

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 09.04.2024
Принята к печати 08.05.2024



EDN: 00QOPH

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

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-158-166

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

Ю.В. Скворцова

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

Хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) является тяжелым осложнением аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), в основе которого лежит иммунная дисрегуляция, приводящая к мультисистемному поражению с исходом в склерозирование тканей. Данное осложнение пролонгировано во времени и существенно нарушает качество жизни реципиентов ТГСК вследствие формирования вторичного иммунодефицита на фоне комбинированной иммуносупрессивной терапии, ограничения функций и реже – инвалидизации. Помимо активной профилактики хронической РТПХ необходим регулярный мониторинг пациентов для своевременного выявления первых признаков данного осложнения и проведения эффективной терапии. В кратком обзоре хронической РТПХ приведены новые подходы к определению и стадированию, а также указаны современные способы ее предотвращения и лечения.

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

Скворцова Ю.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (2): 158–66. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-158-166

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 09.04.2024

Accepted 08.05.2024

Chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Yu.V. Skvortsova

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

Chronic graft-versus-host disease (GVHD) is a serious complication of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) caused by immune dysregulation leading to multisystem involvement resulting in tissue sclerosis. This is a long-term complication that can significantly affect the quality of life of HSCT recipients due to secondary immunodeficiency associated with combined immunosuppressive therapy, impaired organ function and even disability. In addition to active prophylaxis for chronic GVHD, regular follow-up of patients is necessary for early detection of signs and symptoms of GVHD to enable timely and effective treatment. Here, we present a brief overview of novel approaches to diagnosis, classification, and staging of chronic GVHD, as well as current prophylaxis and treatment options.

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

Skvortsova Yu.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (2): 158–66.
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-158-166

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

Хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (хрРТПХ) остается одной из лидирующих причин заболеваемости и смертности после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Общая встречаемость данного осложнения составляет 40–70% [1], при этом при использовании совместимого родственного донора частота развития хрРТПХ варьирует в диапазоне 30–50%, при неродственном или гаплоидентичном доноре достигает 70% [2], частота развития данного осложнения у детей ниже и составляет 15–40% [3].

Среди реципиентов ТГСК, проживших более 2 лет, хрРТПХ остается ведущей причиной заболеваемости и смертности – на втором месте после рецидивов основного заболевания [4, 5]. Не связанная с рецидивом летальность у данных пациентов состав-

ляет 22% к 5 годам и 40% к 12 годам после ТГСК [6]. Основной причиной летальных исходов являются инфекции на фоне комбинированной иммуносупрессивной терапии (ИСТ), а также неинфекционные поражения легких, такие как облитерирующий бронхолит. Кроме того, у пациентов с хрРТПХ в 2,4 раза повышен риск развития вторичных опухолей [7]. У взрослых пациентов хрРТПХ существенно увеличивает риск развития сердечно-сосудистой патологии вследствие дислипидемии, гипергликемии, артериальной гипертензии [8].

Факторы риска и классификация

К наиболее значимым факторам риска развития хрРТПХ относятся HLA-различия между донором и реципиентом, различия по полу (донор-женщина, реципиент-мужчина), использование перифери-

ческих стволовых клеток в качестве источника трансплантата, предшествующая острая реакция «трансплантат против хозяина» (оРТПХ), тотальное облучение тела в кондиционировании [9, 10]. Также признана роль дефицита витамина D [11].

В основе современной классификации реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) по-прежнему лежат прежде всего клинические проявления. Различают 4 категории РТПХ [12]:

1) классическая оРТПХ, возникающая в течение 100 дней после трансплантации или инфузии донорских лимфоцитов (ИДЛ);

2) персистирующая, возобновляющаяся или поздняя оРТПХ – признаки классической оРТПХ без отличительных симптомов хрРТПХ в течение 100 дней и более после трансплантации или ИДЛ (часто наблюдается при отмене ИСТ);

3) «синдром перекреста» оРТПХ и хрРТПХ (манифестация и той, и другой);

4) хрРТПХ.

Согласно Консенсусу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 2 последние категории формируют широкую категорию хрРТПХ. «Синдром

перекреста» является прогностически наиболее неблагоприятным [13].

Согласно последнему Консенсусу (от 2018 г.) [14], выделяют виды РТПХ в зависимости от статуса, начала развития, ответа на терапию глюкокортико-стероидами (ГКС) (таблица 1).

Клинические проявления хронической реакции «трансплантат против хозяина»

В основе клинических проявлений хрРТПХ лежит развитие склеротических изменений различных тканей или фиброза. Клинические критерии хрРТПХ представлены в таблице 2.

Наиболее характерные клинические проявления хрРТПХ представлены на рисунке 1.

Патогенез хронической реакции «трансплантат против хозяина»

В патогенезе хрРТПХ участвуют донорские В- и Т-клетки, а также другие клеточные популяции [16]. Схема патогенеза хрРТПХ представлена на рисунке 2.

Первый этап повреждения тканей происходит на этапе подготовки к ТГСК – в результате конди-

Таблица 1
Классификация хрРТПХ [14]

Table 1
Classification of chronic graft-versus-host disease (cGVHD) [14]

| хрРТПХ cGVHD | Характеристика Characteristic |
|--|--|
| В зависимости от статуса According to clinical status | |
| Активная Active | Сохраняется в настоящее время Currently present |
| Контролируемая Controlled | Нет активных проявлений на ИСТ или на протяжении ≥ 24 нед после ее окончания No signs of active GVHD on IST or for ≥ 24 weeks off IST |
| Неактивная Inactive | Нет активных проявлений вне ИСТ (завершена ≥ 24 нед назад), но остались необратимые изменения (диспигментация, фиброз, рубцы и т. д.) No signs of active GVHD off IST (IST stopped for ≥ 24 weeks), but irreversible changes, such as dyspigmentation, fibrosis, scars, etc., remain |
| Разрешившаяся Resolved | Проявления отсутствуют полностью спустя > 24 нед после ИСТ No GVHD manifestations for over 24 weeks off IST |
| В зависимости от начала развития According to GVHD onset | |
| <i>De novo</i> | Первый эпизод хрРТПХ без предшествующей оРТПХ (независимо от срока после ТГСК) First episode of cGVHD, without prior aGVHD (irrelevant to time post HSCT) |
| Плвно развивающаяся Quiescent | Развитие хрРТПХ после предшествующего периода контролируемой, неактивной или разрешившейся оРТПХ (независимо от срока после ТГСК) Development of cGVHD after a period of aGVHD control, inactivity or resolution (irrelevant to time post HSCT) |
| Прогрессирующая Progressive | Первый эпизод хрРТПХ при персистенции признаков оРТПХ (всегда – синдром «перекреста») First episode of cGVHD while aGVHD symptoms are still active (always "overlap" syndrome) |
| «Синдром перекреста» "Overlap" syndrome | Прогрессирующая хрРТПХ + все варианты сочетаний оРТПХ и хрРТПХ Progressive cGVHD + all combinations of aGVHD and cGVHD |
| В зависимости от ответа на терапию ГКС According to response to glucocorticoid treatment | |
| Рефрактерность (резистентность) к ГКС Refractoriness (resistance) to glucocorticoid treatment | Прогрессия хрРТПХ на дозе преднизолона ≥ 1 мг/кг/сут на протяжении 1–2 нед или стабильные проявления хрРТПХ на дозе преднизолона $\geq 0,5$ мг/кг/сут (или 1 мг/кг через день) на протяжении 1–2 мес cGVHD progression while on prednisone at a dose ≥ 1 mg/kg/day for 1–2 weeks or stable cGVHD disease while on prednisone at a dose ≥ 0.5 mg/kg/day (or 1 mg/kg every other day) for 1–2 months |
| Зависимость от ГКС Glucocorticoid dependence | Невозможность снизить дозу $< 0,25$ мг/кг/сут (или 0,5 мг/кг через день) на протяжении 2 попыток в течение минимум 8 нед Inability to taper prednisone < 0.25 mg/kg/day (or > 0.5 mg/kg every other day) in at least two attempts separated by at least 8 weeks |
| Непереносимость ГКС Glucocorticoid intolerance | Выраженная токсичность ГКС (инфекции, аваскулярные некрозы, артериальная гипертензия, диабет, миопатия, остеопороз и т. д.) Marked toxicity associated with glucocorticoid treatment (infections, avascular necrosis, arterial hypertension, diabetes mellitus, myopathy, osteoporosis, etc.) |

Notes. IST – immunosuppressive treatment; aGVHD – acute graft-versus-host disease; HSCT – hematopoietic stem cell transplantation.

Таблица 2

Клинические критерии хрРТПХ (адаптировано из А.Н. Filipovich и соавт., 2005 [15])

Tables 2

Clinical criteria of cGVHD (adapted from A.H. Filipovich et al., 2005 [15])

| Критерии Criteria | Локализация Site | Признаки Features |
|--|---|--|
| Диагностические – достаточно одного симптома для диагноза Diagnostic: one sign or symptom is sufficient to establish the diagnosis | Кожные покровы Skin | Лихеноиды, пойкилодерма, склеродермия Lichenoides, poikiloderma, scleroderma |
| | Слизистые оболочки Mucosa | Лихеноиды в полости рта, на слизистых оболочках половых путей, рубцевание влагалища или уретры Lichenoides involving oral and genital mucosa, vaginal or urethral scarring |
| | Желудочно-кишечный тракт Gastrointestinal tract | Стриктуры пищевода Esophageal strictures |
| | Легкие Lungs | Облитерирующий бронхолит Bronchiolitis obliterans |
| | Опорно-двигательный аппарат Musculoskeletal system | Фасциит, контрактуры суставов вследствие склероза Fasciitis, joint contractures secondary to sclerosis |
| Отличительные – необходим один симптом + подтверждение (гистология, МСКТ, биохимические маркеры) Distinctive: one sign or symptom + diagnosis confirmed by histology, MSCT, biochemical markers | Кожа и ее придатки Skin and its appendages | Депигментация, шелушение, ониходистрофия, лизис пластинок, алопеция, себорея Depigmentation, desquamation, onychodystrophy, onycholysis, alopecia, seborrhea |
| | Полость рта Mouth | Сухость, мукоцеле, атрофия, язвы Dryness, mucoceles, mucosal atrophy, ulcers |
| | Глаза Eyes | Сухость, зуд, конъюнктивит, кератопатия Dry, gritty eyes, conjunctivitis, keratopathy |
| | Гениталии Genitalia | Эрозии, трещины, язвы Erosions, fissures, ulcers |
| | Легкие Lungs | Бронхолит по данным МСКТ Bronchiolitis diagnosed with MSCT |
| | Мышцы Muscles | Миозит, слабость Myositis, weakness |
| Другие и общие – вспомогательная роль в постановке диагноза Other and common features: an additional role in diagnosis | Кожа Skin | Нарушение потоотделения, кератоз, эритема, зуд, изменение волос: истончение, поседение Sweat impairment, keratosis, erythema, pruritus, hair changes: thinning, graying |
| | Глаза Eyes | Фотофобия, блефарит, периорбитальная гиперпигментация Photophobia, blepharitis, periorbital hyperpigmentation |
| | Желудочно-кишечный тракт Gastrointestinal tract | Ферментативная недостаточность, потеря веса, анорексия, тошнота, диарея Enzyme insufficiency, weight loss, anorexia, nausea, diarrhea |
| | Печень Liver | Повышение общего билирубина, щелочной фосфатазы, трансаминаз в 2 раза и более Elevation of total bilirubin, alkaline phosphatase and transaminases $\geq 2 \times$ upper limit of normal |
| | Легкие Lungs | Интерстициальная пневмония, рестриктивные нарушения Interstitial pneumonia, restrictive abnormalities |
| | Мышцы Muscles | Судороги, артралгии и артриты Muscle cramps, arthralgia, arthritis |
| | Гемопоз Hematopoietic system | Тромбоцитопения, эозинофилия, лимфопения, аутоантитела Thrombocytopenia, eosinophilia, lymphopenia, autoantibodies |
| Другие Other | Выпоты в полости, периферическая нейропатия, нефротический синдром, миастения, кардиомиопатия Effusions, peripheral neuropathy, nephrotic syndrome, myasthenia gravis, cardiomyopathy | |

Примечание. МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография.

Note. MSCT – multislice computed tomography.

Рисунок 1

Клинические проявления хрРТПХ (из архива автора): А – склеродермия с исходом в контрактуры; Б – лейкоплакия; В – «синдром перекреста»; Г – диспигментация

Figure 1

Clinical manifestations of cGVHD (from the author's archive): A – scleroderma leading to contractures; Б – leukoplakia; В – “overlap” syndrome; Г – dyspigmentation

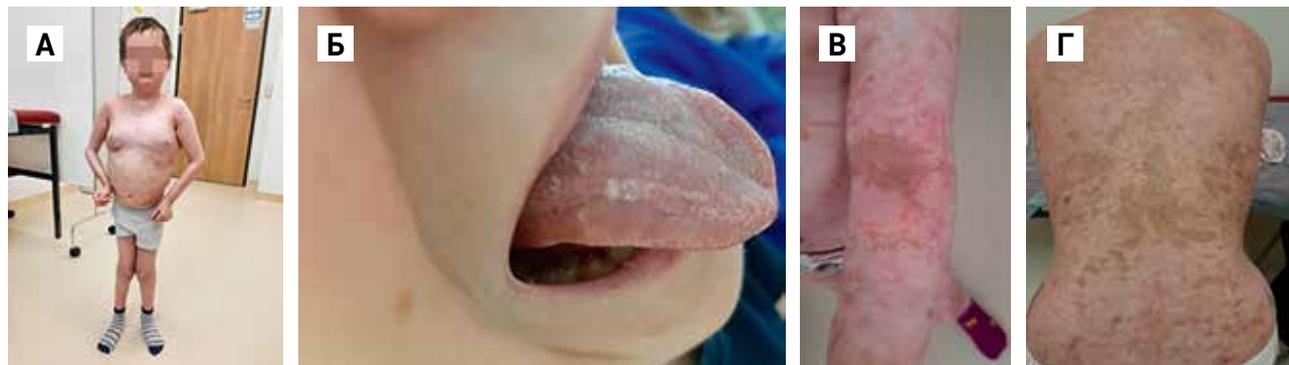
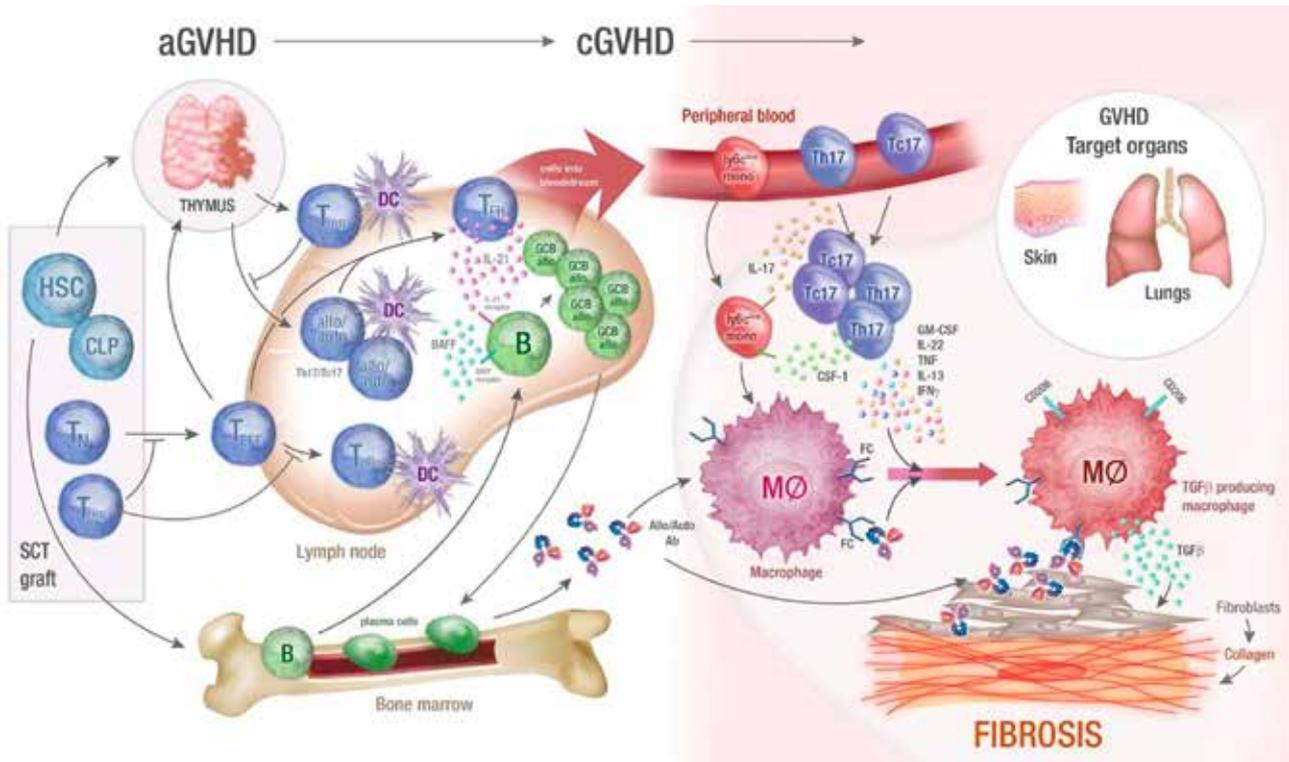


Рисунок 2

Схема клеточных и молекулярных механизмов, участвующих в патогенезе оРТПХ и хрРТПХ [16]

Figure 2

A schematic representation of the cellular and molecular mediators contributing to aGVHD and cGVHD pathogenesis [16]



ционирования, а также развития воспаления с высвобождением провоспалительных цитокинов (TNF- α , интерлейкина (IL)-6 и IL-1). Эти цитокины совместно с антигенами, образующимися в результате разрушения тканей и микробного биоценоза кишечника, приводят к активации антигенпрезентирующих клеток. Активированные антигенпрезентирующие клетки 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 и кожу, печень, кишечник, легкие [17, 18]. Повреждение тимуса и нарушение презентации антигенов донора в периферических тканях 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. Главным медиатором и предиктором патологических изменений, особенно в коже, является IL-17 [19], а реализация нарушений происходит за счет деятельности В-клеток [20]. В-лимфоциты реагируют против

антигенов реципиента и донора, вырабатывают аллоантитела (к полиморфным антигенам реципиента) и аутоантитела (к неполиморфным антигенам, общим для реципиента и донора). Аллоантитела совместно с донорскими макрофагами приводят к формированию в тканях окружения, богатого трансформирующим фактором роста- β , что ведет к развитию склеродермы и облитерирующего бронхиолита (диагностические проявления хрРТПХ) [21]. Аутоантитела играют основную роль в развитии фиброза путем индукции фосфорилирования 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 [22]. Для подавления патологических иммунных ответов необходимо присутствие регуляторных Т-клеток (T_{reg}), мигрировавших из герминативных центров (фолликулярные T_{reg}). Нарушение количества и функций T_{reg} приводит к развитию аутоиммунных заболеваний. хрРТПХ ассоциирована со сниженным количеством циркулирующих T_{reg} [23].

Профилактика и лечение хронической реакции «трансплантат против хозяина»

Основные эффективные методы профилактики РТПХ, согласно рандомизированным исследованиям,

представлены в *таблице 3*. Они подтверждают, что запуск данного осложнения происходит на этапе кондиционирования и ТГСК, поэтому способы профилактики оРТПХ и хрРТПХ едины.

В настоящее время эффективным в профилактике хрРТПХ признано использование антител к Т-клеткам в кондиционировании (антитимоцитарный глобулин или алектумумаб) [24, 25], а также назначение высоких доз циклофосфамида на 3-й и 4-й дни после ТГСК [26, 27]. Последний способ позволяет достичь минимальных цифр развития хрРТПХ – 10–15% [28].

Для оптимального результата в лечении хрРТПХ необходимо как можно более раннее начало терапии, поэтому пациенты из групп риска развития хрРТПХ должны подлежать проактивному наблюдению, начиная с момента 100 дней после ТГСК и не реже 1 раза в 3 мес далее в течение минимум 2 лет, при этом обращают внимание на минимальные изменения со стороны различных органов и систем: кожи и ее придатков, слизистых глаз и полости рта, желудочно-кишечного тракта, легких, гениталий, объема движения в суставах, изменений в анализах крови. Согласно Консенсусу ВОЗ, степень тяжести хрРТПХ зависит от выраженности поражения каждого органа/системы (оценивается в баллах от 0 до 3), различают легкую, умеренную и тяжелую степени [15]. К ранним признакам хрРТПХ могут относиться боли в мышцах, зуд кожи, светобоязнь, эозинофилия в гемограмме, снижение дыхательных объемов при спирометрии.

Задачей лечения хрРТПХ, как и любого хронического заболевания, является достижение улучшения состояния пациента путем уменьшения выраженности симптомов, контроля над активностью заболевания, а

также предупреждение развития необратимых изменений и инвалидизации, минимизирование токсических эффектов терапии. Дальнесрочной задачей является создание иммунологической толерантности, позволяющей отменить ИСТ без риска возврата симптомов. В лечении должна участвовать целая команда: врач-трансплантолог, смежные специалисты, медицинские сестры, пациент и его семья, нутрициологи, психологи, реабилитологи, социальные работники [29].

Критерии для начала системной терапии хронической реакции «трансплантат против хозяина»

Критерии для начала системной терапии хрРТПХ определены Консенсусом ВОЗ и включают в себя оценку поражения > 2 баллов в 1 органе, вовлечение 3 органов и более, любое вовлечение легких, умеренную хрРТПХ с факторами высокого риска (количество тромбоцитов < 100 тыс/мл, гипербилирубинемия, применение иммуносупрессантов на момент развития хрРТПХ) [15, 12]. Минимальная продолжительность лечения должна составлять 1 год. Легкие лимитированные формы хрРТПХ лечатся назначением топических препаратов (ингаляционные кортикостероиды). Топические препараты всегда добавляют к системной терапии [30].

Оценка ответа хрРТПХ на терапию осуществляется согласно критериям ВОЗ 2014 г. с учетом балльной системы (полный ответ, частичный ответ, стабилизация, прогрессирование) [31].

Общим подходом в настоящее время является назначение ингибиторов кальциневрина в комбинации с преднизолоном в инициальной дозе 1 мг/кг/сут [30, 32]. В такой дозе ГКС продолжают применять минимум 2 нед с последующим постепенным

Таблица 3
Профилактика РТПХ [14]

Tables 3
GVHD prophylaxis [14]

| Профилактика Prophylaxis | Результат Result |
|--|---|
| Ингибиторы кальциневрина + метотексат/микофенолата мопетил (стандартная схема) Calcineurin inhibitors + methotrexate/mycophenolate mofetil (a standard regimen) | Снижение риска развития оРТПХ и хрРТПХ Reduced risk for aGVHD and cGVHD |
| Добавление рапамицина к стандартной схеме The addition of rapamycin to the standard regimen | Снижение риска развития только оРТПХ Reduced risk for aGVHD only |
| Посттрансплантационный циклофосфамид (дни +3, +4) Post-transplant cyclophosphamide (days +3, +4) | Снижение риска развития оРТПХ и хрРТПХ Reduced risk for aGVHD and cGVHD |
| Т-клеточная деплеция с помощью антитимоцитарного глобулина T-cell depletion by antithymocyte globulin | Снижение риска развития оРТПХ и хрРТПХ (но увеличение риска инфекций и рецидивов) Reduced risk for aGVHD and cGVHD (but a higher risk for infection and relapse) |
| Т-клеточная деплеция с помощью алектумумаба T-cell depletion by alemtuzumab | Снижение риска развития оРТПХ и хрРТПХ (но увеличение риска инфекций и рецидивов) Reduced risk for aGVHD and cGVHD (but a higher risk for infection and relapse) |
| TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеция TCR $\alpha\beta$ /CD19 depletion | Снижение риска развития оРТПХ и хрРТПХ Reduced risk for aGVHD and cGVHD |
| Удаление наивных Т-лимфоцитов Removal of naive T cells | Снижение риска развития только хрРТПХ Reduced risk for cGVHD only |
| CD34-позитивная селекция с подсадкой T _{reg} и обычных лимфоцитов CD34 positive selection with the add-back of T _{reg} and lymphocytes | Снижение риска развития оРТПХ и хрРТПХ Reduced risk for aGVHD and cGVHD |

переходом (за 2–3 мес) на альтернирующую схему приема в дозе 0,3–0,5 мг/кг/сут по преднизолону через день. Альтернирующая схема приема ГКС позволяет устранить многие побочные эффекты. Одно из проспективных исследований рекомендует проводить снижение дозы ГКС до 0,2–0,25 мг/кг в день или 0,4–0,5 мг/кг через день и продолжить такую схему на протяжении 3 мес от момента начала терапии [32]. 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, а далее происходит постепенная отмена препаратов, начинают с того лекарства, токсические эффекты которого наиболее выражены. Самые быстрые схемы предлагают снижение ГКС на 20–30% каждые 2 нед – чем ниже доза ГКС, тем медленнее должно происходить снижение. Каждая ступень снижения дозы ГКС должна осуществляться после тщательного физического осмотра пациента. Прием преднизолона может быть прекращен после минимум 4 нед терапии в дозе 0,1 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 [33]. Таким образом, средняя длительность терапии хрРТПХ составляет от 2 до 3 лет. Главное за время формирования иммунной толерантности – предупреждение иммуноопосредованных реакций и инфекционных осложнений.

Около 50–60% пациентов требуют усиления ИСТ хрРТПХ на протяжении 2 лет от момента начала системного лечения [34, 35].

Показания к терапии второй линии

Показаниями к терапии второй линии являются 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 [30]. К сожалению, консенсуса по лечению второй линии не достигнуто, в большинстве случаев оно является эмпирическим. Выбор определяется опытом лечащего врача, риском токсических эффектов, учетом коморбидных состояний. Опираясь на существующие рандомизированные исследования, наиболее часто терапия включает в себя экстракорпоральный фотоферез, руксолитиниб, микофенолата мофетил, ритуксимаб, мезенхимальные стволовые клетки, рапамицин или иматиниб [36–39] (таблица 4).

Для преодоления стероид-резистентности и ухода от ГКС, что является основной современной задачей улучшения терапии хрРТПХ, применяют препараты и способы лечения с доказанной эффективностью (таблица 5).

Согласно Консенсусу ВОЗ по клиническим исследованиям, при хрРТПХ к 2020 г. показали эффективность новые агенты, позволяющие осуществлять терапию без использования ГКС или при минимизации их доз. В мультицентровых исследованиях II и III фаз изучали ибрутиниб (частичный ответ достигнут у 67% пациентов), руксолитиниб (отмечены лучшая доступность, минимальные побочные эффекты: миелотоксичность, риск цитомегаловирусной инфекции), итацитиниб, белумосудил (частичный ответ составляет 65%). Одобрены к широкому применению руксолитиниб, ибрутиниб, белумосудил [41].

Основной прогресс в лечении хрРТПХ за последние 30 лет был связан с улучшением сопроводительной терапии [42]. Соответствующими рабочими группами при ВОЗ созданы специальные руководства по ведению данных пациентов, включая лечение симптомов, рекомендации для больных, профи-

Таблица 4

Препараты, используемые в лечении хрРТПХ второй линии (адаптировано из Y. Inamoto и соавт., 2011 [40])

Tables 4

Agents used in secondary treatment for cGVHD (adapted from Y. Inamoto et al., 2011 [40])

| Лечение Treatment | Общий ответ, % Overall response, % | Выживаемость, % Survival, % |
|--|---------------------------------------|---|
| Экстракорпоральный фотоферез Extracorporeal photopheresis | 65–70 | 70–78 (к 1 году) 70–78/at 1 year |
| Ритуксимаб Rituximab | 66–86 | 72 (к 1 году) 72/at 1 year |
| Иматиниб Imatinib | 22–79 | 75–84 (к 1,5 года) 75–84/at 1.5 years |
| Пентостатин Pentostatin | 53–56 | 34–60 (к 1–3 годам) 34–60/at 1 and 3 years |
| Мезенхимальные стволовые клетки Mesenchymal stem cells | 50–74 | 78 (к 2 годам) 78/at 2 years |
| Микофенолата мофетил Mycophenolate mofetil | 26–64 | 67–96 (к 1 году) 67–96/at 1 year |
| Рапамицин Rapamycin | 76 | 72 (к 3 годам) 72%/at 3 years |
| IL-2 | 52 | Нет данных No data |

Таблица 5

Способы преодоления стероид-резистентности в лечении хрРТПХ [2, 14]

Tables 5

Ways to cope with steroid refractoriness in the treatment of cGVHD [2, 14]

| Метод/препарат Treatment modality/agent | Механизм Mechanism | Автор/исследование Author/study |
|--|--|---|
| Экстракорпоральный фотоферез Extracorporeal photopheresis | Воспитание иммунной толерантности Immune tolerance development | G. Oarbeascoa, BBMT 2020 |
| Мезенхимальные стволовые клетки Mesenchymal stem cells | Снижение степени выраженности хрРТПХ A decrease in the severity of cGVHD | S. Fisher, 2019 |
| Руксолитиниб Ruxolitinib | Ингибиторы JAK1/2 JAK1/2 inhibitors | REACH3, R. Zeiser, 2020 |
| Ритуксимаб Rituximab | Анти-CD20 Targeting against CD20 | S.R. Solomon, BMT 2019 |
| Ибрутиниб Ibrutinib | Ингибиторы тирозинкиназ Tyrosine kinase inhibitors | IINTEGRATE phase 3, D. Miklos, et al., Blood 2017 |
| Белумосудил Belumosudil | Ингибитор ROCK2 ROCK2 inhibitor | Исследование KD025-208 KD025-208 study |
| Абатацепт Abatacept | Ингибирование Т-клеточной ко-стимуляции Inhibition of T cell co-stimulation | A. Ngwube, Ther Adv Hematol 2023 |
| Ведолизумаб Vedolizumab | Блокирование миграции лейкоцитов в слизистую оболочку кишки Blockade of leukocyte migration to the intestinal mucosa | Исследование NCT02728895, 2019 NCT02728895 study, 2019 |

лактические мероприятия и должный мониторинг. Особое внимание уделено топической терапии, что представлено в рекомендациях [43]. Таблицы с рекомендациями по сопроводительной терапии можно найти в нашей предыдущей публикации [29]. Вследствие своей сложности лечение хрРТПХ обязательно требует мультидисциплинарного подхода.

Около 50% пациентов выздоравливают спустя 7 лет от начала проведения системной терапии, что проявляется исчезновением или стабилизацией симптомов и возможностью отмены ИСТ. Приблизительно 10% продолжают системное лечение еще около 7 лет, оставшиеся 40% имеют рецидивы основного заболевания или умирают вследствие хрРТПХ, сопутствующих инфекций и токсичности терапии [44]. Средняя длительность системного лечения хрРТПХ составляет около 2 лет после трансплантации костного мозга и около 3,5 лет после трансплантации стволовых клеток периферической крови. Выживаемость детей с хрРТПХ выше, чем таковая у взрослых, однако исследований долгосрочного прогноза в детской популяции недостаточно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

хрРТПХ остается ведущим осложнением аллогенной ТГСК, определяющим поражение множе-

ства органов и систем. Для эффективного лечения данного осложнения чрезвычайно важно проведение регулярного мониторинга пациентов после аллогенной ТГСК, раннее выявление симптомов хрРТПХ, тщательный подбор терапии, наблюдение за больными на фоне терапии в целях индивидуализации лечения и минимизации побочных эффектов. Лечение хрРТПХ – многолетний кропотливый процесс, в котором должны участвовать как трансплантологи, так и врачи по месту жительства, смежные специалисты, пациент и его семья. Большую помощь и поддержку способны оказать реабилитационные и социальные структуры. Успеха в лечении хрРТПХ можно достичь лишь при слаженной командной работе всех специалистов, а также при условии терпения и исполнительности со стороны больного и поддерживающих его близких.

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>

Литература / References

1. Zeiser R., Blazar B.R. Acute graft-versus-host disease Biology, Prevention and Therapy. *New Engl J Med* 2017; 377 (22): 2167–79.
2. Zeiser R., Fatoum H., Hashmi S.K. A personalized, organ-based approach to the treatment of chronic steroid-refractory graft-versus-host disease. *Blood Rev* 2024; 63: 101142.
3. Bachier C.R., Aggarwal S.K., Heneghan K., Milgroom A., Francis K., Dehipawala S., Rotta M. Epidemiology and treatment of chronic graft-versus-host disease post-allogeneic hematopoietic cell transplantation: a US claims analysis. *Transpl Cell Ther* 2021; 27 (6): 504.e1–6.

4. 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.
5. Bhatia S., Francisco L., Carter A., Sun C.-L., Scott Baker K., Gurney J.G., et al. Late mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation and functional status of long-term survivors: report from the bone marrow transplant survivor study. *Blood* 2007; 110 (10): 3784–92.
6. DeFilipp Z., Alousi A.M., Pidala J.A., Carpenter P.A., Onstad L.E., Arai S., et al. Nonrelapse mortality among patients diagnosed with chronic GVHD: an updated analysis from the chronic GVHD consortium. *Blood Adv* 2021; 5 (20): 4278–84.
7. Majhail N.S., Brazauskas R., Rizzo J.D., Sobecks R.M., Wang Z., Horowitz M.M., et al. Secondary solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation using busulfan-cyclophosphamide conditioning. *Blood* 2011; 117 (1): 316–22.
8. Armenian S.H., Chemaitilly W., Chen M., Chow E.J., Duncan C.N., Jones L.W., et al. National Institutes of Health hematopoietic cell transplantation late effects initiative: the cardiovascular disease and associated risk factors working group report. *Biology of blood and marrow transplantation*. *J Am Soc Blood Marrow Transplant* 2017; 23 (2): 201–10.
9. Arai S., Arora M., Wang T., Spellman S.R., He W., Couriel D.R., et al. Increasing incidence of chronic graft-versus-host disease in allogeneic transplantation: a report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biology of blood and marrow transplantation*. *J Am Soc Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (2): 266–74.
10. 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.
11. Rodriguez-Gil A., Carrillo-Cruz E., Marrero-Cepeda C., Rodriguez G., Perez-Simon J.A. Effect of vitamin D on graft-versus-host disease. *Bio-medicines* 2022; 10 (5): 987.
12. 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.
13. 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.
14. Schoemans H.M., Lee S.J., Ferrara J.L., Wolff D., Levine J.E., Schult K.R., et al.; EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) Transplant Complications Working Party and the “EBMT-NIH (National Institutes of Health) – CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) GvHD Task Force. EBMT-NIH-CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment. *Bone Marrow Transplant* 2018; 53 (11): 1401–15.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Zorn E., Kim H.T., Lee S.J., Floyd B.H., Litsa D., Arumugaraiah 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.
24. 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.
25. 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.

26. 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.
27. 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.
28. Kitko C.L. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IIa. The 2020 Clinical Implementation and Early Diagnosis Working Group Report *Transplant Cell Ther* 2021; 27 (7): 545–57.
29. Скворцова Ю.В., Новичкова Г.А., Масчан А.А. Новое в патогенезе, диагностике и лечении хронической реакции «трансплантат против хозяина» после аллогенной ТГСК. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2018; 17 (2): 121–35. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-2-121-135 [Skvortsova Yu.V., Novichkova G.A., Maschan A.A. New advances in pathogenesis, diagnostic and treatment of chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2018; 17 (2): 121–35. (In Russ.)].
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Flowers M.E., Martin P.J. How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2015; 125 (4): 606–15.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. de Masson A., Bouaziz J.D., Pefault 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.
40. Inamoto Y., Flowers M.E. Treatment of chronic graft-versus-host disease in 2011. *Curr Opin Hematol* 2011; 18 (6): 414–20.
41. 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; 7 (2): e157–67.
42. 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.
43. [Electronic resource] URL: <http://asbmt.affiniscape.com/associations/11741/files/DispensaryGuidelines.pdf> (accessed 03.06.2020).
44. 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.