

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2020-7-2-94-111>

Хроническая реакция «трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: основные характеристики, патогенетические механизмы, стратегии терапии и проблемы клинической практики

Е.Б. Мачнева^{1,2}, В.Ю. Панарина¹, Т.З. Алиев¹, Д.В. Шевцов¹, А.М. Сулейманова¹, В.В. Константинова², А.Е. Буря², Н.Г. Степанян¹, Ю.В. Скворцова³, Н.В. Сидорова¹, Е.А. Османов¹, К.И. Киргизов¹, С.Р. Варфоломеева¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;

²РДКБ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, Ленинский просп., 117;

³ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Елена Борисовна Мачнева lena.machneva@yandex.ru

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является эффективным методом терапии многих тяжелых заболеваний. Метод постоянно совершенствуется, однако по-прежнему остается высоким число осложнений ТГСК, среди которых одним из наиболее тяжелых является хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Хроническая РТПХ является иммунопатологическим процессом и проявляется мультисистемным поражением с нарушением функции органов. В настоящее время большого прогресса достигло изучение деталей патогенеза этой патологии, однако остается еще много неизвестных аспектов, прояснение которых могло бы улучшить возможности терапии хронической РТПХ. В статье представлены основные характеристики хронической РТПХ, факторы риска ее развития, классификация, клинические проявления, современные представления о ее патогенезе, стандартные и альтернативные методы терапии, перспективы изучения новых терапевтических стратегий. На клиническом примере продемонстрированы основные проблемы профилактики и лечения хронической РТПХ у детей, с которыми сталкиваются в своей практической работе врачи трансплантологических центров.

Ключевые слова: аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, иммунная реконституция, иммунная система, иммуносупрессивная терапия, хроническая реакция «трансплантат против хозяина»

Для цитирования: Мачнева Е.Б., Панарина В.Ю., Алиев Т.З., Шевцов Д.В., Сулейманова А.М., Константинова В.В., Буря А.Е., Степанян Н.Г., Скворцова Ю.В., Сидорова Н.В., Османов Е.А., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Хроническая реакция «трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: основные характеристики, патогенетические механизмы, стратегии терапии и проблемы клинической практики. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(2):94–111.

Chronic “graft versus host” disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: basic characteristics, pathogenetic mechanisms, treatment strategies and problems of clinical practice

E.B. Machneva^{1,2}, V.Yu. Panarina¹, T.Z. Aliev¹, D.V. Shevtsov¹, A.M. Suleymanova¹, V.V. Konstantinova², A.E. Burya², N.G. Stepanyan¹, Yu.V. Skvortsova³, N.V. Sidorova¹, E.A. Osmanov¹, K.I. Kirgizov¹, S.R. Varfolomeeva¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia;

²Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prosp., Moscow, 117997, Russia;

³Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a potentially curative treatment for different spectrum of diseases. This type of treatment is constantly improving, but HSCT remains a risky procedure with various possible complications, the main is – chronic “graft versus host” disease (cGVHD). cGVHD is immune dysregulation, and characterized by a variety of clinical manifestations that reflect the multiple underlying pathophysiology mechanisms. The study of cGVHD has now made great progress, but there's still a lot of questions. General characteristics, risk-factors of development, clinical manifestations, pathogenesis of cGVHD will be discussed in this article. Clinical case presented in this article explains usage of basic and novel agents for cGVHD treatment, prevention criterions for treatment of cGVHD in children.

Key words: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, immune reconstitution, immune system, immunosuppressive therapy, chronic “graft versus host” disease

For citation: Machneva E.B., Panarina V.Yu., Aliev T.Z., Shevtsov D.V., Suleymanova A.M., Konstantinova V.V., Burya A.E., Stepanyan N.G., Skvortsova Yu.V., Sidorova N.V., Osmanov E.A., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R. Chronic “graft versus host” disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: basic characteristics, pathogenetic mechanisms, treatment strategies and problems of clinical practice. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(2):94–111.

Информация об авторах

Е.Б. Мачнева: к.м.н., врач-гематолог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: lena.machneva@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2395-4045>

В.Ю. Панарина: клинический ординатор НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: veronicapanarina@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3822-8786>

Т.З. Алиев: врач-детский онколог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: timaliev118@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1091-1521>

Д.В. Шевцов: врач-детский онколог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: denis.shevtsov86@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7439-4431>

А.М. Сулейманова: врач-детский онколог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: a.sulejmanova@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5489-1879>

В.В. Константинова: врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: veronika_md@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2652-8642>

А.Е. Буря: врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: burya.a.e@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-4170-7152>

Н.Г. Степанян: врач-трансфузиолог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: nara19922@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7939-5129>

Ю.В. Скворцова: д.м.н., заместитель заведующего отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток № 2 НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: yuscvo@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0566-053X>

Н.В. Сидорова: заведующая отделением детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: valerevna25@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3797-5808>

Е.А. Османов, д.м.н., профессор, заведующий отделом гематологии и трансплантации костного мозга НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: 89031538878@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3067-1601>

К.И. Киргизов: к.м.н., заместитель директора по научной и образовательной работе НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>

С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе — директор НИИ детской онкологии и гематологии аппарата управления НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, исполнительный директор РОО НОДГО, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Information about the authors

E.B. Machneva: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: lena.machneva@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2395-4045>

V.Yu. Panarina: Clinical Resident of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: veronicapanarina@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3822-8786>

T.Z. Aliyev: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: timaliev118@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1091-1521>

D.V. Shevtsov: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: denis.shevtsov86@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7439-4431>

A.M. Suleymanova: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: a.sulejmanova@ronc.ru; <http://orcid.org/0000-0002-5489-1879>

V.V. Konstantinova: Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: veronika_md@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2652-8642>

A.E. Burya: Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: burya.a.e@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-4170-7152>

N.G. Stepanyan: Transfusiologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: nara19922@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7939-5129>

Yu.V. Skvortsova: Dr. of Sci. (Med.), Hematologist, Deputy Head of the Department of Hematopoietic Stem Cell Transplantation No. 2 Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: yuscvo@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0566-053X>

N.V. Sidorova: Head of the Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: valerevna25@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3797-5808>

E.A. Osmanov: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; e-mail: 89031538878@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3067-1601>

K.I. Kirgizov: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific and Educational Work of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>

S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research and Clinical Work — Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Executive Director of Regional Public Organization National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Вклад авторов

Е.Б. Мачнева: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме
 В.Ю. Панарина: анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы
 Т.З. Алиев, Д.В. Шевцов, А.М. Сулейманова: анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, описание клинического случая
 В.В. Константинова, А.Е. Буря, Н.Г. Степанян: анализ научного материала, описание клинического случая
 Ю.В. Скворцова: анализ научного материала, научное редактирование статьи
 Н.В. Сидорова: анализ научного материала, описание клинического случая, литературное редактирование статьи
 К.И. Киргизов: выбор тематики публикации и разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи
 Е.А. Османов, С.Р. Варфоломеева: научное редактирование статьи

Authors' contributions

E.B. Machneva: design of the article, analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article, composing a resume
V.Yu. Panarina: analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references
T.Z. Aliev, D.V. Shevtsov, A.M. Suleymanova: analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, description of the clinical case
V.V. Konstantinova, A.E. Burya, N.G. Stepanyan: analysis of scientific material, description of the clinical case
Yu.V. Skvortsova: analysis of scientific material, scientific edition of the article
N.V. Sidorova: analysis of scientific material, description of the clinical case, literary editing of the article
K.I. Kirgizov: selection of topics for publication, design of the article, scientific edition of the article
E.A. Osmanov, S.R. Varfolomeeva: scientific edition of the article

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

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

Введение

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является эффективным методом терапии широкого ряда тяжелых заболеваний, который, несмотря на научные и практические достижения в данной области, сопряжен с высоким числом осложнений [1]. Помимо токсических, инфекционных и ранних иммунных осложнений, рецидив основного заболевания и развитие хронической реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) остаются основными препятствиями для улучшения результатов аллогенной ТГСК (алло-ТГСК). Так, хроническая РТПХ остается основной причиной смертности, не связанной с рецидивом, у пациентов, находящихся под наблюдением более 2 лет после ТГСК [2]. При этом, хотя современные методы профилактики и лечения позволили достичь снижения частоты развития острой РТПХ, снизить частоту хронической РТПХ практически не удается [3–5].

В настоящее время различают 4 категории РТПХ [6, 7]:

- классическая острая РТПХ (пятнисто-папулезная сыпь, тошнота, рвота, анорексия, профузная диарея, илеус, холестатический гепатит), возникающая в течение 100 дней после трансплантации;
- персистирующая, возобновляющаяся или поздняя острая РТПХ — симптомы острой РТПХ без отличительных признаков хронической в течение 100 дней и более после трансплантации (часто наблюдается при отмене иммуносупрессивной терапии);
- «синдром перекреста» острой и хронической РТПХ (манифестация и той и другой);
- хроническая РТПХ.

РТПХ представляет собой сложный иммунопатологический процесс и является одним из наиболее частых и клинически значимых осложнений

после алло-ТГСК. При этом острая РТПХ является в первую очередь аллоиммунным процессом, имеет характерные клинические признаки, как правило, встречающиеся на ранних сроках после ТГСК. Хроническая же РТПХ — осложнение более позднего периода, представляющее собой, согласно основной гипотезе, мультисистемное алло/аутоиммунное заболевание, характеризующееся иммунной дисрегуляцией, иммунодефицитом, поражением и нарушением функции органов [7].

Патогенез и биология хронической реакции «трансплантат против хозяина»

Хроническая РТПХ является результатом иммунного дисбаланса, в результате которого происходит чрезмерная активация иммунных эффекторных механизмов, которые вызывают воспаление и манифестацию клинических проявлений, в сочетании с неадекватно низкой активностью тормозных (регуляторных) механизмов, которые могут поддерживать иммунную толерантность [2].

Возможны 2 пути развития иммунологического «сценария» после алло-ТГСК (рис. 1) [2]:

- нормальное восстановление иммунитета, которое включает восстановление противoinфекционной защиты, восстановление расширенного репертуара Т- и В-клеток, а также развитие функциональной иммунной толерантности с сохранением реакции «трансплантат против лейкемии» (РТПЛ);
- иммунная дисрегуляция и аллореактивность, которые ведут к развитию РТПХ.

На реализацию того или иного пути влияет ряд факторов, среди которых наиболее изученными являются: интенсивность режима кондиционирования, тип донора, основное заболевание реципиента, источник ГСК, HLA-совместимость донора и реципиента,

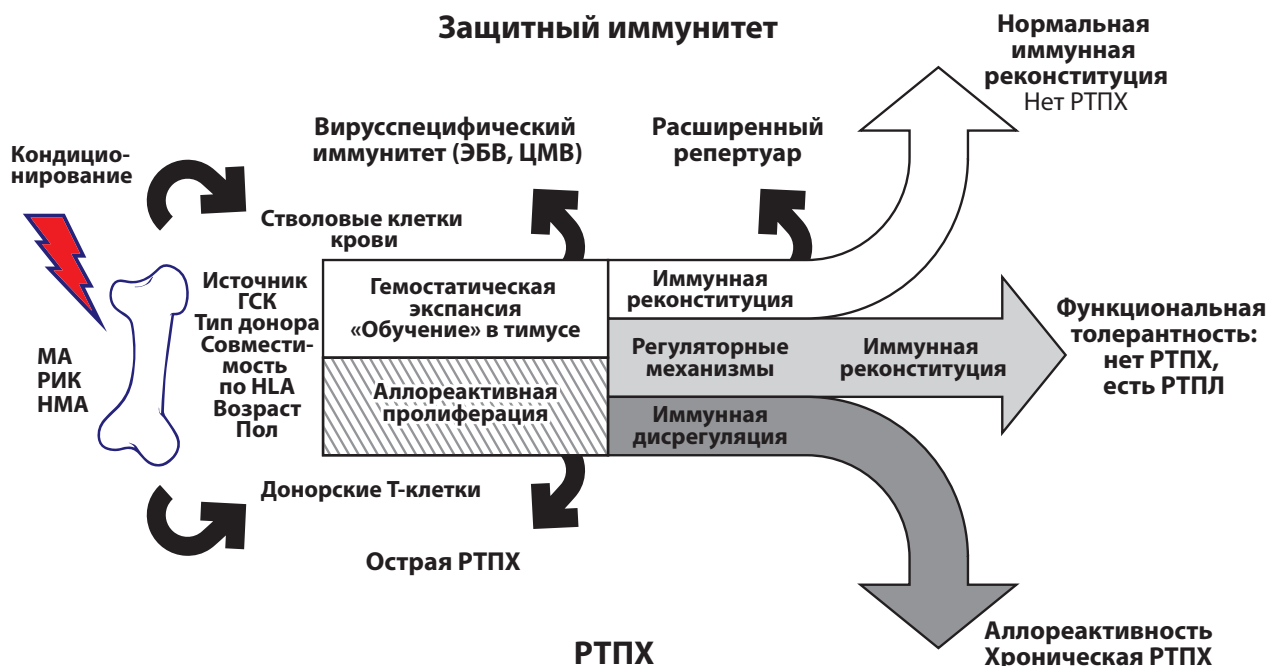


Рис. 1. Пути к функциональной толерантности или хронической РТПХ (адаптировано из [2]). МА — миелоаблативный режим кондиционирования, РИК — режим кондиционирования сниженной интенсивности, НМА — немиелоаблативный режим кондиционирования, ГСК — гемопоэтические стволовые клетки, ЭБВ — вирус Эпштейна–Барр, ЦМВ — цитомегаловирус

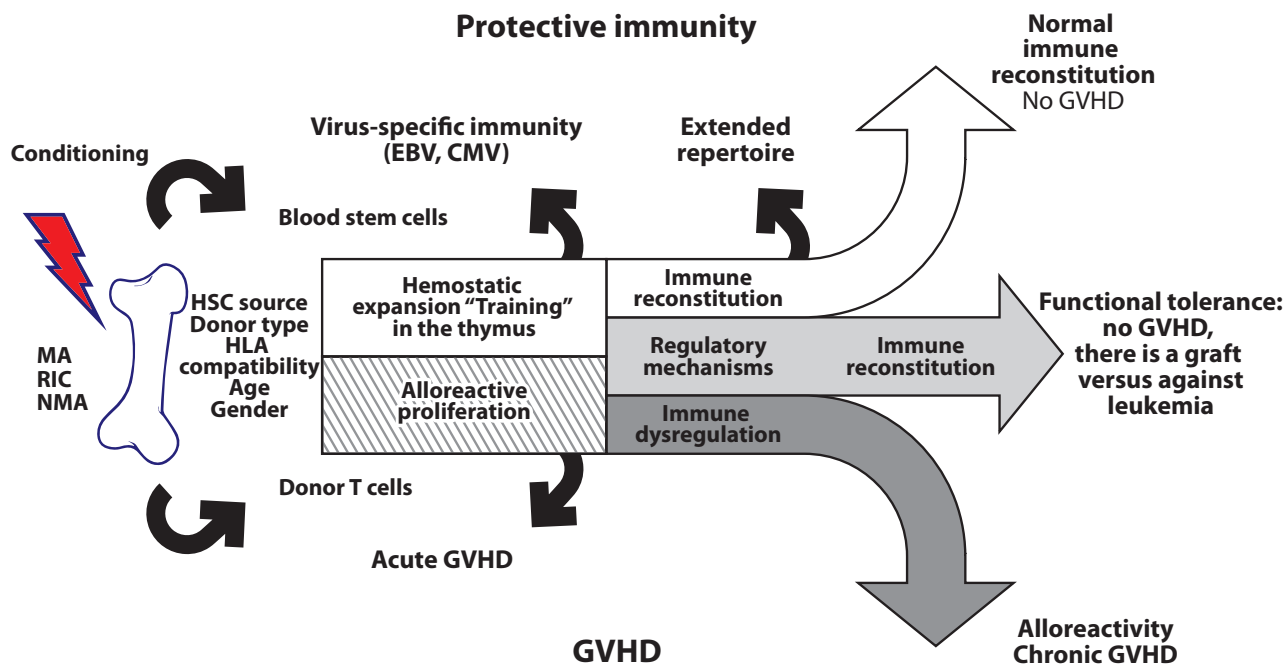


Fig. 1. Pathways to functional tolerance or chronic GVHD (adapted from [2]). MA — myeloablative conditioning, RIC — reduced intensity conditioning, NMA — nonmyeloablative conditioning, HSC — hematopoietic stem cells, EBV — Epstein–Barr virus, CMV — cytomegalovirus

их возраст и пол, количество зрелых донорских лимфоцитов в трансплантате и тех лимфоцитов, которые генерируются из донорских стволовых клеток и образуются в тимусе реципиента, манипуляции с трансплантатом, деплеция Т-клеток *in vivo* алемтузумабом, анти timocитарными антителами, использование посттрансплантационного циклофосфамида, ЦМВ- и ЭБВ-инфекции, эффективность ранних и поздних

регуляторных механизмов, иммуносупрессивная терапия и ее отмена [1, 2, 5, 7, 8].

Условно можно представить процесс начала и развития хронической РТПХ в виде трехфазной модели (рис. 2), которая включает в себя: раннее повреждение и воспаление тканей (фаза 1), хроническое воспаление и нарушение регуляции иммунитета (фаза 2) и aberrantную репарацию тканей, часто с фиброзом (фаза 3) [2].

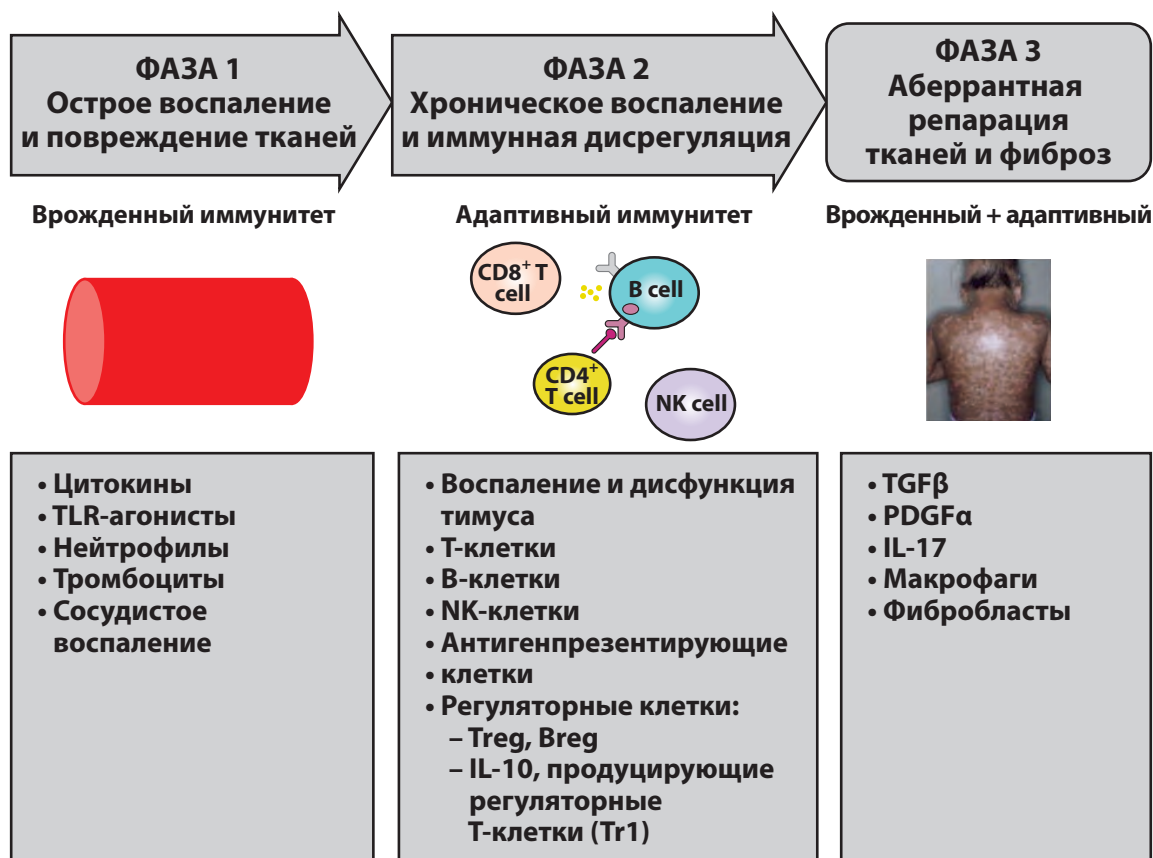


Рис. 2. Биологические фазы хронической РТПХ (адаптировано из [2]). TLR (toll-like receptor) — толл-подобный рецептор, NK cells (natural killer cells) — естественные киллеры, Treg — регуляторные Т-клетки, Breg — регуляторные В-клетки, IL (interleukin) — интерлейкин, TGFβ (transforming growth factor beta) — трансформирующий ростовой фактор бета, PDGFα (platelet-derived growth factor alpha) — фактор роста тромбоцитов альфа

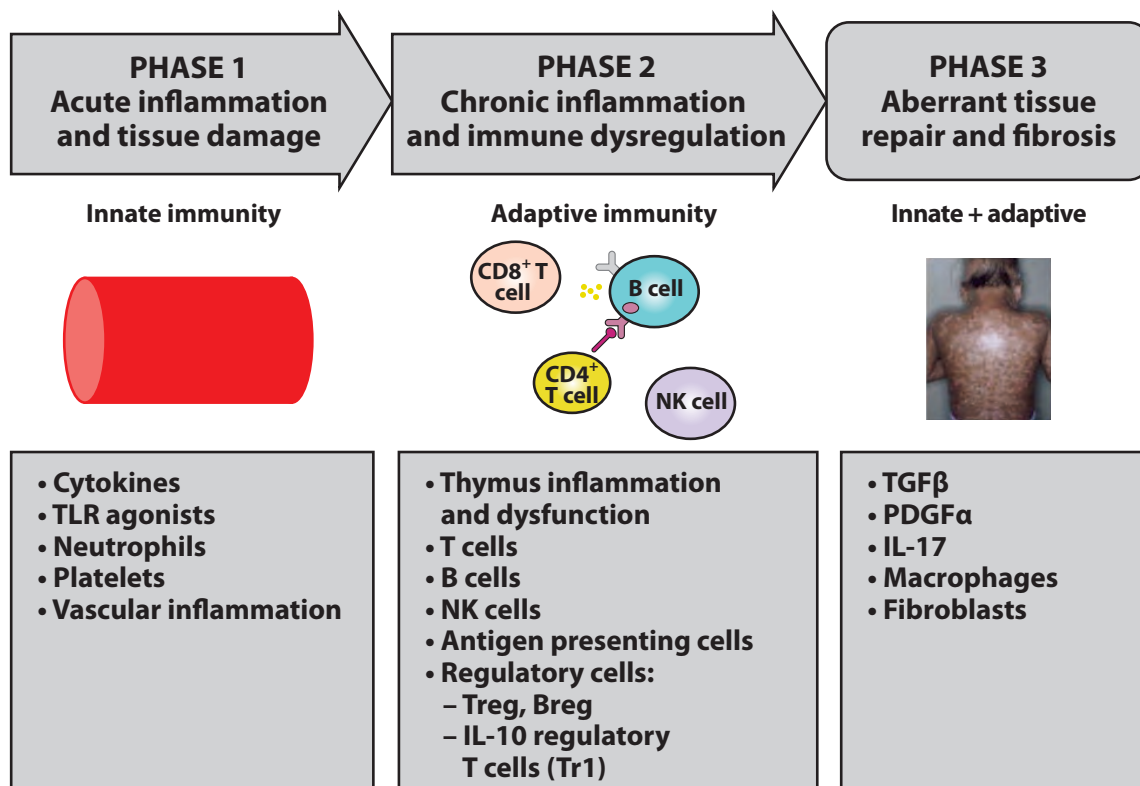


Fig. 2. Biologic phases of chronic GVHD (adapted from [2]). TLR — toll-like receptor, NK cells — natural killer cells, Treg — regulatory T-cells, Breg — regulatory B-cells, IL — interleukin; TGFβ — transforming growth factor beta, PDGFα — platelet-derived growth factor alpha

В первой фазе многочисленные растворимые воспалительные белки, в том числе цитокины и агонисты TLR, высвобождаются в результате воздействия цитотоксических агентов (химиотерапии), инфекций и острой РТПХ. Вместе с клеточными компонентами врожденной иммунной системы эти воспалительные агенты приводят к диффузному неспецифическому повреждению тканей и эндотелия сосудов. Повреждение эндотелиальных клеток облегчает миграцию донорских иммунных клеток во вторичные лимфоидные органы (селезенку и лимфатические узлы), а затем в ткани-мишени для развития РТПХ. Вторая фаза характеризуется активацией популяций эффекторных клеток в адаптивной иммунной системе: Т-клеток, В-клеток, антиген-презентирующих и NK-клеток. Одновременно происходит компенсаторное ингибирование регуляторных популяций клеток: Tregs, Bregs, NKregs и, возможно, клеток Tr1. Ответ, по-видимому, является как антигенспецифичным (основные и минорные антигены HLA-системы), так и не антиген-специфичным. Повреждение и дисфункция тимуса, возникшие во время 1-й и 2-й фаз, оказывают негативное влияние на формирование толерантности. В 3-й фазе происходит распространение повреждения тканей нерегулируемой популяцией донорских лимфоцитов в сочетании с aberrantными механизмами репарации, что создает основу для высвобождения профиброзных медиаторов, ведущих к активации макрофагов и фибробластов, отложению коллагена, фиброзу и необратимой дисфункции органов. Обычно данные фазы последовательно переходят одна в другую, однако фаза 1 может часто переходить как в фазу 2, так и в фазу 3, а иногда только в фазу 2 без фазы 3 [2].

Изучение патофизиологии хронической РТПХ в настоящее время продолжается, новые данные о клеточных и молекулярных механизмах развития этой патологии могут открыть новые перспективы для ее терапии благодаря идентификации точек приложения, в том числе для таргетной терапии. В целом профилактические и терапевтические стратегии должны быть сосредоточены на специфической деплеции или функциональном ингибировании зрелых аллореактивных Т-клеток в трансплантате, сохранении или восстановлении функции тимуса и количества функциональных Treg, механизмах нерегулируемого воспаления и aberrантной репарации, которые приводят к фиброзу [2].

Более углубленный анализ биологии РТПХ показал, что в дисфункции иммунных клеток во всех фазах развития хронической РТПХ участвует множество клеточных и молекулярных медиаторов. При этом существуют как одинаковые, так и абсолютно различные механизмы для острой и хронической РТПХ. Как наивные Т-клетки (naïve T-cells, Tn), так и их предшественники (ГСК, клетки-предшественники лимфопоэза (КПЛ)), содержащиеся в трансплантате, вносят вклад в патогенез хронической РТПХ. Зрелые

донорские Т-клетки в трансплантате способствуют повреждению тимуса, что приводит к нарушению иммунной реконституции. Дисфункция тимуса приводит к пролиферации аутореактивных и аллореактивных Т-клеток (T-allo), дифференцировавшихся по линии Th17/Tc17. Функция дендритных клеток (DC) нарушается во время острой РТПХ, ограничивается их способность стимулировать пролиферацию Tregs. IL-21, продуцируемый Т-фолликулярными хелперными клетками (T-follicular helper cell, TFH), вместе с повышенными уровнями В-клеточного фактора активации (B-cell activating factor, BAFF) приводят к aberrантному образованию В-клеток и их пролиферации в герминативном центре (germinal center B-cells, GBC) лимфатического узла [9]. Полифункциональные клетки Th17/Tc17 мигрируют в органы-мишени, где секретируемый ими IL-17 может функционировать как хемокин для неклассических моноцитов (Ly6Clo), заставляя их также мигрировать в ткани. Колонистимулирующий фактор-1 (CSF-1), продуцируемый Th17/Tc17, способствует дифференцировке моноцитов Ly6Clo в тканевые резидентные макрофаги, которые поляризованы по отношению к фенотипу M2. Лимфоциты Th17/Tc17 продуцируют ряд провоспалительных цитокинов: GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагальный колонистимулирующий фактор), IL-22, IL-13 и IFN γ (интерферон гамма). Под действием этих факторов, а также синтезированных плазматическими клетками алло/аутоантител (могут связываться с Fc-рецепторами на макрофагах) макрофаги поляризуются и секретируют TGF β , который активирует фибробласты и выработку коллагена [9]. Схематично процесс дисфункции иммунных клеток и участвующие в нем клеточные и молекулярные медиаторы представлены на рис. 3.

Клиническая картина и классификация хронической реакции «трансплантат против хозяина»

Поскольку хроническая РТПХ ведет к мультисистемному поражению различной степени тяжести, то и клиническая картина ее весьма вариабельна, может включать различные симптомокомплексы: дистрофию, хронический дерматит, алопецию, мукозит, лейкоплакии, возможны интерстициальный пневмонит и облитерирующий бронхиолит, агрессивный гепатит с исходом в цирроз, стриктуры пищевода, хроническая диарея, синдром сухих глаз, миозит и тендинит, суставной синдром, эозинофилия, поражение сердца в виде увеличения массы миокарда левого желудочка, диастолической дисфункции, реже поражается центральная нервная система [10, 11].

В настоящее время оценка степени поражения органов проводится по шкале оценки хронической РТПХ, на основании которой определяют общую степень тяжести [6, 7]:

— хроническая РТПХ легкой степени тяжести — вовлечены 1–2 органа или локализации (кроме легких) без клинически значимого функционального

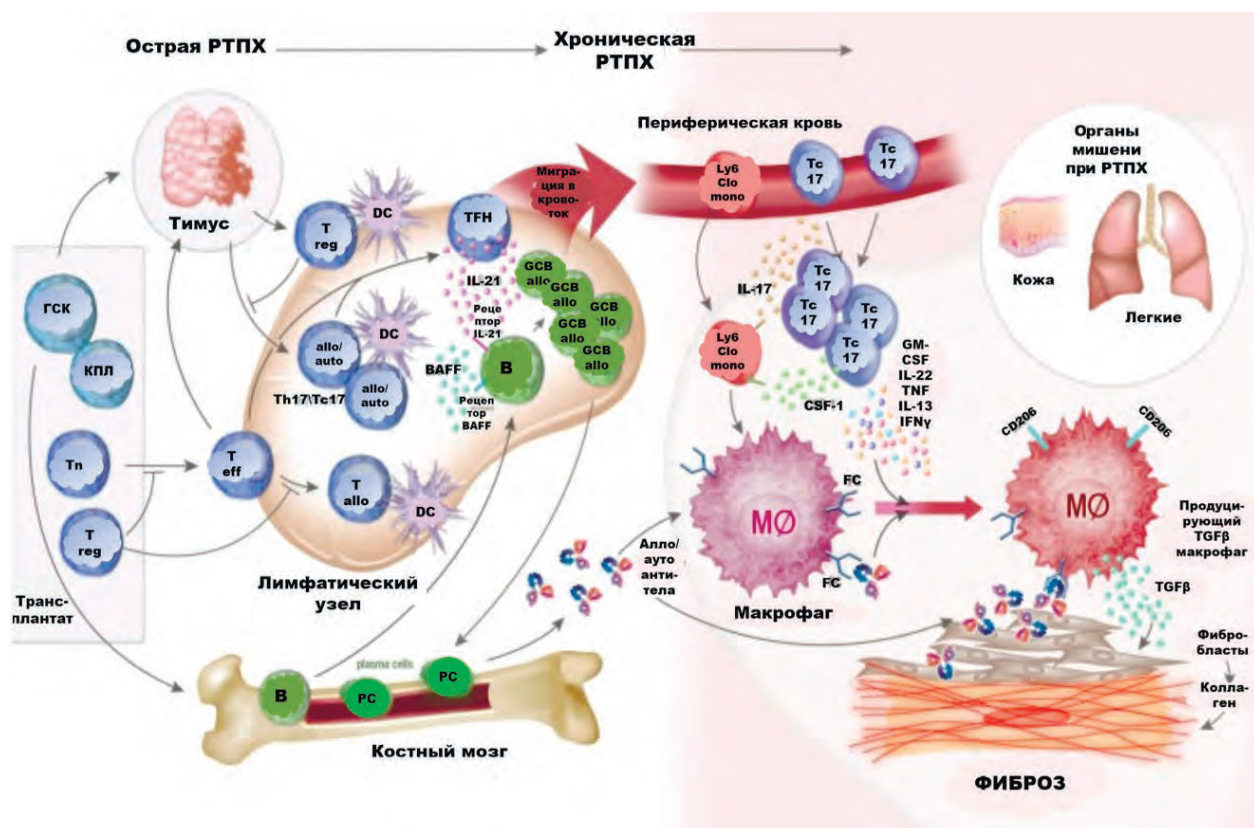


Рис. 3. Схематичное изображение механизмов действия клеточных и молекулярных медиаторов, участвующих в развитии острой и хронической РТПХ (адаптировано из [9])

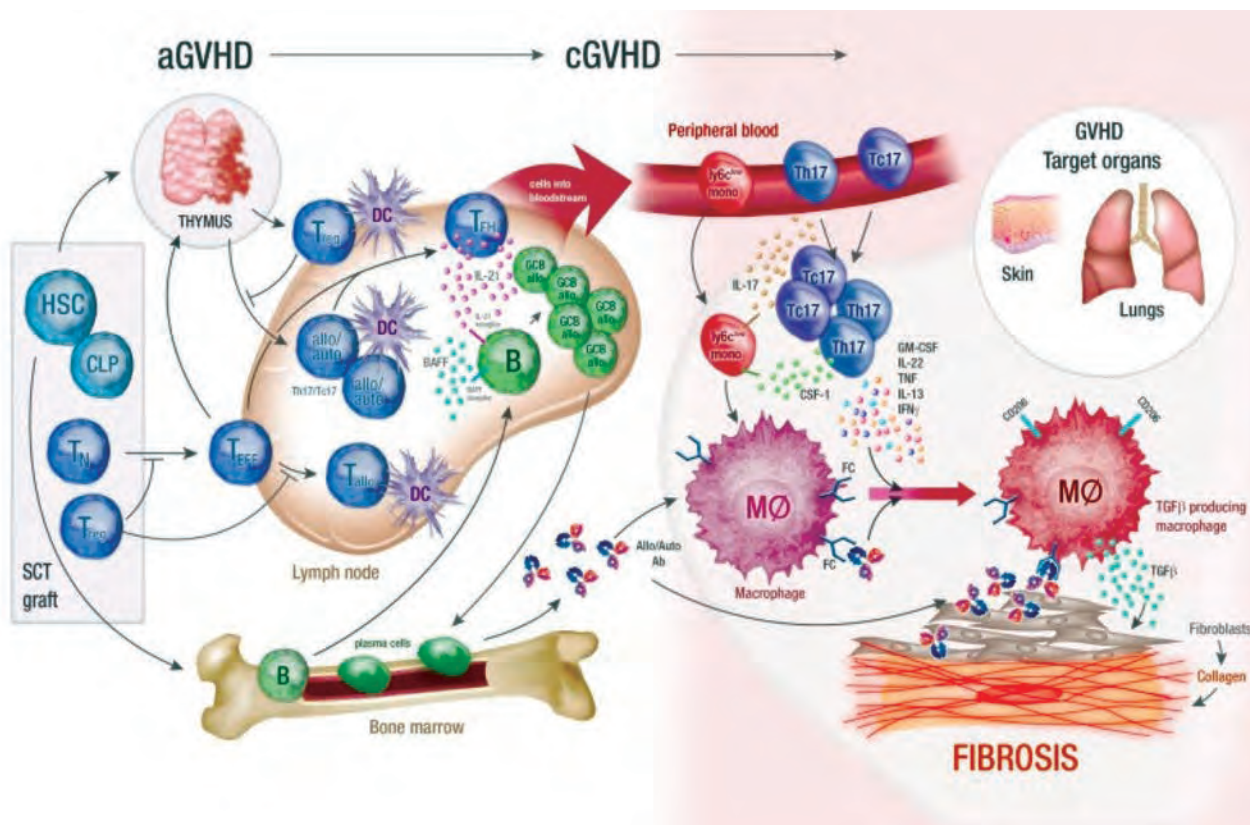


Fig. 3. Schematic overview of the cellular and molecular mediators, known and implicated, contributing to the continuum of acute GVHD and chronic GVHD pathology (adapted from [9])

нарушения (максимально 1 балл во всех пораженных органах);

– хроническая РТПХ средней степени тяжести – по меньшей мере 1 орган или участок с клинически значимой, но не обширной дисфункцией (максимально 2 балла), либо 3 и более органов без нарушения клинической функции (максимально 1 балл в каждом органе), либо имеется поражение легких (не более 1 балла);

– тяжелая хроническая РТПХ – имеется значительная дисфункция (3 балла в каждом органе) либо поражение легких (2 балла и более).

Кожа часто является основным органом-мишенью при хронической РТПХ. Клиническими симптомами поражения кожи, достаточными для постановки данного диагноза, являются наличие пойкилодермы, лихеноидов, склеротических изменений кожи, склерозированных лихеноидов. Отличительным симптомом, наблюдаемым при хронической РТПХ, но недостаточным для постановки диагноза, является наличие у пациента депигментации кожи. Общими кожными проявлениями для острой и хронической РТПХ являются эритема, макуло-папулезная сыпь, зуд [7].

Профилактика и лечение хронической реакции «трансплантат против хозяина»

Основные меры профилактики хронической РТПХ направлены на борьбу с агрессией донорских Т-клеток. Наилучшей мерой при этом является максимальная гистосовместимость донора и реципиента. Также применяется метод деpleции Т-клеток – удаление их из трансплантата (число Т-клеток не должно превышать 5×10^4 клеток/кг массы тела реципиента, что однако может повысить риск отторжения трансплантата), введение таких препаратов, как антилимфоцитарный глобулин (АТГ) или моноклональных антител, различных иммуносупрессивных препаратов и их комбинаций (ингибиторы кальциневрина, преднизолон, циклофосфамид на 3-й и 4-й дни после ТГСК). Блокада пролиферации Т-клеток достигается назначением метотрексата и микофенолата мофетила (ММФ). Учитывая вклад В-клеток в патогенез хронической РТПХ, эффективным методом профилактики представляется введение ритуксимаба. Методы профилактики определяются в каждом случае индивидуально в зависимости от характеристик донора и реципиента [5].

В обновленных рекомендациях экспертов EBMT (European Society of Blood and Marrow Transplantation) [12] указано обоснование назначения в качестве профилактики РТПХ ингибиторов кальциневрина, ММФ, метотрексата (табл. 1).

Режим профилактики РТПХ при гаплоидентичных трансплантациях зависит от вида трансплантата. Т-клеточная деpleция трансплантата *ex vivo* обеспечивает эффективную профилактику РТПХ. При трансплантации неманипулированного кост-

ного мозга или клеток периферической крови необходима эффективная профилактика РТПХ *in vivo*, которая основана на высоких дозах АТГ в сочетании с назначением ММФ, циклоспорина А и метотрексата либо на введении высоких доз циклофосфамида на 3-й и 4-й дни после трансплантации и назначении циклоспорина А и ММФ на 5-й день [12].

Терапия хронической РТПХ представляет большую сложность, поскольку не до конца ясны пути патогенеза, а доступные на сегодняшний день терапевтические опции часто имеют ограничения как со стороны пациента (сопутствующая патология и осложнения), так и в связи с токсичностью и тяжелыми осложнениями самих методов лечения [7, 33].

Согласно рекомендациям EBMT (табл. 2), 1-й линией терапии хронической РТПХ является назначение глюкокортикостероидов (ГКС). Как и в случае острой РТПХ, отсутствуют данные, позволяющие сравнивать эффективность различных вариантов терапии 2-й линии при стероидрезистентной хронической РТПХ, а косвенные сравнения невозможны. Следовательно, стандарта терапии 2-й линии при хронической РТПХ не существует, а трансплантационные центры должны следовать своим региональным протоколам.

Оценка эффективности терапии хронической РТПХ – преимущественно клиническая, лабораторные методы имеют вспомогательное значение.

В настоящее время, благодаря подробному изучению мембранных рецепторов и клеточных сигнальных путей клеток иммунной системы, участвующих в механизмах развития хронической РТПХ, появилась возможность поиска новых точек приложения для потенциально эффективных методов терапии. В частности, таргетное воздействие на ряд цитокиновых рецепторов мембраны Т-клеток, а также на внутриклеточные сигнальные пути, в экспериментальных, а в некоторых случаях и в клинических условиях, представляется достаточно перспективным. На рис. 4 продемонстрирована упрощенная схема механизма действия нескольких иммуносупрессивных стратегий. Ингибиторы кальциневрина (такролимус, циклоспорин А), ингибиторы mTOR (mammalian target of rapamycin, мишень рапамицина млекопитающих) и антиметаболиты (метотрексат, ММФ) достаточно давно используются в клинической практике, другие являются относительно новыми, но уже достаточно перспективными. Показано, например, что блокада киназ Aurora A, CDK2 (cyclin-dependent kinase 2, циклинзависимая киназа 2), MEK-1/2 (киназа MAPK/ERK), JAK1/2 (janus kinase 1/2, янус-киназа 1/2) при острой РТПХ снижает аллореактивную активацию Т-клеток [41].

Благодаря успехам в изучении патогенеза хронической РТПХ, новые терапевтические стратегии не только разрабатываются и апробируются на животных моделях, но уже внедряются в клиническую практику (рис. 5).

Таблица 1. Рекомендации по профилактике РТПХ

Table 1. Recommendations for the prophylaxis of GVHD

Рекомендации Recommendations	Комментарии Comments	Источник Source
Профилактика РТПХ у пациентов после алло-ТГСК от совместимого родственного или неродственного донора — назначение комбинации ингибитор кальциневрина + антиметаболит <i>GVHD prophylaxis in patients after allo-HSCT from a compatible related or unrelated donor — prescribing a combination of calcineurin inhibitor + antimetabolite</i>	В ряде исследований показано снижение частоты РТПХ при назначении метотрексата в сочетании с циклоспорином А по сравнению с монопрофилактикой циклоспорином А <i>A number of studies have shown a decrease in the frequency of GVHD with the administration of methotrexate in combination with cyclosporin A compared with monophylaxis of cyclosporin A</i>	[13–15]
Может быть назначен как такролимус, так и циклоспорин А после ТГСК от совместимого неродственного или родственного донора (выбор препарата производится на основе опыта каждого отдельного Центра) <i>Both tacrolimus and cyclosporin A can be prescribed after HSCT from a compatible unrelated or related donor (the choice of drug is based on the experience of each individual Center)</i>	Результаты и выживаемость, полученные в рандомизированных и нескольких ретроспективных исследованиях, аналогичны при использовании схемы такролимус + метотрексат по сравнению со схемой циклоспорин А + метотрексат <i>The results and survival obtained in randomized and several retrospective studies are similar when using the tacrolimus + methotrexate regimen compared to the cyclosporin A + methotrexate regimen</i>	[16–22]
Метотрексат является предпочтительным антиметаболитом для пациентов после алло-ТГСК с предшествующим МАК <i>Methotrexate is the preferred antimetabolite for patients after allo-HSCT with prior MA</i> ММФ может быть использован вместо метотрексата у пациентов, получивших МАК, в случае противопоказаний к метотрексату или в случае необходимости быстрого приживления трансплантата (например, аспергиллез) <i>Mycophenolate mofetil (MMF) can be used instead of methotrexate in patients who have received MA, in case of contraindications to methotrexate or in the case of the need for a quick transplant engraftment (for example, aspergillosis)</i>	В метаанализах и ретроспективных исследованиях показаны сходная выживаемость и частота РТПХ II–IV степени при использовании схем метотрексат + ингибитор кальциневрина и ММФ + ингибитор кальциневрина, но более высокая распространенность РТПХ III–IV степени была зарегистрирована при использовании схемы с ММФ <i>Meta-analyzes and retrospective studies have shown similar survival and frequency of grade II–IV GVHD when using methotrexate + calcineurin inhibitor and MMF + calcineurin inhibitor, but a higher prevalence of grade III–IV GVHD was observed when using the MMF regimen</i>	[23–26]
ММФ является рекомендуемым антиметаболитом для пациентов, получивших НМАК и РИК <i>MMF is the recommended antimetabolite for patients receiving NMA and RIC</i>	Обычная практика, основанная на первоначально разработанном протоколе, сравнительных доказательств эффективности ММФ и метотрексата после НМАК не существует <i>The usual practice, based on the originally developed protocol, there is no comparative evidence of the efficacy of MMF and methotrexate after NMA</i>	[13]
АТГ рекомендуется для профилактики РТПХ у пациентов после совместимой неродственной ТГСК <i>Antithymocytic globulin is recommended for the prevention of GVHD in patients after compatible unrelated HSCT</i>	Частота и тяжесть хронической РТПХ были ниже у пациентов после алло-ТГСК, получавших АТГ в составе режима кондиционирования <i>The frequency and severity of chronic GVHD was lower in patients after allo-HSCT who received antithymocytic globulin as part of the conditioning regimen</i>	[27–29]
АТГ также может быть рекомендован для профилактики РТПХ у пациентов после родственной совместимой трансплантации периферических ГСК, для пациентов с высоким риском развития РТПХ <i>Antithymocytic globulin can also be recommended for the prevention of GVHD in patients after a related compatible transplantation of peripheral HSC, for patients at high risk of developing GVHD</i>	Снижение частоты хронической РТПХ по результатам рандомизированных и ретроспективных исследований <i>Reducing the frequency of chronic GVHD according to the results of randomized and retrospective studies</i>	[29–32]

Представленная схема иллюстрирует как методы терапии, уже давно применяемые в стандартных схемах лечения хронической РТПХ (ингибиторы кальциневрина, ГКС, сиролимус, ММФ, метотрексат), так и вошедшие в практику врачей-трансплантологов недавно (ритуксимаб, мезенхимальные стволовые клетки, ингибиторы JAK), клинических исследований эффективности которых проведено еще не так много. Однако имеющиеся данные свидетельствуют о хороших перспективах некоторых из этих методов. В частности, в исследовании V. Escamilla Gomez et al. (2019) были продемонстрированы результаты применения руксолитиниба у 79 пациентов с РТПХ. Показаны эффективность и безопасность применения руксолитиниба при РТПХ с общим ответом 69,5 %

и 57,1 % для рефрактерной острой РТПХ и хронической РТПХ соответственно у пациентов с предшествующим интенсивным лечением. Руксолитиниб может стать приемлемой альтернативой для лечения стероид-резистентных форм РТПХ как в отношении улучшения течения заболевания, так и в отношении возможности снижения дозы стероидов [43]. Также об успешном применении руксолитиниба при лечении хронической РТПХ сообщалось и в других публикациях [44, 45].

Несмотря на достаточно широкий спектр терапевтических опций для лечения хронической РТПХ, результаты ее терапии далеко не всегда успешны [1, 5]. Это связано с рядом проблем, ограничивающих возможности применения тех или иных куративных

Таблица 2. Рекомендации по терапии хронической РТПХ (начало)

Table 2. Recommendations for the treatment of chronic GVHD (beginning)

Рекомендации Recommendations	Комментарии Comments	Источник Source
Решение о старте терапии при манифестации хронической РТПХ основывается на типе ее проявлений, степени тяжести (рекомендуется терапия средней или тяжелой хронической РТПХ) и динамике прогрессирования в контексте других важных факторов (риск рецидива, химеризм и минимальная остаточная болезнь) <i>The decision to initiate therapy for the manifestation of chronic GVHD is based on the type of its manifestations, severity (moderate or severe chronic GVHD therapy is recommended), and progression dynamics in the context of other important factors (risk of relapse, chimerism, and minimal residual disease)</i>	Эта рекомендация основана на стандартной практике и мнении экспертов <i>This recommendation is based on standard practice and expert opinion</i>	
Первая линия терапии при манифестации хронической РТПХ – ГКС <i>The first line of therapy for the manifestation of chronic GVHD is glucocorticosteroids (GCs)</i>	В рандомизированных исследованиях не выявили клинически значимого преимущества добавления других препаратов (азатиоприн, талидомид, ММФ, гидроксихлорохин и циклоспорин А) к монотерапии преднизолоном для пациентов со стандартным риском при хронической РТПХ <i>In randomized trials, there was no clinically significant benefit from the addition of other drugs (azathioprine, thalidomide, MMF, hydroxychloroquine and cyclosporin A) to prednisone monotherapy for patients at standard risk for chronic GVHD</i>	[34–36]
При тяжелой хронической РТПХ оправданно назначение второго иммуносупрессивного препарата в целях снижения дозы ГКС <i>In severe chronic GVHD, a second immunosuppressive drug is justified in order to reduce the dose of GCs</i>	Эта рекомендация основана на экспертном мнении <i>This recommendation is based on expert opinion</i>	
ГКС первого выбора – преднизолон перорально в дозе 1 мг/кг <i>GCs of the first choice - prednisone orally at a dose of 1 mg/kg</i>	Эта рекомендация основана на стандартной практике и мнении экспертов <i>This recommendation is based on standard practice and expert opinion</i>	
Если пациент на момент манифестации хронической РТПХ уже получает лечение ГКС, то их дозу можно увеличить (если она < 1 мг/кг), также обычно применяется альтернативная стратегия (введение ингибитора кальциневрина или экстракорпоральный фотоферез) <i>If the patient is already receiving GCs treatment at the time of the manifestation of chronic GVHD, then their dose can be increased (if it is < 1 mg/kg), an alternative strategy is also usually used (administration of a calcineurin inhibitor or extracorporeal photopheresis)</i>	Эта рекомендация основана на стандартной практике и мнении экспертов <i>This recommendation is based on standard practice and expert opinion</i>	
Если пациент уже получает полные дозы ГКС и циклоспорина А на момент манифестации хронической РТПХ, допустимо продолжение их приема, но часто выполняется изменение иммуносупрессивной терапии (на основании опыта Центра) <i>If the patient is already receiving full doses of GCs and cyclosporin A at the time of the manifestation of chronic GVHD, it is acceptable to continue taking them, but a change in immunosuppressive therapy is often performed (based on the experience of the Center)</i>	Эта рекомендация основана на экспертном мнении <i>This recommendation is based on expert opinion</i>	
В качестве стартовой терапии синдрома облитерирующего бронхолитита рекомендуется назначение схемы флутиказон + монтелукаст + азитромицин в сочетании с системными ГКС, однако длительное использование азитромицина после разрешения облитерирующего бронхолитита не рекомендуется из-за повышения риска рецидива основного заболевания <i>Prescribing fluticasone + montelukast + azithromycin in combination with systemic corticosteroids as the starting therapy for bronchiolitis obliterans syndrome is recommended, however, prolonged use of azithromycin after resolving bronchiolitis obliterans is not recommended due to the increased risk of relapse of the underlying disease</i>	В исследованиях показана эффективность использования схемы: ингаляционный флутиказон 440 мкг 2 раза в день, азитромицин 250 мг 3 раза в неделю и монтелукаст 10 мг 1 раз в день. Однако получены данные о том, что использование азитромицина (250 мг 3 раза в неделю) в качестве профилактики у пациентов после алло-ТГСК ассоциировалось повышенным риском рецидива <i>The studies showed the effectiveness of using the scheme: inhaled fluticasone 440 mcg 2 times a day, azithromycin 250 mg 3 times a week, and montelukast 10 mg 1 time per day. However, evidence has been obtained that the use of azithromycin (250 mg 3 times a week) as prophylaxis in patients after allo-HSCT was associated with an increased risk of relapse</i>	[37–40]
Время, необходимое для предварительной оценки эффективности лечения хронической РТПХ 1-й линии, составляет не менее 1 мес <i>The time required for a preliminary assessment of the effectiveness of the treatment of chronic GVHD of the 1st line is at least 1 month</i>	Эта рекомендация основана на экспертном мнении <i>This recommendation is based on expert opinion</i>	

Таблица 2. Рекомендации по терапии хронической РТПХ (окончание)

Table 2. Recommendations for the treatment of chronic GVHD (end)

Рекомендации Recommendations	Комментарии Comments	Источник Source
<p>Не существует стандартной терапии 2-й линии при хронической РТПХ: Центры, как правило, опираются на собственные протоколы. Наиболее распространенными компонентами терапии 2-й линии при хронической РТПХ, применяемыми в дополнение к ГКС, являются ингибиторы кальциневрина, экстракорпоральный фотоферез, ибрутиниб, ингибиторы JAK, MMF, ритуксимаб, рапамун, пентостатин, ингибиторы протеасом и ингибиторы тирозинкиназы</p> <p><i>There is no standard 2nd line therapy for chronic GVHD: the Centers, as a rule, rely on their own protocols. The most common components of 2nd line therapy for chronic GVHD, used in addition to GCs, are calcineurin inhibitors, extracorporeal photopheresis, ibrutinib, JAK inhibitors, MMF, rituximab, rapamun, pentostatin, proteasome inhibitors and tyrosine kinase inhibitors</i></p>	<p>В настоящее время нет доступных данных, позволяющих сравнивать эффективность различных вариантов терапии 2-й линии</p> <p><i>There is currently no data available to compare the effectiveness of the different 2nd line treatment options</i></p>	

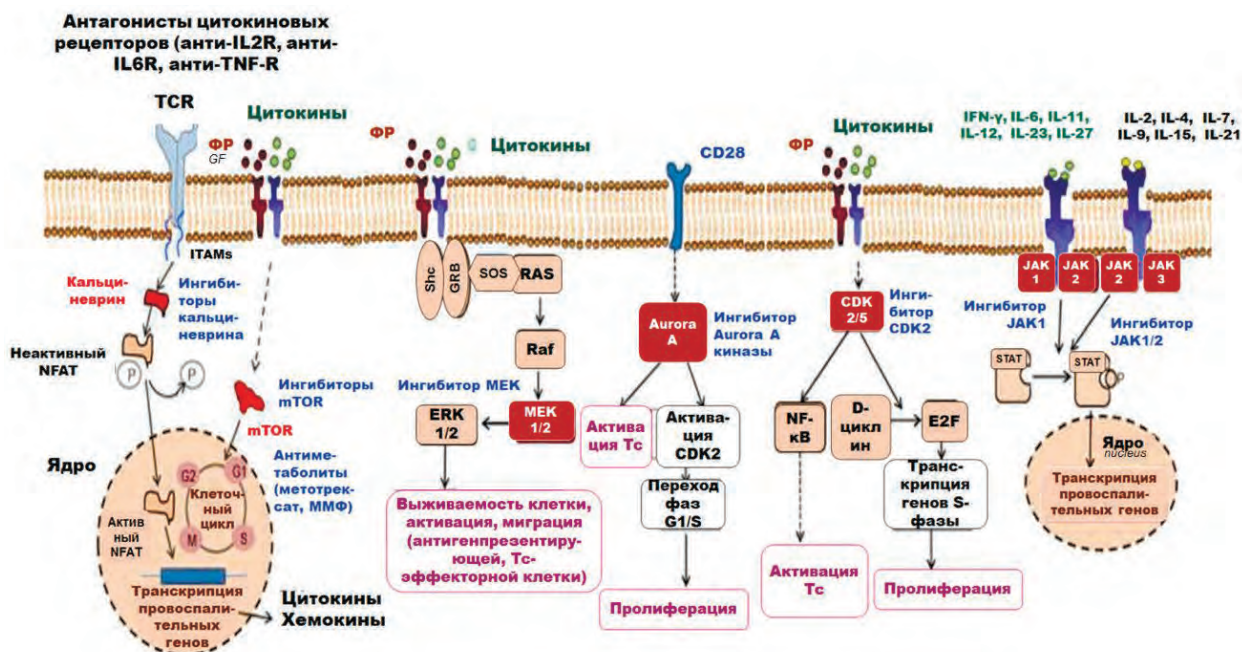


Рис. 4. Схематичное изображение некоторых терапевтических клеточных и мембранных мишеней при РТПХ. TCR (T-cell receptor) – рецептор T-клетки, Raf (rapidly accelerated fibrosarcoma), Shc, SOS, Grb, Ras, ITAMs, NFAT, STAT, NFκB – белки, участвующие в реализации клеточных сигнальных путей (адаптировано из [41])

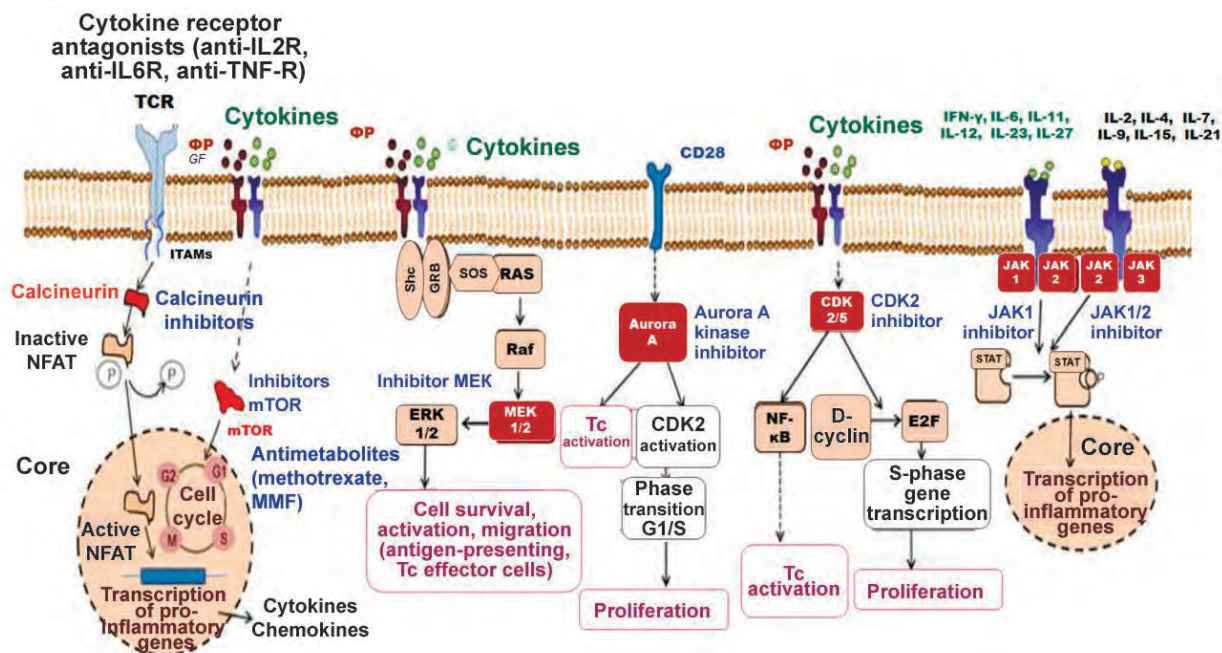


Fig. 4. Scheme of some therapeutic cell and membrane targets for GVHD. TCR – T-cell receptor, Raf (rapidly accelerated fibrosarcoma), Shc, SOS, Grb, Ras, ITAMs, NFAT, STAT, NFκB – proteins involved in the implementation of cellular signaling pathways (adapted from [41])

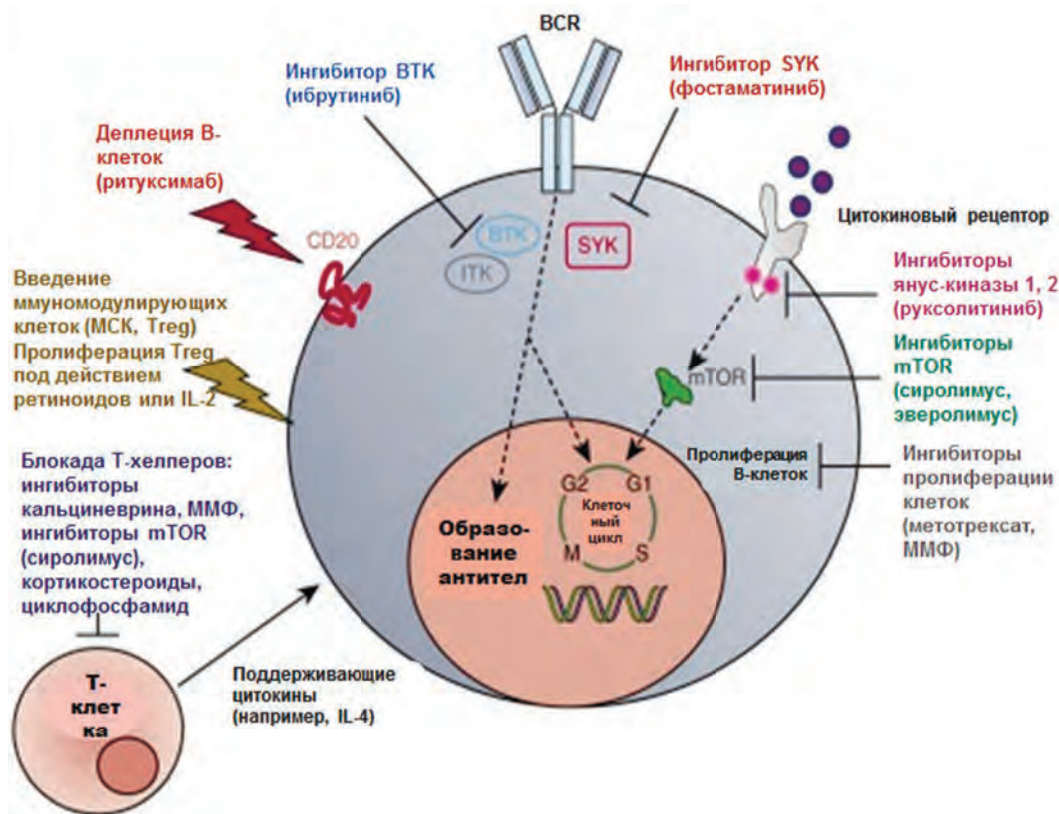


Рис. 5. Схема, демонстрирующая механизм действия некоторых терапевтических стратегий, которые были разработаны на животных моделях для дальнейшего клинического применения при хронической РТПХ. BCR (B-cell receptor) – B-клеточный рецептор, BTK (bruton tyrosine kinase) – тирозинкиназа Брутона, ITK (IL-2 inducible kinase) – IL-2-индуцируемая киназа, SYK (spleen tyrosine kinase) – тирозинкиназа селезенки (адаптировано из [42])

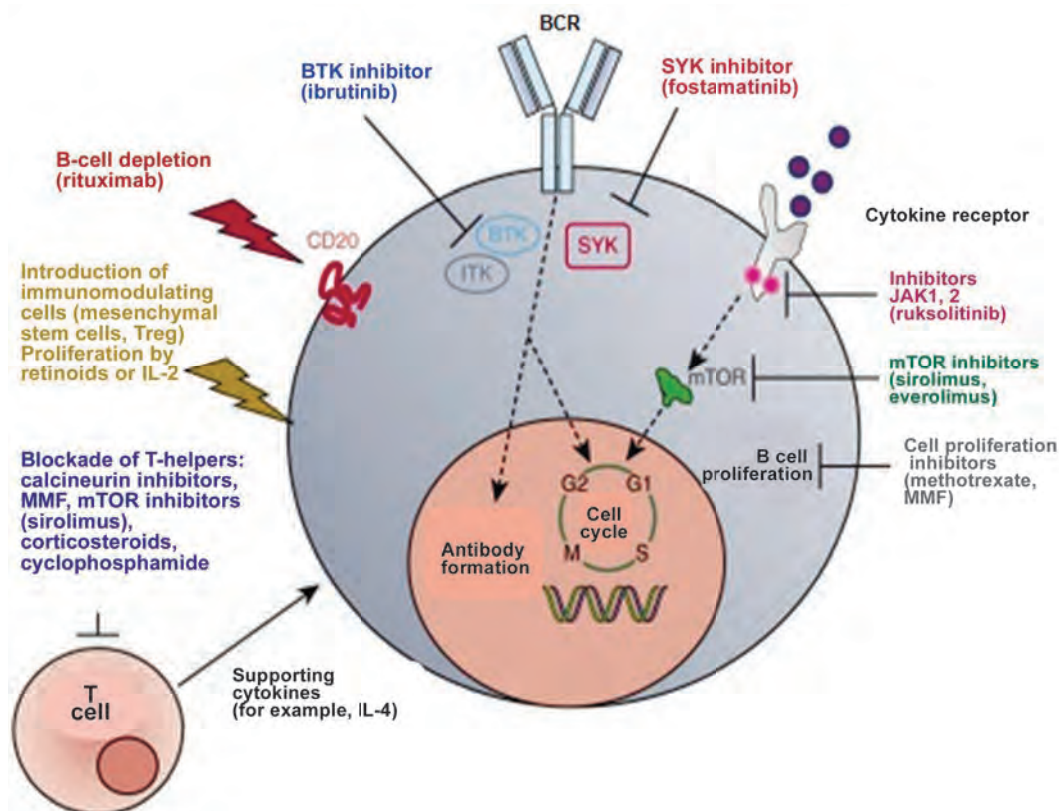


Fig. 5. Simplified sketch showing the mode of action of multiple immunosuppressive strategies that were all developed from animal models into a clinical application for chronic GVHD. BCR – B-cell receptor, BTK – bruton tyrosine kinase, ITK – IL-2 inducible kinase, SYK – spleen tyrosine kinase (adapted from [42])

стратегий, ведь в реальной трансплантологической практике пациенты нередко имеют целый комплекс сопутствующих серьезных проблем, решение которых может быть не менее приоритетным, чем лечение хронической РТПХ. Тяжелые инфекционные осложнения на фоне глубокого угнетения иммунной системы после ТГСК, а также вследствие течения РТПХ и применяемых для ее лечения препаратов, токсичность самих препаратов и их глобальное воздействие на иммунную систему, ограничивающие эффект РТПЛ, метаболические расстройства и многие другие проблемы нередко являются противопоказанием для эскалации терапии РТПХ. Практические препятствия и причины неудач терапии хронической РТПХ продемонстрированы далее на клиническом примере пациентки с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) после неродственной ТГСК из собственного опыта детского отделения трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Клинический пример

Пациентка, 16 лет, во 2-й клинко-гематологической ремиссии ОМЛ, M5, была проведена алло-ТГСК от неродственного 9/10 HLA-совместимого донора. Решение о выполнении трансплантации от неродственного частично совместимого донора было принято в связи с высоким риском прогрессии основного заболевания и отсутствием у пациентки совместимого донора (как родственного, так и неродственного).

Режим кондиционирования включал тресульфат, флударабин, АТГ, профилактика РТПХ — такролимус, ММФ. На момент начала кондиционирования пациентка получала комбинированную антимикробную терапию в связи с реактивацией ЦМВ, течением грибковой пневмонии, а также стандартную сопроводительную терапию. Содержание в трансплантате на 1 кг массы тела пациентки клеток CD34⁺ составляло $3,6 \times 10^6$, CD3⁺ — $3,4 \times 10^6$, ТГСК перенесла без осложнений.

Ранний посттрансплантационный период протекал с развитием инфекционно-токсических (фебрильная аплазия кроветворения, пневмония с эпизодом отека легких, реактивация ЦМВ и вируса герпеса 6-го типа, нейтропенический энтероколит до II степени, почечная токсичность в виде повышения мочевины и креатинина в сыворотке крови, неврологическая токсичность в виде общемозговых симптомов) и иммунных (кожная форма острой РТПХ до III степени) осложнений. Восстановление лейкопоза отмечено на день +17 после ТГСК, на день +30 по результатам миелограммы признаков прогрессии основного заболевания не было, химеризм в костном мозге полный донорский. В связи с волнообразным течением кожной формы острой РТПХ иммуносупрессивная терапия на протяжении всего раннего посттрансплантационного периода включала 3 компонента: такролимус, ММФ и системные ГКС. По результатам контрольного обследования на день +60 после ТГСК признаков про-

грессии основного заболевания не выявлено, сохранялся полный донорский химеризм. На фоне длительного приема ГКС, ММФ и такролимуса отмечалось развитие медикаментозно-ассоциированных осложнений: стероидного сахарного диабета, остеопороза, выраженной иммуносупрессии, цитопении и абсолютной лимфопении. В связи с этим после достижения относительной стабилизации в течении РТПХ (полного разрешения симптомов достичь не удалось) и на фоне присоединения инфекционного энтероколита сальмонеллезной этиологии была произведена отмена такролимуса в условиях инфекционного стационара.

После деэскалации иммуносупрессивной терапии к дню +133 после ТГСК течение РТПХ приобрело характер выраженной хронической формы: тотальное поражение кожных покровов в виде гиперемии, отека, зуда, массивного генерализованного крупнопластинчатого шелушения, лихенизации кожи с очагами склероза, «кисетный» рот, алопеция, участки атрофии кожи, лейкоплакий на слизистой оболочке полости рта (рис. 6), присоединение кишечных проявлений в виде диареи объемом до 3 л в сутки.



Рис. 6. Поражение кожи и слизистой оболочки полости рта при хронической РТПХ

Fig. 6. Skin and oral mucosa in chronic GVHD

В терапию возвращен такролимус, продолжено лечение ММФ и метилпреднизолоном в дозе 2 мг/кг с временной стабилизацией состояния. В связи с усилением проявлений РТПХ, появлением «синдрома перекреста» (сочетание симптомов хронической и острой РТПХ) при попытках снижения дозы ГКС на день +144 проведена пульс-терапия метилпреднизолоном, а на день +154 выполнено введение инфликсимаба в целях снижения интенсивности цитокиновых реакций, добавлен будесонид для купирования интестинальных проявлений РТПХ.

Несмотря на относительную стабилизацию состояния пациентки, попытки деэскалации ГКС-терапии по-прежнему сопровождалась усилением проявлений РТПХ, появились тотальная гиперемия кожных покровов, пятнисто-папулезная сыпь, усилился кожный зуд (рис. 7).

В связи с отрицательной динамикой в течении РТПХ на день +182 было принято решение о включении в терапию ингибитора JAK (тофацитиниб), отмене ММФ, а также замене такролимуса на сиролимус. Кроме того, эскалирована топическая терапия — регулярно проводи-



Рис. 7. Отрицательная динамика кожных проявлений хронической РТПХ на фоне попыток деэскалации дозы ГКС

Fig. 7. Negative dynamics of cutaneous manifestations of chronic GVHD against attempts to de-escalate GCs

лись обработка кожи, нанесение стероид-содержащих мазей, мазей на основе ингибиторов кальциневрина, смягчающих средств. На фоне данной терапии отмечалась выраженная положительная динамика со стороны кожных и кишечных проявлений хронической РТПХ. На день +231 инициировано введение ритуксимаба (еженедельно 4-кратно), согласно стандартной схеме лечения хронической РТПХ и на фоне относительно стабильного инфекционного статуса. Однако на день +233 в связи с развитием гипертриглицеридемии и гиперхолестеринемии (значения концентрации триглицеридов достигали 65,2 ммоль/л и выше, холестерина — 14,8 ммоль/л и выше), массивного хилеза сыворотки крови (рис. 8) произведена вынужденная отмена тофацитиниба и сиролимуса.

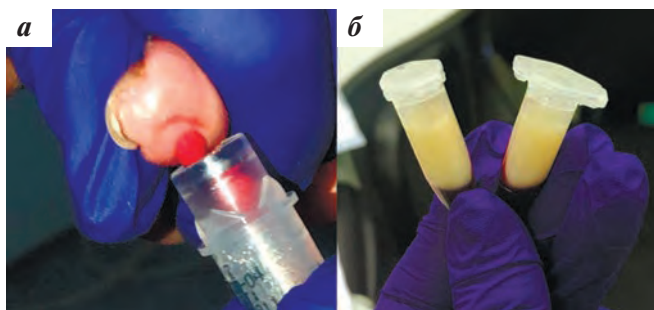


Рис. 8. Хилез сыворотки крови у пациентки: а — забор капиллярной крови; б — кровь после центрифугирования

Fig. 8. Serum chylous in a patient: а — capillary blood sampling; б — blood after centrifugation

Для коррекции липидного статуса к терапии добавлен розувастатин. Поскольку на фоне приема ингибиторов JAK отмечались выраженная положительная динамика в течении кожных проявлений РТПХ и полное купирование кишечных проявлений, было принято решение о применении комбинированной иммуносупрессивной терапии с включением руксолитиниба. Однако на фоне данной схемы лечения отмечено прогрессирование цитопении (вплоть до агранулоцитоза) и реактивация ЦМВ. Отмечалось нарастание репликации вируса (методом полимеразной цепной реакции определялась вирусная нагрузка 7420 копий/мл) в сочетании с нарастанием симптомов поражения легких, вероятно, сочетанного генеза (инфекционного, иммунного) с развитием признаков

дыхательной недостаточности. Пациентке требовалась постоянная кислородная поддержка (дотация увлажненного кислорода с помощью ингаляционной маски). В дальнейшем отмечалось ухудшение в течении кожных симптомов РТПХ (папулезная сыпь, тотальная гиперемия, зуд). Было принято решение о проведении пульс-терапии метилпреднизолоном в течение 3 дней, введении тоцилизумаба в целях купирования цитокиновых реакций, плановом введении ритуксимаба, эскалации противовирусной терапии фоскавиром, а также продолжении базовой иммуносупрессивной терапии руксолитинибом. К дню +270 на фоне проводимой терапии отмечалось снижение вирусной нагрузки (виремия 219 копий/мл), стабилизация в течении легочного поражения, выраженная положительная динамика в течении хронической РТПХ в виде купирования островоспалительных изменений, зуда, значительного сокращения участков шелушения (рис. 9).



Рис. 9. Положительная динамика в течении кожных проявлений РТПХ (2,5 мес от начала приема ингибиторов JAK)

Fig. 9. Positive dynamics during skin manifestations of GVHD (2.5 months from the start of taking JAK inhibitors)

В дальнейшем реактивация ЦМВ с развитием пневмонии, отека легких, дыхательной недостаточности (нельзя было исключить также легочные проявления РТПХ), усиление кожных симптомов РТПХ на фоне планового постепенного снижения дозы ГКС потребовали проведения пульс-терапии метилпреднизолоном. Комплексная иммуносупрессивная и антимикробная терапия продолжена.

Следует отметить, что представленный план лечения проявлений РТПХ у пациентки осуществлялся на фоне комплекса сопутствующих осложнений, которые ограничивали возможности терапии. У пациентки отмечалось волнообразное течение полиэтиологического инфекционного процесса (ЦМВ-инфекция, периодически вплоть до генерализации, выраженной виремии, поражения легких с развитием дыхательной недостаточности и поражения головного мозга с развитием энцефалита, судорожного синдрома; реактивация вируса герпеса 6-го типа; грибковая инфекция с периодами генерализации, грибкового сепсиса, грибковой пневмонии; катетерная инфекция с явлениями фебрильной нейтропении; колонизация желудочно-кишечного тракта *Klebsiella pneumoniae* с периодами энтероколита), что обуславливало необходимость постоянной коррекции комбинированной антимикробной и периодической деэскалации

иммуносупрессивной терапии. У пациентки также отмечалась выраженная гипофункция трансплантата с периодами аплазии и агранулоцитоза, несмотря на плановую стимуляцию лейкопоза гранулоцитарным колониестимулирующим фактором, тромбоцитопоза элтромбопагом, постоянная трансфузионная зависимость (ежедневные трансфузии тромбоконцентрата, частые — эритроцитарной взвеси). Токсические и метаболические нарушения вследствие побочного действия получаемых пациенткой препаратов включали: нефротоксичность и гепатотоксичность (периодическое повышение концентрации мочевины, креатинина и печеночных трансаминаз в сыворотке крови), вторичную артериальную гипертензию, стероидный сахарный диабет, синдром экзогенного гиперкортицизма, глубокие нарушения липидного обмена, жировой гепатоз, остеопороз, электролитные нарушения. Иммунодефицитное состояние на фоне течения РТПХ и массивной иммуносупрессивной терапии способствовало генерализации инфекционного процесса с развитием энцефалита, ассоциированного с ЦМВ, и манифестировавшего судорожным синдромом, потребовавшим перевода пациентки в отделение реанимации и интенсивной терапии. На протяжении всего периода наблюдения у пациентки сохранялся статус ремиссии основного заболевания и полный донорский химеризм.

Обсуждение

Хроническая РТПХ остается поистине бичом алло-ТГСК и основным ограничивающим фактором для более успешных результатов данного метода терапии. Несмотря на значительные успехи последних лет в изучении патогенеза хронической РТПХ, большинство современных методов ее лечения являются эмпирическими, глобально подавляющими иммунитет, не способствующими индукции толерантности, и по-прежнему ассоциированы со значительной заболеваемостью и смертностью.

На представленном выше клиническом примере продемонстрированы основные проблемы, с которыми сталкивается врач при лечении хронической РТПХ. У пациентки изначально существовал ряд факторов риска развития хронической РТПХ: неполная гистосовместимость с донором, трансплантация периферических гемопоэтических клеток, достаточно большое количество Т-клеток в трансплантате, реактивация ЦМВ на момент проведения ТГСК, а также развитие острой РТПХ в раннем посттрансплантационном периоде. Данные условия способствовали развитию тяжелой формы хронической РТПХ с мультисистемным поражением, максимально затронувшим кожу и слизистые оболочки. Прогностически неблагоприятным фактором в данном случае являлось также наличие «синдрома перекреста» — одновременного проявления симптомов хронической и острой РТПХ. При этом возможности терапии ограничивались сопутствующими осложнениями. Так, проведение

экстракорпорального фотофереза было невозможно в связи с выраженной лейкопенией. Эскалация иммуносупрессивной терапии постоянно ограничивалась наличием инфекционного процесса с периодами ухудшения, а также побочными эффектами препаратов (гипертриглицеридемия, метаболические расстройства, нефротоксичность, гепатотоксичность, миелосупрессивный эффект). В свою очередь, поликомпонентная иммуносупрессивная терапия усугубляла течение инфекционного процесса, миелотоксичность и ограничивала возможность течения нормальной иммунной реконституции и формирования иммунной толерантности. На примере представленного клинического случая продемонстрированы проблемы понимания механизмов взаимодействия иммунной системы донора с организмом реципиента после алло-ТГСК, проблемы подбора адекватной терапии и прогнозирования ее эффективности.

В настоящее время ограничивают поиск и реализацию новых терапевтических опций при хронической РТПХ такие факторы, как неоднородность ее патоморфологических и клинических проявлений, ограниченное число пациентов для проведения обширных клинических исследований, противоречивые данные о результатах исследований биомаркеров, а также по-прежнему глубокие пробелы в знаниях о биологических механизмах заболевания. Тем не менее обнадеживающие данные о постепенном все более глубоком изучении механизмов развития хронической РТПХ, часть из которых представлены в нашем обзоре выше, открывают новые перспективные возможности для предотвращения и устранения этой патологии. Новые терапевтические стратегии могут быть основаны на клеточных и медикаментозных методах, на применении белков/антител, направлены на восстановление иммунной регуляции и воздействие на передачу сигналов Т-клеток, ответственных за выработку провоспалительных и профиброзных цитокинов, блокирование кооперации Т- и В-клеток, деплецию клеток, секретирующих антитела, или моноцитов/макрофагов, которые запускают процесс фиброза.

Заключение

Алло-ТГСК является эффективным методом терапии многих тяжелых заболеваний, в частности, при ряде миелопролиферативных заболеваний этот метод может обеспечить стойкую ремиссию. В настоящее время одной из основных задач в области ТГСК является разработка эффективных методов лечения хронической РТПХ, среди которых наиболее перспективные связаны с воздействием на ключевые механизмы ее патогенеза. Идеальным подходом может стать именно стратегия определения и использования «окна терапевтических возможностей», которое, возможно, существует для пациентов с высоким риском развития хронической РТПХ или на ранних стадиях развития заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей. М.: МИА, 2003. 910 с. [Rumyantsev A.G., Maschan A.A. Hematopoietic stem cell transplantation in children. M.: MIA, 2003. 910 p. (In Russ.).]
2. Cooke K.R., Luznik L., Sarantopoulos S., Hakim F.T., Jagasia M., Fowler D.H., van den Brink M.R.M., Hansen J.A., Parkman R., Miklos D.B., Martin P.J., Paczesny S., Vogelsang G., Pavletic S., Ritz J., Schultz K.R., Blazar B.R. The Biology of Chronic Graft-versus-Host Disease: A Task Force Report from the National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23(2):211–34. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.09.023.
3. Cutler C., Logan B., Nakamura R., Johnston L., Choi S., Porter D., Hogan W.J., Pasquini M., MacMillan M.L., Hsu J.W., Waller E.K., Grupp S., McCarthy P., Wu J., Hu Z.H., Carter S.L., Horowitz M.M., Antin J.H. Tacrolimus/sirolimus vs tacrolimus/methotrexate as GVHD prophylaxis after matched, related donor allogeneic HCT. *Blood* 2014;124(8):1372–7. doi: 10.1182/blood-2014-04-567164.
4. Kennedy G.A., Varelias A., Vuckovic S., Le Texier L., Gartlan K.H., Zhang P., Thomas G., Anderson L., Boyle G., Cloonan N., Leach J., Sturgeon E., Avery J., Olver S.D., Lor M., Misra A.K., Hutchins C., Morton A.J., Durrant S.T., Subramoniapillai E., Butler J.P., Curley C.I., MacDonald K.P.A., Tey S.K., Hill G.R. Addition of interleukin-6 inhibition with tocilizumab to standard graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic stem-cell transplantation: a phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2015;15(13):1451–9. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71017-4.
5. Сковрцова Ю.В., Новичкова Г.А., Масчан А.А. Новое в патогенезе, диагностике и лечении хронической реакции «трансплантат против хозяина» после аллогенной ТГСК. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2018;17(2):121–35. doi:10.24287/1726-1708-2018-17-2-121-135. [Skvortsova Yu.V., Novichkova G.A., Maschan A.A. New in the pathogenesis, diagnosis and treatment of the chronic graft versus host reaction after allogeneic HSCT. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2018;17(2):121–35. (In Russ.).]
6. Jagasia M.H., Greinix H.T., Arora M., Williams K.M., Wolff D., Cowen E.W., Palmer J., Weisdorf D., Treister N.S., Cheng G.S., Kerr H., Stratton P., Duarte R.F., McDonald G.B., Inamoto Y., Vigorito A., Arai S., Datile M.B., Jacobsohn D., Heller T., Kitko C.L., Mitchell S.A., Martin P.J., Shulman H., Wu R.S., Cutler C.S., Vogelsang G.B., Lee S.J., Pavletic S.Z., Flowers M.E. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(3):389–401. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001.
7. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Балашов Д.Н., Сковрцова Ю.В. Федеральные клинические рекомендации по лечению хронической реакции «Трансплантат против хозяина» после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей. М., 2015. [Электронный ресурс]: [http://www.nodgo.org/sites/default/files/29.\(Г\)хртгскP.pdf](http://www.nodgo.org/sites/default/files/29.(Г)хртгскP.pdf). [Rumyantsev A.G., Maschan A.A., Balashov D.N., Skvortsova Yu.V. Federal clinical guidelines for the treatment of the chronic transplant versus host reaction after hematopoietic stem cell transplantation in children. M., 2015 [Electronic resource]: [http://www.nodgo.org/sites/default/files/29.\(Г\)хртгскP.pdf](http://www.nodgo.org/sites/default/files/29.(Г)хртгскP.pdf). (In Russ.).]
8. Holtick U., Albrecht M., Chemnitz J.M., Theurich S., Skoetz N., Scheid C., von Bergwelt-Baildon M. Bone marrow versus peripheral blood allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(4):CD010189. doi: 10.1002/14651858.CD010189.pub2.
9. MacDonald K.P., Hill G.R., Blazar B.R. Chronic graft-versus-host disease: biological insights from preclinical and clinical studies. *Blood* 2017;129(1):13–21. doi: 10.1182/blood-2016-06-686618.
10. Сковрцова Ю.В., Балашов Д.Н., Делягин В.М. Болезнь трансплантат против хозяина после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей. Медицинский Совет 2016;1(1):136–9. doi: 10.21518/2079-701X-2016-1-136-139. [Skvortsova Yu.V., Balashov D.N., Delyagin V.M. Transplant versus host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children. *Meditsinskiy Sovet* = Medical Advice 2016;1(1):136–9. (In Russ.).]
11. Arora M., Nagaraj S., Witte J., DeFor T.E., MacMillan M., Burns L.J., Weisdorf D.J. New classification of chronic GVHD: added clarity from the consensus diagnoses. *Bone Marrow Transplant* 2009;43(2):149–53. doi: 10.1038/bmt.2008.305.
12. Penack O., Marchetti M., Ruutu T., Aljurf M., Bacigalupo A., Bonifazi F., Ciceri F., Cornelissen J., Malladi R., Duarte R.F., Giebel S., Greinix H., Holler E., Lawitschka A., Mielke S., Mohty M., Arat M., Nagler A., Passweg J., Schoemans H., Socié G., Solano C., Vrhovac R., Zeiser R., Kröger N., Basak G.W. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for hematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol* 2020;7(2):e157–67. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30256-X.
13. McSweeney P.A., Niederwieser D., Shizuru J.A., Sandmaier B.M., Molina A.J., Maloney D.G., Chauncey T.R., Gooley T.A., Hegenbart U., Nash R.A., Radich J., Wagner J.L., Minor S., Appelbaum F.R., Bensinger W.I., Bryant E., Flowers M.E., Georges G.E., Grumet F.C., Kiem H.P., Torok-Storb B., Yu C., Blume K.G., Storb R.F. Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. *Blood* 2001;97(11):3390–400. doi: 10.1182/blood.v97.11.3390.
14. Ram R., Storer B., Mielcarek M., Sandmaier B.M., Maloney D.G., Martin P.J., Flowers M.E., Chua B.K., Rotta M., Storb R. Association between calcineurin inhibitor blood concentrations and outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18(3):414–22. doi: 10.1016/j.bbmt.2011.08.016.
15. Storb R., Deeg H.J., Whitehead J., Appelbaum F., Beatty P., Bensinger W., Buckner C.D., Clift R., Doney K., Farewell V., Hansen J., Hill R., Lum L., Martin P., McGuffin R., Sanders J., Stewart P., Sullivan K., Witherspoon R., Yee G., Thomas D. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med* 1986;314(12):729–35. doi: 10.1056/NEJM198603203141201.
16. Gooptu M., Koreth J. Better acute graft-versus-host disease outcomes for allogeneic transplant recipients in the modern era: a tacrolimus effect? *Haematologica* 2017;102:806–8. doi: 10.3324/haematol.2017.165266.
17. Hiraoka A., Ohashi Y., Okamoto S., Moriyama Y., Nagao T., Kodera Y., Kanamaru A., Dohy H., Masaoka T.; Japanese FK506 BMT (Bone Marrow Transplantation) Study Group. Phase III study comparing tacrolimus (FK506) with cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:181–5. doi: 10.1038/sj.bmt.1703097.
18. Inamoto Y., Flowers M.E., Appelbaum F.R., Carpenter P.A., Deeg H.J., Furlong T., Kiem H.P., Mielcarek M., Nash R.A., Storb R.F., Witherspoon R.P., Storer B.E., Martin P.J. A retrospective comparison of tacrolimus versus cyclosporine with methotrexate for immunosuppression after allogeneic hematopoietic cell transplantation with mobilized blood cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(7):1088–92. doi: 10.1016/j.bbmt.2011.01.017.
19. Khoury H.J., Wang T., Hemmer M.T., Couriel D., Alousi A., Cutler C., Aljurf M., Antin J.H., Ayas M., Battistella M., Cahn J.Y., Cairo M., Chen Y.B., Gale R.P., Hashmi S., Hayashi R.J., Jagasia M., Juckett M., Kamble R.T., Kharfan-Dabaja M., Litzow M., Majhail N., Miller A., Nishihori T., Qayed M., Schoemans H., Schouten H.C., Socie G., Storek J., Verdonck L., Vij R., Wood W.A., Yu L., Martino R., Carabasi M., Dandoy C., Gergis U., Hematti P., Solh M., Jamani K., Lehmann L., Savani B., Schultz K.R., Wirk B.M., Spellman S., Arora M., Pidala J. Improved survival after acute graft-versus-host

- disease diagnosis in the modern era. *Haematologica* 2017;102(5):958–66. doi: 10.3324/haematol.2016.156356.
20. Nash R.A., Antin J.H., Karanes C., Fay J.W., Avalos B.R., Yeager A.M., Przepiorka D., Davies S., Petersen F.B., Bartels P., Buell D., Fitzsimmons W., Anasetti C., Storb R., Ratanatharathorn V. Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors. *Blood* 2000;96(6):2062–8. PMID: 10979948.
 21. Ratanatharathorn V., Nash R.A., Przepiorka D., Devine S.M., Klein J.L., Weisdorf D., Fay J.W., Nademanee A., Antin J.H., Christiansen N.P., van der Jagt R., Herzig R.H., Litzow M.R., Wolff S.N., Longo W.L., Petersen F.B., Karanes C., Avalos B., Storb R., Buell D.N., Maher R.M., Fitzsimmons W.E., Wingard J.R. Phase III study comparing methotrexate and tacrolimus (prograf, FK506) with methotrexate and cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* 1998;92:2303–14. PMID: 9746768.
 22. Kanda Y., Kobayashi T., Mori T., Tanaka M., Nakaseko C., Yokota A., Watanabe R., Kako S., Kakihana K., Kato J., Tanihara A., Doki N., Ashizawa M., Kimura S.I., Kikuchi M., Kanamori H., Okamoto S.; Kanto Study Group for Cell Therapy. A randomized controlled trial of cyclosporine and tacrolimus with strict control of blood concentrations after unrelated bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:103–9. doi: 10.1038/bmt.2015.222.
 23. Kharfan-Dabaja M., Mhaskar R., Reljic T., Pidala J., Perkins J.B., Djulbegovic B., Kumar A. Mycophenolate mofetil versus methotrexate for prevention of graft-versus-host disease in people receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7:CD010280. doi: 10.1002/14651858.CD010280.pub2.
 24. Hamilton B.K., Rybicki L., Dean R., Majhail N.S., Haddad H., Abounader D., Hanna R., Sobels R., Duong H., Hill B.T., Copelan E., Bolwell B., Kalaycio M. Cyclosporine in combination with mycophenolate mofetil versus methotrexate for graft versus host disease prevention in myeloablative HLA-identical sibling donor allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Am J Hematol* 2015;90:144–8. doi: 10.1002/ajh.23882.
 25. Ram R., Yeshurun M., Vidal L., Shpilberg O., Gaftor-Gvili A. Mycophenolate mofetil vs. methotrexate for the prevention of graft-versus-host-disease-systematic review and meta-analysis. *Leuk Res* 2014;38:352–60. doi: 10.1016/j.leukres.2013.12.012.
 26. Chhabra S., Liu Y., Hemmer M.T., Costa L., Pidala J.A., Couriel D.R., Alousi A.M., Majhail N.S., Stuart R.K., Kim D., Ringden O., Urbano-Ispizua A., Saad A., Savani B.N., Cooper B., Marks D.I., Socie G., Schouten H.C., Schoemans H., Abdel-Azim H., Yared J., Cahn J.Y., Wagner J., Antin J.H., Verdonck L.F., Lehmann L., Aljurf M.D., MacMillan M.L., Litzow M.R., Solh M.M., Qayed M., Hematti P., Kamble R.T., Vij R., Hayashi R.J., Gale R.P., Martino R., Seo S., Hashmi S.K., Nishihori T., Teshima T., Gergis U., Inamoto Y., Spellman S.R., Arora M., Hamilton B.K. Comparative analysis of calcineurin inhibitor-based methotrexate and mycophenolate mofetil-containing regimens for prevention of graft-versus-host disease after reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:73–85. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.08.018.
 27. Finke J., Bethge W.A., Schmoor C., Ottinger H.D., Stelljes M., Zander A.R., Volin L., Ruutu T., Heim D.A., Schwerdtfeger R., Kolbe K., Mayer J., Maertens J.A., Linkesch W., Holler E., Koza V., Bornhäuser M., Einsele H., Kolb H.J., Bertz H., Egger M., Grishina O., Socié G.; ATG-Fresenius Trial Group. Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in hematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2009;10:855–64. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70225-6.
 28. Finke J., Schmoor C., Bethge W.A., Ottinger H., Stelljes M., Volin L., Heim D., Bertz H., Grishina O., Socié G. Long-term outcomes after standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-human-T-lymphocyte immunoglobulin in hematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: final results of a randomised controlled trial. *Lancet Haematol* 2017;4:e293–301. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30081-9.
 29. Walker I., Panzarella T., Couban S., Couture F., Devins G., Elemary M., Gallagher G., Kerr H., Kuruvilla J., Lee S.J., Moore J., Nevill T., Popradi G., Roy J., Schultz K.R., Szwajcer D., Toze C., Foley R.; Canadian Blood and Marrow Transplant Group. Pretreatment with antithymocyte globulin versus no anti-thymocyte globulin in patients with hematological malignancies undergoing hematopoietic cell transplantation from unrelated donors: a randomised, controlled, open-label, phase 3, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2016;17:164–73. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00462-3.
 30. Kröger N., Solano C., Wolschke C., Bandini G., Patriarca F., Pini M., Nagler A., Sella C., Risitano A., Messina G., Bethge W., Pérez de Oteiza J., Duarte R., Carella A.M., Cimminiello M., Guidi S., Finke J., Mordini N., Ferrà C., Sierra J., Russo D., Pettruzzi E., Milone G., Benedetti F., Heinzelmann M., Pastore D., Jurado M., Terruzzi E., Narni F., Völp A., Ayuk F., Ruutu T., Bonifazi F. Antilymphocyte globulin for prevention of chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2016;374:43–53. doi: 10.1056/NEJMoa1506002.
 31. Bonifazi F., Solano C., Wolschke C., Sessa M., Patriarca F., Zallio F., Nagler A., Sella C., Risitano A.M., Messina G., Bethge W., Herrera P., Sureda A., Carella A.M., Cimminiello M., Guidi S., Finke J., Sorasio R., Ferrà C., Sierra J., Russo D., Benedetti E., Milone G., Benedetti F., Heinzelmann M., Pastore D., Jurado M., Pettruzzi E., Narni F., Völp A., Ayuk F., Ruutu T., Kröger N. Acute GVHD prophylaxis plus ATLG after myeloablative allogeneic hematopoietic peripheral blood stem-cell transplantation from HLA-identical siblings in patients with acute myeloid leukaemia in remission: final results of quality of life and long-term outcome analysis of a phase 3 randomised study. *Lancet Haematol* 2019;6:e89–99. doi: 10.1016/S2352-3026(18)30214-X.
 32. Rubio M.T., D'Aveni-Piney M., Labopin M., Hamladi R.M., Sanz M.A., Blaise D., Ozdogu H., Daguindeau E., Richard C., Santarone S., Irrera G., Yakoub-Agha I., Yeshurun M., Diez-Martin J.L., Mohty M., Savani B.N., Nagler A. Impact of *in vivo* T cell depletion in HLA-identical allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission conditioned with a fludarabine iv-busulfan myeloablative regimen: a report from the EBMT Acute Leukemia Working Party. *J Hematol Oncol* 2017;10(1):31. doi: 10.1186/s13045-016-0389-4.
 33. Neumann T., Schneidewind L., Weigel M., Plis A., Vaizian R., Schmidt C.A., Krüger W. Ruxolitinib for Therapy of Graft-versus-Host Disease. *Biomed. Res Int* 2019;2019:8163780. doi: 10.1155/2019/8163780.
 34. Koc S., Leisenring W., Flowers M.E., Anasetti C., Deeg H.J., Nash R.A., Sanders J.E., Witherspoon R.P., Storb R., Appelbaum F.R., Martin P.J. Therapy for chronic graft-versus-host disease: a randomized trial comparing cyclosporine plus prednisone versus prednisone alone. *Blood* 2002;100:48–51. doi: 10.1182/blood.v100.1.48.
 35. Sullivan K.M., Witherspoon R.P., Storb R., Weiden P., Flournoy N., Dahlborg S., Deeg H.J., Sanders J.E., Doney K.C., Appelbaum F.R., McGuffin R., McDonald G.B., Meyers J., Schubert M.M., Gauvreau J., Shulman H.M., Sale G.E., Anasetti C., Loughran T.P., Strom S., Nims J., Thomas E.D. Prednisone and azathioprine compared with prednisone and placebo for treatment of chronic graft-v-host disease: prognostic influence of prolonged thrombocytopenia after allogeneic marrow transplantation. *Blood* 1988;72:546–54. PMID: 3042041.
 36. Arora M., Wagner J.E., Davies S.M., Blazar B.R., Defor T., Enright H., Miller W.J., Weisdorf D.F. Randomized clinical trial of thalidomide, cyclosporine, and prednisone versus cyclosporine and prednisone as initial therapy for chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001;7:265–73. doi: 10.1053/bbmt.2001.v7.pm11400948.
 37. Yadav H., Peters S.G., Keogh K.A., Hogan W.J., Erwin P.J., West C.P., Kennedy C.C. Azithromycin for the Treatment of Obliterative Bronchiolitis after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(12):2264–9. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.08.027.
 38. Williams K.M., Cheng G.S., Pusic I., Jagasia M., Burns L., Ho V.T., Pidala J., Palmer J., Johnston L., Mayer S., Chien J.W., Jacobsohn D.A., Pavletic S.Z., Martin P.J., Storer B.E., Inamoto Y., Chai X., Flowers M.E.D., Lee S.J., Fluticasone, Azithromycin, and Montelukast Treatment for New-Onset Bronchiolitis Obliterans Syndrome after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood*

- Marrow Transplant 2016;22(4):710–6. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.10.009.
39. Hakim A., Cooke K.R., Pavletic S.Z., Khalid M., Williams K.M., Hashmi S.K. Diagnosis and treatment of bronchiolitis obliterans syndrome accessible universally. Bone Marrow Transplant 2019;54:383–92. doi: 10.1038/s41409-018-0266-6.
 40. Bergeron A., Chevret S., Granata A., Chevallier P., Vincent L., Huynh A., Tabrizi R., Labussiere-Wallet H., Bernard M., Chantepie S., Bay J.O., Thiebaut-Bertrand A., Thepot S., Contentin N., Fornecker L.M., Maillard N., Risso K., Berceanu A., Blaise D., Peffault de La Tour R., Chien J.W., Coiteux V., Socié G.; ALLOZITHRO Study Investigators. Effect of azithromycin on airflow decline-free survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplant: the ALLOZITHRO randomized clinical trial. JAMA 2017;318:557–66. doi: 10.1001/jama.2017.9938.
 41. Zeiser R. Biology-driven developments in the therapy of acute graft-versus-host disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2018;2018(1):236–41. DOI: 10.1182/asheducation-2018.1.236.
 42. Zeiser R., Blazar B.R. Preclinical models of acute and chronic graft-versus-host disease: how predictive are they for a successful clinical translation? Blood 2016;127(25):3117–26. doi: 10.1182/blood-2016-02-699082.
 43. Escamilla Gomez V., Garcia-Gutierrez V., Lopez Corral L., Garcia Cadenas I., Perez Martinez A., Marquez Malaver F.J., Caballero-Velazquez T., Gonzalez Sierra P.A., Viguria Alegria M.C., Parra Salinas I.M., Calderon Cabrera C., Gonzalez Vicent M., Rodriguez Torres N., Parody Porras R., Ferra Coll C., Orti G., Valcarcel Ferreiras D., De la Camara LLanza R., Moles P., Velazquez-Kennedy K., João Mende M., Caballero Barrigon D., Perez E., Martino Bofarull R., Saavedra Gerosa S., Sierra J., Poch M., Zudaire Ripa M.T., Diaz Perez M.A., Molina Angulo B., Sanchez Ortega I., Sanz Caballer J., Montoro Gomez J., Espigado Tocino I., Perez-Simon J.A. Ruxolitinib in refractory acute and chronic graft-versus-host disease: a multicenter survey study. Bone Marrow Transplant 2020;55(3):641–8. doi: 10.1038/s41409-019-0731-x.
 44. Khoury H.J., Langston A.A., Kota V.K., Wilkinson J.A., Pusic I., Jillella A., Bauer S., Kim A.S., Roberts D., Al-Kadhimi Z., Bodo I., Winton E., Arellano M., DiPersio J.F. Ruxolitinib: a steroid sparing agent in chronic graft-versus-host disease. Bone Marrow Transplant 2018;53(7):826–31. doi: 10.1038/s41409-017-0081-5.
 45. Zeiser R., Burchert A., Lengerke C., Verbeek M., Maas-Bauer K., Metzelder S.K., Spoerl S., Ditschkowski M., Ecsedi M., Sockel K., Ayuk F., Ajib S., de Fontbrune F.S., Na I.K., Penter L., Holtick U., Wolf D., Schuler E., Meyer E., Apostolova P., Bertz H., Marks R., Lübbert M., Wäsch R., Scheid C., Stölzel F., Ordemann R., Bug G., Kobbe G., Negrin R., Brune M., Spyridonidis A., Schmitt-Gräff A., van der Velden W., Huls G., Mielke S., Grigoleit G.U., Kuball J., Flynn R., Ihorst G., Du J., Blazar B.R., Arnold R., Kröger N., Passweg J., Halter J., Socie G., Beelen D., Peschel C., Neubauer A., Finke J., Duyster J., von Bubnoff N. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey. Leukemia 2015;29(10):2062–8. doi: 10.1038/leu.2015.212.

Статья поступила в редакцию: 15.02.2020. Принята в печать: 09.05.2020.

Article was received by the editorial staff: 15.02.2020. Accepted for publication: 09.05.2020.