

Провоспалительные цитокины в диагностике осложнений у детей после аллогенной трансплантации гемопозитических стволовых клеток

*Т.М. Дорошенко^{1,2}, С.Т. Акалович¹, В.А. Бакерова¹, Т.В. Шман³,
Ю.Е. Марейко³, М.В. Белевцев³, О.В. Алейникова³, Н.Н. Войтенко⁴*

¹Республиканский научно-практический центр трансфузиологии
и медицинских биотехнологий, г. Минск, Беларусь;

²Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова, г. Минск, Беларусь;

³Республиканский научно-практический центр детской онкологии,
гематологии и иммунологии, г. Минск, Беларусь;

⁴Фонд развития молекулярной гематологии и иммунологии, Москва, Россия

Изучена диагностическая ценность определения уровня фактора некроза опухолей альфа (TNF α), растворимого рецептора фактора некроза опухолей первого типа (sTNFR1) и интерлейкина 8 (IL-8) у детей после трансплантации гемопозитических стволовых клеток (n=35) для диагностики посттрансплантационных осложнений — острой реакции «трансплантат против хозяина» (ОРТПХ) и инфекции. Показано, что в случае развития у пациентов ОРТПХ концентрация sTNFR1 в плазме крови увеличивается более чем в 2 раза по сравнению с аналогичным показателем до кондиционирования (p=0,001). Определение sTNFR1 можно предложить в качестве дополнительного метода диагностики ОРТПХ в раннем периоде после терапии трансплантаций гемопозитических стволовых клеток. Диагностическая эффективность метода составляет: чувствительность — 82%, специфичность — 94%. Так как при возникновении инфекционных осложнений концентрация sTNFR1 в плазме значительно увеличивается (в $11,7 \pm 9,0$ раза, p=0,03), то наличие у пациента инфекции является ограничением для использования данного метода. Исследование концентрации IL-8 в плазме может служить дополнительным критерием диагностики инфекционных осложнений, однако в диагностике ОРТПХ данный цитокин не обладает достаточной диагностической ценностью. (Цитокины и воспаление. 2016. Т. 15. № 3–4. С. 269–274.)

Ключевые слова: трансплантация гемопозитических стволовых клеток, острая реакция трансплантат против хозяина, инфекция, sTNFR1, IL-8.

Ежегодно в мире выполняется около 50 тысяч трансплантаций гемопозитических стволовых клеток (ТГСК), причем, несмотря на высокие риски посттрансплантационных осложнений, количест-

во операций постоянно увеличивается [6]. Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и системные инфекции являются наиболее тяжелыми осложнениями аллогенной ТГСК и продолжают оставаться одной из главных причин смертности в посттрансплантационном периоде. Успех терапии напрямую зависит от своевременной

Дорошенко Татьяна Михайловна, e-mail: dor_t_m@mail.ru

диагностики данных осложнений. Острая РТПХ (oРТПХ) развивается примерно у половины пациентов, получающих терапию аллогенной ТГСК, и, учитывая, что в ближайшей перспективе прогнозируют удвоение количества проводимых ежегодно трансплантаций от неродственных доноров, количество пациентов с oРТПХ значительно увеличится [6, 15]. Диагностика oРТПХ базируется на клинических критериях, которые могут подтверждаться биопсией одного из трех органов-мишеней РТПХ (кожа, желудочно-кишечный тракт и печень). Использование для диагностики oРТПХ биопсии не всегда информативно, особенно в ранний посттрансплантационный период, когда изменения в коже и слизистых связаны с токсическим эффектом химиотерапии.

На сегодняшний день в трансплантологии нет общепринятых серологических маркеров, позволяющих не только диагностировать, но и прогнозировать развитие у реципиентов иммунопатологических осложнений. Поэтому разработка новых подходов к ранней диагностике развития РТПХ с целью своевременной и эффективной терапии данного осложнения остается актуальной.

Известно, что в развитии и поддержании РТПХ участвует каскад цитокинов, включая фактор некроза опухолей альфа (TNF α), интерлейкин 10 (IL-10), интерлейкин 2 (IL-2), интерферон γ (IFN γ) [16]. К провоспалительным цитокинам относят цитокины, способствующие поддержанию воспаления и участвующие в неспецифической защите организма от инфекции. К ним относятся хемокины, интерлейкины IL-1, IL-6, IL-8, IFN γ и TNF α [7]. Будучи плейотропными, они вовлечены и в другие реакции организма, а также патогенез ряда заболеваний.

Провоспалительный цитокин TNF α , основной медиатор апоптоза, воспаления и иммунного ответа, вовлекается на трех стадиях развития oРТПХ, начиная с повышения уровня экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости и минорных антигенов клетками реципиента, что усиливает их распознавание зрелыми Т-клетками донора, и заканчивая индукцией синтеза хемокинов, которые привлекают лейкоциты в органы-мишени РТПХ [7]. Сам выделяющийся фактор быстро сорбируется на клетках и тканях, однако участие TNF α в патологии легко можно определить по его растворимому рецептору первого типа (sTNFR1), образуемому при связывании TNF α с мембранной формой рецептора на клетках-мишенях [12]. sTNFR1 циркулирует в крови не менее суток и является стабильным маркером системных и локальных реакций, опосредованных TNF α [12]. У пациентов после аллогенной ТГСК уровень TNF α повышается после повреждения тканей, вызванного кондиционированием, и, в случае отсутствия осложнений,

уровень падает в течение недели. У пациентов с развившейся oРТПХ повышенный уровень TNF α сохраняется вплоть до клинического проявления осложнения. Результаты клинических испытаний показали эффективность ингибирования TNF α как в качестве начальной, так и в качестве основной терапии oРТПХ [4].

IL-8 является основным хемотактическим фактором, вызывающим миграцию нейтрофилов в ткани при воспалении. Предполагают, что IL-8, будучи мощным хемоаттрактантом, направляет эффекторные клетки в органы-мишени oРТПХ и, таким образом, его повышенный уровень в крови связан с риском развития РТПХ [14].

Цель работы — установить информативность определения уровней sTNFR1 и IL-8 в плазме крови детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток для диагностики пост-трансплантационных осложнений — острой реакции «трансплантат против хозяина».

Материалы и методы

Концентрации TNF α , sTNFR1 и IL-8 определяли с помощью «сэндвич»-ИФА на основе моноклональных антител по методикам, разработанным ранее [1, 13]. В качестве стандартов ИФА использовали рекомбинантные TNF α , sTNFR1 (Invitrogen) и IL-8 (Peprotech). Чувствительность определения TNF α составила 75 пкг/мл, sTNFR1 — 50 пкг/мл, IL-8 — 2 пкг/мл. Материалом для исследования служила плазма крови, забранной на гепарине, и замороженная для дальнейшего анализа в ИФА.

В работе исследована плазма крови 35 пациентов (первичный диагноз: 14 пациентов — острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), 5 — острый миелоцитарный лейкоз (ОМЛ), 6 — апластическая анемия (АА), 2 — лимфома, 2 — ювенильный хронический миеломоноцитарный лейкоз (ЮММЛ), 1 — острый бифенотипический лейкоз, 1 — врожденная нейтропения тяжелой степени, 1 — хроническая гранулематозная болезнь, 1 — миелодиспластический синдром (МДС), 1 — неймегенский синдром, 1 — первичный иммунодефицит, возраст от 1,0 до 18 лет), госпитализированных в Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии с 2011 по 2014 гг. (таблица). Аллогенную ТГСК пациентам проводили как родственную (HLA identical sibling, совместимость по Human Leucocyte Antigens (HLA) локусам), так и не родственную (донор и реципиент либо совместимы по HLA локусам, "HLA matched unrelated", либо не совместимы "HLA mismatched unrelated").

Анализировали образцы плазмы до начала режима кондиционирования (0-й день, К0) и в нескольких контрольных точках после ТГСК (7/14, 21 или 30 день). Были выделены три группы пациентов: без развития oРТПХ («ТГСК без oРТПХ», n=19), с развитием oРТПХ 1–3-й стадии («ТГСК, осложненная oРТПХ», n=11) и с инфекционными осложнениями после трансплантации («ТГСК, осложненная инфекцией», n=5) (см. таблицу).

Характеристика групп пациентов

Показатель		ТГСК без оРТПХ (n = 19)	ТГСК, осложненная оРТПХ (n = 11)	ТГСК, осложненная инфекцией (n = 5)
Возраст, лет (медиана)		8,5 (1,0–18,0)	8,0 (1,8–14)	10,4 (1,0–17)
Пол	М	9	6	3
	Ж	10	5	2
Первичный диагноз	ОЛЛ	6	5	2
	ОМЛ	3	2	—
	АА	3	2	1
	Лимфома	2	—	—
	ЮММЛ	1	—	1
	МДС	—	1	1
	Врожденная нейтропения тяжелой степени	1	—	—
	Хроническая гранулематозная болезнь	1	—	—
	Неймегенский синдром	1	—	—
	Врожденный иммунодефицит	—	1	—
	Острый бифенотипический лейкоз	1	—	—
Тип трансплантации костного мозга	HLA-identical sibling	8	4	—
	HLA matched unrelated	8	3	3
	HLA mismatched unrelated	3	4	2
Степень оРТПХ	I	—	6	—
	II	—	2	—
	III	—	3	—
Тип инфекционного осложнения, день, на который оно развилось	Грамотрицательный сепсис	—	—	3 (2,6,17)
	Аспергиллез	—	—	1 (7)
	Вирус Эпштейна — Барр	—	—	1 (14)

Примечание. ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; оРТПХ — острая реакция «трансплантат против хозяина»; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ — острый миелобластный лейкоз; АА — апластическая анемия; ЮММЛ — ювенильный хронический миеломоноцитарный лейкоз; МДС — миелодиспластический синдром.

оРТПХ и ее степень диагностировали согласно классификации Glucksberg в модификации Consensus Workshop European Group for Blood and Marrow Transplantation 1995 г. [11].

Инфекционные осложнения и сепсис диагностировали на основании клинических данных, лабораторно-инструментальных исследований и согласно критериям Surviving sepsis campaign 2004/2008/2012 [5].

Группа контроля включала 24 здоровых ребенка (возраст от 8 месяцев до 16 лет). Статистический анализ результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «Статистика 6.0» с помощью U-теста Манна — Уитни для непараметрических данных.

Результаты и обсуждение

В настоящее время работа по поиску эффективных серологических маркеров развития оРТПХ активно ведется во многих крупных лабораториях мира. В скрининговых исследованиях предло-

жены панели, состоящие из нескольких маркеров оРТПХ, включая цитокины, их растворимые рецепторы, факторы роста и др. Панель, разработанная Paschezny S. и др., включает sTNFR1, растворимый рецептор интерлейкина 2 (IL-2R α), IL-8, фактор роста гепатоцитов (HGF) и позволяет выявлять оРТПХ у 85 % пациентов при отсутствии у них других осложнений [10]. Предложена панель предикторов оРТПХ, включающая sTNFR1, IL-2R α , HGF, IL-8, IL-12 (IL-12p70) и MCP-2 (monocyte chemoattractant protein-2), а также панель из 6 маркеров, включающая дополнительно специфические маркеры повреждения желудочно-кишечного тракта (regenerating islet-derived 3- α , REG3 α) и кожи (элафин) [2, 8].

Известно, что в развитии и поддержании реакции «трансплантат против хозяина» участвует каскад цитокинов [16]. Провоспалительный цитокин TNF α вовлекается на трех стадиях развития оРТПХ, начиная с повышения уровня экс-

прессии антигенов главного комплекса гистосовместимости и минорных антигенов клетками реципиента и заканчивая индукцией синтеза хемокинов, которые привлекают лейкоциты в ткани мишени РТПХ [9].

Определение TNF α в образцах плазмы групп больных и в контрольной группе выявило, что в большинстве образцов концентрация TNF α была ниже чувствительности метода и не превышала 45 пг/мл, что согласуется с литературными данными о низкой информативности данного маркера из-за его короткого периода циркуляции. Показано, что растворимые рецепторы TNF α , в отличие от самого цитокина, циркулируют в крови не менее суток и являются стабильными маркерами системных и локальных реакций, опосредованных TNF α . Проведенное определение уровня sTNFR1 показало, что его концентрация в плазме пациентов группы «ТГСК без оРТПХ» до начала кондиционирования составила $4,0 \pm 1,3$ нг/мл, что выше уровня контрольной группы ($2,5 \pm 0,8$ нг/мл, $p=0,002$). У пациентов группы «ТГСК, осложненная оРТПХ» содержание sTNFR1 составило $3,1 \pm 1,5$ нг/мл.

В ходе лечения при развитии оРТПХ, на 9–30 сутки после ТГСК, было выявлено значительное увеличение концентрации sTNFR1 в плазме в ближайшей к началу оРТПХ контрольной точке забора крови (K1) по сравнению с K0 у каждого пациента. В группе пациентов, у которых не развилась оРТПХ в ходе терапии ТГСК концентрация sTNFR1 существенно не изменялась (рис. 1).

Статистический анализ данных показал, что в группе пациентов с оРТПХ уровень sTNFR1 вырос более чем в 2 раза (среднее значение — 2,7;

диапазон 1,3–4,9; $p=0,0005$), тогда как в группе пациентов без оРТПХ концентрация sTNFR1 в ближайшей контрольной точке изменилась в 0,5–2,0 раза (среднее значение — 1,2; $p=0,13$).

Полученные нами данные согласуются с данными Choi S. и др., которые показали, что повышение концентрации sTNFR1 в 2,5 и более раз на 7-е сутки терапии коррелирует с высокой частотой развития оРТПХ, а также данными других авторов, включившими sTNFR1 в состав панелей серологических маркеров оРТПХ [2, 3, 7–9].

Нами установлено, что у пациентов с инфекционными осложнениями концентрация sTNFR1 может увеличиваться в десятки раз при отсутствии оРТПХ (среднее значение — в $11,7 \pm 9,0$ раза, $p=0,03$) (см. рис. 1), таким образом, наличие системной инфекции является ограничением при диагностике оРТПХ на основе измерения концентрации sTNFR1.

Анализ содержания IL-8 показал, что в плазме пациентов 1-й группы концентрация хемокина составила, в среднем, $19,4 \pm 6,7$ пкг/мл до терапии ТГСК и $18,4 \pm 5,7$ пкг/мл ($p=0,8$) после (рис. 2). В группе пациентов с развившейся оРТПХ показатель составил $40,45 \pm 24,2$ пкг/мл в точке K0 и $27,8 \pm 8,2$ пкг/мл ($p=0,16$) в точке K1 (см. рис. 2). В то же время в группе здоровых детей показатель был довольно стабилен и составил $9,2 \pm 3,7$ пкг/мл. У пациентов с инфекционными осложнениями ТГСК концентрация IL-8 значительно увеличивалась: от 12,5 до 15 060,2 раза ($p=0,04$) (см. рис. 2).

По литературным данным, концентрация IL-8 может являться предиктором развития оРТПХ в составе панели маркеров и позволяет оценить

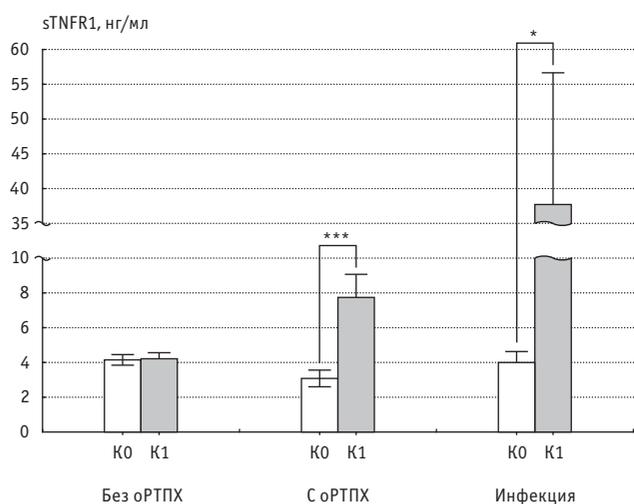


Рис. 1. Содержание sTNFR1 в плазме пациентов, проходивших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, в динамике лечения

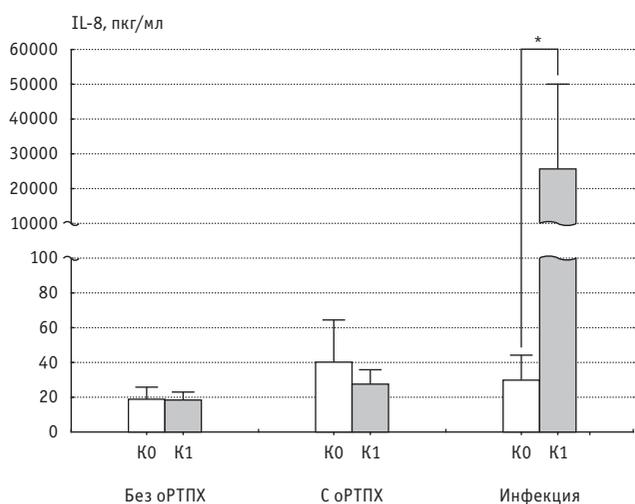


Рис. 2. Содержание IL-8 в плазме пациентов, проходивших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, в динамике лечения

оРТПХ — острая реакция «трансплантат против хозяина»; K0 — точка забора крови до начала кондиционирования, K1 — ближайшая к началу оРТПХ или началу инфекционного осложнения контрольная точка забора крови.

риск развития хронической РТПХ у пациентов после ТГСК [2, 8]. Однако в качестве основного маркера для оценки развития оРТПХ IL-8 не обладает достаточной диагностической ценностью, что согласуется с результатами нашего исследования, но может служить дополнительным критерием в дифференциальной диагностике оРТПХ и инфекционного осложнения.

Мы провели подсчет основных показателей диагностической ценности — чувствительности и специфичности содержания sTNFR1 в плазме — как маркера развития оРТПХ после ТГСК, они составили 82 и 94 %, соответственно.

Полученные данные свидетельствуют о том, что увеличение концентрации sTNFR1 более чем в 2 раза в плазме крови детей после трансплан-

тации гемопоэтических стволовых клеток при отсутствии инфекционных осложнений указывает на развитие острой реакции «трансплантат против хозяина». Определение sTNFR1 можно предложить в качестве дополнительного метода диагностики острой реакции «трансплантат против хозяина» в раннем периоде после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Доступность выполнения метода в стационаре позволяет рекомендовать его к применению в практической медицине.

Работа выполнена при поддержке Министерства здравоохранения РБ (договор 01.18 ГНП «Новые технологии диагностики и лечения» подпрограмма «Трансплантология и регенеративная медицина»).

ЛИТЕРАТУРА

1. Акалович С.Т., Нашкевич Н.Н., Кудин А.П., Астапов А.А., Войтенко Н.Н. Содержание растворимого рецептора TNF –p55, альфа-дефензинов и изоформ интерлейкина-8, IL-877 и IL-872 в крови детей // Мед. иммунол. 2005. Т. 7. № 5–6. С. 575–578.
2. Akalovich S., Nashkevich N.N., Kudin A.P., Astapov A.A., Voitenok N.N. [The levels of soluble receptor of tumor necrosis factor p55, TNF, neutrophil-derived alpha-defensins and both isoforms of interleukin-8 in the blood and cerebrospinal fluid from children with generalized forms of meningococcal infection] // Med. Immunol. (St. Petersburg). 2005. Vol. 7. № 5–6. P. 575–778. Russian.
3. Berger M., Signorino E., Muraro M., Quarello P., Biasin E., Nesi F., Vassallo E., Fagioli F. Monitoring of TNFR1, IL-2Ra, HGF, CCL8, IL-8 and IL-12p70 following HSCT and their role as GVHD biomarkers in paediatric patients // Bone Marrow Transplant. 2013. Vol. 48. № 9. P. 1230–1236.
4. Choi S.W., Kitko C.L., Braun T., Paczesny S., Yanik G., Mineishi S., Krijanovski O., Jones D., Whitfield J., Cooke K., Hutchinson R., Ferrara J.L., Levine J.E. Change in plasma tumor necrosis factor receptor 1 levels in the first week after myeloablative allogeneic transplantation correlates with severity and incidence of GVHD and survival // Blood. 2008. Vol. 112. № 4. P.1539–1542.
5. Couriel D., Saliba R., Hicks K., Ippoliti C., de Lima M., Hosang C., Khouri I., Andersson B., Gajewski J., Donato M., Anderlini P., Kontoyiannis D., Cohen A., Martin T., Giralt S., Champlin R. Tumor necrosis factor-alpha blockade for the treatment of acute GVHD // Blood. 2004. Vol. 104. № 3. P. 649–654.
6. Dellinger R.P., Levy M., Rhodes A., Annane D., Gerlach H., Opal S.M., Sevransky J.E., Sprung C.L., Douglas I.S., Jaeschke R., Osborn T.M., Nunnally M.E., Townsend S.R., Reinhart K., Kleinpell R.M., Angus D.S., Deutschman C.S., Machado F.R., Rubenfeld G.D., Webb S., Beale R.J., Vincent J.L., Moreno R. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock // Intensive Care Med. 2013. Vol. 39. № 2. P. 165–228.
7. Ferrara J.L., Levine J.E., Reddy P., Holler E. Graft-versus-host disease // Lancet. 2009. Vol. 373. № 9674. P. 1550–1561.
8. Krenger W., Hill G.R., Ferrara J.L. Cytokine cascades in acute graft-versus-host disease // Transplantation. 1997. Vol. 64. № 4. P. 553–558.
9. Levine J.E., Logan B.R., Wu J., Alousi A.M., Bolaños-Meade J., Ferrara J.L., Ho V.T., Weisdorf D.J., Paczesny S. Acute graft-versus-host disease biomarkers measured during therapy can predict treatment outcomes: a Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network study // Blood. 2012. Vol. 119. № 16. P. 3854–3860.
10. Or R., Kalinkovich A., Nagler A., Weisman Z., Naparstek E., Weiss L., Hahn T. Soluble tumor necrosis factor (sTNF) receptors: a possible prognostic marker for bone marrow transplantation-related complications // Cytokines Mol. Ther. 1996. Vol. 2. № 4. P. 243–250.
11. Paschezny S., Krijanovski O.I., Braun T.M., Choi S.W., Clouthier S.G., Kuick R., Mizek D.E., Cooke K.R., Kitko C.L., Weyand A., Bickley D., Jones D., Whitfield J., Reddy P., Levine J.E., Hanash S.M., Ferrara J.L. A biomarker panel for acute graft-versus-host disease // Blood. 2009. Vol. 113. № 2. P. 273–278.
12. Przepiorka D., Weisdorf D., Martin P., Klingemann H.G., Beatty P., Hays J., Thomas E.D. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading // Bone Marrow Transplant. 1995. Vol. 15. № 6. P. 825–828.
13. Redl H., Schlag G., Adolf G., Natmessnig B., Davies J. Tumor necrosis factor (TNF)-dependent shedding of the p55 TNF receptor in a baboon model of bacteremia // Infect. Immun. 1995. Vol. 63. № 1. P. 297–300.
14. Shichkin V.P., Lon A.D., Yuginova L.G., Grinevich Y.A., Belova O.B., Berezhnaya N.M., Akalovich S., Pashkova O., Voitenok N.N. TNF receptor p55 and IL-8(72) and IL-8(77) isoforms: blood and urine levels in breast cancer patients // J. Immunotoxicol. 2009. Vol. 6. № 4. P. 235–242.
15. Zeiser R., Marks R., Bertz H., Finke J. Immunopathogenesis of acute graft-versus-host disease: implications for novel preventive and therapeutic strategies // Ann. Hematol. 2004. Vol. 83. № 9. P. 551–565.
16. Zeiser R., Socié G., Blazar B.R. Pathogenesis of acute graft-versus-host disease: from intestinal microbiota alterations to donor T cell activation // Br. J. Hematol. 2016. Vol. 175. № 2. P. 191–207.
17. Zhang L., Chu J., Yu J., Wei W. Cellular and molecular mechanisms in graft-versus-host disease // J. Leukoc. Biol. 2016. Vol. 99. № 2. P. 279–287.

Proinflammatory cytokines in the diagnosis of complications after allogeneic hematopoietic stem cells transplantation in children

*T.M. Doroshenko^{1,2}, S.T. Akalovich¹, V.A. Bakerova¹, T.V. Shman³,
Iu.E. Mareiko³, M.B. Belevtsev³, O.V. Aleinikova³, N.N. Voitenok⁴*

¹Republican Scientific and Practical Center for Transfusiology and Medical Biotechnologies, Minsk, Belarus;

²N.N. Alexandrov Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology, Minsk, Belarus;

³Republican Scientific and Practical Center for Children's Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus;

⁴Monuclear Hematology and Immunology Development Foundation, Moscow, Russia

We have studied a diagnostic value of plasma level of tumor necrosis factor (TNF), soluble tumor necrosis factor receptor 1 (sTNFR1) and interleukin 8 (IL-8) in children after hematopoietic stem cell transplantation (n = 35) as biomarkers of post-transplantation complications — for acute graft-versus-host disease (GVHD) and infection/sepsis. We have identified that the plasma level of sTNFR1 in patients with acute GVHD increased more than twofold compared to level before conditioning (p = 0.001), while in patients without GVHD the level of sTNFR1 was not changed significantly. Determination of sTNFR1 can be used for the clinical management of patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation to confirm the diagnosis of acute GVHD as an additional method. Diagnostic efficiency of the method is as follows: sensitivity — 83 %, specificity — 94 %. Since we have shown that the infections cause significant increase in plasma level of sTNFR1 — to 11.7 ± 9.0 times (p = 0.03), the infectious complications is a limitation on the method application. Measurement of IL-8 can be used as an additional criterion for the diagnosis of infection/sepsis, but as a marker of the GVHD it does not have sufficient diagnostic value. (Cytokines and Inflammation. 2016. Vol. 15. № 3–4. P. 269–274.)

Key words: hematopoietic stem cell transplantation, acute graft-versus-host disease, infection, soluble tumor necrosis factor receptor-1, interleukin-8.