

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 24.06.2020
Принята к печати 06.07.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-62-72

Гематологические проявления X-сцепленных лимфопролиферативных синдромов 1-го и 2-го типов

А.А. Роппельт¹, А.Л. Лаберко¹, В.И. Бурлаков¹, Н.Ю. Кан¹, Ю.А. Родина¹, Д.В. Юхачева¹, Е.А. Викторова¹, О.С. Селезнева², Д.Е. Першин¹, В.А. Ведмедская¹, Е.В. Райкина¹, Т.В. Варламова¹, А.М. Киева¹, С.Г. Манн¹, А.В. Поляков³, И.Г. Сермягина³, У.Н. Петрова¹, И.И. Калинина¹, Л.Н. Шелихова¹, Д.Н. Балашов¹, И.В. Кондратенко⁴, А.А. Масчан¹, А.Ю. Щербина¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²ФГБУ РО «Областная детская клиническая больница», Ростов-на-Дону

³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», Москва

⁴Обособленное структурное подразделение Российской детской клинической больницы ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Роппельт Анна Артуровна,
врач отделения клинической иммунологии
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: roppelt_anna@mail.ru

X-сцепленный лимфопролиферативный синдром 1-го (ХЛП1) и 2-го (ХЛП2) типов – это первичные иммунодефициты, объединенные в одну группу в связи с аномальным ответом на вирус Эпштейна–Барр. Частым жизнеугрожающим осложнением при обоих заболеваниях является развитие гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (ГЛГ). В основе ХЛП1 и ХЛП2 лежат мутации в генах *SH2D1A* и *XIAP* соответственно. Нами приведена характеристика таких гематологических осложнений, как ГЛГ и цитопения, у 12 пациентов с ХЛП1 и 11 больных с ХЛП2. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Проведен анализ пациентов, которые наблюдались или были консультированы в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с 2012 г. и в РДКБ ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России с 2003 г. до февраля 2020 г. Всего в исследование вошли 19 пациентов с ХЛП1 из 13 семей и 16 пациентов с ХЛП2 из 14 семей. Пациентам с гематологическими осложнениями диагноз ХЛП был поставлен на основании критериев ESID и в 19 случаях подтвержден выявлением мутации в гене *SH2D1A* или *XIAP* (8 пациентов с ХЛП1 и 11 пациентов с ХЛП2). Исследование внутриклеточной экспрессии соответствующих белков SAP и XIAP проводилось путем внутриклеточной окраски SAP/XIAP в лимфоцитах. Молекулярно-генетическое исследование для выявления мутаций в генах *SH2D1A* и *XIAP* проводилось методом прямого секвенирования по Сэнгеру на приборе Genetic Analyzer 3130x1 (Applied Biosystems, США) согласно протоколу производителя, методом мультиплексной амплификации лигазно-связанных проб с использованием набора SALSA MLPA Probemix P205 SH2D1A-XIAP-ITK (MRC-Holland, Нидерланды) или методом секвенирования нового поколения (NGS) на платформе NextSeq (Illumina) методом парно-концевого чтения. Среди пациентов с гематологическими осложнениями цитопения различной степени выраженности наблюдалась у 4 человек с ХЛП1 и у 2 – с ХЛП2. Ни у одного из пациентов с цитопенией при ХЛП1 не развился ГЛГ, тогда как у всех пациентов с ХЛП2 цитопения предшествовала полноценной форме ГЛГ. ГЛГ развился у 8 пациентов с ХЛП1 и 11 больных с ХЛП2. ГЛГ-ассоциированная смертность до трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) составила 75% в группе пациентов с ХЛП1 и 0% в группе больных с ХЛП2. Ремиссия ГЛГ достигнута в 12,5% случаев при ХЛП1 и в 82% – при ХЛП2. В представленной группе пациентов с ХЛП1 и гематологическими осложнениями ТГСК выполнена только 3 пациентам с ХЛП1, что не позволяет провести статистический анализ, и 9 пациентам с ХЛП2 с общей выживаемостью 74%. ГЛГ – самое частое гематологическое осложнение ХЛП1 и ХЛП2. Фульминантное течение ГЛГ при ХЛП1 оправдывает проведение агрессивной терапии в кратчайшие сроки. Для пациентов с ХЛП2 продемонстрирована ремиссия ГЛГ на фоне моно- или двухкомпонентной иммуносупрессивной терапии, что является важным подспорьем в редукции токсичной терапии и при использовании таргетной терапии. Цитопения при ХЛП2 может быть предшественником ГЛГ, тогда как в основе цитопении при ХЛП1 лежат, вероятно, другие иммунные механизмы. Для пациентов с ХЛП1 ТГСК является куративной опцией, к которой следует прибегать как можно раньше после постановки диагноза.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, X-сцепленный лимфопролиферативный синдром, ген *SH2D1A*, ген *XIAP*, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, цитопения, аплазия кроветворения

Роппельт А.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (3): 62–72.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-62-72

Haematological complications of X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 and 2

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPhOI»

Received 24.06.2020

Accepted 06.07.2020

A.A. Roppelt¹, A.L. Laberko¹, V.I. Burlakov¹, N.Yu. Kan¹, Yu.A. Rodina¹, D.V. Yuhacheva¹, E.A. Viktorova¹, O.S. Selezneva², D.E. Pershin¹, V.A. Vedmedskaya¹, E.V. Raykina¹, T.V. Varlamova¹, A.M. Kieva¹, S.G. Mann¹, A.V. Polyakov³, I.G. Sermyagina³, U.N. Petrova¹, I.I. Kalinina¹, L.N. Shelikhova¹, D.N. Balashov¹, I.V. Kondratenko⁴, A.A. Maschan¹, A.Yu. Shcherbina¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

²Regional Clinical Children's Hospital, Rostov-on-Don

³Research Centre for Medical Genetics, Moscow

⁴Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (XLP1) and 2 (XLP2) are primary immunodeficiencies (PID), combined in one group because of shared abnormal response to Epstein-Barr virus (EBV) and caused by mutations in *SH2D1A* and *XIAP* genes, respectively. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a frequent life-threatening complication of both diseases. We analyzed haematological complications, such as HLH and cytopenia, in 12 patients with XLP1 and 11 – with XLP2. The research was approved by Independent ethic committee and the academic board of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Moscow, Russia). Analyzed were patients who were treated or consulted in Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Moscow, Russia) since 2012 and in Russian Clinical Children's Hospital (Moscow, Russia) since 2003 to February 2020. 19 XLP1 patients from 13 families and 16 XLP2 patients from 14 families were included. For patients with haematological complications XLP diagnosis was based on the ESID criteria and genetically confirmed in 19 cases by detecting mutations in *SH2D1A* or *XIAP* gene (8 XLP1 and 11 XLP2 patients). Intracellular expression of corresponding SAP and XIAP proteins was performed by intracellular staining of SAP/XIAP in lymphocytes. Genetic analysis to detect mutations in *SH2D1A* and *XIAP* genes was performed by the Sanger sequencing method on Genetic Analyzer 3130x1 (Applied Biosystems, USA) according to the manufacturer protocol, or by the Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification method using SALSA MLPA Probemix P205 SH2D1A-XIAP-ITK (MRC-Holland, the Netherlands), or by the next-generation sequencing (NGS) method on NextSeq (Illumina) platform using a paired end tag (PET) sequencing method. Varying degree of cytopenia was present in 4 patients with XLP1 and 2 – with XLP2. None of XLP1 patients with cytopenia, and all XLP2 patients with cytopenia subsequently developed full HLH. Overall 8 XLP1 and 11 XLP2 patients developed HLH. HLH-associated mortality before hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) was 75% in a group of XLP1 patients and 0% – in XLP2. HSCT was performed in 3 XLP1 patients, which was not sufficient for survival analysis and in 9 XLP2 patients, in whom overall survival was 74%. HLH is the most often haematological complication of XLP1 and XLP2. Fulminant HLH in XLP1 requires early and aggressive treatment. In XLP2 patients HLH remission can be reached on mono- or bicomponent immunosuppressive therapy which allows to reduce therapy-associated toxicity. In XLP2 patients cytopenia can precede HLH, while in XLP1 patients cytopenia is probably caused by other mechanisms. HSCT is a curative treatment for XLP1 and 2 which should be considered as soon as the diagnosis is made.

Key words: primary immunodeficiency, X-linked lymphoproliferative syndrome, *SH2D1A* gene, *XIAP* gene, hemophagocytic lymphohistiocytosis, cytopenia, aplastic anemia

Roppelt A.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (3): 62–72.

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-62-72

Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром 1-го (ХЛП1) и 2-го (ХЛП2) типов – это первичные иммунодефициты (ПИД), объединенные в одну группу в связи с аномальным ответом на вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ). Частым жизнеугрожающим осложнением при обоих заболеваниях является развитие гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (ГЛГ) [1, 2]. В основе ХЛП1 и ХЛП2 лежат мутации в генах *SH2D1A* и *XIAP* соответственно, расположенные на X-хромосоме [3, 4]. Помимо ГЛГ для пациентов с ХЛП1 характерны дисгаммаглобулинемия, высокая частота лимфом и развитие аутоиммунных/аутовоспалительных осложнений, встречающихся, по данным С. Booth и соавт., с частотой 50%, 25% и 15% соответственно [5]. Для пациентов с ХЛП2 частыми симптомами являются гипогаммаглобулинемия, воспалительное заболевание кишечника и другие аутовоспалительные проявления, описанные с частотой 16%, 26% и 7% соответственно [6].

Гематологические нарушения занимают важное место среди проявлений ХЛП. Наиболее грозным и изученным среди них является ГЛГ [7], однако для данных ПИД характерны и цитопении, не входящие в симптомокомплекс ГЛГ.

Следует отметить, что в оригинальном описании первых пациентов с ХЛП1 термин «лимфопролиферативное заболевание» был использован не только для доброкачественной или злокачественной лимфопролиферации, но и для описания диффузной инфильтрации органов лимфоцитами, плазматическими клетками и гистиоцитами, что соответствует гистологической картине при ГЛГ [8]. Действительно, ГЛГ является одним из самых частых проявлений ХЛП1, встречаясь у 45% пациентов в течение жизни, примерно пятая часть которых изначально трактуется как фульминантный инфекционный мононуклеоз [5]. ГЛГ по-прежнему остается основной причиной смерти пациентов с ХЛП1 [9].

Угнетение гемопоэза, не связанное с ГЛГ (от парциальной красноклеточной аплазии до панцитопении), было впервые описано Т. Seemaueg и соавт. у 8 пациентов из 272 человек с фенотипом ВЭБ-ассоциированной лимфопролиферации, что на тот момент трактовалось как единственно известный ХЛП1 [2]. Однако следует отметить, что ни у одного пациента не проводилось молекулярно-генетическое исследование, поэтому достоверно говорить о наличии у них ХЛП1 нельзя. Позже С. Booth и соавт. описали угне-

Correspondence:

Anna A. Roppelt, Doctor in the Department of Clinical Immunology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of Russian Federation Address: Russia, 117997, Moscow, Samoy Mashela st., 1 E-mail: roppelt_anna@mail.ru

тение гемопоэза у 3 из 91 пациента, а Y. Jin и соавт. – у 1 из 5 больных с мутацией в гене *SH2D1A* [5, 10]. Патогенез аплазии, не ассоциированной с ГЛГ, при ХЛП1 не ясен, хотя нельзя исключить в нем роль ВЭБ. Так, описаны случаи обнаружения ВЭБ в костном мозге пациентов с апластической анемией, не ассоциированной с ХЛП1 [11].

Согласно данным, собранным С. Aguilar и S. Latour, частота ГЛГ при ХЛП2 составляет 54% [6]. ГЛГ при ХЛП2 может иметь фульминантное течение, однако зачастую протекает менее агрессивно и носит транзиторный и рецидивирующий характер, чем отличается от ГЛГ при ХЛП1, для которого больше свойственен единственный и летальный эпизод ГЛГ. Так, ГЛГ-ассоциированная смертность пациентов с ХЛП1 и ХЛП2 может достигать 61% и 23% соответственно [12]. Случаи неполного ГЛГ могут быть самоограничивающимися и не требовать специфического лечения, проявляясь периодической лихорадкой и умеренной цитопенией. Самым частым симптомом ХЛП2 является спленомегалия, встречающаяся в 57% случаев, в том числе в отсутствии полной формы ГЛГ и, вероятно, также представляет собой неполную его форму [13].

Данная работа выполнена в целях анализа гематологических осложнений у пациентов с ХЛП1 и ХЛП2 и подходов к их лечению.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено независимым этическим комитетом (протокол №2э/9-19 от 02.04.2019) и утверждено решением ученого совета (протокол №4 от 28.05.2019) ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. В статье представлены данные пациентов, которые наблюдались или были консультированы в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с 2012 г. и в РДКБ ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России с 2003 г. до февраля 2020 г. Всего в исследование вошли 19 пациентов с ХЛП1 из 13 семей и 16 человек с ХЛП2 из 14 семей. Клиническая картина заболевания у данных пациентов представлена широким спектром осложнений: лимфома, дисгаммаглобулинемия, дерматит, васкулит, воспалительное заболевание кишечника, артрит. К пациентам с гематологическими осложнениями отнесены те, у которых были ГЛГ или цитопения хотя бы по одному росту кроветворения. Гематологические осложнения наблюдались у 12 из 19 пациентов с ХЛП1 и у 11 из 16 человек с ХЛП2, составляя частоту 63% и 69% соответственно (таблица 1). Пациенты s2.1 и s2.2, s3.1 и s3.2, s4.1 и s4.2, s6.1 и s6.2 – родные братья, пациенты x2.1 и x2.2 – двоюродные братья по материнской линии. Пациентам с гематологическими осложнениями диагноз ХЛП был поставлен на осно-

вании критериев ESID [14] и в 19 случаях подтвержден выявлением мутации в гене *SH2D1A* или *XIAP* (8 пациентов с ХЛП1 и 11 пациентов с ХЛП2). Пациентам s2.2, s3.1, s3.2, s6.1 диагноз поставлен на основании клинической картины ХЛП1 и наличия мутации в гене *SH2D1A* у сиблинга с клинической картиной ХЛП1. Исследование внутриклеточной экспрессии соответствующих белков SAP и XIAP проводилось 4 пациентам с ХЛП1 (s1, s4.2, s5, s8) и 7 – с ХЛП2 (x2.2, x5, x6, x7, x8, x9, x10). У всех экспрессия соответствующего белка была резко снижена или отсутствовала вовсе.

Молекулярно-генетическое исследование для выявления мутаций в генах *SH2D1A* и *XIAP* проводилось методом прямого секвенирования по Сэнгеру на приборе Genetic Analyzer 3130x1 (Applied Biosystems, США) согласно протоколу производителя. У пациентов s8 и x10 мутации в генах *SH2D1A* и *XIAP* соответственно найдены методом мультиплексной амплификации лигазно-связанных проб с использованием набора SALSA MLPA Probemix P205 SH2D1A-XIAP-ITK (MRC-Holland, Нидерланды). У пациента s4.2 мутация в гене *SH2D1A* была выявлена методом секвенирования нового поколения (NGS) на платформе NextSeq (Illumina) методом парно-концевого чтения. Для пробоподготовки была использована методика селективного захвата участков ДНК, относящихся к кодирующим областям 4805 генов с известным клиническим значением. Поиск мутации в гене *SH2D1A* у пациентов s6.2 и s7 проводился в лаборатории ДНК-диагностики Медико-генетического научного центра им. акад. Н.П. Бочкова. Исследование проводилось методом прямого секвенирования по Сэнгеру с использованием набора для секвенирования и протокола фирмы производителя на приборе ABIPrism 3100 (Applied Biosystems).

Экспрессия белков SAP и XIAP исследовалась путем внутриклеточной окраски SAP/XIAP в лимфоцитах. После фиксации и пермеабилзации клеток окраску проводили цитоплазматическими антителами Mouse monoclonal anti-human SH2D1A antibody IgG2a pure (Abnova, clone 1C9) или Mouse monoclonal anti-human XIAP antibody IgG1 pure (BD, clone 48/hILP/XIAP). В качестве вторичных антител выступали Rat Anti-Mouse IgG2a FITC (BD, clone R19-15) или Rat anti-Mouse IgG1 PE (eBioscience, clone M1-14D12) соответственно. Далее инкубировали образцы с мембранными антителами: mouse anti-human IgG2b CD56 APC (BD, clone NCAM16.2) и mouse anti-human IgG1 CD3 PerCP (BD, SK 7). Анализ образцов производили на проточном цитометре FACS Canto II (Becton Dickinson).

Диагноз ГЛГ ставился на основании критериев HLH-2004 [15, 16].

Таблица 1
Характеристика пациентов с ХЛП1 и ХЛП2

Table 1
Characteristics of patients with XLP1 and XLP2

Пациент Patients	Мутация в гене <i>SH2D1A</i> Mutation in <i>SH2D1A</i> gene	Мутация в гене <i>XIAP</i> Mutation in <i>XIAP</i> gene	ГЛГ (возраст манифестации, годы) HLH (manifestation age, years)	Цитопения Cytopenia		Аплазия кроветворения (возраст, годы) Hemopoiesis aplasia (age, years)	ТГСК (возраст, годы) HSCT (age, years)	Текущий статус (возраст, годы) Current status (age, years)	Причина смерти Death cause
				количество пораженных ростков the number of affected lines	возраст первых проявлений, годы age of the first symptoms, years				
s1	c.162C>A, p.Tyr54*		7,7				Нет No	Умер (7,8) Died (7.8)	Прогрессия ГЛГ HLH progression
s2.1	c.296A>C, p.Gln99Pro		11,5 (ИМ → ГЛГ) (IM → HLH)				Нет No	Умер (11,5) Died (11.5)	Прогрессия ГЛГ HLH progression
s2.2*	c.296A>C, p.Gln99Pro		1,7				Нет No	Умер (1,8) Died (1.8)	Прогрессия ГЛГ HLH progression
s3.1*	c.287dupT, p.Pro97Thrfs*7		1,25 (ИМ → ГЛГ) (IM → HLH)				Нет No	Умер (1,25) Died (1.25)	Прогрессия ГЛГ HLH progression
s3.2*	c.287dupT, p.Pro97Thrfs*7		0,8 (ИМ → ГЛГ) (IM → HLH)				Нет No	Умер (0,8) Died (0.8)	Прогрессия ГЛГ HLH progression
s4.1**	c.160T>A, p.Tyr54Asn			2	5,0		Нет No	Умер (8,6) Died (8.6)	Разрыв аневризмы Aneurysm rupture
s4.2**	c.160T>A, p.Tyr54Asn			3	0	Да (12,5) Yes (12.5)	Да (17,4) Yes (17.4)	Жив (20,0) Alive (20.0)	
s5**	c.245dupA, p.Asn82Lysfs*22			3	1,0		Нет No	Жив (7,0) Alive (7.0)	
s6.1*	c.164G>T, p.Arg55Leu		2,1 (ИМ → ГЛГ) (IM → HLH)				Нет No	Умер (2,2) Died (2.2)	Прогрессия ГЛГ HLH progression
s6.2	c.164G>T, p.Arg55Leu		2,1 (ИМ → ГЛГ) (IM → HLH)				Да (2,25) Yes (2.25)	Жив (11,8) Alive (11.8)	
s7	c.163C>T, p.Arg55*		7,0 (ИМ → ГЛГ) (IM → HLH)				Да (9,9) Yes (9.9)	Умер (9,9) Died (9.9)	Кровоизлияние в головной мозг и легкие Brain and lung hemorrhage
s8**	del.ex.1			2	11,6		Нет No	Жив (13,1) Alive (13.1)	
x1		del. ex.4-5	1,25				Да (1,3) Yes (1.3)	Умер (1,4) Died (1.4)	Полиорганная недостаточность Multiple organ failure
x2.1		del. ex.4-5	0,1				Да (12,0) Yes (12.0)	Жив (16,0) Alive (16.0)	
x2.2		del. ex.4-5	0,1				Да (0,45) Yes (0.45)	Жив (1,8) Alive (1.8)	
x3		c.651G>A, p.Trp217*	4,4				Да (4,75) Yes (4.75)	Умер (5,4) Died (5.4)	Полиорганная недостаточность Multiple organ failure
x4		c.421_422delTT, p.Leu141Gluufs*21	0,7 (ИМ → ГЛГ) (IM → HLH)				Нет No	Умер (1,3) Died (1.3)	Сепсис Sepsis
x5		c.664C>T, p.Arg222*	3,4 (ИМ → ГЛГ) (IM → HLH)				Нет No	Жив (6,8) Alive (6.8)	
x6		c.1391delC, p.Pro464Leufs*5	5,9	2	5,75		Да (6,2) Yes (6.2)	Жив (8,6) Alive (8.6)	
x7		c.599G>A, p.Cys200Tyr	2,0				Да (2,5) Yes (2.5)	Жив (4,0) Alive (4.0)	
x8		c.389_392delACAG	0,2				Да (0,5) Yes (0.5)	Жив (1,7) Alive (1.7)	
x9		c.1027_1030delCATT, p.His343*	0,5	3	0		Да (0,75) Yes (0.75)	Жив (0,8) Alive (0.8)	
x10		del. ex.2-5	0,4				Да (0,75) Yes (0.75)	Жив (0,8) Alive (0.8)	

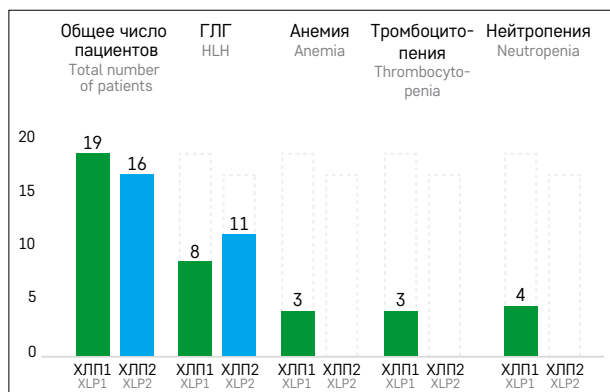
Примечание. s – пациенты с ХЛП1; x – пациенты с ХЛП2; * – у данных пациентов мутацию не выявляли, представленная мутация обнаружена у сиблингов с клиникой ХЛП; ** – у данных пациентов ГЛГ не развивался; ИМ → ГЛГ – инфекционный мононуклеоз, перешедший в ГЛГ.
Note. XLP1 – X-linked lymphoproliferative syndrome type 1; XLP2 – X-linked lymphoproliferative syndrome type 2; HLH – hemophagocytic lymphohistiocytosis; HSCT – hematopoietic stem cell transplantation; s – patients with XLP1, x – patients with XLP2; * – the mutation was not investigated in these patients, demonstrated mutations were found in their siblings with XLP; ** – patients didn't develop HLH; IM → HLH – infectious mononucleosis followed by HLH.

Рисунок 1

Спектр гематологических проявлений у пациентов с ХЛП1 и ХЛП2

Figure 1

Variety of haematological complications in XLP1 and XLP2 patients



Виремия при ГЛГ устанавливалась по наличию вируса в крови, найденного методом количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в момент манифестации ГЛГ.

ВЭБ-статус пациента при ГЛГ считался положительным, если к моменту его манифестации, согласно имеющейся медицинской документации, ВЭБ был обнаружен методом ПЦР в какой-либо из биологических сред и тканей пациента.

Статистическая обработка результатов выполнялась с использованием программного обеспечения XLSTAT, Addinsoft (2019). Вероятность общей выживаемости (ОВ) оценивалась по методу Каплана–Майера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика цитопений и их лечение

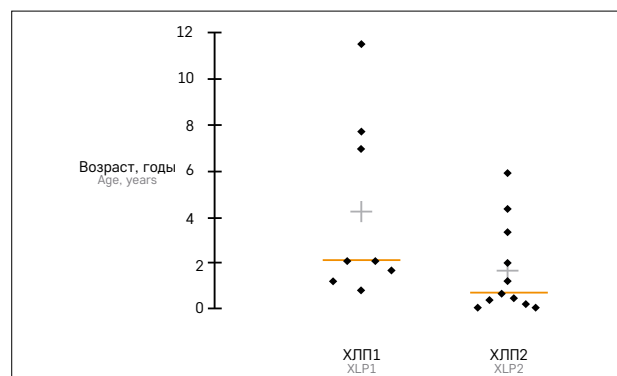
В анализируемой группе пациентов с ХЛП цитопения различного вида и степени выраженности наблюдалась у 4 (21%) из 19 пациентов с ХЛП1 и 2 (12,5%) из 16 человек с ХЛП2. Среди пациентов с ХЛП1 комбинация анемии и нейтропении встречалась у 1 пациента, тромбоцитопении и нейтропении – также у 1, трехростковая цитопения – у 2 больных. У 1 пациента (s4.2) цитопения со временем усугубилась с развитием глубокой аплазии кроветворения по всем росткам. В группе пациентов с ХЛП2 у одного пациента наблюдалось сочетание тромбоцитопении и нейтропении, у другого – трехростковая цитопения. Возраст появления цитопении при ХЛП1 варьировал от момента рождения до 11,6 года (медиана 3 года), при ХЛП2 цитопения была диагностирована у одного пациента с рождения, у другого – в возрасте 5,75 года. Период наблюдения составил для этих пациентов с ХЛП1 1,4–17,4 года (медиана 4,75 года), с ХЛП2 – 6 и 2 месяца соответственно. За этот период ни у одного из пациентов с цитопенией на фоне ХЛП1 не развился ГЛГ, тогда как оба пациента с ХЛП2 развернули полноценную картину ГЛГ (рисунк 1).

Рисунок 2

Возраст манифестации ГЛГ при ХЛП1 и ХЛП2. Горизонтальная черта – медиана. Крестик – среднее значение

Figure 2

HLH manifestation age in XLP1 and XLP2. Horizontal line – median. cross – mean



Терапия цитопении при ХЛП зависела от степени ее выраженности. Из 4 больных с ХЛП1 2 (s5, s8) регулярная специфическая терапия не проводилась. Два пациента (s4.1, s4.2) получали иммуносупрессивную терапию стероидами (2/2) и микофенолата мофетилом (1/2), а также стимуляцию гранулоцитопоза препаратами гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора (2/2). По мере отмены иммуносупрессивной терапии цитопения у пациента s4.2 рецидивировала с прогрессией до аплазии кроветворения по всем росткам, картины гипопластического костного мозга (таблица 2, пациент s4.2a) с признаками трехросткового диспоза и миелофиброза по данным трепанобиопсии. Данному пациенту проводилась комплексная иммуносупрессивная терапия высокими дозами стероидов, циклоспорином, циклофосфаном с последующим длительным приемом низких доз преднизолона, на фоне чего в течение 2 лет гемопоэз был восстановлен (таблица 2, пациент s4.2b).

Терапия цитопении у пациентов с ХЛП2 включала препараты гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (х6) и короткие курсы стероидов (х9). Ни у одного из данных пациентов течение заболевания не удовлетворяло критериям ГЛГ на момент диагностики цитопении, однако следует отметить периодические подъемы температуры и умеренную гепатоспленомегалию у пациента х6, что могло отражать характерную для ХЛП2 неполную форму ГЛГ. По мере развития полноценной картины ГЛГ обоим пациентам была инициирована комбинированная иммуносупрессивная терапия.

Характеристика гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза

Основное заболевание осложнилось развитием ГЛГ у 8 (42%) из 19 пациентов с ХЛП1 и у 11 (69%) из 16 больных с ХЛП2. Из них у 6 пациентов с ХЛП1 и у 2 больных с ХЛП2 процесс начинался с четкими

Таблица 2
Морфологическое исследование костного мозга пациента s4.2 с ХЛП1 и цитопенией

Table 2
Bone marrow morphology of patient s4.2 with XLP1 and cytopenia

Клеточные элементы Cells	s4.2a, %	s4.2b, %
Недифференцированные бластные клетки Undifferentiated blast cells	–	0,7
Миелобласты Myeloblasts	–	–
Промиелоциты Promyelocytes	–	0,7
Миелоциты Myelocytes	–	8,7
Метамиелоциты Metamyelocytes	–	3,3
Палочкоядерные нейтрофилы Band neutrophils	–	4,0
Сегментоядерные нейтрофилы Segmented neutrophils	–	22,7
Сумма нейтрофилов Total neutrophils count	–	39,3
Эозинофильные миелоциты Eosinophilic myelocytes	–	–
Эозинофильные метамиелоциты Eosinophilic metamyelocytes	–	–
Палочкоядерные эозинофилы Band eosinophils	–	–
Сегментоядерные эозинофилы Segmented eosinophils	–	4,7
Сумма эозинофилов Total eosinophils count	–	4,7
Базофилы Basophils	–	–
Промоноциты Promonocytes	–	–
Моноциты Monocytes	4,0	6,0
Сумма моноцитов Total monocytes count	4,0	6,0
Лимфоциты Lymphocytes	96,0	30,0
Плазматические клетки Plasma cells	–	–
Эритробласты (пронормобласты) Erythroblasts (pronormoblasts)	–	0,7
Нормобласты базофильные Basophilic normoblasts	–	0,7
Нормобласты полихроматофильные Polychromatophilic normoblasts	–	14,7
Нормобласты оксифильные Oxyphilic normoblasts	–	3,3
Сумма эритрокариоцитов Total erythrocytes count	–	19,3
Индекс созревания нейтрофилов Neutrophil maturation index	–	0,48
Лейкоэритробластическое соотношение Leycoerythroblastic ratio	–	4,14

Примечание. s4.2a и s4.2b – морфологическая картина костного мозга пациента s4.2 на момент аплазии костного мозга и спустя 2 года после аплазии соответственно.

Note. s4.2a and s4.2b – bone marrow morphology of the patient s4.2 at the moment of hemopoiesis aplasia and in 2 years after hemopoiesis aplasia respectively.

клиническими проявлениями инфекционного мононуклеоза с быстрой прогрессией до его фульминантной формы – гемофагоцитоза. Течение заболевания у остальных пациентов трактовалось непосредственно как ГЛГ. Возраст развития ГЛГ составил 0,8–11,5 года (медиана 2,1 года) в группе пациентов с ХЛП1

и 0,1–5,9 года (медиана 0,7 года) в группе больных с ХЛП2 (рисунки 2). Ремиссия ГЛГ была достигнута у 1 (12,5) из 8 пациентов с ХЛП1 и 9 (82%) из 11 больных с ХЛП2. ГЛГ-ассоциированная смертность до проведения ТГСК составила 75% (6/8) и 0% (0/11) в группе мальчиков с ХЛП1 и ХЛП2 соответственно.

Для установления потенциального вирусологического триггера ГЛГ были проанализированы ВЭБ-статус пациента к моменту развития ГЛГ, а также обнаруживаемые в крови вирусы (виремия) во время его манифестации (таблица 3).

ВЭБ-статус был известен у 4 из 8 пациентов с ХЛП1 и являлся положительным во всех случаях. Среди 11 пациентов с ХЛП2 и ГЛГ ВЭБ-статус известен у 9 из 11 больных и был положительным только у 2 мальчиков.

Виремия ВЭБ на момент развития ГЛГ обнаруживалась у 3 пациентов с ХЛП1 (все с положительным ВЭБ-статусом), у 1 из которых (s3.2) дополнительно к ВЭБ был выявлен вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ6). У остальных результат вирусологического исследования крови на момент манифестации ГЛГ не был известен, однако у 4-го пациента с ВЭБ-положительным статусом вирус был обнаружен в спинномозговой жидкости. Среди пациентов с ХЛП2 10 из 11 человек выполнено исследование виремии ВЭБ, цитомегаловируса (ЦМВ) и ВГЧ6. Виремия ВЭБ на момент развития ГЛГ имела у 1 из 10 больных, у 3 из 10 человек определялась виремия ЦМВ ($n = 1$), ВГЧ6 ($n = 1$) или ВГЧ7 ($n = 1$). Остальные пациенты (6/10) не имели вирусной нагрузки в крови на момент развития ГЛГ.

Консервативная терапия гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза

Традиционным лечением ГЛГ является терапия в соответствии с протоколом HLH-94 или HLH-2004, принципиальным отличием которых друг от друга являются сроки начала приема циклоспорина [15, 17]. Среди описанных нами пациентов с ХЛП1 трехкомпонентную протокольную терапию получали 2 из 8 пациентов в соответствии с протоколами HLH-94 (s7) и HLH-2004 (s6.2). Монотерапию стероидами или в сочетании с циклоспорином или этопозидом получили 4 из 8 пациентов. Не получали специфическую терапию 2 из 8 пациентов, так как ГЛГ у них не был диагностирован при жизни. В связи с выраженным системным воспалительным синдромом пациенту s6.1 дополнительно был назначен антагонист фактора некроза опухоли-альфа инфликсимаб. Этиотропная терапия ВЭБ-инфекции препаратом моноклональных антител к CD20 ритуксимабом проводилась только 1 пациенту (s6.2) (таблица 3). Стойкая ремиссия ГЛГ была достигнута у 1 (12,5%) из 8 больных (s7). Пациенту s6.2 спустя месяц после инициации прото-

Таблица 3
Лечение ГЛГ у пациентов с ХЛП1 и ХЛП2

Table 3
Treatment of HLH in patients with XLP1 and XLP2

Параметр Parameter	s1	s2.1	s2.2	s3.1	s3.2	s6.1	s6.2	s7	x1	x7	x3*	x5	x4	x6	x8	x10	x2.2	x9	x2.1
Глюкокорти- костероиды Steroids																			
Циклоспорин Cyclosporin																			
Этопозид Etoposide																			
Тоцилизумаб Tocilizumab																			
Инфликсимаб Infliximab																			
Руксолитиниб Ruxolitinib																			
Эмапалумаб Emapalumab																			
Ритуксимаб Rituximab																			
ВЭБ-статус EBV-status	+	н/и n/i	н/и n/i	н/и n/i	+	+	+	н/и n/i	–	н/и n/i	–	+	–	+	–	–	–	–	н/и n/i
Виремия Viremia	ВЭБ EBV	н/и n/i	н/и n/i	н/и n/i	ВЭБ, ВГЧ6 EBV, HHV6	ВЭБ EBV	н/и n/i	ЦМВ, ВЭБ отр. EBV, CMV neg.	ЦМВ CMV	Отр. Neg.	ВГЧ7 HHV7	ВЭБ EBV	Отр. Neg.	Отр. Neg.	ВГЧ6 HHV6	Отр. Neg.	Отр. Neg.	Отр. Neg.	н/и n/i
Ремиссия ГЛГ HLH remission	–	–	–	–	–	–	–	+	–	+	–	+	+	+	+	+	+	+	+

Примечание. * – представлены лечение и характеристика ГЛГ у пациента x3 до первой ТГСК. Пациентам x1, x2.2–x10 выполнено ПЦР-исследование ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ6 в крови, в таблице приведены только положительные результаты; Отр. – отрицательный результат ПЦР ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ6 в крови; н/и – исследование либо не проводилось, либо данные отсутствуют.

Note. * – presented are HLH treatment and characteristics of patient x3 before the first HSCT. EBV – Epstein-Barr virus; HHV – Human herpes virus; CMV – Cytomegalovirus; For patients x1, x2.2–x10 PCR CMV, EBV and HHV6 in blood were done, only positive results are shown in the table; Neg. – negative results of PCR CMV, EBV and HHV6 in blood; n/i – not investigated or data is absent.

кола была проведена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), которую он успешно перенес и жив спустя 9,5 года после нее. Остальные пациенты (6/8 – 75%) погибли от прогрессии ГЛГ. Общая смертность пациентов с ХЛП1 и ГЛГ до ТГСК составила 75% (6/8).

Большинство пациентов с ХЛП2 проходили лечение на базе специализированного учреждения, что расширяло терапевтические опции ГЛГ с учетом современных достижений: блокатор рецептора интерлейкина-6 тоцилизумаб, ингибитор JAK-киназ руксолитиниб, блокатор интерферона-гамма эмапалумаб [18–20] (таблица 3). Целью использования вышеперечисленных препаратов являлось, во-первых, сокращение побочных эффектов, ассоциированных с классической терапией ГЛГ, за счет редукции токсичных препаратов и более быстрого снижения дозы стероидов. Во-вторых, ряду пациентов потребовалась интенсификация терапии для индукции ремиссии ГЛГ.

Трехкомпонентная терапия по протоколу HLH-2004 проводилась 3 (x1, x3, x7) из 11 пациентов с ХЛП2, 2 из них – в сочетании с тоцилизумабом. У остальных пациентов (8/11) инициальная терапия базировалась на монотерапии стероидами или двухкомпонентной протокольной терапии ГЛГ с

тоцилизумабом или без него. В целях индукции или поддержания ремиссии гемофагоцитоза 3 из них лечение было интенсифицировано руксолитинибом и/или эмапалумабом. Учитывая вирусную инфекцию в момент развития ГЛГ 3 пациентам проводилась этиотропная терапия ганцикловиром (x1, x8), фоскавиром (x1) и ритуксимабом (x5). CD20-деплетизирующая терапия ритуксимабом проводилась также пациенту x10 в связи с гипериммуноглобулинемией. Ремиссии ГЛГ удалось достичь у 9 (82%) из 11 пациентов, при этом большинству из них (5 мальчикам) проводилась двухкомпонентная терапия дексаметазоном и циклоспорином/этопозидом в соответствии с протоколом HLH-2004 в сочетании с тоцилизумабом. Ни один пациент с ХЛП2 не погиб от прогрессии ГЛГ до проведения ТГСК (смертность 0%). Пациент x4 достиг гематологической ремиссии, однако спустя 2 мес скоростно скончался от сепсиса, тем самым общая смертность пациентов с ХЛП2 и ГЛГ до ТГСК составила 9% (1/11).

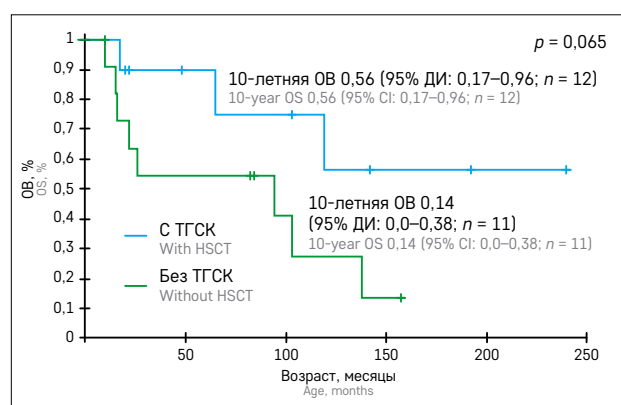
Основные побочные действия терапии ГЛГ в исследуемой группе пациентов с ХЛП1 и ХЛП2 представляли собой синдром Кушинга на фоне длительной терапии стероидами (все пациенты кроме x2 (18/19)), а также ассоциированную с циклоспорином нейро- и нефротоксичность (4/9). У 4 из

Рисунок 3

ОВ пациентов с ХЛП с ($n = 12$) и без ($n = 11$) ТГСК. По оси X текущий возраст или возраст смерти в месяцах

Figure 3

Overall survival (OS) of XLP patients with ($n = 12$) and without ($n = 11$) HSCT. The X-axis is the current age or age of death in months



19 пациентов, получавших терапию, наблюдались эпизоды нейтропении менее 1000 кл/мкл, что могло быть нежелательным действием этопозида или тоцилизумаба. У 3 пациентов, получающих лечение руксолитинибом и эмапалумабом, нежелательных действий препаратов зафиксировано не было, несмотря на возраст данных мальчиков, составляющий менее 1 года.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Куративным методом лечения ХЛП и его осложнений, включая гематологические, является ТГСК от аллогенного донора. В представленной группе мальчиков с ХЛП и гематологическими осложнениями 10-летняя выживаемость трансплантированных пациентов и тех, которые не были трансплантированы, составила 56% и 14% соответственно (рисунок 3). Разница в выживаемости между группами не достигла статистической значимости, вероятно, ввиду малой выборки, однако стремится к ней ($p = 0,06$).

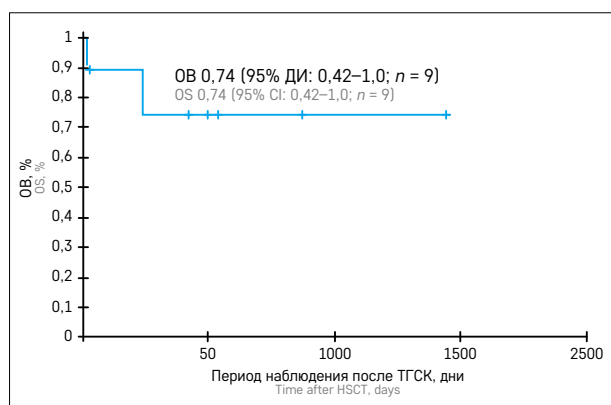
ТГСК была проведена 3 пациентам с ХЛП1 (s4.2, s6.2, s7) и 9 больным с ХЛП2 (таблица 1). У всех пациентов кроме s6.2, x1 и x3 на момент проведения ТГСК ГЛГ находился в стадии ремиссии. Медиана возраста проведения ТГСК составила 2,6 и 1,3 года для пациентов с ХЛП1 и ХЛП2 соответственно. Ввиду недостаточного количества случаев достоверно оценить выживаемость пациентов с ХЛП1 после ТГСК не представляется возможным, однако период наблюдения выживших пациентов после трансплантации составил 2,5 и 9,5 года (s4.2 и s6.2 соответственно). ОВ после ТГСК представленной в данной статье группы пациентов с ХЛП2 и гематологическими проявлениями составила 74% с периодом наблюдения выживших больных 0,1–4,0 года (медиана 1,3 года) (рисунок 4).

Рисунок 4

ОВ пациентов с ХЛП2 после ТГСК

Figure 4

OS of XLP2 patients after HSCT



ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Гематологические проявления являются актуальным осложнением обоих типов ХЛП. Самым частым гематологическим осложнением в наблюдаемой нами группе пациентов с ХЛП является ГЛГ, который развился у 42% пациентов с ХЛП1 и 69% больных с ХЛП2.

Обсуждаемым остается вопрос, насколько необходим вирусологический триггер и какой именно вирус способствует активации гемофагоцитоза при ХЛП? Согласно литературным данным, самым частым вирусом, обнаруживаемым у пациентов с ХЛП, является ВЭБ. По данным E. Overwater и соавт., около 70% пациентов с ХЛП1 и ГЛГ являлись ВЭБ-положительными (ДНК-анализ), по данным J. Pachlopnik Schmid и соавт., – 92% [12, 21]. Для пациентов с ХЛП1 была продемонстрирована и патогенетическая значимость вируса. Белок SAP опосредует НК- и CD8-клеточную цитотоксичность по отношению к В-клеткам, в частности инфицированным ВЭБ [22]. В отсутствие SAP дефект киллинга ВЭБ-инфицированных В-клеток ведет к пролонгированной активации цитотоксических клеток и, как следствие, к чрезмерной выработке провоспалительных цитокинов и к активации макрофагов, что в итоге реализуется в фенотип ГЛГ [23]. Согласно имеющимся публикациям, при ХЛП2 ВЭБ также являлся основным триггером ГЛГ. Однако в ряде случаев наблюдался ЦМВ- или ВГЧ6-ассоциированный ГЛГ либо инфекционный триггер отсутствовал или, по крайней мере, не был обнаружен [6].

В анализируемой группе пациентов с ХЛП, для которых был известен ВЭБ-статус к моменту развития ГЛГ, среди мальчиков с ХЛП1 все являлись ВЭБ-положительными, с ХЛП2 – только 2 из 9. В группе пациентов с ХЛП, у которых проводилось вирусологическое исследование ВЭБ в крови на момент течения ГЛГ, все пациенты с ХЛП1 имели вирусемию

ВЭБ, тогда как с ХЛП2 – только 1 из 10. У 3 пациентов с ХЛП2 в крови были выявлены другие герпетические вирусы: ЦМВ, ВГЧ6 или ВГЧ7. Не имели вирусной нагрузки в момент манифестации ГЛГ 6 из 10 пациентов с ХЛП2, включая 1 больного с ВЭБ-положительным статусом. Таким образом, согласно собственным данным, инфекционный триггер в виде ВЭБ-инфекции особенно характерен для ХЛП1, тогда как для ХЛП2 равную значимость могут иметь и другие герпетические вирусы или отсутствие инфекционного триггера. И хотя нельзя исключить возможность наличия у них других редких инфекционных факторов, провоцирующих гемофагоцитоз, наиболее распространенные патогены были исследованы.

На сегодняшний день не существует стандартов лечения ГЛГ при ХЛП1 и ХЛП2. Большинство описанных в литературе пациентов с ХЛП1 получали терапию в соответствии с протоколами HLH-94 и HLH-2004 [5]. Терапия ГЛГ при ХЛП2 имела большее разнообразие, включая в себя стероиды с циклоспорином или без него, с этопозидом или без него. Опубликован случай, когда с успехом был применен алемтузумаб в качестве терапии отчаяния. В редких случаях пациенты с ХЛП2 не получали специфическую терапию ввиду того, что ГЛГ не был вовремя диагностирован, и выжили [24].

В исследуемой нами группе больных ремиссия ГЛГ была достигнута у 12,5% пациентов с ХЛП1 и у 82% человек с ХЛП2. ГЛГ-ассоциированная смертность составила 75% у пациентов с ХЛП1 и 0% – с ХЛП2. Можно сделать вывод, что при несколько более поздней манифестации (2,1 года против 0,7 года) ГЛГ при ХЛП1 характеризуется более агрессивным течением, а следовательно, требует инициации адекватной иммуносупрессивной терапии как можно раньше. Действительно, пациенты с ХЛП1, получающие протокольную трехкомпонентную терапию, имели благоприятный исход ГЛГ.

Токсичность препаратов, включенных в классические протоколы лечения ГЛГ [25], повышенная чувствительность пациентов с дефицитом ингибитора апоптоза XIAP к химиотерапии [26], а также указания на неполную форму ГЛГ при ХЛП2 стали предпосылками к использованию редуцированного протокола лечения ГЛГ у анализируемых в статье пациентов с ХЛП2. Помимо вышеперечисленных факторов, дополнительным поводом редукции терапии стали очень ранняя манифестация ГЛГ (до 1 года) у пациентов представленной группы. Лечение на основе трехкомпонентной протокольной терапии проводилось только 3 пациентам, у 2 из которых ремиссия ГЛГ тем не менее не была достигнута. Большинство же пациентов среди тех, у кого удалось достичь ремиссии ГЛГ, изначально получали терапию, редуцированную до 2 протокольных препаратов в сочетании с анта-

гонистом интерлейкина-6. В целях индукции или поддержания ремиссии ГЛГ у нескольких пациентов были успешно применены руксолитиниб и/или эмапалумаб. Таким образом, у пациентов с ХЛП2 и ГЛГ в качестве терапии 1-й линии целесообразно использовать двухкомпонентную терапию дексаметазоном и циклоспорином или этопозидом в соответствии с протоколом HLH-2004. Принимая во внимание плохую переносимость циклоспоринола и ранний возраст, выбор в пользу этопозидов может быть более оправданным. Дополнительное назначение тоцилизумаба может способствовать не только индукции ремиссии ГЛГ, но и более быстрому снижению дозы стероидов.

На сегодняшний день в условиях высокой стоимости ингибиторов JAK-киназ и антагонистов интерферона-гамма лечение данными препаратами рассматривается как терапия 3-й линии, применяемая, как правило, при отсутствии эффекта от лечения по протоколу HLH-2004 с добавлением препаратов 2-й линии. Однако эффективность в достижении ремиссии при агрессивном течении ГЛГ и хорошая переносимость препаратов, в том числе детьми в возрасте до 1 года, являются факторами, говорящими в пользу рассмотрения их в качестве терапии 1-й линии.

В соответствии с собственным опытом, вне зависимости от типа ХЛП и терапевтической опции ГЛГ, при наличии виремии всем пациентам в кратчайшие сроки рекомендована инициация этиотропной терапии в целях купирования действия потенциального провоцирующего фактора.

Цитопении при ХЛП1 и ХЛП2 мало описаны и патогенез их до конца не ясен. Чаще указания на цитопению встречаются среди пациентов с ХЛП2, где она расценивается как неполная форма ГЛГ. В анализируемой нами группе пациентов с ХЛП частота цитопении составила 21% среди больных с ХЛП1 и 12,5% – с ХЛП2. Несмотря на предрасположенность к ГЛГ ни у одного из 4 описанных в данной статье пациентов с ХЛП1 и цитопенией за длительный период наблюдения не развился ГЛГ. В том числе на момент диагностики цитопении у 1 из пациентов (s5) наблюдалась умеренная гепатоспленомегалия, а в костном мозге определялись единичные клетки макрофагально-гистиоцитарного ряда с явлением фагоцитоза эритроцитов и тромбоцитов, и тем не менее за двухгодичный период наблюдения течение заболевания не осложнилось ГЛГ. Среди пациентов с ХЛП2 оба развили полную форму ГЛГ вскоре после дебюта цитопении. Таким образом, цитопении при ХЛП1 следует расценивать как аутоиммунные и в случае необходимости лечения использовать иммуносупрессивную терапию, тогда как цитопении при ХЛП2 стоит рассматривать не только как частичную форму ГЛГ, но и как фактор риска его развития. Для

ответа на вопрос, требуется ли в таком случае назначение упреждающей иммуносупрессивной терапии, необходим анализ большего числа пациентов.

Вне зависимости от осложнений ХЛП единственным радикальным методом лечения данных ПИД на сегодняшний день является проведение ТГСК от аллогенного донора. Успехи ТГСК отличаются у пациентов с ХЛП1 и ХЛП2. Работы R.A. Marsh и соавт. продемонстрировали ОВ после ТГСК с кондиционированием сниженной токсичности, равную 71% для пациентов с ХЛП1 [27] и лишь 43% для больных с ХЛП2 [28]. В анализируемой нами группе пациентов с ХЛП, имеющих гематологические осложнения, 10-летняя ОВ пациентов без ТГСК составила всего 14%, что лишний раз подчеркивает актуальность своевременной диагностики и раннего проведения ТГСК у данных больных. В силу малочисленности случаев оценить выживаемость пациентов с ХЛП1 после ТГСК не представляется возможным. Выживаемость же пациентов с ХЛП2 и гематологическими осложнениями после ТГСК составила 74%, что не хуже результатов литературных данных. Однако стоит подчеркнуть, что различия в методике ТГСК исключают возможность проведения корректного сравнения. Ни один из наблюдаемых нами пациентов не имел гематологических осложнений, ассоциированных с основным заболеванием, после ТГСК. Прогностически значимым фактором выживаемости ТГСК, согласно литературным данным, является ремиссия ГЛГ [28]. В качестве единичных наблюдений можно выделить пациента s6.2, у которого ремиссия ГЛГ не была достигнута, но который был успешно трансплантирован. При этом оба пациента с ХЛП2 (x1, x3), у которых не была достигнута ремиссия ГЛГ к моменту ТГСК, погибли. Для проведения корреляционного анализа необходима большая выборка пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гематологические проявления являются жизнеугрожающим осложнением при ХЛП обоих типов. Как следует из вышесказанного, терапевтические подходы могут отличаться для пациентов с ХЛП1 и ХЛП2. Анализ большего числа случаев позволит подчеркнуть данные различия и улучшить качество лечения пациентов с ХЛП и гематологическими осложнениями.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Roppelt A.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5132-1267>
 Laberko A.L. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2354-2588>
 Burlakov V.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1267-9957>
 Kan N.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3564-6496>
 Rodina Yu.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9857-4456>
 Yuhacheva D.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9078-8206>
 Viktorova E.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2427-1417>
 Selezneva O.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1907-4168>
 Pershin D.E. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6148-7209>
 Vedmedskaya V.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7247-4844>
 Raykina E.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7634-2053>
 Varlamova T.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0501-8686>
 Kieva A.M. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2467-2840>
 Mann S.G. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1014-5196>
 Polyakov A.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0105-1833>
 Sermiyagina I.G. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9047-1938>
 Petrova U.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1258-8281>
 Kalinina I.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0813-5626>
 Shelikhova L.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0520-5630>
 Balashov D.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2689-0569>
 Kondratenko I.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4834-4075>
 Maschan A.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0016-6698>
 Shcherbina A.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

Литература

1. Роппельт А.А., Юхачева Д.В., Мякова Н.В., Сминова Н.В., Скворцова Ю.В., Варламова Т.В. и др. X-сцепленный лимфопролиферативный синдром 1 и 2 типов. Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии 2016; 15 (1): 17–26.
2. Seemayer T.A., Gross T.G., Egeler R.M., Pirruccello S.J., Davis J.R., Kelly C.M., et al. X-linked lymphoproliferative disease: twenty-five years after the discovery. *Pediatr Res* 1995; 38 (4): 471–8. DOI: 10.1203/00006450-199510000-00001
3. Coffey A.J., Brooksbank R.A., Brandau O., Oohashi T., Howell G.R., Bye J.M., et al. Host response to EBV infection in X-linked lymphoproliferative disease results from mutations in an SH2-domain encoding gene. *Nat Genet* 1998; 20 (2): 129–35. DOI: 10.1038/2424
4. Rigaud S., Fondanèche M.C., Lambert N., Pasquier B., Mateo V., Soulas P., et al. XIAP deficiency in humans causes an X-linked lymphoproliferative syndrome. *Nature* 2006; 444 (7115): 110–4. DOI: 10.1038/nature05257
5. Booth C., Gilmour K.C., Veys P., Gennery A.R., Slatyer M.A., Chapel H., et al. X-linked lymphoproliferative disease due to SAP/SH2D1A deficiency: a multicenter study on the manifestations, management and outcome of the disease. *Blood* 2011; 117 (1): 53–62. DOI: 10.1182/blood-2010-06-284935
6. Aguilar C., Latour S. X-linked inhibitor of apoptosis protein deficiency: more than an X-linked lymphoproliferative syndrome. *J Clin Immunol* 2015; 35 (4): 331–8. DOI: 10.1007/s10875-015-0141-9
7. Al-Samkari H., Berliner N. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Annu Rev Pathol* 2018; 13: 27–49. DOI: 10.1146/annurev-pathol-020117-043625
8. Purtilo D.T., Cassel C., Yang J.P. Letter: fatal infectious mononucleosis in

- familial lymphohistiocytosis. *N Engl J Med* 1974; 291 (14): 736. DOI: 10.1056/nejm197410032911415
9. Kesici S., Keskin E.Y., Chiang S., Kasap-kara C.S., Sekine T., Akçaboy M., et al. First Report of an SH2D1A Mutation Associated with X-Linked Lymphoproliferative Disease in Turkey. *Turk J Hematol* 2018; 35 (3): 200–16. DOI: 10.4274/tjh.2017.0445
 10. Jin Y., Zhou W., Tian Z., Chen T.X. Variable clinical phenotypes of X-linked lymphoproliferative syndrome in China: Report of five cases with three novel mutations and review of the literature. *Hum Immunol* 2016; 77 (8): 658–66. DOI: 10.1016/j.humimm.2016.06.005
 11. Baranski B., Armstrong G., Truman J.T., Quinnan G.V. Jr, Straus S.E., Young N.S. Epstein-Barr virus in the bone marrow of patients with aplastic anemia. *Ann Intern Med* 1988; 109 (9): 695–704. DOI: 10.7326/0003-4819-109-9-695
 12. Pachlopnik Schmid J., Canioni D., Moshous D., Touzot F., Mahlaoui N., Hauck F., et al. Clinical similarities and differences of patients with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (XLP-1/SAP deficiency) versus type 2 (XLP-2/XIAP deficiency). *Blood* 2011; 117 (5): 1522–9. DOI: 10.1182/blood-2010-07-298372
 13. Latour S., Aguilar C. XIAP deficiency syndrome in humans. *Semin Cell Dev Biol* 2015; 39: 115–23. DOI: 10.1016/j.semcdb.2015.01.015
 14. [Электронный ресурс]. URL: <https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/Diagnosis-criteria>. (Дата обращения 27.07.2020).
 15. Henter J., Horne A., Aricó 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 (2): 124–31. DOI: 10.1002/pbc.21039
 16. Xu X., Tang Y. Dilemmas in diagnosis and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in children. *World J Pediatr* 2020; 16 (4): 333–40. DOI: 10.1007/s12519-019-00299-3
 17. Bergsten E., Horne A., Aricó M., Astigarraga I., Egeler R.M., Filipovich A.H., et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long term results of the cooperative HLH-2004 study. *Blood* 2017; 130 (25): 2728–38. DOI: 10.1182/blood-2017-06-788349
 18. Horne A., Wickström R., Jordan M.B., Yeh E.A., Naqvi A., Henter J., Janka G. How to Treat Involvement of the Central Nervous System in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis? *Curr Treat Options Neurol* 2017; 19 (1): 3. DOI: 10.1007/s11940-017-0439-4
 19. Sin J.H., Zangardi M.L. Ruxolitinib for secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: First case report. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2017; 12 (3): 166–70. DOI: 10.1016/j.hemonc.2017.07.002
 20. Al-Salama Z. Emapalumab: First Global Approval. *Drugs* 2019; 79 (1): 99–103. DOI: 10.1007/s40265-018-1046-8
 21. Overwater E., Smulders Y., Burg M., Lombardi M.P., Meijers-Heijboer H.E., Kuijpers T.W., Houweling A.C. The value of DNA storage and pedigree analysis in rare diseases: a 17-year-old boy with X-linked lymphoproliferative disease (XLP) caused by a de novo SH2D1A mutation. *Eur J Pediatr* 2014; 173 (12): 1695–8. DOI: 10.1007/s00431-014-2313-7
 22. Veillette A. NK cell regulation by SLAM family receptors and SAP-related adapters. *Immunol Rev* 2006; 214: 22–34. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2006.00453.x
 23. Filipovich A., Kejian Zhang K., Snow A., Marsh R.A. X-linked lymphoproliferative syndromes: brothers or distant cousins? *Blood* 2010; 116 (18): 3398–408. DOI: 10.1182/blood-2010-03-275909
 24. Marsh R.A., Madden L., Kitchen B.J., Mody R., McClimon B., Jordan M.B., et al. XIAP deficiency: a unique primary immunodeficiency best classified as X-linked familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and not as X-linked lymphoproliferative disease. *Blood* 2010; 116 (7): 1079–82. DOI: 10.1182/blood-2010-01-256099
 25. Jordan M.B. Emergence of Targeted Therapy for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Hematologist* 2018; 15 (Issue 2).
 26. Rumble J.M., Oetjen K.A., Stein P.L., Schwartzberg P.L., Moore B.B., Duckett C.S. Phenotypic differences between mice deficient in XIAP and SAP, two factors targeted in X-linked lymphoproliferative syndrome (XLP). *Cell Immunol* 2009; 259 (1): 82–9. DOI: 10.1016/j.cellimm.2009.05.017
 27. Marsh R.A., Bleesing J.J., Chandrakasan S., Jordan M.B., Davies S.M., Filipovich A.H. Reduced-intensity conditioning hematopoietic cell transplantation is an effective treatment for patients with SLAM-associated protein deficiency/X-linked lymphoproliferative disease type 1. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20 (10): 1641–5. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.06.003
 28. Marsh R.A., Rao K., Satwani P., Lehmberg K., Müller I., Li D., et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for XIAP deficiency: an international survey reveals poor outcomes. *Blood* 2013; 121 (6): 877–83. DOI: 10.1182/blood-2012-06-432500