

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 11.03.2024
Принята к печати 08.04.2024



EDN: ZAOZMB

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-26-33

Результаты трансплантации гемопозитических стволовых клеток при различных первичных иммунодефицитах с гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом

А.К. Идармачева, А.Л. Лаберко, Э.Р. Султанова, Л.Н. Шелихова, В.В. Бриллиантова,
А.А. Масчан, Д.Н. Балашов, М.А. Масчан

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

Гемофагоцитарный синдром (ГФС) является основным клиническим синдромом у пациентов с семейными формами гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (ГЛГ), а также может быть одним из важных фенотипических проявлений при некоторых других первичных иммунодефицитах (ПИД). Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является «золотым стандартом» терапии таких заболеваний. В работе проанализированы исходы аллогенной ТГСК у пациентов с различными ПИД с ГФС. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. С 2012 по 2020 г. в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева ТГСК была проведена 314 пациентам с различными ПИД. Из них 44 имели ГФС до ТГСК и были разделены на 2 группы: «Семейный ГЛГ» – с установленным генетическим вариантом или типичной клинической картиной семейного ГЛГ ($n = 24$) и «Другие ГЛГ» – при других верифицированных ПИД ($n = 20$). Инфекционные проблемы до ТГСК регистрировались в обеих группах, тогда как воспалительные заболевания кишечника, иммунная цитопения, артриты и васкулиты наблюдались только в группе «Другие ГЛГ». Медиана возраста пациентов на момент проведения ТГСК составляла 2 года в обеих группах. Применялись режимы кондиционирования с 1 или 2 алкилирующими агентами, а также серотерапия. В качестве источника гемопоэтических стволовых клеток периферическая кровь с $TCR\alpha\beta^+/CD19^+$ -деплецией трансплантата использовалась у 41 пациента, а неманипулированный костный мозг – у 3. Медиана времени наблюдения составила 6,9 года в группе «Семейный ГЛГ» и 4,3 года в группе «Другие ГЛГ» ($p = 0,012$). Частота недостаточности трансплантата (НТ; первичное неприживление и отторжение) в группе «Семейный ГЛГ» составила 0,08 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,02–0,31) против 0,25 (95% ДИ 0,12–0,53) в группе «Другие ГЛГ» ($p = 0,12$). Между группами не наблюдалось существенных различий в частоте острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» и реактивации вирусных инфекций. Общая выживаемость составила 0,92 (95% ДИ 0,8–1,0) в группе «Семейный ГЛГ» и 0,85 (95% ДИ 0,69–1,0) в группе «Другие ГЛГ» ($p = 0,5$). Бессобытийная выживаемость (за события принимались НТ, отсутствие контроля над ГЛГ на фоне смешанного химеризма и смерть) составила 0,83 (95% ДИ 0,68–0,98) и 0,65 (95% ДИ 0,44–0,85) соответственно ($p = 0,17$). Пациенты с ГФС в рамках ПИД по сравнению с семейными формами ГЛГ имели более низкую бессобытийную выживаемость с более высоким риском НТ и риском потери контроля над заболеванием при смешанном химеризме.

Ключевые слова: гемофагоцитарный синдром, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, первичные иммунодефициты, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, реакция «трансплантат против хозяина», недостаточность трансплантата

Идармачева А.К. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (2): 26–33. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-26-33

The results of allogenic hematopoietic stem cell transplantation in primary immunodeficiencies with hemophagocytic lymphohistiocytosis

A.K. Idarmacheva, A.L. Laberko, E.R. Sultanova, L.N. Shelikhova, V.V. Brilliantova, A.A. Maschan,
D.N. Balashov, M.A. Maschan

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

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 11.03.2024
Accepted 08.04.2024

Hemophagocytic syndrome is the primary clinical manifestation in patients with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and may also occur as a phenotypic manifestation of other primary immunodeficiencies (PIDs). Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a gold standard therapy for both. In our study, we analyzed the results of HSCT in patients with PIDs associated with HLH. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. Out of 314 patients with various PIDs who had undergone HSCT at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology between 2012 and 2020, 44 patients diagnosed with HLH before HSCT were included in our study. They were divided into 2 groups: familial HLH group (patients with defined genetic abnormalities or with typical clinical presentation of familial HLH, $n = 24$) and Other HLH group (verified cases of other PIDs, $n = 20$). Pre-HSCT infections occurred in both groups, while inflammatory bowel disease, immune cytopenia, arthritis, and vasculitis were observed only in the Other HLH group. The median age at HSCT was 2 years in both groups. Conditioning regimens included one or two alkylators and serotherapy. Peripheral blood with TCR $\alpha\beta^+$ /CD19 $^+$ graft depletion was used in 41 patients and native bone marrow in 3 patients. The median time of follow-up was 6.9 years in the familial HLH group and 4.3 years in the Other HLH group ($p = 0.012$). The rate of graft failure (non-engraftment or rejection) in the familial HLH group was 0.08 (95% confidence interval (CI) 0.02–0.31) vs 0.25 (95% CI 0.12–0.53) in the Other HLH group ($p = 0.12$). No significant differences in the rates of acute and chronic graft-versus-host-disease and viral reactivations were seen between the groups. The overall survival was 0.92 (95% CI 0.8–1.0) in the familial HLH group and 0.85 (95% CI 0.69–1.0) in the Other HLH group ($p = 0.5$). The event-free survival (where an event was defined as graft failure, lack of control of HLH in patients with mixed chimerism or death) was 0.83 (95% CI 0.68–0.98) and 0.65 (95% CI 0.44–0.85), respectively ($p = 0.17$). The patients with PID presenting with hemophagocytic syndrome had lower event-free survival rates and higher risks of graft failure and loss of disease control in mixed chimerism than the patients with familial HLH.

Key words: hemophagocytic syndrome, hemophagocytic lymphohistiocytosis, primary immunodeficiencies, hematopoietic stem cell transplantation, graft-versus-host disease, graft failure

Idarmacheva A.K., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (2): 26–33.
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-26-33

Гемофагоцитарный синдром (ГФС) – это клинический синдром, являющийся результатом дисрегуляции цитотоксических лимфоцитов и натуральных киллеров, приводящий к избыточной продукции провоспалительных цитокинов, активации макрофагов и фагоцитозу клеток крови [1, 2]. По этиопатогенезу ГФС классифицируется как первичный – генетически обусловленный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ) и вторичный – приобретенный в результате других заболеваний (аутоиммунных, инфекционных, онкологических и др.) [2]. К генетическим вариантам ГФС относят группу первичных иммунодефицитов (ПИД), среди которых выделяют семейные формы ГЛГ (дефекты *PRF1*, *UNC13D*, *STX11*, *STXBP2* или синдромы Чедиака–Хигаши и Грисцелли), где наиболее часто ГФС является основным проявлением заболевания, или другие ПИД, где ГФС является лишь одним из проявлений заболевания (X-сцепленный лимфопролиферативный синдром (ХЛПС), аутовоспалительные заболевания) [3].

В 2007 г. были сформулированы клинико-лабораторные критерии, при наличии 5 и более из которых, или при подтвержденном генетическом дефекте устанавливался ГФС [4]. Такими критериями являются лихорадка выше 38,5°C более 7 дней, спленомегалия, цитопения с поражением 2 ростков кроветворения и более, гипертриглицеридемия выше 3 ммоль/л и/или гипофибриногенемия ниже 1,5 г/л, гиперферритинемия выше 500 нг/мл, морфологическая картина гемофагоцитоза в биоптатах костного мозга, селезенки или лимфоузлов в отсутствие признаков злокачественной опухоли, низкая или отсутствующая активность натуральных киллеров периферической крови и повышение концентрации растворимой молекулы CD25 ≥ 2400 Ед/мл в сыворотке крови.

В отличие от заболеваний с нарушением клеточной цитотоксичности при семейных формах

ГЛГ для других ПИД с предрасположенностью к ГФС помимо ГЛГ может быть характерно развитие других аутоиммунных и аутовоспалительных процессов: воспалительные заболевания кишечника, артриты, иммунные цитопении, васкулиты.

Для терапии ГФС применяются различные режимы, основанные на комбинации иммуносупрессивной терапии (ИСТ) разнонаправленного действия, например, широко распространенные в клинической практике протоколы HLH-1994/2004 [5]. В настоящее время распространение при ГФС получила таргетная терапия, направленная на блокаду провоспалительных цитокинов [5]. Однако в связи с высоким риском рецидива в качестве единственного радикального метода терапии ГЛГ для генетически обусловленных и рефрактерных форм проводится аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

Многие исследователи объединяют результаты ТГСК при семейных формах ГЛГ с ХЛПС и другими генетически детерминированными ПИД [6], однако данный подход может быть неоправданным ввиду различных механизмов развития заболеваний, и, как следствие, ассоциированных с ТГСК рисков. Так, некоторые исследования показывают, что для семейных форм ГЛГ достаточно 30% донорского химеризма для поддержания ремиссии заболевания после ТГСК [7], в то время как риск отторжения и потери контроля над ГЛГ при ХЛПС 2-го типа является достаточно высоким [8].

В данной работе проанализированы результаты ТГСК пациентов с ПИД, ассоциированными с ГФС (семейными ГЛГ в сравнении с другими ПИД) в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета Центра им. Дмитрия Рогачева.

Correspondence:

Aishat K. Idarmacheva, a research technician at the Department of Treatment and Prophylaxis Optimization for Hematopoietic Stem Cell Transplantation associated Complications at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: aishatkantulaeva@gmail.com

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С 2012 по 2020 г. в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева 314 пациентам с различными ПИД проведена первая аллогенная ТГСК, у 44 из них на основании вышеперечисленных критериев был диагностирован ГФС до трансплантации. Все пациенты с манифестацией ГФС до ТГСК были разделены на 2 группы: «Семейный ГЛГ» – с установленным генетическим вариантом или типичной клинической картиной семейного ГЛГ [3] ($n = 24$) и «Другие ГЛГ» – пациенты с другими установленными или неуточненными ПИД ($n = 20$) (таблица). Медиана возраста пациентов на момент ТГСК в обеих группах составила 2 года (разброс 0,36–15,67 года и 0,46–12,38 года соответственно; $p = 0,89$).

Молекулярно-генетическая верификация диагноза проводилась методом прямого бидирекционного секвенирования по Сэнгеру или секвенированием нового поколения в панелях генов иммунодефицитов или клинического экзома.

Все пациенты до ТГСК получали терапию по протоколу HLH-2004 в составе полного протокола или модифицированного с заменой препаратов или добавлением таргетной терапии. При этом активное течение ГФС (отсутствие ремиссии на фоне проводимой терапии) на момент ТГСК по критериям HLH-2004 было констатировано у 9 из 44 пациентов (таблица).

Инфекции различного генеза встречались у всех пациентов в обеих группах, при этом аутоиммунные и аутовоспалительные проявления (воспалительные заболевания кишечника, васкулиты, иммунные цитопении, артриты) – только в группе «Другие ГЛГ» (таблица).

У 12 пациентов использовался режим кондиционирования в составе треоосульфана 36 и 42 г/м², флударабина 150 мг/м². У 30 пациентов в дополнение к треоосульфату и флударабину использовался второй алкилирующий препарат в кондиционировании: тиотепа 10 мг/кг ($n = 24$) или мелфалан 140 мг/м² ($n = 7$), или циклофосфамид 120 мг/кг ($n = 1$). У 1 пациента в качестве дополнительного агента был использован вепезид в дозе 60 мг/кг. Все пациенты получали серотерапию (кроличий анти-тимоцитарный глобулин 5–10 мг/кг ($n = 37$), лошадиный анти-тимоцитарный глобулин 80–100 мг/кг ($n = 4$), алемтузумаб 0,4–1 мг/кг ($n = 3$)). В качестве источника стволовых клеток использовалась периферическая кровь с TCR $\alpha\beta$ /CD19⁺-деплецией трансплантата ($n = 41$) или неманипулированный костный мозг ($n = 3$) от HLA-совместимых неродственных ($n = 22$), гаплоидентичных родственных ($n = 16$) и HLA-совместимых родственных ($n = 6$) доноров. ИСТ

для профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) получили 37 пациентов, в состав входили ингибиторы кальциневрина (циклоспорин А, такролимус; $n = 27$) и другие препараты (абатацепт, мофетил микофенолат, руксолитиниб, тоцилизумаб, эмапалумаб, бортезомиб; $n = 10$), у 7 пациентов ИСТ не проводилась. Сравнение характеристик подходов к ТГСК в различных группах ПИД представлено в таблице.

Приживление трансплантата регистрировалось в первый из 3 последующих дней, когда уровень нейтрофилов в периферической крови достигал значений более $0,5 \times 10^9/\text{л}$. За неприживление трансплантата принималось отсутствие лабораторных признаков приживления до +30-го дня и/или собственный общий химеризм более 90% на +30-й день после ТГСК. Отторжение трансплантата регистрировалось при наличии более 90% собственных клеток по результатам исследования химеризма в периферической крови или костном мозге после зарегистрированного ранее приживления трансплантата на основании существующих критериев. За недостаточность трансплантата (НТ) принимались случаи его неприживления или отторжения. Химеризм клеток (общий – в периферической крови или костном мозге и линейный – в Т-, В- или миелоидных лимфоцитах) у реципиентов после ТГСК оценивался молекулярно-генетическим методом с определением коротких tandemных повторов ДНК с помощью полимеразной цепной реакции на +30, +60, +90, +180, +360-е сутки после ТГСК [9]. За полный донорский химеризм принимался общий химеризм, где определялось более 90% донорских клеток, за смешанный химеризм – общий химеризм, где определялось более 10%, но менее 90% донорских клеток, за собственный – общий химеризм, когда определялось менее 10% клеток донорского происхождения.

Потерей контроля над ГФС являлось появление 5 из 8 признаков ГФС после ТГСК при отсутствии данных за НТ.

Диагностика и стадирование острой и хронической РТПХ проводились в соответствии со стандартными опубликованными критериями [10, 11].

Оценка риска развития НТ, острой и хронической РТПХ, реактивации вирусных инфекций проводилась методом кумулятивной вероятности с учетом конкурирующих событий с указанием 95% доверительного интервала (ДИ). Анализ у пациентов без событий ограничивался последним наблюдением (декабрь 2022 г.). Вероятность общей и бессобытийной выживаемости оценивалась по методу Каплана–Майера на момент последнего наблюдения или смерти/события. За событие при анализе бессобытийной выживаемости принимались НТ, отсутствие контроля над ГФС у пациентов со смешанным химеризмом или смерть после ТГСК.

Таблица
Характеристика групп пациентов и подходов к ТГСК

Tables
The patient characteristics and hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) approaches

Параметр Parameter		Группа Groups	
		«Семейный ГЛГ» (n = 24) Familial HLH (n = 24)	«Другие ГЛГ» (n = 20) Other HLH (n = 20)
Характеристика групп Group characteristics			
Генетические варианты/клинические формы Genetic variants/clinical presentation		Дефицит MUNC13-4 (UNC13D) (n = 9) MUNC13-4 deficiency (UNC13D) (n = 9)	ХЛПС 2-го типа (BIRC4) (n = 9) XLP2 (BIRC4) (n = 9)
		Дефицит MUNC18-2 (STXBP2) (n = 2) MUNC18-2 deficiency (STXBP2) (n = 2)	Синдром PAMI (PSTPIP1) (n = 2) PAMI syndrome (PSTPIP1) (n = 2)
		Синдром Чедиака–Хигаши (LYST) (n = 2) Chediak–Higashi syndrome (LYST) (n = 2)	Дефект STAT1-GOF (STAT1) (n = 1) STAT1 GOF defect (STAT1) (n = 1)
		Синдром Грисцелли (RAB27A) (n = 1) Griscelli syndrome (RAB27A) (n = 1)	Неуточненные ПИД (n = 8) Unspecified PID (n = 8)
		Неуточненный ГЛГ (n = 10) Unspecified HLH (n = 10)	
Медиана возраста пациентов на момент манифестации ГЛГ, годы (p = 0,93) The median age at HLH onset, years (p = 0.93)		1,13 (0,06–14,96)	1,1 (0,07–11,2)
Медиана времени от реактивации ГЛГ до ТГСК, годы (p = 0,017) The median time from HLH onset to HSCT, years (p = 0.017)		0,64 (0,04–3,95)	0,39 (0,18–11,93)
Активный ГЛГ на момент ТГСК, n Active HLH at the time of HSCT, n		4	5
Инфекционные заболевания до ТГСК Infectious diseases before HSCT		Вирусные (n = 15) Viral (n = 15)	Вирусные (n = 15) Viral (n = 15)
		Бактериальные (n = 14) Bacterial (n = 14)	Бактериальные (n = 14) Bacterial (n = 14)
		Грибковые (n = 4) Fungal (n = 4)	Грибковые (n = 4) Fungal (n = 4)
Аутоиммунные или аутовоспалительные заболевания до ТГСК Autoimmune and autoinflammatory diseases before HSCT		Нет None	Воспалительные заболевания кишечника (n = 11) Inflammatory bowel diseases (n = 11)
			Иммунная цитопения (n = 7) Immune cytopenia (n = 7)
			Артрит (n = 5) Arthritis (n = 5)
			Васкулит (n = 3) Vasculitis (n = 3)
Характеристика подхода к ТГСК HSCT approach			
Донор, n (p = 0,22) Donor, n (p = 0.22)	Совместимый неродственный Matched unrelated	14	8
	Гаплоидентичный родственный Haploidentical related	6	10
	Совместимый родственный Matched related	4	2
Кондиционирование, n (p = 0,173) Conditioning regimen, n (p = 0.173)	1 алкилятор 1 alkylating agent	9	3
	2 алкилятора 2 alkylating agent	15	17*
Посттрансплантационная иммуносупрессия, n (p = 0,04) Post-transplant immunosuppression, n (p = 0.04)	Да Yes	23	14
	Нет No	1	6
Источник стволовых клеток, n (p = 1) Stem cell source, n (p = 1)	Костный мозг Bone marrow	2	1
	ПСКК с TCRαβ ⁺ /CD19 ⁺ -деплецией TCRαβ ⁺ /CD19 ⁺ -depleted PBSC	22	19

Примечание. Синдром PAM1 – PSTPIP1-ассоциированный миелоидно-связанная воспалительная протеинемия; * – 1 пациент получил этопозид. ПСКК – периферические стволовые клетки крови.
Note. PAM1 syndrome – PSTPIP1-associated myeloid-related proteinemia inflammatory syndrome; * – 1 patient received etoposide; XLP2 – X-linked lymphoproliferative syndrome type 2; HLH – hemophagocytic lymphohistiocytosis; PID – primary immunodeficiency; PBSC – peripheral blood stem cell.

Сравнение результатов общей и бессобытийной выживаемости, неприживления и отторжения трансплантата между группами пациентов проводилось с использованием теста log-rank. Для сравнения непараметрических показателей был использован U-тест Манна–Уитни. Различия между сравниваемыми параметрами считались статистически значимыми при p -value < 0,05. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы XLSTAT 2023 (Lumivero, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Медиана времени наблюдения за пациентами составила 6,85 (разброс 1,91–10,6) года при семейном ГЛГ и 4,25 (разброс 2,4–10,0) года при других ГЛГ ($p = 0,012$). Приживление трансплантата было констатировано у 42 (96%) из 44 пациентов. Медиана приживления нейтрофилов составила 12,5 (разброс 9–33) дней в группе с семейными ГЛГ и 14 (разброс 9–33) дней в группе с другими ГЛГ.

Неприживление трансплантата верифицировано у 1 пациента с неуточненным ГЛГ из группы «Семейный ГЛГ» и у 1 пациента с неуточненным ПИД из группы «Другие ГЛГ». Отторжение трансплантата зарегистрировано у 5 из 44 пациентов: у 1 из группы «Семейный ГЛГ» и у 4 из группы «Другие ГЛГ». Таким образом, частота НТ при семейных ГЛГ составила 0,08 (95% ДИ 0,02–0,31) против 0,25 (95% ДИ 0,12–0,53) при других ГЛГ ($p = 0,12$) (рисунки 1А). Медиана времени НТ составила 0,1 и 0,15 года ($p = 0,011$).

Кумулятивная вероятность развития НТ у пациентов, трансплантированных в ремиссии ГФС, составила 0,11 (95% ДИ 0,05–0,29), в стадии активного заболевания – 0,33 (0,13–0,84) ($p = 0,1$) (рисунки 1Б).

Кумулятивная вероятность острой РТПХ II–IV стадии составила 0,21 (95% ДИ 0,1–0,45) в группе «Семейный ГЛГ» и 0,25 (95% ДИ 0,12–0,52) в группе

«Другие ГЛГ» ($p = 0,012$). Острая РТПХ в группе «Семейный ГЛГ» была представлена II стадией у 4 пациентов и III стадией – у 1. У 2 пациентов в дальнейшем развилась ограниченная хроническая РТПХ. В группе «Другие ГЛГ» у всех пациентов констатирована острая РТПХ II стадии.

Риск развития хронической РТПХ в группе «Семейный ГЛГ» составил 0,12 (95% ДИ 0,07–0,4), в группе «Другие ГЛГ» – 0,1 (95% ДИ 0,03–0,4) ($p = 0,78$). В группе «Семейный ГЛГ» у 2 пациентов констатирована ограниченная форма хронической РТПХ, в группе «Другие ГЛГ» у 2 пациентов – экстенсивная форма.

Реактивация цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции отмечалась у 20 из 44 пациентов, включенных в исследование: у 10 в группе «Семейный ГЛГ» и у 10 в группе «Другие ГЛГ». Вероятность развития реактивации ЦМВ-инфекции составила 0,42 (95% ДИ 0,26–0,67) в группе «Семейный ГЛГ» и 0,5 (95% ДИ 0,32–0,78) в группе «Другие ГЛГ» ($p = 0,43$). В группе «Семейный ГЛГ» у всех 10 пациентов отмечалась виремия, у 1 из них в сочетании с ретинитом, у 1 – с пневмонией и у 1 – с ретинитом и пневмонией. В группе «Другие ГЛГ» виремия констатирована у 9 из 10 пациентов, у 2 из них отмечался ретинит, у 1 – пневмония, у 1 – пневмония и колит, у 1 – ретинит и колит, у 1 – изолированная ЦМВ-пневмония. ЦМВ-инфекция была причиной смерти у 3 пациентов (1 из группы «Семейный ГЛГ» и 2 из группы «Другие ГЛГ»).

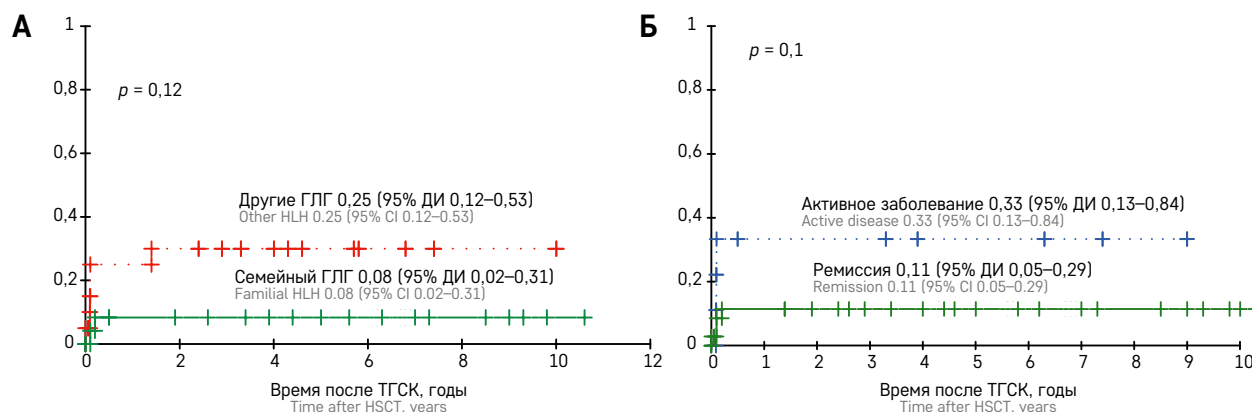
Реактивация вирусной инфекции Эпштейна–Барр отмечалась у 5 из 44 пациентов, ни один случай реактивации не привел к развитию посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания, соответственно, не требовал назначения терапии. Реактивация герпес-вируса 6-го типа отмечалась у 12 пациентов, у 2 из них проводилась противовирусная терапия. Аденовирусная реактивация выявлена у

Рисунок 1

Кумулятивная вероятность НТ в группах «Семейный ГЛГ» и «Другие ГЛГ» (А) и у пациентов, трансплантированных в активной стадии и в ремиссии (Б)

Figure 1

The cumulative probability of graft failure in the Familial HLH group and Other HLH group (A), and in the patients transplanted in active disease and in remission (B)



10 пациентов из всей изучаемой группы, 4 случая требовали проведения противовирусной терапии.

В группе «Семейный ГЛГ» на момент последнего наблюдения у 10 (50%) пациентов сохранялся полный донорский химеризм, у 7 (35%) – смешанный химеризм и 2 пациента имели 27% донорских клеток по результатам оценки общего химеризма, что в соответствии с имеющимися данными является критерием высокого риска реактивации ГЛГ [7]. При этом у всех пациентов сохранялась ремиссия основного заболевания. В группе «Другие ГЛГ» 13 (65%) пациентов имели полный донорский химеризм. У 1 пациента с ХЛПС 2-го типа в группе «Другие ГЛГ» на фоне смешанного общего химеризма (59% собственных клеток) зарегистрирована реактивация ГФС, а также активация воспалительного заболевания кишечника и иммунная тромбоцитопения. В связи с отсутствием контроля заболевания на фоне потери функции трансплантата запланирована повторная ТГСК.

Повторная ТГСК в группе «Семейный ГЛГ» проведена 2 пациентам, на момент последнего наблюдения оба имеют полный донорский химеризм. В группе «Другие ГЛГ» повторная ТГСК проведена 5 пациентам: 1 пациент в стабильном состоянии, имеет полный донорский химеризм, в 1 случае зарегистрировано повторное отторжение трансплантата, у 1 ребенка с ХЛПС 2-го типа отмечалось развитие реактивации воспалительного заболевания кишечника на фоне смешанного химеризма без реактивации ГФС, 2 человека умерли после повторной ТГСК.

Общая выживаемость пациентов после ТГСК составила 0,92 (95% ДИ 0,8–1,0) в группе «Семейный ГЛГ» и 0,85 (95% ДИ 0,69–1,0) в группе «Другие ГЛГ» ($p = 0,5$) (рисунок 2А). После первой ТГСК умерли 2 пациента в группе «Семейный ГЛГ» и 1 ребенок с ХЛПС 2-го типа из группы «Другие ГЛГ», 2 пациента – после повторной ТГСК. Причиной смерти во всех 5 случаях являлись инфекционные осложнения.

Бессобытийная выживаемость составила 0,83 (95% ДИ 0,68–0,98) в группе «Семейный ГЛГ» и 0,65 (95% ДИ 0,44–0,85) в группе «Другие ГЛГ» ($p = 0,17$) (рисунок 2Б). Среди семейных ГЛГ 2 пациента умерли после 1-й ТГСК, в 2 случаях развилась НТ. В группе «Другие ГЛГ» 1 пациент умер после ТГСК, у 5 развилась НТ и у 1 ребенка с ХЛПС 2-го типа был потерян контроль над основным заболеванием на фоне смешанного химеризма.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

ГЛГ в зависимости от механизма развития, клинического течения и особенностей ответа на консервативную терапию – это гетерогенный синдром. В данном исследовании проводилось сравнение 2 групп пациентов: с классическими проявлениями семейного ГЛГ и другими ПИД с ГФС, у которых клинический фенотип проявлялся не только проявлениями ГФС, но и рядом других проблем, в частности воспалительными заболеваниями кишечника, иммунной цитопенией, васкулитами и/или артритом [12].

В нашем исследовании между группами не наблюдалось существенных различий в вероятности приживления трансплантата, развития острой и хронической РТПХ, а также реактивации вирусных инфекций. По всей видимости, это связано с технологией ТГСК.

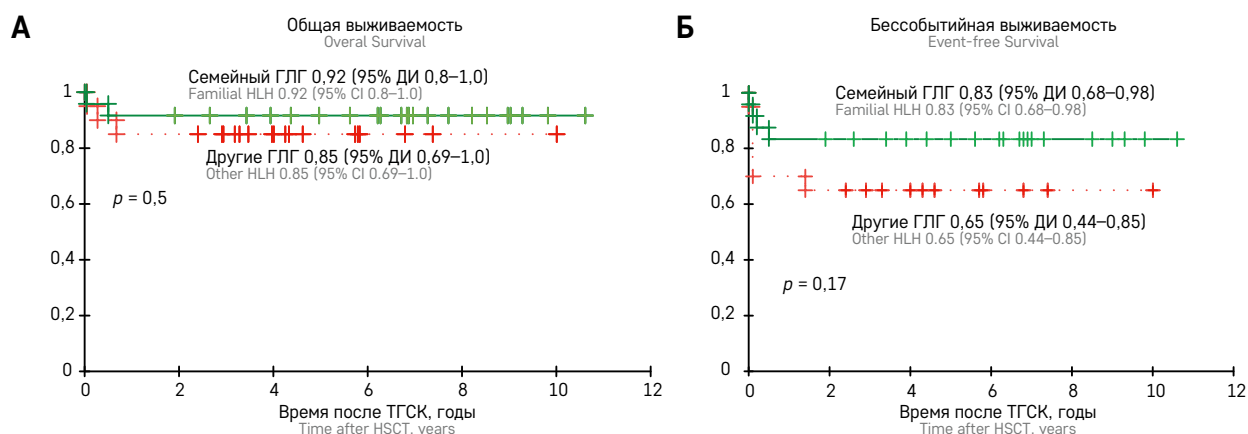
Благодаря $\text{TCR}\alpha\beta^+/\text{CD}19^+$ -деплеции трансплантата удалось уменьшить тяжесть и риск развития РТПХ: не было выявлено острой РТПХ IV стадии, наблюдалась низкая частота развития хронической РТПХ (9% пациентов), а также отсутствовали случаи летального исхода, ассоциированные с данным осложнением. Ранее мы публиковали результаты ТГСК с $\text{TCR}\alpha\beta^+$ -деплецией у пациентов с ГФС [13], куда вошли часть пациентов из текущего исследования.

Рисунок 2

Общая (А) и бессобытийная (Б) выживаемость в группах «Семейный ГЛГ» и «Другие ГЛГ»

Figure 2

The overall (A) and event-free (Б) survival rates in the Familial HLH group and Other HLH group



Важным фактором, влияющим на результат ТГСК при ГФС, является активность процесса на момент ТГСК [6], так как активное течение заболевания на момент трансплантации предрасполагает к более высоким рискам НТ (неприживление + отторжение). В исследуемой когорте НТ констатирована чаще у пациентов, имеющих активное заболевание на момент ТГСК: при проведении трансплантации в состоянии ремиссии вероятность НТ составила 0,11, в то время как при отсутствии полного контроля ГФС – 0,33 ($p = 0,1$), вне зависимости от генетической формы в момент активного ГФС.

Интересным в исследовании оказался уровень контроля заболевания на фоне смешанного химеризма в разных группах пациентов. Так, в группе «Семейный ГЛГ» у 2 пациентов отмечалось снижение донорской фракции клеток до 27% в общем химеризме, но при этом отсутствовали признаки реактивации заболевания. В то же время пациент с ХЛПС 2-го типа из группы «Другие ГЛГ» имел 41% общего донорского химеризма и реактивацию ГФС на этом фоне. По данным Wustrau и соавт. [7], уровень общего химеризма 30% является достаточным для поддержания ремиссии при семейном ГЛГ, уровень же химеризма, достаточный для контроля ХЛПС 2-го типа, в настоящее время не исследован.

В группе «Другие ГЛГ», где доминирующее число пациентов были с ХЛПС 2-го типа, частота НТ встречалась в 3 раза чаще, чем в группе «Семейный ГЛГ» ($p = 0,12$). В группу «Другие ГЛГ» вошли 9 пациентов с ХЛПС 2-го типа, среди которых у 4 отмечалось развитие НТ, у 1 – отсутствие контроля ГФС и у 1 – колит на фоне смешанного химеризма, что говорит о более высоких рисках потери функции трансплантата у пациентов с этим диагнозом [8].

Миелоаблативное кондиционирование может быть эффективным методом профилактики НТ и смешанного химеризма у пациентов с ГЛГ. Однако такой подход у пациентов с ХЛПС 2-го типа может привести к повышению рисков токсичности ТГСК, снижающих выживаемость данной группы пациентов [8, 14].

Бессобытийная выживаемость в группе «Другие ГЛГ» оказалась ниже (0,65 против 0,83) за счет

более высокой частоты НТ и потери функции трансплантата на фоне смешанного химеризма, разница не оказалась статистически достоверной ($p = 0,17$). Несколько ниже в группе «Другие ГЛГ» оказалась и общая выживаемость (0,85 против 0,93; $p = 0,5$), что, вероятно, связано с повторными ТГСК ($n = 2$) и ассоциированными дополнительными рисками технологии [15]. В схожем исследовании A.S. Dain и соавт. в анализе на 23 пациентах с 4-летним периодом наблюдения получили почти двукратную разницу в выживаемости и реактивации заболевания между классическими и атипичными ГЛГ [16]. Исследование ограничено небольшими группами пациентов с этим редким диагнозом, что имеет влияние на статистическую достоверность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование показывает, что пациенты с другими генетически детерминированными формами ГФС, в отличие от семейных, имеют более высокие риски развития НТ, отсутствие контроля над заболеванием на фоне смешанного химеризма, а также риск смерти, ассоциированный с повторной трансплантацией. Более подробное изучение факторов, лежащих в основе заболеваний и влияющих на результаты ТГСК при ПИД с ГФС, позволит разработать более эффективные подходы к трансплантации у таких пациентов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Idarmacheva A.K. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5962-1264>

Laberko A.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2354-2588>

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

Brilliantova V.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0079-7761>

Shelikhova L.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0520-5630>

Maschan A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Balashov D.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2689-0569>

Maschan M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Литература / References

1. Canna S.W., Marsh R.A. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2020; 135 (16): 1332–43.
2. Steen E.A., Nichols K.E., Meyer L.K. Insights into the cellular pathophysiology of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front Immunol* 2023; 14: 1147603.
3. Bousfiha A., Moundir A., Tangye S.G., Picard C., Jeddane L., Al-Herz W., et al. The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol* 2022; 42 (7): 1508–20.
4. Henter J.I., 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.
5. Henderson L.A., Degar B.A. HLH treatment: smarter, not harder. *Blood* 2022; 139 (24): 3453–5.
6. Bergsten E., Horne A., Hed Myrberg I., Aricó M., Astigarraga I., Ishii E., et al. Stem cell transplantation for children with hemophagocytic lymphohistiocytosis: results from the HLH-2004 study. *Blood Adv* 2020; 4 (15): 3754–66.
7. Wustrau K., Greil J., Sykora K.W., Albert M.H., Burkhardt B., Lang P., et al. Risk factors for mixed chimerism in children with hemophagocytic lymphohistiocytosis after reduced toxicity conditioning. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67 (9): e28523.
8. Yang L., Booth C., Speckmann C., Seidel M.G., Worth A.J.J., Kindle G., et al. Phenotype, genotype, treatment, and survival outcomes in patients with X-linked inhibitor of apoptosis deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2022; 150 (2): 456–66.
9. Блау О.В. Химеризм после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2013; 6 (1): 34–9. [Blau O.V. chimerism following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice* 2013; 6 (1): 34–9. (In Russ.)].
10. Jagasia M.H., Greinix H.T., Arora M., Williams K.M., Wolff D., Cowen E.W., et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (3): 389–401.e1.
11. Arora M., Cutler C.S., Jagasia M.H., Pidala J., Chai X., Martin P.J., et al. Late Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22 (3): 449–55.
12. Tesi B., Bryceson Y.T. HLH: genomics illuminates pathophysiological diversity. *Blood* 2018; 132 (1): 5–7.
13. Кантулаева А.К., Гутовская Е.И., Лаберко А.Л., Радыгина С.А., Козловская С.Н., Лившиц А.М. и др. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток с процессингом трансплантата TCR $\alpha\beta$ /CD19 $^{+}$ -деплецией у детей с генетически обусловленными формами гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2020; 19 (2): 38–45. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-38-45 [Kantulaeva A.K., Gutovskaya E.I., Laberko A.L., Radygina S.A., Kozlovskaya S.N., Livshits A.M., et al. Hematopoietic stem cell transplantation with TCR $\alpha\beta$ /CD19 $^{+}$ graft depletion for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2020; 19 (2): 38–45. (In Russ.)].
14. Arnold D.E., Nofal R., Wakefield C., Lehmborg K., Wustrau K., Albert M.H., et al. Reduced-Intensity/Reduced-Toxicity Conditioning Approaches Are Tolerated in XIAP Deficiency but Patients Fare Poorly with Acute GVHD. *J Clin Immunol* 2022; 42 (1): 36–45.
15. Laberko A., Sultanova E., Idarmacheva A., Skvortsova Y., Shelikhova L., Nechesnyuk A., et al. Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with inborn errors of immunity. *Bone Marrow Transplant* 2023; 58 (3): 273–81.
16. Dain A.S., Hermiston M.L., Shimano K.A., Kharbanda S., Melton A., Dara J., et al. Role of Disease Mechanism in Hematopoietic Cell Transplantation Outcomes for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Blood* 2019; 134 (Suppl_1): 3343.