

Опыт трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при первичных иммунодефицитах в Российской детской клинической больнице

Е.Б. Мачнева¹, Е.В. Скоробогатова¹, Е.А. Пристанскова¹, В.В. Константинова¹,
А.Е. Буря¹, Л.В. Ольхова¹, Н.В. Сидорова¹, А.В. Мезенцева¹, К.И. Киргизов¹,
О.Л. Благодарова¹, Ю.А. Николаева¹, О.А. Филина¹, С.С. Вахлярская¹,
Ю.В. Скворцова², И.В. Кондратенко¹, А.А. Бологов¹, А.А. Масчан²

¹ Российская детская клиническая больница ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Мачнева Елена Борисовна, канд.
мед. наук, врач-гематолог отделения
трансплантации костного мозга
РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва,
Ленинский пр-кт, 117.
E-mail: lena.machneva@yandex.ru

Первичные иммунодефициты (ПИД) – это группа врожденных заболеваний, многие из которых сопряжены с высоким риском развития жизнеугрожающих инфекционных и неинфекционных осложнений. При многих ПИД показано проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), которая может привести к полному излечению заболевания. В статье представлен более чем 20-летний опыт проведения ТГСК при ПИД в РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. За период с 1997 по 2018 год выполнены 88 ТГСК 80 пациентам (64 мальчикам и 16 девочкам) с различными ПИД: тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью (ТКИН, n = 34), гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом (n = 12), хронической гранулематозной болезнью (n = 11), синдромом Вискотта–Олдрича (n = 10), врожденным агранулоцитозом (n = 4), синдромом гипериммуноглобулинемии IgM 1-го типа (n = 3), синдромом Ниймеген (n = 2), лимфопролиферативным синдромом (n = 2), синдромом Чедиака–Хигаши (n = 1), дефицитом адгезии лейкоцитов (n = 1). Общая (ОВ) и бессобытийная выживаемость (БСВ) после ТГСК при ПИД составила 63,1 и 49,3% соответственно; ОВ после ТГСК при ТКИН – 65,5%; БСВ – 48,4%. В статье представлены результаты ТГСК при всех перечисленных нозологиях с учетом вида ТГСК, источника гемопоэтических стволовых клеток, вида манипуляций с трансплантатом и режима кондиционирования. Рост положительных результатов ТГСК у пациентов с ПИД за последние годы связан с совершенствованием сопроводительной терапии (повышение качества инфекционного контроля, внедрение новых препаратов для профилактики и лечения веноокклюзионной болезни печени), применение технологий TCRαβ⁺/CD19⁺ деpleции при гаплоидентичных трансплантациях, оптимизация режимов кондиционирования, успехи в профилактике и лечении реакции «трансплантат против хозяина» (введение антилимфоцитарного иммуноглобулина и ритуксимаба в период кондиционирования, посттрансплантационное введение циклофосфамида при гаплоидентичных ТГСК). Данное исследование поддержано Независимым этическим комитетом Российской детской клинической больницы.

Ключевые слова: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, первичные иммунодефициты, режим кондиционирования, общая выживаемость, бессобытийная выживаемость

Мачнева Е.Б. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (2): 30–42.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-30-42

© 2019 by NMRC PHOI

The experience of hematopoietic stem cell transplantation in primary immunodeficiencies in the Russian Children's Clinical Hospital

E.B. Machneva¹, E.V. Skorobogatova¹, E.A. Pristanskova¹, V.V. Konstantinova¹, A.E. Burya¹, L.V. Olkhova¹,
N.V. Sidorova¹, A.V. Mezentseva¹, K.I. Kirgizov¹, O.L. Blagodarova¹, Yu.A. Nikolaeva¹, O.A. Filina¹,
S.C. Vakhlyarskaya¹, Yu.V. Skvortsova², I.V. Kondratenko¹, A.A. Bologov¹, A.A. Maschan²

¹ Russian Children's Clinical Hospital of the Pirogov Russian National Research Medical University
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia
² Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology,
Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Primary immunodeficiencies (PID) include a group of congenital diseases, many of which are associated with a high risk of developing life-threatening infectious and non-infectious complications. Many of PIDs require hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), which can lead to a complete cure of the disease. The article presents more than 20 years of experience in conducting HSCT with PID in the Russian Children's Clinical Hospital for the period from 1997 to 2018. 88 HSCTs were performed in 80 patients (64 boys and 16 girls) with various PIDs: severe combined immune deficiency (SCID, n = 34), hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH, n = 12), chronic granulomatous disease (CGD, n = 11), Wiskott–Aldrich syndrome (WAS, n = 10), congenital agranulocytosis (n = 4), hyper IgM syndrome type 1 (n = 3), Nijmegen breakage syndrome (n = 2),

Correspondence:
Elena B. Machneva, MD, hematologist
at Department of Bone marrow
transplantation, Russian Children's
Clinical Hospital of the Pirogov
Russian National Research Medical
University of the Ministry of
Healthcare of the Russian Federation,
Moscow, Russia.
Address: Russia 117997, Moscow,
Leninsky p-kt, 117
E-mail: lena.machneva@yandex.ru

lymphoproliferative syndrome (n = 2), Chediak-Higashi syndrome (n = 1), leukocyte adhesion deficiency (n = 1). Overall survival (OS) and event-free survival (EFS) after HSCT with PID was 63.1% and 49.3%. OS after HSCT with SCID was 65.5%, EFS – 48.4%. The article presents the results of HSCT taking into account the type of HSCT, the source of hematopoietic stem cells (HSC) and the type of graft manipulation, conditioning regimen. Growth of positive results of HSCT in patients with PID in recent years is associated with the improvement of accompanying therapy (improving the quality of infection control, the introduction of new drugs for the prevention and treatment of hepatic veno-occlusive disease); technology application TCR $\alpha^+\beta^+$ /CD19 $^+$ depletion at haploidentical transplantation; optimization of conditioning regimens; successes in the prevention and treatment of the graft-versus-host disease (antithymocyte globulin and rituximab administration during the period of conditioning, post-transplant administration of cyclophosphamide at haploidentical HSCT). The study was approved by the Independent Ethics Committee of Russian Children's Clinical Hospital.

Key words: *hematopoietic stem cell transplantation, primary immunodeficiency, conditioning regimen, overall survival, event-free survival*

Machneva E.B., et al. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2019; 18 (2): 30–42.

DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-30-42

Понятие «первичный иммунодефицит» (ПИД) включает группу гетерогенных заболеваний, в основе патогенеза которых лежат дефекты, приводящие как к количественной и/или функциональной недостаточности, так и к неадекватной активации иммунокомпетентных клеток и формированию аутовоспалительных синдромов. Поэтому при многих формах иммунодефицитов ключевой проблемой становится высокий риск развития жизнеугрожающих инфекционных заболеваний, кровотечений, аутоиммунных и воспалительных процессов, злокачественных новообразований. К таким формам ПИД относятся тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН), синдром Вискотта–Олдрича (СВО), хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ), синдром гипериммуноглобулинемии М 1-го типа, синдром хромосомных поломок Ниймеген, Х-сцепленные лимфопролиферативные синдромы 1-го и 2-го типов, синдром Чедиака–Хигаши, дефициты адгезии лейкоцитов [1, 2].

Важнейшими событиями, приведшими к возможности полного излечения ПИД, стали разработка и совершенствование методов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (первые трансплантации осуществлены в 1968 году) и генной терапии (в начале 1990-х годов) [3–6]. Совершенствование методов подготовки трансплантата, режимов кондиционирования и сопроводительной терапии существенно расширило спектр показаний для ТГСК при ПИД.

Понятие ТКИН включает в себя генетически детерминированные синдромы, при которых страдает как гуморальный, так и клеточный иммунитет, что приводит к развитию тяжелых инфекционных процессов в раннем детском возрасте [7–9]. Единственный радикальный метод лечения ТКИН – это ТГСК, так как все методы консервативной (медикаментозной) терапии неэффективны. Прогноз лучше у детей, не имевших до проведения ТГСК серьезных инфекций, других осложнений и отставания в развитии [10, 11].

Кроме ТКИН, неблагоприятный прогноз в первые 3 года жизни имеют и другие формы ПИД, например, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ)

[1, 2] – мультисистемный воспалительный синдром, вызванный пролонгированной чрезмерной активацией CD8 $^+$ цитотоксических Т-лимфоцитов (*cytotoxic T-lymphocytes* – CTL), NK- и антиген-презентирующих клеток. Пролонгированная активация CTL и NK-клеток, неспособных обеспечивать ответ на инфекционные и другие антигены, приводит к чрезмерной активации макрофагов, гиперпродукции провоспалительных цитокинов, что вызывает множественные патологические процессы. Основные клинические проявления ГЛГ – длительная лихорадка, гепатоспленомегалия, поражение центральной нервной системы. Стратегия терапии соответствует рекомендациям международного протокола HLH-2004: всем пациентам с доказанным ГЛГ показано выполнение аллогенной ТГСК [12–15].

Синдром Вискотта–Олдрича – другая форма ПИД, генетическая основа которой – мутация гена WASP (*Wiskott–Aldrich protein*) [16–19]. Единственный куративный метод лечения классического СВО – так же ТГСК от HLA-совместимого родственного или неродственного донора. Лучшие результаты трансплантации отмечены у пациентов младше 2 лет, не имеющих тяжелых инфекционных и/или аутоиммунных осложнений [20–22].

Хроническая гранулематозная болезнь относится к врожденным заболеваниям иммунной системы и характеризуется неспособностью фагоцитов к киллингу микроорганизмов в процессе фагоцитоза. В основе этого заболевания лежит дефект фермента NADPH (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*) – оксидазы, который запускает так называемый бактерицидный «респираторный взрыв». Данный дефект приводит к тяжелым повторным бактериальным и грибковым инфекциям и развитию гранулематозного воспаления. Кроме того, у пациентов с ХГБ после вакцинации БЦЖ часто развивается вакцин-ассоциированная инфекция – региональная или генерализованная. В некоторых случаях развиваются хронические воспалительные клеточные очаги, состоящие из лимфоцитов и гистиоцитов, которые затем могут образовывать гранулемы – одну из отли-

чительных черт ХГБ. Другие типы хронического воспаления: неинфекционный артрит, гингивит, хориоретинит или увеит, гломерулонефрит, реже – очаги поражения белого вещества головного мозга, дискоидная и даже системная красная волчанка [23–29].

В настоящее время ХГБ является показанием для проведения ТГСК, которая позволяет в 90% случаев достичь излечения. Проводить ТГСК целесообразно как можно раньше, когда у пациента еще не развились тяжелые инфекционные и воспалительные заболевания [30–33].

Наиболее часто встречающийся вариант синдромов гипериммуноглобулинемии М – гипер-IgM-синдром 1-го типа, развивающийся вследствие мутаций гена лиганда CD40. Взаимодействие CD40L/CD40 необходимо для индукции иммунного ответа Th1 типа, контролирующего инфекции, вызванные внутриклеточными микроорганизмами. Помимо серьезных инфекционных осложнений, часто встречаются тяжелая нейтропения, язвенные поражения различных отделов желудочно-кишечного тракта, вовлечение в патологический процесс центральной нервной системы, аутоиммунные расстройства, такие как гемолитическая анемия, мегалобластная анемия и анемия, вызванная наличием IgM0-антител к эритроцитам, тромбоцитопения, серонегативный артрит, тиреоидит, иммунокомплексный гломерулонефрит. Повышена частота злокачественных новообразований, преимущественно лимфоидной ткани, встречаются опухоли печени, гепатобилиарного, желудочно-кишечного трактов. Все вышеперечисленные осложнения определяют плохой прогноз заболевания [34–37]. Радикальный метод лечения этих больных – ТГСК, результаты которой, по разным данным, обеспечивают уровень общей выживаемости (ОВ) около 70%. Наличие предшествующих трансплантаций, серьезных поражений легких значительно ухудшает прогноз [38, 39].

Для некоторых вариантов ПИД, как отмечено выше, ТГСК – единственный радикальный метод лечения. Эффективность ТГСК зависит от множества факторов: сопутствующих основному диагнозу осложнений, режима кондиционирования, вида ТГСК, манипуляций, проводимых с трансплантатом, сопроводительной терапии и др. В этой статье представлен краткий анализ более чем 20-летнего опыта проведения ТГСК при ПИД в Российской детской клинической больнице ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период с 1997 по 2018 год в РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России было выполнено 88 ТГСК 80 пациентам с ПИД (64 маль-

чикам и 16 девочкам). На основании утвержденных отечественных и зарубежных рекомендаций показания к проведению аллогенной ТГСК для каждого пациента определяли коллегиально. Данное исследование поддержано Независимым этическим комитетом РДКБ. Длительность посттрансплантационного наблюдения составляла от 1 до 252 мес. Инициальные характеристики пациентов и проведенных ТГСК представлены в таблице 1.

Таблица 1
Инициальные характеристики пациентов с ПИД и проведенных им ТГСК

Показатель	Значение показателя	
	абс.	%
Пол (n = 80)		
Мужской	64	80,0
Женский	16	20,0
Возраст на момент проведения ТГСК		
Разброс	1 мес. – 16 лет	
Медиана	12 ± 4,9 мес.	
Диагноз (n = 80)		
Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН)	34	42,5
Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ)	12	15,0
Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ)	11	13,7
Синдром Вискотта–Олдрича (СВО)	10	12,5
Врожденный агранулоцитоз	4	5,0
Синдром гипериммуноглобулинемии IgM 1-го типа	3	3,7
Синдром Ниймеген	2	2,5
Лимфопролиферативный синдром	2	2,5
Синдром Чедиака–Хигаши	1	1,3
Дефицит адгезии лейкоцитов	1	1,3
Вид трансплантации (n = 88)		
От HLA-совместимого неродственного донора	35	39,8
От гаплоидентичного донора	29	32,9
От HLA-совместимого родственного донора	24	27,3
Источники ГСК (n = 88)		
Периферические стволовые клетки (ПСК)	43	48,9
Костный мозг (КМ)	38	43,2
Пуповинная кровь (ПК)	7	7,9

Общую выживаемость оценивали с момента проведения ТГСК до даты последнего контакта с пациентом либо до даты его смерти. Статистический анализ уровня ОВ описан с использованием метода Каплан–Майера. При исследовании бессобытийной выживаемости (БСВ) событиями считали летальный исход и отторжение трансплантата.

Таблица 2

Результаты лечения у пациентов с ТКИН при различных видах ТГСК и методах манипуляции с трансплантатом

Вид ТГСК и метод манипуляции		Результат лечения				
		всего	живы	умерли	отторжение	Причина смерти
Всего		34	24	10	3	
От гаплоидентичного донора	Всего гапло-ТГСК	25	17	8	3	
	Анти-CD52 <i>ex vivo</i> , костный мозг	2	1	1	–	Аутоиммунная гемолитическая анемия
	CD34 селекция, периферические стволовые клетки	13	7	6	3	РТПХ/сепсис (n = 1), острая почечная недостаточность (n = 1), РТПХ/гемолитико-уремический синдром (n = 1), диффузный альвеолярный геморраж (n = 1), сепсис (n = 2)
	TcRα ⁺ β ⁺ /CD19 ⁺ деплеция, периферические стволовые клетки	8	7	1	–	Пневмония/системный воспалительный синдром
	Циклофосфамид, костный мозг		2	–	–	–
От HLA-совместимого родственного донора, костный мозг		4	3	1	–	Цитомегаловирусная (ЦМВ) пневмония/системный воспалительный синдром
От HLA-совместимого неродственного донора		5	4	1	–	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> пневмония
• костный мозг		3	2	1	–	
• пуповинная кровь		2	2	–	–	

Результаты ТГСК у пациентов с ТКИН. Всего было проведено 36 ТГСК 34 пациентам с ТКИН. Функция трансплантата зарегистрирована в 32 случаях. У 3 пациентов было отмечено отторжение трансплантата после регистрации его функции (во всех случаях применяли метод CD34 селекции периферических стволовых клеток у гаплоидентичного донора).

В данной группе отмечен высокий уровень летальности (n = 6); у 5 пациентов причинами были инфекционные осложнения, у 4 – иммунологические, у одного – острая почечная медикаментозно-ассоциированная токсичность.

Анализ результатов внедрения TcRα⁺β⁺/CD19⁺ деплеции гапло-трансплантата показал, что данный

Таблица 3

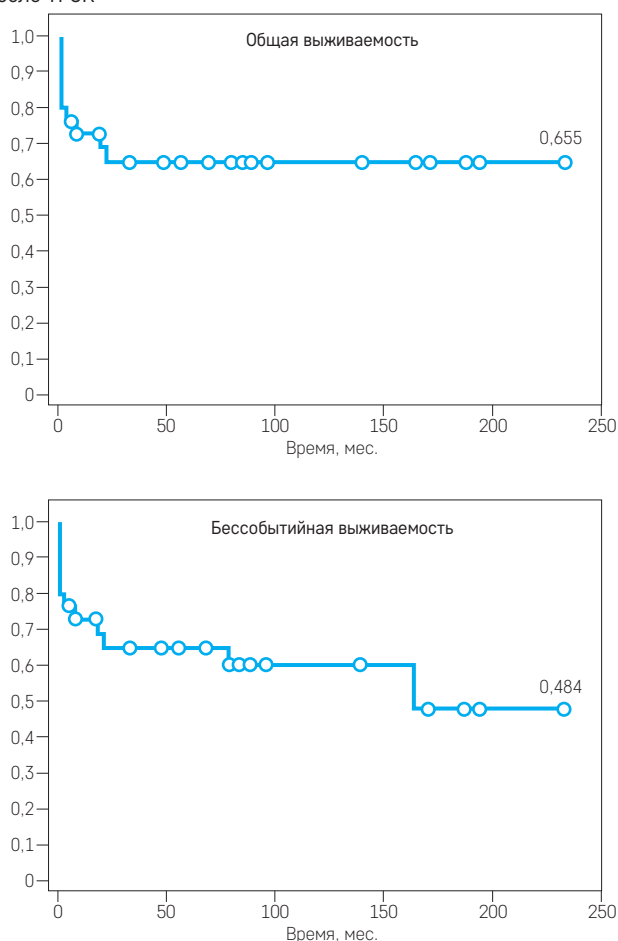
Результаты ТГСК у пациентов с ТКИН при разных режимах кондиционирования

Режим кондиционирования	Результат лечения				
	всего	живы	умерли	отторжение	неприживление
Всего	34	24	10	4	2
–	3	2	1	2	–
Bu8-16 + Cy200	2	–	2	–	2
Cy200 + АТГ	1	–	1 (ПХ)	–	–
Cy120 + АТГ + Flu125 + Bu16	1	–	1 (ПХ)	–	–
Cy120 + АТГ + Flu150 + Bu8	2	1	1	1	–
Cy120 + Flu150 + Bu20 + антиCD52	1	1 (ПХ)	–	–	–
Flu150 + Treo36 + антиCD52	2	1 (ПХ)	1	–	–
АТГ	1	1 (СХ)	–	–	–
АТГ + Flu150	2	2 (СХ)	–	–	–
Cy100 + АТГ + Flu100	1	1 (ПХ)	–	–	–
АТГ + Flu150 + Mel140	6	4 (ПХ) + 1 (СХ)	1 (ПХ)	1	–
АТГ + Flu150 + Treo36	7	6 (ПХ)	1	–	–
Treo36 + ТТ (Тиотена) 7–10	1	1 (ПХ)	–	–	–
АТГ + Flu150 + Treo36 + ТТ7-10 + антиCD20	4	1 (ПХ) + 2 (СХ)	1	–	–

Примечание: ПХ – полный донорский химеризм; СХ – смешанный химеризм.

Рисунок 1

Общая и бессобытийная выживаемость пациентов с ТКИН после ТГСК



метод позволил снизить летальность и уменьшить частоту тяжелых осложнений, а также добиться долгосрочного полного донорского химеризма после ТГСК (7 из 8 пациентов живы).

Отдельно следует отметить двух пациентов с ТКИН, которым успешно проведены трансплантации неманипулированного костного мозга от гаплоидентичных матерей с использованием посттранспланта-

ционного циклофосфида (Cy); кондиционирование включало треосульфат (Treo) и флударабин (Flu). Один из пациентов имел крайне тяжелое течение полиэтиологической пневмонии (*Pseudomonas aeruginosa*, *Pneumocystis jirovecii* (carinii), *Cytomegalovirus*, *Candida albicans*, *Candida glabrata*) и нуждался в кислородной дотации до +50-го дня. Результаты лечения у пациентов с ТКИН при различных видах ТГСК и методах манипуляции с трансплантатом представлены в таблице 2.

Успешным оказался опыт применения кондиционирования в составе: антитимоцитарный глобулин (АТГ) + Treo 36 г/м² + Flu 150 мг/м² и АТГ + Мельфалан (Mel) 140–180 мг/м² + Flu 150 мг/м². Использование одного алкилятора в миелоаблативной дозе оказалось достаточным для достижения полного донорского химеризма (у 77% выживших пациентов, получивших данный режим кондиционирования) при уровне летальности 15% (таблица 3). За весь период наблюдения ОБ пациентов с ТКИН после ТГСК составила 65,5%; БСВ – 48,4% (рисунок 1).

Результаты ТГСК у пациентов с ГЛГ. Было проведено 14 ТГСК 12 пациентам с ГЛГ в период с 1997 по 2010 год. У всех пациентов с ГЛГ (кроме одного, умершего на +9-й день после церебрального геморража) отмечено приживление трансплантата. Умерли 7 из 12 пациентов (58%). Причины столь высокой частоты летальных исходов: в 5 случаях – инфекционные осложнения; в одном – лимфома; в одном – кровоизлияние в головной мозг. Все пациенты с ГЛГ после трансплантации пуповинной крови (n = 2) умерли через 3,5 мес. после ТГСК от инфекционных осложнений (сепсис и ассоциированная с вирусом Эпштейна–Барр крупноклеточная анапластическая лимфома). Результаты ТГСК у пациентов с ГЛГ при различных видах трансплантации и трансплантата представлены в таблице 4; результаты ТГСК у пациентов с ГЛГ при разных режимах кондиционирования – в таблице 5.

Таблица 4

Результаты лечения пациентов с гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом при различных видах ТГСК

Вид ТГСК и трансплантата	Всего	Зафиксирована функция трансплантата	Отторжение, повторная ТГСК	Умерли	Живы	Причина смерти, день после ТГСК
Всего пациентов	12	11	1	7	5	
От гаплоидентичного донора, CD34 селекция	1	1	1	1	–	Пневмоцистная пневмония, +174-й
От HLA-совместимого родственного донора	4	4	–	2	2	ЦМВ, +27-й; сепсис, +63-й
• костный мозг	2	2	–	–	2	
• периферические ГСК	2	2	–	2	–	
От HLA-совместимого неродственного донора	7	6	–	4	3	Сепсис, +99-й; ассоциированная с вирусом Эпштейна–Барр крупноклеточная анапластическая лимфома; +104-й, микоз желудочно-кишечного тракта, +82-й; церебральный геморраж, +9-й
• пуповинная кровь	2	2	–	2	–	
• костный мозг	4	3	–	2	2	
• периферические ГСК	1	1	–	–	1	

Таблица 5

Результаты ТГСК у пациентов с ГЛГ (n = 12) при разных режимах кондиционирования

Вид кондиционирования	Результат лечения		
	всего	живы	умерли
Cy16 + ATG90 + Flu90 + TT16	1	–	1
Cy200 + ATG160 + Bu20	2	2 (ПХ)	–
Cy120-200 + ATG90 + Flu0-100 + Bu16-20	7	2	5
ATG90 + Flu150 + TТ0-10 + Mel180	2	1	1

Примечание: ПХ – полный донорский химеризм.

Таблица 6

Результаты лечения пациентов с СВО при разных видах ТГСК

Вид ТГСК и трансплантата	Всего	Зафиксирована функция трансплантата	Отторжение, повторная ТГСК	Умерли	Живы	Причина смерти
Всего	10	9	1	3	7	
От HLA-совместимого родственного донора	5	5	1	–	5	–
• костный мозг	3	3	–	–	3 (ПХ)	
• периферические ГСК	2	2	1	–	2 (ПХ)	
От HLA-совместимого неродственного донора	5	4	–	3	2 (ПХ)	РТПХ ЦМВ РТПХ
• пуповинная кровь	1	1	–	–	1 (ПХ)	
• костный мозг	2	2	–	1	1 (ПХ)	
• периферические ГСК	2	1 (ПХ)	–	2	–	

Примечание: ПХ – полный донорский химеризм.

Таблица 7

Результаты ТГСК у пациентов с СВО (n = 10) при разных режимах кондиционирования

Режим кондиционирования	Результат лечения				
	всего	живы	умерли	отторжение	неприживление
Cy0-120 + ATG + Flu150 + Bu20	3	2	1 (ПХ)	1	–
ATG + Treo36-42 + Flu150	3	1	2	–	1
ATG + Treo42 + Flu150 + TT10	2	2 (ПХ)	–	–	–
Treo36 + Flu150 + Mel140 + Г-КСФ + плериксафор	2	2 (ПХ)	–	–	–

Примечание: ПХ – полный донорский химеризм.

Таблица 8

Результаты лечения у пациентов с ХГБ при различных видах ТГСК

Виды ТГСК и трансплантата	Всего	Зафиксирована функция трансплантата	Отторжение, повторная ТГСК	Умерли	Живы	Причина смерти
Всего	11	11	1	1	10	
От HLA-совместимого родственного донора	4	4	–	–	3 ПХ + 1 СХ	–
• костный мозг	2	2	–	–	2	
• периферические ГСК	2	2	–	–	2	
От HLA-совместимого неродственного донора	7	7	1	1	5 ПХ + 1 СХ	хр.РТПХ
• костный мозг	4	4	–	–	4	
• периферические ГСК	2	2	–	–	2	
• периферические ГСК, TcRα+β+/CD19+ деpleции	1	1	1	1	–	

Примечание: ПХ – полный донорский химеризм; СХ – смешанный химеризм.

Результаты ТГСК у пациентов с синдромом Вискотта–Олдрича. За весь период наблюдения 11 ТГСК было проведено 10 пациентам с синдромом Вискотта–Олдрича. Отторжение/неприживление трансплантата наблюдалось у 2 из 10 пациентов, причинами смерти у двух детей была фатальная РТПХ, у одного – ЦМВ-инфекция. Отмечен успешный опыт трансплантации пуповинной крови (таблица 6).

Два пациента с СВО успешно трансплантированы с мобилизацией аутологичного гемопоэза препаратами гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) и плериксафором. Добавление

второго алкилятора (Treo + Flu + TT/Mel) в кондиционирование улучшило результаты лечения (таблица 7).

Результаты ТГСК у пациентов с ХГБ. Проведено 12 ТГСК 11 пациентам с ХГБ, при этом отмечены удовлетворительные показатели выживаемости. У всех пациентов зарегистрировано приживление трансплантата. У 2 детей наблюдалась длительная персистенция смешанного химеризма без клинических признаков заболевания.

Умер один из 11 пациентов; ему была проведена трансплантация от неполностью (9/10) HLA-совместимого неродственного донора с использованием TcR $\alpha^+\beta^+$ /CD19 $^+$ деплеции. Отторжение трансплантата произошло к 120-му дню; повторная трансплантация неманипулированных периферических стволовых клеток (ПСК) от другого неполностью HLA-совместимого неродственного донора закончилась смертью от тяжелой формы хронической РТПХ (таблица 8).

Успешным оказался опыт применения режима кондиционирования в составе Treo + Flu + Mel + АТГ – все 7 пациентов живы, у них зафиксирован полный донорский химеризм (таблица 9).

Результаты ТГСК у пациентов с синдромом Ниймеген. Проведены два ТГСК двум пациентам с синдромом Ниймеген (таблица 10).

Результаты ТГСК у пациентов с гипер-IgM-синдромом. Проведены 4 ТГСК 3 пациентам с гипер-IgM-синдромом (таблица 11). У одного пациента через 8 мес. после ТГСК от родственного донора констатировано отторжение трансплантата. Выполнена повторная ТГСК ПСК крови от того же донора, которая осложнилась экстенсивной формой хронической РТПХ. Через 8 лет у пациента развилась карцинома слюнной железы, после успешной терапии которой прошло 2 года.

Результаты ТГСК у пациентов с другими видами ПИД. Проведены ТГСК двум пациентам с лимфо-пролиферативным синдромом, одному – с синдромом Чедиака-Хигаши, четырем – с врожденным агранулоцитозом и двум – с дефицитом адгезии лейкоцитов. В режимах кондиционирования использовали Treo – 36–42 г/м²; Flu – 150 мг/м²; АТГ, Mel или TT (таблица 12).

Общие результаты ТГСК у пациентов с ПИД. За весь период наблюдения ОВ пациентов с ПИД после ТГСК составила 63,1%; БСВ – 49,3% (рисунок 2).

Таблица 9

Результаты ТГСК у пациентов с ХГБ при разных режимах кондиционирования

Режим кондиционирования	Исход				
	всего	живы	умерли	отторжение	неприживление
АТГ + Treo42 + Flu150	2	1 (CX)	1	1	–
АТГ + Treo42 + Flu150 + TT10	2	2 (1 – ПХ, 1 – CX)	2	–	1
АТГ + Treo42 + Flu150 + Mel140	7	7 ПХ	–	–	–

Примечание: ПХ – полный донорский химеризм; CX – смешанный химеризм.

Таблица 10

Результаты ТГСК у пациентов с синдромом Ниймеген

Пациент	Вид ТГСК	Вид ГСК	Режим кондиционирования	Исход
1	От HLA-совместимого неродственного донора	Периферические ГСК	Flu150 + Cy20 + Bu4 + АТГ	Жив, ПХ
2	От HLA-совместимого родственного донора	Периферические ГСК	Flu150 + Cy120 + Bu10	Смерть на +5-й день (токсические осложнения)

Примечание: ПХ – полный донорский химеризм.

Таблица 11

Результаты ТГСК у пациентов с гипер-IgM-синдромом

Пациент	Вид ТГСК	Вид ГСК	Режим кондиционирования	Исход
1	От HLA-совместимого родственного донора	Костный мозг	Flu150 + Cy120 + Treo36	Отторжение через 8 мес. после повторной ТГСК – ПХ, карцинома слюнной железы через 8 лет
2	От HLA-совместимого неродственного донора	Костный мозг	Flu150 + АТГ + Treo42	Жив, ПХ
3	От HLA-совместимого неродственного донора	Периферические ГСК	Flu150 + АТГ + Treo36	Смерть на +23-й день (ЦМВ)

Примечание: ПХ – полный донорский химеризм.

Рисунок 2

Общая и бессобытийная выживаемость пациентов с ПИД после ТГСК

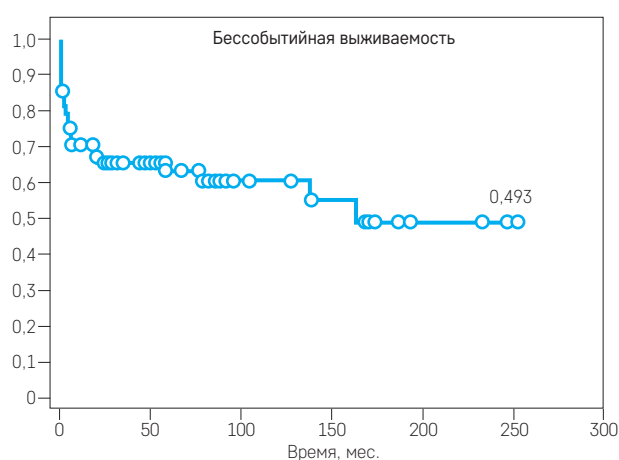
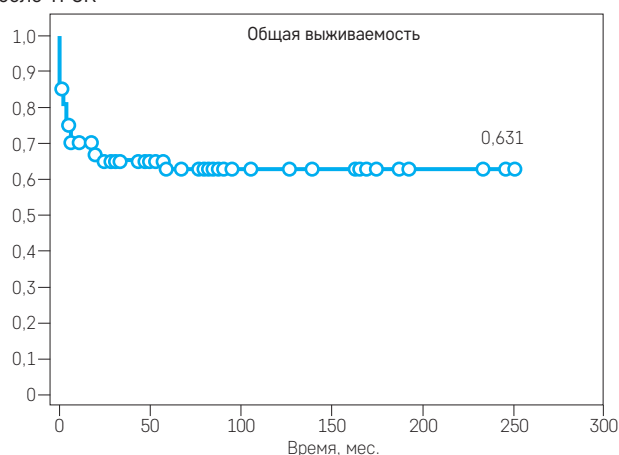
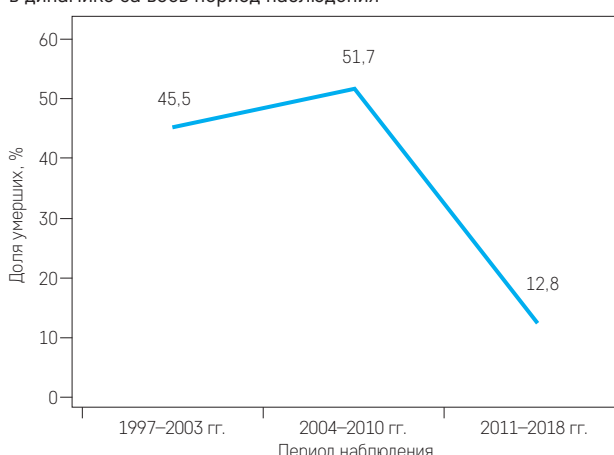


Рисунок 3

Доля пациентов с ПИД, умерших после ТГСК, в динамике за весь период наблюдения



Смертность пациентов с ПИД после ТГСК в последние годы значительно снизилась: вначале, когда таким пациентам начали проводить ТГСК, умирали более 50% больных, а в последние 7 лет – менее 13%. На *рисунке 3* представлена доля умерших пациентов с ПИД после ТГСК в динамике за весь период наблюдения, который для наглядности разделен на 7-летние этапы.

Пациенты с вторичными опухолями, ассоциированными с ПИД, имели неблагоприятный прогноз. Все случаи ТГСК у пациентов со вторичными опухолями (СВО с лимфомой Ходжкина и синдром Ниймеген с острым лимфобластным лейкозом) закончились летальными исходами в течение 2 мес. после ТГСК.

Таблица 12

Результаты ТГСК у пациентов с лимфопролиферативным синдромом, синдромом Чедиака–Хигаши, врожденным агранулоцитозом, дефицитом адгезии лейкоцитов

Пациент	Вид ТГСК	Вид ГСК	Исход
Лимфопролиферативный синдром			
1	От HLA-совместимого неродственного донора	Пуповинная кровь	Жив, ПХ
2	От HLA-совместимого неродственного донора	Костный мозг	Жив, ПХ
Синдром Чедиака–Хигаши			
1	От HLA-совместимого неродственного донора	Костный мозг	Смерть на +110-й день (РТПХ)
Врожденный агранулоцитоз			
1	От HLA-совместимого неродственного донора	Пуповинная кровь	Жив, ПХ
2	От HLA-совместимого родственного донора	Периферические ГСК	Жив, ПХ
3	От HLA-совместимого родственного донора	Периферические ГСК	Жив, ПХ
4	От HLA-совместимого родственного донора	Костный мозг	Смерть на +24-й день (РТПХ)
Дефицит адгезии лейкоцитов			
1	От HLA-совместимого неродственного донора	Периферические ГСК	СХ без признаков основного заболевания 6 лет
2	От HLA-совместимого неродственного донора	Периферические ГСК	СХ без признаков основного заболевания 6 лет

Примечание: ПХ – полный донорский химеризм; СХ – смешанный химеризм.

Развитие вторичных опухолей после ТГСК было отмечено у 3 пациентов. У детей с диагнозами «ТКИН» и «гипер-IgM-синдром» через 5 и 6 лет после ТГСК диагностирована карцинома слюнной железы; у одного пациента с ТКИН обнаружен лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ результатов лечения таких заболеваний, как ПИД, всегда представляет сложность для исследователей по причинам редкости данного вида патологии и наличия уникальных аспектов, присущих каждой отдельной нозологии, что обуславливает отсутствие универсальной схемы терапии. В связи с этим не может быть и единого протокола проведения ТГСК у пациентов с ПИД – для каждой отдельной нозологии и даже клинической ситуации необходим соответствующий подход к выбору донора, источника ГСК, режима кондиционирования, метода профилактики РТПХ и сопроводительной терапии, и эти подходы постоянно меняются благодаря развитию научных основ и совершенствованию технологий [40]. Все это крайне ограничивает возможности статистического анализа результатов ТГСК у пациентов с ПИД даже на уровне одного центра, а многие выводы при этом получают лишь косвенное обоснование. Тем не менее подобный анализ, а также объединение результатов и опыта различных центров крайне важны, поскольку могут расширить возможности лечения пациентов с ПИД.

В нашем исследовании приведены собственные результаты ТГСК у пациентов с ПИД; по возможности мы сопоставляли их с данными других крупных центров. За весь период наблюдения показатель ОВ в нашем Центре несколько уступает опубликованному ранее данным некоторых крупных исследований. Так, ОВ пациентов с ПИД после ТГСК, по данным отдельных центров, составляет от 65 до 72% [40–43], в нашем Центре – 63,1%. Однако следует учесть, что нами представлена ОВ за весь период наблюдения за пациентами (более 20 лет), а в указанных исследованиях – за 5 и 7 лет.

Данные исследований, проведенных во всем мире, свидетельствуют о постоянном улучшении результатов ТГСК у пациентов с ПИД [40–44]. Подобная тенденция отмечена и в нашем Центре: доля пациентов, умерших после ТГСК, снизилась с более чем 50% в первые годы применения данного метода лечения до менее 13% за последние 7 лет.

Значимое улучшение результатов ТГСК при ПИД во всем мире связано со многими факторами: совершенствованием методов сопроводительной терапии, повышением доступности методов HLA-типирова-

ния, разработкой методов эффективного лабораторного инфекционного скрининга и эффективных противовирусных и противогрибковых препаратов, позволяющих предотвращать и лечить опасные для жизни инфекции, с успехами в лечении таких осложнений, как веноокклюзионная болезнь печени, способствовавшими снижению показателей трансплантационной летальности [44]. Эти факторы, безусловно, значимы и для нашего Центра; использование современных эффективных препаратов в сопроводительной терапии значимо снизило частоту и тяжесть осложнений после ТГСК. Повышение эффективности взаимодействия с международным регистром и увеличение базы российского регистра доноров костного мозга, повышение доступности HLA-типирования родственных доноров в регионах ускорили поиск донора, наиболее подходящего пациенту, что, безусловно, положительно влияет на результаты ТГСК. Пуповинная кровь, ранее достаточно часто используемая в качестве источника ГСК, сегодня практически не применяется в связи с повышенным риском трансплантационной летальности, более длительным восстановлением гемопоэза, высокими риском вирусных инфекций и ресурсоемкостью [44]. В нашем Центре ТГСК пуповинной крови была выполнена у 7 пациентов; в последние годы пуповинная кровь в качестве источника ГСК не применялась.

Большую роль в улучшении результатов трансплантации у пациентов с ПИД играют также разработки альтернативных донорских стратегий: совершенствуются технологии трансплантации для повышения доступности как неродственных, так и гаплоидентичных доноров, в частности, TcR $\alpha^+\beta^+$ /CD19 $^+$ деплеция, посттрансплантационное введение циклофосфамида при гаплоидентичных трансплантациях [44]. В последние годы данные технологии успешно применяются в нашем Центре. Следует отметить, что метод CD34-селекции, который ранее широко применялся, не оправдал себя, так как снижение количества зрелых иммунных эффекторных клеток в трансплантате вело к большому числу инфекционных осложнений и высоким показателям смертности [44]. Подобные неблагоприятные последствия были отмечены и у пациентов нашего Центра: в группе пациентов с ТКИН, получивших гаплоидентичную трансплантацию с CD34-селекцией, наблюдали наибольшее число отторжений трансплантата и наиболее высокую летальность. Данный метод в настоящее время в нашем Центре не применяется.

Улучшению результатов ТГСК при ПИД способствовало также совершенствование методов профилактики РТПХ, основой которой остается применение ингибиторов кальциневрина, обычно в сочетании с микофенолатом мофетиллом или метотрексатом.

Кроме того, положительные результаты отмечены при добавлении антиtimoцитарного глобулина, ритуксимаба в режим кондиционирования и применении $TcR\alpha^+\beta^+/CD19^+$ деплеции трансплантата [44]. Сегодня гаплоидентичная ТГСК – это своего рода «луч надежды» на излечение для пациентов с ПИД, у которых нет совместимых родственных или неродственных доноров (либо в связи с клинической ситуацией нет достаточного количества времени на поиск и активацию неродственного донора). Положительные результаты показывает гаплоидентичная ТГСК при ПИД с посттрансплантационным введением циклофосфамида, при этом она хорошо переносится и менее ресурсоемка по сравнению с $TcR\alpha^+\beta^+/CD19^+$ деплецией [40]. Все эти методы профилактики РТПХ успешно применяются в нашем Центре.

Следует отметить, что, несмотря на положительный опыт применения нами $TcR\alpha^+\beta^+/CD19^+$ деплеции при ТГСК у пациентов с ТКИН, два случая ТГСК у пациентов с ХГБ и лимфопролиферативным синдромом, у которых проводили $TcR\alpha^+\beta^+/CD19^+$ деплецию, были ассоциированы с отторжением 9/10 HLA-совместимого трансплантата от неродственного донора.

Совершенствование подходов к подбору режима кондиционирования также способствовало улучшению результатов ТГСК. Сегодня пациенты получают миелоаблативное кондиционирование без облучения организма. В отдельных центрах положительные результаты показаны при использовании мониторинга концентрации бусульфана в крови, что позволило снизить токсичность кондиционирования, риск развития веноокклюзионной болезни печени и недостаточности трансплантата [44]. По данным других центров, использование треосульфана-содержащих режимов кондиционирования позволило снизить токсичность терапии и трансплантационную летальность [44]. Отдельные исследования указывают на успешность применения режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью при некоторых ПИД, что также снижает токсичность лечения, однако может увеличить частоту смешанного химеризма [44–46]. В нашем Центре в последние годы успешно используют треосульфана-содержащие режимы кондиционирования.

Определенные заключения по результатам ТГСК можно сделать лишь для отдельных заболеваний. В частности, это касается таких нозологий, как ТКИН, ГЛГ, ХГБ и СВО, так как подавляющее число ТГСК проведено именно пациентам с данными заболеваниями. По данным нашего Центра, ОВ пациентов с ТКИН после ТГСК составила 65,5%, что хуже результатов крупных исследований, опубликованных ранее. Так, в ретроспективном исследовании, объединившем данные 25 центров США, по результатам ТГСК у пациентов с ТКИН с 2000 по 2009 год ОВ составила

74,0%. Однако при этом авторы отметили значимо более низкие показатели ОВ (50%) у тех пациентов, у которых на момент трансплантации было зафиксировано течение активного инфекционного процесса [47]. Вероятнее всего, низкие показатели выживаемости пациентов с ТКИН после ТГСК в нашем Центре связаны также с течением тяжелых инфекций на момент трансплантации у большинства пациентов. В пользу этого предположения свидетельствует и ранняя летальность (у 6 из 10 умерших пациентов с ТКИН), ассоциированная с развитием тяжелых инфекционных предтрансплантационных осложнений.

Поскольку тяжелое течение предтрансплантационной инфекции у пациентов с ТКИН – главный фактор высокой трансплантационной летальности, принципиальны максимально быстрые сроки проведения ТГСК. При отсутствии у пациента HLA-совместимого родственного донора целесообразным представляется поиск донора в российских, нежели более затратный по времени поиск в зарубежных регистрах. Следует рассмотреть и возможность проведения ТГСК от гаплоидентичного донора (с применением $TcR\alpha^+\beta^+/CD19^+$ деплеции или посттрансплантационного введения циклофосфамида) при отсутствии совместимого родственного донора и быстрого прогноза на активацию неродственного. По нашим данным, у пациентов с ТКИН меньшая летальность и лучшие показатели долгосрочного полного донорского химеризма после ТГСК наблюдались при использовании режимов кондиционирования с включением одного алкилятора в миелоаблативной дозе (АТГ + Treo + Flu и АТГ + Mel + Flu). Следует также отметить положительный опыт применения у наших пациентов с ТКИН $TcR\alpha^+\beta^+/CD19^+$ деплеции или посттрансплантационного введения циклофосфамида при гаплоидентичной ТГСК.

Исторически ТГСК у пациентов с ГЛГ была ассоциирована с высокими показателями трансплантационной летальности, недостаточности трансплантата и реактивации основного заболевания после трансплантации. Первый опыт ТГСК у этих пациентов показал ОВ не более 65% [44]. Применение режимов кондиционирования пониженной интенсивности привело к снижению трансплантационной летальности, но увеличило частоту смешанного химеризма и риск активации ГЛГ. В настоящее время за счет совершенствования методов сопроводительной терапии и технологий трансплантации результаты ТГСК у пациентов с ГЛГ улучшились, однако еще далеко не все проблемы решены, продолжается поиск оптимальных режимов кондиционирования [44]. Сходные выводы можно сделать и по опыту нашего Центра. Так, несмотря на то что у всех пациентов с ГЛГ после ТГСК, кроме одного (смерть на +9-й день), констатировано приживление трансплантата, часто-

та летальных исходов была крайне высока – 58% (7 из 12 пациентов). При этом летальные исходы через 3,5 мес. отмечены у двух реципиентов пуповинной крови в связи с инфекционно-ассоциированными осложнениями (сепсис и ЭБВ-лимфома). Кроме того, по нашим данным, не определены оптимальные режимы кондиционирования при ГЛГ.

Опыт нашей клиники при ТГСК у пациентов с ХГБ свидетельствует об удовлетворительных показателях выживаемости (10 из 11 пациентов). Отмечен факт длительной персистенции смешанного химеризма у двух пациентов с ХГБ после ТГСК без клинических признаков заболевания. По данным ранее опубликованных исследований, у таких пациентов приемлемо наличие смешанного химеризма [40]. По данным литературы, трудности с приживлением трансплантата (связанные с наличием функционирующих у пациентов собственных Т-клеток) привели к использованию перед ТГСК у пациентов с ХГБ миелоаблативных доз алкилирующего агента и иммуносупрессии [44]. Наш опыт свидетельствует об оптимальном выборе режима кондиционирования при ТГСК с двумя алкилирующими агентами и преимуществе режима в составе Tgo + Mel + Flu + ATG (в том числе при ТГСК от родственного донора).

По данным мирового опыта проведения ТГСК у пациентов с СВО, основной проблемой является высокая частота смешанного химеризма и аутоиммунных осложнений (в частности, цитопений) после трансплантации. Основное направление при решении данных проблем – использование миелоаблативного режима кондиционирования в сочетании с мобилизацией гемопоэза перед ТГСК с применением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и плериксафора [44]. Наш опыт ТГСК у пациентов с СВО также был ассоциирован с большой частотой отторжения/неприживания трансплантата, развитием фатальной РТПХ и смешанным химеризмом. Мобилизация аутологичного гемопоэза во время проведения кондиционирования стала аттрактивной опцией достижения долгосрочного полного донорского химеризма, но с риском лейкокластического васкулита ($n = 1$). Опыт трансплантации пуповинной крови был успешен у обоих пациентов с СВО. Добавление второго алкилятора в режим кондиционирования улучшило результаты ТГСК при СВО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Более чем 20-летний опыт проведения ТГСК пациентам с ПИД в нашем Центре, безусловно, развивался под влиянием общемировых тенденций и трендов совершенствования технологии ТГСК. Не вызывает сомнений тот факт, что постоянное совершенствование старых методов, появление ин-

новационных научных подходов и их практическое применение привели к значительному улучшению результатов данного вида терапии ПИД. Это наглядно демонстрируют результаты лечения пациентов в нашем Центре – число летальных исходов после ТГСК снизилось с более чем 50% в первые годы до менее 13% в последние 7 лет.

Эволюция методов и подходов к ТГСК у пациентов с ПИД способствовала постепенному значимому улучшению показателей выживаемости и снижению летальности пациентов, что наблюдается во всем мире, в том числе в нашем Центре. Так, улучшению результатов ТГСК в значимой мере способствовало совершенствование сопроводительной терапии: улучшение контроля инфекционного процесса благодаря новым методам лабораторного инфекционного скрининга и появлению новых эффективных противомикробных препаратов, использование новых препаратов для профилактики и лечения веноокклюзионной болезни печени. Повышению доступности альтернативных доноров в отсутствие HLA-идентичного родственного донора способствовало расширение возможности выполнения трансплантации от гаплоидентичных доноров с применением технологий TcR $\alpha^+\beta^+$ /CD19 $^+$ деплеции или посттрансплантационного введения циклофосфамида. Одновременно происходил постепенный отказ от таких не оправдавших себя методов, как ТГСК пуповинной крови и применение CD34-селекции. Безусловно, улучшению результатов ТГСК способствовала и оптимизация режимов кондиционирования: отказ от режимов с включением облучения тела; применение миелоаблативных режимов для нозологических форм, ассоциированных с высоким риском неприживания, отторжения трансплантата и смешанного химеризма (в частности, ХГБ, СВО); использование опции с мобилизацией аутологичного гемопоэза на кондиционировании у пациентов с высоким риском отторжения трансплантата; использование менее токсичных треосульфат-содержащих режимов при отсутствии возможности лекарственного мониторинга концентрации в крови бусульфана. Успехи в профилактике и лечении РТПХ (благодаря применению антитимоцитарного тимоглобулина и ритуксимаба в период кондиционирования, TcR $\alpha^+\beta^+$ /CD19 $^+$ деплеции, а также посттрансплантационного введения циклофосфамида при гаплоидентичных ТГСК) также способствовали улучшению результатов ТГСК у пациентов с ПИД.

Многие подходы и методики, применявшиеся в нашем Центре при выполнении ТГСК пациентам с ПИД, остаются предметом дискуссий, другие подходы теряют свою актуальность, а третьи – только начинают применяться и требуют подробного изучения. Именно поэтому необходим подробный анализ различных подходов и обмен опытом между разными центрами,

что позволит совершенствовать применение ТГСК при ПИД – основного метода радикального лечения для большинства пациентов с данной патологией.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Machneva E.B. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2395-4045>
Skorobogatova E.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4431-1444>
Pristanskova E.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4569-657X>
Konstantinova V.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2652-8642>
Burya A.E. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4170-7152>
Olkhova L.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7531-6443>
Sidorova N.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3797-5808>
Mezentseva A.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3211-6158>
Kirgizov K.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>
Blagonravova O.L. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1587-3256>
Nikolaeva Yu.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7034-1730>
Filina O.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2136-3287>
Vakhlyarskaya S.C. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0575-2028>
Skvortsova Yu.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0566-053X>
Kondratenko I.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4834-4075>
Bologov A.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0265-5778>
Maschan A.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Литература

1. Worth A.J., Booth C., Veys P. Stem cell transplantation for primary immune deficiency. *Curr Opin Hematol.* 2013 Nov; 20 (6): 501–8.
2. Freeman A.F. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Primary Immunodeficiencies Beyond Severe Combined Immunodeficiency. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2018 Dec 26; 7 (suppl_2): S79–S82.
3. Gatti R.A., Meuwissen H.J., Allen H.D., Hong R., Good R.A. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* 1968; 2: 1366–9.
4. Bach F.H., Albertini R.J., Joo P., Anderson J.L., Bortin, M.D. Bone marrow transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome. *Lancet* 1968; 2: 1364–6.
5. Blaese R.M., Culver K.W., Miller A.D., Carter C.S., Fleisher T., Clerici M., et al. T lymphocyte-directed gene therapy for ADA- SCID: initial trial results after 4 years. *Science* 1995; 270: 475–80.
6. Bordignon C., Notarangelo L.D., Nobili N., Ferrari G., Casorati G., Panina P., et al. Gene therapy in peripheral blood lymphocytes and bone marrow for ADA-immunodeficient patients. *Science* 1995; 270: 470–5.
7. McCusker C., Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011; 7 (Suppl 1): S11.
8. Fischer A., Le Deist F., Hacein-Bey-Abina S., Andre-Schmutz I., Basile Gde S., de Villartay J.P., et al. Severe combined immunodeficiency. A model disease for molecular immunology and therapy. *Immunol Rev* 2003; 98–109.
9. Picard C., Gaspar B.H., Al-Herz W., Bousfiha A., Casanova J.L., Chatila T., et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol* 2018; 38 (1): 96–128.
10. Gaspar H.B., Qasim W., Davies E.G., Rao K., Amrolia P.J., Veys P. How I treat severe combined immunodeficiency. *Blood* 2013; 122: 3749–58.
11. Ijspeert H., Driessen G.J., Moorhouse M.J., Hartwig N.G., Wolska-Kusnierz B., Kalwak K., et al. Similar recombination-activating gene (RAG) mutations result in similar immunobiological effects but in different clinical phenotypes. *J Allergy Clin Immunol* 2014 Apr; 133 (4): 1124–33.
12. Brisse E., Wouters C.H., Matthys P. Advances in the pathogenesis of primary and secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: differences and similarities. *Br J Haematol* 2016 Jul; 174 (2): 203–17.
13. Henter J.I., Horne A., Arico M., Egeler R.M., Filipovich A.H., Imashuku S., et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 124–31.
14. Filipovich A.H. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009; 127–31.
15. Cesaro S., Locatelli F., Lanino E., Porta F., Di Maio L., Messina C., et al. Hematopoietic stem cell transplantation for hemophagocytic lymphohistiocytosis: a retrospective analysis of data from the Italian Association of Pediatric Hematology Oncology (AIEOP). *Haematologica* 2008; 93: 1694–701.
16. Ochs H.D., Rosen F.S. The Wiskott-Aldrich syndrome. In Ochs H.D., Smith C.I.E., Puck J.M (eds): *Primary Immunodeficiency Diseases*. New-York, Oxford University Press 1999; 292–305.
17. Buchbinder D., Nugent D.J., Fillipovich A.H. Wiskott-Aldrich syndrome: diagnosis, current management, and emerging treatments *Appl Clin Genet* 2014; 7: 55–66.
18. Villa A., Notarangelo L., Macchi P., Mantuano E., Cavagni G., Brugnani D., et al. X-linked thrombocytopenia and Wiskott-Aldrich syndrome are allelic diseases with mutations in the WASP gene. *Nat Genet* 1995; 9: 414–7.
19. Imai K., Morio T., Zhu Y., Jin Y., Itoh S., Kajiwaru M., et al. Clinical course of patients with WASP gene mutations. *Blood* 2004; 103: 456–64.
20. Worth A.J.J., Thrasher A.J. Current and emerging treatment options for Wiskott-Aldrich syndrome. *Expert Rev. Clin Immunol* 2015; 11 (9): 1015–32.
21. Pai S.Y., Notarangelo L.D. Hematopoietic Cell Transplantation for Wiskott-Aldrich Syndrome: Advances in Biology and Future Directions for Treatment. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010 May; 30 (2): 179–94.
22. Moratto D., Giliani S., Bonfim C., Bonfim C.,

- Mazzolari E., Fischer A., et al. Long-term outcome and lineage-specific chimerism in 194 patients with Wiskott-Aldrich syndrome treated by hematopoietic cell transplantation in the period 1980–2009: an international collaborative study. *Blood* 2011 Aug 11; 118 (6): 1675–84.
23. O'Neill S., Brault J., Stasia M.-J., Knaus U.G. Genetic disorders coupled to ROS deficiency. *Redox Biol* 2015 Dec; 6: 135–56.
 24. Kanariou M., Spanou K., Tantou S. Long-term observational studies of chronic granulomatous disease. *Curr Opin Hematol* 2018 Jan; 25 (1): 7–12.
 25. Beghin A., Comini M., Soresina A., Imberti L., Zucchi M., Plebani A., et al. Chronic Granulomatous Disease in children: a single center experience. *Clin Immunol* 2018 Mar; 188: 12–9.
 26. Roos D. Chronic granulomatous disease. *Br Med Bull* 2016 Jun; 118 (1): 50–63.
 27. Martire B., Rondelli R., Soresina A., Pignata C., Broccoletti T., Finocchi A., et al. Clinical features, long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with chronic granulomatous disease: an Italian multicenter study. *Clin Immunol* 2008; 126: 155–64.
 28. Winkelstein J.A., Marino M.C., Johnston R.B.Jr., Boyle J., Curnutte J., Gallin J.I., et al. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Balt)* 2000; 79: 155–69.
 29. Chiriac M., Salfa I., Di Matteo G., Rossi P., Finocchi A. Chronic granulomatous disease: Clinical, molecular, and therapeutic aspects. *Pediatr Allergy Immunol* 2016 May; 27 (3): 242–53.
 30. Seger R.A., Gungor T., Belohradsky B.H., Blanche S., Bordigoni P., Di Bartolomeo P., et al. Treatment of chronic granulomatous disease with myeloablative conditioning and an unmodified hemopoietic allograft: a survey of the European experience, 1985–2000. *Blood* 2002; 100: 4344–50.
 31. Soncini E., Slatter M.A., Jones L.B., Hughes S., Hodges S., Flood T.J., et al. Unrelated donor and HLA-identical sibling haematopoietic stem cell transplantation cure chronic granulomatous disease with good long-term outcome and growth. *Br J Haematol* 2009 Apr; 145(1): 73–83.
 32. Cole T., Pearce M.S., Cant A.J., Cale C.M., Goldblatt D., Gennery A.R. Clinical outcome in children with chronic granulomatous disease managed conservatively or with hematopoietic stem cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 1150–5.
 33. Morillo-Gutierrez B., Beier R., Rao K., Burroughs L., Schulz A., Ewins A.M., et al. Treosulfan-based conditioning for allogeneic HSCT in children with chronic granulomatous disease: a multicenter experience. *Blood* 2016; 128 (3): 440–8.
 34. DiSanto J.P., Bonnefoy J.Y., Gauchat J.F., Fischer A., De Saint Basile G. CD40 ligand mutations in X-linked immunodeficiency with hyper-IgM. *Nature* 1993; 361: 541–3.
 35. Aruffo A., Farrington M., Hollenbough D., Li X., Li X., Milatovich A., Nonoyama S., et al. The CD40 ligand, gp39, is defective in activated T cells from patients with X-linked hyper-IgM syndrome. *Cell* 1993; 72: 291–300.
 36. Davies E.G., Thrasher A.J. Update on the hyper immunoglobulin M syndromes. *Br J Haematol* 2010 Apr; 149(2): 167–80.
 37. De la Morena M.T. Clinical Phenotypes of Hyper-IgM Syndromes. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016 Nov–Dec; 4 (6): 1023–36.
 38. Gennery A.R., Khawaja K., Veys P., Bredius R.G., Notarangelo L.D., Mazzolari E., et al. Treatment of CD40 ligand deficiency by haemopoietic stem cell transplantation: a survey of the European experience, 1993–2002. *Blood* 2004; 103: 1152–7.
 39. De la Morena M.T., Leonard D., Torgeron T.R., Cabral-Marques O., Slatter M., Aghamohammadi A., et al. Long-term outcomes of 176 patients with X-linked hyper-IgM syndrome treated with or without hematopoietic cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol* 2017 Apr; 139 (4): 1282–92.
 40. Uppuluri R., Jayaraman D., Sivasankaran M., Patel S., Swaminathan V.V., Vaidyanathan L., et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Primary Immunodeficiency Disorders: Experience from a Referral Center in India. *Indian Pediatr* 2018 Aug 15; 55 (8): 661–4.
 41. Лавриненко В.А., Марейко Ю.Е., Березовская Е.Ю., Стеганцева М.В., Минаковская Н.В., Белевцев М.В. Становление донорского химеризма у пациентов с первичными иммунодефицитами после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Онкогематология* 2018; 13 (2): 82–92.
 42. Patoroglu T., Akar H.H., Unal E., Ozdemir M.A., Karakukcu M. Hematopoietic Stem Cell Transplant for Primary Immunodeficiency Diseases: A Single-Center Experience. *Exp Clin Transplant* 2017 Jun; 15 (3): 337–43.
 43. Mitchell R., Nivison-Smith I., Anazodo A., Tiedemann K., Shaw P., Teague L., et al. Outcomes of hematopoietic stemcell transplantation in primary immunodeficiency: a report from the Australian and New Zealand Children's Haematology Oncology Group and the Australasian Bone Marrow Transplant Recipient Registry. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013 Mar; 19 (3): 338–43.
 44. Mitchell R. Hematopoietic Stem Cell Transplantation Beyond Severe Combined Immunodeficiency: Seeking a Cure for Primary Immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019 Mar; 7 (3): 776–85.
 45. Rao K., Adams S., Qasim W., Allwood Z., Worth A., Silva J., et al. Effect of stem cell source on long-term chimerism and event-free survival in children with primary immunodeficiency disorders after fludarabine and melphalan conditioning regimen. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 1152–60.
 46. Hartz B., Marsh R., Rao K., Henter J.I., Jordan M., Filipovich L., et al. The minimum required level of donor chimerism in hereditary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2016; 127 (25): 3281–90.
 47. Pai S.Y., Logan B.R., Griffith L.M., Buckley R.H., Parrott R.E., Dvorak C.C., et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000–2009. *N Engl J Med* 2014 Jul 31; 371 (5): 434–46.