

Рекомендации Национального общества трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, генной и клеточной терапии по диагностике и лечению реакции «трансплантат против хозяина»

Иван С. Моисеев¹, Дмитрий Н. Балашов², Глеб О. Бронин³, Лариса В. Вахонина⁴, Ирина Г. Будаева⁵, Юлия В. Диникина⁵, Михаил Ю. Дроков⁶, Наталья А. Зорина⁷, Юлия Г. Федюкова⁸, Светлана Е. Зиганшина¹, Илья С. Зюзгин⁸, Татьяна С. Капорская⁹, Кирилл И. Киргизов¹⁰, Юлия С. Китаева¹¹, Людмила С. Зубаровская¹, Лариса А. Кузьмина⁶, Алексей А. Масчан², Михаил А. Масчан², Дмитрий В. Моторин¹², Юлия А. Олейник¹³, Юрий С. Осипов⁵, Галина Д. Петрова¹⁰, Юлия В. Скворцова², Лариса Г. Фечина⁴, Лариса Н. Шелихова², Елена В. Скоробогатова¹⁴, Галина А. Новичкова², Елена Н. Паровичникова⁶, Александр Д. Кулагин¹; Национальное общество трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, генной и клеточной терапии

¹ НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ² Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Россия; ³ Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Россия; ⁴ Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия; ⁵ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия; ⁶ Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия; ⁷ Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА, Киров, Россия; ⁸ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия; ⁹ Иркутская областная клиническая больница, Иркутск, Россия; ¹⁰ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина, Москва, Россия; ¹¹ Свердловская областная клиническая больница №1, Екатеринбург, Россия; ¹² Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА, Санкт-Петербург, Россия; ¹³ Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С. П. Боткина, Москва, Россия; ¹⁴ Российская детская клиническая больница – филиал ФГАОУ ВО РНИМУ Н. И. Пирогова, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Трансплантация аллогенных гемопоэтических клеток (алло-ТГСК) является жизненно важной процедурой при различных злокачественных и незлокачественных гематологических заболеваниях; при этом, острая и хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) является основной причиной заболеваемости и смертности у пациентов, прошедших данную процедуру. Существующие исследования охватывают лишь некоторые ключевые аспекты диагностики и лечения этих осложнений и иногда приводят к противоречивым результатам. Методы профилактики и терапии РТПХ, применяемые в России, имеют свои особенности по сравнению с практиками других стран, которые обсуждены в данной статье. Консенсус, представленный в статье, касается стандартов клинической практики и существующих противоречий в этой области. Рекомендации составлены на основе мнений экспертов из 18 активных центров аллогенной трансплантации в России. Основными методами, использованными для разработки рекомендаций, стали двухэтапная система Delphi и оценка доказательств на основе качества имеющихся данных. Консенсус охватывает первичную диагностику, а также, первую и последующую линии терапии острой и хронической РТПХ, включая подход к терапии первой линии без применения глюкокортикостероидов. Экспертная группа состояла из специалистов как в области педиатрии, так и специалистов взрослой практики, что делает рекомендации актуальными для обеих групп пациентов. Приведенные в этой статье рекомендации отражают современную практику здравоохранения в Российской Федерации и соответствуют международным тенденциям. Консенсус сформирован на основе актуальных научных данных и подлежит пересмотру с течением времени.

Ключевые слова: реакция «трансплантат против хозяина», консенсус, лечение, диагностика.

Для цитирования: Моисеев ИС, Балашов ДН, Бронин ГО и соавт. Рекомендации Национального общества трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, генной и клеточной терапии по диагностике и лечению реакции «трансплантат против хозяина». Cell Ther Transplant. 2025; 14(2): 55-86

doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2025-14-2-55-86

EDN: BPPBNJ

Представлено: 14 апреля 2025, принято: 17 июня 2025

Для корреспонденции: Иван С. Моисеев, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия.

E-mail: moisiv@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация аллогенных гемопоэтических клеток (алло-ТГСК) является жизненно важной процедурой при различных злокачественных и незлокачественных гематологических заболеваниях [1]. С момента внедрения процедуры алло-ТГСК в клиническую практику, РТПХ остается одним из основных осложнений, сопровождающихся высоким уровнем морбидности и летальности, что существенно ограничивает возможность широкого применения данной медицинской процедуры [2]. Два крупных недавних исследования показали, что за последние годы не наблюдалось снижения частоты как острой, так и хронической РТПХ, несмотря на улучшение протоколов профилактики РТПХ. Основной причиной отсутствия положительных изменений является широкое использование альтернативных доноров, периферических стволовых гемопоэтических клеток в качестве источника трансплантата и увеличение количества трансплантаций у пожилых пациентов. При этом около одной трети пациентов по-прежнему испытывают симптомы острой или хронической РТПХ [3, 4]. В Российской Федерации наблюдается стабильный рост количества трансплантаций, однако, этот показатель все еще не достигает необходимого уровня для удовлетворения потребностей населения, который составляет около 200-300 алло-ТГСК на 10 млн. человек в год. Таким образом, мы ожидаем дальнейшего увеличения частоты возникновения РТПХ в российской системе здравоохранения [4-8]. В связи с этим, оптимизация методов диагностики и лечения РТПХ становится критически важной задачей для снижения частоты возникновения данного осложнения и улучшения исходов для пациентов.

Ключевым достижением в области РТПХ стало изменение диагностических подходов и критериев стадирования для острой и хронической РТПХ, что способствовало развитию исследований и внедрению новых методов лечения. С тех пор в данной области были представлены несколько эффективных методов лечения, включая руксолитиниб [12-13], ибрутиниб [14-15], белумосудил [16], интерлейкин-2 [17] и аксатилимаб [18]. В настоящее время также разрабатываются комбинированные стратегии, использующие эти новые методы лечения [19]. Недавно Penack et al. опубликовали европейский консенсус по профилактике и лечению РТПХ [20]. Несмотря на то, что методы профилактики, применяемые в российском многоцентровом клиническом исследовании, не продемонстрировали значимых отличий от европейских, терапевтические подходы в реальной клинической практике оказались отличными. Таким образом, данное исследование сосредоточено на вопросах диагностики, лечения и общих аспектах острой и хронической РТПХ.

МЕТОДЫ

Для составления рекомендаций консенсуса использовался двухэтапный метод Delphi [22]. Поскольку исследование включало значительное количество вопросов, не подкрепленных доказательствами, использовалась модифицированная классификация National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Консенсус считался достигнутым, если его поддерживало 70% респондентов. С целью

интеграции практик педиатрических и взрослых медицинских центров использовались менее строгие критерии, чем рекомендовано. Категория 1 определялась как уровень доказательств высокого качества и основана на крупных рандомизированных клинических испытаниях и консенсусе, достигнутом после второго раунда обсуждений. Категория 2А охватывает доказательства более низкого качества, основанные на небольших рандомизированных или контролируемых нерандомизированных исследованиях и консенсусе, достигнутом после второго раунда обсуждений. Категория 2В была определена как уровень доказательств низкого качества, полученных из небольших ретроспективных исследований и консенсусе, достигнутом после второго раунда обсуждений. Категория 2С определялась как отсутствие прямых доказательств и основана на существующей клинической практике или рекомендациях, которые поддерживаются консенсусом экспертов. Также панель экспертов в процессе создания данных рекомендаций подчеркивает крайнюю гетерогенность клинической картины РТПХ. Даже опубликованные рандомизированные исследования могут исключать до половины популяции реципиентов алло-ТГСК с сочетанием различных осложнений, сопутствующих заболеваний и атипичных проявлений РТПХ. В связи с этим авторы договорились, что в рекомендации могут включаться только рекомендации, достигшие консенсуса, а также сформулированы рекомендации с высоким уровнем доказательности, но пограничным уровнем консенсуса.

Доказательства, основанные на модели «Population, Intervention, Comparison, and Outcome» (PICO), были получены методистом консенсуса и представлены экспертам и руководителю консенсуса для оценки, утверждения и включения в список ссылок. Определения консенсуса и классификация доказательств обсуждались по электронной почте и во время телеконференции 17 марта 2025 г. Модификации, которые были указаны необходимыми в процессе рецензирования при публикации статьи, были распространены в качестве третьего этапа консенсуса с анонимным утверждением вносимых изменений.

ЭКСПЕРТНАЯ ГРУППА

Экспертная панель состояла из 28 экспертов из 14 трансплантационных центров Российской Федерации, которые были вовлечены в процесс руководителем консенсуса (Моисеевым Иваном Сергеевичем) и методистом (Зиганшиной Светланой Евгеньевной). Консенсус включал экспертов из всех российских центров, которые провели, как минимум, 20 аллогенных трансплантаций за последние 3 года. В консенсус были вовлечены главный внештатный гематолог Министерства Здравоохранения для взрослых, главный внештатный гематолог Министерства Здравоохранения для детей, президент Российской национальной ассоциации трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, генной и клеточной терапии (RusBMT), и другие эксперты в области трансплантации ГСК, которые не участвовали в процессе Delphi голосования, но рассмотрели результаты консенсуса и одобрили окончательную публикацию.

ВЫБОР ВОПРОСОВ ДЛЯ КОНСЕНСУСА

Руководитель консенсуса отвечал за выбор вопросов для консенсуса на основе текущих пробелов в доказательствах международных рекомендаций и опубликованных практик по лечению РТПХ в Российской Федерации [9-11], [21]. В ходе первого раунда эксперты могли включать свои предложения по дополнительным вопросам, которые подлежали рассмотрению, и в дальнейшем были включены во второй раунд. Формулировка вопросов после первого раунда являлась ответственностью руководителя консенсуса и методиста.

УПРАВЛЕНИЕ КОНФЛИКТАМИ ИНТЕРЕСОВ

Все участники дискуссии раскрыли свой конфликт интересов (КИ). Эти КИ были обсуждены внутри экспертной группы, и эксперты, у которых были недопустимые КИ по определенным вопросам, были исключены из голосования по этим вопросам. Работа методиста заключалась в обеспечении независимого анализа опубликованных данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Диагноз и первая линия терапии

Результаты консенсуса представлены в Таблице 1. Эксперты подтвердили использование критериев MAGIC 2018 для установления диагноза острой РТПХ. Эти критерии были подтверждены данными многоцентровых исследований, как у детей, так и у взрослых [23-24]. Эксперты подтвердили важность биопсии для диагностики острой РТПХ. Несмотря на то, что эксперты пришли к заключению, что биопсия не обязательна для типичных кожных проявлений РТПХ, они рекомендовали биопсию

для большинства случаев подозрения на РТПХ желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Несколько исследований, посвященных вопросу биопсии кожи при РТПХ, показали специфичность и чувствительность биопсии около 0,8-0,9, однако, не было продемонстрировано доказательств улучшения выживаемости при ранней биопсии. Польза биопсии кожи может быть более значимой у пациентов с эффективными схемами профилактики РТПХ, при которых вероятность развития острой РТПХ не превышает 30% [25-27]. С другой стороны, биопсия при РТПХ ЖКТ связана со значительным процентом отрицательных результатов, не требующих иммуносупрессивной терапии. Также, определение концентрации биомаркеров и проведение ПЦР с целью определения вирусов в стуле могут помочь при подозрении на цитомегаловирусную (ЦМВ) инфекцию, но не в случае подозрения на инфекции, вызываемые вирусами герпеса типов 1, 2 и 6, кроме того ЦМВ-энтероколит может развиваться при минимальном уровне виремии в крови. Все эти клинические состояния требуют гистопатологического дифференциального диагноза поражения ЖКТ [27-33]. Вопрос о биопсии печени был оставлен для рассмотрения в индивидуальном порядке, поскольку изолированная острая РТПХ печени встречается относительно редко [21]. Кроме того, у пациентов раннего посттрансплантационного периода может быть ряд противопоказаний для трансдермальной печеночной биопсии [34], эндоваскулярная биопсия не является широко доступной, и процент точного патологического диагноза невысок [35]. При диагностике РТПХ печени рекомендуется исключение вирусных гепатитов и венозноокклюзионной болезни печени с помощью доплеровской ультрасонографии. Группа экспертов решила следовать предыдущим международным рекомендациям и рекомендовать возможность начала лечения острой РТПХ до гистологического подтверждения [20].

Таблица 1: Позиции консенсуса относительно диагностики и первой линии терапии острой РТПХ

Утверждение	% консенсуса	Категория рекомендаций
Диагноз острой РТПХ устанавливается на основании критериев MAGIC 2018	83%	2B
В ряде случаев биопсия кожи может быть рекомендована при подозрении на острую РТПХ кожи	100%	2B
В большинстве случаев при подозрении на РТПХ кишки биопсия показана. В отдельных случаях, в том числе при наличии проявлений РТПХ кожи, могут быть использованы другие подходы к диагностике	94%	2B
Острая РТПХ печени является диагнозом исключения после обследования на веноокклюзионную болезнь печени, отмены гепатотоксичных препаратов, исключения вирусных гепатитов. В отдельных случаях для верификации диагноза может быть выполнена биопсия	94%	2B
Лечение острой РТПХ может быть начато до получения гистологического подтверждения	94%	2B
Пациенты с острой РТПХ кожи 1-2 стадии должны получать топическую терапию	94%	1
Системная терапия острой РТПХ кожи 1-2 стадии может быть назначена только при повышении стадии	94%	2C
Топическая терапия острой РТПХ кожи обязательно должна включать глюкокортикостероиды	100%	2B
Топическая терапия острой РТПХ кожи помимо глюкокортикостероидов может включать: такролимус крем, пимекролимус крем, руксолитиниб крем, увлажняющие крема	100%	2B
Терапия острой РТПХ кишечника без системной иммуносупрессии возможна в ситуации изолированной 1 стадии	83%	2B

Утверждение	% консенсуса	Категория рекомендаций
Терапия острой РТПХ печени без системной иммуносупрессии не рекомендуется во всех случаях	79%	2C
Системное лечение показано при РТПХ II и более степени, за исключением I стадии поражения кишечника или желудка	83%	2A
Лечение острой РТПХ может быть начато до получения гистологического заключения, особенно при быстром прогрессировании клинических симптомов	100%	2B
Препаратом выбора 1-й линии терапии острой РТПХ у детей и взрослых при отсутствии особых клинических ситуаций является метилпреднизолон в дозе 1-2 мг/кг	100%	2B
Пероральные и внутривенные дозы глюкокортикостероидов используются в соотношении 1:1	94%	2B
Стартовая терапия острой РТПХ метилпреднизолоном у амбулаторных пациентов, не требующих госпитализации, способных принимать таблетки может проводиться таблетированными глюкокортикостероидами	94%	2C
Переход на таблетированную терапию острой РТПХ глюкокортикостероидами с внутривенной формы может быть осуществлен при наличии возможности принимать таблетки через 3-7 дней	100%	2C
Доза глюкокортикостероидов в первой линии терапии острой РТПХ при отсутствии признаков неэффективности не меняется в течение 7-14 дней, при наличии признаков клинической неэффективности может быть изменена после 3 дней терапии после назначения второй линии терапии	81%	2B
Шаг редукции дозы глюкокортикостероидов при ответе на лечение острой РТПХ может быть выбран в диапазоне от 0.1-0.5 мг/кг в зависимости от клинической ситуации	94%	2B
Рекомендуемый интервал снижения дозы глюкокортикостероидов в первой линии терапии острой РТПХ при достижении ответа 5-7 дней	71%	2B
В случае обострения острой РТПХ на фоне снижения доз первой линии терапии глюкокортикостероидами допустимыми клиническими опциям является переход на 2-ю линию терапии и/или возврат к изначальной дозе глюкокортикостероидов	94%	2B
В большинстве клинических ситуаций повышение дозы глюкокортикостероидов при неэффективности стартовой дозы не рекомендуется	94%	2A
В случае обострения острой РТПХ на фоне снижения доз первой линии терапии глюкокортикостероидами допустимыми клиническими опциям является переход на 2-ю линию терапии или возврат к изначальной дозе глюкокортикостероидов	94%	2C
В случае констатации неэффективности первой линии терапии глюкокортикостероидами острой РТПХ и добавления 2-й линии терапии начинается снижение дозы глюкокортикостероидов	71%	2C
В случае констатации неэффективности первой линии терапии глюкокортикостероидами острой РТПХ и ответа на 2-ю или последующие линии терапии глюкокортикостероиды могут быть полностью отменены	71%	2C
В случае констатации неэффективности первой линии терапии глюкокортикостероидами острой РТПХ и ответа на 2-ю, глюкокортикостероиды является первым методом лечения, который ступенчато отменяется	94%	2B
Иммуносупрессивная терапия при острой РТПХ II-IV при отсутствии последующей хронической РТПХ проводится более длительно	72%	2B

Лечение острой РТПХ кожи 1 и 2 стадий должно проводиться с использованием местной терапии, основываясь на рандомизированном исследовании Vasigalupo et al., которое показало отсутствие различий в исходах при местной терапии по сравнению с системными глюкокортикостероидами, но меньшую частоту осложнений при использовании топической терапии [36]. Также есть данные об эффективности местных ингибиторов кальциневрина без кортикостероидов, однако число пациентов в таких публикациях относительно невелико [37,38]. Нет данных о дополнительных критериях перехода на системную терапию помимо увеличения степени РТПХ (прогрессии РТПХ), поэтому эксперты решили оставить это показание для назначения системной иммуносупрессии при легких формах кожной РТПХ. Также эксперты решили сохранить возможность лечения острой РТПХ

верхних и нижних отделов ЖКТ I стадии с помощью перорального будесонида, основываясь на двух проспективных исследованиях, показавших ответ у 46-76% пациентов при этом подходе [39-42]. Учитывая отсутствие данных о лечении острой РТПХ печени без системных глюкокортикостероидов, было рекомендовано воздержаться от такого лечения. Все другие формы острой РТПХ, кроме кожной 1-2 стадии и желудочно-кишечной I стадии, должны лечиться системными глюкокортикостероидами. Несмотря на отсутствие строго контролируемых исследований применения топической терапии с использованием глюкокортикостероидов при острой РТПХ кожи, эксперты согласились с тем, что имеющиеся данные свидетельствуют о том, что местное лечение, может привести к ремиссии при локализованной кожной РТПХ и должно быть обязательным компонентом

местной терапии [35,43]. Дополнительными агентами, которые можно использовать в дополнение или альтернативно глюкокортикостероидам, являются пимекролимус, такролимус, руколитиниб и увлажняющие средства [44-46].

Группа не пришла к единому мнению о стандартной дозе глюкокортикостероидов (ГКС), как для взрослых, так и для детей. Стандартная рекомендуемая доза составляет 2 мг/кг на основе рандомизированного исследования Van Lint et al., показавшего отсутствие преимуществ более высоких доз метилпреднизолона [47]. Несколько предыдущих консенсусных заявлений указывали, что может быть использована доза 1 мг/кг метилпреднизолона для острой РТПХ II степени [20,48]. Также, в крупном ретроспективном исследовании было показано отсутствие различий в выживаемости между пациентами, получавшими дозы 1 мг/кг и 2 мг/кг с поправкой на степень тяжести заболевания [49]. Так как этот анализ был проведен до введения руксолитиниба для стероид-резистентных форм острой РТПХ, и есть данные о худшей выживаемости во время второго этапа лечения после более высоких доз стероидов, эксперты решили рекомендовать дозу 1-2 мг/кг для всех степеней острой РТПХ [49]. Учитывая отсутствие данных о пользе внутривенного введения ГКС перед переходом на пероральную форму у пациентов без эметического синдрома и способных принимать пероральные препараты, группа экспертов, на основе своего клинического опыта, разрешила начало терапии пероральными формами ГКС и ранний переход, как только пациент сможет принимать пероральные препараты.

Эксперты рекомендовали сохранить профилактическую иммуносупрессию, если она переносится пациентом, или назначить ингибиторы кальциневрина / сиролимус в случае, если профилактический режим не включает длительную иммуносупрессию. Данные для этой рекомендации основаны на исследованиях острой РТПХ у пациентов, не получавших длительную профилактику РТПХ, такую как монотерапия посттрансплантационным циклофосфамидом или альфа-бета Т-клеточная деплеция. Этот подход призван снизить использование ГКС [51, 52]. В соответствии с ранее принятыми рекомендациями, было сформулировано, что доза ГКС в первой линии терапии острой РТПХ, в отсутствие признаков неэффективности, не должна меняться в течение 7-14 дней. Если присутствуют признаки клинической неэффективности, доза может быть скорректирована через 3 дня после начала терапии и начала лечения второй линии [20, 48]. Эксперты не смогли прийти к единому мнению о точной скорости снижения дозы глюкокортикостероидов в случае достижения ответа на проводимую терапию; рекомендуемые временные интервалы снижения дозы составляют каждые 5-7 дней, для постепенного снижения дозы был согласован шаг снижения в 0,1-0,5 мг/кг. Несмотря на широкий диапазон скорости снижения дозы ГКС, большинство случаев, попадающих под эту рекомендацию, является примером «медленного снижения дозы», которое ассоциируется с меньшим количеством рецидивов согласно крупному ретроспективному исследованию [53].

Эксперты согласились, что в случае неэффективности ГКС (в том числе 1 мг/кг и 2 мг/кг), как правило, не рекомен-

дуется дальнейшая эскалация дозы [47]. Если после неэффективности ГКС начинается вторая линия терапии, дозу ГКС следует постепенно снижать. Степень и шаг снижения не были согласованы, но общий алгоритм должен быть таким же, как и для снижения дозы ГКС в случае ответа на терапию. В случае рецидива во время снижения дозы обе опции, увеличение дозы ГКС и вторая линия терапии, были признаны приемлемыми группой экспертов. После успешного лечения острой РТПХ показана продолжительная иммуносупрессивная терапия. Рекомендация основана на ретроспективных исследованиях, показавших, что большинство пациентов после острой РТПХ развивают хроническую форму [21, 54]. Ретроспективное исследование Inamoto et al. показало, что продление иммуносупрессивной терапии до 18 месяцев после трансплантации не ассоциировано с увеличением риска рецидива. Влияние продленной иммуносупрессивной терапии на риск и тяжесть последующей хронической РТПХ неизвестно [55]. Эксперты рекомендуют не продолжать иммуносупрессивную терапию более чем на 12 месяцев после алло-ТГСК.

Стероид-рефрактерная острая РТПХ

Результаты консенсуса суммированы в Таблице 2. Эксперты согласны с тем, что, если первая линия терапии острой РТПХ включала ГКС, методом выбора как для взрослых, так и для детей должен быть руксолитиниб. Рекомендация основана на рандомизированном исследовании REACH2 [56]. В случае, если достигнут ответ на вторую линию терапии, глюкокортикостероиды можно отменить, и они должны быть первым препаратом, который отменяют, в то время, как препарат второй линии, на фоне которого был достигнут ответ, должен быть продолжен после отмены ГКС [57-60]. Эта позиция находит отражение в реальной клинической практике в случае применения руксолитиниба, который, как правило, продолжается после отмены ГКС. Решение о назначении других вариантов терапии, кроме руксолитиниба, принимается индивидуально на основе сопутствующих заболеваний, цитопении и имеющихся на момент назначения терапии осложнений. В случаях гематологической токсичности 3 степени дозу руксолитиниба следует уменьшить на 50%, а при развитии токсичности 4 степени – временно отменить или уменьшить дозу на 50%. Эти рекомендации отражают дизайн регистрационного исследования [56]. Эксперты упомянули экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ), антагонисты фактора некроза опухоли альфа (анти-ФНОα), сиролимус в комбинации с ингибиторами кальциневрина, микофенолат мофетил (ММФ), тофацитиниб, абатацепт, клеточную терапию в качестве альтернативных терапевтических опций. Все эти препараты могут быть также рассмотрены в третьей и последующих линиях терапии. Ни один из упомянутых методов лечения не был единогласно признан предпочтительным выбором терапии экспертами. Несмотря на то, что опубликованные исследования не дают четкого ответа на вопрос о рациональной последовательности терапии после второй линии и о необходимости комбинированных подходов, эксперты рекомендуют использовать комбинированные стратегии в третьей и последующих линиях лечения острой РТПХ. Эксперты достигли консенсуса в отношении использования анти-ФНОα и ЭКФ в качестве

Таблица 2: Позиции консенсуса относительно лечения стероид-рефрактерной острой РТПХ

Утверждение	% консенсуса	Категория рекомендаций
Препаратом выбора во второй линии терапии острой РТПХ, если первая проводилась с глюкокортикостероидами является руксолитиниб	89%	1
В случае гематологической токсичности руксолитиниба 3 степени при лечении острой РТПХ проводится редукция его дозы на 50%	71%	1
В случае гематологической токсичности руксолитиниба 4 степени при лечении острой РТПХ проводится редукция его дозы на 50% или перерыв в терапии до восстановления нейтрофилов выше 500 кл.в мкл	100%	1
В третьей линии терапии острой РТПХ показана комбинированная терапия методами лечения стероид-рефрактерной РТПХ	90%	2C
В третьей линии терапии острой РТПХ, если во второй использовался руксолитиниб, предпочтительными методами являются антагонисты фактора некроза опухоли или экстракорпоральный фотоферез	100%	2B
Помимо системной терапии в третьей линии терапии кишечной формы острой РТПХ показано применение трансплантации фекальной микробиоты	81%	2B
В четвертой линии терапии показана комбинированная терапия	100%	2C

Рекомендации Российского общества трансплантации гемопоэтических стволовых клеток для острой РТПХ												
Метилпреднизолон 1-2 мг/кг внутривенно или перорально	← повышение стадии	Топические ГКС ± такролимус / пимекроиус, руксолитиниб, увлажняющие крема, будесонид при РТПХ кишечника 1	←	Топическая терапия для острой РТПХ кожи 1-2 стадии, 1 стадии кишечника	←	Стадирование по системе MAGIC 2018. Начало лечения. Возможно до получения гистологии.	Биопсия ЖКТ: рекомендовано. Кожа: возможна. Печень: возможна после исключения ВОВ, вирусного гепатита	←	Подозрение на острую РТПХ			
2-ая линия терапии ↓	← отсутствие ответа через 3-7 дней ← обострение на редукции дозы →	Метилпреднизолон 1-2 мг/кг внутривенно или перорально При достижении ответа редукция дозы по 0.1-0.5 мг/кг каждые 5-7 дней до полной отмены	←	Системная терапия для всех других проявлений	←							
Препарат выбора: Руксолитиниб	Отсутствие эффекта в течение 14-28 дней →	→	3-я линия терапии →			Комбинированная терапия с включением следующих методов: Методы выбора: анти-ФНОα или ЭКФ для поражения кожных покровов или печеночных проявлений ТФМ или анти-ФНОα для проявлений острой РТПХ кишечника						
Альтернативно: ЭКФ, Сиролимус +ИКН, ММФ, анти-ФНОα, Тофациитиниб, Абатацепт	Частичный ответ	→	Редукция дозы ГКС по 0.1-0.5 мг/кг каждые 5-7 дней, до полной отмены →	Продленная ИСТ до 12 месяцев		Альтернативно: Сиролимус +ИКН, ММФ, анти-ФНОα, Тофациитиниб, Абатацепт, Клеточная терапия						
Рекомендации Российского общества трансплантации гемопоэтических стволовых клеток для хронической РТПХ												
Оценка ответа 14-28 дней	← Преднизолон 1 мг/кг	← повышение степени тяжести	←	Топическая терапия	←	Легкие проявления, не более 2 органов	←	Стадирование по критериям MAGIC 2018, оценка шкалы Lee у взрослых, PedsQL у детей 1 раз в 2-8 недель	←	Поражение типичных органов: кожи, слизистых оболочек рта, половых органов, фасций, глаз и легких Биопсия: опционально. Осмотр офтальмолога и ФВД: обязательно.	←	Подозрение на хроническую РТПХ
Прогрессия или возврат симптоматики на снижении дозы ↓ 2-ая комбинированная линия терапии ↓	Частичный ответ, начало снижения дозы преднизолон а по 0.1-0.2 мг/кг каждую 1-4 недели	← Оценка ответа 14-28 дней	←	Преднизолон 1 мг/кг	←	Средняя и тяжелая хроническая РТПХ	←		←	Поражение других органов или атипичные проявления хронической РТПХ, подозрение на другую этиологию. Биопсия: рекомендована. Консультация профильного специалиста: рекомендована	←	
Препарат выбора: руксолитиниб →			→	Достигнут частичный ответ	→	Снижение ГКС до отмены	→					
Альтернативно: ЭКФ, ибрутиниб, интерлейкин-2, метотрексат, циклофосфамид, иматиниб, тофациитиниб, ММФ, анти-интерлейкин-6 терапии, клеточная терапия, анти-ФНОα	снижение дозы преднизолон а по 0.1-0.2 мг/кг каждую 1-4 недели →	Оценка ответа 14-28 дней при наличии признаков прогрессирования, через 12 недель при стабилизации	→	Ответ не достигнут	→	3-я комбинированная линия терапии Препарат выбора: Белумосудил Альтернативно: ЭКФ, ибрутиниб, интерлейкин-2, метотрексат, циклофосфамид, иматиниб, тофациитиниб, ММФ, анти-интерлейкин-6 терапии, клеточная терапия, анти-ФНОα ,	→	Продолжить ИСТ до полного ответа или плато ответа с хорошим качеством жизни. При РТПХ легких до плато ОФВ1 в течение 2 лет или двух точек восходящего тренда ОФВ1 с интервалом не менее 3 месяцев.	→		→	Отмена системной иммуносупрессивной терапии

Рисунок 1: Схематичное представление основных рекомендаций консенсуса

Аббревиатуры: РТПХ = реакция «трансплантат против хозяина»; ЖКТ = желудочно-кишечный тракт; ВОВ = веноокклюзионная болезнь печени; экстракорпоральный фотоферез = ЭКФ; анти-ФНОα = антагонисты фактора некроза опухоли альфа; ИКН = ингибиторы кальциневрина; ММФ = микофенолат мофетил; ТФМ = трансплантация фекальной микробиоты; ФВД= функция внешнего дыхания; ГКС = глюкокортикостероиды; ОФВ1 = объем форсированного выдоха за 1 сек.

предпочтительных методов третьей и последующих линий терапии острой РТПХ. Рекомендация основана на нескольких небольших исследованиях, показавших безопасность комбинации этих методов с руксолитинибом [61, 62, 63]. При резистентной к руксолитинибу острой РТПХ желудочно-кишечного тракта эксперты рекомендуют трансплантацию фекальной микробиоты (ТФМ) и терапию анти-ФНО α . Было опубликовано несколько проспективных одноцентровых исследований и мета-анализ, как для взрослых, так и для детей, которые продемонстрировали эффективность ТФМ в третьей линии терапии [64, 68]. Для оценки приживления микробиоты были предложены упрощенные методы с определением ДНК *Bacteroides fragilis* [69]. В случае неэффективности третьей линии терапии, эксперты единогласно порекомендовали комбинированные стратегии лечения (Рис. 1).

Хроническая РТПХ

Эксперты подтвердили, что для стадирования хронической РТПХ следует использовать стандартную терминологию, разработанную рабочей группой EBMT-NIH-CIBMTR в 2018 году на основе консенсуса Национального института здравоохранения (NIH) 2014 года [11,70], которая была подтверждена в нескольких проспективных исследованиях и предсказывает смертность без рецидива, а также, ответ на терапию [71-74]. Типичные проявления хронической РТПХ со стороны кожи, слизистых оболочек рта, половых органов, фасций и легких, описанные в рекомендациях NIH 2014 года, считаются достаточными для клинического диагноза [11]. Эксперты рекомендуют включить поражения глаз в список типичных органов-мишеней, при поражении которых может выставляться клинический диагноз хронической РТПХ. Возможные альтернативные причины симптомов со стороны глаз после трансплантации включают аллергический конъюнктивит, инфекционный увеит или ретинит, составляющие менее 5% случаев. Все эти альтернативные состояния могут быть исключены во время рекомендованных офтальмологических обследований, включая тест Ширмера, индекс заболеваний поверхности глаза,

окрашивание роговицы с флуоресцеином и оценку степени покраснения конъюнктивы [75,76]. Консенсус рекомендует обязательный осмотр офтальмолога перед постановкой диагноза РТПХ глаз. Для подтверждения диагноза хронической РТПХ при атипичных проявлениях, нетипичном поражении органов и подозрении на другие этиологии рекомендуется проведение биопсии. В 2022 году был опубликован консенсус NIH по атипичной хронической РТПХ, в котором все ранее описанные аутоиммунные заболевания рассматриваются как проявления хронической РТПХ. В случаях, когда присутствуют исключительно атипичные симптомы, рекомендована биопсия органа-мишени для подтверждения диагноза, если это возможно для данного органа. Синдром сухого глаза, диагностируемый с помощью этих инструментов является отличительной чертой хронической РТПХ [77]. Кожа - один из самых распространенных органов-мишеней при хронической РТПХ. Биопсия кожи может помочь подтвердить диагноз или исключить другие возможные причины кожных проявлений. Для несклеротических форм достаточно трепан-биопсии, в то время как при склерозирующем варианте РТПХ или фасциите необходимо выполнение эксцизионной биопсии. В реальной клинической практике биопсия кожи выполняется не часто [78,79]. В отличие от острой РТПХ и хронической кожной РТПХ, для диагностики РТПХ легких нет единого патологоанатомического консенсуса относительно патологических находок в биопсиях, в связи с чем, диагноз основан на сравнении с ранее описанными в литературе случаями. Диагноз РТПХ легких должен устанавливаться клиницистами на основании тщательного анализа клинических, инструментальных и лабораторных данных [80-82]. Таким образом, группа экспертов пришла к выводу, что биопсия может быть полезной для диагностики РТПХ легких, но не является обязательной в случаях типичной картины компьютерной томографии и соотношения объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1)/жизненной емкости легких (ЖЕЛ) с более выраженным снижением ОФВ1 по сравнению с ЖЕЛ.

Таблица 3: Позиции консенсуса относительно лечения хронической РТПХ

Утверждение	% консенсуса	Категория рекомендаций
Стадирование хронической РТПХ проводится по критериям NIH 2017	71%	1
Типичное поражение кожи, полости рта, фасций, гениталий, легких и глаз подтверждает клинический диагноз и не требует биопсии для подтверждения	88%	2B
Выполнение биопсии кожи при хронической РТПХ является клинической опцией для подтверждения диагноза	75%	2B
В случае подозрения на хроническую РТПХ легких выполнение биопсии желательно, но может не выполняться при наличии типичного паттерна ЖЕЛ/ОФВ1 и картины компьютерной томографии	100%	2B
При подозрении на хроническую РТПХ биопсия должна быть выполнена при атипичных проявлениях, отсутствия поражения типичных органов, подозрении на другую этиологию	94%	2B
При оценке ответа на системную терапию тяжелой хронической РТПХ без улучшения по шкале NIH рекомендуется использовать Lee GvHD symptom scale у пациентов старше 12 лет и Peds-QL младше 12 лет	88%	1
В условиях наличия множественных терапевтических опций хронической РТПХ достаточным ответом на системную терапию хронической РТПХ является достижение легких проявлений со стороны всех вовлеченных органов при наличии хорошего качества жизни	93%	2B

Утверждение	% консенсуса	Категория рекомендаций
Минимальные сроки принятия решения о смене системной терапии хронической РТПХ составляют 2-4 недели в зависимости от характера клинических проявлений	94%	2C
Сроки принятия решения о смене системной терапии при отсутствии признаков прогрессирования хронической РТПХ составляют не менее 4 недель, при удовлетворительном качестве жизни решение может приниматься через 12 недель	100%	1
При диагнозе синдрома «перекреста» острой и хронической РТПХ могут использоваться протоколы лечения острой и хронической РТПХ в зависимости от превалирующей клинической картины	94%	2B
Терапия легкой хронической РТПХ должна проводиться с помощью топической терапии	100%	1
Местная терапия хронической РТПХ кожи включает топические глюкокортикостероиды или альтернативно ингибиторы кальциневрина	83%	2B
Местная терапия хронической РТПХ глаз включает искусственную слезу, дексаметазон и/или циклоспорин	77%	2B
Системная терапия хронической РТПХ должна быть назначена при средних и тяжелых клинических проявлениях	88%	1
При системном лечении хронической РТПХ целесообразно назначение или продолжение «базовой» иммуносупрессивной терапии ингибиторами кальциневрина, или mTOR, или руксолитинибом	94%	1
Препаратом выбора при назначении системных глюкокортикостероидов для лечения хронической РТПХ является преднизолон (1 мг/кг)	82%	1
Стартовая терапия хронической РТПХ может проводиться перорально	94%	1
Доза глюкокортикостероидов в первой линии терапии хронической РТПХ не меняется первые 14-28 дней	100%	2C
Рекомендуемый шаг снижения дозы глюкокортикостероидов в первой линии терапии хронической РТПХ выбирается индивидуально и составляет 0.1-0.2 мг/кг	100%	2C
При атипичных стероид-рефрактерных формах РТПХ выбор терапии осуществляется индивидуально после консультации с профильным специалистом	71%	2C
В случае констатации неэффективности первой линии терапии глюкокортикостероидами хронической РТПХ и добавления 2-й линии терапии проводится снижение дозы глюкокортикостероидов	71%	2C
Симптоматическая терапия отдельных органных проявлений может быть использована для улучшения качества жизни	100%	2C
Методом выбора для системной терапии хронической РТПХ 2-й линии является руксолитиниб	94%	1
При наличии стероид-рефрактерной формы РТПХ легких методом выбора для системной терапии является руксолитиниб	77%	2C
Во второй линии терапии хронической РТПХ показано использование комбинированного лечения	82%	2C
Во третьей линии терапии хронической РТПХ показано использование комбинированного лечения	88%	2C
Во третьей линии терапии хронической РТПХ рекомендовано использование белумосудила	82%	2A
Длительность терапии второй и последующих линий хронической РТПХ в случае наличия ответа определяется наличием углубления ответа в динамике. Поэтапная отмена иммуносупрессивной терапии должна проводиться, если достигнуто плато ответа при наличии хорошего качества жизни.	94%	2C

Дополнительным инструментом оценки симптомов является шкала оценки симптомов Lee, эффективность которой подтверждалась в нескольких проспективных исследованиях [83-85], в том числе, в рандомизированном исследовании руксолитиниба для стероид-рефрактерной хронической РТПХ [13]. Несмотря на менее убедительные доказательства использования PedsQL у детей с РТПХ, этот подход также был разработан, валидирован [86] и рекомендуется к использованию.

Эксперты согласились с тем, что цель лечения хронической РТПХ должна состоять в снижении клинических проявлений до легких во всех вовлеченных органах

с достижением хорошего качества жизни. Не должно быть зафиксировано обострений хронической РТПХ после лечения. Это заявление основано на данных, свидетельствующих о том, что большинство пациентов с хронической РТПХ не могут достичь полного разрешения всех симптомов в течение первых пяти лет после начала лечения, с другой стороны, более половины пациентов достигают заявленной консенсусом цели [87-89]. Легкие проявления хронической РТПХ не приводят к увеличению смертности [90], а качество жизни с легкими проявлениями, согласно шкале NIH, в целом сопоставимы с общей популяцией [91, 93]. Несмотря на то, что

в предыдущих исследованиях было показано, что пациенты с тяжелой формой заболевания реже всего имеют ответ со снижением тяжести органных поражений до легких [94, 95], эксперты решили поддержать дальнейшие ретроспективные и проспективные исследования с более быстрым переходом к новым эффективным вариантам лечения в третьей и последующих линиях терапии, чтобы достичь цели лечения хронической РТПХ у большего числа пациентов.

Ранее принятые международные консенсусы установили, что минимальное время для оценки ответа на терапию хронической РТПХ должно составлять 1 месяц [20, 94]. Однако ответ может оцениваться раньше при некоторых проявлениях, таких как функция печени, проявления со стороны слизистой оболочки ротовой полости или кожные проявления. В результате, эксперты решили оставить минимальное время оценки при стартовой терапии хронической РТПХ на временной точке 14-28 дней в зависимости от особенностей клинической картины. Для второй линии терапии минимальное время оценки было установлено на уровне 4-х недель в соответствии с предыдущими рекомендациями и исследованиями. Для стабилизации заболевания рекомендуемая точка для оценки ответа и смены линии терапии составляет 12 недель. Рекомендация основана на оценке по шкале симптомов Lee в проспективном рандомизированном исследовании, которое показало, что существенное улучшение в баллах происходит не ранее чем через 8 недель, а с более точной оценкой – через 12 недель [13]. Синдром «перекреста» характеризуется разнообразием клинических проявлений, худшим прогнозом и возможностью ответа как на протоколы лечения острой, так и хронической РТПХ. В связи с этим, группа экспертов решила, что в отсутствие крупных сравнительных исследований могут использоваться подходы к лечению как острой, так и хронической формы РТПХ.

Эксперты согласились, что легкую хроническую РТПХ следует лечить местной терапией. Несколько проспективных исследований показали ответ на местную терапию такролимусом, глюкокортикостероидами, пимекролимусом и рукситинибом. Большинство дерматологических исследований также рекомендуют дополнительные увлажняющие средства [44]. Поскольку нет сравнительных исследований между местными ГКС и новыми препаратами, эксперты рекомендовали использовать кремы и мази с глюкокортикостероидами в качестве стартового подхода, в то время как другие варианты местной терапии могут быть добавлены в случае неудовлетворительной эффективности или побочных эффектов. Препараты искусственной слезы являются стандартным методом лечения синдрома сухого глаза при хронической РТПХ, но ГКС и циклоспорин также были рекомендованы в качестве средств, уменьшающих симптомы на основе теста Ширмера [102-104]. Использование глазных капель с ГКС следует ограничить по времени из-за риска возникновения нежелательных явлений. Существует большое количество данных, что использование плазмы, богатой тромбоцитами (ПБТ), приводит к существенно уменьшению симптомов заболевания [105-106], но учитывая неопределенный правовой статус этой терапии в России за пределами академических клинических

исследований, официальная рекомендация в отношении применения ПБТ не была включена в данный консенсус. Дополнительными вариантами терапии являются склеральные контактные линзы [108] и силиконовые обтураторы слезных путей [109].

Исследование Sullivan et al. (1981) продемонстрировало необходимость системной терапии умеренной и тяжелой хронической РТПХ, так как без нее смертность в течение года достигает 80% [110]. После этого исследования стандартной терапией являлся преднизолон в дозе 1 мг/кг [111]. Все последующие попытки комбинированного лечения не показали лучших результатов [112-116], в связи с чем, эксперты рекомендуют назначать преднизолон в дозе 1 мг/кг в качестве начальной терапии у взрослых и детей. Также рекомендуется продолжать или возобновлять прием ингибиторов кальциневрина или mTOR, если не было документированной непереносимости этих препаратов. Рекомендация основана на рандомизированном исследовании Kos et al., показавшем снижение частоты аваскулярного некроза при комбинированном применении преднизолона и базового ингибитора кальциневрина по сравнению с преднизолоном в монотерапии [117]. В большинстве рандомизированных исследований по хронической РТПХ использовалась пероральная форма преднизолона, поэтому именно она рекомендуется в качестве предпочтительного варианта, если пациент может принимать пероральные лекарства. В этом случае, коэффициент конверсии системной и пероральной форм ГКС составляет 1:1 [112-116]. Доза системных глюкокортикостероидов должна оставаться стабильной в течение 14-28 дней. Сокращение сроков принятия решения о смене терапии первой линии основано на том, что некоторые органы-мишени могут быть оценены раньше, например, печеночные функциональные тесты и РТПХ слизистой ротовой полости. Также панель экспертов учла критерии включения в исследование REACH3, которые предусматривали возможность более быстрой смены терапии, ранее, чем через один месяц [13]. Ускоренный темп снижения дозы глюкокортикостероидов при положительном ответе не описан в литературе, поэтому эксперты рекомендуют снижение дозы на 0,1-0,2 мг/кг каждые 1-4 недели в зависимости от достигнутого ответа, что соответствует предыдущим рекомендациям [118]. Эффективность стандартных методов лечения хронической РТПХ при атипичных формах не описана, поэтому эксперты рекомендуют консультацию профильного специалиста, занимающимся лечением аутоиммунных заболеваний целевого органа (невролога, нефролога, ревматолога и т.д.).

Стероид-рефрактерная хроническая РТПХ

Рекомендации по лечению стероид-резистентной хронической РТПХ представлены в таблице 3. Группа экспертов согласилась с тем, что после начала второй линии терапии доза ГКС должна снижаться независимо от ответа на лечение. Неспособность эффективно уменьшить дозу ГКС должна рассматриваться как показание для смены на вторую линию терапии. Снижение дозы должно проводиться в соответствии с вышеупомянутыми рекомендациями для пациентов, у которых зафиксирован ответ на лечение. Эксперты согласились, что руксолитиниб должен быть предпочтительной второй линией терапии

хронической РТПХ у взрослых и детей, основываясь на положительных результатах рандомизированного клинического исследования [13] и дополнительных данных из реальной клинической практики [119-122]. Эксперты рекомендовали в качестве стартовой терапии второй линии использовать комбинированную терапию, однако, оптимальное количество препаратов в комбинации не было согласовано. Эта рекомендация соответствует результатам рандомизированного исследования, подтверждающего положительное влияние добавления ингибиторов кальциневрина [117].

Экспертов спросили, следует ли при определенных органных проявлениях хронической РТПХ рассматривать другие варианты терапии, кроме руксолитиниба, но ни одно из проявлений не достигло необходимого согласия экспертов для включения в эти рекомендации. Тем не менее, было достигнуто согласие по вопросу о применении белумосудила в качестве препарата выбора в третьей линии терапии. Эта рекомендация основана на проспективном исследовании ROCKStar, которое показало высокую частоту ответа и благоприятный профиль безопасности с низким числом нежелательных явлений 3-4 степени [123]. Ни одно из предложенных альтернативных вариантов лечения третьей линии не достигло заранее определенного уровня согласия. Альтернативные варианты терапии, которые эксперты упомянули как возможные для применения в третьей и последующих линиях терапии включают ЭКФ, ибрутиниб, интерлейкин-2, метотрексат, циклофосфамид, иматиниб, тофацитиниб, ММФ, анти-интерлейкин-6, клеточную терапию, анти-ФНО α , ритуксимаб и анти-интерлейкин-17A. Не было достигнуто консенсуса по клиническим ситуациям, когда эти альтернативные варианты терапии должны быть назначены. Все эксперты согласились, что терапия третьей линии при хронической РТПХ должна проводиться с использованием комбинации методов.

Эксперты определили критерии поэтапной отмены иммуносупрессивной терапии (ИСТ) при хронической РТПХ в случаях, когда не достигнут полный ответ. Критерии включают плато ответа в течение 6 месяцев при хорошем качестве жизни, оцененном лечащим врачом или с помощью валидированных опросников. Вероятность улучшения ответа с течением времени на фоне проводимой терапии никогда не оценивалась из-за разнообразия клинических вариантов, поэтому рекомендация основана на клиническом опыте экспертов (Рис. 1).

Лечение острой и хронической РТПХ без применения глюкокортикостероидов

В многоцентровом клиническом исследовании в Российской Федерации 35% пациентов с острой РТПХ и 48% пациентов с хронической РТПХ не получили первую линию терапии с использованием ГКС из-за определенных протоколов профилактики и исследовательских протоколов [21]. Таким образом, консенсус решил, что вопросы о терапии первой линии без ГКС должны быть рассмотрены, несмотря на отсутствие большого количества опубликованных данных (Таблица 4). Текущие данные о лечении без стероидов ограничены опросом EBMT, который показал, что 52% центров используют терапию хронической РТПХ первой линии без ГКС хотя бы

у небольшой доли пациентов. Среди причин использования такого типа терапии центры упомянули инфекции, диабет, тяжелый остеопороз, аваскулярный остеонекроз, миопатию, саркопению, плохой функциональный статус, ожирение, метаболический синдром и плохо контролируемую гипертензию [126]. В другом исследовании была описана эффективность лечения острой и хронической РТПХ без ГКС после новых протоколов профилактики на основе посттрансплантационного циклофосфамида (ПтЦФ) или с применением альфа/бета-деплеции. Исследование продемонстрировало 47% ответов при острой РТПХ и 80% при хронической. Ответы при острой РТПХ в основном ограничивались кожной РТПХ III стадии, в то время как при хронической РТПХ частота ответов была выше при умеренной степени заболевания, чем при тяжелой. Наиболее распространенные схемы лечения без ГКС включали ингибиторы кальциневрина или руксолитиниб [127]. В другом исследовании данных регистра сообщалось, что частота таких вариантов терапии составляет около 18%, без упоминания деталей их модальностей или результатов [128]. В рандомизированном исследовании Pidala et al. у пациентов с низким риском острой РТПХ на основе Minnesota scale продемонстрировано, что терапия такролимусом и сиролимусом продемонстрировала сравнимую эффективность с ГКС, но была с меньшей частотой гипергликемии, снижением частоты инфекций 2-3 степени, снижением частоты прекращения иммуносупрессии и улучшением качества жизни [129]. В другом исследовании оценивалась терапия ритуксимабом без ГКС у пациентов с легкой и тяжелой хронической РТПХ, и был продемонстрирован ответ у 88%, но у 37% ответивших пациентов впоследствии наблюдался рецидив [130]. В небольшом наблюдении из 6 пациентов с острой РТПХ II-III степени, которым проводилась монотерапия руксолитинибом из-за инфекционных осложнений, в основном – из-за тяжелого сепсиса. У трех был отмечен частичный ответ, и у трех – полный ответ [131].

Эксперты согласились, что терапия первой линии острой и хронической РТПХ может проводиться без системных глюкокортикостероидов в определенных клинических ситуациях. В то же время в рутинной клинической практике применение ГКС для лечения РТПХ должно оставаться стандартом терапии. Для острой РТПХ ингибиторы кальциневрина и ингибиторы mTOR следует рассматривать в качестве первой линии терапии, если протокол профилактики не включал эти классы препаратов. Для всех остальных пациентов руксолитиниб должен использоваться в качестве препарата выбора при применении схемы без ГКС. Эксперты не пришли к согласию относительно того, могут ли какие-либо другие формы, кроме острой РТПХ II степени рассматриваться для схем без ГКС.

Консенсус согласился с тем, что у пациентов с хронической РТПХ терапия первой линии без ГКС не имеет надежных доказательств, и решения относительно показаний и вариантов этой терапии принимаются индивидуально. Если принимается индивидуальное решение о проведении схемы без ГКС у пациентов, у которых в протоколе профилактики не использовались ингибиторы кальциневрина и ингибиторы mTOR, то должен быть назначен один из этих двух классов препаратов.

Таблица 4: Позиции участников относительно лечения острой и хронической РТПХ без применения ГКС

Утверждение	% консенсуса	Категория рекомендаций
Первая линия терапии острой РТПХ может проводиться без системных глюкокортикостероидов в отдельных клинических ситуациях	94%	2B
В случае, если профилактика РТПХ проводилась без ингибиторов кальциневрина и mTOR, то первая линия иммуносупрессивной терапии острой РТПХ 2 степени выбирается индивидуально	94%	2C
Первая линия системной иммуносупрессивной терапии может проводиться без глюкокортикостероидов с применением ингибиторов Янус-киназ	72%	2C
Препаратом выбора во второй линии терапии острой РТПХ, если первая проводилась без глюкокортикостероидов являются ГКС	83%	2C
Лечение хронической РТПХ без глюкокортикостероидов не имеет надежной доказательной базы и решения о показаниях и варианте этой терапии принимаются индивидуально	82%	2C
Терапия первой линии хронической РТПХ без глюкокортикостероидов может проводиться руксолитинибом или ингибиторами кальциневрина/mTOR	71%	2C
У пациентов без базовой иммуносупрессии ингибиторами кальциневрина и mTOR в момент дебюта хроническая РТПХ первая линия системной терапии может проводиться без глюкокортикостероидов при наличии поражения не более 1 органа средней степени тяжести	75%	2C

Для других пациентов могут рассматриваться ингибиторы кальциневрина/mTOR или руксолитиниб. Панель экспертов не пришла к согласию относительно определенных сопутствующих заболеваний или проявлений РТПХ, которые могут быть показаниями для схемы лечения без ГКС. Единственный достаточный уровень консенсуса был достигнут в отношении группы пациентов с хронической РТПХ с изолированным вовлечением одного органа умеренной степени или с вовлечением нескольких органов с легкими проявлениями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Консенсус Национального общества трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, генной и клеточной терапии обобщил существующие данные по диагностике и лечению острой и хронической РТПХ. Консенсус был сформулирован педиатрическими и взрослыми центрами и применим у детей и взрослых. В рамках консенсуса были собраны мнения экспертов по аспектам острой и хронической РТПХ, которые не имеют опубликованной доказательной базы, и данные рекомендации позволяют оптимизировать многие аспекты диагностики и лечения РТПХ. Авторы признают, что данные рекомендации имеют ряд ограничений. Во-первых, они отражают текущее состояние, представление о доказательной базе и клинические взгляды внутри общества. Рекомендации должны быть обновлены и скорректированы по мере появления новых данных. Во-вторых, ряд аспектов острой и хронической РТПХ не достиг консенсуса среди экспертов или не включен в процедуру голосования. В этой ситуации мы рекомендуем использовать другие международные рекомендации для выбора тактики лечения пациентов. В-третьих, многие рекомендации не поддерживаются значимыми клиническими исследованиями. Поэтому, если в клинике существуют *ранее разработанные* стандартные операционные процедуры, которые прошли внешнюю аккредитацию или валидацию, они должны иметь приоритет над рекомендациями уровня 2C или 2B данного консенсуса. Авторы подчеркивают, что стандартизация подходов к терапии и профилактике РТПХ

представляет определенные сложности в связи с множеством индивидуальных сопутствующих факторов, включая основной диагноз, инфекционные осложнения, токсический профиль, что не исключает возможность применения персонализированного подхода к профилактике и терапии РТПХ.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

И.М.: Гонорары от компаний Novartis, Sanofi, Johnson & Johnson, CLS Behring, Generium, Pfizer; финансирование исследований от компании Novartis.

З.Н.: Гонорары от компании Pfizer. Другие участники консенсуса заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Passweg JR, Baldomero H, Atlija M, Kleovoulou I, Witaszek A, Alexander T, et al. The 2023 EBMT report on hematopoietic cell transplantation and cellular therapies. Increased use of allogeneic HCT for myeloid malignancies and of CAR-T at the expense of autologous HCT. Bone Marrow Transplant. 2025; 50(6):1023-1032. doi: 10.1038/s41409-025-02524-2
2. McCann S, Gale RP. A brief history of bone marrow transplantation. Advances in Cell and Gene Therapy. 2018;1(1):e8. doi: 10.1002/acg2.8
3. Greinix HT, Eikema DJ, Koster L, et al. Improved outcome of patients with graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancies over time: an EBMT mega-file study. Haematologica. 2022;107(5):1054-1063. doi: 10.3324/haematol.2020.265769
4. Pulanić D, Peczynski C, Boreland W, Schroeder T, Kröger N, Peffault de Latour R. Chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation over 30 years: a multicenter retrospective study by the Transplant Complications Working Party of EBMT. Bone Marrow Transplant. 2023;58(Suppl 1):P197. doi: 10.1038/s41409-023-02056-7

5. Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, Corbacioglu S, Rafael de la Cámara, Dolstra H, et al. Impact of the SARS-CoV-2 pandemic on hematopoietic cell transplantation and cellular therapies in Europe 2020: a report from the EBMT activity survey. *Bone Marrow Transplant.* 2022; 57(5):742-752. doi: 10.1038/s41409-022-01604-x
6. Parovichnikova EN, Kuzmina LA, Vasilyeva VA, Pokrovskaya OS, Drokov MYu, Lukyanova IA, et al. The time factor and the allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology.* 2024; 69(3): 276-284 doi: 10.35754/0234-5730-2024-69-3-276-284
7. Zubarovskaya LS, Moiseev IS, Vladovskaya MD, Mikhailova NB, Morozova EV, Bykova TA, et al. Trends in outcome of hematopoietic stem cell transplantation: 5000 transplantations and 30 years of single-center experience. *Cancers.* 2023;15(19):4758-4772. doi: 10.3390/cancers15194758
8. Maschan MA, Scorobogatova EV, Shelichova LN, Balashov DN, Blagonravova OL, Dolgoplov IS, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in children in Russia: a brief overview of activity in 2015–2018. *Pediatr Hematol Oncol Immunopathol.* 2020;19(2):22-29. doi: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-22-29
9. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, 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):382-390. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.12.025
10. DeFilipp Z, Couriel DR, Lazaryan A, Bhatt VR., Buxbaum NP, Alousi AM, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: III. The 2020 Treatment of Chronic GVHD Report. *Transplant Cell Ther.* 2021; 27(9): 729-737. doi: 10.1016/j.jtct.2021.05.004
11. Schoemans HM, Lee SJ, Ferrara JL, Wolff D, Levine JE, Schultz KR, et al. EBMT-NIH-CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment. *Bone Marrow Transplant.* 2018; 53(11): 1401-1415. doi: 10.1038/s41409-018-0204-7
12. Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, Mohty M, Niederwieser D, Or R, et al. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med.* 2020; 382 (19):1800-1810 doi: 10.1056/NEJMoa191763
13. Zeiser R, Polverelli N, Ram R, Hashmi SK, Chakraverty R, Middeke JM, et al. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med.* 2021;385(3):228-38. doi: 10.1056/NEJMoa2033122
14. Carpenter PA, Kang HJ, Yoo KH, Zecca M, Cho B, Lucchini G, et al. Ibrutinib Treatment of Pediatric Chronic Graft-versus-Host Disease: Primary Results from the Phase 1/2 iMAGINE Study. *Transplant Cell Ther.* 2022;28(11):771.e1-771.e10. doi: 10.1016/j.jtct.2022.08.021
15. Waller EK, Miklos D, Cutler C, Arora M, Jagasia MH, Pusic I, et al. Ibrutinib for Chronic Graft-versus-Host Disease After Failure of Prior Therapy: 1-Year Update of a Phase 1b/2 Study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(10):2002-2007. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.06.023
16. Cutler C, Lee SJ, Arai S, Rotta M, Zoghi B, Lazaryan A, et al. Belumosudil for chronic graft-versus-host disease after 2 or more prior lines of therapy: the ROCKstar Study. *Blood.* 2021;138(22):2278-2289. doi: 10.1182/blood.2021012021
17. Koreth J, Matsuoka K, Kim HT, McDonough SM, Bindra B, Alyea EP 3rd, et al. Interleukin-2 and regulatory T cells in graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2011;365(22):2055-66. doi: 10.1056/NEJMoa1108188
18. Kitko CL, Arora M, DeFilipp Z, Zaid MA, Di Stasi A, Radojic V, et al. Axatilimab for Chronic Graft-Versus-Host Disease After Failure of at Least Two Prior Systemic Therapies: Results of a Phase I/II Study. *J Clin Oncol.* 2023;41(10):1864-1875. doi: 10.1200/JCO.22.00958
19. Wais V, Gantner A, Strauss K, Neagoie A, Weidt C, Schnell J, et al. Treatment of steroid-refractory acute/chronic graft versus host disease: A single-center real-world experience of ruxolitinib in combination with extracorporeal photopheresis in a high-risk population. *Leuk Res.* 2024;147:107611. doi: 10.1016/j.leukres.2024.107611
20. Penack O, Marchetti M, Aljurf M, Arat M, Bonifazi F, Duarte RF 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.* 2024;11(2):e147-e159.
21. Moiseev IS, Drovkov MY, Motorin DV, Badaev RS, Petrova GD, Bykova TA, et al. Multicenter non-interventional retrospective study: prevalence, clinical characteristics and approaches to the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease in the Russian Federation. *Cell Ther Transplant* 2023; 12(4): 11-23. doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2023-12-4-11-23
22. Schmalz U, Spinler S, Ringbeck J. Lessons Learned from a Two-Round Delphi-based Scenario Study. *MethodsX.* 2020;8:101-179. doi: 10.1016/j.mex.2020.101179
23. Weischendorff S, Kamari-Kany N, Kielsen K, Ifversen M, Müller K. Diagnosing Acute Graft-Versus-Host Disease in Children Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation-Comparison of the Modified Glucksberg Criteria Versus the MAGIC Criteria. *Pediatr Blood Cancer.* 2025;72(3):e31502. doi: 10.1002/pbc.31502
24. Bayraktar E, Graf T, Ayuk FA, Beutel G, Penack O, Luft T, et al. Data-driven grading of acute graft-versus-host disease. *Nat Commun.* 2023;14(1):77-99. doi: 10.1038/s41467-023-43372-2
25. Zhou Y, Barnett MJ, Rivers JK. Clinical significance of skin biopsies in the diagnosis and management of graft-vs-host disease in early postallogeneic bone marrow transplantation. *Arch Dermatol.* 2000;136(6):717-21. doi: 10.1001/archderm.136.6.717

26. Heldal D, Brinch L, Evensen SA, Tjønnfjord GE, Aamodt G, Elgjo K, Sviland L. Skin biopsies for early diagnosis and prognosis of graft-versus-host disease in recipients of allogeneic stem cells from blood or bone marrow. *Bone Marrow Transplant.* 2004;34(4):345-50. doi: 10.1038/sj.bmt.1704568
27. Firoz BF, Lee SJ, Nghiem P, Qureshi AA. Role of skin biopsy to confirm suspected acute graft-vs-host disease: results of decision analysis. *Arch Dermatol.* 2006;142(2):175-82. doi: 10.1001/archderm.142.2.175
28. Kreisel W, Dahlberg M, Bertz H, Harder J, Potthoff K, Deibert P, et al. Endoscopic diagnosis of acute intestinal GVHD following allogeneic hematopoietic SCT: a retrospective analysis in 175 patients. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(3):430-8. doi: 10.1038/bmt.2011.137
29. Scott AP, Henden AH, Kennedy GA, Tey SK. PET assessment of acute gastrointestinal graft versus host disease. *Bone Marrow Transplant.* 2023;58(9):973-979. doi: 10.1038/s41409-023-02038-9
30. Wild D, Sung AD, Cardona D, Cirricione C, Sullivan K, Detweiler C, et al. The Diagnostic Yield of Site and Symptom-Based Biopsies for Acute Gastrointestinal Graft-Versus-Host Disease: A 5-Year Retrospective Review. *Dig Dis Sci.* 2016;61(3):806-13. doi: 10.1007/s10620-015-3938-8
31. Akahoshi Y, Kimura SI, Tada Y, Matsukawa T, Tamaki M, Doki N, et al. Cytomegalovirus gastroenteritis in patients with acute graft-versus-host disease. *Blood Adv.* 2022;6(2):574-584. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005885
32. McDonald GB, Tabellini L, Storer BE, Lawler RL, Martin PJ, Hansen JA. Plasma biomarkers of acute GVHD and nonrelapse mortality: predictive value of measurements before GVHD onset and treatment. *Blood.* 2015;126(1):113-20. doi: 10.1182/blood-2015-03-636753
33. Paviglianiti A, Maia T, Gozlan JM, Brissot E, Malard F, Banet A, et al. Human herpesvirus type 6 reactivation after haploidentical hematopoietic cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide and antithymocyte globulin: risk factors and clinical impact. *Clin Hematol Int.* 2024;6(1):26-38. doi: 10.46989/001c.92525
34. Neuberger J, Patel J, Caldwell H, Davies S, Hebditch V, Hollywood C, et al. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice from the British Society of Gastroenterology, the Royal College of Radiologists and the Royal College of Pathology. *Gut.* 2020;69(8):1382-1403. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321299
35. Stueck AE, Schiano TD, Fiel MI. Development of a novel histologic diagnostic algorithm for hepatic graft-versus-host disease. *Modern Pathology.* 2018; 31(3): 442-451. doi: 10.1038/modpathol.2017.151
36. Bacigalupo A, Milone G, Cupri A, Severino A, Fagioli F, Berger M, et al. Steroid treatment of acute graft-versus-host disease grade I: a randomized trial. *Haematologica.* 2017;102(12):2125-2133. doi: 10.3324/haematol.2017.171157
37. Elad S, Or R, Resnick I, Shapira MY. Topical tacrolimus--a novel treatment alternative for cutaneous chronic graft-versus-host disease. *Transpl Int.* 2003 Sep;16(9):665-70. doi: 10.1007/s00147-003-0594-2
38. Choi CJ, Nghiem P. Tacrolimus ointment in the treatment of chronic cutaneous graft-vs-host disease: a case series of 18 patients. *Arch Dermatol.* 2001 Sep;137(9):1202-6. doi: 10.1001/archderm.137.9.1202
39. Frairia C, Nicolosi M, Shapiro J, Kim J, Betts BC, Fernandez HF, et al. Sole Upfront Therapy with Beclomethasone and Budesonide for Upper Gastrointestinal Acute Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(7):1303-1311. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.04.023
40. Cook M, Vadakkel G, Chinapen S, Perales MA, Tamari R, Papadopoulos EB, et al. Efficacy of Budesonide Monotherapy for Low Grade GI Gvhd after Post Transplant Cyclophosphamide. *Blood.* 2024; 144: 7356-7357. doi: 10.1182/blood-2024-200361
41. Hockenbery DM, Cruickshank S, Rodell TC, Gooley T, Schuening F, Rowley S, et al. A randomized, placebo-controlled trial of oral beclomethasone dipropionate as a prednisone-sparing therapy for gastrointestinal graft-versus-host disease. *Blood.* 2007; 109(10): 4557-63. doi: 10.1182/blood-2006-05-021139
42. McDonald GB, Bouvier M, Hockenbery DM, Stern JM, Gooley T, Farrand A, et al. Oral beclomethasone dipropionate for treatment of intestinal graft versus-host disease: a randomized, controlled trial. *Gastroenterology.* 1998; 115(1): 28-35. doi: 10.1016/s0016-5085(98)70361-0
43. Couriel D, Carpenter PA, Cutler C, Bolaños J, Treister NS, 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. doi: 10.1016/j.bbmt.2006.02.003
44. Marks C, Stadler M, Häusermann P, Wolff D, Buchholz S, Sary G, et al. German-Austrian-Swiss Consensus Conference on clinical practice in chronic graft-versus-host disease (GVHD): guidance for supportive therapy of chronic cutaneous and musculoskeletal GVHD. *Br J Dermatol.* 2011;165(1):18-29. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10360.x
45. T Schmoock, J Kraft, B Benninghoff, I Nindl, J Roewert, C Ulrich, E Stockfleth. Treatment of cutaneous chronic graft-versus-host disease with topical pimecrolimus. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36(1):87-88. doi: 10.1038/sj.bmt.1704998
46. Hudda Z, Flannery A, Teusink-Cross A, Davies SM, Khandelwal P, et al. Topical ruxolitinib is promising as sole or adjunctive therapy in treating maculopapular rash of acute and chronic skin GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 2024; 59(3):425-427. doi: 10.1038/s41409-023-02181-3
47. Van Lint MT, Uderzo C, Locasciulli A, Majolino I, Scimé R, Locatelli F, et al. Early treatment of acute graft-versus-host disease with high- or low-dose 6-methylprednisolone: a multicenter randomized trial from the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Blood.* 1998;92(7):2288-93.

48. Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, Ballen K, Curtin PT, Cutler C, et al. First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(8):1150-63. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.04.005
49. Mielcarek M, Storer BE, Boeckh M, Carpenter PA, McDonald GB, Deeg HJ, et al. Initial therapy of acute graft-versus-host disease with low-dose prednisone does not compromise patient outcomes. *Blood.* 2009;113(13):2888-94. doi: 10.1182/blood-2008-07-168401
50. Westin JR, Saliba RM, De Lima M, Alousi A, Hosing C, Qazilbash MH, et al. Steroid-Refractory Acute GVHD: Predictors and Outcomes. *Adv Hematol.* 2011;2011(1):601953. doi: 10.1155/2011/601953
51. Kanakry CG, Bolaños-Meade J, Kasamon YL, Zahurak M, Durakovic N, Furlong T, et al. Low immunosuppressive burden after HLA-matched related or unrelated BMT using posttransplantation cyclophosphamide. *Blood.* 2017;129(10):1389-1393. doi: 10.1182/blood-2016-09-737825
52. Shelikhova L, Ilushina M, Shekhovtsova Z, Shasheleva D, Khismatullina R, Kurnikova E, et al. $\alpha\beta$ T Cell-Depleted Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation without Antithymocyte Globulin in Children with Chemorefractory Acute Myelogenous Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(5):e179-e182. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.01.023
53. Akahoshi Y, Spyrou N, Hoepfing M, Aguayo-Hirald P, Ayuk F, Chanswangphuwana C, et al. Flares of acute graft-versus-host disease: a Mount Sinai Acute GVHD International Consortium analysis. *Blood Adv.* 2024;8(8):2047-2057. doi: 10.1182/bloodadvances.2023012091
54. Inamoto Y, Martin PJ, Storer BE, Mielcarek M, Storb RF, Carpenter PA. Response endpoints and failure-free survival after initial treatment for acute graft-versus-host disease. *Haematologica.* 2014; 99(2):385-391. doi: 10.3324/haematol.2013.093062
55. Inamoto Y, Flowers ME, Lee SJ, Carpenter PA, Warren EH, Deeg HJ et al. Influence of immunosuppressive treatment on risk of recurrent malignancy after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2011;118(2):456-63. doi: 10.1182/blood-2011-01-330217
56. Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, Mohty M, Niederwieser D, Or R, et al. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med.* 2020; 382(19):1800-1810. doi: 10.1056/NEJMoa1917635
57. Moiseev IS, Morozova EV, Bykova TA, Paina OV, Smirnova AG, Dotsenko AA, et al. Long-term outcomes of ruxolitinib therapy in steroid-refractory graft-versus-host disease in children and adults. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(7):1379-1387. doi:10.1038/s41409-020-0834-4
58. Escamilla V, García-Gutiérrez V, López Corral L, García Cadenas I, Pérez Martínez A, Márquez Malaver FJ, et al. Ruxolitinib in refractory acute and chronic graft-versus-host disease: a multicenter survey study. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(3):641-648. doi: 10.1038/s41409-019-0731-x
59. Uygun V, Karasu G, Daloğlu H, Öztürkmen S, Çakı Kılıç S, Yalçın K, et al. Ruxolitinib salvage therapy is effective for steroid-refractory graft-versus-host disease in children: A single-center experience. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(4):e28190. doi: 10.1002/pbc.28190
60. Dang SH, Liu Q, Xie R, Shen N, Zhou S, Shi W, Liu W, Zou P, You Y, Zhong ZD. Ruxolitinib add-on in corticosteroid-refractory graft-vs-host disease after allogeneic stem cell transplantation: Results from a retrospective study on 38 Chinese patients. *World J Clin Cases.* 2020;8(6):1002-1187.
61. Zhao Y, Wu H, Shi J, Luo Y, Li X, Lan J, et al. Ruxolitinib combined with etanercept induce a rapid response to corticosteroid-refractory severe acute graft vs host disease after allogeneic stem cell transplantation: Results of a multi-center prospective study. *Am J Hematol.* 2020;95(9):1075-1084. doi: 10.1002/ajh.25898
62. Modemann F, Ayuk F, Wolschke C, Christopheit M, Janson D, von Pein UM, Kröger N. Ruxolitinib plus extracorporeal photopheresis (ECP) for steroid refractory acute graft-versus-host disease of lower GI-tract after allogeneic stem cell transplantation leads to increased regulatory T cell level. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(12):2286-2293. doi: 10.1038/s41409-020-0952-z
63. Wais V, Gantner A, Strauss K, Neagoie A, Weidt C, Schnell J, Döhner H, Bunjes D, Sala E. Treatment of steroid-refractory acute/chronic graft versus host disease: A single-center real-world experience of ruxolitinib in combination with extracorporeal photopheresis in a high-risk population. *Leuk Res.* 2024;147:107611. doi: 10.1016/j.leukres.2024.107611
64. Goeser F, Sifft B, Stein-Thoeringer C, Farowski F, Strasburg CP, Brossart P, et al. Fecal microbiota transfer for refractory intestinal graft-versus-host disease - Experience from two German tertiary centers. *Eur J Haematol.* 2021;107(2):229-245. doi: 10.1111/ejh.13642
65. van Lier YF, Davids M, Haverkate NJE, de Groot PF, Donker ML, Meijer E, et al. Donor fecal microbiota transplantation ameliorates intestinal graft-versus-host disease in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Sci Transl Med.* 2020; 12(556):eaaz8926. doi: 10.1126/scitranslmed.aaz8926
66. Goloshchapov OV, Chukhlovin AB, Stanevich OV, Klementeva RV, Shcherbakov AA, Shvetsov AN, et al. Fecal microbiota transplantation in children: first experience and prospects for clinical application. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky.* 2021;100(3):17-27. doi:10.24110/0031-403X-2021-100-3-17-27
67. Qi X, Li X, Zhao Y, Wu X, Chen F, Ma X, Zhang F, Wu D. Treating Steroid Refractory Intestinal Acute Graft-vs.-Host Disease With Fecal Microbiota Transplantation: A Pilot Study. *Front Immunol.* 2018;9:2195. doi: 10.3389/fimmu.2018.02195
68. Biliński J, Jasiński M, Basak GW. The Role of Fecal Microbiota Transplantation in the Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease. *Biomedicines.* 2022;10(4):837. doi: 10.3390/biomedicines10040837

69. Goloshchapov OV, Bakin EA, Kucher MA, Stanevich OV, Suvorova MA, Gostev VV, et al. *Bacteroides fragilis* is a potential marker of effective microbiota transplantation in acute graft-versus-host disease treatment. *Cellular Therapy and Transplantation*. 2020; 9 (2), 47-59. doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2020-9-2-47-59
70. Pavletic SZ, Vogelsang GB, Lee SJ. 2014 National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: preface to the series. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(3):387-388. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.12.035
71. Aisa Y, Mori T, Kato J, Yamane A, Kohashi S, Kikuchi T, Okamoto S, et al. Validation of NIH consensus criteria for diagnosis and severity-grading of chronic graft-versus-host disease. *Int J Hematol*. 2013;97(2):263-271. doi: 10.1007/s12185-013-1268-1
72. Inamoto Y, Chai X, Kurland BF, Cutler C, Flowers ME, Palmer JM, et al. Validation of measurement scales in ocular graft-versus-host disease. *Ophthalmology*. 2012;119(3):487-493. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.08.040.
73. Moon JH, Sohn SK, Lambie A, Ellis L, Hamad N, Uhm J, et al. Validation of National Institutes of Health global scoring system for chronic graft-versus-host disease (GVHD) according to overall and GVHD-specific survival. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(4):556-63. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.01.010
74. Lee SJ, Wolff D, Kitko C, Koreth J, Inamoto Y, Jagasia M, et al. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(6):984-99. doi:10.1016/j.bbmt.2015.02.025
75. Ogawa Y, Kim SK, Dana R, Clayton J, Jain S, Rosenblatt MI, et al. International Chronic Ocular Graft-vs-Host-Disease (GVHD) Consensus Group: Proposed diagnostic criteria for chronic GVHD (Part I) *Sci Rep*. 2013;3:3419. doi: 10.1038/srep03419
76. Nassar A, Tabbara KF, Aljurf M. Ocular manifestations of graft-versus-host disease. *Saudi J Ophthalmol*. 2013;27(3):215-22. doi: 10.1016/j.sjopt.2013.06.007
77. Cuvelier GDE, Schoettler M, Buxbaum NP, Pinal-Fernandez I, Schmalzing M, Distler JHW, et al. Toward a Better Understanding of the Atypical Features of Chronic Graft-Versus-Host Disease: A Report from the 2020 National Institutes of Health Consensus Project Task Force. *Transplant Cell Ther*. 2022;28(8):426-445. doi: 10.1016/j.jctct.2022.05.038
78. Hillen U, Häusermann P, Massi D, Janin A, Wolff D, Lawitschka A, et al. Histopathologic Diagnosis of Chronic Graft-versus-Host Disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: II. Pathology Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12(1):31-47. doi: 10.1016/j.bbmt.2005.10.023
79. Hillen U, Häusermann P, Massi D, Janin A, Wolff D, Lawitschka A, Greinix H, Meyer R, Ziemer M. 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. 2015;29(5):948-54. doi: 10.1111/jdv.12737
80. Archer G, Berger I, Bondeelle L, de Margerie-Mellon C, Cassonnet S, Peffault de Latour R, et al. Interstitial lung diseases after hematopoietic stem cell transplantation: New pattern of lung chronic graft-versus-host disease? *Bone Marrow Transplant*. 2023; 58(1), 87-93 (2023). doi: 10.1038/s41409-022-01859-4
81. Yousem SA. The histological spectrum of pulmonary graft-versus-host disease in bone marrow transplant recipients. *Hum Pathol*. 1995;26(6):668-75. doi: 10.1016/0046-8177(95)90174-4
82. Shulman HM, Kleiner D, Lee SJ, Morton T, Pavletic SZ, Farmer E, et al. Histopathologic Diagnosis of Chronic Graft-versus-Host Disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: II. Pathology Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12(1):31-47. doi: 10.1016/j.bbmt.2005.10.023
83. Lee S, Cook EF, Soiffer R, Antin JH. Development and validation of a scale to measure symptoms of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2002;8(8):444-452. doi: 10.1053/bbmt.2002.v8.pm12234170
84. Merkel EC, Mitchell SA, Lee SJ. Content validity of the Lee Chronic Graft-versus-Host Disease Symptom Scale as assessed by cognitive interviews. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(4):752-758. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.12.026
85. Vasconcellos de Souza C, Vigorito AC, Miranda ECM, Garcia Jr C, Colturato VAR, Mauad M, et al. Translation, cross-cultural adaptation, and validation of the Lee Chronic Graft-versus-Host Disease Symptom Scale in a Brazilian population. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(7):1313-1318. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.03.013
86. Lawitschka A, Güclü ED, Varni JW, Putz M, Wolff D, Pavletic S, Greinix H, Peters C, Felder-Puig R. Health-related quality of life in pediatric patients after allogeneic SCT: development of the PedsQL Stem Cell Transplant module and results of a pilot study. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(8):1093-7. doi: 10.1038/bmt.2014.96
87. Lee SJ, Nguyen TD, Onstad L, Bar M, Krakow EF, Salit RB, et al. Success of Immunosuppressive Treatments in Patients with Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(3):555-562. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.10.042
88. Moiseev IS, Dotsenko AA, Smirnova AG, Vlasova Y.Y., Morozova EV, et al. Long-term goals in the treatment of chronic graft-versus-host disease after matched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cell Ther Transplant*. 2020;9(4):29-36. doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2020-9-4-29-36

89. Bacigalupo A, Sica S, van Lint MT. Failure to effectively treat chronic graft-versus-host disease: a strong call for prevention. *Haematologica*. 2016;101(5):e214-5. doi: 10.3324/haematol.2015.138040
90. Martin PJ, Storer BE, Inamoto Y, Flowers MED, Carpenter PA, et al. An endpoint associated with clinical benefit after initial treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2017;130(3):360-367. doi: 10.1182/blood-2017-03-775767
91. Fiuza-Luces C, Simpson RJ, Ramírez M, Lucia A, Berger NA. Physical function and quality of life in patients with chronic GvHD: a summary of preclinical and clinical studies and a call for exercise intervention trials in patients. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(1):13-26. doi: 10.1038/bmt.2015.195
92. Fiuza-Luces C, Simpson RJ, Ramírez M, Lucia A, Berger NA. Physical function and quality of life in patients with chronic GvHD: a summary of preclinical and clinical studies and a call for exercise intervention trials in patients. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(1):13-26. doi: 10.1038/bmt.2015.195
93. Obidoa CA, Reisine SL, Cherniack M. How does the SF-36 perform in healthy populations? A structured review of longitudinal studies. *J Soc Behav Health Sci*. 2010;4(1):30-48. doi: 10.5590/JSBHS.2010.04.1.02
94. Martin PJ, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, Flowers ME. Treatment of chronic graft-versus-host disease: Past, present and future. *Korean J Hematol*. 2011;46(3):153-63. doi: 10.5045/kjh.2011.46.3.153
95. Lee S, Locatelli F, Ayuk FA, Zuckerman T, Fukushima K, Vallejo Llamas JC, et al. Patient-Reported Outcomes (PROs) Among Patients With Steroid-Refractory or -Dependent Chronic Graft-vs-Host Disease (cGVHD) Randomized to Ruxolitinib (RUX) vs Best Available Therapy (BAT). *Blood*. 2021; 138: 3909-3911. doi: 10.1182/blood-2021-144576
96. 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. doi: 10.3324/haematol.2011.055186
97. Markova A, Papadopoulos EB, Dusza S, Perales MA, Harris AC, Ponce DM, et al. Phase 2 Trial of Ruxolitinib Cream for Chronic Cutaneous GvHD. *Transplant Cell Ther*. 2024; 30(2S):S1-5. doi: 10.1016/j.jtct.2023.12.019
98. Choi CJ, Nghiem P. Tacrolimus ointment in the treatment of chronic cutaneous graft-vs-host disease: a case series of 18 patients. *Arch Dermatol*. 2001;137(9):1202-1206. doi: 10.1001/archderm.137.9.1202
99. Ziemer M, Gruhn B, Thiele JJ, Elsner P. Treatment of extensive chronic cutaneous graft-versus-host disease in a infant with topical pimecrolimus. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(6):946-948. doi: 10.1016/j.jaad.2004.02.010
100. Hymes SR, Alousi AM, Cowen EW. Graft-versus-host disease: part II. Management of cutaneous graft-versus-host disease. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(4):535.e1-535.e16. doi: 10.1016/j.jaad.2011.11.961
101. Carpenter PA, Kitko CL, Elad S, Flowers ME, Gea-Banacloche JC, Halter JP, 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):1167-1187. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.03.024
102. Yin J, Kheirkhah A, Dohlman T, Saboo U, Dana R. Reduced Efficacy of Low-dose Topical Steroids in Dry Eye Disease Associated With Graft-versus-Host Disease. *Am J Ophthalmol*. 2018;190:17-23. doi: 10.1016/j.ajo.2018.03.024
103. Lelli GJ Jr, Musch DC, Gupta A, Farjo QA, Nairus TM, Mian SI. Ophthalmic cyclosporine use in ocular GVHD. *Cornea*. 2006;25(6):635-8. doi: 10.1097/01.ico.0000208818.47861.1d
104. Yalçındağ N, Bingöl Kiziltunç P, Çelik T, Ertem M, İnce E, Atilla H. Topical cyclosporine-A in pediatric ocular graft versus host disease. *AAPOS*. 2018; 22(4): e84-e85. doi: 10.1016/j.jaapos.2018.07.311
105. Pezzotta S, Del Fante C, Scudeller L, Cervio M, Antoniazzi ER, Perotti C. Autologous platelet lysate for treatment of refractory ocular GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(12):1558-63. doi: 10.1038/bmt.2012.64
106. Mancini M, Postorino EI, Gargiulo L, Aragona P. Use of allogeneic platelet-rich plasma for the treatment of autoimmune ocular surface disorders: case series. *Front. Ophthalmol*. 2023; 3: 1215848. doi: 10.3389/fopht.2023.1215848
107. Ronci C, Ferraro AS, Lanti A, Missiroli F, Sinopoli S, Del Proposto G, et al. Platelet-rich plasma as treatment for persistent ocular epithelial defects. *Transfus Apher Sci*. 2015;52(3):300-4. doi: 10.1016/j.transci.2014.12.027
108. Bligdon SM, Colarusso BA, Ganjei AY, Kwok A, Luo ZK, Brocks D. Scleral Lens and Prosthetic Replacement of the Ocular Surface Ecosystem Utilization in Ocular Graft-versus-Host Disease: A Survey Study. *Clin Ophthalmol*. 2021 Dec 25;15:4829-4838. doi: 10.2147/OPHT.S337824
109. Singh RB, Yung A, Coco G, Sinha S, Dohlman TH et al. Efficacy and retention of silicone punctal plugs for treatment of dry eye in patients with and without ocular graft-versus-host-disease. *Ocul Surf*. 2020 Oct;18(4):731-735. doi: 10.1016/j.jtos.2020.07.018. Epub 2020 Jul 30.
110. Sullivan KM, Shulman HM, Storb R, Weiden PL, Witherspoon RP, McDonald GB, Schubert MM, Atkinson K, Thomas ED, et al. Chronic graft-versus-host disease in 52 patients: adverse natural course and successful treatment with combination immunosuppression. *Blood*. 1981; 57(2):267-276. doi: 10.1182/blood.V57.2.267.267
111. Sullivan KM, Witherspoon RP, Storb R, Deeg HJ, Dahlberg S, Sanders JE, Appelbaum FR, Doney KC, Weiden P, Anasetti C, et al. Alternating-day cyclosporine and prednisone for treatment of high-risk chronic graft-v-host disease. *Blood*. 1988; 72(2):555-561. doi: 10.1182/blood.V72.2.555.555

112. Cragg L, Blazar BR, Defor T, Kolatker N, Miller W, Kersey J, Ramsay M, McGlave P, Filipovich A, Weisdorf D. A randomized trial comparing prednisone with antithymocyte globulin/prednisone as an initial systemic therapy for moderately severe acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2000;6(4A):441-7. doi: 10.1016/s1083-8791(00)70036-x
113. Alousi AMA, Weisdorf DJ, Logan BR, Bolaños-Meade J, Carter S, Difronzo N, et al. Etanercept, mycophenolate, denileukin, or pentostatin plus corticosteroids for acute graft-versus-host disease: a randomized phase 2 trial from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. *Blood.* 2009;114(3):511-7. doi: 10.1182/blood-2009-03-212290
114. Lee SJ, Zahrieh D, Agura E, MacMillan ML, Maziarz RT, McCarthy PL Jr, et al. Effect of up-front daclizumab when combined with steroids for the treatment of acute graft-versus-host disease: results of a randomized trial. *Blood.* 2004;104(5):1559-64. doi: 10.1182/blood-2004-03-0854
115. Bolaños-Meade J, Logan BR, Alousi AM, Antin JH, Barowski K, Carter SL, et al. Phase 3 clinical trial of steroids/mycophenolate mofetil vs steroids/placebo as therapy for acute GVHD: BMT CTN 0802. *Blood.* 2014;124(22):3221-7. doi: 10.1182/blood-2014-06-577023
116. Mielcarek M, Storer BE, Boeckh M, Carpenter PA, McDonald GB, Deeg HJ, et al. Initial therapy of acute graft-versus-host disease with low-dose prednisone does not compromise patient outcomes. *Blood.* 2009; 113(13): 2888-2894. doi: 10.1182/blood-2008-07-168401
117. Koc S, Leisenring W, Flowers ME, Anasetti C, Deeg HJ, Nash RA, et al. Therapy for chronic graft-versus-host disease: a randomized trial comparing cyclosporine plus prednisone versus prednisone alone. *Blood.* 2002;100(1):48-51. doi: 10.1182/blood.v100.1.48
118. G B Vogelsang. How I treat chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2001; 97 (5): 1196-1201. doi: 10.1182/blood.v97.5.1196
119. Modi B, Hernandez-Henderson M, Yang D, Klein J, Dadwal S, Kopp E, et al. Ruxolitinib as Salvage Therapy for Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(2):265-269. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.09.003
120. González Vicent M, Molina B, González de Pablo J, Castillo A, Díaz MÁ. Ruxolitinib treatment for steroid refractory acute and chronic graft vs host disease in children: Clinical and immunological results. *Am J Hematol.* 2019;94(3):319-326. doi: 10.1002/ajh.25376
121. Escamilla Gómez V, García-Gutiérrez V, López Corral L, García Cadenas I, Pérez Martínez A, Márquez Malaver FJ, et al. Ruxolitinib in refractory acute and chronic graft-versus-host disease: a multicenter survey study. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(3):641-648. doi: 10.1038/s41409-019-0731-x
122. Baccelli F, Gottardi F, Muratore E, Leardini D, Grasso AG, Gori D, et al. Ruxolitinib for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease in children: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2024;59(6):765-776. doi: 10.1038/s41409-024-02252-z
123. Cutler C, Lee SJ, Arai S, Rotta M, Zoghi B, Lazaryan A, et al. Belumosudil for chronic graft-versus-host disease after 2 or more prior lines of therapy: the ROCKstar study. *Blood.* 2021;138(22):2278-2289. doi: 10.1182/blood.2022015598
124. Pidala J, Kim J, Kalos D, Cutler C, DeFilipp Z, Flowers MED, et al. Ibrutinib for therapy of steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: a multicenter real-world analysis. *Blood Adv.* 2025;9(5):1040-1048. doi: 10.1182/bloodadvances.2024014374
125. Miklos D, Cutler CS, Arora M, Waller EK, Jagasia M, Pusic I, et al. Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy. *Blood.* 2017;130(21):2243-2250. doi: 10.1182/blood-2017-07-793786
126. Moiseev I, Ambron P, Badoglio M, Peczynski C, Basak G, Koenecke C, et al. Steroid-free first line treatment of moderate and severe chronic GVHD: a survey from the Transplant Complications Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant.* 2023; 58(3), 325-327. doi: 10.1038/s41409-022-01881-6
127. Moiseev I, Barabanshikova M, Dotsenko A, Smirnova A, Vlasova Y, Morozova E, Bondarenko S, Kulagin A. First-line steroid-free systemic treatment of acute and chronic graft-versus-host disease after novel prophylaxis regimens. *Bone Marrow Transplant.* 2023;58(3):257-264. doi: 10.1038/s41409-022-01879-0
128. Pidala J, Onstad L, Martin PJ, Hamilton BK, Cutler C, Kitko CL, et al. Initial therapy for chronic graft-versus-host disease: analysis of practice variation and failure-free survival. *Blood Adv.* 2021;5:4549-59. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005286
129. Pidala J, Hamadani M, Dawson P, Martens M, Alousi AM, Jagasia M, et al. Randomized multicenter trial of sirolimus vs prednisone as initial therapy for standard-risk acute GVHD: the BMT CTN 1501 trial. *Blood.* 2020;135:97-107. doi: 10.1182/blood.2019003125
130. Solomon SR, Sizemore CA, Ridgeway M, Zhang X, Smith J, Brown S, Holland HK, Morris LE, Bashey A. Corticosteroid-Free Primary Treatment of Chronic Extensive Graft-versus-Host Disease Incorporating Rituximab. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(9):1576-82. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.04.023
131. Moiseev IS, Borzenkova ES, Golubovskaya IK et al. First line single-agent ruxolitinib for grade II-III acute graft-versus-host disease in patients with severe infectious complications: case series. In: The 47th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation: Physicians – Poster Session (P001 – P182). *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(Suppl 1):184-335. doi: 10.1038/s41409