

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 23.03.2021
Принята к печати 14.04.2021

10.24287/1726-1708-2021-20-2-40-45

Результаты применения кондиционирования с треосульфаном перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с анемией Даймонда–Блекфена

С.А. Радыгина, С.Н. Козловская, А.П. Васильева, И.П. Шипицына, А.А. Богоявленская, Г.С. Овсянникова, Л.Н. Шелихова, Ю.В. Скворцова, Д.Н. Балашов, М.А. Масчан

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Радыгина Светлана Анатольевна, врач-гематолог отделения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток №2 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: ra-svet-7@yandex.ru

Режимы кондиционирования перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) на основе бусульфана на протяжении долгого времени являются стандартом для пациентов с анемией Даймонда–Блекфена (АДБ). К сожалению, высокая частота токсических осложнений является причиной ТГСК-ассоциированной летальности или снижения качества жизни пациентов. Применение треосульфана для кондиционирования является привлекательным, однако данные о его использовании при АДБ крайне ограничены. Опыт применения треосульфана для ТГСК у пациентов с АДБ, в том числе в сочетании с новыми подходами к профилактике реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева представлен в данной публикации. Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. С 2012 по 2020 г. проведено 9 аллогенных ТГСК пациентам с АДБ, 7 из которых получили трансплантат от неродственного донора, 1 – от гаплоидентичного, 1 – от HLA-идентичного сиблинга. Всем пациентам проводилось кондиционирование с треосульфаном. У 3 пациентов в качестве источника гемопоэтических стволовых клеток использовался костный мозг, у 6 – периферическая кровь после TCR $\alpha\beta$ ⁺/CD19⁺-деплеции с помощью иммуномагнитного метода. У 8 пациентов проводились различные режимы посттрансплантационной профилактики РТПХ на основе блокаторов кальциневрина, в 1 случае – монотерапия микофенолата мофетилем. Приживление трансплантата достигнуто у всех пациентов. Восемь пациентов живы с медианой наблюдения 35,6 мес. Один пациент (индекс Карновского 40% до ТГСК) умер на +58-й день от полиорганной недостаточности, обусловленной токсическими и инфекционными осложнениями. Еще 3 пациента имели клинически значимые токсические осложнения: 1 – мукозит III степени, 2 – тяжелую треосульфановую токсикодермию, 1 – веноокклюзионную болезнь печени средней степени тяжести. Острая РТПХ II стадии выявлена у 5 пациентов с полным ответом на первую линию терапии. Тяжелой острой РТПХ (> II стадии) и хронической РТПХ не зарегистрировано. Использование треосульфана в кондиционировании, а также новые возможности клеточного инжиниринга трансплантата, по нашим данным, являются эффективными опциями для улучшения результатов ТГСК у пациентов с АДБ.

Ключевые слова: анемия Даймонда–Блекфена, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, треосульфан, кондиционирование, токсичность

Радыгина С.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (2): 40-45. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-2-40-45

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 23.03.2021
Accepted 16.04.2021

Treosulfan-based conditioning for hematopoietic stem cell transplantation in patients with Diamond–Blackfan anemia

S.A. Radygina, S.N. Kozlovskaya, A.P. Vasilieva, I.P. Shipitsina, A.A. Bogoyavlenskaya, G.S. Ovsyannikova, L.N. Shelikhova, Yu.V. Skvortsova, D.N. Balashov, M.A. Maschan

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Correspondence:
Svetlana A. Radygina, hematologist, Hematopoietic Stem Cell Transplantation Department №2, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: ra-svet-7@yandex.ru

Busulfan-based conditioning regimens before hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in patients with Diamond–Blackfan anemia (DBA) are the standard therapy for a long time. Unfortunately, the high incidence of toxic complications is the cause of transplant-related mortality (TRM) or low quality of life. Treosulfan-based conditioning is very attractive, however only limited data exists of its administration in DBA patients. In this article, we present the experience of treosulfan usage along with novel approaches to “graft versus host” disease (GVHD) prophylaxis in Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. The study was approved by the Independent Ethics Committee of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. From 2012 to 2020, 9 patients with DBA underwent HSCT. Matched unrelated donors were used in 7 patients, mismatched related in 1, and HLA-identical sibling in 1 patient. All patients received treosulfan-based conditioning. The sources of HSC were bone marrow ($n = 3$) and peripheral blood after TCR $\alpha\beta$ ⁺/CD19⁺ graft depletion ($n = 6$). Eight patients received various regimens of post-transplant prophylaxis, included calcineurin inhibitors alone or in combinations, 1 patient – mycophenolate mofetil. All transplanted patients engrafted. Median follow-up in survivors ($n = 8$) was 35.6 months. One patient (Karnofsky-index before HSCT 40%) died on day +58 due to multio-

rgan failure, caused by toxic and infectious complications. Besides, three patients had clinically significant toxic complications: oral mucositis grade 3 in 1 patient, treosulfan skin toxicity in 2, and moderate veno-occlusive-disease in 1 patient. Five patients had acute GVHD grade II with complete response to the 1st line therapy. There was no evidence of acute GVHD grade III–IV as well as chronic GVHD. Our data demonstrate, that treosulfan-based conditioning, alongside new cellular engineering approaches is effective options for HSCT outcomes in patients with DBA.

Key words: Diamond–Blackfan anemia, hematopoietic stem cell transplantation, treosulfan, conditioning, toxicity

Radygina S.A., et al. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2021; 20 (2): 40–45.

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-2-40-45

Анемия Даймонда–Блекфена (АДБ) – редкая форма врожденной парциальной красноклеточной аплазии кроветворения раннего и детского возраста, встречается в 6–7 случаях на 1 млн живых новорожденных. Заболевание развивается в результате апоптоза эритроидных предшественников в костном мозге вследствие дефекта биосинтеза рибосом [1]. Впервые АДБ была описана Hugh W. Joseph в 1936 г. как «анемия раннего возраста» [2], а в 1938 г. Louis Diamond и Kenneth Blackfan выделили ее в отдельную нозологическую единицу [3]. С 2005 г. АДБ признана первой рибосомопатией человека, так как выявлено, что она является результатом гетерозиготных мутаций или делеций в генах, кодирующих рибосомные белки (RPs) малой или большой субъединицы рибосомы [4, 5]. На сегодняшний день идентифицировано 23 гена *RP*, участвующих в патогенезе этого заболевания. Выявлены также единичные случаи АДБ в результате мутации генов *GATA1*, *FLVCR1* и *TFR2*. Однако в 30% случаев мутации не выявляются [6]. В 90% случаев АДБ диагностируется в возрасте до 1 года, медиана возраста постановки диагноза составляет 2 месяца. Клинически классическая АДБ характеризуется макроцитарной анемией с ретикулоцитопенией, снижением или отсутствием эритроидных предшественников в костном мозге, повышением фетального гемоглобина и активности эритроцитарной аденозиндезаминазы. Половина больных имеют врожденные пороки развития [7]. Кроме того, пациенты с АДБ имеют значительный риск развития злокачественных заболеваний, в частности миелодиспластического синдрома (МДС), острого миелоидного лейкоза, карциномы толстой кишки, остеосаркомы и злокачественных новообразований уrogenитального тракта у лиц женского пола [8, 9].

Основным методом лечения пациентов с АДБ уже на протяжении 50 лет остаются глюкокортикостероиды (ГКС) и заместительные гемотрансфузии эритроцитарной взвеси. Однако эти методы несовершенны и, как известно, имеют тяжелые побочные эффекты. На фоне длительной терапии ГКС у пациентов развиваются задержка роста, стероидная катаракта, остеопороз, высокий риск развития инфекционных осложнений [10]. Регулярные заместительные гемотрансфузии приводят к посттрансфузионной перегрузке железом печени, сердца и эндокринных органов, которые могут нести жизне-

угрожающие последствия [11]. Большая часть (80%) пациентов инициально имеют ответ на терапию ГКС. Однако в дальнейшем только 40% остаются трансфузионно-независимыми на безопасных дозах гормонов в течение длительного времени [10]. В большинстве рекомендаций безопасными дозами ГКС являются 0,3–0,5 мг/кг/день [12]. Резистентность к ГКС определяется как неадекватный прирост ретикулоцитов после 2 попыток терапии преднизолоном в дозе 1 мг/кг/день [13]. Альтернативные методы лечения (эритропоэтин, метоклопрамид, циклоспорин, интерлейкин-3, лейцин) не показали своей эффективности или имеют ограниченную эффективность и в настоящее время не входят в стандарты лечения [14–16]. Единственным радикальным методом лечения гематологического фенотипа АДБ является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [16–18].

Однако эта опция не является первой линией терапии и часто проводится только как терапия спасения при развитии МДС или острого миелоидного лейкоза, формировании тяжелой посттрансфузионной перегрузки железом при непереносимости хелаторной терапии и развитии аллоиммунизации к эритроцитарным антигенам. Это обусловлено высокими рисками тяжелой ранней и отсроченной токсичности при применении миелоаблативного кондиционирования у пациентов с АДБ и тем, что у 20% больных может наступить спонтанная ремиссия на любом сроке заболевания. Ограничение применения немиелоаблативных режимов кондиционирования, в свою очередь, объясняется риском неприживления и вторичной недостаточности трансплантата в связи с собственным активным гемопоэзом и аллоиммунизацией вследствие многократных гемотрансфузий. К тому же длительное время хорошие результаты аллогенной ТГСК у пациентов с АДБ были продемонстрированы только при использовании HLA-совместимого родственного донора, а трансплантация от альтернативного донора приводила к худшим результатам, что нередко и ограничивало частоту их использования при АДБ [19, 20]. Последние же более крупные исследования показали отсутствие различий в исходе ТГСК при применении родственных и неродственных доноров и высокий процент общей выживаемости [21].

Уменьшение риска и тяжести токсических и иммуноопосредованных осложнений является

сегодня одной из приоритетных задач, направленных на улучшение качества жизни после проведенного лечения. Это может быть решено с помощью использования менее токсичных режимов кондиционирования и современных подходов к профилактике реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Опыт реализации данного стратегического направления за 10 лет существования трансплантационной программы для пациентов с АДБ в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева представлен в данной публикации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. С июля 2012 по март 2020 г. в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева проведено 9 аллогенных ТГСК пациентам с АДБ. Соотношение мальчиков к девочкам составило 6:3, медиана возраста 6,3 (размах 0,98–12,6) года. Показанием к ТГСК у 1 пациента являлся вторичный миелодиспластический синдром, в остальных случаях – стероид-резистентная анемия. У 6 из 8 больных, которым было выполнено молекулярно-генетическое исследование, выявлены рибосомные мутации: *RPS19* ($n = 2$), *RPS29* ($n = 2$) и *RPS10* ($n = 1$), *RPL31* ($n = 1$).

В составе консервативной терапии до ТГСК все пациенты получали ГКС, а в 5 случаях проводилась терапия L-лейцином. К моменту ТГСК все пациенты имели посттрансфузионную перегрузку железом с уровнем сывороточного ферритина от 567 до 2974 (медиана – 1485) мг/л. Источником гемопоэтических стволовых клеток у 3 пациентов был костный мозг от неродственного совместимого донора (HLA 10/10, $n = 1$; HLA 9/10, $n = 1$) и родственного HLA-идентичного сиблинга ($n = 1$). Остальные 6 пациентов в качестве источника трансплантата получили мобилизованные гранулоцитарным колониестимулирующим фактором периферические стволовые клетки крови (ПСКК): 5 – от неродственного совместимого донора (9/10, $n = 1$; 10/10, $n = 4$), 1 – от гаплоидентичного родственного донора. У всех пациентов, получавших ПСКК, проводилась TCR $\alpha\beta^+$ /CD19 $^+$ -деплеция трансплантата с помощью иммуномагнитного метода (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Германия).

В качестве предтрансплантационной подготовки 8 пациентов получили миелоаблативное кондиционирование с редуцированной токсичностью на основе треосульфана: 6 больных – треосульфан 42 г/м² + тиотепа 10 мг/кг + флударабин 150 мг/м², 2 пациента – треосульфан 42 г/м² + мелфалан 140 г/м² + флударабин 150 мг/м². У 1 пациента при проведении родственной совместимой трансплантации в качестве алкилирующего агента использовался только треосульфан 36 г/м² + флударабин

150 г/м². Восемь пациентов получали серотерапию Тимоглобулином (Джензайм Поликлоналс С.А.С., Франция). Для профилактики посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания, ассоциированного с вирусом Эпштейна–Барр, и десенсибилизации, ассоциированной с высокой трансфузионной нагрузкой, пациенты получали ритуксимаб 100–375 мг/м². Посттрансплантационная медикаментозная профилактика РТПХ после TCR $\alpha\beta^+$ /CD19 $^+$ -деплеции трансплантата у 5 человек включала с себя ингибиторы кальциневрина (ИК) (3 – монотерапия, 1 – в сочетании с микофенолата мофетилем (ММФ) и абатацептом, 1 – в сочетании с тоцилизумабом и абатацептом), 1 пациент получал только ММФ. При использовании неманипулированного костного мозга в качестве посттрансплантационной профилактики РТПХ использовались ИК + ММФ ($n = 1$), ИК + ММФ + абатацепт + тоцилизумаб ($n = 1$), циклофосфан 100 мг/кг на +3-й, +4-й дни + ММФ + ИК ($n = 1$). Характеристика пациентов представлена в *таблице*.

Приживлением трансплантата считалось достижение уровня нейтрофилов > 500 тыс/мкл в течение последующих 3 дней и тромбоцитов > 20 тыс/мкл в течение последующих 5 дней. Классификация и стадирование РТПХ проводились в соответствии с Seattle-критериями [22].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Первичное приживление трансплантата зафиксировано у всех больных. Восемь пациентов живы с медианой наблюдения 40,4 (межквартильный размах 32,1–61,6) мес после ТГСК. Один пациент (с общим состоянием по шкале Карновского 40% до ТГСК) умер на +58-й день после ТГСК от полиорганной недостаточности, обусловленной синдромом эндотелиального повреждения (с поражением почек и печени), синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания и инфекционными осложнениями (бактериальный сепсис и аденовирусная инфекция). Еще 3 пациента имели клинически значимые токсические осложнения в раннем посттрансплантационном периоде: 1 – мукозит III степени, 2 – тяжелую треосульфановую токсикодермию, 1 – веноокклюзионную болезнь печени средней степени тяжести. Острая РТПХ II стадии была диагностирована у 5 пациентов (2 – после ТГСК с TCR $\alpha\beta^+$ /CD19 $^+$ -деплеции трансплантата, у 3 – после ТГСК с неманипулированным трансплантатом) с полным ответом на первую линию терапии. Тяжелой острой РТПХ (> II стадии) и хронической РТПХ у данной группы пациентов не отмечалось. Шесть из 8 больных не нуждались в иммуносупрессивной терапии после ТГСК. У 1 пациента после +100-х суток отмечалось

Таблица
Характеристика пациентов и особенности проведенной ТГСК

Table
Patient characteristics and HSCT features

| № | Пол Gender | Возраст, годы Age, years | Клини- ческий фено- тип Clinical features | Генети- ческая мута- ция Gene mutation | Ферритин до ТГСК, мг/л Ferritin before HSCT, mg/l | Тип донора Donor type | Трансплантат, (TCR $\alpha\beta$ - деплеция) Graft, (TCR $\alpha\beta$ -depletion) | Кондиционирование Conditioning regimen | Профиллак- тика РТПХ GVHD prophylaxis | Время наблюдения (мес), исход Outcome (months), alive or death |
|---|-------------------|-----------------------------------|--|---|--|--------------------------------|--|---|--|---|
| 1 | Женский Female | 0,98 | Анемия Anemia | Н. д. N. d. | 1127 | РСД 10/10 MSD 10/10 | КМ (нет) BM (no) | Трео 36 г/м ² , Флу 150 мг/м ² Treo 36 g/m ² , Flu 150 mg/m ² | ММФ, Такро MMF, Tacro | 102, жив 102, alive |
| 2 | Мужской Male | 12,64 | Анемия Anemia | RPS19 | 712 | Гапло Haplo | ПСКК (да) PBSC (yes) | Трео 42 г/м ² , Флу 150 мг/м ² , Тио 10 мг/кг Treo 42 g/m ² , Flu 150 mg/m ² , Thio 10 mg/kg | ММФ, Такро, Абат MMF, Tacro, Abat | 9, жив 9, alive |
| 3 | Мужской Male | 2,99 | Анемия Anemia | RPS29 | 2794 | НСД 9/10 MUD 9/10 | ПСКК (да) PBSC (yes) | Трео 42 г/м ² , Флу 150 мг/м ² , Тио 10 мг/кг Treo 42 g/m ² , Flu 150 mg/m ² , Thio 10 mg/kg | Такро, Абат, Тоцил Tacro, Abat, Tocil | 20, жив 20, alive |
| 4 | Мужской Male | 6,44 | МДС MDS | RPL31 | 567 | НСД 9/10 MUD 9/10 | КМ (нет) BM (no) | Трео 42 г/м ² , Флу 150 мг/м ² , Тио 10 мг/кг Treo 42 g/m ² , Flu 150 mg/m ² , Thio 10 mg/kg | Такро, Абат, ММФ, Тоцил Tacro, Abat, MMF, Tocil | 32, жив 32, alive |
| 5 | Женский Female | 2,34 | Анемия Anemia | Н. д. N. d. | 1629 | НСД 10/10 MUD 10/10 | ПСКК (да) PBSC (yes) | Трео 42 г/м ² , Флу 150 мг/м ² , Мелф 140 мг/м ² Treo 42 g/m ² , Flu 150 mg/m ² , Melph 140 mg/m ² | Такро Tacro | 63, жив 63, alive |
| 6 | Женский Female | 7,69 | Анемия Anemia | Н. д. N. d. | 1934 | НСД 10/10 MUD 10/10 | КМ (нет) BM (no) | Трео 42 г/м ² , Флу 150 мг/м ² , Тио 10 мг/кг Treo 42 g/m ² , Flu 150 mg/m ² , Thio 10 mg/kg | ЦФ (+3-й,+4-й дни), ММФ, Такро Cy (Days +3,+4), MMF, Tacro | 55,7, жив 55,7, alive |
| 7 | Мужской Male | 6,32 | Анемия Anemia | RPS19 | 2342 | НСД 10/10 MUD 10/10 | ПСКК (да) PBSC (yes) | Трео 42 г/м ² , Флу 150 мг/м ² , Мелф 140 мг/м ² Treo 42 g/m ² , Flu 150 mg/m ² , Melph 140 mg/m ² | Такро Tacro | 40, жив 40, alive |
| 8 | Мужской Male | 8,21 | Анемия Anemia | RPS29 | 1093 | НСД 10/10 MUD 10/10 | ПСКК (да) PBSC (yes) | Трео 42 г/м ² , Флу 150 мг/м ² , Тио 10 мг/кг Treo 42 g/m ² , Flu 150 mg/m ² , Thio 10 mg/kg | ММФ MMF | 1,9, смерть 1,9, death |
| 9 | Мужской Male | 5,04 | Анемия Anemia | RPS10 | 1485 | НСД 10/10 MUD 10/10 | ПСКК (да) PBSC (yes) | Трео 42 г/м ² , Флу 150 мг/м ² , Тио 10 мг/кг Treo 42 g/m ² , Flu 150 mg/m ² , Thio 10 mg/kg | Такро Tacro | 30, жив 30, alive |

Примечание. Н. д. – нет данных; КМ – костный мозг; Трео – треоосулфан; Флу – флударабин; Мелф – мелфалан; Тио – тиотепа; Такро – такролимус; Абат – абатацепт; Тоцил – тоцилизумаб; РСД – родственник сиблинговый донор; НСД – неродственный совместимый донор; гапло – гаплоидентичный донор.
Notes. N. d. – no data; MDS – myelodysplastic syndrome; BM – bone marrow; PBSC – peripheral blood stem cells; Treo – treosulfan; Flu – fludarabine; Melph – melphalan; Thio – thiotepa; MMF – mycophenolate mofetil; Tacro – tacrolimus; Abat – abatacept; Tocil – tocilizumab; FSD – family sibling donor; MUD – matched unrelated donor; haplo – haploidentical donor.

развитие аутоиммунной гемолитической анемии, в связи с чем проводилась комбинированная иммуносупрессивная терапия (ГКС, ритуксимаб, циклофосфан, азатиоприн). Однако ответ на терапию был достигнут только после спленэктомии. У 1 пациента отмечалась недостаточность трансплантата с трансфузионной зависимостью при полном донорском химеризме, в связи с чем проведена трансфузия CD34⁺-селектированных донорских клеток от того же донора через 6 мес после ТГСК. В дальнейшем у пациента возникли иммунные осложнения: поздняя острая РТПХ с поражением желудочно-кишечного тракта II стадии и Кумбс-негативный гемолиз, потребовавшие длительной иммуносупрессивной терапии в течение 2,5 года после ТГСК. Однако на момент последнего наблюдения все пациенты имеют нормальный уровень гемоглобина и отсутствие иммуносупрессивной терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Миелоаблативные режимы кондиционирования на основе бусульфана длительное время являются стандартом для пациентов с АДБ. Бусульфан обладает высоким миелоаблативным эффектом, что важно для надежного приживления. Однако высокий риск и тяжесть токсических осложнений (мукозит, токсикодермия, веноокклюзионная болезнь печени, синдром идиопатической пневмонии) после его применения являются причиной ТГСК-ассоциированной летальности [23]. Треосулфан является пролекарством алкилирующего агента, структурно родственен бусульфану и имеет аналогичные миело- и иммуносупрессивные свойства. Однако альтернативный способ алкилирования значительно уменьшает его печеночную токсичность. Важным свойством

треосульфана также считается его более предсказуемая фармакокинетика в отличие от бусульфана, что также делает более управляемым его токсический профиль [24]. Режимы кондиционирования на основе треосульфана в настоящее время являются привлекательными с точки зрения снижения рисков токсических осложнений, однако мнения различных клиницистов о безопасности такого подхода с точки зрения недостаточности трансплантата по-прежнему различаются. В нашей когорте все пациенты получили кондиционирование на основе треосульфана. Кроме того, 1 пациент получил треосульфан 36 г/м^2 без добавления второго алкилирующего агента. Первичное приживление трансплантата у всех пациентов и только 1 случай недостаточности трансплантата позволяют сделать вывод о высоком миелоаблативном потенциале использованных нами подходов и о целесообразности их дальнейшего изучения. Также в недавно опубликованном исследовании немецко-французской группы пациентов с АДБ из 70 человек 13 получили кондиционирование на основе треосульфана и все имели устойчивое приживление трансплантата [21].

ТГСК является радикальным и эффективным методом лечения значительного количества заболеваний, к числу которых относятся также и синдромы врожденной костномозговой недостаточности, такие как АДБ. Эффективность контроля заболевания, к сожалению, не всегда свидетельствует о безопасном профиле используемой терапевтической технологии. Способы достижения приживления и сохранения функциональных свойств трансплантата нередко способствуют развитию тяжелых проблем, ассоциированных с проводимой терапией, таких как тяжелые токсические осложнения или РТПХ, которые могут иметь не только инвалидизирующие, но и жизнеугрожающие последствия. Именно поэтому проблема сохранения качества жизни после ТГСК и снижения риска жизнеугрожающих последствий терапии на сегодняшний день является одной из приоритетных.

Опыт применения режимов кондиционирования с редуцированной токсичностью на основе треосульфана для лечения пациентов с АДБ пока достаточно ограничен, в первую очередь из-за высокого риска тяжелых дисфункций трансплантата. Высокая пролиферативная активность миелопоэза потенциально увеличивает риски сохранения реципиентского клеточного пула после кондиционирования с недостаточными миелоаблативными свойствами, что, в свою очередь, приводит к конкурентной борьбе за химеризм. Аллоиммунизация вследствие регулярных трансфузий эритроцитарной массы от большого числа различных доноров также является отягощающим фактором сенсibilизации пациента в отношении трансплантата гемопоэтических стволовых

клеток. Обе эти проблемы являются отягощающими факторами в отношении перспектив приживления и функционирования трансплантата, что долгое время и оставалось основным аргументом для использования кондиционирования с высокими миелоаблативными свойствами, несмотря на потенциальный токсический профиль такой терапии.

Несмотря на небольшое число пациентов с АДБ, которым проводилась ТГСК, опыт применения кондиционирования с редуцированной токсичностью на основе треосульфана в настоящее время расценивается нами как эффективный, учитывая стойкое приживление трансплантата у всех 9 пациентов. Токсичность кондиционирования у 3 пациентов была транзиторной с хорошим ответом на терапию, а жизнеугрожающие токсические осложнения у 1 пациента протекали на отягощенном преморбидном фоне с тяжелыми функциональными проблемами.

Опыт применения иммуномагнитной подготовки трансплантата в виде $\text{TCR}\alpha\beta^+/\text{CD}19^+$ -деплеции при АДБ в настоящее время достаточно небольшой, что не позволяет сделать достоверное обоснование ее значения. Тем не менее эффективность метода в отношении контроля РТПХ ранее уже была продемонстрирована нами в статистически репрезентативных группах при других нозологиях [25, 26]. Среди пациентов, трансплантированных $\text{TCR}\alpha\beta^+/\text{CD}19^+$ -деплитированным трансплантатом, клинически значимой тяжелой РТПХ (> II стадии) не отмечалось ни в одном случае. РТПХ II стадии зарегистрирована у 5 пациентов, 2 из которых получили $\text{TCR}\alpha\beta^+/\text{CD}19^+$ -деплитированный трансплантат (1 – от гаплоидентичного донора, 1 – от 9/10 совместимого неродственного донора), и у 3 – при использовании неманипулированного трансплантата. Хронической РТПХ не было выявлено ни у одного больного, что является важным результатом, так как именно это осложнение значительно влияет на качество жизни и долгосрочную выживаемость у пациентов с незлокачественными заболеваниями.

Несмотря на небольшую группу пациентов, мы тем не менее можем сделать вывод о выполнимости и потенциальной эффективности данного метода при АДБ, что в первую очередь определяет возможности ТГСК от альтернативного донора при этом заболевании.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, современный взгляд на использование альтернативных подходов к подготовительной терапии, в частности применение треосульфана в кондиционировании, а также новые возможности технологий модификации клеточных характеристик трансплантата являются аргументом для улуч-

шения исходов терапии у пациентов с АДБ как за счет снижения риска клинически значимых и жизнеугрожающих осложнений, ассоциированных ТГСК, так и за счет обеспечения доступности трансплантации для большинства пациентов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Radygina S.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7696-1153>
Kozlovskaya S.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1754-1220>
Vasilieva A.P. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3949-248X>
Shipitsina I.P. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8687-5497>
Ovsiyannikova G.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8880-9266>
Shelikhova L.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0520-5630>
Skvortsova Y.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0566-053X>
Balashov D.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2689-0569>
Maschan M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1735-0093>

Литература

- Vlachos A., Ball S., Dahl N., Alter B.P., Sheth S., Ramenghi U., et al.; Participants of Sixth Annual Daniela Maria Arturi International Consensus Conference. Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference. *Br J Haematol* 2008; 142 (6): 859–76. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07269.x. Epub 2008 Jul 30. PMID: 18671700; PMCID: PMC2654478.
- Josephs H.W. Anaemia of infancy and early childhood. *Medicine* 1936; 15: 307–451.
- Diamond L.K., Blackfan K.D. Hypoplastic anemia. *Am J Dis Child* 1938; 56: 464–7.
- Léger-Silvestre I., Caffrey J.M., Dawaliby R., Alvarez-Arias D.A., Gas N., Bertolone S.J., et al. Specific Role for Yeast Homologs of the Diamond Blackfan Anemia-associated Rps19 Protein in Ribosome Synthesis. *J Biol Chem* 2005; 280 (46): 38177–85. DOI: 10.1074/jbc.M506916200. Epub 2005 Sep 12. PMID: 16159874.
- Lipton J.M., Ellis S.R. Diamond Blackfan anemia 2008–2009: broadening the scope of ribosome biogenesis disorders. *Curr Opin Pediatr* 2010; 22 (1): 12–9. DOI: 10.1097/MOP.0b013e328334573b. PMID: 19915471; PMCID: PMC2886588.
- Da Costa L., O'Donohue M.F., van Dooijeweert B., Albrecht K., Unal S., Ramenghi U., et al. Molecular approaches to diagnose Diamond-Blackfan anemia: The EuroDBA experience. *Eur J Med Genet* 2018; 61 (11): 664–73. DOI: 10.1016/j.ejmg.2017.10.017. Epub 2017 Oct 26. PMID: 29081386.
- Bartels M., Bierings M. How I manage children with Diamond-Blackfan anaemia. *Br J Haematol* 2019; 184 (2): 123–33. DOI: 10.1111/bjh.15701. Epub 2018 Dec 4. PMID: 30515771; PMCID: PMC6587714.
- Ruggero D., Pandolfi P.P. Does the ribosome translate cancer? *Nat Rev Cancer* 2003; 3 (3): 179–92. DOI: 10.1038/nrc1015. PMID: 12612653.
- Vlachos A., Rosenberg P.S., Atsidaftos E., Alter B.P., Lipton J.M. Incidence of neoplasia in Diamond Blackfan anemia: a report from the Diamond Blackfan Anemia Registry. *Blood* 2012; 119 (16): 3815–9. DOI: 10.1182/blood-2011-08-375972. Epub 2012 Feb 23. PMID: 22362038; PMCID: PMC3335385.
- Lipton J.M., Atsidaftos E., Zyskind I., Vlachos A. Improving clinical care and elucidating the pathophysiology of Diamond Blackfan anemia: an update from the Diamond Blackfan Anemia Registry. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46 (5): 558–64. DOI: 10.1002/pbc.20642. PMID: 16317735.
- Berdoukas V., Nord A., Carson S., Puliye M., Hofstra T., Wood J., et al. Tissue iron evaluation in chronically transfused children shows significant levels of iron loading at a very young age. *Am J Hematol* 2013; 88 (11): E283–5. DOI: 10.1002/ajh.23543. Epub 2013 Sep 2. PMID: 23861216.
- Bartels M., Bierings M. How I manage children with Diamond-Blackfan anaemia. *Br J Haematol* 2019; 184 (2): 123–33. DOI: 10.1111/bjh.15701. Epub 2018 Dec 4. PMID: 30515771; PMCID: PMC6587714.
- Peffault de Latour R., Peters C., Gibson B., Strahm B., Lankester A., de Heredia C.D.; Pediatric Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation; Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Recommendations on hematopoietic stem cell transplantation for inherited bone marrow failure syndromes. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50 (9): 1168–72. DOI: 10.1038/bmt.2015.117. Epub 2015 Jun 8. PMID: 26052913.
- Leblanc T.M., Da Costa L., Marie I., Demolis P., Tchernia G. Metoclopramide treatment in DBA patients: no complete response in a French prospective study. *Blood* 2007; 109 (5): 2266–7. DOI: 10.1182/blood-2006-08-039545. PMID: 17312003.
- Pospisilova D., Cmejlova J., Hak J., Adam T., Cmejla R. Successful treatment of a Diamond-Blackfan anaemia patient with amino acid leucine. *Haematologica* 2007; 92 (5): e66–7. DOI: 10.3324/haematol.11498. PMID: 17562599.
- Dalle J.H., Peffault de Latour R. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for inherited bone marrow failure syndromes. *Int J Hematol* 2016; 103 (4): 373–9. DOI: 10.1007/s12185-016-1951-0. Epub 2016 Feb 12. PMID: 26872907.
- Alter B.P. Inherited bone marrow failure syndromes: considerations pre- and post-transplant. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017; 2017 (1): 88–95.
- Narla A., Vlachos A., Nathan D.G. Diamond Blackfan anemia treatment: past, present, and future. *Semin Hematol* 2011; 48 (2): 117–23. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2011.01.004. PMID: 21435508; PMCID: PMC3073777.
- Fagioli F., Quarello P., Zecca M., Lanino E., Corti P., Favre C., et al. Hematopoietic stem cell transplantation for Diamond Blackfan anaemia: A report from the Italian Association of Paediatric Haematology and Oncology Registry. *Br J Haematol* 2014; 165 (5): 673–81.
- Vlachos A., Federman N., Reyes-Haley C., Abramson J., Lipton J.M. Hematopoietic stem cell transplantation for Diamond Blackfan anemia: a report from the Diamond Blackfan Anemia Registry. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27 (4): 381–6.
- Strahm B., Loewecke F., Niemeyer C.M., Albert M., Ansari M., Bader P. Favorable outcomes of hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with Diamond-Blackfan anemia. *Blood Adv* 2020; 4 (8): 1760–9. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019001210. PMID: 32343795; PMCID: PMC7189291.
- Przepiorka D., Weisdorf D., Martin P., Klingemann H.G., Beatty P., Hows J., Thomas E.D. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15 (6): 825–8. PMID: 7581076.
- Burroughs L.M., Shimamura A., Talamo J.A., Domm J.A., Baker K.K., Delaney C., et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Using Treosulfan-Based Conditioning for Treatment of Marrow Failure Disorders. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017; 23 (10): 1669–77. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.06.002. Epub 2017 Jun 7. PMID: 28602958; PMCID: PMC5605451.
- Bartelink I.H., Bredius R.G., Belitser S.V., Suttrop M.M., Bierings M., Knibbe C.A., et al. Association between busulfan exposure and outcome in children receiving intravenous busulfan before hematologic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15 (2): 231–41. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.11.022. PMID: 19167683.
- Balashov D., Shcherbina A., Maschan M., Trakhtman P., Skvortsova Y., Shelikhova L., et al. Single-Center Experience of Unrelated and Haploidentical Stem Cell Transplantation with TCR $\alpha\beta$ and CD19 Depletion in Children with Primary Immunodeficiency Syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21: 1955–62.
- Maschan M., Shelikhova L., Ilushina M., Kurnikova E., Boyakova E., Balashov D., et al. TCR-alpha/beta and CD19 depletion and treosulfan-based conditioning regimen in unrelated and haploidentical transplantation in children with acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51 (5): 668–74. DOI: 10.1038/bmt.2015.343. Epub 2016 Jan 25.