

Т.С. Бельшева¹, Т.З. Алиев¹, Т.Т. Валиев¹, Е.Б. Мачнева¹, Н.В. Сидорова¹, Н.Н. Мурашкин^{2, 3, 4, 5}, К.И. Киргизов¹, С.Р. Варфоломеева¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

² Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

⁴ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация

⁵ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

Клинические особенности кожной формы острой реакции «трансплантат против хозяина» при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с онкогематологическими заболеваниями

Контактная информация:

Бельшева Татьяна Сергеевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-консультативного отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина

Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, e-mail: t.belysheva@ronc.ru

Статья поступила: 21.05.2020, принята к печати: 11.12.2020

Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) — частое осложнение, возникает у половины больных после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), является одной из основных причин смертности пациентов, не связанной с рецидивом основного заболевания. Поражение кожи в симптомокомплексе острой РТПХ развивается в течение первых 100 дней после ТГСК, представляет собой сложную диагностическую и терапевтическую проблему. Выраженный иммуносупрессивный статус детей в раннем посттрансплантационном периоде усиливает и видоизменяет течение дерматозов, инфекционных поражений, проявлений медикаментозной токсичности, приводя к запуску иммуноаллергических процессов с возможностью трансформации в генерализованные жизнеугрожающие поражения кожи и слизистых оболочек. В то же время токсические, аллергические, инфекционные поражения кожи могут присутствовать в клинической картине одновременно или развиваться последовательно. В связи с относительно небольшой частотой проводимых ТГСК у детей с онкологическими заболеваниями описание клинической картины поражений кожи при острой РТПХ представляет несомненный интерес и научно-практическую значимость. В статье обобщены данные об этиологии, патогенезе, клинических формах, методах диагностики и лечения кожных осложнений раннего посттрансплантационного периода при ТГСК.

Ключевые слова: кожа, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, реакция «трансплантат против хозяина», токсический эпидермальный некролиз, дети

Для цитирования: Бельшева Т.С., Алиев Т.З., Валиев Т.Т., Мачнева Е.Б., Сидорова Н.В., Мурашкин Н.Н., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Клинические особенности кожной формы острой реакции «трансплантат против хозяина» при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с онкогематологическими заболеваниями. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (6): 500–508. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2148

АКТУАЛЬНОСТЬ

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) — метод лечения ряда тяжелых гематологических, онкологических иммунодефицитов и иных заболеваний. Успехи в ведении пациентов в посттрансплантационном периоде привели к тому, что выживаемость таких больных возросла [1]. Вместе с тем увеличилось и число пациентов с широким спектром осложнений, включая острую и хроническую реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) — главную причину летальности пациентов после ТГСК, не связанную с рецидивом основного заболевания.

Многие осложнения ТГСК характеризуются поражением кожного покрова и слизистых оболочек, зачастую демонстрируя сходные клинические проявления. Это

обстоятельство обуславливает сложность проведения дифференциальной диагностики, несмотря на существующие критерии [2, 3]. Различные терапевтические подходы в лечении дерматологических проявлений в составе симптомокомплекса РТПХ, а также при вирусных экзантемах, бактериальной и микотической инфекциях кожи, лекарственной сыпи — проявлении дерматотропной токсичности (ладонно-подошвенная эритродизестезия) и лекарственно-индуцированных аллергических и аутоиммунных реакциях (многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса–Джонсона (ССД), токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)) диктуют клиницистам необходимость своевременной постановки диагноза [4]. При этом поражения кожи при ТГСК в большинстве случаев представлены сочетанным тече-

Таблица 1. Дифференциальная диагностика поражений кожи при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (адаптировано из [6])

Table 1. Differential diagnostics of skin lesions after hematopoietic stem cells transplantation (adapted from [6])

Группа осложнений	Повреждающий фактор	Проявления
Медикаментозная токсичность и лекарственная аллергия	Медикаментозная токсичность чаще всего обусловлена режимом кондиционирования, аллергия — антибиотиками и/или другими лекарственными средствами	Проявления могут широко варьировать — от локализованной эритемы до ТЭН и ССД; могут быть неспецифичны
РТПХ	Иммунные факторы развития острой и хронической РТПХ	При острой кожной РТПХ поражаются главным образом эпидермис и слизистая оболочка полости рта. Хроническая РТПХ может поражать все слои кожи, включая эпидермис, дерму и подкожную клетчатку, придатки кожи — волосы, ногти
Инфекционные поражения кожи	Вирусное поражение (ЦМВ, HHV6, <i>Varicella zoster</i>), грибковое (дерматофиты, реже — <i>Aspergillus</i> или <i>Mucor</i>), бактериальное	Высыпания полиморфные, могут быть неспецифическими
Онкологические заболевания кожи	Рак кожи (базально-клеточный, плоскоклеточный и меланома) и рецидив основного злокачественного заболевания	Гистологическая картина, характерная для онкологического заболевания

Примечание. РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина», ТЭН — токсический эпидермальный некролиз, ССД — синдром Стивенса–Джонсона.

Note. РТПХ — graft-versus-host disease, ТЭН — toxic epidermal necrolysis, ССД — Stevens–Johnson syndrome.

нием различных процессов, в частности, лекарственные экзантемы часто осложняются присоединением вторичной бактериальной или микотической инфекции, а дерматологические проявления иммунного генеза при РТПХ нередко сопровождаются вирусным инфицированием, что еще больше осложняет диагностический поиск и выбор терапевтической тактики [5].

Согласно данным Европейского общества по трансплантации костного мозга (EBMT — European Society of Blood and Marrow Transplantation), практически у каждого пациента после ТГСК на одном из этапов лечения развиваются осложнения, затрагивающие кожу и ее придатки (табл. 1) [6].

ОСТРАЯ РТПХ

Серьезным осложнением посттрансплантационного периода является РТПХ — иммунологически опосредованный симптомокомплекс нарушений функций органов и систем. В настоящее время различают четыре категории РТПХ [7]:

- 1) классическая острая РТПХ (пятнисто-папулезная сыпь, тошнота, рвота, анорексия, профузная диарея, илеус, холестатический гепатит), развившаяся у реципиента в течение 100 дней с момента проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Часто острая реакция развивается уже через 2–3 нед после ТГСК;

Tatiana S. Belysheva¹, Timur Z. Aliev¹, Timur T. Valiev¹, Elena B. Machneva¹, Natalia V. Sidorova¹, Nikolay N. Murashkin^{2, 3, 4, 5}, Kirill I. Kirgizov¹, Svetlana R. Varfolomeeva¹

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

² National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

⁴ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

⁵ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation

Clinical Features of Cutaneous Acute Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Stem Cells Transplantation in Children with Hemato-Oncological Diseases

The graft-versus-host disease (GvHD) is frequent complication, it occurs in 50% of patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and it is one of the major causes of mortality not associated with disease recurrence. Skin lesion in the symptom complex of acute GvHD develops within the first 100 days after HSCT, and it is complicated diagnostic and therapeutic problem. Significant immunosuppressive status of children during the posttransplant period enhances and changes the course of dermatoses, infections, drug toxicity. Finally, it can lead to immunoallergic processes with possible development to generalized life-threatening diseases of the skin and mucous membranes. Meanwhile, toxic, allergic and infectious skin lesions can be present simultaneously or develop sequentially. The description of the clinical picture of skin lesions in acute GvHD is really crucial and has scientific and practical significance due to relatively small frequency of HSCT in children with oncology diseases. The article summarizes data on etiology, pathogenesis, clinical forms, diagnostic and treatment methods of cutaneous complications of the early post-transplantation period after HSCT.

Key words: skin, hematopoietic stem cells transplantation, graft-versus-host disease, toxic epidermal necrolysis, children

For citation: Belysheva Tatiana S., Aliev Timur Z., Valiev Timur T., Machneva Elena B., Sidorova Natalia V., Murashkin Nikolay N., Kirgizov Kirill I., Varfolomeeva Svetlana R. Clinical Features of Cutaneous Acute Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Stem Cells Transplantation in Children with Hemato-Oncological Diseases. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (6): 500–508. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2148

- 2) персистирующая, возобновляющаяся или поздняя острая РТПХ — признаки классической острой РТПХ без отличительных симптомов хронической в течение 100 дней и более после трансплантации (часто наблюдается при отмене иммуносупрессивной терапии);
- 3) «синдром перекреста» острой и хронической РТПХ (одновременное проявление симптомов хронической и острой РТПХ) — может возникнуть на фоне снижения доз глюкокортикостероидов (ГКС). «Синдром перекреста» относится к категории хронической РТПХ и является прогностически наиболее неблагоприятным [8];
- 4) хроническая РТПХ.

Существуют сообщения о так называемой сверхострой форме РТПХ — редкой, еще более ранней и прогностически неблагоприятной разновидности острой реакции тяжелого течения, которая развивается в первые 2 нед после ТГСК [8]. При сверхострой форме кожный покров вовлекается в процесс в два раза чаще по сравнению с классической острой реакцией. Высыпания при этом, как правило, носят распространенный или генерализованный характер, что соответствует III–IV степени РТПХ, плохо поддаются терапии и угрожают жизни пациента [9].

Частота выраженной острой формы РТПХ составляет 25–40%. К факторам риска развития острой реакции относят проведение ТГСК от неродственного донора, родственного донора, частично совместимого по главному комплексу гистосовместимости, трансплантат, не подвергшийся специфической деплеции (сохранивший иммунокомпетентные клетки), пожилой возраст донора или реципиента, женский пол донора для мужчины-реципиента.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОСТРОЙ РТПХ

Ключевым фактором патофизиологии острой РТПХ является активация Т-клеток донора, которые мигрируют в лимфоидную ткань организма реципиента сразу же после трансплантации. Триггером развития острой РТПХ является повреждающее действие на ткани химио- и лучевой терапии, которые используются в кондиционировании, с дальнейшим возможным присоединением инфекционных осложнений. Следствием повреждения тканей реципиента является образование экзогенных (липополисахариды) и эндогенных (IL 1, TNF α , IL 6 и IFN γ) факторов и лигандов для Toll-подобных рецепторов,

активация которых приводит к развитию врожденного иммунного ответа [10]. Провоспалительные цитокины, образовавшиеся в ответ на повреждение тканей реципиента, способствуют активации Т-клеток посредством их взаимодействия через рецепторы главного комплекса гистосовместимости с антигенпрезентирующими клетками. Это приводит к экспансии и дифференцировке Т-клеток в различные подтипы, которые мигрируют через кровеносные сосуды к органам-мишеням, где вызывают повреждение тканей и вовлечение других клеток, участвующих в воспалении, через пути высвобождения перфорина и цитокинов [3].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ОСТРОЙ РТПХ

Классическая триада симптомов острой формы РТПХ предполагает поражение трех основных органов-мишеней: кожного покрова — высыпания различной степени интенсивности (I–IV), печени — повышенная концентрация билирубина (токсический гепатит), желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — диарея. В зависимости от вовлеченной в процесс площади поверхности тела, морфологических элементов сыпи, биохимических показателей, признаков диспепсии и выраженности диареи определяется стадия острой РТПХ (табл. 2) [11].

В соответствии со стадиями поражения органов и систем проводится общая клиническая оценка (на основании наиболее тяжело пораженного органа-мишени):

- степень 0 — нет 1–4-й стадии поражения какого-либо органа;
- степень I — высыпания на коже 1–2-й стадии, без поражения печени, с поражением верхнего или нижнего отдела ЖКТ;
- степень II — высыпания 3-й стадии, и/или 1-я стадия поражения печени, и/или 1-я стадия поражения верхнего отдела ЖКТ, и/или 1-я стадия поражения нижнего отдела ЖКТ;
- степень III — 2–3-я стадия поражения печени, и/или 2–3-я стадия поражения нижнего отдела ЖКТ с высыпаниями 0–3-й стадии, и/или 0–1-я стадия поражения верхнего отдела ЖКТ;
- степень IV — поражение кожи, печени или нижнего отдела ЖКТ 4-й стадии с поражением верхнего отдела ЖКТ 0–1-й стадии.

Таблица 2. Стадирование острой реакции «трансплантат против хозяина» (адаптировано из [11])

Table 2. Acute Graft-versus-Host Disease staging (adapted from [11])

Стадия	Кожный покров	Функция печени (билирубин)	Верхний отдел ЖКТ	Нижний отдел ЖКТ (стул, объем, раз/сут)
0	Высыпания отсутствуют	< 2 мг/дл	Нет или перемежающаяся тошнота, рвота или анорексия	Взрослый: < 500 мл/день или < 3 эпизодов/день Ребенок: < 10 мл/кг/день или < 4 эпизодов/день
1	Пятнисто-папулезные высыпания < 25% BSA	2–3 мг/дл	Постоянная тошнота, рвота или анорексия	Взрослый: 500–999 мл/день или 3–4 эпизода/день Ребенок: 10–19,9 мл/кг/день или 4–6 эпизодов/день
2	Пятнисто-папулезные высыпания 25–50% BSA	3,1–6 мг/дл	–	Взрослый: 1000–1500 мл/сут или 5–7 эпизодов/сут Ребенок: 20–30 мл/кг/день или 7–10 эпизодов/день
3	Пятнисто-папулезные высыпания > 50% BSA	6,1–15 мг/дл	–	Взрослый: > 1500 мл/день или > 7 эпизодов/день Ребенок: > 30 мл/кг/день или > 10 эпизодов/день
4	Генерализованная эритродермия (> 50% BSA) с формированием пузырей и десквамацией > 5% BSA	> 15 мг/дл	–	Сильная боль в животе с кишечной непроходимостью или без нее или присутствие крови в стуле (независимо от объема стула)

Примечание. BSA (body surface area) — площадь поверхности тела.
Note. BSA — body surface area.

Поражения кожи при острой форме РТПХ чаще всего манифестируют с зуда или чувства жжения в области ладонных поверхностей кистей и/или подошвенных поверхностей стоп, ретроаурикулярно. В области данных локализаций клинически отмечается выраженная эритема с возможным формированием микровезикул, субъективно пациенты предъявляют жалобы на усиленное чувство тепла/жара, ощущение напряженности кожи (рис. 1). Вскоре появляется пятнисто-папулезная (кореподобная) сыпь, преимущественно на коже лица, шеи, разгибательных поверхностей конечностей, туловища в подмышечных областях (рис. 2). Возможно развитие эритемы и отечности в зоне ногтевых валиков, прогностически неблагоприятных эритемы конъюнктив, энантем и эрозий слизистых оболочек [12]. У некоторых пациентов зуд при наличии высыпаний может отсутствовать [9].

Описаны случаи нетипичных кожных проявлений, имитирующих болезнь Девержи (*pityriasis rubra pilaris*), приобретенный ихтиоз, вульгарный псориаз [13–15].

Как следует из табл. 2, при тяжелом течении кожной формы острой РТПХ пятнисто-папулезная сыпь может прогрессировать в угрожающие жизни генерализованную эритродермию и состояние, клинически сходное с ССД и ТЭН (рис. 3, 4) [11]. Опасность при острой кожной РТПХ IV степени представляют возможное присоединение вирусной и бактериальной инфекции, нарушение терморегуляции, гипопроотеинемия и водно-электролитный дисбаланс. Даже в случае успешного купирования острой реакции «трансплантат против хозяина» при снижении иммуносупрессивной терапии всегда существует вероятность ее повторного развития или появления отдельных элементов характерной клинической картины. Примером

Рис. 1. Пациентка М., 5 лет. Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, *PTPN11* (февраль 2018 г.). Состояние после полихимиотерапии. Клинико-гематологическая ремиссия I (от 20.03.18). Состояние после гапло-ТГСК (от марта 2019 г.). Клинико-гематологическая ремиссия II

Fig. 1. Patient M., 5 years old. Juvenile myelomonocytic leukemia, *PTPN11* (February 2018). Condition after multiagent chemotherapy. Clinical and hematologic remission I (20.03.18). Condition after haplo-HSCT (March 2019). Clinical and hematologic remission II



Примечание. Изображения А, Б, В — день +41-й после ТГСК. Эритема, жжение в области ладонных и подошвенных поверхностей кистей и стоп, ретроаурикулярно (острая РТПХ). Поражения кожи указанных локализаций отмечались у пациента одновременно. Источник: из архива НИИ ДООИГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Note. Images A, B, V — day +41 after HSCT. Erythema, itching at palmar and plantar surfaces of hands and feet, retroauricular (acute GvHD). Reported skin lesions were revealed simultaneously. Source: from archives of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.

Рис. 2. Пациентка Ю., 14 лет. Острый миелоидный лейкоз, M1-вариант, *t(6;11)*, *MLL-AF6*. Нейролейкоз. Высокий риск. Состояние после полихимиотерапии. Первично-рефрактерное течение. Состояние после аллогенной (гаплоидентичной) трансплантации костного мозга (10.10.2019). Изолированный костномозговой рецидив. Клинико-гематологическая ремиссия II

Fig. 2. Patient Yu., 14 years old. Acute myeloid leukemia, M1-variant, *t(6;11)*, *MLL-AF6*. Neuroleukemia. High risk. Condition after multiagent chemotherapy. Primary refractory course. Condition after allogeneic (haploidentical) bone-marrow transplantation (10.10.2019). Isolated marrow relapse. Clinical and hematologic remission II



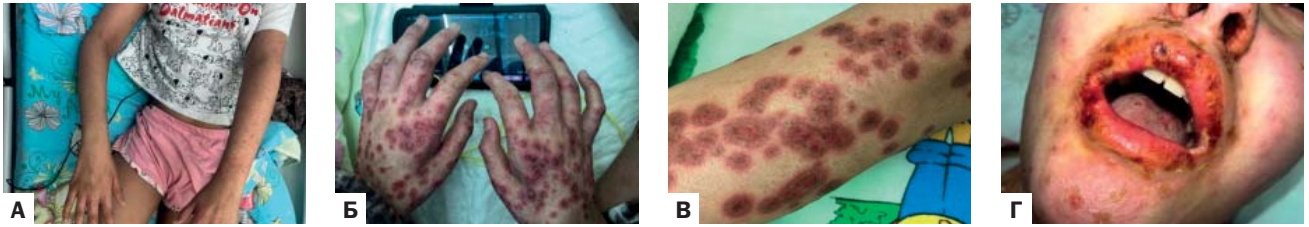
Примечание. Изображения А, Б, В — день +79-й после алло-ТГСК. Пятнисто-папулезная сыпь на коже лица, ладоней, туловища (тенденция к распространению) (острая РТПХ). Изображение Г — день +114-й после алло-ТГСК. Положительная динамика на фоне лечения. Снижение распространения пятнисто-папулезных высыпаний на коже лица (острая РТПХ).

Note. Images A, B, B — day +79 after allo-HSCT. Maculopapular rash on facial, hands, body skin (invasive) (acute GvHD).

Image Г — day +114 after allo-HSCT. Positive changes on treatment. Improvement of maculopapular rash on facial skin (acute GvHD). Source: from archives of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.

Рис. 3. Пациентка М., 14 лет. Острый лимфобластный лейкоз, пре-Т-иммунологический вариант, *MLL-AF6*. ЦНС-статус 3. Высокий риск. Первично-рефрактерное течение. Состояние после полихимиотерапии, алло-ТГСК от гаплоидентичного донора (сестры) от 18.09.2019. Отторжение трансплантата 01.11.2019

Fig. 3. Patient M., 14 years old. Acute lymphoblastic leukaemia, pre-T immunologic variant, *MLL-AF6*. CNS-status 3. High risk. Primary refractory course. Condition after multiagent chemotherapy, allo-HSCT from haploidentical donor (sister), 18.09.2019. Graft rejection 01.11.2019



Примечание. Изображение А — день +33-й (октябрь 2019 г.) после ТГСК. Пятнисто-папулезная сыпь на коже лица, туловища, конечностей (острая РТПХ). Изображения Б, В, Г — день +60-й после ТГСК. Появление мишеневидных элементов на коже конечностей, развитие клинической картины многоформной экссудативной эритемы с поражением слизистых оболочек с последующим развитием состояния, клинически сходного с ССД, — 4-я стадия, IV степень (острая РТПХ).

Источник: из архива НИИ ДООИГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Note. А — day +33 (October 2019) after HSCT. Maculopapular rash on facial, body, limbs skin (acute GvHD). Images Б, В, Г — day +60 after HSCT. Appearance of target lesions on limbs skin, development of clinical picture of multiform exudative erythema with mucous membrane involvement and further development of condition clinically similar to SJS — 4th degree, IV stage (acute GvHD).

Source: from archives of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.

Рис. 4. Пациентка Р., 17 лет. Острый лимфобластный лейкоз, пре-пре-В-иммуновариант. ЦНС-статус 1. Высокий риск (январь 2015 г.). Состояние после полихимиотерапии. Ремиссия I. Поздний комбинированный рецидив (поражение костного мозга и правой большеберцовой кости) от 29.02.2019. Состояние после противорецидивной полихимиотерапии, лучевой терапии на очаг поражения правой большеберцовой кости. Ремиссия II. Состояние после аллогенной ТГСК от гаплоидентичного донора (мать) от 12.09.2019. Отторжение трансплантата (18.11.2019)

Fig. 4. Patient R., 17 years old. Acute lymphoblastic leukaemia, pre-pre-B immunologic variant. CNS-status 1. High risk (January 2015). Condition after multiagent chemotherapy. Remission I. Late combined relapse (lesion of bone marrow and right tibia), 29.02.2019. Condition after anti-relapsing multiagent chemotherapy, radiation therapy on the lesion focus in right tibia. Remission II. Condition after allogeneic HSCT from haploidentical donor (mother), 12.09.2019. Graft rejection (18.11.2019)



Примечание. Изображения А, Б — день +43-й (октябрь 2019 г.) после ТГСК. Состояние, клинически сходное с ТЭН (симптом Никольского положительный), — 4-я стадия, IV степень (острая РТПХ).

Источник: из архива НИИ ДООИГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Note. Images А, Б — day + 43 (October 2019) after HSCT. Condition clinically similar to TEN (positive Nikolsky's sign), — 4th degree, IV stage (acute GvHD).

Source: from archives of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.

этого феномена могут служить персистирующая, возобновляющаяся или поздняя острая РТПХ, а также «синдром перекреста» (рис. 5).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Клиническая картина и гистологические признаки кожной формы острой РТПХ весьма схожи с таковыми при других поражениях кожи, что чрезвычайно затрудняет проведение дифференциальной диагностики, а в ряде случаев делает ее невозможной. В первую оче-

редь следует исключать вирусные экзантемы, вызванные цитомегаловирусом и герпетической группой вирусов, а также лекарственные сыпи как проявление аллергических и токсических эффектов препаратов, применяемых в режимах кондиционирования и сопроводительной терапии в посттрансплантационном периоде.

Наиболее часто инфекционные поражения кожи после ТГСК связаны с вирусными инфекциями. Лихорадка и сыпь нередко встречаются у пациентов с вирусом HHV6 (human betaherpesvirus 6 — вирус герпеса челове-

Рис. 5. Пациентка Л., 17 лет. Острый миелоидный лейкоз, М5-вариант с эозинофилией, inv 16, ЦНС-статус 1. Состояние после полихимиотерапии. Ремиссия I. Ранний изолированный костномозговой рецидив I. Состояние после 2 курсов противорецидивной полихимиотерапии. Ремиссия II. Состояние после аллогенной ТГСК от совместимого неродственного донора от 20.03.19
Fig. 5. Patient L., 17 years old. Acute myeloid leukemia, M5-variant with eosinophilia, inv 16, CNS-status 1. Condition after multiagent chemotherapy. Remission I. Early isolated marrow relapse I. Condition after 2 courses of anti-relapsing multiagent chemotherapy. Remission II. Condition after allogeneic HSCT from matched unrelated donor, 20.03.19



Примечание. Изображения А, Б, В — день +216-й после алло-ТГСК. Эритематозно-сквамозные высыпания на коже лица, туловища. Поражение кожи нижних конечностей характеризуется гиперкератозом, крупнопластинчатым шелушением, имитирующим икhtiоз (хрРТПХ). Изображения Г, Д, Е, Ж — день +261-й после алло-ТГСК. Проявления «синдрома перекреста». Генерализованная эритродермия (> 50% BSA) — соответствует клинической картине острой РТПХ (4-я стадия, IV степень). На коже спины визуализируются стероидные стрии. Изображение З — день +274-й после алло-ТГСК. Десквамация на коже ладоней — остаточные кожные проявления после очередной «волны» острой РТПХ.

Источник: из архива НИИ ДООГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Note. Images А, Б, В — day +216 after allo-HSCT. Erythematous-squamous rash on facial and body skin. Lower limbs skin lesion characterized by hyperkeratosis, macrolaminar desquamation (similar to ichthyosis) (chronic GvHD). Images Г, Д, Е, Ж — day +261 after allo-HSCT. Development of intersection syndrome. Generalized erythroderma (> 50% BSA) is similar to clinical picture of acute GvHD (4th degree, IV stage). Steroid striae on the back skin. Image 3 — day +274 after allo-HSCT. Desquamation on the hands skin — residual skin manifestations after regular episode of acute GvHD.

Source: from archives of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.

ка 6-го типа). Осложнения, связанные с HHV6, возникают как на ранних, так и на поздних сроках посттрансплантационного периода. Опоясывающий лишай (*varicella zoster*) чаще всего наблюдается через 6 мес после ТГСК и в основном после отмены профилактического приема ацикловира. Другие инфекционные поражения кожи включают микотические инфекции (дерматофиты видов *Aspergillus* или *Mucor*) и бактериальные инфекции. После верификации возбудителя в основном проводится системная этиотропная терапия [4, 16].

К лекарственно-индуцированным токсическим поражениям кожи при ТГСК относятся экзантемы, ассоциированные с химиотерапией, предтрансплантационного режима кондиционирования, в ряде случаев приводящего к дискератозу, формированию пузырей, стоматиту и мукозиту, поражению ладоней и подошв, аналогичным таковым при острой РТПХ [17–19]. При этом следует учесть, что собственно химиотерапевтические препараты, входящие в режимы кондиционирования перед ТГСК,

могут вызывать аллергические кожные реакции, а сопутствующая химиоиндуцированная иммуносупрессия и нейтропения — инфекционные осложнения.

Существуют несколько предположений относительно патофизиологии феномена токсического поражения кожи, однако основным механизмом развития признано токсическое повреждение клеток протоков эккринных (потовых) желез и эпидермиса. Экскреция химиотерапевтических агентов через эккринные железы и повышение их концентрации в поте подробно изучены на примере тиотепы [20]. Характерные места локализации токсических поражений, ассоциированных с химиотерапией (ладонно-подошвенная эритродизестезия), могут быть частично объяснены высокой плотностью эккринных желез на ладонях, подошвах, в естественных складках кожи [17]. К химиотерапевтическим агентам, наиболее часто вызывающим токсические поражения кожи, относят citarabin, метотрексат, бусульфан, кармустин, ломустин, цисплатин, карбоплатин, клофаран-

бин, циклофосфамид, ифосфамид, этопозид, препараты гидроксимочевины, мелфалан, 6-меркаптопурин, иматиниб мезилат, тиотепу. Безусловно, это лишь часть дерматоотоксичных химиотерапевтических средств, полный перечень которых значительно шире.

Клинические характеристики токсических поражений, ассоциированных с химиотерапией, следующие [17]:

- эритематозные пятна или отечность в области верхних и нижних конечностей, в естественных складках кожи, реже — в области разгибательных поверхностей локтевых и коленных суставов, ушных раковин; обычно появляются через 2 дня – 3 нед после введения химиотерапевтического агента;
- боль в области поражения кожи, жжение, парестезии, зуд и/или повышенная чувствительность;
- гиперпигментация кожи, петехии (при тромбоцитопении) и/или образование стерильных булл (с исходом в эрозии) в местах выраженных высыпаний;
- десквамация эпидермиса и спонтанное разрешение без специальной терапии;
- возможны проявления в виде единичных папул, бляшек.

Терапевтические вмешательства при лекарственно-индуцированных токсических поражениях, ассоциированных с химиотерапией, остаются неспецифическими и в первую очередь симптоматическими. К ним относятся компрессы с диметилсульфоксидом, местные антисептические средства, анестетики, эмоленты (на основе декспантенола), топические кортикостероиды, а также этиотропные antimicrobные препараты [21].

Токсические поражения кожи, ассоциированные с химиотерапией, исходно имеют неаллергическую и неинфекционную природу, когда в очаги повреждения привлекаются провоспалительные цитокины, особенно при вторичном инфицировании [17]. Кроме того, несмотря на неиммунную природу данного осложнения, повреждение тканей может играть немаловажную роль в запуске иммунных процессов после ТГСК.

Еще одна группа лекарственных препаратов, обладающая ожидаемыми нежелательными явлениями со стороны кожи и слизистых оболочек, — иммуносупрессоры и цитостатики, применяемые в посттрансплантационном периоде. Лечение симптоматическое (табл. 3) [21].

Сыпь, обусловленная лекарственной аллергией, может возникнуть у пациента на любом этапе лечения. Наиболее частыми агентами, вызывающими кожные аллергические реакции, являются антибактериальные препараты, однако это могут быть и лекарственные средства других групп. К препаратам, наиболее часто вызывающим лекарственные экзантемы, относят аллопуринол, амоксициллин, амфотерицин, ампициллин, пеницилли-

ны, цефалоспорины, сульфаниламидные антибиотики, барбитураты, каптоприл, эналаприл, фенитоин, карбамазепин. Клинические проявления лекарственных экзантем могут варьировать от незначительной кореподобной сыпи до ССД и ТЭН [22].

Особое место занимает сыпь, развивающаяся у 50% реципиентов гемопоэтических стволовых клеток в результате репопуляции эпидермиса NK-клетками (natural killer — естественными киллерами), Т-лимфоцитами, клетками Лангерганса, что клинически и гистологически напоминает кожную форму острой РТПХ [18, 23].

При таком многообразии клинически сходных проявлений ключом к правильному диагнозу могут быть анамнестические данные. Так, локализация высыпаний преимущественно на коже лица, ладоней и подошв, а также наличие сопутствующих кожным проявлениям признаков в виде изменений лабораторных показателей функции печени, возможной гепатомегалии, жалоб пациента на тошноту, рвоту, диарею, боль в животе помогают сделать выбор в пользу диагноза острой РТПХ [24]. Анализ всего симптомокомплекса поражений с учетом объема диареи и показателей печеночных ферментов может помочь в постановке диагноза. Однако в случаях, когда кожный покров является единственным органом-мишенью острой РТПХ, диагноз вызывает особые затруднения.

Наиболее сложны, а в ряде случаев невозможны с дифференциально-диагностических позиций РТПХ 4-я стадия, IV степень, клинически и гистологически соответствующие ССД или ТЭН (см. рис. 3, 4). В таких случаях диагностика и подбор терапии требуют совместных усилий междисциплинарных групп специалистов с участием трансплантологов, гематологов, дерматовенерологов, аллергологов-иммунологов, морфологов, анестезиологов-реаниматологов, офтальмологов.

ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Несмотря на рутинное выполнение, значение биопсии кожи в диагностике острой РТПХ достаточно низкое. При гистологическом исследовании традиционно выделяют следующие признаки [25]:

- степень 0 — нет признаков РТПХ;
- степень 1 — вакуольные изменения в базальном слое;
- степень 2 — дискератоз, дермальный лимфоцитарный инфильтрат;
- степень 3 — образование дермо-эпидермальных щелей и микровезикул;
- степень 4 — отделения эпидермиса от дермы.

Однако низкая чувствительность и специфичность результатов гистологического исследования не всегда позволяют достоверно отличить реакцию гиперчувстви-

Таблица 3. Нежелательные явления, возникающие при применении лекарственных препаратов, используемых в посттрансплантационном периоде (адаптировано из [21])

Table 3. Adverse events developed on administration of medications during the post-transplantation period (adapted from [21])

Лекарственный препарат / группа препаратов	Нежелательные явления со стороны кожи и слизистых оболочек
Глюкокортикостероиды	Фолликулит, акне, патологическое распределение жировой ткани, атрофия, стрии, пурпура, черный акантоз
Циклоспорин	Гипертрихоз, гиперплазия десен, гиперплазия сальных желез, эпидермальные кисты, фолликулит, алопеция
Такролимус	Зуд, периферические отеки, экхимозы, алопеция, фоточувствительность, фолликулит
Азатиоприн	Кореподобная (пятнисто-папулезная) сыпь, крапивница, реакции гиперчувствительности
Микофенолата мофетил	Периферические отеки, акне, тромбоз, реакции гиперчувствительности
Сиролимус	Акне, периферические отеки и отек лица, афтозный стоматит, гиперплазия десен

тельности, развившаяся в ответ на лекарственный препарат, от РТПХ [25].

ЛЕЧЕНИЕ КОЖНОЙ ФОРМЫ ОСТРОЙ РТПХ

В настоящее время в лечении кожной формы острой РТПХ определена лишь терапия первой линии, принципы которой следующие [26]:

- решение о начале терапии острой РТПХ основывается на клинических признаках;
- системное лечение следует начинать при острой РТПХ 2-й степени или выше;
- первая линия терапии острой РТПХ — метилпреднизолон в начальной дозе 2 мг/кг в сутки;
- при острой РТПХ 2-й степени с изолированными кожными проявлениями возможно применение более низких доз глюкокортикостероидов (1 мг/кг в сутки);
- не рекомендуется снижать дозу преднизолона в течение первых 7 дней после начала терапии, показано постепенное снижение дозы глюкокортикостероидов в случае полного ответа до 10% от начальной дозы в течение примерно 4 нед;
- в случаях стероид-резистентной РТПХ длительное использование глюкокортикостероидов может вызвать серьезные осложнения, в связи с чем показано проведение терапии второй линии;
- изолированное применение топических глюкокортикостероидов является достаточным для лечения острой кожной РТПХ 1-й степени, в случаях прогрессирования проявлений топические стероиды могут использоваться в дополнение к системному лечению;
- терапию второй линии при острой РТПХ рекомендуется начать, если возникает стероид-резистентность или отменить терапию глюкокортикостероидами невозможно.

В настоящее время не существует стандартной терапии второй линии острой РТПХ. Современная практика заключается в назначении в зависимости от возможностей и опыта сотрудников трансплантационного центра одного из следующих препаратов: алемтузумаба, $\alpha 1$ -анти трипсина, базиликсимаба, даклизумаба, ингибиторов JAK (например, руксолитиниба), микофенолата мофетила, метотрексата, пентостатина, АТГ, сиролимуса или ведолизумаба, а также клеточной терапии (например, мезенхимальных и регуляторных Т-клеток) и экстракорпорального фотофереза.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Современные исследования, направленные на изучение патогенеза РТПХ, преследуют цель не только расширения фундаментальных представлений о данном сложном мультисистемном процессе, но и выделения маркеров, определяющих течение РТПХ. Перспективным является изучение фактора активации В-клеток (BAFF) и хемокиновых рецепторов CXCL10 и CXCL11 в качестве предикторов как для острой, так и для хронической РТПХ [27]. Отмечена прямая связь плазменных уровней элафина (растворимого белка, продуцируемого кератиноцитами) с тяжестью течения кожной РТПХ [28]. Показано, что определение концентрации TFNR1, ST2 и REG3a в сыворотке крови позволяет спрогнозировать выживаемость при острой РТПХ. Использование диагностической панели с тремя РНК-маркерами (IRS2, PLEKHF1 и IL1R2) в сочетании с клиническими данными (серологический статус донора и реципиента по отношению к цитомегаловирусу, интенсивность режима кондиционирования) может помочь с высокой точностью отличить проявления хронической РТПХ от кожных поражений иного генеза [29, 30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Практически у каждого пациента после аллогенной ТГСК развиваются осложнения, в большинстве случаев затрагивающие кожу и ее придатки. Эти поражения могут иметь токсическую, аллергическую, инфекционную, иммунную и даже злокачественную природу, выступать в качестве изолированного поражения кожи или являться кожной формой острой РТПХ. Кроме того, поражения кожи могут быть сочетанными, что крайне затрудняет диагностический поиск и выбор терапевтической тактики. При диагностике кожных поражений чаще всего наиболее информативной является именно клиническая картина, а лабораторно-инструментальные методы дополняют клинические данные. Кожные поражения при аллогенной ТГСК не только значительно нарушают самочувствие и качество жизни реципиентов гемопоэтических стволовых клеток, но и могут быть крайне опасными для их жизни, как в случае с ССД и ТЭН. В связи с этим своевременная дифференциальная диагностика и лечение поражений кожи у пациентов в раннем посттрансплантационном периоде после ТГСК являются одной из самых актуальных задач врачей-трансплантологов и гематологов в содружестве с дерматовенерологами.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителей пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на использование медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) в научных целях на момент госпитализации в детском отделении трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток:

- Пациентка М., 5 лет — март 2019 г.
- Пациентка Ю., 14 лет — октябрь 2019 г.
- Пациентка Л., 17 лет — март 2019 г.
- Пациентка М., 14 лет — октябрь 2019 г.
- Пациентка Р., 17 лет — октябрь 2019 г.

INFORMED CONSENT

Patients' parents have signed written voluntary informed consent on usage of medical data (diagnostic results, treatment and observation) for scientific purposes during their admission to children's unit of bone-marrow and hematopoietic stem cells transplantation. Signed on:

- Patient M., 5 years old — March 2019.
- Patient Yu., 14 years old — October 2019.
- Patient L., 17 years old — March 2019.
- Patient M., 14 years old — October 2019.
- Patient R., 17 years old — October 2019.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Н. Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Novartis. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderma, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma.

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Nikolay N. Murashkin — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, EliLilly, Novartis. Scientific

consultant of Galderma, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie, AmrytPharma.

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Т. С. Бельшева

<http://orcid.org/0000-0001-5911-553X>

Т. З. Алиев

<http://orcid.org/0000-0003-1091-1521>

Т. Т. Валиев

<http://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Е. Б. Мачнева

<http://orcid.org/0000-0003-2395-4045>

Н. В. Сидорова

<http://orcid.org/0000-0003-3797-5808>

К. И. Киргизов

<http://orcid.org/0000-0002-2945-284X>

С. Р. Варфоломеева

<http://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Балашов Д.Н., Скворцова Ю.В. Федеральные клинические рекомендации по лечению хронической реакции «Трансплантат против хозяина» после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей. — М; 2015. [Rumyantsev AG, Maschan AA, Balashov DN, Skvortsova YuV. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po lecheniyu khronicheskoi reaktivnoy reaktsii "Transplantat protiv khozaina" posle transplantatsii gemopoeticheskikh stvolovykh kletok u detei.* Moscow; 2015. (In Russ.) Доступно по: <http://nodgo.org/sites/default/files/29.%20%28%D0%93%29%D1%85%D1%80%20%20%D1%82%D0%B3%D1%81%D0%BA%D0%A0.pdf>. Ссылка активна на 15.10.2020.
2. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, 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):945–956. doi: 10.1016/j.bbmt.2005.09.004.
3. Sung AD, Chao NJ. Acute graft-versus-host disease: are we close to bringing the bench to the bedside? *Best Pract Res Clin Haematol.* 2013;26(3):285–292. doi: 10.1016/j.beha.2013.10.009.
4. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies.* The EBMT Handbook. Carreras E, Dufour C, Mohty M Kröger N, eds. Springer; 2019. 688 p. doi: 10.1007/978-3-030-02278-5.
5. Paun O, Phillips T, Fu P, et al. Cutaneous complications in hematopoietic cell transplant recipients: impact of biopsy on patient management. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(8):1204–1209. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.05.006.
6. Ayuk F, Savani BN. Skin, Hair and Musculoskeletal Complications. In: *Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies.* The EBMT Handbook. Carreras E, Dufour C, Mohty M Kröger N, eds. Springer; 2019. pp. 409–413. doi:10.1007/978-3-030-02278-5_54.
7. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, 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.e1. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001.
8. Pidala J, Vogelsang G, Martin P, 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):451–458. doi: 10.3324/haematol.2011.055186.
9. Saliba RM, de Lima M, Giral S, et al. Hyperacute GVHD: risk factors, outcomes, and clinical implications. *Blood.* 2007;109(7): 2751–2758. doi: 10.1182/blood-2006-07-034348.
10. Zeiser R, Penack O, Holler E, Idzko M. Danger signals activating innate immunity in graft-versus-host disease. *J Mol Med (Berl).* 2011;89(9):833–845. doi: 10.1007/s00109-011-0767-x.
11. Harris AC, Young R, Devine S, et al. International, multi-center standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: a report from the MAGIC consortium. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(1):4–10. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.09.001.
12. Ion D, Stevenson K, Woo SB, et al. Characterization of oral involvement in acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(11):1717–1721. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.06.031.
13. Surjana D, Robertson I, Kennedy G, et al. Acute cutaneous graft-versus-host disease resembling type II (atypical adult) pityriasis rubra pilaris. *Australas J Dermatol.* 2015;56(1):e21–e23. doi: 10.1111/ajd.12108.
14. Huang J, Pol-Rodriguez M, Silvers D, Garzon MC. Acquired ichthyosis as a manifestation of acute cutaneous graft-versus-host disease. *Pediatr Dermatol.* 2007;24(1):49–52. doi: 10.1111/j.1525-1470.2007.00333.x.
15. Matsushita T, Hasegawa M, Shirasaki F, et al. A case of acute cutaneous graft-versus-host disease mimicking psoriasis vulgaris. *Dermatology.* 2008;216(1):64–67. doi: 10.1159/000109361.
16. Betts BC, Young JA, Ustun C, et al. Human herpesvirus 6 infection after hematopoietic cell transplantation: is routine surveillance necessary? *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17:1562–1568. doi: 10.1016/j.bbmt.2011.04.004.
17. Bolognia JL, Cooper DL, Glusac EJ. Toxic erythema of chemotherapy: a useful clinical term. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59(3): 524–529. doi: 10.1016/j.jaad.2008.05.018.
18. Hu SW, Cotliar J. Acute graft-versus-host disease following hematopoietic stem-cell transplantation. *Dermatol Ther.* 2011; 24(4):411–423. doi: 10.1111/j.1529-8019.2011.01436.x.
19. Ruiz-Genao DP, GF-Villalta MJ, Penas PF, et al. Pustular acral erythema in a patient with acute graft-versus-host disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003;17(5):550–553. doi: 10.1046/j.1468-3083.2003.00801.x.
20. Horn TD, Beveridge RA, Egorin MJ, et al. Observations and proposed mechanism of N,N,N'-triethylenethiophosphoramidate (thiotepa)-induced hyperpigmentation. *Arch Dermatol.* 1989; 125:524–527.
21. Callen J, Jorizzo J, Bolognia J, et al. *Dermatological Signs of Internal Disease.* 4th Ed. Saunders; 2009. p. 323.
22. Mays SR, Kunishige JH, Truong E, et al. Approach to the morbilliform eruption in the hematopoietic transplant patient. *Semin Cutan Med Surg.* 2007;26(3):155–162. doi: 10.1016/j.sder.2007.09.004.
23. Peñas PF, Zaman S. Many faces of graft-versus-host disease. *Australas J Dermatol.* 2010;51(1):1–10. doi: 10.1111/j.1440-0960.2009.00577.x.
24. Byun HJ, Yang JI, Kim BK, Cho KH. Clinical differentiation of acute cutaneous graft-versus-host disease from drug hypersensitivity reactions. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(4):726–732. doi: 10.1016/j.jaad.2010.07.042.
25. Hillen U, Hausermann P, Massi D, et al. Consensus on performing skin biopsies, laboratory workup, evaluation of tissue samples and reporting of the results in patients with suspected cutaneous graft-versus-host disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29(5):948–954. doi: 10.1111/jdv.12737.
26. Penack O, Marchetti M, Ruutu T, 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–e167. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30256-X.
27. Manalo IF, Miller IA, Davies LS. More immune dysregulation: sarcoidosis and chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplant. *JAAD Case Rep.* 2016;2(2):138–140. doi: 10.1016/j.jdc.2016.01.008.
28. Paczesny S, Braun TM, Levine JE, et al. Elafin is a biomarker of graft versus host disease of the skin. *Sci Transl Med.* 2010;2(13): 1–19. doi: 10.1126/scitranslmed.3000406.
29. Levine JE, Braun TM, Harris AC, et al. A prognostic score for acute graft-versus-host disease based on biomarkers: a multi-centre study. *Lancet Haematol.* 2015;2(1):21–29. doi: 10.1016/S2352-3026(14)00035-0.
30. Pidala J, Sigdel TK, Wang A, et al. A combined biomarker and clinical panel for chronic graft versus host disease diagnosis. *J Pathol Clin Res.* 2017;3(1):3–16. doi: 10.1002/cjp.2.58.