

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-152-158

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

Острая реакция «трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Ю.В. Скворцова, А.А. Масчан

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

Острая реакция «трансплантат против хозяина» остается ведущим осложнением аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, определяющим прогноз реципиентов гемопоэтических стволовых клеток, в связи с поражением множества органов и систем с формированием глубокого вторичного иммунодефицита на фоне комбинированной иммуносупрессивной терапии. Современные подходы направлены на профилактику данного жизнеугрожающего осложнения и своевременное начало терапии с подбором эффективных препаратов, основанном на знаниях о патогенезе и стадировании острой реакции «трансплантат против хозяина», факторах риска ее развития и/или прогрессирования у пациентов. Мы представляем краткий обзор данного осложнения и способов его предотвращения и лечения.

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

Скворцова Ю.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (2): 152–8. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-152-158

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 07.03.2023

Accepted 03.04.2023

Acute graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Yu.V. Skvortsova, A.A. Maschan

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

Acute graft-versus-host disease (GVHD) remains a major complication of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation determining the prognosis of hematopoietic stem cell recipients because of the impairment of multiple organs and systems and subsequent secondary immunodeficiency caused by combination immunosuppressive therapy. Current strategies are focused on the prevention of this life-threatening complication and on the timely start of treatment with appropriate selection of medications based on the knowledge of acute GVHD pathogenesis and grading as well as of risk factors for its development/progression in different patients. Here we provide a brief overview of acute GVHD and the existing approaches to its prevention and treatment.

Key words: acute graft-versus-host disease, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Skvortsova Yu.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (2): 152–8. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-152-158

Одним из важнейших осложнений аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) – следствие иммунологического конфликта между зрелыми донорскими Т-лимфоцитами и антигенпрезентирующими клетками (АПК) реципиента.

Впервые РТПХ была описана учеными Barnes и Loutit в 1955 г. у облученных мышей, которым пересаживали аллогенные клетки селезенки [1]. В конце 1950-х годов стало очевидно, что клинические проявления данного состояния являются результатом взаимодействия иммунологически компетентных клеток

с иммунокомпрометированным хозяином. Термин «РТПХ» был введен в целях описания направленности иммунологического воздействия.

В настоящее время под РТПХ понимается иммунопатологический процесс, состоящий из 2 последовательных фаз. В первую очередь ткани реципиента активируют Т-лимфоциты донора (афферентная фаза), далее активированные Т-клетки секретируют цитокины, воздействующие на дополнительные клетки, вызывая экспрессию гистосовместимых антигенов и направляя атаку эффекторных клеток донора на мишени реципиента (эфферентная фаза) [2].

Патогенез

Термин «острая РТПХ» используется для описания синдромов дерматита, гепатита и энтерита, развивающихся чаще всего в первые 3 мес после аллогенной ТГСК. Различают 3 главных органа-мишени при острой РТПХ: кожа, кишечник и печень. Механизм избирательного вовлечения в процесс данных органов может быть обусловлен селективной миграцией активированных аллореактивных Т-клеток. На клеточном уровне мишенями являются эндотелиальные клетки: базальные и супрабазальные клетки эпидермиса, эпителий кишечника, эпителий желчных протоков, активно участвующие в процессах пролиферации и дифференцировки. Во всех органах-мишенях характеристика повреждения имеет одинаковый характер, носящий название «некроз сателлитных клеток».

Ставшие классическими критерии развития РТПХ были сформулированы в 1966 г. R.E. Billingham и соавт. [3]:

- 1) трансплантат должен содержать иммунокомпетентные клетки;
- 2) хозяин должен обладать важными трансплантационными аллоантигенами, отсутствующими в донорском трансплантате. Таким образом, хозяин выступает в качестве чужеродного материала для трансплантата и способен стимулировать экспрессию его антигенов;
- 3) хозяин не способен к формированию эффективной иммунологической реакции против трансплантата (т. е. отторжения), по крайней мере, на протяжении времени, достаточного для проявления иммунологической активности трансплантата.

По данным G.F. Murphy и соавт., РТПХ можно разделить на 3 фазы:

- 1) аллостимуляция, во время которой донорские Т-клетки активируются антигенпрезентирующим комплексом;
- 2) органоспецифическое распределение активированных донорских Т-клеток;
- 3) цитотоксическое поражение мишеней, включающее селективный апоптоз специфических субпопуляций клеток тканей хозяина (таблица 1) [4]. Эксперименты на животных показали, что Т-лимфоциты донорского костного мозга начинают пролиферацию и дифференцировку *in vivo* в ответ на различие в антигенах гистосовместимости тканей хозяина и трансплантата либо посредством вторичных механизмов. Они атакуют клетки реципиента, что проявляется в признаках и симптомах острой РТПХ. Аллореактивные Т-клетки, участвующие в развитии РТПХ, в том числе играют и положительную роль: уничтожают клетки хозяина, отвечающие за отторжение трансплантата, обеспечивают цитокиновую стимуляцию гемопоэза, уничтожают резидуальные

лейкемические клетки – эффект «трансплантат против лейкемии» (graft-versus-leukemia, GVL). РТПХ опосредуется за счет типа Th1 CD4-клеток, продуцирующих цитокины интерлейкин (IL)-2 и фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), в то время как в эффекте GVL участвует тип Th2 CD4-лимфоцитов. Цитокины IL-1 и TNF- α регулируют экспрессию молекул адгезии и антигенов главного комплекса гистосовместимости, а также усиливают узнавание тканей реципиента Т-лимфоцитами донора. Во время второй фазы донорские лимфоциты Th1 активируются на узнавание аллоантигенов и секретируют IL-2 и интерферон-гамма (INF- γ), которые привлекают цитотоксические Т-лимфоциты, натуральные киллеры, моноциты и макрофаги. В последнюю фазу мононуклеары секретируют все большее количество IL-1 и TNF- α , которые индуцируют клеточное повреждение и апоптоз, запуская воспалительный цикл (рисунки 1).

В настоящее время в патофизиологии РТПХ особую роль отводят процессам неоангиогенеза и инфильтрации интестинального тракта миелоидными клетками, первыми отвечающими на повреждение тканей и активацию патогенов [5].

Факторы риска и их классификация

Среди факторов риска развития острой РТПХ следует отметить не только гистосовместимость, но и различия по полу в паре «донор–реципиент», диагноз, возраст реципиента, предшествующую аллоиммунизацию, недостаточную интенсивность профилактики РТПХ, вирусную серопозитивность реципиента или донора (таблица 2) [5, 6]. Наиболее значимым фактором, влияющим на выраженность и кинетику РТПХ, является несовместимость по HLA-антигенам между клетками донора и реципиента.

В настоящее время различают 4 категории РТПХ (таблица 3) [7]:

- 1) 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 (ИДЛ);
- 2) персистирующая, возобновляющаяся или поздняя острая РТПХ – признаки классической острой РТПХ без отличительных симптомов хронической РТПХ в течение 100 дней и более после трансплантации или ИДЛ (часто наблюдается при отмене иммуносупрессивной терапии);
- 3) синдром перекреста острой и хронической РТПХ (манifestация и той, и другой);
- 4) хроническая РТПХ.

К острой РТПХ относят классическую острую РТПХ (макулопапулезная эритематозная сыпь,

Рисунок 1

Схема фаз развития острой РТПХ, согласно J. Ferrara [1]

Figure 1

A schematic representation of phases of acute graft-versus-host disease (GVHD) development as proposed by J. Ferrara [1]

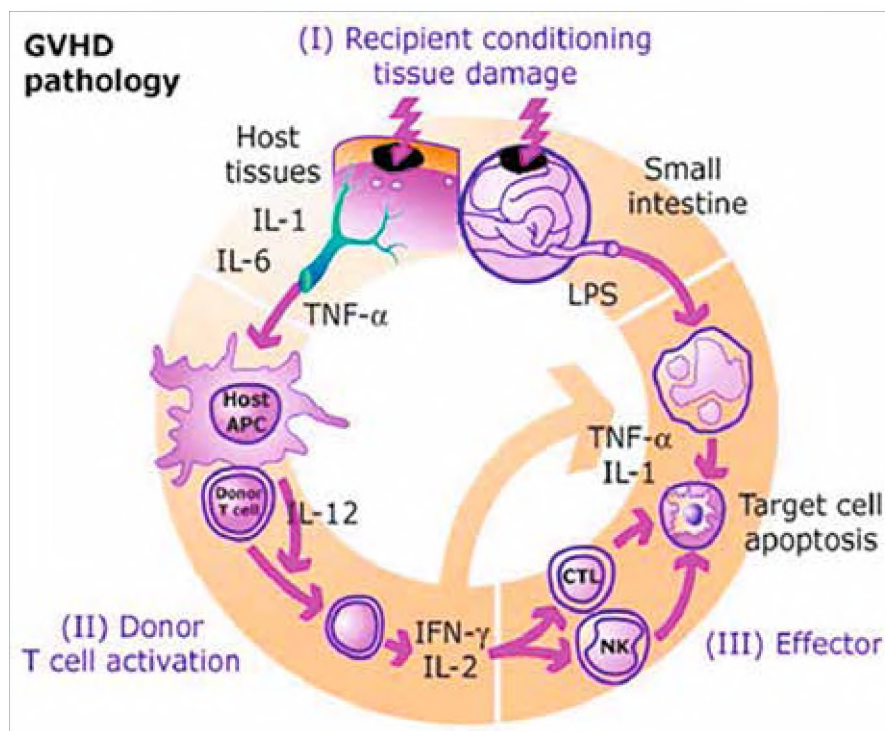


Таблица 1

Трехступенчатый процесс РТПХ и его участники (адаптировано из EBMT-ESH Handbook 2008)

Table 1

The three-step GVHD process (adapted from the EBMT-ESH Handbook 2008)

| Фаза Phase | Клетки Cells | Цитокины, хемокины Cytokines, chemokines |
|--|--|--|
| I (эффект кондиционирования) I (the effect of the conditioning regimen) | АПК реципиента (дендритические) Эпителиальное повреждение Recipient's antigen-presenting cells (APCs) (dendritic) Epithelial damage | IL-1 Молекулы адгезии, липополисахариды Adhesion molecules, lipopolysaccharides |
| II (Т-клеточная активация) II (T cell activation) | Донорские Т-клетки (преимущественно CD4) АПК реципиента Donor T cells (mostly CD4) Recipient's APCs | IL-2 INF-γ |
| III (клеточная и воспалительно-эффекторная фаза) III (cellular and inflammatory effector phase) | Специфические Т-лимфоциты Натуральные киллеры Specific T lymphocytes Natural killers | «Цитокиновый шторм» TNF-α/IL-1/оксид азота Cytokine storm TNF-α/IL-1/nitric oxide |

гастроинтестинальные симптомы, холестатический гепатит) и персистирующую, возвратную или позднюю острую РТПХ, возникающую на сроках более 100 дней после ТГСК. В основе лежат типичные клинические проявления: полиморфная яркая инфильтративная сыпь, тошнота, рвота, водянистая диарея, гемоколит, холестаза или повышение трансаминаз (рисунки 2) [8, 9].

Классификация и критерии стадирования острой РТПХ впервые были предложены Н. Glucksberg и соавт. в 1974 г. и лишь несколько дополнены позже [10, 11]. В них оценивается степень поражения каждого органа, в результате стадия РТПХ формируется вследствие суммирования поражения различных органов и систем (таблицы 4, 5) [12].

Профилактика острой реакции «трансплантат против хозяина»

Несмотря на профилактические меры по предупреждению возникновения РТПХ (селекция максимально совместимых доноров, использование иммуносупрессивных препаратов в кондиционировании, Т-деплегия, деконтаминация пациента), проблема профилактики и лечения данного осложнения остается серьезной и до сих пор неразрешимой. Наиболее часто международно используемый протокол включает в себя назначение циклоспорина А (CsA) со дня -1 в дозе 1–3 мг/кг и короткого курса метотрексата на день +1 в дозе 15 мг/м², далее на дни +3, +6 и +11 в дозе 10 мг/м². В случае немиелоаблативных трансплантаций, основной целью которых является индукция реакции GVL, профилактика РТПХ

Таблица 2

Факторы риска развития РТПХ (адаптировано из EBMT-ESH Handbook 2008)

Table 2

Risk factors for GVHD (adapted from the EBMT-ESH Handbook 2008)

| Донор Donor | Реципиент Recipient |
|---|--|
| HLA-совместимость HLA compatibility | Возраст Age |
| Различия по полу (донор женского пола, реципиент – мужского) Gender difference (a female donor and a male recipient) | Режим кондиционирования Conditioning regimen |
| Аллоиммунизация (беременности, трансфузии) Alloimmunization (pregnancy, transfusions) | Профилактика РТПХ GVHD prophylaxis |
| Источник стволовых клеток (СКПК > КМ > ПК) Source of stem cells (PBSCs > BM > UB) | Реактивация цитомегаловируса, микроокружение Cytomegalovirus reactivation, microenvironment |
| НК-аллореактивность NK alloreactivity | Генетическая предрасположенность Genetic predisposition |

Примечание. СКПК – стволовые клетки периферической крови; КМ – костный мозг; ПК – пуповинная кровь; НК – натуральные киллеры.
Notes. PBSCs – peripheral blood stem cells; BM – bone marrow; UB – umbilical blood; NK – natural killers.

Таблица 3

Классификация острой и хронической РТПХ (М.Н. Jagasia и соавт., 2015)

Table 3

Acute and chronic GVHD classification (M.H. Jagasia, et al., 2015)

| Категория РТПХ GVHD categories | Манифестация симптомов, срок после ТГСК либо ИДЛ Clinical manifestation, time after HSCT or DLI | Наличие признаков острой РТПХ Signs of acute GVHD | Наличие признаков хронической РТПХ Signs of chronic GVHD |
|--|--|---|--|
| Классическая острая РТПХ Classic acute GVHD | 100 дней или менее Within 100 days | Да Yes | Нет No |
| Персистирующая, возобновляющаяся или поздняя острая РТПХ Persistent, recurrent or late-onset acute GVHD | Более 100 дней Beyond 100 days | Да Yes | Нет No |
| Синдром перекреста острой и хронической РТПХ Overlap syndrome with clinical features of both acute and chronic GVHD | Нет временных ограничений No time limitations | Да Yes | Да Yes |
| Хроническая РТПХ Chronic GVHD | Нет временных ограничений No time limitations | Нет No | Да Yes |

Notes. DLI – donor lymphocyte infusion; HSCT – hematopoietic stem cell transplantation.

Рисунок 2

Клинические проявления кожной формы РТПХ (из архива авторов): А – эритродерма; Б – макулопапулезная сыпь

Figure 2

Clinical manifestations of cutaneous GVHD (photos taken from the authors' archive): А – erythroderma; Б – maculopapular rash



состоит из ассоциации CsA или такролимуса (со дня –1) и метотрексата/или микофенолата мофетила (ММФ) со дня +1 либо сочетания такролимуса с рапамицином [5]. CsA может быть заменен в индивидуальном порядке на руксолитиниб в дозе 10–15 мг/м² в случае противопоказаний к приему CsA (почечная токсичность, циклоспориновая нейротоксичность).

При аллогенной ТГСК от HLA-совместимого неродственного донора (высокий риск РТПХ, не требуется GVL-эффект) в дополнение к вышеописанному режиму используется анти timоцитарный глобулин (АТГ) в составе режима кондиционирования, преимущество отдается тимоглобулину [13]. При неродственной трансплантации с повышенным риском РТПХ (1–2 антигенных расхождения по HLA) альтернативным подходом является проведение частичной Т-деплеции либо посттрансплантационное введение циклофосфамида. При гаплоидентичной трансплантации используется Т-деплеция (позитивная CD34-селекция либо TCRαβ- и CD19-клеточная деpleция) [14] либо введение циклофосфамида в суммарной дозе 100 мг/кг на дни +3, +4 после ТГСК [15].

В комплексной профилактике РТПХ в настоящее время успешно применяются абатацепт, тоцилизумаб, а также проводится исследование использования ведолизумаба в целях минимизации кишечного поражения.

Терапия острой реакции «трансплантат против хозяина»

Терапия острой РТПХ, согласно рекомендациям Европейского общества по ТГСК и локальному

Таблица 4

Клиническое определение степени острой РТПХ (H. Glucksberg и соавт., 1974)

Table 4

Clinical grading of acute GVHD (H. Glucksberg et al., 1974)

| Степень Grade | Кожа Skin | Печень Liver | Кишечник Intestines |
|------------------|--|--|--|
| + (I) | Макулопапулезная сыпь – < 25% поверхности тела Maculopapular rash – < 25% of body surface | Билирубин – 2–3 мг/дл (34–50 мкмоль/л) Bilirubin – 2–3 mg/dL (34–50 μmol/L) | Диарея – 500–1000 мл/сут (300–580 мл/м ² /сут)/> 10–15 мл/кг/сут либо постоянная тошнота и «+» биопсия* Diarrhea – 500–1000 mL/day (300–580 mL/m ² /day)/> 10–15 mL/kg/day or constant nausea and “+” biopsy* |
| ++ (II) | Макулопапулезная сыпь – 25–50% поверхности тела Maculopapular rash – 25–50% of body surface | Билирубин – 3–6 мг/дл (51–102 мкмоль/л) Bilirubin – 3–6 mg/dL (51–102 μmol/L) | Диарея – 1000–1500 мл/сут (580–880 мл/м ² /сут)/> 16–20 мл/кг/сут* Diarrhea – 1000–1500 mL/day (580–880 mL/m ² /day)/> 16–20 mL/kg/day* |
| +++ (III) | Генерализованная эритродерма Generalized erythroderma | Билирубин – 6–15 мг/дл (102–255 мкмоль/л) Bilirubin – 6–15 mg/dL (102–255 μmol/L) | Диарея – >1500 мл/сут (>880 мл/м ² в сутки)/> 21–25 мл/кг/сут* Diarrhea – >1500 mL/day (>880 mL/m ² /day)/> 21–25 mL/kg/day* |
| ++++ (IV) | Десквамация и образование булл Desquamation and bullae formation | Билирубин – > 15 мг/дл (> 255 мкмоль/л) Bilirubin – > 15 mg/dL (> 255 μmol/L) | Сильная боль или илеус/диарея > 26 мл/кг/сут* Severe pain or ileus/diarrhea > 26 mL/kg/day* |

Примечание. * – данные St Jude Children's Research Hospital (Мемфис, США).

Notes. * – data provided by St. Jude Children's Research Hospital (Memphis, USA).

Таблица 5

Клиническое стадирование острой РТПХ (J. Apperley и соавт., 2012)

Table 5

Clinical grading of acute GVHD (J. Apperley et al., 2012)

| Стадия Grade | Степень Stage | | | Нарушение функции Dysfunction |
|---|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| | Кожа Skin | Печень Liver | Кишечник Intestines | |
| 0 (отсутствует) 0 (absent) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| I (легкая) I (mild) | От + до ++ + to ++ | 0 | 0 | 0 |
| II (умеренная) II (moderate) | От + до +++ + to +++ | + | + | + |
| III (выраженная) III (severe) | От ++ до +++ ++ to +++ | От ++ до +++ ++ to +++ | От ++ до +++ ++ to +++ | ++ |
| IV (жизнеугрожающая) IV (life-threatening) | От ++ до ++++ ++ to ++++ | От ++ до ++++ ++ to ++++ | От ++ до ++++ ++ to ++++ | +++ |

протоколу ТГСК НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева [16–19]:

1. При наличии клинически значимой РТПХ (II–IV стадии) необходимо достижение терапевтического уровня CsA с добавлением метилпреднизолона в дозе 1 мг/кг (кожная форма II степени) либо 2 мг/кг/сут (изолированная кишечная, печеночная форма либо кожная форма III степени и более, во всех случаях II стадии и более) за 3 введения – терапию продолжать 14 дней.

2. В случае отсутствия новых признаков РТПХ и прогрессирования прежних проявлений проводится постепенное снижение дозы (на 20% от инициальной дозы в неделю). При очень яркой манифестации клинических проявлений допустимо первоначальное использование дозы кортикостероидов 5 мг/кг на протяжении первых 24–48 ч с быстрым переходом на 2 мг/кг/сут.

3. В случае ухудшения на протяжении 3 дней либо отсутствия улучшения после 7 дней терапии:

– при наличии незлокачественной гемопатии либо в случае трансплантации от неродственного донора к терапии целесообразно добавить ММФ в дозе 30–40 мг/кг/сут (либо продолжить, но в увеличенной дозе – максимально до 60 мг/кг/сут) либо произвести замену CsA на руксолитиниб (в дозе 10–20 мг/м²); при признаках кишечной острой РТПХ – этанерцепт в дозе 0,8 мг/кг подкожно болюсно, далее 0,4 мг/кг 2 раза в неделю подкожно (минимум 8 введений) или инфликсимаб 10 мг/кг болюсно (далее при сохранении симптомов еженедельные введения по 5 мг/кг);

– при злокачественном заболевании и необходимости получения GVL-эффекта в случае стабильного течения и отсутствия прогрессирования симптоматики допустима выжидательная тактика; при ухудшении клинической ситуации – ММФ 40–60 мг/кг/сут, если больной уже получает ММФ (не толерирует CsA) – еженедельная терапия этанерцептом в дозе 0,8 мг/кг, введение тоцилизумаба 8 мг/кг.

4. Переход к терапии 3-й и 4-й линий должен производиться при наличии гистологического подтверждения острой РТПХ и абсолютном исключении вирусного поражения кишечника и печени (исследование стула, микроскопия слизи, полимеразная цепная реакция биоптатов на цитомегаловирус, аденовирус, семейство герпесов). При отсутствии ответа на протяжении 7 дней рассмотреть вопрос о целесообразности присоединения к терапии рапамицина в дозе, не превышающей 4 мг/сут (при совместном применении с такролимусом – 50% дозы, тщательный мониторинг концентраций обоих препаратов и почечной функции(!)); если у пациента выраженное поражение кожных покровов – рассматривается вопрос о введении циклофосфамида в дозе 50 мг/кг 2 дня подряд, вариантом эффективного лечения является экстракорпоральный фотоферез (для больных с достаточным количеством лейкоцитов) [20].

5. В ситуации рефрактерного течения острой РТПХ (отсутствие ответа на протяжении 7 дней комбинированной терапии (CsA/такролимус, стероиды 2 мг/кг, ММФ, сиролимус или руксолитиниб, этанерцепт) индивидуально решается вопрос о проведении пульс-терапии метилпреднизолоном (10–30 мг/кг/сут за 1 введение в течение 3–5 дней) либо курса алемтузумаба (0,2 мг/кг/сут – 3 дня с последующим повторением курса с интервалом в 1 нед), либо курса АТГ: АТГАМ в дозе 15–30 мг/кг/сут на протяжении 5 дней (курсовая доза 160 мг/кг) либо тимоглобулин в курсовой дозе 12,5 мг/кг. Ответ допустимо ожидать на протяжении максимум 7 дней от окончания иммуносупрессивной терапии алемтузумабом или АТГ.

При дальнейшем прогрессировании острой РТПХ рассматривается экспериментальная терапия.

В обновленных Европейских рекомендациях по лечению РТПХ в настоящее время большое внимание уделяется более широкому использованию тимоглобулина в профилактике, применению низких доз кортикостероидов в лечении острой РТПХ II стадии с поражением кожи и верхних отделов желудочно-ки-

шечного тракта, своевременному назначению триады азитромицин, монтелукаст, ингаляции с флутиказоном при иммунном поражении легких [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острая РТПХ остается ведущим осложнением аллогенной ТГСК, угрожающим жизни и определяющим поражение множества органов и систем с формированием глубокого вторичного иммунодефицита на фоне комбинированной иммуносупрессивной терапии. Большое значение имеют меры, направленные на профилактику развития РТПХ, а также проведение своевременного адекватного лечения пациентов с острой РТПХ в целях предотвращения перехода в хроническую форму. Подход к терапии определяется степенью и локализацией поражения, наличием прогностически неблагоприятных факторов, а также ответом на лечение 1-й 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 острой РТПХ, адекватная оценка ответа на терапию, последовательность действий, достаточный клинический опыт со стороны врача. Использование новых знаний и методик, основанных на глубоком понимании патогенеза, обещает улучшение в терапии острой РТПХ и прогнозе пациентов в ближайшем будущем.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

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

Maschan A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Литература

1. Ferrara J.L., Deeg H.J. Graft-versus-host disease. *New Engl J Med* 1991; 324 (10): 667–74.
2. Zeiser R. Advances in understanding the pathogenesis of graft-versus-host disease. *Br J Hematol* 2019; 187: 563–72.
3. Billingham R.E. The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey Lect* 1966; 62: 21–78.
4. Coghill J.M., Sarantopoulos S., Moran T.P., Murphy W.J., Blazar B.R., Serody J.S. Effector CD4⁺ T cells, the cytokines they generate, and GVHD: something old and something new. *Blood* 2011; 117 (12): 3268–76.
5. Zeiser R., Blazar B.R. Acute graft-versus-host disease Biology, Prevention and Therapy. *N Engl J Med* 2017; 377 (22): 2167–79.
6. 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.
7. 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.
8. Couriel D., Caldera H., Champlin R. Acute graft-versus-host disease: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Cancer* 2004; 101 (9): 1936–46.
9. Robert Z., Takanori T. Nonclassical manifestations of acute GVHD. *Blood* 2021; 138 (22): 2165–72.
10. Glucksberg H., Storb R., Fefer A., Buckner C.D., Neiman P.E., Clift R.A., et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation* 1974; 18 (4): 295–304.
11. Przepiorka D., Weisdorf D., Martin P., Klingemann H.G., Beatty P., Hows J., Thomas E.D. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15 (6): 825–8.
12. Apperly J., Masszi T. Graft-versus-host disease. Chapter 13. In: Apperly J., Carreras E., Gluckman E., Masszi T. (eds.). *The 2012 revised edition of the EBMT-ESH Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation*. 6th Edition; 2012. Pp. 217–33.
13. Bacigalupo A., Lamparelli T., Barisione G., Bruzzi P., Guidi S., Alesandrino 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.
14. Масчан М.А. Деpleция альфа/бета-Т-лимфоцитов – надежная платформа для развития трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичных доноров. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2015; 2 (3): 34–8.
15. Nunes N.S., Kanakry C.G. Mechanisms of Graft-versus-Host Disease Prevention by Post-transplantation Cyclophosphamide: An Evolving Understanding. *Front Immunol* 2019; 10: 2668.
16. Масчан А.А., Масчан М.А., Балашов Д.Н., Скворцова Ю.В. Протокол ТГСК. Стандартные операционные процедуры (ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева). 2015. С. 84, 95–8.
17. Choe H., Ferrara J. New therapeutic targets and biomarkers for acute graft-versus-host disease (GVHD). *Expert Opin Ther Targets* 2021; 25 (9): 761–71.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Penack O., Marchetti M., Ruutu T., Aljurf M., Bacigalupo A., Bonifazi F., et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol* 2020; (2): e157–67.