

DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-2-55-61

Результаты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с приобретенной апластической анемией с использованием мелфалансодержащих режимов кондиционирования

Е.В. Скоробогатова, Е.Б. Мачнева, Л.В. Ольхова, Ю.А. Николаева, М.М. Антошин

Российская детская клиническая больница – филиал ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Несмотря на высокую эффективность трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) у детей с приобретенной апластической анемией (ПАА), недостаточность и отторжение трансплантата остаются одной из основных проблем. Факторами риска отторжения и гипопункции трансплантата, персистенции смешанного химеризма являются аллосенсибилизация, недостаточные количественные характеристики трансплантата, относительно сохранный собственный миелопоэз. Обеспечения долгосрочного приживления трансплантата возможно достичь путем модификации режима кондиционирования и иммуносупрессивной профилактики. Одной из перспективных опций является включение мелфалана в схему кондиционирования. Проведен ретроспективный анализ результатов ТГСК с использованием мелфалансодержащих режимов кондиционирования у 21 ребенка с ПАА (18 первичных, 3 повторных ТГСК): 11 от полностью совместимых неродственных доноров, 9 совместимых родственных, 1 гаплоидентичного. Основанный на ингибиторах кальциневрина режим профилактики реакции «трансплантат против хозяина» получили 9 детей, на ингибиторах янус-киназ – 12. Удовлетворительная функция трансплантата достигнута у всех детей при отсутствии тяжелых осложнений. По данным итоговых результатов у 95% пациентов определен общий полный донорский химеризм, по CD3⁺-линии 85,7% с долей собственных клеток (СК) 9–13%. Включение мелфалана в режим кондиционирования у пациентов с ПАА перед ТГСК в сочетании с новыми менее токсичными схемами профилактики реакции «трансплантат против хозяина» может стать эффективной опцией преодоления риска отторжения трансплантата при низком уровне токсичности и частоты развития осложнений. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Ключевые слова: дети, мелфалан, отторжение трансплантата, приобретенная апластическая анемия, смешанный химеризм, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ингибиторы янус-киназ

Скоробогатова Е.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2025; 24 (2): 55–61. DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-2-55-61

Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation using melphalan-based conditioning in children with acquired aplastic anemia

E.V. Skorobogatova, E.B. Machneva, L.V. Olkhova, Yu.A. Nikolaeva, M.M. Antoshin

The Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Despite the high effectiveness of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children with acquired aplastic anemia (AAA), the procedure can still result in such major issues as graft failure and rejection. Risk factors for graft rejection and poor function as well as the persistence of mixed chimerism include allosensitization, insufficient number of transplanted cells and relatively preserved native myelopoiesis. Long-term engraftment can be achieved by modifying conditioning and immunosuppressive therapy. One such promising approach is the inclusion of melphalan in a conditioning regimen. In our study, we retrospectively analyzed outcomes of HSCT with melphalan-based conditioning carried out in 21 children with AAA (for 18 patients, it was their first HSCT, while 3 had a repeat HSCT): out of these, 11 patients received transplants from matched unrelated donors, 9 received transplants from matched related donors and 1 – from a haploidentical donor. Nine children received calcineurin inhibitor-based graft-versus-host disease prophylaxis while 12 children received Janus kinase inhibitors. A good graft function was achieved in all the children, without any severe complications. As per the latest findings, 95% of the patients achieved full total donor cell chimerism, 85.7% of the patients had full donor chimerism in the CD3⁺ cell lineage, while 14.3% had mixed CD3⁺ cell chimerism with 9–13% of own cells. The inclusion of melphalan in a conditioning regimen in patients with AAA before HSCT in combination with new less toxic graft-versus-host disease prophylaxis regimens may be an effective strategy to overcome the risk of graft rejection and ensure a low toxicity profile and low incidence of complications. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Key words: children, melphalan, graft rejection, acquired aplastic anemia, mixed chimerism, hematopoietic stem cell transplantation, Janus kinase inhibitors

Skorobogatova E.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2025; 24 (2): 55–61. DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-2-55-61

© 2025 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 11.05.2025
Принята к печати 06.06.2025



EDN: IAQLOL

Контактная информация:

Скоробогатова Елена Владимировна,
д-р мед. наук, заведующая отделением
трансплантации костного мозга Российской
детской клинической больницы –
филиала ФГАОУ ВО «Российский
национальный исследовательский
медицинский университет
им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
Адрес: 119571, Москва,
Ленинский пр-т, 117, корп. 1
E-mail: skorobog.e@mail.ru

© 2025 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 11.05.2025
Accepted 06.06.2025

Correspondence:

Elena V. Skorobogatova,
Dr. Med. Sci., Head of the Department
of Bone Marrow Transplantation
at the Russian Children's Clinical Hospital
of the N.I. Pirogov Russian National Research
Medical University, Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 bldg. 117 Leninsky Ave.,
Moscow 119571, Russia
E-mail: skorobog.e@mail.ru

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) от HLA-совместимого родственного донора у детей является первой линией терапии тяжелых и сверхтяжелых форм приобретенной апластической анемии (ПАА) [1]. Раннее проведение трансплантации позволяет излечивать около 90% пациентов [2, 3]. Трансплантации от неродственных и гаплоидентичных доноров проводятся в случаях неэффективности курсов иммуносупрессивной терапии [2]. Общеизвестно, что риск неприживления/отторжения трансплантата при ПАА значительно выше, чем при злокачественных заболеваниях. В ранних исследованиях частота отторжения достигала 30%, в настоящее время этот риск составляет около 10% [1]. Проблемы отторжения и гипопункции трансплантата, персистенции смешанного химеризма (СХ) связаны с множеством факторов, наиболее значимыми среди которых являются аллосенсибилизация к минорным антигенам гистосовместимости в связи с частыми трансфузиями препаратов крови, немиелоаблативное кондиционирование, недостаточные количественные характеристики трансплантата [1].

Кроме того, относительно сохранный миелопоэз у некоторых пациентов с ПАА, получивших стандартное иммуноаблативное кондиционирование, может быть предиктором первичного неприживления трансплантата, последующей персистенции СХ и отторжения. Высокий риск неприживления наблюдается у пациентов с длительным анамнезом заболевания, получивших более 10 гемотрансфузий, рефрактерных к трансфузиям тромбоцитов, независимо от их числа, или у трансфузированных от родственников [4]. Использование лейкодеплетированных компонентов крови частично позволило решить проблему аллоиммунизации [5]. Критерием адекватности дозы трансплантированных стволовых клеток служит количество CD34⁺, превышающее 3×10^6 /кг массы тела реципиента с ПАА, что не всегда достижимо при использовании миелоинфузии и возможно только при трансплантации периферических стволовых клеток крови (ПСКК). Недостаточное количество Т-лимфоцитов в трансплантате также ассоциировано с высоким риском неприживления и отторжения. По этим причинам пуповинная кровь и CD34⁺-селектированный трансплантат не являются оптимальными опциями при ТГСК у пациентов с ПАА [1, 6].

Обеспечение долгосрочного приживления трансплантата путем модификации режима кондиционирования и схемы иммуносупрессивной терапии эволюционировало за 30 лет существования отделения трансплантации костного мозга РДКБ на основании современных тенденций. Режимы кондиционирования на основе бусульфана и циклофосфамида около 25 лет назад заменило иммуноаблативное

кондиционирование с использованием циклофосфамида, флударабина и антитимоцитарного глобулина (АТГ) [2, 7]. При ТГСК от альтернативных доноров в кондиционирование были введены торакоабдоминальное облучение (thoracoabdominal irradiation, ТАИ), тиофосфамид или мелфалан [2, 7, 8].

Длительная (не менее 1 года) посттрансплантационная иммуносупрессивная профилактика позволяет у пациентов с ПАА улучшить функцию трансплантата. Посттрансплантационный циклофосфамид, менее токсичные ингибиторы янус-киназ в комбинации с другими иммуносупрессантами постепенно приходят на смену традиционным блокаторам кальциневрина, метотрексату, микофенолатам [1, 7, 9].

Включение мелфалана в схему кондиционирования сначала у пациентов при неродственной ТГСК, повторной трансплантации от родственных доноров, а затем и при первичном кондиционировании при родственных совместимых ТГСК, использование в большинстве случаев ПСКК показало высокую эффективность у детей с ПАА, ассоциированную во всех случаях с приживлением трансплантата, отсутствием отторжений, полным донорским химеризмом (ПДХ), низким профилем токсичности и отсутствием летальных исходов [1, 7, 8].

Стандартизировать подходы к выбору режима кондиционирования и профилактике реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) действительно сложно в связи с множеством индивидуальных сопутствующих факторов (тяжесть основного заболевания, соматический, инфекционный, токсический статус пациента, источник гемопоэтических стволовых клеток). Создание мультицентровых протоколов лечения осложняется постоянно возникающими инновационными подходами, которые делают столь привлекательным персонализированный подход к терапии для каждого пациента для достижения наилучших результатов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ результатов ТГСК у детей с ПАА, выполненных в отделении трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы – филиала ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России с 2021 по 2025 г. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Медиана наблюдения за пациентами после ТГСК составила 25 (4–48) мес. За анализируемый период проведено 39 ТГСК у 36 пациентов с ПАА, из них мелфалансодержащие режимы получил 21 ребенок: 18 первичных и 3 повторных. Повторные ТГСК проводились в 1 случае после первичного

неприживления трансплантата, в 2 – после отторжения, возникших после иммуноаблативного кондиционирования, при повторных ТГСК использовались ПСКК от того же HLA-совместимого сиблинга. Трансплантации от полностью совместимых неродственных доноров (СНД) проведены 11 (52,4%) пациентам, от полностью совместимых родственных доноров (СРД) – 7 (33,3%), 9/10 HLA-СРД – 2 (9,5%), в 1 (4,8%) случае выполнена гаплоидентичная трансплантация. У всех пациентов использовался нативный трансплантат: костный мозг (КМ) – в 10 (47,6%) случаях (9 СНД, 1 СРД), ПСКК – в 11 (52,4%) (2 СНД, 8 СРД, 1 гаплоидентичный донор). Возраст больных на момент ТГСК составлял от 5 до 17 лет (медиана – 10 лет). Детальная характеристика группы пациентов представлена в *таблице 1*.

Интенсивность режима кондиционирования обуславливалась видом и источником гемопоэтических стволовых клеток, особенностями статуса по основному заболеванию, определяющими риск отторжения трансплантата, сопутствующими осложнениями. У всех детей перед неродственной ТГСК и у 2 пациентов с отторжением родственного трансплантата в режим кондиционирования было включено ТАИ в дозе 2 Гр. Доза флударабина варьировала от 90 до 150 мг/м², мелфалана – от 70 до 140 мг/м². Более высокие дозы мелфалана применялись в группе пациентов с СНД, СРД 9/10, а также при отторжениях трансплантата. Дозы тимоглобулина и АТГАМ составляли 5–10 мг/кг и 100 мг/кг массы тела реципиента соответственно. У 2 пациентов в связи с предшествующей тяжелой реакцией на введение АТГ был исключен из схемы кондиционирования. Доза циклофосфамида в кондиционировании составляла от 50 до 100 мг/кг, в режиме профилактики РТПХ 25–100 мг/кг массы тела пациента.

Все пациенты в целях профилактики РТПХ и посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний на –1-е сутки получали ритуксимаб. Основанный на блокаторах кальциневрина режим получили 9 (42,8%) пациентов, на блокаторах янускиназы (руксолитиниб, тофацитиниб) – 12 (57,1%) детей. Короткий курс низких доз метотрексата получили 8 пациентов. Ингибиторы CD80 и CD86, антитела к интерлейкину-6 также дополнительно использовались в схемах иммуносупрессии (абатацепт у 14 детей, в комбинации с тоцилизумабом у 2).

Медиана содержания в трансплантате CD34⁺-клеток (в расчете на 1 кг массы тела реципиента) для всей группы пациентов составила $8,2 (3,0–13,6) \times 10^6/\text{кг}$, в КМ – $7,6 \times 10^6/\text{кг}$, в ПСКК – $10,2 \times 10^6/\text{кг}$. Медиана содержания в трансплантате CD3⁺-клеток для всей группы пациентов

составила $2,0 (0,27–19,0) \times 10^8/\text{кг}$, в КМ – $0,5 \times 10^8/\text{кг}$, в ПСКК – $4,6 \times 10^8/\text{кг}$.

Все пациенты получали стандартную сопроводительную терапию. Профилактика инфекционных осложнений включала вориконазол, рифаксимин, валацикловир, со дня восстановления лейкопоза всем пациентам назначался триметоприм/сульфаметоксазол. В стимуляции лейкопоза пациенты не нуждались.

Восстановлением лейкопоза считался первый из трех последовательных дней, когда у пациента отмечался уровень лейкоцитов в крови более $1,0 \times 10^9/\text{л}$. Всем пациентам проводился систематический мониторинг химеризма периферической крови (ОХ, по CD3⁺-линии) на 30, 60 и 100-й дни после ТГСК. ПДХ констатировался при выявлении >95% донорских клеток в образце периферической крови.

Статистический анализ

Статистический анализ данных проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics, версия 23.0. Для сравнения качественных переменных использован χ^2 -тест, количественных переменных – непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Первичное восстановление лейкопоза и тромбоцитопоза достигнуто у всех пациентов. Медиана восстановления лейкопоза составила 17 (11–38) дней. Орофарингеальный мукозит до II степени в раннем посттрансплантационном периоде развился у 3 (14,3%) пациентов. Жизнеугрожающих инфекционных эпизодов не отмечено. Все осложнения были купированы на фоне проводимой комплексной антибактериальной и симптоматической терапии. Острая РТПХ (oРТПХ) была диагностирована у 9 (42,8%) пациентов: у 5 (23,8%) кожная форма до II степени, у 3 (14,3%) интестинальная форма до II степени, у 1 (4,8%) – печеночная форма I степени. Проявления oРТПХ у большинства пациентов были купированы на фоне интенсификации иммуносупрессивной терапии. Лишь у 2 (9,5%) пациентов в дальнейшем отмечалось развитие легкой формы кожной хронической РТПХ. Тяжелых иммунных осложнений ни у одного пациента отмечено не было.

Помимо частоты инфекционных, токсических и иммунных осложнений на результаты ТГСК влияет динамика гемопоэтического химеризма, поскольку наличие значимого числа собственных гемопоэтических клеток может быть предиктором оттор-

жения трансплантата. В нашем исследовании по результатам мониторинга в периферической крови ОХ и CD3⁺-линейного химеризма в течение периода наблюдения у большинства детей сохранялся ПДХ. По

данным последних результатов по ОХ 20 (95%) пациентов имеют ПДХ, у 1 сохраняется 9% СК; по CD3⁺-линии 18 (85,7%) – ПДХ, у 3 пациентов определялся СХ с различной долей СК (9–13%).

Таблица 1

Характеристика пациентов, трансплантатов, режимов кондиционирования, иммуносупрессии, периода наблюдения и исходов

Table 1

The characteristics of the patients, grafts, conditioning regimens, immunosuppression, observation period and outcomes

Пациент Patient	Возраст, годы Age, years	Кондиционирование Conditioning regimens	Профилактика РТПХ GVHD prophylaxis	Донор Donor	Источник гемопоэтических стволовых клеток Stem cell source	Период наблюдения, мес Observation period, months	Итоговый химеризм Resulting chimerism	
							CD3	ОХ TC
№1	7	TAI2/ Flu150/ Thymo10/ CY100/ Mel 140	Rit, Tac, Mtx	СНД MUD	КМ BM	48	13% СК 13% OC	ПДХ FDC
№2	13	TAI2/ Flu150/ Thymo10/ CY100/ Mel 140	Rit, Tac, Mtx	СНД MUD	КМ BM	46	ПДХ FDC	ПДХ FDC
№3	5	TAI2/ Flu150/ Atgam100/ CY100/ Mel 140	Rit, Tac, Mtx	СНД MUD	КМ BM	43	ПДХ FDC	ПДХ FDC
№4	6	Flu150/Atgam100/ CY100/Mel 140	Rit, Mtx, CsA, CY50	СНД MUD	КМ BM	38	ПДХ FDC	ПДХ FDC
№5	10	TAI2/ Flu150/ Thymo10/ CY100/ Mel 100	Rit, Tac, Mtx	СНД MUD	КМ BM	33	9% СК 9% OC	ПДХ FDC
№6	5	TAI2/ Flu150/ Thymo10/ CY100/ Mel 100	Rit, Tac, Mtx, Abatacept	СНД MUD	КМ BM	31	ПДХ FDC	ПДХ FDC
№7	9	Flu150/Thymo10/ CY100/Mel 140	Rit, Tac, Mtx	СНД MUD	КМ BM	27	ПДХ FDC	ПДХ FDC
№8	16	Flu90/Thymo5/Mel 100	Rit, CsA, Abatacept, Tocilizumab	Повторная ТГСК, СРД Repeat HSCT, MSD	ПСКК PBSC	27	ПДХ FDC	ПДХ FDC
№9	8	Flu100/Atgam100/ CY70/Mel 100	Rit, Ruxo, CY50, Abatacept, Tocilizumab	СРД 9/10 9/10 MSD	КМ + ПСКК BM + PBSC	26	ПДХ FDC	ПДХ FDC
№10	17	Flu100/Atgam100/ CY100/Mel 75	Rit, Mtx, CsA	СРД MSD	ПСКК PBSC	25	ПДХ FDC	ПДХ FDC
№11	7	Flu120/Thymo10/ CY70/Mel 100	Rit, Ruxo, CY50, Abatacept	СРД 9/10 9/10 MSD	КМ BM	25	ПДХ FDC	ПДХ FDC
№12	8	TAI 2/ Flu150/ Thymo7/ CY70/Mel 140	Rit, Ruxo, CY50, Abatacept	СНД MUD	КМ BM	23	ПДХ FDC	ПДХ FDC
№13	14	TAI 2/ Flu150/ Thymo7/ CY70/Mel 140	Rit, Ruxo, CY50, Abatacept	СНД MUD	ПСКК PBSC	21	ПДХ FDC	ПДХ FDC
№14	14	TAI 2/ Flu150/ Thymo7/ CY50/Mel 140	Rit, Ruxo, CY100, Abatacept	Гаплоидентичный Haploidentical	ПСКК PBSC	21	ПДХ FDC	ПДХ FDC
№15	14	TAI 2/ Flu150/ Thymo7/ CY70/Mel 140	Rit, Ruxo, CY50, Abatacept	Повторная ТГСК, СРД Repeat HSCT, MSD	ПСКК PBSC	20	10% СК 10% OC	ПДХ FDC
№16	7	TAI 2/ Flu150/ CY70/ Mel 100	Rit, Ruxo, CY80, Abatacept	СНД MUD	КМ BM	20	ПДХ FDC	ПДХ FDC
№17	11	TAI 2/ Flu150/ CY70/ Mel 70	Rit, Ruxo, CY80, Abatacept	СНД MUD	ПСКК PBSC	19	ПДХ FDC	ПДХ FDC
№18	14	TAI 2/ Flu150/ Thymo7/ CY70/Mel 70	Rit, Ruxo, CY50, Abatacept	Повторная ТГСК, СРД Repeat HSCT, MSD	ПСКК PBSC	18	ПДХ FDC	ПДХ FDC
№19	17	Flu100/Thymo10/ CY100/Mel 70	Rit, Tofa, Abatacept	СРД MSD	ПСКК PBSC	10	ПДХ FDC	ПДХ FDC
№20	11	Flu100/Thymo10/ CY100/Mel 70	Rit, Tofa, Abatacept	СРД MSD	ПСКК PBSC	6	ПДХ FDC	Не определялся Not tested
№21	6	Flu100/Thymo10/ CY100/Mel 70	Rit, Tofa, CY25, Abatacept	СРД MSD	ПСКК PBSC	4	ПДХ FDC	9% СК 9% OC

Примечание. TAI – торакеоабдоминальное облучение (Гр); Flu – флударабин (мг/м²); Atgam – АТГАМ (мг/кг); Thymo – тимоглобулин (мг/кг); CY – циклофосфамид (мг/кг); Mel – мелфалан (мг/м²); Rit – ритуксимаб; Tac – такролимус; CsA – циклоспорин А; Mtx – метотрексат; Ruxo – руколитиниб; Tofa – тофацитиниб; Abatacept – абатацепт; Tocilizumab – тоцилизумаб; СРД 9/10 – совместимый 9/10 родственный донор; ОХ – общий химеризм.

Notes. TAI – thoracoabdominal irradiation (Gr); Flu – fludarabine (mg/m²); Atgam (mg/kg); Thymo – thymoglobulin (mg/kg); CY – cyclophosphamide (mg/kg); Mel – melphalan (mg/m²); Rit – rituximab; Tac – tacrolimus; CsA – cyclosporin A; Mtx – methotrexate; Ruxo – ruxolitinib; Tofa – tofacitinib; GVHD – graft-versus-host disease; MSD – matched sibling donor; MUD – matched unrelated donor; 9/10 MSD – 9/10 matched sibling donor; HSCT – hematopoietic stem cell transplantation; PBSC – peripheral blood stem cells; BM – bone marrow; TC – total chimerism; FDC – full donor chimerism; OC – own cells.

Все пациенты живы, тяжелых осложнений ни в одном случае на протяжении всего периода наблюдения зафиксировано не было.

Проанализирована зависимость результатов ТГСК от потенциально значимых факторов – характеристик пациентов, трансплантата, донора, кондиционирования, режима иммуносупрессии.

При анализе влияния различных факторов на сроки восстановления лейкопоза не выявлено влияния режима профилактики РТПХ, типа донора, включения ТАИ в кондиционирование (таблица 2).

Близкие к значимым ($p = 0,08$) различия выявлены лишь между группами пациентов, получивших разные источники гемопоэтических стволовых клеток – в группе КМ восстановление лейкопоза происходило дольше, чем в группе ПСКК. Также близки к значимым ($p = 0,13$) различия длительности восстановления лейкопоза в зависимости от наличия (медиана 17 дней) или отсутствия (медиана 21 день) редукции дозы мелфалана в кондиционировании – быстрее восстановление происходило при редукции дозы препарата. Кроме того, восстановление лейкопоза было заметно длительнее (медиана 24,5 дня) в группе пациентов, получивших менее клеточный по CD34⁺ (менее $4 \times 10^6/\text{кг}$) трансплантат по сравнению с группой пациентов с более клеточным (медиана восстановления лейкопоза 17 дней), однако ввиду малочисленности групп значимость различий не была достигнута.

При анализе влияния различных факторов на развитие токсических осложнений не выявлено различий в группах с использованием ингибиторов кальциневрина и янус-киназ ($p = 0,59$), с и без ТАИ ($p = 0,41$), в зависимости от источника гемопоэтических стволовых клеток ($p = 0,67$), типа донора ($p = 0,31$). Близкие к значимым ($p = 0,15$) различия выявлены лишь между группами пациентов, получивших в режиме кондиционирования редуцированные и полные дозы мелфалана – осложнений в группе редукции доз было в 4 раза меньше.

Анализ развития оРТПХ у наблюдаемых детей (таблица 3) не показал различий в ее частоте в группах больных, разделенных по режиму профилактики РТПХ, типу донора, редукции дозы мелфалана в режиме кондиционирования. Близкие к значимым различия ($p = 0,13$) отмечались в группе пациентов, получивших в качестве гемопоэтических стволовых клеток КМ – частота оРТПХ у них была вдвое выше (60,0%) по сравнению с пациентами, получившими ПСКК (27,3%). При этом большинство из них являлись СНД.

Одним из факторов риска развития оРТПХ является высокое содержание CD3⁺-клеток в трансплантате. В нашем исследовании не было значимых различий ($p = 0,3$) медиан содержания CD3⁺-клеток в

трансплантате между группами пациентов с развитием оРТПХ в посттрансплантационном периоде и с отсутствием данного осложнения. Однако следует отметить, что в группе пациентов с развитием оРТПХ содержание CD3⁺-клеток в трансплантате оказалось ниже (медиана $0,9 (0,4-13) \times 10^8/\text{кг}$) по сравнению с группой пациентов без оРТПХ (медиана $3,15 (0,27-19) \times 10^8/\text{кг}$). Следует в очередной раз подчеркнуть, что у большинства СНД источником гемопоэтических стволовых клеток был КМ.

В исследуемой группе пациентов не было выявлено влияния режима профилактики РТПХ, типа донора, включения ТАИ в кондиционирование и источника гемопоэтических стволовых клеток на появление СХ.

Клеточность трансплантата также не влияла на частоту СХ – медиана CD34⁺-клеток в трансплантате в группе пациентов с СХ составила $8,4 (3-11,7) \times 10^8/\text{кг}$,

Таблица 2

Анализ потенциального влияния различных факторов на длительность восстановления лейкопоза у пациентов с ПАА после ТГСК

Table 2

An analysis of the potential influence of various factors on leukopoiesis recovery time in the patients with acquired aplastic anemia (AAA) after HSCT

Фактор Factor	Медиана (разброс) восстановления лейкопоза, дни The median time (range) of leukopoiesis recovery, days	p
Основа режима профилактики РТПХ Approaches to GVHD prophylaxis		
Ингибиторы кальциневрина (n = 9) Calcineurin inhibitors (n = 9)	16 (11–29)	0,57
Ингибиторы янус-киназ (n = 12) Janus kinase inhibitors (n = 12)	17,5 (11–38)	
Тип донора Donor type		
СНД (n = 11) MUD (n = 11)	17 (11–28)	0,25
СРД (n = 9) MSD (n = 9)	21 (12–29)	
Наличие ТАИ в режиме кондиционирования Inclusion of TAI in the conditioning regimen		
С ТАИ (n = 12) With TAI (n = 12)	17 (11–28)	0,22
Без ТАИ (n = 9) Without TAI (n = 9)	19 (12–38)	
Источник гемопоэтических стволовых клеток Hematopoietic stem cell source		
КМ (n = 10) BM (n = 10)	21 (12–29)	0,08
ПСКК (n = 11) PBSC (n = 11)	17 (11–38)	
Количество CD34 ⁺ -клеток в трансплантате The number of CD34 ⁺ cells in a graft		
Более 4 × 10 ⁶ /кг (n = 17) More than 4 × 10 ⁶ /kg (n = 17)	17 (11–38)	0,3
Менее 4 × 10 ⁶ /кг (n = 4) Less than 4 × 10 ⁶ /kg (n = 4)	24,5 (11–29)	
Редукция дозы мелфалана в кондиционировании Melphalan dose reduction in conditioning		
Нет (n = 9) No (n = 9)	21 (16–38)	0,13
Да (n = 12) Yes (n = 12)	17 (11–29)	

Таблица 3

Анализ потенциального влияния различных факторов на развитие оРТПХ у пациентов с ПАА после ТГСК

Table 3

An analysis of the potential influence of various factors on the development of acute GVHD in the patients with AAA after HSCT

Фактор Factor	Пациенты с оРТПХ Patients with acute GVHD	p	
	n		%
Основа режима профилактики РТПХ Approaches to GVHD prophylaxis			
Ингибиторы кальциневрина (n = 9) Calcineurin inhibitors (n = 9)	4	44,4	0,62
Ингибиторы янус-киназ (n = 12) Janus kinase inhibitors (n = 12)	5	41,7	
Тип донора Donor type			
СНД (n = 11) MUD (n = 11)	5	45,5	0,43
Гаплоидентичный (n = 1) Haploidentical (n = 1)	1	100	
СРД (n = 9) MSD (n = 9)	3	33,3	
Источник гемопоэтических стволовых клеток Stem cell source			
КМ (n = 10) BM (n = 10)	6	60,0	0,13
ПСКК (n = 11) PBSC (n = 11)	3	27,3	
Редукция дозы мелфалана в кондиционировании Melphalan dose reduction in conditioning			
Нет (n = 9) No (n = 9)	5	55,6	0,3
Да (n = 12) Yes (n = 12)	4	33,3	

в группе пациентов с ПДХ – $8,2 (3-13,6) \times 10^8/\text{кг}$, значимых различий не получено ($p = 0,74$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основными задачами в улучшении результатов ТГСК у пациентов с ПАА в настоящее время являются профилактика отторжения трансплантата и развития оРТПХ, снижение токсичности кондиционирования и режима иммуносупрессивной терапии, предотвращение персистенции СХ. Проблемы токсичности и иммунных осложнений частично решаются включением в новые схемы профилактики РТПХ менее токсичных ингибиторов янус-киназ в качестве базисного препарата взамен блокаторов кальциневрина, а также дополнительных иммуносупрессивных препаратов (тоцилизумаб, абатацепт и т. д.). В нашем исследовании профилактическая эффективность ингибиторов янус-киназ и блокаторов кальциневрина была сопоставима, как и их влияние на длительность восстановления лейкопоза, частоту СХ. Результат анализа факторов, влияющих на развитие РТПХ, в исследуемой группе пациентов показал большую ее частоту среди больных, получивших трансплантат КМ по сравнению с ПСКК, а также у пациентов с

меньшим содержанием в трансплантате $\text{CD}3^+$ -клеток, что связано с более низким их содержанием в КМ по сравнению с ПСКК, а в исследуемой группе пациентов именно КМ был приоритетным источником гемопоэтических стволовых клеток при трансплантации от СНД и СРД 9/10. Кроме того, при получении высоких показателей содержания $\text{CD}3^+$ -клеток в трансплантате проводилась интенсификация режима профилактики РТПХ, в большинстве случаев циклофосфамидом.

Снижение токсичности кондиционирования у ряда пациентов с отягощенными соматическим и инфекционным статусами достигалось за счет редукции доз химиопрепаратов, исключения ТАИ из схемы кондиционирования, применения ингибиторов янус-киназ для иммуносупрессивной профилактики. Особо интересен тот факт, что у 2 детей с индивидуальной непереносимостью АТГ препарат был исключен из режима кондиционирования без каких-либо негативных последствий благодаря использованию посттрансплантационного циклофосфамида, что согласуется с опубликованными сравнительными данными исследований зарубежных коллег [10]. Кроме того, следует подчеркнуть, что в нашем исследовании повторные ТГСК у 2 пациентов с включением мелфалана в кондиционирование, выполненные после отторжения трансплантата от того же СРД, были эффективны.

Для преодоления персистенции собственного гемопоэза, гипофункции и отторжения трансплантата пациенты исследуемой группы в схеме кондиционирования получили мелфалан, который обладает как иммуноаблативными, так и миелоаблативными свойствами. Подобный подход показал хорошие результаты – частота и тяжесть инфекционных, иммунных и токсических осложнений была низкой, при этом зафиксирована удовлетворительная функция трансплантата и ПДХ у 95% пациентов по данным итоговых результатов. Подобные результаты согласуются с опубликованными данными зарубежных исследований, в которых отмечено преимущество схемы кондиционирования с включением мелфалана по сравнению с традиционными режимами в отношении риска отторжения трансплантата у пациентов с ПАА после ТГСК [8].

Следует отметить, что в представленном исследовании ввиду малочисленности группы наблюдения не удалось получить статистическую значимость при сравнении различий основных параметров ТГСК и характеристик пациентов, поэтому мы отмечали лишь тенденцию к достижению значимости различий тех или иных показателей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Включение мелфалана в режим кондиционирования у пациентов с ПАА перед ТГСК в сочетании

с новыми менее токсичными схемами профилактики РТПХ и сопроводительной терапии может стать эффективной опцией преодоления у таких больных персистенции собственного гемопоэза, риска отторжения трансплантата и появления СХ после ТГСК при низком уровне токсичности и частоты развития иммунных осложнений. Безусловно, необходимо проведение дальнейших исследований в этом направлении с включением в группы наблюдения большего числа пациентов и показателей для получения более статистически значимых новых данных в целях оптимизации схем терапии и улучшения результатов ТГСК у пациентов с ПАА.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Skorobogatova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4431-1444>

Machneva E.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2395-4045>

Olkhova L.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7531-6443>

Nikolaeva Yu.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7034-1730>

Antoshin M.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6129-2647>

Литература / References

1. Sureda A., Corbacioglu S., Greco R., Kröger N., Carreras E., eds. The EBMT Handbook: Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies [Internet]. 8th ed. Cham (CH): Springer; 2024. DOI: 10.1007/978-3-031-44080-9
2. Bacigalupo A., Socie G., Lanino E., Prete A., Locatelli F., Locasciulli A., et al. Fludarabine, cyclophosphamide, antithymocyte globulin, with or without low dose total body irradiation, for alternative donor transplants, in acquired severe aplastic anemia: a retrospective study from the EBMT-SAA Working Party. *Haematologica* 2010; 95 (6): 976–82. DOI: 10.3324/haematol.2009.018267
3. Peffault de Latour R. Transplantation for bone marrow failure: current issues. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016; 2016 (1): 90–8. DOI: 10.1182/asheducation-2016.1.90
4. Morin-Zorman S., Loiseau P., Taupin J.L., Caillat-Zucman S. Donor-specific anti-HLA antibodies in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Front Immunol* 2016; 7: 1–6. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00307
5. Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets Study Group. Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusions. *N Engl J Med* 1997; 337 (26): 1861–9. DOI: 10.1056/NEJM199712253372601
6. Cutler C., Kim H.T., Sun L., Sese D., Glotzbecker B., Armand P., et al. Donor-specific anti-HLA antibodies predict outcome in double umbilical cord blood transplantation. *Blood* 2011; 118 (25): 6691–7. DOI: 10.1182/blood-2011-05-355263
7. Onishi Y. Aplastic anemia: history and recent developments in diagnosis and treatment. *Int J Hematol* 2024; 119 (3): 217–9. DOI: 10.1007/s12185-024-03715-1
8. Yoshida N., Takahashi Y., Yabe H., Kobayashi R., Watanabe K., Kudo K., et al. Conditioning regimen for allogeneic bone marrow transplantation in children with acquired bone marrow failure: fludarabine/melphalan vs. fludarabine/cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant* 2020; 55 (7): 1272–81. DOI: 10.1038/s41409-020-0948-8
9. Storb R., Etzioni R., Anasetti C., Appelbaum F.R., Buckner C.D., Bensinger W., et al. Cyclophosphamide combined with antithymocyte globulin in preparation for allogeneic marrow transplants in patients with aplastic anemia. *Blood* 1994; 84 (3): 941–9.
10. Chen R.L., Ip P.P., Shaw J.J., Wang Y.H., Fan L.H., Shen Y.L., et al. Anti-thymocyte globulin (ATG)-free nonmyeloablative haploidentical PBSCT plus post-transplantation cyclophosphamide is a safe and efficient treatment approach for pediatric acquired aplastic anemia. *Int J Mol Sci* 2022; 23 (23): 15192. DOI: 10.3390/ijms232315192