

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 04.03.2024
Принята к печати 08.04.2024



EDN: BMXODW

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-90-97

Эндоскопические критерии повреждения слизистой оболочки толстой кишки у детей с подозрением на острую реакцию «трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Т.С. Шубина¹, Д.Н. Балашов¹, М.М. Лохматов^{2,3}, И.В. Захаров¹, Д.С. Абрамов¹, Д.Г. Ахаладзе¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

В настоящее время результаты использования аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) являются весьма обнадеживающими, но, несмотря на это, у 25–75% пациентов развиваются осложнения и в 10–19% случаев наступает смертельный исход. Среди осложнений алло-ТГСК особое место занимают реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и вирусные инфекции. Диагностика интестинальной формы РТПХ остается сложной проблемой. Неправильная трактовка поражения желудочно-кишечного тракта чревата тяжелыми последствиями. Особое внимание в зарубежной литературе уделяется разработке эндоскопических критериев диагностики РТПХ. В исследование включены 33 пациента в возрасте 1–17 лет после алло-ТГСК, трансплантированных в период с 2020 по 2023 г. в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, с клиникой энтероколита и подозрением на изолированное течение интестинальной формы РТПХ. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Всем обследованным выполнялась колоноскопия в белом свете, в режиме i-scan, при необходимости – хромозэндоскопия, а также биопсия слизистой оболочки толстой кишки для гистопатологической оценки и выявления кишечных инфекций в биоптате. Статистическая обработка данных выполнялась на программном обеспечении IBM SPSS Statistics 23. У 84,8% пациентов в биоптате слизистой оболочки толстой кишки обнаружены вирусы. Преобладающими патогенами были вирус герпеса человека 6-го типа (50%), норовирус (46,4%) и аденовирус (35,7%). Высокая частота вирусного поражения толстой кишки у детей с РТПХ, вероятно, объясняется реактивацией вирусной инфекции после алло-ТГСК на фоне активной иммуносупрессивной терапии. У 78,8% пациентов с РТПХ выявлены изменения по типу «апельсиновой корки», что позволяет рассматривать данный критерий как основной при эндоскопической диагностике РТПХ у детей после алло-ТГСК вне зависимости от наличия или отсутствия вирусных инфекций. Данное исследование продемонстрировало достаточно высокую эффективность технологии улучшения визуализации методом хромозэндоскопии. Исследования по совершенствованию методов дифференциальной диагностики РТПХ необходимо продолжать.

Ключевые слова: эндоскопия, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, реакция «трансплантат против хозяина», диагностика

Шубина Т.С. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (2): 90–7.
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-90-97

Endoscopic criteria for colonic mucosal damage in children with suspected acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

T.S. Shubina¹, D.N. Balashov¹, M.M. Lokhmatov^{2,3}, I.V. Zakharov¹, D.S. Abramov¹, D.G. Akhaladze¹

¹The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²National Medical Research Center for Children's Health of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

³The I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (the Sechenov University), Moscow

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 04.03.2024

Accepted 08.04.2024

Today, results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) are very encouraging but nevertheless, 25–75% of patients still develop complications, and mortality rates reach as high as 10–19%. Two major complications of allo-HSCT are graft-versus-host disease (GVHD) and viral infections. The diagnosis of intestinal GVHD remains a challenge. Incorrect interpretation of gastrointestinal lesions may lead to grave consequences. The development of endoscopic criteria for GVHD is a major focal point in foreign literature. In our study, we included 33 patients aged 1–17 years with signs of enterocolitis and suspected isolated intestinal GVHD who had received allo-HSCT at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of Russia between 2020 and 2023. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of Russia. All the patients underwent white-light colonoscopy with i-scan and, if necessary, chromoendoscopy; as well as colonic mucosal biopsy for further histopathological evaluation and intestinal infection testing. Statistical analysis was performed using the IBM SPSS Statistics 23 software. Viruses were identified in the colonic mucosal samples of 84.8% of the patients. The most common pathogens were: HHV-6 (in 50% of the cases), norovirus (46.4%) and adenovirus (35.7%). The high incidence of colonic viral infections in the children with GVHD is likely the result of virus reactivation during intensive immunosuppressive therapy following allo-HSCT. In 78.8% of the study patients, the colonic mucosa had orange-peel appearance, which led us to consider such mucosal changes to be the main criterion for the endoscopic diagnosis of GVHD in children after allo-HSCT, regardless of the presence or absence of viral infections. Our study demonstrated a fairly high effectiveness of the chromoendoscopy advanced imaging technology. Further research on ways to improve methods for GVHD differential diagnosis is required.

Key words: *endoscopy, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, graft-versus-host disease, diagnosis*

Shubina T.S., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (2): 90–7.
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-90-97

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) – это метод клеточной терапии большой группы заболеваний у детей, в том числе злокачественных новообразований, солидных опухолей, гемоглобинопатий, первичных иммунодефицитов и др. [1–7]. Несмотря на значительные успехи в проведении алло-ТГСК, основными ограничениями метода считаются значительная частота осложнений – 25–75% и высокая смертность, достигающая 10–19% [8, 9]. Среди широкого спектра осложнений алло-ТГСК особое место занимают реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и вирусные инфекции. Основными «мишенями» для острой РТПХ являются кожа, печень и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) [10, 11].

При наличии у пациента изолированного поражения нижних отделов ЖКТ установление правильного диагноза остается сложной проблемой, учитывая неспецифичность клинических проявлений, так как энтероколит и гемоколит после алло-ТГСК могут быть ассоциированы не только с развитием РТПХ, но и с инфекционным процессом, в первую очередь вирусным [12, 13]. После алло-ТГСК может возникнуть реактивация вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса герпеса человека 6-го типа (HHV-6), аденовируса [14]. Неправильная трактовка поражения ЖКТ чревата тяжелыми последствиями.

Адекватная интерпретация эндоскопических данных позволяет правильно верифицировать поражение для своевременного начала терапии. Для улучшения качества эндоскопического изображения в настоящее время используется ряд оптических технологий, включающих хромоэндоскопию, режимы i-scan, автофлуоресценцию (autofluorescence imaging) и др., которые пришли на смену ранее существовавшей сложной в исполнении окраске слизистой оболочки [15]. Учитывая новейшие достижения в эндоскопических технологиях, в ряде зарубежных исследований появились данные о разработке эндо-

скопических критериев диагностики РТПХ после алло-ТГСК у взрослых пациентов [11, 16].

В данной публикации приведены результаты ретроспективного исследования, целью которого явилось определение характерных эндоскопических критериев поражения слизистой оболочки толстой кишки у детей с РТПХ и сочетанным поражением нижних отделов кишечника с использованием методов улучшения визуализации эндоскопической картины.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 33 пациента (возраст – 1–17 лет, медиана – 8 лет) после алло-ТГСК, трансплантированных в период с 2020 по 2023 г. в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, с клиникой энтероколита и подозрением на изолированное течение интестинальной формы РТПХ, которым проводилось эндоскопическое обследование нижних отделов ЖКТ в целях верификации диагноза. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Показания к проведению ТГСК у пациентов, включенных в исследование, представлены в *таблице 1*.

Перед колоноскопией пациентам проводили диагностику аденовирусной и вирусных инфекций герпетической группы методом полимеразной цепной реакции в крови и посев кала на возбудителей кишечных инфекций.

Всем обследованным выполнялась колоноскопия в белом свете эндоскопами высокого разрешения Pentax (Япония). Во время эндоскопии выявлялись повреждения слизистой оболочки толстой кишки с оценкой степени поражения. На первом этапе исследования осуществлялся осмотр в белом спектре света, далее в режиме i-scan. Пациентам с невыраженными изменениями архитектоники слизистой оболочки толстой кишки ($n = 4$) дополнительно

Correspondence:

Tatyana S. Shubina, an endoscopist at the Department of Endoscopy and Department of Oncology and Pediatric Surgery of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: taty25@bk.ru

была проведена хромоэндоскопия 0,4% раствором индигокармина. У больных, имеющих выраженные воспалительные изменения слизистой оболочки, хромоэндоскопия не использовалась.

Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в *таблице 2*.

Эндоскопическая диагностика РТПХ основывалась на визуализации следующих критериев, описанных в исследовании К. Endo и соавт. [16]:

а) изменения архитектоники слизистой оболочки, напоминающие апельсиновую корку или панцирь черепахи;

б) очаговая гиперемия;

в) поверхностные дефекты слизистой оболочки;

г) глубокие дефекты слизистой оболочки (*рисунок 1*).

Зернистая поверхность слизистой оболочки на фоне ее отека при РТПХ сопровождалась изменениями по типу «апельсиновой корки». Для выявления данной эндоскопической картины осмотр дополнялся распылением на слизистую оболочку через спрей-катетер 0,4% раствора индигокармина (*рисунок 1А*). Участки гиперемии с нечеткими контурами диаметром от 0,5 до 2 см регистрировались как очаговая гиперемия (*рисунок 1Б*). Поверхностные дефекты слизистой оболочки определялись как небольшие эрозии различной формы с четкой границей (*рисунок 1В*). Глубокие дефекты слизистой оболочки трактовались как крупные язвы неправильной или географической формы (*рисунок 1Г*).

Во время колоноскопии у 33 пациентов выполнялась биопсия слизистой оболочки всех осмотренных отделов кишки для гистопатологической оценки и выявления ДНК семейства герпесвирусов и возбудителей кишечных инфекций методом полимеразной цепной реакции в биоптате. Количество биоптатов у каждого пациента варьировало от 3 до 8. Всего у 33 обследованных произведено 239 биопсий.

Для статистической обработки данных применяли пакет программ IBM SPSS Statistics 23. Для определения нормальности распределения использовали обобщенный тест Д'Агостино–Пирсона. Данные с нормальным распределением представляли в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$), для их сравнения использовали t-test. Качественные данные представляли как абсолютное значение (n) и частоту (%), для их сравнения использовали точный тест Фишера. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изменения слизистой оболочки по типу «апельсиновой корки» были выявлены у большинства пациентов – у 26 (78,8%) из 33, очаговая гиперемия – у 18

Таблица 1

Показания к проведению ТГСК у пациентов, включенных в исследование ($n = 33$)

Tables 1

Indications for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in the enrolled patients ($n = 33$)

Показания к проведению ТГСК Indications for HSCT	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Злокачественные новообразования Malignancy	
Острый лимфобластный лейкоз Acute lymphoblastic leukemia	14 (42,4)
Острый миелобластный лейкоз Acute myeloblastic leukemia	7 (21,2)
ВЭБ-позитивная диффузная В-клеточная лимфома EBV-positive diffuse B cell lymphoma	1 (3)
Незлокачественные заболевания Non-malignant disease	
Первичные иммунодефициты Primary immunodeficiencies	7 (21,2)
Синдром костномозговой недостаточности Bone marrow failure syndrome	1 (3)
Конституциональная апластическая анемия Constitutional aplastic anemia	1 (3)
Миелодиспластический синдром Myelodysplastic syndrome	1 (3)
Бета-талассемия Beta thalassemia	1 (3)

Notes. EBV – Epstein–Barr virus.

Таблица 2

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Tables 2

Patient characteristics

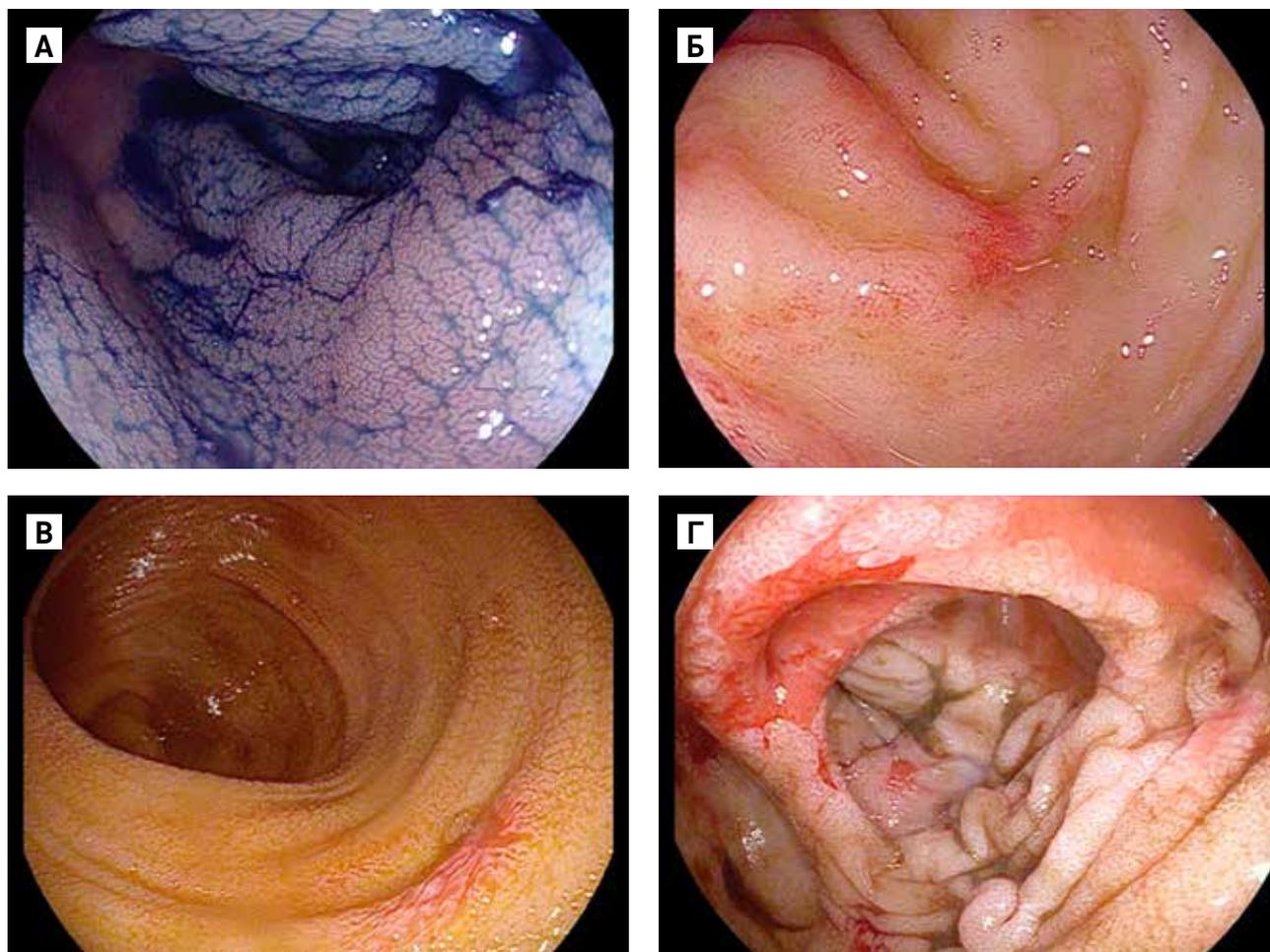
Параметр Parameter	Значение Value
Число пациентов, n Number of patients, n	33
Возраст, годы Age, years	1–17
Пол, n (%): Gender, n (%):	
мужской male	22 (66,7)
женский female	11 (33,3)
Тип донора, n (%): Donor type, n (%):	
гаплоидентичный haploidentical	27 (81,8)
совместимый родственный matched related	2 (6,1)
совместимый неродственный matched unrelated	4 (12,1)
Трансплантат, n (%): Transplant, n (%):	
костный мозг bone marrow	2 (6,1)
периферическая кровь peripheral blood	31 (93,9)
Период от ТГСК, n (%): Time from HSCT, n (%):	
до 30 дней < 30 days	12 (36,4)
от 30 до 100 дней 30 to 100 days	7 (21,2)
более 100 дней > 100 days	11 (33,3)
более 1 года > 1 year	1 (3)
от 1 года до 2 лет 1 to 2 years	2 (6,1)

Рисунок 1

Колоноскопия. Визуализация РТПХ-ассоциированных эндоскопических критериев: А – изменения архитектуры слизистой оболочки по типу «апельсиновой корки» или «панциря черепахи»; Б – очаговая гиперемия; В – поверхностные дефекты слизистой оболочки; Г – глубокие дефекты слизистой оболочки

Figure 1

Colonoscopy. Characteristic endoscopic findings in graft-versus-host disease (GVHD): А – orange-peel or tortoise shell-like changes of the mucosa; Б – spotty redness; В – superficial mucosal lesions; Г – large mucosal defects



(54,5%), глубокие дефекты слизистой оболочки – у 8 (24,2%), поверхностные дефекты слизистой оболочки – у 6 (18,2%).

У 1 (3%) пациента с РТПХ описанных изменений обнаружено не было. Только 1 эндоскопический критерий определялся у 12 (36,4%) детей, одновременно 2 критерия – у 15 (45,5%), 3 критерия – у 4 (12,1%). У 1 (3%) ребенка были идентифицированы все 4 критерия.

У 4 детей, у которых проводилась хромоэндоскопия, были выявлены изменения слизистой оболочки по типу «апельсиновой корки», у 2 из них – дополнительный признак в виде очаговой гиперемии.

Совпадение эндоскопического и клинического диагнозов РТПХ при хромоэндоскопии составило 100% (4/4), в режиме i-scan – 90,9% (30/33).

Возможности оптического улучшения изображения проиллюстрированы на *рисунке 2*: осмотр слизистой оболочки толстой кишки в режиме i-scan

(*рисунок 2А*) и после орошения 0,4% раствором индигокармина (*рисунок 2Б*).

В зависимости от наличия или отсутствия признаков вирусного колита в биоптате слизистой оболочки толстой кишки все 33 пациента были разделены на 2 группы. В 1-ю группу включены 5 (15,2%) больных с РТПХ без вирусного поражения кишки, во 2-ю – 28 (84,8%) детей с колитом смешанного генеза (вирусный и иммунный).

При идентификации вирусов в биоптате у пациентов 2-й группы установлено, что преобладающими патогенами были HHV-6, норовирус и аденовирус, так как выявлены у 14 (50%), 13 (46,4%) и 10 (35,7%) обследованных соответственно (*рисунок 3*), статистически значимых различий между инфицированностью перечисленными возбудителями не было ($p > 0,05$).

Сочетанное поражение слизистой оболочки толстой кишки норовирусом и HHV-6 во 2-й группе пациентов обнаружено в 4 (14,3%) случаях, аденовирусом и HHV-6 – в 10 (35,7%). Вирусная нагрузка при

Рисунок 2

Колоноскопия пациентки К., 12 лет. Диагноз: острая РТПХ II стадии (ЖКТ I-II степени)

Эндоскопические изображения слизистой оболочки толстой кишки: А – в режиме i-scan, слизистая оболочка зернистая за счет отека; Б – после орошения через спрей-катетер 0,4% раствором индигокармина, слизистая оболочка толстой кишки изменена по типу «апельсиновой корки»

Figure 2

Colonoscopy findings of the patient K., 12 y. o. Diagnosis: grade II acute GVHD (stage I-II gastrointestinal GVHD)

Endoscopic images of the colonic mucosa: A – enhancement with the i-scan technology: the mucosa is granular due to edema; Б – after irrigation with a 0.4% solution of indigo carmine (through a spray catheter), the colonic mucosa assumes an orange peel appearance



HHV-6 варьировала от 44 до 52 500 копий/мл в биоптате. Количество выявленных копий вируса не влияло на выраженность повреждения слизистой оболочки.

ДНК ЦМВ была идентифицирована у 5 (17,9%) из 28 детей, у 2 из них ЦМВ сочетался с HHV-6 в крови и биоптате. Также была выявлена ДНК таких кишечных инфекций, как астровирус (2 (7,1%) из 28) и ротавирус (4 (14,3% из 28)). ВЭБ не обнаружен ни у одного из пациентов ни в биоптате, ни в крови.

При анализе эндоскопических характеристик нами отмечено, что существенных различий между 1-й и 2-й группами больных не было ($p > 0,05$). Так, изменения по типу «апельсиновой корки» выявлены у 4 (80%) из 5 и 22 (78,57%) из 28 пациентов соответственно ($p = 1,0$), очаговая гиперемия – у 2 (40%) из 5 и 16 (57,14%) из 28 соответственно ($p = 0,6$). Поверхностные и глубокие дефекты слизистой оболочки толстой кишки обнаружены только у детей с комбинированным поражением кишки (2-я группа) – в 21,4% и 28,6% случаев соответственно, однако различия между группами пациентов по частоте дефектов оказались статистически незначимыми ($p > 0,5$).

В данном исследовании нами впервые предпринята попытка выявить патогенетическую роль разных вирусов в возникновении того или иного изменения слизистой оболочки толстой кишки («апельсиновая корка», очаговая гиперемия, дефекты слизистой оболочки). Были отмечены определенные тенденции. Однако зафиксированные различия носили недостоверный характер ($p > 0,05$) по причине небольшой выборки исследования.

При проведении патоморфологического исследования полученных при эндоскопии биоптатов

слизистой оболочки толстой кишки выявлены следующие изменения, частота которых также не различалась между 1-й и 2-й группами: отек собственной пластинки слизистой оболочки с лимфоплазматической инфильтрацией (3 (60%) из 5 и 24 (85,7%) из 28 соответственно; $p = 0,2$) с примесью эозинофилов, гранулоцитов от слабо- до умеренно- и сильно выраженной (рисунок 3А, Б); деформация и деструкция крипт (3 (60%) из 5 и 18 (64,3%) из 28 соответственно; $p = 1,0$); апоптотические тельца (100% и 85,7% соответственно; $p = 1,0$) (рисунок 3В, Г).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Особый интерес среди клиницистов вызывает ранняя диагностика острой РТПХ. Используемые в данной работе технологии представлены в ряде зарубежных публикаций, посвященных проблеме изучения РТПХ у взрослых пациентов [11, 16]. Опубликованных данных о возможности использования характерных эндоскопических изменений слизистой оболочки толстой кишки для диагностики РТПХ после алло-ТГСК у детей до настоящего времени не существует.

Нами впервые проведен анализ результатов эндоскопического обследования толстой кишки у 33 детей с подозрением на изолированную форму интестинальной РТПХ после алло-ТГСК. При изучении характерных РТПХ-ассоциированных эндоскопических критериев поражения слизистой оболочки толстой кишки были получены данные о том, что у преимущественного числа пациентов (78,8%) наблюдались изменения по типу «апельсиновой корки», что позволяет рассматривать этот критерий как основной

Рисунок 3

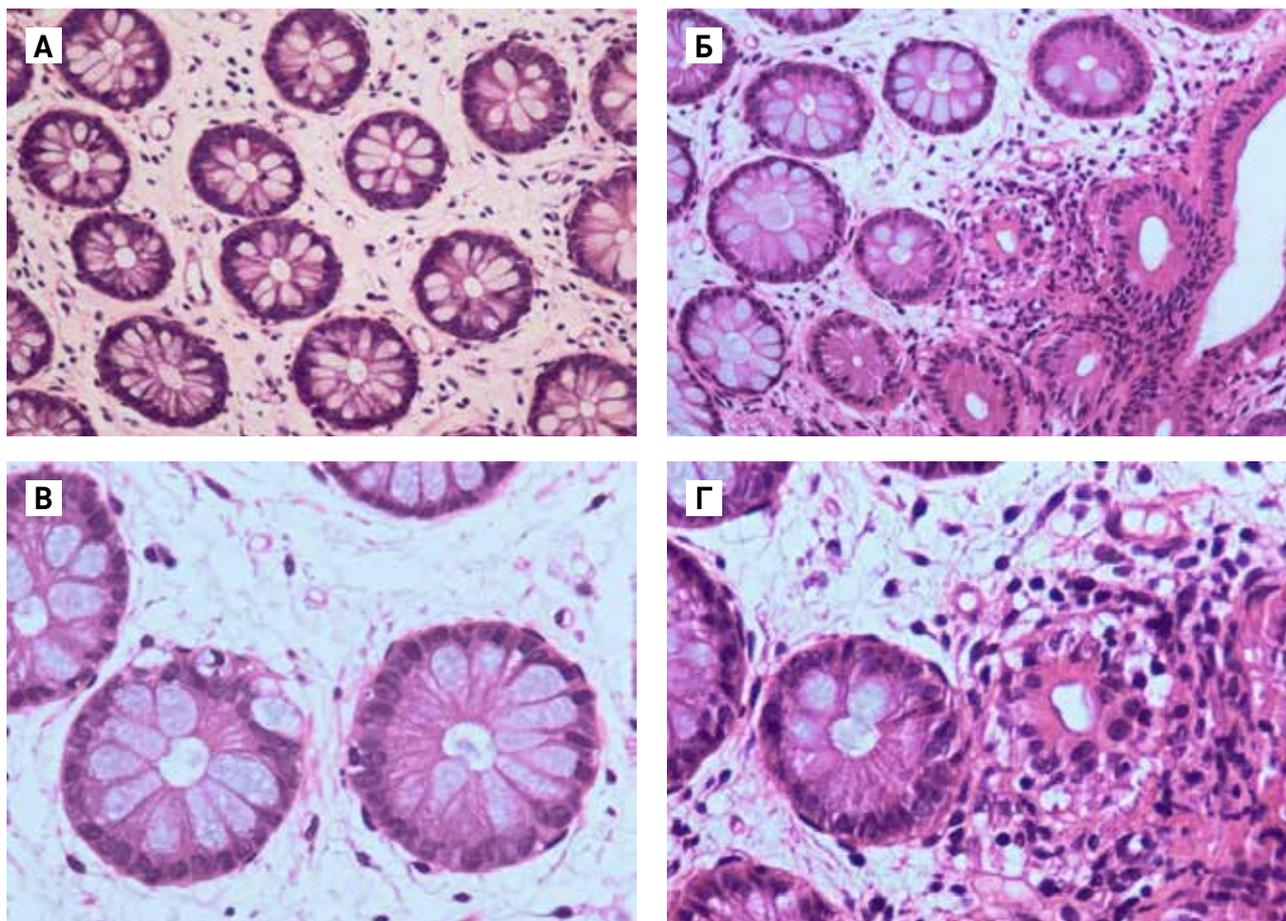
Патоморфологическое исследование полученных при эндоскопии биоптатов слизистой оболочки толстой кишки пациента В., 8 лет. Диагноз: РТПХ

А – отек и инфильтрация лимфоцитами собственной пластинки слизистой оболочки. Глубокие железы с интраэпителиальными лимфоцитами и апоптотическими тельцами, часть желез разрушена. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; Б – отек и инфильтрация собственной пластинки. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; В – интраэпителиальные лимфоциты и апоптотические тельца. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; Г – деструкция железы. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Figure 3

Pathomorphological evaluation of the colonic mucosal biopsy samples obtained during endoscopy in the patient V., 8 years old. Diagnosis: GVHD

A – swelling and lymphocytic infiltration of the colonic mucosal lamina propria. Deep glands with intraepithelial lymphocytes and apoptotic bodies, with some of the glands destroyed. Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$; Б – swelling and infiltration of the lamina propria. Hematoxylin and eosin staining, $\times 100$; В – intraepithelial lymphocytes and apoptotic bodies. Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$; Г – destruction of the gland. Hematoxylin and eosin staining, $\times 400$



при эндоскопической диагностике РТПХ у детей после алло-ТГСК.

Нами также доказано, что применение метода хромоэндоскопии 0,4% раствором индигокармина по сравнению с технологией улучшения визуализации i-scan является предпочтительным для более качественного выявления эндоскопического критерия РТПХ («апельсиновая корка») и выполнения прицельной биопсии наиболее измененных участков слизистой оболочки толстой кишки, что совпадало с данными исследования К. Endo и соавт., выполненного у взрослых пациентов [16]. Причиной улучшения визуализационных характеристик слизистой оболочки толстой кишки при использовании индигокармина является эффективное проникновение препарата в расширенные на фоне отека крипты, что в сочетании с невозможностью абсорбции раствора

индигокармина слизистой позволяет подчеркнуть ее рельеф и способствует образованию так называемой апельсиновой корки.

При анализе эндоскопических характеристик статистически значимых различий между группами пациентов с изолированной РТПХ (1-я группа) и комбинированным поражением толстой кишки (2-я группа) не обнаружено ($p > 0,05$), что свидетельствует о преимущественно иммунном характере эндоскопических изменений при РТПХ у детей после алло-ТГСК.

Обращало внимание, что у большинства обследованных (28 (84,8%) из 33) в биоптате слизистой оболочки толстой кишки обнаружены вирусы. При этом преобладающими патогенами, выявляемыми в биопсийном материале, были HHV-6 (50%), норовирус (46,4%) и аденовирус (35,7%). Высокая частота

вирусного поражения толстой кишки у детей с РТПХ, вероятно, объясняется описанной рядом авторов реактивацией вирусной инфекции после алло-ТГСК на фоне активной иммуносупрессивной терапии [14, 17–20]. Поэтому эндоскопические критерии РТПХ у детей с колитом после алло-ТГСК мы считаем целесообразным использовать вне зависимости от наличия или отсутствия вирусного поражения слизистой оболочки толстой кишки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на накопленный опыт и активное использование технологии алло-ТГСК для лечения широкого спектра заболеваний, диагностика интестинальной формы РТПХ часто сопряжена с трудностями, обусловленными отсутствием специфических клинических проявлений. От правильности и сроков

принятых решений о проведении дальнейшей терапии зависят в конечном итоге исход ТГСК и качество жизни пациента, что, безусловно, является аргументом для исследований, направленных на совершенствование методов дифференциальной диагностики РТПХ.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Shubina T.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3203-9730>

Balashov D.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2689-0569>

Lokhmatov M.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8305-7592>

Zakharov I.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7779-1969>

Abramov D.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3664-2876>

Akhaladze D.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1387-209X>

Литература / References

- Kanate A.S., Majhail N.S., Savani B.N., Bredeson C., Champlin R.E., Crawford S., et al. Indications for Hematopoietic Cell Transplantation and Immune Effector Cell Therapy: Guidelines from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; 26 (7): 1247–56. DOI: 10.1016/j.bbmt.2020.03.002
- Масчан М.А., Скоробогатова Е.В., Шелихова Л.Н., Балашов Д.Н., Благодрава О.Л., Долгополов И.С. и др. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей в России: краткий обзор активности в 2015–2018 гг. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2020; 19 (2): 22–9. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-22-29 [Maschan M.A., Skorobogatova E.V., Shelikhova L.N., Balashov D.N., Blagoravova O.L., Dolgoplov I.S., et al. Hematopoietic stem cell transplantation in children in Russia: a brief overview of activity in 2015–2018. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2020; 19 (2): 22–9. (In Russ.)].
- Faulkner L., Verna M., Rovelli A., Agarwal R.K., Dhanya R., Parmar L., et al. Pediatric Diseases Working Party of the European Blood and Marrow Transplantation Group. Setting up and sustaining blood and marrow transplant services for children in middle-income economies: an experience-driven position paper on behalf of the EBMT PDWP. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56 (3): 536–43. DOI: 10.1038/s41409-020-0983-5
- Passweg J.R., Baldomero H., Chabannon C., Basak G.W., de la Cámara R., Corbacioglu S., et al. European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56: 1651–64. DOI: 10.1038/s41409-021-01227-8
- Благов С.Л., Шелихова Л.Н., Балашов Д.Н., Осипова Е.Ю., Ефименко М.В., Хрипкова Н.А. и др. Применение профилактических инфузий CD45RA-деплементированных донорских лимфоцитов у пациентов, перенесших аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток с TCR $\alpha\beta$ - и CD19-деплецией по поводу заболеваний незлокачественной природы. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2019; 18 (3): 9–21. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-3-9-21 [Blagov S.L., Shelikhova L.N., Balashov D.N., Osipova E.Yu., Efimenko M.V., Khripkova N.A., et al. Low-dose infusions of CD45RA depleted donor lymphocytes after TCR $\alpha\beta$ -depleted transplantation in patients with non-malignant disorders. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2019; 18 (3): 9–21. (In Russ.)].
- Кудинова Т.В., Скворцова Ю.В., Бостанов Д.Е. Возможности импульсной осциллометрии в диагностике функции легких у детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2022; 21 (2): 42–7. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-42-47 [Kudinova T.V., Skvor-

- tsova Yu.V., Bostanov D.E. The potential of impulse oscillometry in lung function assessment in children after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2022; 21 (2): 42–7. (In Russ.).
- Copelan E.A., Chojecki A., Lazarus H.M., Avalos B.R. Allogeneic hematopoietic cell transplantation; the current renaissance. *Blood Rev* 2019; 34: 34–44. DOI: 10.1016/j.blre.2018.11.001
 - Trajkovska I., Georgievski B., Cevreska L., Gacovski A., Hasan T., Nedeska-Minova N. Early and Late Complications in Patients with Allogeneic Transplantation of Hematopoietic Stem Cell – Case Report. *Open Access Maced J Med Sci* 2017; 5 (3): 340–3. DOI: 10.3889/oamjms.2017.038
 - Геворгян А.Г., Морозова Е.В., Казанцев И.В., Пунанов Ю.А., Сафонова С.А., Юхта Т.В. и др. Высокодозная полихимиотерапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у детей со злокачественными опухолями центральной нервной системы. *Онкопедиатрия* 2016; 3 (1): 24–35. DOI: 10.15690/onco.v3i1.1526 [Gevorgyan A.G., Morozova E.V., Kazantsev I.V., Punanov Yu.A., Safonova S.A., Yukhta T.V., et al. High-Dose Multi-agent Chemotherapy with Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children with Central Nervous System Tumors. *Oncopediatrics* 2016; 3 (1): 24–35. (In Russ.).]
 - Nassereddine S., Rafei H., Elbاهش E., Tabbara I. Acute Graft Versus Host Disease: A Comprehensive Review. *Anticancer Res* 2017; 37 (4): 1547–55. DOI: 10.21873/anticancerres.11483
 - Buchele V., Büttner-Herold M., Vogler T., Neurath M.F., Hildner K. Induction of Intestinal Graft-versus-host Disease and Its Mini-endoscopic Assessment in Live Mice. *J Vis Exp* 2019: 144. DOI: 10.3791/58871
 - Sauvestre F., Belleannée G., Bréal C., Mohr C., Fong H.I., Cossin S., et al. Histologic analysis has a prognostical value in colorectal biopsies assessed for suspicion of graft-versus-host disease. *Virchows Arch* 2018; 472 (2): 213–20. DOI: 10.1007/s00428-017-2272-2
 - Tarantino G., Saraceni F., Mancini G., Poiani M., Maroni L., Goteri G., et al. Gastrointestinal Complications after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant: A Multidisciplinary Approach with Early Endoscopic Evaluation. *Clin Hematol Int* 2021; 3 (4): 161–8. DOI: 10.2991/chi.k.210826.001
 - Düver F., Weißbrich B., Eyrich M., Wölfl M., Schlegel P.G., Wiegering V. Viral reactivations following hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients – A single center 11-year analysis. *PLoS One* 2020; 15 (2): e0228451. DOI: 10.1371/journal.pone.0228451
 - He Z., Wang P., Ye X. Novel endoscopic optical diagnostic technologies in medical trial research: recent advancements and future prospects. *Biomed Eng Online* 2021; 20 (1): 5. DOI: 10.1186/s12938-020-00845-5
 - Endo K., Fujishima F., Kuroha M., Moroi R., Onodera M., Naito T., et al. Effective and less invasive diagnostic strategy for gastrointestinal GVHD. *Endosc Int Open* 2018; 06 (03): E281–91. DOI: 10.1055/s-0043-122226
 - Goloshchapov O.V., Shvetsov A.N., Chukhlovina A.B., Spiridonova A.A., Vladovskaya M.D., Zubarovskaya L.S., et al. Incidence of Common Herpesviruses in Colonic Mucosal Biopsies Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Microorganisms* 2022; 10 (11): 2128. DOI: 10.3390/microorganisms10112128
 - Волынец Г.В., Хавкин А.И., Никитин А.В. Герпесвирусы и воспалительные заболевания кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2020; 183 (11): 126–39. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-183-11-126-139 [Volynets G.V., Khavkin A.I., Nikitin A.V. Herpesvirus and inflammatory bowel disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology* 2020; 183 (11): 126–39. (In Russ.).]
 - Bueno F., Albert E., Giménez E. An investigation of the potential association between gastrointestinal viral and bacterial infection and development of intestinal acute graft versus host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Med Virol* 2021; 93: 4773–9. DOI: 10.1002/jmv.26892
 - Pikkel-Geva H.Z., Grisariu S., Rivkin M., Stepensky P., Strahilevitz J., Averbuch D., et al. High rate of adenovirus detection in gastrointestinal biopsies of symptomatic stem cell transplant recipients. *Clin Transplant* 2023; 37 (11): e15098. DOI: 10.1111/ctr.15098