

Реакция «трансплантат против хозяина»: общие сведения

Image



Реакция «трансплантат против хозяина»: общие сведения

Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) — это иммунная реакция, возникающая после аллогенной [трансплантации гемопоэтических стволовых клеток](#) (алло-ТГСК), при которой иммунные клетки донора атакуют чужеродные для них здоровые клетки реципиента («хозяина»). Донорские Т-клетки реагируют на белки клеток реципиента, главным образом на антигены лейкоцитов человека (HLA-антигены) [1]. Эти антигены экспрессируются почти во всех ядродержащих или гемопоэтических клетках. РТПХ ассоциирована с увеличением уровней провоспалительных факторов (фактора некроза опухолей- α , интерлейкинов- 1β , -6, интерферона- γ и др.) [2]. Эти провоспалительные факторы способствуют активации и пролиферации эффекторных Т-клеток [2,3].

РТПХ является главной причиной осложнений алло-ТГСК, возникающей почти у каждого второго пациента после проведения трансплантации [1,4]. Уровень смертности по причине РТПХ после алло-ТГСК довольно высок и составляет около 15–16% [5]. Пациенты с РТПХ требуют повторной госпитализации, что приводит к увеличению нагрузки на систему здравоохранения. Профилактика и эффективная терапия осложнений алло-ТГСК могут улучшить клинические исходы у пациентов с сопутствующим снижением затрат на лечение [6].

РТПХ может проявиться в острой или хронической форме. Острая РТПХ развивается обычно в течение 100 дней после алло-ТГСК, однако может отмечаться и спустя 100 дней (острая РТПХ с поздним началом) [7]. При острой РТПХ поражаются кожа, желудочно-кишечный тракт и печень, а длительная выживаемость (> 2 лет) составляет от 5% до 30% среди пациентов с тяжелой острой РТПХ [8]. При хронической РТПХ количество поражаемых органов и систем увеличивается: РТПХ затрагивает кожу (включая волосистую часть головы и тела, ногти), ротовую полость, гениталии, желудочно-кишечный тракт, легкие, мышцы и фасции, суставы, глаза, печень, гемопоэз и др. Хроническая РТПХ обычно возникает в течение 3 лет после проведения алло-ТГСК [9], а смертность в течение 5 лет без рецидивирования составляет 29% [10].

Как лечат РТПХ?

Способ лечения РТПХ зависит от ряда факторов [11]:

- Острое или хроническое течение;
- Тяжесть симптомов;
- Поражение органов и систем;
- Исходные характеристики: возраст, сопутствующие заболевания, ответ организма на другие виды лечения, ответ иммунной системы с течением времени.

Важно фиксировать все симптомы и клинические проявления состояния, так как РТПХ — это очень серьезное и потенциально опасное осложнение, но в то же время РТПХ может протекать относительно легко. В целом пациенту может быть предложено три опции: наблюдение (в легких случаях), местное лечение (различные мази, кремы и капли), а также системная иммуносупрессивная терапия, которая направлена на лечение всего организма.

Как лечат острую РТПХ?

Выбор варианта лечения зависит от тяжести состояния пациента. Так, терапия может не понадобиться в случае легкого течения, однако более тяжелые случаи острой РТПХ требуют лечения [12].

Лечение острой РТПХ основано на лекарствах, которые снижают интенсивность иммунного ответа организма и уменьшают количество иммунных клеток. Наиболее распространенными компонентами лекарственных препаратов, применяемых при острой РТПХ, являются кортикостероиды. Еще одним частым компонентом препаратов является циклоспорин — этот препарат способствует уменьшению количества патологических иммунных клеток. Однако в ряде случаев кортикостероидов и циклоспорина бывает недостаточно. В этой ситуации врач может предложить иные препараты или другие методы лечения, например экстракорпоральный фотоферез.

Лечение острой РТПХ также включает в себя изменения образа жизни:

- Использование гипоаллергенных средств для ухода за кожей;
- Ношение хлопчатобумажной одежды;
- Использование теплой, а не горячей воды в душе;
- Обильное питье;
- Прием противорвотных препаратов, а также препаратов от боли;
- Отказ от приема некоторых препаратов (в случае поражения печени).

Как лечат хроническую РТПХ?

Терапия хронической РТПХ также зависит от того, насколько тяжело состояние пациента [13], обычно она тоже включает кортикостероиды и циклоспорин. При отсутствии контроля состояния пациенту могут быть предложены другие иммуносупрессивные препараты.

Кроме того, во время лечения следует придерживаться определенных правил, которые могут облегчить состояние:

- Использовать увлажняющие средства для облегчения зуда;
- Носить хлопчатобумажную одежду;
- Стараться не перегреваться и не переохлаждаться;
- Не тереть кожу;
- Защищать кожу от солнца с помощью солнцезащитных средств;
- Пить много воды;
- Вести себя осторожнее с целью профилактики инфекционных заболеваний;
- Выполнять определенные физические упражнения для профилактики проблем с суставами в соответствии с программой реабилитации.

Каков прогноз при РТПХ?

У пациентов с острой РТПХ IV (очень тяжелой) степени наблюдаются относительно высокие показатели смертности, в то же время ответ на лечение имеет важное прогностическое значение для пациентов с острой РТПХ II-IV степеней. Так, у пациентов без ответа на проводимое лечение или с прогрессированием состояния уровень смертности может достигать 75% по сравнению с 20–25% смертности у пациентов с полным ответом на лечение [14].

При хронической РТПХ смертность повышена у пациентов с распространенным заболеванием с прогрессирующим началом, снижением уровня тромбоцитов, а также в случае несовпадения HLA между донором и реципиентом. Общая выживаемость при хронической РТПХ составляет 42%, но у пациентов с прогрессирующим началом хронической РТПХ она составляет только 10% [15].

В целом прогнозы по излечению РТПХ зависят от ее степени, однако даже при очень тяжелой степени есть клинические случаи полного выздоровления.

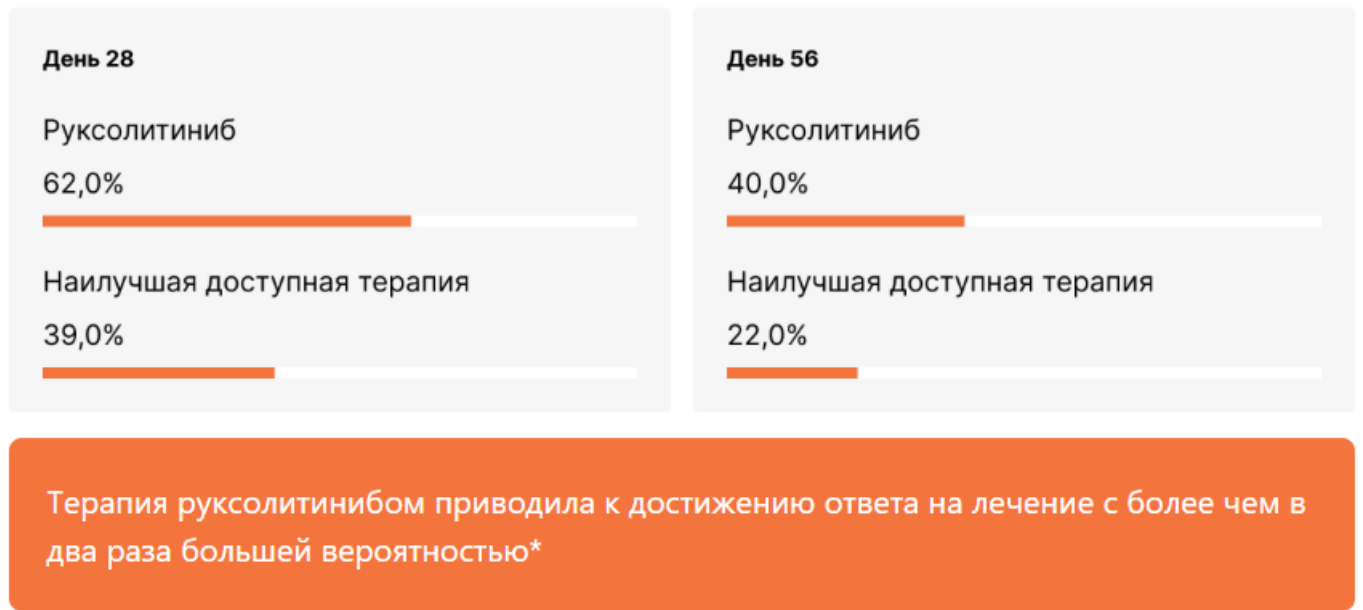
Руксолитиниб при острой РТПХ

В случаях, когда пациент не отвечает на первоначальное лечение кортикостероидами, ему могут быть предложены иные лекарственные препараты. В то же время необходимо учитывать, что каждый второй пациент с РТПХ сталкивается с невосприимчивостью к терапии кортикостероидами или зависимостью от них [16–19]. При этом у пациентов с такой невосприимчивостью риски смертности увеличиваются [19]. В таких случаях одной из терапевтических опций является руксолитиниб.

В исследовании REACH2 руксолитиниб обеспечил статистически значимое улучшение ответа на лечение, выживаемости и качества жизни (рис. 1, 2) [19,20]. Так, на 28 день лечения наилучший общий ответ в группе руксолитиниба был достигнут у 6 из 10 пациентов, тогда как в группе сравнения — только у 4 из 10. При этом у большинства пациентов, получавших руксолитиниб и достигших ответа на лечение, наблюдался полный ответ. Через 56 дней после начала лечения у пациентов, получавших руксолитиниб, частота общего ответа была примерно в два раза выше, чем в группе сравнения.

Общий ответ на лечение, доля пациентов

Image



Примечание.

* Отношение шансов (ОШ) 2,64, $p < 0,001$ для 28 дней, ОШ 2,38, $p < 0,001$ для 56 дней.

Рисунок 1. Руксолитиниб обеспечил статистически значимое улучшение ответа на лечение, выживаемости и качества жизни в исследовании REACH2 [19,20]

Средние оценки по опроснику EQ-SD-SL (оценка качества жизни)

Image



Примечание.

Чем меньше балл, тем выше качество жизни.

Рисунок 2. Руксолитиниб обеспечил повышение качества жизни пациентов с острой РТПХ к 24 неделе терапии [19]

Руксолитиниб при хронической РТПХ

Различия между острой и хронической РТПХ определены нечетко, в связи с чем у некоторых пациентов могут присутствовать признаки обеих форм РТПХ [1]. При этом до 85% пациентов с острой РТПХ II-IV степеней тяжести могут страдать в том числе от хронической РТПХ [21]. В связи с этим важно, чтобы препараты, применяемые для лечения пациентов, были эффективны в отношении клинических проявлений обеих форм РТПХ.

В исследовании REACH3 руксолитиниб обеспечил статистически значимое улучшение ответа на лечение, снижение выраженности симптомов и повышение выживаемости без неудачи терапии. Так, к 24 неделе лечения общего ответа на лечение достигла половина пациентов в группе руксолитиниба и только каждый четвертый в группе сравнения (50% против 26% соответственно) [21]. Терапия руксолитинибом привела к улучшению общего ответа на 16% по сравнению с наилучшей доступной терапией [21].

Image

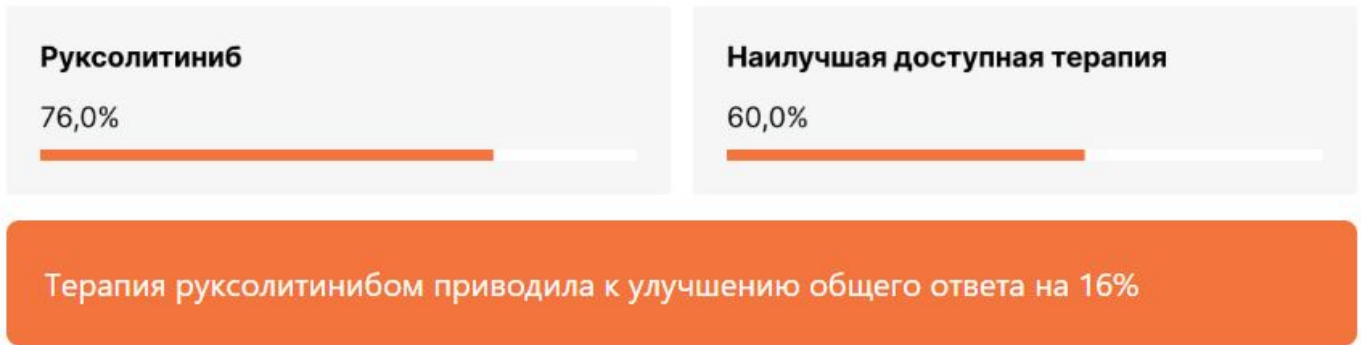


Рисунок 3. Повышение частоты наилучшего общего ответа в исследовании REACH3 [21]

При применении руксолитиниба наблюдался более выраженный ответ со стороны разных систем органов-мишеней для РТПХ, что критически важно для пациентов, у которых могут развиваться мультисистемные проявления РТПХ (рис. 4) [21].

Image



Примечание.

Чем выше балл, тем выше ответ.

Рисунок 4. Ответ на терапию руксолитинибом со стороны органов на 24 неделе в исследовании REACH3 [21]

Список литературы

1. Ferrara J.L., Levine J.E., Reddy P., Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet* 2009;373:1550—61. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60237-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60237-3)
2. Spoerl S., Mathew N.R., Bscheider M., Schmitt-Graeff A., Chen S., Mueller T. et al. Activity of therapeutic JAK 1/2 blockade in graft-versus-host disease. *Blood* 2014;123:3832—42. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2013-12-543736>
3. Spoerl S., Maas-Bauer K., Verbeek M., Apostolova P., Illert A.L., Mathew N. et al. Response to JAK 1/2 Inhibition in Patients with Corticosteroid-Refractory Acute Graft-Versus-Host Disease. *Blood* 2014;124:3934—3934. <https://doi.org/10.1182/BLOOD.V124.21.3934.3934>
4. Jaglowski S.M., Devine S.M. Graft-versus-host disease: why have we not made more progress? *Curr Opin Hematol* 2014;21:141—7. https://journals.lww.com/co-hematology/Abstract/2014/03000/Graft_versus...
5. D'Souza A., Fretham C., Lee S.J., Arora M., Brunner J., Chhabra S. et al. Current Use of and Trends in Hematopoietic Cell Transplantation in the United States. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020;26:e177—82.

- [https://www.astctjournal.org/article/S1083-8791\(20\)30225-1/fulltext](https://www.astctjournal.org/article/S1083-8791(20)30225-1/fulltext)
6. Khera N., Zeliadt S.B., Lee S.J. Economics of hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2012;120:1545—51.
<https://ashpublications.org/blood/article/120/8/1545/30799/Economics-of-...>
 7. 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;21:389-401.e1.
[https://www.astctjournal.org/article/S1083-8791\(14\)01378-0/fulltext](https://www.astctjournal.org/article/S1083-8791(14)01378-0/fulltext)
 8. Cahn J.Y., Klein J.P., Lee S.J., Milpied N., Blaise D., Antin J.H. et al. Prospective evaluation of 2 acute graft-versus-host (GVHD) grading systems: a joint Société Française de Greffe de Moëlle et Thérapie Cellulaire (SFGM-TC), Dana Farber Cancer Institute (DFCI), and International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) prospective study. *Blood* 2005;106:1495—500.
<https://ashpublications.org/blood/article/106/4/1495/21578/Prospective-e...>
 9. 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;11:945—56.
[https://www.astctjournal.org/article/S1083-8791\(05\)00631-2/fulltext](https://www.astctjournal.org/article/S1083-8791(05)00631-2/fulltext)
 10. Graft Versus Host Disease (GvHD): What it is, Symptoms, Treatment n.d.
<https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/10255-graft-vs-host-disea...> (accessed April 28, 2022).
 11. Treatment for acute GvHD | Coping physically | Cancer Research UK n.d.
<https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/coping/physically/gvhd/tre...> (accessed April 28, 2022).
 12. Treatment for chronic GvHD | Coping physically | Cancer Research UK n.d.
<https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/coping/physically/gvhd/tre...> (accessed April 28, 2022).
 13. Deeg H., Henslee-Downey P. Management of acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 1990;6:1—8.
 14. Jacobsohn D., Chan G., Chen A. Current Advances in the Treatment of Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease. *Blood and Marrow Transplantation Reviews* 2007;17:4—14.
 15. Axt L., Naumann A., Toennies J., Haen S.P., Vogel W., Schneidawind D. et al. Retrospective single center analysis of outcome, risk factors and therapy in steroid refractory graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2019;54:1805—14.
<https://www.nature.com/articles/s41409-019-0544-y>
 16. Dignan F.L., Clark A., Amrolia P., Cornish J., Jackson G., Mahendra P. et al. Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2012;158:30—45.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2012.09129.x>
 17. Zeiser R., von Bubnoff N., Butler J., Mohty M., Niederwieser D., Or R. et al. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *New England Journal of Medicine* 2020;382:1800—10.
https://doi.org/10.1056/NEJMOA1917635/SUPPL_FILE/NEJMOA1917635_DATA-SHAR...
 18. Westin J.R., Saliba R.M., De Lima M., Alousi A., Hosing C., Qazilbash M.H. et al. Steroid-Refractory Acute GVHD: Predictors and Outcomes. *Adv Hematol* 2011;2011.
<https://www.hindawi.com/journals/ah/2011/601953/>
 19. Mohty M., on behalf of the REACH2 Study Group. Ruxolitinib vs Best Available Therapy in Patients with Steroid-Refractory Acute Graft-vs-Host Disease: 6-Month Follow-Up

From the Randomized, Phase 3 REACH2 Study n.d.

20. Ratanatharathorn V., Ayash L., Lazarus H.M., Fu J., Uberti J.P. Chronic graft-versus-host disease: clinical manifestation and therapy. Bone Marrow Transplant 2001;28:121—9.
<https://www.nature.com/articles/1703111>
21. Zeiser R., Polverelli N., Ram R., Hashmi S.K., Chakraverty R., Middeke J.M. et al. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease. New England Journal of Medicine 2021;385:228—38.
https://doi.org/10.1056/NEJMOA2033122/SUPPL_FILE/NEJMOA2033122_DATA-SHAR...

732635/JAK/webpage/10.23/0

Source URL:

<https://www.pro.novartis.com/ru-ru/therapeutical-areas/hematology/reaktsiya-transplantat-protiv-khozyaina/obshchie-svedeniya>