Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия
Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ШУБИНА Татьяна Сергеевна

ТЕХНОЛОГИИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКЕ КИШЕЧНОЙ ФОРМЫ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА» У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

3.1.11. Детская хирургия (медицинские науки)

3.1.21. Педиатрия (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент
Лохматов М.М.
доктор медицинских наук, доцент
Балашов Д.Н.

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4
ГЛАВА 1. ВОЗМОЖНОСТИ ЭНДОСКОПИИ В ДИАГНОСТИКЕ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА» НИЖНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 15
1.1. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в педиатрии 15
1.2. Патогенез, клиника, диагностика, профилактика и лечение реакции «трансплантат против хозяина» 20
1.2.1. Главный комплекс гистосовместимости человека и приживление трансплантата гемопоэтических стволовых клеток 20
1.2.2. Патогенез реакции «трансплантат против хозяина» 21
1.2.3. Клиническая картина заболевания 24
1.2.4. Профилактика развития реакции «трансплантат против хозяина» . 27
1.2.5. Основные принципы лечения и новые подходы к терапии 29
1.3. Особенности реакции «трансплантат против хозяина» желудочно-кишечного тракта 32
1.3.1. Патогенез кишечной реакции «трансплантат против хозяина» 32
1.3.2. Клинические проявления 34
1.3.3. Дифференциальный диагноз 35
1.3.4. Место эндоскопии в диагностике реакции «трансплантат против хозяина» желудочно-кишечного тракта 37
1.3.5. Гистологическая оценка изменений стенки кишки при кишечной реакции «трансплантат против хозяина» 44
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ 50
2.1. Используемые программы аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток 51
2.2. Характеристика клинического материала 53
2.3. Методы обследования пациентов 56
2.4. Дизайн исследования 58
2.5. Методы лечения пациентов 59

2.6. Статистическая обработка материала 60
ГЛАВА 3. ВНУТРИПРОСВЕТНАЯ ЭНДОСКОПИЯ В ДИАГНОСТИКЕ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА» НИЖНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ) 62
3.1. Эндоскопические критерии повреждения слизистой оболочки толстой кишки у детей с подозрением на острую реакцию трансплантат против хозяина после аллогенной трансплантации стволовых клеток 62
3.1.1. Результаты обследования пациентов с острой реакцией «трансплантат против хозяина» иммунного генеза (1-я группа) 63
3.1.2. Эндоскопические критерии вирусного поражения толстой кишки (2-я группа) 70
3.1.3. Данные колоноскопии при острой реакции «трансплантат против хозяина» с сочетанным поражением нижних отделов желудочно-кишечного тракта (3-я группа) 75
3.1.4. Эндоскопические маркеры хронической реакции «трансплантат против хозяина» (4-я группа) 91
3.1.5. Алгоритм ведения пациентов после алло-ТГСК при обнаружении по данным колоноскопии патогномоничных для РТПХ критериев 94
3.2. Эндоскопическая визуализация атрофии ворсинок терминального отдела подвздошной кишки в ранней диагностике острой реакции трансплантат против хозяина после аллогенной трансплантации стволовых клеток у детей 99
3.3. Оценка влияния эндоскопических и морфологических маркеров острой реакции «трансплантат против хозяина» на исходы лечения детей, перенесших алло-ТГСК 109
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 115
ВЫВОДЫ 131
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 134
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 136
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 138

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Эффективность и безопасность аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у детей с заболеваниями крови и первичными иммунодефицитными состояниями сохраняет свою актуальность до настоящего времени [1, 3, 22, 51, 213]. Среди широкого спектра осложнений алло-ТГСК особое место занимает реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и вирусные инфекции. Основными «мишенями» для острой РТПХ являются кожа, печень и желудочно-кишечный тракт [9, 10, 56, 58, 145, 237].

Учитывая неспецифичность клинических проявлений острой РТПХ, а также тот факт, что энтероколит и гемоколит после алло-ТГСК могут быть ассоциированы не только с развитием РТПХ, но и с инфекционным процессом, в первую очередь, вирусным, установление правильного диагноза остается сложной проблемой [142, 160]. Неверная трактовка поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и, как следствие, неправильный выбор тактики терапии чреваты тяжелыми последствиями.

Важным инструментом для сужения диагностического поиска считается эндоскопия нижних отделов ЖКТ [79, 130, 214]. Однако роль эндоскопии в получении данных о характерных эндоскопических изменениях, необходимых для диагностики РТПХ у детей, по-прежнему является предметом для дискуссии, а опыт ограничен лишь единичными публикациями [119, 132].

Известно, что клинический диагноз РТПХ требует гистологического подтверждения [104, 111, 132, 169, 226, 263, 270]. Однако в вопросе использования морфологических находок с целью выявления острой РТПХ единого мнения среди исследователей нет. С одной стороны, характерными для РТПХ признаками при патоморфологическом исследовании считается нарушение формы крипт, их расположения и наличие очагов апоптоза [125]. Тем не менее, ряд авторов делает акцент на том, что, патогномоничных

гистологических признаков для РТПХ нижних отделов ЖКТ не существует, так как режим кондиционирования, инфекционный статус и иммуносупрессивная терапия также могут индуцировать признаки апоптоза и деформацию крипт [125, 160, 271]. В связи с этим проблема идентификации гистологических маркеров острой РТПХ после алло-ТГСК все еще не является решенной проблемой для адекватной верификации патологических изменений.

Степень разработанности темы исследования

Эндоскопические технологии у детей применяются с 60-х гг. прошлого века и являются сегодня незаменимыми [19, 129, 187]. Диагностические возможности внутрипросветной эндоскопии в педиатрической практике постепенно расширяются [6, 91, 175]. Эндоскопия с усилением изображения и использование хромоэндоскопии в настоящее время считаются неотъемлемой частью осмотра слизистой оболочки [98, 108, 117].

Среди авторов фокус внимания сосредоточен на разработке критериев диагностики желудочно-кишечной РТПХ. Несмотря на актуальность ранней эндоскопической диагностики РТПХ ЖКТ и прогнозирования исходов лечения ТГСК, в отечественной литературе имеются лишь единичные научные исследования в этой области, носящие описательный характер, без попытки систематизации эндоскопических данных [21].

Согласно публикациям зарубежных авторов, обследовавших взрослых пациентов, при эндоскопическом осмотре у больных с РТПХ определяются характерные изменения слизистой оболочки толстой кишки, такие как: «апельсиновая корка», «красные пятна», единичные дефекты слизистой, диффузные дефекты слизистой оболочки [109, 129, 130, 132]. Тем не менее, данные о возможности использования характерных эндоскопических изменений слизистой оболочки толстой кишки для диагностики острой РТПХ после алло-ТГСК у пациентов детского возраста отсутствуют как в зарубежной, так и в отечественной литературе.

Также среди исследователей обсуждается проблема необходимости проведения илеоскопии и использования такого диагностического критерия острой РТПХ, как атрофия ворсинок терминального отдела подвздошной кишки (ТОПК) [109, 161, 275]. Тем не менее, единого мнения в отношении информативности эндоскопического маркера «атрофия ворсинок ТОПК», выявляемого по данным илеоскопии, нет. Все вышесказанное позволило сформулировать цель и задачи данного исследования.

Цель исследования

Улучшить метод ранней диагностики реакции трансплантат против хозяина с поражением нижних отделов желудочно-кишечного тракта на основании данных илеоколоноскопии у детей после аллогенной трансплантации стволовых клеток.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту выявления характерных эндоскопических критериев реакции трансплантат против хозяина с поражением нижних отделов ЖКТ у детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.
2. Определить роль апоптотического повреждения в комплексной диагностике поражения ЖКТ после ТГСК на основании анализа результатов гистологического исследования биоптатов, полученных в процессе колоноскопии.
3. Обосновать необходимость улучшения визуализации эндоскопического критерия «апельсиновая корка» при проведении колоноскопии путем распыления на слизистую оболочку толстой кишки через спрей-катетер 0,4% раствора индигокармина.
4. Изучение роли илеоскопии в диагностике атрофических изменений ворсинок терминального отдела подвздошной кишки с определением чувствительности и специфичности метода на основании данных, полученных при гистологическом исследовании биоптатов слизистой.

5. Определить прогностическую значимость деструкции крипт, выявленных при морфологическом исследовании биопсийного материала, полученного во время илеоскопии.

6. Проанализировать и оценить безопасность проведения илеоколоноскопии у детей после алло-ТГСК на основании оценки факторов риска развития серьезных осложнений (кишечного кровотечения, перфорации стенки кишки), а также сформулировать противопоказания к использованию данного метода, либо показания к ограничению глубины и локусов исследования.

Научная новизна

Выполнена оптимизация ранней эндоскопической диагностики РТПХ нижних отделов ЖКТ у детей после алло-ТГСК на основании идентификации эндоскопических признаков поражения слизистой оболочки кишки и определения их прогностической значимости.

Впервые показано, что визуализация изменений архитектоники слизистой оболочки, напоминающих апельсиновую корку или панцирь черепахи (отек, рыхлая или зернистая поверхность), и дефектов слизистой оболочки может быть использована как способ ранней диагностики интестинальной формы острой РТПХ у детей после аллогенной ТГСК.

Обоснована необходимость распыления 0,4% раствора индигокармина через спрей-катетер на слизистую оболочку толстой кишки с целью улучшения визуализации эндоскопического критерия «апельсиновая корка».

Предложена оригинальная гипотеза, обогащающая научную концепцию о механизмах формирования макроскопических изменений слизистой оболочки толстой кишки при энтероколите иммунного и сочетанного генеза. Эндоскопический критерий «апельсиновая корка» в большей степени ассоциируется с вирусным или с тяжелым иммуноопсредованным поражением. Выявленные при колоноскопии дефекты слизистой оболочки (чаще поверхностные) в первую очередь указывали на иммунное поражение.

Введены в клиническую практику новые понятия об истинной и «ложной» атрофии ворсинок ТОПК, позволяющие повысить значимость эндоскопического осмотра подвздошной кишки и улучшить диагностику острой РТПХ нижних отделов ЖКТ.

Доказано, что обнаружение атрофии как истинной, так и «ложной», при илеоскопии свидетельствует о более тяжелых морфологических изменениях слизистой подвздошной кишки – значимом отеке, тяжелой деструкции и множественных апоптозах. «Ложная» атрофия в дальнейшем может трансформироваться в истинную атрофию ворсинок.

Представлены научно обоснованные доказательства, что деструкция крипт слизистой оболочки подвздошной кишки является прогностическим маркером исхода заболевания. Показано, что кумулятивная выживаемость статистически значимо ниже у детей с признаками деструкции крипт подвздошной кишки, чем у пациентов без таковых – 0,55 и 0,84, соответственно (p=0,042).

Теоретическая и практическая значимость работы

Предложенная модель оптимизации эндоскопической диагностики РТПХ нижних отделов ЖКТ у детей после алло-ТГСК на основании идентификации макро- и микроскопических признаков поражения кишечника позволяет улучшить раннюю диагностику острой РТПХ для своевременного начала специфической терапии и, как результат, повысить выживаемость детей после алло-ТГСК.

Разработан новый алгоритм эндоскопического осмотра слизистой оболочки кишки, состоящий из 3-х этапов: 1) осмотр в белом свете; 2) осмотр в узком спектре света, например, i-scan; 3) хромоэндоскопия.

Установлено преимущество повышения качества визуализации эндоскопического критерия «апельсиновая корка» путем распыления на слизистую оболочку через спрей-катетер 0,4% раствора индигокармина.

Разработан новый алгоритм ведения пациентов с подозрением на РТПХ, основанный на выявлении эндоскопического критерия «апельсиновой корки» на фоне рыхлой слизистой оболочки. Полученные результаты стали аргументом для возможности более точного определения тактики терапии пациента до получения результатов гистологического исследования биоптатов.

Показано, что, помимо колоноскопии, у детей с подозрением на РТПХ нижних отделов ЖКТ должна проводится илеоскопия с биопсией слизистой оболочки подвздошной кишки.

На основании данных илеоскопии определена информативность визуализации атрофии ворсинок ТОПК с целью прогноза выраженности воспалительных и деструктивных изменений слизистой оболочки подвздошной кишки при острой РТПХ: чувствительность – 94,4%; специфичность – 53,3%; точность теста – 68,8%; площадь под кривой (AUC) – 0,739.

Идентифицирован прогностический маркер исхода заболевания после алло-ТГСК, которым является деструкция крипт слизистой оболочки подвздошной кишки.

Методология и методы исследования

Работа проводилась с использованием простого открытого сравнительного метода с применением наблюдения, сравнения, измерения данных, полученных клиническими, лабораторными и инструментальными методами в соответствии с международными стандартами качественной клинической практики (ICH-GCP) с соблюдением принципов доказательной медицины. В исследование включены 89 пациентов после алло-ТГСК, трансплантированных в период с 2018 по 2023 гг. в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, с клиникой энтероколита и подозрением на острую РТПХ, которым проводилось эндоскопическое обследование нижних отделов ЖКТ с целью верификации диагноза. Все были разделены на 4 группы: в 1-ю группу вошли

12 (13,5%) детей с верифицированной острой РТПХ без вирусного поражения; во 2-ю группу включены 8 (9,0%) пациентов с энтероколитом вирусного генеза, диагноз РТПХ не подтвержден; 3-ю – сформировал 61 (68,5%) ребенок с сочетанным поражением иммунного (острая РТПХ) и вирусного генеза нижних отделов ЖКТ; 4-ю – 8 (9,0%) обследованных с хронической РТПХ и вирусным поражением. Исследование было одобрено решением локального этического комитета № 18 от 3 октября 2023 г.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Диагностика интестинальной формы острой РТПХ у детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток основывается на обнаружении при колоноскопии изменений архитектоники слизистой оболочки толстой кишки, напоминающих апельсиновую корку или панцирь черепахи (отек, рыхлая или зернистая поверхность), а также очаговой гиперемии, поверхностных и глубоких дефектов слизистой оболочки. Визуализация данных изменений является аргументом для раннего начала или эскалации терапии РТПХ до получения результатов гистологического исследования биоптата, что играет принципиально важную роль в первую очередь при тяжёлом течении данного осложнения.

2. Такой морфологический признак острой РТПХ как апоптоз не обладает специфичностью и не может служить самостоятельным диагностическим маркером. Он лишь дополняет общую картину при установлении причины поражения ЖКТ. У 44,4% пациентов с энтероколитом сочетанного генеза, обследованных до и после алло-ТГСК, апоптоз выявлялся еще до трансплантации. Для верификации диагноза, наряду с гистологическим заключением, необходимо учитывать совокупность данных, включая эндоскопическую картину. Сформированная для диагностики сочетанного поражения кишечника после алло-ТГСК комбинация ключевых предикторов (время от ТГСК до энтероколита, эндоскопические признаки в виде отсутствия очаговой гиперемии и рыхлой слизистой, а также наличие апоптоза)

демонстрирует высокую диагностическую ценность: чувствительность – 98,6%, специфичность – 62,5%, точность – 95%, AUC – 0,962.

3. У детей с подозрением на острую РТПХ нижних отделов ЖКТ после алло-ТГСК, кроме колоноскопии, необходим осмотр подвздошной кишки с биопсией слизистой и последующим гистологическим исследованием биоптатов. Диагноз острой РТПХ устанавливается клинически и верифицируется, в том числе, на основании визуализации атрофии ворсинок ТОПК по данным илеоскопии. Деструкция крипт слизистой оболочки подвздошной кишки по данным морфологического заключения – прогностический маркер исхода заболевания.

4. Эндоскопия является высоко эффективным и безопасным методом в комплексной диагностике тяжелого поражения нижних отделов ЖКТ у пациентов после алло-ТГСК, позволяет выявить основные патогномоничные признаки, определяющие дальнейшую тактику терапии энтероколита.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность результатов исследования подтверждается оптимальным количеством пациентов, включенных в исследование, использованием современных методов инструментальной и лабораторной диагностики, соответствующих цели и задачам, а также корректными технологиями сбора и методами статистического анализа. Статистическая обработка клинико-анамнестических данных и лабораторных показателей проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics 23. При нормальном распределении количественных переменных результаты описательной статистики представлены как среднее значение ± стандартное отклонение; если распределение не соответствовало нормальному – в виде медианы (1-й; 3-й квартили). Для сравнения количественных показателей двух групп использовались тест Манна-Уитни и t-тест Уэлча в зависимости от формы распределения. Для сравнения категориальных показателей групп применялся

тест χ^2 Пирсона и точный тест Фишера. За критический уровень значимости принимали $p < 0,05$.

Апробация результатов исследования

Основные результаты работы доложены и обсуждены на: 13-й Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндоскопии» (24–25 марта 2022, Санкт-Петербург); Научно-практической конференции с международным участием «Первичные иммунодефициты - на стыке специальностей» (14-16 апреля 2022, Москва); V Научно-практической конференции студентов и молодых учёных с международным участием «Студеникинские чтения-2023» (6 декабря 2023, Москва); мероприятии Школы детских гастроэнтерологов и педиатров «Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии» (24 мая 2025, Москва); мероприятии Школы для гематологов и детских онкологов «Особенности диагностики и лечения хронической РТПХ у детей» (5-6 декабря 2025, Санкт-Петербург).

Апробация диссертации состоялась на совместном расширенном заседании секции Фундаментальной медицины и лабораторной диагностики экспертной комиссии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № … от 01 декабря 2025 года) и на заседании Заседания Проблемной комиссии по Педиатрии Федерального государственного автономного учреждения «Национальный Медицинский Исследовательский Центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 95 от 31 октября 2025 года).

Личное участие автора

Личный вклад автора состоит в выборе направления исследования, постановке цели и задач, изучении отечественных и зарубежных источников литературы по теме диссертации.

Диссертант лично осуществляла набор фактического материала, сбор анамнестических данных, принимала участие в клиническом, инструментальном обследовании пациентов.

Автор лично проводила эндоскопический осмотр детей с подозрением на острую РТПХ после алло-ТГСК. Автор самостоятельно провела систематизацию полученных результатов, их статистическую обработку, сформулировала научные положения, выводы и практические рекомендации. Диссертант лично участвовала в подготовке к публикации печатных работ по теме научной работы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.11. − Детская хирургия (медицинские науки), конкретно пунктам 1, 2, 3, 4 паспорта детской хирургии. Также научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.21. – Педиатрия (медицинские науки), а именно пунктам 1, 3, 5, 8 паспорта педиатрии.

Публикации по теме диссертации

По материалам проведенных исследований опубликованы 5 печатных работ: в том числе 3 статьи в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Реализация и внедрение полученных результатов в практику

Полученные научные и практические данные внедрены в работу Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья

детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Результаты диссертационной работы используются в материалах для обучения студентов, интернов, ординаторов, аспирантов, курсантов ФУВ на кафедре «Хирургии с курсом онкологии, детской и реконструктивно-пластической хирургии» ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Объем и структура и диссертации

Диссертация изложена на 162-х страницах печатного текста и состоит из введения, 3-х глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 280 библиографических источника, из них 65 – отечественных и 215 – иностранных. Диссертация иллюстрирована 18 таблицами и 29 рисунками.

ГЛАВА 1. ВОЗМОЖНОСТИ ЭНДОСКОПИИ В ДИАГНОСТИКЕ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА» НИЖНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в педиатрии

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток является методом клеточной терапии, представляющей собой комбинацию химиотерапии, лучевой и иммуноаблативной терапии с последующим введением трансплантата, представленного взвесью клеток костного мозга, периферической или пуповинной крови, обогащенной гемопоэтическими предшественниками [5, 22, 36, 63, 76, 146, 157]. История современной концепции аллогенной ТГСК насчитывает уже более 50 лет. За этот период времени ТГСК перешла из разряда экспериментальных в рутинный метод терапии, используемый в тех случаях, когда другие методы лечения априори являются неэффективными или ассоциированы с неблагоприятным прогнозом у пациентов [1, 4, 24, 32, 49, 54, 213].

С момента первой трансплантации костного мозга в США в 1968 году количество процедур ТГСК постоянно возрастает, достигая в последнее время 60 тысяч в год [2, 35, 65]. В итоге на сегодняшний день во всем мире выполнено более 1 млн трансплантаций гемопоэтических клеток [29]. Выдающийся вклад в развитие алло-ТГСК принадлежит Д. Томасу (США), получившему в 1990 г. Нобелевскую премию по медицине за разработку и внедрение этого метода лечения [42]. В России (в СССР) первая ТГСК от аллогенного донора у ребенка проведена в декабре 1991 года [53]. В странах Европы и США число выполняемых алло-ТГСК в год у взрослых составляет 400–700 процедур на 10 млн населения, у детей – более 40; в России – 50–60 и 10 трансплантаций на 10 млн населения, соответственно [23, 36, 53, 114, 157].

Несмотря на более чем полувековую историю применения, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток еще долгое время будет единственным вариантом радикальной терапии большого спектра нозологий, встречающихся в педиатрической практике [1, 3, 22, 51, 213]. В работах современных авторов указаны следующие показаниями к алло-ТГСК у детей: острые лейкозы, миелопролиферативные заболевания, опухоли центральной нервной системы, лимфомы, первичные иммунодефициты (хроническая гранулематозная болезнь, синдром Вискотта-Олдрича и пр.), апластическая анемия, некоторые наследственные заболевания (гемоглобинопатии, состояния, сопровождающиеся костномозговой недостаточностью, болезни накопления и пр.) и многие другие [8, 16, 32, 36, 43, 53, 62, 65, 131, 157, 167, 168, 218, 243].

В настоящее время выделяют два основных варианта ТГСК [24, 25, 28, 41, 52, 65, 213]:

1. аутологичная; используются собственные клетки пациента; проводится при солидных опухолях и аутоиммунных заболеваниях, при которых отсутствуют дефекты кроветворной системы;
2. аллогенная; применяются гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) от донора.

Доказано, что терапевтический эффект алло-ТГСК обусловлен замещением патологической кроветворной ткани пациента введенными гемопоэтическими стволовыми клетками (ГСК) донора после назначения обеспечивающих иммунологическую толерантность и приживление ГСК цитостатических препаратов и/или лучевой терапии [35, 51, 58].

Гемопоэтические стволовые клетки представляют собой наиболее точно изученную модель соматических стволовых клеток, присутствующих практически во всех тканях и органах. ГСК – наиболее примитивная клетка, способная к митотическому делению до 100 раз в течение своей жизни [23, 39]. Двумя главными характеристиками ГСК являются их способность дифференцироваться во все типы клеток крови и возможность

самообновляться, трансформируясь в дочерние клетки, эквивалентные родительским [10, 53].

Одним из основных условий для осуществления алло-ТГСК является наличие совместимого по генам HLA-системы (Human Leucocytes Antigen) донора ГСК [245]. В зависимости от донора алло-ТГСК подразделяются на аллогенную трансплантацию от родственного и неродственного доноров. Виды доноров при алло-ТГСК: родственный HLA-совместимый, родственный парциально HLA-совместимый (гаплоидентичный) и неродственный HLA-совместимый донор [10, 29, 32, 58, 127, 155, 167].

Большинство авторов подчеркивают важность максимально HLA-совместимого донора [13, 213]. Е.Б. Мачнева и соавт. в своей работе показали, что трансплантация от неполностью (9/10) HLA-совместимого неродственного донора (НСНРД) была фактором риска неблагоприятных исходов ТГСК [43].

По данным О.В. Голощапова, дополнительными факторами риска развития РТПХ, помимо трансплантации от неродственных и неполностью совместимых доноров (гаплоидентичных), является использование донора более старшего возраста и женщины-донора при ТГСК реципиенту мужского пола. Также автор отметил влияние типа трансплантата, так как при использовании пуповинной крови частота РТПХ была меньше, чем при применении ГСК из костного мозга или периферических СК [10].

В то же время, в литературе имеются и противоположные данные о зависимости результатов алло-ТГСК от источника гемопоэтических стволовых клеток, типа донора, HLA-соответствия и наличия Cytomegalovirus у донора [106, 107, 155, 165, 172]. Н.В. Сидорова и соавт. не выявили статистически значимого влияния источника гемопоэтических стволовых клеток на частоту острой РТПХ III–IV степени и хронической РТПХ в группе с HLA-совместимыми донорами [3].

Важное значение в литературе уделяется подготовке больного к ТГСК, которая проводится в режиме кондиционирования (РК) с помощью

цитостатической и лучевой терапии и преследует следующие цели: эрадикация опухоли, создание плацдарма кроветворения и индукция иммуносупрессии (при алло-ТГСК), достаточной для приживления донорских ГСК [24]. Выбор РК является ключевым этапом выполнения любой ТГСК [39, 62, 65, 213].

Клиницисты классифицируют РК по степени токсичности и интенсивности [65]. Последняя определяется двумя основными характеристиками: миелосупрессией (так называемая миелоаблативность режима) и иммуносупрессией [54]. На сегодняшний день применяются два подхода при назначении режима кондиционирования: миелоаблативное воздействие (максимально разрушающее опухоль, но и повреждающее костный мозг) и немиелоаблативное (основной расчет – на эффект «трансплантат против опухоли», а серьезного угнетения кроветворения не предусматривается) [39, 62]. Также при выборе режима кондиционирования и дозировки цитостатиков клиницисты учитывают возраст, вес, диагноз, соматический статус больного и предшествующую терапию [10, 14, 24, 51].

Несмотря на значительные успехи и перспективы в проведении ТГСК, среди основных ограничений алло-ТГСК отмечается значительная частота осложнений, наиболее тяжелыми из которых являются инфекционные, включая постцитостатические мукозиты слизистых ЖКТ [8, 57, 190]. Выраженная нейтропения, иммуносупрессия и нарушение защитных барьеров считаются важными факторами риска развития бактериальных и грибковых инфекций сразу после трансплантации [10, 14, 33]. По мнению О. В. Голощапова, кумулятивная частота реактивации цитомегаловирусной (CMV) инфекции и вируса Эпштейна-Барр (EBV) после алло-ТГСК составила 53% и 40%, соответственно [10].

По данным Д.Н. Балашова и соавт., именно бактериальные и вирусные инфекционные осложнения были наиболее частой причиной летальных исходов после ТГСК у пациентов с первичными иммунодефицитами (12 из 110 / 10,9%) [24, 65, 165].

По мнению А.А. Щербакова и соавторов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с редко использующимися в настоящее время в режиме кондиционирования цитостатическими препаратами (циклофосфамид), а также в результате персистирования полиомавирусов человека 1-го и 2-го типов у 9% обследованных развивается геморрагический цистит, из них у 21,2% - отмечается летальный исход [9, 37, 62].

В общем смертность от побочных эффектов терапии остается значимой проблемой и по данным отдельных исследований достигает 10-19% [24]. Среди основных причин смертности, помимо инфекционных осложнений, выделяется «реакция трансплантат против хозяина» (6,9%-19,8%) [3, 39, 213].

Следовательно, не вызывает сомнений, что трансплантация гемопоэтических стволовых клеток является современным методом лечения тяжелой патологии не только у взрослых, но и у детей, но имеющим ряд серьезных осложнений.

Анализ литературы продемонстрировал, что в фокусе внимания современной науки находится также цитостатическая подготовка к ТГСК. Выбор режима кондиционирования, являясь ключевым этапом выполнения любой ТГСК, все еще окончательно не определен и требует персонализированного подхода.

Несмотря на значительные успехи и перспективы в проведении ТГСК, основным ограничением процедуры являются значительная частота осложнений и высокая смертность, достигающая 10-19%. Так как одной из основных причин смертности после ТГСК остается реакция «трансплантат против хозяина», это побуждает исследователей к дальнейшему более глубокому изучению данной проблемы.

1.2. Патогенез, клиника, диагностика, профилактика и лечение реакции «трансплантат против хозяина»

Термин реакция «трансплантат против хозяина» был введен в 1955 году Барнсом и Лутитом для описания вторичного заболевания, проявляющегося диареей, кожными изменениями и синдромом истощения, у облученных мышей после введения аллогенных стволовых клеток [87]. Сегодня доказано, что РТПХ является серьезным осложнением после ТГСК и остается одной из главных причин безрецидивной смертности у потенциально курабельных пациентов [53, 168, 243]. РТПХ развивается у 40–80% больных и лимитирует широкое использование алло-ТГСК [1, 10, 50, 197].

1.2.1. Главный комплекс гистосовместимости человека и приживление трансплантата гемопоэтических стволовых клеток

Одним из наиболее важных путей для уменьшения риска посттрансплантационных осложнений, в том числе РТПХ, является увеличение степени HLA-совместимости между донором и реципиентом [191, 245, 277].

Главный комплекс гистосовместимости человека (major histocompatibility complex, MHC) расположен на 6-й хромосоме (надлокус 6p21), известен как система человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) и представляет собой комплекс генов, кодирующий группу белков, которые обеспечивают распознавание в организме чужеродных антигенов. Основная функция этих белков клеточной поверхности заключается в регуляции адаптивных иммунных ответов путем взаимодействия с родственным Т-клеточным рецептором и представлением антигенов Т-лимфоцитам [116, 207].

Существуют две основные разновидности молекул MHC, участвующих в презентации антигенов Т-клеткам. Молекулы MHC класса I включают молекулы человеческого лейкоцитарного антигена HLA-A, HLA-B и HLA-C. Молекулы MHC класса II включают молекулы HLA-DR, HLA-DQ и HLA-DP. Молекулы MHC класса I экспрессируются почти на всех ядерных клетках

[192]. Напротив, молекулы МНС класса II имеют ограниченное распространение и обычно присутствуют только на клетках, участвующих в презентации антигена Т-клеткам, включая дендритные клетки, макрофаги, В-клетки и эпителиальные клетки тимуса [116, 277].

Известно, что число несовпадений по МНС может определять вероятность развития РТПХ. Для уменьшения частоты РТПХ определенно имеет значение также и совместимость по некоторым минорным антигенам гистосовместимости (МАГ) [26, 207]. МАГ – это полиморфные пептиды, которые презентируются на поверхности клетки молекулами главного комплекса гистосовместимости (HLA) I или II классов [120]. МАГ чаще всего образуются в результате несинонимических однонуклеотидных замен, инсерций и делеций [223]. Доказано, что полиморфизмы, кодирующие МАГ, биаллельные, и только один из аллелей приводит к презентации пептида на поверхности клетки, то есть является иммуногенным [18, 47]. Иммунный ответ на МАГ развивается при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток [245]. РТПХ и реакции «трансплантат против лейкоза» могут быть вызваны несовпадением донора и реципиента по МАГ. Каждый МАГ представляется, как правило, одним или реже несколькими аллелями HLA [18, 26, 47, 133].

1.2.2. Патогенез реакции «трансплантат против хозяина»

В настоящее время большого прогресса достигло изучение деталей патогенеза РТПХ. Однако остается еще много неизвестных аспектов, прояснение которых могло бы улучшить возможности терапии этой патологии [24, 59, 191].

В основе патогенеза острой РТПХ находится аллореактивность донорских Т-клеток, атакующих здоровые ткани реципиента [100, 182, 188, 198]. Аллореактивность возникает из-за опосредованного αβ Т-клеточным рецептором (TCRαβ) распознавания несовпадающих HLA [67, 92, 110, 120, 133, 154, 210].

На вероятность развития острой РТПХ влияет ряд факторов, среди которых наиболее изученными являются: интенсивность режима кондиционирования; тип донора; основное заболевание реципиента; источник ГСК; HLA-совместимость донора и реципиента, их возраст и пол; количество зрелых донорских лимфоцитов в трансплантате лимфоцитов, которые генерируются из донорских стволовых клеток и образуются в тимусе реципиента; манипуляции с трансплантатом; деплеция Т-клеток *in vivo* алемтузумабом, антитимоцитарными антителами; использование посттрансплантационного циклофосфамида; наличие реактивации CMV и Эпштейна-Барр вируса (EBV); [20, 48, 49, 62, 69, 232, 237].

В отношении патофизиологии острой РТПХ следует учитывать, что возникновение осложнения обусловлено гипертрофированной реакцией воспаления, развившейся в ответ на применение режима кондиционирования в уже поврежденных основным заболеванием и инфекциями тканях реципиента [191, 218, 247]. В результате в этих тканях продуцируются маркеры воспаления, такие как провоспалительные цитокины и хемокины, повышающие экспрессию ключевых рецепторов на антигенпредставляющих клетках (АПК) - клетках лимфогемоэтической системы, являющихся ключевым звеном в регуляции адаптивного иммунного ответа, в которых антигенные пептиды связываются молекулами главного комплекса гистосовместимости для их презентации Т-лимфоцитам [11, 278]. Как следствие, усиливается перекрестная презентация полипептидных белков (например, МАГ) донорским иммунным клеткам, что запускает развитие РТПХ [77, 182].

По современным представлениям патофизиология острой РТПХ состоит из трех фаз [94, 100, 115, 144, 145, 194, 218] (рис. 1.1):

1. *Активация АПК*. В результате режима кондиционирования в поврежденных основным заболеванием тканях реципиента вырабатываются провоспалительные цитокины (ФНО-альфа, ИЛ-1 и ИЛ-6, хемокины), а также усиленно экспрессируются молекулы адгезии, антигены МНС и

коингибирующие молекулы на АПК хозяина. Повреждение ЖКТ в результате кондиционирования способствует системной транслокации дополнительных воспалительных факторов – липополисахаридов (компонентов наружной мембраны микробной клетки) и других молекулярных структур, ассоциирующихся с патогенностью микроорганизмов, что усиливает активацию АПК. Вторичная лимфоидная ткань в ЖКТ, вероятно, является местом взаимодействия активированных АПК и донорских Т-клеток [40, 77, 144, 191, 252].

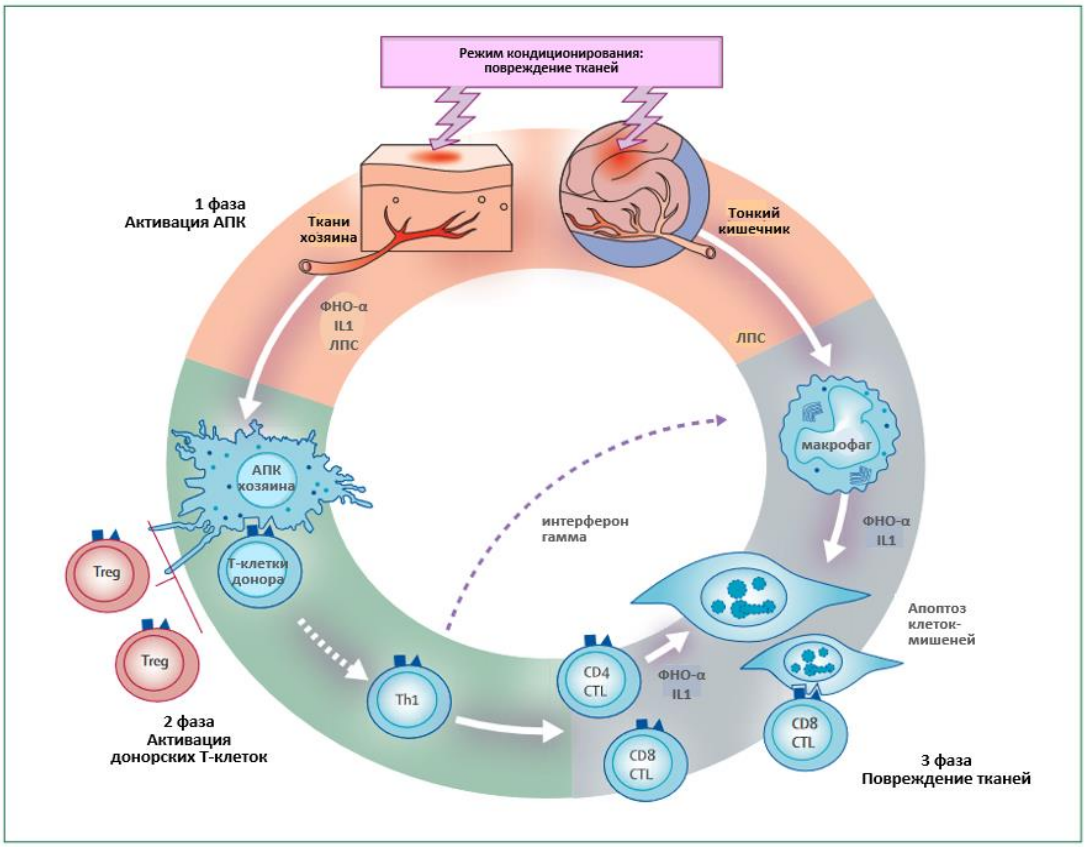


Рис. 1.1. – Патофизиологические фазы острой РТПХ [145]

2. *Активация, пролиферация и дифференцировка донорских Т-клеток (афферентная фаза)*. Развивается в результате транскрипции генов цитокинов, таких как интерлейкин-2 (ИЛ-2) и интерферон, в ответ на активацию АПК хозяина. Аллореактивные донорские Т-клетки размножаются в периферических лимфоидных тканях, дифференцируются в Т-хелперы 1 (Th1), которые продуцируют интерферон-гамма (IFNγ) и фактор некроза опухоли-α (ФНО-α). Донорские Т-лимфоциты CD4, синтезирующие

интерлейкин-2, усиливают аллоиммунный ответ. IFN-γ является медиатором в процессе повреждения тканей [182, 194, 196, 260, 278].

3. *Повреждение тканей (эффекторная фаза).* Представляет собой сложный каскад активации клеточных медиаторов (цитотоксические Т-лимфоциты [cytotoxic T lymphocyte, CTL] и NK-клетки [Natural killer cells]) и провоспалительных факторов (ФНО-α, интерферон γ, интерлейкин 1 и оксид азота), взаимодействие которых приводит к повреждению тканей, что создает дополнительные условия для усиления реакции воспаления и разрушения тканей-мишеней. ФНО-α и другие хемокины (CCL2–CCL5, CXCL2, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CCL17 и CCL27), экспрессируемые поврежденными тканями, ответственны за миграцию донорских Т-клеток из лимфоидной ткани к органам-мишеням, которые они повреждают, вызывая апоптоз и некроз [149, 190, 206, 227].

Этот патологический процесс частично модулируется клетками, способными подавлять иммунный ответ, такими как Т-регуляторные клетки (Tregs). В период от 3 до 7 дней после трансплантации количество аллогенных Т-клеток увеличивается в органах-мишенях, включая ЖКТ, печень, легкие, кожу и костный мозг. В литературе отмечено, что желудочно-кишечный тракт является особенно чувствителен к повреждению ФНО-α и играет важную роль в усилении и распространении цитокинового шторма, характерного для острой РТПХ [94, 144].

Установлено, что ФНО-α продуцируются как клетками донора, так и клетками хозяина. Описано три механизма действия ФНО-α: 1) активация АПК и усиление презентации аллоантигена; 2) доставка эффекторных клеток в органы-мишени посредством индукции воспалительных хемокинов; 3) некроз тканей (как следует из его названия) [70, 88, 145, 228].

1.2.3. Клиническая картина заболевания

Исторически РТПХ классифицировали на острую и хроническую [53, 168, 196, 206, 218, 243]. Считается, что острая возникает до 100 дней после

трансплантации, хроническая - позже 100 дней [65, 100]. Тем нем менее, острая РТПХ иногда возникает через 100 дней после алло-ТГСК и может сочетать в себе проявления острой и хронической РТПХ [56].

В современной классификации выделяют 4 категории РТПХ [20]:

– классическая острая РТПХ (пятнисто-папулезная сыпь, тошнота, рвота, анорексия, профузная диарея, илеус, холестатический гепатит), возникающая в течение 100 дней после трансплантации;

– персистирующая, возобновляющаяся или поздняя острая РТПХ – симптомы острой РТПХ без отличительных признаков хронической в течение 100 дней и более после трансплантации (часто наблюдается при отмене иммуносупрессивной терапии);

– «синдром перекреста» острой и хронической РТПХ (манифестация и той и другой);

– хроническая РТПХ.

Известно, что острая РТПХ является чаще аллоиммунным процессом, имеет характерные клинические признаки, возникающие в первые дни после проведения ТГСК [75, 166, 218, 278]. По данным ряда авторов, острая РТПХ начинается с подъема уровня нейтрофилов в клиническом анализе крови [9, 37, 58, 62, 226]. Также отмечаются поражения кожи: гиперемия, пятнисто-папулезная сыпь (чаще на ладонных поверхностях рук), буллы; возникают зуд и болезненность в пораженных участках кожи [115, 182]. Острая РТПХ печени проявляется гепатомегалией, повышением билирубина и ростом ферментов печени [9, 10, 56, 58, 145, 237].

Хроническая РТПХ рассматривается клиницистами как осложнение более позднего периода, считается иммунопатологическим процессом и представляет мультисистемное алло/аутоиммунное заболевание, характеризующееся иммунной дисрегуляцией, иммунодефицитом, поражением и нарушением функции органов [20, 59, 100, 197, 208].

Клиническая картина хронической РТПХ, описанная в литературе, весьма разнообразна, так как при этой форме, по данным авторов, развиваются

следующие симптомокомплексы: дистрофия, хроническая диарея, агрессивный гепатит, цирроз, стриктуры пищевода, интерстициальный пневмонит, облитерирующий бронхиолит, диастолическая дисфункция сердца, поражение центральной нервной системы, эозинофилия, суставной синдром, синдром сухих глаз, миозит и тендинит, алопеция, мукозит, лейкоплакия [44, 59, 73, 100, 149, 206, 227, 253].

В работах ряда авторов указывается, что кожа является основным органом-мишенью, не только при острой, но и при хронической РТПХ [9, 58, 62, 182]. При этом определяются пойкилодермы, лихеноиды, склеротические изменения кожи, склерозированные лихеноиды, наличие которых достаточно для установления диагноза хронической РТПХ. Общими кожными проявлениями как для острой, так и для хронической РТПХ, являются эритема, макуло-папулезная сыпь, зуд [9, 20, 75, 225, 232, 237].

В 1974 году была впервые предложена классификация степени тяжести клинических проявлений острой РТПХ [103]. В 1990 г. D.J. Weisdorf et al. описали синдром острой РТПХ с поражением верхних отделов ЖКТ, характеризующейся персистирующей тошнотой, гистологическими признаками РТПХ в слизистой оболочке желудка или двенадцатиперстной кишки [74].

В 1997 г. организация International Blood and Marrow Transplant Research (IBMTR) предложила индекс тяжести, по которому пациенты были сгруппированы от A до D на основе корреляции стадий поражения органов с риском посттрансплантационной смертности и неэффективностью начальной терапии РТПХ [163].

В 2016 году The Mount Sinai Acute GVHD International Consortium (MAGIC) разработали рекомендации по стандартизации диагностики и клинического стадирования РТПХ [171].

Критерии MAGIC активно используются несколькими международными консорциумами (the BMT Clinical Trials Network и the Children’s Oncology

Group), а также применяются в исследованиях по разработке биомаркеров [63, 70, 124, 171, 180, 204], в том числе использовались в данной работе (Глава 2).

Клиницисты подчеркивают, что развитие как острой, так и хронической РТПХ, требующей эскалации иммуносупрессивной терапии (ИСТ), делает пациента уязвимым к тяжелым инфекциям, а также является основной причиной инвалидизации, резко ухудшает качество жизни больных, перенесших аллогенную ТГСК [5, 90, 126, 177, 218].

Снизить частоту развития острой РТПХ позволяет применение современных методов профилактики и лечения [49, 59, 225, 247].

1.2.4. Профилактика развития реакции «трансплантат против хозяина»

В настоящее время успехи в ведении больных после ТГСК связаны с совершенствованием сопроводительной терапии, в первую очередь, с проведением профилактических мероприятий по развитию РТПХ, направленных на борьбу с агрессией донорских Т-клеток [1, 43, 44, 179, 208, 278].

Методы профилактики определяются в каждом случае индивидуально в зависимости от характеристик донора и реципиента [49, 220]. Среди основных профилактических мероприятий, помимо максимальной гистосовместимости донора и реципиента, применяется метод деплеции Т-клеток (удаление из трансплантата до $<5\times10^4$ клеток/кг массы тела реципиента), TCRαβ/CD19+ клеток *ex vivo* [1, 24, 30, 39].

В НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с 2012 по 2021 гг. в качестве платформы для профилактики РТПХ при ТГСК использовалась ex vivo деплеция ab-Т-лимфоцитов. Успешное применение данного подхода к профилактике РТПХ позволило снизить риск клинически значимой острой и хронической РТПХ до 15–20%, а трансплантационную смертность до 5–10%. Частота рецидива гемобластоза составила 20–30%, а при выполнении ТГСК вне ремиссии достигала 50% [31, 62].

Также с целью профилактики РТПХ используются: антитимоцитарный глобулин, моноклональные антитела, метотрексат, микофенолата мофетил (ММФ), иммуносупрессивные препараты и их комбинации (ингибиторы кальциневрина, преднизолон, циклофосфамид на 3-й и 4-й дни после ТГСК) [1, 5, 40, 43, 51, 59, 190, 196, 220, 222].

О.В. Голощапов и соавторы описали в своей работе с целью профилактики РТПХ использование иммуносупрессивных препаратов из группы ингибиторов кальциневрина (циклоспорин А или такролимус) с удовлетворительными результатами [10]. С.Я. Волгина и соавт. для профилактики острой РТПХ у пациентов с синдромом Гурлер (мукополисахаридоз I типа) применяли циклоспорин А в дозе 1,5 мг/кг 2 раза в сутки в комбинации с метотрексатом (10 мг/м^2) или микофенолата мофетилом (15 мг/кг 2 раза в сутки в течение 30 дней) и подтвердили эффективность данной схемы [54].

Учитывая вклад В-клеток в патогенез хронической РТПХ, все чаще появляются сообщения об использовании с целью терапии РТПХ ритуксимаба [39, 112]. Среди новых классов препаратов М.А. Илюшина и соавт. (2020) выделили ингибиторы протеасомы, такие как бортезомиб, обладающие относительно небольшой токсичностью. Применение профилактической терапии после ТГСК рассматривается авторами как один из возможных подходов, направленных на снижение частоты рецидивов [31, 45].

В отделении трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России в период с января 2010 г. по декабрь 2020 г. проведен ретроспективный анализ 506 алло-ТГСК [3], выявивший улучшение результатов лечения детей со злокачественными и незлокачественными новообразованиями в последние годы. Установлено, что после 2015 г. реже регистрировались первичное неприживление, острая РТПХ III–IV стадии, рецидивы. Трансплантат-ассоциированная смертность в первые 100 дней после алло-ТГСК составила 6,92% (n = 35). Было показано снижение частоты первичного неприживления,

тяжелых форм РТПХ, а также повышение уровня общей выживаемости (ОВ) и безрецидивной выживаемости у пациентов, которым ТГСК проведена после 2015 г. Основными причинами улучшения результатов Н. В. Сидорова и соавторы считали не только более тщательный подбор идеального донора и улучшение режимов кондиционирования, но и оптимизацию методов профилактики РТПХ и сопроводительной терапии [3].

В работе Д.В. Прудникова и соавт., выполненной на базе Центра детской онкологии, гематологии и иммунологии Республики Беларусь, в период 2012-2016 гг., по сравнению с начальным периодом наблюдения 1998-2001 гг., количество алло-ТГСК для пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) увеличилось в 5 раз [44]. При этом показатели 5-летней ОВ и бессобытийной выживаемости (БСВ) улучшились, достигнув 70,5±7,5% (p=0,047) и 63,2±7,8%, соответственно. Это улучшение авторы связали со снижением посттрансплантационной летальности с 47,1±12,7% в 2002-2006 гг. до 7,9±4,4% в 2012-2016 гг. При проведении родственных HLA-совместимых ТГСК показатели 5-летней ОВ и БСВ за 2012-2016 гг. достигли 90±9,5% [44].

По данным ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева благодаря профилактическим мероприятиям кумулятивная вероятность острой реакции РТПХ составила 17,1% (95% доверительный интервал [ДИ] 10,3-24,8), хронической РТПХ - 8,1% (95% ДИ 2,9-15,2). Общая выживаемость во всей исследуемой когорте ровнялась 84,2% (95% ДИ 76,8-92,2) [65].

1.2.5. Основные принципы лечения и новые подходы к терапии

Согласно данным современной литературы препаратами первой линии монотерапии острой РТПХ являются глюкокортикостероиды (ГКС) [75, 179, 196, 206]. Доказано, что ГКС подавляют экспрессию провоспалительных цитокинов, в первую очередь, ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-альфа, а также могут вызывать апоптоз активированных лимфоцитов [89, 113, 153]. По данным И.С. Моисеева, доза ГКС при острой РТПХ не должна превышать 1 мг/кг в сутки [27]. При отсутствии ответа на ГСК либо при наличии частичного ответа на

седьмой день лечения необходим переход на вторую линию терапии и ступенчатая отмена глюкокортикостероидов [151, 189, 262].

При острой РТПХ III и IV стадии целесообразно назначение ГКС и/или методов терапии второй линии в начале лечения, не дожидаясь семи дней неэффективности глюкокортикостероидов [27, 219, 232, 274]. Двумя наиболее перспективными препаратами для комбинации с ГКС ранее считались ММФ и этанерцепт, характеризующиеся значимо меньшей частотой последующих инфекционных осложнений по сравнению с ГСК [221].

Об отсутствии ответа на стандартные дозы стероидов говорят либо при прогрессии тяжести РТПХ через 3-5 дней от начала терапии стероидами, либо при отсутствии ответа на терапию через 7-14 дней [24, 52, 65, 75, 179, 189].

При стероид-рефрактерной РТПХ применяются препараты и методы второй линии, представляющие малые молекулы или моноклональные антитела, влияющие на различные звенья патогенеза РТПХ и ингибирующие тот или иной сигнальный путь [262, 264, 272, 273]. К нефармакологическим методам относятся экстракорпоральный фотоферез, введение мезенхимных клеток и Т-регуляторов с предварительной их экспансией ex vivo [135, 136, 137, 193, 231, 233, 265]. С целью лечения острой РТПХ наиболее часто используются руксолитиниб и ММФ [217, 237, 272, 273, 274].

Сегодня все больше внимания уделяется фекальной трансплантации как методу лечения РТПХ кишечника, сопровождающейся тяжелым дизбактериозом [138, 150, 183, 261, 264]. M.H. Sohouli et al., выполнив системный анализ 10 публикаций с включением в исследования 490 детей, установили, что после РТПХ отмечается значительное снижение разнообразия микробиоты кишечника с уменьшением уровней полезных бактерий и производителей короткоцепочечных жирных кислот в кишечнике, таких как *Ruminococcaceae* и *Enterococcus* [152].

О.В. Голощапов и соавт. у пациентов с резистентным формами кишечной РТПХ на фоне лечения фекальной трансплантацией отметили позитивную динамику клинических проявлений [55].

Улучшение результатов лечения стероид-рефрактерной РТПХ требует продолжения фундаментальных исследований иммунной системы и комплексного подхода [62, 186, 262].

Терапия хронической РТПХ представляет большую сложность в связи с токсичностью и тяжелыми осложнениями самих методов лечения [20, 101, 153, 208, 238, 240].

При хронической РТПХ, также как и при острой, первой линией терапии являются ГКС, а стандарта назначения терапии второй линии нет, поэтому трансплантационные центры следуют своим региональным протоколам [102, 113, 196, 201, 225].

В стандартных схемах используются как хорошо зарекомендовавшие себя препараты (ГКС, метотрексат, ингибиторы кальциневрина, ММФ, сиролимус), так и недавно вошедшие в практику врачей-трансплантологов (ритуксимаб, мезенхимальные стволовые клетки, ингибиторы JAK) [75, 153, 190, 197, 236, 239, 240].

Таким образом, анализ данных литературы показал, что РТПХ является одним из самых частых осложнений процедуры ТГСК, так как развивается у 40–80% больных и лимитирует широкое использование алло-ТГСК, что подчеркивает актуальность проводимых в этой области исследований.

В настоящее время большого прогресса достигло изучение деталей патогенеза РТПХ, однако остается еще много неизвестных аспектов, прояснение которых могло бы улучшить возможности терапии этой патологии. Несмотря, но то, что клиническая классификация РТПХ менялась на протяжении более чем полувековой истории использования ТГСК, тем не менее, современная классификация по стадиям тяжести отражает состояние проблемы ранней клинической диагностики данного осложнения на сегодняшний день и позволяет установить первичный диагноз.

В настоящее время успехи в ведении больных после ТГСК связаны с совершенствованием профилактических мероприятий по развитию РТПХ. Методы профилактики определяются в каждом случае индивидуально в

зависимости от характеристик донора и реципиента, однако алгоритмы сопроводительной терапии еще окончательно не разработаны.

1.3. Особенности реакции «трансплантат против хозяина» желудочно-кишечного тракта

1.3.1. Патогенез кишечной реакции «трансплантат против хозяина»

Одним из основных клинических проявлений острой РТПХ является поражение кишечника (РТПХ ЖКТ) [24, 63, 85, 182, 273]. Важную роль в патофизиологии инициации РТПХ играет слизистая оболочка кишки [95, 123, 216, 242, 260]. Некоторые из наиболее важных биомаркеров острой РТПХ, идентифицированных в последние годы, прямо или косвенно связаны с функциями желудочно-кишечного тракта [139, 173, 234].

В ряде исследований было показано, что кондиционирование и химиотерапия перед алло-ТГСК вызывают повреждение слизистой оболочки и нарушение целостности эпителиального барьера кишки [95, 113, 234]. Повреждение тканей кондиционированием способствует накоплению нейтрофилов хозяина и выработке активных форм кислорода в ЖКТ, что, в свою очередь, усиливает повреждение тканей [81, 242, 259, 277].

Выявлена связь между частотой возникновения диареи и развитием острой РТПХ ЖКТ 2–4-й степени после использования режима кондиционирования [152]. О.В. Голощапов и другие ученые этот факт объяснили высвобождением провоспалительных цитокинов на фоне цитостатического повреждения слизистой ЖКТ, которые, в свою очередь, дополнительно повреждают слизистую оболочку кишечника [10].

Установлено, что клетки Панета тонкой кишки, обеспечивающие антибактериальную защиту, и интестинальные стволовые клетки Lgr5+ (богатые лейцином, содержащие повторы рецептора 5, связанные с G-белком) также становятся мишенями после облучения [143]. По мнению ряда авторов, это особенно важно из-за роли клеток Панета в секреции дефензинов и других микробных продуктов с целью регуляции состава микробиоты и количества

стволовых клеток для поддержания процессов обновления эпителиальных энтероцитов [139, 234].

Известно, что часть элементов слизистой оболочки толстой кишки выполняет функцию физического и иммунологического защитного барьера: слой слизи с комменсальной кишечной микробиотой, антимикробными пептидами и молекулами секреторного иммуноглобулина А (sIgA); гликокаликс; эпителиальная выстилка толстой кишки, которая представлена однослойным цилиндрическим эпителием; собственная пластинка слизистой оболочки, в которой расположены врожденные и адаптивные иммунные клетки, такие как как Т-клетки, В-клетки, макрофаги и дендритные клетки [15, 182, 203, 242, 257, 259, 260].

Нарушение барьерной функции приводит к воздействию содержимого просвета на мембраны базолатеральных эпителиальных клеток кишки и лейкоциты собственной пластинки [95, 143, 173, 234, 277].

В связи с повышением проницаемости кишечной стенки бактерии проникают сквозь эпителиальный барьер [95]. Это состояние описывается как синдром повышенной кишечной проницаемости [259]. Как следствие, отмечается иммунная стимуляция PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) и высвобождение DAMPs (damage-associated molecular patterns) из поврежденных клеток, что инициирует воспалительный каскад, вызывающий активацию антигенпрезентирующих клеток через toll-подобные рецепторы (TLR). Перечисленные процессы способствуют выработке цитокинов (например, IL-12, IL-23) и лигандов Notch (например, Delta-подобных 1 и 4; DLL1 и DLL4), инициирующих дифференцировку Т-клеток в отдельные клоны эффекторных Т-клеток [95, 170, 195, 203, 234, 277].

Дополнительным фактором, способствующих поражению ЖКТ, является продолжительное воздействие антибиотиков, что приводит к заметному сдвигу в микробиоте кишечника и массивному выбросу токсинов [10].

1.3.2. Клинические проявления

Основным симптомом РТПХ ЖКТ, по мнению клиницистов, является диарея, которая отмечается у 79% пациентов после алло-ТГСК и у 47% - после ауто-ТГСК [10, 63, 79, 134, 176, 274]. Впервые диарея может возникнуть во время или сразу после проведения режима кондиционирования [24, 78, 152, 170, 219].

Интенсивность проявления острой РТПХ с поражением кишечника авторы классифицируют от 1-й до 4-й степени тяжести в соответствии с международными критериями на основании расчета среднего объема стула на протяжении 3 дней, наличия болевого синдрома и пареза кишечника [27, 68, 103, 209, 226, 251, 268].

О.В. Голощапов и соавт. кишечную форму острой РТПХ диагностировал у 63% пациентов (n = 76), РТПХ кишечника 1–2-й степени – у 29%, 3–4-й степени – у 71%. Выявлена корреляция между уровнем ФНО-альфа, ИЛ-6 во время режима кондиционирования и частотой развития острой РТПХ ЖКТ [10].

И если у трети пациентов, трансплантированных до 2010 года, диагноз РТПХ кишечника устанавливался на основании клинической картины (любая массивная диарея в ранние сроки после ТГСК рассматривалась как РТПХ с поражением кишечника), то в более поздние годы введен обязательный эндоскопический осмотр с биопсией и последующим гистологическим исследованием биоптата [27, 78, 260].

K. Rattanaseksan и соавторы (2025), обследовав 246 детей после ТГСК, установили, что из-за диареи с потерей большого объема жидкости при кишечной РТПХ отмечалась более высокая частота гиповолемического шока, почечной недостаточности и летальности вследствие септического шока, по сравнению с детьми с РТПХ без кишечных проявлений [226].

E. de Berranger et al. установили, что, помимо диареи, у пациента с кишечной РТПХ может возникнуть боль в животе и кишечное кровотечение, а также такие клинические признаки, как тошнота и рвота, нередко

приводящие к анорексии [221]. Поэтому авторы считали целесообразной раннюю оценку нутритивного статуса с целью выявления недостаточности питания, которая является независимым фактором риска смертности у пациентов с кишечной РТПХ [36, 221, 255].

1.3.3. Дифференциальный диагноз

Выявление у ребенка после ТГСК изолированного поражения нижних отделов ЖКТ может стать сложной проблемой для постановки правильного диагноза, так как характерная симптоматика не имеет специфических проявлений [129, 148, 174, 263].

Наличие у пациента диарейного синдрома, гемоколита, нарушения частоты и кратности стула нередко оказываются проявлениями не только РТПХ, но и инфекционного или токсического поражения [63, 142, 160, 242]. По мнению ряда авторов, даже гистологические признаки РТПХ не являются узкоспецифичными и могут быть следствием вирусных или токсических осложнений [105, 109, 160, 263]. Кроме того, поражение ЖКТ часто связано с несколькими проблемами [64, 93].

Данная ситуация требует мобилизации имеющихся диагностических возможностей для корректной интерпретации клинических проявлений, так как неправильная трактовка поражения ЖКТ чревата тяжелыми последствиями [221]. С одной стороны, проведение иммуносупрессивной терапии у пациента с вирусным колитом нередко приводит к значительной и неконтролируемой прогрессии инфекционного процесса. Напротив, несвоевременное назначение иммуносупрессивной терапии при РТПХ может стать причиной усугубления клиники РТПХ в виде генерализации процесса и появления тяжелых висцеральных нарушений, что вызовет функциональные нарушения и потерю контроля над течением осложнения [10, 78].

Вирусные инфекции являются распространенной причиной заболеваемости и смертности пациентов после алло-ТГСК, к наиболее распространенным относятся: Cytomegalovirus (CMV), Herpes simplex virus VI

(HHV-VI), Adenovirus, Enterovirus, Epstein-Barr virus [10, 33, 109]. Вирусная причина диареи у пациентов после алло-ТГСК составляет 20% от всех эпизодов диареи после трансплантации [148]. Возможна ассоциация вирусной инфекции с поражением кишечника и РТПХ ЖКТ [27, 64, 65].

Причиной диареи после алло-ТГСК нередко становятся бактериальная и грибковая инфекции: клостридиальная (Clostridium difficile), сальмонеллез (семейство Enterobacteriaceae, род Salmonella), иерсиниоз (семейства энтеробактерий), шигеллез (Yersinia pseudotuberculosis), кампилобактер еюни (Campylobacter jejuni, входит в семейство Campylobacteraceae), инвазивный микоз кишечника [14, 221].

Острую РТПХ ЖКТ у пациентов после алло-ТГСК может имитировать криптоспоридиоз [86, 256]. При помощи световой микроскопии, иммунохроматографического метода и ПЦР, Cryptosporidium parvum определяется в 9,6% [96, 215, 246]. Имитировать острую РТПХ ЖКТ после алло-ТГСК способны гельминтозы (анкилостомидозы, анкилостомоз, стронгилоидоз) [66, 174].

Одной из причин диареи после алло-ТГСК считается микроангиопатия (МАП) кишечника, которую необходимо дифференцировать с острой РТПХ ЖКТ и CMV-колитом. Частота МАП кишечника среди пациентов с клиникой острой РТПХ ЖКТ составляет 23,3% [55, 56].

Рядом исследователей показано, что, учитывая общность патогенеза РТПХ ЖКТ и воспалительных заболеваний кишечника (болезнь Крона и язвенный колит), включая повреждение эндотелия кишечника, потерю его барьерной функции, активацию провоспалительных цитокинов, таких как интерфероны типа I и II (IFN), РТПХ следует дифференцировать и с этой группой заболеваний [156].

1.3.4. Место эндоскопии в диагностике реакции «трансплантат против хозяина» желудочно-кишечного тракта

Эндоскопические технологии у детей применяются с 60-х гг. прошлого века, являясь сегодня незаменимыми [19, 129, 187]. Диагностические возможности внутрипросветной эндоскопии в педиатрической практике постепенно расширяются [6, 91, 175]. Современный уровень выполнения эндолюминальных вмешательств и достижения эндоскопии в педиатрии базируются на высокой четкости получаемого изображения, а также на возможности проведения морфологического исследования биоптатов и полного спектра других эндохирургических процедур [38, 82, 202].

Е.В. Киракосян и М.М. Лохматов полагают, что перспективы развития внутрипросветной эндоскопии в педиатрии основаны на совершенствовании эндоскопического оборудования при сохранении высокого разрешения оптических приборов, а также на постепенном переходе к роботизированным дистанционно управляемым эндоскопическим системам [17].

Развитие и улучшение эндоскопической визуализации и возможность увеличения эндоскопического изображения дает врачам-эндоскопистам возможность изучать микроанатомию слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта in vivo, а также оценивать изменения микроциркуляторного русла [63, 130, 166, 169, 176, 266, 280].

Для улучшения качества эндоскопического изображения в настоящее время существует большое количество оптических технологий [122, 140, 244]. Примеры методов включают хромоэндоскопию, эндоскопию с возможностью высокого разрешения (high-resolution endoscopy − HRE), узкоспектральную визуализацию (narrow-band imaging − NBI) режимы i-scan и автофлюоресценцию (autofluorescence imaging − AFI) и т.д. [121, 258, 266, 267].

Хромоэндоскопия основана на распылении специального красителя на область предполагаемых патологических изменений [64, 99, 178]. Одним из таких красителей является 0,4% раствор индигокармина – контрастного вещества, которое не впитывается в поверхность [128].

HRE – это метод, при использовании которого улучшение качества эндоскопического изображения достигается путем значительного увеличения числа пикселей (1 млн) по сравнению с обычными приборами.

Режим NBI позволяет в узкоспектральной зоне проявлять кровеносные сосуды и другие тканевые структуры без нанесения красителей. Принцип основан на преимущественном поглощении света определенной длины волны гемоглобином. В результате появляется возможность контрастного выделения капилляров и других структур. При обследовании в режиме узкополосного освещения капилляры собственной пластинки имеют коричневую окраску, а вены подслизистого слоя — голубую [121, 258, 266, 267].

Технология визуализации i-scan включает в себя несколько режимов и основана на последующей обработке отраженного света, что приводит к улучшению качества изображения структуры слизистой, оттенка цветности изображения и контрастности. Для технологии оптического усиления изображения i-scan используется свет ограниченного спектра за счет применения оптических фильтров [117, 184, 229, 241].

При AFI используют свет с определенной, более короткой длинной волны, вследствие чего происходит возбуждение эндогенных флуорофоров в ткани, таких как коллаген, эластин и флавины. При возникновении аденом или новообразований происходит увеличение толщины слизистого слоя и как следствие, меняется степень интенсивности флюоресценции, ее цвета, по сравнению с окружающей неповрежденной тканью. Следовательно, морфология и структура ткани будут изменять спектр эндогенной флуоресценции при AFI.

Эндоскопия с усилением изображения, хромоэндоскопия в настоящее время являются неотъемлемой частью осмотра слизистой оболочки [98, 108, 117].

Известно, что здоровая слизистая оболочка толстой кишки при эндоскопическом осмотре бледно-розового цвета, гладкая, блестящая, сосудистый рисунок четкий. Рисунок всех отделов толстой кишки в норме

представлен ямками равномерной округлой формы. Микрососудистый рельеф формирует регулярную округлую сеть вокруг ямок эпителия [64, 125, 266].

В настоящее время эндоскопия с последующей биопсией является методом выбора в комплексной диагностике желудочно-кишечной РТПХ [46, 111, 166, 270]. Эндоскопия нижних отделов ЖКТ считается важным инструментом для сужения диагностического поиска [130, 169, 176, 214, 250].

Стоит отметить, что, несмотря на актуальность ранней эндоскопической диагностики РТПХ ЖКТ и прогнозирования исходов лечения ТГСК, в отечественной литературе имеются лишь единичные научные исследования в этой области, носящие описательный характер, без попытки систематизации эндоскопических данных. Так, О.В. Голощаповым при РТПХ ЖКТ отмечены различной степени выраженности изменения слизистой кишечника: от эритемы и единичных эрозий до сливных язвенных дефектов и полной деэпитализации слизистой оболочки кишки [10].

Среди авторов фокус внимания сосредоточен на разработке критериев диагностики желудочно-кишечной РТПХ [63, 111, 119, 130, 166, 209, 270]. Для оценки макроскопических изменений слизистой оболочки толстой кишки во время эндоскопии сегодня применяются Фрайбургские критерии эндоскопических данных [72]:

1 степень – нет четких критериев, нормальная слизистая оболочка;

2 степень – пятнистая эритема или начальные афтозные поражения;

3 степень – афтозные поражения или очаговые эрозии;

4 степень – сливающиеся дефекты, изъязвления и/или полное отсутствие слизистой оболочки.

Согласно публикациям ряда зарубежных авторов, при эндоскопическом осмотре у взрослых пациентов с РТПХ определяются характерные изменения слизистой оболочки толстой кишки (Рисунок 1.2).

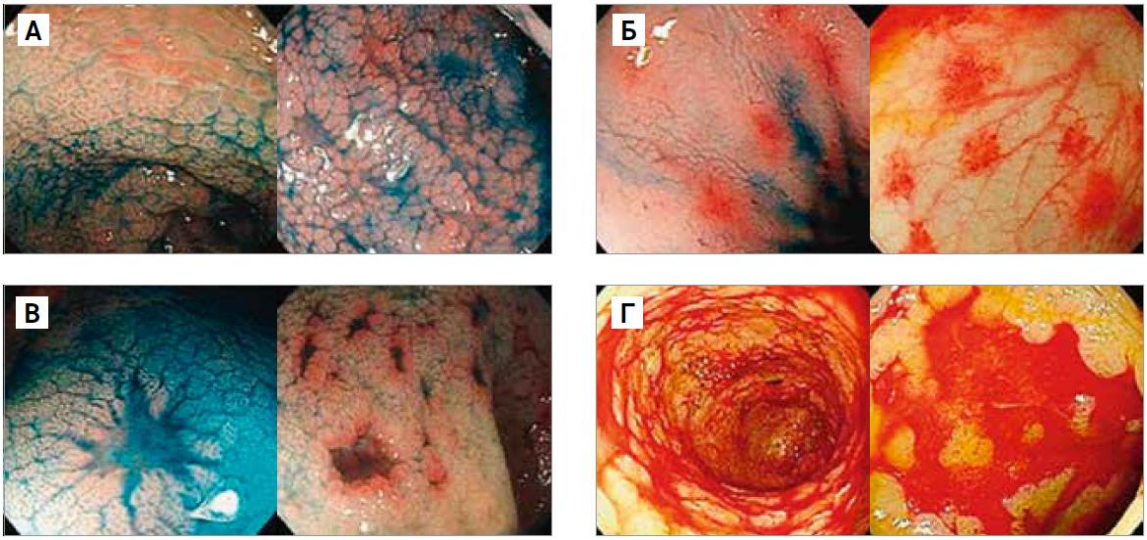


Рисунок 1.2. - Колоноскопия. Хромоэндоскопия (а, в). Четыре эндоскопических характерных критерия РТПХ: А. Изменение слизистой оболочки по типу «апельсиновой корки». Б. «Красные пятна». В. Небольшой дефект слизистой оболочки. Г. Диффузные дефекты слизистой оболочки [125]

К характерным изменениям слизистой оболочки толстой кишки отнесены: «апельсиновая корка», или «панцирь черепахи»; «красные пятна»; единичные дефекты слизистой; диффузные дефекты слизистой оболочки [105, 109, 125, 129, 130, 132, 160, 271]. Авторы показали, что выполнение хромоэндоскопии при РТПХ ЖКТ (рис. 1.2. А, В) позволяет детализировать визуализацию изменений слизистой оболочки толстой кишки, подчеркнуть топографию поверхности и усилить изображение характерных для острой РТПХ изменений [125].

Эндоскопия с выполнением биопсии является важным методом диагностики, однако нет единого мнения относительно выбора и объема эндоскопического исследования у детей [63, 64, 109, 119, 166]. Так, M. Slae et al. провели исследование, в котором сравнили результаты биопсии левой половины толстой кишки с результатами биопсии правой половины толстой кишки и терминального отдела подвздошной кишки у 16 детей (выполнена 21 илеоколоноскопия) [132]. В 37% наблюдений клинически значимые изменения выявлены только в правой половине толстой кишки и терминальном отделе подвздошной кишки. Авторы пришли к выводу, что при подозрении на РТПХ предпочтительно выполнение илеоколоноскопии.

Однако биопсия ректосигмоидного отдела толстой кишки имеет преимущество, так как является менее инвазивной по сравнению с тотальной колоноскопией и интубацией подвздошной кишки [132].

В нескольких исследованиях доказано, что эндоскопический метод диагностики с последующей гистологической оценкой биоптатов, взятых из ректосигмоидного отдела толстой кишки, обладает высокой чувствительностью и специфичностью для диагностики кишечной формы РТПХ [97, 119, 130, 166, 169, 248]. K. Endo et al. провели исследование, включающее 70 пациентов с гистологически подтвержденной гастроинтестинальной формой РТПХ без инфицирования CMV [125]. В результате частота апоптоза крипт в биопсийном материале, взятом из измененной слизистой оболочки по типу «апельсиновой корки», пятнистого покраснения, эрозий и диффузного дефекта слизистой оболочки, составила 87,5%, 83,3%, 87,2% и 88,9%, соответственно, что подтверждало высокую информативность обозначенных эндоскопических критериев [93].

В то же время, в исследовании K. Rattanaseksan и соавторов у 20 пациентов после алло-ТГСК, которым выполнено эндоскопическое исследование, апоптоз клеток крипт, предполагающий кишечную РТПХ, был выявлен только у 50% обследованных (10 из 20), а наиболее распространенными эндоскопическими находками оказались гастродуоденит и язва желудка, диагностированные в 95%. Кроме того, у 44% пациентов с гистологически подтвержденной ЖКТ РТПХ результаты при эндоскопическом осмотре изменений, характерные для ЖКТ РТПХ, выявлено не было [226].

E. Shabbir et al. проанализировали данные пациентов, перенесших алло-ТГСК в период с 2012 по 2016 гг. Эндоскопическое исследование в связи с подозрением на РТПХ проведено не менее двух раз у 24 из 318 пациентов (7,5%). В результате выявлено, что повторная эндоскопия помогала в выборе лечения у больных с РТПХ. Общая частота изменений схемы лечения после второй эндоскопии составила 87,5% [230].

По данным M. Slae et al. в своем исследовании получили дополнительные доказательства, подтверждающие корреляцию между эндоскопической и микроскопической оценкой стенки кишки при диагностике РТПХ после ТГСК. При этом у пациентов с признаками РТПХ по данным эндоскопического обследования микроскопическая верификация диагноза отмечена в 86,2% наблюдений (p = 0,004) [130].

В своих исследованиях авторы важную роль отводили диагностической ценности эндоскопических изменений слизистой оболочки не только толстой кишки, но и подвздошной. При этом здоровая слизистая оболочка тонкой кишки при макроскопическом осмотре во время эндоскопии, по данным клиницистов, имела розовый цвет, рельеф был представлен кишечными ворсинками в виде пальцевидных или листовидных выпячиваний слизистой в просвет кишки, образованными собственной пластинкой и покрытыми эпителием [46, 270]. В терминальном отделе подвздошной кишки визуализировались небольшие участки с отсутствующими ворсинками, что эндоскописты считали вариантом нормы. В двенадцатиперстной кишке ворсинки были широкие и короткие (высота их 0,2-0,5 мм), в тощей и подвздошной кишке они несколько тоньше, но выше (до 0,5-1,5 мм) [214, 270].

K. Matsuda и коллеги провели исследование, целью которого было определить диагностическую ценность эндоскопического осмотра с визуализацией изменений слизистой оболочки в двенадцатиперстной и подвздошной кишках при диагностике РТПХ ЖКТ [161]. Установлено, что степень атрофии ворсинок, определяемая при эндоскопии и подтвержденная впоследствии по данным гистологического исследования, коррелировала с выраженностью клинических проявлений острой РТПХ. Следовательно, выявленная по данным эндоскопии атрофия ворсинок двенадцатиперстной и подвздошной кишок указывает на наличие РТПХ ЖКТ [161].

A.V. Rajan et al. проанализировали данные 195 эндоскопий, выполненных пациентам, перенесших аллогенную ТГСК менее 100 дней назад [83]. Комбинация эзофагогастродуоденоскопии и илеоколоноскопии с

выполнением биопсии показала наибольшую диагностическую ценность у пациентов с острой РТПХ независимо от симптомов [109]. По мнению авторов, биопсия визуально неизмененной слизистой оболочки является оправданной, а эндоскопические признаки тяжелого воспаления специфичны для определяемой гистологически тяжелой степени РТПХ [64, 83].

По данным P. Koh и соавт (2021), наиболее информативным оказался эндоскопический осмотр ректосигмоидного отдел ЖКТ и двенадцатиперстной кишки (чувствительность 86% и 76%, соответственно). При общем осмотре верхних и нижних отделов ЖКТ чувствительность составила 86% и 90% соответственно [119].

Y. Sugihara с соавторами изучили частоту визуализации атрофии ворсинок в терминальном отделе подвздошной кишки при эндоскопическом осмотре с целью диагностики острой кишечной РТПХ. Три опытных эндоскописта из нескольких учреждений (Университет Окаяма, центральная больница префектуры Кагава и гражданская больница Хиросимы) со стажем работы более 10 лет выступали в качестве экспертов (A, B, C) и исследовали эндоскопические изображения на наличие атрофии ворсинок терминального отдела подвздошной кишки. Чувствительность, определяющая может ли атрофия ворсинок предсказать РТПХ, составила 86,4, 77,3 и 79,2%, специфичность — 62,5, 62,5 и 86,7% для трех наблюдателей (A, B и C), соответственно, что свидетельствовало об удовлетворительной информативности диагностического критерия (наличие атрофии ворсинок) [205].

R.H.L. Yip и соавторы провели исследование небольшой группы пациентов (n=19) и выявили, что терминальный отдел подвздошной кишки является оптимальным участком для проведения биопсии с последующим гистологическим исследованием биоптата для диагностики РТПХ 4 степени в нижних отделах желудочно-кишечного тракта с целью прогноза неблагоприятного исхода ТГСК [279].

1.3.5. Гистологическая оценка изменений стенки кишки при кишечной реакции «трансплантат против хозяина»

Известно, что клинический диагноз РТПХ требует гистологического подтверждения [46, 104, 111, 130, 166, 169, 226, 263, 270].

В норме при морфологическом исследовании слизистая оболочка тонкой кишки состоит из однослойного столбчатого каемчатого эпителия, собственной пластинки слизистой оболочки и мышечной пластинки слизистой оболочки [60]. С поверхности каждая кишечная ворсинка выстлана однослойным столбчатым эпителием. В эпителии различают три основных вида клеток: столбчатые эпителиоциты (и их разновидность - М-клетки), бокаловидные экзокриноциты, эндокриноциты [61, 181].

В терминальном отделе подвздошной кишки визуализируются небольшие участки с отсутствующими ворсинками, что является вариантом нормы. Здоровая слизистая оболочка толстой кишки представлена однослойным цилиндрическим эпителием [63, 235]. Он состоит из трех основных видов клеток: столбчатых эпителиоцитов, бокаловидных экзокриноцитов и желудочно-кишечных эндокриноцитов. Кроме того, имеются недифференцированные эпителиоциты [199, 212].

Столбчатые эпителиоциты составляют основную массу эпителия крипт. В норме отверстия крипт узкие и равномерно расположенные. Крипты Либеркюна имеют трубчатую форму и погружаются в мышечную оболочку слизистой оболочки, создавая вид «стойки пробирок», когда при эндоскопии мы видим нормальный рисунок ямок эпителия [46, 156, 250].

Нарушение формы крипт, их расположения и наличие очагов апоптоза оцениваются при гистологическом исследовании и являются характерными признаками РТПХ [63] (Рисунок 1.3).

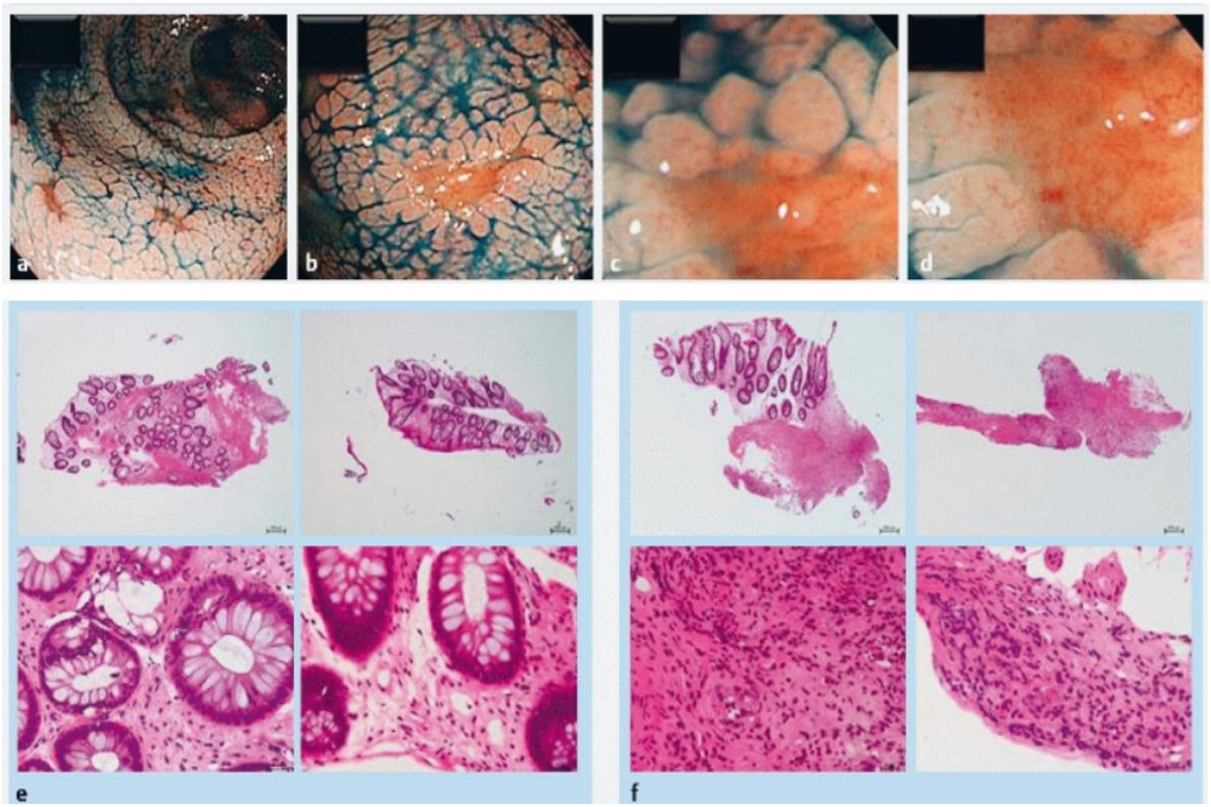


Рисунок 1.3. - Пациентка 51 лет. 42-е сутки после ТГСК по поводу острого миелоидного лейкоза. Данные колоноскопии: а, б – изменения по типу «апельсиновой корки»; в, d - небольшое отслоение слизистой оболочки кишки. Результаты гистологического исследования биоптата слизистой, полученного в области изменений по типу «апельсиновой корки» (e) или в зоне отслоения слизистой оболочки кишки (f): e - апоптоз крипты; f - разрушение бокаловидных клеток (Endo K. et al., 2018) [125]

Эпителиальные клетки в области основания крипты, из которых пролиферирует кишечный эпителий, по-видимому, являются мишенью РТПХ. Из-за нейтрофильной инфильтрации происходит развитие абсцесса крипт, их потеря, и, в конечном итоге, отслоение слизистой оболочки [141]. Увеличение собственной пластинки за счет отека приводит к разрежению плотности расположения крипт в толстой кишке, подчеркивает безымянные борозды и расширение крипт, что изменяет слизистую оболочку – она становится похожей на панцирь черепахи, или «апельсиновую корку» [125].

Однако, режим кондиционирования, CMV-инфекция и/или лечение иммуносупрессивными препаратами, такими как микофенолата мофетил, также могут индуцировать апоптоз и привести к тем же микроскопическим изменениям, что и РТПХ [64, 125, 160, 271]. Поэтому патогномоничных гистологических признаков при РТПХ нижних отделов ЖКТ не существует.

Тем не менее, в 1974 г. создана и сегодня считается наиболее устоявшейся классификация степеней морфологических изменений при РТПХ (схемы Лернера). Согласно данной классификации [162]:

I степени соответствуют изолированные апоптотические тельца без потери крипт;

II степени — изолированная потеря крипты;

III степени — потеря ≥ 2 смежных крипт;

IV степени — обширная потеря крипт с обнажением слизистой оболочки.

Согласно Консенсусному документу Национального института здоровья (NIH) 2015 года рекомендуется использовать классификацию морфологических изменений при РТПХ в зависимости от степени апоптотической активности и без учета стадии разрушения крипт слизистой оболочки [269].

D. Myerson et al. предложили пятиуровневую систему оценки РТПХ, основанную на среднем количестве апоптотических клеток, нормированном на количество фрагментов биопсии: РТПХ минимальной, легкой, средней, тяжелой степени гистологической активности и выраженная гистологическая активность с деструкцией (степень активности 1–5) [147].

Также на сегодняшний день существуют и более современные модификации схемы Лернера [166, 185, 200]. Так, I степень по классификации Лернера расширена и разделена на 4 части [147]. Ayesha Farooq et al. разработали и опубликовали новую гистологическую систему оценки желудочно-кишечной РТПХ, в которой оценивается как степень апоптоза, так и степень разрушения крипт [200].

T. Mårtensson et al. доказали, что эндоскопию с последующим гистологическим исследованием необходимо проводить всем детям с кишечной РТПХ не только с целью установления диагноза, но и для оценки эффективности лечения [104, 109]. В исследование было включено 68 детей, которым проведено 91 эндоскопическое вмешательство. На момент выполнения эндоскопии лечение РТПХ ЖКХ продолжалось у 71% (65/91)

детей. При этом у 18% (12/65) пациентов на фоне терапии не было обнаружено гистопатологических признаков РТПХ. У 48% (44/91) детей после эндоскопии с гистопатологической оценкой биоптатов схема терапии была изменена [104].

По данным K. Morita et al., наличие грануляционной ткани при гистологическом исследовании биоптата слизистой, полученного в подвздошной кишке у пациентов с кишечной РТПХ, может расцениваться как независимый предиктор резистентности к стероидной терапии и указывать на необходимость немедленно назначать препараты второй линии [164]. Однако существуют разногласия по поводу прямой связи между гистопатологическими данными и тяжестью клинических проявлений [84, 164].

A. Kreft et al. ретроспективно проанализировали результаты обследования 157 пациентов после алло-ТГСК. Для каждого пациента рассчитывали количество биопсий и степень корреляции с клиническими проявлениями РТПХ, статусом стероидной терапии и исходом лечения. Авторы пришли к выводу, что множественные биопсии слизистой толстой кишки повышают диагностическую чувствительность метода [79].

Гистологическое исследование биоптатов слизистой кишечника позволяет также провести дифференцированный диагноз РТПХ с другими заболеваниями, основным проявлением которых является диарея [46, 63, 104, 109, 111, 118, 156, 169, 250, 263]. Так, О.В. Голощапову посредством биопсии удалось исключить специфические признаки псевдомембранозного колита, для которого характерны отек, незначительная перифокальная нейтрофильная клеточная инфильтрация, кистообразное расширение желез, некрозы поверхностных отделов слизистой оболочки, очаги фибринозного некроза с небольшой инфильтрацией полиморфноядерными лейкоцитами некротического детрита с пропитыванием фибрином [10].

Также гистологическое исследование позволяет определить вирусное поражение слизистой кишки [46, 63, 109]. По данным B.L. Sun et al. отличительной гистологической особенностью CMV-инфекции было

выраженное повреждение эпителия кишки, особенно на ранней стадии репликации CMV. Авторы предположили, что острое воспаление было единственным обнаруживаемым признаком CMV-инфекции [148].

По мнению О.В. Голощапова с соавт., для вирусных поражений слизистой оболочки кишечника наиболее характерными были изменения эпителия желез в виде полиморфизма эпителиоцитов с гиперхроматозом и увеличением размеров их ядер, изменением структуры эпителиального пласта в виде нарушения правильной базальной ориентации ядер, наличие воспалительной полиморфноклеточной инфильтрации стромы [10]. Ассоциация острой РТПХ ЖКТ с вирусным поражением кишечника была установлена автором у 55% пациентов (n = 42), с бактериальным компонентом - у 33% пациентов (n = 25). Большая часть вирусных поражений в группе РТПХ ЖКТ были вызваны CMV – 47% пациентов (n = 36)

РЕЗЮМЕ. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, имея более чем полувековую историю применения, еще долгое время будет единственным вариантом радикальной терапии большого спектра нозологий, встречающихся в педиатрической практике, тем самым, привлекая интерес ученых всего мира.

Анализ данных литературы, посвященных алло-ТГСК, показал, что на сегодняшний день изучен практически весь спектр осложнений, возникающих после процедуры, и причин посттрансплантационной смертности, а также особенности патогенеза РТПХ и ее клинические проявления. Тем не менее, частота осложнений и показатель смертности не имеют тенденцию к снижению, что подчеркивает актуальность выполняемых в этой области исследований.

До настоящего времени в стадии разработки находятся алгоритмы цитостатической подготовки к ТГСК, а также мероприятия по профилактике и методы лечения острой РТПХ, использование которых могло бы улучшить исход лечения детей.

Особый интерес у клиницистов вызывает ранняя диагностика острой РТПХ. Эндоскопические критерии, позволяющие своевременно выявить осложнение, все еще обсуждаются в литературе, но чаще в зарубежной. Не решены технические вопросы проведения биопсии при эндоскопии, в частности, нет единого мнения относительно объема эндоскопического исследования, не выбран оптимальный отдел кишки для выполнения гистологического исследования, не определены эндоскопические и морфологические маркеры, патогномоничные для острой РТПХ, что, безусловно, подтверждает необходимость дальнейшего изучения данной проблемы.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ

Настоящая работа выполнена за период 2020-2025 гг. на клинической базе отделения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток № 2, отдела эндоскопии отделения онкологии и детской хирургии (с 2024 г. – отделение эндоскопии) Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии (НМИЦ ДГОИ) им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (г. Москва) [директор – д.м.н., профессор Н.С. Грачев, президент учреждения – академик РАН, д.м.н., профессор А.Г. Румянцев]. На клинической базе отделения эндоскопии Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации [директор – заслуженный врач Российской Федерации, д.м.н., профессор А.П. Фисенко].

Всего за период 2020-2023 гг. в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева проведено **827 алло-ТГСК**, из них у 397 (48,0%) – выполнена Т-клеточная деплеция методом TCRab/CD19-деплеции на аппарате Clinimacs: парциальная (в объеме TCR-αβ деплеции) или полная (в объеме CD34-позитивной селекции).

В ходе проведенного нами исследования были проанализированы данные **89 пациентов, перенесших алло-ТГСК в период с 2018 по 2023 гг.**, с клиникой энтероколита и подозрением на РТПХ, которым с целью верификации диагноза проводилось эндоскопическое обследование нижних отделов ЖКТ. На ретроспективном этапе (2018-2022 гг.) обследован 81 (91,0%) пациент, на проспективном (2023 г.) – 8 (9,0%) детей [63, 64].

2.1. Используемые программы аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

В качестве **источника гемопоэтических стволовых клеток (ГСК)** у большинства пациентов (74 из 89 / 83,1%) использовались стволовые клетки периферической крови (СКК), у 15 (16,9%) – костный мозг (КМ) [Рисунок 2.1].

Совместимость донора по антигенам главного комплекса гистосовместимости определяли согласно стандартным международным критериям Европейского общества по трансплантации клеток крови и костного мозга (European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT). Донора и реципиента считали совместимыми при совпадении 10/10, 9/10 и 8/10 антигенов HLA.

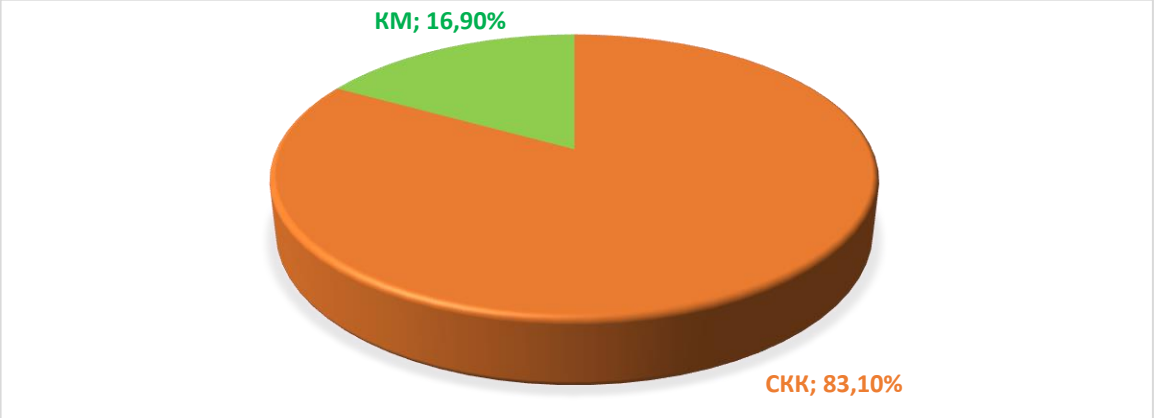


Рис. 2.1. – Источники гемопоэтических стволовых клеток при аллогенной ТГСК (n=89)

У 80,9% (72 из 89) пациентов трансплантация проводилась от гаплоидентичного донора, у 11 (12,4%) – от совместимого неродственного донора, у 6 (6,7%) – от совместимого родственного донора (Рисунок 2.2).



Рис. 2.2. – Виды доноров при аллогенной ТГСК (n=89)

КМ и СКК от родственного и неродственного доноров получали при соблюдении международных стандартов по заготовке, хранению и транспортировке ГСК.

Для кондиционирования использовались как миелоаблативные, так и немиелоаблативные режимы в соответствии с используемыми локальными протоколами. У большинства пациентов для миелоаблации было кондиционирование на основе треосульфана, за исключением пациентов с ОЛЛ, у которых в качестве базовой опции применялось тотальное облучение тела в дозе 12 Грей.

Профилактика РТПХ проводилась согласно международным стандартам и локальными алгоритмами, разработанными в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России [5, 48, 52].

Среди фармакологических методов профилактики в мире чаще всего используются следующие препараты: короткий курс метотрексата, ингибиторы кальциневрина – циклоспорин или такролимус, руксолитиниб, реже- ингибиторы mTOR и микофенолата мофетил, антитимоцитарный глобулин (АТГ), циклофосфамид.

В эру гаплоидентичных ТГСК с TCR альфа-бета и CD19 деплецией в НМИЦ ДГОИ в период 2012-2019 гг. использовали 2 режима:

1) для незлокачественных заболеваний – в кондиционировании тимоглобулин 5 мг/кг, ритуксимаб 200 мг/м2, тоцилизумаб 8 мг/кг (день-1), абатацепт 10 мг/кг (день -1, дополнительно 4 введения после ТГСК);

2) для злокачественных – ритуксимаб 200 мг/м2, бортезомиб 1,3 мг/м2 на дни -5, -2, +2, +5, тоцилизумаб, абатацепт.

С 2022 г. в НМИЦ ДГОИ наиболее часто использовался режим посттрансплантционного введения циклофосфамида на 3-4-е сутки в суммарной дозе 80-100 мг/кг веса пациента в сочетании с пероральным приемом руксолитиниба в дозе 10 мг/м2 с +5 дня, либо циклоспорина А в дозе 1 мг/кг с -1 дня.

У 74 из 89 пациентов в качестве профилактики РТПХ использовалась парциальная Т-клеточная деплеция с помощью иммуномагнитного метода (CliniMAC; Miltenyi Biotec GmBH, Германия).

Также всем 89 пациентам, подвергшимся аллогенной ТГСК, дополнительно назначалась **сопроводительная терапия** по стандартам EBMT, включающая следующие профилактические мероприятия:

1. профилактика основных ранних токсических эффектов кондиционирования (язвенных поражений желудочно-кишечного тракта, рвоты, цитолитической гиперурикемии, судорог, геморрагического цистита, поражений почек, вено-окклюзивной болезни);
2. профилактика инфекционных осложнений (цитомегаловируса, вирусов герпеса, пневмоцистной пневмонии, пневмококковой инфекции, микозов, туберкулеза, токсоплазмоза).

Приживление трансплантата определяли согласно международным критериям EBMT по данным гемограммы и наличию общего донорского химеризма в костном мозге или периферической крови. У всех 89 пациентов зафиксировано приживление гранулоцитарного ростка.

Все пациенты после трансплантации **находились под наблюдением** врача в отделении трансплантации костного мозга. Несмотря на проведение профилактических мероприятий и назначение сопроводительной терапии, у всех 89 наблюдаемых в позднем периоде после ТГСК отмечены клинические проявления энтероколита (согласно критериям включения в исследование).

2.2. Характеристика клинического материала

В исследование были включены: дети не старше 18 лет, получившие аллогенную ТГСК, с документированным приживлением трансплантата и признаками энтероколита.

Критерии исключения: тяжелый неконтролируемый инфекционный процесс после аллогенной ТГСК, верифицированный на основании характерного клинико-лабораторного симптомокомплекса; некачественная

подготовка кишечника перед колоноскопией; неполноценный осмотр подвздошной и толстой кишок; тромбоцитопения (число тромбоцитов менее 60 тыс/мкл); выраженное эрозивно-язвенное поражение кишечника, сопровождающееся кровотечением.

Возраст 89 пациентов на момент проведения ТГСК варьировал от 4 месяцев до 18 лет, медиана составила 8 (4; 12,5) лет. Возраст большинства детей (57 из 89 / 64%) был менее 10 лет, трети (32 из 89 / 36%) – 10 лет и более (Рисунок 2.3).

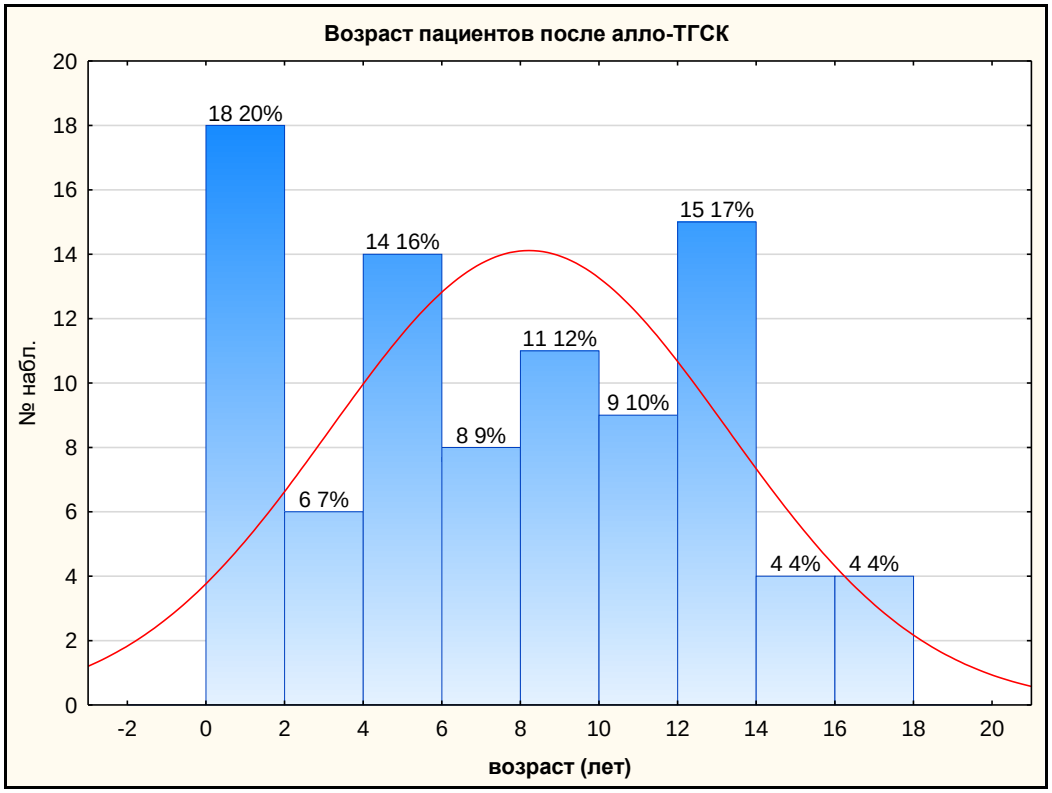


Рис. 2.3. – Возраст 89 пациентов

Когорта состояла из 55 мальчиков (61,8%) и 34 девочек (38,2%); статистически значимых различий по гендерному признаку между группами не обнаружено (p>0,05).

Показаниями к проведению ТГСК были (табл. 2.1) как гемобластозы (58 из 89 / 65,2%), так и незлокачественные заболевания (31 / 34,8%). Наиболее частыми показаниями были: острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – у 34 из 89 (38,2%), острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) – у 15 (16,9%) и первичные иммунодефициты (ПИД) – у 25 (28,1%).

Таблица 2.1. – Показания к проведению ТГСК у 89 пациентов

Показания к проведению ТГСК		Всего n=89
Злокачественные новообразования	ОЛЛ	34 / 38,2%
	ОМЛ	15 / 16,9%
	миелодиспластический синдром (МДС)	2 / 2,2%
	ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (ЮММЛ)	2 / 2,2%
	нейробластома надпочечника	1 / 1,1%
	изолированная миелоидная саркома	1 / 1,1%
	Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром 1 типа	1 / 1,1%
	острый бифенотипический лейкоз (ОБЛ)	1 / 1,1%
	лимфома Ходжкина	1 / 1,1%
Незлокачественные заболевания	ПИД	25 / 28,1%
	синдромы костномозговой недостаточности	2 / 2,2%
	бета-талассемия	1 / 1,1%
	анемия Фанкони	2 / 2,2%
	приобретенная идиопатическая апластическая анемия	1 / 1,1%

У всех 89 пациентов в течение 100 дней и более после аллогенной ТГСК возникли различные проявления энтероколита, самым распространенным из которых был частый жидкий стул – у 71 (79,2%) детей, тошнота – у 42 (47,2%), рвота – у 41 (46,1%) и прочие (Рисунок 2.4).

Клиника энтероколита возникла после аллогенной ТГСК в сроки: от 13 до 30 дней – у 21 (23,6%), от 30 до 100 дней – у 22 (24,7%), от 3-х мес. до 1-го года – у 40 (44,9%), от 1 года до 2-х лет – у 5 (5,6%), более 2-х лет – у 1 (1,1%).

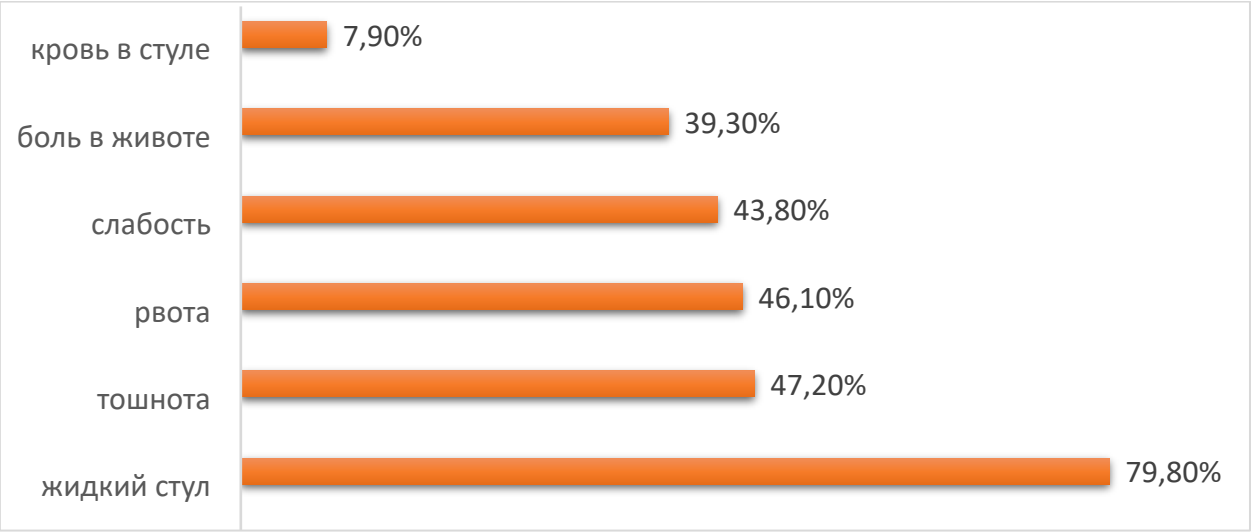


Рис. 2.4. – Жалобы у обследованных пациентов (n=89)

2.3. Методы обследования пациентов

Все пациенты с проявлениями энтероколита и подозрением на острую РТПХ регулярно осматривались врачами трансплантологами. Признаки поражения ЖКТ выявлены у 80 из 89 (89,9%) пациентов, кожи – у 42 (47,2%), печени – у 10 (11,2%). При этом особое внимание обращали на наличие поражений кожи в виде макуло-папулезной сыпи и площади ее распространения, а также на появление буллезных элементов с десквамацией.

Степень острой РТПХ определяли в соответствии с международной классификацией, разработанной The Mount Sinai Acute GVHD International Consortium (MAGIC) [Таблица 2.2].

Таблица 2.2. - Клиническое определение степени острой РТПХ по MAGIC [171]

степени	**Кожа (только активная эритема)**	**Печень (билирубин)**	**Верхние отделы ЖКТ**	**ЖКТ (объем стула)**
0	Нет высыпаний	< 34 мкмоль/л (< 2 мг/дл)	Отсутствие или периодическая тошнота, рвота или анорексия	Взрослые: <500 мл/день или <3 эпизодов/день Дети: <10 мл/кг/день или <4 эпизодов/день
1	Сыпь <25 % поверхности тела	34-50 мкмоль/л (от 2 до 3 мг/дл)	Постоянная тошнота, рвота или анорексия	Взрослые: 500-999 мл/день или 3-4 эпизода/день Дети: 10-19,9 мл/кг/день или 4-6 эпизодов/день
2	Сыпь 25-50 % поверхности тела	51-102 мкмоль/л (от 3,1 до 6 мг/дл)	-	Взрослые: 1000-1500 мл/день или 5-7 эпизодов/день Дети: 20-30 мл/кг/день или 7-10 эпизодов/день
3	Сыпь >50 % поверхности тела	103-255 мкмоль/л (от 6,1 до 15 мг/дл)	-	Взрослые: >1500 мл/день или >7 эпизодов/день Дети: >30 мл/кг/день или >10 эпизодов/день
4	Генерализованная эритродермия (>50% поверхности тела, буллезные образования и шелушение > 5% поверхности тела	> 255 мкмоль/л (>15 мг/дл)	-	Сильная боль в животе с кишечной непроходимостью или без нее или стул с примесью крови (независимо от объема стула)
Стадии				
0	нет	нет	нет	Нет
I	степени 1-2	нет	нет	Нет
II	степень 3	степень 1	степень 1	степень 1
III	степени 0-3	степени 2-3	степени 0-1	степени 2-3
IV	степень 4	степень 4	степени 0-1	степень 4

У всех пациентов проводили микроскопию **образца стула** (копрограмму) и посев на бактерии и грибы, а также выполняли исследование образца стула методом ПЦР на Enterovirus, Adenovirus, Rotavirus (A, B, C), Norovirus, CMV, HHV-VI, EBV и C. difficile (токсины A и B).

Лабораторное обследование также включало: клинический анализ крови; развернутый биохимический анализ (показатели функции почек и печени, содержание электролитов, липидограмма, уровни ферритина и глюкозы); коагулограмму; общий анализ мочи.

Всем 89 пациентам осуществлялось **инструментальное обследование**: электрокардиография, эхокардиография, ультразвуковое исследование брюшной полости и почек, компьютерная томография органов брюшной полости (по показаниям).

Для верификации диагноза РТПХ ЖКТ всем пациентам произведен **эндоскопический осмотр кишки** (у 89 – колоноскопия, у 48 – илеоколоноскопия) при помощи видеоколоноскопов PENTAX EC-2990Fi, EC-3490Li, EC34-i1OL, а также с использованием видеопроцессора высокой четкости PENTAX OPTIVISTA EPK-i7000 и EPK-i7010. У всех исследование осуществлялась под общей анестезией (севофлуран).

Стоит подчеркнуть, что всего за период 2020-2023 гг. в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с целью дифференциальной диагностики генеза энтероколита проведено 260 эндоскопических исследований нижних отделов ЖКТ после алло-ТГСК.

В качестве подготовки кишечника за два дня до процедуры рекомендовалось соблюдение диеты с ограничением потребления пищи растительного происхождения. Накануне исследования назначались препараты на основе пикосульфата натрия. У детей, находящихся на парентеральном питании, а также у пациентов, страдающих секреторной диарей более 4-х раз в сутки, эндоскопический осмотр выполнялся без специальной подготовки кишечника.

При проведении илеоколоноскопии определяли характерные для кишечной РТПХ признаки поражения слизистой тонкой и толстой кишок [125, 275]. У всех обследованных при выполнении эндоскопического исследования использовалась **технология визуализации i-scan**, основанная на обработке отраженного света, улучшающей качество изображения структуры слизистой, оттенок цветности изображения и контрастность.

У 14 (15,7%) пациентов для верификации диагноза РТПХ проведена **хромоэндоскопия** – эндоскопический осмотр кишки после распыления на область предполагаемых патологических изменений специального красителя (0,4% раствор индигокармина).

У всех пациентов производили **щипцовую биопсию** слизистой из каждого отдела тонкой и толстой кишок в области визуализации изменений в количестве 1-2 фрагмента (6-7 фрагментов на каждое исследование). Всего выполнено 840 биопсий.

Биоптаты слизистой тонкой и толстой кишок направляли на гистологическое, вирусологическое и иммуногистохимическое исследования.

2.4. Дизайн исследования

После комплексного обследования, включающего опрос, осмотр, компьютерную томографию (КТ), эндоскопическое исследование, колоно- и илиеоскопию с биопсией слизистой оболочки кишки, морфологическое исследование биоптатов, идентификацию инфекционных возбудителей и прочие лабораторные обследования, в зависимости от установленного диагноза 89 пациентов были разделены на 4 группы:

- ✓ в 1-ю группу вошли 12 (13,5%) детей с верифицированной острой РТПХ без вирусного поражения (острая РТПХ / иммунный генез);
- ✓ во 2-ю группу включены 8 (9,0%) пациентов с энтероколитом вирусного генеза, диагноз РТПХ не подтвержден (вирусный энтероколит);
- ✓ 3-ю – сформировал 61 (68,5%) ребенок с острой РТПХ в сочетании с вирусным поражением нижних отделов ЖКТ (колит сочетанного генеза);

✓ 4-ю – 8 (9,0%) обследованных с хронической РТПХ и сочетанным поражением нижних отделов ЖКТ.

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.5

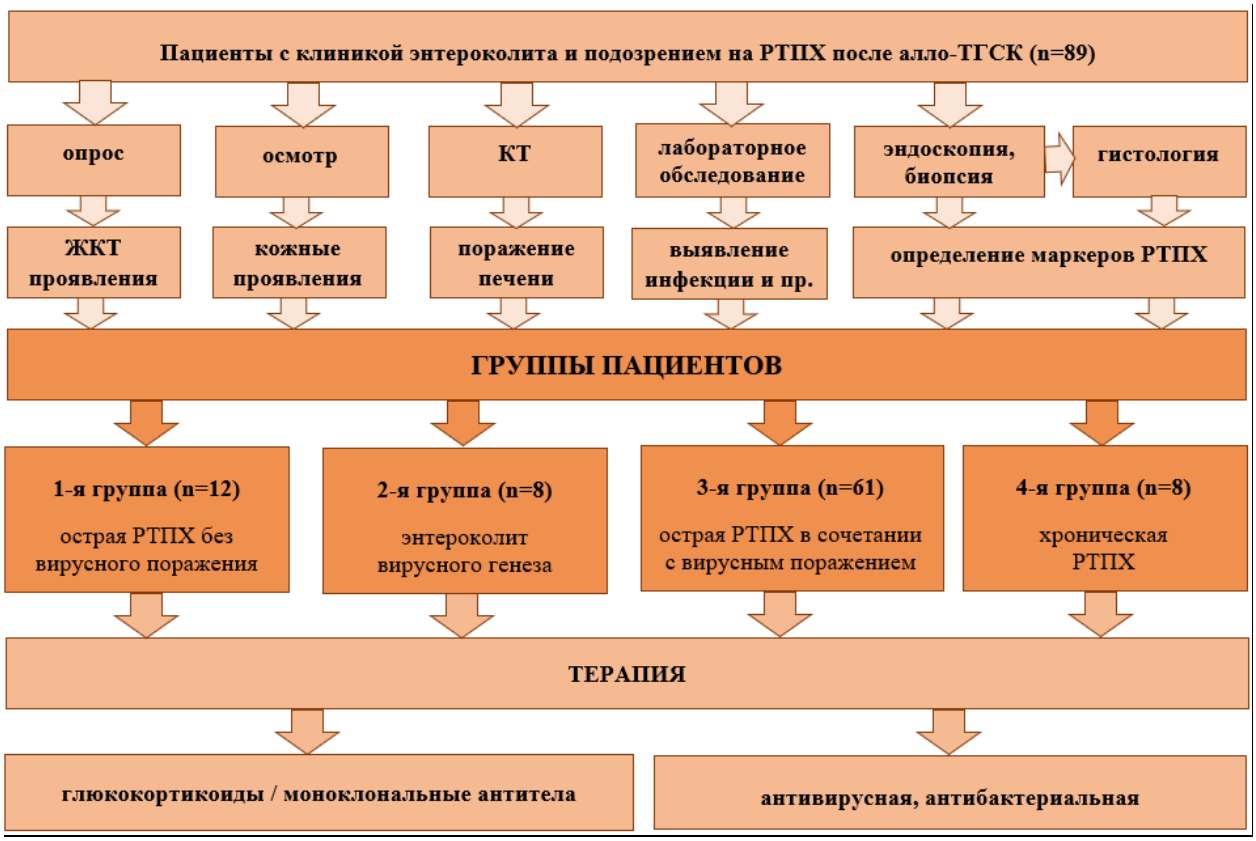


Рис. 2.5. – Дизайн исследования

2.5. Методы лечения пациентов

У пациентов с **острой РТПХ ЖКТ** иммуносупрессивная терапия, в качестве препаратов первой линии использовали ГКС в дозе 2 мг/кг.

У детей с инфекционным энтероколитом терапия подбиралась в зависимости от этиологии поражения кишки. При выявлении **вирусной инфекции** проводили специфическое вирусостатическое лечение.

При обнаружении **бактериальной инфекции** (Clostridium difficile, Salmonella, Yersinia pseudotuberculosis, Campylobacter jejuni и пр.) назначалась антибактериальная терапия согласно схемам, утвержденным в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России [52].

При антибиотикотерапии делали акцент на раннем ее начале. Осуществляли мониторинг колонизации пациента резистентной

бактериальной флорой. У колонизированных пациентов назначение активных в отношении этой флоры антибиотиков проводили эмпирически.

При выборе схемы лечения использовали либо нагрузочные дозы с последующей длительной или непрерывной инфузией β-лактамных антибиотиков, эффективность которых обусловлена длительностью контакта с патогеном, либо проводили однократную инфузию аминогликозидов или даптомицина, эффективность которых зависит от достижения высокой концентрации препарата в сыворотке крови.

2.6. Статистическая обработка материала

Статистическая обработка клинико-анамнестических данных и лабораторных показателей проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics 23.

Соответствие количественных переменных нормальному распределению устанавливалось при помощи теста Шапиро-Уилка, кроме того, производилась визуальная оценка с построением гистограмм и графиков квантиль-квантиль.

При нормальном распределении количественных переменных результаты описательной статистики были представлены как среднее значение ± стандартное отклонение; если распределение количественных переменных не соответствовало нормальному – в виде медианы (1-й; 3-й квартили).

Для сравнения количественных показателей двух групп использовались тест Манна-Уитни и t-тест Уэлча в зависимости от формы распределения. Качественные данные представляли, как абсолютное значение (n) и %, для их сравнения использовали точный тест Фишера.

В качестве меры силы ассоциации между бинарными зависимыми переменными с бинарными и количественными предикторами оценивалось отношение шансов (OR) с использованием однофакторных логистических регрессионных моделей. Результаты считали статистически значимыми при $p<0,05$. Разработка модели прогнозирования риска массивной кровопотери

проводилась при помощи информационного критерия Акаике. Путем расчета значения псевдо-R^2 Найджелкерке, построения ROC-кривой и определения AUC (площади под кривой) проведена оценена информативности полученной модели. Для разработанной модели оценены чувствительность, специфичность, прогностическая точность результата с соответствующими 95% ДИ.

Трехлетнюю выживаемость детей после алло-ТГСК оценивали методом Каплана-Мейера с помощью логрангового критерия. Точность полученных кривых определяет рассчитанные 95% доверительные интервалы. Результаты считали статистически значимыми при $p<0,05$.

ГЛАВА 3. ВНУТРИПРОСВЕТНАЯ ЭНДОСКОПИЯ В ДИАГНОСТИКЕ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА» НИЖНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ)

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

Всего за период 2020-2023 гг. в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева проведено 827 алло-ТГСК (Рисунок 3.1). У 137 из 827 (16,6%) пациентов после трансплантации развилась острая РТПХ, у 67 из 137 (48,9%) – выявлена клинически значимая степень поражения ЖКТ (2-4 степень).

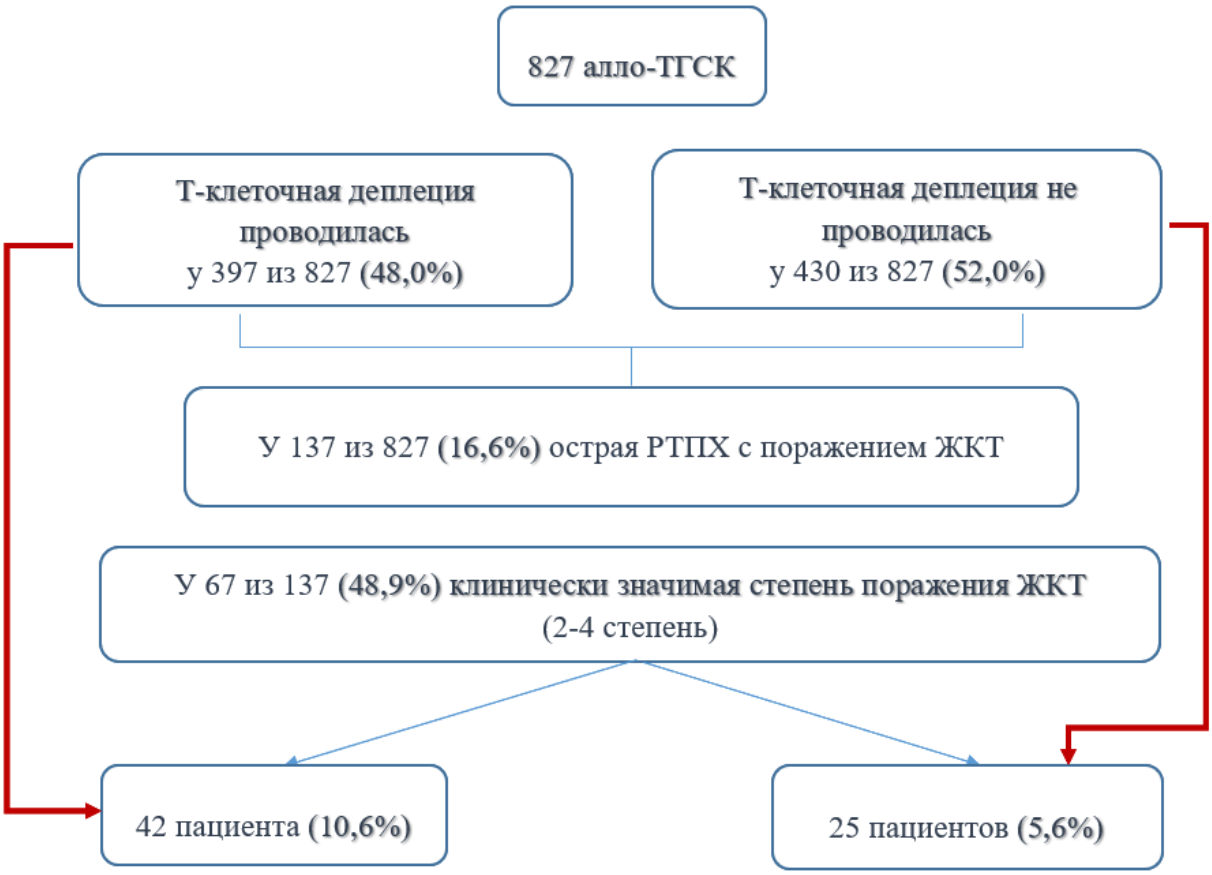


Рисунок 3.1. – Тактика ведения 827 пациентов, трансплантированных в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогаче за период 2020-2023 гг.

Т-клеточная деплеция (полная или парциальная) выполнена у 397 из 827 (48,0%) детей, что определило пролонгированную иммунореконституцию. У 430 из 827 (52,0%) пациентов Т-клеточная деплеция не осуществлялась. Острая РТПХ с тяжелым повреждением кишечника (2-4 степени) развилась у 42/397 (10,6 %) и 25/430 (5,8%) пациентов, соответственно.

Для решения поставленных цели и задач нами обследовано 89 пациентов после алло-ТГСК, трансплантированных в период с 2018 по 2023 гг. в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, с клиникой энтероколита и подозрением на острую РТПХ, которым проводилось эндоскопическое обследование нижних отделов ЖКТ с целью верификации диагноза.

В соответствии с существующими общепринятыми алгоритмами, причина поражения интестинального тракта определялась консилиумом специалистов на основании комплекса клинико-лабораторных данных и результатов эндоскопического исследования. Именно финальный диагноз являлся конечным ориентиром для проведения анализа и решения поставленных в диссертации задач.

3.1.1. Результаты обследования пациентов с острой реакцией «трансплантат против хозяина» иммунного генеза (1-я группа)

Особый интерес среди клиницистов вызывает ранняя диагностика острой РТПХ. Однако подобные исследования проводятся, в основном, за рубежом и у взрослых пациентов [111, 166, 270]. Данные о возможности использования характерных эндоскопических изменений слизистой оболочки толстой кишки для диагностики острой РТПХ после алло-ТГСК у пациентов детского возраста отсутствуют как в зарубежной, так и в отечественной литературе.

Нами с целью идентификации эндоскопических критериев изолированно иммунного поражения толстой кишки при энтероколите после алло-ТГСК проведен анализ результатов колоноскопии у 12 пациентов с острой РТПХ без вирусного поражения (1-я группа). Показаниями к проведению ТГСК у 12 детей 1-й группы: острый лимфобластный лейкоз – у 8 из 12 (66,7%), острый бифенотипический лейкоз – у 1 (8,3%), острый миелобластный лейкоз – у 1

(8,3%), бета-талассемия – у 1 (8,3%), классическая лимфома Ходжкина – у 1 (8,3%). Возраст 12 детей варьировал от 4 мес. до 14 лет, медиана составила 11 (8,5; 13) лет.

Всем 12 обследованным выполнялась колоноскопия в белом свете эндоскопами высокого разрешения Pentax (Япония). Во время эндоскопии выявлялись повреждения слизистой оболочки толстой кишки, и оценивалась степень 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 (у 4 из 12) дополнительно была проведена хромоэндоскопия 0,4% раствором индигокармина. У больных, имеющих выраженные воспалительные изменения слизистой оболочки, хромоэндоскопия не использовалась.

Степени острой РТПХ оценивали в соответствии с международной классификацией The Mount Sinai Acute GVHD International Consortium (MAGIC). Установлено, что 0-я степень не выявлена ни у одного из детей 1-й группы; 1-я степень отмечена у 5 из 12 (41,7%) пациентов; 2-я – у 3 (25%); 3-я – у 3 (25%); 4-я – у 1 (8,3%). Следовательно, у большинства больных 1-й группы (66,7%) диагностированы 1-я и 2-я степени тяжести РТПХ.

Эндоскопическая диагностика РТПХ основывалась на визуализации критериев, описанных в исследовании Katsuya Endo и соавт. [125] для взрослых пациентов и адаптированных нами для детей: 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 3.2).

Изменения слизистой оболочки толстой кишки с рыхлой или зернистой поверхностью вследствие более (в первом случае) или менее выраженного отека слизистой (во втором) определялись как «апельсиновая корка», или «панцирь черепахи». Для выявления данной эндоскопической картины осмотр дополнялся распылением на слизистую оболочку через спрей-катетер 0,4% раствора индигокармина (Рисунок 3.2. А).

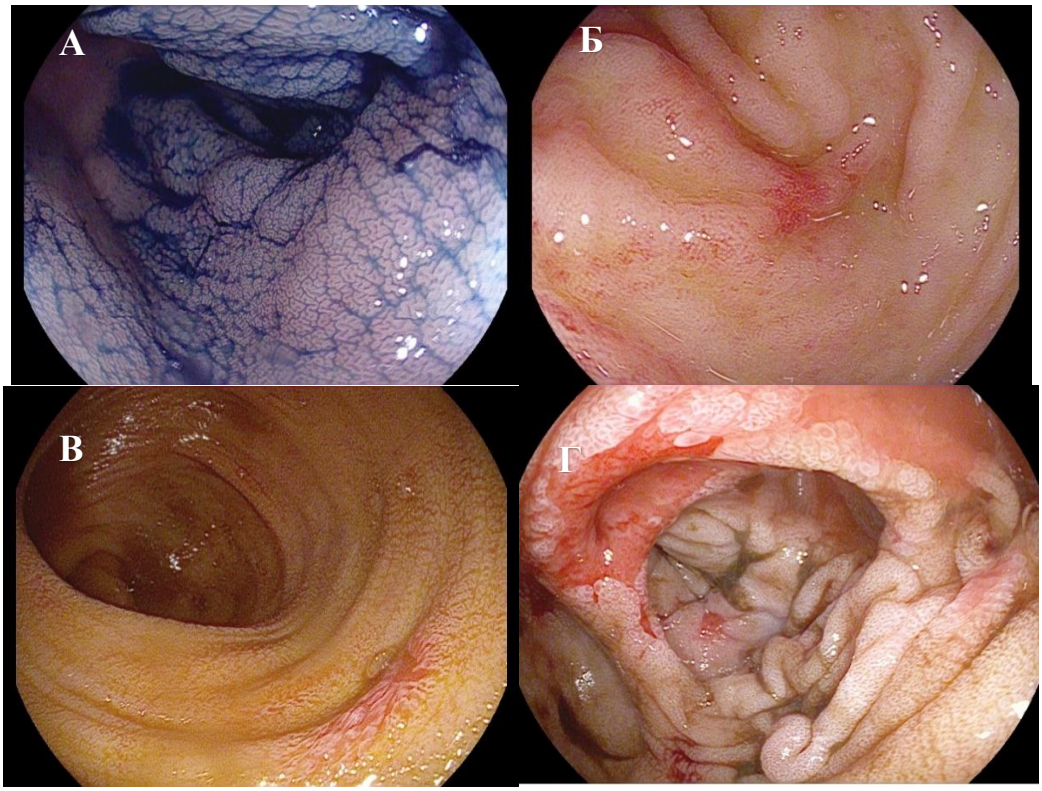


Рисунок 3.2. – Колоноскопия. Пациентка М. 10 лет. Эндоскопическое изображение критериев острой РТПХ: А - изменения архитектоники слизистой оболочки по типу «апельсиновой корки» или «панциря черепахи»; Б – очаговая гиперемия; В – поверхностные дефекты слизистой оболочки; Г – глубокие дефекты слизистой оболочки

Участки гиперемии с нечеткими контурами диаметром от 0,5 до 2 см регистрировались как очаговая гиперемия (Рисунок 3.2. Б). Поверхностные дефекты слизистой оболочки определялись как небольшие эрозии различной формы с четкой границей (Рисунок 3.2. В). Глубокие дефекты слизистой оболочки, напоминающие географическую карту, трактовались как крупные язвы неправильной формы (Рисунок 3.2. Г).

В результате при эндоскопическом осмотре 12 пациентов 1-й группы изменения слизистой оболочки толстой кишки по типу «апельсиновой корки» выявлены у 7 из 12 (58,3%), очаговая гиперемия – у 6 (50%), поверхностные дефекты слизистой оболочки – у 6 (50%), глубокие дефекты слизистой оболочки – у 2 (16,7%). Только один эндоскопический критерий определялся у 2 (16,7%) детей, одновременно два критерия – у 3 (25%), три – у 5 (41,6%). У двух пациентов (16,7%) идентифицированы все четыре критерия.

Далее нами сопоставлены данные колоноскопии и клинические проявления (степени тяжести) острой РТПХ у 12 пациентов (Таблица 3.1).

Таблица 3.1. – Данные колоноскопии и клинические проявления (степени тяжести) острой РТПХ (p>0,05)

Эндоскопические критерии	**Степени острой РТПХ (n=12)**				
	0 ст.	**1 ст. (n=5)**	**2 ст. (n=3)**	**3 ст. (n=3)**	**4 ст. (n=1)**
А. «апельсиновая корка»	-	2 / 40%	1 / 33,3%	3 / 100%	1 / 100%
Б. очаговая гиперемия	-	3 / 60%	2 / 66,7%	1 / 33,3%	-
В. поверхностные дефекты СО	-	4 / 80%	-	1 / 33,3%	1 / 100%
Г. глубокие дефекты СО	-	1 / 20%	-	1 / 33,3%	-

Установлено, что у детей с острой РТПХ 1-й степени отмечена тенденция к более частому выявлению очаговой гиперемии (60%) и поверхностных дефектов СО (80%), со 2-й степенью – очаговой гиперемии (66,7%), 3-й и 4-й степеней – к визуализации «апельсиновой корки» (по 100%); однако перечисленные различия были статистически не значимы (p>0,05).

Во время колоноскопии у 12 пациентов выполнялась биопсия слизистой оболочки всех осмотренных отделов кишки для гистопатологической оценки и верификации острой РТПХ (Рисунок 3.3). Количество биоптатов у каждого пациента варьировало от 3-х до 8-ми. Из ранних послеоперационных осложнений нами отмечены: у 3 (25%) – незначительные боли в животе (назначены спазмолитические препараты, у всех с эффектом); у 5 (41,7%) – примесь крови в стуле, лечения не потребовалось. Все осложнения возникли сразу после исследования и устранены в течение 1-2 дней.

При проведении патоморфологического исследования полученных при эндоскопии биоптатов слизистой оболочки толстой кишки выявлены следующие изменения: отек собственной пластинки слизистой оболочки с лимфоплазмоцитарной инфильтрацией с примесью эозинофилов, гранулоцитов от слабо- до умерено- и сильно выраженной – у всех 12 (100%); совокупность апоптотических телец – у 12 (100%); деформация и деструкция

крипт – у 8 (66,7%); фиброз / склероз – у 4 (33,3%). Эрозии и крипт-абсцессы не обнаружены ни в одном из наблюдений 1-й группы.

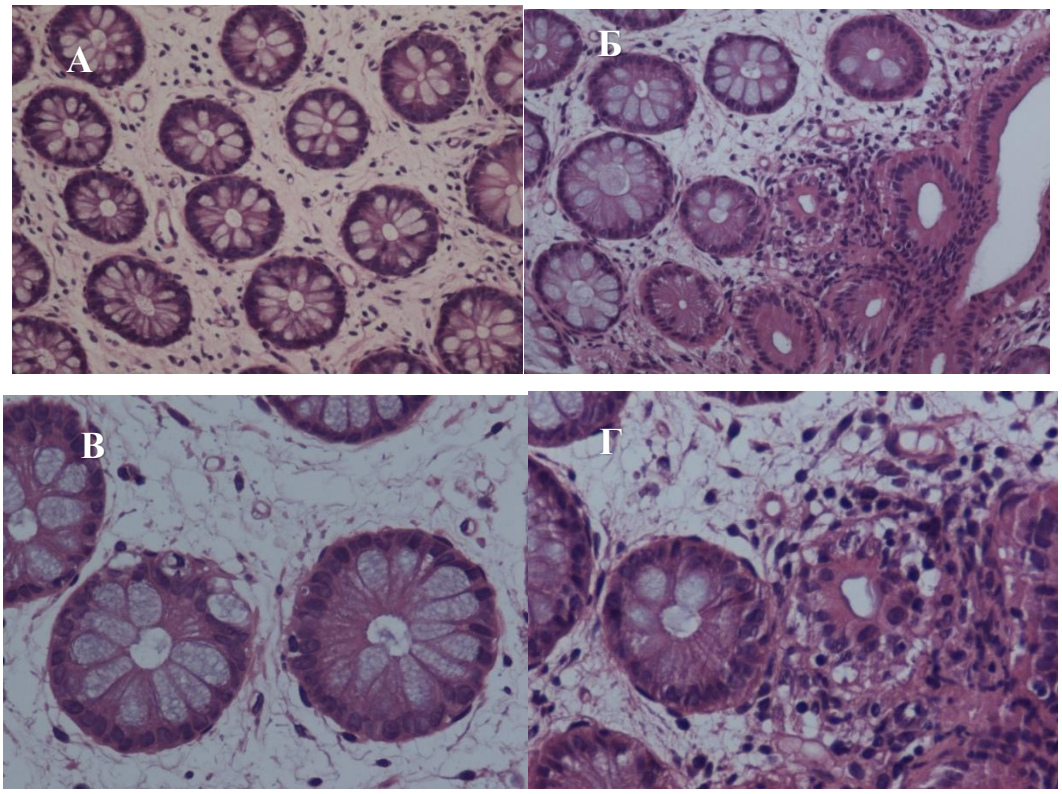


Рисунок 3.3 – Патоморфологическое исследование полученных при эндоскопии биоптатов слизистой оболочки толстой кишки пациента В., 8 лет. Диагноз: острая РТПХ. А – Гематоксилин-эозин × 200 отек и инфильтрация лимфоцитами собственной пластинки слизистой оболочки. Глубокие железы с инраэпителиальными лимфоцитами и апоптотическими тельцами, часть желез разрушена. Б – Гематоксилин-эозин × 100 отек и инфильтрация собственной пластинки. В – Гематоксилин-эозин × 200 интраэпителиальные лимфоциты и апоптотические тельца. Г – Гематоксилин-эозин × 400 деструкция железы

Далее нами сопоставлены данные морфологического заключения биоптатов слизистой оболочки толстой кишки и степень выраженности клинических проявлений острой РТПХ в 1-й группе пациентов (Таблица 3.2). Установлено, что частота различных гистологических находок не зависела от степени тяжести острой РТПХ ($p>0,05$). У всех выявлены признаки апоптоза – совокупность окруженных мембраной апоптотических телец различного размера, образовавшихся в результате апоптоза, в ходе которого клетка потеряла все структуры, цитоплазма и органеллы клетки конденсировались, хроматин ядра пикнотизировался и глыбками расположился вокруг ядерной мембране в форме полумесяца, ядро распалось на фрагменты, а цитоплазма разделилась плазматической мембраной.

Таблица 3.2. – Данные гистологического исследования слизистой оболочки толстой кишки и клинические проявлений острой РТПХ в 1-й группе (p>0,05)

Данные гистологии	**Степени острой РТПХ (n=12)**				
	0 ст.	**1 ст. (n=5)**	**2 ст. (n=3)**	**3 ст. (n=3)**	**4 ст. (n=1)**
апоптоз	-	5 / 100%	3 / 100%	3 / 100%	1 / 100%
деформация крипт	-	3 / 60%	2 / 66,7%	2 / 66,7%	1 / 100%
отек, лимфоплаз-моцитарная инфильтрация	-	5 / 100%	3 / 100%	3 / 100%	1 / 100%
фиброз/склероз	-	2 / 40%	-	2 / 66,7%	-

Также у пациентов 1-й группы нами проведено сопоставление данных гистологического и эндоскопического исследований (Таблица 3.3).

Таблица 3.3. – Результаты эндоскопического и гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с острой РТПХ (n=12)

Данные гистологии	**«апельсиновая корка» (n=7)**	**очаговая гиперемия (n=6)**	**дефекты СО**	
			поверхностные (n=6)	**глубокие (n=2)**
1. апоптоз	7 / 100%	6 / 100%	6 / 100%	2 / 100%
2. деформация крипт	5 / 71,4%	4 / 66,7%	4 / 66,7%	1 / 50%
p_{1-2}	*0,461*	*0,454*	*0,454*	*1,00*
3. отек, ЛПЦИ	7 / 100%	6 / 100%	6 / 100%	2 / 100%
4. фиброз/склероз	2 / 28,6%	2 / 33,3%	3 / 50%	2 / 100%
$p_{1,3-4}$	***0,021***	*0,060*	*0,181*	-

При визуализации «апельсиновой корки» по данным колоноскопии в морфологическом заключении фиброз/склероз определялся статистически значимо реже (p=0,021), чем апоптоз и отек с лимфоплазмоцитарной инфильтрацией (ЛПЦИ) – 28,6%, 100% и 100%, соответственно (p=0,021); аналогичная тенденция отмечена при выявлении по данным колоноскопии очаговой гиперемии – 33,3%, 100% и 100%, но без статистически значимых различий (p=0,060), а также при обнаружении поверхностных дефектов – 50%, 100% и 100% (p=0,181). В то же время, у 2-х пациентов с глубокими дефектами СО, помимо апоптоза, отека и лимфоплазмоцитарной инфильтрации, ожидаемо выявлен фиброз и склероз слизистой оболочки.

Таким образом, у большинства пациентов с острой РТПХ (8 из 12 / 66,7%) диагностированы 1-я и 2-я степени тяжести кишечной формы острой РТПХ. При колоноскопии на первом этапе осуществлялся осмотр в белом спектре света, далее с целью улучшения визуализации смотр в режиме i-scan или/и хромоэндоскопия 0,4% раствором индигокармина.

Эндоскопическая диагностика острой РТПХ основывалась на обнаружении следующих критериев при проведении колоноскопии: изменения архитектоники слизистой оболочки, напоминающие апельсиновую корку или панцирь черепахи (выявлены у 58,3%); очаговая гиперемия (50%); поверхностные дефекты слизистой оболочки (50%); глубокие дефекты слизистой оболочки (16,7%).

Эндоскопический критерий «апельсиновая корка» визуализировался у всех детей с 3-й и 4-й степенями острой РТПХ, в то же время, у пациентов с 1-й и 2-й степенями этот критерий обнаружен реже - 40% и 33,3%, соответственно, но статистически не значимо ($p>0,05$).

При проведении патоморфологического исследования полученных при эндоскопии биоптатов слизистой оболочки толстой кишки выявлены апоптотические тельца, отек собственной пластинки слизистой оболочки с лимфоплазмоцитарной инфильтрацией с примесью эозинофилов, гранулоцитов (в 100% наблюдений); деформация и деструкция крипт (66,7%); фиброз / склероз (33,3%). Частота различных гистологических находок не зависела от степени тяжести острой РТПХ ($p>0,05$).

При визуализации во время колоноскопии таких критериев, как «апельсиновая корка», очаговая гиперемия и поверхностные дефекты, в гистологическом заключении фигурировали апоптоз и отек с лимфоплазмоцитарной инфильтрацией (в 100%), реже фиброз/склероз (28,6%; 33,3% и 50%, соответственно). В то же время, при глубоких дефектах слизистой оболочки толстой кишки, помимо апоптоза, отека и лимфоплазмоцитарной инфильтрации, выявлялся фиброз и склероз слизистой оболочки (в 100%).

3.1.2. Эндоскопические критерии вирусного поражения толстой кишки (2-я группа)

Нами проведен анализ результатов обследования 8 пациентов с вирусным поражением толстой кишки после алло-ТГСК, показанием к которой были: первичные иммунодефициты – у 3 из 8 (37,5%), острый лимфобласный лейкоз – у 1 из 8 (12,5%), острый миелобластный лейкоз – у 1 из 8 (12,5%), анемия Фанкони – у 1 из 8 (12,5%), изолированная миелоидная саркома – у 1 из 8 (12,5%), ювенильный миеломоноцитарный лейкоз – у 1 из 8 (12,5%). У всех 8 детей было подозрение на острую РТПХ, но диагноз не подтвердился. Возраст 8 детей варьировал от 1 года до 14 лет, медиана составила 4,5 (1,5; 9,5) лет, что было меньше, чем в 1-й группе (острая РТПХ иммунного генеза) – 11 (8,5; 13) месяцев, но статистически не значимо (p=0,152).

Всем 8 обследованным 2-й группы выполнялась колоноскопия в белом свете эндоскопами высокого разрешения Pentax (Япония). Во время эндоскопии выявлялись повреждения слизистой оболочки толстой кишки, и оценивалась степень поражения. На первом этапе исследования осуществлялся осмотр в белом спектре света, далее в режиме – i-scan.

При эндоскопическом осмотре изменения слизистой оболочки толстой кишки по типу «апельсиновой корки» выявлены у большинства пациентов – у 6 из 8 (75%), очаговая гиперемия – у 7 из 8 (87,5%), поверхностные дефекты слизистой оболочки – у 2 из 8 (25%), глубокие дефекты слизистой оболочки не обнаружены (0%). Нами проведен сравнительный анализ частоты выявления различных эндоскопических критериев острой РТПХ у пациентов 1-й и 2-й групп. Установлено, что при вирусном поражении толстой кишки (2-я группа), по сравнению с иммунным (1-я группа), имела место тенденция к более частоту выявлению очаговой гиперемии (87,5% и 50%, соответственно; p=0,157) и «апельсиновой корки» (75% и 58,3%; p=0,642); при иммунном поражении – тенденция к более частой визуализации небольших (50% и 25%; p=0,372) и сливных (16,7% и 0%; p=0,494) дефектов слизистой

оболочки толстой кишки; но из-за малой выборки различия между группами статистически не значимы (Рисунок 3.4).

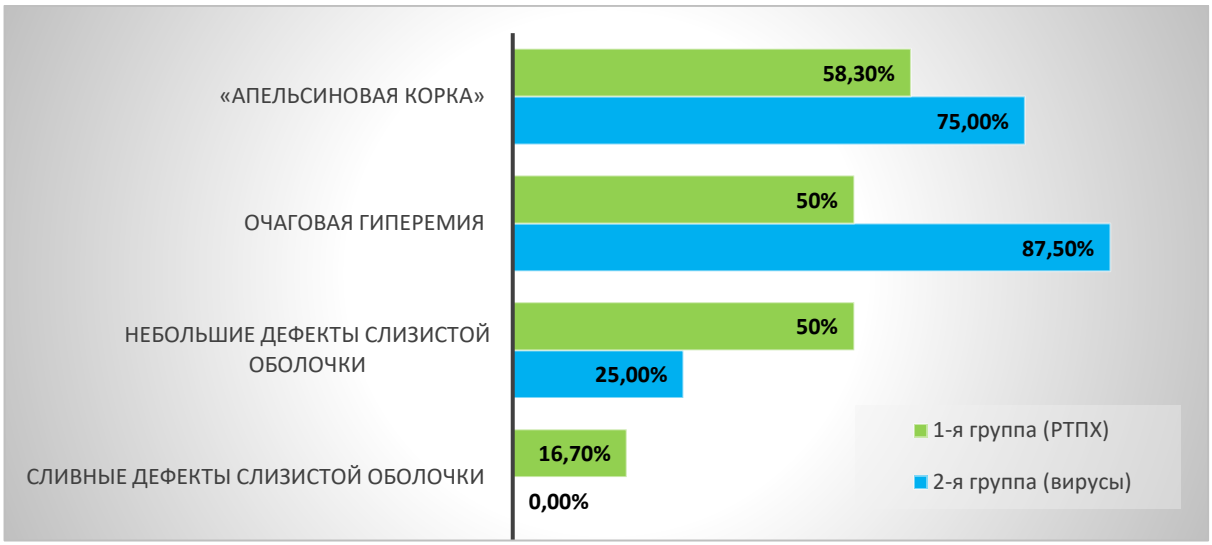


Рисунок 3.4. – Эндоскопические критерии у пациентов 1-й и 2-й групп (p>0,05)

Одновременно два критерия определялись у 3 из 8 (37,5%) 2-й группы (против 25% – в 1-й группе; p=0,642), три – у 5 (65,5%) [против 41,6% – в 1-й группе; p=0,649].

У двух пациентов 2-я группы (вирусный энтероколит) комплексное обследование было выполнено до алло-ТГСК. Обращало внимание, что исходно по данным колоноскопии у 1 ребенка ни одного из эндоскопических критериев острой РТПХ не выявлено, у 2-го – только отек и эрозии. В то же время, после алло-ТГСК у обоих обнаружены: отек и изменения по типу «апельсиновой корки». Следовательно, такой эндоскопический критерий как «апельсиновые корки» появляется после алло-ТГСК и, вероятно, ассоциируется с вирусным поражением толстой кишки.

У всех 8 пациентов 2-й группы в биоптате толстой кишки обнаружены вирусы, которые и стали причиной поражения кишки: HHV-VI– у 5/8 (62,6%), Norovirus – у 4/8 (50%), Adenovirus – у 3/8 (37,5%), CMV – у 2/8 (25%), Astrovirus – у 1/8 (12,5%), Rotavirus – у 4/8 (50%). EBV не выявлен ни в одном из 8 наблюдений. Интересно отметить, что у 2-х пациентов, дополнительно обследованных еще до алло-ТГСК, ни одного из перечисленных вирусов обнаружено не было. В то же время, после алло-ТГСК у 1-го ребенка

идентифицированы Norovirus и Rotavirus, у второго – Norovirus, Rotavirus, Adenovirus и Astrovirus. Полученные данные позволяют подтвердить, что гаплоидентичная ТГСК с TCR альфа-бета и CD19 деплецией вызывают длительную иммунную реконституцию Т-клеточного звена, что влияет на увеличение вирусной нагрузки у пациентов.

Далее нами сопоставлены данные колоноскопии и выявленные при биопсии слизистой толстой кишки типы вирусов (Таблица 3.4).

Таблица 3.4. – Данные колоноскопии и типы вирусов, идентифицированных при биопсии слизистой толстой кишки у пациентов 2-й группы (p>0,05)

Эндоскопические критерии	**HHV-VI (n=5)**	**Norovirus (n=4)**	**Adenovirus (n=3)**	**CMV (n=2)**	**Astrovirus (n=1)**	**Rotavirus (n=4)**
А. «апельсиновая корка»	3 /60%	4 /100%	3 / 100%	2 /100%	1 / 100%	4 / 100%
Б. очаговая гиперемия	5 /100%	3 / 75%	2 / 66,7%	1 /50%	-	3 / 75%
В. поверхностные дефекты СО	2 / 40%	-	-	-	-	-
Г. глубокие дефекты СО	-	-	-	-	-	-

Было установлено, что наиболее часто встречающиеся при энтероколите после алло-ТГСК вирусы (HHV-VI, Norovirus и Adenovirus) преимущественно ассоциировались с визуализацией «апельсиновой корки» (60%, 100% и 100%, соответственно) и очаговой гиперемии (100%, 75% и 66,7%). Обращает внимание, что при вирусном поражении толстой кишки ни в одном из наблюдений не выявлены глубокие дефекты слизистой оболочки, при этом эрозии обнаружены лишь у 2-х пациентов с HHV-VI (40%).

Во время колоноскопии у 8 пациентов выполнялась биопсия слизистой оболочки во всех осмотренных отделах кишки с целью гистопатологической оценки и определения ДНК семейства герпесвирусов и возбудителей кишечных инфекций методом ПЦР в биоптате. Количество биоптатов у каждого пациента варьировало от 3-х до 8-ми.

После колоноскопии незначительные боли в животе отмечены у 2 из 8 (25%) детей (устранены в течение одних суток назначением спазмолитических препаратов); примесь крови в стуле, не требующая лечения – у 3 (37,5%).

При гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки толстой кишки нами оценивались характерные не только для острой РТПХ, но и для вирусного поражения признаки, вызванные инфекциями и/или лечением иммуносупрессивными препаратами, индуцирующие апоптоз и следующие микроскопическим изменения: нарушение формы крипт, их расположения, образование абсцессов, возникновение полных или неполные эрозий, фиброз и склероз СО. При этом апоптотические тельца обнаружены у 5/8 (62,5%) пациентов 2-й группы с вирусным энтероколитом, что было реже, чем в 1-й группе у детей с острой РТПХ иммунного генеза (100%, p=0,049). Следовательно, идентификация по данным гистологическом исследовании признаков апоптоза более характерна для иммунного поражения слизистой толстой кишки. Отек собственной пластинки слизистой оболочки с лимфоплазмоцитарной инфильтрацией с примесью эозинофилов выявлен у всех 8 пациентов 2-й группы, деформация / разрушение крипт – у 3/8 (37,5%), фиброз / склероз – 2/8 (25%); что статистически значимо не отличалось от результатов в 1-й группе – 100%; 66,7% и 33,3%, соответственно (p>0,05)

Результаты морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки толстой кишки в зависимости от идентифицированных типов вирусов у пациентов 2-й группы представлены в Таблице 3.5. Было установлено, что отек собственной пластинки СО с лимфоплазмоцитарной инфильтрацией при гистологическом исследовании биоптатов СО толстой кишки обнаружен у всех пациентов 2-й группы вне зависимости от вида выявленного возбудителя; апоптоз – не более чем у половины обследованных детей с вирусным поражением: при HHV-VI– у 40%, Norovirus – у 50%, Adenovirus – у 33,3%, CMV – у 50%, Rotavirus – 50%. В то же время, фиброз / склероз при герпес-вирусном, норовирусном и ротавирусном поражениях

толстой кишки определялись редко – у 20%; 25% 25%, соответственно; различия статистически значимы только при HHV-VI (p=0,047).

Таблица 3.5. – Данные гистологического исследования биоптатов толстой кишки и идентифицированные типы вирусов у пациентов 2-й группы (n=8)

Данные гистологии	**HHV-VI (n=5)**	**Norovirus (n=4)**	**Adenovirus (n=3)**	**CMV (n=2)**	**Astrovirus (n=1)**	**Rotavirus (n=4)**
1. отек, ЛПЦИ	5 /100%	4 /100%	3 /100%	2 /100%	1 /100%	4 /100%
2. апоптоз	2 /40%	2 /50%	1 /33,3%	1 /50%	-	2 /50%
p_{1-2}	*0,166*	*0,428*	*0,400*	*1,00*	-	*0,428*
3. деформация /разрушение крипт	3 /60%	-	-	1 /50%	-	1 /25%
p_{1-3}	*0,444*			*1,00*	-	*0,142*
4. фиброз / склероз	1 /20%	1 /25%	2 /66,7%	1 /50%	1 /100%	1 /25%
p_{1-4}	***0,047***	*0,142*	*1,00*	*1,00*	-	*0,142*
5. крипт-абсцессы	-	-	-	-	-	-
6. эрозии	-	-	-	-	-	-

Стоит подчеркнуть, что у 2-х пациентов 2-й группы, обследованных до алло-ТГСК, по данным морфологического заключения выявлялись: ЛПЦИ (у 2), отек (у 1), фиброз / склероз (у 1). А после процедуры, помимо перечисленных гистологических признаков, у обоих обнаружен апоптоз, который, вероятно, ассоциируется с проведением алло-ТГСК.

Таким образом, у всех 8 пациентов 2-й группы диагноз острой РТПХ не подтвержден, но в биоптате толстой кишки обнаружены вирусы, которые и стали причиной поражения кишки. Основными из них были: HHV-VI (62,6%), Norovirus (50%), Adenovirus (37,5%). Вышеперечисленные вирусы преимущественно ассоциировались с визуализацией «апельсиновой корки» (60%, 100% и 100%, соответственно) и очаговой гиперемии (100%, 75% и 66,7%). У всех пациентов с вирусным колитом вне зависимости от вида выявленного возбудителя при гистологическом исследовании биоптатов

слизистой оболочки толстой кишки обнаружен отек собственной пластинки СО с лимфоплазмоцитарной инфильтрацией, апоптоз – не более чем у половины детей. Фиброз / склероз при герпес-вирусном поражении толстой кишки определялся статистически значимо реже, чем отек и ЛПЦИ – у 20% и 100, соответственно (p=0,047).

3.1.3. Данные колоноскопии при острой реакции «трансплантат против хозяина» с сочетанным поражением нижних отделов желудочно-кишечного тракта (3-я группа)

В ходе проведенного нами исследования было установлено, что у большинства обследованных детей с острой РТПХ после алло-ТГСК, помимо иммунного, обнаружено вирусное поражение толстой кишки. В связи с чем, далее нами изучены эндоскопические критерия РТПХ у детей с колитом после алло-ТГСК сочетанного генеза (иммунного и вирусного). С этой целью пациенты (n=61), у которых поражение нижних отделов ЖКТ было обусловлено не только иммунным, но и вирусным генезом, выделены в 3-ю группу, а также проведено их обследование и сравнение результатов обследования с таковыми у детей 1-й (иммунный генез) и 2-й (вирусный энтероколит) групп.

Показания к проведению алло-ТГСК у 61 ребенка 3-й группы: ОЛЛ – у 22 (36,1%), ПИД – у 19 (31,1%), ОМЛ – у 12 (19,7%), ЮММЛ – у 1 (1,6%), нейробластома надпочечника – у 1 (1,6%), миелодиспластический синдром – у 2 (3,3%), синдром костномозговой недостаточности – у 1 (1,6%), анемия Фанкони – у 1 (1,6%), приобретенная идиопатическая апластическая анемия – у 1 (1,6%), Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром 1 типа – у 1 (1,6%). Возраст 61 ребенка 3-й группы варьировал от 7 мес. до 18 лет, медиана составила 7 (3,5; 12) лет; различия между тремя группами пациентов статистически не значимы (Рисунок 3.5).

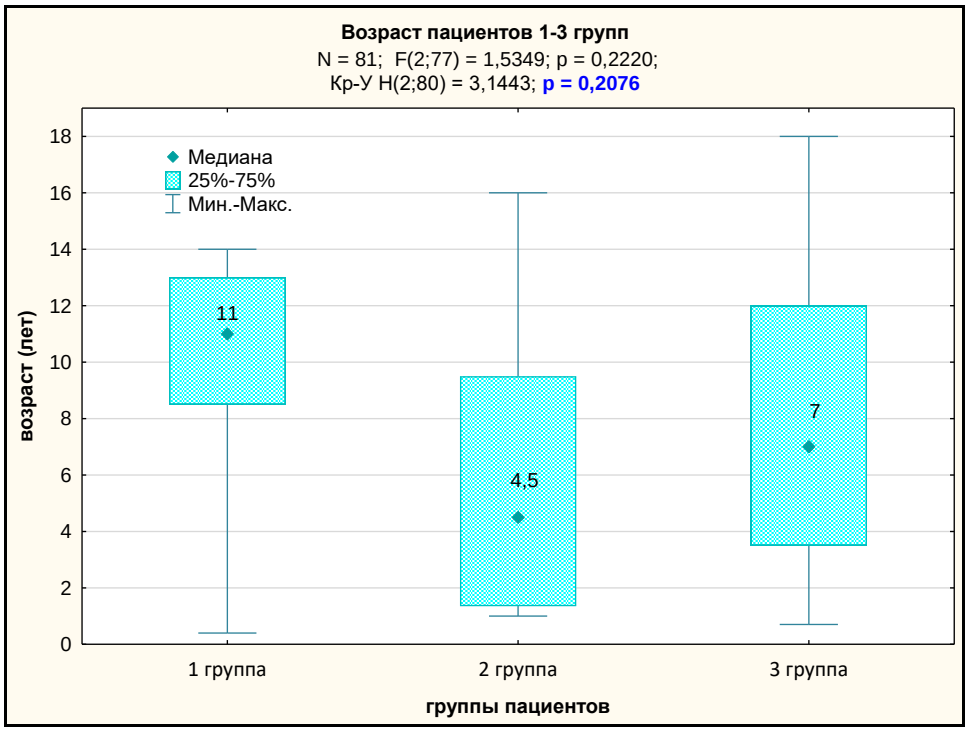


Рисунок 3.5. – Возраст пациентов 1-3 групп (n=81)

В соответствии с международной классификацией MAGIC острая РТПХ с поражением ЖКТ 0-й степени диагностирована у 5 (8,2%) детей 3-й группы; 1-й степени – у 18 (29,5%); 2-й – у 27 (44,3%); 3-й – у 5 (8,2%); 4-й – у 6 (9,8%). Данные представлены на Рисунке 3.6.

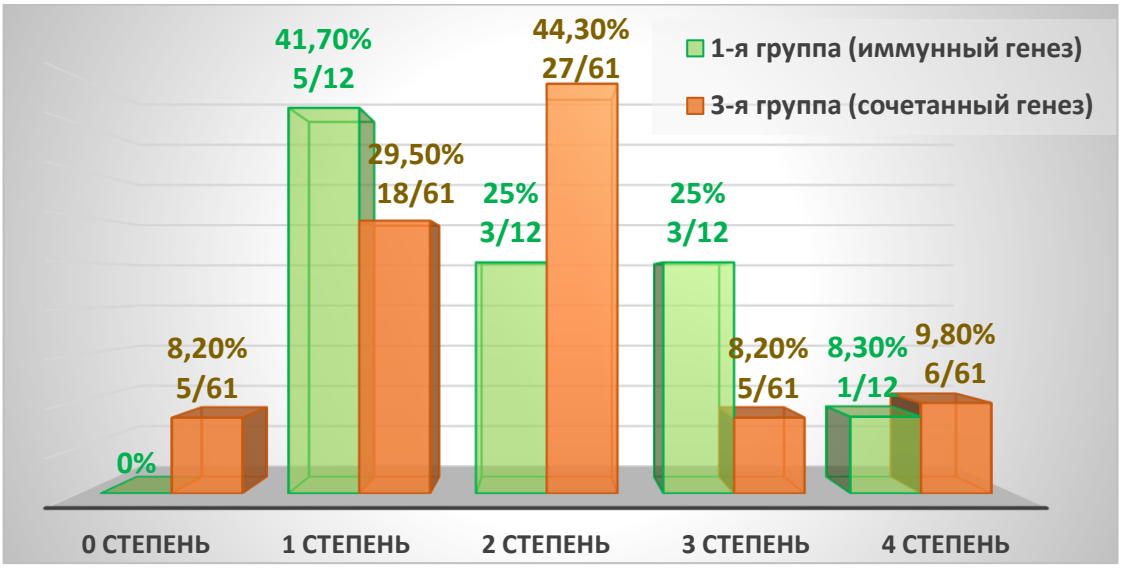


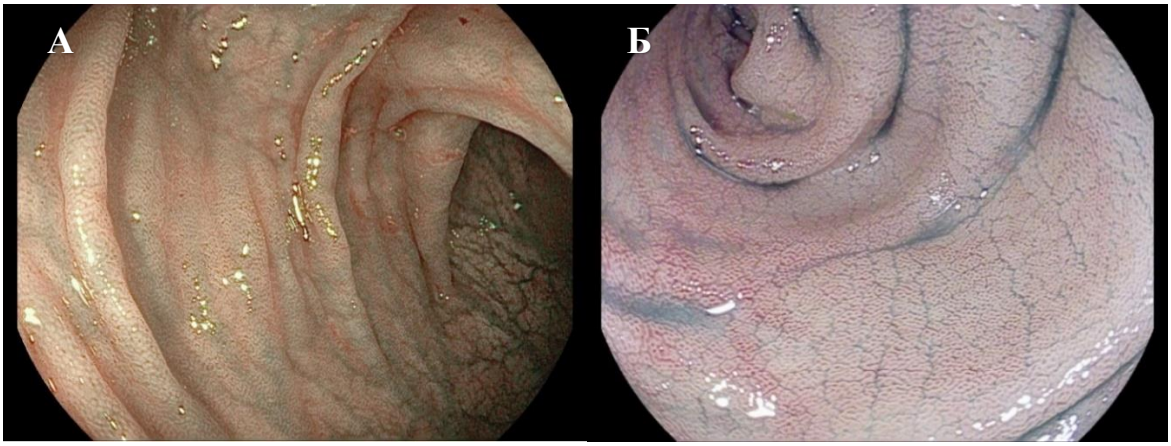
Рисунок 3.6. – Степени тяжести острой РТПХ детей 1-й (n=12) и 3-й (n=61) групп (p>0,05)

Нами проведен сравнительный анализ степеней тяжести острой РТПХ у пациентов 1-й и 3-й групп. Отмечена тенденция к более высокой частоте выявления 1-й и 3-й степеней острой РТПХ у пациентов с острой РТПХ (41,7%

и 25%, соответственно), по сравнению с детьми, у которых диагностирована острая РТПХ и вирусное поражение нижних отделов ЖКТ (29,5% и 8,2%); однако различия статистически не значимы (p>0,05). Вторая степень чаще выявлялась у пациентов 3-й группы, чем в 1-й – 44,3% и 25%, соответственно; но различия также статистически не значимы (p>0,05).

На первом этапе исследования всем детям 3-й группы (сочетанный генез) осуществлялся осмотр в белом спектре света, далее в режиме – i-scan. Пациентам с невыраженными изменениями архитектоники слизистой оболочки толстой кишки (n=8) дополнительно была проведена хромоэндоскопия 0,4% раствором индигокармина.

Возможности оптического улучшения изображения проиллюстрированы на Рисунке 3.7: осмотр слизистой оболочки толстой кишки в режиме i-scan (А) и после орошения 0,4% раствором индигокармина (Б).



Рисунке 3.7. – Колоноскопия пациентки К., 12 лет. Диагноз: Острая РТПХ II стадии (ЖКТ 1-2 степени). Эндоскопическое изображение слизистой оболочки толстой кишки: А – осмотр в режиме i-scan, ямки эпителия расширены на фоне отека; Б – осмотр после орошения через спрей-катетер 0,4% раствором индигокармина, слизистая оболочка толстой кишки изменена и напоминает апельсиновую корку

При эндоскопическом осмотре изменения слизистой оболочки толстой кишки по типу «апельсиновой корки» (отек, рыхлая или зернистая поверхность) были выявлены у большинства пациентов 3-й группы – у 52 из 61 (85,2%), очаговая гиперемия – у 32 (52,5%), поверхностные дефекты слизистой оболочки – у 17 (27,9%), глубокие дефекты слизистой оболочки – у

14 (23,0%). Данные колоноскопии у пациентов 1-й и 3-й групп представлены в Таблице 3.6.

Таблица 3.6. – Эндоскопические признаки острой РТПХ

Эндоскопические критерии	**Всего (n=73)**	**1-я группа (иммунный генез) n=12**	**3-я группа (сочетанный генез) n=61**	**p_{1-3}**
«апельсиновая корка»	59 / 80,8%	7 / 58,3%	52 / 85,2%	**0,045**
очаговая гиперемия	38 / 52,1%	6 / 50%	32 / 52,5%	1,00
поверхностные дефекты СО	23 / 31,5%	6 / 50%	17 / 27,9%	0,176
глубокие дефекты	16 / 21,9%	2 / 16,7%	14 / 23,0%	1,00

Стоит подчеркнуть, что «апельсиновой корка» реже выявлялась у пациентов 1-й группы с острой РТПХ, чем в 3-й группе с сочетанным генезом поражения ЖКТ – 58,3% и 85,2%, соответственно (p=0,045), вероятно, из-за специфического воздействия вирусного компонента у пациентов 3-й группы. Статистически значимых различий между 1-й и 3-й группами в частота визуализации других эндоскопических критериев не было (p>0,05).

Далее нами сопоставлены данные колоноскопии со степенью тяжести острой РТПХ у 61 пациента 3-й группы (Таблица 3.7).

Таблица 3.7. – Данные колоноскопии и степени тяжести острой РТПХ у пациентов 3-й группы (n=61)

Эндоскопические критерии	**Степени острой РТПХ (n=61)**				
	0 ст. (n=5)	**1 ст. (n=18)**	**2 ст. (n=27)**	**3 ст. (n=5)**	**4 ст. (n=6)**
А. «апельсиновая корка»	3 / 60%	16 / 88,9%	24 / 88,9%	4 / 80%	5 / 83,3%
Б. очаговая гиперемия	2 / 40%	9 / 50%	15 / 55,6%	2 / 40%	4 / 66,7%
$p_{А-Б}$	*1,00*	***0,027***	***0,013***	*0,524*	*1,00*
В. поверхностные дефекты СО	0 / 0%	3 / 16,7%	6 / 22,2%	5 / 100%	3 / 50%
$p_{А-В}$	*0,166*	***< 0,001***	***< 0,001***	*1,00*	*0,545*
Г. глубокие дефекты СО	2 / 40%	3 / 16,7%	7 / 25,9%	2 / 40%	0 / 0%
$p_{А-Г}$	*1,00*	***< 0,001***	*0,293*	*0,524*	***0,015***

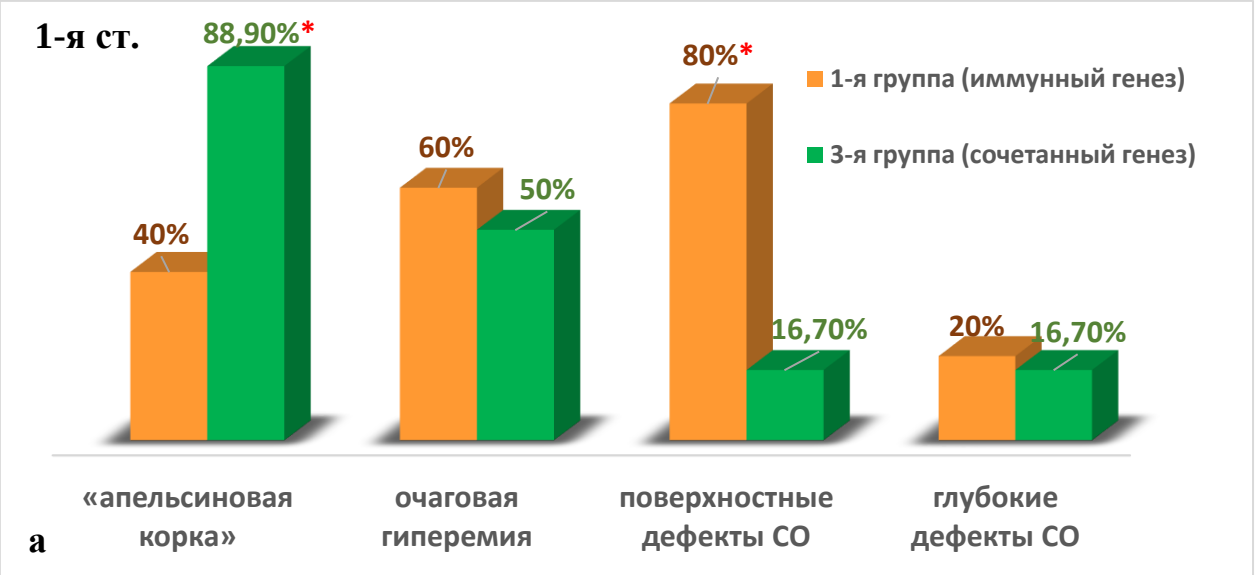
У пациентов с энтероколитом сочетанного генеза (иммунного и вирусного) наиболее частым эндоскопическим маркером РТПХ был такой критерий как «апельсиновая корка», который выявлен у большинства детей с 4-й степенью тяжести РТПХ – у 5 из 6 (83,3%), в то же время, глубокие дефекты слизистой оболочки толстой кишки не обнаружены ни у одного из детей с 4-й степенью острой РТПХ (p=0,015). У пациентов со 2-й степенью тяжести критерий «апельсиновая корка» обнаружен чаще, чем очаговая гиперемия и поверхностные дефекты СО – 88,9%, 55,6% и 22,2% наблюдений, соответственно; при 1-й степени «апельсиновая корка» выявлялась чаще, чем очаговая гиперемия, поверхностные и глубокие дефекты СО – 88,9%, 50%, 16,7% и 16,7%, соответственно (p<0,05). При 0-й и 3-й степенях также отмечена тенденция к более частой визуализации критерия «апельсиновая корка», однако из-за малой выборки статистически значимых различий не было (p>0,05).

Также нами проанализированы данные 9/61 (14,8%) пациентов 3-й группы, которые обследованы не только после алло-ТГСК, но и до процедуры. Было установлено, что критерий «апельсиновая корка» исходно не выявлен ни у одного из 9 наблюдаемых, в то же время, после алло-ТГСК – обнаружен у 7/9 (77,8%) больных. Эрозии и / или язвы появились у 4/9 (44,4%) детей, у которых этих критериев не было до вмешательства (исходно обнаружены лишь у 2/9 [22,2%]). Гиперемия и / или отек слизистой возникли еще у 3/9 (33,3%) детей (у остальных 6/9 [66,7%] выявлялись исходно). В результате у 8/9 (88,9%) обследованных после алло-ТГСК появились эндоскопические критерии, которых до операции по данным колоноскопии не было. При этом особо следует выделить такой эндоскопический маркер, как «апельсиновая корка», который до алло-ТГСК не определялся ни в одном из наблюдений.

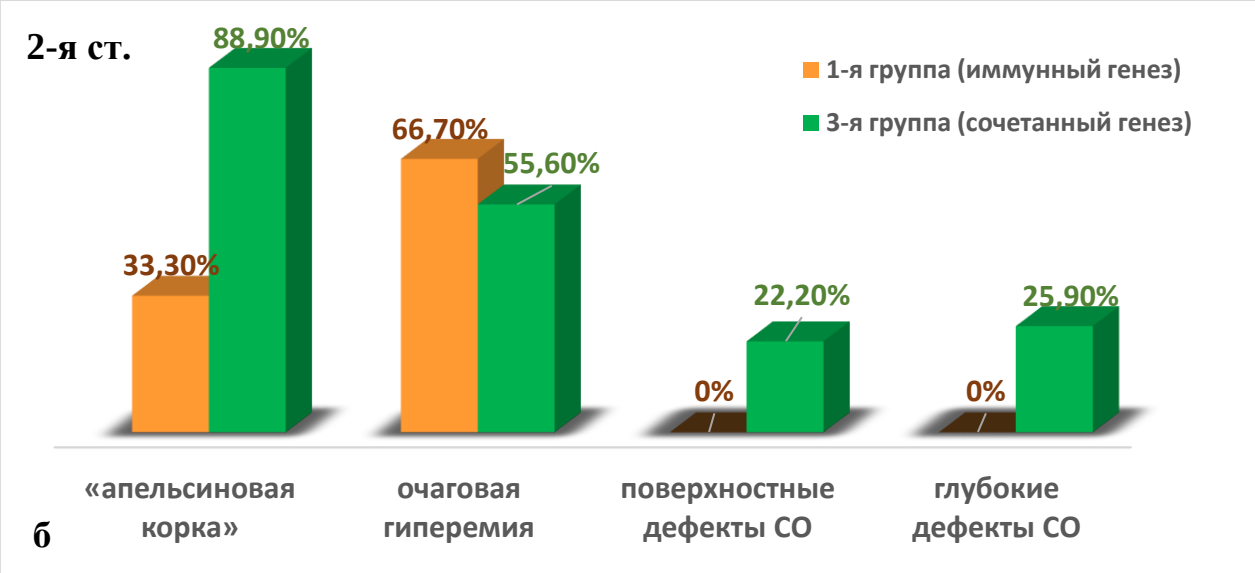
Следовательно, критерий «апельсиновая корка» может рассматриваться как основной прогностический при диагностике острой РТПХ с сочетанным поражением нижних отделов ЖКТ и, вероятно, ассоциируется, в большей степени, именно с вирусным поражением слизистой оболочки толстой кишки.

Также нами выполнен сравнительный анализ частоты выявления различных эндоскопических критериев острой РТПХ в двух группах пациентов: с иммунным (1-я группа, n=12) и сочетанным (3-я группа, n=61) генезом поражения нижних отделов ЖКТ (Рисунок 3.8).

Было установлено, что статистически значимые различия между группами обнаружены только у пациентов с 1-й степенью острой РТПХ: поверхностные дефекты СО чаще визуализировались у пациентов 1-й группы, чем в 3-й группе – 80% п 16,7%, соответственно (p=0,048); «апельсиновая корка» - во 2-й группе (88,9% и 40%; p=0,017) [Рисунок 3.8. а].



а



б

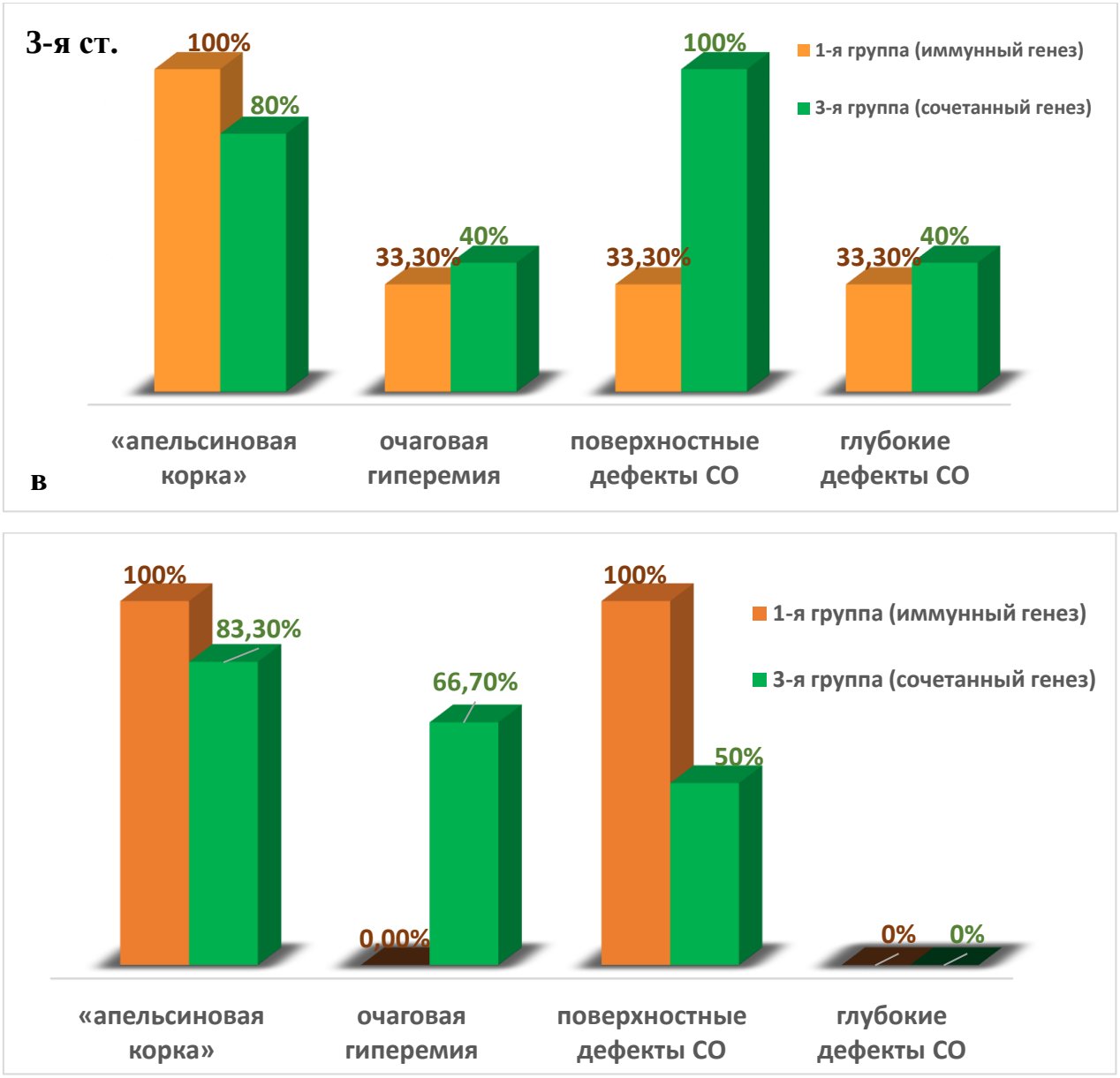


Рисунок 3.8. – Эндоскопические критерии острой РТПХ в двух группах пациентов: а – 1-я степень; б – 2-я степень; в – 3-я; г – 4-я (*$p<0,05$)

Тенденция к высокой частоте визуализации «апельсиновой корки» у пациентов с сочетанной РТПХ отмечена и при 2-й степени тяжести иммунного конфликта (88,9% и 33,3%); тенденция к высокой частоте поверхностных дефектов СО в 1-й группе – при 3-й степени (100% и 33,3%); но различия статистически не значимы ($p>0,05$).

Во время колоноскопии у 61 пациента 3-й группы выполнялась биопсия слизистой оболочки во всех осмотренных отделах толстой кишки и проводилось морфологическое исследование биоптатов; данные в зависимости от степени острой РТПХ представлены в Таблице 3.8.

Таблица 3.8. – Сочетание данных гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки толстой кишки и клинических проявлений острой РТПХ у пациентов 3-й группы с сочетанным поражением нижних отделов ЖКТ

Гистологические находки	**Степени острой РТПХ (n=61)**				
	0 ст. (n=5)	**1 ст. (n=18)**	**2 ст. (n=27)**	**3 ст. (n=5)**	**4 ст. (n=6)**
1. апоптоз	5 /100%	17 /94,4%	24 /88,9%	5 /100%	5 /83,3%
2. отек, ЛПЦИ	5 /100%	17 /94,4%	24 /100%	5 /100%	5 /83,3%
3. деформация крипт	4 /80%	12 /66,7%	11 /40,7%	2 /40%	3 /50%
$p_{1,2-3}$	*1,00*	*0,087*	***< 0,001***	*0,166*	*0,545*
4. крипт-абсцессы	0 /0%	1 /5,6%	4 /14,8%	0 /0%	0 /0%
$p_{1,2-4}$	***< 0,001***	***< 0,001***	***< 0,001***	***0,007***	***0,015***
5. фиброз	1 /20%	2 /11,1%	8 /29,6%	1 /20%	3 /50%
$p_{1,2-5}$	***< 0,001***	***< 0,001***	***< 0,001***	***0,047***	*0,545*
6. полные /неполные эрозии	1 /20%	0 /0%	1 /3,7%	0 /0%	0 /0%
$p_{1,2-6}$	***0,047***	***< 0,001***	***< 0,001***	***0,007***	***0,015***
без признаков воспаления	-	1 /5,6%	-	-	-

Количество биоптатов у каждого пациента варьировало от 3-х до 8-ми. Практически у всех пациентов 3-й группы обнаружены апоптоз, отек собственной пластинки СО и лимфоплазмоцитарная инфильтрация. Реже выявлялись крипт-абсцессы, фиброз и эрозии вне зависимости от степени тяжести острой РТПХ.

У 12/61 (19,7%) детей в первые часы после исследования возникли незначительные боли в животе: у 10 (из 12) – для устранения осложнения назначены спазмолитические препараты. У 24/61 (39,3%) пациентов после колоноскопии отмечена примесь крови в стуле, вероятно, обусловленная контактной кровоточивостью, проведением щипцовой биопсии, а также снижением числа тромбоцитов у большинства обследованных нами пациентов; лечения не потребовалось. Все осложнения регрессировали в течение первых двух суток после эндоскопического вмешательства.

Учитывая тот факт, что после исследования ни в одном из наблюдений не выявлено серьезных жизнеугрожающих осложнений, таких как перфорация стенки кишки и кишечное кровотечение, колоноскопию с биопсией слизистой

оболочки кишки, несмотря на несомненную инвазивность, можно считать безопасным методом диагностики РТПХ у детей, перенесших алло-ТГСК. Кроме того, стоит подчеркнуть, что выполнение колоноскопии с биопсией у такой категории пациентов возможно только опытным специалистом.

Важно отметить, что при обнаружении во время эндоскопического осмотра эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки толстой кишки с большой площадью распространения, выраженного отека и контактной ранимости, дальнейшее проведение исследования необходимо прекратить во избежание жизнеугрожающих осложнений. Выраженное эрозивно-язвенное поражение толстой кишки с контактной кровоточивостью было вынесено нами в критерии исключения.

Далее нами сопоставлены данные колоноскопии и результаты гистологического исследования у пациентов 3-й группы (Таблица 3.9).

Таблица 3.9. – Данные эндоскопического и гистологического исследований у 61 пациента с сочетанным поражением нижних отделов ЖКТ

Гистологические находки	**«апельсиновая корка» (n=52)**	**очаговая гиперемия (n=32)**	**дефекты СО**	
			поверхностные (n=17)	**глубокие (n=14)**
2. апоптоз	47 / 90,4%	30 /93,8%	17 / 100%	13 /92,9%
1. отек, ЛПЦИ	50/ 96,2%	30 / 93,8%	15 / 88,2%	12 /85,7%
p_{1-2}	*0,436*	-	*0,484*	*1,00*
3. деформация крипт	24 / 46,2%	18 / 56,3%	9 / 52,9%	8 /57,1%
p_{1-3}	***< 0,001***	***0,001***	***0,002***	*0,076*
4. крипт-абсцессы	4 / 7,7%	3 / 9,4%	1 / 5,9%	2 /14,3%
p_{1-4}	***< 0,001***	***< 0,001***	***< 0,001***	***< 0,001***
5. фиброз	13 / 25%	8 / 25%	5 /29,4%	6 / 42,9%
p_{1-5}	***< 0,001***	***< 0,001***	***< 0,001***	***0,012***
6. полные/ неполные эрозии	1 / 1,9%	1 /3,1%	0/ 0%	0/ 0%
p_{1-6}	***< 0,001***	***< 0,001***	***< 0,001***	***< 0,001***
без признаков воспаления	1 / 1,9%	-	-	-

В ходе анализа было показано, что у пациентов с энтероколитом сочетанного генеза тип гистологической находки не зависел от эндоскопической картины. При этом как при «апельсиновой корке», так и при

дефектах СО одинаково часто обнаруживались апоптоз, отек собственной пластинки СО и лимфоплазмоцитарная инфильтрация, реже - крипт-абсцессы, фиброз и эрозии, что было аналогично тенденциям в 1-й группе пациентов.

Анализ морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки толстой кишки до и после алло-ТГСК у 9 детей позволил установить, что апоптоз определялся исходно у 4/9 (44,4%), в то же время, после процедуры обнаружен еще у 2/9 (22,2%) больных. Деформация крипт исходно была выявлена лишь у 1/9 (11,1%) пациента, после алло-ТГСК – еще у 4/9 (44,4%); фиброз/склероз – у 1/9 (11,1%) и у 2/9 (22,2%), соответственно; крипт-абсцессы – у 1/9 (11,1%) и 1/9 (11,1%).

Методом нелинейной логистической регрессии нами определена комбинация наиболее эффективных диагностических маркеров острой РТПХ (дни от ТГСК, отсутствие очаговой гиперемии и визуализация рыхлой СО при колоноскопии, признаки апоптоза в гистологическом заключении) на основании которой разработана модель идентификации сочетанного поражения СО толстой кишки после алло-ТГСК, а также рассчитаны коэффициентов полученной модели согласно информационному критерию Акаике (AIC) [Таблица 3.10]. При этом каждый последующий после трансплантации день снижал вероятность развития РТПХ на 99% (p=0,025).

Таблица 3.10. – Коэффициенты модели идентификации сочетанного поражения слизистой оболочки толстой кишки после алло-ТГСК

Предиктор	**Вес**	**SE**	**Z**	**p**	**ОШ**	**95% границы ДИ**	
						нижняя	**Верхняя**
Константа*	-0,87517	1,12103	-0,781	0,435	0,42	0,05	3,75
дни от ТГСК	-0,00877	0,00391	-2,245	0,025	0,99	0,98	1,00
отсутствие очаговой гиперемии	3,05766	1,41927	2,154	0,031	21,28	1,31	343,57
рыхлая слизистая	2,18030	1,26939	1,718	0,086	8,85	0,73	106,51
апоптоз	3,06433	1,16037	2,641	0,008	21,42	2,20	208,22

*Примечание: веса представляют собой логарифмические шансы развития сочетанного поражения слизистой оболочки толстой кишки по сравнению с вирусным поражением у пациентов после алло-ТГСК

Модель оказалась высокоинформативной, так как характеризовалась значением псевдо-R^2 Найджелкерке равным 0,688 и AUC – 0,962.

Чувствительность полученной модели составила 98,6%, специфичность – 62,5%, точность – 95%. ROC-кривая для идентификации сочетанного поражения слизистой оболочки толстой кишки после алло-ТГСК с использованием разработанной нами модели представлена на Рисунке 3.9.

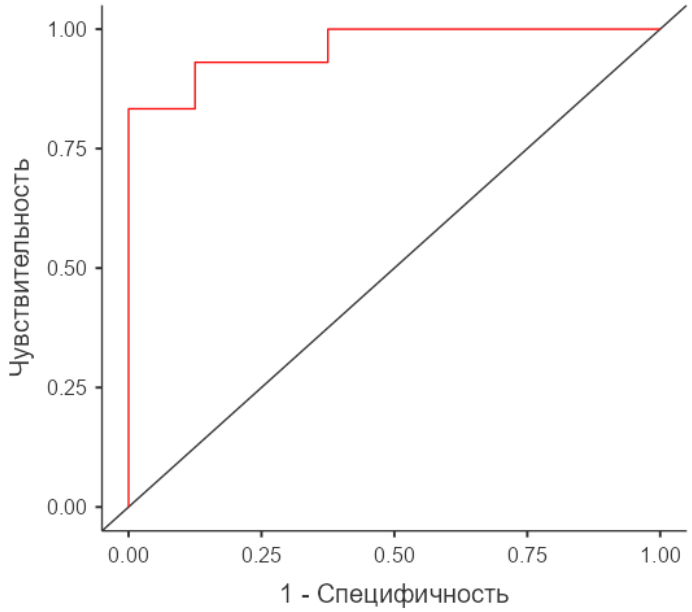


Рисунок 3.9. – ROC-кривая для предсказаний, полученных с использованием модели

Следовательно, такой морфологический признак, как апоптоз, не может рассматриваться в качестве основного маркера острой РТПХ, а диагноз острой РТПХ следует устанавливать, в том числе, на основании клинических данных и результатов колоноскопии.

Также нами проведена гистопатологическая оценка с целью выявления ДНК семейства герпесвирусов и возбудителей кишечных инфекций методом ПЦР в биоптате. У всех пациентов 3-й группы в биоптате толстой кишки обнаружены вирусы: HHV-VI– у 45,9%, Norovirus – у 45,9%, Adenovirus – у 41%, Rotavirus – у 37,7%, CMV – у 14,8%, Astrovirus – у 18%, что статистически значимо не отличалось от показателей во 2-й группе: 62,6%; 50%; 37,5%; 12,5%; 25% и 12,5%, соответственно ($p>0,05$). EBV не обнаружен ни в одном из наблюдений двух групп (Рисунок 3.10).

При этом у 4/9 (44,4%) пациентов, обследованных как до, так и после алло-ТГСК, исходно ни один из перечисленных вирусов выявлен не был.

После вмешательства у всех 4-х детей идентифицированы следующие вирусы: HHV-VI, Norovirus, Adenovirus, Rotavirus, CMV, Astrovirus. Кроме того, еще у 2 детей число определяемых после алло-ТГСК типов вирусов возросло, по сравнению с исходными данными (от 1 до 2-3 типов).

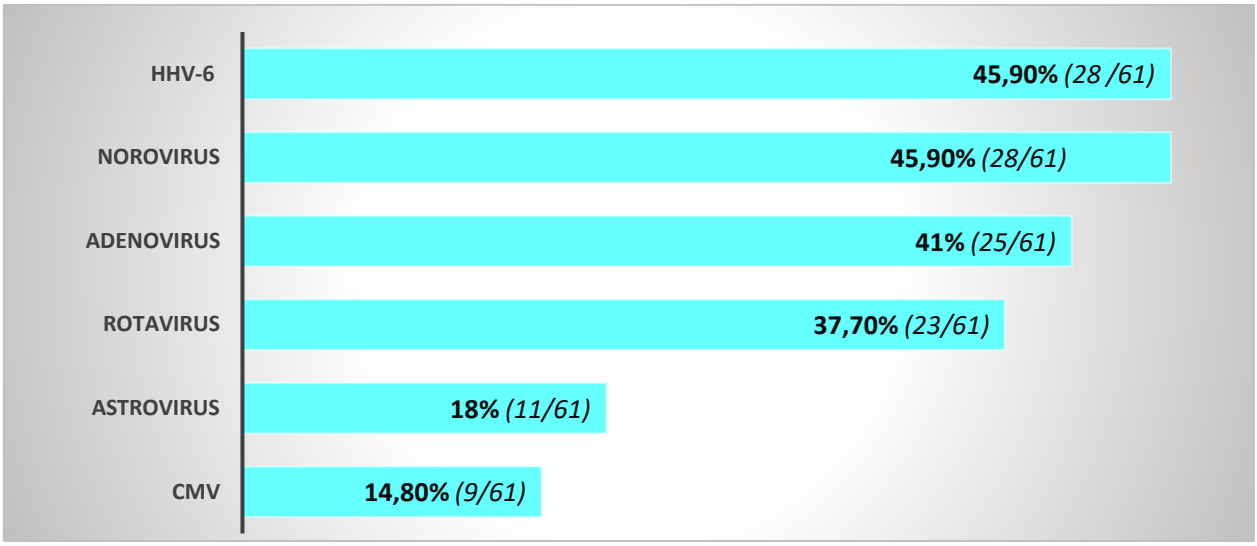


Рисунок 3.10. Вирусы, обнаруженные в биоптате толстой кишки пациентов 3-й группы

Следовательно, у пациентов после алло-ТГСК в биоптате СО толстой кишки наиболее часто выявляются HHV-VI, Norovirus и Adenovirus как при сочетанном поражении кишки (45,9%, 45,9% и 41%, соответственно), так и при изолированно вирусном (62,6%; 50%; 37,5%).

Нами сопоставлены степени острой РТПХ и типы вирусов, выявленные при биопсии слизистой толстой кишки у пациентов с колитом сочетанного генеза. Из данных Таблицы 3.11 следует, что у пациентов 3-й группы при 1-й степени статистически значимо преобладал Norovirus (66,7%), при 2-й степени - HHV-VI (51,9%). При 0-й и 3-й степенях тяжести РТПХ одинаково часто выявлялись Norovirus (80% и 40%, соответственно), HHV-VI (80% и 40%), Adenovirus (80% и 40%) и Rotavirus (60% и 40%); однако различия с частотой идентификации Astrovirus и CMV статистически не значимы ($p>0,05$). Четвертая степень острой РТПХ характеризовалась одинаковой частотой идентификации вирусов в биоптате СО толстой кишки.

Таблица 3.11. – Степень острой РТПХ и вид вируса, обнаруженные в биоптате толстой кишки пациентов 3-й группы (n=61)

Вирусы	**Степень острой РТПХ (n=61)**				
	0 ст. (n=5)	**1 ст. (n=18)**	**2 ст. (n=27)**	**3 ст. (n=5)**	**4 ст. (n=6)**
1. Norovirus	4 / 80%	12 / 66,7%	6 / 22,2%	2 / 40%	4 / 66,7%
2. HHV-VI	4 / 80%	6 / 33,3%	14 / 51,9%	2 / 40%	2 / 33,3%
	-	p_{1-2} = 0,119	p_{1-2} = ***0,047***	-	p_{1-2} = 0,567
3. Adenovirus	4 / 80%	5 / 27,8%	11 / 40,7%	2 / 40%	3 / 50%
	-	p_{1-3} = ***0,043***	p_{2-3} = 0,585	-	p_{1-3} = 1,00
4. Rotavirus	3 / 60%	8 / 44,4%	5 / 18,5%	2 / 40%	3 / 50%
	p_{1-4} = 1,00	p_{1-4} = 0,314	p_{2-4} = ***0,021***	-	p_{1-4} = 1,00
5. Astrovirus	1 / 20%	3 / 16,7%	5 / 18,5%	0 / 0%	2 / 33,3%
	p_{1-5} = 0,206	p_{1-5} = ***0,006***	p_{2-5} = ***0,021***	p_{1-5} = 0,444	p_{1-5} = 0,567
6. CMV	1 / 20%	0 / 0%	4 / 14,8%	0 / 0%	3 / 50%
	p_{1-6} = 0,206	p_{1-6} = ***<0,001***	p_{2-6} = ***0,008***	p_{1-6} = 0,444	p_{1-6} = 1,00

Далее нами сопоставлены данные колоноскопии и типы вирусов, выявленные при биопсии слизистой толстой кишки (Таблица 3.12).

Таблица 3.12. – Данные колоноскопии и типы вирусов, выявленные при биопсии слизистой толстой кишки, в 3-й группе пациентов

вирусы	**Данные гистологического исследования**			
	«апельсиновая корка» (n=52)	**очаговая гиперемия (n=32)**	**глубокие дефекты СО (n=14)**	**поверхностные дефекты СО (n=17)**
1. HHV-VI	22 / 42,3%	15 / 46,9%	10 / 71,4%	9 / 52,9%
2. Adenovirus	22 / 42,3%	15 / 46,9%	8 / 57,1%	4 / 23,5%
p_{1-2}	-	-	0,694	0,157
3. Norovirus	23 /44,2%	12 / 37,5%	3 / 21,4%	7 / 41,2%
p_{1-3}	1,00	0,613	***0,021***	0,731
p_{2-3}			0,120	0,464
4. Rotavirus	18 / 34,6%	9 / 28,1%	2 / 14,3%	4 / 23,5%
p_{1-4}	0,545	0,196	***0,006***	0,157
p_{2-4}			***0,046***	-
5. Astrovirus	11 / 21,2%	4 / 12,5%	1 / 5,9%	3 / 17,6%
p_{1-5}	***0,034***	***0,005***	***0,001***	0,070
p_{2-5}			***0,012***	1,00
p_{3-5}	***0,020***	***0,041***	0,595	0,258
6. CMV	7 / 13,5%	6 / 18,8%	4 / 28,6%	2 / 11,8%
p_{1-6}	***0,002***	***0,032***	0,057	***0,025***
p_{2-6}			0,251	0,656
p_{3-6}	***0,001***	0,163	1,00	0,117
p_{4-6}	***0,020***	0,732	0,648	0,656

Из данных Таблицы 3.12 следует, что при выявлении по данным колоноскопии «апельсиновой корки» HHV-VI, Adenovirus, Norovirus и

Astrovirus обнаружены одинаково часто (42,3%, 42,3%, 44,2% и 34,6%, соответственно) и статистически значимо чаще, чем Astrovirus и CMV (21,2% и 13,5%).

Визуализация очаговой гиперемии по данным колоноскопии ассоциировалась с обнаружением в биоптатах слизистой оболочки HHV-VI, адено- и Norovirusa (46,9%, 46,9% и 37,5%); Astrovirus и CMV выявлялись реже (12,5% и 18,8%). При глубоких дефектах слизистой оболочки толстой кишки наиболее часто идентифицировались HHV-VI и Adenovirus (71,4% и 57,1%); при поверхностных – только HHV-VI (52,9%), что было чаще, чем при CMV (11,8%; p=0,025).

При сравнительном анализе данных обследования 2-й и 3-й групп установлено, что в обеих группах визуализация «апельсиновой корки» и очаговой гиперемии ассоциировалась с наиболее часто встречающиеся при энтероколите после алло-ТГСК вирусами (HHV-VI, Norovirus и Adenovirus). В то же время, во 2-я группе, в отличие от 3-й, ни в одном из наблюдений не выявлены глубокие дефекты слизистой оболочки, при этом поверхностные – обнаружены лишь у 2-х пациентов с HHV-VI (40%). Следовательно, обнаружение по данным колоноскопии дефектов СО более характерно для иммунного поражения толстой кишки.

Далее нами сопоставлены данные гистологического исследования и типы вирусов, выявленных в биоптате слизистой оболочки толстой кишки, у 61 пациента 3-й группы (Таблица 3.13). В ходе исследования установлено, что апоптоз, деформацию крипт, отек собственной пластинки СО и ЛЦПИ вызывали одинаково часто HHV-VI, Norovirus, Adenovirus и Rotavirus, что было статистически чаще, чем Astrovirus и CMV ($p<0,05$). Этиопатогенетической роли какого-либо вируса в формировании фиброза и эрозий не установлено ($p>0,05$).

Таблица 3.13. – Данные гистологического исследования и типы вирусов, выявленных в биоптате слизистой оболочки толстой кишки, в 3-й группе

Вирусы	Данные гистологического исследования				
	апоптоз (n=56)	**деформация крипт (n=32)**	**отек собственной пластинки СО, ЛЦПИ (n=56)**	**фиброз (n=15)**	**эрозии (n=2)**
1. HHV-VI	27 /48,2%	18 / 56,3%	23 / 41,1%	8 / 53,3%	-
2. Norovirus	27 /48,2%	16 / 50%	27 /48,2%	5 / 33,3%	1 / 50%
p_{1-2}	-	*0,802*	*0,568*	*0,462*	-
3. Adenovirus	22 /39,3%	14 / 43,8%	22 / 39,3%	7 / 46,7%	1 / 50%
p_{1-3}	*0,446*	*0,453*	*1,00*	*1,00*	-
4. Rotavirus	20 / 35,7%	13 / 40,6%	20 / 35,7%	5 / 33,3%	1 / 50%
p_{1-4}	*0,250*	*0,317*	*0,697*	*0,462*	-
5. Astrovirus	9 /16,1%	3 / 9,4%	11 / 19,6%	4 / 26,7%	-
p_{1-5}	***<0,001***	***<0,001***	***0,023***	*0,263*	-
p_{3-5}	***0,010***	***0,003***	***0,037***	*0,449*	-
p_{4-5}	***0,030***	***0,039***	*0,090*	*1,00*	-
6. CMV	6 / 10,7%	4 / 12,5%	8 / 14,3%	3 / 20%	-
p_{1-6}	***<0,001***	***<0,001***	***0,002***	*0,128*	-
p_{3-6}	***<0,001***	***0,011***	***0,005***	*0,245*	-
p_{4-6}	***0,003***	***0,021***	***0,015***	*0,681*	

Таким образом, у большинства (73,8%) пациентов 3-й группы с сочетанным генезом поражением нижних отделов ЖКТ диагностированы 1-я и 2-я степени тяжести РТПХ.

При эндоскопическом осмотре изменения слизистой оболочки толстой кишки по типу «апельсиновой корки» чаще выявлены при энтероколите сочетанного генеза (иммунного и вирусного), чем при острой РТПХ (только иммунного генеза) – 52/61 (85,2%) и 7/12 (58,3%) [p=0,045]. Анализ по степеням острой РТПХ показал, что «апельсиновая корка» чаще обнаруживается у детей с сочетанным генезом поражения нижних отделов ЖКТ, чем у пациентов с иммунным генезом, при 1-й (88,9% и 40%, соответственно; p=0,017) и 2-й степенях (88,9% и 33,3%; p>0,05).

В целом поверхностные дефекты слизистой оболочки толстой кишки чаще визуализируются у детей с иммунным поражением нижних отделов ЖКТ, чем сочетанным (50% и 27,9%; p=0,176), в частности, при 1-й (80% и 16,7%; p=0,048) и 3-й степенях (100% и 33,3%; p>0,05).

Практически у всех пациентов 3-й группы обнаружены апоптоз, отек собственной пластинки СО и лимфоплазмоцитарная инфильтрация. Тип гистологической находки при морфологическом анализ биоптатов СО не зависел от эндоскопической картины, что было аналогично тенденциям в 1-й группе пациентов (острая РТПХ). Апоптоз при гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки толстой кишки выявлен у 91,8% пациентов 3-й группы. Однако, учитывая тот факт, что в ряде случаев (44,4%) этот морфологический признак выявлялся и до алло-ТГСК, он не может рассматриваться в качестве основного маркера острой РТПХ, а диагноз следует устанавливать, в том числе, на основании клинических данных и результатов колоноскопии.

У пациентов с колитом сочетанного генеза после алло-ТГСК в биоптате СО толстой кишки наиболее часто выявляются HHV-VI, Norovirus и Adenovirus как при сочетанном поражении кишки [3-я группа пациентов] (45,9%, 45,9% и 41%, соответственно), так и при изолированно вирусном [2-я группа] (62,6%; 50%; 37,5%; p>,05). При этом у пациентов 3-й группы при 1-й степени РТПХ статистически значимо преобладал Norovirus (66,7%), при 2-й степени - HHV-VI (51,9%), при 0-й и 3-й степенях РТПХ одинаково часто выявлялись Norovirus (80% и 40%, соответственно), HHV-VI (80% и 40%), Adenovirus (80% и 40%) и Rotavirus (60% и 40%). Четвертая степень острой РТПХ характеризовалась одинаковой частотой идентификации вирусов в биоптате СО толстой кишки.

Обнаружение по данным колоноскопии дефектов СО более характерно для иммунного поражения толстой кишки, так как при изолированно вирусном поражении толстой кишки (2-я группа), в отличие от сочетанного поражения (3-я группа), ни в одном из наблюдений не выявлены глубокие дефекты слизистой оболочки, поверхностные – обнаружены лишь у 2-х пациентов с идентифицированным HHV-VI (40%).

3.1.4. Эндоскопические маркеры хронической реакции «трансплантат против хозяина» (4-я группа)

Осложнением алло-ТГСК более позднего периода является хроническая РТПХ, которая представляет собой мультисистемное алло/аутоиммунное осложнение трансплантации, характеризующееся иммунной дисрегуляцией, иммунодефицитом, поражением и нарушением функции органов [65, 100]. Факторами высокого риска развития хронической РТПХ являются наличие в анамнезе острой РТПХ, применение периферических стволовых клеток крови, соотношение донор женского пола, реципиент мужского пола и более старший возраст пациента [20, 56]

В нашей работе обследовано 8 пациентов с хронической РТПХ (4-я группа) и вирусным поражением слизистой толстой кишки после алло-ТГСК, выполненной по поводу острого лимфобластного лейкоза – у 3 (37,5%) детей, первичных иммунодефицитов – у 3 (37,5%), острого миелобластного лейкоза – у 1 (12,5%), синдрома костномозговой недостаточности – у 1 (12,5%).

У 6 из 8 (75 %) пациентов развилась поздняя острая РТПХ с поражением нижних отделов ЖКТ и прогрессией в хроническую РТПХ на сроке от 5-ти до 7-ми месяцев после алло-ТГСК. У двух пациентов дебют хронической РТПХ на сроке 6-7 месяцев после алло-ТГСК без предшествующей острой РТПХ.

Возраст 8 детей варьировал от 5 до 16 лет, медиана составила 11 (7; 13,5) лет, статистически значимых различий с возрастом пациентов других групп не выявлено ($p>0,05$).

Всем 8 обследованным 4-й группы выполнялась колоноскопия в белом свете эндоскопами высокого разрешения Pentax (Япония). Во время эндоскопии выявлялись повреждения слизистой оболочки толстой кишки, и оценивалась степень поражения. На первом этапе исследования осуществлялся осмотр в белом спектре света, далее в режиме – i-scan.

При эндоскопическом осмотре изменения слизистой оболочки толстой кишки по типу «апельсиновой корки» были выявлены у большинства пациентов 4-й группы – у 6 из 8 (75%), очаговая гиперемия – у 4 (50%),

поверхностные дефекты слизистой оболочки – у 1 (12,5%), глубокие дефекты слизистой оболочки – у 2 (25%) [Таблица 3.14]. Статистически значимых различий с данными в 3-й группе нет (p>0,05)

Таблица 3.14. – Эндоскопические критерии острой и хронической РТПХ при сочетанном поражении слизистой оболочки толстой кишки (p>0,05)

Эндоскопические критерии	**Всего (n=69)**	**3-я группа (острая РТПХ) n=61**	**4-я группа (хроническая РТПХ) n=8**
«апельсиновая корка»	58 / 84,1%	52 / 85,2%	6 / 75%
очаговая гиперемия	36 / 52,2%	32 / 52,5%	4 / 50%
поверхностные дефекты СО	18 / 26,1%	17 / 27,9%	1 / 12,5%
глубокие дефекты	16 / 21,9%	14 / 23,0%	2 / 25%

У 2 из 8 (25%) пациентов 4-й группы проведено комплексное обследование не только после, но и до алло-ТГСК. Сравнительный анализ продемонстрировал, что такой критерий как «апельсиновая корка» определялся только после процедуры и не выявлялся до алло-ТГСК у обоих наблюдаемых.

Следовательно, «апельсиновая корка» идентифицируется не только при энтероколите сочетанного генеза, но и при хронической РТПХ и, вероятно, ассоциируется, в большей степени, именно с вирусным поражением слизистой оболочки толстой кишки.

Далее нами проанализированы результаты морфологического заключения биоптатов слизистой оболочки толстой кишки, взятых при колоноскопии: у большинства пациентов 4-й группы выявлены отек собственной пластинки слизистой оболочки, ЛПЦИ (87,5%) и апоптоз (62,5%), у половины – деформация крипт (50%), у четверти – крипт-абсцессы (25%). Статистически значимые различия между 3-й и 4-й группой обнаружены только в частоте апоптоза – она была выше (p=0,044) при острой РТПХ (91,8%), по сравнению с хронической (62,5%). Данные представлены в Таблице 3.15.

Таблица 3.15. – Гистологические признаки острой и хронической РТПХ при сочетанном поражении слизистой оболочки толстой кишки

Гистологические признаки	**3-я группа (острая РТПХ) n=61**	**4-я группа (хроническая РТПХ) n=8**	**p_{3-4}**
1. апоптоз	56 / 91,8%	5 / 62,5%	**0,044**
2. отек собственной пластинки СО, ЛПЦИ	56 / 91,8%	7 / 87,5%	0,536
3. деформация крипт	32 / 52,5%	4 / 50%	1,00
4. крипт-абсцессы	5 / 8,2%	2 / 25%	0,183
5. фиброз / склероз	15 / 24,6%	3 / 37,5%	0,421
6. полные /неполные эрозии	2 / 3,3%	-	-

Следовательно, выявление такого морфологического признака как апоптоз более характерно для острой РТПХ, чем с хронической.

В то же время, обращало внимание, что у одного из 2-х пациентов, которые были обследованы и до, и после алло-ТГСК, по данным гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки толстой кишки апоптоз определялся до процедуры, после – у обоих (100%). Также после операции у 1 ребенка в гистологическом заключении появилась деформация крипт слизистой, при этом до алло-ТГСК этот признак не выявлялся ни в одном из двух наблюдений.

У всех больных 4-й группы в биоптате толстой кишки обнаружены вирусы: HHV-VI – у 4 из 8 (50%), Norovirus – у 5 (62,5%), Adenovirus – у 2 (25%), Rotavirus – у 1 (12,5%), CMV – у 1 (12,5%), Astrovirus не определялся, что статистически значимо не отличалось от показателей в 3-й группе 45,9%; 45,9%; 41%; 37,7%; 14,8%; 18%, соответственно ($p>0,05$). EBV не обнаружен ни в одном из наблюдений двух групп.

У одного из 2-х пациентов, обследованных до алло-ТГСК, выявлен Cytomegalovirus, у второго – вирусы не обнаружены. После процедуры у первого, помимо CMV, идентифицированы EBV и HHV-VI, у второго – Norovirus. Следовательно, применение длительной иммуносупрессивной

терапии при хронической РТПХ приводит к увеличению вирусной нагрузки на организм ребенка.

Таким образом, частота хронической РТПХ с вирусным поражением слизистой толстой кишки в нашем исследовании составила 9% (8 из 89). У большинства (87,5%) осложнение возникло через 100 дней – 1 год после алло-ТГСК. Во время колоноскопии «апельсиновая корка» выявлялась у большинства пациентов с хронической РТПХ (у 75%), также как и при остром энтероколите сочетанного генеза (85,2%).

По результатам морфологического заключения биоптатов слизистой оболочки толстой кишки, взятых при колоноскопии, у большинства пациентов с хронической РТПХ выявлен апоптоз (62,5%), что было статистически значимо реже (p=0,044), чем при остром энтероколите сочетанного генеза (91,8%).

У всех пациентов с хронической РТПХ в биоптате толстой кишки обнаружены вирусы: HHV-VI (50%), Norovirus (62,5%), Adenovirus (25%), Rotavirus и CMV (по 12,5%), что статистически значимо не отличалось от показателей при остром энтероколите сочетанного генеза (p>0,05).

3.1.5. Алгоритм ведения пациентов после алло-ТГСК при обнаружении по данным колоноскопии патогномоничных для РТПХ критериев

В результате проведенного нами исследования мы пришли к заключению, что эндоскопия является высоко эффективным и безопасным методом в комплексной диагностике тяжелого поражения нижних отделов ЖКТ у пациентов после алло-ТГСК, позволяя выявить основные патогномоничные признаки, определяющие дальнейшую тактику терапии энтероколита. При этом стоит подчеркнуть, что морфологические признаки острой РТПХ, в частности, апоптоз, не являются специфичным и не могут рассматриваться в качестве маркеров патологии, а является лишь дополнительным критерием, необходимым для трактовки этиологии поражения ЖКТ.

При установлении диагноза, помимо гистологического заключения, целесообразно ориентироваться на комплекс данных, в том числе, на результаты колоноскопии, что было подтверждено методом нелинейной логистической регрессии, в ходе проведения которой определена комбинация наиболее эффективных маркеров сочетанного поражения слизистой оболочки толстой кишки после алло-ТГСК: отсутствие очаговой гиперемии и рыхлая слизистая оболочка вследствие выраженного отека («апельсиновая корка») по данным эндоскопии, а также число дней от даты ТГСК до манифестации энтероколита. Чувствительность полученной модели составила 98,6%, специфичность – 62,5%, точность – 95%, AUC – 0,962.

Такой эндоскопический критерий, как «апельсиновая корка», может рассматриваться как основной патогномоничный признак, определяющий дальнейшую тактику терапии энтероколита сразу, начиная с первых дней после колоноскопии и идентификации вирусных агентов в биоптате, еще до получения гистологического заключения.

При обнаружении по данным колоноскопии «апельсиновой корки» на фоне рыхлой слизистой оболочки дальнейшая тактика ведения пациента с подозрением на острую РТПХ определяется на основании получения в течение 1-3 суток данных вирусологического исследования биоптатов слизистой оболочки кишки, не дожидаясь результатов гистологического исследования биоптатов.

Поскольку у большинства пациентов острая РТПХ протекает с поражением кожи, желудочно-кишечного тракта и/или печени, к моменту проведения эндоскопического исследования больные, как правило, уже получают системную иммуносупрессивную терапию. В этой ситуации результат илеоколоноскопии становится ключевым для определения дальнейшей тактики лечения, так как помогает сделать выбор между усилением или снижением иммуносупрессии, необходимостью в добавлении топической терапии или назначении противовирусных препаратов. У детей с

3-4 степенью острой РТПХ ранняя коррекция терапии особенно важна, так как такие больные могут не дождаться лечения и погибнуть.

Неправильная трактовка поражения ЖКТ чревата тяжелыми последствиями. В частности, эскалация иммуносупрессивной терапии, используемой для контроля РТПХ, у пациента с вирусным колитом может привести к значительной и неконтролируемой прогрессии инфекционного процесса. С другой стороны, несвоевременное назначение иммуносупрессивной терапии при РТПХ чревато усугублением клинических проявлений и тяжести РТПХ.

Полученные результаты позволили нам разработать алгоритм ведения пациентов с подозрением на РТПХ после алло-ТГСК (Рисунок 3.11).



Рисунок 3.11. Алгоритм ведения пациентов после алло-ТГСК с подозрением на РТПХ при выявлении по данным колоноскопии «апельсиновой корки»

У пациентов с выявленными изменениями по типу «апельсиновой корки» при обнаружении вирусов в биоптате и наличии клинических признаков РТПХ

0-2 степеней лечение целесообразно начинать с противовирусных препаратов, при отсутствии эффекта – добавлять иммуносупрессивную терапию.

При РТПХ 3-4 степеней и отсутствии вирусов в биоптате сразу назначается иммуносупрессивная и топическая терапия; при определении вирусов – комплексная (иммуносупрессивная и противовирусная) терапия. После получения данных гистологического заключения биоптатов слизистой оболочки кишки метод лечения при необходимости корректируется.

Благодаря использованию эндоскопического метода диагностики нам удалось установить правильный диагноз и показать, что лишь в 14,8% наблюдений верифицируется изолированное течение острой РТПХ. Большинство случаев тяжелого энтероколита, требующего дифференциальной диагностики после алло-ТГСК, связано с сочетанным поражением интестинального тракта на фоне течения РТПХ в острой (68,5%) или хронической (9,0%) форме и инфекционного (вирусного) процесса. При этом у 9,0% обследованных с подозрением на РТПХ выявлено изолированно вирусное поражение кишки.

У пациентов с острой изолированной РТПХ ЖКТ в качестве препаратов первой линии использовали ГКС в дозе 2 мг/кг. При отсутствии эффекта назначали препараты 2-й линии: моноклональные антитела (Infliximab, Etanercept) или руксолитиниб в дозе 10 мг/м^2 и другие.

У детей с инфекционным энтероколитом терапия подбиралась в зависимости от этиологии поражения кишки. При выявлении вирусной инфекции (CMV, HHV-VI, Adenovirus, Enterovirus, EBV и пр.) проводили специфическое вирусостатическое лечение.

При сочетанном поражении кишки назначалась комплексная иммуносупрессивная и противовирусная терапия.

Благодаря разработанному алгоритму ведения пациентов после алло-ТГСК нам удалось скорректировать терапию еще до получения морфологического заключения у 8 пациентов, трансплантированных в 2023 году (проспективный этап). У всех 8 детей по данным колоноскопии

обнаружен критерий «апельсиновая корка» на фоне зернистости слизистой оболочки кишки, на основании чего было сформулировано эндоскопическое заключение «острая РТПХ» (Таблица 3.16).

Таблица 3.16. – Выбор терапии у 8 пациентов с выявленным при колоноскопии критерием «апельсиновая корка» в зависимости от данных вирусологического исследования биоптатов слизистой оболочки кишки (проспективный этап исследования)

группы пациентов	**степени РТПХ**	**количество пациентов**	**Терапия**
1-я группа	3 ст.	1	иммуносупрессивная
3-я группа	1 ст.	3	противовирусная
	3 ст.	2	иммуносупрессивная + противовирусная
	4 ст.	2	

Идентификация «апельсиновой корки» по данным колоноскопии у 7 детей с РТПХ 3-4 степеней позволила сразу после эндоскопического осмотра скорректировать иммуносупрессивную терапию, не дожидаясь морфологического заключения, что особенно важно у когорты столь тяжелых пациентов, так как такие больные могут погибнуть без своевременной эскалации иммуносупрессивной терапии.

По данным вирусологического исследования биоптатов слизистой оболочки кишки, полученных спустя сутки после колоноскопии, у 7 (из 8) обследованных обнаружены различные вирусы (Astrovirus, Adenovirus, Norovirus и Rotavirus), в связи с чем всем назначена противовирусная терапия, учитывающая вид возбудителя.

По результатам гистологического исследования у всех 8 пациентов был подтвержден диагноз острой РТПХ с поражением нижних отделов ЖКТ, во всех случаях была усилена системная иммуносупрессивная терапия с клиническим эффектом. У 6 (из 8) детей, у которых РТПХ также затрагивала кожу, терапия была начата раньше, но после илеоколоноскопии схему лечения скорректировали, добавив препараты Ведолизумаб в/в и Месалазин перорально, что также дало положительный результат.

У одного ребенка с изолированной острой РТПХ нижних отделов ЖКТ терапия была эмпирически дополнена глюкокортикостероидами (в дозе 1 мг/кг) еще до получения гистологического заключения, что привело к клиническому ответу. У другого пациента менять схему лечения не пришлось, поскольку у него развились тяжелые осложнения – инвагинация кишечника и септический шок, потребовавшие хирургического вмешательства. Состояние этого ребенка постепенно нормализовалось в результате массивной комбинированной терапии, направленной на коррекцию данных жизнеугрожающих состояний.

Таким образом, эндоскопический осмотр толстой кишки позволяет выявить патогномоничные признаки острой РТПХ, на основании которых сразу после колоноскопии и идентификации вирусов в биоптате еще до получения данных гистологического заключения назначается терапия в зависимости от того или иного поражения кишки (иммунное, вирусное, сочетанное), что при тяжелых степенях острой РТПХ позволяет спасти жизнь пациента. Коррекция лечения при необходимости осуществляется в соответствии с результатами морфологического заключения биоптатов слизистой кишки.

3.2. Эндоскопическая визуализация атрофии ворсинок терминального отдела подвздошной кишки в ранней диагностике острой реакции трансплантат против хозяина после аллогенной трансплантации стволовых клеток у детей

С целью изучения взаимосвязи между тяжестью клинического течения РТПХ, визуализацией атрофии ворсин по данным илеоколоноскопии и морфологическими изменениями слизистой оболочки терминального отдела подвздошной кишки (ТОПК) у детей с РТПХ, а также учитывая отсутствие аналогичных данных как в отечественной литературе, так и в зарубежной, нами проведено ретроспективное исследование, включающее 48 из 89 (53,9%) пациентов 1-й (8 из 12 / 66,7%) и 3-й (40 из 61 / 65,6%) групп, перенесших алло-

ТГСК, которым помимо колоноскопии для диагностики РТПХ дополнительно выполнялась илеоскопия. Во время эндоскопии выявлялись повреждения слизистой оболочки подвздошной кишки, и оценивалась степень поражения. На первом этапе исследования осуществлялся осмотр в белом спектре света, далее – в режиме i-scan.

Основным изученным нами при илеоколоноскопии признаком острой РТПХ была атрофия слизистой оболочки терминального отдела подвздошной кишки. В зависимости от наличия и степени выраженности атрофии все 48 детей, которым помимо колоноскопии, производился визуальный осмотр подвздошной кишки, были разделены на четыре подгруппы:

- ✓ в подгруппу А вошли 18 (37,5%) пациентов, имеющих по данным илеоскопии признаки выраженной атрофии (4 – из 1 группы; 14 – из 3-й);
- ✓ в подгруппу Б — 6 (12,5 %) детей, у которых выявлена атрофия ворсинок легкой степени (2 – из 1-й группы; 4 – из 3-й);
- ✓ в подгруппу В включены 7 (14,6%) пациентов без атрофии, но с признаками илеита (все из 3-й группы);
- ✓ подгруппу Г сформировали 17 (35,4 %) детей без признаков воспаления слизистой оболочки терминального отдела подвздошной кишки (2 – из 1-й группы; 15 – из 3-й).

Диагноз выраженной атрофии ворсинок ТОПК по данным илеоскопии устанавливали при наличии коротких неравномерных или частично отсутствующих ворсинок, на фоне которых просматривался сосудистый рисунок (подгруппа А, n=18) [Рисунок 3.12].

Атрофию легкой степени описывали при визуализации укороченных, уплощенных или утолщенных ворсинок (подгруппа Б, n=6). У 17 пациентов подгруппы В, у которых атрофии ворсинок не обнаружено, выявлены признаки илеита различной интенсивности (катаральный, эрозивный, эрозивно-язвенный).

Стоит подчеркнуть, что частота выявления атрофии в 1-й и 3-й группах среди 48 обследованных статистически значимо не различалась: 6/8 (75%) и 18/40 (48%), соответственно (p=0,249).

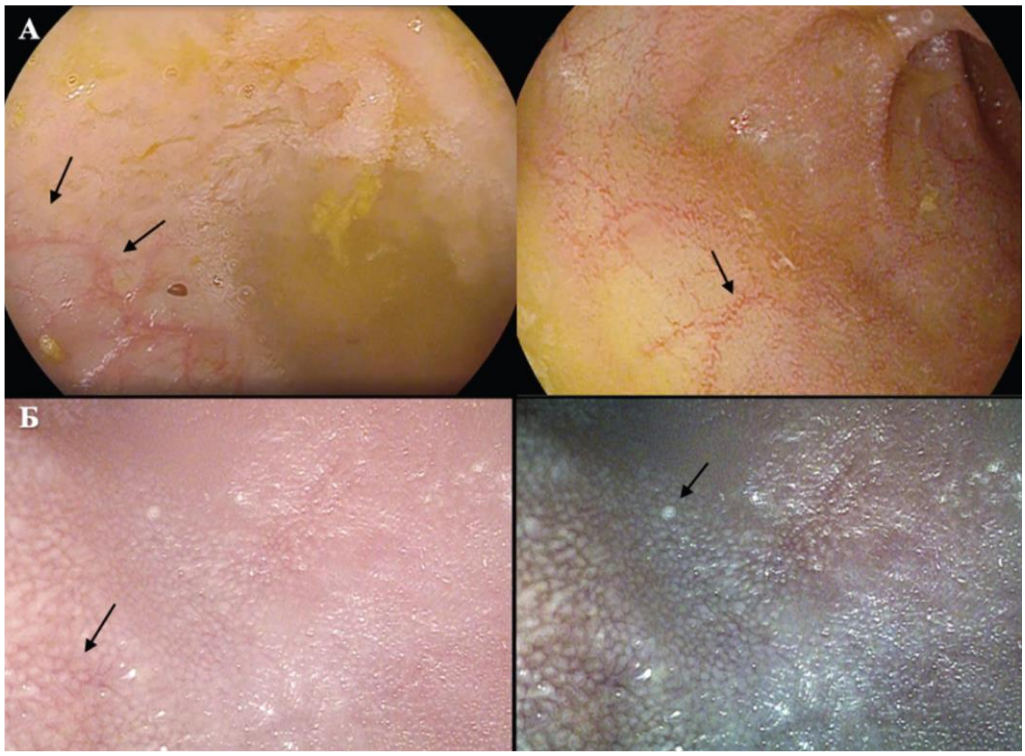


Рисунок 3.12 – Илеоскопия. Эндоскопическое изображение критериев выраженной атрофии СО ТОПК: а — на эндофото визуализированы короткие, неравномерные ворсинки, на фоне которых просматривается сосудистый рисунок; б — короткие расширенные ворсинки с множественными лимфангиоэктазиями, осмотр в белом свете и режиме i-scan

При эндоскопическом исследовании нами оценивались не только признаки атрофии ворсинок, но и выраженность воспалительных изменений терминального отдела подвздошной кишки.

В подгруппе Г (n = 17) по данным илеоскопии признаков воспаления СО ТОПК не выявлено.

При сопоставлении данных эндоскопии с тяжестью клинических проявлений острой РТПХ нижних отделов ЖКТ отмечена тенденция к выявлению острой РТПХ более тяжелой степени у детей подгрупп А и Б с эндоскопическими признаками атрофии ворсинок (Рисунок 3.13).

В частности, острая РТПХ 3-й степени диагностировалась только у детей с эндоскопическими признаками атрофии ворсинок (16,7% пациентов), Наоборот, у детей в подгруппах В и Г без признаков атрофии ворсинок

отмечена тенденция к более частому выявлению 0-й степени острой РТПХ, по сравнению с детьми с признаками атрофии (25% против 8,3%); однако эти различия статистически не значимы (p=0,244).

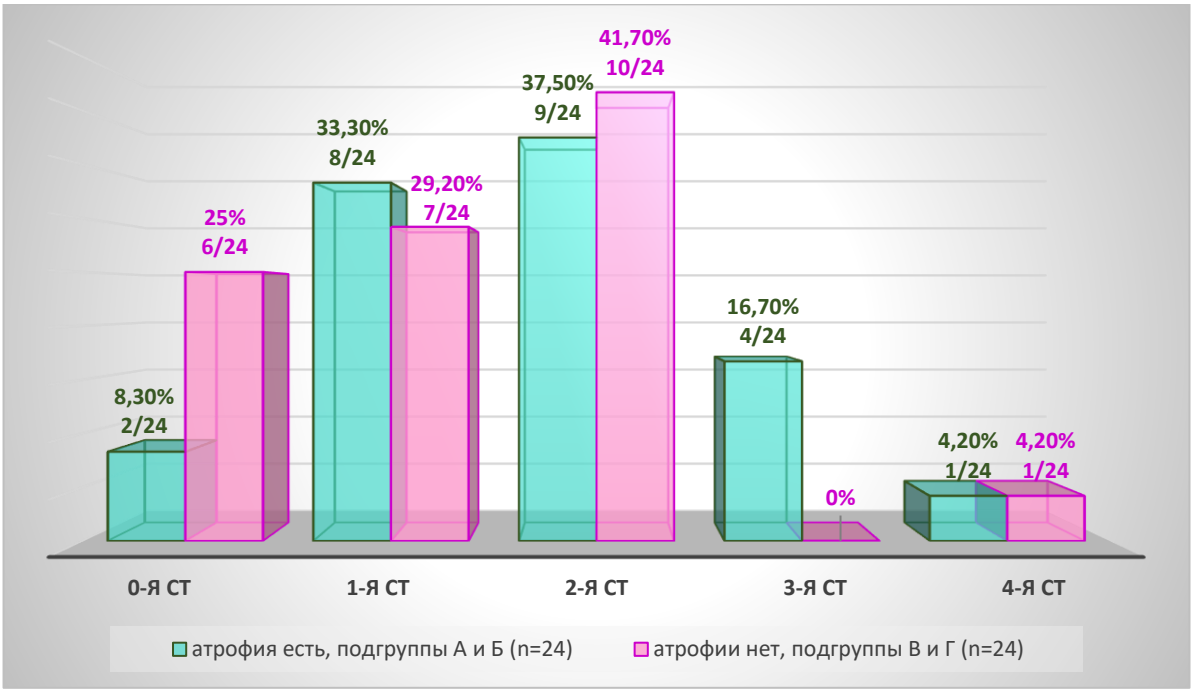


Рисунок 3.13. – Степени тяжести РТПХ и наличие атрофии ворсинок слизистой оболочки терминального отдела подвздошной кишки по данным илеоколоноскопии (p>0,05)

Следовательно, отмечена тенденция к положительной корреляции (p>0,05) между визуализацией атрофии ворсинок слизистой оболочки терминального отдела подвздошной кишки, подтвержденной по данным гистологического исследования, с выраженностью клинических проявлений острой РТПХ.

При патоморфологическом анализе полученного во время илеоколоноскопии материала определяли количество и соотношение ворсин и крипт, наличие апоптоза, деформации и/или разрушения крипт, отек собственной пластинки СО с лимфоплазмоцитарной инфильтрацией.

К признакам истинной атрофии по данным гистологического исследования отнесли:

- ✓ стертый рельеф,
- ✓ укороченная длина ворсин,
- ✓ соотношение размеров ворсинки/крипты менее 3:1.

При этом в биоптатах слизистой оболочки терминального отдела подвздошной кишки вышеперечисленные признаки истинной атрофии выявлены у 4 из 48 (8,3%) детей, которым помимо колоноскопии выполнена илеоскопия; апоптоз — у 31 (64,6%); деформированные и/или разрушенные крипты — у 11 (22,9%). [Рисунок 3.14].

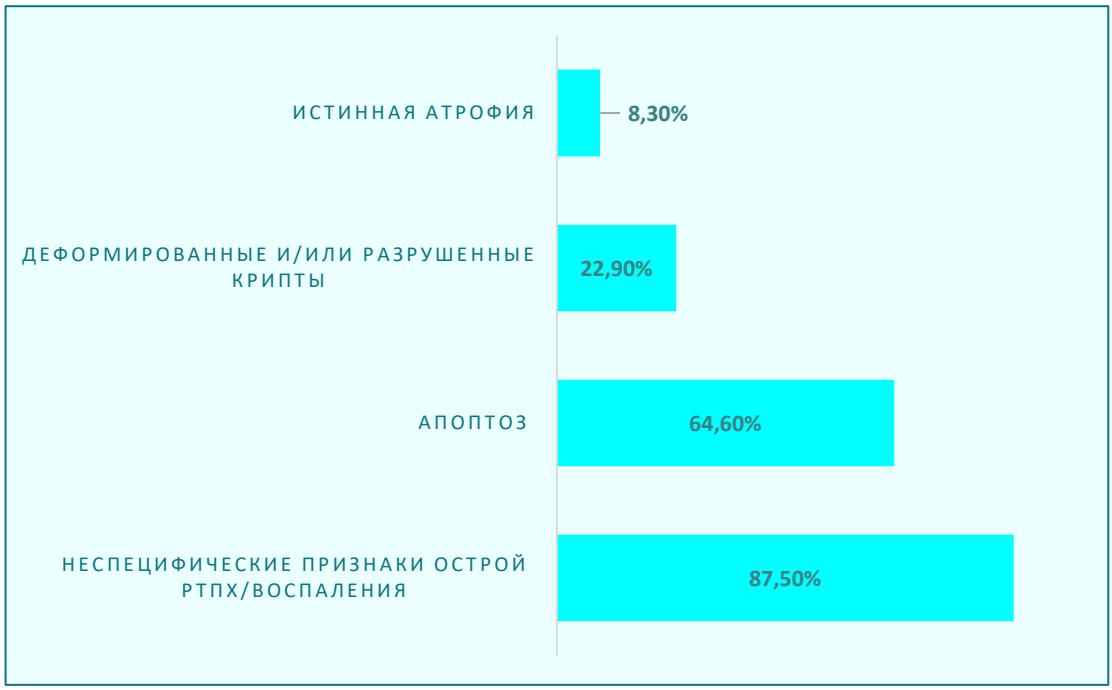


Рисунок 3.14. – Маркеры острой РТПХ при патоморфологическом анализе полученного во время илеоколоноскопии материала (n=48)

Также у 42 из 48 (87,5%) пациентов по данным гистологического исследования обнаружены другие неспецифические признаки острой РТПХ/воспаления – отек собственной пластинки СО и лимфоплазмоцитарная инфильтрация.

Всего у 45 из 48 (93,6%) пациентов диагноз острой РТПХ был подтвержден по данным илеоколоноскопии и гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки толстой кишки.

При сопоставлении данных эндоскопического исследования СО ТОПК с результатами гистологического заключения установлено, что, вопреки ожиданиям, лишь у 2 из 18 (11,1%) пациентов подгруппы А признаки выраженной атрофии, которые были обнаружены при эндоскопии, подтверждены гистологически. В то же время, у большинства детей — 16 из

18 (88,9%) – выявлены неспецифические признаки острой РТПХ и/или воспаления (отек собственной пластинки СО с лимфоплазмоцитарной инфильтрацией, апоптоз и/или деформация крипт). Именно перечисленные неспецифические признаки, даже при отсутствии истинной атрофии ворсинок, вызывали такую деформацию ворсинок подвздошной кишки, которая при эндоскопическом осмотре и выглядела как атрофия, но оказалась «ложной». Стоит отметить, что выраженный апоптоз и разрушение крипт в дальнейшем могут приводить к истинной атрофии ворсинок.

В подгруппе Б атрофия ворсинок ТОПК легкой степени гистологически верифицирована лишь у 1 из 6 (16,7%) пациента. Неспецифические признаки поражения кишки (апоптоз и/или деформация крипт), которые давали картину «ложной» атрофии при илеоскопии, определялись по данным гистологического заключения у 5 (83,3%) обследованных подгруппы Б.

Следовательно, у большинства пациентов подгрупп А и Б (21 из 24 / 87,5%) при илеоскопии обнаружена «ложная» атрофия, обусловленная неспецифическими гистологическими признаками (отеком, апоптозом, деформацией крипт). Лишь у 3 (12,5%) детей выявлена истинная атрофия, подтвержденная гистологически. Однако макроскопически картины истинной и ложной атрофии ворсинок ТОПК выглядели одинаково.

В подгруппе В (без атрофии, но с признаками илеита) по данным морфологического анализа ни у одного из 7 детей не выявлено признаков атрофии, что соответствовало ожиданиям. Единичные фигуры апоптоза и/или незначительная деформация крипт обнаружены у 6 (85,7%) пациентов подгруппы В. Однако гистологические изменения не были выраженными, вероятно, поэтому при эндоскопии у этих пациентов атрофии не обнаружено. Из макроскопических признаков илеита преобладали отек, контактная ранимость, лимфангиоэктазии слизистой оболочки.

У 13 из 17 (76,5%) пациентов подгруппы Г (без признаков воспаления СО ТОПК) при гистологическом анализе определялись следующие изменения: минимальный или умеренный отек собственной пластинки СО с

лимфоплазмоцитарной инфильтрацией, единичные фигуры апоптоза и/или деформация крипт. Истинная атрофии по данным гистологии все же выявлена у 1 (5,8%) ребенка, что, вероятнее всего, обусловлено наличием вирусного и бактериального воспаления кишки. В полученных при эндоскопии у этого больного биоптатах идентифицированы *Adenovirus, Cytomegalovirus, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Enterococcus faecium.* У 3 (17,6%) детей подгруппы Г отсутствовали морфологические изменения слизистой оболочки подвздошной кишки (диагноз острой РТПХ был установлен в связи с выявленными изменениями СО толстой кишки).

Эндоскопические изображения слизистой оболочки подвздошной кишки и результаты патоморфологического исследования, полученного при эндоскопии биоптата СО ТОПК, представлены на Рисунках 3.15 и 3.16.

На Рисунке 3.15 а отображены результаты эндоскопического осмотра слизистой оболочки ТОПК в белом свете. При этом слизистая оболочка бледно-розовая с очаговой гиперемией, отечная, бархатистость снижена, ворсинки утолщены и укорочены, неравномерные, определяются единичные эрозии звездчатой формы (указано стрелками).

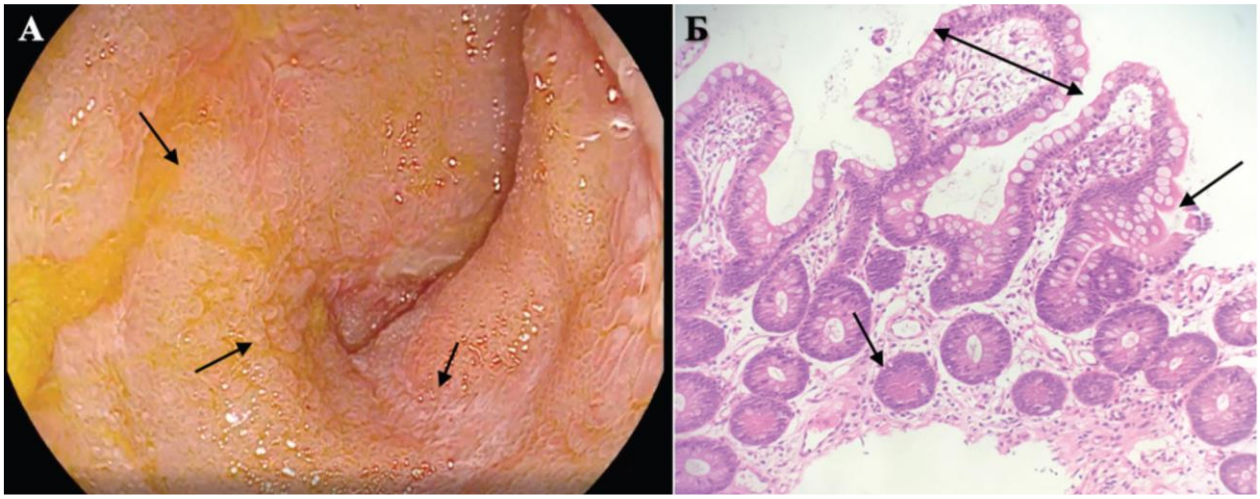


Рисунок 3.15. – Илеоскопия пациента Д., 11 лет. Диагноз: РТПХ 4 стадии с поражением ЖКТ 4 степени и печени 1 степени: *а* — эндоскопический осмотр СО ТОПК в белом свете; *б* — патоморфологическое исследование полученного при эндоскопии биоптата СО ТОПК с признаками истинной атрофии (окраска гематоксилином и эозином × 200), пояснения в тексте

Рисунок 3.15 *б* содержит данные патоморфологического исследования полученного при эндоскопии биоптата слизистой оболочки ТОПК, характерные для истиной атрофии: рельеф ворсин стерт, покровный эпителий сохранен, содержит умеренное количество интраэпителиальных лимфоцитов и апоптотических телец, собственная пластинка СО с выраженным фиброзом, количество крипт снижено, встречаются сдвоенные, деформированные и разрушенные крипты; характерна умеренная инфильтрация гранулоцитами, лимфоцитами, рассеянные осколки клеточных ядер.

На Рисунке 3.16. представлены результаты эндоскопического осмотра слизистой оболочки ТОПК в белом свете у пациента с энтероколитом в рамках РТПХ 1–2 степени II стадии. Визуализация слизистой оболочки бледно-розового цвета, бархатистой с ворсинками пальцевидной формы свидетельствовало об отсутствии как истинной, так и «ложной» атрофии (а). Результаты патоморфологического исследования полученного при эндоскопии биоптата с слизистой оболочки ТОПК были следующими: ворсины высокие, тонкие, соотношение длины ворсин к глубине крипт составляет 3:1, покрыты призматическими эпителиоцитами (указано стрелками), в глубине крипт определяются клетки Панета, собственная пластинка со слабовыраженным отеком, незначительной ЛПЦИ (б).

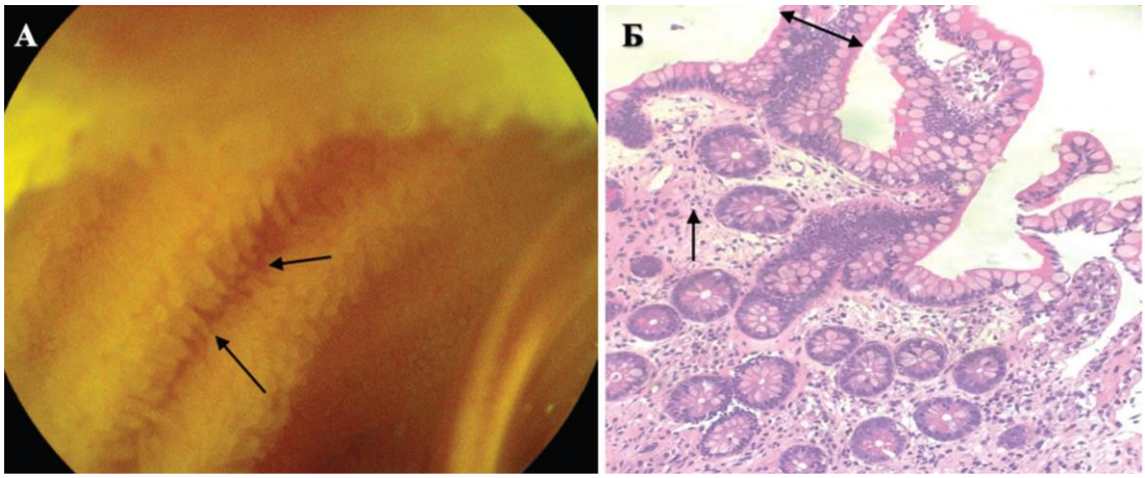


Рисунок 3.16. – Илеоскопия пациента С., 13 лет. Диагноз: энтероколит в рамках РТПХ 1–2 степени, II стадии, разрешение: а — эндоскопический осмотр СО ТОПК в белом свете; б — патоморфологическое исследование полученного при эндоскопии биоптата с СО ТОПК (окраска гематоксилином и эозином × 200), пояснения в тексте

Полученные результаты позволили нам прийти к заключению, даже у пациентов подгрупп В и Г, у которых по данным эндоскопии атрофии ворсинок не было, при гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки ПК в 85,7% и 82,4% наблюдений выявлялись слабовыраженные неспецифические изменения, недостаточные для имитации атрофии.

Информативность визуализации атрофии ворсинок ТОПК (истинной и «ложной») по данным илеоскопии с целью прогноза выраженности воспалительных и деструктивных изменений СО ПК при острой РТПХ была следующая: чувствительность – 94,4%; специфичность – 53,3%; точность теста – 68,8%; площадь под кривой (AUC) – 0,739 (Рисунок 3.17).

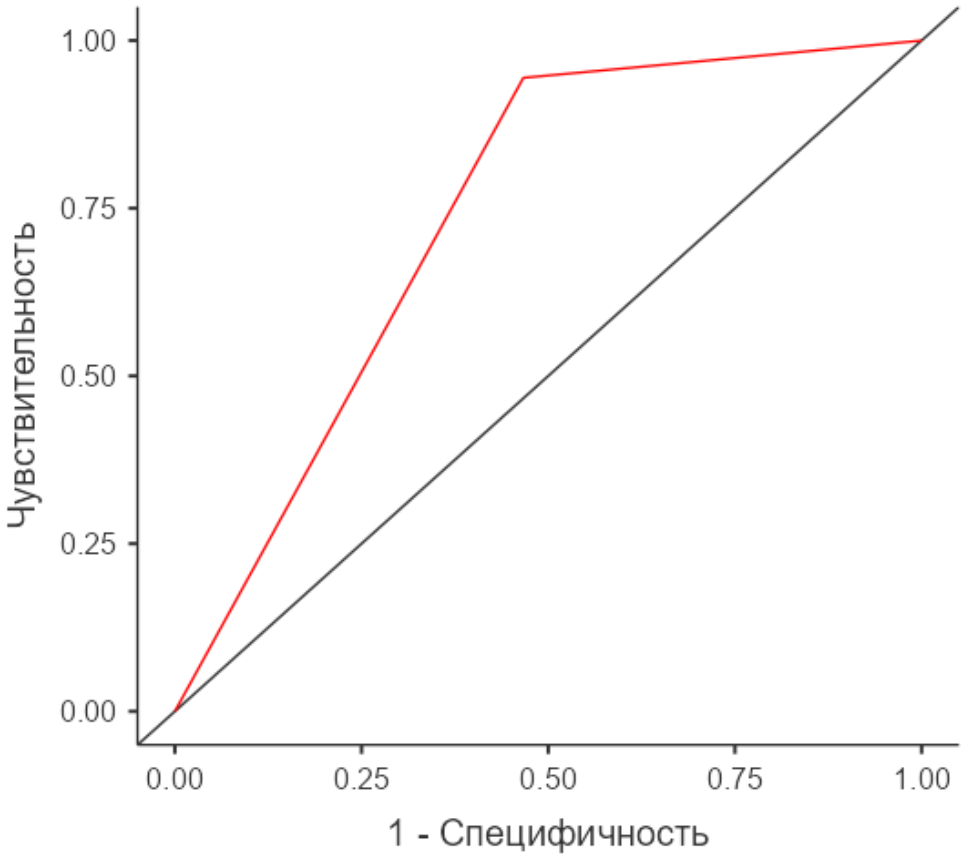


Рисунок 3.17. – ROC-кривая для предсказаний, полученных с использованием модели

Полученные результаты позволяют нам сделать вывод о важности выявления атрофии ворсинок ТОПК при эндоскопическом осмотре для диагностики острой РТПХ, поскольку визуализация этого признака при

илеоскопии отражает выраженность воспалительных и деструктивных изменений, происходящих в слизистой оболочке.

Даже при использовании самых современных технологий увеличения и улучшения изображения эндоскописту, тем не менее, невозможно отличить истинную атрофию (разрушение ворсин) от «ложной атрофии», которая имитирована неспецифическими изменениями слизистой оболочки подвздошной кишки (отеком, апоптозом, деструкцией крипт).

Однако обнаружение атрофии как истинной, так и ложной, при илеоскопии свидетельствует о более тяжелых морфологических изменениях слизистой подвздошной кишки – значимом отеке, тяжелой деструкции и множественных апоптозах. При этом «ложная» атрофия в дальнейшем может трансформироваться в истинную атрофию ворсинок.

Полученные при эндоскопическом и гистологическом исследованиях данные мы описали в условной классификации типов атрофических изменений слизистой оболочки терминального отдела подвздошной кишки при острой РПТХ, которую мы использовали для ранжирования пациентов:

- ✓ отсутствие атрофии (0-й тип) – слизистая оболочка бархатистая, рельеф представлен кишечными ворсинками в виде пальцевидных или листовидных выпячиваний слизистой в просвет кишки;
- ✓ легкая атрофия (1-й тип) – визуализация укороченных, уплощенных или утолщенных ворсинок;
- ✓ выраженная атрофия (2-й тип) – наличие коротких неравномерных или частично отсутствующих ворсинок, на фоне которых просматривался сосудистый рисунок;
- ✓ выраженная атрофия с эрозивно-язвенным изменениями (3-й тип) – на фоне коротких неравномерных или частично отсутствующих ворсинок выявляются поверхностные дефекты слизистой оболочки в виде небольших эрозий с четкой границей или крупных язв различной формы.

Также при выполнении биопсии слизистой оболочки подвздошной кишки важно соблюдение правильной техники – положение биопсийных щипцов перпендикулярно слизистой оболочке. При оценке полученного материала во время патоморфологического исследования необходимо оценивать длину всех

измеримых ворсинок и крипт, а также соотношение размеров ворсинки/крипты. Отсутствие макроскопических и морфологических изменений в слизистой оболочке подвздошной кишки не исключает РТПХ, При подозрении на желудочно-кишечную форму РТПХ необходимо проведение илеоколоноскопии с выполнением биопсии из визуально измененных участков как подвздошной, так и толстой кишки, с последующим гистологическим исследованием полученных биоптатов.

Таким образом, атрофия ворсинок в терминальном отделе подвздошной кишки является часто описываемым признаком при проведении илиоколоноскопии. Информативность визуализации атрофии ворсинок ТОПК вне зависимости от гистологического типа (истинная или «ложная») по данным илеоколоноскопии с целью прогноза выраженности воспалительных и деструктивных изменений слизистой оболочки подвздошной кишки при острой РТПХ была следующая: чувствительность – 94,4%; специфичность – 53,3%; точность теста – 68,8%; AUC – 0,739, что считаем удовлетворительным результатом. Следовательно, полученные результаты позволяют нам сделать вывод о важности использования такого диагностического критерия острой РТПХ, как атрофия ворсинок ТОПК, поскольку визуализация этого признака при илеоскопии отражает глубину воспалительных и деструктивных изменений, происходящих в слизистой оболочке.

3.3. Оценка влияния эндоскопических и морфологических маркеров острой реакции «трансплантат против хозяина» на исходы лечения детей, перенесших алло-ТГСК

Нами проведена оценка трехлетней выживаемости всех 137 пациентов с клиникой энтероколита, перенесших алло-ТГСК в НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева за период 2020-2023 гг.

Общая летальность за 3 года после алло-ТГСК составила 27,7% (38 из 137), средняя кумулятивная выживаемость – 0,73, стандартная ошибка – 0,037.

Количество нецензурированных наблюдений было 37/137 (27,0%), цензурированных – 100 (73,0%). График выживаемости 137 детей в течение 3 лет после алло-ТГСК методом Каплана–Мейера представлен на Рисунке 3.18.

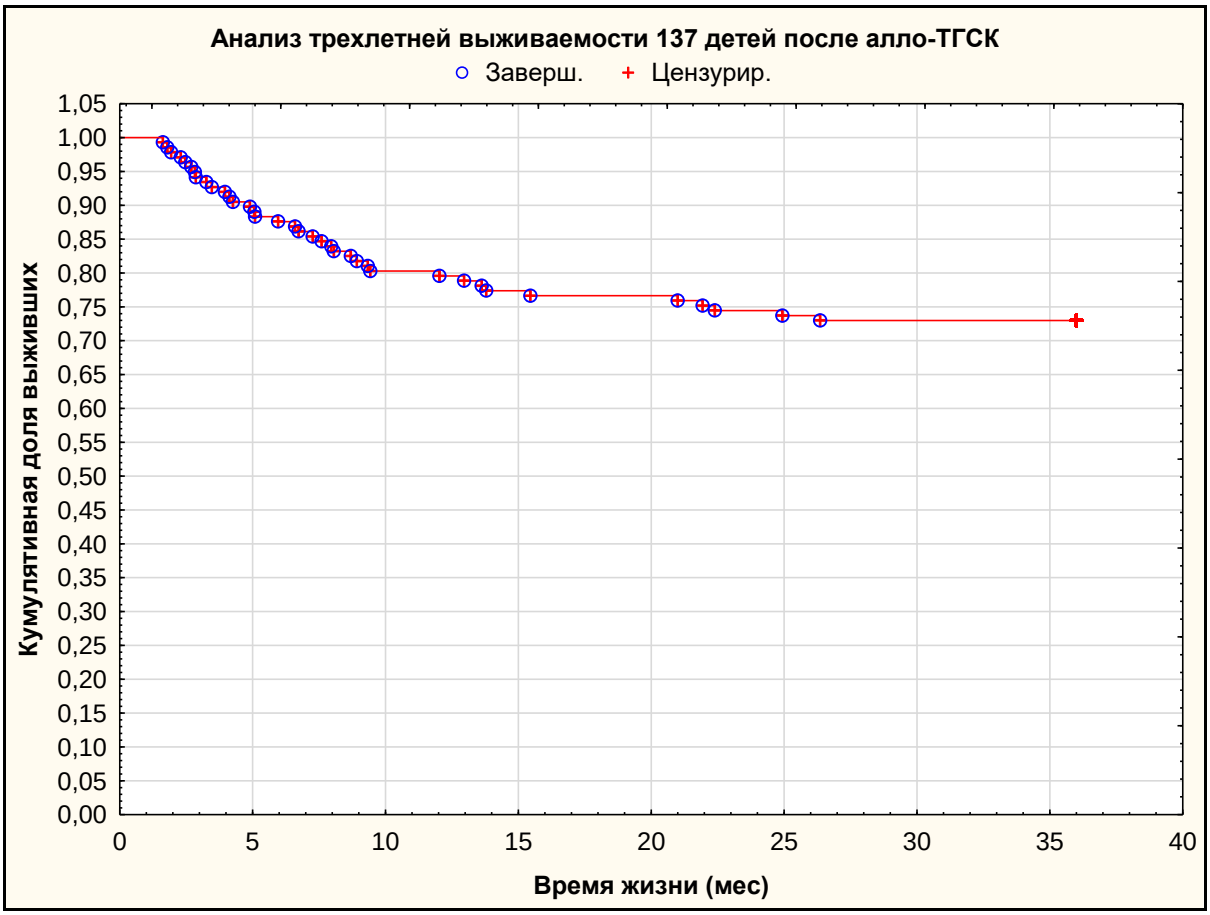


Рисунок 3.18. – Анализ трехлетней выживаемости пациентов с клиникой энтероколита, перенесших алло-ТГСК в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период 2020-2023 гг. [n=137] (метод Каплана-Мейера)

У 92 из 137 (67,2%) детей проводилась TCR-αβ деплеция, 29 из 92 (31,5%) пациентов умерли. Нами оценена выживаемость 137 детей после алло-ТГСК в зависимости от того, выполнялась ли TCR-αβ деплеция. Среди детей, которым клеточная терапия осуществлялась (n=92), нецензурированных было 28 (30,4%), цензурированных – 64 (69,6%); среди пациентов без TCR-αβ деплеции (n=45) – 9 (20,0%) и 36 (80,0%), соответственно (Рисунок 3.19).

Обращала внимание тенденция к снижению трехлетней кумулятивной выживаемости у детей, подвергшихся TCR-αβ деплеции, по сравнению с пациентами, которым процедура не выполнялась – 0,70 и 0,80; однако различия оказались статистически не значимы (p=0,237).

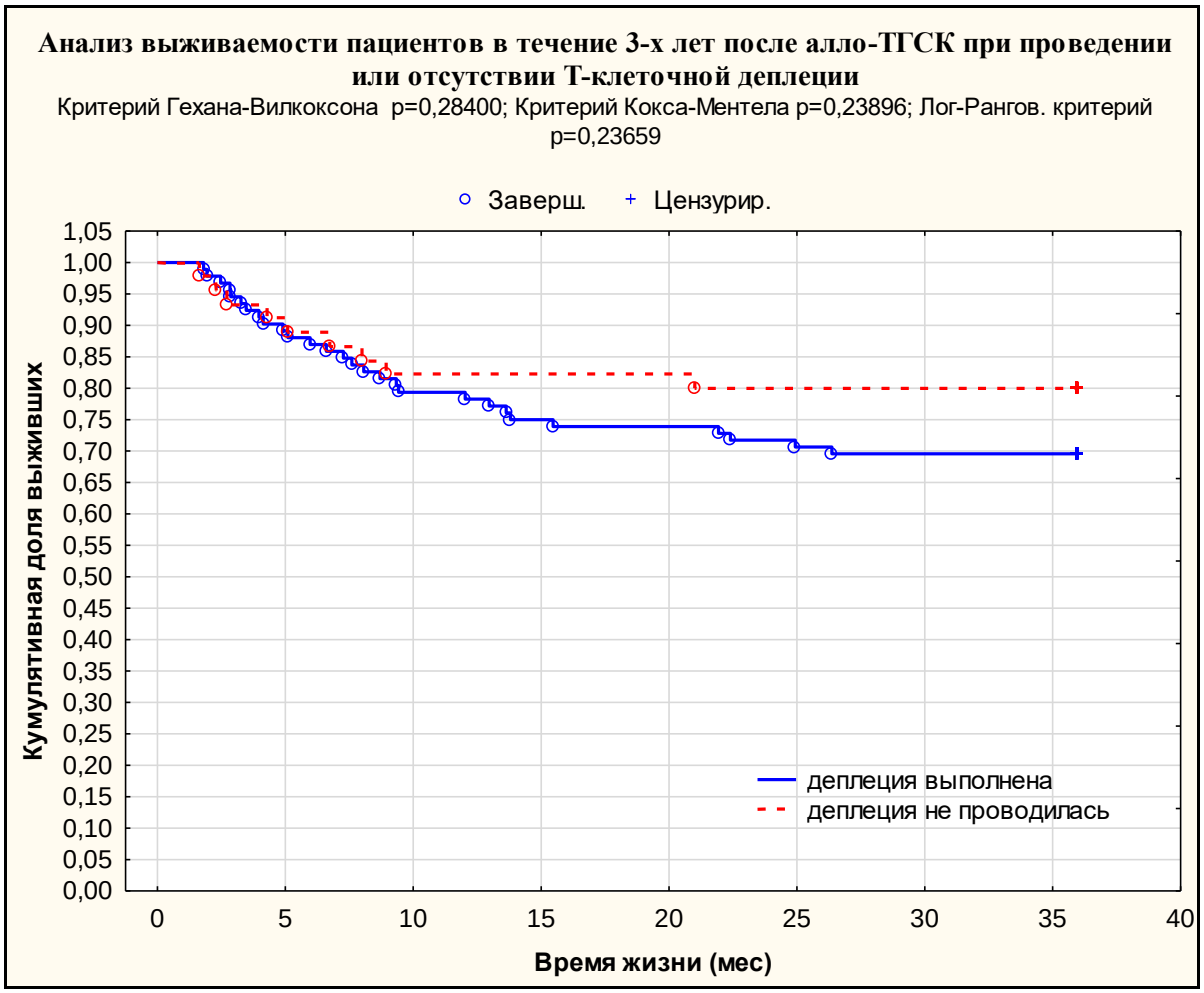


Рисунок 3.19. – Анализ выживаемости пациентов в течение 3-х лет после алло-ТГСК в зависимости от наличия или отсутствия клеточной терапии [n=137] (метод Каплана-Мейера)

Далее нами предпринята попытка изучения влияния эндоскопических и морфологических маркеров острой реакции «трансплантат против хозяина» на исходы лечения у 89 пациентов после алло-ТГСК, включенных в данное исследование. С этой целью проведен анализ трехлетней выживаемости детей, у которых при колоноскопии выявлены характерные для острой РТПХ визуальные критерии: «апельсиновая корка», очаговая гиперемия, поверхностные дефекты слизистой оболочки, глубокие дефекты слизистой оболочки. Также нами оценена выживаемость детей после алло-ТГСК в зависимости от полученных данных гистологического исследования и наличия или отсутствия морфологических маркеров острой РТПХ. Однако статистически достоверных различий между детьми, у которых определялись

вышеперечисленные признаки, и пациентами, у которых их не было, не обнаружено (p>0,05).

Отдельно нами была проанализирована выживаемость 48 детей, которым помимо колоноскопии произведена илеоскопия; наблюдение этих пациентов, как и всей когорты детей, длилось 3 года. Общая летальность составила: за 1-й год – 10,4% (5 из 48); за 2 года – 14,6% (7 из 48); за 3 года – 22,9% (11 из 48). Количество нецензурированных наблюдений составило 11 из 48 (22,92%), цензурированных – 37 (77,08%). При сравнении выживаемости детей, у которых при илеоскопии выявлены характерные для острой РТПХ визуальные признаки (атрофия слизистой оболочки ПК, гиперемия, язвы, эрозии, диффузные сливные дефекты и пр.), из-за малой выборки наблюдений статистически достоверных различий с пациентами, у которых не было вышеперечисленных признаков, не обнаружено (p>0,05).

Тем не менее, нами проведен сравнительный анализ 3-х летней выживаемости детей с выявленными по данным илеоскопии признаками атрофии ворсинок терминального отдела подвздошной кишки (n=18) и пациентов без этих изменений (n=30) [Рисунок 3.19].

При анализе данных, представленных на Рисунке 3.20 обращала внимание тенденция к снижению двухлетней кумулятивной выживаемости у детей с признаками атрофии, по сравнению с пациентами без таковых – 0,78 и 0,90 (p=0,230); однако к 3-му году жизни показатели сравнялись – 0,78 и 0,77, соответственно (p=0,941).

Далее нами оценена выживаемость детей после алло-ТГСК в зависимости от полученных данных гистологического исследования и наличия или отсутствия морфологических маркеров острой РТПХ.

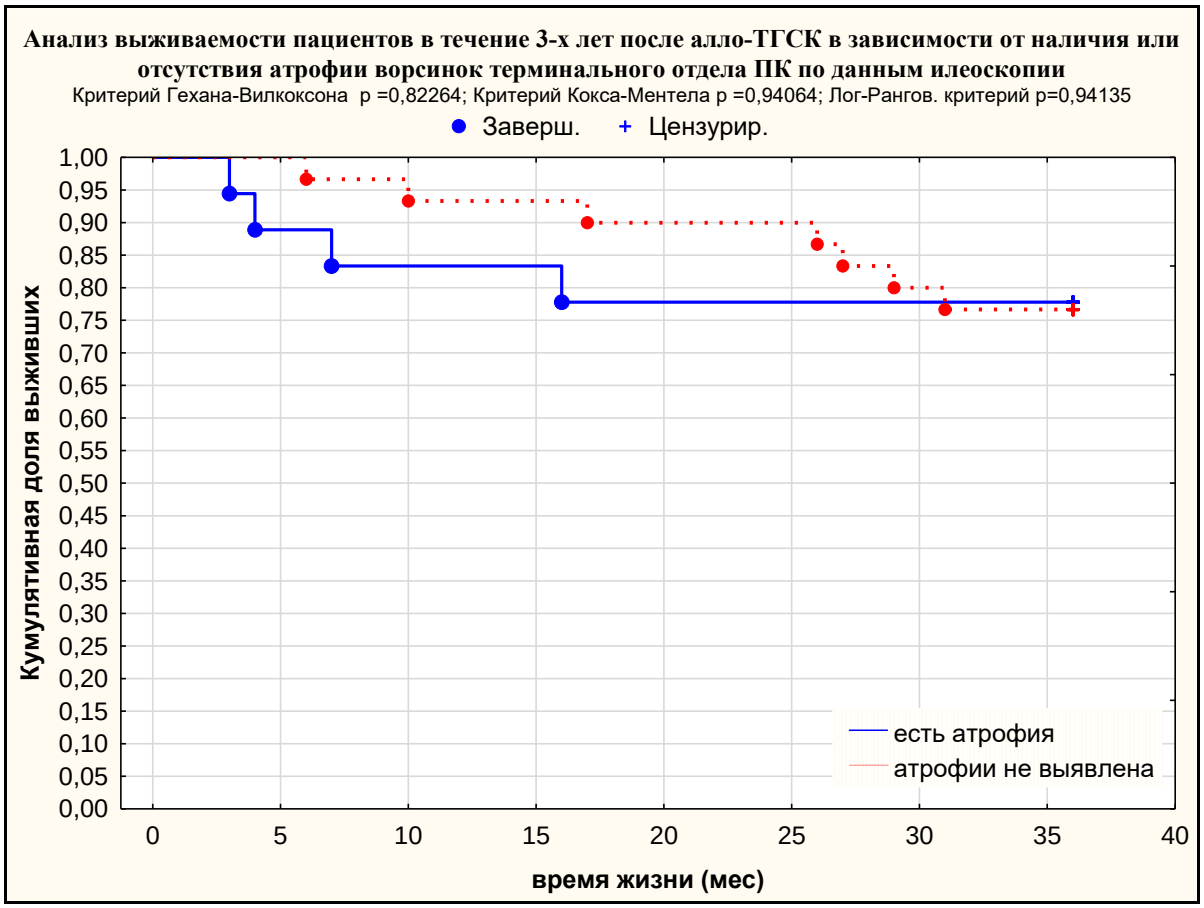


Рисунок 3.20. – Анализ выживаемости пациентов в течение 3-х лет после алло-ТГСК в зависимости от наличия или отсутствия атрофии ворсинок ТОПК по данным илеоскопии [n=48] (метод Каплана-Мейера)

Представляет особый интерес проведенный нами сравнительный анализ трехлетней выживаемости детей с признаками деструкции крипт слизистой оболочки ПК по данным гистологического заключения (n=11) и без таковых (n=37). Данные представлены на Рисунке 3.21.

Количество нецензурированных наблюдений составило 11 из 48 (22,92%), цензурированных – 37 (77,08%). Кумулятивная выживаемость была статистически значимо ниже у детей с признаками деструкции, чем у пациентов без таковых – 0,55 и 0,84, соответственно (p=0,042).

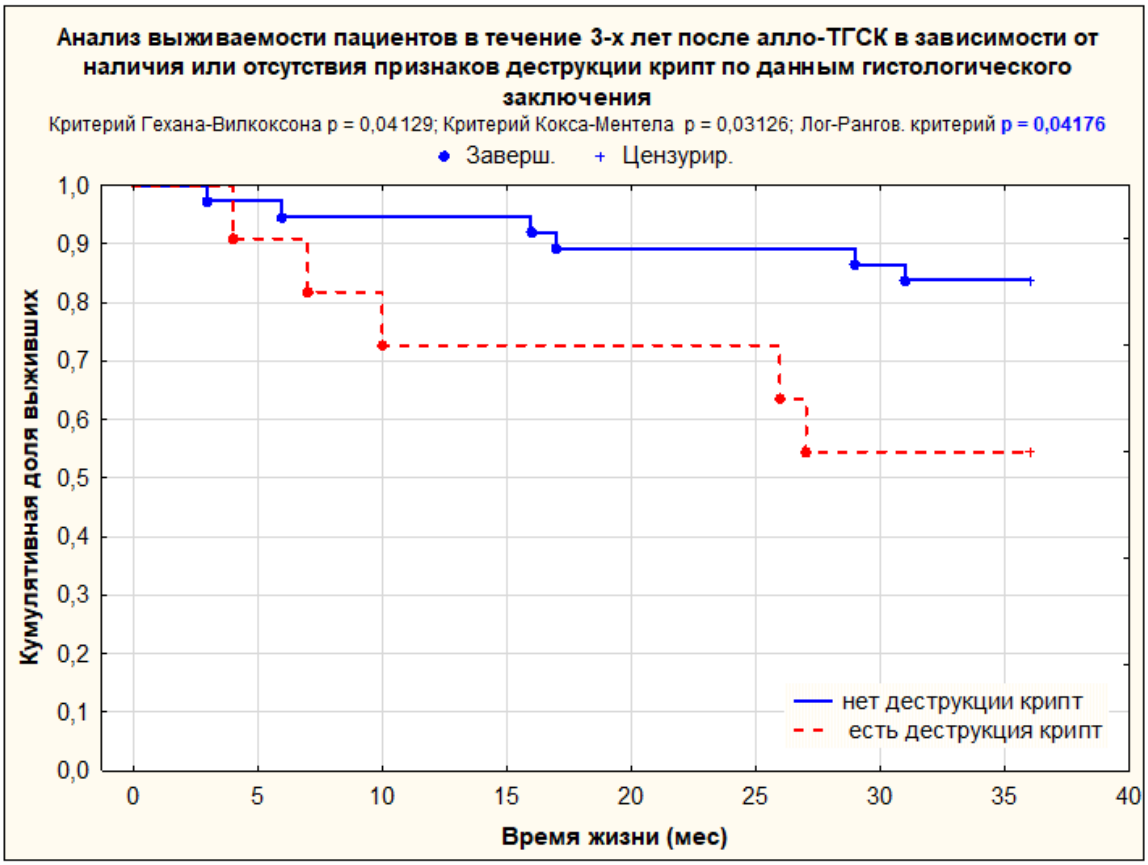


Рисунок 3.21. – Анализ выживаемости пациентов в течение 3-х лет после алло-ТГСК в зависимости от наличия или отсутствия признаков деструкции крипт по данным гистологического заключения [n=48] (метод Каплана-Мейера)

Таким образом, важным параметром, влияющим на трехлетнюю выживаемость детей с ЖКТ РТПХ после алло-ТГСК, является выявляемая по данным морфологического исследования биоптатов деструкция крипт слизистой оболочки подвздошной кишки (морфологическая основа атрофии ворсинок ТОПК). Кумулятивная выживаемость статистически значимо ниже у детей с этим признаком, чем у пациентов без такового – 0,55 и 0,84, соответственно (p=0,042), что позволяет расценивать деструкцию крипт слизистой оболочки подвздошной кишки прогностическим маркером исхода заболевания. Следовательно, осмотр подвздошной кишки с биопсией слизистой у пациентов с подозрением на острую РТПХ после алло-ТГСК целесообразен, так как морфологическая оценка признаков деструкции крипт в биоптате слизистой ПК позволяет прогнозировать выживаемость детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность и безопасность аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с заболеваниями крови и первичными иммунодефицитными состояниями не теряет своей актуальности [1, 3, 22, 51, 213]. Среди широкого спектра осложнений алло-ТГСК особое место занимает реакция «трансплантат против хозяина» и вирусные инфекции. Основными «мишенями» для острой РТПХ являются кожа, печень и желудочно-кишечный тракт [9, 10, 56, 58, 145, 237].

Учитывая неспецифичность клинических проявлений РТПХ, поскольку энтероколит и гемоколит после алло-ТГСК могут быть ассоциированы не только с развитием РТПХ, но и с инфекционным процессом, в первую очередь, вирусным, установление правильного диагноза остается сложной проблемой [142, 160]. Неверная трактовка поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и, как следствие, неправильный выбор тактики терапии чреваты тяжелыми последствиями.

Особый интерес среди клиницистов вызывает ранняя диагностика острой РТПХ. Однако подобные исследования проводятся, в основном, за рубежом и только у взрослых пациентов [111, 166, 270]. Важным инструментом для сужения диагностического поиска считается эндоскопия нижних отделов ЖКТ [130, 169, 176, 214, 250]. Однако роль эндоскопии в получении данных о характерных эндоскопических изменениях, необходимых для диагностики РТПХ у детей, по-прежнему является предметом для дискуссии, а опыт ограничен лишь единичными публикациями [119, 132].

Нами впервые проведено исследование, в котором разработаны прогностические критерии диагностики РТПХ после алло-ТГСК у детей в возрасте от 4 месяцев до 18 лет, основываясь на эндоскопическом осмотре толстой («апельсиновая корка», рыхлая слизистая, очаговая гиперемия, дефекты слизистой оболочки) и подвздошной (атрофия слизистой) кишок, а

также данных морфологического заключения биоптатов слизистой оболочки (апоптоз, деформация крипт, отек, лимфоплазмоцитарная инфильтрация).

Выполненная нами эндоскопическая диагностика РТРХ при осмотре толстой кишки основывалась на визуализации критериев, используемых Katsuya Endo и соавторами у взрослых пациентов [125] и адаптированных нами для диагностики РТПХ у детей:

а) изменения архитектоники слизистой оболочки, напоминающие апельсиновую корку или панцирь черепахи (зернистая или рыхлая поверхность слизистой оболочки на фоне ее отека),

б) очаговая гиперемия (участки покраснения слизистой диаметром от 1 до 2 см с нечеткой границей, повышенная ранимость при контакте с эндоскопом),

в) поверхностные дефекты слизистой оболочки (небольшие эрозии различной формы с четкой границей),

г) глубокие дефекты слизистой оболочки (крупные язвы неправильной или географической формы).

Нами установлено, что у 7 из 12 (58,3%) детей 1-й группы при колоноскопии имели место изменения архитектоники слизистой оболочки, напоминающие **апельсиновую корку или панцирь черепахи**, у 6 (50%) – **очаговая гиперемия**. При вирусном поражении толстой кишки, по сравнению с иммунным, отмечена тенденция к более частоту выявлению «апельсиновой корки» (75% и 58,3%, соответственно) и очаговой гиперемии (87,5% и 50%); но из-за малой выборки различия между группами статистически не значимы ($p>0,05$). При этом у 8 пациентов 2-й группы с визуализацией «апельсиновой корки» и очаговой гиперемии преимущественно ассоциировались следующие типы вирусов: HHV-VI (у 60% и 100%, соответственно), Norovirus (у 100% и 75%) и Adenovirus (у 100% и 66,7%).

Важно отметить, что у двух пациентов с вирусным энтероколитом, у которых комплексное обследование выполнено до и после алло-ТГСК, исходно по данным колоноскопии изменений по типу «апельсиновой корки» не было. После алло-ТГСК этот критерий обнаружен у обоих детей.

Полученные данные о более частом выявления критерия «апельсиновая корка» при вирусном поражении СО толстой кишки, вероятно, связаны с тем, что при инфицировании отек собственной пластинки слизистой оболочки приводит к разрежению плотности расположения крипт в толстой кишке, тем самым, подчеркивается рельеф слизистой, образуются борозды, расширяются крипты, вследствие чего слизистая оболочка толстой кишки становится похожей на панцирь черепахи, или «апельсиновую корку» [125, 141].

Сравнительный анализ данных эндоскопического осмотра слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с острой РТПХ 1-й и 3-й групп выявил аналогичную ситуацию: изменения по типу «апельсиновой корки» чаще обнаруживались у детей с колитом сочетанного генеза, чем у пациентов только с иммунным поражением слизистой, как в целом (85,2% и 58,3%, соответственно; $p=0,045$), так и при 1-й (88,9% и 40%; $p=0,017$) и 2-й (88,9% и 33,3%; $p>0,05$) степенях, что, вероятно, объяснялось вирусным инфицированием слизистой оболочки у детей 3-й группы. К образованию «апельсиновой корки» в 3-й группе были одинаково причастны HHV-VI, Adenovirus, Norovirus и Astrovirus (42,3%, 42,3%, 44,2% и 34,6%, соответственно), очаговой гиперемии – HHV-VI, Adenovirus и Norovirus (46,9%, 46,9% и 37,5%).

Анализ частоты макроскопических изменений выявил закономерности в группе пациентов с колитом сочетанного генеза (3-я группа). При 4-й степени РТПХ признак «апельсиновая корка» встречался достоверно чаще, чем глубокие дефекты слизистой (83,3% против 0%; $p=0,015$). При 2-й степени этот же маркер преобладал над очаговой гиперемией и поверхностными дефектами (88,9% против 55,6% и 22,2% соответственно; $p<0,05$). Аналогичная картина наблюдалась при 1-й степени: признак «апельсиновая корка» обнаруживался чаще, чем очаговая гиперемия, поверхностные и глубокие дефекты (88,9% против 50%, 16,7% и 16,7%; $p<0,05$). Для 0-й и 3-й степени также отмечена тенденция к более частому выявлению «апельсиновой

корки», однако в этих подгруппах из-за малого числа наблюдений статистически значимых различий не получено.

При иммунном генезе колита эндоскопический критерий «апельсиновая корка» визуализировался у всех детей с 3-й и 4-й степенями, в то же время, у пациентов с 1-й и 2-й степенями подобные изменения обнаружены реже – 40% и 33,3%, соответственно, но статистически незначимо ($p>0,05$).

Также нами установлено, что изменения по типу «апельсиновой корки» идентифицировалась не только при острой РТПХ с сочетанным поражением, но и при хронической РТПХ, также с сочетанным генезом; при этом частота выявления признака не различалась между группами – 85,2% и 75%, соответственно ($p>0,05$).

Следовательно, такой эндоскопический критерий как «апельсиновая корка» появляется после алло-ТГСК и, вероятно, в большей степени ассоциируется с вирусным поражением слизистой оболочки толстой кишки. При иммунном генезе повреждения изменения СО по типу «апельсиновой корки» также могут обнаруживаться при колоноскопии, но при этом должны настораживать в отношении более тяжелых степеней РТПХ – 3-й и 4-й. Учитывая высокую частоту ассоциации иммунного и вирусного поражений нижних отделов ЖКТ после алло-ТГСК (у 77,5%), критерий «апельсиновая корка», ассоциирующийся с отеком и рыхлостью слизистой оболочки толстой кишки, может рассматриваться как основной прогностический при диагностике острой РТПХ, а также свидетельствовать о том, что помимо иммунного, имеется и вирусное поражение СО толстой кишки.

Развитие и **улучшение эндоскопической визуализации**, а также возможность увеличения эндоскопического изображения открывает перед врачам-эндоскопистам перспективы изучать микроанатомию слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта in vivo, а также оценивать изменения микроциркуляторного русла [63, 130, 166, 169, 176, 266, 280].

Нами доказано, что для выявления эндоскопической картины «апельсиновая корка» целесообразно улучшение визуализации путем

распыления на слизистую оболочку через спрей-катетер 0,4% раствора индигокармина. Применение метода хромоэндоскопии, по сравнению с технологией улучшения визуализации i-scan, является предпочтительным для более качественного выявления эндоскопического критерия «апельсиновая корка» и выполнения прицельной биопсии наиболее измененных участков слизистой оболочки толстой кишки, что совпадало с данными исследования K. Endo и соавт., выполненного у взрослых пациентов [125]. Следовательно, эндоскопический критерий «апельсиновая корка» может рассматриваться как основной патогномоничный признак, влияющий на дальнейшую тактику терапии энтероколита.

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 изменений, напоминающих апельсиновую корку [64, 99, 178].

На основании анализа полученных данных нами предложен новый алгоритм эндоскопического осмотра слизистой оболочки кишки: на 1-м этапе осмотр в белом свете, на 2-м – в узком спектре света (например, i-scan), на 3-м этапе – проведение хромоэндоскопии. Разработанный нами алгоритм позволяет оптимизировать эндоскопическую диагностику острой РТПХ.

Другими эндоскопическими критериями РТПХ, часто описываемыми в литературе, являются **поверхностные и глубокие дефекты слизистой оболочки толстой кишки** [105, 109, 125, 129, 130, 132, 160, 271].

В нашем исследовании поверхностные дефекты слизистой оболочки (эрозии) обнаружены у половины пациентов с острой РТПХ – у 6 из 12 (50%), глубокие дефекты слизистой оболочки – у 2 (16,7%). В то же время, при вирусном поражении толстой кишки ни в одном из наблюдений не выявлены глубокие дефекты слизистой оболочки, при этом эрозии во 2-й группе, по

сравнению с 1-й, обнаружены реже – 25% и 50%, соответственно (p>0,05). Образование поверхностных и глубоких дефектов слизистой оболочки толстой кишки при иммунном повреждении после алло-ТГСК, вероятно, является следствием лимфоплазмоцитарной инфильтрации слизистой оболочки толстой кишки в результате активации Th2-клеток, а также гиперэкспрессии таких провоспалительных цитокинов, как фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), эпидермальный фактор роста, интерлейкины (IL) и интерферон (IFN), IL-1b, IL-2, IL-4, IL-15,IFN-g, нейропептиды, молекулы адгезии и внутриклеточного сигнала [12, 158].

Сравнительный анализ встречаемости поверхностных дефектов слизистой оболочки у пациентов с острой РТПХ (1-я и 3-я группы) выявил ряд закономерностей. Статистически значимые межгрупповые различия были обнаружены только у пациентов с 1-й степенью тяжести иммунного конфликта: эрозии чаще визуализировались в 1-й группе, чем в 3-й (80% против 16,7%; p=0,048). Также нами отмечена тенденция к более частому выявлению поверхностных дефектов в 1-й группе при 3-й степени острой РТПХ (100% против 33,3%), однако различия не достигли статистической значимости (p>0,05). Частота обнаружения глубоких дефектов слизистой оболочки достоверно не различалась между группами при всех стадиях заболевания (p>0,05).

Следовательно, обнаруженные по данным колоноскопии дефекты слизистой оболочки (в основном, поверхностные), в большей степени, свойственны иммунному поражению толстой кишки, характеризующемуся гиперэкспрессией провоспалительных цитокинов.

Известно, что клинический диагноз РТПХ требует гистологического подтверждения. **Морфологическое исследование** биопсийного материала является «золотым стандартом» диагностики РТПХ [46, 104, 111, 130, 166, 169, 226, 263, 270]. Характерными признаками РТПХ при патоморфологическом исследовании являются нарушение формы крипт, их расположения, а также наличие очагов апоптоза [63, 125].

Учитывая тот факт, что режим кондиционирования, CMV-инфекция и иммуносупрессивная терапия (микофенолат мофетил), также как РТПХ могут индуцировать вышеперечисленные микроскопические изменения, по мнению ряда авторов, патогномоничных гистологических признаков при РТПХ нижних отделов ЖКТ не существует [125, 160, 271]. В связи с чем в задачи нашего исследования входило изучение вероятности идентификации гистологических маркеров РТПХ.

Так, у пациентов с острой РТПХ (1-я группа) при проведении патоморфологического исследования полученных при эндоскопии биоптатов выявлены следующие изменения: отек собственной пластинки слизистой оболочки с лимфоплазмоцитарной инфильтрацией с примесью эозинофилов, гранулоцитов от слабо- до умерено- и сильно выраженной – у всех 12 (100%); апоптотические тельца – у 12 (100%); деформация и деструкция крипт – у 8 (66,7%); фиброз / склероз – у 4 (33,3%). Эрозии и крипт-абсцессы не обнаружены ни в одном из наблюдений. Частота различных гистологических находок не зависела от степени тяжести острой РТПХ ($p>0,05$).

Также стоит подчеркнуть, что вне зависимости от эндоскопической картины при проведении колоноскопии («апельсиновая корка», очаговая гиперемия, дефекты слизистой), у всех 12 (100%) наблюдаемых 1-й группы при морфологическом исследовании биоптатов СО толстой кишки идентифицированы признаки апоптоза – совокупность окруженных мембраной апоптотических телец различного размера, образовавшихся в результате апоптоза, в ходе которого клетка потеряла все структуры, цитоплазма и органеллы клетки конденсировались, хроматин ядра пикнотизировался и глыбками расположился вокруг ядерной мембране в форме полумесяца, ядро распалось на фрагменты, а цитоплазма разделилась плазматической мембраной.

Среди пациентов с вирусным энтероколитом (2-я группа) апоптотические тельца обнаружены у 5/8 (62,5%) детей, что было реже, чем в 1-й группе у

детей с иммунным генезом повреждения (100%, p=0,049) и в 3-й группе у пациентов с сочетанным поражением нижних отделов ЖКТ (91,8%; p=0,044).

У пациентов с колитом сочетанного генеза тип гистологической находки не зависел от эндоскопической картины. При этом при «апельсиновой корке», очаговой гиперемии, а также при поверхностных и глубоких дефектах СО одинаково часто обнаруживались апоптоз (90,4%; 93,8%; 100%; 92,9%, соответственно), отек собственной пластинки СО и лимфоплазмоцитарная инфильтрация (96,2%; 93,8%; 88,2%; 85,7%), реже – крипт-абсцессы, фиброз и эрозии, что было аналогично тенденциям в 1-й группе пациентов (острая РТПХ, иммунный генез).

Полученные данные позволили прийти к предварительному заключению: идентификация по данным гистологического исследования признаков апоптоза более характерна для иммунного поражения слизистой толстой кишки, что согласовывалось с данными других авторов, обследовавших взрослых пациентов [93, 125, 141].

Однако нами продолжено исследование и впервые проведен сравнительный анализ результатов морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки толстой кишки до и после алло-ТГСК у 9 детей с колитом сочетанного генеза (3-я группа). И несмотря на небольшую выборку обследованных, установлено, что практически у половины пациентов апоптоз определялся уже исходно – у 4/9 (44,4%). В то же время, после процедуры количество детей с апоптозом стало всего лишь на 2 больше (22,2%).

Выявление признаков апоптоза еще до алло-ТГСК, вероятно, обусловлено как воздействием различных инфекций и/или иммуносупрессивных препаратов, индуцирующих апоптоз, так и естественными процессами обновления и дифференцировки энтероцитов. Эпителиальные клетки желудочно-кишечного тракта характеризуются высокой скоростью обновления, и, поскольку это необходимо для поддержания клеточного баланса, гибель клеток критически важна для сохранения нормальной морфологии и функции [34]. Кроме того, апоптоз

энтероцитов может быть значительно повышен при патологических состояниях ЖКТ, приводя к нарушению функции эпителиального барьера и способствуя проникновению патогенных микроорганизмов. Также апоптоз нередко развивается на фоне течения ПИД и сопутствующего ему состояния, подобного воспалительным заболеваниям кишечника [224].

Следовательно, несмотря на полученный нами предварительный результат о возможной диагностике иммунного поражения слизистой толстой кишки по выявлению признаков апоптоза в гистологическом заключении биоптатов, мы пришли к окончательному заключению, что, учитывая обнаружение признаков апоптоза практически у половины пациентов еще до алло-ТГСК, такой морфологический признак не является специфичным для РТПХ и не может рассматриваться в качестве маркера острой РТПХ, а является лишь дополнительным критерием, необходимым для трактовки этиологии поражения ЖКТ.

При установлении диагноза, помимо гистологического заключения, целесообразно ориентироваться на комплекс данных, в том числе, на результаты колоноскопии, что было подтверждено методом нелинейной логистической регрессии, в ходе проведения которой определена комбинация наиболее эффективных маркеров сочетанного поражения слизистой оболочки толстой кишки после алло-ТГСК (отсутствие очаговой гиперемии и рыхлая слизистая оболочка по данным эндоскопии, а также число дней от даты ТГСК до манифестации энтероколита). При этом каждый последующий после трансплантации день снижал вероятность развития РТПХ на 99% ($p=0,025$). Чувствительность полученной модели составила 98,6%, специфичность – 62,5%, точность – 95%, AUC – 0,962.

Таким образом, даже гистологические признаки РТПХ не являются узкоспецифичными, а могут быть следствием **вирусных или токсических осложнений**, что согласуется с мнением других авторов [105, 109, 160, 263]. Нами подтверждена высокая частота вирусного поражения толстой кишки у детей с острой РТПХ – у 61 из 73 (83,6%). При этом у детей с колитом

сочетанного генеза преобладающими патогенами, выявляемыми в биопсийном материале, были: HHV-6 (45,9%), Norovirus (45,9%) и Adenovirus (41%), частота их идентификации значимо не отличалось от показателей у пациентов с вирусным энтероколитом (2-й группа): 62,6%; 50%; 37,5%; соответственно ($p>0,05$). EBV не обнаружен ни в одном из наблюдений.

Влияние проведенной алло-ТГСК на инфицирование слизистой толстой кишки доказано нами на примере 9 пациентов 3-й группы, обследованных как до, так и после процедуры. Было установлено, что у 4 из 9 (44,4%) больных исходно ни один из перечисленных вирусов выявлен не был. После вмешательства у всех 4-х обследованных идентифицированы следующие вирусы: HHV-VI, Norovirus, Adenovirus, Rotavirus, CMV, Astrovirus. Кроме того, еще у 2-х детей число определяемых после алло-ТГСК типов вирусов возросло от одного до 2-3, по сравнению с исходными данными.

Нами сопоставлены степени острой РТПХ и типы вирусов, выявленные при биопсии слизистой толстой кишки у пациентов 3-й группы. Показано, что при 1-й степени статистически значимо преобладал Norovirus (66,7%), при 2-й степени - HHV-VI (51,9%). При 0-й и 3-й степенях РТПХ одинаково часто выявлялись Norovirus (80% и 40%, соответственно), HHV-VI (80% и 40%), Adenovirus (80% и 40%) и Rotavirus (60% и 40%); однако различия с частотой идентификации Astrovirus и CMV статистически не значимы ($p>0,05$). Четвертая степень острой РТПХ характеризовалась одинаковой частотой идентификации вирусов в биоптате СО толстой кишки.

Высокая распространенность вирусного поражения толстой кишки у детей с РТПХ, вероятно, объясняется реактивацией вирусной инфекции после алло-ТГСК на фоне иммуносупрессивной терапии, а также в результате активного использования в нашей когорте пациентов TCR-альфа/бета деплеции трансплантата, так как данная методика, по мнению ряда авторов, приводит к отсроченной иммунореконституции и, как следствие, более высокой частоте вирусных инфекций [7, 80, 159, 276]

Проведенное нами исследование позволило прийти к заключению, что эндоскопия является эффективным и безопасным методом в комплексной ранней диагностике тяжелого поражения нижних отделов ЖКТ у пациентов после алло-ТГСК. Такой эндоскопический критерий, как «апельсиновая корка», может рассматриваться как основной патогномоничный признак, определяющий дальнейшую тактику терапии энтероколита сразу, начиная с первых дней после колоноскопии и получения результатов вирусологического исследования, не дожидаясь гистологического заключения.

У пациентов с выявленными изменениями по типу «апельсиновой корки» при обнаружении вирусов в биоптате и наличии клинических признаков острой РТПХ 0-2 степеней лечение целесообразно начинать с противовирусных препаратов, при отсутствии эффекта – добавлять иммуносупрессивную терапию. При острой РТПХ 3-4 степеней и отсутствии вирусов в биоптате сразу назначается иммуносупрессивная и топическая терапия; при определении вирусов – комплексная (иммуносупрессивная и противовирусная) терапия. После получения данных гистологического заключения биоптатов слизистой оболочки кишки метод лечения при необходимости корректируется.

Благодаря разработанному алгоритму ведения пациентов после алло-ТГСК нам удалось скорректировать терапию еще до получения морфологического заключения у 8 пациентов, трансплантированных в 2023 году (проспективный этап). У всех 8 детей по данным колоноскопии обнаружен критерий «апельсиновая корка» на фоне зернистости слизистой оболочки кишки, на основании чего было сформулировано эндоскопическое заключение «острая РТПХ». При этом РТПХ 1-й степени клинически верифицирована у 1 пациента, 3-4 степеней– у 7).

Идентификация «апельсиновой корки» по данным колоноскопии позволила у 7 детей с РТПХ 3-4 степеней сразу после эндоскопического осмотра скорректировать иммуносупрессивную терапию, не дожидаясь

морфологического заключения, что особенно важно у когорты столь тяжелых пациентов, так как такие больные могут не дождаться лечения и погибнуть.

Следовательно, эндоскопический осмотр толстой кишки позволяет выявить патогномоничные признаки острой РТПХ, на основании которых сразу после колоноскопии и получения результатов вирусологического исследования еще до получения данных гистологического заключения назначается терапия в зависимости от того или иного поражения кишки (иммунное, вирусное, сочетанное), что при тяжелых степенях острой РТПХ позволяет спасти жизнь пациента.

В своих исследованиях авторы важную роль отводили диагностической ценности эндоскопических изменений слизистой оболочки не только толстой, но и **подвздошной кишки** [119, 161, 205, 279].

За рубежом у детей с сочетанным поражением нижних отделов кишечника при РТПХ широкое применение находит илеоколоноскопия с идентификацией характерных критериев поражения слизистой оболочки толстой кишки [104, 119]. Также в последнее время появились сообщения о том, что визуализация атрофии ворсинок слизистой оболочки терминального отдела подвздошной кишки, подтвержденная по данным гистологического исследования, коррелирует с выраженностью клинических проявлений острой РТПХ [161, 205, 275]. По мнению авторов, выявленная по данным эндоскопии атрофия ворсинок двенадцатиперстной и подвздошной кишок указывает на наличие РТПХ ЖКТ [161, 211].

В нашем исследовании была проведена оценка результатов илеоколоноскопии после алло-ТГСК у 48 пациентов 1-й и 3-й групп с острой РТПХ. Нами предпринята попытка определить, является ли эндоскопическая картина атрофии ворсинок терминального отдела подвздошной кишки эффективным и достаточным критерием диагностики желудочно-кишечной формы РТПХ. Известно, что окончательный диагноз РТПХ основывается на совокупности результатов гистологического исследования, эндоскопических данных и клинической картины [71, 161, 249]

Диагноз выраженной атрофии ворсинок ТОПК по данным илеоскопии устанавливали при наличии коротких неравномерных или частично отсутствующих ворсинок, на фоне которых просматривался сосудистый рисунок (подгруппа А, n=18).

Атрофию легкой степени описывали при визуализации укороченных, уплощенных или утолщенных ворсинок (подгруппа Б, n=6). У 17 пациентов подгруппы В, у которых атрофии ворсинок не обнаружено, выявлены признаки илеита различной интенсивности (катаральный, эрозивный, эрозивно-язвенный).

При эндоскопическом исследовании нами оценивались не только признаки атрофии ворсинок, но и тяжесть воспалительных изменений терминального отдела подвздошной кишки.

В нашей работе показано, что выраженность атрофии ворсинок терминального отдела подвздошной кишки может служить маркером тяжелых клинических осложнений алло-ТГСК, поскольку лишь у детей с эндоскопическими признаками атрофии ворсинок диагностировалась тяжелая РТПХ 3-й степени (у 16,7%) и в 3 раза реже, чем у детей без атрофии, отмечалась 0-я степень (25% против 8,3%). Однако из-за малой выборки пациентов, включенных в группы, различия оказались незначимыми.

Также продемонстрирована высокая информативность эндоскопической визуализации атрофии ворсинок ТОПК – у всех 24 (100%) пациентов с РТПХ подгрупп А и Б эндоскопическая картина атрофии ворсинок была верифицирована по данным гистологического исследования.

Однако важно подчеркнуть, что истинная морфологически подтвержденная атрофия (в гистологическом заключении - стертый рельеф и укороченная длина ворсин) встречалась редко – у 12,5% (3 из 24) пациентов. В остальных наблюдениях (21 / 87,5%) атрофия была «ложной», то есть обнаруженные при илеоскопии атрофические изменения (укорочение, расширение и неравномерность ворсинок с просвечивающимся сосудистым рисунком) были обусловлены не разрушением ворсинок, а имитированы

отеком собственной пластинки слизистой оболочки с лимфоплазмоцитарной инфильтрацией, апоптозом и/или деструкцией крипт.

При этом, если перечисленные неспецифические признаки были невыраженными, то ворсинки при илеоскопии не выглядели атрофичными. В связи с чем, даже у пациентов подгрупп В и Г, у которых по данным эндоскопии атрофии ворсинок не было, при гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки подвздошной кишки в 85,7% и 82,4% наблюдений выявлялись слабовыраженные неспецифические изменения, недостаточные для имитации атрофии.

Стоит подчеркнуть, что даже при использовании самых современных технологий увеличения и улучшения изображения эндоскописту, тем не менее, невозможно отличить истинную атрофию (разрушение ворсин) от «ложной атрофии», которая имитирована неспецифическими изменениями слизистой оболочки подвздошной кишки (отеком, апоптозом, деструкцией крипт).

Информативность визуализации атрофии ворсинок ТОПК как истинной, так и «ложной», по данным илеоколоноскопии с целью прогноза выраженности воспалительных и деструктивных изменений слизистой оболочки ПК при острой РТПХ была следующая: чувствительность – 94,4%; специфичность – 53,3%; точность теста – 68,8%; площадь под кривой (AUC) – 0,739, что считаем удовлетворительным результатом.

Следовательно, полученные результаты позволяют нам сделать вывод о важности использования такого диагностического критерия острой РТПХ, как атрофия ворсинок ТОПК, поскольку визуализация этого признака при илеоскопии отражает глубину воспалительных и деструктивных изменений, происходящих в слизистой оболочке. Обнаружение при илеоскопии атрофии как истинной, так и ложной, свидетельствует о более тяжелых морфологических изменениях слизистой подвздошной кишки – значимом отеке, тяжелой деструкции и множественных апоптозах. Важным считаем

подчеркнуть, что «ложная» атрофия в дальнейшем может трансформироваться в истинную атрофию ворсинок.

Стоит обратить особое внимание, что, в отличие от «ложной» атрофии, связанной с активным воспалением, истинная атрофия может означать вторичные изменения после длительного воспалительного процесса на фоне перенесенной РТПХ, выраженность которых коррелирует с тяжестью клинических проявлений, но не всегда соответствует тяжести РТПХ. В связи с чем, при выявлении такого морфологического признака как истинная атрофия, целесообразно рассмотреть вопрос о необходимости эскалировать терапию РТПХ.

В литературе особое внимание уделяется **выживаемости детей с РТПХ после алло-ТГСК**. К факторам, влияющим на исход болезни, авторы отнесли: тип донора, режим кондиционирования, показания к алло-ТГСК, методы профилактики РТПХ и сопроводительной терапии, а также различные инфекции [3, 44, 65, 210, 254]. Оценка влияния эндоскопических и морфологических находок на исходы лечения детей, перенесших алло-ТГСК, не проводилась ни в отечественных, ни в зарубежных исследованиях.

Нами выполнен сравнительный анализ трехлетней выживаемости детей, у которых при колоноскопии выявлены характерные для острой РТПХ визуальные критерии: «апельсиновая корка», очаговая гиперемия, поверхностные дефекты слизистой оболочки, глубокие дефекты слизистой оболочки. Также нами оценена выживаемость детей после алло-ТГСК в зависимости от полученных данных гистологического исследования и наличия или отсутствия морфологических маркеров острой РТПХ. Однако статистически достоверных различий между детьми, у которых определялись вышеперечисленные признаки, и пациентами, у которых их не было, не обнаружено. Кроме того, на трехлетнюю выживаемость наблюдаемых не влияла идентификация того или иного вида вирусов ($p>0,05$).

При сравнении выживаемости детей, у которых при илеоскопии выявлены характерные для острой РТПХ визуальные признаки (атрофия

слизистой оболочки ПК, гиперемия, язвы, эрозии, диффузные сливные дефекты и пр.), из-за малой выборки наблюдений статистически достоверных различий с пациентами, у которых не было вышеперечисленных признаков, не обнаружено (p>0,05).

И только оценка выживаемости детей после алло-ТГСК в зависимости от полученных данных гистологического исследования и наличия или отсутствия морфологических маркеров острой РТПХ принесла ожидаемый результат. Представляет особый интерес проведенный нами сравнительный анализ трехлетней выживаемости детей с признаками деструкции крипт слизистой оболочки ПК по данным гистологического заключения (n=11) и без таковых (n=37). Кумулятивная выживаемость была статистически значимо ниже у детей с признаками деструкции, чем у пациентов без таковых – 0,55 и 0,84, соответственно (p=0,042).

Следовательно, важным параметром, влияющим на трехлетнюю выживаемость детей с ЖКТ РТПХ после алло-ТГСК, является выявляемая по данным гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки подвздошной кишки деструкция крипт (морфологическая основа атрофии ворсинок ТОПК). Кумулятивная выживаемость статистически значимо ниже у детей с этим признаком, чем у пациентов без такового – 0,55 и 0,84, соответственно (p=0,042), что позволяет расценивать деструкцию крипт слизистой оболочки подвздошной кишки прогностическим маркером исхода заболевания. Осмотр подвздошной кишки с биопсией слизистой у пациентов с подозрением на острую РТПХ после алло-ТГСК целесообразен, так как морфологическая оценка признаков деструкции крипт в биоптате слизистой ПК позволяет прогнозировать исход заболевания, в частности, выживаемость детей.

ВЫВОДЫ

1. Эндоскопия является важным методом в комплексной диагностике тяжелого поражения нижних отделов ЖКТ у пациентов после алло-ТГСК. Эндоскопическая диагностика РТПХ основывается на визуализации характерных критериев: изменений архитектоники слизистой оболочки, напоминающих апельсиновую корку или панцирь черепахи, рыхлой слизистой оболочки, поверхностных или глубоких дефектов слизистой оболочки. Изменения слизистой оболочки толстой кишки по типу «апельсиновой корки» во время эндоскопического осмотра реже выявляются при острой РТПХ (58,3%), чем при сочетанном (иммунном и вирусном) поражении (85,2%; p=0,045) или изолированном вирусном поражении (75%; p=0,642). «Апельсиновая корка» визуализируется в 100% наблюдений при 3-й и 4-й степенях острой РТПХ, что может являться одним из диагностических критериев тяжелого течения энтероколита.

2. После алло-ТГСК по данным морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки толстой кишки апоптотические тельца реже выявляются при вирусном поражении слизистой кишки (62,5%), чем у пациентов с РТПХ (100%; p=0,049) и сочетанным повреждением кишки (91,8%; p=0,044). У 44,4% пациентов с энтероколитом сочетанного генеза, обследованных до и после алло-ТГСК, признаки апоптоза определяются до ТГСК, поэтому не могут рассматриваться в качестве маркера для постановки диагноза острой РТПХ. Комбинация наиболее эффективных предикторов выявления сочетанного поражения слизистой оболочки толстой кишки после алло-ТГСК (дни от ТГСК до манифестации энтероколита, отсутствие очаговой гиперемии и рыхлая слизистая оболочка по данным эндоскопии, наличие апоптоза по результатам морфологического исследования) обладает чувствительностью 98,6%, специфичностью – 62,5%, точностью – 95%, AUC – 0,962.

3. Необходимость улучшения визуализации эндоскопического критерия «апельсиновая корка» путем распыления на слизистую оболочку толстой

кишки через спрей-катетер 0,4% раствора индигокармина применяется при отсутствии или слабовыраженном изменении рельефа по типу «апельсиновая корка». Эффективное проникновение препарата в расширенные на фоне отека крипты и невозможность абсорбции раствора индигокармина позволяет подчеркнуть изменения архитектоники слизистой оболочки толстой кишки («апельсиновая корка»).

4. У 12,5% детей с выявленными на илеоскопии признаками выраженной или легкой атрофии при гистологическом исследовании биоптатов обнаруживается истинная атрофия (стертый рельеф, укороченная длина ворсин, соотношение размеров ворсинки/крипты менее 3:1), у 87,5% пациентов имеет место «ложная» атрофия, обусловленная неспецифическими гистологическими признаками (отеком, апоптозом, деформацией крипт). Макроскопически картины истинной и «ложной» атрофии ворсинок ТОПК выглядят одинаково и свидетельствует о тяжелых изменениях слизистой подвздошной кишки (значимом отеке, тяжелой деструкции и множественных апоптозах). По данным визуализации атрофии ворсинок (в процессе илеоскопии) вне зависимости от ее гистологического типа (истинная или «ложная»), чувствительность и специфичность прогноза выраженности воспалительных и деструктивных изменений слизистой оболочки подвздошной кишки при острой РТПХ составляют 94,4% и 53,3%, соответственно, при точности теста и AUC – 68,8% и 0,739.

5. Проведение биопсии слизистой оболочки подвздошной кишки у пациентов с подозрением на острую РТПХ определяется ценностью морфологической оценки признаков деструкции крипт в биоптате, что является важным прогностическим маркером исхода заболевания. Кумулятивная выживаемость статистически значимо ниже у детей с признаками деструкции крипт, чем у пациентов без таковых – 0,55 и 0,84, соответственно ($p=0,042$).

6. Илеоколоноскопия с биопсией слизистой оболочки кишки, несмотря на несомненную инвазивность, является безопасным методом диагностики РТПХ

у детей, перенесших алло-ТГСК. Эрозивно-язвенное поражение слизистой оболочки толстой кишки с большой площадью распространения, выраженным отеком и контактной ранимостью, выявляемые при колоноскопии, являются противопоказанием к дальнейшему проведению эндоскопии и биопсии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У детей после алло-ТГСК при подозрении на острую РТПХ с учетом этиологии поражения нижних отделов ЖКТ целесообразно проводить комплексное обследование, включающее, помимо общеклинических методов, эндоскопию с биопсией слизистой оболочки кишки и последующим гистологическим исследованием биоптатов.

2. У пациентов с подозрением на острую РТПХ после алло-ТГСК необходимо проведение микробиологического, иммуногистохимического исследований биоптата при наличии такой возможности в клинике.

3. Эндоскопическая диагностика острой РТПХ, в первую очередь, при сочетанном поражении нижних отделов ЖКТ основывается на визуализации при проведении колоноскопии изменений по типу «апельсиновая корка», рыхлой слизистой и дефектов слизистой оболочки.

4. При обнаружении во время эндоскопического осмотра эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки толстой кишки с большой площадью распространения, выраженного отека и контактной ранимости дальнейшее проведение исследования необходимо прекратить во избежание жизнеугрожающих осложнений.

5. Предлагается следующий алгоритм осмотра слизистой оболочки кишки, включающий 3 этапа: 1) осмотр в белом свете, 2) осмотр в узком спектре света, например, i-scan, 3) при отсутствии выраженных изменений слизистой оболочки толстой кишки по типу «апельсиновой корки» распыление 0,4 % раствора индигокармина через спрей-катетер на область предполагаемых изменений.

6. Для диагностики острой РТПХ и прогнозирования исхода заболевания у пациентов после алло-ТГСК, кроме колоноскопии, необходимо проведение илеоскопии с биопсией слизистой оболочки подвздошной кишки и дальнейшим гистологическим исследованием.

7. При выполнении илеоскопии с целью диагностики РТПХ целесообразно ориентироваться на визуализацию атрофии ворсинок ТОПК.

8. Идентификация такого морфологического признака как истинная атрофия требует рассмотрения вопроса о необходимости эскалировать терапию РТПХ

9. При выявлении по данным морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки подвздошной кишки деструкции крипт прогнозируют худшую трехлетнюю выживаемость (0,55).

10. Коррекция терапии по результату илеоколоноскопии и вирусологического исследования биоптатов проводится согласно разработанному алгоритму.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

алло-ТГСК	– аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
АПК	– антигенпредставляющая клетка
БСВ	– бессобытийная выживаемость
ВПГ	– вирус простого герпеса
ГКС	– глюкокортикостероиды
ГСК	– гемопоэтические стволовые клетки
ДИ	– доверительный интервал
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ИЛ	– интерлейкин
ИП	– истинно положительный
КМ	– костный мозг
ЛО	– ложно отрицательный
ЛП	– ложно положительный
ЛПЦИ	– лимфоплазмоцитарная инфильтрация
МАГ	– минорные антигены гистосовместимости
МДС	– миелодиспластический синдром
ММФ	– микофенолата мофетил
НСНРД	– HLA-совместимый неродственный донор
ОБЛ	– острый бифенотипический лейкоз
ОВ	– общая выживаемость
ОЛЛ	– острый лимфобластный лейкоз
ОМЛ	– острый миелобластный лейкоз
ПИД	– первичный иммунодефицит
ПК	– подвздошная кишка
ПОР	– прогностическая ценность отрицательного результата
ППР	– прогностическая ценность положительного результата
РК	– режим кондиционирования
РТПХ	– реакция «трансплантат против хозяина»
СКК	– стволовые клетки периферической крови
СО	– слизистая оболочка

ТОПК	– терминальный отдел подвздошной кишки
ФНО-α	– фактор некроза опухоли-альфа
CMV	– цитомегаловирус
EBV	– Эпштейна-Барр вирус
ЮММЛ	– ювенильный миеломоноцитарный лейкоз
CTL	– cytotoxic T lymphocyte (цитотоксические Т-лимфоциты)
DAMPs	– damage-associated molecular patterns (молекулярные паттерны, связанные с повреждениями)
EBMT	– European Society for Blood and Marrow Transplantation (Европейское общество трансплантации крови и костного мозга)
HLA	– Human Leucocytes Antigen (человеческий лейкоцитарный антиген
HHV-VI	– вирус герпеса человека 6 типа
IFNγ	– Interferonum gamma (интерферон-гамма)
IBMTR	– International Blood and Marrow Transplant Research (Международные исследования по трансплантации крови и костного мозга)
MAGIC	– The Mount Sinai Acute GVHD International Consortium (Международный консорциум по острой РТПХ на горе Синай)
NK	– Natural killer cells (клетки-убийцы)
MHC	– major histocompatibility complex (главный комплекс гистосовместимости человека)
PAMPs	– pathogen-associated molecular patterns (молекулярные паттерны, связанные с патогенами)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абросимов, А. Б. Сравнительный фармакоэкономический анализ стратегий профилактики реакции «трансплантат против хозяина» у детей с гемобластозами : дисс. …канд. мед. наук : 3.3.6 / А. Б. Абросимов. – М., 2024. – 131 с.

2. Анализ планирования трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с первичными иммунодефицитами с использованием специализированных информационных систем / Ю. В. Старичкова, Д. Н. Балашов, А. Л. Лаберко [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99. – № 4. – С. 63-70.

3. Анализ результатов 10-летнего опыта проведения аллогенных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток в Российской детской клинической больнице / Н. В. Сидорова, С. А. Румянцев, Е. Б. Мачнева [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2022. – Т. 21. – № 2. – С. 22–31.

4. Балашов, Д. Н. Факторы риска и контроль вирусных инфекций после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей : дисс. …докт. мед. наук : 14.01.21 / 14.01.08 / Д. Н. Балашов. – 2011. – 282 с.

5. Благов, С. Л. Инфузии Т-лимфоцитов памяти в низких дозах у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток на платформе деплеции αβ Т-лимфоцитов : дисс. …канд. мед. наук : 3.1.28 / С. Л. Благов. – М., 2021. – 135 с.

6. Внутрипросветная эндоскопия у детей - прошлое, настоящее, будущее / М. М. Лохматов, Т. Н. Будкина, В. И. Олдаковский [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2018. – Т. 21. – № 4. – С. 230-236.

7. Волынец, Г. В. Герпесвирусы и воспалительные заболевания кишечника / Г. В. Волынец, А. И. Хавкин, А. В. Никитин // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – Т. 183. – № 1. – С. 126–139.

8. Геворгян, А. Г. Роль высокодозной полихимиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в лечении злокачественных опухолей центральной нервной системы у детей : дисс. …канд. мед. наук : 14.01.21 / А. Г. Геворгян. – СПб., 2017. – 130 с.

9. Геморрагические циститы после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с гематологическими, онкологическими и наследственными заболеваниями / А. А. Щербаков, М. А. Кучер, А. Н. Швецов [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2018. – Т. 97. – № 5. – С. 41-46.

10. Голощапов, О. В. Роль фекального кальпротектина и коррекции микробиоты в диагностике и терапии острой реакции трансплантат против хозяина желудочно-кишечного тракта после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови : дисс. …канд. мед. наук : 14.01.21 /

О. В. Голощапов. – СПб., 2021. – 240 с.

11. Гордова, В. С. Антигенпрезентирующие клетки лимфоидных органов / В. С. Гордова, И. М. Дьячкова // Вестник Чувашского университета. – 2014. – № 14. – С. 217-224.

12. Долгалев, И. В. Язвенный колит: клиника, диагностика, лечение : учебное пособие / И. В. Долгалев; ред. И. В. Долгалев. – Томск : Изд-во СибГМУ, 2021. – 68 с.

13. Захарова, В. В. Влияние аллореактивности естественных киллеров донора на исход аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с острыми лейкозами : дисс. …канд. мед. наук : 14.03.10 / В. В. Захарова. – М., 2020. – 111 с.

14. Значение бронхоальвеолярного лаважа для диагностики инфекционных поражений легких у детей с онкогематологическими заболеваниями после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / А. Г. Волкова, А. С. Фролова, А. Н. Швецов [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98. – № 4. – С. 32-39.

15. Золотова, Н. А. Эпителиальный барьер толстой кишки в норме и при язвенном колите / Н. А. Золотова, Х. М. Архиева, О. В. Зайратьянц // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – Т. 162. – № 2. – С. 4-13.

16. Инвазивный мукормикоз с поражением органов челюстно-лицевой области у онкогематологических больных на фоне химиотерапевтического лечения и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / И. Б. Баранова, М. О. Попова, А. И. Яременко [и др.] // Стоматология. – 2022. – Т. 101. – № 2. – С. 80-86.

17. Киракосян, Е. В. Лечебная и диагностическая энтероскопия у детей: 15-летний опыт использования / Е. В. Киракосян, М. М. Лохматов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – Т. 173. – № 1. – С. 102-110.

18. Клинически значимые минорные антигены гистосовместимости для российских пациентов, получающих трансплантацию стволовых клеток крови / Д. С. Романюк, А. А. Хмелевская, А. М. Постовская [и др.] // Медицинская иммунология. – 2019. – Т. 21. – № 5. – С. 847-860.

19. Клинические рекомендации по эндоскопической диагностике язвенного колита у детей (проект) / М. М. Лохматов, Т. Н. Будкина, А. И. Хавкин [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – Т. 197. – № 1. – С. 87-98.

20. Клинические рекомендации «Хроническая реакция трансплантат против хозяина у детей» Минздрава РФ от 10 октября 2016 г. – URL: https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/khronicheskaya-reaktsiya-transplantat-protiv-khozyaina-u-detej_14014/ (дата обращения: 06.06.2025). – Текст :

электронный.

21. Комплексная эндоскопическая диагностика гастроинтестинальной формы острой реакции «трансплантат против хозяина» у детей, перенесших аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. Одноцентровое исследование / В. В. Лозовая, О. А. Гусарова, И. О. Костарева [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2024. – Т. 11. – № 4. – С. 60-70.

22. Кудинова, Т. В. Возможности импульсной осциллометрии в диагностике функции легких у детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / Т. В. Кудинова, Ю. В. Скворцова, Д. Е. Бостанов // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2022. – Т. 21. – № 2. – С. 42–47.

23. Курникова, Е. Е. Адаптивная стратегия мобилизации и афереза гемопоэтических стволовых клеток у детей и подростков со злокачественными опухолями : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук : дисс. …канд. мед. наук : 3.1.28 / 3.1.21 / Е. Е. Курникова. – М., 2023. – 236 с.

24. Лаберко, А. Л. Оптимизация технологии трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при первичных иммунодефицитах у детей : дисс. …докт. мед. наук : 3.1.28 / 3.2.7 / А. Л. Лаберко. – М., 2024. – 283 с.

25. Лечение рецидивирующей и рефрактерной лимфомы Ходжкина у детей с использованием аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / А. В. Козлов, И. В. Казанцев, Е. В. Морозова [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2022. – Т. 21. – № 2. – С. 13–21.

26. Минорные антигены гистосовместимости как мишени Т-клеточной иммунотерапии / А. М. Пилунов, Д. С. Романюк, Г. А. Ефимов, В. Г. Савченко // Гематология и трансфузиология. – 2021. – Т. 66. – № 3. – С. 322-345.

27. Моисеев, И. С. Совершенствование методов профилактики и лечения реакции «трансплантат против хозяина» : дисс. …докт. мед. наук : 14.01.21 / И. С. Моисеев. – СПб., 2019. – 295 с.

28. Ольхова, Л. В. Прогностические факторы и влияние высокодозной полихимиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток на результаты лечения атипичных тератоид-рабдоидных опухолей центральной нервной системы у детей : дисс. …канд. мед. наук : 3.1 / Л. В. Ольхова. – СПб., 2022. – 169 с.

29. Оптимизация планирования трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток с использованием информационной системы у детей с первичными иммунодефицитами / А. Л. Лаберко, Ю. В. Старичкова, Р. Д. Хисматуллина [и др.] // Иммунология. – 2021. – Т. 42. – № 1. – С. 49-59.

30. Опыт выполнения трансплантации от гаплоидентичного донора с

предшествующей деплецией TCRαβ/CD19+ клеток взрослым пациентам с заболеваниями системы крови / М. В. Довыденко, Л. А. Кузьмина, В. А. Васильева [и др.] // Клеточная Терапия и Трансплантация. – 2020. – Т. 9. – № 3. – С. 58-59.

31. Опыт применения терапии 5-азацитидином, бортезомибом и вальпроевой кислотой в целях профилактики рецидива лейкемии у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток на платформе деплеции ab-Т-лимфоцитов / М. А. Илюшина, Л. Н. Шелихова, Д. А. Шашелева [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2022. – Т. 21. – № 2. – С. 32-41.

32. Опыт проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациента с альфа-маннозидозом / Е. Б. Мачнева, А. В. Мезенцева, А. Е. Буря [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2023. – Т. 102. – № 6. – С. 160-165.

33. Опыт проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациента с синдромом Клерикузио (пойкилодермия с нейтропенией) / Е. Б. Мачнева, А. В. Мезенцева, В. В. Константинова [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99. – № 4. – С. 238-242.

34. Особенности пролиферации и апоптоз эпителиоцитов толстой кишки после облучения электронами в дозе 8 Гр / С. В. Саакян, Э. Б. Каракаева, И. А. Зорин, Г. А. Демяшкин // Морфологические ведомости. – 2023. – Т. 31. – № 3. – С. 790.

35. Оценка безопасности и эффективности методики мобилизации и сбора гемопоэтических стволовых клеток у детей разных возрастных групп со злокачественными новообразованиями: опыт одного центра / Н. Г. Степанян, К. И. Киргизов, Е. Б. Мачнева [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2024. – Т. 103. – № 3. – С. 21-30.

36. Оценка особенности проявления заболевания у пациентов с врожденными дефектами иммунитета, получающих аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток / А. Л. Лаберко, А. Ю. Вашура, Г. Г. Солопова [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2024. – Т. 103. – № 2. – С. 61-68.

37. Оценка факторов, влияющих на течение геморрагического цистита, и эффективности терапии у детей и молодых взрослых при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых / А. А. Щербаков, М. А. Кучер, А. Н. Зайцева [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99. – № 4. – С. 51-55.

38. Первый опыт проведения полноспектральной (панорамной) колоноскопии у детей / Т. Н. Будкина, М. М. Лохматов, Е. Ю. Дьяконова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – Т. 164. – № 4. – С. 122-126.

39. Поп, В. П. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых

клеток: перспективы и альтернативы, собственный опыт / В. П. Поп, О. А. Рукавицын // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2017. – Т. 4. – № 2. – С. 46-69.

40. Попова, Н. Н. Реконституция субпопуляций Т-клеток памяти у больных острыми лейкозами после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток : дисс. …канд. мед. наук : 14.01.21 / Н. Н. Попова. – М., 2020. – 165 с.

41. Применение высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с экстракраниальными герминогенно-клеточными опухолями / Д. В. Шевцов, Д. Ю. Качанов, С. Б. Бабаханова [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98. – № 4. – С. 22-31.

42. Развитие регистра неродственных доноров костного мозга в Российской Федерации: опыт НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой / А. Л. Алянский, О. А. Макаренко, Н. Е. Иванова [и др.] // Русский журнал детскойгематологии и онкологии. – 2016. – Т. 3. – № 2. – С. 68-74.

43. Результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с хронической гранулематозной болезнью в Российской детской клинической больнице / Е. Б. Мачнева, Е. А. Пристанскова, Л. В. Ольхова [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2020. – Т. 7. – № 2. – С. 23-34.

44. Результаты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при остром лимфобластном лейкозе у детей, подростков и молодых взрослых в Республике Беларусь / Д. В. Прудников, Н. П. Кирсанова, Ю. Е. Марейко [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98. – № 4. – С. 14-22.

45. Роль аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с лимфомой Ходжкина / А. В. Козлов, Т. В. Юхта, П. С. Толкунова [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99. – № 4. – С. 42-50.

46. Роль эндоскопии в диагностике интестинальной формы острой реакции «трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / Т. С. Шубина, И. В. Захаров, С. Г. Подлипаева [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2022. – Т. 21. – № 2. – С. 48–53.

47. Романюк, Д. С. Влияние минорных антигенов гистосовместимости и полиморфизмов генов иммунных контрольных точек на иммунный ответ после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток : дисс. …канд. биол. наук : 14.01.21 / Д. С. Романюк. – М., 2022. – 122 с.

48. Скворцова, Ю. В. Поздние осложнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей и подростков : автореф. дисс. …докт. мед. наук : 14.01.21 / Ю. В. Скворцова. – М., 2018. – 62 с.

49. Скворцова, Ю. В. Новое в патогенезе, диагностике и лечении хронической реакции «трансплантат против хозяина» после аллогенной ТГСК / Ю. В. Скворцова, Г. А. Новичкова, А. А. Масчан // Вопросы гематологии/ онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2018. – Т. 17. – № 2. – С. 121–135.

50. Сравнительное исследование микофенолата мофетила и метотрексата в профилактике реакции «трансплантат против хозяина» при родственных и неродственных аллоТГСК у взрослых / И. С. Моисеев, Ю. А. Тараканова, А. Л. Алянский [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2019. – Т. 12. – № 1. – С. 43–50.

51. Субботина, Н. Н. Роль высокодозной химиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови в преодолении терапевтической резистентности при злокачественных опухолях крайне неблагоприятного прогноза у детей : дисс. …докт. мед. наук : 14.01.12 / Н. Н. Субботина. – М., 2020. – 233 с.

52. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей. Введение в технологию: учебное пособие / ред. Д. Н. Балашов, М. А. Масчан, Ю. В. Скворцова [и др.]. – М. : ФГБУ НМИЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ, 2021. – 78 с.

53. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей в России: краткий обзор активности в 2015–2018 гг. / М. А. Масчан, Е. В. Скоробогатова, Л. Н. Шелихова [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2020. – Т. 19. – № 2. – С. 22–29.

54. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей с синдромом Гурлер (обзор) / С. Я. Волгина, Д. И. Садыкова, Е. А. Николаева, Е. И. Паламарчук // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64. – № 5. – С. 159-164.

55. Трансплантация фекальной микробиоты при реакции «трансплантат против хозяина» у детей и взрослых: методы, клинические эффекты, безопасность / О. В. Голощапов, А. Б. Чухловин, Е. А. Бакин [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92. – № 7. – С. 43-54.

56. Трансплантация фекальной микробиоты у детей: первый опыт и перспективы клинического применения / О. В. Голощапов, А. Б. Чухловин, О. В. Станевич [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100. – № 3. – С. 17-27.

57. Утимишева, Е. С. Особенности течения, диагностики и лечения синуситов у детей и подростков после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток : дисс. …канд. мед. наук : 14.01.21 / Е. С. Утимишева. – СПб., 2017. – 144 с.

58. Харисова, Э. Р. Особенности развития, течения и исхода острого повреждения почек после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей (обзор литературы) / Э. Р. Харисова, Н. Д. Савенкова // Нефрология. –

2018. – Т. 22. – № 3. – С. 18-25.

59. Хроническая реакция «трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: основные характеристики, патогенетические механизмы, стратегии терапии и проблемы клинической практики / Е. Б. Мачнева, В. Ю. Панарина, Т. З. Алиев [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2020. – Т. 7. – № 2. – С. 94-111.

60. Чуркова, М. Л. Эпителий слизистой оболочки толстой кишки в норме и при функциональных и воспалительных заболеваниях кишечника / М. Л. Чуркова, С. В. Костюкевич // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – Т. 153. – № 5. – С. 128–132.

61. Шубникова, Е. А. Система эпителиальных тканей / Е. А. Шубникова // Руководство по гистологии / ред. Р. К. Данилов. – СПб. : СпецЛит, 2010. – С. 124–186.

62. Щербаков, А. А. Особенности и факторы риска геморрагического цистита у детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток : дисс. …канд. мед. наук : 3.1.28 / А. А. Щербаков. – СПб., 2024. – 101 с.

63. Эндоскопическая визуализация слизистой оболочки подвздошной кишки в ранней диагностике острой реакции «трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации стволовых клеток у детей / Т. С. Шубина, М. М. Лохматов, Д. Н. Балашов [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2024. – Т. 27. – № 4. – С. 232–240.

64. 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. Шубина, Д. Н. Балашов, М. М. Лохматов [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2024. – Т. 23. – № 2. – С. 90–97.

65. Эффективность трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от альтернативного донора на платформе технологии клеточного моделирования трансплантата у пациентов с первичными иммунодефицитами / Д. Н. Балашов, А. Л. Лаберко, С. Н. Козловская [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99. – № 2. – С. 43-51.

66. A 14-year review (2007–2020) of helminthiasis epidemiology in a hospital in Southern Madrid, Spain / J. Ligero-López, M. D. Corbacho-Loarte, V. Antón-Berenguer [et al.] // European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. – 2024. – Vol. 43. – № 4. – P. 659-671.

67. A Model of Minor Histocompatibility Antigens in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation / P. J. Martin, D. M. Levine, B. E. Storer [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2021. – Vol. 12. – P. 782152.

68. A randomized phase 2 trial of oral vitamin A for graft-versus-host disease in children and young adults / P. Khandelwal, L. Langenberg, N. Luebbering [et al.] // Blood. – 2024. – Vol. 143. – № 12. – P. 1181-1192.

69. A Validated Risk Stratification That Incorporates MAGIC Biomarkers Predicts Long-Term Outcomes in Pediatric Patients with Acute GVHD / M. Qayed, U. Kapoor, S. Gillespie [et al.] // Transplantation and Cellular Therapy. – 2024. – Vol. 30. – № 6. – P. 603.e1-603.e11.

70. Abianeh, H. S. The use of aptamers as therapeutic inhibitors and biosensors of TNF-alpha / H. S. Abianeh, P. Kesharwani, A. Sahebkar // International Journal of Biological Macromolecules. – 2025. – Vol. 306. – P. 141202.

71. Acute graft-versus-host disease / F. Malard, E. Holler, B. M. Sandmaier [et al.] // Nature Reviews Disease Primers. – 2023. – Vol. 9. – № 1. – P. 27.

72. Acute graft-versus-host disease of the gut: considerations for the gastroenterologist / S. Naymagon, L. Naymagon, S. Y. Wong [et al.] // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. – 2017. – Vol. 14. – № 12. – P. 711-726.

73. Acute Myocardial Infarction in a 13-Year-Old Adolescent with Chronic Graft-Versus-Host Disease: A Case Report / Y. C. Liu, C. Cheng, R. X. Xu, Y. Xie // The Anatolian Journal of Cardiology. – 2022. – Vol. 26. – № 11. – P. 849-851.

74. Acute upper gastrointestinal graft-versus-host disease: clinical significance and response to immunosuppressive therapy / D. J. Weisdorf, D. C. Snover, R. Haake [et al.] // Blood. – 1990. – Vol. 76. – № 3. – P. 624-629.

75. Aladağ, E. Acute Graft-Versus-Host Disease: A Brief Review / E. Aladağ, E. Kelkitli, H. Göker // Turkish Journal of Hematology. – 2020. – Vol. 37. – № 1. – P. 1-4.

76. Allogeneic hematopoietic cell transplantation; the current renaissance / E. A. Copelan, A. Chojecki, H. M. Lazarus, B. R. Avalos // Blood Reviews. – 2019. – Vol. 34. – P. 34-44.

77. Alonso-Guallart, P. Role of chemokine receptors in transplant rejection and graft-versus-host disease / P. Alonso-Guallart, D. Harle // Int Rev Cell Mol Biol. – 2024. – Vol. 388. – P. 95-123.

78. Amphiregulin in intestinal acute graft-versus-host disease: a possible diagnostic and prognostic aid / K. Amin, U. Yaqoob, B. Schultz [et al.] // Modern Pathology. – 2019. – Vol. 32. – № 4. – P. 560-567.

79. An investigation of the diagnostic, predictive, and prognostic impacts of three colonic biopsy grading systems for acute graft versus host disease / A. Kreft, K. Hippe, E. M. Wagner-Drouet [et al.] // PLOS ONE. – 2021. – Vol. 16. – № 8. – P. e0256543.

80. 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 / F. Bueno, E. Albert, E. Giménez [et al.] // Journal of Medical Virology. – 2021. – Vol. 93. – № 8. –

P. 4773-4779.

81. Ara, T. Novel Insights Into the Mechanism of GVHD-Induced Tissue Damage / T. Ara, D. Hashimoto // Frontiers in Immunology. – 2021. – Vol. 12. – P. 713631.

82. Are biopsies always necessary in upper and lower gastrointestinal endoscopy in children? A retrospective 10-year analysis / R. C. Scomparin, P. L. T. D. A. Lourencao, G. T. Comes [et al.] // European Journal of Pediatrics. – 2021. – Vol. 180. – № 4. – P. 1089-1098.

83. Assessing the yield and safety of endoscopy in acute graft- vs -host disease after hematopoietic stem cell transplant / A. V Rajan, H. Trieu, P. Chu [et al.] // World Journal of Gastrointestinal Endoscopy. – 2020. – Vol. 12. – № 10. – P. 341-354.

84. Association between histopathological alterations and diarrhea severity in acute intestinal graft-versus-host disease / L. N. G. da Costa, C. Costa-Lima, L. R. de Meirelles [et al.] // Medicine. – 2018. – Vol. 97. – № 19. – P. e0600.

85. Bacteroides ovatus alleviates dysbiotic microbiota-induced graft-versus-host disease / E. Hayase, T. Hayase, A. Mukherjee [et al.] // Cell Host & Microbe. – 2024. – Vol. 32. – № 9. – P. 1621-1636.e6.

86. Bahdi, F. Cryptosporidiosis in an immunosuppressed patient with persistent diarrhea / F. Bahdi, S. Jain, S. K. Agarwal // Cleveland Clinic Journal of Medicine. – 2021. – Vol. 88. – № 1. – P. 24-26.

87. Barnes, D. W. H. Treatment of Murine Leukaemia with X-Rays and Homologous Bone Marrow: II / D. W. H. Barnes, J. F. Loutit // British Journal of Haematology. – 1957. – Vol. 3. – № 3. – P. 241-252.

88. Berguetti, T. S. Detection of TNF-α Protein in Extracellular Vesicles Derived from Tumor Cells by Western Blotting / T. S. Berguetti, R. C. Maia, P. S. de Souza // Methods Mol Biol. – 2021. – Vol. 2248. – P. 251-258.

89. Biddie, S. C. Dynamic regulation of glucocorticoid signalling in health and disease / S. C. Biddie, B. L. Conway-Campbell, S. L. Lightman // Rheumatology. – 2012. – Vol. 51. – № 3. – P. 403-412.

90. Blinatumomab Therapy Is Associated with Favorable Outcomes after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Pediatric Patients with B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia / G. Llaurador, K. Shaver, M. Wu [et al.] // Transplantation and Cellular Therapy. – 2024. – Vol. 30. – № 2. – P. 217-227.

91. Capsule endoscopy in children with inflammatory bowel disease: A survey of the Italian society of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition (SIGENP) / M. Bramuzzo, S. Renzo, F. Labriola [et al.] // Digestive and Liver Disease. – 2024. – Vol. 56. – № 8. – P. 1417-1419.

92. CD3 + TCRαβ/CD19 + -depleted stem cell boost and CD45RO + memory T-cell add-back as a successful salvage treatment for poor graft function unresponsive to eltrombopag, following a second allogenic HSCT / S. Ramanathan, W. Roberts, Z. Nademi [et al.] // Pediatric Blood & Cancer. – 2024. – Vol. 71. – № 10. –

P. e31203.

93. Cecum ulcer is a reliable endoscopic finding in cytomegalovirus colitis concomitant with graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / K. Matsuda, S. Ono, M. Ishikawa [et al.] // Annals of Hematology. – 2018. – Vol. 97. – № 5. – P. 877-883.

94. Chakraverty, R. Graft-versus-host disease: a disorder of tissue regeneration and repair / R. Chakraverty, T. Teshima // Blood. – 2021. – Vol. 138. – № 18. – P. 1657-1665.

95. Challenges and opportunities targeting mechanisms of epithelial injury and recovery in acute intestinal graft-versus-host disease / S. A. Jansen, E. E. S. Nieuwenhuis, A. M. Hanash, C. A. Lindemans // Mucosal Immunology. – 2022. – Vol. 15. – № 4. – P. 605-619.

96. Chalmers, R. M. Defining the diagnosis of cryptosporidiosis / R. M. Chalmers, C. Alexander // The Lancet Infectious Diseases. – 2021. – Vol. 21. – № 5. – P. 589-590.

97. Choice of Endoscopic Procedure in Children With Clinically Suspected Gastrointestinal Graft-versus-host Disease / T. Mårtensson, A. Szakos, K. Mellgren [et al.] // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. – 2018. – Vol. 66. – № 5. – P. 744-750.

98. Chromoendoscopy: role in modern endoscopic imaging / R. Singh, K. H. Chiam, F. Leiria [et al.] // Translational Gastroenterology and Hepatology. – 2020. – Vol. 5. – P. 39-39.

99. Chromoendoscopy meta-analysis: correcting subgroup analysis interpretation / L. Laine, T. Kaltenbach, A. Barkun, R. Soetikno // Gastrointestinal Endoscopy. – 2020. – Vol. 91. – № 3. – P. 719.

100. Chronic graft-versus-host disease. Part I: Epidemiology, pathogenesis, and clinical manifestations / E. Baumrin, A. W. Loren, S. J. Falk [et al.] // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2024. – Vol. 90. – № 1. – P. 1-16.

101. Chronic graft-versus-host disease in pediatric patients: Differences and challenges / E. Haroun, K. Agrawal, J. Leibovitch [et al.] // Blood Reviews. – 2023. – Vol. 60. – P. 101054.

102. Chronic graft-versus-host disease myelitis successfully treated with rituximab / E. Yokoyama, Y. Hasegawa, K. Wakaki [et al.] // International Journal of Hematology. – 2025. – Vol. 121. – № 5. – P. 712-717.

103. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HLA-matched sibling donors / H. Glucksberg, R. Storb, A. Fefer [et al.] // Transplantation. – 1974. – Vol. 18. – № 4. – P. 295–304.

104. Clinical relevance of endoscopy with histopathological assessment in children with suspected gastrointestinal graft-versus-host disease / T. Mårtensson, K. Mellgren, J. Toporski [et al.] // Clinical Transplantation. – 2020. – Vol. 34. – № 7. – P. e13867.

105. Clinicopathological comparison between acute gastrointestinal-graft-versus-host disease and infectious colitis in patients after hematopoietic stem cell transplantation / S. Ohwada, T. Iida, D. Hirayama [et al.] // PLOS ONE. – 2018. – Vol. 13. – № 7. – P. e0200627.

106. Comparable outcomes among unmanipulated haploidentical, matched unrelated, and matched sibling donors in BU-based myeloablative hematopoietic stem cell transplantation for intermediate and adverse risk acute myeloid leukemia in complete remission: a singl / Y. Lu, Y. L. Zhao, J.-P. Zhang [et al.] // Annals of Hematology. – 2021. – Vol. 100. – № 6. – P. 1579-1591.

107. Comparing between HLA-matched sibling donor allogenic HSCT and non-sibling matched related donor allogenic HSCT outcome in pediatric patients; single center retrospective study / M. F. Essa, S. Alghazwani, R. Abujoub [et al.] // Pediatric Transplantation. – 2024. – Vol. 28. – № 1. – P. e14692.

108. Comparison Trial between I-SCAN-Optical Enhancement and Chromoendoscopy for Evaluating the Horizontal Margins of Gastric Epithelial Neoplasms / M. Koh, J. Y. Lee, S. H. Han [et al.] // Gut and Liver. – 2023. – Vol. 17. – № 2. – P. 234-242.

109. Complications and Utility of Gastrointestinal Endoscopy Post Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An 11 Year Experience / J. Chan, V. Ganosi, D. Basude [et al.] // Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition. – 2023. – Vol. 76. – № 4. – P. 494-497.

110. Comprehensive up-to-date analysis on TCRαβ/CD19-depleted hematopoietic stem cell transplantation in pediatric hematological malignancies / H. A. H. Abdelgawad, H. Aboeldahab, M. M. Belal [et al.] // Transplant Immunology. – 2025. – Vol. 90. – P. 102220.

111. Confocal endomicroscopy in diagnosis of intestinal chronic graft-versus-host disease / K. Rieger, U. Günther, U. Erben [et al.] // Hematological Oncology. – 2018. – Vol. 36. – № 1. – P. 291-298.

112. Control of graft-versus-host disease with rabbit anti-thymocyte globulin, rituximab, and bortezomib in TCRαβ/CD19-depleted graft transplantation for leukemia in children: a single-center retrospective analysis of two GVHD-prophylaxis regimens / Z. Shekhovtsova, L. Shelikhova, D. Balashov [et al.] // Pediatric Transplantation. – 2020. – Vol. 24. – № 1. – P. e13594.

113. Corticosteroids impair epithelial regeneration in immune-mediated intestinal damage / V. Arnhold, W. Y. Chang, S. A. Jansen [et al.] // Journal of Clinical Investigation. – 2024. – Vol. 134. – № 7. – P. e155880.

114. Current Use of and Trends in Hematopoietic Cell Transplantation in the United States / A. D'Souza, C. Fretham, S. J. Lee [et al.] // Biology of Blood and Marrow Transplantation. – 2020. – Vol. 26. – № 8. – P. e177-e182.

115. Cutaneous Chronic Graft-Versus-Host Disease: Clinical Manifestations, Diagnosis, Management, and Supportive Care / C. R. Shi, A. L. Ferreira, M. Kaur

[et al.] // Transplantation and Cellular Therapy. – 2024. – Vol. 30. – № 9. – P. S513-S533.

116. Deciphering Human Leukocyte Antigen Susceptibility Maps From Immunopeptidomics Characterization in Oncology and Infections / P. Juanes-Velasco, A. Landeira-Viñuela, V. Acebes-Fernandez [et al.] // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2021. – Vol. 11. – P. 642583.

117. Detecting colorectal lesions with image-enhanced endoscopy: an updated review from clinical trials / M. Nagai, S. Suzuki, Y. Minato [et al.] // Clinical Endoscopy. – 2023. – Vol. 56. – № 5. – P. 553-562.

118. Diagnostic disagreement between clinical standard histopathological- and retrospective assessment of histopathology-based gastrointestinal graft-versus-host disease in children / T. Mårtensson, A. Szakos, K. Mellgren [et al.] // Pediatric Transplantation. – 2020. – Vol. 24. – № 8. – P. e13824.

119. Diagnostic utility of upper and lower gastrointestinal endoscopy for the diagnosis of acute graft-versus-host disease in children following stem cell transplantation: A 12-year experience / P. Koh, N. Cole, H. M. Evans [et al.] // Pediatric Transplantation. – 2021. – Vol. 25. – № 7. – P. e14046.

120. DNA barcoded peptide-MHC multimers to measure and monitor minor histocompatibility antigen-specific T cells after allogeneic stem cell transplantation / K. J. Fuchs, M. Göransson, M. G. D. Kester [et al.] // Journal for ImmunoTherapy of Cancer. – 2024. – Vol. 12. – № 12. – P. e009564.

121. Does i-scan improve adenoma detection rate compared to high-definition colonoscopy? A systematic review and meta-analysis / M. Aziz, Z. Ahmed, H. Haghbin [et al.] // Endoscopy International Open. – 2022. – Vol. 10. – № 06. – P. E824-E831.

122. Dye-based chromoendoscopy versus i-scan virtual chromoendoscopy in long-standing ulcerative colitis: Multicenter prospective RCT / A. Jans, P. Sinonquel, T. C. J. Seerden [et al.] // Endoscopy International Open. – 2024. – Vol. 12. – № 11. – P. E1386-E1391.

123. Early remodeling of the colonic mucosa after allogeneic hematopoietic stem cells transplantation: An open-label controlled pilot study on 19 patients / E. Coron, E. Esnaud, P. Chevallier [et al.] // United European Gastroenterology Journal. – 2021. – Vol. 9. – № 8. – P. 955-963.

124. EBMT−NIH−CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment / H. M. Schoemans, S. J. Lee, J. L. Ferrara [et al.] // Bone Marrow Transplantation. – 2018. – Vol. 53. – № 11. – P. 1401-1415.

125. Effective and less invasive diagnostic strategy for gastrointestinal GVHD / K. Endo, F. Fujishima, M. Kuroha [et al.] // Endoscopy International Open. – 2018. – Vol. 06. – № 03. – P. E281-E291.

126. Effects of Total Body Irradiation on Hematopoietic Cell Transplantation

Outcomes in Pediatric Acute Myeloid Leukemia with Prior Central Nervous System Involvement / T. Takahashi, A. J. Lake, F. Wachter [et al.] // Transplantation and Cellular Therapy. – 2024. – Vol. 30. – № 8. – P. 812.e1-812.e11.

127. Efficacy and safety of a reduced dose of plerixafor in combination with granulocyte colony-stimulating factor in healthy haploidentical stem cell donors / E. Kurnikova, P. Trakhtman, D. Balashov [et al.] // Vox Sanguinis. – 2022. – Vol. 117. – № 6. – P. 853-861.

128. Electronic chromo-endoscopy: technical details and a clinical perspective / P. Pal, A. P. Singh, N. D. Kanuri, R. Banerjee // Translational Gastroenterology and Hepatology. – 2022. – Vol. 7. – P. 6-6.

129. Endoscopic Approach in the Diagnosis of Gastrointestinal Acute Graft Versus Host Disease in Children / M. Faraci, S. Giardino, A. Madeo [et al.] // JPGN Reports. – 2022. – Vol. 3. – № 1. – P. e163.

130. Endoscopic findings in the evaluation of gastrointestinal symptoms in pediatric patients post hematopoietic stem cell transplantation / M. Slae, M. S. Ben-Or, R. Schwell [et al.] // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. – 2025. – № 1. – P. 1-15.

131. Epidemiology of primary immunodeficiencies in the Russian Federation / A. A. Mukhina, N. B. Kuzmenko, Y. A. Rodina [et al.] // Pediatria. Journal named after G.N. Speransky. – 2020. – Vol. 99. – № 2. – P. 263-270.

132. Evaluation of gastrointestinal symptoms in pediatric patients post hematopoietic stem cell transplantation: Ileo-colonoscopy versus sigmoidoscopy. A single-center experience and review of literature / M. Slae, D. Pinhasov, D. Averbuch [et al.] // Pediatric Blood & Cancer. – 2021. – Vol. 68. – № 11. – P. 1-7.

133. Expanding the repertoire reveals recurrent, cryptic, and hematopoietic HLA class I minor histocompatibility antigens / K. J. Fuchs, M. van de Meent, M. W. Honders [et al.] // Blood. – 2024. – Vol. 143. – № 18. – P. 1856-1872.

134. Extracellular vesicles: a new frontier in diagnosing and treating graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation / P. Wu, Z. Wang, Y. Sun [et al.] // Journal of Nanobiotechnology. – 2025. – Vol. 23. – № 1. – P. 251.

135. Extracorporeal photopheresis as an immunomodulatory treatment modality for chronic GvHD and the importance of emerging biomarkers / I. Bojanic, N. Worel, C. P. Pacini [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2023. – Vol. 14. – P. 1086006.

136. Extracorporeal photopheresis in paediatric patients: A retrospective comparison between different ‘off-line’ protocols / E. Sebastián, E. M. Andrés Esteban, M. González-Vicent [et al.] // Vox Sanguinis. – 2022. – Vol. 117. – № 10. – P. 1220-1229.

137. Fante, C. Del. Extracorporeal photopheresis for bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic stem cell transplant: An emerging therapeutic approach? / C. Del Fante, C. Perotti // Transfusion and Apheresis Science. – 2017. – Vol. 56. –

№ 1. – P. 17-19.

138. Fecal microbiota transplantation for refractory Clostridioides difficile infection with Crohn’s disease in an allogeneic bone marrow transplant recipient / S. Tamura, H. Ishida, T. Shimizu [et al.] // Rinsho Ketsueki. – 2022. – Vol. 63. – № 3. – P. 217-223.

139. Ferrara, J. L. M. GVHD: biology matters / J. L. M. Ferrara, M. S. Chaudhry // Hematology. – 2018. – Vol. 2018. – № 1. – P. 221-227.

140. Flynn, A. D. Chromoendoscopy for Dysplasia Surveillance in Inflammatory Bowel Disease / A. D. Flynn, J. F. Valentine // Inflammatory Bowel Diseases. – 2018. – Vol. 24. – № 7. – P. 1440-1452.

141. Fully unsupervised inter-individual IR spectral histology of paraffinized tissue sections of normal colon / T. N. Q. Nguyen, P. Jeannesson, A. Groh [et al.] // Journal of Biophotonics. – 2016. – Vol. 9. – № 5. – P. 521-532.

142. Gastrointestinal Complications after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant: A Multidisciplinary Approach with Early Endoscopic Evaluation / G. Tarantino, F. Saraceni, G. Mancini [et al.] // Clinical Hematology International. – 2021. – Vol. 3. – № 4. – P. 161.

143. Glucagon-like peptide 2 for intestinal stem cell and Paneth cell repair during graft-versus-host disease in mice and humans / J. Norona, P. Apostolova, D. Schmidt [et al.] // Blood. – 2020. – Vol. 136. – № 12. – P. 1442-1455.

144. Gooptu, M. GVHD Prophylaxis 2020 / M. Gooptu, J. H. Antin // Frontiers in Immunology. – 2021. – Vol. 12. – P. 605726.

145. Graft-versus-host disease / J. L. Ferrara, J. E. Levine, P. Reddy, E. Holler // The Lancet. – 2009. – Vol. 373. – № 9674. – P. 1550-1561.

146. Graft-Versus-Host Disease Mouse Models: A Clinical-Translational Perspective / J. Elliott, R. Koldej, A. Khot, D. Ritchie // Methods Mol Biol. – 2025. – Vol. 2907. – P. 1-56.

147. Graft-versus-Host Disease of the Gut: A Histologic Activity Grading System and Validation / D. Myerson, G. Steinbach, T. A. Gooley, H. M. Shulman // Biology of Blood and Marrow Transplantation. – 2017. – Vol. 23. – № 9. – P. 1573-1579.

148. Graft-Versus-Host Disease With Early Cytomegalovirus Infection in Gastrointestinal Tract Biopsies / B. L. Sun, R. Jain, C. Patel, A. K. Bhattacharyya // International Journal of Surgical Pathology. – 2018. – Vol. 26. – № 4. – P. 347-352.

149. Graft versus host disease-related eosinophilic fasciitis: cohort description and literature review / C. Hidalgo Calleja, D. Martín Hidalgo, C. Román Curto [et al.] // Advances in Rheumatology. – 2022. – Vol. 62. – № 1. – P. 33.

150. Gray, A. N. Fecal Microbiota Transplantation for Acute Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Expanding the Horizon into Pediatrics / A. N. Gray, Z. DeFilipp // Transplantation and Cellular Therapy. – 2023. – Vol. 29. – № 8. – P. 484-491.

151. Greinix, H. T. Patient-reported treatment response in chronic graft-versus-host disease / H. T. Greinix // Haematologica. – 2023. – Vol. 109. – № 1. – P. 11-12.

152. Gut microbiota variation and diversity and gut graft-versus-host disease (GVHD) in pediatrics: A systematic review / M. H. Sohouli, A. Zahmatkesh, Z. Khan [et al.] // Transplant Immunology. – 2025. – Vol. 89. – P. 102199.

153. Hamilton. Updates in chronic graft-versus-host disease / Hamilton // Hematology. – 2021. – Vol. 2021. – № 1. – P. 648-654.

154. Haploidentical Stem Cell Transplantation With TCR-αβ+/CD19+ Depletion in High-risk Pediatric Leukemias: Experience From a Referral Center in Peru / J. C. Rodriguez-Torres, A. Pando-Caciano, B. Future [et al.] // Journal of Pediatric Hematology/Oncology. – 2025. – Vol. 47. – № 4. – P. 161-168.

155. Haploidentical vs HLA-matched sibling donor HCT with PTCy prophylaxis: HLA factors and donor age considerations / R. S. Mehta, J. Ramdial, P. Kebriaei [et al.] // Blood Advances. – 2024. – Vol. 8. – № 20. – P. 5306-5314.

156. Haring, E. Interfering With Inflammation: Heterogeneous Effects of Interferons in Graft-Versus-Host Disease of the Gastrointestinal Tract and Inflammatory Bowel Disease / E. Haring, R. Zeiser, P. Apostolova // Frontiers in Immunology. – 2021. – Vol. 12. – P. 705342.

157. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years / J. R. Passweg, H. Baldomero, C. Chabannon [et al.] // Bone Marrow Transplantation. – 2021. – Vol. 56. – № 7. – P. 1651-1664.

158. Heterogeneity and clonal relationships of adaptive immune cells in ulcerative colitis revealed by single-cell analyses / B. S. Boland, Z. He, M. S. Tsai [et al.] // Science Immunology. – 2020. – Vol. 5. – № 50. – P. eabb4432.

159. High rate of adenovirus detection in gastrointestinal biopsies of symptomatic stem cell transplant recipients / H. Z. Pikkel-Geva, S. Grisariu, M. Rivkin [et al.] // Clinical Transplantation. – 2023. – Vol. 37. – № 11. – P. e15098.

160. Histologic analysis has a prognostical value in colorectal biopsies assessed for suspicion of graft-versus-host disease / F. Sauvestre, G. Belleannée, C. Bréal [et al.] // Virchows Archiv. – 2018. – Vol. 472. – № 2. – P. 213-220.

161. Histological and magnified endoscopic evaluation of villous atrophy in gastrointestinal graft-versus-host disease / K. Matsuda, S. Ono, I. Tanaka [et al.] // Annals of Hematology. – 2020. – Vol. 99. – № 5. – P. 1121-1128.

162. Histopathology of graft-vs.-host reaction (GvHR) in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors / K. G. Lerner, G. F. Kao, R. Storb [et al.] // Transplant Proc. – 1974. – Vol. 6. – № 4. – P. 367-371.

163. IBMTR Severity index for grading acute graft-versus-host disease: retrospective comparison with glucksberg grade / P. A. Rowlings, D. Przepiorka, J. P. Klein [et al.] // British Journal of Haematology. – 1997. – Vol. 97. – № 4. –

P. 855-864.

164. Identification of endoscopic factors that predict poor responses to steroids in patients with gastrointestinal acute graft-versus-host disease / K. Morita, S. Fujiwara, T. Ikeda [et al.] // Bone Marrow Transplantation. – 2021. – Vol. 56. – № 4. – P. 963-967.

165. Impact of Donor Age and Donor Cytomegalovirus Serostatus on Outcomes After Related Donor Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation / R. S. Mehta, H. Choe, J. Saultz [et al.] // American Journal of Hematology. – 2025. – Vol. 100. – № 6. – P. 987-997.

166. Impact of the histologic grade of acute gastrointestinal graft-versus-host disease on outcomes in pediatric patients treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / E. S. Kim, Y. Kwon, Y. H. Choe [et al.] // Frontiers in Medicine. – 2023. – Vol. 10. – P. 1231066.

167. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019 / R. F. Duarte, M. Labopin, P. Bader [et al.] // Bone Marrow Transplantation. – 2019. – Vol. 54. – № 10. – P. 1525-1552.

168. Indications for Hematopoietic Cell Transplantation and Immune Effector Cell Therapy: Guidelines from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy / A. S. Kanate, N. S. Majhail, B. N. Savani [et al.] // Biology of Blood and Marrow Transplantation. – 2020. – Vol. 26. – № 7. – P. 1247-1256.

169. Induction of Intestinal Graft-versus-host Disease and Its Mini-endoscopic Assessment in Live Mice / V. Buchele, M. Büttner-Herold, T. Vogler [et al.] // Journal of Visualized Experiments. – 2019. – № 11. – P. 144.

170. Integrinα 4β7 expression and blockade in pediatric and young adult gastrointestinal graft-versus-host disease / A. Ibrahimova, S. M. Davies, A. Lane [et al.] // Pediatric Blood & Cancer. – 2021. – Vol. 68. – № 8. – P. e28968.

171. International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium / A. C. Harris, R. Young, S. Devine [et al.] // Biology of Blood and Marrow Transplantation. – 2016. – Vol. 22. – № 1. – P. 4-10.

172. Interplay between donor age and HLA-DP matching in 10/10 HLA-matched unrelated donor HCT / R. S. Mehta, E. W. Petersdorf, T. Wang [et al.] // Blood Advances. – 2024. – Vol. 8. – № 20. – P. 5438-5449.

173. Interplay Between the Intestinal Microbiota and Acute Graft-Versus-Host Disease: Experimental Evidence and Clinical Significance / T. Hong, R. Wang, X. Wang [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2021. – Vol. 12. – P. 644982.

174. Intestinal Helminths Regulate Lethal Acute Graft-versus-Host Disease and Preserve the Graft-versus-Tumor Effect in Mice / Y. Li, H.-L. Chen, N. Bannick [et al.] // The Journal of Immunology. – 2015. – Vol. 194. – № 3. – P. 1011-1020.

175. Krasaelap, A. The Role of Endoscopy in the Diagnosis and Management of

Small Bowel Pathology in Children / A. Krasaelap, D. G. Lerner, S. Oliva // Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America. – 2023. – Vol. 33. – № 2. – P. 423-445.

176. Kreft, A. Intestinal Graft Versus Host Disease Involving Brunner's Glands / A. Kreft, D. C. Wagner, H. Neumann // International Journal of Surgical Pathology. – 2020. – Vol. 28. – № 7. – P. 772-773.

177. Kroemeke, A. Everyday life following hematopoietic stem cell transplantation: decline in physical symptoms within the first month and change-related predictors / A. Kroemeke, M. Sobczyk-Kruszelnicka, Z. Kwissa-Gajewska // Quality of Life Research. – 2018. – Vol. 27. – № 1. – P. 125-135.

178. Kudo, S. Progress in magnifying colonoscopy: Road to optical biopsy / S. Kudo, M. Misawa // Digestive Endoscopy. – 2022. – Vol. 34. – № S2. – P. 91-94.

179. Lee, C. J. Modern-Era Challenges in the Clinical Management of Graft-Versus-Host Disease / C. J. Lee, P. A. Carpenter // Adv Exp Med Biol. – 2025. – Vol. 1475. – P. 103-128.

180. Levine, J. E. Prediction and Prognostication of Acute Graft-Versus-Host Disease by MAGIC Biomarkers / J. E. Levine // American Journal of Hematology. – 2025. – Vol. 100. – № S3. – P. 5-13.

181. Lightdale, C. J. Small Intestine: Exploring the Last Great Frontier for Gastrointestinal Endoscopy / C. J. Lightdale // Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America. – 2017. – Vol. 27. – № 1. – P. xiii-xiv.

182. Linhares, A. F. S. Allogeneic Mouse Models of Graft-Versus-Host Disease / A. F. S. Linhares, B. M. Rezende, M. G. M. Castor // Methods Mol Biol. – 2025. – Vol. 2907. – P. 127-140.

183. Longitudinal dynamics of gut bacteriome, mycobiome and virome after fecal microbiota transplantation in graft-versus-host disease / F. Zhang, T. Zuo, Y. K. Yeoh [et al.] // Nature Communications. – 2021. – Vol. 12. – № 1. – P. 65.

184. López-Serrano, A. Virtual Chromoendoscopy vs High-definition White Light Endoscopy Using iSCAN / A. López-Serrano, J. M. Paredes // Inflammatory Bowel Diseases. – 2022. – Vol. 28. – № 7. – P. e106-e106.

185. Macroscopic, histologic, and clinical assessment of acute graft-versus-host disease of the upper gastrointestinal tract within 6 weeks after allogeneic hematopoietic cell transplantation / A. A. Sarraf, J. Schetelig, H. Baldauf [et al.] // Experimental Hematology. – 2022. – Vol. 108. – P. 36-45.

186. MAGIC biomarkers predict long-term outcomes for steroid-resistant acute GVHD / H. Major-Monfried, A. S. Renteria, A. Pawarode [et al.] // Blood. – 2018. – Vol. 131. – № 25. – P. 2846-2855.

187. Mahoney, L. B. Promoting Research that Supports High-Quality Gastrointestinal Endoscopy in Children / L. B. Mahoney, C. M. Walsh, J. R. Lightdale // Current Gastroenterology Reports. – 2023. – Vol. 25. – № 11. – P. 333-343.

188. Mariotti, J. Acute Graft-versus-Host-Disease Other Than Typical Targets: Between Myths and Facts / J. Mariotti, O. Penack, L. Castagna // Transplantation and Cellular Therapy. – 2021. – Vol. 27. – № 2. – P. 115-124.

189. Martin, P. J. How I treat steroid-refractory acute graft-versus-host disease / P. J. Martin // Blood. – 2020. – Vol. 135. – № 19. – P. 1630-1638.

190. Martinez-Cibrian, N. Graft-versus-host disease prophylaxis: Pathophysiology-based review on current approaches and future directions / N. Martinez-Cibrian, R. Zeiser, J. A. Perez-Simon // Blood Reviews. – 2021. – Vol. 48. – P. 100792.

191. Mehta, A. K. Toward Improving Initial Therapy of Acute Graft Versus Host Disease / A. K. Mehta, J. Koreth // American Journal of Hematology. – 2025. – Vol. 100. – № S3. – P. 40-54.

192. Meneghini, M. HLA (emphasis on DQ) compatibility for longer allograft survival in pediatric transplantation: Modern evidence and challenges / M. Meneghini, A. R. Tambur // Pediatric Transplantation. – 2024. – Vol. 28. – № 1. – P. e14606.

193. Mesenchymal stromal cells for the prophylaxis and treatment of graft-versus-host disease—a meta-analysis / C. Morata-Tarifa, M. del M. Macías-Sánchez, A. Gutiérrez-Pizarraya, R. Sanchez-Pernaute // Stem Cell Research & Therapy. – 2020. – Vol. 11. – № 1. – P. 64.

194. Mhandire, K. Immunometabolic Therapeutic Targets of Graft-versus-Host Disease (GvHD) / K. Mhandire, K. Saggu, N. P. Buxbaum // Metabolites. – 2021. – Vol. 11. – № 11. – P. 736.

195. Microbiota dictate T cell clonal selection to augment graft-versus-host disease after stem cell transplantation / A. C. Yeh, M. Koyama, O. G. Waltner [et al.] // Immunity. – 2024. – Vol. 57. – № 7. – P. 1648-1664.e9.

196. Moreno, D. F. Enfermedad del injerto contra el receptor / D. F. Moreno, J. Cid // Medicina Clínica. – 2019. – Vol. 152. – № 1. – P. 22-28.

197. Morishita, T. Treatment Response in Individual Organs Affected by Chronic Graft-Versus-Host Disease / T. Morishita, P. J. Martin, Y. Inamoto // Cells. – 2025. – Vol. 14. – № 4. – P. 238.

198. Mortality, length of stay and costs associated with acute graft-versus-host disease during hospitalization for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / J. Yu, S. Parasuraman, A. Shah, D. Weisdorf // Current Medical Research and Opinion. – 2019. – Vol. 35. – № 6. – P. 983-988.

199. Mucus organisation is shaped by colonic content; a new view / J. B. J. Kamphuis, M. Mercier-Bonin, H. Eutamène, V. Theodorou // Scientific Reports. – 2017. – Vol. 7. – № 1. – P. 8527.

200. Multi-institutional development and validation of a novel histologic grading system for colonic graft-versus-host disease / A. Farooq, I. A. González, K. Byrnes [et al.] // Modern Pathology. – 2022. – Vol. 35. – № 9. – P. 1254-1261.

201. Multidisciplinary Management of Morbidities Associated with Chronic Graft-Versus-Host Disease / R. Shah, D. Murphy, M. Logue [et al.] // Clinical Hematology International. – 2024. – Vol. 6. – № 4. – P. 74-88.

202. Ngo, P. D. Advances in Pediatric Endoscopy / P. D. Ngo, J. R. Lightdale // Gastroenterology Clinics of North America. – 2024. – Vol. 53. – № 4. – P. 539-555.

203. Notch signaling drives intestinal graft-versus-host disease in mice and nonhuman primates / V. Tkachev, A. Vanderbeck, E. Perkey [et al.] // Science Translational Medicine. – 2023. – Vol. 15. – № 702. – P. eadd1175.

204. Novel MAGIC composite scores using both clinical symptoms and biomarkers best predict treatment outcomes of acute GVHD / Y. Akahoshi, N. Spyrou, D. Weber [et al.] // Blood. – 2024. – Vol. 144. – № 9. – P. 1010-1021.

205. Observer agreement for the diagnosis of intestinal acute graft-vs.-host disease based on the presence of villous atrophy in the terminal ileum / Y. Sugihara, S. Hiraoka, E. Yasutomi [et al.] // Experimental and Therapeutic Medicine. – 2020. – Vol. 19. – № 4. – P. 3076-3080.

206. Ocular graft-versus-host disease (oGVHD): From A to Z / M. Soleimani, P. Mahdavi Sharif, K. Cheraqpour [et al.] // Survey of Ophthalmology. – 2023. – Vol. 68. – № 4. – P. 697-712.

207. Optimisation of global stem cell donor recruitment based on analysis of unsuccessful donor searches / J. Sauter, S. N. Bernas, D. Flaig [et al.] // HLA. – 2024. – Vol. 104. – № 1. – P. e15610.

208. Oral Chronic Graft-Versus-Host Disease: Pathogenesis, Diagnosis, Current Treatment, and Emerging Therapies / J. T. Nguyen, M. Jessri, A. C. Costa-da-Silva [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – Vol. 25. – № 19. – P. 10411.

209. Outcome of gastrointestinal graft-versus-host disease according to the treatment response / M. Tamaki, H. Nakasone, Y. Misaki [et al.] // Annals of Hematology. – 2018. – Vol. 97. – № 10. – P. 1951-1960.

210. Outcomes of HLA-mismatched HSCT with TCRαβ/CD19 depletion or post-HSCT cyclophosphamide for inborn errors of immunity / S. H. Lum, M. H. Albert, P. Gilbert [et al.] // Blood. – 2024. – Vol. 144. – № 5. – P. 565-580.

211. Patterns and Grading of Gastrointestinal Graft-Versus-Host Disease: A Clinicopathologic Correlation Study / S. Kus Ozturk, A. Kirmizi, N. Aras [et al.] // The Turkish Journal of Gastroenterology. – 2023. – Vol. 34. – № 5. – P. 516-524.

212. Patterns of DNA methylation in the normal colon vary by anatomical location, gender, and age / A. M. Kaz, C.-J. Wong, S. Dzieciatkowski [et al.] // Epigenetics. – 2014. – Vol. 9. – № 4. – P. 492-502.

213. Pediatric Transplant and Cellular Therapy Consortium RESILIENT Conference on Pediatric Chronic Graft-versus-Host Disease Survivorship after Hematopoietic Cell Transplantation: Part II. Organ Dysfunction and Immune Reconstitution Considerations for Childre / B. J. Dávila Saldaña, K. R. Schultz, A.

Ramgopal [et al.] // Transplantation and Cellular Therapy. – 2025. – Vol. 31. – № 6. – P. 347.e1-347.e17.

214. Pérez-Cuadrado-Robles, E. Usefulness of capsule endoscopy in the diagnosis of gastrointestinal graft-versus-host disease / E. Pérez-Cuadrado-Robles, G. Perrod, G. Rahmi // Revista de Gastroenterología de México (English Edition). – 2021. – Vol. 86. – № 3. – P. 213-214.

215. Performance and operational feasibility of two diagnostic tests for cryptosporidiosis in children (CRYPTO-POC): a clinical, prospective, diagnostic accuracy study / Ø. H. Johansen, A. Abdissa, M. Zangenberg [et al.] // The Lancet Infectious Diseases. – 2021. – Vol. 21. – № 5. – P. 722-730.

216. Piper, C. Inflammatory Cytokine Networks in Gastrointestinal Tract Graft vs. Host Disease / C. Piper, W. R. Drobyski // Frontiers in Immunology. – 2019. – Vol. 10. – P. 163.

217. Poor prognosis in patients with steroid refractory acute graft versus host disease treated with etanercept: a multi-centre analysis / C. K. K. Ma, I. García-Cadenas, M. L. Fox [et al.] // Bone Marrow Transplantation. – 2018. – Vol. 53. – № 11. – P. 1478-1482.

218. Pre-transplant inflammation and its associations with acute GvHD and mortality in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients / A. B. Verbeek, E. G. J. von Asmuth, E. B. van den Akker [et al.] // Bone Marrow Transplantation. – 2025. – Vol. 1. – P. 15.

219. Precision Delivery of Steroids as a Rescue Therapy for Gastrointestinal Graft-versus-Host Disease in Pediatric Stem Cell Transplant Recipients / S. Levitte, A. Ganguly, S. Frolik [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2023. – Vol. 12. – № 13. – P. 4229.

220. Preventive hyperbaric oxygen therapy improves acute graft-versus-host disease by activating the Nrf2/HO-1 pathway / C. Xue, H. Chen, Y. Zhao [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2025. – Vol. 16. – P. 1529176.

221. Prise en charge de la GVH digestive aiguë : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) / E. de Berranger, A. Charbonnier, E. Davy [et al.] // Bulletin du Cancer. – 2021. – Vol. 108. – № 12. – P. S30-S38.

222. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation / O. Penack, M. Marchetti, T. Ruutu [et al.] // The Lancet Haematology. – 2020. – Vol. 7. – № 2. – P. e157-e167.

223. Proteogenomic-based discovery of minor histocompatibility antigens with suitable features for immunotherapy of hematologic cancers / D. P. Granados, A. Rodenbrock, J.-P. Laverdure [et al.] // Leukemia. – 2016. – Vol. 30. – № 6. – P. 1344-1354.

224. Ramachandran, A. Apoptosis in the intestinal epithelium: Its relevance in normal and pathophysiological conditions / A. Ramachandran, M. Madesh, K. A. Balasubramanian // Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2000. – Vol. 15. – № 2. – P. 109-120.

225. Ramachandran, V. Review of Graft-Versus-Host Disease / V. Ramachandran, S. S. Kolli, L. C. Strowd // Dermatologic Clinics. – 2019. – Vol. 37. – № 4. – P. 569-582.

226. Rattanaseksan, K. Features of gastrointestinal acute graft-versus-host disease in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation / K. Rattanaseksan, U. Anurathapan, P. Tanpowpong // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. – 2025. – Vol. 80. – № 2. – P. 271-281.

227. Recent advances in ocular graft-versus-host disease / X. Cheng, R. Huang, S. Huang [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2023. – Vol. 14. – P. 1092108.

228. Regulatory Safety Learning Driven by the Mechanism of Action: The Case of TNF-α Inhibitors / L. A. Minnema, T. J. Giezen, J. Hoekman [et al.] // Clinical Pharmacology & Therapeutics. – 2021. – Vol. 110. – № 1. – P. 123-131.

229. Relative Efficacies of Interventions to Improve the Quality of Screening-Related Colonoscopy: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / R. Khan, Y. Ruan, Y. Yuan [et al.] // Gastroenterology. – 2024. – Vol. 167. – № 3. – P. 560-590.

230. Repeat Endoscopy Affects Patient Management in Gastrointestinal Graft-Versus-Host Disease / E. Shabbir, U. Farooq, B. Yanes, M. Magalhaes-Silverman // Clinical Hematology International. – 2020. – Vol. 2. – № 2. – P. 69.

231. Ringdén, O. Mesenchymal Stromal Cells in Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation a Review and a Pilot Study in Children Treated With Decidua Stromal Cells for Acute Graft-versus-Host Disease / O. Ringdén, B. Gustafsson, B. Sadeghi // Frontiers in Immunology. – 2020. – Vol. 11. – P. 567210.

232. Risk and promise: an 11-year, single-center retrospective study of severe acute GVHD in pediatric patients undergoing allogeneic HSCT for nonmalignant diseases / I. Zaidman, E. Even-Or, E. Aharoni [et al.] // Frontiers in Pediatrics. – 2023. – Vol. 11. – P. 1194891.

233. Role of extracorporeal photopheresis in the management of children with graft-vs-host disease / P. Asensi Cantó, J. Sanz Caballer, C. Fuentes Socorro [et al.] // Journal of Clinical Apheresis. – 2022. – Vol. 37. – № 6. – P. 573-583.

234. Roles of the intestinal microbiota and microbial metabolites in acute GVHD / D. Lin, B. Hu, P. Li [et al.] // Experimental Hematology & Oncology. – 2021. – Vol. 10. – № 1. – P. 49.

235. Rubio, C. A. Innominate Grooves of the Colon: Histological Reappraisal / C. A. Rubio // Anticancer Research. – 2020. – Vol. 40. – № 12. – P. 7031-7035.

236. Ruxolitinib: a steroid sparing agent in chronic graft-versus-host disease / H. J. Khoury, A. A. Langston, V. K. Kota [et al.] // Bone Marrow Transplantation. – 2018.

– Vol. 53. – № 7. – P. 826-831.

237. Ruxolitinib for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease in children: a systematic review and individual patient data meta-analysis / F. Baccelli, F. Gottardi, E. Muratore [et al.] // Bone Marrow Transplantation. – 2024. – Vol. 59. – № 6. – P. 765-776.

238. Ruxolitinib for Therapy of Graft-versus-Host Disease / T. Neumann, L. Schneidewind, M. Weigel [et al.] // BioMed Research International. – 2019. – Vol. 2019. – P. 1-5.

239. Ruxolitinib in refractory acute and chronic graft-versus-host disease: a multicenter survey study / V. Escamilla Gómez, V. García-Gutiérrez, L. López Corral [et al.] // Bone Marrow Transplantation. – 2020. – Vol. 55. – № 3. – P. 641-648.

240. Ruxolitinib in treatment-naive or corticosteroid-refractory paediatric patients with chronic graft-versus-host disease (REACH5): interim analysis of a single-arm, multicentre, phase 2 study / F. Locatelli, B. Antmen, H. J. Kang [et al.] // The Lancet Haematology. – 2024. – Vol. 11. – № 8. – P. e580-e592.

241. Saitoh, Y. Colorectum: White-light and chromoendoscopy / Y. Saitoh, M. Fujiya // Digestive Endoscopy. – 2022. – Vol. 34. – № S2. – P. 83-85.

242. Seguy, D. Nutritional interventions in patients with graft-versus-host disease / D. Seguy, T. Hueso // Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care. – 2023. – Vol. 26. – № 5. – P. 455-462.

243. 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 / L. Faulkner, M. Verna, A. Rovelli [et al.] // Bone Marrow Transplantation. – 2021. – Vol. 56. – № 3. – P. 536-543.

244. Shahsavari, D. Image enhanced colonoscopy: updates and prospects—a review / D. Shahsavari, M. Waqar, V. Thoguluva Chandrasekar // Translational Gastroenterology and Hepatology. – 2023. – Vol. 8. – P. 26-26.

245. Shamshirian, A. Transplantation and Monitoring of a Murine Minor Histocompatibility Antigen-Mismatched Model of Graft-Versus-Host Disease / A. Shamshirian, K. Chang, K. H. Gartlan // Methods Mol Biol. – 2025. – Vol. 2907. – P. 141-160.

246. Sharma, K. Cryptosporidiosis in India and the World: A Review / K. Sharma, S. Srivastava, V. Tak // Infectious Disorders - Drug Targets. – 2023. – Vol. 23. – № 5. – P. e030423215404.

247. Simple, Rapid, Reproducible and Biomarker-Validated Clinical Grading System for Murine Models of Xenogeneic Graft-Versus-Host Disease / A. Thiolat, C. Pivert, R. Bariseel [et al.] // Transplantation and Cellular Therapy. – 2025. – Vol. 31. – № 6. – P. 355.e1-355.e13.

248. Site specific diagnostic yield of endoscopic biopsies in Gastrointestinal Graft-versus-Host Disease: A tertiary care Center experience / F. Daniel, L. Hassoun, M.

Husni [et al.] // Current Research in Translational Medicine. – 2019. – Vol. 67. – № 1. – P. 16-19.

249. Skvortsova, Y. V. New advances in pathogenesis, diagnostic and treatment of chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / Y. V. Skvortsova, G. A. Novichkova, A. A. Maschan // Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. – 2018. – Vol. 17. – № 2. – P. 121-135.

250. Stress responses, M2 macrophages, and a distinct microbial signature in fatal intestinal acute graft-versus-host disease / S. G. Holtan, A. Shabaneh, B. C. Betts [et al.] // JCI Insight. – 2019. – Vol. 4. – № 17. – P. e129762.

251. Successful treatment of intractable gastrointestinal tract graft-vs-host disease with oral beclomethasone dipropionate in pediatric and young adult patients / K. Akahane, A. Watanabe, S. Somazu [et al.] // Medicine. – 2022. – Vol. 101. – № 11. – P. e29054.

252. T-Cell Metabolism in Graft Versus Host Disease / F. Karl, M. Hudecek, F. Berberich-Siebelt [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2021. – Vol. 12. – P. 760008.

253. Tappeiner, C. Augenbeteiligung bei Graft-versus-Host-Erkrankung / C. Tappeiner, A. Heiligenhaus, T. Dietrich-Ntoukas // Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde. – 2024. – Vol. 241. – № 05. – P. 619-625.

254. The effect of intensity of conditioning regimen on the outcome of HSCT in children with sickle cell disease / A. Alsultan, R. Abujoub, E. Elbashir, M. F. Essa // Clinical Transplantation. – 2022. – Vol. 36. – № 11. – P. e14787.

255. The emerging role of nutritional support in the supportive care of pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation / E. Muratore, D. Leardini, F. Baccelli [et al.] // Frontiers in Nutrition. – 2023. – Vol. 10. – P. 1075778.

256. The first Cryptosporidium meeting: a concerted effort to fight cryptosporidiosis / W. van Voorhis, J. Siwila, J. C. Kissinger [et al.] // Trends in Parasitology. – 2024. – Vol. 40. – № 6. – P. 431-438.

257. The Gut Microbiota and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Challenges and Potentials / F. Noor, A. Kaysen, P. Wilmes, J. G. Schneider // Journal of Innate Immunity. – 2019. – Vol. 11. – № 5. – P. 405-415.

258. The incremental yield of adenoma detection with I-Scan versus high-definition white light colonoscopy—a systematic review and meta-analysis of randomized studies / M. R. Hussain, F. S. Ali, A. Tangri [et al.] // International Journal of Colorectal Disease. – 2023. – Vol. 38. – № 1. – P. 240.

259. The Potential Roles of Mucosa-Associated Invariant T Cells in the Pathogenesis of Gut Graft-Versus-Host Disease After Hematopoietic Stem Cell Transplantation / M. G. Gao, Y. Hong, X. Y. Zhao [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2021. – Vol. 12.

260. Thiagarajan, S. Resolution of acute intestinal graft-versus-host disease / S. Thiagarajan, M. F. Neurath, K. Hildner // Seminars in Immunopathology. – 2019. –

Vol. 41. – № 6. – P. 655-664.

261. Third-party fecal microbiota transplantation following allo-HCT reconstitutes microbiome diversity / Z. DeFilipp, J. U. Peled, S. Li [et al.] // Blood Advances. – 2018. – Vol. 2. – № 7. – P. 745-753.

262. Togni, E. De. Janus kinase inhibition in the treatment and prevention of graft-versus-host disease / E. De Togni, O. Cole, R. Abboud // Frontiers in Immunology. – 2024. – Vol. 15. – P. 1304065.

263. Transcriptome analysis in acute gastrointestinal graft-versus host disease reveals a unique signature in children and shared biology with pediatric inflammatory bowel disease / P. Khandelwal, D. T. Lounder, A. Bartlett [et al.] // Haematologica. – 2023. – Vol. 108. – № 7. – P. 1803-1816.

264. Treating Steroid Refractory Intestinal Acute Graft-vs.-Host Disease With Fecal Microbiota Transplantation: A Pilot Study / X. Qi, X. Li, Y. Zhao [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2018. – Vol. 9. – P. 2195.

265. Treatment of acute and chronic graft-versus-host disease with extracorporeal photopheresis: Update of best practice recommendations from Italian Society of Hemapheresis and Cell Manipulation (SIdEM) and the Italian Transplant Group for Bone Marrow Transpl / A. Colpo, M. Marchetti, I. Bianco [et al.] // Transfusion and Apheresis Science. – 2024. – Vol. 63. – № 5. – P. 103990.

266. Uchima, H. Endoscopic microanatomy of the normal gastrointestinal mucosa with narrow band technology and magnification / H. Uchima, K. Yao // Gastroenterología y Hepatología. – 2019. – Vol. 42. – № 2. – P. 117-126.

267. Unclassified serrated lesion of the colon observed by magnifying endoscopy / K. Kawasaki, M. Eizuka, T. Torisu [et al.] // Gastrointestinal Endoscopy. – 2021. – Vol. 94. – № 3. – P. 659-660.

268. Use of Teduglutide in the Management of Gastrointestinal Graft-versus-Host Disease in Children and Young Adults / K. N. Ramos, D. Leino, N. Luebbering [et al.] // Transplantation and Cellular Therapy. – 2024. – Vol. 30. – № 4. – P. 454.e1-454.e6.

269. Use of the National Institutes of Health Consensus Guidelines Improves the Diagnostic Sensitivity of Gastrointestinal Graft-Versus-Host Disease / D. M. Cardona, C. J. Detweiler, M. J. Shealy [et al.] // Archives of Pathology & Laboratory Medicine. – 2018. – Vol. 142. – № 9. – P. 1098-1105.

270. Utility of capsule endoscopy in the diagnosis of gastrointestinal graft-versus-host disease / G. Blanco-Velasco, R. Palos-Cuellar, M. R. Domínguez-García [et al.] // Revista de Gastroenterología de México (English Edition). – 2021. – Vol. 86. – № 3. – P. 215-219.

271. Utility of Endoscopic Examination in the Diagnosis of Acute Graft-versus-Host Disease in the Lower Gastrointestinal Tract / K. Nomura, T. Iizuka, D. Kaji [et al.] // Gastroenterology Research and Practice. – 2017. – Vol. 2017. – P. 1-6.

272. Vedolizumab for acute gastrointestinal graft-versus-host disease: A

systematic review and meta-analysis / A. C. W. Li, C. Dong, S. T. Tay [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2022. – Vol. 13. – P. 1025350.

273. Vedolizumab for pediatric patients with gastrointestinal acute graft-versus-host-disease / G. Aldouby Bier, I. Zaidman, Y. Dinur Schejter [et al.] // Pediatric Blood & Cancer. – 2023. – Vol. 70. – № 1. – P. e30061.

274. Vedolizumab therapy for pediatric steroid-refractory gastrointestinal acute graft-versus-host disease / K. Isshiki, T. Kamiya, A. Endo [et al.] // International Journal of Hematology. – 2022. – Vol. 115. – № 4. – P. 590-594.

275. Villous atrophy in the terminal ileum is a specific endoscopic finding correlated with histological evidence and poor prognosis in acute graft-versus-host disease after allo-hematopoietic stem cell transplantation / Y. Sugihara, S. Hiraoka, N. Fujii [et al.] // BMC Gastroenterology. – 2018. – Vol. 18. – № 1. – P. 111.

276. Viral reactivations following hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients – A single center 11-year analysis / F. Düver, B. Weißbrich, M. Eyrich [et al.] // PLOS ONE. – 2020. – Vol. 15. – № 2. – P. e0228451.

277. Wenger, V. Deciphering the role of the major histocompatibility complex, the intestinal microbiome and metabolites in the pathogenesis of acute graft-versus-host disease / V. Wenger, R. Zeiser // Best Practice & Research Clinical Haematology. – 2024. – Vol. 37. – № 3. – P. 101567.

278. Xu, Z. Targeting the chemokines in acute graft-versus-host disease / Z. Xu, H. Wang // Frontiers in Immunology. – 2025. – Vol. 15. – P. 1525244.

279. Yip, R. H. L. Terminal ileum is the most sensitive site for the histologic diagnosis of grade 4 graft-versus-host disease (GvHD) in the lower GI tract and is a harbinger of poor outcome / R. H. L. Yip, J. R. Naso, H. M. Yang // Virchows Archiv. – 2021. – Vol. 479. – № 5. – P. 919-925.

280. Zhang, Z. Upper gastrointestinal tract acute graft-versus-host disease observed by endocytoscopy / Z. Zhang, X. Hu, M. Zhang // Gastrointestinal Endoscopy. – 2022. – Vol. 96. – № 1. – P. 155-156.