

Российская академия наук
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр «Институт иммунологии»
Федерального медико-биологического агентства



И.И. Мечников

Том 42
2021

1

Volume 42, Number 1, 2021

ИММУНОЛОГИЯ

Научно-практический рецензируемый журнал

Основан в 1980 г.

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий,
рекомендованных Министерством науки и высшего образования Российской Федерации
для публикации результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук
Журнал индексируется в Scopus, Biological Abstracts, Chemical Abstracts,
Ulrich's International Periodicals Directory, International Nuclear Information System (INIS Atomindex),
Excerpta Medica, Russian Science Citation Index (на платформе Web of Science), elibrary

Главный редактор
академик РАН Хаитов Рахим Мусаевич



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

Первичные иммунодефициты

© Коллектив авторов, 2021

Лаберко А.Л., Старичкова Ю.В., Хисматуллина Р.Д., Персианцева М.И.,
Масчан М.А., Балашов Д.Н., Румянцев А.Г.

Оптимизация планирования трансплантаций гемопозитических стволовых клеток с использованием информационной системы у детей с первичными иммунодефицитами

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

Резюме

Введение. Первичные иммунодефициты (ПИД) – это генетически детерминированные заболевания с нарушением механизмов реализации функции иммунной системы. Единственной излечивающей опцией при большинстве ПИД является аллогенная трансплантация гемопозитических стволовых клеток (ТГСК). Одним из наиболее важных компонентов успешности ТГСК остается ее планирование.

Цель – анализ результатов оптимизации планирования ТГСК с применением информационной системы (ИС) «Планирование трансплантаций гемопозитических стволовых клеток» у детей с ПИД.

Материал и методы. Для оптимизации процессов планирования ТГСК в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» разработана ИС «Планирование трансплантаций гемопозитических стволовых клеток». С 2012 по октябрь 2020 г. в нашем центре 302 пациентам с ПИД проведены 345 аллогенных ТГСК. Результаты ТГСК оценивали у 219 пациентов, которым с 2012 по 2019 г. проводилась первичная аллогенная ТГСК с использованием TCRαβ/CD19-деплеции от HLA-совместимого неродственного ($n = 128$) либо HLA-несовместимого родственного (гаплоидентичного) донора ($n = 97$).

Результаты. Анализ результатов ТГСК проводился в четырех основных группах ПИД: тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН), $n = 33$; другие комбинированные дефекты (КИН), $n = 82$; ПИД с иммунной дисрегуляцией (ИДР), $n = 43$; и врожденные дефекты фагоцитов (ДФ), $n = 30$. При сравнении сроков ожидания ТГСК между данными группами получена статистическая значимость для меньшего времени ожидания в группе пациентов с ТКИН при ТГСК от гаплоидентичных доноров ($p < 0,0001$) и в группе ИДР по отношению к КИН и ДФ при ТГСК от неродственных доноров ($p = 0,003–0,035$). Общая выживаемость была сопоставима в группах ИДР – 0,88, КИН – 0,8 и ДФ – 0,82 ($p = 0,36–0,83$), однако в группе ТКИН она составила лишь 0,44 ($p < 0,0001$). Среднее количество пациентов с ПИД, ожидающих ТГСК, выросло: в 2012–2016 гг. оно составляло 27 человек, в 2017–2019 гг. – 98 человек. При этом время ожидания ТГСК за последние годы не увеличилось, вероятно, ввиду наращивания трансплантационной активности: в 2012–2016 гг. среднее количество ТГСК при ПИД составляло 37 в год, в 2017–2019 гг. – 51 в год.

Заключение. Таким образом, разработанная ИС «Планирование трансплантаций гемопозитических стволовых клеток» помогает эффективному планированию ТГСК, однако значимой проблемой планирования сегодня является дефицит коечного фонда.

Ключевые слова: первичные иммунодефициты; трансплантация гемопозитических стволовых клеток; планирование ТГСК

Статья поступила 10.11.2020. Принята в печать 16.01.2021.

Для цитирования: Лаберко А.Л., Старичкова Ю.В., Хисматуллина Р.Д., Персианцева М.И., Масчан М.А., Балашов Д.Н., Румянцев А.Г. Оптимизация планирования трансплантаций гемопозитических стволовых клеток с использованием информационной системы у детей с первичными иммунодефицитами. Иммунология. 2021; 42 (1): 49–59. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-1-49-59>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции
Лаберко Александра Леонидовна –
кандидат медицинских наук,
научный сотрудник
отдела оптимизации
лечения иммунодефицитов
ФГБУ ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Д. Рогачева»
Минздрава России, Москва,
Российская Федерация
E-mail: alexandra-lab@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2354-2588>

Laberko A.L., Starichkova Yu.V., Khismatullina R.D., Persiantseva M.I.,
Maschan M.A., Balashov D.N., Rummyantsev A.G.

Optimization of hematopoietic stem cell transplantation planning using medical information system in children with primary immunodeficiencies

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation

Abstract

Introduction. Primary immunodeficiencies (PID) – is a group of genetic disorders with impaired mechanisms of immune function. The only available curative option for the predominance of PID is hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). One of the major components of HSCT success is its planning.

Aim of the study – analysis of the results of HSCT planning optimization using medical information system (MIS) «Planning of hematopoietic stem cell transplantation» in children with PID.

Material and methods. To optimize HSCT planning, MIS «Planning of hematopoietic stem cell transplantation» was developed in Dmitry Rogachev National Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. From 2012 to October 2020 in our center 302 patients with PID underwent 345 allogeneic HSCT. HSCT outcomes were estimated in 219 patients, who received first HSCT from 2012 to 2019 with TCRαβ/CD19 graft depletion from either HLA-matched unrelated donors (MUD) ($n = 128$) or HLA-mismatched related (haploidentical) donors ($n = 97$).

Results. Transplant outcomes were estimated in 4 major groups of PID: severe combined immunodeficiencies (SCID), $n = 33$; other combined PID (CID), $n = 82$; PID with immune dysregulation (IDR), $n = 43$; and congenital defects of phagocytes (DP), $n = 30$. The time from indication formation to HSCT was significantly lower in SCID group when haploidentical donors were used ($p < 0.0001$), and in IDR group in comparison to CID and DP groups when MUDs were used ($p = 0.003–0.035$). Overall survival was similar in IDR – 0.88, CID – 0.8, and DP – 0.82 ($p = 0.36–0.83$), but was only 0.44 in SCID ($p < 0.0001$). The mean number of PID patients awaiting HSCT has raised from 27 in 2012–2016 to 98 in 2017–2019. However, time from indication formation to HSCT has not changed, which is likely related to increased number of HSCTs performed: in 2012–2016 it was 37 per year and in 2017–2019 – 51 per year.

Conclusion. Designed MIS «Planning of hematopoietic stem cell transplantation» helps effective HSCT planning, however limited HSCT beds remain an important issue.

Keywords: primary immunodeficiencies; hematopoietic stem cell transplantation; planning of HSCT

Received 10.11.2020. Accepted 16.01.2021.

For citation: Laberko A.L., Starichkova Yu.V., Khismatullina R.D., Persiantseva M.I., Maschan M.A., Balashov D.N., Rummyantsev A.G. Optimization of hematopoietic stem cell transplantation planning using medical information system in children with primary immunodeficiencies. *Immunologiya*. 2021; 42 (1): 49–59. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-1-49-59> (in Russian)

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Введение

Первичные иммунодефициты (ПИД) – это большая группа генетически детерминированных заболеваний с нарушением механизмов функционирования иммунной системы [1]. Основными клиническими проявлениями иммунодефицитных состояний являются частые и/или тяжелые инфекционные процессы, в том числе нередко вызванные оппортунистическими патогенами, аутоиммунные и/или аутовоспалительные, а также опухолевые процессы. Несмотря на значительный прогресс

в области фармакотерапии осложнений ПИД и их профилактики, единственной излечивающей опцией при большинстве ПИД в настоящее время является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [2]. Использование современных лекарственных препаратов и технологий подготовки трансплантата при проведении ТГСК за последние годы позволило существенно улучшить результаты данной терапии, не только повысив показатели выживаемости, но и значимо уменьшив количество осложнений ТГСК

For correspondence

Alexandra L. Laberko – PhD,
Researcher of the Department
of Optimization of Primary
Immunodeficiency Treatment,
D. Rogachev FRCPHOI
of the MOH of Russia, Moscow,
Russian Federation
E-mail: alexandra-lab@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2354-2588>

у пациентов с ПИД [3]. Немаловажным фактом, улучшающим результаты ТГСК при ПИД, стала унификация подходов к ТГСК на основании накопленного международного и собственного опыта при различных нозологических формах ПИД. При этом, несмотря на стандартизацию протоколов ТГСК для ПИД в целом и отдельных нозологий в частности, важный вклад в улучшение результатов ТГСК при ПИД вносит индивидуальный подход к ТГСК у отдельных больных с неустановленными генетическими дефектами, а также с очень редкими формами ПИД, и у больных с тяжелыми неконтролируемыми осложнениями на момент ТГСК.

На успех аллогенной ТГСК при ПИД влияет множество различных факторов, и, безусловно, важным этапом является ее планирование. Планирование ТГСК – это сложнокоординированный процесс. Так, от постановки диагноза ПИД и установления показаний к проведению ТГСК до выбора ее тактики у конкретного пациента в процесс планирования вовлечен большой коллектив специалистов: иммунологов, гематологов, онкологов и нередко других смежных специалистов, при непосредственной координации процессов врачами отделений ТГСК, а также важной вспомогательной роли лабораторных служб. Планирование ТГСК в первую очередь включает решение о срочности показаний к ТГСК у конкретного пациента и выборе донора трансплантата с учетом имеющихся у пациента опций. В свою очередь, выбор донора опирается на результаты HLA-типирования крови пациента и его потенциальных родственных доноров, а также на результаты предварительного поиска неродственного донора как в отечественном, так и в международном регистрах доноров. И наконец, важным этапом планирования является выбор трансплантационного центра, в котором может быть проведена ТГСК пациенту с ПИД.

Специализированные центры для ТГСК у больных ПИД в нашей стране отсутствуют. В настоящее время трансплантация детям с ПИД проводится в трех центрах детской онкологии/гематологии по остаточному принципу. Иммунологи, в свою очередь, не рассчитывают на ТГСК как на лечебную опцию, делая ставку на консервативную заместительную терапию. Учитывая улучшившуюся диагностику ПИД [4] и сложившуюся нехватку трансплантационных коек для пациентов, нуждающихся в данном виде терапии в Российской Федерации, очередь на ТГСК за последние годы неуклонно растет. Большое количество больных, ожидающих ТГСК, усложняет процесс координации планирования данного метода терапии для конкретного пациента. Для оптимизации процессов планирования ТГСК при различных заболеваниях, включая ПИД, нами разработана информационная система (ИС) «Планирование трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток», которая в последующем стала инструментом взаимодействия 45 профильных учреждений здравоохранения РФ, направляющих пациентов на ТГСК. В данной публикации представлены результаты внедрения программы по планированию ТГСК для пациентов с ПИД.

Материал и методы

С 2012 по октябрь 2020 г. в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева») Минздрава России 302 пациентам с ПИД проведены 345 аллогенных ТГСК. В связи с отторжением трансплантата 38 пациентов получили повторную ТГСК, 5 пациентов – третью ТГСК. В целях унификации проводимого анализа результаты ТГСК в данном исследовании оценивали у 219 пациентов, которым с 2012 по 2019 г. проводилась первичная аллогенная ТГСК с использованием единого метода обработки трансплантата – TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции от HLA-совместимого неродственного ($n = 128$) либо HLA-несовместимого родственного (гаплоидентичного) донора ($n = 97$).

Учитывая нередко принципиальную разницу в показаниях, сроках проведения и особенностях ТГСК при различных ПИД, все пациенты были разделены на группы в соответствии с актуальной международной классификацией ПИД [5], за исключением пациентов с синдромами костномозговой недостаточности, которые обычно находятся под наблюдением врачей-гематологов. Пациенты с комбинированными дефектами иммунитета, обычно менее тяжелыми, чем тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН), и с комбинированными ПИД, ассоциированными с синдромальными проявлениями, в данном исследовании объединены в группу комбинированных ПИД. Пациенты с неустановленными генетическими вариантами ПИД, когда на основании клинко-лабораторных данных установить принадлежность к той или иной группе ПИД затруднительно, выделены в отдельную группу (рис. 1).

С учетом сложностей организации и особенностей всех этапов ТГСК информационное сопровождение с использованием специализированных ИС в соответ-

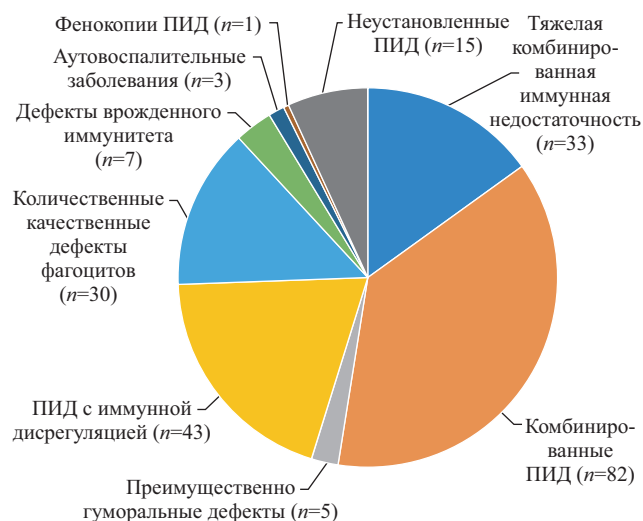


Рис. 1. Распределение пациентов с первичным иммунодефицитом (ПИД) по группам

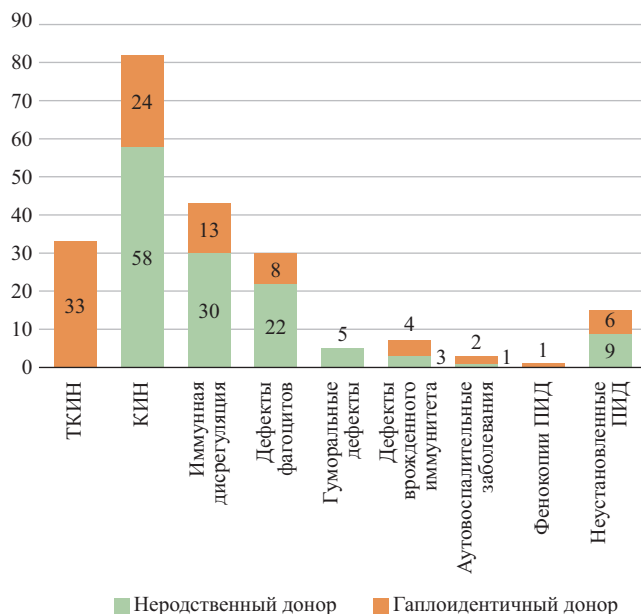


Рис. 2. Количество пациентов в группах первичного иммунодефицита (ПИД), получивших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) от неродственного и гаплоидентичного донора

ТКИН – тяжелая комбинированная иммунная недостаточность; *КИН* – комбинированные ПИД.

ствии с целями и задачами каждого этапа является важным вспомогательным компонентом ТГСК. В 2016 г. в нашем центре начался процесс разработки и внедрения ИС «Планирование трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток» [6]. При разработке и внедрении данной ИС основными требованиями являлись максимальное соответствие реальных процессов планирования ТГСК и функциональности самой ИС, возможность предъявлять минимальные требования к автоматизированным рабочим местам пользователей, простота доработки функциональных возможностей и удобство развертывания на серверах, что повлияло на выбор технологий ее реализации [7]. Таким образом, при проектировании ИС была выбрана архитектура веб-приложения, а в качестве технологии реализации ИС использовались современный фреймворк Ruby on Rails и реляционная система управления базами данных SQLite.

Внедрение ИС «Планирование трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток» позволяет организовать эффективное взаимодействие учреждений здравоохранения, которые направляют пациентов на ТГСК, и трансплантационных центров. На текущий момент данная ИС внедрена в 45 профильных учреждений здравоохранения РФ, направляющих пациентов на ТГСК, включая четыре трансплантационных центра, проводящих ТГСК у педиатрических пациентов. Это позволяет осуществлять обмен данными между медицинскими учреждениями, направляющими пациентов на ТГСК и проводящими ТГСК у педиатрических пациентов, значимо расширяя возможности планирования ТГСК

у детей в РФ. Важной особенностью ИС «Планирование трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток» является представление критериев формирования очередности на ТГСК с учетом особенностей течения заболевания у конкретного пациента, текущих изменений клинического статуса и нередко меняющихся показаний к ТГСК, а также их срочности с учетом загруженности коечного фонда в режиме реального времени. Помимо данных о клиническом статусе пациента и индивидуальных показаний к ТГСК, данная ИС позволяет хранить информацию и отслеживать ее текущий статус при выборе донора ГСК, т. е. координирует результаты HLA-типирования с процессами обследования родственных доноров для исключения у них противопоказаний к донации ГСК и поиска неродственных доноров в международном регистре. Данные опции способствуют построению календарных планов на всех этапах планирования и отчетности, а также возможности анализа данных разных этапов планирования в отдельных группах пациентов.

Статистический анализ данных проводился в программе XLSTAT 2015 (Addinsoft, Франция). В связи с тем, что распределение времени периода планирования ТГСК в группах пациентов было ненормальным (тест Шапиро–Уилка), размер выборки предварительно не рассчитывался. Для оценки значений p при сравнении количественных переменных использованы тесты Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса. Для оценки общей выживаемости применялся метод Каплана–Майера. Вероятность выживаемости рассчитывалась с учетом 95 % доверительного интервала (ДИ). Для расчета значений p при сравнении общей выживаемости между группами использован логранговый критерий. Анализ выживаемости проводился на сентябрь 2020 г. Медиана наблюдения за выжившими пациентами составила 3,3 года (разброс 0,7–7 лет). Различия между сравнимыми параметрами считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты

Количество пациентов в различных группах ПИД, получивших ТГСК с TCRαβ/CD19-деплецией от неродственного и гаплоидентичного донора с 2012 по 2019 гг., представлено на рис. 2. Время ожидания пациентами ТГСК рассчитывалось от дня направления пациента, т. е., по сути, от определения показаний к ТГСК, до дня инфузии донорских гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Время ожидания ТГСК пациентов с различными нозологиями при использовании неродственных и гаплоидентичных доноров представлено в табл. 1.

Учитывая малое количество пациентов с рядом нозологий (см. рис. 1, табл. 1), анализ клинических исходов ТГСК проводился в четырех основных группах ПИД с наибольшим количеством пациентов, получивших ТГСК: ТКИН, $n = 33$; другие комбинированные дефекты (КИН), $n = 82$; ПИД с иммунной дисрегуляцией (ИДР), $n = 43$ и врожденные качественные или количественные

Таблица 1. Время ожидания трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в группах первичного иммунодефицита (ПИД), получивших ТГСК от неродственного и гаплоидентичного донора

Группа	Гаплоидентичный донор		Неродственный донор	
	n	медиана дней (разброс)	n	медиана дней (разброс)
Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН)	33	39 (7–142)	–	–
Комбинированные ПИД (КИН)	24	180 (31–777)	58	242 (98–631)
ПИД с иммунной дисрегуляцией (ИДР)	13	113 (56–263)	30	189 (69–360)
Дефекты фагоцитов (ДФ)	8	158 (33–241)	22	233 (99–506)
Неустановленные ПИД	6	140 (44–303)	9	204 (104–422)
Преимущественно гуморальные дефекты	–	–	5	183 (85–412)
Дефекты врожденного иммунитета	4	137 (51–186)	3	129 (91–347)
Аутовоспалительные заболевания	2	54–332	1	204
Фенокопии ПИД	1	147	–	–

дефекты фагоцитов (ДФ), $n = 30$. При сравнении сроков ожидания ТГСК между четырьмя группами нозологий статистически значимо меньшее время ожидания наблюдалось в группе пациентов с ТКИН при ТГСК от гаплоидентичных доноров ($p < 0,0001$) и в группе ИДР по отношению к КИН и ДФ при ТГСК от неродственных доноров ($p = 0,003–0,035$) (рис. 3). Общая выживаемость была сопоставима в группах ИДР – 0,88 (95 % ДИ 0,78–0,98), КИН – 0,8 (95 % ДИ 0,71–0,89), ДФ – 0,82 (95 % ДИ 0,67–0,96) ($p = 0,36–0,83$), однако общая выживаемость в группе ТКИН составила лишь 0,44 (95 % ДИ 0,27–0,62), что значимо отличалось от других нозологий ($p < 0,0001$) (рис. 4).

Нужно отметить, что распределение пациентов по основным группам ПИД отражает общие закономерности дефектов иммунной системы, но оно несколько условно ввиду особенностей клинического течения ПИД при отдельных нозологиях, что, безусловно, определяет срочность проведения ТГСК. Распределение по отдельным нозологическим формам в трех основных группах ПИД, за исключением ТКИН (учитывая схожесть клинической

картины и рисков осложнений при различных генетических формах ТКИН), представлено в табл. 2. Помимо пациентов с ТКИН, более срочные показания к ТГСК имеют пациенты с осложнениями, плохо контролируемой лекарственной терапией. Так, в группе КИН пациенты с различными нозологиями имели сопоставимые сроки ожидания ТГСК ($p = 0,65$). Среди ИДР более короткий срок ожидания ТГСК имели пациенты с Х-сцепленным лимфопролиферативным синдромом (ХЛП) 2-го типа, хотя, несмотря на существенно отличающиеся медианы времени ожидания ТГСК в группе ИДР, статистической значимости различий не получено ($p = 0,6$), что, вероятно, обусловлено малочисленностью сравниваемых групп. В группе ДФ пациенты с тяжелой врожденной нейтропенией (ТВН) и дефектом адгезии лейкоцитов имели значимо более низкую медиану времени ожидания ТГСК по отношению к группе пациентов с хронической гранулематозной болезнью (ХГБ) ($p = 0,014$).

Важно отметить, что в силу особенностей течения заболевания и стратегии выбора донора при различных нозологиях количество пациентов, получивших

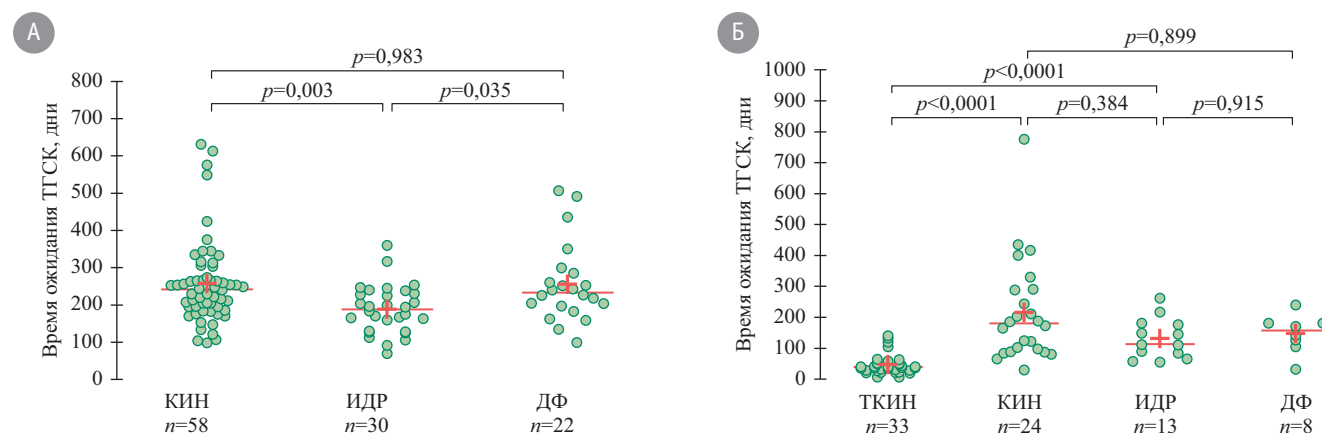


Рис. 3. Время ожидания трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в группах от неродственных (А) и гаплоидентичных (Б) доноров пациентов в 4 основных группах первичного иммунодефицита (ПИД)

Точечные диаграммы с временем ожидания ТГСК (в днях) для пациентов в группах ПИД, получивших ТГСК от неродственных доноров и гаплоидентичных доноров. Красным крестом обозначены медианы значений, красной линией – среднее. ТКИН – тяжелая комбинированная иммунная недостаточность; КИН – комбинированные ПИД; ИДР – ПИД с иммунной дисрегуляцией; ДФ – дефекты фагоцитов.

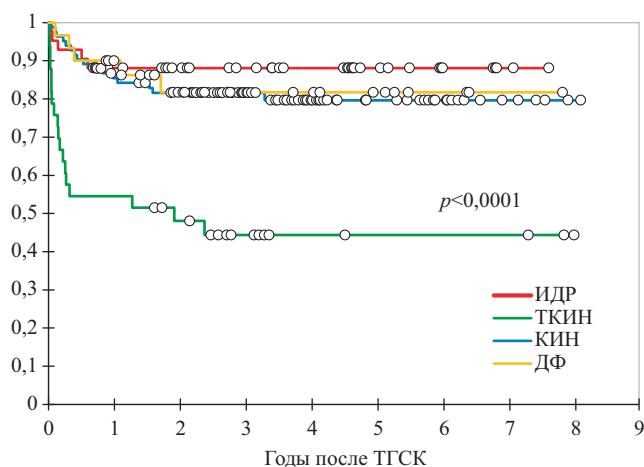


Рис. 4. Общая выживаемость пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в четырех основных группах первичного иммунодефицита (ПИД)

ТКИН – тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, $n = 33$; КИН – комбинированные ПИД, $n = 82$; ИДР – ПИД с иммунной дисрегуляцией, $n = 43$; ДФ – дефекты фагоцитов, $n = 30$.

ТГСК от гаплоидентичных и неродственных доноров, в отдельных группах не равнозначно. Так, в силу того, что пациенты с ТКИН имеют срочные показания к ТГСК, им не проводится поиск неродственного донора, а в качестве единственной опции при отсутствии HLA-совместимых сиблингов рассматриваются родители пациентов. Тактика выбора донора для других нозологий в нашем центре с годами менялась. С 2012 по 2017 г. в качестве первой опции выбора альтернативного донора рассматривались неродственные доноры, с 2018 г. предпочтение стало отдаваться гаплоидентичным донорам. При анализе времени ожидания ТГСК по годам все пациенты, за исключением ТКИН, разделены на 2 группы: получившие ТГСК с 2012 по 2016 г. ($n = 86$)

и с 2017 по 2019 г. ($n = 100$). Интересно, что общие сроки ожидания ТГСК за последние 3 года не изменились по отношению к прошлым годам ни в группе неродственных, ни в группе гаплоидентичных доноров (табл. 3). Общая выживаемость пациентов также была сопоставима и составила у получивших ТГСК от неродственного донора в 2012–2016 гг. 0,8 (95 % ДИ 0,71–0,9), в 2017–2019 гг. – 0,85 (95 % ДИ 0,76–0,94), от гаплоидентичного донора в 2012–2016 гг. – 0,85 (95 % ДИ 0,69–1,0), в 2017–2019 гг. – 0,84 (95 % ДИ 0,72–0,96) ($p = 0,87$) (рис. 5). Интересно, что в связи с увеличением количества пациентов, ожидающих ТГСК, несколько увеличилось время ожидания повторных ТГСК: в 2012–2016 гг. ($n = 19$) медиана составляла 80 дней (разброс 20–417), а в 2017–2019 гг. ($n = 15$) – уже 106 дней (разброс 22–338) ($p = 0,31$).

Важным показателем, отражающим очередность пациентов, направленных на ТГСК, является не только время ожидания ТГСК, но и общее количество ожидающих пациентов с ПИД. При данном анализе оценивались все пациенты с ПИД, ожидающие и получившие как первичные, так и повторные аллогенные ТГСК в НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева с 2012 г. по октябрь 2020 г. Среднее количество пациентов с ПИД, ожидающих ТГСК, за последние годы многократно возросло: в 2012–2016 гг. оно составляло 27 человек, тогда как в 2017–2019 гг. уже достигло 98 человек. При этом время ожидания ТГСК за последние годы не увеличилось (см. табл. 3), вероятно, ввиду наращивания трансплантационной активности у данной группы пациентов: тогда как в 2012–2016 гг. в нашем центре среднее количество ТГСК при ПИД составляло 37 в год, в 2017–2019 гг. этот показатель вырос до 51. Динамика роста количества пациентов с ПИД, ожидающих ТГСК, по годам и объемы проводимых ТГСК данной группе пациентов представлены на рис. 6.

Важно отметить, что не все пациенты, ожидающие ТГСК, получают ее в нашем центре. Так, с 2017 по 2019 г.

Таблица 2. Время ожидания трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) пациентами с различными нозологиями в основных группах первичного иммунодефицита (ПИД)

Группа ПИД	Заболевание	n	Медиана дней (разброс)	p
ТКИН		33	39 (7–142)	–
Комбинированные ПИД (КИН)	Синдром Вискотта–Олдрича	44	186 (66–777)	0,644
	Синдром Ниймеген	18	206 (107–777)	
	Гипер-IgM-синдром (дефект <i>CD40L</i>)	10	235 (104–235)	
	Другие КИН	10	190 (31–548)	
ПИД с иммунной дисрегуляцией (ИДР)	ГЛГ**	20	169 (56–360)	0,6
	ХЛП 2-го типа	11	113 (58–246)	
	ХЛП 1-го типа	4	186 (159–218)	
	Т-регопатии**	8	211 (91–316)	
Дефекты фагоцитоза (ДФ)	ТВН/дефицит адгезии лейкоцитов**	12	153 (33–435)	0,014
	ХГБ	18	233 (158–506)	

ГЛГ – гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, ХЛП – X-сцепленный лимфопролиферативный синдром, ТВН – тяжелая врожденная нейтропения, ХГБ – хроническая гранулематозная болезнь. ** ГЛГ: семейные формы ГЛГ, $n = 10$; синдром Чедиака–Хигаши, $n = 2$; установленные варианты, $n = 8$; Т-регопатии: X-сцепленный синдром иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии (ПРЕХ), $n = 3$; дефекты *LRBA*, $n = 1$; дефекты *CTLA4*, $n = 2$; дефекты *STAT3*, $n = 2$; ТВН, $n = 11$; дефект адгезии лейкоцитов, $n = 1$.

Таблица 3. Время ожидания пациентами с первичным иммунодефицитом (ПИД) трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) от гаплоидентичных и неродственных доноров в 2012–2016 и в 2017–2019 гг.

Годы	Гаплоидентичный донор		Неродственный донор	
	n	медиана дней (разброс)	n	медиана дней (разброс)
2012–2016	20	147 (33–777)	66	225(98–613)
2017–2019	38	151 (31–332)	62	210 (69–631)
p		0,322		0,691

из очереди на ТГСК выбыло 35 пациентов (в среднем 12 пациентов в год): 16 – из-за отказа родителей, 3 – из-за снятия показаний, 7 – из-за развития осложнений, препятствующих проведению ТГСК, 6 – перенаправлены для ТГСК в другое медицинское учреждение, 3 – умерли. Таким образом, в связи с тем, что возможности ТГСК при ПИД в нашем центре из-за ограниченности коечного фонда в последние годы достигли своего максимума (в среднем 51 ТГСК в год), даже с учетом процента выбывающих из очереди пациентов, легко проследить, что в 2012–2016 гг. количество пациентов в очереди было сопоставимо с объемом проводимых ТГСК, а за последние годы данные показатели сильно расходятся, что, вероятно, значительно увеличит сроки ожидания ТГСК пациентами с ПИД в ближайшие годы.

Обсуждение

ТГСК при ПИД является сложным многоступенчатым процессом, залог успеха которого определяется большим количеством факторов, включающим подготовку пациентов. Важно отметить, что ПИД объединяет крайне неоднородные заболевания, особенности течения которых на основании как известных закономерностей течения и рисков конкретного заболевания, так

и индивидуальных проблем, и определяют показания к ТГСК, а также необходимую срочность ее проведения. Учитывая дефицит трансплантационных коек в стране и большое количество пациентов, ожидающих данное лечение, планирование ТГСК является непростой задачей.

Неоднородность показаний ТГСК при различных ПИД хорошо прослеживается в неравномерном распределении количества пациентов в разных группах ПИД, получивших ТГСК в нашем центре (рис. 1). Такое распределение отражает и общемировые тенденции установления показаний к ТГСК в отдельных группах ПИД [8]. Безусловно, данная неоднородность вносит трудности в маршрутизацию пациентов в условиях большого потока педиатрических пациентов, нуждающихся в ТГСК. ИС «Планирование трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток» делает возможности планирования ТГСК для отдельных групп нозологий или пациентов более гибкими, определяя сроки в зависимости от клинического статуса, рисков основного заболевания, наличия и доступности доноров и т. д. Так, например, как следует из результатов нашего исследования, время ожидания ТГСК пациентами с ТКИН крайне мало по отношению к другим группам (см. рис. 3). Это

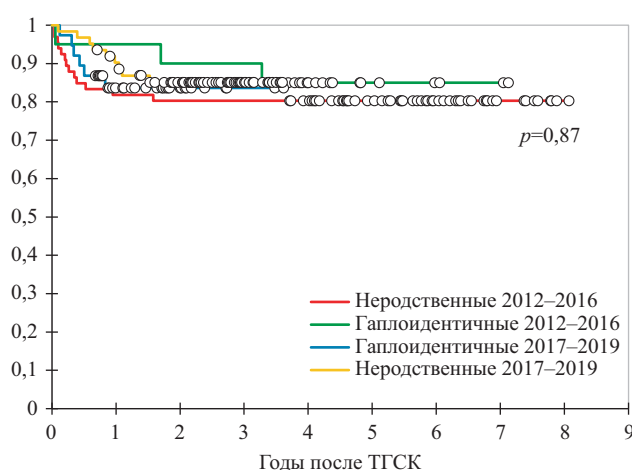


Рис. 5. Общая выживаемость пациентов, получивших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) от неродственных и гаплоидентичных доноров в 2012–2016 и 2017–2019 гг.

Количество пациентов в группах составляет: неродственные 2012–2016 гг., n = 66; гаплоидентичные 2012–2016 гг., n = 20; неродственные 2017–2019 гг., n = 62; гаплоидентичные 2017–2019 гг., n = 38.

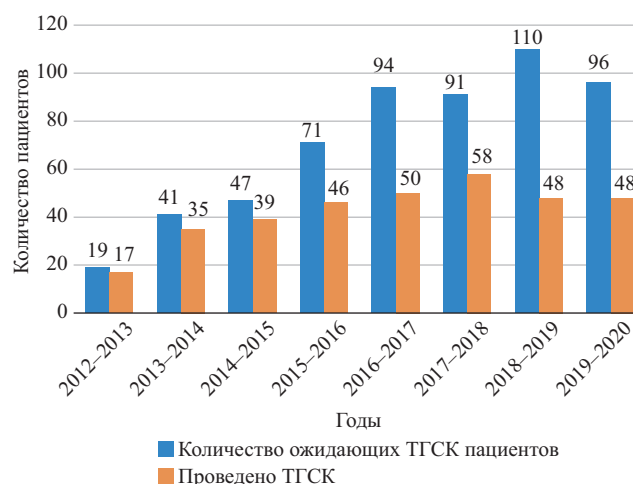


Рис. 6. Среднее количество пациентов с первичным иммунодефицитом, ожидающих и получивших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) с октября текущего года по октябрь следующего года

Количество пациентов, ожидающих ТГСК, представлено в виде среднегодового из расчета месячного количества пациентов в очереди в текущем году.