эндокринопатии, включая патологию репродуктивной системы. К одному из наиболее распространенных видов эндокринных осложнений относят гипергонадотропный гипогонадизм, потенциально приводящий к бесплодию. Регулярный мониторинг уровня половых гормонов позволяет вовремя назначить заместительную гормональную терапию, определить репродуктивное «окно» по мере взросления девочек, что вместе с заготовкой репродуктивного материала до ТГСК может улучшить фертильность реципиентов ТГСК. Миелоаблативные режимы, исторически включающие введение бусульфана/тотальное облучение тела, характеризуются высокой гонадотоксичностью. Осуществляется поиск менее токсичных режимов предтрансплантационной подготовки. В кондиционировании все чаще применяется тресульфан, алкилятор с миелосупрессивными и иммуносупрессивными свойствами. При хороших показателях выживаемости тресульфан-содержащий режим кондиционирования ассоциируется с меньшими проявлениями ранней токсичности по сравнению с историческими режимами. В настоящее время работ по изучению отдаленных эффектов тресульфана немного. В статье проанализированы различные режимы кондиционирования, представлена информация о нарушении продукции рилизинг-гормонов и функции гонад. Показано, что тресульфан обеспечивает быструю и устойчивую миелоабляцию, сопоставимую с таковой при использовании бусульфана, и при этом демонстрирует более сильное иммуносупрессивное и цитотоксическое действие против опухолевых клеток. К настоящему моменту накоплены данные об отсутствии выраженных проявлений ранней токсичности препарата, хороших показателях общей и бессобытийной выживаемости. Тем не менее необходимы дальнейшие исследования с целью изучения токсичности препарата, разработки подходов к сохранению фертильности до выполнения ТГСК и на этапе ее проведения с учетом сопутствующих рисков и осложнений для репродуктивной системы.

Ключевые слова: дети, аллогенная ТГСК, тресульфан-содержащий режим кондиционирования, эндокринные осложнения, репродуктивная система

Введение

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является единственной куративной опцией при различных заболеваниях детского возраста: злокачественных заболеваниях крови, первичных иммунодефицитных состояниях, гемоглобинопатиях, синдромах костномозговой недостаточности и врожденных нарушениях метаболизма. Цель ТГСК – замена патологического гемопоэза донорским для коррекции основного заболевания при минимизации ранних и поздних осложнений.

Перед инфузией донорских гемопоэтических стволовых клеток у большинства детей проводится предтрансплантационная подготовка (кондиционирование). Режим кондиционирования обычно состоит из комбинации иммуносупрессивных, миелоаблативных препаратов и/или облучения тела. Кондиционирование направлено на подготовку ниш для донорских гемопоэтических стволовых клеток, подавление иммунитета хозяина и в случае злокачественных заболеваний элиминацию опухолевых клеток. Хотя необходимость предтрансплантационной подготовки не вызывает сомнений, поражение нецелевых тканей, в том числе половых органов, снижает качество жизни пациентов, перенесших ТГСК. Идет постоянный поиск способов оптимизации режимов кондиционирования для снижения токсических эффектов, быстрого приживания трансплантата при сохранении хороших показателей общей выживаемости (ОВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ).

Актуальность

В настоящий момент 20% всех трансплантаций проводится в детской популяции [1]. Показания к ТГСК ежегодно расширяются, возрастает количество пациентов, успешно перенесших данное лечение, что приводит к увеличению частоты возникновения поздних осложнений. Эндокринопатии, включающие в себя прежде всего нарушения репродуктивной функции, а также заболевания щитовидной железы, отставание в росте и физическом развитии, остеопороз, гипокортицизм, – одна из наиболее частых проблем после ТГСК [2]. Следует отметить, что эндокринные нарушения в большинстве случаев поддаются терапии, а вовремя назначенное лечение улучшает качество жизни пациентов [3].

Развитие поздних осложнений определяется рядом факторов: возрастом пациентов; терапией, проводимой до ТГСК, включая иммунотерапию, CAR-T-клеточную терапию, кондиционирование; осложнениями после ТГСК, их профилактикой и лечением. Однако ключевую роль, безусловно, играет режим предтрансплантационной подготовки [4–6].

Анализ существующих режимов кондиционирования, проявлений гонадотоксичности терапии позволит практикующим врачам более полно оценить риски поражения половых органов, разработать стратегию сохранения репродуктивного материала

как до, так и на этапе ТГСК (плановая криоконсервация яйцеклеток и спермы), а также повысить информативность пациентов и их родителей о потенциальном вредном воздействии противоопухолевой терапии на фертильность. Как показали результаты исследований, только 27,2% пациентов перед выполнением ТГСК имели адекватное представление о ее последствиях [7].

Режимы кондиционирования и их эффекты

В настоящее время унифицированного подхода к кондиционированию не существует. Вместе с тем схемы можно разделить на миелоаблативные и схемы кондиционирования со сниженной токсичностью. Миелоаблативные схемы кондиционирования подразумевают применение бусульфана/треосульфана или тотальное облучение тела (ТОТ) в сочетании с этопозидом/алкилятором (мельфалан, тиотепа, циклофосфамид), введение флударабина и по показаниям использование серотерапии. Немиелоаблативные режимы исключают введение алкиляторов или выполнение ТОТ и, как следствие, менее гонадотоксичны. Режимы со сниженной токсичностью, предполагающие использование сниженных доз миелоаблативных препаратов, позволяют минимизировать побочные эффекты [7, 8].

ТОТ-содержащий режим кондиционирования

Облучение как терапия злокачественных заболеваний известно более 100 лет. Впервые ТОТ в сочетании с ТГСК применили в 1957 г. [9]. С тех пор ТОТ используют преимущественно у пациентов с лейкозами в рамках режима кондиционирования перед ТГСК [10]. За 70 лет собрано немало данных о токсичности данного метода. В структуре осложнений ТОТ лидирует интерстициальный пневмонит. Снижение суммарной лучевой нагрузки на легкие у детей даже в 1 Гр ассоциируется со значительным уменьшением частоты данного осложнения: 25% у детей с дозой 12 Гр на легкие по сравнению с 4,2% при использовании дозы 11 Гр [11]. Данные об эндокринных осложнениях разнятся в зависимости от методики ТОТ (фракционирование облучения, экранирование органов риска, модуляция интенсивности облучения в зависимости от органа). Разброс поражения щитовидной железы в анализируемых исследованиях составляет 2,5–57%, задержка темпа роста выявлена у 12,5% детей [11, 12].

При оценке гонадотоксичности ТОТ в различных исследованиях получены схожие результаты. Девочки подвержены риску длительного бесплодия меньше, чем мальчики (37 и 87% соответственно), если ТОТ проводится до первого менархе. Реципиентки ТГСК, которым назначено ТОТ в препубертатном возрасте, имеют меньший риск развития ранней дисфункции яичников (43 против 100%). Однако вероятность развития длительной дисфункции яичников одинакова в пре- и постпубертатном возрасте. У девочек, получивших ТОТ после менархе, иногда функция яичников восстанавливается даже более чем через десять

лет после ТГСК. При этом, несмотря на высокую частоту спонтанного менархе, у девочек, находящихся в пременопаузе на момент ТГСК, отмечается более высокий риск наступления ранней менопаузы [12]. С учетом достаточно широкого спектра токсичности строго определены показания к проведению ТОТ [13]. Одним из основных клинических показаний к назначению ТОТ в сочетании с этопозидом в рамках кондиционирования является острый лимфобластный лейкоз (группа высокого риска) у пациентов старше четырех лет (дети младшей возрастной группы имеют выраженные риски неврологической токсичности). В результате ТГСК отмечают более высокие показатели ОВ и снижение риска развития рецидива по сравнению с полихимиотерапией.

Бусульфан-содержащий режим кондиционирования

Альтернативой ТОТ со временем стали алкиляторы, в первую очередь бусульфан. Бусульфан – бифункциональный алкилятор алкилсульфонатного типа, гидролизует в водной среде и приводит к алкилированию ДНК, оказывает выраженное миелосупрессивное и слабое иммуносупрессивное действие [14]. Бусульфан изначально применяли в пероральной форме, внутривенная форма стала доступна в 2000 г. Впервые бусульфан был использован в 1953 г. у паллиативного пациента с хроническим миелоидным лейкозом [15]. Первый опыт применения бусульфана в сочетании с циклофосфамидом в составе предтрансплантационной подготовки описан в 1983 г. [16]. За прошедшее время накоплены данные и проведен анализ токсичности данного препарата, описаны поздние эффекты, включая гонадотоксичность сочетания бусульфана с циклофосфамидом [8, 17–21]. В исследовании А. Panasiuk и соавт. [8] при суммарных дозах бусульфана 16 мг/кг и циклофосфамида 200 мг/кг только 56% девочек достигли спонтанного пубертата в отличие от 100% девочек, получивших в составе кондиционирования только циклофосфамид (200 мг/кг) [18]. С. Teinturier и соавт. проанализировали ряд исследований функции яичников после введения бусульфана в детском возрасте [19]. Из 29 девочек, получавших бусульфан и циклофосфамид, у 26 имелись признаки недостаточности яичников.

К ранним проявлениям токсичности бусульфана относят гепатотоксичность, легочную и кожную токсичность, геморрагический цистит, судороги, энтероколит и мукозит [22].

С внедрением миелоаблативного режима кондиционирования, содержащего бусульфан и циклофосфамид, у мальчиков уменьшилась частота выявления аномальных уровней гонадотропинов и повысились шансы на спонтанное половое созревание. У девочек частота репродуктивных нарушений выражена в большей степени и после применения бусульфан-содержащего режима кондиционирования может достигать 70% [17, 19, 20].

В исследовании А. Vatanen и соавт. только у 29% из тех, кто получил ТОТ, и 25% из тех, кому вводили бусульфан в рамках кондиционирования, наблюдалась хорошая функция яичников и не применялась заместительная гормональная терапия [18].

Бусульфан может неблагоприятно влиять на рост за счет дисрегуляции взаимодействий между половыми гормонами и гормоном роста [17]. Кроме того, гипотиреоз и гиперпаратиреоз – частые осложнения на фоне применения режима кондиционирования на основе бусульфана и циклофосфамида [23].

Кондиционирование со сниженной токсичностью

Одной из схем кондиционирования со сниженной токсичностью является сочетание флударабина и мельфалана. В ходе сравнительного анализа поздних эффектов на фоне применения бусульфана и циклофосфамида, а также комбинации флударабина и мельфалана в последней группе отмечалась сохраненная функция яичников. При этом у мальчиков различий между двумя группами не выявлено. Спонтанное половое созревание наблюдалось у 56% девочек и 89% мальчиков после использования бусульфана и циклофосфамида, тогда как у 90% девочек и всех мальчиков группы комбинации «флударабин + мельфалан» половое созревание произошло спонтанно [8]. Однако из-за высокого риска дисфункции трансплантата и рецидива основного заболевания при недостаточно эффективной элиминации гемопоэтических и опухолевых клеток схема «флударабин + мельфалан» имеет ограничения к применению.

Треосульфан-содержащий режим кондиционирования

Другим подходом к снижению токсичности предтрансплантационной подготовки является использование треосульфана, который в течение многих лет использовался у пациентов с различными новообразованиями. Треосульфан – пролекарство, водорастворимый алкилятор с выраженным миелоаблативным и иммуносупрессивным эффектами. Треосульфан неферментативно в зависимости от pH среды превращается в моноэпоксид и диэпоксид, которые предположительно вызывают алкилирование ДНК [14]. Гидрофильные свойства треосульфана обеспечивают меньшее распределение в печени по сравнению с бусульфаном, что снижает тяжесть и частоту токсических поражений печени. Отсутствие печеночного метаболизма уменьшает риск взаимодействия с другими препаратами, например снижающими уровень глутатиона (циклофосфамид, парацетамол), индукторами печеночных ферментов (итраконазол) и субстратами (метилпреднизолон) [24]. Треосульфан обеспечивает быструю и устойчивую миелоабляцию, сопоставимую с таковой при использовании бусульфана, и при этом демонстрирует более сильное иммуносупрессивное и цитотоксическое действие против опухолевых клеток. Первая успешная аллогенная трансплантация ребенку с использованием треосульфана проведена

в 2002 г. [25]. К настоящему моменту накоплены данные об отсутствии выраженных проявлений ранней токсичности препарата, хороших показателях ОВ и БСВ, фармакокинетике [26–30].

Выраженность проявлений ранней токсичности (мукозит, энтероколит, кожная токсичность, гепатотоксичность) при использовании треосульфана меньше, чем на фоне применения бусульфана [14].

В последние годы появляются данные об отдаленных эффектах треосульфана. Чаще сравнивают бусульфан- и треосульфан-содержащие режимы кондиционирования. Так, в 2018 г. опубликовано сравнительное исследование оценки функции гонад у мышей, в котором треосульфан был менее токсичен для яичек, чем бусульфан; гонадотоксичность обоих препаратов у самок мышей была тяжелой и необратимой [31].

В ряде ретроспективных исследований сравнивали токсичность бусульфан- и треосульфан-содержащих режимов кондиционирования [32–34]. В целом поздняя токсичность после применения бусульфана проявлялась чаще, чем при использовании треосульфана, – 34 и 20% соответственно ($p = 0,01$). Гонадотоксичность зафиксирована у 10% пациентов, получавших треосульфан, и у 38% пациентов, использовавших бусульфан [34]. Частота развития спонтанного менархе в группе треосульфана была выше, чем в группе бусульфана ($p < 0,001$). Более того, у девочек, получавших треосульфан, статистически значимо зарегистрированы более низкие уровни лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и 17-бета-эстрадиола по сравнению с девочками, получавшими бусульфан [32].

У 39% мальчиков постпубертатного возраста выявлены отклонения функций репродуктивной системы [33]. У мальчиков в развитии спонтанного полового созревания между группами не обнаружено статистически значимых различий, но уровень ЛГ в группе пациентов, получивших треосульфан, был значимо ниже [32].

Сегодня особое внимание уделяется оценке уровней антимюллерова гормона (АМГ) и ингибина В как маркеров репродуктивного потенциала. АМГ, вырабатываемый гранулезными клетками растущих пре- и ранних антральных фолликулов яичников, косвенно отражает оставшийся пул примордиальных фолликулов в яичнике [35]. Ингибин В, вырабатываемый клетками Сертоли в семенных канальцах, положительно коррелирует со сперматогенезом и служит маркером повреждения гонад [36].

А. Leireg и соавт. изучали концентрацию АМГ и ингибина В у детей с лейкозами и первичными иммунодефицитными состояниями после ТГСК в зависимости от режимов кондиционирования – треосульфан, флударабин + мельфалан, бусульфан + циклофосфамид. Средняя концентрация АМГ у девочек была значительно выше в группе треосульфана, а наименьший овариальный резерв выявлен в группе «бусульфан + циклофосфамид». У мальчиков концентрация ингибина В также была значительно выше в группе

треосульфана, худшие результаты зафиксированы в группе «флударабин + мельфалан» [37].

В исследовании W. van Dorp и соавт. уровень ингибина В восстанавливался с течением временем. Но у пациентов с критически низким уровнем ингибина В после применения высоких доз алкиляторов/ТОТ даже через 15 лет функции гонад не восстанавливались [38].

В некоторых исследованиях после применения треосульфан-содержащих режимов кондиционирования вовсе не отмечалось нарушений функции гонад [39, 40]. А. Cattoni и соавт. сравнивали половое созревание мальчиков на протяжении 30 лет после проведения ТГСК. В ретроспективный анализ были включены 130 мальчиков с ОВ более двух лет. Различная степень дисфункции гонад зарегистрирована у 85, 51, 32 и 0% пациентов после ТОТ, бусульфана, циклофосфамида и треосульфана соответственно [39].

В исследовании Ю.В. Скворцовой и соавт. по оценке влияния бусульфан- и треосульфан-содержащих режимов кондиционирования на поздние осложнения у пациентов со злокачественными заболеваниями после треосульфана отмечалось существенное снижение риска развития поздних эффектов со стороны эндокринной системы [40]. Кумулятивный риск гипергонадотропного гипогонадизма приблизился к нулю. В группе бусульфана аналогичный показатель составил 32,8% ($p = 0,012$). Между тем в группу треосульфан-содержащего режима кондиционирования входило лишь 19 пациентов, в частности три девочки, а медиана возраста на момент обследования составляла 11,4 (6–22) года. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования в более крупной когорте пациентов.

Меры по снижению токсичности миелоаблативных режимов кондиционирования: лекарственный мониторинг, дозирование/фракционирование

Развитие ТГСК – безостановочный процесс. Каждый подход и препарат всесторонне изучаются в целях подбора оптимального режима дозирования с учетом максимального воздействия на клетки-мишени и минимизации токсичности.

Тотальное облучение тела

На этапе становления метода ТОТ его выполнение вызывало определенные трудности в силу большой площади облучения и различной плотности органов. Распределение облучения равномерно по всем тканям с минимальной нагрузкой на нецелевые органы – задача крайне сложная. Тем не менее начиная с 1980-х гг. метод постоянно совершенствовался. Так, был разработан метод ТОТ на основе лучевой терапии с модуляцией интенсивности (Intensity Modulated Radiation Therapy – IMRT) [41]. Следующим шагом в оптимизации технологии облучения тела стало проведение ТОТ на аппарате TomoTherapy [42]. Данная методика обеспечивает максимальный контроль над распределением дозы

облучения при одновременном снижении нагрузки на критические органы [43].

Первоначально ТОТ проводили однократно в течение дня. Но при таком подходе наблюдались выраженные проявления токсичности (интерстициальный пневмонит). Были начаты исследования в области радиобиологии ТОТ, изучались вопросы снижения мощности и фракционирования ТОТ. В 1980-х гг. было показано, что фракционирование – более весомый фактор уменьшения токсичности нормальных тканей, чем мощность дозы [44, 45]. Но при фракционировании увеличивалась длительность лучевой терапии, поэтому ТОТ начали дозировать по 2 Гр два раза в день для сокращения времени аплазии и риска инфекционных заболеваний. В настоящее время наиболее распространенные схемы фракционирования ТОТ – 12 Гр по 2 Гр за фракцию или 13,5 Гр по 1,5 Гр за фракцию [46].

При анализе результатов лучевой терапии установлено, что облучение тела может вызвать временную азооспермию даже при низких дозах. Восстановление сперматогенеза может занять до 30 месяцев после однократной дозы 2–3 Гр и до пяти лет при дозе 4 Гр [47]. Поражение яичек может стать необратимым при облучении с дозой 6–8 Гр, даже несмотря на фракционирование по 2 Гр. Снижение дозы облучения яичек до 0,48 Гр почти устраняет риск длительной азооспермии [48]. Частота спонтанного менархе выше после фракционированного ТОТ по сравнению с проведением облучения одним сеансом [17]. LD50 человеческого ооцита составляет менее 2 Гр, а снижение дозы облучения на яичники до 1,66 Гр значительно уменьшает риск преждевременного истощения яичников [49].

В настоящий момент основные исследования в области лучевой терапии в рамках кондиционирования направлены на модификацию техники ТОТ для экранирования эндокринных желез, легких, сердца и снижения лучевой нагрузки, в том числе на область половых органов [50, 51].

Бусульфан

При исследовании фармакокинетики и фармакодинамики бусульфана отмечалась широкая вариативность его воздействия на пациентов при пероральном приеме в едином режиме дозирования. Выявлена связь между экспозицией препарата и клиническим исходом и токсичностью при внутривенном введении, что потребовало применения индивидуальных схем терапии бусульфаном на основе терапевтического лекарственного мониторинга [52].

Различная степень сперматогенеза у мальчиков после бусульфан- и циклофосфамид-содержащих режимов кондиционирования может зависеть от дозы препаратов и продолжительности наблюдения. При двухлетнем наблюдении за реципиентами ТГСК с дозой циклофосфамида 200 мг/кг только у 17% отмечался сперматогенез [53] в отличие от 80% пациентов при более чем пятилетнем наблюдении после ТГСК с применением бусульфан- и циклофосфамид-содержащих

режимов кондиционирования с дозами 16 и 120 мг/кг соответственно [20].

Треосульфан

Как у детей, так и у взрослых треосульфан используется в стандартной дозе, основанной на подсчете площади поверхности тела: 36 г/м² у детей до года, 42 г/м² – от года. Результаты ретроспективного исследования М. Slatter и соавт. не отмечали корреляции между общей дозой треосульфана и клиническим исходом ТГСК в детской популяции [30].

С учетом зависимости ранней токсичности бусульфана от экспозиции были проведены исследования треосульфана. Согласно данным М. Stoer и соавт., на фоне применения треосульфана экспозиция препарата коррелирует с возникновением ранней токсичности, но не оказывает существенного влияния на приживление, химеризм, реакцию «трансплантат против хозяина», ОВ и БСВ [54]. С учетом относительно мягкого профиля токсичности треосульфана дополнительная ценность и клиническая значимость введения индивидуального дозирования минимальны.

В Нидерландах проведено первое исследование концентрации и времени воздействия (экспозиции) бусульфана и треосульфана на репродуктивные органы после ТГСК у детей с незлокачественными заболеваниями. В группе бусульфана из 56 пациентов дисфункция половых желез была обнаружена у 35 (63%), меньшая концентрация бусульфана (AUC < 70 мг • ч/л) не приводила к снижению риска развития нарушений репродуктивной системы. В группе треосульфана (n = 32) недостаточность половых желез возникла у 9 (28%) пациентов. При этом низкая экспозиция препарата (AUC < 1750 мг • ч/л в первый день) не приводила к снижению риска дисфункции гонад. Таким образом, полученные данные не подтверждают предположение о том, что кондиционирование на основе бусульфана пониженной интенсивности уменьшает риск токсичности для гонад. Маловероятно, что снижение воздействия треосульфана на основе мониторинга терапевтических препаратов еще больше ограничит риск дисфункции гонад [55].

Проблемы эндокринопатий после аллогенной ТГСК

Доля эндокринных осложнений у реципиентов ТГСК – одна из наиболее значимых среди поздних осложнений [2] и может достигать 70% [4]. При ТГСК в детском возрасте частота данных нарушений увеличивается по мере взросления пациентов [17].

Основным нарушением репродуктивной сферы является гипергонадотропный гипогонадизм [4, 21]. Нельзя не отметить и повреждение других эндокринных органов в рамках поздней токсичности кондиционирования. Одним из наиболее частых осложнений является дислипидемия (22% реципиентов ТГСК), при этом сообщается как об избыточном, так и о недостаточном весе [4, 5]. Низкий рост и сахарный диабет в большей степени распространены в препубертатной группе, тогда как остеопороз

и дислипидемия – в пубертатной [4]. Нередко регистрируется патология щитовидной железы. У 51% пациентов, подвергшихся облучению щитовидной железы, развились узловые образования, в частности у 30% из них – злокачественные [5]. Воздействие радиации увеличивает риск низкого роста и гипотиреоза [4, 17].

Гипергонадотропный гипогонадизм характеризуется повышенными уровнями ФСГ и ЛГ при сниженных показателях тестостерона или эстрадиола. Определены факторы риска развития данного осложнения при проведении полихимиотерапии в рамках ТГСК: бусульфан-содержащий или ТОТ-содержащий режимы кондиционирования, диагноз злокачественного заболевания, облучение центральной нервной системы в анамнезе, женский пол, пубертатный возраст на момент ТГСК [4, 5, 17, 21, 40, 56]. При ТОТ риск развития бесплодия у мальчиков выше, чем у девочек, – 87 и 37% соответственно [12]. Однако при использовании комбинации «бусульфан + циклофосфамид» репродуктивные нарушения наиболее выражены у девочек [17, 19, 20].

Еще в 1988 г. S. Rivkees и соавт. проверили гипотезу о том, что повреждение гонад, вызванное химиотерапией, пропорционально степени активности гонад во время лечения. Как показали результаты исследования, повреждение гонад с большей вероятностью возникает у пациентов в половозрелом возрасте по сравнению с теми, кого лечили в препубертате, а также после химиотерапии с более высокими дозами алкиляторов [56].

При рождении в яичниках содержится определенное количество примордиальных фолликулов. Из них в течение жизни образуются первичные, вторичные или антральные фолликулы или происходит их гибель. Истощение резерва примордиальных фолликулов приводит в конечном итоге к менопаузе. Ооциты примордиальных фолликулов чувствительны к лучевой терапии и химиотерапии [14, 57].

Резерв ооцитов в яичниках у женщин, которые получают гонадотоксичную терапию в более молодом возрасте, больше [20]. Однако вероятность постоянной дисфункции яичников одинакова в пре- и постпубертатном возрасте. У девочек, получивших ТОТ после менархе, иногда восстанавливается функция яичников даже через десять лет после ТГСК. При этом, несмотря на высокую частоту спонтанного менархе у девочек в препубертате, существует риск наступления ранней менопаузы в очень молодом возрасте – 17–20 лет [12, 18]. Выявление таких пациенток – важная задача. Только при регулярном наблюдении можно определить период восстановления, который является «окном» возможности для зачатия, в частности с помощью вспомогательных репродуктивных технологий.

В анализируемой литературе представлены случаи беременности и деторождения после ТГСК с миелоаблативными режимами (бусульфан, ТОТ), что, вероятно, связано с более длительным историческим применением данных режимов кондиционирования

и достижения пациентами фертильного возраста. В одном из исследований преждевременные роды возникли в двух случаях из четырех, и для достижения одной из четырех беременностей использовались донорские ооциты. В другом исследовании две беременности завершились рождением здоровых детей в срок. В третьем исследовании десять из 92 девочек – реципиентов ТГСК были суммарно беременны 14 раз и родили 12 детей, из которых трое родились недоношенными [8, 11, 18].

У мальчиков недифференцированные сперматогонии яичек характеризуются свойствами стволовых клеток, из которых после полового созревания формируются дифференцированные половые клетки. Степень обратимости гонадотоксического эффекта зависит прежде всего от воздействия на сперматогонии и их способности повторно колонизировать яички [58]. Клетки Лейдига в отличие от клеток Сертоли более устойчивы к алкиляторам и ТОТ, поэтому клинический дефицит тестостерона у молодых пациентов возникает реже ожидаемого [12, 20]. Однако после достижения спонтанного полового созревания наблюдается тенденция к снижению уровня тестостерона, компенсаторному повышению уровня ЛГ [39].

Обсуждение

Кондиционирование перед ТГСК связано со значительной заболеваемостью и смертностью как от прямых токсических эффектов химиотерапии, так и от оппортунистических инфекций, обусловленных глубокой иммуносупрессией после химиотерапии или на фоне терапии осложнений ТГСК. Исторические миелоаблативные режимы кондиционирования, включающие ТОТ, применение бусульфана и циклофосфамида, направлены на элиминацию опухолевых клеток и абляцию костного мозга, достижение полного приживания донорских клеток, но связаны со значительной трансплантационной смертностью и выраженными поздними эффектами, в том числе патологией репродуктивной сферы и развитием бесплодия. Именно этим объясняется поиск менее «интенсивных» подходов (замена алкиляторов иммуносупрессивными препаратами, снижение доз химиотерапии). Немиелоаблативные режимы менее токсичны, но могут ассоциироваться с отторжением или смешанным химеризмом, что потребует повторной трансплантации.

Одним из препаратов на стыке этих двух подходов стал треосульфан. Наряду с выраженными миелоаблативными и иммуносупрессивными эффектами он характеризуется сниженной ранней токсичностью. Возможно, он способен снижать частоту поздних осложнений.

Репродуктивная функция нуждается в систематическом мониторинге во всех возрастных группах пациентов после применения любого режима кондиционирования. Пациентам старшего возраста обязательно должны быть предложены методики сохранения фертильности до ТГСК. Своевременный контроль функции гонад после ТГСК поможет

своевременно оценить нарушения функции половых органов и совместно с узкими специалистами разработать стратегию дальнейшего контроля и терапии. Отдаленные эффекты треосульфана недостаточно изучены, период наблюдения за пациентами непродолжителен. Кроме того, отсутствуют данные о репродуктивных нарушениях при сочетании треосульфана с другими алкиляторами. В связи с этим

необходимы дальнейшие исследования в целях разработки подходов к сохранению фертильности до ТГСК и на ее этапе с учетом сопутствующих рисков и осложнений для репродуктивной системы. *

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Гранты, благодарности – неприменимо.

Литература

1. Snowden J, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S, et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplant.* 2022; 57 (8): 1217–1239.
2. Hows J, Passweg J, Tichelli A, et al. Comparison of long-term outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from matched sibling and unrelated donors. *Bone Marrow Transplant.* 2006; 38 (12): 799–805.
3. Eissa H, Lu L, Baassiri M, et al. Chronic disease burden and frailty in survivors of childhood HSCT: a report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Blood Adv.* 2017; 1 (24): 2243–2246.
4. Hwang S, Lee Y, Yoon J, et al. Long-term endocrine sequelae after hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents. *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2024; 29 (2): 109–118.
5. Lee S, Nguyen Q, Ho C, et al. The late effects of haematopoietic stem cell transplants in paediatric patients: a 25 year review. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2024.
6. Caserta S, Cancemi G, Murdaca G, et al. The effects of cancer immunotherapy on fertility: focus on hematological malignancies. *Biomedicines.* 2024; 12 (9): 2106.
7. Assouline E, Crocchiolo R, Prebet T, et al. Impact of reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation on women's fertility. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2013; 13 (6): 704–710.
8. Panasiuk A, Nussey S, Veys P, et al. Gonadal function and fertility after stem cell transplantation in childhood: comparison of a reduced intensity conditioning regimen containing melphalan with a myeloablative regimen containing busulfan. *Br. J. Haematol.* 2015; 170 (5): 719–726.
9. Thomas E, Lochte H, Lu W, Ferrebee J. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* 1957; 257 (11): 491–496.
10. Thomas E, Buckner C, Clift R, et al. Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukaemia in first remission. *N. Engl. J. Med.* 1979; 301 (11): 597–599.
11. Schneider R, Schultze J, Jensen J, et al. Long-term outcome after static intensity-modulated total body radiotherapy using compensators stratified by pediatric and adult cohorts. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008; 70 (1): 194–202.
12. Faraci M, Barra S, Cohen A, et al. Very late nonfatal consequences of fractionated TBI in children undergoing bone marrow transplant. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005; 63 (1): 1568–1575.
13. Peters C, Dalle J, Locatelli F, et al. Total body irradiation or chemotherapy conditioning in childhood ALL: a multinational, randomized, noninferiority Phase III study. *J. Clin. Oncol.* 2021; 39 (4): 295–307.
14. Brink M, Zwaveling J, Swen J, et al. Personalized busulfan and treosulfan conditioning for pediatric stem cell transplantation: the role of pharmacogenetics and pharmacokinetics. *Drug Discov. Today.* 2014; 19 (10): 1572–1586.
15. Haddow A, Timmis G. Myleran in chronic myeloid leukaemia; chemical constitution and biological action. *Lancet.* 1953; 264 (6753): 207–208.
16. Santos G, Tutschka P, Brookmeyer R, et al. Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide. *N. Engl. J. Med.* 1983; 309 (22): 1347–1353.
17. Shalitin S, Pertman L, Yackobovitch-Gavan M, et al. Endocrine and metabolic disturbances in survivors of hematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence. *Horm. Res. Paediatr.* 2018; 89 (2): 108–121.
18. Vatanen A, Wilhelmsson M, Borgström B, et al. Ovarian function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence. *Eur. J. Endocrinol.* 2013; 170 (2): 211–218.
19. Teinturier C, Hartmann O, Valteau-Couanet D, et al. Ovarian function after autologous bone marrow transplantation in childhood: high-dose busulfan is a major cause of ovarian failure. *Bone Marrow Transplant.* 1998; 22 (10): 989–994.
20. Grigg A, McLachlan R, Zaja J, Szer J. Reproductive status in long-term bone marrow transplant survivors receiving busulfan-cyclophosphamide (120 mg/kg). *Bone Marrow Transplant.* 2000; 26 (10): 1089–1095.
21. Скворцова Ю.В., Папуша Л.И., Руднева А.Е. и др. Патология репродуктивной системы после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей: опыт Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России. *Гематология и трансфузиология.* 2017; 62 (3): 124–134.

22. Otsuka America Pharmaceutical, Inc. BUSULFEX(R) IV injection, busulfan IV injection. Otsuka America Pharmaceutical, Inc., Rockville, MD. 2011.
23. Bakker B., Oostdijk W., Bresters D., et al. Disturbances of growth and endocrine function after busulphan-based conditioning for haematopoietic stem cell transplantation during infancy and childhood. *Bone Marrow Transplant.* 2004; 33 (10): 1049–1056.
24. Slatter M., Gennery A. Treosulfan-based conditioning for inborn errors of immunity. *Ther. Adv. Hematol.* 2021.
25. Wachowiak J., Chybicka A., Boruczowski D., et al. Intravenous treosulfan in conditioning before allogeneic HSCT from MSD in children with high risk of toxic complications related to conventional preparative regimen. *Bone Marrow Transplant.* 2002. 30 (Suppl 1): S12 (abstract 16).
26. Lum S., Hoenig M., Gennery A., Slatter M. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation in primary immunodeficiency. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2019; 19 (11): 52.
27. Slatter M., Rao K., Abd Hamid I., et al. Treosulfan and fludarabine conditioning for hematopoietic stem cell transplantation in children with primary immunodeficiency: UK experience. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2018; 24 (3): 529–536.
28. Boztug H., Sykora K.W., Slatter M., et al. European society for blood and marrow transplantation analysis of treosulfan conditioning before hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with hematological malignancies. *Pediatr. Blood Cancer.* 2016; 63 (1): 139–148.
29. Stoep M., Bertaina A., Ten Brink M., et al. High interpatient variability of treosulfan exposure is associated with early toxicity in paediatric HSCT: a prospective multicentre study. *Br. J. Haematol.* 2017; 179 (5): 772–780.
30. Slatter M., Boztug H., Pötschger U., et al. Treosulfan-based conditioning regimens for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in children with non-malignant diseases. *Bone Marrow Transplant.* 2015; 50 (12): 1536–1541.
31. Levi M., Stemmer S.M., Stein J., et al. Treosulfan induces distinctive gonadal toxicity compared with busulfan. *Oncotarget.* 2018; 9 (27): 19317–19327.
32. Faraci M., Diesch T., Labopin M., et al. Gonadal function after busulfan compared with treosulfan in children and adolescents undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2019; 25 (9): 1786–1791.
33. De Kloet L., Bense J., van der Stoep M., et al. Late endocrine effects after hematopoietic stem cell transplantation in children with nonmalignant diseases. *Bone Marrow Transplant.* 2022; 57 (10): 1564–1572.
34. Saglio F., Pagliara D., Zecca M., et al. Long-term complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with treosulfan- or busulfan-based conditioning in pediatric patients with acute leukemia or myelodysplastic syndrome: results of an associazione Italiana ematologia oncologia pediatrica retrospective study. *Transplant. Cell Ther.* 2024; 30 (4): 433.e1–433.e10.
35. Anderson R. What does anti-Müllerian hormone tell you about ovarian function? *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2012; 77 (5): 652–655.
36. Pierik F., Vreeburg J., Stijnen T., et al. Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83 (9): 3110–3114.
37. Leiper A., Houwing M., Davies E.G., et al. Anti-Müllerian hormone and Inhibin B after stem cell transplant in childhood: a comparison of myeloablative, reduced intensity and treosulfan-based chemotherapy regimens. *Bone Marrow Transplant.* 2020; 55 (10): 1985–1995.
38. Van Dorp W., van der Geest I., Laven J., et al. Gonadal function recovery in very long-term male survivors of childhood cancer. *Eur. J. Cancer.* 2013; 49 (6): 1280–1286.
39. Cattoni A., Nicolosi M.L., Capitoli G., et al. Pubertal attainment and Leydig cell function following pediatric hematopoietic stem cell transplantation: a three-decade longitudinal assessment. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2023; 14: 1292683.
40. Скворцова Ю.В., Новичкова Г.А., Масчан М.М. и др. Сравнительная оценка влияния треоульфана- и бусульфана-содержащих миелоаблативных режимов кондиционирования на поздние осложнения аллогенных ТГСК при злокачественных заболеваниях у детей. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2018; 17 (2): 28–38.
41. Webb S. Optimizing the planning of intensity-modulated radiotherapy. *Phys. Med. Biol.* 1994; 39 (12): 2229–2246.
42. Hui S., Kapatoes J., Fowler J., et al. Feasibility study of helical tomotherapy for total body or total marrow irradiation. *Med. Phys.* 2005; 32 (10): 3214–3224.
43. Peñagaricano J., Chao M., Van Rhee F., et al. Clinical feasibility of TBI with helical tomotherapy. *Bone Marrow Transplant.* 2011; 46 (7): 929–935.
44. Travis E., Peters L., McNeill J., et al. Effect of dose-rate on total body irradiation: lethality and pathologic findings. *Radiother. Oncol.* 1985; 4 (4): 341–351.
45. Tarbell N., Amato D., Down J., et al. Fractionation and dose rate effects in mice: a model for bone marrow transplantation in man. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1987; 13 (7): 1065–1069.
46. Логинова А.А., Нечеснюк А.А., Кобызева Д.А. и др. Эволюция метода тотального облучения тела: от истории к современности. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2018; 17 (3): 133–139.

47. Howell S.J., Shalet S.M. Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2005; 34: 12–17.
48. Hall E., Giaccia A. Clinical response of normal tissue. *Radiobiology for the Radiologist*. 7th ed. Williams & Wilkins, Philadelphia, 2012.
49. Wallace W., Thomson A., Kelsey T. The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum. Reprod.* 2003; 18 (1): 117–121.
50. Dibs K., Sim A.J., Peñagaricano J.A., et al. Gonadal-sparing total body irradiation with the use of helical tomotherapy for nonmalignant indications. *Rep. Pract. Oncol. Radiother.* 2021; 26 (1): 153–158.
51. Ashizawa M., Akahoshi Y., Nakano H., et al. Updated clinical outcomes of hematopoietic stem cell transplantation using myeloablative total body irradiation with ovarian shielding to preserve fertility. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2019; 25 (12): 2461–2467.
52. Bartelink I., Lalmohamed A., van Reij E., et al. Association of busulfan exposure with survival and toxicity after haemopoietic cell transplantation in children and young adults: a multicentre, retrospective cohort analysis. *Lancet Haematol.* 2016; 3 (11): e526–e536.
53. Sanders J., Hawley J., Levy W., et al. Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood.* 1996; 87 (7): 3045–3052.
54. Stoep M., Bertaina A., Moes D., et al. Impact of treosulfan exposure on early and long-term clinical outcomes in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: a prospective multicenter study. *Transplant. Cell Ther.* 2022; 28 (2): 99.e1–99.e7.
55. Stoep M., Bense J., de Kloet L., et al. Effect of busulfan and treosulfan on gonadal function after allogeneic stem cell transplantation in children and adolescents with nonmalignant diseases is not exposure-dependent. *Transplant. Cell Ther.* 2023; 29 (8): 529.e1–529.e5.
56. Rivkees S., Crawford J. The relationship of gonadal activity and chemotherapy-induced gonadal damage. *JAMA.* 1988; 259 (14): 2123–2125.
57. Meirrow D., Biederman H., Anderson R., Wallace W.H. Toxicity of chemotherapy and radiation on female reproduction. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2010; 53 (4): 727–739.
58. Meistrich M. Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis in humans. *Fertil. Steril.* 2013; 100 (5): 1180–1186.

Gonadal Function after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation

E.R. Sultanova, Yu.V. Skvortsova, PhD, V.M. Delyagin, PhD, Prof.

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology

Contact person: Elvira R. Sultanova, elvira.sultanova@yahoo.com

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) significantly improves the prognosis of many malignant and non-malignant diseases. Pretransplant preparation (conditioning) before HSCT involves polychemotherapy and/or body irradiation. The development of HSCT complications depends on the composition of the conditioning. Early toxicity is one of the leading causes of mortality associated with transplantation, and late complications directly affect the quality of life of patients who have undergone HSCT. Endocrinopathies, including reproductive system pathology, prevail in the structure of late effects after any conditioning regimen. One of the most common types of endocrine complications is hypergonadotropic hypogonadism, potentially leading to infertility. Regular monitoring of sex hormones allows for timely administration of hormone replacement therapy, determining the reproductive 'window' as girls grow older, which, together with the procurement of reproductive material before HSCT, can improve the fertility of HSCT recipients. Myeloablative regimens, historically including busulfan/total body irradiation, have been associated with high gonadotoxicity. Less toxic pretransplant regimens are being sought. Treosulfan, an alkylator with myelosuppressive and immunosuppressive properties, is increasingly being used in conditioning. Treosulfan-containing conditioning has good survival rates and lower early toxicity than historical regimens. There are few studies on the long-term effects of treosulfan. The authors provide a comparative analysis of different conditioning regimens, reporting impairment of releasing hormones and gonadal function. They report rapid and sustained myeloablation with treosulfan, comparable to busulfan, but with greater immunosuppressive and cytotoxic effects against tumor cells. There is evidence of the absence of pronounced manifestations of early toxicity of the drug, good indicators of overall and event-free survival. However, further studies are needed to study the toxicity of the drug, develop approaches to preserving fertility before and during HSCT, taking into account the associated risks and complications for the reproductive system.

Keywords: children, allogeneic HSCT, treosulfan-containing conditioning regimen, endocrine complications, reproductive system