

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 07.03.2023
Принята к печати 03.04.2023

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-98-103

Острая реакция «трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора с посттрансплантационным введением циклофосфида

А.А. Базаев, С.Н. Козловская, Э.Р. Султанова, Ю.В. Скворцова

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

Контактная информация:

Скворцова Юлия Валериевна,
д-р мед. наук, врач-гематолог, заместитель
заведующего отделением трансплантации
гемопоэтических стволовых
клеток №2 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: yuscvo@mail.ru

Единственным куративным методом лечения многих угрожающих жизни заболеваний является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Учитывая трудности с нахождением HLA-идентичного донора, частым альтернативным вариантом является трансплантация от гаплоидентичного донора. Данная опция сопряжена с более высокими рисками развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). В данной статье мы приводим современный взгляд на патогенез, лечение и профилактику РТПХ, а также представляем клинический случай терапии острой РТПХ после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора с посттрансплантационным введением циклофосфида. Родители пациентки дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях. тивные опции лечения и профилактики ранее неизлечимых заболеваний, ассоциированных с EBV.

Ключевые слова: острая реакция «трансплантат против хозяина», аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, деплеция трансплантата циклофосфидом

Базаев А.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (2): 98–103.
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-98-103

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 07.03.2023
Accepted 03.04.2023

Acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation from a haploidentical donor with post-transplant cyclophosphamide administration

A.A. Bazaev, S.N. Kozlovskaya, E.R. Sultanova, Yu.V. Skvortsova

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

Correspondence:

Yulia V. Skvortsova,
Dr. Med. Sci., a hematologist, Deputy Head
of Hematopoietic Stem Cell Transplantation
Department №2 at the Dmitry Rogachev
National Medical Research Center of Pediatric
Hematology, Oncology
and Immunology of Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: yuscvo@mail.ru

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is the only curative treatment for many life-threatening diseases. Due to the difficulty of finding an HLA-identical donor, transplantation from a haploidentical donor has become a frequent alternative. This option is associated with a higher risk of graft-versus-host disease (GVHD). In this article, we present the current view on the pathogenesis, treatment and prevention of GVHD and report a clinical case of acute GVHD after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a haploidentical donor with post-transplant cyclophosphamide prophylaxis. The patient's parents gave consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: acute graft-versus-host disease, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, T-cell depletion with cyclophosphamide

Bazaev A.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (2): 98–103.
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-98-103

Несмотря на многочисленные исследования в области изучения генеза различных заболеваний, их своевременной диагностики, а

также разработки новых лекарственных препаратов, до сих пор существуют заболевания, единственным куративным методом лечения которых остается

трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). На сегодняшний день благодаря использованию новейших технологий и иммуносупрессивной терапии (ИСТ) показатели приживления трансплантата достигают 90% [1].

Аллогенная ТГСК (алло-ТГСК) – эффективная терапия злокачественных гематологических заболеваний, в основном за счет мощного иммунологического эффекта реакции «трансплантат против лейкоза» [2]. До последнего времени оптимальным считался трансплантат, полученный от HLA-идентичного сиблинга, в связи с тенденцией к более высокой общей и безрецидивной выживаемости после алло-ТГСК. Только 25% пациентов, нуждающихся в алло-ТГСК, имеют совместимого родственного донора.

Алло-ТГСК от неродственного или гаплоидентичного донора – единственная альтернатива для пациентов, не имеющих совместимых сиблингов, однако это сопряжено с увеличением риска развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и, как следствие, с увеличением риска тяжелой инвалидизации пациента или трансплантационной летальности [3].

Реакция «трансплантат против хозяина»

РТПХ является одним из наиболее частых и клинически значимых осложнений после алло-ТГСК. Патофизиология данного процесса впервые подробно описана J.L. Ferrara и H.J. Deeg в 1991 г. как синдром гиперцитокинемии с трехступенчатым процессом развития [4]. На данный момент под РТПХ принято понимать процесс, обусловленный иммунологическим конфликтом между зрелыми донорскими Т-лимфоцитами и антигенпрезентирующими клетками (АПК) реципиента [5]. Поэтапная активация РТПХ, предложенная J.L. Ferrara и H.J. Deeg, остается как основа данного патогенеза, однако с годами ключевые моменты механизма развития изучены более детально. Основными фазами являются:

- 1) активация АПК реципиента в результате кондиционирования и воспаления;
- 2) активация Т-клеток донора;
- 3) эффекторная фаза.

Органами-мишенями классической формы острой РТПХ (ОРТПХ) являются кожа, печень, желудочно-кишечный тракт, реже вовлекаются слизистые глаз, легкие, центральная нервная система (ЦНС) [6].

В настоящее время различают 4 категории РТПХ:

- 1) классическая ОРТПХ (пятнисто-папулезная сыпь, тошнота, рвота, диарея, илеус, холестатический гепатит), возникающая в течение 100 дней после трансплантации или инфузии донорских лимфоцитов;

- 2) персистирующая, возобновляющаяся или поздняя ОРТПХ – признаки классической ОРТПХ без отличительных симптомов хронической РТПХ

(хрРТПХ) в течение 100 дней после трансплантации или инфузии донорских лимфоцитов (часто наблюдается при отмене ИСТ);

- 3) синдром перекреста ОРТПХ и хрРТПХ (манифестация и той, и другой);

- 4) хрРТПХ, возникающая на любых сроках, в основе множества проявлений – склерозирование тканей [7].

Клиническая картина и диагностика острой реакции «трансплантат против хозяина»

Манифестация клинических признаков ОРТПХ происходит на коже, в желудочно-кишечном тракте и печени [8] – классический симптомокомплекс дерматита, энтерита и гепатита. По обобщенным данным, у 81% пациентов развивается ОРТПХ с поражением кожи, у 54% – с участием кишечника, у 50% – с поражением печени [9].

Диагноз ОРТПХ должен быть подтвержден биопсией пораженного органа, если это возможно. Кроме того, необходимо полностью исключить другие осложнения, не связанные с РТПХ кожи, печени и желудочно-кишечного тракта. Хотя диагностические биопсии обладают высокой специфичностью, чувствительность метода составляет примерно 60%, поэтому конечный диагноз ОРТПХ и решение о системной терапии основываются на тщательном анализе всех имеющихся клинических данных [10].

Профилактика реакции «трансплантат против хозяина»

Существуют различные методы профилактики ОРТПХ. На сегодняшний день ни один из них не является эффективным в полной мере. Данным фактом можно объяснить неоднородность режимов, предлагаемых для профилактики ОРТПХ в различных протоколах по всему миру.

Однако за многолетний опыт применения ТГСК достигнуты успехи в профилактике и контроле течения РТПХ различными комбинациями ныне известных препаратов. Существуют фармакологические и нефармакологические методы профилактики ОРТПХ.

Фармакологические методы профилактики

Среди фармакологических методов профилактики чаще всего используются следующие: короткий курс метотрексата, ингибиторы кальциневрина – циклоспорин А (CsA) или такролимус, реже – ингибиторы mTOR и микофенолата мофетил (ММФ), антигистаминный глобулин, циклофосфамид (ЦФ).

ЦФ является иммуносупрессивным противоопухолевым препаратом, который используют при выполнении алло-ТГСК в режимах кондиционирования «золотого стандарта» до введения стволовых клеток донора в целях достижения иммунологиче-

ской толерантности у реципиента, направленной на приживление и профилактику отторжения трансплантата [11]. Показано, что при введении ЦФ в посттрансплантационном периоде механизм действия имеет существенные отличия, чем при введении до ТГСК: приживление трансплантата не подавляется, а основное действие препарата направлено на гибель активированных Т-лимфоцитов, что снижает частоту развития оРТПХ. По данным одного из первых клинических исследований, частота оРТПХ II–IV и III–IV степени составила 34% и 6% соответственно, а частота хрРТПХ в течение 1 года наблюдения – 5% [12, 13].

Исследования показали, что существуют 3 различных последовательных механизма индукции и поддержания толерантности при применении ЦФ:

1) селективная гибель пролиферирующих алло-реактивных Т-клеток донора и реципиента на периферии в течение первых нескольких дней после введения ЦФ [14];

2) создание периферической толерантности путем избирательного уничтожения наивных Т-лимфоцитов, в то время как Т-клетки памяти практически не подвергаются деструкции, что может обеспечить реципиенту иммунитет к инфекциям в краткосрочной перспективе и восстановление иммунной системы в долгосрочной перспективе. Однако уничтожение эффекторных Т-клеток происходит не полностью, остается пул Т-регуляторных лимфоцитов, что способствует возникновению периферической толерантности [15];

3) центральная регуляция толерантности в тимусе. Стойкое приживление трансплантата ведет к возникновению донорского химеризма в тимусе реципиента за счет заселения донорских дендритных клеток. Их присутствие имеет решающее значение для негативной селекции *de novo* образующихся донорских Т-клеток [16].

Таким образом, периферическая толерантность, достигнутая после введения посттрансплантационного ЦФ, поддерживается внутритимусным удалением Т-клеток. Т-клетки, выходящие из тимуса, вместе с первоначально перелитыми с трансплантатом также вносят свой вклад в пул периферических Т-клеток и формируют иммунологическую толерантность и определяют клинические исходы после алло-ТГСК [11].

Нефармакологические методы профилактики РТПХ

Т-клеточная деплеция:

– позитивная селекция CD34-позитивной фракции. Данный метод основан на высокоэффективной позитивной иммуномагнитной селекции гемопоэтических стволовых клеток и ранних миелоидных

предшественников. Селекция CD34 приводит к малой суммарной клеточности продукта, что ассоциировано с риском первичной недостаточности трансплантата и поздней иммуnoreконституцией;

– предложенная R. Handgretinger технология CD3/CD19-деплеции. Сутью технологии является сохранение в трансплантате NK-клеток и миелоидных предшественников и комбинация негативной деплеции Т- и В-лимфоцитов в целях профилактики РТПХ и лимфопролиферативного заболевания, ассоциированного с вирусом Эпштейна–Барр, соответственно [17].

Лечение острой реакции «трансплантат против хозяина» согласно рекомендациям протокола трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, 2015) [5]

Лечение РТПХ и степень эскалации ИСТ зависят в первую очередь от выраженности клинических проявлений РТПХ. CsA является базовым иммуносупрессивным препаратом с –1-го дня от ТГСК в целях профилактики развития РТПХ. При развитии клинически значимой РТПХ препаратом выбора считается CsA с достижением терапевтической концентрации в крови в сочетании с глюкокортикостероидами (ГКС) (метилпреднизолон 1–2 мг/кг). В случае отсутствия новых признаков РТПХ проводится постепенное снижение дозы ГКС (на 20% от инициальной дозы в неделю). При очень яркой манифестации клинических проявлений допустимо первоначальное использование ГКС в дозе 5 мг/кг. Ответ на данную терапию, как правило, следует ожидать в течение 48–72 ч, однако в случае ухудшения на протяжении 3 дней либо отсутствия улучшения после 7 дней терапии показана модификация ИСТ. При наличии незлокачественной гемопатии либо в случае трансплантации от неродственного донора к терапии целесообразно добавить ММФ в дозе 40 мг/кг/сут либо показана замена CsA на руксолитиниб (10–20 мг/м²). При признаках кишечной оРТПХ эффективен этанерцепт в дозе 0,8 мг/кг подкожно 1 раз/нед (минимум 8 введений). При эскалации ИСТ необходимо помнить, что одной из важнейших функций алло-ТГСК при злокачественных гемопатиях является достижение реакции «трансплантат против лейкемии», в связи с чем в случае стабильного течения и отсутствия прогрессирования симптоматики допустима выжидательная тактика. При ухудшении клинической ситуации – эскалация дозы ММФ 40–60 мг/кг/сут, еженедельная терапия этанерцептом в дозе 0,8 мг/кг, введение тоцилизумаба 8 мг/кг.

Переход на следующий этап терапии должен производиться при наличии гистологического подтверждения оРТПХ и абсолютном исключении вирусного поражения кишечника и печени. При

отсутствии ответа на протяжении 7 дней показана инициация терапии рапамицином в дозе, не превышающей 4 мг/сут. В случае, когда у пациента зафиксировано выраженное поражение кожных покровов, рассматривается вопрос о введении ЦФ в дозе 50 мг/кг в течение 2 дней. Для ряда больных с достаточным уровнем лейкоцитов допустимо проведение экстракорпорального фотофереза. В случае рефрактерного течения оРТПХ – отсутствие ответа на протяжении 7 дней комбинированной ИСТ, индивидуально решается вопрос о проведении пульс-терапии ГКС, назначении курса алемтузумаба или антитимоцитарного глобулина. При дальнейшем прогрессировании РТПХ допустимо применение экспериментальной терапии.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

У пациентки А. в возрасте 2 недель появилось образование в затылочной области на границе волосистой части, которое увеличивалось в размерах и становилось красно-синюшного цвета. Госпитализирована в хирургическое отделение по месту жительства, где проведено оперативное вмешательство с удалением новообразования. По результатам гистологического исследования биоптата (пересмотр в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева): в исследованном материале признаки миелоидной саркомы. Исследование костного мозга методом проточной цитометрии (пересмотр в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева): данных за острый лейкоз нет. На основании анамнеза, результатов лабораторно-инструментальной диагностики ребенку по месту жительства выставлен диагноз: острый миелобластный лейкоз с экстремодулярным поражением (миелоидная саркома волосистой части головы). Родители пациентки дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

В возрасте 3 месяцев ребенок впервые госпитализирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в отделение детской гематологии/онкологии. По результатам миелограммы в пунктате отмечались анаплазированные бластные клетки, в среднем 19,2%. Проведена мультиспиральная компьютерная томография всего тела, данных за продолженный рост образования нет. На основании результатов дообследования выставлен окончательный клинический диагноз: миелоидная саркома волосистой части головы с поражением костного мозга, ЦНС-статус 0, группа высокого риска, первый острый период. Начата специфическая терапия по протоколу ОМЛ-MRD-2018. На +47-й день от блока индукции АМ42Е в связи с полным восстановлением гемопоэза проведено обследование: в миелограмме – бластные

клетки менее 5%, ликвор интактен. Таким образом, у пациентки достигнута первая клинико-гематологическая ремиссия. Учитывая статус ремиссии, продолжена специфическая терапия согласно протоколу ОМЛ-MRD-2018. Однако на фоне химиотерапии у девочки имело место течение вторичной гипертрофической кардиомиопатии, двусторонней пневмонии смешанной этиологии (цитомегаловирус + пневмоциста), трехкратный респираторный дистресс-синдром, в связи с чем во избежание дополнительной кардиотоксичности произведена смена блоков – НАЕ вместо НАМ, а также редукция дозы цитозара в связи с поражением легких (пневмония + респираторный дистресс-синдром, «цитозаровое легкое»). По данным миелограммы, ликворограммы после проведенного курса консолидации I НАЕ30 сохранялась первая клинико-гематологическая ремиссия.

В связи с неблагоприятным прогнозом основного заболевания в качестве единственно возможного куративного метода лечения пациентке было показано проведение алло-ТГСК.

В возрасте 6 месяцев в стабильном соматическом статусе, без видимых очагов инфекции пациентка поступила в отделение ТГСК №2 НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в целях проведения алло-ТГСК от гаплоидентичного родственного донора (отца). Проведено кондиционирование в следующем составе: флударабин 150 мг/м² + треосульфат 36 г/м² + вепезид 60 мг/кг. Кондиционирование было проведено в полном объеме, на фоне стандартной сопроводительной терапии перенесла удовлетворительно.

Профилактика оРТПХ проводилась в составе: ЦФ 50 мг/кг/сут на +3-й и +4-й дни и CsA 1 мг/кг/сут с –1-го дня + ведолизумаб 10 мг/сут и абатацепт 10 мг/кг в установленные сроки.

Характеристика донора: HLA-совместимость 5/10, группа крови B(III) Rh(+), IgG CMV – положительный. Большая групповая несовместимость по ABO: группа крови пациента A(II) Rh(+).

Характеристики трансплантата: NC 13,03 × 10⁸/кг, CD34 5,86 × 10⁶/кг, CD3 41,18 × 10⁶/кг. Миелоинфузию перенесла удовлетворительно.

Зафиксировано приживление трансплантата: лейкоцитарного роста – на +17-й день, тромбоцитарного роста – на +22-й день.

Статус по основному заболеванию на +30-е сутки после ТГСК и далее – данных за прогрессию не получено, химеризм в костном мозге полностью донорский.

Из осложнений раннего посттрансплантационного периода отмечались фебрильная нейтропения, мукозит, нейтропенический энтероколит средней степени тяжести – нуждалась в анальгезии, терапии антацидами и антиэметиками, проведении комбинированной антибактериальной терапии, данные процессы разрешились на фоне приживления трансплантата.

С +5-го дня после алло-ТГСК отмечалось появление пятнисто-папулезных высыпаний на коже и выраженного кожного зуда, применение топических ГКС без эффекта, что было расценено как сверххранная РТПХ кожной формы, с +6-го дня после алло-ТГСК зафиксирован иммунный характер фебрилитета до 4 подъемов в сутки, рефрактерный к терапии нестероидными противовоспалительными средствами. Проведена проба с ГКС в целях исключения иммунного генеза фебрилитета – метилпреднизолон 2 мг/кг/сут №1, далее 1 мг/кг/сут с эффектом, на +11-й день после алло-ТГСК ГКС отменены в связи со стабилизацией.

Классическая кожная форма РТПХ зафиксирована на +13-е сутки – оРТПХ II стадии: кожная форма III степени (поражение 75% поверхности кожи) в виде появления обильной пятнисто-папулезной сыпи по всему телу (рисунки 1), выраженной пальмарно-плантарной эритемы.

В связи с отсутствием видимых очагов инфекций проведена постепенная эскалация ИСТ, возобновлена терапия ГКС (метилпреднизолон в дозе 1 мг/кг/сут). Терапия CsA показала свою неэффективность, в связи с чем произведена смена базисной ИСТ: инициирована терапия руксолитинибом в дозе 10 мг/м² *per os*. Однако в связи с отрицательной динамикой со стороны РТПХ (появление новых элементов, увеличение площади поражения) доза ГКС эскалирована до 2 мг/кг/сут. Выполнено однократное введение тоцилизумаба 8 мг/кг в целях блокирования каскада воспалительных реакций, в которых участвует ИЛ-6.

Так как зарегистрирована прогрессия кожного поражения, принято решение добавить в терапию

ингибитор фактора некроза опухоли- α в целях купирования процессов активации АПК – этанерцепт 0,8 мг/кг подкожно 1 раз/нед.

На фоне комбинированной ИСТ достигнут положительный эффект в виде постепенного уменьшения инфильтративного компонента и площади поражения сыпи, исчезновения кожного зуда, отсутствия новых элементов. В связи с этим начата постепенная деэскалация терапии ГКС: за 2 мес доза с 2 мг/кг/сут снижена до 0,15 мг/кг/сут. Терапия этанерцептом продолжена – 0,8 мг/кг подкожно 1 раз/нед.

На момент осмотра на сроке 4,5 мес после ТГСК: кожные покровы розовые, умеренной влажности, единичные папулезные элементы на коже предплечий на стадии пигментации, новых элементов/признаков реактивации сыпи нет (рисунки 2). Ребенок выписан в стабильном состоянии для продолжения терапии по месту жительства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

РТПХ остается одной из важнейших проблем после выполнения алло-ТГСК и требует тщательного подхода к своевременной диагностике и лечению в целях минимизации рисков тяжелой инвалидизации и летальности реципиентов гемопоэтических стволовых клеток.

Данный клинический случай является примером рационального выбора в лечении РТПХ, возникшей после гаплоидентичной ТГСК с посттрансплантационным введением ЦФ: поэтапная эскалация препаратов, модификация терапии, достижение стабилизации процесса на фоне адекватной комби-

Рисунок 1

Проявления оРТПХ у пациентки А.

А – пятнисто-папулезные элементы на тыльной поверхности кисти, +13-й день от ТГСК; Б – прогрессия сыпи на животе в виде пятнисто-папулезной сыпи, +15-й день от ТГСК; В – эритродерма стопы, +15-й день от ТГСК

Figure 1

Manifestations of acute graft-versus-host disease in the patient A.

A – maculopapular rash on the dorsum of the hand, Day +13 after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT); Б – progression of the rash on the abdomen (maculopapular rash), Day +15 after HSCT; В – erythroderma involving the feet, Day +15 post-HSCT



Рисунок 2

Состояние кожи пациентки А. на фоне терапии, +4,5 мес от ТГСК
А – пигментация сыпи на верхней конечности; Б – интактная кожа стопы

Figure 2

The skin condition of the patient A. on treatment, +4.5 months after HSCT
A – pigmentation of the rash of the upper limb; B – intact skin of the foot



нации препаратов. Однако необходимо сохранять настороженность в отношении развития хрТПХ, особенно после полной редукции ИСТ, что требует тщательного мониторинга состояния пациента в дальнейшем.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Bazaev A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0967-395X>

Kozlovskaya S.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1754-1220>

Sultanova E.R. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0319-3699>

Skvortsova Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0566-053X>

Литература

- Katabathina V., Menias C.O., Pickhardt P., Lubner M., Prasad S.R. Complications of Immunosuppressive Therapy in Solid Organ Transplantation. *Radiol Clin N Am* 2015; 54 (2): 303–19.
- Савченко В.Г. Реакция «трансплантат против лейкоза». *Вестник Российской академии медицинских наук* 2004; 9: 61–71.
- Tolar J., Sodani P., Symons H. Alternative donor transplant of benign primary hematologic disorders. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50 (5): 619–27.
- Ferrara J.L., Deeg H.J. Graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 1991; 324 (10): 667–74.
- Масчан А.А., Масчан М.А., Балашов Д.Н., Скворцова Ю.В. Протокол ТГСК. Стандартные операционные процедуры (ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева). 2015; 84: 95–8.
- Robert Z., Takanori T. Nonclassical manifestations of acute GVHD. *Blood* 2021; 138 (22): 2165–72.
- Jagasia M.H., Grinix H.T., Arora M., Williams R.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.
- Vogelsang G.B., Lee L., Bensen-Kennedy D.M. Pathogenesis and treatment of graft-versus-host disease after bone marrow transplant. *Ann Rev Med* 2003; 54: 29–52.
- Martin P.J., Schoch G., Fisher L. A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: initial treatment. *Blood* 1990; 76 (8): 1464–72.
- Couriel D., Caldera H., Champlin R. Acute graft-versus-host disease: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Cancer* 2004; 101 (9): 1936–46.
- Lehnert S., Rybka W.B. Amplification of the graft-versus host reaction by cyclophosphamide: dependence on timing of drug administration. *Bone Marrow Transplant* 1994; 13 (4): 473–7.
- Appelbaum F.R., Clift R.A., Buckner C.D. Allogeneic marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia after first relapse. *Blood* 1983; 61 (5): 949–53.
- Baroni S.S., Santillo M., Bevilacqua F. Stimulatory autoantibodies to the PDGF receptor in systemic sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354 (25): 2667–76.
- Eto M., Mayumi H., Tomita Y. Specific destruction of host-reactive mature T cells of donor origin prevents graft-versus-host disease in cyclophosphamide-induced tolerant mice. *J Immunol* 1991; 146 (5): 1402–9.
- Li X.C., Turka L.A. An update on regulatory T cells in transplant tolerance and rejection. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6 (10): 577–83.
- Eto M., Mayumi H., Tomita Y. Intrathymic clonal deletion of V beta 6+ T cells in cyclophosphamide-induced tolerance to H-2-compatible, Mls-disparate antigens. *J Exp Med* 1990; 171 (1): 97–113.
- Масчан М.А. Деpletion альфа/бета-Т-лимфоцитов – надежная платформа для развития трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичных доноров. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2015; 2: 34–8.