

СОГЛАСОВАНО:
ГЛАВНЫЙ СПЕЦИАЛИСТ
ДЕТСКИЙ ГЕМАТОЛОГ
МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
ПРОФЕССОР, АКАДЕМИК РАН
А.Г.РУМЯНЦЕВ
« 06 » *июль* 2014



УТВЕРЖДАЮ:
ПРЕЗИДЕНТ НАЦИОНАЛЬНОГО
ОБЩЕСТВА ДЕТСКИХ
ГЕМАТОЛОГОВ
ОНКОЛОГОВ РОССИИ
ПРОФЕССОР
А.А.МАСЧАН
« 06 » *июль* 2014



**Федеральные клинические рекомендации по
лечению хронической реакции трансплантат
против хозяина у пациентов после трансплантации
гемопоэтических стволовых клеток**

Организации-разработчики:

ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
Национальное общество детских гематологов, онкологов РОССИИ

Коллектив авторов:

Румянцев Александр Григорьевич

Масчан Алексей Александрович

Директор ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени
Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
профессор, академик РАН

Директор Института гематологии
иммунологии и клеточных технологий
ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия
Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
профессор, д.м.н.

Ответственный исполнитель: Балашов Дмитрий Николаевич – доктор медицинских наук, заведующий отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток № 2, ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Рецензирование и обсуждение содержания рекомендаций проходило на сайте НОДГО, совещаниях, съездах в 2012-2014 гг.

Хроническая реакция «трансплантат против хозяина»

Chronic graft versus host reaction (англ.)

МКБ-10 T-86

1. Определение и патогенез.

Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) является одним из наиболее частых и клинически значимых осложнений после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). РТПХ является следствием развития иммунологического конфликта между зрелыми донорскими Т лимфоцитами и антиген-презентирующими клетками реципиента.

РТПХ делится на острую и хроническую. Острая РТПХ является в первую очередь аллоиммунным процессом и имеет характерные клинические проявления, как правило встречающиеся на ранних сроках после ТГСК.

Хроническая РТПХ – осложнение более позднего периода и ее патогенез несколько сложнее. Существует мнение о том, что хроническая РТПХ является поздней фазой острой и возникает в результате распознавания минорных антигенов, таким образом являясь аллоиммунным процессом. В тоже время есть многочисленные данные, свидетельствующие в пользу преимущественно аутоиммунного характера нарушений.

Современное представление о патогенезе хронической РТПХ выглядит следующим образом: 1) патологические Т-клетки созревают из донорских клеток-предшественников в тимусе реципиента, происходит дефект центральной негативной селекции; 2) вследствие дефекта регуляторных механизмов возникает активация и экспансия Т-клеток, распознающих и атакующих неpolиморфные эпитопы; 3) иммуносупрессия и аллореактивность способствуют формированию аутореактивных клонов; 4) конечный эффект является результатом хронической антигенной стимуляции.

Большую роль в данном процессе играют донорские В-лимфоциты, которые презентуют антигены CD4+ Т-клеткам. Свидетельством тому является повышение фактора активации В-клеток (BAFF) при активации хронической РТПХ, В-клетки памяти начинают секрецию антител, воспаление и лимфопения усиливают секрецию BAFF. В организме пациента в данный период времени можно обнаружить аутоантитела.

Патологической основой хронической РТПХ являются: атрофия и сухость слизистых, лимфоцитарная деструкция экзокринных желез, избыточная продукция коллагена, склерозирование сосудистой стенки и всех тканей, поражение носит мультисистемный характер.

Таким образом, принято считать, что хроническая РТПХ – мультисистемное алло/аутоиммунное заболевание, характеризующееся иммунной дисрегуляцией, иммунодефицитом, поражением и нарушением функции органов. Встречаемость данного осложнения составляет 25-80% на протяжении первых 2-х лет после ТГСК, а 5-летняя общая выживаемость при экстенсивных формах данного осложнения не превышает 40%.

Важными предрасполагающими факторами к развитию хронической РТПХ являются HLA-совместимость донора и пациента, наличие в анамнезе острой РТПХ и более старший возраст пациента. Доказано увеличение риска хронической РТПХ при трансплантации стволовых клеток периферической крови в отличие от трансплантации костного мозга: 67 против 54% соответственно [1]. Это может быть обусловлено пересадкой значительно больших доз зрелых иммунокомпетентных Т-клеток.

2. Клиническая картина и диагностические критерии.

Клинические проявления хронической РТПХ чрезвычайно многообразны. Ранняя фаза поражения кожи напоминает плоский лишай. Повреждения могут быть плоскими или выступающими, варьируют от полигональных папул до более типичных высыпаний. В более поздней фазе наблюдается развитие пойкилодермы. Генерализованная склеродерма может привести к формированию контрактур суставов и ограничению движений. Нередко развивается алопеция и происходит потеря ногтевых пластинок. Улучшение роста волос и возобновление функций потовых желез обычно свидетельствуют об улучшении в течении заболевания. Офтальмологические симптомы хронической РТПХ включают жжение, ощущение раздражения, фотофобию и боли в глазах. Даже в отсутствие клинических симптомов необходимо проверять сухость конъюнктивы и начинать заместительную терапию искусственной слезой по показаниям [2]. Сухость в полости рта, чувствительность к приему кислой или острой пищи, нарастающие болевые ощущения, возникающие спустя 100 дней после трансплантации, также свидетельствуют в пользу

развития хронической РТПХ [3]. Дисфагия, боль, постепенная потеря массы тела – симптомы хронической РТПХ с поражением пищевода [4]. Первичные проявления хронической РТПХ могут имитировать прогрессирующий системный склероз, системную красную волчанку, плоский лишай, синдром Шегрена, эозинофильный фасциит, ревматоидный артрит и первичный билиарный цирроз. Отличительным признаком является редкое вовлечение в процесс пищевода и почек, столь характерное для множества аутоиммунных заболеваний. Для адекватной диагностики и исключения другой патологии целесообразно проведение дополнительных исследований, из которых особое значение отводится биопсии кожи и слизистых.

Таблица 1. Характерные признаки и диагностические критерии хронической РТПХ.

ОРГАН ИЛИ ЛОКАЛИЗАЦИЯ	Диагностические (достаточные для постановки диагноза хронической РТПХ)	Отличительные (наблюдаемые при хронической РТПХ, но недостаточные для постановки диагноза)	Другие проявления	Общие (для острой и хронической РТПХ)
Кожа	<ul style="list-style-type: none"> • пойкилодерма • лишеноиды • склеротические изменения • склерозированные лишеноиды 	<ul style="list-style-type: none"> • депигментация 	<ul style="list-style-type: none"> • нарушение потоотделения 	<ul style="list-style-type: none"> • эритема • макуло-папулезная сыпь • зуд
Ногти		<ul style="list-style-type: none"> • дистрофия • вертикальная исчерченность • лизис ногтевых пластинок • Pterygium unguis • симметричная потеря ногтевых пластинок 		
Волосной покров		<ul style="list-style-type: none"> • возобновление алопеции с/без рубцеванием (спустя период роста волос после химиотерапии) • шелушение, папуло-сквамозные участки 	<ul style="list-style-type: none"> • истончение волос, обычно очаговое, жесткие и тусклые волосы (не связано с эндокринными и др. нарушениями), • преждевременное поседение волос 	ш
Ротовая полость	<ul style="list-style-type: none"> • лишеноидные проявления • гиперкератозные бляшки • ограничение открытия рта вследствие склеротических изменений 	<ul style="list-style-type: none"> • ксеростомия • мукоцеле • атрофия слизистой • псевдомембраны • язвенное поражение 		<ul style="list-style-type: none"> • гингивит • мукозит • эритема • боль
Глаза		<ul style="list-style-type: none"> • сухость, зуд, боли в глазах • рубцующийся конъюнктивит • сухой кератоконъюнктивит • точечная кератопатия 	<ul style="list-style-type: none"> • фотофобия • периорбитальная гиперпигментация • блефарит (эритема и отек век) 	
Гениталии	<ul style="list-style-type: none"> • лишеноиды • рубцевание и стеноз влагалища 	<ul style="list-style-type: none"> • эрозии • трещины • язвы 		
ЖКТ	<ul style="list-style-type: none"> • пищеводные спайки 		<ul style="list-style-type: none"> • экзокринная 	<ul style="list-style-type: none"> • анорексия

ОРГАН ИЛИ ЛОКАЛИЗАЦИЯ	Диагностические (достаточные для постановки диагноза хронической РТПХ)	Отличительные (наблюдаемые при хронической РТПХ, но недостаточные для постановки диагноза)	Другие проявления	Общие (для острой и хронической РТПХ)
	<ul style="list-style-type: none"> стриктуры или стеноз верхней и средней третей пищевода 		панкреатическая недостаточность	<ul style="list-style-type: none"> тошнота рвота диарея потеря веса нарушение развития у детей
Печень				<ul style="list-style-type: none"> общий билирубин, ЦФв 2 р > нормы ALT или AST в 2 раза > нормы
Легкие	<ul style="list-style-type: none"> облитерирующий бронхолит, подтвержденный биопсией 	<ul style="list-style-type: none"> облитерирующий бронхолит, подтвержденный радиологическими тестами 		<ul style="list-style-type: none"> ВООР
Мышцы, фасции, суставы	<ul style="list-style-type: none"> фасциит тугоподвижность суставов или контрактуры вследствие склероза 	<ul style="list-style-type: none"> миозит или полимиозит (проксимальная мышечная слабость; миалгии нехарактерны) 	<ul style="list-style-type: none"> отек судороги в мышцах артралгия или артрит 	
Гемопоз			<ul style="list-style-type: none"> тромбоцитопения эозинофилия лимфопения гипо- или гипергаммаглобулинемия аутоантитела (АИГА, ИТП) 	
Другие			<ul style="list-style-type: none"> выпоты в перикард или плевральную полость асцит периферическая нейропатия нефротический синдром миастения gravis нарушения сердечной сократимости или кардиомиопатии 	

Различают незначительную, умеренную и выраженную степени хронической РТПХ. Оценка степени поражения проводится по шкале оценки хронической РТПХ (таблица 1). Незначительная степень характеризуется вовлечением 1-2 органов или

локализаций (кроме легких), без клинически значимого функционального нарушения (максимально 1 балл во всех пораженных органах). Умеренная – вовлечение по меньшей мере одного органа или участка с клинически значимой, но не обширной дисфункцией (максимально 2 балла), либо 3-х и более органов без нарушения клинической функции (максимально 1 балл в каждом органе). Выраженная – значительная дисфункция (3 балла в каждом органе), либо поражение легких (2 балла и более).

Таблица 2. Шкала оценки степени поражения при хронической РТПХ

	Балл 0	Балл 1	Балл 2	Балл 3
ШКАЛЫ: <input type="text"/> Индекс Карновского (KPS) Индекс Ланского (LPS)	<input type="checkbox"/> отсутствие симптомов или полная активность; (KPS or LPS 100%)	<input type="checkbox"/> наличие симптоматики, амбулаторное наблюдение, ограничение физической активности (ECOG 1, KPS or LPS 80-90%)	<input type="checkbox"/> наличие симптоматики, амбулаторное наблюдение, способность к самообслуживанию, >50% бодрствования вне постели (ECOG 2, KPS or LPS 60-70%)	<input type="checkbox"/> симптоматика, ограничение самообслуживания, >50% бодрствования в постельном режиме (ECOG 3-4, KPS or LPS <60%)
Кожа <u>Клинические проявления:</u> <ul style="list-style-type: none"> • пятнисто-папулезная сыпь • лихеноиды • папуло-сквамозные участки, ихтиоз • гиперпигментация • гипопигментация • кератоз • эритема • эритродермия • пойкилодерма • склеротические изменения • зуд • повреждение волос • нарушение структуры ногтей 	<input type="checkbox"/> нет симптомов	<input type="checkbox"/> <18% BSA с признаками заболевания, но без склеротических изменений	<input type="checkbox"/> 19-50% BSA или поверхностные склеротические изменения (не глубокие, возможность щипка)	<input type="checkbox"/> >50% BSA или глубокие склеротические изменения или нарушение мобильности, язвенные поражения, или выраженный зуд
% Вовлеченной площади кожных покровов (BSA) <input type="text"/>				
ПОЛОСТЬ РТА	<input type="checkbox"/> нет симптомов	<input type="checkbox"/> незначительные симптомы с признаками заболевания, но без	<input type="checkbox"/> умеренные проявления с признаками заболевания и с	<input type="checkbox"/> выраженные симптомы с признаками заболевания и

		значительного ограничения перорального приема пищи	частичным ограничением перорального приема	выраженным ограничением перорального приема
ГЛАЗА	<input type="checkbox"/> нет симптомов	<input type="checkbox"/> легкая сухость, без нарушения ежедневной активности (ЕДА) (капли ≤ 3 x раз в день) или асимптоматическое течение сухого кератоконъюнктивита	<input type="checkbox"/> умеренная сухость с частичным нарушением ЕДА (капли > 3 x раз в день), без нарушения зрения	<input type="checkbox"/> выраженная сухость со значительным нарушением ЕДА (специальные гели для обезболивания) или неспособность работать вследствие поражения глаз либо потеря зрения вследствие сухого кератоконъюнктивита
<ul style="list-style-type: none"> • Тест Ширмера (мм): • >10 • 6-10 • ≤ 5 • не сделан 				
ЖКТ	<input type="checkbox"/> нет симптомов	<input type="checkbox"/> дисфагия, анорексия, тошнота, рвота, боли в животе или диарея без значительной потери веса ($<5\%$)	<input type="checkbox"/> симптомы ассоциированы с незначительной либо умеренной потерей веса (5-15%)	<input type="checkbox"/> симптомы ассоциированы со значительной потерей веса $>15\%$, требуют нутритивной поддержки для обеспечения основных энергетических затрат либо дилатации пищевода
ПЕЧЕНЬ	<input type="checkbox"/> нормальная функция	<input type="checkbox"/> повышен билирубин, ЩФ*, AST или ALT <2 x норм	<input type="checkbox"/> билирубин >3 mg/dl или билирубин, ферменты – 2-5 x норм	<input type="checkbox"/> билирубин или ферменты > 5 x норм
ЛЕГКИЕ***	<input type="checkbox"/> нет симптомов	<input type="checkbox"/> незначительные симптомы (одышка при подъеме по лестнице)	<input type="checkbox"/> умеренные симптомы (одышка при ходьбе по плоскости)	<input type="checkbox"/> выраженные симптомы (одышка в покое; требующая O_2)
ОФВ1 <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> ОФВ1 $>80\%$ или	<input type="checkbox"/> ОФВ1 60-79% или	<input type="checkbox"/> ОФВ1 40-59% или	<input type="checkbox"/> ОФВ1 $\leq 39\%$ или
ФВД-шкала <input type="text"/>	ФВД=1-2	ФВД=3-5	ФВД=6-9	ФВД=9-12
СУСТАВЫ И ФАСЦИИ	<input type="checkbox"/> нет симптомов	<input type="checkbox"/> легкая тугоподвижность рук или ног, нормальная или несколько сниженная активность движений (АД), не влияющая на ЕДА	<input type="checkbox"/> тугоподвижность рук или ног либо контрактуры суставов, эритема вследствие фасциита, умеренное снижение АД и от незначительного до умеренного ограничения ЕДА	<input type="checkbox"/> контрактуры со значительным снижением АД и выраженным ограничением ЕДА (невозможность обуться, завязать шнурки, застегнуть рубашку, одеться самостоятельно и т.д.)
ГЕНИТАЛИИ	<input type="checkbox"/> нет симптомов	<input type="checkbox"/> незначительные проявления при осмотре, без влияния на коитус и минимальный дискомфорт при гинекологическом	<input type="checkbox"/> умеренные проявления при осмотре, с незначительной диспареунией или дискомфортом при гинекологическом	<input type="checkbox"/> выраженные симптомы (стриктуры, лабиаагглютинация с язвенным поражением) и сильная боль при

обследовании

обследовании

коитусе либо
невозможность
влагалищной
пенетрации

* ЩФ может быть повышена у растущих детей, без отражения печеночной дисфункции

3. Тактика терапии хронической РТПХ

3.1 Отсутствие тяжелых клинически значимых проявлений хронической РТПХ.

Комбинированная терапия с использованием блокаторов кальцинеурина и преднизолона.

1) Блокаторы кальцинеурина (Такролимус или Циклоспорин А назначают либо перорально, либо продленной 24-часовой инфузией). Дозы и особенности назначения препаратов представлены в разделе «Используемые иммуносупрессивные препараты».

2) Преднизолон назначают в дозе 1 мг/кг в течение 2 недель, в случае клинического улучшения – терапия постепенно отменяется после разрешения симптомов. Длительность отмены – минимум 6 недель.

Далее при отсутствии повторной манифестации РТПХ проводится постепенная отмена ингибиторов кальцинеурина (на 10% в неделю до полной отмены).

3.2 Наличие прогностически неблагоприятных симптомов хронической РТПХ.

К прогностически неблагоприятным симптомам относятся:

- поражение более 50% кожных покровов,
- наличие лейкоплакии,
- тромбоцитопении менее 100 тыс/мкл,
- повышения билирубина выше 30 мкмоль/л

3.2.1 Стандартная терапия

- 1) Блокаторы кальцинеурина (Такролимус или Циклоспорин А назначают либо перорально, либо продленной 24-часовой инфузией). Дозы и особенности назначения препаратов представлены в разделе «Иммуносупрессивные препараты, применяемые при стандартной терапии».
- 2) Преднизолон назначают в дозе 1 мг/кг
- 3) Микофенолата Мофэтил (ММФ) в дозе 40 мг/кг.

При трехкомпонентной иммуносупрессивной терапии хронической РТПХ длительность лечения должна составлять от 3 до 6 мес., редукция иммуносупрессии начинается с постепенной отменой стероидов, далее при отсутствии повторной манифестации РТПХ проводится постепенная отмена ингибиторов кальцинеурина (на 10% в неделю до полной отмены), последним отменяется ММФ – через месяц от окончания приема ингибиторов кальцинеурина при отсутствии отрицательной динамики.

3.2.2. Терапия второй линии. Отсутствие эффекта на стандартной терапии.

- 1) В случае инициального назначения Циклоспорина А, замена его на Такролимус.
- 2) Экстракорпоральный фотоферез. Используется только при изолированном поражении кожи. Данный метод терапии может быть проводиться только в специализированной клинике, имеющей опыт и соответствующее техническое обеспечение.
- 3) При массивном поражении соединительной ткани – дополнительная терапия мегадозами трентала в течение 21 дня по следующей схеме: 1-й день – 200 мг, в дальнейшем ежедневная эскалация дозы на 100 мг до 1200 мг к 11-му дню, затем снижение дозы по той же схеме до достижения дозы 200 мг.

4. Иммуносупрессивные препараты, применяемые при стандартной терапии.

Блокаторы кальцине урина: Циклоспорин А или Такролимус

Побочные эффекты

Блокаторы кальцинеурина назначают под контролем биохимических показателей крови, так как препараты обладают схожими характерными побочными действиями:

- Почечная недостаточность
- Электролитные нарушения, в частности нарушения обмена натрия, кальция, магния и фосфатов
- Гипер/гипогликемия

Режим дозирования:

- Циклоспорин А. Пероральный прием препарата начинается с дозы 3 мг/кг два раза в сутки (суммарная суточная доза – 6 мг/кг); при необходимости использования внутривенной формы препарата, Циклоспорин назначается в дозе 2 мг/кг в сутки (продленная суточная инфузия в течение 24 часов). В дальнейшем доза препарата корректируется в зависимости от концентрации препарата в крови и биохимических показателей, отражающих токсичность препарата. Измерение концентрации препарата в крови является обязательным условием его назначения для подбора адекватной дозировки. Терапевтическая концентрация Циклоспорина А - 100-400 нг/мл.
- Такролимус. Пероральный прием препарата начинается с дозы 0,03 мг/кг два раза в сутки (суммарная суточная доза – 0,06 мг/кг); при необходимости использования внутривенной формы препарата, Такролимус назначается в дозе 0,015 мг/кг в сутки (продленная суточная инфузия в течение 24 часов). В дальнейшем доза препарата корректируется в зависимости от концентрации препарата в крови и биохимических показателей, отражающих токсичность препарата. Измерение концентрации препарата в крови является обязательным условием его назначения для подбора адекватной дозировки. Терапевтическая концентрация Такролимуса 5-15 нг/мл.

Мониторинг концентрации блокаторов кальцинеурина

Мониторинг концентрации проводится 1 раз в неделю либо минимум через 48 часов после модификации дозы, забор крови – всегда из периферической вены, при приеме внутрь – забор из ЦВК не ранее 48 часов после остановки инфузии: T0 – остаточный уровень, T2 (через 2 часа после приема) – пиковая концентрация.

Микофенолата мофэтил

Способ применения: доза 40 мг/кг перорально – 3 раза в день.

Побочные эффекты:

- миелотоксичность – снижение уровня нейтрофилов и тромбоцитов в общем анализе крови.
- язвенное поражение кишечника

Кортикостероиды

Побочные эффекты:

- риск развития вирусных и грибковых инфекций
- метаболические нарушения (гипергликемия, глюкозурия)
- электролитные нарушения (гипокалиемия, задержка натрия – отеки ног, гипертензия), контроль веса 2 раза в день, диуреза - каждые 6 часов, АД – каждые 4 часа
- скелетно-мышечные нарушения (обратимая мышечная атрофия – ЛФК, протеиновая диета; остеопороз, асептический остеонекроз костей крупных суставов)
- расстройства желудочно-кишечного тракта – риск язвенных осложнений (обязателен прием ингибиторов протонной помпы), повышение аппетита
- трофические нарушения – кожная атрофия (формирование стрий), замедление репарации, пурпура – экхимозы

- нейро-психические расстройства – возбужденность, эйфория, нарушения сна

Библиография.

1. Atkinson K., Horowitz M.M., Gale R.P., et al. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* 1990; 75: 2459-64.
2. Vogelsang G.B. Chronic graft versus host disease. *British Journal of Hematology* 2004, 125: 435-454.
3. Schubert M.M., Sullivan K.M., Morton T.H., et al. Oral manifestations of chronic graft-versus-host disease. *Arch Intern Med* 1984; 144: 1591-5.
4. Akpek G., Chinratanalab W., Lee L., et al. Gastrointestinal involvement in chronic graft-versus-host disease: a clinicopathologic study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2003; 9: 46-51.