

Новое в патогенезе, диагностике и лечении хронической реакции «трансплантат против хозяина» после аллогенной ТГСК

Ю.В. Скворцова, Г.А. Новичкова, А.А. Масчан

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

Хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) остается ведущим осложнением аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), определяющим поражение множества органов и систем, и характеризуется комбинацией ауто- и аллоиммунной дисрегуляции, формированием иммунного дефицита и нарушением качества жизни. Частота возникновения хронической РТПХ при аллогенных ТГСК составляет 30–70% у взрослых и 15–40% у детей. Сложности в диагностике и лечении хронической РТПХ связаны с проблемами унификации оценки поражения и степени ее тяжести. В данном обзоре описаны современные воззрения на патогенез, международные критерии диагностики, представлены новые подходы к терапии данного осложнения.

Ключевые слова: хроническая реакция «трансплантат против хозяина», аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Контактная информация:

Скворцова Юлия Валериевна, врач-гематолог, канд. мед. наук, зам. заведующего отделением ТГСК № 2 НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России. Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1. Тел.: 8 (915) 069-3743. E-mail: yuscvo@mail.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-2-121-135

New advances in pathogenesis, diagnostic and treatment of chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Y.V. Skvortsova, G.A. Novichkova, A.A. Maschan

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

Chronic GVHD remains a serious complication of allogeneic HSCT, leading to impairment of numerous organs and systems. It is characterised by the combination of auto- and alloimmune dysregulation, immunodeficiency and low quality of life. The incidence of chronic GVHD in allogeneic HSCT setting is 30–70% in adults and 15–40% in children. The problems of diagnostic and treatment of chronic GVHD are associated with poor measuring and scoring validation system. This literature review describes modern insights in chronic GVHD pathophysiology, international diagnosing criteria and new treatment approaches.

Key words: chronic graft-versus host disease, allogeneic HSCT.

Correspondence:

Yulia V. Skvortsova, MD, hematologist of HSCT Department #2, Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russian Federation. Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1. E-mail: yuscvo@mail.ru

Одно из важнейших осложнений аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) – реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Впервые РТПХ была описана в 1955 году у облученных мышей, которым пересаживали аллогенные клетки селезенки [1]. В дальнейшем стало очевидно, что клинические проявления данного состояния – результат взаимодействия иммунологически компетентных донорских клеток с иммунокомпromетированным «хозяином» [2].

В настоящее время различают четыре категории РТПХ [3]:

- классическая острая РТПХ (пятнисто-папулезная сыпь, тошнота, рвота, анорексия, профузная диарея, илеус, холестатический гепатит), возникающая в течение 100 дней после трансплантации или инфузии донорских лимфоцитов;
- персистирующая, возобновляющаяся или поздняя острая РТПХ – признаки классической

острой РТПХ без отличительных симптомов хронической в течение 100 дней и более после трансплантации или инфузии донорских лимфоцитов (ИДЛ) (часто наблюдается при отмене иммуносупрессивной терапии);

- «синдром перекреста» острой и хронической РТПХ (манифестация и той, и другой);
- хроническая РТПХ.

Согласно Консенсусу В03, две последние категории формируют широкую категорию хронической РТПХ, при этом «синдром перекреста» – прогностически наиболее неблагоприятный [4].

Хроническая РТПХ остается одним из наиболее тяжелых и длительно протекающих осложнений аллогенной ТГСК, способных привести к комплексу отсроченных проблем и инвалидизации, и встречается у 30–70% пациентов [5].

Хроническая РТПХ характеризуется комбинацией ауто- и аллоиммунной дисрегуляции с поражением множества органов и систем, формированием

иммунного дефицита и нарушением качества жизни. Частота ее возникновения у детей ниже, чем у взрослых: около 15–20% – при ТГСК от родственного совместимого донора и 40% – при ТГСК от неродственного донора [6–8]; при аллогенных ТГСК у взрослых – 30–70% [9]. Однако влияние хронической РТПХ на последующую жизнь у детей гораздо выше, так как страдают рост и развитие юного организма, а временной промежуток для реализации неблагоприятных последствий очень большой.

С увеличением количества альтернативных ТГСК, использованием неродственных доноров, доноров с антигенными расхождениями, при стимуляции доноров гранулоцитарным колониестимулирующим фактором хроническая РТПХ остается главной причиной летальности и заболеваемости реципиентов ТГСК [10–12]. Отличительные черты данного осложнения – лихеноидные и фибротические изменения, поражающие многие ткани и приводящие к нарушению функций. Трудности в лечении и диагностике хронической РТПХ связаны со сложностями универсальной диагностики и стадирования [13, 14]. Кроме того, долгое время не могли определиться с критериями ответа на терапию [15], в связи с чем были затруднены проведение крупных клинических исследований и доступ к новым препаратам [16]. Помимо применения глюкокортикостероидов (ГКС), терапевтические опции оставались весьма ограниченными. Только долгие доказательные исследования, включая доклинические экспериментальные модели на животных, позволили выстроить стройную патофизиологическую основу заболевания. За последние 5 лет произошел стремительный «прорыв» в понимании патогенеза и биологии хронической РТПХ, что позволяет надеяться на появление новых подходов в лечении [17–21].

После многолетних исследований и обсуждений Консенсусом ВОЗ выработаны критерии диагностики и стадирования заболевания хронической РТПХ, разработана шкала оценки степени тяжести клинических проявлений, предложены показания к лечению, критерии оценки ответа на терапию [3].

Диагностика и классификация. Согласно критериям Консенсуса ВОЗ [3], к диагностическим критериям относят изменения кожи – от лихеноидов до полного склерозирования, облитерирующий бронхолит и поражения полости рта по типу лейкоплакий (вовлечение кожи, легких и слизистой полости рта). Диагностическими критериями считают также поражение пищевода (стриктуры), вовлечение мышц (фасциит) и суставов (контрактуры). Важно, что данные клинические проявления могут возникнуть и до 100-го дня от момента ТГСК, иногда параллельно течению острой РТПХ. Таким образом, в диагностике наиболее важны клинические проявления, чем временной континуум.

Чаще всего хроническая РТПХ развивается на первом году после ТГСК, хотя описаны случаи возникновения ее и 7 лет спустя [22]. Диагноз «хроническая РТПХ» требует наличия как минимум одной диагностической манифестации либо одного отличительного проявления с подтверждением биопсией, лабораторными тестами или рентгенологическим исследованием (табл. 1). Ранее стандартная классификация хронической РТПХ включала деление на ограниченную и экстенсивную формы. В настоящее время разработано множество прогностических индексов и изолированных факторов риска, созданы шкальные оценки степени тяжести проявлений [24, 13, 25].

Согласно Консенсусу ВОЗ, различают незначительную, умеренную и выраженную хронические РТПХ: при *незначительной* – вовлечены один-два органа или локализации (кроме легких) без клинически значимого функционального нарушения (максимально 1 балл во всех пораженных органах); при *умеренной* – по меньшей мере один орган или участок с клинически значимой, но не обширной дисфункцией (максимально 2 балла), либо три и более органов без нарушения клинической функции (максимально 1 балл в каждом органе), либо имеется поражение легких не более 1 балла; при *выраженной* форме имеется значительная дисфункция (3 балла в каждом органе) либо поражение легких (2 балла и более). Однако в дальнейшем было показано, что такое разделение пациентов не влияет на их выживаемость, а иногда может усугублять прогноз [25]. Предложено использовать новые критерии для прогноза выживаемости и трансплантат-ассоциированной смертности. Показано, что около 15–20% пациентов с хронической РТПХ имеют неправильный диагноз и на самом деле могут страдать от поздней острой РТПХ – именно эти пациенты с поздней, персистирующей или возвратной острой РТПХ имеют гораздо худший прогноз [25]. Более тяжелое течение хронической РТПХ наблюдается также при «синдроме перекреста». В качестве предикторов прогрессии и тяжелого течения хронической РТПХ отмечают ТГСК от доноров женского пола реципиенту мужского пола и предшествующие эпизоды острой РТПХ II–IV стадии. Группа выраженной хронической РТПХ ассоциирована с низкой общей выживаемостью и более высокой летальностью [26]. В результате глобальной оценки и использования органоспецифического индекса показано, что пациенты развивают незначительную хроническую РТПХ в 10% случаев, умеренную – в 59% и выраженную – в 31%; двухлетняя общая выживаемость при этом составляет 97; 86 и 62% соответственно [13].

Консенсус ВОЗ рекомендует проводить биопсию для подтверждения диагноза при наличии отличий

Таблица 1

Характерные признаки и диагностические критерии хронической РТПХ [23]

Орган или локализация	Диагностические признаки (достаточные для постановки диагноза "хроническая РТПХ")	Отличительные признаки (наблюдаемые при хронической РТПХ, но недостаточные для постановки диагноза)	Другие проявления	Общие признаки острой и хронической РТПХ
Кожа	<ul style="list-style-type: none"> ● Пойкилодерма ● Лихеноиды ● Склеротические изменения ● Кольцевидная склеродермия ● Склерозированные лихеноиды 	<ul style="list-style-type: none"> ● Депигментация ● Папулосквамозные поражения 	<ul style="list-style-type: none"> ● Нарушение потоотделения ● Ихтиоз ● Кератоз ● Гипопигментация ● Гиперпигментация 	<ul style="list-style-type: none"> ● Эритема ● Макуло-папулезная сыпь ● Зуд
Ногти		<ul style="list-style-type: none"> ● Дистрофия ● Вертикальная исчерченность ● Лизис ногтевых пластинок ● Птеригиум ногтя (гипертрофия эпонихия) ● Симметричная потеря ногтевых пластинок 		
Волосной покров		<ul style="list-style-type: none"> ● Возобновление алопеции с/без рубцевания (спустя период роста волос после химиотерапии) ● Потеря волос на теле ● Шелушение, папулосквамозные участки 	<ul style="list-style-type: none"> ● Истончение волос, обычно очаговое, жесткие, тусклые волосы (не связано с эндокринными и др. нарушениями) ● Преждевременное поседение волос 	
Ротовая полость	<ul style="list-style-type: none"> ● Лихеноидные проявления 	<ul style="list-style-type: none"> ● Ксеростомия ● Мукоцеле ● Атрофия слизистой ● Псевдомембраны ● Язвенное поражение 		<ul style="list-style-type: none"> ● Гингивит ● Мукозит ● Эритема ● Боль
Глаза		<ul style="list-style-type: none"> ● Сухость, зуд, боли в глазах ● Рубцующий конъюнктивит ● Сухой кератоконъюнктивит ● Точечная кератопатия 	<ul style="list-style-type: none"> ● Фотофобия ● Периорбитальная гиперпигментация ● Блефарит (эритема и отек век) 	
Гениталии	<ul style="list-style-type: none"> ● Лихеноиды ● Рубцевание и стеноз влагалища, фимоз или стеноз уретры 	<ul style="list-style-type: none"> ● Эрозии ● Трещины ● Язвы 		
ЖКТ ¹	<ul style="list-style-type: none"> ● Пищеводные спайки ● Стриктуры или стеноз верхней и средней третей пищевода 		<ul style="list-style-type: none"> ● Экзокринная панкреатическая недостаточность 	<ul style="list-style-type: none"> ● Анорексия ● Тошнота ● Рвота ● Диарея ● Потеря веса ● Нарушение развития у детей
Печень				<ul style="list-style-type: none"> ● Общий билирубин, ЩФ² в 2 раза > нормы ● АЛТ³ или АСТ⁴ в 2 раза > нормы
Легкие	<ul style="list-style-type: none"> ● Облитерирующий бронхолит, подтвержденный биопсией ● Синдром облитерирующего бронхолита 	<ul style="list-style-type: none"> ● Облитерирующий бронхолит, подтвержденный радиологически и тестами (воздушные ловушки или бронхоэктазы) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Облитерирующий бронхолит с организуемой пневмонией ● Рестриктивная болезнь легких 	
Мышцы, фасции, суставы	<ul style="list-style-type: none"> ● Фасциит ● Тугоподвижность суставов или контрактуры вследствие склероза 	<ul style="list-style-type: none"> ● Миозит или полимиозит (проксимальная мышечная слабость; миалгии не характерны) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Отек ● Судороги в мышцах ● Артралгия или артрит 	
Гемопоз и иммунные нарушения			<ul style="list-style-type: none"> ● Тромбоцитопения ● Эозинофилия ● Лимфопения ● Гипо- или гипергаммаглобулинемия ● Аутоантитела (АИГА⁵, ИТП⁶) ● Феномен Рейно 	
Другие			<ul style="list-style-type: none"> ● Выпоты в перикард или плевральную полость ● Асцит ● Периферическая нейропатия ● Нефротический синдром ● Миастения <i>gravis</i> ● Нарушения сердечной сократимости или кардиомиопатии 	

¹ ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ² ЩФ – щелочная фосфатаза; ³ АЛТ – аланинаминотрансфераза; ⁴ АСТ – аспартатаминотрансфераза;⁵ АИГА – аутоиммунная гемолитическая анемия, ⁶ ИТП – идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура.

тельных, а не диагностических признаков, но в ряде случаев это может быть затруднительно технически (например, при фасциите или миозите). Хотя диагноз «хроническая РТПХ» преимущественно клинический, зачастую биопсия помогает в дифференциальной диагностике острой и хронической РТПХ, дифференциальной диагностике других состояний (например, рака слизистой полости рта) [21]. Главное патологическое различие острой и хронической РТПХ заключается в характере воспаления: при острой РТПХ присутствует типичный Т-клеточный инфильтрат и выраженное разрушение тканей; при хронической – изменения малоклеточны и носят фибропролиферативный характер. Подспорьем для диагностики служит обнаружение эозинофилии. Она часто встречается у детей и предшествует появлению клинических признаков хронической РТПХ [27]. Нормализация уровня эозинофилов происходит после проведения системной ИСТ. В последние годы предпринимаются попытки использовать для диагностики и оценки ответа на терапию хронической РТПХ такие биомаркеры, как растворимый BAFF, анти-ДНК-антитела, растворимый рецептор α к IL-2, растворимый CD13, адипонектин, растворимый CXCL9 [28–31].

Факторы риска. К факторам риска хронической РТПХ относят предшествующую острую РТПХ, использование периферических стволовых клеток в качестве источника трансплантата, трансплантации от неродственных доноров и доноров с антигенными расхождениями, трансплантации от доноров женского пола реципиенту мужского пола, отсутствие анти-тимоцитарного глобулина (АТГ) в кондиционировании и старший возраст реципиента [22]. Многие факторы риска и прогностические признаки суммированы в таблице 2.

Патогенез хронической РТПХ. В основе развития острой и хронической РТПХ лежат как общие, так и совершенно различные механизмы [33]. Очевидно, что в патогенезе главную роль играет комплекс иммунной патологии, включающий донорские В- и Т-клетки, а также другие клеточные популяции. Инициально происходят повреждение тканей в ре-

зультате кондиционирования и воспаление с высвобождением провоспалительных цитокинов – TNF- α , интерлейкина-6 (IL-6) и интерлейкина-1 (IL-1). Эти цитокины совместно с антигенами, образующимися в результате разрушения тканей и микробного биоценоза кишечника, приводят к активации антиген-презентирующих клеток (АПК). Активированные АПК стимулируют наивные Т-клетки донора и способствуют дифференцировке Т-лимфоцитов-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов (Th1/Tc1 – ранние цитотоксические эффекторы в коже и слизистых оболочках), Т-лимфоцитов, вызывающих повреждение тканей и развитие фиброза (Th17/Tc17), а также приводят к экспансии эффекторных Т-клеток, которые опосредуют РТПХ в тканях, включая тимус, периферические лимфоидные органы, так же как кожу, печень, кишечник, легкие. В патогенез острой РТПХ вовлечены преимущественно Th1/Th17, что приводит к выраженному разрушению тканей вследствие апоптоза, но инициальные механизмы могут быть едиными для обеих патологий. Клетки Th17/Tc17, например, могут вызывать как острую РТПХ, так и склеродермический вариант хронической РТПХ [34, 35]. Т-лимфоциты Th2 и Tfh активируют В-клетки, образующие аутоантитела. Донорские NK-клетки, регуляторные Т-клетки (Tregs), регуляторные В-клетки (Bregs) и макрофаги играют важную роль в развитии как острой, так и хронической РТПХ. Для последней более характерно взаимодействие Т- и В-лимфоцитов с преобладанием роли В-клеток.

Известно, что хроническую РТПХ инициируют наивные Т-клетки, дифференцирующиеся из провоспалительных Th17 цитотоксических Т-хелперов и фолликулярных Т-хелперов Tfh с последующим повреждением тимуса и нарушением презентации антигенов донора в периферических тканях. Это приводит к патологической активации и дифференцировке Т- и В-лимфоцитов, которые совместно производят клетки, секретирующие антитела. Дисфункция тимуса способствует формированию аутореактивных и аллореактивных Т-клеток. Главный медиатор и предиктор патологических изменений, особенно в

Таблица 2

Факторы риска и прогностические факторы хронической РТПХ
(адаптировано из *Socié G, et al. 2014*) [21, 32]

Критерий	Факторы риска
Установленные факторы риска	Предшествующая острая РТПХ, HLA-различия, возраст донора и реципиента, реплегия Т-клеток, донор женского пола у реципиента мужского пола, пуповинная кровь в качестве источника ГСК, вирусные инфекции, режим кондиционирования
Факторы неблагоприятного прогноза	Тромбоцитопения, характер начала заболевания (прогрессирующая или «синдром перекреста»), экстенсивное вовлечение кожи, повышенный билирубин, вовлечение легких, диарея, снижение общего статуса

коже, – IL-17 [36], а реализация нарушений происходит за счет деятельности В-клеток [37]. У пациентов с хронической РТПХ обнаруживают повышенные уровни BAFF (фактора, активирующего В-клетки). В-лимфоциты реагируют против антигенов реципиента и донора. В результате происходит отложение в тканях антител к полиморфным антигенам реципиента (аллоантитела) или к неpolиморфным антигенам – общим для реципиента и донора (аутоантитела). В норме общие для реципиента и донора антигены должны уничтожаться вследствие негативной селекции, но это не происходит при хронической РТПХ. Типичные представители аллоантител у реципиентов мужского пола при ТГСК от донора женского пола – анти-НУ-антитела, их обнаруживают более чем у 80% таких пациентов [38]. Анти-НУ-антитела появляются через 3 мес. от момента ТГСК и могут предсказывать развитие хронической РТПХ [21]. Аллоантитела совместно с КСФ-1-зависимыми донорскими макрофагами приводят к формированию в тканях окружения, богатого трансформирующим фактором роста β , что ведет к развитию склеродермы и облитерирующего бронхолита (диагностические проявления хронической РТПХ) [39]. Аутоантитела часто обнаруживают у пациентов с хронической РТПХ: например, антитела к рецептору фактора роста, продуцируемого тромбоцитами (PDGFR), у больных с системным склерозом и хронической РТПХ [40]. Они играют основную роль в развитии фиброза путем индукции фосфорилирова-

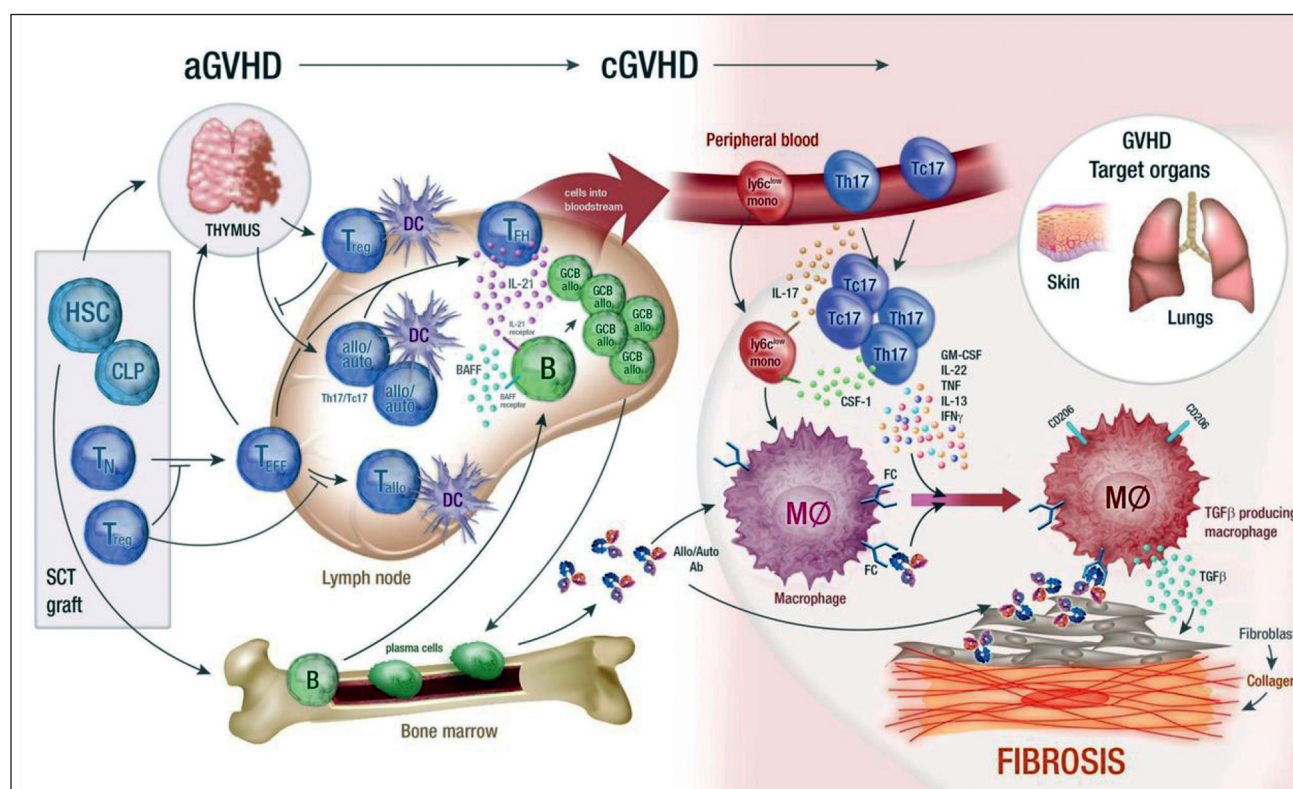
ния тирозина, аккумуляции активированного кислорода, стимуляции экспрессии гена коллагена I типа.

Привлечение макрофагов в ткани осуществляется за счет IL-17, который стимулирует адгезию моноцитов и активирует провоспалительную транскриптому у макрофагов [41]. Для подавления патологических иммунных ответов необходимо присутствие регуляторных Т-клеток, мигрировавших из герминативных центров (регуляторные фолликулярные Т-клетки – Tregs). Нарушение количества и функций Tregs приводит к развитию аутоиммунных заболеваний. Хроническая РТПХ ассоциирована со сниженным количеством циркулирующих Tregs [42–44]. А для поддержания нормального количества Tregs необходимо присутствие дендритических клеток (DCs) [45]. В меньшей степени изучено, но доказано нарушение функций регуляторных В-лимфоцитов (Bregs) и NK-клеток в развитии хронической РТПХ. При данной патологии Bregs хуже продуцируют IL-10, в норме помогающий подавлять иммунный ответ [46]. Схема патогенеза хронической РТПХ представлена на рисунке 1.

Профилактика и лечение. Рандомизированные исследования, изучающие способы снижения частоты хронической РТПХ с помощью различных препаратов и их комбинаций (ингибиторы кальциневрина, метотрексат, преднизолон, азатиоприн, талидомид, антилимфоцитарный глобулин и др.) [47–49], показали, что только АТГ в составе режима кондициониро-

Рисунок 1

Схема клеточных и молекулярных механизмов, участвующих в патогенезе острой и хронической РТПХ [33]



вания достоверно снижал частоту и выраженность хронической РТПХ [50–52]. Обещающими выглядят результаты исследования ритуксимаба в профилактике РТПХ [53, 54]. Эффективным в профилактике хронической РТПХ признано использование антител к Т-клеткам в кондиционировании (АТГ или алемтузумаб) [55, 56], а также назначение высоких доз циклофосфамида на 3-й и 4-й дни после ТГСК [57, 58]. Эти данные подтверждают, что патофизиологические механизмы развития хронической РТПХ запускаются на самых ранних сроках от ТГСК, несмотря на то, что клинические проявления возникают месяцы спустя.

Задача лечения хронической РТПХ, как и любого хронического заболевания, – улучшение состояния пациента путем уменьшения выраженности симптомов, контроля над активностью заболевания, а также предупреждение развития необратимых изменений и инвалидизации, минимизация токсических эффектов терапии. Дальнесрочная задача – создание иммунологической толерантности, позволяющей отменить ИСТ без риска возврата симптомов. В лечении должна принимать участие целая команда: врач-трансплантолог, смежные специалисты, медицинские сестры, пациент и его семья, нутрициологи, психологи, реабилитологи, социальные работники.

Критерии для начала системной терапии хронической РТПХ определены Консенсусом ВОЗ – это балльная оценка поражения > 2 в одном органе; вовлечение трех и более органов; любое вовлечение легких; умеренная хроническая РТПХ с факторами высокого риска (количество тромбоцитов $< 100\,000/\text{мл}$; гипербилирубинемия; применение иммуносупрессантов на момент развития хронической РТПХ) [23, 3]. Минимальная продолжительность лечения должна составлять 1 год. При легких лимитированных формах хронической РТПХ назначают топические препараты. Топические препараты всегда добавляются и к системной терапии [59].

На протяжении многих лет основой лечения хронической РТПХ были ГКС, использовали также множество иммуносупрессивных препаратов, УФ-терапию, экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ), но желаемой эффективности достигнуть не удавалось [60]. При этом количество рандомизированных исследований по инициальной терапии хронической РТПХ невелико, и лишь в одном из них показано явное преимущество [61] лечения циклоспорином в комбинации с ГКС, позволившее снизить длительность терапии ГКС и уменьшить частоту аваскулярных некрозов. В настоящее время общим подходом является применение ингибиторов кальциневрина в комбинации с преднизолоном в инициальной дозе 1 мг/кг/сут [62, 59]. В такой дозе ГКС принимают как минимум 2 недели с последующим постепенным (за 2–3 мес.) переходом на альтернирующую схему

приема – $0,3\text{--}0,5\text{ мг/кг}$ по преднизолону в сутки, через день. Такая схема приема ГКС позволяет устранить многие его побочные эффекты, неминуемые при ежедневном приеме, – прибавку в весе, снижение костной плотности, диабет, артериальную гипертензию, перепады настроения, формирование катаракты, повышенный риск инфекций. Эта схема необходима также для поддержания адекватной функции надпочечников и облегчения процесса восстановления их функции после завершения терапии ГКС. Одно из недавних проспективных исследований рекомендует проводить снижение дозы ГКС до $0,2\text{--}0,25\text{ мг/кг}$ в день или $0,4\text{--}0,5\text{ мг/кг}$ через день и продолжить такую схему на протяжении 3 мес. от момента начала терапии [63]. Желательно остановиться на минимальной дозе ГКС, достаточной для контроля над проявлениями РТПХ. После достижения эффекта от лечения (полный ответ или очень хороший частичный ответ) системная терапия сохраняется 3 мес., далее происходит постепенная отмена препаратов – начинают с того лекарства, токсические эффекты которого наиболее выражены. Чаще всего постепенно снижают и отменяют преднизолон, и лишь затем ингибиторы кальциневрина и/или MMF. Снижение дозы ГКС – своего рода искусство, которое требует глубокого клинического понимания пациента. Самые быстрые схемы предлагают снижение на 20–30% каждые 2 недели; чем ниже доза ГКС, тем медленнее должно происходить снижение. Каждая ступень снижения дозы ГКС должна осуществляться после тщательного физикального осмотра пациента. При возвращении симптомов РТПХ дозу преднизолона повышают на две ступени и сохраняют ежедневный прием в течение 2–4 недель, далее переходят на альтернирующую схему и только после этого рассматривают варианты снижения дозы. Лечение должно продолжаться как минимум 3 мес. перед повторной попыткой снизить дозу. Циклы снижения и повторных эскалаций доз ГКС можно проводить до достижения минимальной дозы – $0,1\text{ мг/кг/сут}$. На этом этапе требуется назначение заместительной терапии гормонами коры надпочечников. Прием преднизолона может быть прекращен как минимум после 4 недель терапии в дозе $0,1\text{ мг/кг}$, через день. У некоторых пациентов снижение даже таких низких доз может приводить к обострению процесса, в таком случае рекомендуется оставить лечение низкими дозами на протяжении года и более [10]. Таким образом, средняя длительность терапии хронической РТПХ составляет от 2 до 3 лет. Главное в период формирования иммунной толерантности – предупреждение иммунно-опосредованных реакций и инфекционных осложнений. К сожалению, механизмы формирования толерантности до сих пор не ясны.

Около 50–60% пациентов требуют усиления ИСТ хронической РТПХ на протяжении 2 лет от момента

начала системного лечения [64, 65]. Ухудшение клинического состояния со стороны пораженного органа, вовлечение в процесс нового органа, отсутствие улучшения после 1 мес. терапии, невозможность снизить дозу преднизолона менее 1 мг/кг/сут в течение 2 мес. лечения либо выраженная токсичность проводимой ранее терапии являются **показаниями к терапии второй линии** [59]. К сожалению, консенсус по терапии второй линии не достигнут, в большинстве случаев ее подбирают эмпирическим путем, руководствуясь опытом лечащего врача с учетом риска токсических эффектов и коморбидных состояний. Принимая во внимание результаты существующих рандомизированных исследований, наиболее часто терапия включает в себя ЭКФ, ММФ, ритуксимаб, сиролimus или иматиниб [66–69]. Опции и их эффективность представлены в *таблицах 3, 4*. Обнадешивающие результаты показывают ЭКФ и ритуксимаб, особенно у пациентов с экстенсивной РТПХ с поражением кожи и полости рта. Так, при примене-

Таблица 3

Препараты, используемые в лечении хронической РТПХ второй линии
(Inamoto Y., et al., 2011, адаптировано) [60]

Лечение	% общего ответа	Выживаемость
Экстракорпоральный фотоферез	65–70	70–78% к 1 году
Ритуксимаб	66–86	72% к 1 году
Иматиниб	22–79	75–84% к 1,5 года
Пентостатин	53–56	34–60% к 1–3 годам
Мезенхимальные стволовые клетки	50–74	78% к 2 годам
Микофенолата мофетил	26–64	67–96% к 1 году
Ингибитор mTOR (рапамицин)	76	72% к 3 годам
Интерлейкин-2	52	Нет данных
Другие виды терапии: ингибиторы кальциневрина, высокие дозы метилпреднизолона, метотрексат, талидомид, гидроксихинолон, клофазимин, торакоабдоминальное облучение, алефацепт, инфликсимаб, этанерцепт	20–82% ответов	

нии ЭКФ у детей с экстенсивной хронической РТПХ (процедуру проводят 2 дня подряд, один раз в неделю в течение 2 мес.; далее 1 раз в 2 недели, 2 мес.; далее 1 раз в мес., еще 3 и более мес.) частота ответа составила 78% с возможностью начать снижение ГКС у 67% пациентов [70]. Бесспорное преимущество метода – отсутствие значимых побочных эффектов. Отлаженные руководства позволяют легко проводить данную терапию у детей [71, 72].

Группа *Dana-Farber* представила новый подход с использованием низких доз IL-2 у ограниченного количества пациентов с прогрессирующим процессом [73]. Результаты демонстрировали яркие иммунологические данные об изменении гомеостаза Treg, включая увеличение пролиферации, экспорта из тимуса, и повышении резистентности к апоптозу параллельно с минимальным подобным воздействием на обычные Т-клетки [74].

Изучение патофизиологических механизмов хронической РТПХ открыло новые горизонты в лечении. Новые терапевтические подходы нацелены на деплецию наивных Т-клеток (удаление наивных α/β -Т-клеток с помощью магнитных антител на аппарате *Clinimacs* либо деплеция аллореактивных Т-лимфоцитов путем посттрансплантационного введения циклофосфамида) [76–78], подавление терминальных стадий развития Th17/Tfh-клеток с помощью малых молекул ROR γ t [79], ингибирование интерлейкина-17/21, ингибирование киназ, ингибирование STAT3, восстановление регуляторных Т-клеток [80–82] и ингибирование КСФ-1 (фактора роста кератиноцитов), защиту тимуса. В настоящее время с целью экспансии Treg активно используют низкие дозы IL-2 *in vivo* [83]. Терапия, направленная на поврежденные В-клетки, включает в себя анти-CD20 моноклональные антитела, которые снижают выраженность проявлений хронической РТПХ, однако в большей степени при превентивном назначении, до формирования активно продуцирующих антитела плазмобластов и плазмацитов [53, 84]. Перспективны в лечении препараты, подавляющие В-клеточную активацию (без или совместно с Т-клетками), дифференцировку и интеграцию в герминативные центры путем ингибирования киназ (Syk-киназы – фостаматиниб; киназы Брутона – ибрутиниб; Rho-ассоциированной киназы – KD025, Янус-киназы-1 – руксолитиниб) [85–89].

С целью воздействия на финальную стадию нарушенного В-клеточного ответа и деплецию плазмацитов создан препарат *бортезомиб* – ингибитор протеосом, который показал свою эффективность в исследованиях на животных и в ранних клинических исследованиях [90]. И наконец, возможно оказывать влияние на макрофаги путем предупреждения их дифференцировки и выживания в тканях через

Таблица 4

Лечение стероид-рефрактерной хронической РТПХ

(Apperly J., et al. The 2012 revised edition of the EBMT-ESH Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation) [75]

Препарат	Побочные эффекты	Комментарии
Высокие дозы ГКС	Остеопороз, аваскулярные некрозы, диабет	Хороший эффект, но множество побочных явлений
ЭКФ	Требуется венозный доступ	Позволяет снижать дозу ГКС, безопасный профиль
Сиролимус	Гиперлипидемия, сыпь, нарушение функции почек, инфекции, тромботическая микроангиопатия	Повышенный риск тромботической микроангиопатии при совместном применении с ингибиторами кальциневрина, низкая эффективность при тромбоцитопении, требует частого мониторинга
Такролимус	Почечная токсичность, артериальная гипертензия	Позволяет снизить дозу ГКС, применение ограничено функцией почек
Микофенолата мофетил	Тошнота, диарея, нейтропения	Повышение риска реактивации вирусов, позволяет снизить дозу ГКС, гастроинтестинальная токсичность
Пентостатин	Цитопении, риск инфекций	Результаты лучше у детей, с осторожностью применять при нарушении функции костного мозга, вызывает длительное снижение иммунитета
Метотрексат	Цитопении	Ответ лучше при поражении кожи и слизистых, позволяет снижать дозу ГКС
Иматиниб	Задержка жидкости	Результаты лучше при склеротическом поражении кожи, потенциально эффективен при облитерирующем бронхите
Талидомид	Нейротоксичность, седативный эффект, запоры	Может быть использован при рецидиве множественной миеломы
Азатиоприн	Цитопении, риск инфекций	Повышает риск развития рака полости рта
Ретиноиды	Кожная токсичность, гиперлипидемия	Эффективны при склеротических поражениях кожи
Анти-CD20	Риск инфекций	Эффективен при аутоиммунных проявлениях, поражении кожи и мышц
Анти-CD52	Риск инфекций	Терапия «отчаяния»

ингибирование рецептора CSF-1R или путем ингибирования TGF β [39, 91]. Основные современные препараты, проходящие клинические исследования в лечении хронической РТПХ, представлены в таблице 5.

Оценка ответа хронической РТПХ на терапию осуществляется согласно критериям ВОЗ 2014 года с учетом балльной системы (полный ответ, частичный ответ, стабилизация, прогрессирование) [93].

Основной прогресс в лечении хронической РТПХ за последние 30 лет был связан с улучшением со-

проводительной терапии [93, 94]. Соответствующими рабочими группами при ВОЗ созданы специальные руководства по ведению данных пациентов, включая лечение симптомов, рекомендации для больных, профилактические мероприятия и должный мониторинг. Особое внимание уделено топической терапии, представленной в рекомендациях онлайн (<http://asbmt.affiniscape.com/associations/11741/files/DispensaryGuidelines.pdf>).

Основные компоненты сопроводительной терапии – в таблице 6.

Таблица 5

Новые препараты в лечении хронической РТПХ (Im A., et al., 2017, адаптировано) [92]

Препараты	Механизм действия	Побочные эффекты	Дозы	Текущие клинические исследования
Блокирование активации Т-клеток и продукции цитокинов				
Ингибиторы JAK: Руксолитиниб Пакритиниб Барицитиниб	Ингибирование сигнального пути JAK/STAT провоспалительных цитокинов; снижение Th1, Th17, экспрессии цитокинов	Руксолитиниб – миелосупрессия, нарушение функции печени, повышение холестерина Пакритиниб – меньше вызывает тромбоцитопению, диарея, тошнота, рвота Барицитиниб – миелосупрессия, инфекции, нефротоксичность, повышение холестерина	Руксолитиниб 5–10 мг ежедневно внутрь Пакритиниб не установлены Барицитиниб 2–4 мг ежедневно внутрь	Руксолитиниб лечение миелофиброза (2011) и истинной полицитемии (2014) Пакритиниб фаза 3 лечения миелофиброза Барицитиниб фаза 3 лечения ревматоидного артрита
Ингибиторы протеасом: Бортезомиб Карфилзомиб Иксазомиб	Деплеция аллореактивных Т-клеток, сохранение Treg, ослабление эффекта IL-6-опосредованной Т-клеточной дифференцировки, ингибирование АПК путем влияния на TLR4-опосредованную активацию, снижение уровней BAFF и В-клеток герминативных центров	Бортезомиб – периферическая нейропатия, астения, диарея, тошнота, запор, миелосупрессия, реактивация HZV; у пациентов с хронической РТПХ – нейропатия, инфекция, тромбоцитопения Карфилзомиб – кардиотоксичность, диарея, тошнота, миелосупрессия, одышка, лихорадка Иксазомиб – диарея, запор, тошнота, сыпь, периферическая нейропатия, миелосупрессия	Бортезомиб 1,3 мг/м ² , п/к, дни: 1, 8, 15, 22 (ГКС – 0,5–1 мг/кг/сут) при рефрактерности – 0,2 мг/м ² , п/к, еженедельно, возможно повышение дозы до 0,2 мг/м ² 2 раза в нед. Карфилзомиб 20 мг/м ² в/в день 1, далее 36 мг/м ² в/в дни 8 и 15 Иксазомиб-2 2, 3–4 мг внутрь, дни 1, 8, 15 из 28-дневного цикла	Бортезомиб лечение множественной миеломы (2003) и мантийно-клеточной лимфомы (2006) Карфилзомиб лечение рецидива/рефрактерной множественной миеломы (2015) Иксазомиб лечение рецидива/рефрактерной множественной миеломы (2015)
Модуляторы рецептора S1P: Финголимоид Понезимоид	Ингибирование миграции Т-клеток из лимфоидных органов к тканям-мишеням или вторичным лимфоидным органам, редукция Т-клеток CD11c+, CD4+, CD8+ селезенки	Финголимоид и понезимоид – лимфопения, брадикардия, одышка/снижение FEV1, повышение трансаминаз, макулярный отек, головная боль, отеки	Понезимоид 5–20 мг внутрь ежедневно	Финголимоид лечение множественного склероза (2010)
Белки-аналоги CTLA4-Ig: Абатацепт Белатацепт	Ингибирование Т-клеточной стимуляции путем блокирования связывания CD28 с лигандами CD80 и CD86	Абатацепт – потенциально повышение риска инфекций Белатацепт – инфекции, лихорадка, анемия, запор, диарея, гипертония, инфекции мочевыводящих путей, отеки, риск ПТЛПЗ и вирусной реактивации	Абатацепт 3–10 мг/кг в/в каждые 2–4 нед.	Абатацепт лечение ревматоидного артрита (2005) Белатацепт предотвращение острого отторжения у больных после пересадки почки (2011)
Деплетирование и дезактивация В-клеток				
Ингибиторы ВТК и ИТК: Ибрутиниб	Ингибирование ВТК и последующего В-клеточного сигналирования, снижение пролиферации и выживаемости В-клеток; ингибирование ИТК и последующего Th1/Th17 сигналирования, снижение пролиферации и выживаемости Т-клеток	Ибрутиниб – утомляемость, тошнота, миелосупрессия, инфекции, отеки, сыпь, мышечно-скелетные боли, кровотечения у пациентов с антикоагулянтами, лимфоцитоз	Ибрутиниб 420 мг внутрь ежедневно	Ибрутиниб лечение хронического лимфолейкоза (2011), рефрактерной мантийно-клеточной лимфомы (2013), макроглобулинемии Вальденстрема (2015)
Ингибиторы Syk: Фостаматиниб Энтосплетиниб	Ингибирование сигнального пути Syk, снижение антиген-активированной пролиферации В-клеток, повреждение АПК и перемещения лимфоцитов	Фостаматиниб – гипертония, диарея, тошнота, утомляемость, инфекции, нейтропения Энтосплетиниб – утомляемость, тошнота, диарея, снижение аппетита, запор, кашель, головная боль	Фостаматиниб 100–150 мг внутрь ежедневно и 100 мг внутрь 2 раза в день Энтосплетиниб 800 мг внутрь 2 раза в день ежедневно	Фостаматиниб фаза 3 лечения ревматоидного артрита
Воздействие на нелимфоцитарные мишени				
Ингибиторы нейтрофильной эластазы (NE): AZD9668	Ингибирование NE – цитотоксической протеазы в тканях легких, ассоциированной с нейтрофильным воспалением легочной ткани (при облитерирующем бронхиолите)	AZD9668 – головная боль, назофарингит, повышение трансаминаз	AZD9668 60–240 мг внутрь 2 раза в сутки	Нет
Ингибиторы Hedgehog: Висмодегиб Сонидегиб	Ингибирование пути Hedgehog, активной при склеродермической форме РТПХ	Висмодегиб – мышечные спазмы, потеря волос, снижение веса, тошнота, диарея, утомляемость, изменения вкуса Сонидегиб – мышечные проявления (спазмы, боли, повышение КФК), повышение креатинина, алоpecia, изменения вкуса, утомляемость, тошнота, диарея, снижение аппетита	Висмодегиб 150 мг ежедневно внутрь Сонидегиб 200 мг, 400 мг, 600 мг, 800 мг ежедневно внутрь	Висмодегиб лечение базально-клеточного рака (2012) Сонидегиб лечение базально-клеточного рака (2015)

Таблица 6

Сопроводительная терапия у больных хронической РТПХ

Симптом	Лечение
Поражение кожи	Защита от УФ ¹ , отмена фотосенсибилизирующих препаратов, увлажняющие и питательные кремы и мази, топические ГКС и ингибиторы кальциневрина, гипербарическая оксигенация, для снятия зуда – габапентен, при ulcerации – антимикробные и ранозаживляющие мази
Синдром «сухого глаза»	Ношение темных очков Искусственные слезы, капли и гели, увлажняющие переднюю камеру глаза Капли и гели с ГКС и циклоспорином А Лигирование слезных протоков Использование специальных увлажняющих склеральных линз Топические анальгетики и антимикробные мази
Кератит	Протезирование глазной поверхности с помощью окулярной экосистемы (PROSE)
Патология полости рта – сухость, изъязвления, гингивит	Полоскание топическими стероидами (дексаметазоном), ингибиторами кальциневрина, антисептиками Применение заживляющих мазей, обезболивающих (растворы лидокаина) Стимуляция слюноотделения
Поражение влагалища	Топические стероиды, дилатационная терапия, хирургическое лечение синехий и облитерации ЗГТ ² , лечение грибковой и бактериальной инфекции, исключение химического воздействия (мыло)
Сухость всех слизистых	Лечение препаратами, увеличивающими слюноотделение (холиномиметики), – цевимелин (Глиатилин) или пилокарпин
Бронхообструктивный синдром	Ингаляции с ГКС и бронхомиметиками, азитромицин, монтелукаст, кислородотерапия
Профилактика инфекций, вызванных: инкапсулированными бактериями, пневмоцистой, грибковой флорой, герпетическими вирусами (особенно <i>Herpes zoster</i> , CMV) при IgG < 400 мг/дл	Антибиотики Триметоприм сульфаметоксазол, пентамидин, дапсон Противогрибковые препараты Противовирусные препараты, мониторинг CMV ³ ВВИГ ⁴
Снижение костной плотности	Препараты кальция – 1500 мг/день, витамин Д – 1000 МЕ/день, бисфосфонаты Денситометрия ежегодно
Аваскулярные некрозы	MPT ⁵ ежегодно
Патология ЖКТ	Диета Терапия ферментами поджелудочной железы Лечение гастроэзофагеального рефлюкса, антациды Урсодеоксихолиевая кислота Топические ГКС
Нарушение обмена на фоне терапии ГКС Катаболизм Миопатия Контрактуры Склеродермия или фасциит	Сбалансированная диета, ограничение сладкого и соли, большие объемы жидкости, ПЭП ⁶ , питание через гастростому. Ежедневная лечебная физкультура – минимум 30 мин в день Стретчинг Массаж глубоких тканей
Миопатия Контрактуры Склеродермия или фасциит	Ежедневная лечебная физкультура – минимум 30 мин в день Стретчинг Массаж глубоких тканей
Гематологическая токсичность	Стимуляция гемопоэза Высокие дозы ВВИГ
Неврологические нарушения	Проведение лечебной физкультуры и физиотерапии, лечение нейропатического синдрома трициклическими антидепрессантами, противосудорожными. Использование тренажеров, в ряде случаев – хирургическое лечение. Мониторинг уровня ингибиторов кальциневрина, профилактика судорог (мониторинг уровня электролитов, артериального давления, противосудорожных препаратов). ЭЭГ ⁷ – мониторинг при риске развития нейротоксичности
Нарушение настроения, адаптации	Консультации психолога, психотерапевта, психиатра, социального работника

¹ УФ¹ – ультрафиолетовое облучение; ² ЗГТ – заместительная гормональная терапия; ³ CMV – цитомегаловирус; ⁴ ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин;⁵ MPT – магнитно-резонансная томография; ⁶ ПЭП – парентеральное питание; ⁷ ЭЭГ – электроэнцефалография.

Сложность лечения хронической РТПХ требует обязательного мультидисциплинарного подхода. В целях своевременной постановки диагноза и раннего начала терапии, предупреждения развития жизнеугрожающих состояний и инвалидизации необходимо проведение систематической, тщательной оценки органов и систем пациентов. Это помогает также при оценке ответа на терапию и определении дальнейшей стратегии лечения.

Прогноз и длительность терапии. Около 50% пациентов выздоравливают спустя 7 лет от начала проведения системной терапии, что проявляется исчезновением или стабилизацией симптомов и возможностью отмены ИСТ. Приблизительно 10% пациентов продолжают системное лечение еще около 7 лет; оставшиеся 40% имеют рецидивы основного заболевания или умирают вследствие хронической РТПХ, сопутствующих инфекций и токсичности терапии [95]. Более частое использование стволовых клеток периферической крови в качестве источника ГСК привело к серьезным изменениям в хронической РТПХ: возрастанию ее встречаемости, повышению риска развития фасциита и фибротических изменений в коже и суставах, удлинению интервала, необходимого для разрешения симптомов, формирования иммунологической толерантности и отмены ИСТ [96]. Средняя длительность системного лечения хронической РТПХ составляет около 2 лет после трансплантации костного мозга и около 3,5 лет после трансплантации стволовых клеток периферической крови. Факторами, определяющими прогноз, в разные годы признаны были: оценка по шкале Карновского или Ланского, диарея, потеря веса, вовлечение кожи и слизистой полости рта [24], а также обширное поражение кожи, прогрессирующее из острой РТПХ начало и тромбоцитопения [97]. Выживаемость детей с хронической РТПХ выше, чем таковая у взрослых, однако исследований долгосрочного прогноза в детской популяции недостаточно. В настоящее время проводится несколько крупных проспективных исследований для оценки заболеваемости и смертности детей от хронической РТПХ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроническая РТПХ остается ведущим осложнением аллогенной ТГСК, определяющим поражение множества органов и систем. Большое значение имеют меры, направленные на профилактику хронической РТПХ, а также проведение адекватного мониторинга пациентов в отсроченном от ТГСК периоде с целью раннего выявления данного осложнения. Подход к терапии определяется видом хронической РТПХ, степенью поражения, наличием прогностически неблагоприятных факторов, а также ответом на лечение первой линии. Современные знания о патогенезе данного осложнения позволяют использовать новые таргетные препараты в его лечении. Для эффективного проведения терапии чрезвычайно важны глубокое знание вопроса, своевременная диагностика первых проявлений хронической РТПХ, адекватная оценка ответа на терапию, последовательность действий, достаточный клинический опыт врача, а также терпение и исполнительность со стороны пациента и его семьи. В лечении больных с хронической РТПХ необходим мультисистемный подход с привлечением различных специалистов медицинских, реабилитационных и социальных структур.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Ю.В. Скворцова <http://orcid.org/0000-0002-0566-053X>

Г.А. Новичкова <http://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

А.А. Масчан <http://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Литература

1. Barnes D.W., Loutit J.F. The radiation recovery factor: preservation by the Polge-Smith-Parkes technique. *J Natl Cancer Inst* 1955; 15 (4): 901–5.
2. Billingham R.E. The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey Lect* 1966–1967; 62: 21–78.
3. Jagasia M.H., Greinix H.T., Arora M., Williams K.M., Wolff D., Cowen E.W., et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (3): 389–401.
4. Pidala J., Vogelsang G., Martin P., Chai X., Storer B., Pavletic S., et al. Overlap subtype of chronic graft-versus-host disease is associated with an adverse prognosis, functional impairment,

- and inferior patient-reported outcomes: a Chronic Graft-versus-Host Disease Consortium study. *Haematologica* 2012; 97 (3): 451–8.
5. Lee S.J., Flowers M.E. Recognizing and managing chronic graft-versus-host disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008: 134–41.
 6. Rocha V., Wagner J.E.Jr, Sobocinski K.A., Klein J.P., Zhang M.J., Horowitz M.M., Gluckman E. Graft-versus-host disease in children who have received a cord-blood or bone marrow transplant from an HLA-identical sibling. Eurocord and International Bone Marrow Transplant Registry Working Committee on Alternative Donor and Stem Cell Sources. *N Engl J Med* 2000; 342 (25): 1846–54.
 7. Eapen M., Rubinstein P., Zhang M.J., Stevens C., Kurtzberg J., Scaradavou A., et al. Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study. *Lancet* 2007; 369 (9577): 1947–54.
 8. Bunin N.J., Davies S.M., Aplenc R., Camitta B.M., DeSantes K.B., Goyal R.K., et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for children with acute myeloid leukemia beyond first remission or refractory to chemotherapy. *J Clin Oncol* 2008; 26 (26): 4326–32.
 9. Arora M., Klein J.P., Weisdorf D.J., Hassebroek A., Flowers M.E., Cutler C.S., et al. Chronic GVHD risk score: a Center for International Blood and Marrow Transplant Research analysis. *Blood* 2011; 117 (24): 6714–20.
 10. Flowers M.E., Martin P.J. How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2015; 125 (4): 606–15.
 11. Martin P.J., Counts G.W.Jr., Appelbaum F.R., Lee S.J., Sanders J.E., Deeg H.J., et al. Life expectancy in patients surviving more than 5 years after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2010; 28 (6): 1011–6.
 12. Wingard J.R., Majhail N.S., Brazauskas R., Wang Z., Sobocinski K.A., Jacobsohn D., et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2011; 29 (16): 2230–9.
 13. Arai S., Jagasia M., Storer B., Chai X., Pidala J., Cutler C., et al. Global and organ-specific chronic graft-versus-host disease severity according to the 2005 NIH Consensus Criteria. *Blood* 2011; 118 (15): 4242–9.
 14. Jacobsohn D.A., Kurland B.F., Pidala J., Inamoto Y., Chai X., Palmer J.M., et al. Correlation between NIH composite skin score, patient-reported skin score, and outcome: results from the Chronic GVHD Consortium. *Blood* 2012; 120 (13): 2545–52.
 15. Shulman H.M., Cardona D.M., Green-son J.K., Hingorani S., Horn T., Huber E., et al. NIH Consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: II. The 2014 Pathology Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (4): 589–603.
 16. Martin P.J., Lee S.J., Przepiorka D., Horowitz M.M., Koreth J., Vogelsang G.B., et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: VI. The 2014 Clinical Trial Design Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (8): 1343–59.
 17. Blazar B.R., Murphy W.J., Abedi M. Advances in graft-versus-host disease biology and therapy. *Nat Rev Immunol* 2012; 12 (6): 443–58.
 18. Chu Y.W., Gress R.E. Murine models of chronic graft-versus-host disease: insights and unresolved issues. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14 (4): 365–78.
 19. Schroeder M.A., DiPersio J.F. Mouse models of graft-versus-host disease: advances and limitations. *Dis Model Mech* 2011; 4 (3): 318–33.
 20. Shlomchik W.D., Lee S.J., Couriel D., Pavletic S.Z. Transplantation's greatest challenges: advances in chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13 (1 Suppl 1): 2–10.
 21. Socié G., Ritz J. Current issues in chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2014; 124 (3): 374–84.
 22. Flowers M.E., Inamoto Y., Carpenter P.A., Lee S.J., Kiem H.P., Petersdorf E.W., et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood* 2011; 117 (11): 3214–9.
 23. Filipovich A.H., Weisdorf D., Pavletic S., Socie G., Wingard J.R., Lee S.J., et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11 (12): 945–56.
 24. Lee S.J., Klein J.P., Barrett A.J., Ringden O., Antin J.H., Cahn J.Y., et al. Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. *Blood* 2002 Jul 15; 100 (2): 406–14.
 25. 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.
 26. Moon J.H., Sohn S.K., Lambie A., Ellis L., Hamad N., Uhm J., et al. Validation of National Institutes of Health global scoring system for chronic graft-versus-host disease (GVHD) according to overall and GVHD-specific survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20 (4): 556–63.
 27. Jacobsohn D.A., Schechter T., Seshadri R., Thormann K., Duerst R., Kletzel M. Eosinophilia correlates with the presence or development of chronic graft-versus-host disease in children. *Transplantation* 2004; 77 (7): 1096–100.
 28. Shultz K. Pathophysiology of chronic graft versus host disease. In: Vogelsang B, Pavletic S, eds. *Chronic Graft-Versus-Host Disease: Interdisciplinary Management*. Vol. 1 New York, NY: Cambridge University Press; 2009: 17–30.
 29. Fujii H., Cuvelier G., She K., Aslani-an S., Shimizu H., Kariminia A., et al. Biomarkers in newly diagnosed pediatric-extensive chronic graft-versus-host

- disease: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2008; 111 (6): 3276–85.
30. Nakasone H., Binh P.N., Yamazaki R., Tanaka Y., Sakamoto K., Ashizawa M., et al. Association between serum high-molecular-weight adiponectin level and the severity of chronic graft-versus-host disease in allogeneic stem cell transplantation recipients. *Blood* 2011; 117 (12): 3469–72.
 31. Kitko C.L., Levine J.E., Storer B.E., Chai X., Fox D.A., Braun T.M., et al. Plasma CXCL9 elevations correlate with chronic GVHD diagnosis. *Blood* 2014; 123 (5): 786–93.
 32. Palmer J.M., Lee S.J., Chai X., Storer B.E., Flowers M.E., Schultz K.R., et al. Poor agreement between clinician response ratings and calculated response measures in patients with chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18 (11): 1649–55.
 33. 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.
 34. Yi T., Chen Y., Wang L., Du G., Huang D., Zhao D., et al. Reciprocal differentiation and tissue-specific pathogenesis of Th1, Th2, and Th17 cells in graft-versus-host disease. *Blood* 2009; 114 (14): 3101–12.
 35. Carlson M.J., West M.L., Coghill J.M., Panoskaltsis-Mortari A., Blazar B.R., Serody J.S. In vitro-differentiated TH17 cells mediate lethal acute graft-versus-host disease with severe cutaneous and pulmonary pathologic manifestations. *Blood* 2009; 113 (6): 1365–74.
 36. Serody J.S., Hill G.R. The IL-17 differentiation pathway and its role in transplant outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18 (1 Suppl): S56–61.
 37. Jin H., Ni X., Deng R., Song Q., Young J., Cassady K., et al. Antibodies from donor B cells perpetuate cutaneous chronic graft-versus-host disease in mice. *Blood* 2016; 127 (18): 2249–60.
 38. Miklos D.B., Kim H.T., Miller K.H., Guo L., Zorn E., Lee S.J., et al. Antibody responses to H-Y minor histocompatibility antigens correlate with chronic graft-versus-host disease and disease remission. *Blood* 2005; 105 (7): 2973–8.
 39. Alexander K.A., Flynn R., Lineburg K.E., Kuns R.D., Teal B.E., Olver S.D., et al. CSF-1-dependant donor-derived macrophages mediate chronic graft-versus-host disease. *J Clin Invest* 2014; 124 (10): 4266–80.
 40. Svegliati S., Olivieri A., Campelli N., Luchetti M., Poloni A., Trappolini S., et al. Stimulatory autoantibodies to PDGF receptor in patients with extensive chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2007; 110 (1): 237–41.
 41. Erbel C., Akhavanpoor M., Okuyucu D., Wangler S., Dietz A., Zhao L., et al. IL-17A influences essential functions of the monocyte/macrophage lineage and is involved in advanced murine and human atherosclerosis. *J Immunol* 2014; 193 (9): 4344–55.
 42. Sage P.T., Sharpe A.H. T follicular regulatory cells. *Immunol Rev* 2016; 271 (1): 246–59.
 43. Zorn E., Kim H.T., Lee S.J., Floyd B.H., Litsa D., Arumugarajah S., et al. Reduced frequency of FOXP3+ CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2005; 106 (8): 2903–11.
 44. Matsuoka K., Kim H.T., McDonough S., Bascug G., Warshauer B., Koreth J., et al. Altered regulatory T cell homeostasis in patients with CD4+ lymphopenia following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Invest* 2010; 120 (5): 1479–93.
 45. Leveque-El Mouttie L., Koyama M., Le Texier L., Markey K.A., Cheong M., et al. Corruption of dendritic cell antigen presentation during acute GVHD leads to regulatory T-cell failure and chronic GVHD. *Blood* 2016; 128 (6): 794–804.
 46. de Masson A., Bouaziz J.D., Le Buanec H., Robin M., O'Meara A., Parquet N., et al. CD24(hi)CD27+ and plasma-blast-like regulatory B cells in human chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2015; 125 (11): 1830–9.
 47. Lee S.J., Vogelsang G., Flowers M.E. Chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9 (4): 215–33.
 48. Inamoto Y., Martin P.J., Chai X., Jagsia M., Palmer J., Pidala J., et al. Chronic GVHD Consortium. Clinical benefit of response in chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18 (10): 1517–24.
 49. Martin P.J., Storer B.E., Carpenter P.A., Couriel D.R., Flowers M.E., Gupta V., et al. Comparison of short-term response and long-term outcomes after initial systemic treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17 (1): 124–32.
 50. Socié G., Schmoor C., Bethge W.A., Ottinger H.D., Stelljes M., Zander A.R., et al.; ATG-Fresenius Trial Group. Chronic graft-versus-host disease: long-term results from a randomized trial on graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin ATG-Fresenius. *Blood* 2011; 117 (23): 6375–82.
 51. Finke J., Bethge W.A., Schmoor C., Ottinger H.D., Stelljes M., Zander A.R., et al. Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. ATG-Fresenius Trial Group. *Lancet Oncol* 2009; 10 (9): 855–64.
 52. Bacigalupo A., Lamparelli T., Barisone G., Bruzzi P., Guidi S., Alessandrino P.E., et al. Thymoglobulin prevents chronic graft-versus-host disease, chronic lung dysfunction, and late transplant-related mortality: long-term follow-up of a randomized trial in patients undergoing unrelated donor transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12 (5): 560–5.
 53. Cutler C., Kim H.T., Bindra B., Sarantopoulos S., Ho V.T., Chen Y.B., et al. Rituximab prophylaxis prevents corticosteroid-requiring chronic GVHD after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: results of a phase 2 trial. *Blood* 2013; 122 (8): 1510–7.

54. Arai S., Sahaf B., Narasimhan B., Chen G.L., Jones C.D., Lowsky R., et al. Prophylactic rituximab after allogeneic transplantation decreases B-cell alloimmunity with low chronic GVHD incidence. *Blood* 2012; 119 (25): 6145–54.
55. Soiffer R.J., Lerademacher J., Ho V., Kan F., Artz A., Champlin R.E., et al. Impact of immune modulation with anti-T-cell antibodies on the outcome of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies. *Blood* 2011; 117 (25): 6963–70.
56. Devine S.M., Carter S., Soiffer R.J., Pasquini M.C., Hari P.N., Stein A., et al. Low risk of chronic graft-versus-host disease and relapse associated with T cell-depleted peripheral blood stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia in first remission: results of the blood and marrow transplant clinical trials network protocol 0303. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17 (9): 1343–51.
57. Luznik L., Bolaños-Meade J., Zahurak M., Chen A.R., Smith B.D., Brodsky R., et al. High-dose cyclophosphamide as single-agent, short-course prophylaxis of graft-versus-host disease. *Blood* 2010; 115 (16): 3224–30.
58. Raj K., Pagliuca A., Bradstock K., Noriega V., Potter V., Streetly M., et al. Peripheral blood hematopoietic stem cells for transplantation of hematological diseases from related, haploidentical donors after reduced-intensity conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20 (6): 890–5.
59. Wolff D., Schleuning M., von Harsdorf S., Bacher U., Gerbitz A., Stadler M., et al. Consensus Conference on Clinical Practice in Chronic GVHD: Second-Line Treatment of Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17 (1): 1–17.
60. Inamoto Y., Flowers M.E. Treatment of chronic graft-versus-host disease in 2011. *Curr Opin Hematol* 2011; 18 (6): 414–20.
61. Koc S., Leisenring W., Flowers M.E., Anasetti C., Deeg H.J., Nash R.A., et al. Therapy for chronic graft-versus-host disease: a randomized trial comparing cyclosporine plus prednisone versus prednisone alone. *Blood* 2002; 100 (1): 48–51.
62. Martin P.J., Inamoto Y., Carpenter P.A., Lee S.J., Flowers M.E. Treatment of chronic graft-versus-host disease: Past, present and future. *Korean J Hematol* 2011; 46 (3): 153–63.
63. Martin P.J., Storer B.E., Rowley S.D., Flowers M.E., Lee S.J., Carpenter P.A., et al. Evaluation of mycophenolate mofetil for initial treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2009; 113 (21): 5074–82.
64. Flowers M.E., Storer B., Carpenter P., Rezvani A.R., Vigorito A.C., Campregher P.V., et al. Treatment change as a predictor of outcome among patients with classic chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14 (12): 1380–4.
65. Inamoto Y., Flowers M.E., Sandmaier B.M., Aki S.Z., Carpenter P.A., Lee S.J., et al. Failure-free survival after initial systemic treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2014; 124 (8): 1363–71.
66. Greinix H.T., Worel N., Just U., Knobler R. Extracorporeal photopheresis in acute and chronic graft-versus-host disease. *Transfus Apher Sci* 2014; 50(3): 349–57.
67. Flowers M.E., Apperley J.F., van Besien K., Elmaagacli A., Grigg A., Reddy V., et al. A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2008; 112 (7): 2667–74.
68. Olivieri A., Cimminiello M., Corradini P., Mordini N., Fedele R., Selleri C., et al. Long-term outcome and prospective validation of NIH response criteria in 39 patients receiving imatinib for steroid-refractory chronic GVHD. *Blood* 2013; 122 (25): 4111–8.
69. de Masson A., Bouaziz J.D., Peffault de Latour R., Wittnebel S., Ribaud P., Rubio M.T., et al. Limited efficacy and tolerance of imatinib mesylate in steroid-refractory sclerodermatous chronic GVHD. *Blood* 2012; 120 (25): 5089–90.
70. Salvaneschi L., Perotti C., Zecca M., Bernuzzi S., Viarengo G., Giorgiani G., et al. Extracorporeal photochemotherapy for treatment of acute and chronic GVHD in childhood. *Transfusion* 2001; 41 (10): 1299–305.
71. Sniecinski I., Seghatchian J. Factual reflections and recommendations on extracorporeal photopheresis in pediatric patients. *Transfus Apher Sci* 2017; 56 (2): 118–122.
72. Mohammadi S., Malek Mohammadi A., Norooznezhad A.H., Heshmati F., Alimoghaddam K., Ghavamzadeh A. Extra corporeal photochemotherapy in steroid refractory graft versus host disease: A review of guidelines and recommendations. *Transfus Apher Sci* 2017; 56 (3): 376–384.
73. Koreth J., Matsuoka K., Kim H.T., McDonough S.M., Bindra B., Alyea E.P. 3rd, et al. Interleukin-2 and regulatory T cells in graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2011; 365 (22): 2055–66.
74. Matsuoka K., Koreth J., Kim H.T., Bas-cug G., McDonough S., Kawano Y., et al. Low-dose interleukin-2 therapy restores regulatory T cell homeostasis in patients with chronic graft-versus-host disease. *Sci Transl Med* 2013; 5 (179): 179ra43.
75. Apperley J., Masszi T. Graft-versus-host disease. In: The 2012 revised edition of the EBMT-ESH Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation. Editors: J. Apperley, E. Carreras, E. Gluckman, T. Masszi. 6th Edition. Chapter 13; 217–33.
76. Martelli M.F., Di Ianni M., Ruggeri L., Falzetti F., Carotti A., Terenzi A., et al. HLA-haploidentical transplantation with regulatory and conventional T-cell adoptive immunotherapy prevents acute leukemia relapse. *Blood* 2014; 124 (4): 638–44.
77. Reisner Y., Aversa F., Martelli M.F. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: state of art. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50 Suppl 2: S1–5.
78. Robinson T.M., O'Donnell P.V., Fuchs E.J., Luznik L. Haploidentical bone marrow and stem cell transplantation: experience with post-transplantation

- cyclophosphamide. *Semin Hematol* 2016; 53 (2): 90–7.
79. Yu Y., Wang D., Liu C., Kaosaard K., Semple K., Anasetti C., Yu X.Z. Prevention of GVHD while sparing GVL effect by targeting Th1 and Th17 transcription factor T-bet and ROR γ t in mice. *Blood* 2011; 118 (18): 5011–20.
 80. Cohen J.L., Trenado A., Vasey D., Klatzmann D., Salomon B.L. CD4(+) CD25(+) immunoregulatory T Cells: new therapeutics for graft-versus-host disease. *J Exp Med* 2002; 196 (3): 401–6.
 81. Di Ianni M., Falzetti F., Carotti A., Terenzi A., Castellino F., Bonifacio E., et al. Tregs prevent GVHD and promote immune reconstitution in HLA-haploidentical transplantation. *Blood* 2011; 117 (14): 3921–8.
 82. Brunstein C.G., Miller J.S., McKenna D.H., Hippen K.L., DeFor T.E., Sumstad D., et al. Umbilical cord blood-derived T regulatory cells to prevent GVHD: kinetics, toxicity profile, and clinical effect. *Blood* 2016; 127 (8): 1044–51.
 83. Koreth J., Kim H.T., Jones K.T., Lange P.B., Reynolds C.G., Chammas M.J., et al. Efficacy, durability, and response predictors of low-dose interleukin-2 therapy for chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2016; 128 (1): 130–7.
 84. Arai S., Pidala J., Pusic I., Chai X., Jaglowski S., Khera N., et al. A Randomized Phase II Crossover Study of Imatinib or Rituximab for Cutaneous Sclerosis after Hematopoietic Cell Transplantation. *Clin Cancer Res* 2016; 22 (2): 319–27.
 85. Flynn R., Allen J.L., Luznik L., MacDonald K.P., Paz K., Alexander K.A., et al. Targeting Syk-activated B cells in murine and human chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2015; 125 (26): 4085–94.
 86. Dubovsky J.A., Flynn R., Du J., Harrington B.K., Zhong Y., Kaffenberger B., et al. Ibrutinib treatment ameliorates murine chronic graft-versus-host disease. *J Clin Invest* 2014; 124 (11): 4867–76.
 87. Flynn R., Paz K., Du J., Reichenbach D.K., Taylor P.A., Panoskaltsis-Mortari A., et al. Targeted Rho-associated kinase 2 inhibition suppresses murine and human chronic GVHD through a Stat3-dependent mechanism. *Blood* 2016; 127 (17): 2144–54.
 88. Spoerl S., Mathew N.R., Bscheider M., Schmitt-Graeff A., Chen S., Mueller T., et al. Activity of therapeutic JAK 1/2 blockade in graft-versus-host disease. *Blood* 2014; 123 (24): 3832–42.
 89. Zeiser R., Burchert A., Lengerke C., Verbeek M., Maas-Bauer K., Metzelder S.K., et al. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey. *Leukemia* 2015; 29 (10): 2062–8.
 90. Pai C.C., Chen M., Mirsoian A., Grossenbacher S.K., Tellez J. Ames E., et al. Treatment of chronic graft-versus-host disease with bortezomib. *Blood* 2014; 124(10): 1677–88.
 91. Banovic T., MacDonald K.P., Morris E.S., Rowe V., Kuns R., Don A., et al. TGF- β in allogeneic stem cell transplantation: friend or foe? *Blood* 2005; 106(6): 2206–14.
 92. Im A., Hakim F.T., Pavletic S.Z. Novel targets in the treatment of chronic graft-versus-host disease. *Leukemia* 2017; 31(3): 543–54.
 93. Carpenter P.A., Kitko C.L., Elad S., Flowers M.E., Gea-Banacloche J.C., Halter J.P., et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (7): 1167–87.
 94. Couriel D., Carpenter P.A., Cutler C., Bolaños-Meade J., Treister N.S., Gea-Banacloche J., et al. Ancillary therapy and supportive care of chronic graft-versus-host disease: national institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic Graft-versus-host disease: V. Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12(4): 375–96.
 95. Vigorito A.C., Campregher P.V., Storer B.E., Carpenter P.A., Moravec C.K., Kiem H.P., et al. Evaluation of NIH consensus criteria for classification of late acute and chronic GVHD. *Blood* 2009; 114(3): 702–8.
 96. Inamoto Y., Storer B.E., Petersdorf E.W., Nelson J.L., Lee S.J., Carpenter P.A., et al. Incidence, risk factors, and outcomes of sclerosis in patients with chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2013; 121 (25): 5098–103.
 97. Akpek G., Lee S.J., Flowers M.E., Pavletic S.Z., Arora M., Lee S., et al. Performance of a new clinical grading system for chronic graft-versus-host disease: a multicenter study. *Blood* 2003; 102 (3): 802–9.