

# Синдром Чедиака–Хигаси

## (обзор литературы и собственные клинические наблюдения)

Ю.А.Родина, В.Е.Матвеев, Д.Н.Балашов, М.Э.Дубровина, А.Ю.Щербина

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Синдром Чедиака–Хигаси (СЧХ) – редкое иммунодефицитное состояние с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное мутацией в гене *LYST/CHS1*, кодирующем соответствующий белок-регулятор лизосомального транспорта. СЧХ характеризуется ранним дебютом, яркой клинической картиной и определенными лабораторными признаками (глазо-кожный альбинизм, гигантские пероксидазаположительные гранулы в гранулосодержащих клетках) и высоким риском развития гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (фазы «акселерации»), в большинстве случаев являющегося фатальным. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) – единственный метод излечения данного заболевания. Лучшие результаты общей выживаемости пациентов с СЧХ достигнуты при выполнении ТГСК до развития фазы «акселерации», а также с использованием режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью. В статье представлен опыт диагностики и лечения трех пациентов с СЧХ с различной степенью тяжести и осложнениями основного заболевания. Согласно международным рекомендациям двум пациентам выполнена ТГСК с режимом кондиционирования со сниженной интенсивностью. По результатам катамнеза (длительность наблюдения 4 мес и 1 год) достигнута полная гематологическая реконституция.

**Ключевые слова:** дети, первичный иммунодефицит, синдром Чедиака–Хигаси, глазо-кожный альбинизм, гигантские пероксидазаположительные гранулы, первичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, режим кондиционирования со сниженной интенсивностью

**Для цитирования:** Родина Ю.А., Матвеев В.Е., Балашов Д.Н., Дубровина М.Э., Щербина А.Ю. Синдром Чедиака–Хигаси. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2016; 15(1): 27–33. DOI: 10.20953/1726-1708-2016-1-27-33

## Chediak–Higashi syndrome

### (Review of literature and clinical case reports)

Yu.A.Rodina, V.E.Matveev, D.N.Balashov, M.E.Dubrovina, A.Yu.Shcherbina

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russian Federation

Chediak–Higashi syndrome (CHS) is a rare autosomal recessive immunodeficiency, caused by mutation in *LYST-CHS1* gene, encoding the respective protein regulating the lysosomal transport. The syndrome is characterized by early onset, specific clinical features and laboratory signs (oculocutaneous albinism, the presence of peroxidase-positive giant granules in granule containing cells), a high risk of hemophagocytic lymphohistiocytosis (accelerated phase), and is fatal in the majority of cases. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is the only curative treatment. The best results of overall survival of CHS patients are attained if HSCT is carried out before the accelerated phase and with the use of reduced intensity conditioning. The authors present the experience gained in the diagnosis and treatment of three patients with CHS of different severity and with complications of the underlying disease. Two patients received HSCT with reduced intensity conditioning in accordance with the international recommendations. The results of catamnesis (duration of follow-up 4 months and 1 year) indicated complete hematological reconstitution.

**Key words:** children, primary immunodeficiency, Chediak–Higashi syndrome, oculocutaneous albinism, peroxidase-positive giant granules, primary hemophagocytic lymphohistiocytosis, hematopoietic stem cell transplantation, reduced intensity conditioning

**For citation:** Rodina Yu.A., Matveev V.E., Balashov D.N., Dubrovina M.E., Shcherbina A.Yu. Chediak–Higashi syndrome. Vopr. gematol./onkol. immunopatol. pediatr. (Pediatric Haematology/Oncology and Immunopathology). 2016; 15(1): 27–33. DOI: 10.20953/1726-1708-2016-1-27-33

#### Для корреспонденции:

Родина Юлия Александровна, врач аллерголог-иммунолог отделения иммунологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России

Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1  
Телефон: (495) 287-6570, доб. 6291  
E-mail: rodina.julija@rambler.ru

Статья поступила 25.01.2016 г., принята к печати 21.03.2016 г.

#### For correspondence:

Yuliya A. Rodina, MD, Department of Immunology, Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of the Russian Federation

Address: 1, Samory Mashela street, Moscow, GSP-7, 117997, Russian Federation  
Phone: (495) 287-6570, dob. 6291  
E-mail: rodina.julija@rambler.ru

The article was received 25.01.2016, accepted for publication 21.03.2016

**С**индром Чедиака–Хигаси (СЧХ, MIM №214500; ORPHA 167) – редкое наследуемое по аутосомно-рецессивному типу генетическое заболевание, характеризующееся частичным глазо-кожным альбинизмом (ГКА), иммунодефицитом, склонностью к кровотечениям, рецидивирующими инфекциями и неврологическими расстройствами, а также развитием фазы «акселерации», протекающей с массивной лимфопролиферативной реакцией, цитокиновым «штормом» и развитием гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (ГЛГ). Прогноз при СЧХ крайне неблагоприятный, без лечения до 85% случаев заканчиваются летально [1].

Впервые в 1943 г. A.Beguez-Cesar [2] описал четырех членов одной семьи со светлыми волосами, светобоязнью, частыми инфекциями, лимфаденопатией; все они умерли в раннем возрасте. Во всех клетках лейкоцитарного ряда периферической крови и костного мозга были обнаружены аномальные гранулы. Позже M.Chediak в 1952 г. [3] и O.Higashi в 1954 г. [4] описали ту же клиническую симптоматику у детей из кубинских и японских семей. Они также выявили, что гигантские гранулы дают положительную реакцию на пероксидазу [3, 4]. К настоящему времени описано около 500 случаев данного заболевания [5], что подтверждает его редкость.

Кроме людей, болезнь встречается у алеутских норок, мышей, австралийских голубых котов, крупного рогатого скота и касаток.

Молекулярно-генетический дефект, обуславливающий СЧХ, был идентифицирован в 1996 г. [6] и связан с мутацией в гене *LYST* (*CHS1*), картируемом на 1-й хромосоме (1q43) [6, 7]. Ген *LYST* (OMIM №606897), состоящий из 53 экзонов, кодирует цитозольный белок *LYST/CHS1* с молекулярной массой 425 кД. Данный белок принадлежит семейству регуляторных белков *BEACH* (*beige and Chediak–Higashi syndrome* – по имени лабораторной мыши с СЧХ) и состоит из C- и N-концевых участков, включающих в себя 3 домена: плекстрин-гомологичный домен, *BEACH*-домен и WD40-повтор. Точная функция каждого из этих доменов до конца неизвестна. Однако было показано, что *LYST/CHS1* является регуляторным белком лизосомзависимого процесса синтеза, транспорта и секреции везикул различных клеточных органелл [8]. Недавно в N-концевой области белка *CHS1/LYST* и других белков семейства *BEACH* был выделен лектинподобный домен. Предполагают, что он связывает олигосахариды на поверхности белкового субстрата, обеспечивая механизм слияния везикул [9].

Таким образом, мутация в гене *LYST* приводит к потере функции соответствующего белка и регулируемых им процессов. Дефект приводит к формированию гигантских внутриклеточных гранул, в первую очередь, в лизосомах, меланосомах, цитолитических везикулах цитотоксических Т-лимфоцитов, плотных тельцах тромбоцитов и в других гранулосодержащих клетках. Помимо нарушения процессов экзоцитоза, также повреждается механизм восстановления плазматической мембраны клетки [10] (рис. 1). Эти дефекты обуславливают основные патогенетические аспекты заболевания – снижение цитотоксической активности Т-лимфоцитов и NK-клеток (натуральные киллеры или *natural killer cells*), нарушение гранулоцитопоза, хемотаксиса, фагоцитоза и киллинга в клетках гранулоцитарного и макрофагального рядов, дефект высвобождения тромбоцитами тромбоцитар-

ных гранул, нарушение агрегации меланина в гигантских меланосомах и их неспособность транспортировать меланин в кератиноциты.

### Корреляция генотип–фенотип

С учетом большого размера гена *LYST* анализ мутаций у пациентов с СЧХ является сложной задачей. На сегодняшний день описано 63 мутации гена *LYST* – 31 вариант однонуклеотидной замены (20 нонсенс-мутаций, 11 миссенс-мутаций), 19 делеций, 9 инсерций и 4 мутации акцепторного участка сайта сплайсинга. При ранней остановке рамки считывания (нонсенс-мутации, мутация акцепторного участка сайта сплайсинга) синтез белка полностью отсутствует, что, как правило, обуславливает ранний дебют и тяжелое течение заболевания. При миссенс-мутациях функция белка может быть частично сохранена, что, очевидно, определяет более мягкий фенотип болезни [11]. Так, пациенты с поздним дебютом заболевания являются преимущественно носителями биаллельных миссенс-мутаций (гомозиготы или компаунд-гетерозиготы), чего не наблюдается у детей с классической презентацией СЧХ [12].

### Клинические проявления

Основным клиническим симптомом СЧХ является парциальный ГКА. При классической форме СЧХ волосы имеют серебристо-пепельный или металлический оттенок. Поражение глаз характеризуется горизонтальным нистагмом, астигматизмом. Острота зрения может варьировать. В связи с дефектом функции тромбоцитов у больных отмечается геморрагический синдром в виде умеренных носовых кровотечений, кровоточивости десен и слизистых оболочек; легко формируются гематомы. Неврологическая симптоматика переменная – описаны низкая когнитивная способность, атаксия, тремор, отсутствие глубоких сухожильных рефлексов, а также двигательные и сенсорные нейропатии. Инфекционные осложнения представлены рецидивирующими бактериальными (чаще стафило- и стрептококковыми), вирусными – вирус герпеса человека 1, 2, 6-го типов, цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), а также грибковыми инфекциями (*Candida albicans*) с преимущественным поражением кожи, слизистых, десен, верхних дыхательных путей.

### Клинические наблюдения

В период с 2011 по 2015 г. в Федеральном научно-клиническом центре детской гематологии, онкологии и иммунологии (ФНКЦ ДГОИ) им. Дмитрия Рогачева Минздрава России (Москва) мы наблюдали трех мальчиков с СЧХ, 1996 (клиническое наблюдение №1), 2013 (клиническое наблюдение №2) и 2011 (клиническое наблюдение №3) годов рождения. СЧХ был установлен на основании типичной микроскопической картины крови. У одного пациента (клиническое наблюдение №1) диагноз СЧХ был верифицирован ранее, в 5 лет жизни, у двух других пациентов (клинические наблюдения №2 и 3) диагноз СЧХ был установлен первично, в возрасте 16 мес и 2,5 года соответственно.

Родители пациентов в кровном родстве не состояли; иммунологические и гематологические заболевания у близких родственников отсутствовали.

При первичном осмотре у всех пациентов был выявлен парциальный ГКА, с характерной гипопигментацией волос (пепельно-серебристый цвет; рис. 2, а, б). При физикальном осмотре, а также по данным инструментальных исследований (ультразвуковое исследование, компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости) у двух пациентов (клинические наблюдения №2 и 3) выявлены гепатоспленомегалия, увеличение периферических лимфатических узлов, у одного пациента (клиническое наблюдение №1) – спленомегалия (табл. 1). У всех трех пациентов отмечались рецидивирующие инфекции бактериальной, грибковой и вирусной природы (стоматит, гингивит, рецидивирующие отиты, бронхит, пневмония, фурункулез, герпесвирусная инфекция). У двух пациентов (клинические наблюдения №2 и 3) определялась ВЭБ-виремия, что, возможно, усугубляло лимфопролиферативный синдром. Неврологическая симптоматика, а также астигматизм и нистагм были обнаружены в той или иной степени у каждого пациента.

По современной классификации первичных иммунодефицитных состояний СЧХ относят к группе комбинированных синдромов с высокой вероятностью развития ГЛГ. Исторически это состояние при СЧХ было названо фазой «акселерации» [13]. Это осложнение представляет собой быстропрогрессирующее, зачастую фатальное, многоочаговое поражение органов и систем за счет массивной воспалительной реакции, приводящей к активации макрофагов, и, как следствие, к неспособности цитотоксических Т-лимфоцитов и НК-клеток уничтожить поврежденные или содержащие вирус клетки-мишени ввиду нарушенной адекватной секреции цитолитических белков (гранзим, перфорин), накопленных в гигантских гранулах (рис. 3). По данным литературы, у 65–85% пациентов с СЧХ развивается фаза «акселерации» [14].

Для подтверждения фазы «акселерации», как и для диагноза ГЛГ при других состояниях, у больного должно быть не менее 5 из 8 диагностических критериев ГЛГ: лихорадка, гепатоспленомегалия, двух- или более ростковая цитопения, гиперферритинемия, гипертриглицеридемия и/или гипофибриногенемия, гемофагоцитоз, снижение/отсутствие активности НК-клеток, повышение концентрации растворимого рецептора интерлейкина-2. Триггерные факторы этого процесса остаются неизвестными. Однако предполагают, что возникновение фазы «акселерации» связано с инфицированием ВЭБ и, возможно, другими лимфотропными вирусами на фоне изначально дефектной цитолитической функции цитотоксических Т-лимфоцитов и НК-клеток [15, 16].

### Лабораторные данные

Лабораторными маркерами СЧХ являются гигантские цитоплазматические пероксидазаположительные гранулы в гранулосодержащих клетках периферической крови и костного мозга при микроскопическом исследовании, определяющиеся уже внутриутробно, а также нейтропения с нарушением созревания гранулоцитов. С помощью различных специфических функциональных тестов можно выявить снижение агрегации тромбоцитов с уменьшением количества их плотных телец, а также нарушение цитотоксической активности НК-клеток [17, 18].

Микроскопическое исследование волос позволяет выявить наличие скоплений меланина в волосах стержнях

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с СЧХ, наблюдавшихся в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России

Параметр	№ наблюдения		
	1	2	3
Возраст на момент публикации	19 лет	21 мес	4 года 1 мес
Возраст на момент установления диагноза	5 лет	16 мес	2 года 6 мес
Пол	М.	М.	М.
ГКА	+	+	+
Гепатомегалия	–	+	+
Спленомегалия	+	+	+
Лимфаденопатия	–	+	+
Полинейропатия	+	+	+
Астигматизм	+	+	+
Нистагм	+	+	+
Фаза «акселерации»	–	+	–
Инфекционные осложнения	+	+	+
ВЭБ-виремия	–	+	+

М. – мужской.

Таблица 2. Результаты лабораторных исследований у пациентов с СЧХ, наблюдавшихся в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России

Параметр	№ наблюдения		
	1	2	3
Нейтропения	+	+	+
Анемия	+	+	+
Тромбоцитопения	–	+	–
Гигантские гранулы:			
в периферической крови	+	+	+
в костном мозге	+	+	+
Имуноглобулин, г/л:			
А	4,11	0,59	1,24
М	1,54	1,76	1,77
G	24,1	9,13	13,7

(рис. 4). При гистологическом исследовании образцов кожи определяются макроглобулы меланина, в биоптатах головного мозга – гигантские гранулы в цитоплазме нейронов.

По данным лабораторных исследований, у двух наблюдавшихся нами пациентов (клинические наблюдения №1 и 3) отмечалась нейтропения и анемия средней степени тяжести, в то время как у третьего пациента (клиническое наблюдение №2) в момент постановки диагноза была диагностирована 3-ростковая цитопения, обусловленная развитием фазы «акселерации» (табл. 2). При морфологическом исследовании мазков периферической крови и костного мозга в лимфоцитах и нейтрофилах у всех больных были обнаружены гигантские гранулы, являющиеся патогномичным признаком СЧХ (рис. 5, а, б). Кроме того, у одного пациента (клиническое наблюдение №3) гранулы присутствовали в моноцитах костного мозга (рис. 5, в). При оценке концентрации сывороточных иммуноглобулинов нарушений не выявлено (см. табл. 2). Оценка функциональной активности НК-клеток не проводили.

### Дифференциальный диагноз

При подозрении на СЧХ дифференциальную диагностику, в первую очередь, следует проводить с другими первичными иммунодефицитами, сопровождающимися лимфогистиоцитарной инфильтрацией и гемофагоцитозом и парциальным альбинизмом (синдром Грисцелли 2-го типа (ген *RAB27A*) [19], синдром Германски–Пудлака 2 и 9-го типов (ген *AP3B1*) [20]), а также с семейным ГЛГ (гены *PRF1*, *UNG13d*, *STX11*, *STXB2*) [21], в основе патогенеза которых

также лежит генетически обусловленное нарушение адекватного синтеза, движения и экзоцитоза специфических цитолитических гранул [12].

Также необходимо исключать изолированный ГКА (ГКА 1, 2, 4-го типов, Х-сцепленный ГКА) [22], синдром Кросса–Мак–Кьюсика–Брина [23], при которых отмечается ГКА с переменным поражением центральной нервной системы (ЦНС), но без иммунологических и гематологических осложнений.

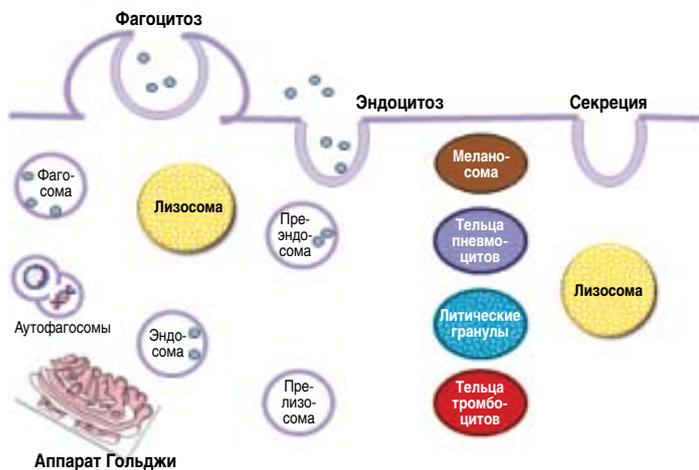


Рис. 1. Биогенез лизосом и лизосомзависимых органелл.

### Лечение

Единственным методом излечения СЧХ является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Наиболее хороший результат достигается при выполнении ТГСК до начала фазы «акселерации». Так, по данным ретроспективного анализа, проведенного Международным обществом по изучению гистиоцитарных заболеваний (Histiocyte Society), 5-летняя общая выживаемость (ove-



Рис. 2. Типичный фенотип пациента с СЧХ (а, б).

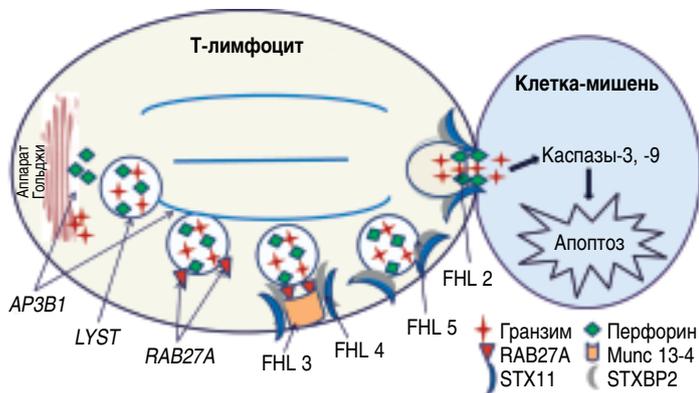


Рис. 3. Схематичное изображение цитолитического синапса. Ген *AP3B1* – синдром Германски–Пудлака 2-го типа; ген *LYST* – СЧХ; ген *RAB27A* – синдром Грисцелли 2-го типа; FHL 3 – семейный ГЛГ 3-го типа (ген *UNG13d*); FHL4 – семейный ГЛГ 4-го типа (ген *STX11*); FHL5 – семейный ГЛГ 5-го типа (ген *STXBP2*); FHL2 – семейный ГЛГ 2-го типа (ген *PRF1*); белки *RAB27A*, Munc 13-4, *STX11* (синтаксин 11), *STXBP2* (белок Munc 18).

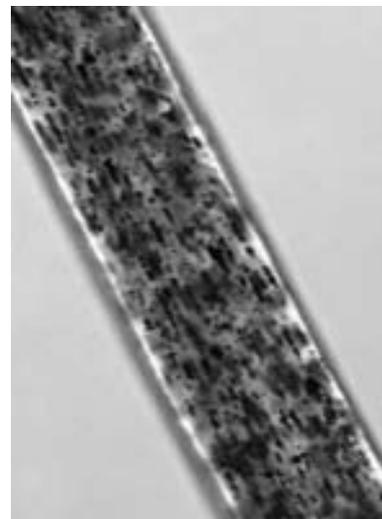


Рис. 4. Нарушение распределения пигмента в структуре волоса (световая микроскопия, ув. 40 × 1,3).

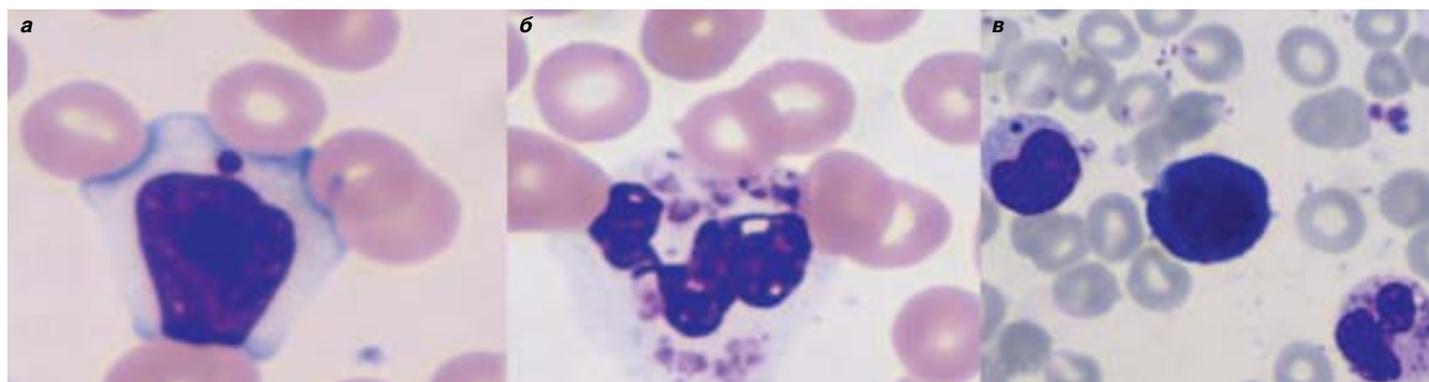


Рис. 5. Наличие гигантских гранул в лимфоцитах (а), нейтрофилах периферической крови (б) и костном мозге (в). Окраска по Романовскому–Гимзе, ув. 20 000.

rall survival – OS) 35 детей с СЧХ, которым была выполнена ТГСК, составила 62%. Летальность пациентов, которым ТГСК была проведена в фазе «акселерации», составила 58% [24]. 3-Летняя OS после ТГСК с использованием миелоаблативного режима кондиционирования от частично HLA-совместимого неродственного или гаплоидентичного донора составила 54% [доверительный интервал (ДИ) = ± 27%] и 50% (ДИ = ± 24%) соответственно, в то время как от полностью HLA-совместимого родственного и неродственного донора – 71% (ДИ = ± 18%) и 70% (ДИ = ± 16%) соответственно [25]. С учетом успешных результатов ТГСК при использовании режима кондиционирования со сниженной интенсивностью у больных с семейным ГЛГ [3-летняя OS при режиме кондиционирования со сниженной интенсивностью составила 92% (ДИ = ± 11%), при миелоаблативном режиме кондиционирования – 43% (ДИ = ± 26%);  $p = 0,0001$ ], применение данного режима кондиционирования является предпочтительными у пациентов с СЧХ [26, 27].

M. Tardieu и соавт. [28] оценили неврологическую симптоматику у 11 выживших после ТГСК пациентов с СЧХ. У 2 пациентов наблюдались неврологические нарушения в раннем посттрансплантационном периоде, у 3 пациентов они дебютировали через 20 лет после ТГСК. Авторы исследования пришли к выводу, что причиной неврологических изменений является долгосрочное прогрессирование болезни, а не нейротоксический эффект режима кондиционирования или фазы «акселерации» [28].

Принципы лечения фазы «акселерации» СЧХ совпадают с протоколом лечения семейного ГЛГ (протокол HLH-2004), который включает этопозид, дексаметазон и циклоспорин А. Пациентам с доказанным гемофагоцитарным поражением ЦНС интратекально вводят метотрексат и преднизолон. Через 8 нед лечения ремиссию удается достичь у 75% пациентов, однако рецидивы возникают довольно часто, и со временем снижается ответ на лечение [29]. При ВЭБ-индуцированном гемофагоцитозе применяют ритуксимаб (Мабтера) в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> в виде 4 последовательных инфузий с интервалом в 7 дней [30].

Симптоматическая терапия СЧХ включает в себя профилактическую противомикробную (антибактериальную, противогрибковую, противовирусную) терапию, заместительные ежемесячные инфузии препаратов внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ), стимуляцию гранулоцитопоза препаратами гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), а также другую посиндромную терапию.

Наблюдавшиеся нами пациенты с СЧХ с момента начала наблюдения в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России постоянно получали антибактериальную и противогрибковую терапию как с целью профилактики, так и для лечения различных инфекционных осложнений. Всем пациентам проводили стимуляцию лейкопоза препаратами Г-КСФ. С учетом ВЭБ-виремии двум пациентам (клинические наблюдения №2 и 3) проводили терапию ритуксимабом в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> в виде двух последовательных инфузий с интервалом в 7 дней, а также высокодозную терапию ВВИГ из расчета 1 г/кг. Фаза «акселерации» развилась только у одного пациента (клиническое наблюдение №2). В связи с этим ему была начата терапия по протоколу HLH-2004.

ТГСК от полностью HLA-совместимого неродственного донора с применением TCRαβ<sup>+</sup> и CD19<sup>+</sup> деплеции трансплантата и режима кондиционирования со сниженной интенсивностью (флударабин 150 мг/м<sup>2</sup>, тресульфат 42 г/м<sup>2</sup>, мелфалан 140 мг/м<sup>2</sup>, антитимоцитарный глобулин 5 мг/кг, ритуксимаб 100–375 мг/м<sup>2</sup>) была выполнена двум пациентам (клинические наблюдения №2 и 3). С учетом «мягкого» фенотипа заболевания у одного пациента (клиническое наблюдение №1), а также социальных показаний ТГСК данному пациенту не проводили. После ТГСК приживление тромбоцитарного и лейкоцитарного ростков кроветворения произошло в стандартные сроки (на 12–15-е сутки после ТГСК). В раннем посттрансплантационном периоде ожидаемым явилось развитие мукозита различной степени тяжести (клиническое наблюдение №2 – III–IV степени, клиническое наблюдение №3 – I–II степени). У одного пациента (клиническое наблюдение №2) развился катетер-ассоциированный сепсис, обусловленный *Candida parapsilosis*, у другого пациента (клиническое наблюдение №3) была выявлена стойкая ЦМВ-виремия. Профилактику реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) у одного пациента (клиническое наблюдение №2) проводили метотрексатом (ввиду изначально пограничных значений азотемии), у другого пациента (клиническое наблюдение №3) – такролимусом. У обоих пациентов эпизодов РТПХ не отмечено. В посттрансплантационном периоде функция трансплантата у обоих пациентов оставалась удовлетворительной. На 120-е сутки после ТГСК химеризм смешанный у обоих пациентов по CD3<sup>+</sup>-линии (клиническое наблюдение №2 – 26% клеток собственного происхождения, клиническое наблюдение №3 – 41% клеток собственного про-

Параметр	№ наблюдения	
	1	2
Кондиционирование	Флударабин 150 мг/м <sup>2</sup> Тресульфат 42 г/м <sup>2</sup> Мелфалан 140 мг/м <sup>2</sup> Тимоглобулин 5 мг/кг Ритуксимаб 100 мг/м <sup>2</sup>	Флударабин 150 мг/м <sup>2</sup> Тресульфат 42 г/м <sup>2</sup> Мелфалан 140 мг/м <sup>2</sup> Ритуксимаб 375 мг/м <sup>2</sup>
Донор	Неродственный, 10/10	Неродственный, 10/10
Деплеция	TCRαβ <sup>+</sup> и CD19 <sup>+</sup>	TCRαβ <sup>+</sup> и CD19 <sup>+</sup>
Количество CD34 <sup>+</sup> -клеток в трансплантате, ×10 <sup>6</sup> /кг	17,9	14,79
Количество TCRαβ <sup>+</sup> -клеток в трансплантате, ×10 <sup>3</sup> /кг	3	3,75
Количество ядросодержащих клеток в трансплантате, ×10 <sup>6</sup> /кг	10,3	7,5
Приживление трансплантата (тромбоциты, лейкоциты), сутки после ТГСК	12-е	15-е
Осложнения	Мукозит III–IV степени, сепсис ( <i>Candida parapsilosis</i> )	Мукозит I–II степени, ЦМВ-виремия
РТПХ	Нет	Нет
Профилактика РТПХ	Метотрексат	Такролимус
Химеризм (на 120-е сутки после ТГСК)	Смешанный (CD3 <sup>+</sup> -клетки составляют 26% собственных клеток)	Смешанный (CD3 <sup>+</sup> -клетки составляют 41% собственных клеток)

исхождения). Таким образом, у обоих пациентов зафиксирована гематологическая реконституция. У обоих пациентов продолжена противомикробная терапия в профилактическом режиме в домашних условиях с периодическим обследованием в условиях отделения дневного стационара (табл. 3).

### Заключение

Несмотря на редкость заболевания, установление диагноза СЧХ не представляет трудности ввиду специфической клинической картины и лабораторных признаков. Патогномичным является парциальный ГКА, а также обнаружение гигантских гранул в гранулосодержащих клетках на разных этапах их дифференцировки. Раннее установление диагноза позволяет избежать развития угрожающих жизни состояний, в первую очередь ГЛГ.

Молекулярно-генетическая диагностика остается затруднительной ввиду большого размера гена *LYST*. Однако идентификация типа мутации необходима для определения прогноза течения заболевания, а также для дальнейшего проведения пренатальной диагностики в данной семье. Большие надежды в плане молекулярно-генетического обследования больных с СЧХ возлагают на методы секвенирования нового поколения [31].

С учетом данных литературы и собственного опыта ТГСК с использованием режима кондиционирования со сниженной токсичностью является единственным методом лечения СЧХ и может с успехом проводиться этим больным.

### Литература/References

- Islam AS, Hawsawi ZM, Islam MS, Ibrahim OA. Chédiak-Higashi syndrome: an accelerated phase with hereditary elliptocytosis: case report and review of the literature. *Ann Saudi Med.* 2001;21(3-4):221-4.
- Beguez-Cesar AB. Neutropenia crónica maligna familiar con granulaciones atípicas de los leucocitos. *Boletín de la Sociedad Cubana de Pediatría.* 1943;15:900-22.
- Chediak MM. New leukocyte anomaly of constitutional and familial character. *Rev Hematol.* 1952;7(3):362-7.
- Higashi O. Congenital gigantism of peroxidase granules; the first case ever reported of qualitative abnormality of peroxidase. *Tohoku J Exp Med.* 1954;59(3):315-32.
- Sato A. Chédiak and Higashi's disease: probable identity of a new leucocytal anomaly (Chédiak) and congenital gigantism of peroxidase granules (Higashi). *Tohoku J Exp Med.* 1955;61(2-3):201-10.
- Barbosa MD, Nguyen QA, Tchernev VT, Ashley JA, Detter JC, Blaydes SM, et al. Identification of the homologous beige and Chediak-Higashi syndrome genes. *Nature.* 1996;382(6588):262-5.
- Kaplan J, De Domenico I, Ward DM. Chediak-Higashi syndrome. *Curr Opin Hematol.* 2008;15(1):22-9.
- Durchfort N, Verhoef S, Vaughn MB, Shrestha R, Adam D, Kaplan J, et al. The enlarged lysosomes in beige cells result from decreased lysosome fission and not increased lysosome fusion. *Traffic.* 2012;13(1):108-19.
- Ochs HD, Smith CIE, Puck JM, eds. Primary immunodeficiency diseases: a molecular and cellular approach. 3rd ed. USA, New York: Oxford University Press; 2014:749-50.
- Huynh C, Roth D, Ward DM, Kaplan J, Andrews NW. Defective lysosomal exocytosis and plasma membrane repair in Chediak-Higashi/beige cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(48):16795-800.
- Karim MA, Suzuki K, Fukai K, Oh J, Nagle DL, Moore KJ, et al. Apparent genotype-phenotype correlation in childhood, adolescent, and adult Chediak-Higashi syndrome. *Am J Med Genet.* 2002;108(1):16-22.
- Lozano ML, Rivera J, Sánchez-Guiu I, Vicente V. Towards the targeted management of Chediak-Higashi syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:132.
- Nargund AR, Madhumathi DS, Premalatha CS, Rao CR, Appaji L, Lakshmidevi V. Accelerated phase of Chediak Higashi syndrome mimicking lymphoma—a case report. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010;32(6):e223-6.
- Jessen B, Maul-Pavicic A, Ufheil H, Vraetz T, Enders A, Lehmborg K, et al. Subtle differences in CTL cytotoxicity determine susceptibility to hemophagocytic lymphohistiocytosis in mice and humans with Chediak-Higashi syndrome. *Blood.* 2011;118(17):4620-9.
- Dotta L, Parolini S, Prandini A, Tabellini G, Antolini M, Kingsmore SF, et al. Clinical, laboratory and molecular signs of immunodeficiency in patients with partial oculocutaneous albinism. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:168.
- Mehta RS, Smith RE. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): a review of literature. *Med Oncol.* 2013;30(4):740.
- Sánchez-Guiu I, Antón AI, García-Barberá N, Navarro-Fernández J, Martínez C, Fuster JL, et al. Chediak-Higashi syndrome: description of two novel homozygous missense mutations causing divergent clinical phenotype. *Eur J Haematol.* 2014;92(1):49-58.
- Bryceson YT, Pende D, Maul-Pavicic A, Gilmour KC, Ufheil H, Vraetz T, et al. A prospective evaluation of degranulation assays in the rapid diagnosis of familial hemophagocytic syndromes. *Blood.* 2012;119(12):2754-63.
- Meeths M, Bryceson YT, Rudd E, Zheng C, Wood SM, Ramme K, et al. Clinical presentation of Griscelli syndrome type 2 and spectrum of RAB27A mutations. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;54(4):563-72.
- Jessen B, Bode SF, Ammann S, Chakravorty S, Davies G, Diestelhorst J, et al. The risk of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Hermansky-Pudlak syndrome type 2. *Blood.* 2013;121(15):2943-51.
- Lehmborg K, Ehl S. Diagnostic evaluation of patients with suspected haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol.* 2013;160(3):275-87.
- Grønskov K, Brøndum-Nielsen K, Lorenz B, Preising MN. Clinical utility gene card for: oculocutaneous albinism. *Eur J Hum Genet.* 2014;22(8). doi:10.1038/ejhg.2013.307; published online 12 February 2014.
- Chatzinasiou F, Stratigos A, Rigopoulos D. Pigment genodermatoses affecting melanocyte development and migration from the neural crest: piebaldism, Waardenburg syndrome and Cross-McKusick-Breen syndrome. *J. Pigment. Disord.* 2015;2(3):168. doi:10.4172/2376-0427.1000168.
- Eapen M, DeLaat CA, Baker KS, Cairo MS, Cowan MJ, Kurtzberg J, et al. Hematopoietic cell transplantation for Chediak-Higashi syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2007;39(7):411-5.
- Horne A, Janka G, Maarten Egeler R, Gadner H, Imashuku S, Ladisch S, et al. Haematopoietic stem cell transplantation in haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol.* 2005;129(5):622-30.
- Marsh RA, Vaughn G, Kim MO, Li D, Jodele S, Joshi S, et al. Reduced-intensity conditioning significantly improves survival of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2010;116(26):5824-31.
- Marsh RA, Jordan MB, Filipovich AH. Reduced-intensity conditioning haematopoietic cell transplantation for haemophagocytic lymphohistiocytosis: an important step forward. *Br J Haematol.* 2011;154(5):556-63.
- Tardieu M, Lacroix C, Neven B, Bordignon P, de Saint Basile G, Blanche S, et al. Progressive neurologic dysfunctions 20 years after allogeneic bone marrow transplantation for Chediak-Higashi syndrome. *Blood.* 2005;106(1):40-2.
- Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood.* 2011;118(15):4041-52.
- Ogimi C, Tanaka R, Arai T, Kikuchi A, Hanada R, Oh-Ishi T. Rituximab and cyclosporine therapy for accelerated phase Chediak-Higashi syndrome. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;57(4):677-80.
- Grada A, Weinbrecht K. Next-generation sequencing: methodology and application. *J Invest Dermatol.* 2013;133(8):e11.

---

**Информация о соавторах:**

Матвеев Виктор Евгеньевич, врач-педиатр приемного отделения, врач-ординатор по специальности гематология Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России  
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1  
Телефон: (495) 287-6570, доб. 5126  
E-mail: matveev-v.e@yandex.ru

Балашов Дмитрий Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток №2 Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России  
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1  
Телефон: (495) 287-6570, доб. 6534  
E-mail: bala8@yandex.ru

Дубровина Мария Эдуардовна, врач клинической лабораторной диагностики Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России  
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1  
Телефон: (495) 287-6570, доб. 4729, 6930  
E-mail: dubm@inbox.ru

Щербина Анна Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий, заведующая отделением иммунологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России  
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1  
Телефон: (495) 287-6570, доб. 6299  
E-mail: shcher26@hotmail.com

---

**Information about co-authors:**

Victor E. Matveev, MD, Hematology fellow, Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of the Russian Federation  
Address: 1, Samory Mashela street, Moscow, GSP-7, 117997, Russian Federation  
Phone: (495) 287-6570, ext. 5126  
E-mail: matveev-v.e@yandex.ru

Dmitry N. Balashov, MD, PhD, Head of the Department of Hematopoietic Stem Cell Transplantation No. 2, Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of the Russian Federation  
Address: 1, Samory Mashela street, Moscow, GSP-7, 117997, Russian Federation  
Phone: (495) 287-6570, ext. 6534  
E-mail: bala8@yandex.ru

Maria E. Dubrovina, MD, Clinical Diagnostic Laboratory, Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of the Russian Federation  
Address: 1, Samory Mashela street, Moscow, GSP-7, 117997, Russian Federation  
Phone: (495) 287-6570, ext. 4729, 6930  
E-mail: dubm@inbox.ru

Anna Yu. Shcherbina, MD, PhD, Professor, Deputy Director of the Institute of Hematology, Immunology and Cellular Technologies, Head of the Department of Immunology, Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of the Russian Federation  
Address: 1, Samory Mashela street, Moscow, GSP-7, 117997, Russian Federation  
Phone: (495) 287-6570, ext. 6299  
E-mail: shcher26@hotmail.com