

## Результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с хронической гранулематозной болезнью в Российской детской клинической больнице

Е.Б. Мачнева<sup>1,2</sup>, Е.А. Пристанскова<sup>1</sup>, Л.В. Ольхова<sup>1</sup>, А.В. Мезенцева<sup>1</sup>, В.В. Константинова<sup>1</sup>,  
А.Е. Буря<sup>1</sup>, О.Л. Благодирова<sup>1</sup>, Ю.А. Николаева<sup>1</sup>, О.А. Филина<sup>1</sup>, Н.В. Сидорова<sup>2</sup>,  
К.И. Киргизов<sup>2</sup>, С.С. Вахлярская<sup>1</sup>, И.В. Кондратенко<sup>1</sup>, Е.В. Скоробогатова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, Ленинский просп., 117;

<sup>2</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

**Контактные данные:** Елена Борисовна Мачнева [lena.machneva@yandex.ru](mailto:lena.machneva@yandex.ru)

**Актуальность.** Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ) – это заболевание из группы первичных иммунодефицитов, ассоциированное с развитием у пациентов тяжелых бактериальных и грибковых инфекций, образованием гранулем. Среди больных с ХГБ отмечаются низкие показатели качества жизни и высокая летальность. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является эффективным методом терапии при ХГБ. Авторами статьи представлен опыт проведения ТГСК у пациентов с ХГБ в Российской детской клинической больнице.

**Материалы и методы.** Девятнадцати пациентам с ХГБ выполнены 20 (19 первичных и 1 повторная) ТГСК за период с 2009 по 2020 г. На момент ТГСК у всех больных отмечался длительный инфекционный анамнез и наличие 3 и более очагов хронической инфекции, у 9 пациентов регистрировалась клинически выраженная генерализованная БЦЖ-инфекция. Костный мозг (КМ) от HLA-совместимого родственного донора был источником гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) для 4 (21 %) пациентов, периферические стволовые клетки крови (ПСКК) – для 2 (10,5 %). Трансплантация КМ от полностью HLA-совместимого неродственного донора была выполнена 9 (47,4 %) больным, трансплантация ПСКК – 2 (10,5 %). Трансплантация КМ от неполностью (9/10) HLA-совместимого неродственного донора (НСНРД) проведена 1 (5,3 %) пациенту. В 1 (5,3 %) случае источником ГСК стали ПСКК от НСНРД после проведенной TcRaβ/CD19<sup>+</sup>-деплеции. В 68,5 % случаев (n = 13) перед трансплантацией использовался режим кондиционирования, содержащий флударабин, треосульфан, мелфалан и антитимоцитарный глобулин. У 2 (10,5 %) пациентов мелфалан был исключен из режима кондиционирования, у 4 (21 %) больных заменен на тиопетун.

**Результаты.** Общая выживаемость (ОВ) составила 88,9 ± 10,5 %, бессобытийная выживаемость (БСВ) – 88,1 ± 7,9 %, трансплантационная летальность отсутствовала. Неблагоприятные исходы трансплантации (отторжение трансплантата) констатированы у 2 пациентов, получивших ТГСК от HLA-НСНРД с предшествующим режимом кондиционирования, включившим лишь 1 алкилирующий агент. У 4 (21 %) больных отмечалось длительное персистирование смешанного химеризма после ТГСК без клинико-лабораторных признаков основного заболевания. У всех успешно трансплантированных пациентов отмечалось разрешение предтрансплантационных инфекционных и воспалительных заболеваний, ассоциированных с ХГБ.

**Заключение.** Результаты ТГСК у пациентов с ХГБ можно считать удовлетворительными, показатели ОВ и БСВ достаточно высоки. Неудачи ТГСК связаны с отторжением трансплантата, что, вероятнее всего, обусловлено неполной HLA-совместимостью донора и реципиента, а также использованием режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью.

**Ключевые слова:** аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, бессобытийная выживаемость, общая выживаемость, хроническая гранулематозная болезнь

**Для цитирования:** Мачнева Е.Б., Пристанскова Е.А., Ольхова Л.В., Мезенцева А.В., Константинова В.В., Буря А.Е., Благодирова О.Л., Николаева Ю.А., Филина О.А., Сидорова Н.В., Киргизов К.И., Вахлярская С.С., Кондратенко И.В., Скоробогатова Е.В. Результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с хронической гранулематозной болезнью в Российской детской клинической больнице. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(2):23–34.

### Results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with chronic granulomatous disease at the Russian Children's Clinical Hospital

E.B. Machneva<sup>1,2</sup>, E.A. Pristanskova<sup>1</sup>, L.V. Olkhova<sup>1</sup>, A.V. Mezentseva<sup>1</sup>, V.V. Konstantinova<sup>1</sup>, A.E. Burya<sup>1</sup>, O.L. Blagodarova<sup>1</sup>,  
Yu.A. Nikolaeva<sup>1</sup>, O.A. Filina<sup>1</sup>, N.V. Sidorova<sup>2</sup>, K.I. Kirgizov<sup>2</sup>, S.S. Vakhlyarskaya<sup>1</sup>, I.V. Kondratenko<sup>1</sup>, E.V. Skorobogatova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninsky Pros., Moscow, 117997, Russia;

<sup>2</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

**Relevance.** Chronic granulomatous disease (CGD) belongs to the group of primary immunodeficiencies. Patients with CGD have an impaired quality of life, severe infections and inflammatory organ damage. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is an effective treatment method for CGD. The authors of the article presented the experience of HSCT in patients with CGD in the Russian Children's Clinical Hospital.

**Materials and methods.** 20 (19 primary and 1 repeated) HSCT during the period from 2009 to 2020 were performed in nineteen patients with CGD. All patients had a long history of infections, three or more foci of chronic infection, 9 patients had a generalized BCG infection. Bone marrow (BM) from a related HLA-identical donor was the source of hematopoietic stem cells (HSC) for 4 (21 %) patients, peripheral blood stem cells (PBSC) for 2 (10.5 %). BM from a unrelated fully HLA-identical donor was performed in 9 (47.4 %) patients, PBSC – 2 (10.5 %). BM from a unrelated 9/10 HLA-compatible donor was performed in one (5.3 %) patient. In one case (5.3 %) the HSC source became PBSC from a unrelated 9/10 HLA-compatible donor after TcR $\alpha\beta$ /CD19<sup>+</sup> depletion. In 68.5 % (n = 13) cases the conditioning regimen included threosulfan, fludarabine, melphalan, and antithymocyte globulin. In 2 (10.5 %) patients, melphalan was excluded from the conditioning regimen; in 4 (21 %), it was replaced by thiotepea.

**Results.** The overall survival (OS) was  $88.9 \pm 10.5$  %, the event-free survival (EFS) was  $88.1 \pm 7.9$  %, and there was no transplant mortality. Transplant rejections were observed in two patients who received HSC from a unrelated 9/10 HLA-compatible donor with a previous conditioning regimen that included only one alkylating agent. In 4 patients (21 %) there was a prolonged persistence of mixed chimerism after HSCT without clinical and laboratory signs of CGD. After successful transplantation all patients were cured of the infectious and inflammatory diseases characteristic of CGD.

**Conclusion.** Results of HSCT in patients with CGD can be considered satisfactory, the OS and EFS are high. Failure of HSCT is associated with transplant rejection, which is most likely due to the donor and patient mismatch, as well as the use of conditioning modes with reduced intensity.

**Key words:** allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, event-free survival, overall survival, chronic granulomatous disease

**For citation:** Machneva E.B., Pristanskova E.A., Olkhova L.V., Mezentseva A.V., Konstantinova V.V., Burya A.E., Blagonravova O.L., Nikolaeva Yu.A., Filina O.A., Sidorova N.V., Kirgizov K.I., Vakhlyarskaya S.S., Kondratenko I.V., Skorobogatova E.V. Results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with chronic granulomatous disease at the Russian Children's Clinical Hospital. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(2):23–34.

#### Информация об авторах

Е.Б. Мачнева: к.м.н., врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, врач-гематолог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: lena.machneva@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2395-4045>  
 Е.А. Пристанкова: заведующая отделением гематологии и химиотерапии № 1 Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: eprist82@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4569-657X>  
 Л.В. Ольхова: врач-онколог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова; e-mail: rylkova87@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7531-6443>  
 А.В. Мезенцева: врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: mezentseva\_a\_v@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3211-6158>  
 В.В. Константинова: врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: veronika\_md@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2652-8642>  
 А.Е. Буря: врач-анестезиолог-реаниматолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: burya.a.e@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-4170-7152>  
 О.Л. Благодравова: врач клинической лабораторной диагностики отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: bla-oksana@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1587-3256>  
 Ю.А. Николаева: врач-трансфузиолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: bmt@rdkb.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7034-1730>  
 О.А. Филина: к.м.н., врач-трансфузиолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: fatkina.olga2012@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2136-3287>  
 Н.В. Сидорова: заведующая отделением детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: valerevna25@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3797-5808>  
 К.И. Киргизов: к.м.н., заместитель директора по научной и образовательной работе НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>  
 С.С. Вахлярская: к.м.н., врач отделения клинической иммунологии и ревматологии Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: bmt@rdkb.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0575-2028>  
 И.В. Кондратенко: д.м.н., заведующая отделением клинической иммунологии и ревматологии Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: bmt@rdkb.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4834-4075>  
 Е.В. Скоробогатова: д.м.н., заведующая отделением трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: skorobog.e@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4431-1444>

#### Information about the authors

E.B. Machneva: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Hematologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: lena.machneva@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2395-4045>  
 E.A. Pristanskova: Head of the Department of Hematology and Chemotherapy No 1 at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: eprist82@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4569-657X>  
 L.V. Olkhova: Oncologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: rylkova87@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7531-6443>  
 A.V. Mezentseva: Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: mezentseva\_a\_v@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3211-6158>

V.V. Konstantinova: Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: veronika\_md@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2652-8642>  
 A.E. Burya: Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: burya.a.e@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-4170-7152>  
 O.L. Blagonravova: Doctor of Clinical Laboratory Diagnosis Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: bla-oksana@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1587-3256>  
 Yu.A. Nikolaeva: Transfusiologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: bmt@rdkb.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7034-1730>  
 O.A. Filina: Cand. of Sci. (Med.), Transfusiologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: fatkina.olga2012@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2136-3287>  
 N.V. Sidorova: Head of the Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: valerevna25@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3797-5808>  
 K.I. Kirgizov: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific and Educational Work of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>  
 S.S. Vakhlyarskaya: Cand. of Sci. (Med.), Allergologist-immunologist Department of Clinical Immunology and Rheumatology at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: bmt@rdkb.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0575-2028>  
 I.V. Kondratenko: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Clinical Immunology and Rheumatology at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: bmt@rdkb.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4834-4075>  
 E.V. Skorobogatova: Dr. of Sci. (Med.), Head of Bone Marrow Transplantation Department at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: skorobog.e@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4431-1444>

#### Вклад авторов

Е.Б. Мачнева: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста статьи, составление резюме  
 Е.А. Пристанскова, Л.В. Ольхова, А.В. Мезенцева, В.В. Константинова, А.Е. Буря, О.Л. Благонравова, Ю.А. Николаева: анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы  
 О.А. Филина, Н.В. Сидорова: анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи  
 К.И. Киргизов: анализ научного материала, литературное редактирование статьи  
 С.С. Вахлярская, И.В. Кондратенко: выбор тематики публикации и разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи  
 Е.В. Skorobogatova: научное и литературное редактирование статьи

#### Authors' contributions

E.B. Machneva: design of the article, analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article, composing a resume  
 E.A. Pristaniskova, L.V. Olkhova, A.V. Mezentseva, V.V. Konstantinova, A.E. Burya, O.L. Blagonravova, Yu.A. Nikolaeva: analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references  
 O.A. Filina, N.V. Sidorova: analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article  
 K.I. Kirgizov: analysis of scientific material, literary editing  
 S.S. Vakhlyarskaya, I.V. Kondratenko: selection of topics for publication, scientific edition of the article, design of the article  
 E.V. Skorobogatova: scientific edition of the article, literary editing

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

#### Актуальность

Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ) – это заболевание из группы первичных иммунодефицитов, ассоциированное с мутациями в любом из генов, которые кодируют белки ферментного комплекса фагоцитарной НАДФН-оксидазы (никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфат-оксидазы) – gp91phox, p47phox, p67phox p22, phox, p40phox [1]. Заболевание является X-сцепленным (X-ХГБ) у 65 % больных (дефект в гене *CYBB*, или p91phox), в остальных случаях – аутосомно-рецессивным. Дефекты в ферментном комплексе фагоцитарной НАДФН-оксидазы обуславливают неспособность нейтрофилов синтезировать активные формы кислорода, что приводит к неполноценному фагоцитозу микроорганизмов и, как следствие, к тяжелым бактериальным и грибковым инфекциям, образованию гранулем, воспалительным заболеваниям и высокой смертности [2–4]. У большинства пациентов развивается гнойный лимфаденит, абсцессы печени или рецидивирующие респираторные инфекции, часто вызванные вида-

ми *Aspergillus*, *Staphylococcus aureus* или *Burkholderia cepacia* [5, 6]. Постоянная воспалительная реакция в ответ на инфекцию может привести к манифестации воспалительных заболеваний кишечника с последующим отставанием в физическом развитии [5–7], воспалительным заболеваниям легких с образованием гранулем [8].

Качество жизни больных с ХГБ имеет крайне низкие показатели за счет рецидивирующих инфекций, диареи и воспалительного поражения органов [4]. В крупном европейском исследовании, включавшем более 400 пациентов с ХГБ с периодом наблюдения более 50 лет, средний возраст смерти больных с X-ХГБ составил 38 лет [9]. Ежегодный уровень смертности от ХГБ в США составляет 2–5 %, и лишь 50 % пациентов доживают до 30 лет [10]. Стандартный план ведения пациентов с ХГБ включает профилактику инфекции антибактериальными и противогрибковыми средствами. Однако несмотря на постоянный прием анти-микробных средств, инфекционная заболеваемость у пациентов с ХГБ остается высокой [11]. Стероиды

и аминокислоты позволяют достичь улучшения в течении колита и других воспалительных осложнений, но эти методы не излечивают основной генетический дефект [12].

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является эффективным методом лечения для пациентов с ХГБ, однако он связан и со значительным риском развития осложнений и смертности. Случаи летальности после ТГСК у больных с ХГБ чаще всего связаны с развитием реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) или тяжелых инфекций. Этот риск, однако, возможно снизить, если учесть такие значимые факторы, как HLA-совместимость донора и реципиента, возраст пациента и его общее клиническое состояние, режим кондиционирования, особенности сопроводительной терапии [13].

### Пациенты и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов ТГСК у пациентов с ХГБ, осуществленных в отделении трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России с 2009 по 2020 г. Оценивались возраст больных на момент ТГСК; осложнения, предшествующие ТГСК; тип донора; HLA-совместимость; источник гемопоэтических стволовых клеток (ГСК); режим кондиционирования; иммуносупрессивная терапия; восстановление лейкопоэза и тромбоцитопоэза; значимые осложнения после ТГСК; общая (ОВ) и бессобытийная (БСВ) выживаемость.

За весь период наблюдения 19 пациентам мужского пола проведены 20 алло-ТГСК: 19 первичных и 1 повторная. Возраст больных на момент ТГСК составлял от 6 месяцев до 13 лет (медиана возраста – 4 года). Всем пациентам было выполнено генетическое исследование: у 18 пациентов выявлен X-ХГБ (мутация в гене *CYBB*), у 1 – аутосомно-рецессивный вариант. Медиана возраста установления диагноза составила 1,5 года (от 6 месяцев до 6 лет), что свидетельствует о достаточно поздней диагностике заболевания у части пациентов. На момент трансплантации у всех больных отмечалось наличие 3 и более очагов хронической инфекции (в том числе полисегментарная пневмония с гранулематозным поражением легких, множественные абсцессы/гранулемы печени, костей, кожи, генерализованная лимфаденопатия, воспалительные заболевания кишечника, параректальный свищ), у 9 пациентов регистрировалась клинически выраженная генерализованная БЦЖ-инфекция (Г-БЦЖИ). В целях максимально возможного снижения риска трансплантационных осложнений всем пациентам проводилась предтрансплантационная терапия очагов инфекции – назначение комплекса антимикобактериальных препаратов при наличии БЦЖ-инфекции, антимикотических препаратов в случае грибковых поражений различных органов. Детальная исходная характеристика группы больных представлена в табл. 1.

Трансплантация от HLA-СРД проведена 6 (31,5 %) пациентам: в 4 (21 %) случаях источником ГСК являлся КМ, в 2 (10,5 %) – ПСКК. КМ от полностью HLA-СНРД был источником ГСК для 9 (47,4 %) пациентов, ПСКК – для 2 (10,5 %). Трансплантация КМ от HLA-НСНРД проведена 1 (5,3 %) больному. В 1 (5,3 %) случае источником ГСК стали ПСКК от НСНРД после проведенной TcR $\alpha\beta$ /CD19<sup>+</sup>-деплеции. Медиана содержания в трансплантате CD34<sup>+</sup>-клеток (в расчете на 1 кг массы тела реципиента) для всей группы пациентов составила  $7,9 \times 10^6$ /кг (от  $4,2 \times 10^6$ /кг до  $22 \times 10^6$ /кг), в трансплантате КМ –  $9 \times 10^6$ /кг, в трансплантате ПСКК –  $7,4 \times 10^6$ /кг. Медиана содержания в трансплантате CD3<sup>+</sup>-клеток (за исключением деплецированного трансплантата) для всей группы больных составила  $0,96 \times 10^8$ /кг (от  $0,46 \times 10^8$ /кг до  $13,7 \times 10^8$ /кг), в трансплантате КМ –  $0,7 \times 10^8$ /кг, в трансплантате ПСКК –  $6 \times 10^8$ /кг. Характеристики трансплантата для каждого пациента см. в табл. 1.

В 68,5 % случаев ( $n = 13$ ) перед трансплантацией использовался режим кондиционирования, содержащий флударабин, треоосульфат и мелфалан. У 2 (10,5 %) пациентов мелфалан был исключен из режима кондиционирования, у 4 (21 %) заменен на тиотепу. Все больные получили в составе кондиционирования дополнительную иммуносупрессию антитимоцитарным глобулином (АТГАМ или тимоглобулин). В качестве профилактики развития РТПХ и вируса Эпштейна–Барр (ЭБВ) 78,9 % пациентов ( $n = 15$ ) в день –1 вводился ритуксимаб. В целях базовой профилактики РТПХ после родственной совместимой ТГСК 5 больных получали циклоспорин А в сочетании с метотрексатом или ММФ, 1 пациент – такролимус в сочетании с метотрексатом. Профилактика РТПХ после неродственной ТГСК у 8 больных включала комбинацию циклоспорина А с метотрексатом или ММФ, 4 пациента получали такролимус в сочетании с метотрексатом, 1 больному был назначен такролимус в виде монопрофилактики. В качестве дополнительной профилактики РТПХ назначались также абатацепт ( $n = 1$ ), тоцилизумаб ( $n = 2$ ) или их комбинация ( $n = 3$ ). Детальную характеристику режимов кондиционирования и профилактики РТПХ для каждого пациента см. в табл. 1.

Все пациенты получали стандартную сопроводительную терапию. Профилактика инфекционных осложнений включала вориконазол, валацикловир, рифаксимин, со дня восстановления лейкопоэза всем пациентам назначался триметоприм/сульфаметоксазол. Профилактика веноокклюзионной болезни (ВОБ) печени проводилась назначением гепарина в дозе 100 ЕД/кг в сутки и урсодезоксихолевой кислоты. Всем пациентам с текущей БЦЖ-инфекцией назначалась специфическая терапия антимикобактериальными препаратами.

Восстановлением лейкопоэза считался первый из трех последовательных дней, когда у пациента отмечался уровень лейкоцитов в крови более  $1,0 \times 10^9$ /л.

Таблица 1. Характеристики пациентов, трансплантата, режима кондиционирования и иммуносупрессии  
Table 1. Characteristics of patients, graft, conditioning and immunosuppression

Пациент Patient	Возраст <sup>1</sup> , годы Age, years	Диагноз <sup>2</sup> , годы Diagnosis, years	Генетика Genetics	Г-БЦЖИ Generalized BCG infection	Кондиционирова- ние <sup>3</sup> Conditioning regimens <sup>3</sup>	Профилактика РТПХ <sup>4</sup> GVHD prophylaxis <sup>4</sup>	Донор <sup>5</sup> Donor <sup>5</sup>	Источ- ник ГСК <sup>6</sup> Stem cells source <sup>6</sup>	CD3 <sup>+</sup> , × 10 <sup>8</sup> /кг <sup>7</sup>	CD34 <sup>+</sup> , × 10 <sup>6</sup> /кг <sup>10</sup>
1	3	3	X-ХТБ, мутация в гене <i>СУВВ</i> <i>X-CGD, mutation in a gene СУВВ</i>	+	Тео42/Flu150/ Mel140, Тумо5	Rit, CsA, Mtx/MMF	СРД MSD	КМ BM	0,92	9,96
2	13	1	X-ХТБ, мутация в гене <i>СУВВ</i> <i>X-CGD, mutation in a gene СУВВ</i>	-	Тео42/Flu150/ Mel140, Тумо5	Rit, CsA, Mtx, абатацепт/ <i>abatacept</i> , тоцилизумаб/ <i>tocilizumab</i>	СНРД MUD	КМ BM	4,2	9,8
3	2	0,5	X-ХТБ, мутация в гене <i>СУВВ</i> <i>X-CGD, mutation in a gene СУВВ</i>	-	Тео42/Flu150/ TT10, Atgam90	Rit, Tac, Mtx	СНРД MUD	КМ BM	13,7	11,5
4	2	1,5	X-ХТБ, мутация в гене <i>СУВВ</i> <i>X-CGD, mutation in a gene СУВВ</i>	-	Тео42/Flu150/ TT12, Atgam50	Rit, CsA, Mtx	СНРД MUD	КМ BM	0,46	7,56
5	8	6	X-ХТБ, мутация в гене <i>СУВВ</i> <i>X-CGD, mutation in a gene СУВВ</i>	-	Тео42/Flu150/ Mel140, Тумо5	Rit, CsA, Mtx	СРД MSD	ПСКК PBSC	10,2	4,6
6	0,5	1	X-ХТБ, мутация в гене <i>СУВВ</i> <i>X-CGD, mutation in a gene СУВВ</i>	+	Тео42/Flu150/ TT10, Atgam50	Tac, Mtx	СРД MSD	КМ BM	1,0	15,9
7	4	1,5	X-ХТБ, мутация в гене <i>СУВВ</i> <i>X-CGD, mutation in a gene СУВВ</i>	-	Тео42/Flu150/ Mel140, Тумо7	Rit, CsA, MMF, абатацепт/ <i>abatacept</i>	СНРД MUD	ПСКК PBSC	1,0	7,4
8	5	3	X-ХТБ, мутация в гене <i>СУВВ</i> <i>X-CGD, mutation in a gene СУВВ</i>	+	Тео42/Flu150/ Mel140, Тумо5	Rit, CsA, MMF, тоцилизумаб/ <i>tocilizumab</i> , абатацепт/ <i>abatacept</i>	СНРД MUD	ПСКК PBSC	6,0	7,4
9	9	1	X-ХТБ, мутация в гене <i>СУВВ</i> <i>X-CGD, mutation in a gene СУВВ</i>	+	Тео42/Flu150/ Mel140, Тумо7	Rit, CsA, Mtx, тоцилизумаб/ <i>tocilizumab</i> , абатацепт/ <i>abatacept</i>	СНРД MUD	КМ BM	1,1	6,5
10	4	2,5	X-ХТБ, мутация в гене <i>СУВВ</i> <i>X-CGD, mutation in a gene СУВВ</i>	+	Тео42/Flu150/ Mel140, Тумо5	Rit, CsA, Mtx, тоцилизумаб/ <i>tocilizumab</i>	СНРД MUD	КМ BM	1,0	8,5
11	3	1,5	X-ХТБ, мутация в гене <i>СУВВ</i> <i>X-CGD, mutation in a gene СУВВ</i>	-	Тео42/Flu150/ TT10, Тумо10	Rit, Tac, Mtx/MMF	НСНРД MMUD	КМ BM	0,7	5,7
12	2	2	Аутосомно-рецессивный тип <i>Autosomal recessive type</i>	-	Тео42/Flu150/ Mel140, Тумо5,5	Rit, CsA, Mtx	СНРД MUD	КМ BM	0,58	11,4
13	6	2	X-ХТБ, мутация в гене <i>СУВВ</i> <i>X-CGD, mutation in a gene СУВВ</i>	+	Тео42/Flu150/ Mel125, Atgam90	Rit, Tac, Mtx	СНРД MUD	КМ BM	0,6	9,5
14	0,5	0,5	X-ХТБ, мутация в гене <i>СУВВ</i> <i>X-CGD, mutation in a gene СУВВ</i>	-	Тео36/Flu150/ Mel140, Тумо7	Rit, CsA, MMF/Mtx, тоцилизумаб/ <i>tocilizumab</i>	СНРД MUD	КМ BM	0,57	5,0
15	4	3	X-ХТБ, мутация в гене <i>СУВВ</i> <i>X-CGD, mutation in a gene СУВВ</i>	+	Тео42/Flu150/ Mel140, Тумо5	Rit, CsA, Mtx	СРД MSD	КМ BM	0,5	14,3
16	1	0,5	X-ХТБ, мутация в гене <i>СУВВ</i> <i>X-CGD, mutation in a gene СУВВ</i>	+	Тео42/Flu150, Atgam20	CsA, MMF	СРД MSD	КМ BM	-	4,2
17	4	1	X-ХТБ, мутация в гене <i>СУВВ</i> <i>X-CGD, mutation in a gene СУВВ</i>	-	Тео42/Flu150/ Mel140, Тумо5	CsA, Mtx	СРД MSD	ПСКК PBSC	-	7,9
18	5	3	X-ХТБ, мутация в гене <i>СУВВ</i> <i>X-CGD, mutation in a gene СУВВ</i>	-	Тео42/Flu150/ Mel140, Тумо7,5	Rit, Tac	СНРД MUD	КМ BM	0,5	6,6
19	8	2	X-ХТБ, мутация в гене <i>СУВВ</i> <i>X-CGD, mutation in a gene СУВВ</i>	+	Тео42/Flu150, Atgam50	Tac, Mtx	НСНРД MMUD	ПСКК <sup>αβ</sup> PBSC <sup>αβ</sup>	TcR <sup>αβ</sup> /CD19 <sup>8</sup>	22
Медиана Median	4	1,5							0,96 <sup>9</sup>	7,9

**Примечание к табл. 1.** <sup>1</sup> – возраст пациента на момент ТГСК; <sup>2</sup> – возраст на момент постановки диагноза ХГБ; <sup>3</sup> Treo – треосульфат, Mel – мелфалан, Flu – флударабин, TT – тиотепа; дозы треосульфата – г/м<sup>2</sup>, мелфалана, флударабина – мг/м<sup>2</sup>, тиотепы – мг/кг; <sup>4</sup> Rit – ритуксимаб, Atgam – АТГАМ, Thymo – тимоглобулин, Tac – такролимус, CsA – циклоспорин А, MMF – микофенолата мофетил, Mtx – метотрексат; <sup>5</sup> СРД – совместимый родственный донор, НСРД – совместимый неродственный донор, НСНРД – частично совместимый (9/10) неродственный донор; <sup>6</sup> ПСКК – периферические стволовые клетки крови, КМ – костный мозг, ПСККαβ – периферические стволовые клетки крови с TCRαβ-деплецией; <sup>7</sup> – содержание CD3<sup>+</sup>-клеток в трансплантате; <sup>8</sup> – в деплетированном трансплантате: α/β – 46 × 10<sup>6</sup>/кг, γ/δ – 20 × 10<sup>6</sup>/кг, CD19 – 1,3 × 10<sup>6</sup>/кг; <sup>9</sup> – без учета деплетированного трансплантата; <sup>10</sup> – содержание CD34<sup>+</sup>-клеток в трансплантате.

**Note for table 1.** <sup>1</sup> – patient age at the time of HSCT; <sup>2</sup> – age at the time of diagnosis of CGD; <sup>3</sup> Treo – threosulfan, Mel – melphalan, Flu – fludarabine, TT – thiotepa; doses of threosulfan – g/m<sup>2</sup>, melphalan, fludarabine – mg/m<sup>2</sup>, thiotepa – mg/kg; <sup>4</sup> Rit – rituximab, Thymo – timoglobulin, Tac – tacrolimus, CsA – cyclosporin A, MMF – mycophenolate mofetil, Mtx – methotrexate; <sup>5</sup> MSD – matched sibling, MUD – matched unrelated donor, MMUD – mismatched unrelated donor; <sup>6</sup> PBSC – peripheral blood stem cells, BM – bone marrow; <sup>7</sup> – the content of CD3<sup>+</sup> cells in the graft; <sup>8</sup> – in a depleted graft: α/β – 46 × 10<sup>6</sup>/kg, γ/δ – 20 × 10<sup>6</sup>/kg, CD19 – 1.3 × 10<sup>6</sup>/kg; <sup>9</sup> – excluding depleted graft; <sup>10</sup> – the content of CD34<sup>+</sup> cells in the graft.

Всем больным проводился систематический мониторинг химеризма периферической крови (общего, по линиям CD3<sup>+</sup> и CD14<sup>+</sup>) на 30, 60 и 100-й дни после ТГСК. Полный донорский химеризм констатировался при выявлении > 98 % донорских клеток в образце периферической крови.

### Статистический анализ

Медиана наблюдения за пациентами после ТГСК составила 23 мес (от 2 до 128 мес). Показатели выживаемости рассчитывались по методу Каплана–Майера. ОВ рассчитывалась от даты ТГСК до смерти пациента по любой причине, БСВ – от даты ТГСК до наступления любого из неблагоприятных событий (смерть или отторжение трансплантата), цензурирование данных больных, живущих на момент анализа, проводилось датой 06.04.2020. Для сравнения качественных переменных использовался χ<sup>2</sup>-тест, количественных переменных – непараметрический U-критерий Вилкоксона–Манна–Уитни. Статистически значимыми считались различия при *p* < 0,05. Статистический анализ данных проводился с использованием программы IBM® SPSS Statistics, версия 23.0.

### Результаты

Первичное восстановление лейкопоза и тромбоцитопоза достигнуто у всех 19 пациентов. Медиана восстановления лейкопоза составила 19 (14–26) дней, тромбоцитопоза – 18 (12–38) дней. Следует отметить, что более быстрое восстановление лейкопоза регистрировалось в случае использования в качестве источника ГСК ПСКК (медиана восстановления – 16 дней) по сравнению с КМ (медиана восстановления – 20 дней, *p* = 0,026). Детальная характеристика результатов ТГСК у всех пациентов представлена в табл. 2.

Отторжение трансплантата документировано у 2 пациентов. Один из них получил менее интенсивное кондиционирование с одним алкилятором (Treo42/Flu150) и с последующей трансплантацией ПСКК от НЛА-НСНРД с TcRαβ/CD19<sup>+</sup>-деплецией, к 60-му дню после ТГСК констатировано отторжение трансплантата. В дальнейшем ему была проведена повторная трансплантация неманипулированного КМ от другого НЛА-НСНРД, после которой отмечалось развитие тяжелой формы хронической РТПХ, сопровождавшейся инфекционными осложнениями,

ставшими основной причиной смерти больного. У 2-го пациента, которому была выполнена трансплантация неманипулированного КМ от НЛА-НСНРД (в режиме кондиционирования мелфалан был заменен на тиотепа), через 1 год после трансплантации констатировано отторжение трансплантата, на момент анализа данных больной жив и получает терапию по поводу инфекционных и иммунных осложнений основного заболевания.

Трансплантат у остальных 17 пациентов в течение всего времени наблюдения функционирует, при этом у 4 из них отмечалось персистирование смешанного химеризма. Один больной с высоким содержанием собственных клеток (до 83,5 % по общему химеризму и до 89 % по линии CD14<sup>+</sup>) после стандартного кондиционирования (Treo42/Flu150/Mel140) и последующей трансплантации КМ от полностью НЛА-СРД для улучшения химеризма получил курс флударабина, а также инфузию донорских лимфоцитов трехкратно. Однако персистирование смешанного химеризма сохраняется, несмотря на отсутствие проявлений основного заболевания и удовлетворительную функцию трансплантата (показатели гемограммы в пределах нормы). Еще у 1 пациента длительно регистрировался смешанный общий химеризм (27 % собственных клеток) после проведенной трансплантации КМ от полностью НЛА-СНРД (режим кондиционирования перед ТГСК включал только 1 алкилятор – Treo42/Flu150). При этом отмечалась удовлетворительная функция КМ и отсутствие клинико-лабораторных признаков основного заболевания. Без какого-либо лечения у пациента через несколько лет после ТГСК полный донорский химеризм восстановился. У 3-го больного с персистированием смешанного общего химеризма (до 17 % собственных клеток) после стандартного режима кондиционирования (Treo42/Flu150/Mel140) с последующей трансплантацией КМ от полностью НЛА-СНРД также следует отметить удовлетворительную функцию КМ и отсутствие признаков основного заболевания. Пациенту не проводилось какой-либо терапии, направленной на коррекцию химеризма, показатели которого на момент анализа данных не ухудшались. Четвертый больной (в кондиционировании перед трансплантацией КМ от полностью НЛА-СНРД вместо мелфалана вводилась тиотепа) при первом контроле химеризма периферической крови (на +30-й день) имел 11 % собственных

Таблица 2. Результаты ТГСК у пациентов с ХГБ

Table 2. Results of HSCT in patients with CGD

Пациент <i>Patient</i>	Восстановление лейкопоэза, дни <i>Leukocyte engraftment, day</i>	Восстановление тромбопоэза, дни <i>Platelet engraftment, day</i>	Химеризм <i>Chimerism</i>	Исход ТГСК, мес <i>HSCT outcome, months</i>
1	18	15	Смешанный <i>Mixed</i>	Жив, 18 <i>Living, 18</i>
2	14	17	Донорский <i>Donor</i>	Жив, 6 <i>Living, 6</i>
3	25	18	Донорский <i>Donor</i>	Жив, 76 <i>Living, 76</i>
4	20	18	Смешанный <i>Mixed</i>	Жив, 36 <i>Living, 36</i>
5	17	13	Донорский <i>Donor</i>	Жив, 20 <i>Living, 20</i>
6	19	23	Донорский <i>Donor</i>	Жив, 78 <i>Living, 78</i>
7	16	12	Донорский <i>Donor</i>	Жив, 23 <i>Living, 23</i>
8	17	17	Донорский <i>Donor</i>	Жив, 23 <i>Living, 23</i>
9	17	15	Донорский <i>Donor</i>	Жив, 2 <i>Living, 2</i>
10	26	22	Донорский <i>Donor</i>	Жив, 12 <i>Living, 12</i>
11	24	38	Отторжение трансплантата через 1 год после ТГСК <i>Graft rejection 1 year after HSCT</i>	Жив, 75 <i>Living, 75</i>
12	26	17	Смешанный <i>Mixed</i>	Жив, 12 <i>Living, 12</i>
13	19	23	Донорский <i>Donor</i>	Жив, 69 <i>Living, 69</i>
14	22	29	Донорский <i>Donor</i>	Жив, 15 <i>Living, 15</i>
15	24	18	Донорский <i>Donor</i>	Жив, 9 <i>Living, 9</i>
16	14	30	Смешанный <i>Mixed</i>	Жив, 128 <i>Living, 128</i>
17	15	15	Донорский <i>Donor</i>	Жив, 43 <i>Living, 43</i>
18	20	20	Донорский <i>Donor</i>	Жив, 58 <i>Living, 58</i>
19	16	13	Отторжение к +60-му дню <i>Graft rejection to the +60<sup>th</sup> day</i>	Повторная ТГСК от НСНРД, смерть от хронической РТПХ, 30 <i>Repeated HSCT from MMUD, death from chronic GVHD, 30</i>
Медиана <i>Median</i>	19	18	—	23

клеток по линии CD3<sup>+</sup> на фоне хорошей функции трансплантата и отсутствия очагов инфекции. Этому больному терапия, направленная на улучшение показателей химеризма, не проводилась. В дальнейшем восстановился полный донорский химеризм. У всех пациентов со смешанным химеризмом отмечены нормальные значения показателей кислородного взрыва нейтрофилов. Детальная характеристика группы больных со смешанным химеризмом после ТГСК представлена в табл. 3.

Следует отметить, что показатели химеризма и функции донорского КМ, по результатам нашего исследования, несколько лучше в группе пациентов, получивших ПСКК в качестве источника ГСК. Так, в группе больных, которым была проведена

трансплантация КМ, в 1 случае констатировано отторжение трансплантата, а у 4 пациентов отмечено персистирование смешанного химеризма. Среди больных, получивших ПСКК, лишь в 1 случае отмечено отторжение трансплантата и ни одного случая смешанного химеризма. В общей сложности успешных трансплантаций с сохранением полного донорского химеризма в группе пациентов, получивших ПСКК, — 80 %, а в группе больных, получивших в качестве ГСК КМ, — 65 %. Однако в связи с малым числом пациентов в группах сравнения, значимых различий не получено ( $p = 0,5$ ), поэтому сделать в нашем исследовании вывод о выборе оптимального источника ГСК для больных с ХГБ не представляется возможным.

Таблица 3. Характеристика группы пациентов с ХГБ со смешанным химеризмом после ТГСК

Table 3. Characteristics of patients with CGD with mixed chimerism after HSCT

Пациент Patient	Кондиционирование Conditioning regimens	Донор Donor	Источник ГСК Stem cells	Химеризм <sup>1</sup> – 1 Chimerism <sup>1</sup> – 1	Терапия <sup>2</sup> Therapy <sup>2</sup>	Химеризм <sup>4</sup> – 2 Chimerism <sup>4</sup> – 2	Кислородный взрыв нейтрофилов Oxidative burst
1	Treo42/Flu150/ Mel140, Thymo5	СРД MSD	КМ BM	CD3 <sup>+</sup> – 63,5 %, CD14 <sup>+</sup> – 89 %, общий/overall – 83,5 %	Flu + DLI <sup>3</sup>	Общий/ overall – 66 %	Норма Norm
2	Treo42/Flu150/TT12, Atgam50	СНРД MUD	КМ BM	CD3 <sup>+</sup> – 15 %, CD14 <sup>+</sup> – 27 %, общий/overall – 11 %	–	99 %	Норма Norm
3	Treo42/Flu150/ Mel140, Thymo5,5	СНРД MUD	КМ BM	CD3 <sup>+</sup> – 8 %, CD19 <sup>+</sup> – 18 %, общий/overall – 17 %	–	Общий/ overall – 83 %	Норма Norm
4	Treo42/Flu150, Atgam20	СРД MSD	КМ BM	CD3 <sup>+</sup> – 11 %, общий/overall – 3 %	–	99 %	Норма Norm

**Примечание.** <sup>1</sup> – максимальное количество (%) собственных клеток по разным гемопоэтическим линиям за весь период наблюдения; <sup>2</sup> – терапия, направленная на восстановление донорского химеризма; <sup>3</sup> DLI (infusion of donor lymphocytes) – инфузия донорских лимфоцитов; <sup>4</sup> – показатели гемопоэтического химеризма (число донорских клеток) на момент анализа данных.

**Note.** <sup>1</sup> – the maximum number (%) of own cells in different hematopoietic lines for the entire observation period; <sup>2</sup> – therapy aimed at restoring donor chimerism; <sup>3</sup> DLI – infusion of donor lymphocytes; <sup>4</sup> – indicators of hematopoietic chimerism (the number of donor cells) at the time of data analysis.

При анализе зависимости показателей химеризма и функции донорского КМ от режима кондиционирования результаты были лучше в группе пациентов, получивших стандартное кондиционирование на основе 2 алкиляторов, – треосульфана и мелфалана, по сравнению с группой больных, в которой мелфалан был исключен из режима кондиционирования или заменен на тиотепу. Так, в группе пациентов, получивших режим кондиционирования на основе треосульфана и мелфалана, смешанный химеризм и неблагоприятные события (отторжение трансплантата) отмечены в 15,5 % случаев, а в группе больных, получивших режим кондиционирования с исключением мелфалана или заменой его на тиотепу, – в 66,7 % наблюдений. При этом полученные различия между группами были значимыми ( $p = 0,025$ ), что позволяет в дальнейшем в качестве оптимального режима кондиционирования перед ТГСК для пациентов с ХГБ выбирать комбинацию треосульфана, мелфалана и флударабина.

Острая РТПХ III степени развилась у 4 (21 %) больных, II степени – у 4 (21 %) пациентов, I степени – также у 4 (21 %). Семь (37 %) больных не имели признаков острой РТПХ в посттрансплантационном периоде (см. табл. 3). Кумулятивная вероятность развития клинически значимой острой РТПХ  $\geq$  II степени составила  $57,9 \pm 11,3$  % (рис. 1).

У всех пациентов в раннем посттрансплантационном периоде отмечалось развитие нейтропенического энтероколита: в 16 (84,2 %) случаях до I–II степени, у 3 (15,8 %) пациентов – до III степени. Развитие орофарингеального мукозита диагностировано у 18 (95 %) больных: до IV степени – у 1 (5,3 %), до III степени – у 8 (42,1 %), до I–II степени – у 9 (47,4 %). Треосульфан-ассоциированная токсидермия диагностирована у 11 (57,9 %) пациентов. Развитие системного воспалительного синдрома различной степени тяжести отмечено у 10 (52,6 %) больных, в качестве терапии с эффектом вводились глюкокортикоиды и тоцилизумаб. У отдельных пациентов были диагностированы такие осложнения, как ВОБ печени ( $n = 1$ ), успешно излеченная назначением препарата

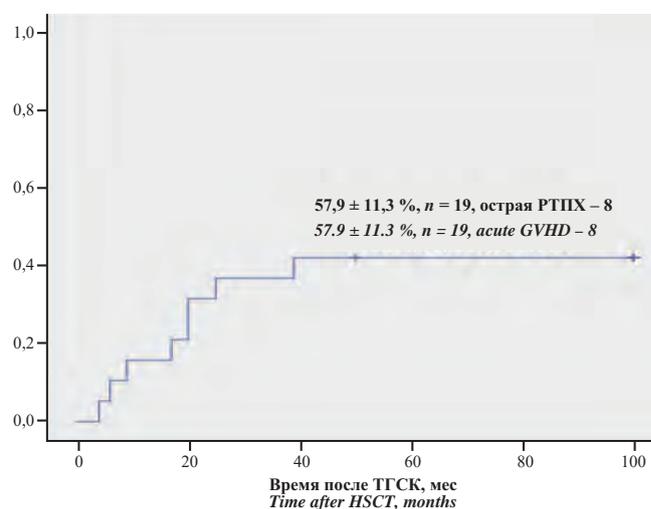


Рис. 1. Кумулятивная вероятность развития клинически значимой острой РТПХ в группе пациентов с ХГБ после ТГСК

Fig. 1. Cumulative probability of clinically significant acute GVHD in patients with CGD after HSCT

проциклид; гепатотоксичность ( $n = 5$ ); нефротоксичность ( $n = 3$ ); неврологическая токсичность ( $n = 1$ ); вирусемия, обусловленная ЭБВ, цитомегаловирусом (ЦМВ), вирусом герпеса 6-го типа в низких титрах ( $n = 6$ ); БЦЖ-ассоциированный левосторонний аксиллярный лимфаденит (потребовавший оперативного лечения) ( $n = 1$ ); респираторно-синцитиальная вирусная инфекция (успешно излеченная введением паливизумаба и внутривенного иммуноглобулина) ( $n = 1$ ). Осложнения раннего посттрансплантационного периода у больных с ХГБ представлены в табл. 4.

На момент анализа данных живы 18 из 19 пациентов. Один больной, как было указано ранее, умер через 2 года от тяжелой хронической РТПХ и инфекционных осложнений после повторной ТГСК от СНРД. ОВ составила  $88,9 \pm 10,5$  % (рис. 2).

Как было сказано ранее, у 1 пациента, получившего трансплантацию КМ от HLA-СНРД, через 1 год после ТГСК констатировано отторжение трансплантата. БСВ в группе пациентов с ХГБ после ТГСК составила  $88,1 \pm 7,9$  % (рис. 3).

Таблица 4. Ранние осложнения ТГСК у пациентов с ХГБ

Table 4. Early complications HSCT in patients with CGD

Пациент Patient	Энтероколит, степень Enterocolitis, stage	Орофарингеальный мукозит, степень Oral mucositis, stage	Токсидермия, степень Toxicodermu, stage	Виремия Viremia	Острая РТПХ, степень Acute GVHD, stage	Другие осложнения Other complications
1	III	IV	–	–	III	ВОБ
2	I	III	II	–	II	Двусторонняя пневмония (аспергиллез?, микобактериальная?), пневмоторакс <i>Bilateral pneumonia (aspergillosis?, mycobacterial?), pneumothorax</i>
3	I	III	II	–	III	–
4	II	II	–	–	I	–
5	III	III	II	ЦМВ <i>CMV</i>	I	Гепатотоксичность <i>Hepatotoxicity</i>
6	I	II	III	–	II	Нефро-, гепатотоксичность, БЦЖ-ассоциированный левосторонний аксиллярный лимфаденит <i>Nephro-, hepatotoxicity, BCG-associated left-sided axillary lymphadenitis</i>
7	II	II	I	–	–	–
8	II	III	–	–	II	–
9	III	III	II	–	I	Гепатотоксичность <i>Hepatotoxicity</i>
10	II	III	II	ЦМВ <i>CMV</i>	–	Респираторно-синцитиальный вирусный ринит <i>Respiratory syncytial viral rhinitis</i>
11	II	I	–	ЦМВ, ЭБВ <i>CMV, EBV</i>	III	Гепато-, нейро-, нефротоксичность, полисегментарная бронхопневмония <i>Hepato-, neuro-, nephrotoxicity, polysegmental bronchopneumonia</i>
12	II	III	I	ЦМВ <i>CMV</i>	–	–
13	I	III	–	–	–	–
14	II	II	II	–	II	–
15	I	II	I	–	–	–
16	I	–	–	Вирус герпеса 6-го типа <i>HHV6</i>	III	Гепатотоксичность <i>Hepatotoxicity</i>
17	I	II	–	–	I	–
18	I	II	II	–	–	Нефротоксичность <i>Nephrotoxicity</i>
19	I	I	–	ЭБВ <i>EBV</i>	–	Отторжение трансплантата <i>Graft rejection</i>

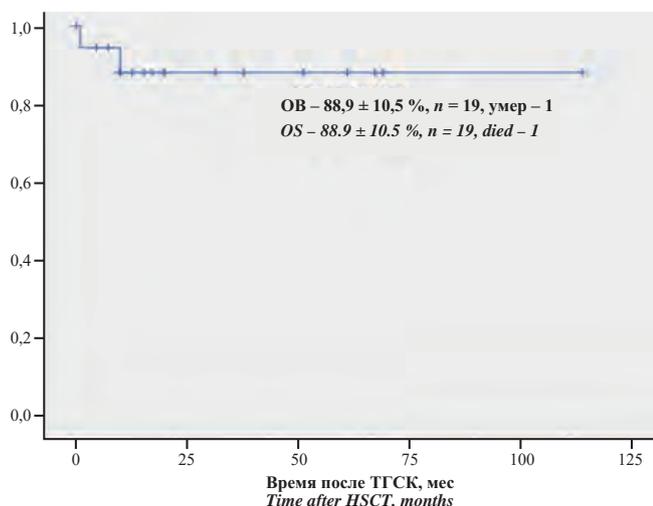


Рис. 2. ОВ в группе пациентов с ХГБ после ТГСК  
Fig. 2. OS in the group of patients with CGD after HSCT

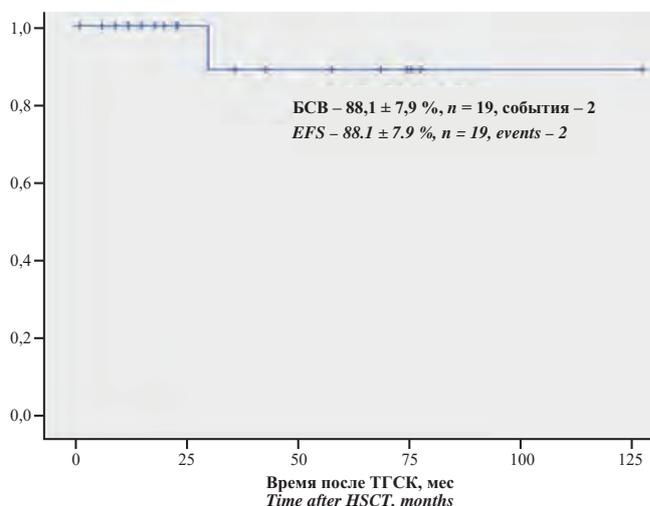


Рис. 3. БСВ в группе пациентов с ХГБ после ТГСК  
Fig. 3. EFS in the group of patients with CGD after HSCT

У всех успешно трансплантированных пациентов в посттрансплантационном периоде наблюдалась редукция предшествующих ТГСК очагов инфекции.

### Обсуждение

Показатели ОВ и БСВ в нашем исследовании в целом не уступают результатам других центров. Так, в обзоре J.A. Connelly et al. (2018), охватывающем 9 опубликованных исследований результатов ТГСК у пациентов с ХГБ, значения ОВ составили от 70 до 100 %, а показатели БСВ – от 50 до 100 % [13].

Согласно данным литературы, смертность после ТГСК у пациентов с ХГБ чаще всего связана с развитием РТПХ или инфекционных осложнений [13]. При этом риски неудач лечения могут быть сокращены, поскольку на результаты трансплантации значимо влияют режим кондиционирования, HLA-совместимость донора и пациента и общее клиническое состояние больного перед ТГСК.

В нашем исследовании причинами неудач лечения в обоих случаях явилось отторжение трансплантата. В первом случае, закончившимся в итоге летальным исходом, отторжение трансплантата произошло в ранние сроки после ТГСК от HLA-НСНРД (режим кондиционирования перед ТГСК включал лишь один алкилирующий агент – Трео42/Flu150). При этом ТсRαβ/CD19<sup>+</sup>-деплеция и высокий уровень CD34<sup>+</sup> ( $22 \times 10^6$ /кг массы тела реципиента) в деплетированном трансплантате не обеспечили длительного донорского приживления. Исходом повторной трансплантации неманипулированного КМ от другого HLA-НСНРД явилась смерть от тяжелой хронической РТПХ. У 2-го пациента с неудачным результатом ТГСК произошло отторжение трансплантата через 1 год после трансплантации неманипулированного КМ от HLA-НСНРД (в кондиционировании перед ТГСК мелфалан был заменен на тиотепу). Больной жив на момент анализа данных, получает сопроводительную терапию инфекционных осложнений основного заболевания. Таким образом, оба пациента в нашем исследовании, получившие трансплантацию от HLA-НСНРД, имели неблагоприятные исходы ТГСК. По данным литературы [13], гистосовместимость донора и реципиента является одним из основных факторов, определяющих успех ТГСК при ХГБ, о чем можно судить и по результатам нашего исследования, несмотря на отсутствие возможности формирования групп сравнения и определения статистической значимости из-за малого числа пациентов.

Оптимально, если у больных с ХГБ проведена успешная терапия инфекций и характерных воспалительных заболеваний перед трансплантацией, однако полного разрешения этих проблем часто достичь невозможно. Тем не менее результаты трансплантации значительно лучше у тех пациентов, у которых она выполнена раньше, чем будут накоплены инфекционные и воспалительные осложнения и разовьется

дисфункция органов [13]. К сожалению, в нашем исследовании можно видеть достаточно позднюю диагностику ХГБ у больных с медианой возраста установления диагноза 1,5 года (от 6 мес до 6 лет), и, соответственно, отсроченное проведение трансплантации (медиана возраста выполнения ТГСК – 4 года) в связи с необходимостью коррекции осложнений и поиска донора. Тем не менее в нашем исследовании тяжелых токсических и инфекционных осложнений в период кондиционирования и в раннем посттрансплантационном периоде у пациентов отмечено не было, полностью отсутствовала трансплантационная летальность. Представленные в табл. 4 ранние осложнения были купированы на фоне проводимой терапии, а имевшиеся у пациентов характерные для ХГБ очаги инфекции и воспалительные заболевания разрешались после восстановления гемопоэза. Частота развития острой РТПХ в нашем исследовании не превышала таковую в других центрах, согласно имеющимся опубликованным данным [12]. Развитие хронической РТПХ диагностировано у 1 пациента, как уже отмечено выше, погибшего через год после повторной ТГСК.

В настоящее время успехи в ведении больных с ХГБ после ТГСК, вероятно, связаны с совершенствованием сопроводительной терапии: назначением специфических антимикобактериальных препаратов пациентам с БЦЖ-инфекцией в анамнезе, применением современных антимикотических средств, обладающих высокой эффективностью и низкой токсичностью, использованием таргетных препаратов (абатацепт, тоцилизумаб) для профилактики РТПХ и подавления цитокиновых реакций при развитии синдрома системного воспалительного ответа.

Учитывая редкость заболевания, данные о результатах ТГСК при ХГБ, охватывают годы или даже десятилетия наблюдения за пациентами. Однако по мере накопления данных с течением времени становится лучше понимание влияния интенсивности кондиционирования и типа донора на выживаемость больных. Согласно результатам опубликованных исследований, при ТГСК у пациентов с ХГБ используются как миелоаблативные режимы кондиционирования, так и режимы со сниженной интенсивностью. Для трансплантации, сопряженной с высоким риском отторжения трансплантата (например, при наличии альтернативного донора), миелоаблативные режимы по-прежнему остаются предпочтительными. Тем не менее качественные исследования, в которых бы миелоаблативные режимы кондиционирования сравнивались с режимами сниженной интенсивности, пока не выполнены. Поэтому вопрос о том, какая интенсивность кондиционирования является оптимальной для пациентов с ХГБ, пока остается без ответа [13]. В нашем исследовании в группе больных, получивших в кондиционировании комбинацию тресульфана, мелфалана и флударабина, было зна-

чимо меньше случаев персистенции смешанного химеризма и неблагоприятных событий (отторжение) по сравнению с группой пациентов, в которой мелфалан был исключен из режима кондиционирования или заменен на тиотефу, – 15,5 % против 66,7 % ( $p = 0,025$ ). Однако следует с осторожностью трактовать полученные данные в связи с малым числом больных в группах сравнения. Тем не менее дальнейшая ориентация на использование треосульфана, мелфалана и флударабина в кондиционировании, возможно, позволит достичь полного донорского химеризма у большей части пациентов.

Открытым остается вопрос о влиянии смешанного химеризма после ТГСК у пациентов с ХГБ на отдаленные результаты трансплантации. Так, В.Е. Marciano et al. [14] провели исследование нейтрофилов у 162 женщин – носительниц гена ХГБ. Хотя этот клинический сценарий отличается от восстановления гемопоэза после ТГСК, в некоторых аспектах Х-сцепленные носители имеют сходство с посттрансплантационными пациентами со смешанным донорским химеризмом в миелоидной линии, когда определяются одновременно популяции нейтрофилов ХГБ и нормальных нейтрофилов. У Х-сцепленных женщин носительниц с менее чем 20 % дигидрорадамин-позитивных (DHR) нейтрофилов был значительно выше риск инфекционных заболеваний. При этом развитие аутоиммунных/воспалительных заболеваний вообще не зависело от доли DHR-позитивных нейтрофилов. Эти данные позволили предположить, что пациенты с низким донорским миелоидным химеризмом (< 20 %) могут подвергаться риску инфекции и что постоянное присутствие нейтрофилов реципиента может вызывать пожизненный риск развития воспаления. В исследовании М. Parta et al. изучался непосредственно посттрансплантационный химеризм у больных с ХГБ, была обнаружена статистическая значимость для улучшения результатов ТГСК при

увеличении донорского химеризма по миелоидной и НК-клеточной линиям, при этом зависимости от химеризма по CD3-клеточной линии не выявлено [15]. Однако необходимы дополнительные исследования в этой области, чтобы определить, связан ли смешанный химеризм с риском персистенции или развития *de novo* аутоиммунных проявлений.

### Заключение

В целом результаты алло-ТГСК у пациентов с ХГБ, как по данным опубликованных исследований, так и на основании анализа опыта нашего Центра, можно назвать удовлетворительными. В нашем исследовании полностью отсутствовала трансплантационно-ассоциированная летальность, тяжесть предтрансплантационных инфекционных осложнений не влияла на течение посттрансплантационного периода, а неблагоприятный исход ТГСК был связан с неполной HLA-совместимостью донора и реципиента, а также с использованием режима кондиционирования со сниженной интенсивностью. Следует ожидать, что выживаемость (ОВ и БСВ) пациентов с ХГБ после ТГСК, а также их качество жизни будут улучшаться, благодаря накоплению опыта трансплантационными центрами, оптимизации подходов к режимам кондиционирования и подбору доноров, совершенствованию сопроводительной терапии. Необходимо дальнейшее проведение исследований по сравнению различных режимов кондиционирования, оптимизации подбора и дозирования как химиотерапевтических, так и лимфодеплетирующих агентов. Кроме того, прогресс в изучении клеточных рецепторов и клеточных сигнальных путей, ответственных за развитие РТПХ, способствует появлению все большего числа таргетных препаратов для ее профилактики и лечения. Таким образом, вероятнее всего, будущее пациентов с ХГБ связано со значительными успехами в терапии и повышением качества их жизни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kang E.M., Marciano B.E., DeRavin S., Zember K.A., Holland S.M., Malech H.L. Chronic granulomatous disease: overview and hematopoietic stem cell transplantation. *J Allergy Clin. Immunol* 2011;127(6):1319–26. doi: 10.1016/j.jaci.2011.03.028.
- Mouy R., Veber F., Blanche S., Donadieu J., Brauner R., Levron J.C., Griscelli C., Fischer A. Long-term itraconazole prophylaxis against *Aspergillus* infections in thirty-two patients with chronic granulomatous disease. *J Pediatr* 1994;125(6 Pt 1):998–1003. doi: 10.1016/s0022-3476(05)82023-2.
- Finn A., Hadzić N., Morgan G., Strobel S., Levinsky R.J. Prognosis of chronic granulomatous disease. *Arch Dis Child* 1990;65(9):942–5. doi: 10.1136/adc.65.9.942.
- Liese J., Kloos S., Jendrossek V., Petropoulou T., Wintergerst U., Notheis G., Gahr M., Belohradsky B.H. Long-term follow-up and outcome of 39 patients with chronic granulomatous disease. *J Pediatr* 2000;137(5):687–93. doi: 10.1067/mpd.2000.109112.
- Jones L.B., McGrogan P., Flood T.J., Gennery A.R., Morton L., Thrasher A., Goldblatt D., Parker L., Cant A.J. Chronic Granulomatous Disease in the UK and Ireland – A comprehensive national patient based registry. *Clin Exp Immunol* 2008;152(2):211–8. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03644.x.
- Martire B., Rondelli R., Soresina A., Pignata C., Broccoletti T., Finocchi A., Rossi P., Gattorno M., Rabusin M., Azzari C., Dellepiane R.M., Pietrogrande M.C., Trizzino A., Di Bartolomeo P., Martino S., Carpino L., Cossu F., Locatelli F., Maccario R., Pierani P., Putti M.C., Stabile A., Notarangelo L.D., Ugazio A.G., Plebani A., De Mattia D.; IPINET (Italian Network for Primary Immunodeficiencies). 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(2):155–64. doi: 10.1016/j.clim.2007.09.008.
- Schäppi M.G., Smith V.V., Goldblatt D., Lindley K.J., Milla P.J. Colitis in chronic granulomatous disease. *Arch Dis Child* 2001;84(2):147–51. doi: 10.1136/adc.84.2.147.
- Walther M.M., Malech H., Berman A., Choyke P., Venzon D.J., Linehan W.M., Gallin J.I. The urological manifestations of chronic granulomatous disease. *J Urol* 1992;147(5):1314–8. doi: 10.1016/s0022-5347(17)37552-3.
- van den Berg J.M., van Koppen E., Ahlin A., Belohradsky B.H., Bernatowska E., Corbeel L., Español T., Fischer A., Kurenko-Deptuch M., Mouy R., Petropoulou T., Roesler J., Seger R., Stasia M.J., Valerius N.H., Weening R.S., Wolach B., Roos D., Kuijpers T.W. Chronic granulomatous disease: the European experience. *PLoS One* 2009;4(4):e5234. doi: 10.1371/journal.pone.0005234.
- Winkelstein J.A., Marino M.C., Johnston R.B. Jr., Boyle J., Curnutte J., Gallin J.I., Malech H.L., Holland S.M., Ochs H., Quie P., Buckley R.H., Foster C.B., Chanock S.J., Dickler H. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000;79(3):155–69. doi: 10.1097/00005792-200005000-00003.
- Martinez C.A., Shah S., Shearer W.T., Rosenblatt H.M., Paul M.E., Chinen J., Leung K.S., Kennedy-Nasser A., Brenner M.K., Heslop H.E., Liu H., Wu M.F., Hanson I.C., Krance R.A. Excellent survival after sibling or unrelated donor stem cell transplantation for chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(1):176–83. doi: 10.1016/j.jaci.2011.10.005.
- Soncini E., Slatter M.A., Jones L.B., Hughes S., Hodges S., Flood T.J., Barge D., Spickett G.P., Jackson G.H., Collin M.P., Abinun M., Cant A.J., Gennery A.R. 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;145(1):73–83. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07614.x.
- Connelly J.A., Marsh R., Parikh S., Talano J.A. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic granulomatous disease: controversies and state of the art. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2018;7(suppl 1):S31–9. doi: 10.1093/jpids/piy015.
- Marciano B.E., Zerbe C.S., Falcone E.L., Ding L., DeRavin S.S., Daub J., Kreuzburg S., Yockey L., Hunsberger S., Foruraghi L., Barnhart L.A., Matharu K., Anderson V., Darnell D.N., Frein C., Fink D.L., Lau K.P., Long Priel D.A., Gallin J.I., Malech H.L., Uzel G., Freeman A.F., Kuhns D.B., Rosenzweig S.D., Holland S.M. X-linked carriers of chronic granulomatous disease: Illness, lyonization, and stability. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141(1):365–71. doi: 10.1016/j.jaci.2017.04.035.
- Parta M., Kelly C., Kwatema N., Theobald N., Hilligoss D., Qin J., Kuhns D.B., Zerbe C., Holland S.M., Malech H., Kang E.M. Allogeneic reduced-intensity hematopoietic stem cell transplantation for chronic granulomatous disease: a single-center prospective trial. *J Clin Immunol* 2017;37(6):548–58. doi: 10.1007/s10875-017-0422-6.

Статья поступила в редакцию: 22.03.2020. Принята в печать: 04.05.2020.  
Article was received by the editorial staff: 22.03.2020. Accepted for publication: 04.05.2020.