

На правах рукописи

Лаберко Александра Леонидовна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ
ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ПЕРВИЧНЫХ
ИММУНОДЕФИЦИТАХ У ДЕТЕЙ**

3.1.28 – Гематология и переливание крови

3.2.7 – Иммунология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

Балашов Дмитрий Николаевич – доктор медицинских наук

Румянцев Александр Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Официальные оппоненты:

Саржевский Владислав Олегович – доктор медицинских наук, профессор кафедры гематологии и клеточной терапии ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения РФ

Барях Елена Александровна – доктор медицинских наук, заведующая отделением гематологии и химиотерапии ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения г. Москвы

Хаитов Муса Рахимович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России

Ведущая организация:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения РФ

Защита состоится « » _____ 20 года в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.025.01 (Д 208.050.02) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ по адресу: 117997, Москва, ул.Саморы Машела д.1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ по адресу: 117997, Москва, ул.Саморы Машела д.1, www.fnkc.ru

Автореферат разослан « » _____ 20 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Николай Владимирович Жуков

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Актуальность темы исследования

Первичные иммунодефициты (ПИД) (или врожденные дефекты иммунитета) – это группа редких генетических заболеваний, в основе которых лежат нарушения структуры и функции компонентов иммунной системы [Щербина А.Ю, 2016]. С учетом стремительного развития лабораторных технологий в последние годы идет активная работа по описанию новых заболеваний, и на сегодня международная классификация выделяет уже порядка 500 нозологических форм ПИД [Tangye et al., 2022]. Следует отметить, что нередко имеющиеся данные об особенностях клинического и иммунологического фенотипа при ряде ПИД основываются на опыте наблюдения за небольшими группами пациентов или единичных пациентов, что безусловно ограничивает разработку единых подходов к их терапии.

Таргетные методы воздействия на отдельные звенья иммунного ответа находятся на этапе экспериментальных исследований. Единственным радикальным способом терапии большинства ПИД является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Хотя опыт ТГСК при ПИД имеет более, чем полувековую историю, в силу редкости данных заболеваний, он преимущественно сводится к описаниям небольших групп пациентов, особенно когда речь идет об исследовании эффективности ТГСК при отдельных нозологических формах ПИД. Нередко этот опыт основывается на данных ретроспективных исследований, тогда как методология аллогенной ТГСК при различных заболеваниях, включая ПИД, прогрессирует и существенно отличается от ранее используемых канонических подходов. Эти изменения, в первую очередь, связаны с развитием вспомогательных лабораторных технологий и появлением новых фармакологических препаратов, что способствует целому ряду изменений в методике проведения ТГСК: расширению возможности выбора доноров, более активному использованию методов манипуляций с трансплантатом, возможностей посттрансплантационной клеточной терапии и низкотоксичных подходов к проведению кондиционирования, а также улучшению качества сопроводительной терапии и терапии осложнений заболевания как до, так и после ТГСК. Безусловно, все это привело к улучшению результатов ТГСК при ПИД за счет значимого снижения рисков трансплантат-ассоциированных осложнений и летальности [Gennery et al., 2010].

В настоящее время не существует универсального подхода к аллогенной ТГСК при ПИД. Различные трансплантационные центры используют как наработанные ранее протоколы, так и исследуют эффективность новых методик ТГСК. Так, использование нового алкилирующего агента тресульфана в кондиционировании пациентов с ПИД обеспечивает низкую трансплантат-ассоциированную токсичность и хорошие показатели выживаемости [Slatter et al.,

2018]. К повышению эффективности профилактики такого грозного осложнения ТГСК, как реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), приводит и использование нового способа очистки трансплантата от аллореактивных Т-лимфоцитов – $TCR\alpha\beta/CD19$ деплеция [Масчан М.А., 2015]; [Bertaina et al., 2014]. Важно, что использование данной технологии, в отличие от других методов манипуляций с трансплантатом, существенно не повышает риски посттрансплантационной летальности и эффективность такого подхода продемонстрирована при применении как гаплоидентичных, так и неродственных доноров [Балашов Д.Н. и др., 2021]; [Shah et al., 2018]. Эти и другие новаторские подходы к аллогенной ТГСК в последние годы обеспечили прорыв в лечении пациентов с ПИД за счет повышения безопасности и эффективности данного метода терапии. Однако накапливаемый опыт ТГСК указывает на неоднородность эффективности данной терапии при отдельных формах ПИД в силу особенностей их первичного иммунологического дефекта, что безусловно требует дальнейшего изучения.

Как известно, отягощенный соматический статус пациентов на момент ТГСК ухудшает прогноз данной терапии, а ряд коморбидных расстройств, таких как тяжелые органые дисфункции, может являться противопоказанием к проведению ТГСК. С учетом того, что диагноз ПИД, как правило, устанавливается на основании неоднократно перенесенных тяжелых инфекционных, аутоиммунных и других воспалительных процессов, которые нередко приводят к органным дисфункциям, показания к ТГСК формулируются у пациентов с ПИД при невозможности коррекции осложнений без проведения ТГСК. Это, в свою очередь, может повышать риски посттрансплантационных осложнений и ухудшать прогноз выживаемости. Влияние различных осложнений ПИД на момент ТГСК, как в рамках отдельных нозологий, так и в целом, изучено недостаточно, в связи с чем отсутствуют инструменты для оценки риска развития осложнений и летальности после ТГСК.

С учетом улучшившейся за последние годы диагностики, создания Национального регистра ПИД в РФ и введения неонатального скрининга на тяжелую комбинированную иммунную недостаточность (ТКИН) [Мухина А.А. и др., 2019]; [Корсунский И.А. и др., 2020], все больше пациентов с ПИД нуждаются в проведении аллогенной ТГСК как единственного радикального метода терапии. Также следует отметить, что в настоящее время в стране не имеется единой контролируемой системы организации ТГСК у больных с ПИД. Это обусловлено отсутствием утвержденной логистики маршрутизации пациентов на ТГСК, расчета потребностей и материально-технической базы для проведения ТГСК у ПИД, клинических рекомендаций по ТГСК при данных заболеваниях, а также преемственности лечения и наблюдения пациентов с ПИД до и после проведения данной терапии врачами гематологами, иммунологами и педиатрами. В связи с этим, а также с учетом активно внедряемых в практику новых методик

ТГСК и расширения показаний к данной терапии при ПИД, отработка подходов к ТГСК у таких пациентов является актуальной проблемой гематологии и иммунологии.

С учетом вышеизложенного определены цель и задачи данного исследования.

Степень разработанности темы исследования

В силу редкости ПИД, в настоящее время накоплено недостаточно знаний о результатах ТГСК, которые могли бы позволить унифицировать подходы к ТГСК при данных заболеваниях. Также ПИД – это гетерогенная группа заболеваний, при которой особенности проведения и результаты ТГСК могут существенно отличаться между заболеваниями [Gennery et al., 2010]. В настоящее время отсутствуют единые рекомендации по проведению ТГСК при ПИД. Большинство трансплантационных центров имеет собственные исследовательские или терапевтические протоколы для ТГСК ПИД или индивидуализирует подход к ТГСК для каждого пациента в отдельности. В 2021 году опубликованы рекомендации по ТГСК, разработанные рабочей группой по врожденным заболеваниям европейского общества трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (EBMT) [Lankester et al., 2021]. Однако, важно отметить, что эти рекомендации предполагают достаточно большие вариации в использовании различных типов кондиционирования и оговаривают условность рекомендуемых подходов, что связано с недостаточной изученностью ряда из них и особенно отсутствием сравнительных исследований применения различных методик. Таким образом, по заключению данной рабочей группы эти рекомендации скорее могут быть полезны для использования центрами, имеющими ограниченный опыт ТГСК ПИД и не имеющими собственных наработок в данной области.

Большинство исследований в области ТГСК ПИД изучают особенности эффективности и безопасности отдельных методик ТГСК, но не оценивают влияние состояния пациента на исходы ТГСК [Slatter et al., 2018]; [Shah et al., 2018]; [Fernandes et al., 2020]. Лишь в последние годы появилось несколько исследований при отдельных формах ПИД, в которых исследовалась роль осложнений заболеваний на исходы ТГСК [Chiesa et al., 2020]; [Barzaghi et al., 2018]; [Yang et al., 2021]. В связи с недостаточной изученностью влияния факторов заболевания на исходы ТГСК при ПИД, в настоящее время отсутствуют инструменты для оценки прогноза выживаемости после ТГСК. Для отдельных заболеваний разработаны шкалы оценки тяжести заболевания, более высокие значения которых указывали на худший прогноз выживаемости [Barzaghi et al., 2018]; [Tesch et al., 2020]. Важно отметить, что эти заболевания крайне редки и относятся к группе иммунных дисрегуляций, то есть отличаются спектром характерных осложнений. Таким образом, возможность корректного использования данных шкал при других заболеваниях вызывает сомнения. Применение же индекса коморбидности, разработанного для взрослых

пациентов, у детей ограничено в виду особенностей заболеваний, учитывающихся данным индексом, большая часть которых ассоциирована с возрастом [Sorrer et al., 2005]; [Sorrer et al., 2015].

Активность применения аллогенной ТГСК, как метода терапии ПИД, в России практически не изучена. Изучение активности ТГСК ограничено многоцентровым исследованием количества ТГСК, выполненных в РФ у детей за последние годы при всех нозологических формах-показаниях к ТГСК [Масчан М.А. и др., 2020]. При этом недавно созданный Национальный регистр ПИД РФ аккумулирует данные о методах терапии ПИД, включая аллогенные ТГСК, однако, представленность данных о ТГСК в нем до текущего момента была ограничена, ввиду отсутствия постоянного взаимодействия регистра с основными трансплантационными центрами РФ.

Цель исследования

Оценка трансплантационной активности, эффективности и основных факторов риска аллогенных ТГСК при ПИД и оптимизация технологии данной терапии у детей с различными формами ПИД в РФ.

Задачи исследования

1. Анализ трансплантационной активности и расчет существующей потребности в ТГСК у пациентов с ПИД в РФ.
2. Оценка эффективности ТГСК при различных формах ПИД на основании анализа общей выживаемости, риска осложнений и структуры смертности после ТГСК.
3. Анализ рисков развития осложнений и исходов ТГСК в зависимости от факторов, связанных с основным заболеванием: возраста пациентов, наличия осложнений и уровня контроля над ними на момент ТГСК.
4. Разработка критериев оценки прогноза выживаемости ПИД после ТГСК на основании коморбидности и других факторов, связанных с основным заболеванием.
5. Изучение влияния основных факторов методики ТГСК (вида донора, типа трансплантата, методов кондиционирования и др.) на выживаемость и риски осложнений у пациентов с ПИД.
6. Изучение эффективности и структуры осложнений ТГСК при отдельных нозологических формах ПИД: ТКИН, синдроме Вискотта-Олдрича (СВО), синдроме Ниймеген, гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе (ГЛГ), хронической гранулематозной болезни (ХГБ) и тяжелой врожденной нейтропении (ТВН).

Научная новизна

- Впервые в РФ проведен анализ активности и достаточности аллогенных ТГСК при ПИД и выполнен расчет имеющегося дефицита коек для ТГСК данной группы пациентов.
- Впервые изучены особенности осложнений аллогенной ТГСК с учетом специфики первичного иммунного дефекта и имеющихся у пациента осложнений заболевания на большой группе пациентов с разнообразными ПИД.
- Впервые для пациентов с ПИД детского возраста разработан индекс коморбидности, являющийся инструментом для оценки риска посттрансплантационной летальности с учетом имеющихся у пациента коморбидных состояний.
- Впервые в большой группе пациентов с ПИД, а также в группах отдельных нозологических форм ПИД проанализированы риски развития осложнений и летальности после ТГСК с использованием недавно внедренных в клиническую практику подходов (применение тресульфана, TCR $\alpha\beta$ + / CD19+ деплеции трансплантата, активное использование гаплоидентичного донора и ряда других)

Научно-практическая значимость

Проведена оценка доступности и расчет необходимых дополнительных трансплантационных коек в федеральных и региональных центрах для пациентов с ПИД, что может способствовать развитию службы ТГСК при ПИД в РФ.

На основании результатов данной работы сформулированы практические рекомендации по аллогенной ТГСК при ПИД в соответствии с имеющимся у пациента иммунологическим дефектом. В ходе данной работы разработан индекс коморбидности, основанный на оценке тяжести осложнений ПИД, имеющихся у пациентов на момент ТГСК. Данный индекс позволяет прогнозировать риск посстратрансплантационной летальности, что может быть использовано для определения оптимальной подготовки пациента к ТГСК, включающей выбор терапии для контроля осложнений и стратегии ТГСК. У ряда пациентов с нефатальными формами ПИД оценка прогноза посттрансплантационной выживаемости с помощью индекса коморбидности может быть использована для принятия решения о целесообразности проведения ТГСК. Также, данный индекс может являться и важным инструментом в практике научной работы, поскольку позволяет проводить анализ эффективности технологий ТГСК с поправкой на соматический статус пациентов с ПИД.

На основании результатов исследования сформулированы рекомендации по особенностям посттрансплантационного наблюдения пациентов с ПИД.

Данные, собранные для анализа активности ТГСК в трансплантационных центрах РФ, переданы в Национальный регистр ПИД РФ, что позволило значительно актуализировать информацию и создать научную базу для дальнейших исследований.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д.Рогачева» Минздрава России. Исследование носит ретроспективный характер. Проведение исследования было одобрено на заседании локального Независимого этического комитета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д.Рогачева» Минздрава России.

В исследовании использованы две группы пациентов с ПИД. Первая группа пациентов использована для изучения активности аллогенных ТГСК при ПИД в РФ и включала 454 пациентов с ПИД, получивших ТГСК в различных трансплантационных центрах РФ. Для анализа охвата ТГСК были использованы данные Национального регистра ПИД в РФ. Использование данных регистра было одобрено экспертным советом Национальной ассоциации экспертов в области первичных иммунодефицитов (НАЭПИД). Вторая группа использована для оценки выживаемости и риска осложнений ТГСК в группах ПИД и изучения влияния факторов, ассоциированных с основным заболеванием, на эффективность ТГСК. Данная группа включала 312 пациентов с ПИД в возрасте до 18 лет, получивших ТГСК с 2012 по 2020 годы в НМИЦ ДГОИ им. Д.Рогачева.

Положения, выносимые на защиту

1. В настоящее время в РФ отмечается дефицит трансплантационных коек для пациентов с ПИД, требующий расширения специализированного коечного фонда для этой группы больных.
2. Общая выживаемость, риск осложнений и структура смертности достоверно различаются при различных формах ПИД у детей.
3. Факторы, ассоциированные со снижением выживаемости пациентов с ПИД после ТГСК, включают возраст старше 12 лет, наличие активной инфекции, активного аутоиммунного или воспалительного осложнения, поражения органов и ожирения или дефицита питания средней и тяжелой степени.
4. Разработанный в процессе исследования индекс коморбидности у ПИД позволяет с высоким уровнем достоверности определять прогноз выживаемости пациентов после аллогенной ТГСК.

5. При поправке на адаптированный индекс коморбидности пациента, проведение TCR $\alpha\beta$ + / CD19+ деплеции, но не другие факторы методики ТГСК, значимо улучшало выживаемость пациентов после ТГСК.
6. При ряде нозологических групп ПИД риски развития отдельных осложнений ТГСК могут быть связаны непосредственно с особенностями основного заболевания.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты работы внедрены в практику работы отделений иммунологии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток отделений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д.Рогачева Минздрава России» и отделения трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы».

Степень достоверности

Достоверность результатов исследования подтверждается значительным, с учетом редкости заболеваний группы ПИД, объемом выборки пациентов, включенных в исследование, а также методами исследования, в том числе корректными методами статистической обработки, которые соответствуют цели работы и поставленным задачам. Сформулированные научные положения, выводы и практические рекомендации основаны на фактических данных, продемонстрированных в результатах работы, сопровождаемых таблицами и рисунками. Сделанные выводы строго обоснованы и вытекают из результатов проведенных исследований.

Апробация работы

Результаты представлены и обсуждены на международных и отечественных конференциях: «50th Annual Meeting of the EBMT», Глазго, 2024; «Первичные иммунодефициты от науки к практике», Москва, 2024; «Диагностика и лечение анемий в 21 веке. От рутинной практики к орфанным заболеваниям», Рязань, 2023; «Инновации в детской гематологии, онкологии и иммунологии: от науки к практике», Москва, 2023; IV Научно-практическая конференция с участием главных специалистов детских онкологов-гематологов СЗФО, Санкт-Петербург, 2023; «49th Annual Meeting of the EBMT », Париж, 2023; «Первичные иммунодефициты в эпоху неонатального скрининга», Москва, 2023; 20th Biennial Meeting of the ESID, Гетеборг, 2022; XVI Международный симпозиум памяти Р.М.Горбачевой «Трансплантация гемопоэтических

стволовых клеток», Санкт-Петербург, 2022; «Первичные иммунодефициты у детей и взрослых - на стыке специальностей», Москва, 2022; «Первичные иммунодефициты у детей и взрослых: в фокусе - инфекции», Москва, 2022; «47th Annual Meeting of the EBMT», онлайн, 2020; «46th Annual Meeting of the EBMT», онлайн, 2020; «19 Biennial Meeting of the ESID», онлайн, 2020; «2019 Focused Meeting of the ESID», Брюссель, 2019; «10th International Congress of ISSAID», Генуя, 2019; «18th Biennial Meeting of the ESID», Лиссабон, 2018, «X Конгресс НОДГО», Сочи, 2019; «45th Annual Meeting of the EBMT», Франкфурт, 2019, «IX Межрегиональное совещание НОДГО», Санкт-Петербург, 2018; «XIII Ежегодный Конгресс специалистов перинатальной медицины.» Москва, 2018; «47th Annual Meeting of the EBMT», Лиссабон, 2018.

Публикации по теме работы

По теме диссертационной работы было опубликовано 39 научных работ, из них 21 статья в российских журналах, 10 из которых в центральных медицинских журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации по специальностям 3.1.28 – гематология и переливание крови, 3.2.7 – иммунология, и 18 статей в зарубежных научных журналах категорий K1 в соответствии с рекомендациями ВАК.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 283 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов исследования, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Работа проиллюстрирована 36 таблицами и 32 рисунками. Библиография представлена 224 источниками литературы, в том числе отечественных ссылок - 16, иностранных - 208.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Материалы и методы исследования

Группа исследования №1

Для изучения активности аллогенных ТГСК при ПИД в РФ использовалась группа пациентов с ПИД, получивших ТГСК в различных трансплантационных центрах РФ, а также данных Национального регистра ПИД в РФ. Данные пациентов, получивших ТГСК в

трансплантационных центрах РФ, были собраны путем рассылки опросников официальным представителям центров. Данные регистра ПИД были получены по запросу в НАЭПИД. Всего на момент сбора данных (март 2022 года) в Национальном регистре ПИД РФ состояло 4337 пациентов.

Группа исследования №2

С целью оценки эффективности ТГСК и разработки индекса коморбидности исследовалась группа из 312 пациентов с ПИД в возрасте до 18 лет, получивших ТГСК с 2012 по 2020 годы в НМИЦ ДГОИ им. Д.Рогачева. Данные пациентов были собраны ретроспективно на основе анализа медицинской документации. Клинический диагноз ПИД устанавливался на основании критериев Европейского общества иммунодефицитов [URL: <https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/Diagnosis-criteria>. Дата обращения: 21.05.2022], принимая во внимание характерную клинико-лабораторную картину заболевания при конкретном или неуточненном ПИД. В соответствии с актуальной международной классификацией врожденных дефектов иммунитета [Tangye et al., 2022] все пациенты были разделены на группы ПИД. Пациенты с врожденными синдромами костномозговой недостаточности не были включены в текущее исследование, поскольку находятся вне наблюдения врачей иммунологов. Пациенты с ПИД без установленного генетического дефекта, клиническая картина которых четко не укладывалась в рамки ни конкретных нозологий, ни нозологических групп, были отнесены к отдельной группе – «неуточненные ПИД». Анализ результатов ТГСК по группам ПИД проводился в пяти основных группах: дефекты клеточного и гуморального иммунитета (n=71), комбинированная иммунная недостаточность (КИН) ассоциированная с синдромальной патологией (n=98), иммунная дисрегуляция (n=56), дефекты фагоцитоза (n=57) и другие ПИД (n=30), которая объединяла малочисленные группы гуморальных дефектов, дефектов врожденного иммунитета, аутовоспалительных заболеваний, фенокопий ПИД и неуточненных ПИД.

Показания к ТГСК определялись индивидуально консилиумом специалистов аллергологов-иммунологов и рассматривались врачебной комиссией по ТГСК в составе врачей трансплантологов с учетом статуса заболевания, прогноза данного заболевания и согласия официальных представителей пациентов до 14 лет и самих пациентов старше 14 лет.

Медиана возраста всех пациентов на момент постановки диагноза ПИД составила 1,3 года (разброс 0 – 17,3), медиана возраста на момент ТГСК – 2,8 лет (разброс 0,2 – 17,6). Медиана возраста пациентов на момент диагноза и ТГСК в основных группах ПИД представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Основные характеристики группы пациентов с ПИД

Группа ПИД	n	Медиана (разброс) возраста на момент диагноза, годы	На момент ТГСК						
			Медиана (разброс) возраста, годы	Инфекция	АИВ процесс	ЗНО	Дефицит массы тела	Избыток массы тела	
Все ПИД	312	1,3 (0-17,3)	2,8 (0,2-17,6)	73 (23%)	109 (35%)	15 (5%)	69 (22%)	68 (22%)	
КиГД	все	71	0,7 (0,1-17,3)	1,0 (0,2-17,6)	35 (49%)	20 (28%)	2 (3%)	25 (36%)	10 (14%)
	ТКИН	43	0,5 (0,1-2,6)	0,7 (0,2-2,7)	32 (74%)	9 (21%)	1 (2%)	20 (48%)	5 (11%)
	КИН	28	3,6 (0,3-17,3)	5,5 (0,6-17,6)	3 (11%)	11 (39%)	1 (4%)	5 (18%)	5 (18%)
сКИН	все	98	1,4 (0-17,0)	3,0 (0,6-17,6)	14 (14%)	24 (25%)	3 (3%)	22 (22%)	14 (14%)
	СВО	62	0,7 (0-11,7)	2,1 (0,6-12,7)	5 (8%)	11 (18%)	1 (2%)	5 (8%)	8 (13%)
	Нийм	27	5,2 (0,5-16,7)	7,6 (1,0-17,1)	6 (22%)	10 (37%)	1 (4%)	16 (59%)	0
ИД	все	56	2,2 (0-15,3)	2,5 (0,4-17,5)	9 (16%)	24 (43%)	0	6 (11%)	24 (43%)
	ГЛГ	30	1,3 (0-15,1)	2,1 (0,4-15,7)	6 (20%)	10 (33%)	0	2 (6%)	14 (47%)
ДФ	все	57	1,2 (0,1-15,4)	3,1 (0,9-17,0)	5 (9%)	21 (37%)	7 (12%)	6 (11%)	11 (19%)
	ХГБ	35	1,8 (0,2-7,6)	3,4 (0,9-17,0)	2 (6%)	20 (57%)	0	1 (3%)	6 (17%)
	ТВН	19	0,6 (0,1-15,4)	2,8 (1,0-16,9)	3 (16%)	1 (5%)	5 (26%)	4 (21%)	5 (26%)
Другие ПИД	30	3,2 (0,1-14,6)	5,5 (0,4-17,6)	10 (33%)	19 (63%)	3 (10%)	10 (33%)	9 (30%)	

КиГД – клеточные и гуморальные дефекты, ТКИН – тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, сКИН – синдромальная комбинированная иммунная недостаточность, СВО – синдром Вискотта-Олдрича, Нийм – синдром Ниймеген, ИД – иммунная дисрегуляция, ДФ – дефекты фагоцитоза, ГЛГ – гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, ПИД – первичный иммунодефицит, ХГБ – хроническая гранулематозная болезнь, ТВН – тяжелая врожденная нейтропения, АИВ – аутоиммунный/ воспалительный, ЗНО – злокачественное новообразование

Распределение неконтролируемых осложнений заболевания непосредственно на момент ТГСК по группам ПИД представлено в Таблице 1.

Активный аутоиммунный или воспалительный процесс на момент ТГСК отмечался у 109 пациентов: у 20 (все с ХГБ) гранулематозное поражение различных органов (легкие, печень, кишечник), у 19 воспалительное заболевание кишечника, у 10 отсутствие ремиссии ГЛГ, у 10 лимфоматоидный гранулематоз, у 8 интерстициально-лимфоцитарная болезнь легких, у 6 лимфопролиферативный синдром, у 5 аутоиммунная гемолитическая анемия, у 4 иммунный дерматит (включая гранулематозный дерматит у 1 пациента), у 4 иммунная цитопения, у 3 иммунный гепатит, у 2 проявления синдрома Оменн (сочетание лимфопролиферации с дерматитом или колитом и пневмонией), у 1 панникулит, у 1 нефрит, у 1 афтозный стоматит, у 1 болезнь Кастлемана. И у 14 пациентов отмечалось сочетание нескольких аутоиммунных/ воспалительных процессов.

Из 16 случаев активных злокачественных процессов 13 были представлены миелодиспластическим синдромом (МДС), 2 неклассифицируемой посттрансплантационной лимфопролиферативной болезнью (ПТЛБ)-подобным лимфопролиферативным расстройством, 1 неклассифицируемым миелолифферативным заболеванием.

Для оценки статуса питания использован показатель Z-score от индекса массы тела (масса тела в килограммах, разделенная на квадрат роста в метрах) с учетом пола и возраста пациента

на день измерения. Z-score от индекса массы тела (ИМТ) рассчитывался с использованием рекомендаций Всемирной организации здравоохранения [URL:<https://www.who.int/toolkits/child-growth-standards/standards/body-mass-index-for-age-bmi-for-age>. Дата обращения: 12.09.2023]. Z-score, рассчитанный для отдельного пациента, был использован для определения степени недостаточности или избытка массы тела, на основании критериев, валидированных Американским обществом парентерального и энтерального питания [Mehta et al., 2013]. Диапазон Z-score от ИМТ от -1 до +1 трактовался как нормальный статус (n=174), от -1 до -2 как недостаточность питания легкой степени (n=39), от -2 до -3 как недостаточность питания умеренной степени (n=14), ниже -3 как недостаточность питания тяжелой степени (n=16), от +1 до +2 как избыток массы тела (n=43) и выше +2 как ожирение (n=25). Всего недостаток питания отмечался у 69 (22%), а избыток питания у 68 (22%) пациентов.

За поражение органа принимались те или иные нарушения функции органа, проявляющиеся клинически или выявленные посредством инструментальной и лабораторной диагностики. Органные расстройства на момент ТГСК отмечались у 92 пациентов.

Подходы к ТГСК

Выбор донора основывался на результатах HLA-типировании крови. При наличии у пациента 10/10 HLA совместимых сиблингов и условии отсутствия у них патогенной мутации, вызывающей заболевание у реципиента, им отдавалось предпочтение. Дальнейшая тактика выбора донора отличалась до и после 2019 года. До 2019 года, при отсутствии у пациента HLA-совместимого сиблинга, всем пациентам проводился поиск 10/10 или 9/10 HLA-совместимого неродственного донора в международном регистре доноров костного мозга. При отсутствии совместимого неродственного или необходимости срочного выполнения ТГСК использовался HLA-гаплоидентичный донор – родитель пациента. С 2019 года при проведении TCR $\alpha\beta$ + /CD19+ деплеции трансплантата у всех пациентов гаплоидентичный донор начал использоваться как предпочтительный. Из 312 пациентов, включенных в исследование, 152 получили первую ТГСК от неродственного совместимого донора, 127 от родственного несовместимого (гаплоидентичного) донора и 33 от родственного совместимого донора.

В качестве источника трансплантата у пациентов использовались донорские периферические стволовые клетки (ПСК) или костный мозг (КМ). Выбор в пользу ПСК в качестве источника гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) осуществлялся в случае запланированной обработки трансплантата. Основной стратегией обработки являлась TCR $\alpha\beta$ + /CD19+ деплеция, реже CD34+ селекция. В основе обеих методик лежала иммуномагнитная сепарация клеток на аппаратах «CliniMACS» и «CliniMACS Prodigy» в соответствии с инструкциями производителя («Miltenyi Biotec», «Bergisch Gladbach», Германия).

В качестве источника ГСК при первых трансплантациях у 276 пациентов применялись ПСК, у 36 КМ. В качестве обработки трансплантата ПСК у 271 пациента проводилась TCR $\alpha\beta$ + / CD19+ деплеция, у 5 CD34+ селекция. У 14 из 36 пациентов, получивших КМ, применялся посттрансплантационный циклофосфамид.

Статистические методы

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы XLSTAT 2021 (Lumivero, США). Анализ общей выживаемости (ОВ) выполнялся методом Каплана-Майера с учетом 95% доверительного интервала (ДИ). Для анализа рисков посттрансплантационных событий использовался метод кумулятивной вероятности с учетом 95% доверительного интервала, при анализе учитывались конкурирующие события (недостаточность трансплантата, смерть). Для анализа отношения рисков как в однофакторном, так и многофакторном анализе использован метод оценки риска пропорциональных рисков Кокса с учетом 95% доверительного интервала.

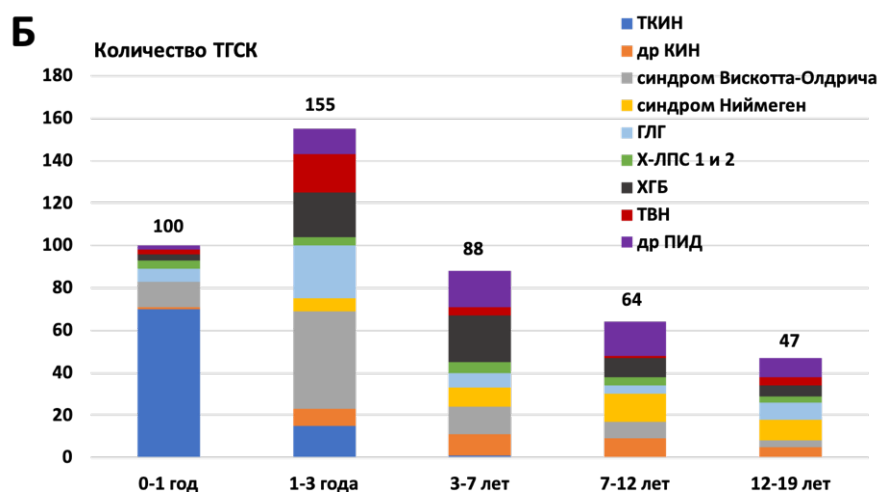
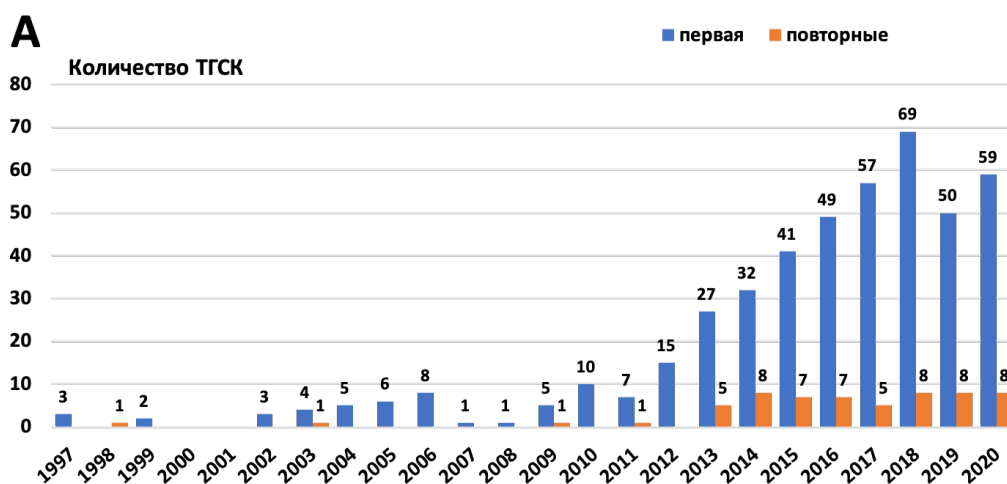
Статистические различия считались достоверными при значениях p менее 0,05. Для расчета p -значения использованы: при сравнении общей выживаемости методом Каплана-Майера – логранговый критерий, при сравнении кумулятивной вероятности – модель Грея, при сравнении связи категориальных переменных в таблицах сопряженности – точный тест Фишера, для сравнения количественных переменных – критерий Манна-Уитни (при сравнении двух групп) или критерий Краскела — Уоллиса (при сравнении более чем 2 групп), для метода оценки рисков – критерий хи-квадрат.

Результаты исследования

Оценка активности и анализ дефицита ТГСК при ПИД в РФ

За период с 1997 до конца 2020 года аллогенная ТГСК в РФ была проведена 454 пациентам. Медиана возраста пациентов на момент ТГСК составила 2,3 года (разброс 0,1 – 19,6 лет). Более половины пациентов получили ТГСК в возрасте до 3 лет: 100 (22%) человек до 1 года и 155 (34%) с 1 года до 3 лет. Количество трансплантируемых пациентов уменьшалось с возрастом: с 3 до 7 лет ТГСК получили 88 (19,5%) человек, с 7 до 12 лет 64 (14%) человека и с 12 до 19 лет 47 (10,5%) человек. Соотношение по полу мужского к женскому составило 340 : 114 или 3 : 1. Всего 454 пациентам было выполнено 514 аллогенных ТГСК, 398 пациентов получили одну, 52 пациента две и 4 пациента три ТГСК.

Количество ежегодно проводимых ТГСК многократно возросло с годами (Рисунок 1А). Медиана количества ТГСК за год в период с 1997 по 2009 годы составляла 3 (разброс 0 – 8), с 2010 по 2014 годы – 15 (разброс 8 – 40) и с 2015 по 2020 годы – 60 (разброс 48 – 77). Основная доля ТГСК (92,7%) приходилась на 4 основные группы ПИД: клеточные и гуморальные дефекты (n=119, 26%), синдромальные КИН, (n=129, 28,5%), дефекты фагоцитоза (n=94, 20,5%) и иммунная дисрегуляции (n=79, 17,5%). Диагноз ПИД был подтвержден с помощью молекулярно-генетического исследования у 370 (81,5%) пациентов. У 329 (89%) пациентов причинно-значимый ген был выявлен до ТГСК и у 41 (11%) пациента после ТГСК. До 2012 года генетический дефект на момент ТГСК был известен у 17 из 57 (33%) пациентов, после 2012 года – у 311 из 399 (78%) пациентов.



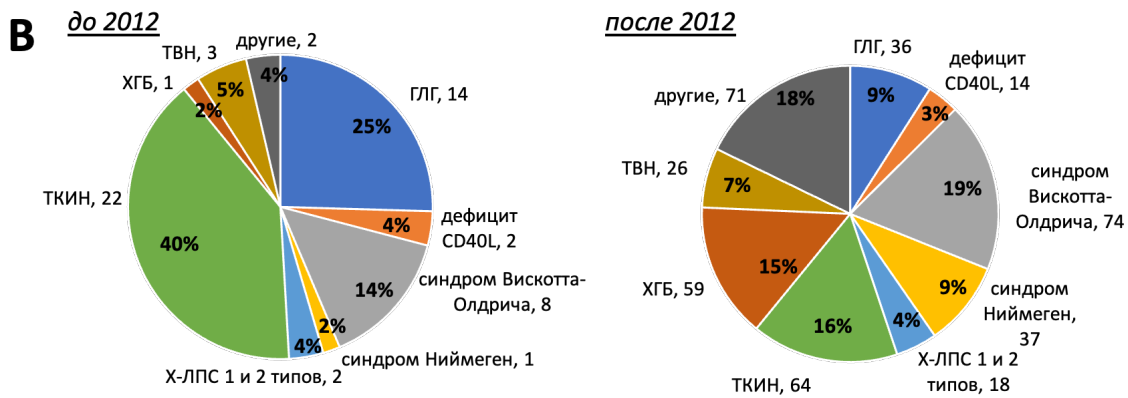


Рисунок 1 – Распределение ТГСК в РФ по годам и по основным нозологическим формам ПИД

А. Количество первых и повторных аллогенных ТГСК по годам с 1997 по 2020 годы (n=513)

Б. Распределение основных нозологических форм ПИД по возрасту ТГСК (n=454)

В. Распределение количества и долей ТГСК при различных ПИД по годам с 1997 по 2011 (n=55) и с 2012 по 2020 годы (n=399)

ТКИН – тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, др КИН – клеточные и гуморальные дефекты за исключением ТКИН, ГЛГ – гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, Х-ЛПС 1 и 2 – X-сцепленный лимфопролиферативный синдром 1 и 2 типов, ХГБ – хроническая гранулематозная болезнь, ТВН – тяжелая врожденная нейтропения, др ПИД – другие первичные иммунодефициты

На Рисунке 1Б представлено распределение основных нозологических форм ПИД по возрасту на момент ТГСК. Подавляющее большинство пациентов, получивших ТГСК до 1 года, составляют ТКИН (70%). Основными нозологическими формами ПИД, получившими ТГСК в возрасте от 1 до 3 лет, были СВО, ГЛГ и ТВН, в возрасте от 3 до 7 лет – ХГБ, от 7 до 12 – синдром Ниймеген.

Изменение распределения нозологических форм ПИД как показаний к ТГСК с годами представлено на Рисунке 1В. До 2012 года основными двумя нозологическими формами ПИД, при которых определялись показания к ТГСК, были ТКИН и ГЛГ. С 2012 года отмечалось значимое сокращение доли ТКИН (в 2 раза) и ГЛГ (в 3 раза), при увеличении доли других ПИД. Особенно заметно увеличение доли ХГБ (с 2 до 15%), синдрома Ниймеген (с 2 до 9%) и других ПИД (с 4 до 18%). Среди других ПИД, при которых не проводилась ТГСК до 2012 года, были КИН менее тяжелые, чем ТКИН (за исключением гипер IgM синдрома), КИН, ассоциированные с синдромальной патологией (за исключением СВО и синдрома Ниймеген), болезни иммунной дисрегуляции (за исключением ГЛГ), а также дефекты гуморального звена иммунитета, дефекты врожденного иммунитета, аутовоспалительные заболевания и фенокопии ПИД.

В анализ типов трансплантатов были включены 513 ТГСК, выполненные 453 пациентам. ТГСК проводилась от: неродственного (n=249, 48,5%), родственного совместимого ($\geq 9/10$ по HLA, n=76, 15%) и родственного несовместимого ($\leq 8/10$ по HLA, n=188, 35,5%) доноров. При

распределении типов доноров по годам (Рисунок 2) отмечалось увеличение доли родственного несовместимого донора по отношению к неродственному (с 13,3% в 2012 году до 62,7% в 2020 году), доля родственного совместимого донора оставалась на прежнем уровне. Резкое преобладание родственного несовместимого донора над неродственным (9:1) отмечалось при ТКИИ, тогда как в других группах преобладали неродственные доноры. Родственные совместимые доноры были использованы в равной степени во всех группах ПИД.

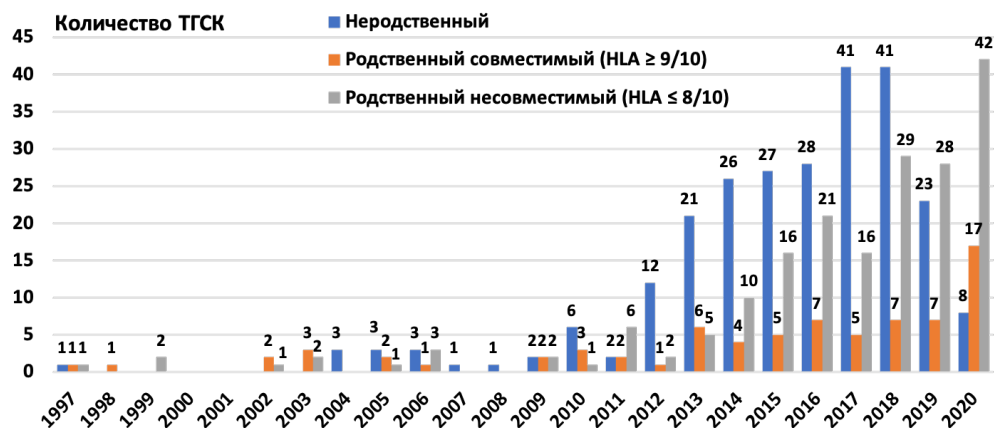


Рисунок 2 – Распределение типов доноров гемопоэтических стволовых клеток по годам
Распределение количества ТГСК по различным типам доноров по годам с 1997 по 2020 годы (n=513)

При распределении количества ТГСК, выполненных различными трансплантационными центрами, основная доля пришлась на НМИЦ ДГОИ им. Д.Рогачева (71%, n=364) и РДКБ РНИМУ им. Н.И.Пирогова (23%, n=120). Единичные ТГСК выполнены в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой (5%, n=25), ОДКБ№1 г. Екатеринбург (1,5%, n=7) и МДГКБ г. Москва (0,5%, n=2). Неравномерное распределение трансплантационной нагрузки связано с наличием специализированных отделений иммунологии в НМИЦ ДГОИ им. Д.Рогачева и РДКБ РНИМУ им. Н.И.Пирогова. В остальных клиниках имеются только стационары гематологического профиля.

Другим важным фактором, обуславливающим активность ТГСК ПИД в отдельных центрах, является количество и оборот трансплантационных коек. На основании данных анализа активности ТГСК у детей в РФ [Масчан М.А. и др., 2020] и обновленных данной исследовательской группой на момент окончания 2020 года, была проанализирована трансплантационная активность в пяти вышеупомянутых центрах. На долю ПИД по отношению ко всем выполненным аллогенным ТГСК с 2016 по 2020 годы у детей в РФ пришлось 16,5% (321

ТГСК при ПИД на 1945 аллогенных ТГСК). При этом доля ПИД среди разнообразных нозологических форм, получающих ТГСК, отличалась между центрами.

Для оценки охвата ТГСК больных с ПИД были использованы данные Национального регистра ПИД РФ. Был проведен анализ доли пациентов детского возраста по группам ПИД получивших и не получивших ТГСК или генную терапию как альтернативу ТГСК в целом и за различные временные периоды: с 1997 до 2011 годы и с 2012 до 2020 годы, а также доли живых пациентов среди получивших и не получивших ТГСК (Таблица 2). Поскольку ряд пациентов, диагностированных с ПИД в РФ, получили аллогенную ТГСК или генную терапию за рубежом, при анализе охвата ТГСК учитывались и пациенты, получившие ТГСК в зарубежных клиниках.

Всего аллогенную ТГСК или генную терапию (как альтернативу ТГСК) получили 482 из 2775 (17%) пациентов, состоящих в регистре (Таблица 2). Из 482 пациентов 478 получили ТГСК и 4 (все с СВО) генную терапию. Доля пациентов, получивших ТГСК/ генную терапию, значительно варьировала между различными группами ПИД. Так, более половины пациентов с ТКИН (62%), ГЛГ (78%) и СВО (55%) получили ТГСК/ генную терапию, тогда как в некоторых группах ТГСК либо не проводилась совсем (дефекты комплемента), либо проведена в единичных случаях. Доля пациентов с ПИД, состоящих в Национальном регистре РФ, получивших ТГСК возросла за последние годы, так с 1997 до 2012 она составляла 9%, с 2012 по 2020 – 20%. Тенденция к росту доли трансплантированных пациентов прослеживалась для всех групп ПИД, за исключением ГЛГ, при которых как до, так и после 2012 года ТГСК проводились у 78% пациентов.

Таблица 2 – Количество пациентов детского возраста в группах ПИД в РФ, получивших и не получивших ТГСК

Группа ПИД	Диагностировано ПИД			n= (доля) получивших ТГСК			n= ПИ	n= (доля) живых без ТГСК	n= (доля) живых после ТГСК	
	все	до 2012	2012-2020	все	до 2012	2012-2020				
Все ПИД	2775*	691	2084	482* (17%)	59 (9%)	417 (20%)	265 (3)	1831 (90%)	367 (77%)	
КиГД	все	290	72	218	124 (43%)	25 (35%)	99 (45%)	12	98 (64%)	77 (62%)
	ТКИН	146	47	99	90 (62%)	23 (49%)	67 (68%)	8	5 (10%)	51 (57%)
	КИН	144	25	119	34 (24%)	2 (8%)	32 (27%)	4	93 (87%)	26 (76%)
сКИН	все	743	187	556	141* (19%)	12 (6%)	129 (23%)	66	464 (87%)	113* (80%)
	СВО	166	64	102	92* (55%)	11 (17%)	81 (79%)	15	45 (76%)	80* (87%)
	Нийм	97	30	67	38 (39%)	1 (3%)	37 (55%)	17	28 (67%)	28 (74%)
ГД	447	195	252	5 (1%)	-	5 (2%)	67	352 (94%)	3	
ИД	все	255	70	185	80 (31%)	16 (23%)	64 (35%)	33 (1)	125 (88%)	61 (76%)
	ГЛГ	64	18	46	50 (78%)	14 (78%)	36 (78%)	2 (1)	7 (58%)	38 (76%)
ДФ	все	299	85	214	104 (35%)	4 (5%)	100 (47%)	29	154 (92%)	90 (87%)
	ХГБ	146	46	100	70 (48%)	1 (2%)	69 (69%)	13	54 (86%)	62 (89%)
	ТВН	138	39	99	28 (20%)	3 (8%)	25 (25%)	14	94 (98%)	23 (82%)
ДВИ	52	8	44	7 (13%)	-	7 (16%)	2	42 (98%)	6	
АВЗ	283	16	267	6 (2%)	-	6 (2%)	14	261 (99%)	6	
ДК	127	26	111	-	-	-	26	111 (100%)	-	
фПИД	12	2	10	3 (25%)	-	3 (30%)	-	9 (100%)	3	
Неур ПИД	257	30	227	12 (5%)	1 (3%)	11 (5%)	16 (1)	215 (94%)	8 (67%)	

**4 пациента с СВО получили генную терапию в зарубежных центрах (2 до и 2 после 2012 года)*

n – количество, ПН – потерянные из наблюдения, ТКИН – тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, КИН – комбинированная иммунная недостаточность, СВО – синдром Вискотта-Олдрича, Нийм – синдром Ниймеген, ГЛГ – гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, ПИД – первичный иммунодефицит, ХГБ – хроническая гранулематозная болезнь, ТВН – тяжелая врожденная нейтропения, ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Выживаемость пациентов, рассчитанная на основании данных регистра, фактически представлена долей живых пациентов по отношению ко всем получившим или не получившим ТГСК (Таблица 2). Доля выживших пациентов среди получивших по отношению к не получившим ТГСК существенно выше была лишь в группе ТКИН. В других же группах выживаемость пациентов получивших и не получивших ТГСК была сопоставима или имела обратную тенденцию в пользу более высокой выживаемости у пациентов, не получивших ТГСК.

При оценке ОВ пациентов, получивших ТГСК в РФ, она составила 0,74 (95% ДИ 0,69-0,78). Медиана времени наблюдения за живыми пациентами составила 4,3 года (разброс 1,0 – 24,4). ОВ пациентов, получивших ТГСК до 2012 (n=55), составляла 0,55 (95% ДИ 0,41-0,68) против 0,76 (95% ДИ 0,72-0,81) среди трансплантированных после 2012 года (n=399), $p < 0,0001$. Медиана времени наблюдения за живыми пациентами, получившими ТГСК до 2012 и после года составила 12,4 лет (разброс 2,1 – 24,4) и 4,2 года (разброс 1 – 9,9) соответственно.

Основываясь на данных одного из последних отчетов ЕВМТ за 2019 год [Passweg et al., 2021], аллогенная ТГСК при ПИД среди пациентов до 18 летнего возраста составила 39% от 1534 ТГСК при незлокачественных заболеваниях (598 ТГСК при ПИД). Общее же количество проведенных аллогенных ТГСК у детей, включенных в данный анализ, составляло 3123, следовательно, на долю ПИД пришлось 19%. Как упоминалось выше, в РФ на долю ПИД с 2016 по 2020 год пришлось 16,5% выполненных аллогенных ТГСК, однако важно учитывать и имеющийся в стране общий дефицит педиатрических трансплантационных коек порядка 30% [Масчан М.А. и др., 2020]. По данным НМИЦ ДГОИ им. Д.Рогачева, среднее число пациентов, ожидающих ТГСК, возросло за последние годы. С октября 2017 по октябрь 2020, учитывая проведенные ТГСК и выбывших из очереди пациентов, в НМИЦ ДГОИ им. Д.Рогачева в среднем регулярно ожидали ТГСК 36 пациентов с ПИД.

Оценка достаточности проводимых в РФ аллогенных ТГСК также проводилась на основании анализа данных Национального регистра ПИД в РФ. При этом учитывались случаи ТГСК и генной терапии в зарубежных клиниках. Результат данного анализа был сопоставлен с имеющимися в открытых источниках данными регистров ПИД Германии и Великобритании [El-Helou et al., 2019], [Shillitoe et al., 2018]. Поскольку данные этих регистров включают взрослых пациентов, анализ данных Национального регистра ПИД РФ также проводился с включением взрослых пациентов с ПИД. По данным Национального регистра ПИД РФ, ТГСК и генную

терапию получили 17% всех пациентов с ПИД детского возраста, а за последние 10 лет – 20% пациентов от общего числа пациентов регистра (Таблица 2). При расчете на всех пациентов с ПИД, включая взрослых ($n=3404$), доля получивших ТГСК составила 14%. С учетом неравномерного распределения пациентов по группам ПИД в регистрах разных стран, оценка охвата ТГСК проводилась в 4 основных группах ПИД, получающих ТГСК: клеточные и гуморальные дефекты, синдромальные КИН, иммунная дисрегуляция и дефекты фагоцитоза. Доля выполненных ТГСК/генной терапии всем пациентам регистра рассчитывалось на количество пациентов в этих группах ПИД. При этом доля ТГСК в РФ (29,5%) оказалась несколько ниже, чем в Германии (37%) и существенно ниже, чем в Великобритании (76%).

При сопоставлении количества ТГСК, проводимых при ПИД, с населением страны сравнивались показатели Соединенных Штатов Америки (США), доступные из отчета американского регистра ТГСК [Auletta J.J. et al, 2022] и РФ за 2020 год. В США в 2020 году выполнено 175 первичных аллогенных ТГСК при ПИД, что, исходя из показателя населения страны в 329,5 миллионов человек, представляет 0,53 ТГСК на 1 млн населения. В РФ в 2020 году проведено 59 первичных аллогенных ТГСК при ПИД, что, исходя из населения страны в 144,1 миллионов человек, представляет 0,4 ТГСК на 1 млн населения. Таким образом, дефицит ТГСК в РФ по отношению к США может составлять порядка 25%, то есть, исходя из показателей проводимых в последние годы первичных ТГСК при ПИД, порядка 15 ТГСК в год. С учетом того, что в США при ряде ПИД проводится генная терапия как альтернатива ТГСК, при отсутствии такой терапии в РФ, дефицит может составлять и более высокие значения. Такая разница может быть, в том числе связана с тем, что с 2018 года во всех штатах в США осуществляется неонатальный скрининг на ТКИН. По примерной оценке результатов неонатального скрининга ТКИН в ряде штатов США рождаемость пациентов с ТКИН составляет 1:58,000 новорожденных [Kwan et al., 2014].

Рождаемость в РФ в 2020 году составила 1,4358 миллионов новорожденных. Таким образом, опираясь на результаты скрининга в США, рождаемость ТКИН в РФ при сохраняющихся демографических показателях должна составлять 26 человек. Исходя из данных Национального регистра ПИД РФ медиана выявляемости ТКИН в РФ с 2015 по 2019 годы составила 13 человек (разброс 12 – 17). Медиана количества проводимых ТГСК при ТКИН в РФ за 5 лет составляла 10 (разброс 5 – 12). Таким образом, к моменту внедрения неонатального скрининга ТКИН в РФ потребуется, как минимум, 15 дополнительных ТГСК для ПИД в год.

Для расчета количества койко-дней, проведенных пациентами с ПИД в боксе отделения ТГСК, использованы данные НМИЦ ДГОИ им.Д.Рогачева. В анализ были включены пациенты, получившие ТГСК без проведения $TCR\alpha\beta+CD19+$ деплеции трансплантата. Среди 41 пациента медиана времени пребывания в отделении ТГСК составила 44 дня (разброс 27 – 143). При учете

койко-дней, проведенных пациентами после выписки из отделения ТГСК в общесоматических отделениях, медиана койко-дней составляла 63 дня (разброс 27 – 648). Для расчета потребности количества дополнительных ТГСК для ПИД были использованы данные анализа очереди в НМИЦ ДГОИ им.Д.Рогачева. Так, постоянно в данном центре ТГСК ожидало в среднем 36 пациентов. Также, была учтена потребность в дополнительных ТГСК для пациентов с ТКИН, которые должны быть выявлены посредством неонатального скрининга и насчитывают 15 в год. Таким образом, из расчета необходимости проведения дополнительных 51 ТГСК для ПИД в год, исходя из медианы времени нахождения в отделении ТГСК в 44 дня, необходимы дополнительные 2244 дня в отделении ТГСК, что в пересчете на один год составляет 6,2 дополнительные койки. При учете 63 койко-дней с учетом проведенных после выписки из отделения ТГСК в общесоматических отделениях, необходимы дополнительные 3213 дня в отделении ТГСК, что составляет 8,8 дополнительных коек.

Таким образом, в настоящее время в РФ отмечается дефицит трансплантационных коек для пациентов с ПИД.

Оценка эффективности ТГСК в различных группах ПИД

В данную часть исследования включена группа пациентов №2, которая насчитывала 312 пациентов с ПИД, получивших аллогенную ТГСК с 2012 по 2020 годы в НМИЦ ДГОИ им. Д.Рогачева.

Из 312 пациентов у 52 (17%) проведено две ТГСК и у 4 (1%) три ТГСК. Медиана времени наблюдения за выжившими пациентами после ТГСК составила 5,2 года (разброс 1,8 – 10,5). Из 312 пациентов с ПИД, получивших ТГСК, 80 пациентов умерло, ОВ составила 0,74 (95% ДИ 0,69 – 0,79). ОВ ПИД по группам приведена в Таблице 3. ОВ была значимо ниже в группе клеточных и гуморальных дефектов – 0,58 (95% ДИ 0,46 – 0,69) по отношению к 4 другим группам, $p=0,001$. В данной группе 61% пациентов приходился на ТКИН, ОВ пациентов с ТКИН ($n=43$) была 0,49 (95% ДИ 0,34 – 0,64) против 0,78 (95% ДИ 0,73 – 0,83) при других ПИД ($n=269$), $p<0,0001$.

Приживление нейтрофильного ростка трансплантата было констатировано у 290 из 309 (94%) пациентов, 6 пациентов умерли на раннем сроке до возможности зафиксировать приживление. Развитие недостаточности трансплантата отмечалось у 50 пациентов, у 13 первичное неприживление трансплантата и у 37 отторжение трансплантата. Кумулятивная вероятность недостаточности трансплантата составила 0,16 (95% ДИ 0,13 – 0,21). При анализе в пяти основных группах ПИД (Таблица 3) риск недостаточности трансплантата несколько отличался между группами, однако отличия не достигали статистической значимости $p=0,68$.

Таблица 3 – Основные результаты ТГСК в группах ПИД

Группа ПИД	п	Медина (разброс) времени наблюдения, годы	ОВ (95% ДИ)	НТ*, КВ (95% ДИ)	Острая РТПХ, КВ (95% ДИ)	Хроническая РТПХ, КВ (95% ДИ)	
Все ПИД	312	5,2 (1,8-10,5)	0,74 (0,69-0,79)	0,16 (0,13-0,21)	0,44 (0,39-0,5)	0,13 (0,09-0,17)	
КиГД	все	71	5,1 (1,9-10,2)	0,58 (0,46-0,69)	0,15 (0,08-0,26)	0,49 (0,39-0,62)	0,13 (0,07-0,21)
	ТКИН	43	5,3 (1,9-10,1)	0,49 (0,34-0,64)	0,13 (0,06-0,28)	0,47 (0,34-0,63)	0,12 (0,05-0,26)
	КИН	28	4,8 (2,1-10,2)	0,71 (0,54-0,88)	0,18 (0,08-0,4)	0,54 (0,38-0,76)	0,14 (0,06-0,35)
сКИН	все	96	5,7 (1,9-10,0)	0,79 (0,7-0,87)	0,14 (0,08-0,23)	0,49 (0,4-0,6)	0,14 (0,08-0,26)
	СВО	62	5,7 (1,9-10,0)	0,87 (0,78-0,95)	0,11 (0,06-0,23)	0,52 (0,41-0,66)	0,13 (0,07-0,25)
	Нийм	27	5,8 (2,2-9,0)	0,7 (0,53-0,87)	0,15 (0,06-0,38)	0,44 (0,29-0,68)	0,15 (0,06-0,36)
ИД	все	56	5,6 (1,8-10,5)	0,84 (0,74-0,93)	0,16 (0,09-0,29)	0,34 (0,24-0,49)	0,14 (0,07-0,27)
	ГЛГ	30	6,7 (1,8-10,5)	0,9 (0,79-1,0)	0,13 (0,05-0,33)	0,37 (0,23-0,59)	0,17 (0,08-0,37)
ДФ	все	57	4,7 (2,2-9,9)	0,73 (0,62-0,85)	0,21 (0,13-0,35)	0,42 (0,31-0,57)	0,13 (0,09-0,17)
	ХГБ	35	4,7 (2,5-9,9)	0,74 (0,6-0,89)	0,11 (0,05-0,29)	0,51 (0,37-0,71)	0,2 (0,1-0,39)
	ТВН	19	4,5 (2,2-8,5)	0,74 (0,54-0,94)	0,32 (0,16-0,61)	0,26 (0,12-0,56)	0,08 (0,01-0,54)
Другие ПИД	32	4,2 (1,8-9,9)	0,81 (0,67-0,95)	0,19 (0,09-0,39)	0,4 (0,27-0,62)	0,06 (0,02-0,23)	
р-значение**		0,1	0,001	0,68	0,48	0,82	

* из анализа недостаточности трансплантата исключены 3 пациента с ТКИН

** между 5 основными группами ПИД

КВ – кумулятивная вероятность, ДИ – доверительный интервал, КиГД – клеточные и гуморальные дефекты, ТКИН – тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, сКИН – синдромальная комбинированная иммунная недостаточность, СВО – синдром Вискотта-Олдрича, Нийм – синдром Ниймеген, ИД – иммунная дисрегуляция, ДФ – дефекты фагоцитоза, ГЛГ – гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, ПИД – первичный иммунодефицит, ХГБ – хроническая гранулематозная болезнь, ТВН – тяжелая врожденная нейтропения, ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ОВ – общая выживаемость, НТ – недостаточность трансплантата, РТПХ – реакция трансплантата против хозяина

Острая РТПХ манифестировала у 138 (44%) пациентов, включенных в исследование. У 42 (30%) пациентов была РТПХ I стадии, у 67 (49%) – II стадии, у 21 (15%) – III стадии и у 8 (6%) – IV стадии. Кумулятивная вероятность развития острой РТПХ в течение 1 года после ТГСК составила 0,44 (95% ДИ 0,39 – 0,5), вероятность тяжелой острой РТПХ (III-IV стадии) – 0,09 (95% ДИ 0,06 – 0,13). Кумулятивная вероятность хронической РТПХ была 0,13 (95% ДИ 0,09 – 0,17). У 19 (48%) пациентов хроническая РТПХ была представлена ограниченной и у 21 (52%) – экстенсивной формой. Частота острой и хронической РТПХ значимо не отличалась между 5 группами пациентов с ПИД, $p=0,48$ и $p=0,82$ (Таблица 3).

Кумулятивная вероятность виремии цитомегаловируса (ЦМВ) после ТГСК среди 312 пациентов, включенных в исследование, составила 0,46 (95% ДИ 0,4 – 0,51). Вероятность ЦМВ виремии была несколько выше при синдромальных КИН и других ПИД по отношению к клеточным и гуморальным дефектам, дефектам фагоцитоза и дефектам иммунной дисрегуляции (Таблица 4), однако отличия не были статистически значимы, $p=0,24$. ЦМВ поражение органов отмечалось у 56 пациентов: у 36 (64%) ретинит, у 27 (48%) пневмония, у 7 (12,5%) энцефалит, у 2 гепатит, у 2 колит, у 1 гастрит и у 1 цистит. Частота ЦМВ болезни, включая ретинит, среди всех 312 пациентов составила 18%, частота ЦМВ болезни за исключением ретинита – 10%. У более,

чем половины (64%) пациентов с ЦМВ болезнью, отмечался ЦМВ ретинит. Наиболее часто ЦМВ болезнь отмечалась у пациентов с КИН (28,5%), СВО (26%) и другими ПИД (28%) (Таблица 4).

Таблица 4 – Инфекционные осложнения ТГСК в группах ПИД

Группа ПИД	n	Умерло	Медиана (разброс) времени смерти после первой ТГСК, месяцы	Причины смерти				
				Инфекция с доказанным возбудителем	Картина инфекции без возбудителя	Иммунное осложнение	Другое	
Все ПИД	312	80	4,9 (0,2-48,7)	27 (34%)	15 (19%)	20 (25%)	18 (22%)	
КиГД	все	71	30	2,8 (0,2-28,3)	13 (43,5%)	10 (33%)	6 (20%)	1 (3,5%)
	ТКИН	43	22	1,8 (0,2-28,3)	11 (50%)	9 (41%)	2 (9%)	0
	КИН	28	8	10,5 (4,9-27,6)	2 (25%)	1 (12,5%)	4 (50%)	1 (12,5%)
сКИН	все	98	20	10,9 (0,5-48,8)	5 (25%)	2 (10%)	6 (30%)	7 (35%)
	СВО	62	8	8,3 (1,2-39,3)	4 (50%)	0	4 (50%)	0
	Нийм	27	8	15,1 (0,5-48,7)	1 (12,5%)	0	1 (12,5%)	6 (75%)
ИД	все	56	9	4,2 (0,5-8,1)	2 (22%)	2 (22%)	0	5 (56%)
	ГЛГ	30	3	3,3 (0,5-6,0)	1 (33%)	1 (33%)	0	1 (33%)
ДФ	все	57	15	12,8 (1,2-30,4)	3 (20%)	1 (7%)	6 (40%)	5 (33%)
	ХГБ	35	9	14,0 (1,7-30,4)	1 (11%)	0	7 (78%)	1 (11%)
	ТВН	19	5	4,6 (1,2-20,4)	1 (20%)	1 (20%)	0	3 (60%)
Другие ПИД	30	6	4,6 (1,2-20,4)	4 (67%)	0	2 (33%)	0	

* между 5 основными группами ПИД

КВ – кумулятивная вероятность, ДИ – доверительный интервал, ЦМВ – цитомегаловирус, КиГД – клеточные и гуморальные дефекты, ТКИН – тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, сКИН – синдромальная комбинированная иммунная недостаточность, СВО – синдром Вискотта-Олдрича, Нийм – синдром Ниймеген, ИД – иммунная дисрегуляция, ДФ – дефекты фагоцитоза, ГЛГ – гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, ПИД – первичный иммунодефицит, ХГБ – хроническая гранулематозная болезнь, ТВН – тяжелая врожденная нейтропения, ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Кумулятивная вероятность инфекции Эпштейн-Барр вируса (ЭБВ) после ТГСК составила 0,09 (95% ДИ 0,06 – 0,12), инфекции аденовируса (АДВ) – 0,12 (95% ДИ 0,09-0,17), инфекции вируса герпеса 6 типа (ВГ6) – 0,29 (95% ДИ 0,23 – 0,45). Кишечные вирусы отмечались у 130 (41,5%) пациентов, респираторные вирусы у 46 (14,5%), другие значимые вирусные инфекции у 31 пациента после ТГСК. Кумулятивная вероятность клинически значимых вирусных инфекций после ТГСК составила 0,57 (95% ДИ 0,52 – 0,63), а среди пациентов, не имевших активную инфекцию на момент ТГСК – 0,47 (95% ДИ 0,42 – 0,53). Вероятность клинически значимых инфекций была выше среди пациентов с синдромальными КИН, клеточными и гуморальными дефектами (преимущественно за счет КИН) и другими ПИД по отношению к пациентам с дефектами фагоцитоза и иммунной дисрегуляции, $p=0,05$ (Таблица 4).

Из 312 пациентов, включенных в исследование, вторые ТГСК получили 52 (16,7%) пациента, и у 4 из них проводились третьи ТГСК. У 47 (90%) пациентов повторная ТГСК выполнена из-за первичного неприживания или отторжения первого трансплантата ГСК. Медиана времени от первой до второй ТГСК составила 5,4 месяцев (разброс 1,6 – 45,7).

Кумулятивная вероятность смерти после ТГСК составила 0,26 (95% ДИ 0,22 – 0,32). Из 80 пациентов 63 умерли после первой ТГСК, 15 после второй ТГСК и 2 после третьей ТГСК. Кумулятивная вероятность смерти после первой ТГСК составила 0,2 (95% ДИ 0,16 – 0,26) в сравнении с 0,33 (95% ДИ 0,23 – 0,5) после повторных ТГСК, $p=0,02$. Первоначальными причинами смерти у 42 (53%) пациентов были инфекции (с верифицированными возбудителями или процессы с клинической картиной инфекционного процесса без выделенного причинно-значимого возбудителя), у 15 (19%) экстенсивная хроническая РТПХ, у 6 (8%) органная токсичность, у 4 (5%) злокачественные новообразования, у 4 (5%) другие иммунные осложнения, требующие длительной иммуносупрессии, у 4 (5%) прогрессия основного заболевания или осложнений ТГСК (у 3 из них в связи с отказом родителей от продолжения терапии) и у 4 (5%) другие причины. Распределение первоначальных причин смерти по группам ПИД представлено в Таблице 5. Причины смерти различались в группах ПИД, так у пациентов с ТКИН наиболее частой причиной были инфекции (50% с верифицированным возбудителем и 41% без верифицированного возбудителя), у пациентов с ХГБ иммунные осложнения (78%), у пациентов с синдромом Ниймеген другие причины (50%, прогрессия заболевания, рецидив или вторичное ЗНО).

Таким образом, общая выживаемость, риск осложнений и структура смертности достоверно различаются между различными ПИД.

Таблица 5 – Распределение первоначальных причин смерти по группам ПИД

Фактор на момент ТГСК		n	Общая выживаемость	
			ОВ (95% ДИ)	p
Возраст, лет	0-3	161	0,74 (0,68-0,81)	0,72
	3-18	151	0,74 (0,67-0,81)	
Возраст, лет (без ТКИН)	0-3	118	0,84 (0,77-0,91)	0,02
	3-12	114	0,79 (0,71-0,86)	
	12-18	37	0,61 (0,46-0,77)	
Активная инфекция	да	73	0,43 (0,31-0,54)	<0,0001
	нет	239	0,84 (0,79-0,89)	
Активные ауто- иммунитет/ воспаление*	да	89	0,61 (0,51-0,72)	0,003
	нет	223	0,79 (0,74-0,85)	
Активное злокачественное новообразование	да	15	0,67 (0,43-0,91)	0,47
	нет	297	0,75 (0,7-0,8)	
ЦМВ виремия на момент ТГСК	да	24	0,54 (0,34-0,74)	0,008
	нет	270	0,76 (0,71-0,81)	
Респираторные вирусы	да	30	0,47 (0,29-0,65)	0,0003
	нет	154	0,73 (0,65-0,8)	
Нутритивный статус	норма	256	0,78 (0,73-0,83)	0,002
	дефицит	30	0,52 (0,33-0,71)	
	ожирение	25	0,64 (0,44-0,83)	
Поражение органов	да	92	0,59 (0,49-0,69)	<0,0001
	нет	220	0,81 (0,75-0,89)	

КиГД – клеточные и гуморальные дефекты, ТКИН – тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, сКИН – синдромальная комбинированная иммунная недостаточность, СВО – синдром Вискотта-Олдрича,

Нийм – синдром Ниймеген, *ИД* – иммунная дисрегуляция, *ДФ* – дефекты фагоцитоза, *ГЛГ* – гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, *ПИД* – первичный иммунодефицит, *ХГБ* – хроническая гранулематозная болезнь, *ТВН* – тяжелая врожденная нейтропения

Влияние факторов основного заболевания на общие эффекты ТГСК

К моменту начала кондиционирования перед ТГСК генетический диагноз был известен у 247 пациентов. ОВ пациентов, у которых был известен генетический диагноз, была 0,75 (95% ДИ 0,69 – 0,8) против 0,72 (95% ДИ 0,61 – 0,83) у пациентов без выявленного причинно-значимого гена (n=65), p=0,51. ОВ не отличалась в группах пациентов, получивших ТГСК до и после 3 лет: 0,74 (95% ДИ 0,68 – 0,81) и 0,74 (95% ДИ 0,67 – 0,81), соответственно, p=0,72. При исключении пациентов с ТКИН, которые попадали только в группу пациентов до 3 лет, и делении группы старше 3 лет на 2 возрастных диапазона, ОВ была 0,84 (95% ДИ 0,77 – 0,9) до 3 лет, 0,79 (95% ДИ 0,71 – 0,86) с 3 до 12 лет и 0,61 (95% ДИ 0,45 – 0,77) от 3 до 12 лет, p=0,04 (Таблица 6).

Таблица 6 – Влияние факторов основного заболевания на исходы ТГСК при ПИД

Фактор риска	n	Регрессия Кокса – однофакторный анализ		Регрессия Кокса – многофакторный анализ		Балл для индекса комор- бидности	
		ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p		
Возраст, лет	0-3	118	0,76 (0,42-1,4)	0,38	0,69 (0,4-1,3)	0,24	-
	3-12	114	-	-	-	-	-
	12-18	37	1,97 (1,0-3,8)	0,05	1,94 (0,9-4,0)	0,08	1
Активная инфекция	да	41	4,04 (2,4-6,9)	<0,0001	3,49 (1,9-6,5)	<0,0001	3
	нет	228	-	-	-	-	-
Активные АИВ*	да	80	2,4 (1,4-4,1)	0,001	1,57 (0,9-2,7)	0,12	1
	нет	189	-	-	-	-	-
Активное ЗНО	да	14	1,98 (0,8-5,0)	0,14	2,02 (0,8-5,3)	0,16	2
	нет	255	-	-	-	-	-
Поражение органа	да	63	2,53 (1,6-3,9)	<0,0001	1,22 (0,7-2,2)	0,52	1
	нет	206	-	-	-	-	-
Статус питания	норма	224	-	-	-	-	-
	дефицит	22	0,76 (0,4-1,4)	0,38	0,92 (0,4-2,2)	0,85	-
	ожирение	23	1,97 (1,0-3,8)	0,05	1,94 (0,9-4,2)	0,09	1

*без учета гранулем при ХГБ

ТКИН – тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, *ТГСК* – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, *ОВ* – общая выживаемость, *ДИ* – доверительный интервал

Наличие активной инфекции на момент ТГСК значимо влияло на ОВ пациентов после ТГСК (Таблица 6). Отдельно исследовано влияние инфекционных агентов, которые имелись у пациентов как в течение 100 дней до, так и непосредственно на момент ТГСК. Так, наличие репликации ЦМВ, ЭБВ и ВГ6 как за 100 дней, так и на момент ТГСК статистически значимо

повышали риск развития клинически значимых инфекций после ТГСК. При этом из имеющихся до ТГСК инфекций на ОВ значимо влияли только активная ЦМВ виремия и респираторные вирусы ($p=0,008$ и $0,0003$ соответственно) (Таблица 6).

В группу пациентов с активными аутоиммунными и воспалительными осложнениями инициально входило 20 пациентов с ХГБ, имевших гранулематозные осложнения. ОВ была $0,66$ (95% ДИ $0,42 - 0,9$) у пациентов без гранулематозных осложнений ($n=15$) против $0,8$ (95% ДИ $0,63 - 0,98$) у пациентов с гранулемами на момент ТГСК ($n=20$), $p=0,33$. Таким образом, активные гранулематозные осложнения у ХГБ не ухудшали выживаемость, в связи с чем при дальнейшем анализе были исключены из структуры аутоиммунных и воспалительных осложнений у ПИД.

Как показано в Таблице 6, помимо инфекций, на ОВ пациентов после ТГСК значимо влияло наличие активного аутоиммунного/ воспалительного осложнения ($p=0,02$), поражения органа ($p<0,0001$), дефицита питания умеренной и тяжелой степени и ожирения ($p=0,002$). Наличие активного ЗНО ухудшало показатель выживаемости до $0,67$ по отношению к $0,75$ у пациентов без ЗНО, однако в виду небольшого числа пациентов в группе отличия не были статистически достоверными.

При оценке влияния описанных в данном разделе факторов, ассоциированных с основным заболеванием, на осложнения ТГСК, наличие ЗНО повышало риск недостаточности трансплантата: $0,33$ (95% ДИ $0,16 - 0,68$) против $0,15$ (95% ДИ $0,12 - 0,2$), $p=0,04$. Важно уточнить, что из 15 случаев активных ЗНО 13 были представлены МДС, 7 из которых отмечались у пациентов с дефектами фагоцитоза (5 ТВН, 2 GATA2). Вторым фактором, для которого был получен статистически значимый эффект на риск осложнений ТГСК, была активная инфекция. Наличие инфекции на момент ТГСК повышало риск клинически значимых инфекций после ТГСК до $0,73$ (95% ДИ $0,63 - 0,84$) по сравнению с $0,52$ (95% ДИ $0,46 - 0,59$) среди тех, кто не имел инфекции, $p=0,0004$.

Таким образом, возраст старше 12 лет, наличие активной инфекции, активного аутоиммунного или воспалительного осложнения, поражения органов и ожирения или дефицита питания средней и тяжелой степени ассоциированы со снижением выживаемости пациентов с ПИД после ТГСК.

Разработка индекса коморбидности для оценки прогноза выживаемости после ТГСК при ПИД

В качестве основы для разработки инструмента оценки прогноза выживаемости после ТГСК при ПИД использован широко употребляемый индекс коморбидности [Sorrer et al., 2005], представляющий сумму баллов за каждое сопутствующее заболевание, которое имеет пациент к

моменту ТГСК. При расчете индекса коморбидности на момент ТГСК у пациентов с ПИД, включенных в данное исследование, у 191 пациента он был равен 0, у 78 равен 1, у 19 равен 2, у 16 равен 3 и у 8 был больше 3 (у 5 – 4, у 2 – 5, у 1 – 6). ОВ пациентов была выше относительно более низкому индексу коморбидности, так выживаемость была 0,86 (95% ДИ 0,81 – 0,91) у пациентов с индексом 0, 0,63 (95% ДИ 0,52 – 0,74) у пациентов с индексом 1, 0,42 (95% ДИ 0,18 – 0,64) у пациентов с индексом 2, 0,5 (95% ДИ 0,25 – 0,75) у пациентов с индексом 3, 0,38 (95% ДИ 0,04 – 0,71) у пациентов с индексом больше 3, однако статистические различия были получены только для всех групп по сравнению с группой с индексом 0 ($p < 0,0001$), но не между собой (Рисунок 3А). Таким образом, данный индекс коморбидности не полностью отражает риски смертности пациентов при количестве баллов выше одного.

Поскольку лишь незначительно количество пациентов в данном исследовании имели соматические проблемы, учитываемые в классическом индексе коморбидности, их валидация в данном исследовании не проводилась. Пересмотру подлежали факторы, которые для пациентов с ПИД являются не просто сопутствующей патологией, а непосредственными осложнениями или проявлениями самого заболевания. Для этого оценивались факторы, для которых в предыдущем разделе продемонстрировано значимое влияние на посттрансплантационную выживаемость: инфекции, аутоиммунные/ воспалительные осложнения, нарушения нутритивного статуса, поражение органов и возраст пациентов. Также несмотря на то, что разница ОВ у пациентов с активным ЗНО и без него не достигла статистической значимости, данный показатель был так же включен в анализ рисков.

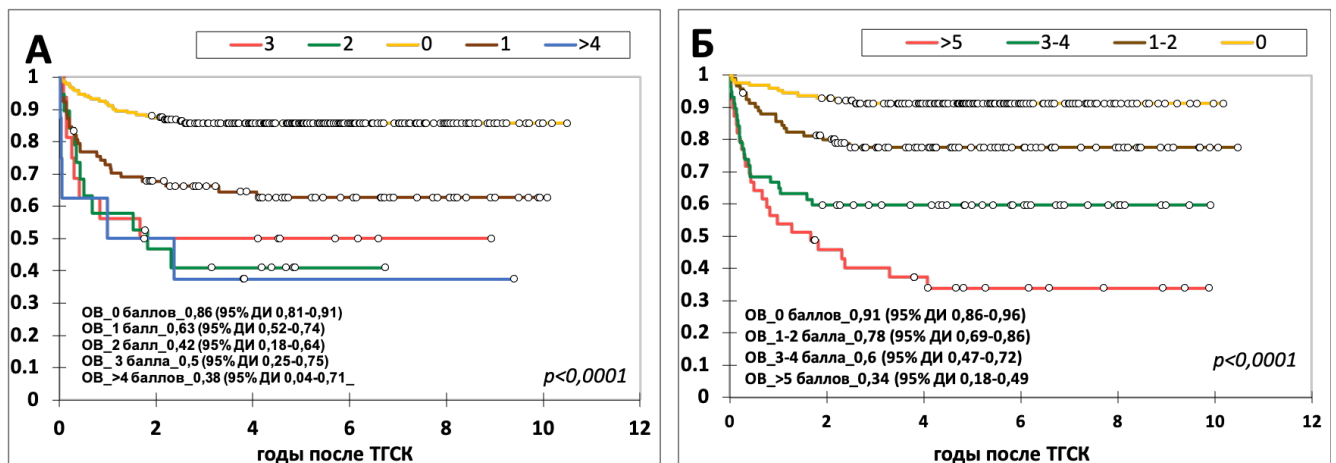


Рисунок 3 – Общая выживаемость пациентов с ПИД в зависимости от индекса коморбидности

А. Общая выживаемость (ОВ) после ТГСК пациентов с ПИД с классическим индексом коморбидности 0 ($n=191$), 1 ($n=78$), 2 ($n=19$), 3 ($n=16$) и 4 и более ($n=8$)

Б. Общая выживаемость (ОВ) после ТГСК пациентов с ПИД с адаптированным индексом коморбидности 0 ($n=125$), 1-2 ($n=91$), 3-4 ($n=57$), 5 и более ($n=39$)

Важно, что полученная в предыдущем разделе разница в выживаемости пациентов с отдельными факторами риска на момент ТГСК, зачастую компрометирована ассоциацией данных рисков между собой. Также, необходимо учитывать, что отдельной группой с большим уровнем ассоциированных рисков была группа ТКИН. Так, при анализе ассоциаций рисков между собой, пациенты с ТКИН имели значимо отличное число пациентов с инфекциями на момент ТГСК ($p < 0,0001$), а также распределение по возрасту ($p < 0,0001$) и нутритивному статусу ($p = 0,04$). Таким образом, при составлении модели для адаптации факторов риска для индекса коморбидности, пациенты с ТКИН были исключены. Для распределения количества баллов, присваиваемых за отдельные факторы риска, за основу выбрана модель многофакторного анализа отношения рисков. Для распределения была использована методика, применимая при разработке классического индекса коморбидности [Sorrer et al., 2005]. В соответствии с ней, каждому фактору риска, для которого было получено отношение рисков выше 1,2 присваивался балл: при отношении рисков 1,2 – 2,0: 1 балл, при отношении рисков 2,0 – 3,0: 2 балла, при отношении рисков выше 3,0: 3 балла (Таблица 6).

Таблица 6 – Влияние факторов состояния пациентов с ПИД без ТКИН на выживаемость после ТГСК

Фактор риска		n	Метод Каплана-Майера		Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
			ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
Индекс коморбидности*	0	126	0,92 (0,87-0,97)	<0,0001	-	-	-	-
	1-4	122	0,73 (0,65-0,81)		3,8 (1,9-7,8)	0,0002	4,43 (2,1-9,3)	<0,0001
	≥5	21	0,33 (0,12-0,55)		8,1 (3,7-17,8)	<0,0001	8,84 (3,6-22,0)	<0,0001
ТСRαβ депляция	да	235	0,79 (0,74-0,84)	0,51	0,79 (0,4-1,6)	0,51	0,37 (0-1,0)	0,05
	нет	34	0,73 (0,58-0,88)		-	-	-	-
Тип донора	гапло	91	0,73 (0,64-0,83)	0,41	-	-	-	-
	нерод	151	0,81 (0,75-0,88)		0,69 (0,4-1,2)	0,18	0,94 (0,5-1,8)	0,85
	родств	27	0,78 (0,62-0,94)		0,87 (0,4-2,1)	0,76	0,37 (0,1-1,3)	0,11
Кондиционирование	1 алк	31	0,87 (0,75-0,99)	0,01	-	-	-	-
	2 алк	148	0,79 (0,73-0,86)		1,6 (0,6-4,7)	0,35	1,2 (0,4-3,5)	0,75
	2 ал+пл	56	0,84 (0,74-0,93)		1,3 (0,4-4,1)	0,7	1,5 (0,4-5,4)	0,53
	другое	34	0,59 (0,42-0,75)		3,8 (1,3-11,5)	0,02	2,3 (0,7-7,3)	0,16
ИСТ	да	177	0,81 (0,75-0,87)	0,13	0,66 (0,4-1,1)	0,13	0,55 (0,3-1,0)	0,06
	нет	92	0,73 (0,64-0,83)		-	-	-	-

*без учета гранулем при ХГБ

ОР – отношение рисков (HR, hazard ratio), ДИ – доверительный интервал, ЗНО – злокачественное новообразование, АИВ – аутоиммунное/ воспалительное осложнение

Поскольку при исследовании фактора поражения органов, выполненном в предыдущем разделе, учитывались состояния, как включенные, так и не включенные в классический индекс коморбидности, подход к оценке фактора поражения органа был несколько переработан. Помимо имеющихся факторов поражения почек, печени и легких был добавлен показатель «другого

поражения органов». Таковыми считались наличие у пациента активного энтероколита (любой природы), сердечной недостаточности, требующей медикаментозной терапии (на фоне врожденного порока сердца, кардиомиопатии и др.), значимые воспалительные/ поствоспалительные изменения в легких без дыхательной недостаточности (включая бронхоэктазы), поражения головного мозга, нетяжелую почечную недостаточность (в данном исследовании трактовалась как ХБП 0 – 2Б стадии) или другое поражение почек и других органов. Учитывая небольшое количество событий для отдельно взятых факторов поражения органов, все они были объединены в одну группу. ОВ у пациентов с ПИД без ТКИН с другим поражением органов (n=47) составила 0,62 (95% ДИ 0,48 – 0,76) против 0,82 (95% ДИ 0,77 – 0,87) у пациентов без других поражений органов (n=222), p=0,001. При замене фактора поражения органа в многофакторном анализе на другое поражение органа, исключая факторы оцениваемые существующим индексом коморбидности, отношение рисков для других факторов сохранилось прежним, однако для поражения органа стало выше – 1,73 (95% ДИ 0,97 – 3,08), p=0,06. Таким образом, как описано выше, фактору поражения органов, отличному от используемых в классическом индексе коморбидности, присваивался 1 балл.

При адаптации индекса коморбидности для ПИД относительно классического индекса были изменены следующие факторы: болезнь Крона или язвенный колит и ревматические болезни заменены на активные аутоиммунные/ воспалительные процессы с причислением 1 балла; фактору инфекции причислялся не 1, а 3 балла; ЗНО как солидная опухоль с проведением терапии в любой временной период до ТГСК заменен на активное ЗНО при ТГСК с причислением 1 балла; и добавлены фактор возраста старше 12 лет и другого поражения органа с причислением 1 балла.

Для валидации адаптированного индекса была использована группа из 312 пациентов с включением ТКИН, у 125 пациентов индекс был равен 0, у 91 – 1-2 баллам, у 57 – 3-4 баллам, у 39 – более 5 баллов. ОВ была 0,91 (95% ДИ 0,86 – 0,96) у пациентов индексом 0 баллов, 0,78 (95% ДИ 0,69 – 0,86) у пациентов с индексом 1-2 балла, 0,6 (95% ДИ 0,47 – 0,72) у пациентов с индексом 3-4 балла, 0,34 (95% ДИ 0,18 – 0,49) у пациентов с индексом более 5 баллов, p<0,0001 (Рисунок 3Б). Различия были статистически значимы между всеми группами ПИД.

Таким образом, разработанный в процессе исследования индекс коморбидности позволяет с высоким уровнем достоверности определять прогноз выживаемости пациентов после аллогенной ТГСК.

Влияние факторов методики трансплантации на общие эффекты ТГСК

В однофакторном анализе использование TCR $\alpha\beta$ + /CD19+ деплеции трансплантата существенно не влияло на ОВ, она была 0,73 (95% ДИ 0,59 – 0,87) у 275 пациентов, получивших деплецию и 0,75 (95% ДИ 0,69 – 0,8) среди 41 пациента, получивших другие типы трансплантатов, $p=0,95$. Применение TCR $\alpha\beta$ + /CD19+ деплеции статистически значимо не влияло на риск недостаточности трансплантата и клинически вирусных значимых инфекций, однако существенно снижало риск острой и хронической РТПХ. Вероятность острой РТПХ была 0,61 (95% ДИ 0,48 – 0,78) и 0,42 (95% ДИ 0,36 – 0,48) ($p=0,009$), хронической РТПХ 0,22 (95% ДИ 0,12 – 0,39) и 0,11 (95% ДИ 0,08 – 0,16) ($p=0,05$) у пациентов без и с использованием TCR $\alpha\beta$ + /CD19+ деплетированного трансплантата соответственно.

В однофакторном анализе получено существенное влияние на выживаемость типа донора. ОВ была 0,82 (95% ДИ 0,75 – 0,88) среди 152 пациентов, получивших ТГСК от неродственного донора, 0,64 (95% ДИ 0,56 – 0,73) среди 127 пациентов, получивших ТГСК от гаплоидентичного донора и 0,79 (95% ДИ 0,65 – 0,93) среди 33 пациентов, получивших ТГСК от родственного совместимого донора, $p=0,003$. При исключении пациентов с ТКИН (которые преимущественно получили ТГСК от гаплоидентичного донора) ОВ пациентов после ТГСК от неродственного донора ($n=151$) была 0,81 (95% ДИ 0,75 – 0,88), от гаплоидентичного ($n=91$) 0,73 (95% ДИ 0,64 – 0,83) и от совместимого родственного ($n=27$) 0,78 (95% ДИ 0,62 – 0,94), и различия утратили статистическую значимость, $p=0,41$. При этом тип донора существенно не влиял на риск развития недостаточности трансплантата, острой и хронической РТПХ и клинически значимых инфекций.

В зависимости от типа кондиционирования ОВ значимо не отличалась между теми, кто получил один алкилирующий агент ($n=40$), два алкилирующих агента ($n=171$) или два алкилирующих агента в сочетании с гранулоцитарным колоние-стимулирующим фактором (Г-КСФ) и плериксафором ($n=56$), ОВ была 0,85 (95% ДИ 0,74 – 0,96), 0,76 (95% ДИ 0,69 – 0,82) и 0,84 (95% ДИ 0,74 – 0,93) соответственно, $p=0,24$. Статистически значимо ОВ отличалась только в группе пациентов получивших другие режимы (чаще немиелоаблативные, то есть с редукцией доз химиопрепаратов) ($n=34$), где она была 0,59 (95% ДИ 0,42 – 0,75), $p=0,01$. Тип кондиционирования существенно влиял на риск недостаточности трансплантата, он был 0,28 (95% ДИ 0,17 – 0,46) после использования 1 алкилирующего агента, 0,16 (95% ДИ 0,12 – 0,23) после использования 2 алкилирующих агентов и 0,02 (95% ДИ 0 – 0,14) после использования 2 алкилирующих агентов в сочетании с Г-КСФ и плериксафором, $p=0,002$. При этом в зависимости от типа кондиционирования не было получено существенной разницы в риске развития острой и хронической РТПХ и значимых вирусных инфекций.

Ни использование посттрансплантационной иммуносупрессивной терапии после TCR $\alpha\beta$ + / CD19+ деплеции трансплантата против отсутствия ее применения, ни использование 1 против нескольких иммуносупрессивных агентов не имели существенного влияния на результаты ТГСК.

Учитывая ассоциацию многих факторов ТГСК между собой, а также их ассоциации с более высоким или низким значением индекса коморбидности, отдельно выполнен многофакторный анализ отношения рисков. При данном анализе статистически значимые отличия были получены для таких факторов, как индекс коморбидности от 1 до 4 ($p < 0,0001$) и 5 и более ($p < 0,0001$) по сравнению с пациентами с индексом 0, и проведение TCR $\alpha\beta$ + / CD19+ деплеции трансплантата ($p = 0,05$), но не для факторов кондиционирования, выбора донора и тактики иммуносупрессивной терапии (Таблица 7). Интересно, что полученная в однофакторном анализе значимая разница выживаемости в зависимости от режима кондиционирования нивелировалась при проведении многофакторного анализа (Таблица 7).

Таким образом, при поправке на адаптированный индекс коморбидности пациента, проведение TCR $\alpha\beta$ + / CD19+ деплеции, но не другие факторы методики ТГСК, значимо улучшало выживаемость пациентов после ТГСК.

Таблица 7 – Влияние факторов методики ТГСК и состояния пациента на момент ТГСК на выживаемость пациентов с ПИД за исключением ТКИН

Фактор риска	n	Метод Каплана-Майера		Однофакторный анализ		Многофакторный анализ					
		ОВ (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p				
Индекс коморбидности*	0	126	0,92 (0,87-0,97)	-	-	-	-				
	1-4	122	0,73 (0,65-0,81)	3,8 (1,9-7,8)	0,0002	4,43 (2,1-9,3)	<0,0001				
	≥5	21	0,33 (0,12-0,55)					<0,0001	8,84 (3,6-22,0)	<0,0001	
TCR $\alpha\beta$ деплеция	да	235	0,79 (0,74-0,84)	0,79 (0,4-1,6)	0,51	0,37 (0-1,0)	0,05				
	нет	34	0,73 (0,58-0,88)					-	-	-	-
Тип донора	гапло	91	0,73 (0,64-0,83)	0,69 (0,4-1,2)	0,18	0,94 (0,5-1,8)	0,85				
	нерод	151	0,81 (0,75-0,88)					0,87 (0,4-2,1)	0,76	0,37 (0,1-1,3)	0,11
	родств	27	0,78 (0,62-0,94)								
Кондиционирование	1 алк	31	0,87 (0,75-0,99)	1,6 (0,6-4,7)	0,35	1,2 (0,4-3,5)	0,75				
	2 алк	148	0,79 (0,73-0,86)					1,3 (0,4-4,1)	0,7	1,5 (0,4-5,4)	0,53
	2 ал+пл	56	0,84 (0,74-0,93)								
	другое	34	0,59 (0,42-0,75)					-	-	-	-
ИСТ	да	177	0,81 (0,75-0,87)	0,66 (0,4-1,1)	0,13	0,55 (0,3-1,0)	0,06				
	нет	92	0,73 (0,64-0,83)					-	-	-	-

* адаптированный для ПИД в данном исследовании

ОВ – общая выживаемость, ОР – отношение рисков (HR, hazard ratio), ДИ – доверительный интервал, алк – алкилирующий агент, пл – плериксафор, ИСТ – иммуносупрессивная терапия, гапло – гаплоидентичный, нерод – неродственный, родств – родственный

Эффективность и структура осложнений ТГСК при отдельных нозологических формах ПИД

Эффективность и особенности развития осложнений ТГСК изучалась при 6 отдельных ПИД, при которых наиболее часто определялись показания к ТГСК: ТКИН (n=43), СВО (n=62), синдром Ниймеген (n=27), ГЛГ (n=30), ХГБ (n=35) и ТВН (n=19).

Как упоминалось ранее, ОВ пациентов с ТКИН была 0,49 (95% ДИ 0,34 – 0,64), что было значительно ниже, чем у пациентов с другими ПИД 0,78 (95% 0,73 – 0,83), n=269, p<0,0001. Из 43 пациентов с ТКИН, 22 (51%) умерли после ТГСК, 18 из них после первой ТГСК и 4 после второй ТГСК. Медиана времени смерти пациентов с ТКИН была значительно меньше, чем при других ПИД, –1,8 месяцев после ТГСК (разброс 0,2 – 28,3). Это связано с преобладанием в структуре причин смерти инфекций (у 50%) или воспалительных синдромов с маской инфекции без выделенного возбудителя (у 41%) (Таблица 5). Вероятно, это обусловлено наличием у 31 (72%) пациента активной инфекции на момент ТГСК, что так же существенно отличало пациентов с ТКИН от других групп ПИД. За счет большого количества инфекционных осложнений у пациентов с ТКИН на момент ТГСК медиана адаптированного индекса коморбидности в данной группе была равна 4 баллам (разброс 0 – 10), что было существенно выше, чем в других группах ПИД.

Особенностью пациентов с ТКИН является предрасположенность к БЦЖ инфекции, ее развитие после ТГСК отмечалось у 14 (39%) из 36 пациентов с ТКИН, получивших вакцинацию БЦЖ. Из них 9 (64%) пациентов имели проявления БЦЖ инфекции до ТГСК. Медиана времени манифестации БЦЖ-ассоциированных проявлений после ТГСК составила 111 дней (разброс 4 – 164) или 3,6 месяцев, что превышало медиану времени смерти пациентов в данной группе. Таким образом, вероятно, в условиях снижения показателя ранней смертности пациентов, частота БЦЖ-ассоциированных осложнений при ТКИН могла быть выше. Контроль БЦЖ-ассоциированного воспалительного синдрома достигался с помощью противовоспалительной терапии антицитокиновыми препаратами. Полный контроль удалось достичь у большинства пациентов, за исключением 2, у одного из которых процесс разрешился без противовоспалительной терапии, и один погиб от бактериального сепсиса на фоне отсутствия контроля над БЦЖ-ассоциированным воспалительным синдромом.

ОВ пациентов с СВО составила 0,87 (95% ДИ 0,78 – 0,95) что выше, чем среди других групп ПИД. Вероятно, это связано с низким индексом коморбидности у большинства пациентов, медиана значения индекса коморбидности составляла 0 баллов (разброс 0 – 5). Риск недостаточности трансплантата в группе СВО был невысоким – 0,11 (95% ДИ 0,06 – 0,23). Вероятно, это связано с использованием в кондиционировании 40 пациентов с СВО

плериксафора. Так, среди получивших плериксафор, вероятность недостаточности трансплантата была 0,03 (95% ДИ 0,003 – 0,19) против 0,27 (95% ДИ 0,14 – 0,54) у тех, кто получил другой тип кондиционирования (11 с 1 алкилятором, 11 с 2 алкиляторами), $p=0,003$. Достаточно высокой в группе СВО была частота ЦМВ инфекции 0,57 (95% ДИ 0,45 – 0,7) и ЦМВ болезни. Она отмечалась у 16 (26%) пациентов или 7 (11,5%) пациентов при исключении ЦМВ ретинита. Это может быть объяснимо высоким уровнем ЦМВ виремии у пациентов на момент ТГСК (11%). При этом риски других инфекций после ТГСК при СВО существенно не отличались от других групп ПИД, и развитие ЦМВ болезни значимо не повышало риски смертности.

В данное исследование включено 27 пациентов с синдромом Ниймеген. ОВ пациентов с синдромом Ниймеген составила 0,7 (95% ДИ 0,53 – 0,87). Важно отметить, что 13 (48%) имели ЗНО до ТГСК, у 12 из них отмечалась ремиссия на момент ТГСК. ОВ пациентов, имевших ЗНО до ТГСК была 0,62 (95% ДИ 0,35 – 0,88) против 0,79 (95% Д.И 0,57 – 1,0) у пациентов без ЗНО, $p=0,36$. У пациентов с синдромом Ниймеген чаще, чем у других ПИД, отмечалась ЭБВ инфекция как в течение 100 дней до, так после ТГСК (41% и 11% соответственно), включая ПТЛБ у 7%. До 50% в структуре смертности пациентов с синдромом Ниймеген составили рецидив или вторичное ЗНО.

В данное исследование включено 30 пациентов с ГЛГ, ОВ среди них составила 0,9 (95% ДИ 0,79 – 1,0). У 17% на момент ТГСК отмечались активные инфекции, у 33% активные аутоиммунные/ воспалительные осложнения (10 из них в виде неполной ремиссии ГЛГ, 1 ЭБВ-ассоциированный ЛПС). ОВ была 0,88 (95% ДИ 0,42 – 0,98) среди пациентов, получивших ТГСК вне полной ремиссии и 1,0 среди пациентов, получивших ТГСК в ремиссии заболевания, $p=0,01$. Генетический дефект был известен у 14 (47%) из 30 пациентов с ГЛГ, ОВ пациентов с генетическим диагнозом составила 0,86 (95% ДИ 0,67 – 1,0) против 0,94 (95% ДИ 0,82 – 1,0) у пациентов без диагноза, $p=0,47$. Кумулятивная вероятность недостаточности трансплантата, острой и хронической РТПХ существенно не отличалась от других групп ПИД. Частота вирусных инфекций: ЦМВ, АДВ, ВГ6, кишечных значимо не отличалась от таковой в других группах ПИД, несколько выше была частота ЭБВ инфекции (20%) и респираторных вирусов (20%) после ТГСК. Нельзя исключить, что более высокая частота ЭБВ связана с часто выявляемой ЭБВ инфекцией у пациентов до ТГСК, так у 12 (44%) пациентов с ГЛГ была детектирована репликация ЭБВ в течение 100 дней до ТГСК.

ОВ пациентов с ХГБ составила 0,74 (95% ДИ 0,6 – 0,89). У 57% отмечались активные аутоиммунные/ воспалительные осложнения (преимущественно гранулемы в различных органах и тканях), ни у кого не было активного ЗНО. При этом, как отмечено выше, наличие гранулематозных осложнений на момент ТГСК не влияло на выживаемость пациентов с ХГБ. Медиана адаптированного индекса коморбидности на момент ТГСК у пациентов с ХГБ

составила 0 баллов (разброс 0 – 4), ОВ была 0,8 (95% ДИ 0,64 – 0,96) среди пациентов с индексом коморбидности 0 баллов (n=25) и 0,6 (95% ДИ 0,3 – 0,9) среди пациентов с индексом коморбидности от 1 до 4 баллов (n=10), $p=0,18$. Вероятность острой РТПХ составила 0,51 (95% ДИ 0,37 – 0,71) и хронической РТПХ 0,2 (95% ДИ 0,1 – 0,39) (Таблица 3), что было несколько выше, чем среди других групп ПИД. Медиана времени смерти после ТГСК составила 14 месяцев (разброс 1,7 – 30,4). Основными причинами смерти пациентов с ХГБ были иммунные осложнения (у 78% пациентов РТПХ и ТМА).

ОВ пациентов с ТВН составила 0,74 (95% ДИ 0,54 – 0,94). Медиана адаптированного индекса коморбидности на момент ТГСК у пациентов с ТВН составила 1 балл (разброс 0 – 3). ОВ была 1,0 среди пациентов с индексом коморбидности 0 баллов (n=11) и 0,55 (95% ДИ 0,25 – 0,84) среди пациентов с индексом коморбидности от 1 до 4 баллов (n=8), $p=0,03$. У 26% пациентов с ТВН на момент ТГСК отмечался МДС. ОВ была 0,6 (95% ДИ 0,17 – 1,0) у пациентов с МДС (n=5) против 0,79 (95% ДИ 0,57 – 1,0) у пациентов без МДС (n=14), $p=0,42$. Нельзя исключить отсутствие статистических различий из-за малого числа пациентов в группах. Вероятность недостаточности трансплантата у пациентов с ТВН составила 0,32 (95% ДИ 0,16 – 0,61), что существенно выше, чем в других группах ПИД. Риск недостаточности трансплантата был 0,36 (95% ДИ 0,18 – 0,72) у пациентов с МДС и 0,2 (95% ДИ 0,04 – 1,0) у пациентов без МДС, $p=0,59$. У 80% пациентов с ТВН смерть наступила после второй ТГСК, медиана времени смерти 5 пациентов с ТВН составила 4,6 месяцев (1,2 – 20,4) после первой ТГСК.

Таким образом, при ряде нозологических групп ПИД риски развития отдельных осложнений ТГСК могут быть связаны непосредственно с особенностями основного заболевания.

ВЫВОДЫ

1. С 1997 по 2020 годы в РФ аллогенная ТГСК проведена 454 пациентам с ПИД. У 12% пациентов с ПИД ТГСК проведена до 2012 года и 88% после 2012, ОВ пациентов после 2012 года стала значимо выше, чем была до 2012 года ($p<0,0001$). До 2012 года 65% ТГСК приходились на долю ТКИН и ГЛГ, с 2012 доля ТКИН и ГЛГ в структуре нозологий составила 25%.
2. До 71% ТГСК при ПИД приходится на долю одного трансплантационного центра (НМИЦ ДГОИ им. Д.Рогачева), остальные 39% ТГСК распределены между 4 другими крупными трансплантационными центрами. При сравнении активности и охвата ТГСК пациентов с ПИД в РФ с данными зарубежных регистров, в РФ отмечается дефицит данного метода терапии. Потребность в дополнительных трансплантационных койках

для ПИД в РФ в зависимости от типа организации помощи в трансплантационном центре может составлять 6 – 9 коек.

3. Общая выживаемость пациентов в различных группах ПИД после ТГСК неоднородна и лежит в пределах от 58% при клеточных и гуморальных дефектах до 84% при дефектах иммунной дисрегуляции ($p=0,001$). Основные причины летальных исходов отличались между группами ПИД: инфекции или воспалительные синдромы с маской инфекции преобладали в группе клеточных и гуморальных дефектов (76,5%), иммунные осложнения – в группе пациентов с дефектами фагоцитоза (40%, все с ХГБ).
4. Более низкая общая выживаемость пациентов с ПИД была ассоциирована с возрастом пациентов старше 12 лет ($p=0,02$), наличием активной инфекции ($p<0,0001$), активного аутоиммунного или воспалительного осложнения ($p=0,001$), поражения органа ($p=0,01$) и ожирения или дефицита питания средней и тяжелой степени ($p=0,008$).
5. Вероятность клинически значимых инфекций после ТГСК различалась между группами ПИД ($p=0,05$), наиболее высокой она была при синдромальных КИН – 66% и низкой в группе дефектов фагоцитоза – 42%. Наличие активной инфекции на момент ТГСК было ассоциировано с высоким риском инфекции после ТГСК ($p=0,0004$). Снижение общей выживаемости было ассоциировано с наличием на момент ТГСК активной ЦМВ виремии ($p=0,008$) и респираторной вирусной инфекции ($p=0,0003$).
6. На основании анализа оценки рисков у пациентов с ПИД проведена корректировка существующего индекса коморбидности ТГСК. Дополнительными факторами, необходимыми при оценке рисков ТГСК у пациентов с ПИД, являлись возраст от 12 до 18 лет (присваивался 1 балл), активная инфекция (3 балла), активные аутоиммунные и воспалительные осложнения (1 балл), активное ЗНО (2 балла), поражение органов (1 балл) и ожирение (1 балл). Наличие более высокой суммы баллов ухудшало прогноз ОВ: при 1-2 баллах до 78%, при 3-4 баллах до 60%, при более чем 5 баллах до 34% ($p<0,0001$).
7. В многофакторном анализе отношения рисков факторов методики ТГСК с включением фактора индекса коморбидности значимо более высокую выживаемость имели пациенты после ТГСК с $TCR\alpha\beta+/CD19+$ деплецией трансплантата (ОР 0,37, $p=0,05$). Вероятность недостаточности трансплантата была выше (28%) при использовании в кондиционировании одного алкилирующего агента и значимо снижалась (2%) при использовании у пациентов с СВО и ХГБ двух алкилирующих агентов в сочетании с Г-КСФ и плериксафором ($p=0,002$). Снижение вероятности острой и хронической РТПХ было ассоциировано с применением $TCR\alpha\beta+/CD19+$ деплеции трансплантата ($p=0,002$ и 0,05 соответственно).

8. Отличительные особенности ТГСК в отдельных группах ПИД включали:
- низкая выживаемость (49%) и высокая летальность от инфекционных осложнений и воспалительных синдромов без верифицированного причинно-значимого возбудителя (91%) у пациентов с ТКИН. Наличие активной инфекции на момент ТГСК отмечалось у 72% пациентов.
 - высокая вероятность ЦМВ инфекции (57%) и ЦМВ болезни (26%) при удовлетворительном показателе выживаемости (89%) у пациентов с СВО
 - выживаемость пациентов с синдромом Ниймеген составляла 70%, в структуре смертности 50% приходились на рецидив или вторичное ЗНО, у 48% пациентов отмечалось развитие ЗНО до ТГСК
 - выживаемость пациентов с ГЛГ составляла 90%, единственным фактором, достоверно снижающим выживаемость пациентов, было отсутствие контроля заболевания на момент ТГСК ($p=0,01$).
 - выживаемость пациентов с ХГБ составляла 74%, основными причинами смерти пациентов были иммунные осложнения (у 78% РТПХ и ТМА).
 - выживаемость пациентов с ТВН составляла 74%. У 26% пациентов на момент ТГСК отмечалось наличие МДС, вероятность недостаточности трансплантата составила 32%. У 80% пациентов с ТВН смерть наступила после второй ТГСК.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для закрытия потребности в аллогенной ТГСК у пациентов с ПИД необходимо создание дополнительного коечного фонда на федеральном и региональном уровне РФ. При организации новых центров ТГСК должна быть учтена специфика данной группы пациентов, так как реализация данного метода терапии требует привлечения иммунологов с опытом и набором компетенций в лечении ПИД.
2. Показания к ТГСК при ПИД должны определяться не только на основании наличия неконтролируемых жизнеугрожающих осложнений заболевания, но и до их развития, основываясь на прогнозе заболевания определяемого из общемирового опыта наблюдения за пациентами с конкретными нозологическими формами ПИД или опираясь на иммунологический и клинический фенотип заболевания при неустановленных формах ПИД.
3. Перед ТГСК пациентов с ПИД необходимо проведение комплексного обследования на предмет поиска скрытых очагов воспаления и инфекции. Как инфекционные, так и

аутоиммунные/ воспалительные осложнения ПИД (за исключением гранулематозных осложнений при ХГБ), поддающиеся консервативной терапии, необходимо ввести в ремиссию перед проведением аллогенной ТГСК. При этом при ранней диагностике ПИД решение о проведении ТГСК целесообразно принимать у пациентов в более младшем возрасте.

4. Для оценки прогноза выживаемости после ТГСК у пациентов с ПИД рекомендовано использовать индекс коморбидности, адаптированный для пациентов с ПИД. Данный индекс в том числе может быть использован для принятия решения о целесообразности ТГСК у пациентов с неабсолютными показаниями к данной терапии, а также для выбора тактики ТГСК у пациентов высокого риска.
5. Стратегия выбора методики ТГСК должна учитывать как нозологическую форму ПИД, так и статус пациента на момент ТГСК:
 - целесообразным является использование при ПИД режимов кондиционирования на основе тресульфана с добавлением второго алкилирующего агента (тиотепа или мелфалан). У пациентов с СВО и ХГБ при применении режима кондиционирования с двумя алкилирующими агентами и $TCR\alpha\beta+/CD19+$ деплеции трансплантата для профилактики недостаточности трансплантата рекомендовано использование в кондиционировании плериксафора.
 - при наличии в трансплантационном центре возможности выбора метода манипуляции трансплантата у пациентов с ПИД предпочтительно использование $TCR\alpha\beta+/CD19+$ деплеции трансплантата
 - использование режимов кондиционирования с редукцией доз миелоаблативных агентов у пациентов с высокими значениями индекса коморбидности не является целесообразным
6. При использовании современных методов профилактики РТПХ ($TCR\alpha\beta+/CD19+$ деплеции и посттрансплантационного циклофосфида) у пациентов с ПИД гаплоидентичный донор может быть использован наряду с HLA-совместимым неродственным и родственным донором.
7. В ходе посттрансплантационного наблюдения пациентов с ПИД необходимо проведение регулярного мониторинга не только ЦМВ и ЭБВ, но и АДВ вирусемии. У пациентов, имевших ЦМВ инфекцию до ТГСК, высокие значения ЦМВ вирусемии после ТГСК, или комбинированный ПИД необходим регулярный осмотр глазного дна врачами-офтальмологами для своевременной диагностики ЦМВ ретинита.
8. Пациентам с ТКИН, получившим БЦЖ вакцинацию, с момента постановки диагноза необходимо проведение профилактической противотуберкулезной терапии, активной в

отношении *Mbt.bovis*. При развитии БЦЖ-ассоциированного воспалительного синдрома восстановления иммунной системы рекомендовано подключение к терапии противовоспалительных препаратов антицитокиновой направленности.

9. При массовом внедрении неонатального скрининга на ТКИН в РФ пациентам с установленным ТКИН необходимо проведение ТГСК в кратчайшие сроки после постановки диагноза, а также создание условий для обеспечения асептического режима для пациента в процессе ожидания ТГСК.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Дерипапа, Е.В. Синдром Ниймеген у детей: клинико-лабораторная характеристика и оценка эффективности различных видов терапии / Д.Н. Балашов, А.П. Продеус, Н.В. Давыдова, А.А. Масчан, Л.Н. Шелихова, Н.В. Мякова, М.А. Масчан, А.Ю. Щербина, С.Б. Зимин, Е.В. Дерипапа, Ю.А. Родина, **А.Л. Лаберко**, М.А. Гордукова, Д.С. Абрамов, Г.В. Пай // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2018. – Т. 97. – № 4. – С. 116-124.
2. Андержанова, Л.Х. Семейный случай легкого течения синдрома Вискотта-Олдрича / Л.Х. Андержанова, **А.Л. Лаберко**, И.В. Мерсиянова, С.Г. Манн, Е.В. Райкина, Н.Б. Кузьменко // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2018. – Т. 17. – № 1. – С. 97–102.
3. Родина, Ю.А. Опыт применения селективных иммуномодулирующих препаратов в лечении интерстициальной лимфоцитарной болезни легких у детей с первичными иммунодефицитными состояниями / Ю.А. Родина, Е.В. Дерипапа, О.А. Швец, А.А. Мухина, А.А. Роппельт, Д.В. Юхачева, **А.Л. Лаберко**, В.И. Бурлаков, Д.С. Абрамов, А.Б. Гольбиц, Г.В. Терещенко, А.Г. Румянцев, А.Ю. Щербина // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2018. – Т. 17. – № 3. – С. 50-59.
4. Венёв, Д.А. Лимфома как редкое осложнение тяжелой комбинированной иммунной недостаточности / Д.А. Венёв, Е.В. Дерипапа, А.А. Роппельт, **А.Л. Лаберко**, Д.С. Абрамов, Т.В. Варламова, А.А. Мухина, Д.Н. Балашов, А.Ю. Щербина // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2019. – Т. 18. – № 1. – С. 104-111.
5. Балашов, Д.Н. Успехи проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при синдроме Вискотта–Олдрича / Д.Н. Балашов, А.А. Масчан, А.Ю. Щербина, С.А. Радыгина, Ю.А. Родина, **А.Л. Лаберко**, С.Н. Козловская, Э.Р. Султанова, Л.Н. Шелихова // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 98. – № 3. – С. 54-59.

6. Бурлаков, В.И. Болезнь Кастлемана у детей: опыт одного центра / В.И. Бурлаков, А.Л. Козлова, И.Н. Абрамова, Ю.А. Родина, Е.В. Дерипапа, Д.В. Юхачева, А.А. Роппельт, **А.Л. Лаберко**, С.А. Дибирова, Е.А. Деордиева, Н.Б. Кузьменко, О.А. Швец, Д.Н. Балашов, Д.С. Абрамов, Н.Н. Богатырева, Д.М. Коновалов, Н.С. Грачев, Г.А. Полев, А.А. Масчан, А.Ю. Щербина // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99. – № 2. – С. 32-42.
7. Кантулаева, А.К. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток с процессингом трансплантата TCR $\alpha\beta$ + / CD19+ - деплецией у детей с генетически обусловленными формами гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза / А.К. Кантулаева, Е.И. Гутовская, **А.Л. Лаберко**, С.А. Радыгина, С.Н. Козловская, А.М. Лившиц, Л.Н. Шелихова, Д.Н. Балашов, М.А. Масчан // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2020. – Т. 19. – № 2. – С. 38-45.
8. Балашов, Д.Н. Эффективность трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от альтернативного донора на платформе технологии клеточного моделирования трансплантата у пациентов с первичными иммунодефицитами / Д.Н. Балашов, **А.Л. Лаберко**, С.Н. Козловская, С.А. Радыгина, А.М. Лившиц, К.А. Воронин, И.П. Шипицына, Ю.В. Скворцова, Л.Н. Шелихова, А.Ю. Щербина, Г.А. Новичкова, М.А. Масчан // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99. – № 2. – С. 43-51.
9. Роппельт, А.А. Гематологические проявления X-сцепленных лимфопролиферативных синдромов 1-го и 2-го типов / А.А. Роппельт, **А.Л. Лаберко**, В.И. Бурлаков, Н.Ю. Кан, Ю.А. Родина, Д.В. Юхачева, Е.А. Викторова, О.С. Селезнева, Д.Е. Першин, В.А. Ведмедская, Е.В. Райкина, Т.В. Варламова, А.М. Киева, С.Г. Манн, А.В. Поляков, И.Г. Сермягина, У.Н. Петрова, И.И. Калинина, Л.Н. Шелихова, Д.Н. Балашов, И.В. Кондратенко, А.А. Масчан, А.Ю. Щербина // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2020. – Т. 19. – № 3. – С. 62-72.
10. Старичкова, Ю.В. Анализ планирования трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с первичными иммунодефицитами с использованием специализированных информационных систем / Ю.В. Старичкова, Д.Н. Балашов, **А.Л. Лаберко**, М.А. Масчан, А.Г. Румянцев // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99. – № 4. – С. 63-70.
11. Родина, Ю.А. Федеральные клинические рекомендации. Первичный иммунодефицит: тяжелая комбинированная иммунная недостаточность / Ю.А. Родина, Е.В. Дерипапа, **А.Л. Лаберко**, Д.Е. Першин, Е.В. Калинина, Е.В. Райкина, А.А. Роппельт, Д.В. Юхачева, В.И. Бурлаков, Д.Н. Балашов, А.Г. Румянцев, А.Ю. Щербина // Российский Аллергологический Журнал. – 2020. – Т. 17. – № 3. – С. 97-114
12. **Лаберко, А.Л.** Влияние клинкоиммунофенотипических вариантов тяжелой комбинированной иммунной недостаточности на тяжесть и исходы оппортунистических

- инфекций / **А.Л. Лаберко**, Ю.А. Родина, Е.В. Дерипапа, А.А. Роппельт, Д.В. Юхачева, Д.Е. Першин, Г.Г. Солопова, В.В. Бриллиантова, М.Ю. Алексенко, В.В. Захарова, Д.Н. Балашов, Г.А. Новичкова, А.Г. Румянцев, А.Ю. Щербина // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. –2020. – Т. 19. – № 4. – С. 30-38.
13. Деордиева, Е.А. Характеристика группы пациентов с WHIM-синдромом / Е.А. Деордиева, О.А. Швец, **А.Л. Лаберко**, Д.В. Юхачева, Т.В. Конюхова, С.А. Плясунова, Е.В. Райкина, К.А. Воронин, Ю.А. Родина, Г.А. Новичкова, А.Ю. Щербина // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2020. – Т. 19. – № 4. – С. 68-75.
14. Юхачева, Д.В. Характеристика неинфекционных проявлений хронической гранулематозной болезни в группе педиатрических пациентов / Д.В. Юхачева, Ю.А. Родина, **А.Л. Лаберко**, А.А. Роппельт, В.И. Бурлаков, Е.В. Дерипапа, Н.Ю. Кан, А.Л. Хорева, Д.С. Абрамов, Д.М. Коновалов, С.Г. Подлипаева, И.В. Захаров, Е.А. Кулаковская, Д.Е. Першин, Т.В. Варламова, Е.В. Райкина, Г.В. Терещенко, А.Ю. Щербина // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2020. – Т. 19. – № 4. – С. 50-61
15. **Лаберко, А.Л.** Оптимизация планирования трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток с использованием информационной системы у детей с первичными иммунодефицитами / **А.Л. Лаберко**, Ю.В. Старичкова, Р.Д. Хисматуллина, М.И. Персианцева, М.А. Масчан, Д.Н. Балашов, А.Г. Румянцев // Иммунология. – 2021. – Т. 42. – №1. – С. 49–59.
16. Блудова, В. О. Длительный устойчивый смешанный химеризм у пациента с синдромом Вискотта-Олдрича после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / В.О. Блудова, **А.Л. Лаберко**, Ю.А. Родина, В.В. Бриллиантова, Е.В. Райкина, А.Л. Хорева, Д.Е. Першин, Г.В. Терещенко, А.Ю. Щербина // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2021. – Т. 20. – № 2. – С. 148-155.
17. Богданова, Д.В. Клиническая характеристика группы пациентов с синдромом гаплонедостаточности CTLA4: опыт одного центра / Д.В. Богданова, Ю.А. Родина, Е.В. Райкина, М.Ю. Алексенко, А.М. Киева, А.А. Роппельт, Д.В. Юхачева, **А.Л. Лаберко**, В.И. Бурлаков, А.Л. Хорева, Е.В. Дерипапа, О.А. Швец, И.Н. Абрамова, А.А. Мухина, А.В. Пшонкин, Д.Е. Першин, В.А. Ведмедская, Г.Г. Солопова, Д.С. Абрамов, Г.Н. Терещенко, А.Ю. Щербина // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100. – № 2. – С. 22-30.
18. Балашов, Д.Н. Роль плериксафора в кондиционировании перед трансплантацией неманипулированного костного мозга у пациентов с синдромом Вискотта–Олдрича. / Д.Н. Балашов, **А.Л. Лаберко**, Э.Р. Султанова, А.К. Идармачева, С.А. Радыгина, Ю.В.

- Скворцова, С.Н. Козловская, М.А. Масчан // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2023. – Т. 22. – № 2. – С. 12-15.
19. **Лаберко, А.Л.** Оценка особенностей проявлений заболевания у пациентов с врожденными дефектами иммунитета, получающих аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток / **А.Л. Лаберко**, А.Ю. Вашура, Г.Г. Солопова, Д.Н. Балашов, А.Г. Румянцев // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2024. – Т. 103. – № 2. – С. 61-68.
20. Идармачева, А.К. Результаты трансплантации гемопоэтических 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 // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2024. – Т. 23. – № 2. – С. 26-33.
21. Балашов, Д.Н. Применение тиотепы в кондиционировании с редуцированной токсичностью перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при первичных иммунодефицитах / Д.Н. Балашов, **А.Л. Лаберко**, Ю.В. Скворцова, А.П. Васильева, А.К. Идармачева, Э.Р. Султанова, Е.И. Гутовская, Л.Н. Шелихова, М.А. Масчан // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2024. – Т. 23. – № 2. – С. 71-77.
22. **Laberko, A.** Clinical considerations in the hematopoietic stem cell transplant management of primary immunodeficiencies / **A. Laberko**, A.R. Gennery // *Expert Rev Clin Immunol.* – 2018. – Vol. 14. – № 4. – P. 297-306.
23. Balashov, D. A Conditioning regimen with plerixafor is safe and improves the outcome of TCR $\alpha\beta$ ⁺ and CD19⁺ cell-depleted stem cell transplantation in patients with Wiskott-Aldrich syndrome / D. Balashov, **A. Laberko**, A. Shcherbina, P. Trakhtman, D. Abramov, E. Gutovskaya, S. Kozlovskaya, L. Shelikhova, G. Novichkova, M. Maschan, A. Rumiantsev, A. Maschan // *Biol Blood Marrow Transplant.* – 2018. – Vol. 24. – № 7. – P. 1432-1440.
24. **Laberko, A.** BCG-related inflammatory syndromes in severe combined immunodeficiency after TCR $\alpha\beta$ ⁺/CD19⁺ depleted HSCT / **A. Laberko**, D. Yukhacheva, Y. Rodina, D. Abramov, D. Konovalov, S. Radygina, L. Shelikhova, D. Pershin, O. Kadnikova, M. Maschan, A. Maschan, D. Balashov, A. Shcherbina // *J Clin Immunol.* – 2020. – Vol. 40. – № 4. – P. 625-636.
25. **Laberko, A.** Hematopoietic stem cell transplantation in a patient with type 1 mosaic variegated aneuploidy syndrome / **A. Laberko**, D. Balashov, E. Deripapa, O. Soldatkina, E. Raikina, A. Maschan, G. Novichkova, A. Shcherbina // *Orphanet J Rare Dis.* – 2019. – Vol. 14. – № 1. – P. 97. doi: 10.1186/s13023-019-1073-x.

26. **Laberko, A.** Mismatched related versus matched unrelated donors in TCR $\alpha\beta$ /CD19-depleted HSCT for primary immunodeficiencies / **A. Laberko**, E. Sultanova, E. Gutovskaya, I. Shipitsina, L. Shelikhova, E. Kurnikova, Y. Muzalevskii, A. Kazachenok, D. Pershin, K. Voronin, A. Shcherbina, M. Maschan, A. Maschan, D. Balashov // *Blood*. – 2019. – Vol. 134. – № 20. – P. 1755-1763.
27. Ferrua, F. Hematopoietic stem cell transplantation for CD40 ligand deficiency: results from an EBMT/ESID-IEWP-SCETIDE-PIDTC study / F. Ferrua, S. Galimberti, V. Courteille, M.A. Slatter, C. Booth, D. Moshous, B. Neven, S. Blanche, M. Cavazzana, **A. Laberko**, A. Shcherbina, D. Balashov, E. Soncini, F. Porta, H. Al-Mousa, B. Al-Saud, H. Al-Dhekri, R. Arnaout, R. Formankova, Y. Bertrand, A. Lange, J. Smart, B. Wolska-Kusnierz, V.M. Aquino, C.C. Dvorak, A. Fasth, F. Fouyssac, C. Heilmann, M. Hoenig, C. Schuetz, J. Kelečić, R.G.M. Bredius, A.C. Lankester, C.A. Lindemans, F. Suarez, K.E. Sullivan, M.H. Albert, K. Kałwak, V. Barlogis, M. Bhatia, V. Bordon, W. Czogala, L. Alonso, F. Dogu, J. Gozdzik, A. Ikinciogullari, G. Kriván, P. Ljungman, I. Meyts, P. Mustillo, A.R.. Smith, C. Speckmann, M. Sundin, S.J. Keogh, P.J. Shaw, J.J. Boelens, A.S. Schulz, P. Sedlacek, P. Veys, N. Mahlaoui, A. Janda, E. G. Davies, A. Fischer, M.J. Cowan, A.R. Gennery; SCETIDE, PIDTC, EBMT & ESID IEWP // *J Allergy Clin Immunol*. – 2019. – Vol. 143. – № 6. – P. 2238-2253.
28. **Laberko, A.** Treosulfan-based conditioning regimen in haematopoietic stem cell transplantation with TCR $\alpha\beta$ /CD19 depletion in Nijmegen breakage syndrome / **A. Laberko**, E. Sultanova, E. Gutovskaya, S. Radygina, E. Deripapa, A. Kantulaeva, P. Trakhtman, V. Brilliantova, J. Starichkova, A. Shcherbina, M. Maschan, A. Maschan, D. Balashov // *J Clin Immunol*. – 2020. – Vol. 40. – № 6. – P. 861-871.
29. **Laberko, A.** Serious hemorrhagic complications after successful treatment of hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy with defibrotide in pediatric patient with myelodysplastic syndrome / **A. Laberko**, M. Aksenova, I. Shipitsina, I. Khamin, A. Shcherbina, D. Balashov, A. Maschan // *Front Pediatr*. – 2020. – Vol. 8. doi: 10.3389/fped.2020.00155.
30. **Laberko, A.** HSCT is effective in patients with PSTPIP1-associated myeloid-related proteinemia inflammatory (PAMI) syndrome / **A. Laberko**, V. Burlakov, S. Maier, M. Abinun, R. Skinner, A. Kozlova, D. Suri, K. Lehmborg, I. Müller, D. Balashov, G. Novichkova, D. Holzinger, A.R. Gennery, A. Shcherbina // *J Allergy Clin Immunol*. – 2021. – Vol. 148. – № 1. – P. 250-255.e1.
31. **Laberko, A.** Multicenter experience of hematopoietic stem cell transplantation in WHIM syndrome / **A. Laberko**, E. Deordieva, G. Krivan, V. Goda, S. Bhar, Y. Kawahara, K. Rao, A.

- Worth, D.H. McDermott, D. Balashov, A. Maschan, A. Shcherbina // *J Clin Immunol.* – 2022. – Vol. 42. – № 1. – P. 171-182.
32. Rodina, Y. Rituximab and abatacept are effective in differential treatment of interstitial lymphocytic lung disease in children with primary immunodeficiencies / Y. Rodina, E. Deripapa, O. Shvet, A. Mukhina, A. Roppelt, D. Yuhacheva, **A. Laberko**, V. Burlakov, D. Abramov, G. Tereshchenko, G. Novichkova, A. Shcherbina // *Front Immunol.* – 2022. – Vol. 12. doi: 10.3389/fimmu.2021.704261
33. Dimitrova, D. International retrospective study of allogeneic hematopoietic cell transplantation for activated PI3K-delta syndrome / D. Dimitrova, Z. Nademi, M.E. Maccari, S. Ehl, G. Uzel, T. Tomoda, T. Okano, K. Imai, B. Carpenter, W. Ip, K. Rao, A.J.J. Worth, **A. Laberko**, A. Mukhina, B. Néven, D. Moshous, C. Speckmann, K. Warnatz, C. Wehr, H. Abolhassani, A. Aghamohammadi, J.J. Bleesing, J. Dara, C.C. Dvorak, S. Ghosh, H.J. Kang, G. Markelj, A. Modi, D.K. Bayer, L.D. Notarangelo, A. Schulz, M. Garcia-Prat, P. Soler-Palacin, M. Karakükcü, E. Yilmaz, E. Gambineri, M. Menconi, T.N. Masmus, M. Holm, C. Bonfim, C. Prando, S. Hughes, S. Jolles, E.C. Morris, N. Kapoor, S. Koltan, S. Paneesha, C. Steward, R. Wynn, U. Duffner, A.R. Gennery, A.C. Lankester, M. Slatter, J.A. Kanakry // *J Allergy Clin Immunol.* – 2022. – Vol. 149. – № 1. – P. 410-421.e7.
34. **Laberko, A.** Post-transplant immunosuppression after TCR $\alpha\beta$ /CD19 graft depletion does not improve HSCT outcomes in primary immunodeficiency / **A. Laberko**, A. Idarmacheva, S. Glushkova, D. Pershin, L. Shelikhova, M. Maschan, A. Maschan, D. Balashov // *Transplant Cell Ther.* – 2022. – Vol. 28. – № 3. – P. 172.e1-172.e4.
35. **Laberko, A.** BCG infection in patients with inborn errors of immunity receiving the Russian BCG strain / **A. Laberko**, D. Yuhacheva, N. Kan, A. Roppelt, A. Mukhina, Y. Rodina, D. Pershin, A. Cheng, M.S. Lionakis, G. Solopova, O. Kadnikova, A. Mushkin, G. Novichkova, A. Shcherbina // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2022. – Vol. 10. – № 7. – P. 1797-1804.e7
36. **Laberko, A.** Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with inborn errors of immunity / **A. Laberko**, E. Sultanova, A. Idarmacheva, Y. Skvortsova, L. Shelikhova, A. Nechesnyuk, D. Kobzyeva, A. Shcherbina, M. Maschan, A. Maschan, D. Balashov // *Bone Marrow Transplant.* – 2023. – Vol. 58. – № 3. – P. 273-281.
37. **Laberko, A.** Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation activity in inborn errors of immunity in Russian Federation / **A. Laberko**, A. Mukhina, E. Machneva, O. Pashchenko, T. Bykova, L. Vahonina, G. Bronin, Y. Skvortsova, E. Skorobogatova, I. Kondratenko, L. Fechina, A. Shcherbina, L. Zubarovskaya, D. Balashov, A. Rumiantsev // *J Clin Immunol.* – 2023. – Vol. 43. – №6. – P. 1241-1249.

38. Nishimura, A. An International survey of allogeneic hematopoietic cell transplantation for X-linked agammaglobulinemia / A. Nishimura, R. Uppuluri, R. Raj, V.V. Swaminathan, Y. Cheng, R.F. Abu-Arja, B. Fu, **A. Laberko**, M.H. Albert, F. Hauck, G. Buccioli, V. Bigley, S. Elcombe, G. Kharya, C.J.H. Pronk, C. Wehr, B. Neven, K. Warnatz, I. Meyts, T. Morio, A.R. Gennery, H. Kanegane // *J Clin Immunol.* – 2023. – Vol. 43. - №8. – P. 1827–1839.
39. Lum, SH. Outcomes of HLA-mismatched HSCT with TCR $\alpha\beta$ /CD19 depletion or post-HSCT cyclophosphamide for inborn errors of immunity / S.H. Lum, M.H. Albert, P. Gilbert, T. Sirait, M. Algeri, R. Muratori, B. Fournier, **A. Laberko**, M. Karakukcu, E. Unal, M.F. Ayas, S.P. Yadav, T. Fisgin, R. Elfeky, J. F. Fernandes, M. Faraci, T. Cole, A.S. Schulz, R. Meisel, M. Zecca, M. Ifversen, A. Biffi, J.S. Diana, T.C. Vallée, S. Giardino, G.Z. Ersoy, D. Moshous, A.R. Gennery, D. Balashov, C.M.S. Bonfim, F. Locatelli, A.C. Lankester, B. Neven, M.A. Slatter // *Blood.* – 2024. – Apr 26: [blood.2024024038](https://doi.org/10.1182/blood.2024024038). doi: 10.1182/blood.2024024038. Online ahead of print.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДВ – аденовирус

БЦЖ – бацилла Кальметта-Герена (BCG, *Bacillus Calmette-Guerin*)

ВГ6 – вирус герпеса 6 типа

ГЛГ – гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз

Г-КСФ – гранулоцитарный колоние-стимулирующий фактор

ГСК – гемопоэтические стволовые клетки

ДИ – доверительный интервал

ЗНО – злокачественное новообразование

ИМТ – индекс массы тела

КИН – комбинированная иммунная недостаточность

КМ – костный мозг

МДС – миелодиспластический синдром

НАЭПИД – Национальная ассоциация экспертов в области первичных иммунодефицитов

ОВ – общая выживаемость

ПИД – первичный иммунодефицит

ПСК – периферические стволовые клетки

ПТЛБ – посттрансплантационная лимфопролиферативная болезнь

РТПХ – реакция трансплантат против хозяина

СВО – синдром Вискотта-Олдрича

США – Соединенные Штаты Америки

ТВН – тяжелая врожденная нейтропения

ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ТКИН – тяжелая комбинированная иммунная недостаточность

ТМА – тромботическая микроангиопатия

ХГБ – хроническая гранулематозная болезнь

ЦМВ – цитомегаловирус

ЭБВ – Эпштейн-Барр вирус

HLA – human leukocyte antigen