

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2024-11-4-60-70>

Комплексная эндоскопическая диагностика гастроинтестинальной формы острой реакции «трансплантат против хозяина» у детей, перенесших аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. Одноцентровое исследование

В.В. Лозовая¹, О.А. Гусарова², И.О. Костарева¹, О.А. Малихова^{3,4}, А.О. Туманян¹, К.И. Киргизов¹, Т.З. Алиев¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23;

²ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 111123, Москва, шоссе Энтузиастов, 86;

³Клиника «Hadassah Medical Moscow»; Россия, 121205, Москва, территория инновационного центра «Сколково», Большой бул., 46, стр. 1;

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контактные данные: Валерия Витальевна Лозовая lera.lozovaya@bk.ru

Актуальность. Гастроинтестинальная форма (ГИ) является распространенным вариантом острой реакции «трансплантат против хозяина» (ОРТПХ) у детей, перенесших аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). В России отсутствуют крупные исследования, посвященные изучению особенностей эндоскопической картины и тактики эндоскопической диагностики пациентов с ГИ ОРТПХ.

Цель исследования – разработать оптимальный алгоритм проведения эндоскопического исследования у детей с онкологическими заболеваниями, перенесших алло-ТГСК; сопоставить данные макроскопической картины выявленных изменений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в соответствии с классификацией Cruzz-Correa и Фрайбургскими критериями; определить чувствительность, специфичность и диагностическую точность эндоскопического исследования в проведении дифференциальной диагностики между ГИ ОРТПХ и неспецифическими/вирусными поражениями ЖКТ, а также оценить преимущества комплексного эндоскопического исследования в диагностике ГИ ОРТПХ.

Материалы и методы. В ретроспективном исследовании, проведенном на базе НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с января 2021 г. по сентябрь 2023 г., были проанализированы данные 100 (100 %) пациентов в возрасте до 18 лет с диагнозом «острый лейкоз», перенесших алло-ТГСК. Основную группу исследования составили пациенты с подозрением на ГИ ОРТПХ (n = 27; 27 %), которым было выполнено комплексное эндоскопическое исследование – эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) и толстокишечная эндоскопия. При появлении диарейного синдрома и/или других проявлений желудочно-кишечных нарушений, возникших после проведения алло-ТГСК у 60 (60 %) пациентов, для исключения бактериальных, вирусных инфекций, грибковых поражений и токсических эффектов лекарственной терапии, на I-м этапе выполнялось микробиологическое исследование кала и ректального мазка. На 2-м этапе – после исключения вышеописанных факторов и подозрений на развитие ГИ ОРТПХ 27 (27 %) пациентам проводилось комплексное эндоскопическое исследование, сопровождающееся взятием биопсийного материала из всех измененных участков слизистой оболочки ЖКТ, а также неизмененных участков 12-перстной и прямой кишки для гистологического исследования – в целях исключения РТПХ и вирусологического исследования – для исключения острых кишечных инфекций (Astrovirus, Norovirus II генотипа, Adenovirus F, Rotavirus A), цитомегаловирусной инфекции, вируса герпеса человека 6-го типа и вируса Эпштейна–Барр в стенке кишки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Результаты комплексного эндоскопического исследования сопоставлялись с данными лабораторных методов диагностики.

Результаты. По результатам комплексного морфологического, иммуногистохимического, микробиологического, вирусологического исследований биоптатов слизистой оболочки ЖКТ, а также ПЦР-методов диагностики кала и ректального мазка ГИ ОРТПХ была подтверждена в 22 (81,5 %) наблюдениях (n = 22), из которых в 13,6 % случаев (n = 3) визуальные изменения слизистой оболочки отсутствовали. У 5 детей из группы пациентов с подозрением на ГИ ОРТПХ (18,5 %) в 14,8 % случаев был установлен диагноз вирусного энтероколита (n = 4): 1 больной – аденовирусный (3,7 %), 2 – цитомегаловирусный (7,4 %) и 1 (3,7 %) – нейтропенический энтероколит; у 1 (3,7 %) пациента наблюдались неспецифические изменения слизистой оболочки, обусловленные применением высокодозной полихимиотерапии. Диагностическая ценность щипцовой биопсии в диагностике ГИ ОРТПХ из измененных участков слизистой оболочки составила 86,4 % (n = 19), из неизмененных участков 12-перстной кишки – 9,1 % (n = 2) и прямой кишки – 4,5 % (n = 1). Достоверно чаще (p < 0,05) изменения слизистой оболочки определялись в толстой (n = 11; 50 %) и 12-перстной кишке (n = 5; 22,7 %), реже – в желудке (n = 2; 9,1 %) и пищеводе (n = 1; 4,5 %) в виде гиперемии, пастозности (n = 13; 59,1 %) и множественных эрозий (n = 5; 22,7 %). Специфические изменения слизистой оболочки (n = 6; 27,3 %) наблюдались в виде множественных сливающихся между собой эрозий, занимающих большую часть поверхности 12-перстной и толстой кишки (n = 5; 22,7 %), и полного отслоения слизистой оболочки 12-перстной кишки (n = 1; 4,5 %). Согласно классификации Cruzz-Correa в 9,1 % наблюдений (n = 2) была установлена 0 степень, в 9,1 % (n = 2) – I, в 13,6 % (n = 3) – II, в 9,1 % (n = 2) – III и в 4,5 % случаев (n = 1) – IV степень ГИ ОРТПХ верхних отделов ЖКТ. Согласно Фрайбургским критериям I степень ГИ ОРТПХ нижних отделов ЖКТ отмечалась в 4,5 % наблюдений (n = 1), II – в 36,4 % (n = 8), III – в 13,6 % (n = 3) и IV – в 0 % (n = 0). Чувствительность и диагностическая точность комплексного эндоскопического

исследования (проведение ЭГДС и толстокишечной эндоскопии) были выше по сравнению с проведением только толстокишечной эндоскопии и составили 88,9 % и 55,6 %, 85,2 % и 68,5 % соответственно, а специфичность в обоих случаях равнялась 81,5 %. К основным клиническим проявлениям ГИ оРТПХ относились такие симптомы, как диарея, не купирующаяся приемом лекарственных средств ($n = 17$; 77,3 %), анорексия ($n = 19$; 86,4 %), боли в эпигастрии ($n = 22$; 100 %), тошнота ($n = 12$; 54,5 %), рвота ($n = 4$; 18,2 %), мелена ($n = 3$; 13,6 %).

Заключение. Диагноз ГИ оРТПХ ставится на основании комплексного обследования пациентов, включающего данные клинической картины, сроки манифестации желудочно-кишечных нарушений, результаты иммуногистохимического, микробиологического, вирусологического исследований биоптатов слизистой оболочки ЖКТ. Пациентам детского возраста при подозрении на развитие ГИ оРТПХ необходимо провести комплексное эндоскопическое исследование (ЭГДС и толстокишечная эндоскопия), характеризующееся большей чувствительностью по сравнению с проведением только толстокишечной эндоскопии, на 2-м этапе диагностического поиска после исключения вирусной, грибковой и лекарственной этиологии развития желудочно-кишечных нарушений. Эндоскопическое исследование должно сопровождаться обязательным взятием морфологического материала как из измененных, так и из неизмененных участков слизистой оболочки ЖКТ.

Ключевые слова: гастроинтестинальная острая реакция «трансплантат против хозяина», аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, эзофагогастроуденоскопия, толстокишечная эндоскопия, эндоскопия, педиатрия, детская онкология

Для цитирования: Лозовая В.В., Гусарова О.А., Костарева И.О., Малихова О.А., Туманян А.О., Киргизов К.И., Алиев Т.З. Комплексная эндоскопическая диагностика гастроинтестинальной формы острой реакции «трансплантат против хозяина» у детей, перенесших аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. Одноцентровое исследование. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(4):60–70.

Информация об авторах

В.В. Лозовая: врач-эндоскопист эндоскопического отделения НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: lera.lozovaya@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6262-7763>

О.А. Гусарова: врач-эндоскопист отделения диагностической эндоскопии МКНЦ им. А.С. Логинова, e-mail: o.a.gusarova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6179-1115>

И.О. Костарева: врач-детский онколог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: kostareva_92@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0179-2479>

О.А. Малихова: д.м.н., врач-эндоскопист клиники “Hadassah Medical Moscow”, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины РМАНПО, e-mail: malikhova@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0829-7809>

А.О. Туманян: д.м.н., старший научный сотрудник научно-консультативного отделения НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: tumanyan.armen.o@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5863-5197>

К.И. Киргизов: к.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-код: 3803-6370

Т.З. Алиев: врач-детский онколог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: timaliev118@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1091-1521>

Вклад авторов

В.В. Лозовая, О.А. Гусарова: разработка дизайна статьи, сбор данных, анализ полученных данных, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме

И.О. Костарева, К.И. Киргизов, Т.З. Алиев: подготовка визуализации пациентов, обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование статьи

О.А. Малихова, А.О. Туманян: анализ научного материала, научное редактирование статьи

Complex endoscopic diagnosis of the gastrointestinal form of acute graft-versus-host disease in children who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Single-center study

V.V. Lozovaya¹, O.A. Gusarova², I.O. Kostareva¹, O.A. Malikhova^{3,4}, A.O. Tumanyan¹, K.I. Kirgizov¹, T.Z. Aliev¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia;

²Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov, Department of Health in Moscow; 86 Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russia; ³Clinic “Hadassah Medical Moscow”; Bldg. 1, 46, Bolshoi Blvd., Skolkovo Innovation Center, Moscow, 121205, Russia;

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bldg. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Background. The gastrointestinal form (GI) is a common variant of acute graft-versus-host disease (aGVHD) in children who have undergone allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). In Russia, there are no large studies devoted to studying the characteristics of the endoscopic picture and tactics of endoscopic diagnosis of patients with GI aGVHD.

Purpose of the study – to develop an optimal algorithm for conducting endoscopic examination in children with cancer who have undergone allo-HSCT, to compare data on the macroscopic picture of detected changes in the gastrointestinal mucosa in accordance with the Cruz-Correa classification and the Freiburg criteria, to determine the sensitivity, specificity and diagnostic accuracy of endoscopic examination in conducting a differential diagnosis between GI aGVHD and nonspecific/viral lesions of the gastrointestinal tract, as well as assessing the advantages of a comprehensive endoscopic examination in the diagnosis of GI aGVHD.

Materials and methods. In a retrospective study conducted at the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia in the period from January 2021 to September 2023, data from 100 (100 %) patients diagnosed with acute leukemia, under the age of 18 years, who underwent allogeneic HSCT were analyzed. The main study group consisted of patients with suspected GI aGVHD ($n = 27$; 27 %), who underwent a complex endoscopic examination – esophagogastroduodenoscopy (EGDS) and

colonoscopy. When diarrhea syndrome and/or other manifestations of gastrointestinal disorders appeared after allogeneic HSCT in 60 (60 %) patients, to exclude bacterial, viral infections, fungal infections and toxic effects of drug therapy, patients at the first stage underwent microbiological examination of stool and rectal swab. At the second stage, after excluding the above-described factors and suspicion of the development of GI aGVHD, patients ($n = 27$; 27 %) underwent a comprehensive endoscopic examination, accompanied by the collection of biopsy material from all altered areas of the gastrointestinal mucosa, as well as unchanged areas of the duodenum and rectum. Intestines for histological examination to exclude GVHD and virological studies to exclude acute intestinal infections (Astrovirus, Norovirus genotype 2, Adenovirus F, Rotavirus A), cytomegalovirus infection (CMV), human herpes virus type 6 (HHV-6) and Epstein–Barr Virus (EBV) in the intestinal wall using Polymerase chain reaction (PCR). The results of a comprehensive endoscopic examination were compared with data from laboratory diagnostic methods.

Results. According to the results of complex morphological, immunohistochemical, microbiological, virological studies of biopsy samples of the gastrointestinal mucosa, as well as PCR methods for diagnosing stool and rectal smear, GI aGVHD was confirmed in 22 (81.5 %) of cases ($n = 22$), of which in 13.6 % of cases ($n = 3$) there were no visual changes in the mucous membrane. In 5 (18.5 %) patients from the group of patients with suspected GI aGVHD, a diagnosis of viral enterocolitis was established in 14.8 % of cases ($n = 4$): 1 (3.7 %) patient – adenoviral, 2 (7.4 %) – cytomegalovirus and in 1 (3.7 %) patient – neutropenic enterocolitis; and in 1 (3.7 %) patient – nonspecific changes in the mucous membrane caused by the use of high-dose polychemotherapy. The diagnostic value of forceps biopsy in the diagnosis of GI aGVHD from altered areas of the mucous membrane was 86.4 % ($n = 19$), from unchanged areas of the duodenum – 9.1 % ($n = 2$) and rectum – 4.5 % ($n = 1$). Significantly more often ($p < 0.05$) changes in the mucous membrane were detected in the colon ($n = 11$; 50 %) and duodenum ($n = 5$; 22.7 %), less often in the stomach ($n = 2$; 9.1 %) and esophagus ($n = 1$; 4.5 %) in the form of hyperemia, pastiness ($n = 13$; 59.1 %) and multiple erosions ($n = 5$; 22.7 %). Specific changes in the mucous membrane ($n = 6$; 27.3 %) were determined in the form of multiple erosions merging with each other, occupying most of the surface of the duodenum and colon ($n = 5$; 22.7 %), and complete detachment of the mucous membrane 12 – duodenum ($n = 1$; 4.5 %). According to the Cruz–Correa classification, in 9.1 % of cases ($n = 2$) grade 0 was established, in 9.1 % ($n = 2$) – I, in 13.6 % ($n = 3$) – II, in 9.1 % of observations ($n = 2$) – III and in 4.5 % of observations ($n = 1$) – IV degree of GI aGVHD of the upper gastrointestinal tract. According to the Freiburg criteria – I degree GI aGVHD of the lower gastrointestinal tract in 4.5 % of cases ($n = 1$), II – in 36.4 % ($n = 8$), III – in 13.6 % ($n = 3$) and IV – in 0 % ($n = 0$). The sensitivity and diagnostic accuracy of a complex endoscopic examination (EGDS and colon endoscopy) were higher compared with colon endoscopy alone, and amounted to 88.9 % and 55.6 %, 85.2 % and 68.5 %, respectively, and the specificity was in both cases – 81.5 %. The main clinical manifestations of HI aGVHD included symptoms such as diarrhea that is not controlled by medication ($n = 17$; 77.3 %), anorexia ($n = 19$; 86.4 %), epigastric pain ($n = 22$; 100 %), nausea ($n = 12$; 54.5 %), vomiting ($n = 4$; 18.2 %), melena ($n = 3$; 13.6 %).

Conclusion. The diagnosis of GI aGVHD is made on the basis of a comprehensive examination of patients, including clinical picture data, timing of manifestation of gastrointestinal disorders, results of immunohistochemical, microbiological, virological studies of biopsy samples of the gastrointestinal mucosa. Pediatric patients suspected of developing GI aGVHD require a comprehensive endoscopic examination (EGDS and colonoscopy), which is characterized by greater sensitivity compared to colon endoscopy alone, at the second stage of the diagnostic search after excluding viral, fungal and drug etiologies for the development of gastrointestinal disorders. Endoscopic examination must be accompanied by mandatory collection of morphological material from both changed and unchanged areas of the gastrointestinal mucosa.

Key words: gastrointestinal acute graft-versus-host disease, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, esophagogastroduodenoscopy, colonic endoscopy, endoscopy, pediatrics, pediatric oncology

For citation: Lozovaya V.V., Gusarova O.A., Kostareva I.O., Malikhova O.A., Tumanyan A.O., Kirgizov K.I., Aliev T.Z. Comprehensive endoscopic diagnostics of gastrointestinal acute graft-versus-host disease in children who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. A single-center study. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(4):60–70.

Information about the authors

V.V. Lozovaya: Endoscopist of Endoscopy Department of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: lera.lozovaya@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6262-7763>

O.A. Gusarova: Endoscopist of Diagnostic Endoscopy Department of Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: o.a.gusarova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6179-1115>

I.O. Kostareva: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kostareva_92@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0179-2479>

O.A. Malikhova: Dr. of Sci. (Med.), Endoscopist of Clinic “Hadassah Medical Moscow”, Professor of the Department of Oncology and Palliative Medicine at Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: malikhova@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0829-7809>

A.O. Tumanyan: Dr. of Sci. (Med.), Senior Researcher Scientific Advisory Department of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: tumanyan.armen.o@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5863-5197>

K.I. Kirgizov: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific Work of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-code: 3803-6370

T.Z. Aliev: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: timaliev118@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1091-1521>

Authors' contributions

V.V. Lozovaya, O.A. Gusarova: article design, data collection, data analysis, preparation of the list of references, writing the text of the article, composing a resume

I.O. Kostareva, K.I. Kirgizov, T.Z. Aliev: preparation of patient visualization, review of publications on the topic of the article, scientific editing of the article

O.A. Malikhova, A.O. Tumanyan: analysis of scientific material, scientific editing of the article

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Одним из грозных осложнений аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) — результат иммунологического конфликта между зрелыми донорскими Т-лимфоцитами и антиген-презентирующими клетками (АПК) реципиента [1]. В зависимости от степени клинических проявлений и сроков манифестации заболевания выделяют 4 основных вида РТПХ: острую РТПХ (оРТПХ, пятнисто-папулезная сыпь, тошнота, рвота, потеря веса, профузная диарея, гепатит, холепатия), возникающую в течение 100 дней после трансплантации; персистирующую, имеющую волнообразный характер и признаки классической оРТПХ без отличительных симптомов хронической РТПХ; синдром перекреста оРТПХ и хронической РТПХ и хроническую РТПХ [2]. Гастроинтестинальная форма оРТПХ (ГИ оРТПХ) остается, прямо или косвенно, одной из причин ранней смертности после алло-ТГСК. Патология оРТПХ объясняется трехфазным процессом: начальным повреждением эпителия высокодозной химиотерапией в режиме кондиционирования, что в свою очередь приводит к активации АПК реципиента донорскими Т-клетками — это так называемая афферентная фаза и, наконец, эффекторная фаза, которая характеризуется цитотоксическим повреждением клеток и высвобождением воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 и тканевый фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), которые в итоге вызывают некроз тканей (эфферентная фаза). Действие этого патогенетического процесса в индукции ГИ оРТПХ частично модулируется присутствием клеток, способных подавлять иммунный ответ, таких как Т-регуляторные клетки (Tregs), регуляторные клетки типа 1 Т-клетки и др. [3–5].

К основным факторам риска развития ГИ оРТПХ относятся неродственный или не полностью совместимый родственный донор стволовых клеток, возраст реципиента, отягощенный соматический анамнез, поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [6–8].

Клинические проявления ГИ оРТПХ неспецифичны (диарея, тошнота, рвота, анорексия, гематомезис, гематохезия), что затрудняет проведение своевременной дифференциальной диагностики с инфекционными и лекарственными поражениями ЖКТ [9].

Ведущим методом инструментальной диагностики ГИ оРТПХ является эндоскопический, позволяющий на этапе проведения эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) и толстокишечной эндоскопии заподозрить наличие повреждения слизистой оболочки ЖКТ и выполнить прицельное взятие биопсийного материала из измененных участков для морфологической верификации диагноза [10].

Эндоскопические признаки ГИ оРТПХ зависят от степени тяжести болезни и в большинстве клинических наблюдений проявляются в виде гиперемии, пастозности, эрозий и изъязвлений слизистой оболочки [11, 12]. При тяжелом течении болезни возможно

полное отслоение участков слизистой оболочки ЖКТ, при легком течении или на ранних стадиях — отсутствие видимых изменений [11, 12]. Следует отметить, что выраженность воспалительного процесса в ЖКТ коррелирует со степенью апоптоза эпителиальных клеток слизистой оболочки ЖКТ [13, 14].

Проведение комплексного эндоскопического исследования с применением уточняющих методов эндоскопической диагностики — осмотр в узкоспектральном режиме, близкого фокуса, увеличения, позволяет существенно увеличить частоту выявления ГИ оРТПХ на ранней стадии болезни и тем самым улучшить прогноз заболевания [15].

Несмотря на то, что за последнее десятилетие накоплен большой опыт в диагностике и лечении пациентов с ГИ оРТПХ, вопросы тактики проведения эндоскопического исследования, получения биопсийного материала и особенностей эндоскопической картины у данной группы пациентов остаются дискуссионными [10, 12, 16, 17].

Материалы и методы

В ретроспективное наблюдательное исследование были включены 100 (100 %) пациентов в возрасте до 18 лет с гематологическими заболеваниями, перенесшие алло-ТГСК на базе НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с января 2021 г. по сентябрь 2023 г. Основную группу исследования составили пациенты с подозрением на ГИ оРТПХ ($n = 27$; 27 %) после исключения других этиологических факторов развития желудочно-кишечных нарушений, которым было выполнено комплексное эндоскопическое исследование — ЭГДС и толстокишечная эндоскопия. В группу сравнения были включены пациенты без желудочно-кишечных нарушений ($n = 40$; 40 %) и дети с подтвержденными вирусными, грибковыми и бактериальными заболеваниями ($n = 12$; 12 %), а также нарушениями, обусловленными приемом лекарственных препаратов ($n = 5$; 5 %), и пациенты без доказанного этиологического фактора развития желудочно-кишечных проявлений ($n = 16$; 16 %).

Всем пациентам ($n = 60$; 60 %) с желудочно-кишечными нарушениями, предъявляющими жалобы на диарею, анорексию, боли в животе, тошноту, рвоту, мелену, на 1-м этапе для исключения острых вирусных инфекций (Astrovirus, Norovirus II генотипа, Adenovirus F, Rotavirus A), грибковых поражений, токсических эффектов лекарственной терапии и оценки условно-патогенной микрофлоры (анаэробные бактерии, токсины А и В *Clostridium difficile*), пациентам выполнялось микробиологическое исследование кала и ректального мазка.

На 2-м этапе после исключения/подтверждения вирусной, грибковой и лекарственной этиологии развития желудочно-кишечных нарушений пациентам с подозрением на развитие ГИ оРТПХ ($n = 27$; 100 %) было выполнено комплексное эндоскопическое

исследование верхних и нижних отделов ЖКТ – ЭГДС и толстокишечная эндоскопия – с применением уточняющих методов эндоскопической диагностики – узкоспектральная визуализация, осмотр в режиме увеличения. Каждое эндоскопическое исследование сопровождалось обязательным взятием биопсийного материала из измененных и неизмененных участков слизистой оболочки пищевода, желудка, 12-перстной кишки, слепой, восходящей ободочной, поперечно-ободочной, нисходящей ободочной, сигмовидной и прямой кишки в целях морфологической верификации диагноза, а также для исключения РТПХ-подобных энтеропатий (нейтропенический энтероколит, вирусные энтероколиты, обусловленные инфекцией *Astrovirus*, *Norovirus* II генотипа, *Adenovirus* F, *Rotavirus* A, грибковые, *Candida*-ассоциированные поражения, цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ), вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) и вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ)) методами полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Оценка эндоскопической картины верхних отделов ЖКТ осуществлялась согласно классификации Cruz-Correa (табл. 1), нижних отделов – согласно Фрайбургским критериям (табл. 2) и сопоставлялась с результатами морфологического исследования.

Статистический анализ материала проводили с использованием пакета программ IBM SPSS (версия 23).

Таблица 1. Особенности эндоскопической картины верхних отделов ЖКТ согласно классификации Cruz-Correa [18]

Table 1. Features of the endoscopic picture of the upper gastrointestinal tract, according to the Cruz-Correa classification [18]

Степень Degree	Эндоскопическая картина Endoscopic picture
0	Нормальная Normal
I	Потеря сосудистого рисунка и/или умеренная очаговая гиперемия <i>Loss of vascular pattern and/or moderate focal hyperemia</i>
II	Пастозность и/или умеренная диффузная гиперемия <i>Pastosity and/or moderate diffuse hyperemia</i>
III	Пастозность, гиперемия, эрозии и/или кровотечения <i>Pastosity, hyperemia, erosions and/or bleeding</i>
IV	Изъязвление, экссудат и/или кровотечение <i>Ulceration, exudate and/or bleeding</i>

Таблица 2. Особенности эндоскопической картины нижних отделов ЖКТ согласно Фрайбургским критериям [19]

Table 2. Features of the endoscopic picture of the lower gastrointestinal tract, according to the Freiburg criteria [19]

Степень Degree	Эндоскопическая картина Endoscopic picture
I	Нет определенных критериев (отсутствие видимых изменений) <i>No specific criteria (no visible changes)</i>
II	Пятнистая гиперемия, начальные афтозные поражения <i>Patchy hyperemia, initial aphthous lesions</i>
III	Афтозные поражения (подобные болезни Крона) или фокальные эрозии <i>Aphthous lesions (similar to Crohn's disease) or focal erosions</i>
IV	Сливные изъязвления, полное отслоение слизистой оболочки <i>Confluent ulcerations, complete detachment of the mucosa</i>

Различия между группами по категориальным параметрам оценивали с использованием таблиц 2 × 2, использовали точный тест Фишера для малых выборок, всегда использовали 2-сторонний *p*.

Результаты

В исследуемой группе из 100 (100 %) пациентов было 63 (63 %) мальчика и 37 (37 %) девочек, перенесших алло-ТГСК, средний возраст которых составил 9 лет, с направительными диагнозами «острый лимфобластный лейкоз» (ОЛЛ) (*n* = 63; 63 %), «острый миелоидный лейкоз» (ОМЛ) (*n* = 31; 31 %) и другими гематологическими заболеваниями (*n* = 6; 6 %) (табл. 3). Диагноз ГИ оРТПХ согласно результатам морфологического, иммуногистохимического, микробиологического исследований биоптатов слизистой оболочки, а также ПЦР-методов диагностики был подтвержден в 22 % наблюдений (*n* = 22).

Клинические проявления желудочно-кишечных нарушений у пациентов, перенесших алло-ТГСК, были отмечены в 60 % наблюдений (*n* = 60), в 33 % случаев (*n* = 33) на основании клинических проявлений, лабораторных микробиологических и ПЦР-методов диагностики кала и ректального мазка были установлены следующие диагнозы: ротавирусная инфекция (*n* = 7; 7 %), бактериальная инфекция (*n* = 5; 5 %), отсутствие специфического этиологического фактора (*n* = 16; 16 %), а также нарушения, обусловленные приемом лекарственных препаратов (*n* = 5; 5 %). В группе детей с подозрением на оРТПХ (*n* = 27) в 14,8 % наблюдений диагноз вирусного энтероколита был установлен на 2-м этапе диагностики после проведения ПЦР-исследований биоптатов слизистой оболочки ЖКТ, полученных во время комплексного эндоскопического исследования. В 3,7 % случаев (*n* = 1) – аденовирусный, в 7,4 % (*n* = 2) – цитомегаловирусный и в 3,7 % (*n* = 1) – нейтропенический энтероколит и у 1 пациента (3,7 %) установлены неспецифические изменения слизистой оболочки, обусловленные высокодозной полихимиотерапией.

По результатам комплексного эндоскопического исследования у пациентов с ГИ оРТПХ изменения слизистой оболочки достоверно чаще определялись в толстой (*n* = 11; 50 %) и 12-перстной кишке (*n* = 5; 22,7 %), реже – в желудке (*n* = 2; 9,1 %) и пищеводе (*n* = 1; 4,5 %). В 13,6 % наблюдений (*n* = 3) видимые изменения слизистой оболочки верхних и нижних отделов ЖКТ отсутствовали, однако по результатам морфологического исследования биоптатов визуально неизменной слизистой оболочки 12-перстной и прямой кишки диагноз ГИ оРТПХ был подтвержден в 9,1 % (*n* = 2) и 4,5 % (*n* = 1) случаев соответственно (рис. 1). В 18,5 % (*n* = 5) наблюдений изменения слизистой оболочки определялись в 12-перстной (*n* = 1; 3,7 %) (рис. 2), сигмовидной (*n* = 1; 3,7 %) (рис. 3) и прямой кишке (*n* = 3; 11,1 %) и были расценены как проявления ГИ оРТПХ, однако по результатам ПЦР-исследований биоптатов слизистой оболочки

Таблица 3. Характеристика пациентов, перенесших алло-ТГСК и включенных в исследование

Table 3. Characteristics of patients who underwent allo-HSCT and were included in the study

Показатель Parameter	С клиническими проявлениями желудочно-кишечных нарушений With clinical manifestations of gastrointestinal disorders		Без клинических проявлений желудочно-кишечных нарушений Without clinical manifestations of gastrointestinal disorders		Всего Total		p
	n = 60	60 %	n = 40	40 %	n = 100	100 %	
Пол Gender							0,5
девочки female	18	18	19	19	37	37	
мальчики male	42	42	21	21	63	63	
Возрастная группа, годы Age group, years							0,3
0–7	26	26	16	16	42	42	
8–18	34	34	24	24	58	58	
Диагноз Diagnosis							< 0,05
ОЛЛ ALL	36	36	27	27	63	63	
ОМЛ AML	20	20	11	11	31	31	
другие гематологические заболевания other hematological diseases	4	4	2	2	6	6	
Донор стволовых клеток Stem cell donor							0,1
гаплоидентичный haploidentical	21	21	14	14	35	35	
родственный related	20	20	13	13	33	33	
неродственный unrelated	19	19	13	13	32	32	


Рис. 1. Распределение пациентов с ГИ оРТПХ в зависимости от локализации изменений слизистой оболочки ЖКТ

Fig. 1. Distribution of patients with GI aGVHD depending on the localization of changes in the gastrointestinal mucosa

была доказана вирусная ($n = 4$; 14,8 %) и лекарственная ($n = 1$; 3,7 %) этиология выявленных изменений слизистой оболочки толстой и 12-перстной кишки. Таким образом, чувствительность, специфичность и диагностическая точность комплексного эндоскопического исследования в проведении дифференциальной диагностики с вирусными энтероколитами и неизменными участками слизистой оболочки составили 88,9 %, 81,5 % и 85,2 % соответственно.

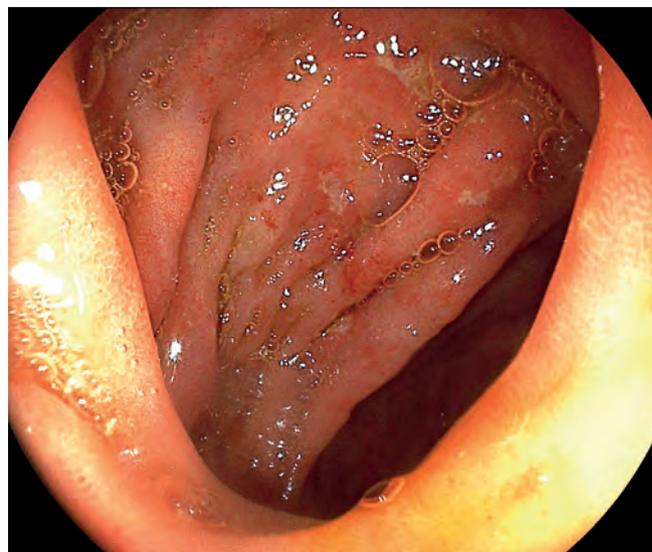

Рис. 2. Осмотр слизистой оболочки 12-перстной кишки в режиме белого света: отмечаются диффузная гиперемия и пастозность слизистой оболочки, по всем стенкам определяются множественные плоские, овальной и круглой формы эрозии, дно которых покрыто налетом фибрина. Данные изменения носят неспецифический характер и обусловлены приемом лекарственных препаратов (собственное наблюдение)

Fig. 2. Examination of the mucous membrane of the duodenum in white light mode: diffuse hyperemia and pastosity of the mucous membrane are noted, multiple flat, oval and round erosions are determined on all walls, the bottom of which is covered with a fibrin coating. These changes are non-specific and are due to the intake of medications (own observation)

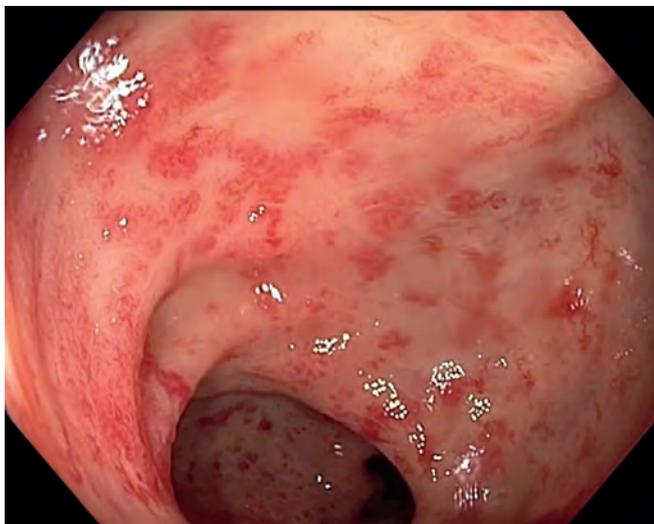


Рис. 3. Осмотр слизистой оболочки дистальной трети сигмовидной кишки в режиме белого света: по всем стенкам определяются множественные отдельно расположенные участки гиперемированной слизистой оболочки, незначительно выступающие над поверхностью визуальной неизменной слизистой оболочки. Данная макроскопическая картина соответствует аденовирусной инфекции (собственное наблюдение)

Fig. 3. Examination of the mucous membrane of the distal third of the sigmoid colon in white light mode: multiple separately located areas of hyperemic mucous membrane are determined on all walls, slightly protruding above the surface of the visually unchanged mucous membrane. This macroscopic picture corresponds to adenovirus infection (own observation)

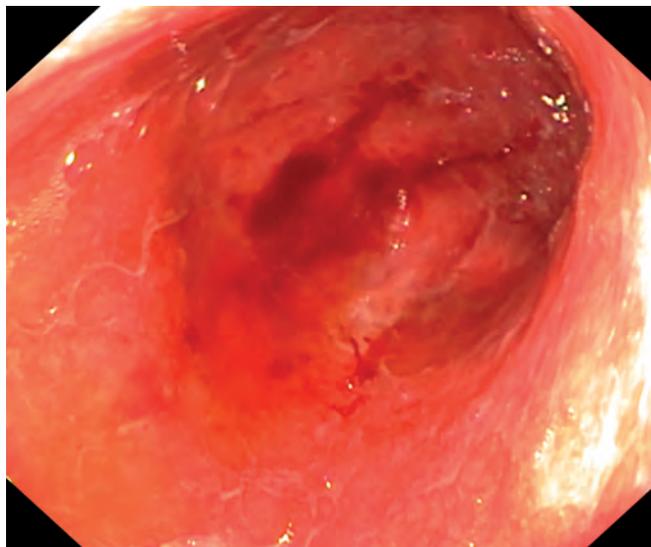


Рис. 4. Изменения слизистой оболочки желудка при осмотре в режиме белого света (III степень по классификации Cruz-Correa): в нижней трети тела и антральном отделе желудка отмечаются выраженная диффузная гиперемия и пастозность слизистой оболочки с множественными линейными эрозиями, с признаками повышенной контактной кровоточивости (собственное наблюдение)

Fig. 4. Changes in the gastric mucosa when examined in white light mode (III degree according to the Cruz-Correa classification): in the lower third of the body and antral part of the stomach, pronounced diffuse hyperemia and pastosity of the mucosa are noted, with multiple linear erosions, with signs of increased contact bleeding (own observation)

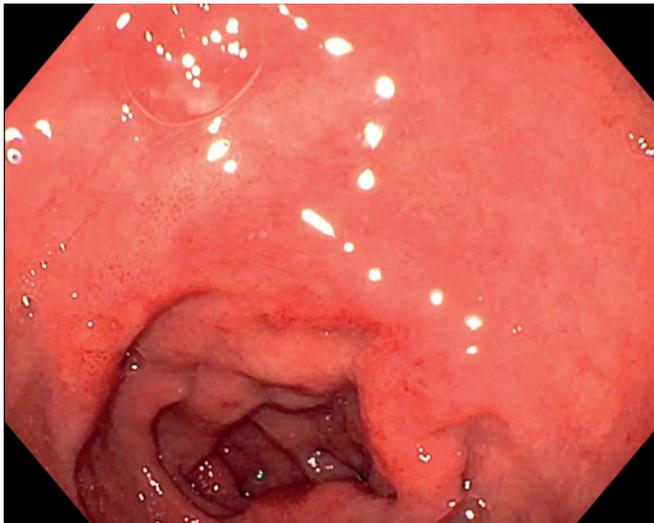


Рис. 5. Изменения слизистой оболочки 12-перстной кишки при осмотре в режиме белого света (II степень по классификации Cruz-Correa): на уровне луковицы и бульбодуоденального перехода отмечаются диффузная умеренно выраженная гиперемия и пастозность слизистой оболочки (собственное наблюдение)

Fig. 5. Changes in the mucous membrane of the duodenum when examined in white light mode (II degree according to the Cruz-Correa classification): at the level of the bulb and bulboduodenal junction, diffuse moderate hyperemia and pastosity of the mucous membrane are noted (own observation)

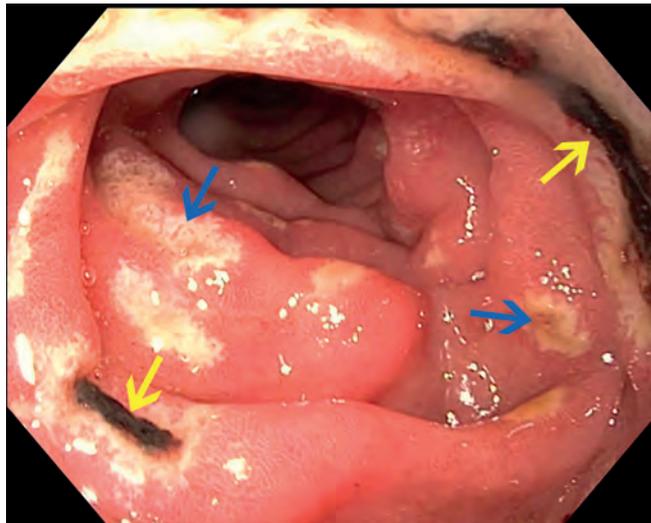


Рис. 6. Изменения слизистой оболочки постбульбарных отделов 12-перстной кишки при осмотре в режиме белого света (IV степень по классификации Cruz-Correa): по всем стенкам определяются множественные эрозии овальной формы, покрытые налетом фибрина (обозначены синими стрелками), а также язвенные дефекты, размерами от 4 до 15 мм в диаметре, дно которых покрыто налетом гемосидерина и фибрина (обозначены желтыми стрелками); перифокально слизистая оболочка пастозная, гиперемированная (собственное наблюдение)

Fig. 6. Changes in the mucous membrane of the postbulbar sections of the duodenum when examined in white light mode (IV degree according to the Cruz-Correa classification): multiple erosions of an oval shape covered with a fibrin coating (indicated by blue arrows) are determined on all walls, as well as ulcerative defects, ranging in size from 4 to 15 mm in diameter, the bottom of which is covered with a hemosiderin and fibrin coating (indicated by yellow arrows); perifocally, the mucous membrane is pasty, hyperemic (own observation)

Таблица 4. Распределение пациентов с ГИ оРТПХ в зависимости от макроскопических изменений слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ согласно классификации Cruz-Correa [18]

Table 4. Distribution of patients with GI aGVHD depending on macroscopic changes in the mucous membrane of the upper gastrointestinal tract according to the Cruz-Correa classification [18]

Локализация Localization	Степень выраженности изменений слизистой оболочки Degree of severity of changes in the mucous membrane					Пациенты, абс. (%) Patients, abs. (%)
	0	I	II	III	IV	
Пищевод Esophagus	n = 0 (0 %)	n = 0 (0 %)	n = 1 (4,5 %)	n = 0 (0 %)	n = 0 (0 %)	n = 1 (4,5)
Желудок Stomach	n = 0 (0 %)	n = 1 (4,5 %)	n = 0 (0 %)	n = 2 (9,1 %) (рис. 4/fig. 4)	n = 0 (0 %)	n = 3 (13,6)
12-перстная кишка Duodenum	n = 2 (9,1 %)	n = 1 (4,5 %)	n = 2 (9,1 %) (рис. 5/fig. 5)	n = 0 (0 %)	n = 1 (4,5 %) (рис. 6/fig. 6)	n = 6 (27,2)

В зависимости от макроскопических изменений слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ согласно классификации Cruz-Correa в 9,1 % наблюдений ($n = 2$) была установлена 0 степень ГИ оРТПХ, в 9,1 % ($n = 2$) – I, в 13,6 % ($n = 3$) – II, в 9,1 % ($n = 2$) – III и в 4,5 % случаев ($n = 1$) – IV степень (табл. 4).

Изменения нижних отделов ЖКТ согласно Фрайбургским критериям отмечались в 54,5 % наблюдений

($n = 12$), из которых I степень ГИ оРТПХ подтвердилась в 4,5 % наблюдений ($n = 1$), II – в 36,4 % ($n = 8$), III – в 13,6 % ($n = 3$) и IV – в 0 % случаев ($n = 0$) (табл. 5).

Наиболее часто отмечались изменения слизистой оболочки верхних и нижних отделов ЖКТ в виде диффузной гиперемии и пастозности слизистой ($n = 13$; 59,1 %), а также множественные эрозированные участки ($n = 5$; 22,7 %). Специфические изменения слизистой

Таблица 5. Распределение пациентов в зависимости от макроскопических изменений слизистой оболочки толстой кишки согласно Фрайбургским критериям [19]

Table 5. Distribution of patients depending on macroscopic changes in the colon mucosa according to the Freiburg criteria [19]

Локализация Localization	Степень выраженности изменений слизистой оболочки Degree of severity of changes in the mucous membrane				Пациенты, абс. (%) Patients, abs. (%)
	I	II	III	IV	
Прямая кишка Rectum	n = 1 (4,5 %)	n = 2 (9,1 %)	n = 1 (4,5 %) (рис. 9/fig. 9)	n = 0 (0 %)	n = 4 (18,1)
Сигмовидная кишка Sigmoid colon	n = 0 (0 %)	n = 2 (9,1 %) (рис. 7/fig. 7)	n = 1 (4,5 %)	n = 0 (0 %)	n = 3 (13,6)
Ободочная кишка Colon	n = 0 (0 %)	n = 1 (4,5 %)	n = 0 (0 %)	n = 0 (0 %)	n = 1 (4,5)
Тотальное поражение Total lesion	n = 0 (0 %)	n = 3 (13,6 %) (рис. 8/fig. 8)	n = 1 (4,5 %) (рис. 9/fig. 9)	n = 0 (0 %)	n = 4 (18,1)

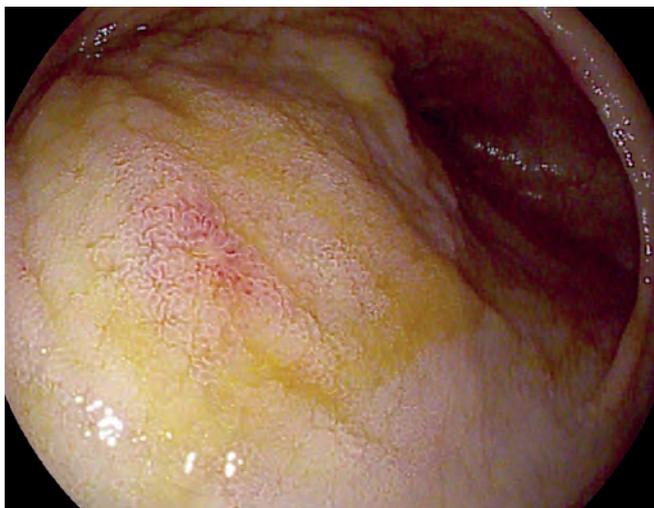

Рис. 7. Изменения слизистой оболочки сигмовидной кишки при осмотре в режиме белого света (II степень согласно Фрайбургским критериям): отмечается пятнистая гиперемия слизистой оболочки за счет локально усиленного сосудистого рисунка, структура ямочного рисунка сохранена, без признаков неопластического процесса (собственное наблюдение)

Fig. 7. Changes in the mucous membrane of the sigmoid colon when examined in white light mode (II degree according to the Freiburg criteria): spotty hyperemia of the mucous membrane is noted due to locally enhanced vascular pattern, the structure of the pit pattern is preserved, without signs of a neoplastic process (own observation)

Рис. 8. Изменения слизистой оболочки сигмовидной кишки при осмотре в режиме белого света (II степень согласно Фрайбургским критериям): отмечается диффузная неравномерная гиперемия слизистой оболочки (собственное наблюдение)

Fig. 8. Changes in the mucous membrane of the sigmoid colon when examined in white light mode (II degree according to the Freiburg criteria): diffuse uneven hyperemia of the mucous membrane is noted (own observation)

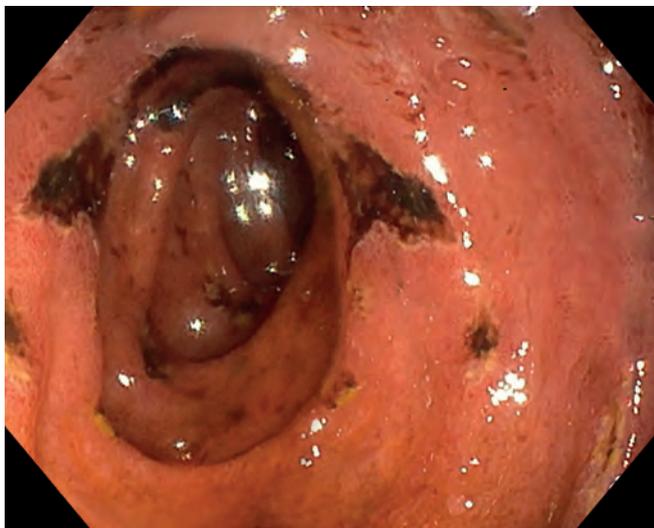


Рис. 9. Изменения слизистой оболочки сигмовидной кишки при осмотре в режиме белого света (III степень согласно Фрайбургским критериям): по всем стенкам определяются множественные плоские эрозии, покрытые налетом гематина, размерами от 3 до 10 мм в диаметре (собственное наблюдение)

Fig. 9. Changes in the mucous membrane of the sigmoid colon when examined in white light mode (III degree according to the Freiburg criteria): multiple flat erosions covered with a hematin coating, ranging in size from 3 to 10 mm in diameter, are determined on all walls (own observation)

оболочки, характерные для ГИ оРТПХ, позволяющие на этапе эндоскопического исследования провести дифференциальную диагностику с неспецифическими воспалительными изменениями слизистой оболочки, были отмечены в 4,5 % наблюдений ($n = 1$) в виде полного отслоения слизистой оболочки 12-перстной кишки и множественных сливающихся между собой плоско-возвышающихся эрозированных участков, занимающих практически всю поверхность слизистой оболочки 12-перстной и толстой кишки ($n = 5$; 22,7 %).

Чувствительность комплексного эндоскопического исследования, включающего проведение ЭГДС и колоноскопии, была значительно выше, чем изолированное проведение толстокишечной эндоскопии, и составили 100,0 % и 55,6 % соответственно (табл. 6).

Таблица 6. Чувствительность, специфичность и диагностическая точность комплексного эндоскопического исследования (ЭГДС и колоноскопия) и толстокишечной эндоскопии

Table 6. Sensitivity, specificity and diagnostic accuracy of complex endoscopic examination (EGDS and colonoscopy) and colonic endoscopy

Статистические параметры Statistical parameters	Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %	Диагностическая точность, % Diagnostic accuracy, %
Комплексное эндоскопическое исследование (ЭГДС и колоноскопия) Complex endoscopic examination (EGDS and colonoscopy)	88,9	81,5	85,2
Толстокишечная эндоскопия Colonic endoscopy	55,6	81,5	68,5

К основным клиническим проявлениям ГИ оРТПХ относились такие симптомы, как диарея (77,3 %; $n = 17$), анорексия (86,4 %; $n = 19$), боли в эпигастрии (100 %; $n = 22$), тошнота (54,5 %; $n = 12$), рвота (18,1 %; $n = 4$), мелена (13,6 %; $n = 3$). Следует отметить, что кроме ГИ формы оРТПХ в 59,0 % ($n = 13$) случаев отмечалась также кожная форма в виде макуло-папулезной сыпи или эритродермии, а в 18,1 % ($n = 4$) она сочеталась с печеночной формой оРТПХ – с подъемом уровня билирубина и печеночных трансаминаз выше референсных значений.

Обсуждение

Клинические проявления ГИ оРТПХ не специфичны и могут мимикрировать под неспецифические, вирусные, грибковые поражения слизистой оболочки ЖКТ, а также изменения, обусловленные токсичным действием лекарственных препаратов. Полученные результаты свидетельствуют о том, что, несмотря на высокие показатели чувствительности, специфичности и диагностической точности комплексного эндоскопического исследования в диагностике ГИ оРТПХ, метод не позволяет достоверно точно исключать вирусную этиологию изменений слизистой оболочки ЖКТ и может быть рекомендован в качестве эффективного метода диагностики только после проведения всех необходимых методов лабораторной диагностики.

Наибольшую сложность в проведении дифференциальной диагностики ГИ оРТПХ как на этапе клинической диагностики, так и во время проведения эндоскопического исследования, вызывают такие заболевания, как острые кишечные инфекции, ассоциированные с *Astrovirus*, *Norovirus* II генотипа, *Adenovirus* F, *Rotavirus* A, ЦМВ, ВГЧ-6, ВЭБ, *Clostridium difficile* и нейтропенический энтероколит [14]. Для установления диагноза ГИ оРТПХ необходимо проведение комплексного обследования пациентов с применением всех уточняющих методов диагностики – морфологического, иммуногистохимического, микробиологического исследований биоптатов слизистой оболочки, а также ПЦР-методов диагностики крови и кала для исключения вирусных инфекций, грибковых поражений, побочных эффектов лекарственной терапии, других этиологических причин [17].

Ведущим методом инструментальной диагностики ГИ оРТПХ является эндоскопический, позволяющий на этапе эндоскопического исследования заподозрить наличие специфических изменений слизистой оболочки ЖКТ и выполнить прицельное взятие биопсийного материала. Частота поражения верхних и нижних отделов ЖКТ при ГИ оРТПХ различна: достоверно чаще изменения локализуются в прямой, сигмовидной и 12-перстной кишке [20–27]. Согласно результатам последних исследований, у пациентов детского возраста с ГИ оРТПХ также отмечается поражение слизистой оболочки терминального отдела подвздошной кишки [28–30].

Тактика эндоскопической диагностики пациентов детского возраста с подозрением на ГИ оРТПХ, по данным зарубежных исследований, различна: ряд авторов указывают на необходимость проведения только ректо- и сигмоскопии, другие – тотальной колоноскопии с интубацией подвздошной кишки, остальные рекомендуют проведение ЭГДС и толстокишечной эндоскопии.

В нашем исследовании всем пациентам были выполнены ЭГДС и тотальная колоноскопия без интубации и осмотра слизистой оболочки терминального отдела подвздошной кишки. Результаты исследования показали, что, несмотря на преимущественное поражение слизистой оболочки нижних отделов ЖКТ при развитии ГИ оРТПХ у детей, перенесших алло-ТГСК, в 27,2 % наблюдений отмечались изменения слизистой оболочки 12-перстной кишки, в том числе на стадии ее полного отслоения. Также следует отметить, что в 13,6 % случаев видимые изменения слизистой оболочки ЖКТ отсутствовали, однако морфологическое исследование биоптатов неизменной слизистой оболочки 12-перстной и прямой кишки подтвердили диагноз ГИ оРТПХ.

Заключение

Диагноз ГИ оРТПХ ставится на основании комплексного обследования пациентов, включающего данные клинической картины, сроки манифестации желудочно-кишечных нарушений, результаты иммуногистохимического, микробиологического, вирусологического исследований биоптатов слизистой оболочки ЖКТ, а также ПЦР-методов диагностики кала и ректального мазка. Пациентам детского возраста при подозрении на развитие ГИ оРТПХ необходимо проведение комплексного эндоскопического исследования (ЭГДС и толстокишечная эндоскопия), характеризующегося большей чувствительностью по сравнению с проведением только толстокишечной эндоскопии, на 2-м этапе диагностического поиска после исключения вирусной, грибковой и лекарственной этиологии развития желудочно-кишечных нарушений. Эндоскопическое исследование должно сопровождаться обязательным взятием морфологического материала как из измененных, так и из неизмененных участков слизистой оболочки ЖКТ.

Целесообразность осмотра терминального отдела подвздошной кишки у пациентов с подозрением на ГИ оРТПХ требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cahn J.Y., Klein J.P., Lee S.J., Milpied N., Blaise D., Antin J.H., Leblond V., Ifrah N., Joutet J.P., Loberiza F., Ringden O., Barrett A.J., Horowitz M.M., Socié G.; Société Française de Greffe de Moëlle et Thérapie Cellulaire; Dana Farber Cancer Institute; International Bone Marrow Transplant Registry. Prospective evaluation of 2 acute graft-versus-host (GVHD) grading systems: a joint Société Française de Greffe de Moëlle et Thérapie Cellulaire (SFGM-TC), Dana Farber Cancer Institute (DFCI), and International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) prospective study. *Blood*. 2005;106(4):1495–500. doi: 10.1182/blood-2004-11-4557.
- Материалы Всероссийского конгресса с международным участием «Инновации в детской гематологии, онкологии и иммунологии: от науки к практике», 1–3 июня 2023 г. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023;22(2). [Proceedings of the All-Russian Congress with international participation “Innovations in pediatric hematology, oncology and immunology: from science to practice”, June 1–3, 2023. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2023;22(2). (In Russ.)].
- Mariotti J., Penack O., Castagna L. Acute Graft-versus-Host-Disease Other Than Typical Targets: Between Myths and Facts. *Transplant Cell Ther*. 2020;27(2):115–24. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.09.033.
- Sugihara Y., Hiraoka S., Yasutomi E., Oka S., Yamasaki Y., Inokuchi T., Kinugasa H., Takahara M., Morito Y., Takahashi S., Harada K., Tanaka T., Otsuka F., Okada H. Observer agreement for the diagnosis of intestinal acute graft-vs.-host disease based on the presence of villous atrophy in the terminal ileum. *Exp Ther Med*. 2020;19(4):3076–80. doi: 10.3892/etm.2020.8538.
- Ferrara J.L., Harris A.C., Greenson J.K., Braun T.M., Holler E., Teshima T., Levine J.E., Choi S.W., Huber E., Landfried K., Akashi K., Vander Lugt M., Reddy P., Chin A., Zhang Q., Hanash S., Paczesny S. Regenerating islet-derived 3-alpha is a biomarker of gastrointestinal graft-versus-host disease. *Blood*. 2011;118(25):6702–8. doi: 10.1182/blood-2011-08-375006.
- Qayed M., Wang T., Hemmer M.T., Spellman S., Arora M., Couriel D., Alousi A., Pidala J., Abdel-Azim H., Aljurf M., Ayas M., Bitan M., Cairo M., Choi S.W., Dandoy C., Delgado D., Gale R.P., Hale G., Frangoul H., Kamble R.T., Kharfan-Dabaja M., Lehman L., Levine J., MacMillan M., Marks D.L., Nishihori T., Olsson R.F., Hematti P., Ringden O., Saad A., Satwani P., Savani B.N., Schultz K.R., Seo S., Shenoy S., Waller E.K., Yu L., Horowitz M.M., Horan J. Influence of age on acute and chronic GVHD in children undergoing HLA-identical sibling bone marrow transplantation for acute leukemia: implications for prophylaxis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(3):521–8. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.11.004.
- Vignon M., Andreoli A., Dhédin N., Lengliné E., Masson E., Robin M., Granier C., Larghero J., Schlageter M.H., de Latour R.P., Socié G., Boissel N. Graft-versus-host disease in adolescents and young adults (15–24 years old) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute leukemia in first complete remission. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2017;6(2):299–306. doi: 10.1089/jayao.2016.0060.
- Cotliar J.A., ed. Pediatric graft-versus-host disease. *Atlas of Graft-Versus-Host Disease: Approaches to Diagnosis and Treatment*. 2017;105–123. doi: 10.1007/978-3-319-46952-2_9.
- Hiejima E., Nakase H., Matsuura M., Honzawa Y., Higuchi H., Saida S., Umeda K., Hiramatsu H., Adachi S., Izawa K., Kawai T., Yasumi T., Nishikomori R., Heike T. Diagnostic accuracy of endoscopic features of pediatric acute gastrointestinal graft-versus-host disease. *Dig Endosc*. 2016;28(5):548–55. doi: 10.1111/den.12604.
- Altun R., Gökmen A., Tek İ., Soydan E., Kurt Yüksel M. Endoscopic evaluation of acute intestinal graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Turk J Gastroenterol*. 2016;27(4):312–6. doi: 10.5152/tjg.2016.15353.
- Appelbaum F.R. Haematopoietic cell transplantation as immunotherapy. *Nature*. 2001;411(6835):385–9. doi: 10.1038/35077251.

12. Wagner J.E. Jr, Vogelsang G.B, Beschoner W.E. Pathogenesis and pathology of graft-vs.-host disease. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1989;11(2):196–212. PMID: 2665549.
13. Washington K., Jagasia M. Pathology of graft-versus-host disease in the gastrointestinal tract. *Hum Pathol.* 2009;40(7):909–17. doi: 10.1016/j.humpath.2009.04.001.
14. Gómez-Venegas A.A., Mosquera-Klinger G., Carvajal J.J., Juliao-Baños F., Goldstein-Rothstein A., Pérez-Cadavid J.C., Morantes Rubiano J.F. Gastrointestinal involvement due to graft-versus-host disease. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2022;37(2):225–32. doi: 10.22516/25007440.771.
15. Kreisel W., Dahlberg M., Bertz H., Harder J., Potthoff K., Deibert P., Schmitt-Graeff A., Finke J. Endoscopic diagnosis of acute intestinal GVHD following allogeneic hematopoietic SCT: a retrospective analysis in 175 patients. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(3):430–8. doi: 10.1038/bmt.2011.137.
16. Martensson T., Mellgren K., Toporski J., Arvidson J., Szakos A., Casswall T.H., Gustafsson B. Clinical relevance of endoscopy with histopathological assessment in children with suspected gastrointestinal graft-versus-host disease. *Clin Transplant.* 2020;34(7):e13867. doi: 10.1111/ctr.13867.
17. Martensson T., Szakos A., Mellgren K., Toporski J., Arvidson J., Casswall T.H., Gustafsson B. Choice of Endoscopic Procedure in Children With Clinically Suspected Gastrointestinal Graft-versus-host Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(5):744–50. doi: 10.1097/MPG.0000000000001776.
18. Cruz-Correa M., Poonawala A., Abraham S.C., Wu T.T., Zahurak M., Vogelsang G., Kalloo A.N., Lee L.A. Endoscopic findings predict the histologic diagnosis in gastrointestinal graft versus host disease. *Endoscopy.* 2002;34(10):808–13. doi: 10.1055/s-2002-34257.
19. Altun R., Gökmen A., Tek İ., Soydan E., Kurt Yüksel M. Endoscopic evaluation of acute intestinal graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Turk J Gastroenterol.* 2016;27(4):312–6. doi: 10.5152/tjg.2016.15353.
20. Ross W.A., Ghosh S., Dekovich A.A., Liu S., Ayers G.D., Cleary K.R., Lee J.H., Couriel D. Endoscopic biopsy diagnosis of acute gastrointestinal graft-versus-host disease: rectosigmoid biopsies are more sensitive than upper gastrointestinal biopsies. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(4):982–9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01639.x.
21. Ma C., Maluf H.M., Liu T.C. Acute graft-versus-host disease is more prevalent and severe in the lower than the upper gastrointestinal tract. *Hum Pathol.* 2015;46(10):1480–7. doi: 10.1016/j.humpath.2015.06.005.
22. Crowell K.R., Patel R.A., Fluchel M., Lowichik A., Bryson S., Pohl J.F. Endoscopy in the diagnosis of intestinal graft-versus-host disease: is lower endoscopy with biopsy as effective in diagnosis as upper endoscopy combined with lower endoscopy? *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(11):1798–800. doi: 10.1002/pbc.24634.
23. Thompson B., Salzman D., Steinhauer J., Lazenby A.J., Wilcox C.M. Prospective endoscopic evaluation for gastrointestinal graft-versus-host disease: determination of the best diagnostic approach. *Bone Marrow Transplant.* 2006;38(5):371–6. doi: 10.1038/sj.bmt.1705453.
24. Ip S., Marquez V., Schaeffer D.F., Donnellan F. Sensitivities of biopsy sites in the endoscopic evaluation of graft-versus-host disease: retrospective review from a tertiary center. *Dig Dis Sci.* 2016;61(8):2351–6. doi: 10.1007/s10620-016-4142-1.
25. Lee K.J., Choi S.J., Yang H.R., Chang J.Y., Kang H.J., Shin H.Y., Kang G.H., Ko J.S., Moon J.S. Stepwise Endoscopy Based on Sigmoidoscopy in Evaluating Pediatric Graft-versus-Host Disease. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2016;19(1):29–37. doi: 10.5223/pghn.2016.19.1.29.
26. Aslanian H., Chander B., Robert M., Cooper D., Proctor D., Seropian S., Jain D. Prospective evaluation of acute graft-versus-host disease. *Dig Dis Sci.* 2012;57(3):720–5. doi: 10.1007/s10620-011-1938-x.
27. Roy J., Snover D., Weisdorf S., Mulvahill A., Filipovich A., Weisdorf D. Simultaneous upper and lower endoscopic biopsy in the diagnosis of intestinal graft-versus-host disease. *Transplantation.* 1991;51(3):642–6. doi: 10.1097/00007890-199103000-00019.
28. Nydegger A., Catto-Smith A.G., Tiedemann K., Hardikar W. Diagnosis of gastrointestinal graft-versus-host disease—*is* rectal biopsy enough? *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48(5):561–6. doi: 10.1002/pbc.20924.
29. Rowlings P.A., Przepiora D., Klein J.P., Gale R.P., Passweg J.R., Henslee-Downey P.J., Cahn J.Y., Calderwood S., Gratwohl A., Socié G., Abecasis M.M., Sobocinski K.A., Zhang M.J., Horowitz M.M. IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade. *Br J Haematol.* 1997;97(4):855–64. doi: 10.1046/j.1365-2141.1997.1112925.x.
30. Shulman H.M., Kleiner D., Lee S.J., Morton T., Pavletic S.Z., Farmer E., Moresi J.M., Greenson J., Janin A., Martin P.J., McDonald G., Flowers M.E., Turner M., Atkinson J., Lefkowitz J., Washington M.K., Prieto V.G., Kim S.K., Argenyi Z., Diwan A.H., Rashid A., Hiatt K., Couriel D., Schultz K., Hymes S., Vogelsang G.B. Histopathologic diagnosis of chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: II. Pathology Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12(1):31–47. doi: 10.1016/j.bbmt.2005.10.023.

Статья поступила в редакцию: 01.10.2024. Принята в печать: 10.11.2024.

Article was received by the editorial staff: 01.10.2024. Accepted for publication: 10.11.2024.