

© 2025 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 11.05.2025
Принята к печати 02.06.2025



EDN: FOEZME

Контактная информация:

Султанова Эльвира Ривалевна,
врач-гематолог отделения трансплантации
гемопозитических стволовых клеток №2
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: elvira.sultanova@yahoo.com

© 2025 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 11.05.2025
Accepted 02.06.2025

Correspondence:

Elvira R. Sultanova,
a hematologist at Department
of Hematopoietic Stem Cell Transplantation
№2 at the Dmitry Rogachev National Medical
Research Center of Pediatric Hematology,
Oncology and Immunology of Ministry
of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: elvira.sultanova@yahoo.com

DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-2-46-54

Функция гонад у мальчиков после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: сравнение воздействия треоосульфана и тотального облучения тела в кондиционировании

Э.Р. Султанова, Е.Ю. Ильина, Д.А. Шашелева, А.А. Винокуров, А.В. Процветкина,
В.М. Делягин, Ю.В. Скворцова

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

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) – единственный излечивающий метод терапии многих орфанных заболеваний, значительно улучшающий прогноз и выживаемость пациентов. Кондиционирование, предшествующее ТГСК, включает алкиляторы и/или тотальное облучение тела (ТОТ), обладающие выраженными гонадотоксичными эффектами. В связи с этим актуальным является выбор препаратов и вариантов терапии с минимальными побочными эффектами. Цель: оценить функцию репродуктивной системы мальчиков-реципиентов ТГСК при использовании режимов кондиционирования на основе треоосульфана и ТОТ. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. В исследование включены 112 мальчиков. В динамике оценивали концентрации фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, тестостерона, а также размеры яичек по данным ультразвукового исследования и общую оценку полового развития по шкале Таннера. Воздействие треоосульфана на функцию гонад у мальчиков меньше, чем ТОТ (кумулятивная вероятность развития гипогонадизма к 4 годам после ТГСК 0% и 24% соответственно), однако токсичность других алкиляторов в составе кондиционирования нивелирует разницу при развитии гипогонадизма. Для полноценного понимания репродуктивного потенциала пациентов необходим дальнейший ежегодный мониторинг.

Ключевые слова: мальчики, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, репродуктивная система, треоосульфан, тотальное облучение тела

Султанова Э.Р. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2025; 24 (2): 46–54. DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-2-46-54

Gonadal function in male pediatric patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a comparison of the effects of treosulfan- and total body irradiation-based conditioning

E.R. Sultanova, E.Yu. Ilyina, D.A. Shasheleva, A.A. Vinokurov, A.V. Protsvetkina, W.M. Delyagin, Yu.V. Skvortsova

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

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is the only curative treatment for many orphan diseases that can significantly improve prognosis and survival in patients. Conditioning prior to HSCT includes alkylating agents and/or total body irradiation (TBI) that are both known to be highly gonadotoxic. This is why it is so important to choose drugs and treatment options with minimal side effects. The aim of our study was to evaluate the reproductive function of male HSCT recipients who had received treosulfan- and TBI-based conditioning. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. We included 112 boys. The concentrations of follicle-stimulating and luteinizing hormones, testosterone levels, testicular size (measured using ultrasound) and pubertal development (as per the Tanner scale) were assessed over time. The obtained data showed that the effect of treosulfan on gonadal function in the males was less significant than that of TBI, with the cumulative probability of developing hypogonadism at 4 years after HSCT equaling 0% and 24% respectively. However, the toxicity of other alkylating agents included in a treosulfan-based conditioning regimen eliminates the difference in the cumulative probability of hypogonadism between the two approaches. Further annual monitoring is needed to fully understand the reproductive potential of the patients.

Key words: males, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, reproductive system, treosulfan, total body irradiation

Sultanova E.R., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2025; 24 (2): 46–54.
DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-2-46-54

Патология репродуктивной системы – одно из наиболее частых поздних осложнений аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [1]. Нарушение функции гонад после кондиционирования может быть прямым – за счет токсических эффектов непосредственно на ткани тестикул или опосредованным – обусловленным негативным влиянием облучения головного мозга на гипоталамо-гипофизарную область [2].

Основной гонадотоксический эффект при кондиционировании обусловлен использованием препаратов из группы алкиляторов и лучевой терапии. Суммарная доза облучения зависит от основного заболевания и напрямую связана с токсичностью данного метода. Яички максимально чувствительны к облучению. Так, при использовании 6–8 Гр поражение может стать необратимым, а при меньших дозах описано длительное восстановление функции гонад [3].

Среди алкилирующих агентов базовыми препаратами с миелоаблативным эффектом являются бусульфан и треосульфат. Также в состав кондиционирования часто включают тиотепу, мелфалан или циклофосфамид. Последний применяется и в качестве деплеции трансплантата *in vivo* (посттрансплантационный циклофосфамид) [2]. При оценке суммарной токсичности алкиляторов рассчитывается эквивалентная доза циклофосфамида (cyclophosphamide equivalent dose, CED) [4]. Используя коэффициенты к каждому из алкиляторов, можно вычислить суммарную дозу повреждающих агентов. Согласно данным литературы, CED >4000 мг/м² связана с нарушениями сперматогенеза [5, 6].

Риск дисфункции мужских гонад после ТГСК в детском возрасте зависит от кумулятивной дозы (КД) облучения яичек, а также прямо пропорционален CED [7, 8]. Нельзя исключить влияние на функцию гонад реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), иммуносупрессивной терапии (ИСТ) после ТГСК [9–11].

Тотальное облучение тела (TOT) – метод лучевой терапии с суммарной дозой 12 Гр, применяемый многими ведущими трансплантационными центрами в рамках кондиционирования. В связи с выраженной токсичностью показания к использованию данного метода узкие и включают в себя острые лимфобластные лейкозы и лимфомы [12].

Треосульфат – препарат из группы алкиляторов, обладающий миелоаблативными и лимфодеплетирующими свойствами, применяется для предтрансплантационной подготовки с начала 2000-х годов [13]. В настоящий момент уже известно о меньшей токсичности треосульфата по сравнению с другими миелоаблативными режимами [7, 14, 15]. Однако данный

препарат требует проведения новых исследований на более крупных когортах пациентов с оценкой токсичности относительно других режимов кондиционирования.

Цель исследования – оценка функции репродуктивной системы мальчиков-реципиентов ТГСК в детском и подростковом возрасте при использовании режимов кондиционирования на основе треосульфата и TOT.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

В исследование включены 112 мальчиков-реципиентов аллогенной ТГСК, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в период с 01.09.2018 по 31.12.2023, старше 10 лет на момент трансплантации и старше 14 лет на момент сбора данных (31.08.2024), при проведении кондиционирования у которых применяли треосульфат или TOT. Из исследования были исключены пациенты с синдромом Ниймеген в связи с нарушениями репродуктивной сферы по основному заболеванию, с проведенной до ТГСК двусторонней орхифуникулэктомией, а также пациенты, получившие 2 ТГСК и более. Пациенты, включенные в исследование, были разделены на 2 группы: 1-я группа получала треосульфат ($n = 48$), 2-я группа – TOT ($n = 64$).

Для сбора данных проанализированы истории болезни, записи приемов в поликлинике, исследования с места жительства, присланные через защищенные каналы для телемедицинской консультации.

Медиана возраста пациентов на момент ТГСК в обеих группах составила 14 (10,2–17,8) лет. Максимальный срок наблюдения составил 5,5 лет (треосульфат) и 6,2 года (TOT). Наблюдение было ограничено датой осмотра пациента с любой информацией о его состоянии или событием (за событие принимались неприживление/отторжение, рецидив/прогрессия, смерть). Дата цензурирования данных – 31.12.2024.

В группе треосульфата чаще встречались острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) и первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС), в группе TOT преимущественно были пациенты с острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ) (таблица 1).

Пациентам проводили кондиционирование в следующем составе (представлены суммарные дозы): треосульфат 42 г/м² или TOT 12 Гр; флударабин 150 мг/м²; дополнительным алкилятором в 50% случаев выступала тиотепа 10 мг/кг, у 28%

пациентов использовался этопозид 60 мг/кг, с меньшей частотой применялись мелфалан 140 мг/м² и циклофосфамид 50–150 мг/кг, включая посттрансплантационный. Для элиминации В-клеток 75 из 112 пациентов получали ритуксимаб в дозе 100–375 мг/м². Пациентам с ПИДс и незлокачественной патологией крови проводили также серотерапию в виде антитимоцитарного иммуноглобулина.

В качестве доноров чаще всего выступали родители (гаплоидентичные родственные доноры). Источником гемопоэтических стволовых клеток более чем в 70% случаев были периферические стволовые клетки крови с TCR $\alpha\beta$ ⁺/CD19⁺-деплецией (деплегия проводилась на аппаратах CliniMACS или CliniMACS Prodigy в соответствии с инструкциями производителя (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Германия)). Остальные пациенты получали костный мозг или периферические стволовые клетки крови с деплецией циклофосфамидом *in vivo*. Неприживление трансплантата констатировано у 5 (10,4%) пациентов в группе треосульфана и у 2 (3,1%) мальчиков из группы TOT.

Профилактика РТПХ проводилась 103 из 112 пациентов, иммунные осложнения после ТГСК в остром периоде оценивали у 104 мальчиков, 8 были исключены из анализа (у 7 пациентов не прижился трансплантат, 1 мальчик умер в день ТГСК), поздние осложнения – у 90 пациентов, 22 исключены в связи с событиями до 100-го дня. Диагностику и стадирование острой и хронической РТПХ проводили в соответствии со стандартными критериями (таблица 2).

У всех пациентов оценивали гонадотоксичность терапии, проведенной до и после ТГСК, включая облучение мошонки и головного мозга (таблица 3). Суммарную гонадотоксичность алкиляторов рассчитывали по формуле: CED (мг/м²) = 1,0 (КД циклофосфамида (мг/м²)) + 0,244 (КД ифосфамида (мг/м²)) + 40 (КД мелфалана (мг/м²)) + 50 (КД тиотепы (мг/м²)) [4]. Пересчет доз в мг/м² проводился из расчета 1 мг/кг = 30 мг/м².

Таблица 1
Распределение пациентов в группах по диагнозам

Table 1
Patient distribution in the study groups according to the diagnosis

Диагноз Diagnosis	Все пациенты (n = 112), n (%) All patients (n = 112), n (%)	Первая группа (треосульфана; n = 48), n (%) Group 1 (treosulfan; n = 48), n (%)	Вторая группа (TOT; n = 64), n (%) Group 2 (TBI; n = 64), n (%)
В-/Т-клеточный ОЛЛ, ОБЛ B-/T-cell ALL, BAL	62 (55,3)	2 (4,2)	60 (93,7)
ОМЛ, миелосаркома AML, myeloid sarcoma	23 (20,5)	22 (45,8)	1 (1,6)
Лимфома (Ходжкина, ALK-/Т-/В-клеточная) Lymphoma (Hodgkin lymphoma, ALK-/T-/B-cell lymphoma)	7 (6,3)	4 (8,3)	3 (4,7)
Аплазии/талассемия/МДС Aplasia/thalassemia/MDS	7 (6,3)	7 (14,6)	0
ПИДс PIDs	13 (11,6)	13 (27,1)	0

Примечание. ОБЛ – острый бифенотипический лейкоз; МДС – миелодиспластический синдром.

Notes. TBI – total body irradiation; ALL – acute lymphoblastic leukemia; BAL – biphenotypic acute leukemia; AML – acute myeloid leukemia; MDS – myelodysplastic syndrome; PIDs – primary immunodeficiencies.

Функцию репродуктивной системы оценивали в 3 точки: точка 1 – до ТГСК в рамках предтрансплантационного обследования, точка 2 – через 6–18 мес и точка 3 – через 24 мес и более после трансплантации. При наличии нескольких обследований более чем через 2 года для оценки репродуктивного статуса выбиралось последнее.

Оценка функции гонад у мальчиков старше 14 лет основывалась на результатах гормонального исследования (фолликулостимулирующий (ФСГ) и лютеинизирующий (ЛГ) гормоны, тестостерон), ультразвукового исследования органов мошонки (определение объема яичек) и общей оценке полового развития по Таннеру.

В подростковом возрасте гипогонадизм может быть заподозрен при отсутствии вторичных половых признаков у мальчиков после 14 лет. В зависимости от уровня нарушения выделяют гипергонадотропный гипогонадизм (первичный), характеризующийся первичным поражением гонад и повышением уровня гонадотропинов, и гипогонадотропный гипогонадизм (вторичный, центральный), когда ухудшение функции половых желез происходит вследствие снижения способности гипоталамуса секретировать гонадолиберин или гипофиза секретировать ЛГ и ФСГ. В зависимости от причин и длительности сниженной секреции гонадотропинов гипогонадотропный гипогонадизм может быть функциональным (транзиторным) или перманентным [16].

Общими клиническими проявлениями гипогонадизма являются недоразвитие наружных половых органов, отсутствие роста волос в андрогензависимых зонах, гипоплазия яичек, высокий тембр голоса, возможно развитие гинекомастии. Для гипогонадизма, возникшего уже после начала пубертата и, соответственно, определенного периода влияния половых гормонов на организм, характерно снижение роста волос на лице, исчезновение поллюций, малый объем мышечной массы, умень-

шение объема и плотности яичек, возможно также развитие гинекомастии.

Диагноз вероятного гипогонадизма как первичного, так и вторичного устанавливали при наличии одного из следующих критериев у пациентов в возрасте старше 14 лет: I стадия по шкале Таннера, малый размер яичек (<4 мл в объеме), сниженный/высокий уровень гонадотропинов, сниженный уровень общего тестостерона (при этом оценка по шкале Таннера могла быть I–III). Мальчикам младше 14 лет диагноз гипогонадизма не устанавливался согласно определению, они были включены в анализ

в последующие контрольные точки по достижении 14-летнего возраста.

При оценке риска развития гипогонадизма были исключены пациенты с событиями до 1 года после ТГСК. Анализ проводили методом кумулятивной вероятности с учетом конкурирующих событий, за события принимались смерть пациента, рецидив/прогрессия, а также недостаточность трансплантата (неприживление, отторжение). Пациенты старше 14 лет с гипогонадизмом на момент предтрансплантационного обследования, а также при отсутствии данных о репродуктивной системе в точке 1 были

Таблица 2
РТПХ: профилактика и терапия

Table 2
GVHD: prevention and treatment

Показатель Parameter	Все пациенты All patients	Первая группа (треосульфам) Group 1 (treosulfan)	Вторая группа (ТОТ) Group 2 (TBI)
Профилактика РТПХ: да/нет, n: GVHD prevention: yes/no, n:	103/9	39/9	64/0
абатацепт + тоцилизумаб ± бортезомиб, n (%) abatacept + tocilizumab ± bortezomib, n (%)	67 (65)	20 (51,3)	47 (73,4)
циклоспорин А/такролимус ± ведолизумаб/метотрексат/ микофенолата мофетил ± абатацепт, n (%) cyclosporine A/tacrolimus ± vedolizumab/methotrexate/ mycophenolate mofetil ± abatacept, n (%)	29 (28,2)	15 (38,5)	14 (21,9)
барицитиниб + ведолизумаб + абатацепт, n (%) baricitinib + vedolizumab + abatacept, n (%)	5 (4,9)	2 (5,1%)	3 (4,7)
другое, n (%) other, n (%)	2 (1,9)	2 (5,1)	0
Ингибиторы кальциневрина >1 мес, n Treatment with calcineurin inhibitors > 1 month, n	22	10	12
Острая РТПХ, n: Acute GVHD, n:	104	43	61
II–IV стадии, n (%) grade II–IV, n (%)	42 (40,4)	16 (37,2)	26 (42,6)
III–IV стадии, n (%) grade III–IV, n (%)	10 (9,6)	6 (14)	4 (6,6)
Системная терапия острой РТПХ, n (%) Systemic treatment for acute GVHD, n (%)	27 (26)	15 (34,9)	12 (19,7)
Хроническая РТПХ, n (%) Chronic GVHD, n (%)	18/90 (20)	8/40 (20)	10 (20)
Системная терапия хронической РТПХ, n (%) Systemic treatment for chronic GVHD, n (%)	9 (10)	3 (7,5)	6 (12)
Другие осложнения, потребовавшие ИСТ/ПХТ, n (%) Other complications that required IST/MAC, n (%)	5 (4,8)	2 (4,7)	3 (4,9)

Примечание. ПХТ – полихимиотерапия.

Notes. GVHD – graft-versus-host disease; IST – immunosuppressive therapy; MAC – multiagent chemotherapy.

Таблица 3
Гонадотоксичные факторы в перитрансплантационном периоде

Table 3
Gonadotoxic factors in the peri-transplant period

Показатель Parameter	Все пациенты (n = 112), n (%) All patients (n = 112), n (%)	Первая группа (треосульфам; n = 48), n (%) Group 1 (treosulfan; n = 48), n (%)	Вторая группа (ТОТ; n = 64), n (%) Group 2 (TBI; n = 64), n (%)
Гонадотоксичная терапия до ТГСК Gonadotoxic therapy before HSCT			
Алкилирующие агенты </>4000 мг/м ² Alkylating agents </>4000 mg/m ²	107/5 (4,5)	45/3 (6,25)	62/2 (3,1)
Краниальное облучение 12–18 Гр Cranial irradiation 12–18 Gy	11 (9,8)	1 (2)	10 (15,6)
Гонадотоксичная терапия после ТГСК Gonadotoxic therapy after HSCT			
Ингибиторы кальциневрина >1 мес Treatment with calcineurin inhibitors > 1 month	8 (7)	5 (10,4)	3 (4,7)
Глюкокортикостероиды >3 мес Treatment with glucocorticosteroids > 3 months	18 (16,1)	8 (16,7)	10 (15,6)
СЭД >4000 мг/м ² CED >4000 mg/m ²	2 (1,8)	0	2 (3,1)

исключены из анализа кумулятивной вероятности развития гипогонадизма.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы R-Studio.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Медиана наблюдения всей когорты составила 1 (0–6,3) год, в группах треоосульфана и TOT – 1,2 года и 1 год соответственно. Медиана наблюдения при оценке гипогонадизма – 3,2 (0,5–5,5) года и 3,6 (0,8–6,2) года в группах соответственно.

Медиана возраста на момент последней оценки гипогонадизма ($n = 37$) в группе треоосульфана ($n = 16$) составила 16,3 (14,3–18,8) года, в группе TOT ($n = 21$) – 17,3 (14,1–19,2) года.

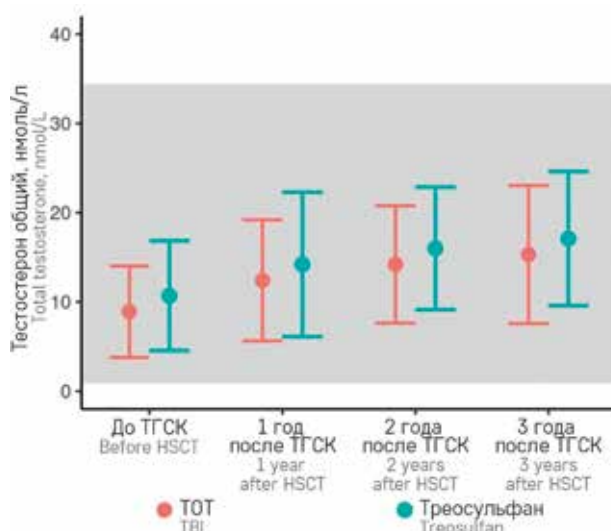
Проведена оценка уровня тестостерона и гонадотропинов в динамике после ТГСК. Клетки Лейдига, задачей которых является продукция тестостерона, более резистентны к специфической терапии, чем клетки Сертоли [17, 18]. Наше исследование также подтверждает эти данные, показатели уровня тестостерона за время наблюдения остаются в пределах нормы (рисунок 1).

При оценке уровня гонадотропных гормонов получены следующие данные (рисунок 2): у пациентов с треоосульфатом в кондиционировании показатели ниже, чем в группе с TOT, при этом уровень ЛГ оставался в пределах референсных значений. ЛГ связан с дисфункцией клеток Лейдига, поэтому так же, как и тестостерон, остается в пределах нормы [19, 20]. В своем исследовании A. Cattoni и соавт.

Рисунок 1

Динамика уровня тестостерона после ТГСК (среднее, 95% доверительный интервал)
Серый коридор – границы нормы для тестостерона:
0,86–34,41 нмоль/л

Figure 1
Testosterone levels after HSCT measured over time (the mean, 95% confidence interval)
The grey area indicates the reference range for testosterone:
0.86–34.41 nmol/L



разница в уровне тестостерона, это подтверждает гипотезу о медленно прогрессирующем ухудшении функции клеток Лейдига, вызванном TOT [7]. В нашем исследовании также отмечается медленная отрицательная динамика в уровне показателей тестостерона и ЛГ (рисунки 1, 2).

При анализе динамики ФСГ после ТГСК отмечается повышение показателей нормы до 1,5 раза в 1-й год после ТГСК, далее снижение до нормальных значений к 3 годам после трансплантации. Исследования, проведенные в 1970–80-х годах, показали, что после цитотоксической терапии уровень ФСГ повышается с последующим снижением, это связано с транзитным (функциональным) гипогонадизмом и дальнейшим восстановлением сперматогенеза [16, 19–23]. Однако стоит помнить, что ФСГ может оставаться выше границ нормы при сохранении сперматогенеза и снижаться без восстановления сперматогенеза. Второй вариант, вероятно, связан с истощением секреторной функции гипофиза.

Кумулятивная частота развития гипогонадизма (рисунок 3) в общей группе к 4 годам достигала 34%, а в группах треоосульфана и TOT значительно не отличалась и составляла 36% и 32% соответственно. Однако, по данным литературы, частота компенсированного или явного гипогонадизма после TOT значительно выше (41,4% и 25,9% соответственно), чем в режимах кондиционирования без облучения (31,4% и 17,1% соответственно при схемах с бусульфатом, 0% – с треоосульфатом, 5,3% случаев явного гипогонадизма при других режимах) [7]. Оценка влияния только одной гонадотоксичной составляющей, вводимой как часть протокола кондиционирования, включающего другие химиопрепараты, может привести к ошибочным выводам. Для полноценного понимания причин повреждения репродуктивной системы после проведенного кондиционирования необходимо определить суммарную гонадотоксичность всех вводимых препаратов.

Для унификации оценки в качестве фактора риска азооспермии введена CED.

По данным S. Mathiesen и соавт., определено пороговое значение CED >10 г/м², при таких значениях у всех пациентов была азооспермия, при дозах ниже 6 г/м² сперматогенез сохранялся [8]. Учитывая эти данные, нами была проведена попытка оценить вклад в развитие гипогонадизма тиотепы, CED которой составляет 15 000 мг/м² и более чем в 2 раза превышает максимальную дозу циклофосфида (6000 мг/м²) или мелфалана (5600 мг/м²) в кондиционировании. Мы оценивали кумулятивную частоту развития гипогонадизма в 3 группах CED: ≥ 15 000, 4000–14 999, <4000 мг/м². По нашим данным, как и по данным литературы [5, 6], пациенты с

CED ≥ 4000 мг/м² имели схожую, большую кумулятивную частоту развития гипогонадизма по сравнению с группой с CED < 4000 мг/м², значимой разницы в группах $\geq 15\,000$ и $4000\text{--}14\,999$ мг/м² обнаружено не было (рисунк 4А).

Нами проведена оценка вклада суммарной дозы алкиляторов в развитие гипогонадизма в группах треосульфана и TOT отдельно: случаев развития гипогонадизма в группе треосульфана с CED < 4000 мг/м² не зафиксировано, у пациентов с

TOT и CED ≥ 4000 мг/м² гипогонадизм развивается стремительно в первые годы после ТГСК, а токсичность треосульфана с высокими дозами других алкиляторов в кондиционировании сравнима с гондотоксичностью TOT (рисунк 4Б). Учитывая, что по нашим протоколам кондиционирования 85% пациентов в группе треосульфана получают дополнительно алкиляторы с высокой суммарной CED, можно сделать вывод, что препараты из группы алкиляторов вносят значимый вклад в развитие кумулятивной

Рисунок 2

Динамика концентрации половых гормонов после ТГСК (среднее, 95% доверительный интервал): А – ЛГ; Б – ФСГ

Серый коридор – границы нормы: для ФСГ 1,5–12,4 мМЕд/мл, для ЛГ 1,7–8,6 мМЕд/мл

Figure 2

Sex hormone concentrations after HSCT measured over time (the mean, 95% Confidence Interval): А – luteinizing hormone (LH); Б – follicle-stimulating hormone (FSH)

In each graph, the grey area indicates the reference range: 1.5–12.4 mIU/mL for FSH, 1.7–8.6 mIU/mL for LH

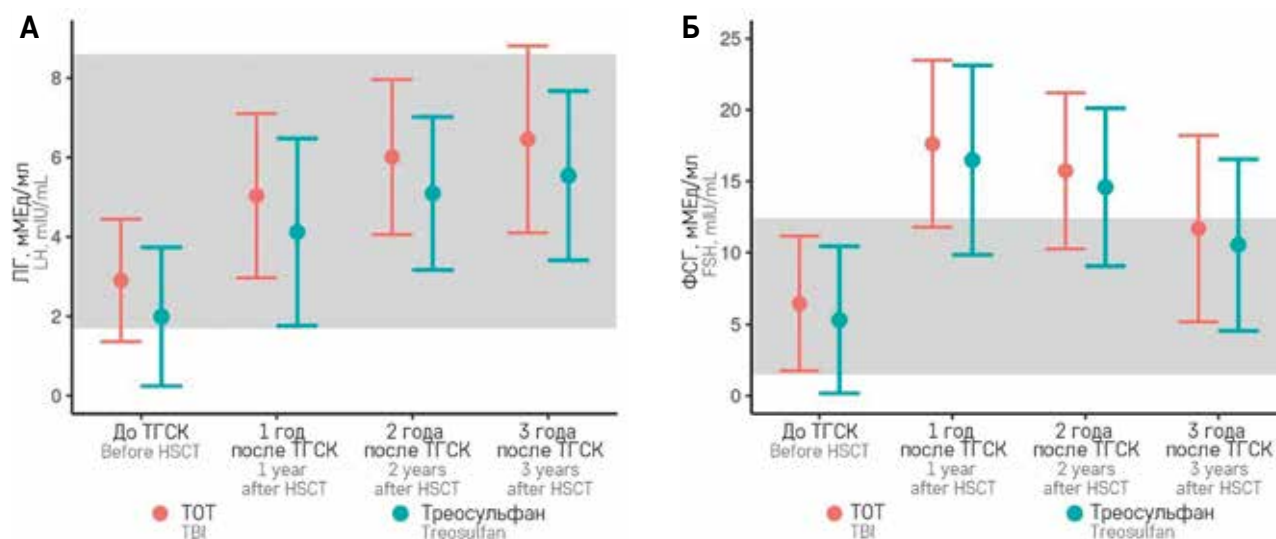
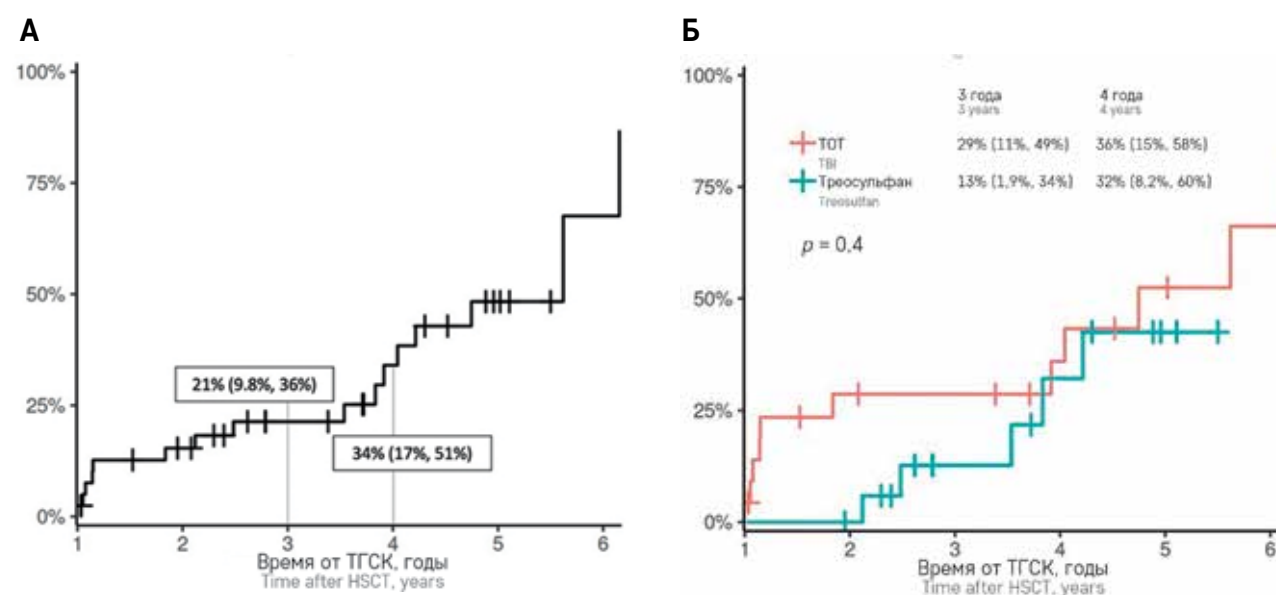


Рисунок 3

Кумулятивная частота развития гипогонадизма: А – в общей группе; Б – в зависимости от режима кондиционирования

Figure 3

The cumulative incidence of hypogonadism: А – in the entire group; Б – according to the conditioning regimen



вероятности гипогонадизма в протоколах кондиционирования с треосульфаном.

Для оценки вклада в развитие гипогонадизма других посттрансплантационных факторов проведена оценка кумулятивной вероятности развития гипогонадизма в зависимости от развития РТПХ и проводимой ИСТ. По нашим данным, пациенты с течением острой РТПХ II–IV стадии и терапией ингибиторами кальциневрина и глюкокортикостероидами имеют меньшие риски развития гипогонадизма как в общей группе (к 4 годам после ТГСК 25% с РТПХ и 44% без нее; $p = 0,13$), так и при анализе в группах 1 и 2. Вероятно, это связано с тем, что хроническое воспаление при РТПХ отрицательно влияет на репродуктивную функцию у мужчин, а ИСТ, проводимая в этом случае, может привести к контролю за воспалением. В значительном количестве наблюдательных исследований у пациентов, находящихся на длительной терапии преднизолоном для лечения хронического воспалительного заболевания, уровень тестостерона был ниже по сравнению с нелечеными пациентами контрольных групп, хотя рандомизированные контролируемые исследования не проводились [11].

При течении хронической РТПХ отмечается больший риск развития гипогонадизма (рисунок 5). Это объясняется тем, что системные воспалительные факторы, как и ИСТ, длительно влияют на всю репродуктивную систему. На данный момент различия в кривых в пределах обычной погрешности. Очень вероятно, что другие факторы (особенно терапия и CED) мешают нам увидеть самостоятельный эффект хронической РТПХ. В литературе описаны исследования как подтверждающие вклад хронической РТПХ

в нарушение работы гонад [9], так и опровергающие связь данного осложнения с риском азооспермии [8] и развитием гипогонадизма [24].

Для более глубокого исследования вклада в развитие гипогонадизма инициальной терапии до ТГСК, а также облучения яичек и головного мозга в рамках кондиционирования требуются оценка большей когорты пациентов и регулярное лонгитюдное наблюдение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании показано, что при проведении аллогенной ТГСК воздействие треосульфаносодержащего кондиционирования оказывает меньший эффект на функцию половых желез у мальчиков, чем TOT. Однако значимый вклад других алкиляторов в составе предтрансплантационной подготовки нивелирует разницу при развитии гипогонадизма. Также нами не получено достоверных данных о влиянии РТПХ и проводимой ИСТ на развитие гипогонадизма. Недостаточное число пациентов и недисциплинированность в проведении контрольных исследований со стороны пациентов и их семей могут ограничивать статистический потенциал исследования. Для полноценного понимания репродуктивного потенциала пациентов необходим регулярный продолженный ежегодный мониторинг, а также при достижении возраста 18 лет – объективная оценка фертильности с помощью анализа спермограммы. Дальнейшее изучение данного вопроса является весьма актуальным в связи с нарастающим числом реципиентов ТГСК, вступающих во взрослую жизнь. Оно позволяет

Рисунок 4

Кумулятивная частота развития гипогонадизма в зависимости от CED: А – в общей группе; Б – в зависимости от режима кондиционирования

Figure 4

The cumulative incidence of hypogonadism according to CED: А – in the entire group; Б – according to the conditioning regimen

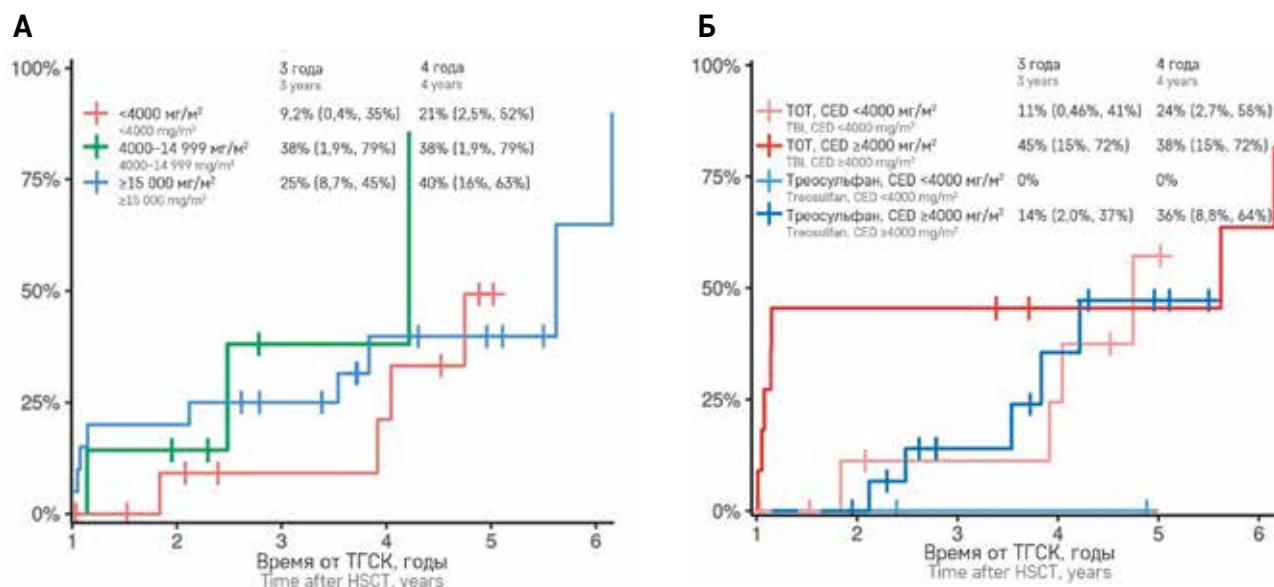
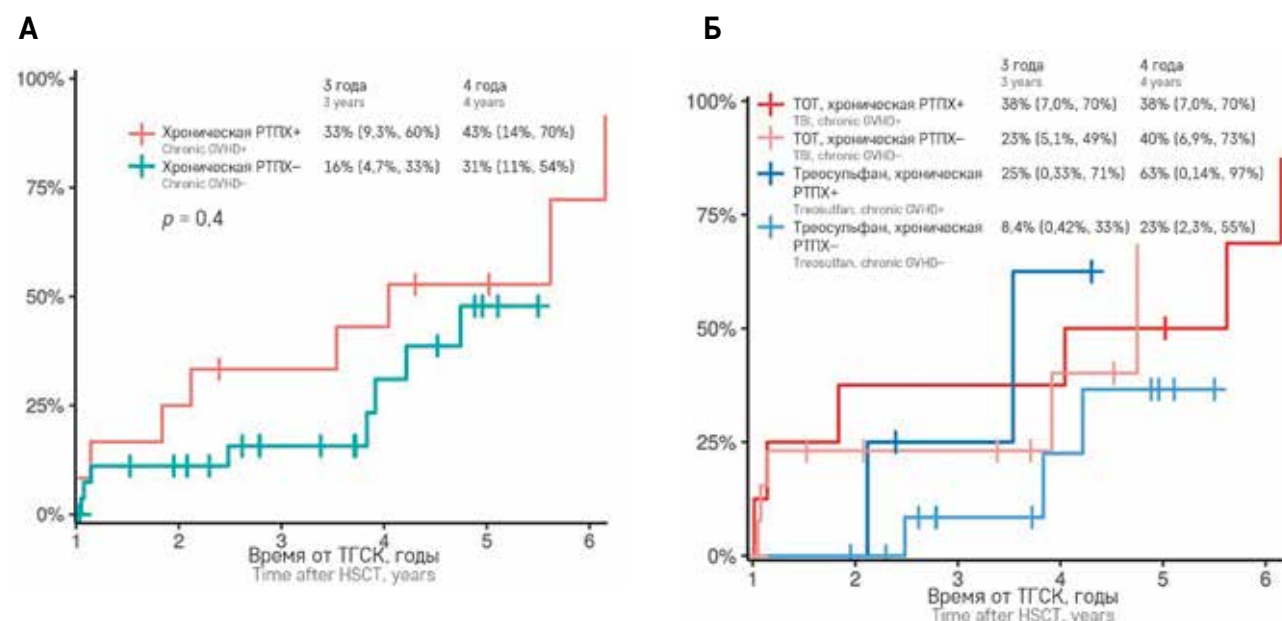


Рисунок 5

Кумулятивная частота развития гипогонадизма у пациентов с хронической РТПХ и без нее: А – в общей группе; Б – в зависимости от режима кондиционирования

Figure 5

The cumulative incidence of hypogonadism in the patients with/without chronic GVHD: А – in the entire group; Б – according to the conditioning regimen



помочь юношам в адаптации, решении социальных и репродуктивных вопросов, а также поднимает важность разработки способов эффективного сохранения фертильности у пациентов до ТГСК.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Sultanova E.R. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0319-3699>

Ilyina E.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9177-5252>

Shasheleva D.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5641-8567>

Vinokurov A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0441-0034>

Protsovetkina A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8562-8945>

Delyagin W.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8149-7669>

Skvortsova Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0566-053X>

Литература / References

- Shalitin S., Pertman L., Yackobovitch-Gavan M., Yaniv I., Lebenthal Y., Phillip M., et al. Endocrine and Metabolic Disturbances in Survivors of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Childhood and Adolescence. *Horm Res Paediatr* 2018; 89 (2): 108–21.
- Султанова Э.Р., Скворцова Ю.В., Делягин В.М. Влияние аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток на репродуктивную функцию, способы профилактики и коррекции нарушений фертильности. Лечение и профилактика 2024; 14 (4): 42–9. [Sultanova E.R., Skvortsova Yu.V., Delyagin W.M. The impact of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation on reproductive health, methods of prevention and treatment 2024; 14 (4): 42–9. (In Russ.)].
- Hall E., Giaccia A. Clinical response of normal tissue. *Radiobiology for the Radiologist*. 7th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2012.
- Green D.M., Nolan V.G., Goodman P.J., Whitton J.A., Srivastava D., Leisenring W.M., et al. The cyclophosphamide equivalent dose as an approach for quantifying alkylating agent exposure: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61 (1): 53–67.
- Huang I.S., Fantus R.J., Halpern J.A., Wren J., Bennett N.E., Pham M.N., et al. Association of the minimal cyclophosphamide equivalent dose and outcome of microdissection testicular sperm extraction in patients with persistent azoospermia after chemotherapy. *F S Rep* 2023; 5 (1): 95–101.
- Green D.M., Liu W., Kutteh W.H., Ke R.W., Shelton K.C., Sklar C.A., et al. Cumulative alkylating agent exposure and semen parameters in adult survivors of childhood cancer: a report from the St Jude Lifetime Cohort Study. *Lancet Oncol* 2014; 15 (11): 1215–23.
- Cattoni A., Nicolosi M.L., Capitoli G., Gadda A., Molinari S., Louka S., et al. Pubertal attainment and Leydig cell function following pediatric hemato-

- poietic stem cell transplantation: a three-decade longitudinal assessment. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023; 14: 1292683.
8. Mathiesen S., Sørensen K., Nielsen M.M., Suominen A., Ifversen M., Grell K., et al. Male gonadal function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in childhood: a cross-sectional, population-based study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; 26 (9): 1635–45.
 9. Rovó A., Aljurf M., Chiodi S., Spinelli S., Salooja N., Sucak G., et al. Ongoing graft-versus-host disease is a risk factor for azoospermia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a survey of the Late Effects Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2013; 98 (3): 339–45.
 10. Hampl R., Stárka L. Glucocorticoids affect male testicular steroidogenesis. *Physiol Res* 2020; 69 (Suppl 2): S205–10.
 11. Drobnis E.Z., Nangia A.K. Immunosuppressants and Male Reproduction. *Adv Exp Med Biol* 2017; 1034: 179–210.
 12. Peters C., Dalle J.H., Locatelli F., Poetschger U., Sedlacek P., Buechner J., 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.
 13. Wachowiak J., Chybicka A., Borucki D., Gorczyńska E., Kalwak K., Leda M. 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).
 14. Saglio F., Pagliara D., Zecca M., Balduzzi A., Cattoni A., Prete A., 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.e1–10.
 15. Скворцова Ю.В., Новичкова Г.А., Масчан М.А., Балашов Д.Н., Папуша Л.И., Шипицына И.П. и др. Сравнительная оценка влияния трео-сульфан- 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. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-2-28-38 [Skvortsova Yu.V., Novichkova G.A., Maschan M.A., Balashov D.N., Papusha L.I., Shipitsina I.P., et al. Late effects after treosulfan- and busulfan-based myeloablative conditioning for allogeneic HSCT in children with malignant diseases: a comparative study. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2018; 17 (2): 28–38. (In Russ.)].
 16. Palmert M.R., Dunkel L. Clinical practice. Delayed puberty. *N Engl J Med* 2012; 366 (5): 443–53.
 17. Grigg A.P., 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): 1089–95.
 18. Faraci M., Barra S., Cohen A., Lanino E., Grisolia F., Miano M., et al. Very late nonfatal consequences of fractionated TBI in children undergoing bone marrow transplant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63 (5): 1568–75.
 19. Howell S.J., Shalet S.M. Testicular function following chemotherapy. *Hum Reprod Update* 2001; 7 (4): 363–9.
 20. Gradishar W.J., Schilsky R.L. Effects of cancer treatment on the reproductive system. *Crit Rev Oncol Hematol* 1988; 8: 153–71.
 21. Rowley M.J., Leach D.R., Warner G.A., Heller C.G. Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis. *Radiat Res* 1974; 59 (3): 665–78.
 22. Pineau C., Velez de la Calle J.F., Pinon-Lataillade G., Jégou B. Assessment of testicular function after acute and chronic irradiation: further evidence for an influence of late spermatids on Sertoli cell function in the adult rat. *Endocrinology* 1989; 124 (6): 2720–8.
 23. Delic J.I., Hendry J.H., Morris I.D., Shalet S.M. Dose and time relationships in the endocrine response of the irradiated adult rat testis. *J Androl* 1986; 7 (1): 32–41.
 24. Gokcebay D.G., Azik F., Bayram C., Erdem A.Y., Fettah A., Isik P., et al. Evaluation of endocrine and metabolic dysfunctions after hematopoietic stem cell transplantation in children: a study from Turkey. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017; 30 (6): 683–91.