

DOI 10.21292/2078-5658-2016-13-5-58-65

ПОСТТРАНСФУЗИОННАЯ РЕАКЦИЯ ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА

*О. В. ГОЛОЩАПОВ, И. С. МОИСЕЕВ, Д. Э. ПЕВЦОВ***ФГБОУ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург**

Посттрансфузионная реакция трансплантат против хозяина (ПТ-РТПХ) – очень редкое, но смертельно опасное осложнение, возникающее после трансфузии компонентов крови.

Цель работы: проанализировать литературу, характеризующую данное осложнение. Условия возникновения ПТ-РТПХ складываются из нескольких факторов: количества и жизнеспособности лимфоцитов, содержащихся в переливаемом компоненте крови, восприимчивости иммунной системы пациента к приживлению донорских лимфоцитов и степени иммунологической HLA-гомологии между донором и реципиентом. Рассмотрены вопросы истории и эпидемиологии этого фатального синдрома, патогенеза, клинической картины, диагностики и терапии. Показано, что ключевые способы профилактики его развития состоят в отказе от трансфузий компонентов крови, заготовленных от близких родственников, и использовании специальных режимов облучения, подавляющих пролиферацию лимфоцитов донора.

Вывод. Врачи, сталкивающиеся с трансфузиями компонентов крови, должны иметь в виду возможность развития посттрансфузионной реакции в варианте трансплантат против хозяина для своевременного диагностирования и начала специфической терапии этого осложнения.

Ключевые слова: посттрансфузионная реакция трансплантат против хозяина, аортокоронарное шунтирование, искусственное кровообращение, HLA-типирование, гамма-облучение, рентгеновское облучение компонентов крови, оценка аллельной дискриминации высокополиморфных маркеров.

TRANSFUSION-ASSOCIATED GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE

*O. V. GOLOSCHAPOV, I. S. MOISEEV, D. E. PEVTSOV***Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Russian Ministry of Health, St. Petersburg, Russia**

Transfusion-associated graft-versus-host disease (TA-GvHD) is a very rare but potentially lethal complication occurring after blood components transfusion.

Goal of the article: to analyze the literature describing this complication. TA-GvHD can develop due to several factors: quantity and viability of lymphocytes, contained in the transfused blood component, responsiveness of the patient's immune system to replantation of donor lymphocytes and degree of immunological HLA-homology between the donor and the recipient. History and epidemiology of this fatal syndrome, its pathogenesis, clinical manifestations, diagnostics and therapy have been reviewed. It has been shown that the main prevention techniques include abstaining from blood components transfusion collected from close relatives and using special irradiation modes, suppressing proliferation of the donor's lymphocytes.

Conclusion: Doctors performing blood components transfusion should note that post-transfusion reaction development in the variant of graft-versus-host might develop in order to provide timely diagnostics and to start the specific treatment of this complication.

Key words: transfusion-associated graft-versus-host disease, aortocoronary bypass, artificial blood circulation, HLA-typing, gamma-irradiation, X-ray irradiation of blood components, evaluation of allele discrimination of high-polymorphic markers.

Историческая справка. Реакцию трансплантат против хозяина (РТПХ) впервые наблюдал американский исследователь James Bumgardner Murphy в 1916 г. Он установил, что в тканях куриных эмбрионов при инокуляции клеток от взрослых животных образуются необычные узелки и, тем самым, по сути, первым описал иммунное воспаление [30]. Позже, в 1957 г., R. Billingham и L. Brent [9], а также M. Simonsen [42] независимо друг от друга в опытах на мышах наблюдали, что введение мышинным эмбрионам лимфоидных клеток половозрелых животных вызывает заболевание, характеризующееся специфической клинической картиной и высокой летальностью. Большинство животных умирали от синдрома, сходного с острой РТПХ, в то время как у меньшей части животных развивался синдром, который получил название «рант-болезнь» или «карликовая болезнь» (runt disease) [8]. В 1959 г. P. Terasaki установил, что основными эффекторными клетками, ответственными за иммунное воспаление, в реакции РТПХ были донорские лимфоциты [44]. В Японии в

1955 г. T. Shimoda зарегистрировал 12 пациентов с «послеоперационной эритродермией». Эта новая болезнь характеризовалась эритемой на коже, температурой, тяжелым состоянием пациентов после операции на сердце и гемотрансфузии. Из 12 случаев 6 закончились летальным исходом. Возможно, все эти случаи являются первым клиническим описанием «посттрансфузионной реакции трансплантат против хозяина» (ПТ-РТПХ) [40]. Поскольку культура лимфоцитов периферической крови у реципиентов после гемотрансфузий содержала две популяции лимфоцитов – донора и реципиента, синдром описывался как «возможная РТПХ» [31]. Первый случай ПТ-РТПХ, доказанный с помощью биопсии кожи и тканевого типирования, описал в 1968 г. R. Hong [19]. В 1984 г. Y. Aoki et al. впервые сообщили о развитии «послеоперационной эритродермии» у иммунокомпетентного пациента и обнаружили инфильтрацию донорскими лимфоцитами кожи и костного мозга пациента. Был сделан вывод, что «послеоперационная эритродермия» и РТПХ имеют одни и

те же условия возникновения и механизмы. Это исследование повлияло на дальнейшее развитие трансфузиологии [3].

T. Sakakibara et al. в 1986 г. доказали наличие лимфоцитов в периферической крови пациента, имеющих иной фенотип HLA (human leucocyte antigens – антигены тканевой совместимости), нежели лимфоциты пациента с ПТ-РТПХ [11]. K. Ito et al. показали, что эритема у иммунокомпетентных пациентов в послеоперационном периоде является одним из симптомов ПТ-РТПХ на основании того, что фенотип лимфоцитов гомозиготного донора отличался от гетерозиготного фенотипа пациента [21]. В 1988 г. H. Matsushita et al. сообщили о наличии в коже, селезенке и костном мозге у двух пациенток с ПТ-РТПХ лимфоцитов с половым Y-хроматином доноров-мужчин [29]. В 1989 г. в Японии был проведен анализ историй болезни 63 257 пациентов после операций на сердце (с 1980 по 1985 г.). Обнаружено 96 случаев ПТ-РТПХ (у 1 из 658 пациентов). Из 14 случаев гемотрансфузий у новорожденных 13 из них получали кровь своих отцов. Это наблюдение легло в основу предупреждения риска ПТ-РТПХ при переливании крови от близких родственников [22].

Эпидемиология. Частота встречаемости ПТ-РТПХ составляет от 0,1 до 1% при трансфузиях в группах риска [38]. Математическая модель рисков, предложенная на сочетании серологических и молекулярно-генетических анализов, показала, что вероятность возникновения ПТ-РТПХ следующая: для белых в США – 1 на 17 700 до 39 000, немцев – 1 на 6 900–48 500, японцев – 1 на 1 600–7 900. При переливаниях компонентов крови (КК) от родителей риск ПТ-РТПХ увеличивается в 21 раз для белых в США, в 18 раз – немцев и в 11 раз – японцев [49]. Среди всех осложнений после гемотрансфузий ПТ-РТПХ занимает последнее место – 0,14% [10].

Патогенез. Основным механизмом ПТ-РТПХ считается воздействие жизнеспособных донорских лимфоцитов, содержащихся в КК, на ткани реципиента и неспособность иммунной системы хозяина распознать и устранить лимфоциты из-за дефекта клеточного иммунитета или из-за общего HLA-гаплотипа между донором и реципиентом. Как правило, жизнеспособные донорские лимфоциты распознаются и уничтожаются иммунной системой реципиента. В случае общего гаплотипа донорские лимфоциты несут те же HLA антигены, что и у реципиента, поэтому не распознаются как чужеродные. Одновременно клетки крови и ткани реципиента отличаются по HLA-антигенам, поэтому вызывают иммунный ответ со стороны лимфоцитов донора. В случае иммунодефицитных состояний выраженность иммунного ответа со стороны лимфоцитов донора больше, чем у реципиента, поэтому происходит их неконтролируемая пролиферация [25]. Дальнейший патогенез по основным этапам соответствует РТПХ после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), кото-

рый достаточно хорошо изучен. Лимфоциты донора взаимодействуют с антиген-презентирующими клетками реципиента, пролиферируют и дифференцируются в следующие субпопуляции Т-клеток: Tcon1, имеющие прямую цитотоксичность за счет секреции гранзимов и перфоринов, Т-хелперы 1, 2 и 17-го типов, вызывающие апоптоз преимущественно через сигнальную систему Fas-лиганда. Активированные Т-клетки также секретируют большое количество цитокинов, основными из которых являются фактор некроза опухоли, интерферон-гамма, интерлейкины 2, 6, 8, 17, которые поддерживают персистенцию РТПХ, а также могут привлекать в очаги воспаления миелоидные клетки реципиента. Типичное поражение кожи, печени, желудочно-кишечного тракта и кроветворной системы обусловлено присутствием в этих органах большого количества антиген-презентирующих клеток [28]. Кроме того, путем клонирования лимфоцитов периферической крови пациентов с ПТ-РТПХ были получены донорские клоны В-клеток. В-клетки продуцировали цитотоксические IgG, направленные против клеток пациента HLA-класса II [32]. В результате происходит разрушение тканей-мишеней, что находит отражение в клинической картине ПТ-РТПХ. Этот синдром, при котором донорские лимфоциты атакуют ткани хозяина и вызывают острое иммунное воспаление, является главной проблемой реципиентов аллогенного костного мозга. Он называется «реакцией трансплантат против хозяина». ПТ-РТПХ чаще возникает после гемотрансфузии у иммунопрометированных пациентов [23]. При определенных обстоятельствах у пациента может возникнуть приобретенный клеточный иммунный дефект либо в результате болезни, либо получаемой терапии (химиотерапия, лучевая терапия, терапия глюкокортикостероидами (ГКС) и др.). ПТ-РТПХ может возникнуть и у иммунокомпетентных пациентов, когда HLA-гетерозиготный реципиент получает кровь от донора, гомозиготного по одному из гаплотипов пациента. Реципиент в этом случае толерантен к донорским клеткам, донорские лимфоциты приживаются, пролиферируют и реагируют на имеющийся у реципиента антиген (рис.).

Группы населения с меньшим количеством HLA-разнообразия, таких как японская популяция, имеют более высокий уровень ПТ-РТПХ за счет более высокой вероятности встречи неродственного донора с гомозиготным гаплотипом и гетерозиготного пациента. Частота ПТ-РТПХ в японской популяции в 10–20 раз выше, чем в Северной Америке [41].

Клиническая картина и сроки возникновения симптомов ПТ-РТПХ после трансфузии компонентов крови. Клиническая картина ПТ-РТПХ и РТПХ после алло-ТГСК имеют много общего. Поражение носит мультисистемный характер. Органы-мишени: кожа, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), печень и костный мозг. Первыми признаками болезни, как правило, являются фебриль-

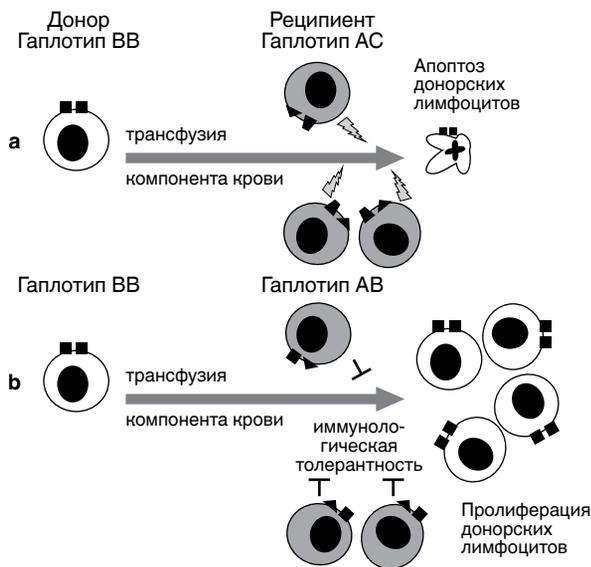


Рис. Пример ПТ-РТПХ

a – распознавание и устранение донорских лимфоцитов (гаплотип BB) в организме реципиента (гаплотип AC);

b – гомозиготность донора по антигенам HLA с реципиентом. T – лимфоциты донора имеют гаплотип BB, клетки реципиента – гаплотип AB. Реципиент толерантен к донорским клеткам (из-за общего антигена B), донорские клетки приживаются, пролиферируют и реагируют на имеющийся у реципиента антиген A (A, B и C – условное обозначение HLA-аллелей)

Fig. Example of TA-GvHD

a – recognition and removal of donor lymphocytes (BB haplotype) and removal of donor lymphocytes in the recipient's body (AC haplotype);
b – homozygosity of the donor and recipient as per HLA antigens. T-lymphocytes of the donor have BB haplotype and the recipient's cells have AB haplotype. Recipient is tolerant to the donor cells (due to common B antigen), donor cells replant, proliferate and react to A antigen available in the recipient. (A, B and C – reference letters for HLA-alleles)

ная температура более 38°C (у 67,5% пациентов) и сыпь на кожных покровах (у 80,2% больных) [25]. Средний интервал между трансфузией и началом фебрильной лихорадки составляет 4–10 сут. У детей интервал от трансфузии до появления температуры – в среднем 28 сут [33]. Клиника повреждения кожи может варьировать от сыпи макулопапулезного, эритематозного характера до буллезной сыпи геморрагического характера. Элементы сыпи могут сливаться и поражать обширные участки кожи. Чаще сыпь появляется на туловище, затем распространяется на конечности, ладонные и подошвенные поверхности [39]. Проявления ПТ-РТПХ со стороны ЖКТ: боли в животе, диарея разной степени выраженности (у 43,1% пациентов), анорексия, тошнота, рвота, дискомфорт в эпигастральной области. Вовлечение печени является непостоянным симптомом. Гепатомегалия при ПТ-РТПХ встречается в 13,5% случаев, синдром цитолиза (повышение уровня трансаминаз) и/или внутрипеченочный холестаз (повышение

уровня щелочной фосфатазы, прямого билирубина) у 66,4% больных [25]. Несмотря на яркость проявления ПТ-РТПХ со стороны кожи, ЖКТ и печени, основным органом-мишенью для лимфоцитов донора становится костный мозг реципиента. Именно осложнения, связанные с панцитопенией, являются наиболее частой причиной смерти пациентов [25]. Костно-мозговая недостаточность проявляется в первую очередь лейкопенией, нейтропенией и, как правило, является поздним (медиана 16 сут) симптомом ПТ-РТПХ [39]. У детей интервал от трансфузии до лейкопении больше, чем у взрослых (медиана 43 сут) [33].

В дальнейшем нарастают тромбоцитопения и анемия. На фоне прогрессирующей тромбоцитопении у пациентов появляется клиническая картина геморрагического синдрома: петехии на коже и слизистых оболочках, экхимозы, кровотечения, нередко развивается синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Клинические проявления ПТ-РТПХ появляются от 2 сут до 6 нед. после трансфузии. В отличие от РТПХ после алло-ТГСК, посттрансфузионная реакция более скоротечна, резистентна к терапии и почти в 100% заканчивается смертью пациента [4, 15].

Диагностика. Диагноз ПТ-РТПХ основан на сочетании характерных клинических данных, результатах биопсии тканей в соответствии с критериями РТПХ, определении лейкоцитарного химеризма и донорских лимфоцитов в тканях реципиента [4]. Диагностику ПТ-РТПХ следует проводить всем пациентам, у которых в течение 1–2 мес. после переливания КК появляются: высокая температура, высыпания на коже, симптомы со стороны ЖКТ и гепатобилиарной системы, панцитопения.

Гистологические исследования кожи, печени, слизистой толстой кишки проводят при вовлеченности этих органов. Дифференциальный патолого-анатомический диагноз необходимо проводить с токсикодермией и аллергической реакцией на лекарственные препараты [39]. Характеристика изменения в коже при РТПХ: вакуолизация базальных клеток эпидермиса (I степень); мононуклеарная клеточная инфильтрация и дегенерация базальной мембраны эпидермиса (II степень); формирование булл (III степень); язвенные изменения кожи (IV степень). I и II степени РТПХ кожи являются наиболее распространенными при ПТ-РТПХ [39]. При гистологическом исследовании РТПХ кожи отличительными являются наличие фигур апоптоза, снижение содержания в очаге воспаления T-регуляторных клеток (при окраске на FOXP3) и клеток Лангерганса (окраска на CD1a), что отличает этот дерматоз от токсикодермии и реакции на препараты [1].

При гистологическом исследовании печени отмечают дегенеративные изменения желчных протоков, перипортальную мононуклеарную инфильтрацию [39].

Гистологические изменения в слизистой толстой кишки включают лимфоцитарную инфильтрацию с апоптозом эпителиальных клеток или тотальную потерю отдельных крипт при тяжелых формах [18].

Гистологическое исследование костного мозга. Аплазия костного мозга встречается у 22,7% пациентов. Гипоцеллюлярный костный мозг с лимфоцитарной или гистиоцитарной инфильтрацией – у 17,2% больных ПТ-РТПХ [25]. Часто встречается выраженный гемофагоцитоз [18].

HLA-типирование с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) имеет принципиальное значение в диагностике ПТ-РТПХ [47]. Обнаружение донорских клеток или донорской ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота), находящихся в периферической крови, костном мозге или в клеточных инфильтратах (в тканях-мишенях) пациента, в сочетании с клинической картиной подтверждает диагноз ПТ-РТПХ. Идентификация донорской ДНК у пациента подтверждает приживление чужеродных клеток. В ряде случаев, когда у пациента с ПТ-РТПХ развиваются нейтропения и аплазия костного мозга, получить «чистую» ДНК (только ДНК больного) из периферической крови и костного мозга не представляется возможным. В этих случаях в качестве источника ДНК хозяина используют альтернативные ткани, такие как фибробласты кожи, волосы, ногти или клетки, полученные при буккальном соскобе [46]. Если все же выделить ДНК у реципиента невозможно, то в качестве альтернативного источника ДНК могут быть привлечены родственники пациента (родители и сиблинги).

Оценка аллельной дискриминации высокополиморфных маркеров [50]. Определение донорского химеризма выполняется с использованием высокополиморфных маркеров – микросателлитных tandemных повторов (short tandem repeats, STR). После проведения реакции амплификации проводится капиллярный электрофорез с последующим анализом аллельной дискриминации методом фрагментного анализа.

Исследование кариотипа клеток пациента и донора [26]. Выявление Y-хромосом методом ПЦР в образцах тканей пациентов с подозрением на ПТ-РТПХ. Перелитые с клеточными КК лимфоциты могут, оставаясь жизнеспособными, сохраняться в организме хозяина и не вызывать клинику ПТ-РТПХ. Это явление называется микрохимеризмом [47]. Присутствие лимфоцитов донора в организме реципиента без клинической картины не является подтверждением диагноза ПТ-РТПХ. Смешанный химеризм, то есть присутствие в организме хозяина гемопоэтических клеток донора, регистрируется у пациентов после аллогенной трансплантации ГСК, что является ожидаемым результатом терапии. Микрохимеризм был выявлен у реципиентов после трансплантации солидных органов, но у этих пациентов не обнаружено никаких признаков РТПХ. Присутствие донорских лимфоцитов до 7 сут без признаков РТПХ

было исследовано у пациентов, которые перенесли трансфузию препаратов крови после хирургических операций [27].

Дифференциальная диагностика. ПТ-РТПХ является заболеванием, требующим высокой настороженности. Поскольку ПТ-РТПХ – крайне редкое осложнение, лечащие врачи в первую очередь связывают клиническую симптоматику с реакцией на лекарственные препараты, вирусными экзантемами, аутоиммунными состояниями [2]. Часто устанавливается в качестве основного сопутствующий диагноз, который является следствием ПТ-РТПХ – это инфекционные осложнения на фоне агранулоцитоза: тяжелый сепсис, септический шок с полиорганной недостаточностью. Кроме того, в рутинной клинической практике диагноз ПТ-РТПХ выставляется с задержкой или вовсе верный диагноз не устанавливается. Поэтому ПТ-РТПХ следует подозревать у всех пациентов с сыпью на коже, лихорадкой, нарушением функции печени, панцитопенией и диареей после недавнего (60 дней) переливания крови в анамнезе. Особенно затруднительно подозревать ПТ-РТПХ у новорожденных детей. Кожные высыпания у пациентов этой категории очень распространены (эритема возникает у 9–12% пациентов) из-за физиологической эритемы новорожденных, использования куветов для поддержания температуры тела и фототерапии. Покраснение кожных покровов, кожная сыпь могут быть недооценены. А длительный период от трансфузии до первых проявлений ПТ-РТПХ (средний интервал 4 нед.) заставляет расценивать симптомы ПТ-РТПХ как признаки недоношенности или основного заболевания [39].

Лечение. В качестве терапии ПТ-РТПХ традиционно используют те же препараты, что и для лечения РТПХ после алло-ТГСК: ГСК, ингибиторы кальциневрина (циклоспорин А, такролимус), антилимфоцитарный глобулин, внутривенный иммуноглобулин G. В литературе описан единичный случай успешной алло-ТГСК [25]. Несмотря на попытки использовать новые препараты, такие как антагонисты фактора некроза опухоли-альфа и антитела к рецептору интерлейкина-2, это значимо не улучшило прогноз пациентов с ПТ-РТПХ. Выживаемость как в 1990-х, так и в 2000-х годах не превышала 10%. Радикальным методом лечения может быть алло-ТГСК. Однако, учитывая быстрое прогрессирование заболевания и неудовлетворительный физический статус пациентов, зачастую оказывается недостаточно времени для HLA-типирования и поиска потенциальных доноров ГСК. Также есть единичные сообщения, что при наличии ранее заготовленного аутологичного костного мозга может быть применена терапия: ГСК, циклоспорин А, далее кондиционирование с использованием высоких доз циклофосфида, антилимфоцитарного глобулина с последующей ауто-ТГСК [20].

Летальность и причина смерти. Неконтролируемые инфекции – сепсис, кровотечения и множе-

ственная органная дисфункция являются наиболее частой причиной смерти [6]. Время наступления летального исхода около 3 нед. после появления первых симптомов ПТ-РТПХ или 51 день от трансфузии КК [39]. Летальность больных при развитии ПТ-РТПХ составляет от 90 до 100% [4, 15].

Компоненты крови, связанные с ПТ-РТПХ. Любые КК, содержащие жизнеспособные лимфоциты (цельная кровь, эритроциты, тромбоциты, гранулоциты, свежая плазма) могут потенциально приводить к ПТ-РТПХ. Минимальное количество жизнеспособных Т-клеток, необходимое для ПТ-РТПХ, неизвестно. Всего лишь 1×10^4 лимфоцитов могут привести к летальному исходу у пациентов с иммунодефицитом [24]. К настоящему времени не доказано, что КК, которые подверглись замораживанию, могут стать причиной ПТ-РТПХ, хотя они и содержат жизнеспособные лимфоциты после размораживания [12]. Использование свежей крови является дополнительным фактором риска развития ПТ-РТПХ. Переливание свежей крови (со сроком хранения менее 3 сут) вызывало ПТ-РТПХ чаще, чем кровь, которая хранилась в течение длительного времени (более 7 сут). Возможно, это связано с тем, что жизнеспособные лимфоциты подвергаются апоптозу и теряют пролиферативную способность [33]. Количество лимфоцитов не снижается, но активность поверхностных антигенов популяции лимфоцитов CD3, CD4, CD28, CD2, CD45 быстро уменьшается в течение первых 24 ч и продолжает снижаться до 20% от исходного уровня к 9-м сут в условиях хранения при 4°C. Через 3 нед. хранения жизнеспособные Т-клетки в консервированной крови не обнаруживали [13]. 62% пациента с ПТ-РТПХ получали кровь со сроком хранения менее 72 ч [33]. Существует риск ПТ-РТПХ при трансфузии клеточных продуктов, таких как тромбоциты со сроком хранения до 5 сут и гранулоциты, которые переливали в течение 24 ч после заготовки. Трансфузия гранулоцитов имеет повышенный риск развития ПТ-РТПХ из-за содержания большого количества ($5-10 \times 10^9$) жизнеспособных лимфоцитов [7]. Как правило, трансфузию гранулоцитов осуществляют пациентам с нейтропенией и иммуносупрессией. Трансфузия свежей плазмы с относительно небольшим количеством лимфоцитов ($1,5 \times 10^5$) также может быть причиной ПТ-РТПХ [34]. Трансфузия свежезамороженной плазмы, криопреципитата, фракционированных продуктов, таких как альбумин, концентратов факторов свертывания, внутривенного иммуноглобулина не несет рисков развития ПТ-РТПХ. Нет никаких документально подтвержденных случаев ПТ-РТПХ после переливания криоконсервированных эритроцитов несмотря на большое количество лимфоцитов (1×10^7 /л) [15]. Любые КК от родственных доноров несут более высокий риск развития ПТ-РТПХ в связи с общим гаплотипом между донором и реципиентом. Расчеты показали, что доноры второй степени родства представляют больший риск развития ПТ-РТПХ, чем доноры первой степени родства (сиблинги, родители,

дети). Этот риск усиливается в группах населения с менее HLA-разнообразными гаплотипами, такими как японская популяция. Этим объясняется полный запрет на переливание крови от родственников в Японии [33].

Профилактика. Поскольку эффективной терапии не существует, профилактика ПТ-РТПХ имеет первостепенное значение. Необходимо выявлять пациентов группы риска, которым требуется переливать только облученные КК. Радиация подавляет пролиферацию лимфоцитов донора и является единственным эффективным методом профилактики ПТ-РТПХ. Облучение проводят с помощью специальных аппаратов, содержащих гамма-излучающий источник с длительным периодом полураспада или рентгеновского облучения с использованием линейного ускорителя. Доза облучения выбрана таким образом, чтобы не влиять на функцию эритроцитов, тромбоцитов и гранулоцитов, но в то же время она должна подавлять реактивность лимфоцитов. Лимфоциты более радиочувствительны, чем другие клетки компонентов крови. Исследования показали, что облучение КК в дозе 25–50 Гр безопасно для реципиентов и полностью ингибирует пролиферацию Т-клеток и предотвращает ПТ-РТПХ [35]. Однако радиация все же может влиять на мембрану эритроцитов, что проявляется выходом калия и гемоглобина из клетки, концентрации которых значительно возрастают (K^+ с 55 до 100 ммоль/л) к 35-му дню хранения облученного продукта [36]. По этой причине КК для педиатрических трансфузий или для обменного переливания крови должны быть облучены только перед применением. Эти эффекты облучения на клеточные продукты крови лежат в основе рекомендаций – эритроциты облучать до 14 дней после получения и хранить в течение последующих 14 дней после облучения. Если эритроциты облучены в первые 24 ч после получения, срок хранения эритроцитов – 28 сут (необлученная кровь хранится 42 дня) [14]. Облучение в дозе 25–35 Гр с 1-й по 5-й день не оказывает влияния на качество тромбоцитов при хранении в течение 7 дней [44]. Гранулоциты могут умеренно снижать свою хемотаксисную функцию при низких дозах 5 Гр, этот эффект становится клинически значимым только при дозах, превышающих 10 Гр. Фагоцитоз и бактерицидная функция гранулоцитов снижаются при дозах облучения больше 40 Гр [11].

Рекомендации по дозе облучения продуктов крови, показаниям для разных групп пациентов несколько различаются в Великобритании, США и Японии. Требуемая доза для облучения КК в США (American Association of Blood Banks (AABB) и Великобритании (British Council for Standards in Haematology (BCSH) 2010) – 25 Гр, в Японии – от 15 до 50 Гр [5, 45]. Однако показания для ее облучения в Японии намного шире, чем в США и в Европе. В Японии рекомендовано облучение КК при проведении трансфузий: пациентам после сердечно-сосудистых операций – с 1992 г., онкологии

ческих операций – с 1995 г., реципиентам старше 65 лет, пациентам с массивной потерей крови или тяжелой травмой [5, 33]. Эффективность профилактического облучения можно увидеть на примере данных из Японии. С 1981 по 1986 г. операции на сердце перенесли более 60 000 больных, среди них у 96 пациентов регистрировали ПТ-РТПХ (0,15%). Число случаев росло до 1990 г. После ужесточения профилактических мероприятий отмечали снижение ПТ-РТПХ [22].

Применение лейкоцитарных фильтров не может рассматриваться в качестве альтернативы облучению КК, несмотря на то, что фильтр задерживает до 99,9% лейкоцитов. Впервые ПТ-РТПХ после лейкофильтрации у пациента с болезнью Ходжкина зарегистрировали в 1992 г. [17]. В качестве альтернативы облучению для подавления пролиферации донорских лимфоцитов в настоящее время разрабатываются протоколы с применением фотохимических методов. Ультрафиолетовое облучение плазмы крови, тромбоцитов, обработанных псораленом, ведет к инаktivации патогенов (вирусов и бактерий) и ингибированию пролиферации Т-клеток [16].

ЛИТЕРАТУРА

1. Криволапова А. Ю., Белоусова И. Э., Смирнова И. О. и др. Патоморфологическая диагностика кожных проявлений реакции "трансплантат против хозяина" // Архив патологии. – 2014. – Т. 76, № 4. – С. 24–28.
2. Agbaht K., Altintas N. D., Topeli A. et al. Transfusion-associated graft-versus-host disease in immunocompetent patients: case series and review of the literature // Transfusion. – 2007. – Vol. 47, № 8. – P. 1405–1411.
3. Aoki Y., Nakamura H., Sakakibara Y. Probable graft-versus-host reaction following massive blood transfusion in an aged patient with postoperative aortic aneurysm: a case report. (Article in Japanese) // Nihon Naika Gakkai Zasshi. – 1984. – Vol. 73, № 8. – P. 1209–1216.
4. Appleton A. L., Sviland L., Pearson A. D. et al. Diagnostic features of transfusion associated graft versus host disease // J. Clin. Pathol. – 1994. – Vol. 47. – P. 541–546.
5. Asai T., Inaba S., Ohto H. et al. Guidelines for irradiation of blood and blood components to prevent post-transfusion graft-vshost disease in Japan // Transfusion Med. – 2000. – Vol. 10. – P. 312–320.
6. Aso T., Asano Y., Harada M. et al. Fatal graft-versus-host disease following transfusion during open heart surgery // Nihon Ketsueki Gakkai Zasshi. – 1989. – Vol. 52, № 6. – P. 1064–1071.
7. Benson K., Marks A. R., Marshall M. J., Goldstein J. D. Fatal graft-versus-host disease associated with transfusions of HLA-matched, HLA-homozygous platelets from unrelated donors // Transfusion. – 1994. – Vol. 34. – P. 432–437.
8. Billingham R. E., Brent L. A simple method for inducing tolerance of skin homografts in mice // Transplant Bull. – 1957. – Vol. 4, № 2. – P. 67–71.
9. Billingham R. E., Brent L. Quantitative studies on tissue transplantation immunity. IV. Induction of tolerance in newborn mice and studies on the phenomenon of runt disease // Phil Trans. R. Soc. Biol. Sci. – 1959. – Vol. 242. – P. 439–477.
10. Boparai J. K., Singh S. Hemovigilance: A new beginning in India // Int. J. Appl. Basic Med. Res. – 2015. – Vol. 5, № 3. – P. 200–202.
11. Button L. N., DeWolf W. C., Newburger P. E. et al., The effects of irradiation on blood components // Transfusion. – 1981. – Vol. 21. – P. 419–426.
12. Carey P. M., Sacher R. A. Transfusion-associated graft versus host disease. In: Simon T. L., Dzik W. H., Synder E. L. et al. eds. Rossi's principles of transfusion medicine // Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. – 2002. – P. 852–864.
13. Chang H., Voralia M., Bali M. et al. Irreversible loss of donor blood leucocyte activation may explain a paucity of transfusion-associated graft-versus-host disease from stored blood // Br. J. Haematol. – 2000. – Vol. 111, № 1. – P. 146–156.

Заключение

Переливание КК является неизбежным терапевтическим мероприятием в жизни многих людей. Для того, чтобы гарантировать безопасность трансфузий, необходимо в первую очередь знать клиническую картину, диагностику, патогенез, терапию и способы профилактики осложнений, которыми может сопровождаться этот метод терапии. До 90-х годов XX в. из 14 083 опрошенных в Японии врачей 47,4% не понимали, что ПТ-РТПХ может произойти у иммунокомпетентных реципиентов. С целью профилактики ПТ-РТПХ сотни тысяч экземпляров брошюр с описанием синдрома ПТ-РТПХ были распространены среди врачей [43]. Несмотря на целый ряд патофизиологических и терапевтических подходов к терапии, ПТ-РТПХ сопровождается высокой летальностью. Поэтому распространение информации среди врачей об этиопатогенезе, клинической картине ПТ-РТПХ и применение профилактических мероприятий являются единственным методом снижения частоты этого посттрансфузионного осложнения.

REFERENCES

1. Krivolapova A. Yu., Belousova I. E., Smirnova I. O. et al. Pathomorphological diagnostics of cutaneous manifestations of graft-versus-host disease. Arkhiv Patologii, 2014, vol. 76, no. 4, pp. 24–28. (In Russ.)
2. Agbaht K., Altintas N. D., Topeli A. et al. Transfusion-associated graft-versus-host disease in immunocompetent patients: case series and review of the literature. Transfusion, 2007, vol. 47, no. 8, pp. 1405–1411.
3. Aoki Y., Nakamura H., Sakakibara Y. Probable graft-versus-host reaction following massive blood transfusion in an aged patient with postoperative aortic aneurysm: a case report. (Article in Japanese). Nihon Naika Gakkai Zasshi, 1984, vol. 73, no. 8, pp. 1209–1216.
4. Appleton A.L., Sviland L., Pearson A.D. et al. Diagnostic features of transfusion associated graft versus host disease. J. Clin. Pathol., 1994, vol. 47, pp. 541–546.
5. Asai T., Inaba S., Ohto H. et al. Guidelines for irradiation of blood and blood components to prevent post-transfusion graft-vshost disease in Japan. Transfusion Med., 2000, vol. 10, pp. 312–320.
6. Aso T., Asano Y., Harada M. et al. Fatal graft-versus-host disease following transfusion during open heart surgery. Nihon Ketsueki Gakkai Zasshi, 1989, vol. 52, no. 6, pp. 1064–1071.
7. Benson K., Marks A.R., Marshall M.J., Goldstein J.D. Fatal graft-versus-host disease associated with transfusions of HLA-matched, HLA-homozygous platelets from unrelated donors. Transfusion, 1994, vol. 34, pp. 432–437.
8. Billingham R.E., Brent L.A simple method for inducing tolerance of skin homografts in mice. Transplant Bull., 1957, vol. 4, no. 2, pp. 67–71.
9. Billingham R.E., Brent L. Quantitative studies on tissue transplantation immunity. IV. Induction of tolerance in newborn mice and studies on the phenomenon of runt disease. Phil Trans. R. Soc. Biol., Sci. 1959, vol. 242, pp. 439–477.
10. Boparai J.K., Singh S. Hemovigilance: A new beginning in India. Int. J. Appl. Basic Med. Res., 2015, vol. 5, no. 3, pp. 200–202.
11. Button L.N., DeWolf W.C., Newburger P.E. et al., The effects of irradiation on blood components. Transfusion, 1981, vol. 21, pp. 419–426.
12. Carey P.M., Sacher R.A. Transfusion-associated graft versus host disease. In: Simon T.L., Dzik W.H., Synder E.L. et al. eds. Rossi's principles of transfusion medicine. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2002, pp. 852–864.
13. Chang H., Voralia M., Bali M. et al. Irreversible loss of donor blood leucocyte activation may explain a paucity of transfusion-associated graft-versus-host disease from stored blood. Br. J. Haematol., 2000, vol. 111, no. 1, pp. 146–156.

14. Davey R. J., McCoy N. C., Yu M. et al. The effect of prestorage irradiation on posttransfusion red cell survival // *Transfusion*. – 1992. – Vol. 32. – P. 525–528.
15. Dwyre D., Holland P. Review: transfusion-associated graft-versus-host disease // *Vox Sang*. – 2008. – Vol. 95. – P. 85–93.
16. Fast L. D., Nevela M., Tavares J. et al. Treatment of whole blood with riboflavin plus ultraviolet light, an alternative to gamma irradiation in the prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease? // *Transfusion*. – 2013. – Vol. 53, № 2. – P. 373–381.
17. Heim M. U., Munker R., Sauer H. et al. Graft versus host disease with fatal outcome after administration of filtered erythrocyte concentrates // *Beitr Infusionsther*. – 1992. – Vol. 30. – P. 178–181.
18. Heymer B. Histopathological Manifestations of Acute Gvhd; in *Clinical and Diagnostic Pathology of Graft-Versus-Host-Disease* // Berlin, Germany, Springer, 2002 21 Sohi I.
19. Hong R., Gatti R. A., Good R. A. Hazards and potential benefits of blood-transfusion in immunological deficiency // *Lancet*. – 1968. – Vol. 2(7564). – P. 388–389.
20. Hutchinson K., Kopko P. M., Muto K. N. et al. Early diagnosis and successful treatment of a patient with transfusion-associated GVHD with autologous peripheral blood progenitor cell transplantation // *Transfusion*. – 2002. – Vol. 42, № 12. – P. 1567–1572.
21. Ito K., Yoshida H., Yanagibashi K. et al. Change of HLA phenotype in postoperative erythroderma // *Lancet*. – 1988. – Vol. 1(8582). – P. 413–414.
22. Juji T., Takahashi K., Shibata Y. et al. Post-transfusion graft-versus-host disease in immunocompetent patients after cardiac surgery in Japan // *N. Engl. J. Med.* – 1989. – Vol. 321(1). – P. 56.
23. Kilic S., Kavurt S., Adim B. S. Transfusion-associated graft-versus-host disease in severe combined immunodeficiency // *J. Investig Allergol. Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 20, № 2. – P. 153–156.
24. Klein H. G. Transfusion-associated graft-versus-host disease: less fresh blood and more gray (Gy) for an aging population // *Transfusion*. – 2006. – Vol. 46. – P. 878–880.
25. Kopolovic I., Ostro J., Tsubota H. et al. A systematic review of transfusion-associated graft-versus-host disease // *Blood*. – 2015. – Vol. 126. – P. 3.
26. Kunstmann E., Bocker T., Roewer L. et al. Diagnosis of transfusion-associated graft-versus-host disease by genetic fingerprinting and polymerase chain reaction // *Transfusion*. – 1992. – Vol. 32. – P. 766–770.
27. Lee T. H., Donegan E., Slichter S. et al. Transient increase in circulating donor leukocytes after allogeneic transfusions in immunocompetent recipients compatible with donor cell proliferation // *Blood*. – 1995. – Vol. 85. – P. 1207–1214.
28. Markey K. A., MacDonald K. P., Hill G. R. The biology of graft-versus-host disease: experimental systems instructing clinical practice // *Blood*. – 2014. – Vol. 124, № 3. – P. 354–362.
29. Matsushita H., Shibata Y., Fuse K. et al. Sex chromatin analysis of lymphocytes invading host organs in transfusion-associated graft-versus-host disease // *Virchows Arch. B Cell Pathol. Incl. Mol. Pathol.* – 1988. – Vol. 55, № 4. – P. 237–239.
30. Murphy J. B. The effect of adult chicken organ graft on the chick embryo // *J. Exp. Med.* – 1916. – Vol. 24. – P. 1–6.
31. Naiman J. L., Punnett H. H., Lischner H. W. et al. Possible graft-versus-host reaction after intrauterine transfusion for Rh erythroblastosis fetalis // *N. Engl. J. Med.* – 1969. – Vol. 281. – P. 697–701.
32. Nishimura M., Akaza T., Tadokoro K. et al. Possible involvement of donor-derived B cells in development of post-transfusion graft-versus-host disease (Article in Japanese) // *Nihon Rinsho*. – 1997. – Vol. 55, № 9. – P. 2246–2251.
33. Ohto H., Anderson K. C. Survey of transfusion-associated graft-versus-host disease in immunocompetent recipients // *Transfusion Med. Rev.* – 1996. – Vol. 10. – P. 31–43.
34. Park B. H., Good R. A., Gate J., Burke B. Fatal graft-versus-host reaction following transfusion of allogeneic blood and plasma in infants with combined immunodeficiency disease // *Transplant Proc.* – 1974. – Vol. 6. – P. 385–387.
35. Pelszynski M. M., Moroff G., Luban N. L. et al. Effect of gamma irradiation of red blood cell units on T-cell inactivation as assessed by limiting dilution analysis: implications for preventing transfusion-associated graft-versus-host disease // *Blood*. – 1994. – Vol. 83. – P. 1683–1689.
36. Ramirez A. M., Woodfield D. G., Scott R., McLachlan J. High potassium levels in stored irradiated blood // *Transfusion*. – 1987. – Vol. 27. – P. 444–445.
14. Davey R.J., McCoy N.C., Yu M. et al. The effect of prestorage irradiation on posttransfusion red cell survival. *Transfusion*, 1992, vol. 32, pp. 525-528.
15. Dwyre D., Holland P. Review: transfusion-associated graft-versus-host disease. *Vox Sang*, 2008, vol. 95, pp. 85-93.
16. Fast L.D., Nevela M., Tavares J. et al. Treatment of whole blood with riboflavin plus ultraviolet light, an alternative to gamma irradiation in the prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease? *Transfusion*, 2013, no. 2, pp. 373-381.
17. Heim M.U., Munker R., Sauer H. et al. Graft versus host disease with fatal outcome after administration of filtered erythrocyte concentrates. *Beitr Infusionsther*, 1992, vol. 30, pp. 178-181.
18. Heymer B. Histopathological Manifestations of Acute Gvhd; in *Clinical and Diagnostic Pathology of Graft-Versus-Host-Disease*. Berlin, Germany, Springer, 2002 21 Sohi I.
19. Hong R., Gatti R. A., Good R.A. Hazards and potential benefits of blood-transfusion in immunological deficiency. *Lancet*, 1968, vol. 2(7564), pp. 388-389.
20. Hutchinson K., Kopko P.M., Muto K.N. et al. Early diagnosis and successful treatment of a patient with transfusion-associated GVHD with autologous peripheral blood progenitor cell transplantation. *Transfusion*, 2002, vol. 42, no. 12, pp. 1567-1572.
21. Ito K., Yoshida H., Yanagibashi K. et al. Change of HLA phenotype in postoperative erythroderma. *Lancet*, 1988, vol. 1(8582), pp. 413-414.
22. Juji T., Takahashi K., Shibata Y. et al. Post-transfusion graft-versus-host disease in immunocompetent patients after cardiac surgery in Japan. *N. Engl. J. Med.*, 1989, vol. 321(1), pp. 56.
23. Kilic S., Kavurt S., Adim B.S. Transfusion-associated graft-versus-host disease in severe combined immunodeficiency. *J. Investig Allergol. Clin. Immunol.*, 2010, vol. 20, no. 2, pp. 153-156.
24. Klein H.G. Transfusion-associated graft-versus-host disease: less fresh blood and more gray (Gy) for an aging population. *Transfusion*, 2006, vol. 46, pp. 878-880.
25. Kopolovic I., Ostro J., Tsubota H. et al. A systematic review of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Blood*, 2015, vol. 126, pp. 3.
26. Kunstmann E., Bocker T., Roewer L. et al. Diagnosis of transfusion-associated graft-versus-host disease by genetic fingerprinting and polymerase chain reaction. *Transfusion*, 1992, vol. 32, pp. 766-770.
27. Lee T.H., Donegan E., Slichter S. et al. Transient increase in circulating donor leukocytes after allogeneic transfusions in immunocompetent recipients compatible with donor cell proliferation. *Blood*, 1995, vol. 85, pp. 1207-1214.
28. Markey K.A., MacDonald K.P., Hill G.R. The biology of graft-versus-host disease: experimental systems instructing clinical practice. *Blood*, 2014, vol. 124, no. 3, pp. 354-362.
29. Matsushita H., Shibata Y., Fuse K. et al. Sex chromatin analysis of lymphocytes invading host organs in transfusion-associated graft-versus-host disease. *Virchows Arch, B Cell Pathol. Incl. Mol. Pathol.*, 1988, vol. 55, no. 4, pp. 237-239.
30. Murphy J.B. The effect of adult chicken organ graft on the chick embryo. *J. Exp. Med.*, 1916, vol. 24, pp. 1-6.
31. Naiman J.L., Punnett H.H., Lischner H.W. et al. Possible graft-versus-host reaction after intrauterine transfusion for Rh erythroblastosis fetalis. *N. Engl. J. Med.*, 1969, vol. 281, pp. 697-701.
32. Nishimura M., Akaza T., Tadokoro K. et al. Possible involvement of donor-derived B cells in development of post-transfusion graft-versus-host disease (Article in Japanese). *Nihon Rinsho*, 1997, vol. 55, no. 9, pp. 2246-2251.
33. Ohto H., Anderson K.C. Survey of transfusion-associated graft-versus-host disease in immunocompetent recipients. *Transfusion Med. Rev.*, 1996, vol. 10, pp. 31-43.
34. Park B.H., Good R.A., Gate J., Burke B. Fatal graft-versus-host reaction following transfusion of allogeneic blood and plasma in infants with combined immunodeficiency disease. *Transplant Proc.*, 1974, vol. 6, pp. 385-387.
35. Pelszynski M.M., Moroff G., Luban N.L. et al. Effect of gamma irradiation of red blood cell units on T-cell inactivation as assessed by limiting dilution analysis: implications for preventing transfusion-associated graft-versus-host disease. *Blood*, 1994, vol. 83, pp. 1683-1689.
36. Ramirez A.M., Woodfield D.G., Scott R., McLachlan J. High potassium levels in stored irradiated blood. *Transfusion*, 1987, vol. 27, pp. 444-445.

37. Sakakibara T., Juji T. Post-transfusion graft-versus-host disease after open heart surgery // *Lancet*. – 1986 – Vol. 2(8515). – P. 1099.
38. Sazama K., Holland P. V. Transfusion-induced graft-versus-host disease. In: Garratty G, editor. // *Immunobiology Transf. Med.* New York, NY, Marcel Dekker, 1993.
39. Schroeder M. L. Transfusion-associated graft-versus-host disease // *Br. J. Haematol.* – 2002. – Vol. 117, № 2. – P. 275-287.
40. Shimoda T. On postoperative erythroderma (In Japanese) // *Geka*. – 1955. – Vol. 17. – P. 487-492.
41. Shivdasani R. A., Haluska F. G., Dock N. L. et al. Graft-versus-host disease associated with transfusion of blood from unrelated HLA-homozygous donors // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 328. – P. 766-770.
42. Simonsen M. The impact on the developing embryo and newborn animal of adult homologous cells // *Acta Pathol Microbiol Scand.* – 1957. – Vol. 40, № 6. – P. 480-500.
43. Takahashi K., Juji T., Miyamoto M. et al. Analysis of risk factors for post-transfusion graft-versus-host disease in Japan. Japanese Red Cross PT-GVHD Study Group // *Lancet*. – 1994. – Vol. 343, № 8899. – P. 700-702.
44. Terasaki P. I. Identification of the type of blood-cell responsible for the graft-versus-host reaction in chicks // *J. Embryol. exp. Morph.* – 1959. – Vol. 7, Part 3. – P. 394-408.
45. Treleaven J., Gennery A., Marsh J., Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force // Jim Thurston and David Webb *Brit. J. Haematology*. – 2010. – Vol. 152. – P. 35-51.
46. Uchida S., Wang L., Yahagi Y., et al. Utility of fingernail DNA for evaluation of chimerism after bone marrow transplantation and for diagnostic testing for transfusion-associated graft-versus-host disease // *Blood*. – 1996. – Vol. 87. – P. 4015-4016.
47. Utter G. H., Reed W. F., Lee T. H., Busch M. P. Transfusion-associated microchimerism // *Vox Sang.* – 2007. – Vol. 93. – P. 188-195.
48. van der Meer P. F., Pietersz R. N. Gamma irradiation does not affect 7-day storage of platelet concentrates // *Vox Sanguinis*. – 2005. – Vol. 89. – P. 97-99.
49. Wagner F. F., Flegel W. A. Transfusion-associated graft-versus-host disease: risk due to homozygous HLA haplotypes // *Transfusion*. – 1995. – Vol. 35, № 4. – P. 284-291.
50. Wang L., Juji T., Tokunaga K. et al. Polymorphic microsatellite markers for the diagnosis of graft-versus-host disease // *N. Engl. J. Med.* – 1994. – Vol. 330. – P. 398-401.
37. Sakakibara T., Juji T. Post-transfusion graft-versus-host disease after open heart surgery. *Lancet*, 1986, vol. 2(8515), pp. 1099.
38. Sazama K., Holland P.V. Transfusion-induced graft-versus-host disease. In: Garratty G, editor. *Immunobiology Transf. Med.* New York, NY, Marcel Dekker, 1993.
39. Schroeder M.L. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Br. J. Haematol.*, 2002, vol. 117(2):275-87
40. Shimoda T. On postoperative erythroderma (In Japanese). *Geka.*, 1955, vol. 17, pp. 487-492.
41. Shivdasani R.A., Haluska F.G., Dock N.L. et al. Graft-versus-host disease associated with transfusion of blood from unrelated HLA-homozygous donors. *N. Engl. J. Med.*, 1993, vol. 328, pp. 766-770.
42. Simonsen M. The impact on the developing embryo and newborn animal of adult homologous cells. *Acta Pathol Microbiol Scand.*, 1957, vol. 40, no. 6, pp. 480-500.
43. Takahashi K., Juji T., Miyamoto M. et al. Analysis of risk factors for post-transfusion graft-versus-host disease in Japan. Japanese Red Cross PT-GVHD Study Group. *Lancet*, 1994, vol. 343, no. 8899, pp. 700-702.
44. Terasaki P.I. Identification of the type of blood-cell responsible for the graft-versus-host reaction in chicks. *J. Embryol. exp. Morph.*, 1959, vol. 7, part 3, pp. 394-408.
45. Treleaven J., Gennery A., Marsh J. Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force. Jim Thurston and David Webb *Brit. J. Haematology*, 2010, vol. 152, pp. 35-51.
46. Uchida S., Wang L., Yahagi Y., et al. Utility of fingernail DNA for evaluation of chimerism after bone marrow transplantation and for diagnostic testing for transfusion-associated graft-versus-host disease. *Blood*, 1996, vol. 87, pp. 4015-4016.
47. Utter G.H., Reed W.F., Lee T.H., Busch M.P. Transfusion-associated microchimerism. *Vox Sang.*, 2007, vol. 93, pp. 188-195.
48. van der Meer P.F., Pietersz R.N. Gamma irradiation does not affect 7-day storage of platelet concentrates. *Vox Sanguinis*, 2005, vol. 89, pp. 97-99.
49. Wagner F.F., Flegel W.A. Transfusion-associated graft-versus-host disease: risk due to homozygous HLA haplotypes. *Transfusion*, 1995, vol. 35, no. 4, pp. 284-291.
50. Wang L., Juji T., Tokunaga K. et al. Polymorphic microsatellite markers for the diagnosis of graft-versus-host disease. *N. Engl. J. Med.*, 1994, vol. 330, pp. 398-401.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

Голощанов Олег Валерьевич

заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии.

Моисеев Иван Сергеевич

кандидат медицинских наук, руководитель отдела гематологии, онкологии и трансплантологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии.

Певцов Дмитрий Эдуардович

руководитель отделения переливания крови.

FOR CORRESPONDENCE:

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Russian Ministry of Health, 6-8, Lva Tolstogo St., St. Petersburg, 197022

Oleg V. Goloschapov

Head of Intensive Care Department of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Assistant at Anesthesiology and Intensive Care Faculty.

Ivan S. Moiseev

Candidate of Medical Sciences, Head of Hematology, Transfusiology and Transplantation Department, Deputy Chief Doctor for Therapy of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Associate Professor of Hematology, Transfusiology and Transplantation Department

Dmitry E. Pevtsov

Head of Blood Transfusion Department.