

Оригинальные статьи

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024
УДК 616.344-002

Шубина Т.С.¹, Лохматов М.М.^{2,3}, Балашов Д.Н.¹, Абрамов Д.С.¹, Захаров И.В.¹

Эндоскопическая визуализация слизистой оболочки подвздошной кишки в ранней диагностике острой реакции «трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации стволовых клеток у детей

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 117997, Москва, Россия;

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

Резюме

Введение. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) — это метод клеточной терапии, который широко применяется при гематологических злокачественных новообразованиях, солидных опухолях, гемоглобинопатиях, первичных иммунодефицитах и других врождённых заболеваниях. Одним из тяжёлых осложнений после алло-ТГСК является реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ). При острой РТПХ поражаются кожа, печень и желудочно-кишечный тракт. В связи с этим особое значение в комплексной диагностике желудочно-кишечной РТПХ приобретает эндоскопическая диагностика. **Цель работы** — определение взаимосвязи между тяжестью клинического течения острой РТПХ, визуализацией атрофии ворсин при илеоколоноскопии и морфологическими изменениями слизистой оболочки (СО) терминального отдела подвздошной кишки (ПК) у детей после алло-ТГСК.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование, включающее 48 пациентов (возраст — от 9 мес до 18 лет), перенёвших алло-ТГСК в 2020–2023 гг. В зависимости от наличия и степени выраженности атрофии все 48 детей были распределены на 4 группы: в 1-ю группу вошли 18 (37,5%) пациентов, имеющих, по данным эндоскопии, признаки выраженной атрофии; во 2-ю — 6 (12,5%) детей, у которых выявлена атрофия ворсинок лёгкой степени; в 3-ю — 7 (14,6%) пациентов без атрофии, но с признаками илеита; в 4-ю — 17 (35,4 %) детей без признаков воспаления СО терминального отдела ПК. Всем обследованным выполняли илеоколоноскопию эндоскопами высокого разрешения с биопсией СО толстой кишки и ПК.

Результаты. При сопоставлении данных эндоскопии с клинической картиной отмечена тенденция к выявлению более тяжёлой степени острой РТПХ у детей 1-й и 2-й групп с эндоскопическими признаками атрофии ворсинок. Острая РТПХ 3-й степени диагностировалась только у детей с эндоскопическими признаками атрофии ворсинок — у 16,7%. В пациентов 3-й и 4-й групп 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 не значимы. По данным гистологии у большинства пациентов 1-й и 2-й групп — 21 (87,5%) при илеоскопии обнаружена «ложная» атрофия ворсинок. В 3-й группе ни у одного ребёнка не выявлено признаков атрофии, подтверждённых гистологически, что соответствовало ожиданиям. У 13 (76,5%) пациентов 4-й группы при гистологическом анализе определены невыраженные признаки воспаления. У 3 (17,6%) детей 4-й группы отсутствовали морфологические изменения СО ПК.

Заключение. Клиническое значение атрофии СО ПК и прогностическая ценность этого критерия остаются спорными.

Ключевые слова: эндоскопия; илеоколоноскопия; аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; реакция «трансплантат против хозяина»; атрофия ворсинок подвздошной кишки

Для цитирования: Шубина Т.С., Лохматов М.М., Балашов Д.Н., Абрамов Д.С., Захаров И.В. Эндоскопическая визуализация слизистой оболочки подвздошной кишки в ранней диагностике острой реакции «трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации стволовых клеток у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2024; 27(4): 232–240. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2024-27-4-232-240> <https://elibrary.ru/vfdzud>

Для корреспонденции: Шубина Татьяна Сергеевна, врач-эндоскопист, отдел эндоскопии, отд-ние онкологии и детской хирургии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, taty25@bk.ru

Участие авторов: Шубина Т.С., Лохматов М.М., Балашов Д.Н. — концепция и дизайн исследования; Шубина Т.С., Захаров И.В., Абрамов Д.С. — сбор и обработка материала; Шубина Т.С. — статистическая обработка материала; Шубина Т.С. — написание текста; Лохматов М.М., Балашов Д.Н. — редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 04.07.2024
Принята к печати 07.08.2024
Опубликована 16.09.2024

Tatyana S. Shubina¹, Maksim M. Lokhmatov^{2,3}, Dmitriy N. Balashov¹, Dmitriy S. Abramov¹, Ilya V. Zakharov¹

Endoscopic visualization of the ileum mucosa in the early diagnosis of acute graft-versus-host response after allogeneic stem cell transplantation in children

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, 117997, Russian Federation;

²National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

Summary

Introduction. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is a cell therapy method that is widely used in hematological malignancies, solid tumors, hemoglobinopathies, primary immunodeficiencies, and other congenital diseases. One of the serious complications after allo-HSCT is graft-versus-host disease (GVHD). Acute GVHD affects the skin, liver, and gastrointestinal (GI) tract. In this connection, endoscopic diagnosis acquires special importance in the comprehensive diagnosis of gastrointestinal GVHD. **The aim** of the work was to determine the relationship between the severity of the clinical course of acute GVHD, visualization of villous atrophy during ileocolonoscopy and morphological changes in the mucous membrane of the terminal ileum in children after allo-HSCT.

Materials and methods. There was conducted a retrospective study including forty eight 9 months–8 years patients who underwent allo-HSCT between 2020 and 2023. Depending on the presence and severity of atrophy. All 48 children were divided into four groups: group 1 included 18 (37.5%) patients with signs of pronounced atrophy according to endoscopy; group 2 included 6 (12.5%) children with mild villous atrophy; Group 3 included 7 (14.6%) patients without atrophy, but with signs of ileitis; group 4 was formed by 17 (35.4%) children without signs of inflammation of the mucous membrane of the terminal ileum. All subjects underwent ileocolonoscopy using Pentax high-resolution endoscopes (Japan), with a biopsy of the mucous membrane of the colon and ileum. Statistical data processing was performed using IBM SPSS Statistics 23 software.

Results. When comparing endoscopy data with the clinical picture, there was noted a tendency to identify a more severe degree of acute GVHD in children from groups 1 and 2 with endoscopic signs of villous atrophy. Acute grade 3 GVHD was diagnosed only in children with endoscopic signs of villous atrophy — in 16.7%. In the 3rd and 4th groups of patients, there was a tendency towards more frequent detection of acute GVHD grade 0, compared to children with signs of atrophy (25% versus 8.3%); however, the differences were statistically insignificant ($p > 0.05$). According to histology, in the majority of patients in groups 1 and 2 (21 out of 24/87.5%), ileoscopy revealed “false” villous atrophy. In the 3rd group, not a single child showed signs of atrophy confirmed histologically, which was consistent with expectations. In 13 out of 17 (76.5%) patients of the 4th group, histological examination showed no pronounced signs of inflammation. In 3 (17.6%) children of the 4th group there were no morphological changes in the ileal mucosa.

Conclusion. The clinical significance of atrophy and the prognostic value of this criterion remain controversial, which indicates to the need for continued research in this area.

Keywords: *endoscopy; ileocolonoscopy; allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; graft versus host disease; atrophy of the ileal villi*

For citation: Shubina T.S., Lokhmatov M.M., Balashov D.N., Abramov D.S., Zakharov I.V. Endoscopic visualization of the ileum mucosa in the early diagnosis of acute graft-versus-host response after allogeneic stem cell transplantation in children. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2024; 27(4): 232–240. (In Russian).
<https://doi.org/10.46563/1560-9561-2024-27-4-232-240> <https://elibrary.ru/vfdzud>

For correspondence: Tatyana S. Shubina, endoscopist, Department of endoscopy, department of oncology and pediatric surgery, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation, taty25@bk.ru

Contribution: Shubina T.S., Lokhmatov M.M., Balashov D.N. — concept and design of the study; Shubina T.S., Zakharov I.V., Abramov D.S. — data collection and processing; Shubina T.S. — statistical processing of the data; Shubina T.S. — writing the text; Lokhmatov M.M., Balashov D.N. — editing. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Information about the authors:

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

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

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

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

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

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: July 04, 2024
Accepted: August 07, 2024
Published: September 16, 2024

Введение

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) — метод клеточной терапии, который широко применяется при гематологических злокачественных новообразованиях, солидных опухолях, гемоглобинопатиях, первичных иммунодефицитах, синдроме костномозговой недо-

статочности и других врождённых заболеваний [1–4]. Среди широкого спектра осложнений алло-ТГСК особое место занимает реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Чаще всего при острой РТПХ поражаются кожа, печень и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) [5, 6]. Основным симптомом желудочно-кишечной РТПХ является диарея, которая отмечается у 79% пациентов после алло-ТГСК и у 47% — после ауто-ТГСК [7, 8].

Однако поражение ЖКТ после алло-ТГСК может стать следствием не только иммунного или токсического, но и вирусного поражения кишечника [9]. И даже гистологические признаки РТПХ при этом не будут узкоспецифичными [10, 11]. В связи с этим особое значение в комплексной диагностике желудочно-кишечной РТПХ приобретает эндоскопическая диагностика, являясь важным инструментом уточнения диагностического поиска [12, 13]. За рубежом у детей с сочетанным поражением нижних отделов кишечника широкое применение находит илеоколоноскопия с идентификацией характерных критериев поражения слизистой оболочки (СО) толстой кишки [14, 15]. Также в последнее время появились сообщения о том, что визуализация атрофии ворсинок СО терминального отдела подвздошной кишки (ТОПК), подтверждённая гистологически, коррелирует с выраженностью клинических проявлений острой РТПХ [16–19].

Цель работы: определение взаимосвязи между тяжестью клинического течения острой РТПХ, визуализацией атрофии ворсин при илеоколоноскопии и морфологическими изменениями СО ТОПК у детей после алло-ТГСК.

Материалы и методы

Нами проведено ретроспективное исследование, включающее 48 пациентов (возраст — от 9 мес до 18 лет, медиана — 10 лет), перенёвших алло-ТГСК в 2020–2023 гг.

Показания к проведению ТГСК представлены в **табл. 1**. Пациентам проводилось эндоскопическое ис-

следование нижних отделов ЖКТ в связи с подозрением на острую кишечную РТПХ и с наличием следующих симптомов: анорексии, тошноты, рвоты, водянистой диареи и болей в животе. Клиническая характеристика пациентов представлена в **табл. 2**.

Всем обследованным выполняли илеоколоноскопию в белом свете эндоскопами высокого разрешения «Pentax». Во время эндоскопии выявляли повреждения СО кишки и оценивали степень поражения. На первом этапе исследования осуществляли осмотр в белом спектре света, далее в режиме — i-scan.

Для гистопатологического анализа у всех 48 пациентов во время илеоколоноскопии была произведена биопсия СО толстой кишки и ТОПК. Для подготовки к илеоколоноскопии пациентам назначались белковая диета в течение 3 дней и полиэтиленгликоль при сохранённом пероральном приёме и отсутствии выраженной секреторной диареи.

В соответствии с международной классификацией, разработанной The Mount Sinai Acute GVHD International Consortium (MAGIC), острая РТПХ 0-й степени диагностирована у 8 (16,7%) детей, 1-й степени — у 15 (31,3%), 2-й — у 19 (39,6%), 3-й — у 4 (8,3%), 4-й — у 2 (4,2%) (**табл. 3**).

Основным изученным нами при илеоколоноскопии признаком острой РТПХ была атрофия СО ТОПК. В зависимости от наличия и степени выраженности атрофии все 48 детей были распределены на 4 группы: в 1-ю группу вошли 18 (37,5%) пациентов, имеющих по данным

Таблица 1 / Table 1

Показания к проведению ТГСК у пациентов ($n = 48$), n (%)
Indications for performing of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in patients ($n = 48$), n (%)

Показания к проведению ТГСК Indications for HSCT		МКБ-10	Количество пациентов	
			<i>n</i>	%
Злокачественные новообразования Malignant neoplasms	Острый лимфобластный лейкоз Acute lymphoblastic leukemia	C91.0	14	29,2
	Острый миелобластный лейкоз Acute myeloblastic leukemia	C92	10	20,8
	Острый бифенотипический лейкоз Acute biphenotypic leukemia	C95	1	2,1
	Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз Juvenile myelomonocytic leukemia	C93.3	1	2,1
	Классическая лимфома Ходжкина Classic Hodgkin lymphoma	C81	1	2,1
	Нейробластома надпочечника Adrenal neuroblastoma	C74	1	2,1
	Изолированная миелоидная саркома Isolated myeloid sarcoma	C92.3	1	2,1
	Первичные иммунодефициты Primary immunodeficiencies	D84	15	31,3
Незлокачественные заболевания Non-malignant diseases	Миелодиспластический синдром Myelodysplastic syndrome	D46	1	2,1
	Бета-талассемия Beta thalassemia	D56.1	1	2,1
	Конституциональная апластическая анемия Constitutional aplastic anemia	D61	1	2,1
	Приобретённая идиопатическая апластическая анемия Idiopathic acquired aplastic anemia	D61.3	1	2,1

эндоскопии признаки выраженной атрофии; во 2-ю — 6 (12,5%) детей, у которых выявлена атрофия ворсинок лёгкой степени; в 3-ю — 7 (14,6%) пациентов без атрофии, но с признаками илеита; в 4-ю — 17 (35,4%) детей без признаков воспаления СО ТОПК.

Все обследованные дети и их родители подписали добровольное информированное согласие на участие в обследовании. Дизайн и методы исследования одобрены независимым локальным этическим комитетом.

Для статистической обработки данных применяли пакет программ «IBM SPSS Statistics v. 23». Для определения нормальности распределения использовали тест Шапиро–Уилка. Качественные данные представляли как абсолютное значение (*n*) и долю (%), для их сравнения использовали точный тест Фишера. Результаты считали значимыми при *p* < 0,05.

Результаты

При эндоскопическом исследовании мы оценивали не только признаки атрофии ворсинок, но и выраженность воспалительных изменений ТОПК. Так, диагноз выраженной атрофии СО устанавливали при наличии коротких неравномерных или частично отсутствующих ворсинок, на фоне которых просматривался сосудистый рисунок (1-я группа; *n* = 18; **рис. 1**).

Атрофию лёгкой степени описывали при визуализации укороченных, уплощённых или утолщённых ворсинок (2-я группа; *n* = 6). У 7 пациентов 3-й группы, у которых атрофии ворсинок не обнаружено, выявлены

признаки илеита различной интенсивности (катаральный, эрозивный, эрозивно-язвенный). В 4-й группе пациентов (*n* = 17) признаков воспаления СО ТОПК не выявлено. Эндоскопическое изображение СО тонкой кишки в белом спектре и с использованием оптической технологии для улучшения визуализации i-scan представлено на **рис. 1**.

При сопоставлении данных эндоскопии с тяжестью клинических проявлений острой РТПХ нижних отделов ЖКТ (**табл. 4**) отмечена тенденция к выявлению острой РТПХ более тяжёлой степени у детей 1-й и 2-й групп с эндоскопическими признаками атрофии ворсинок. В частности, острая РТПХ 3-й степени диагностировалась только у детей с эндоскопическими признаками атрофии ворсинок (16,7% пациентов). Наоборот, у детей в 3-й и 4-й группах 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.

При патоморфологическом анализе полученного во время илеоколоноскопии материала определяли количество и соотношение ворсин и крипт, наличие апоптоза, деформации и/или разрушения крипт, отёк собственной пластинки СО с лимфоплазмочитарной инфильтрацией. При этом в биоптатах СО ТОПК истинной атрофии (стёртый рельеф и укороченная длина ворсин, соотношение размеров ворсинки/крипты менее 3 : 1) выявлены у 4 (8,3%) из 48 детей, апоптоз — у 31 (64,6%), дефор-

Таблица 2 / Table 2

Характеристика пациентов
Patient characteristics

Параметр Parameter	Количество пациентов Number of patients	
	<i>n</i>	%
Число пациентов Number of patients	48	100
Возраст, годы Age, years	0,9–18	
Пол: Gender:		
мальчики boys	30	62,5
девочки girls	18	37,5
Тип донора: Type of donor:		
гаплоидентичный haploidentical	40	83,3
совместимый родственный compatible related	3	6,3
совместимый неродственный compatible unrelated	5	10,4
Трансплантат: The graft:		
костный мозг bone marrow	4	8,3
периферическая кровь peripheral blood	42	87,5
нет данных no data	2	4,2
Срок после ТГСК: Days after HSCT:		
до 30 дней up to 30 days	13	27,1
30–100 дней from 30 to 100 days	10	20,8
от 100 дней до 1 года from 100 days to 1 year	21	43,8
от года до 2 лет from one year to 2 years	3	6,3
более 2 лет more than 2 years	1	2,1

Таблица 3 / Table 3

Клиническое определение степени острой РТПХ по MAGIC [20]
Clinical definition of acute GVHD grade according to MAGIC [20]

Степень Degree	Кожа (только активная эритема) Skin (active erythema only)	Печень (билирубин) Liver (bilirubin)	Верхние отделы ЖКТ Upper gastrointestinal tract	ЖКТ (объём стула) Gastrointestinal tract (stool volume)
0	Нет высыпаний / (erythematous) GVHD rash	< 34 мкмоль/л (< 2 мг/дл) < 34 mmol/L (< 2 mg/dl)	Отсутствие или периодическая тошнота, рвота или анорексия Absence or periodic nausea, vomiting or anorexia	Взрослые: < 500 мл/сут или < 3 эпизодов/сут; дети: < 10 мл/кг в сутки или < 4 эпизодов/сут Adults: < 500 ml/day or < 3 episodes/day; children: < 10 ml/kg/day or < 4 episodes/day
1	Сыпь < 25% поверхности тела Rash < 25% of body surface (erythematous) GVHD rash	34–50 мкмоль/л (2–3 мг/дл) 34–50 mmol/L (from 2 to 3 mg/dl)	Постоянная тошнота, рвота или анорексия Persistent nausea, vomiting or anorexia	Взрослые: 500–999 мл/сут или 3–4 эпизода/сут; дети: 10,0–19,9 мл/кг в сутки или 4–6 эпизодов/сут Adults: 500–999 ml/day or 3–4 episodes/day; children: 10.0–19.9 ml/kg/day or 4–6 episodes/day
2	Сыпь 25–50% поверхности тела Maculopapular rash 25–50% Body surface area (BSA)	51–102 мкмоль/л (3,1–6,0 мг/дл) 51–102 mmol/L (3.1–6.0 mg/dl)	–	Взрослые: 1000–1500 мл/сут или 5–7 эпизодов/сут; дети: 20–30 мл/кг в сутки или 7–10 эпизодов/сут Adults: 1000–1500 ml/day or 5–7 episodes/day; children: 20–30 ml/kg/day or 7–10 episodes/day
3	Сыпь > 50% поверхности тела Maculopapular rash > 50% BSA	103–255 мкмоль/л (6,1–15,0 мг/дл) 103–255 mmol/L (6.1–15.0 mg/dl)	–	Взрослые: > 1500 мл/сут или > 7 эпизодов/сут; дети: > 30 мл/кг в сутки или > 10 эпизодов/сут Adults: > 1500 ml/day or > 7 episodes/day; children: > 30 ml/kg/day or > 10 episodes/day
4	Генерализованная эритродермия (> 50% поверхности тела, буллёзные образования и шелушение > 5% поверхности тела Generalized erythroderma (> 50% of the body surface, bullous formations and peeling > 5% of the BSA	> 255 мкмоль/л (> 15 мг/дл) > 255 mmol/L (> 15 mg/dl)	–	Сильная боль в животе с кишечной непроходимостью или без неё или стул с примесью крови (независимо от объёма стула) Severe abdominal pain with or without intestinal obstruction or stool with an admixture of blood (regardless of the volume of the stool)
Стадия Stage				
0	Нет No	Нет No	Нет No	Нет No
I	Степени 1–2 Degrees 1-2	Нет No	Нет No	Нет No
II	Степень 3 Degree 3	Степень 1 Degree 1	Степень 1 Degree 1	Степень 1 Degree 1
III	Степени 0–3 Degrees 0–3	Степени 2–3 Degrees 2–3	Степени 0–1 Degrees 0–1	Степени 2–3 Degrees 2–3
IV	Степень 4 Degree 4	Степень 4 Degree 4	Степени 0–1 Degrees 0–1	Степень 4 Degree 4

мированные и/или разрушенные крипты — у 11 (22,9%). Также обнаружены другие неспецифические признаки острой РТПХ/воспаления: отёк собственной пластинки СО с лимфоплазмочитарной инфильтрацией — у 42 (87,5%). У 45 (93,6%) пациентов диагноз острой РТПХ был подтверждён по данным илеоколоноскопии и гистологического исследования биоптатов СО толстой кишки.

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

тей — 16 (88,9%) выявлены неспецифические признаки острой РТПХ и/или воспаления (отёк собственной пластинки СО с лимфоплазмочитарной инфильтрацией, апоптоз и/или деформация крипт). Именно перечисленные неспецифические признаки, даже при отсутствии истинной атрофии ворсинок, вызывали такую деформацию ворсинок подвздошной кишки (ПК), которая при эндоскопическом осмотре и выглядела как атрофия, но «ложная». Стоит отметить, что выраженный апоптоз и разрушение крипт в дальнейшем могут приводить к истинной атрофии ворсинок.

У детей 2-й группы атрофия СО гистологически верифицирована лишь у 1 (16,7%) из 6 пациентов. Неспе-

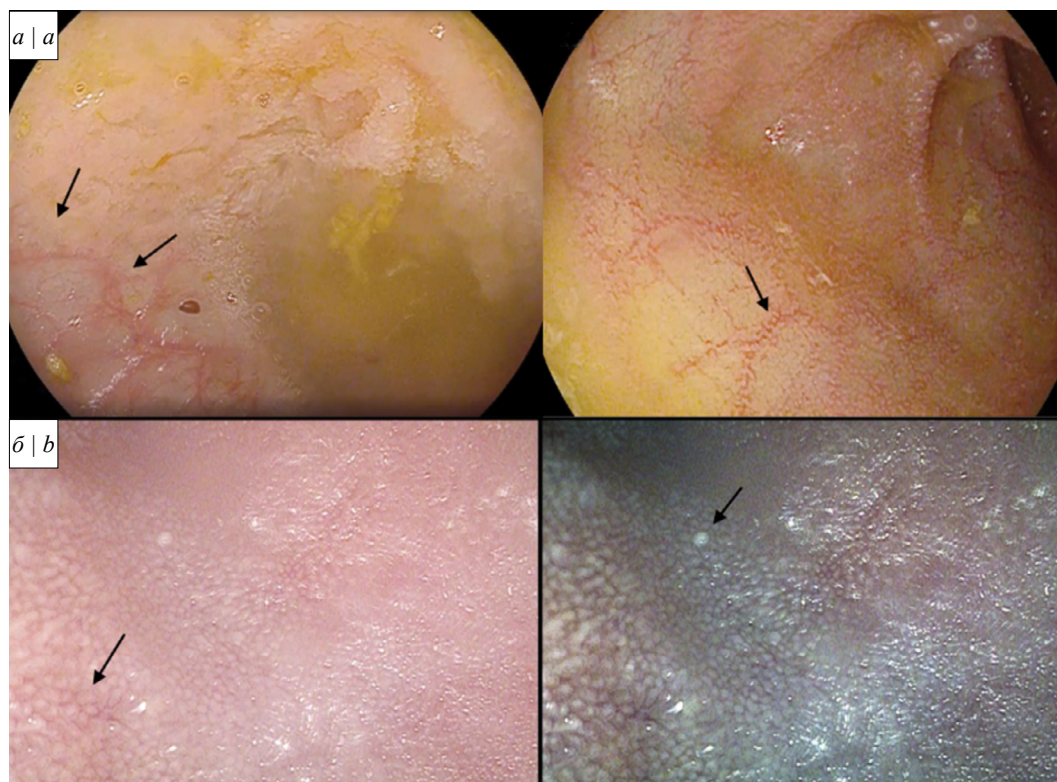


Рис. 1. Илеоскопия. Эндоскопическое изображение критериев выраженной атрофии СО ТОПК.

a — на эндифото 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.

Fig. 1. Ileoscopy. Endoscopic image of the criteria for severe atrophy of the mucous membrane of the terminal ileum.

a — short, uneven villi are visualized on the endophoto, against which a vascular pattern is visible; *b* — short dilated villi with multiple lymphangiectasia, examination in white light and i-scan mode.

цифические 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 2-й группы. Следовательно, у большинства пациентов 1-й и 2-й групп (21 (87,5%) из 24) при илеоскопии обнаружена «ложная» атрофия, обусловленная неспецифическими гистологическими признаками (отёком, апоптозом, деформацией крипт). Лишь у 3 (12,5%) детей выявлена истинная атрофия, подтверждённая гистологически. Однако макроскопически картины истинной и ложной атрофии СО выглядели одинаково.

У детей 3-й группы по данным морфологического анализа ни у одного ребёнка не выявлено признаков атрофии, что соответствовало ожиданиям. Единичные фигуры апоптоза и/или незначительная деформация крипт обнаружены у 6 (85,7%) из 7 детей 3-й группы. Однако гистологические изменения не были выраженными, вероятно, поэтому при эндоскопии у этих пациентов атрофии не обнаружено. Из макроскопических признаков илеита преобладали отёк, контактная ранимость, лимфангиоэктазии СО.

У 13 (76,5%) из 17 пациентов 4-й группы при гистологическом анализе определялись следующие изменения: минимальный или умеренный отёк собственной пластинки СО с лимфоплазмозитарной инфильтрацией, единичные фигуры апоптоза и/или деформация крипт.

Следовательно, во время илеоскопии атрофия СО не обнаружена. Истинная атрофия по данным гистологии все же выявлена у 1 (5,8%) ребёнка, 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 4-й группы отсутствовали морфологические изменения СО ПК (диагноз острой РТПХ был установлен в связи с выявленными изменениями СО толстой кишки).

Эндоскопические изображения СО ПК и изображения биоптатов, полученных при эндоскопии для патоморфологического анализа, представлены на рис. 2, 3.

Обсуждение

Нами проведён анализ данных илеоколоноскопии после алло-ТГСК у 48 пациентов с острой РТПХ. Предпринята попытка определить, является ли эндоскопическая картина атрофии ворсинок ТОПК эффективным и достаточным критерием диагностики желудочно-кишечной формы острой РТПХ. Известно, что окончательный диагноз острой РТПХ основывается на совокупности результатов гистологического исследования, эндоскопических данных и клинической картине [6, 21, 22]. Ранее было показано, что выраженность атрофии ворсинок ТОПК может служить мар-

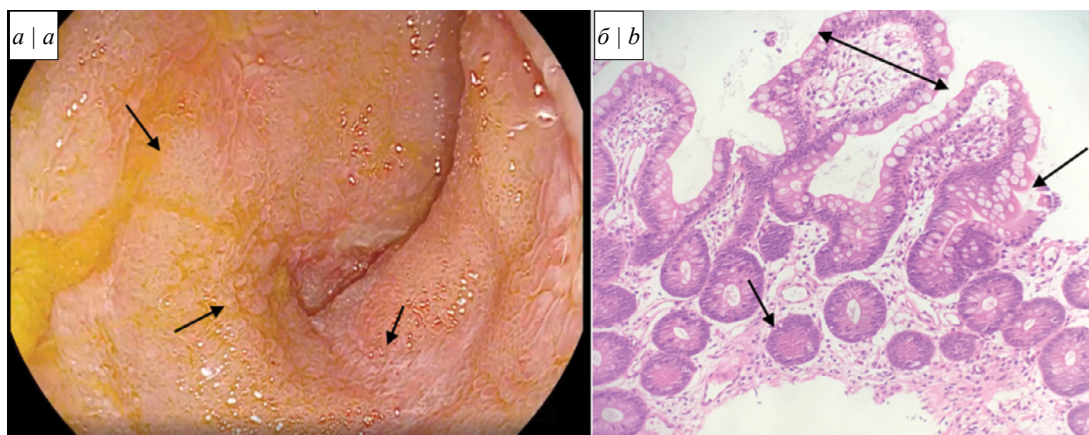


Рис. 2. Илеоскопия пациента Д., 11 лет. Диагноз: РТПХ 4 стадии с поражением ЖКТ 4 степени и печени 1 степени.

a — эндоскопический осмотр СО ТОПК в белом свете: СО бледно-розовая с очаговой гиперемией, отёчная, бархатистость снижена, ворсинки утолщены и укорочены, неравномерные, определяются единичные эрозии звёздчатой формы; *b* — патоморфологическое исследование полученного при эндоскопии биоптата СО ТОПК (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$): рельеф ворсин стёрт, покровный эпителий сохранён, 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.

Fig. 2. Ileoscopy of patient D., 11 years old. Diagnosis: stage 4 GVHD with stage 4 gastrointestinal tract and stage 1 liver damage.

Endoscopic and histological image of the mucous membrane of the terminal ileum: *a* — endoscopic examination of the mucous membrane of the terminal ileum in white light — the mucous membrane is pale pink with focal hyperemia, edematous, velvety is reduced, the villi are thickened and shortened, uneven, single erosions are detected forms. *b* — pathomorphological examination of a biopsy of the mucous membrane of the terminal ileum obtained during endoscopy (hematoxylin-eosin, $\times 200$). The relief of the villi is erased, the integumentary epithelium is preserved and contains a moderate amount of intraepithelial lymphocytes and apoptotic bodies. The lamina propria of the mucous membrane has pronounced fibrosis, the number of crypts is reduced, and there are double, deformed and destroyed crypts. Characterized by moderate infiltration of granulocytes, lymphocytes, scattered fragments of cell nuclei.

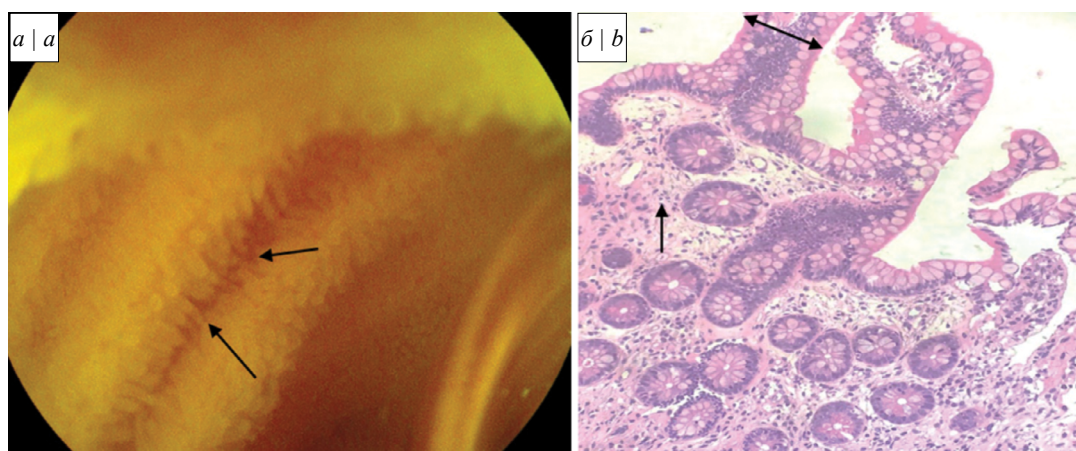


Рис. 3. Илеоскопия пациента С., 13 лет. Диагноз: энтероколит в рамках РТПХ 1–2 степени, II стадии, разрешение.

a — эндоскопический осмотр СО ТОПК в белом свете: слизистая оболочка бледно-розовая, бархатистая, ворсинки пальцевидной формы; *b* — патоморфологическое исследование полученного при эндоскопии биоптата с СО ТОПК (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$): ворсинки высокие, тонкие, соотношение длины ворсин к глубине крипт составляет примерно 3 : 1, покрыты призматическими эпителиоцитами. В глубине крипт определяются клетки Паннета. Собственная пластинка со слабовыраженным отёком, незначительной лимфоплазматической инфильтрацией.

Fig. 3. Ileoscopy of patient S., 13 years old. Diagnosis: Enterocolitis as part of GVHD grade 1-2, stage II, resolution.

Endoscopic and histological image of the mucous membrane of the terminal ileum: *a* — endoscopic examination of the mucous membrane of the terminal ileum in white light — the mucous membrane is pale pink, velvety, finger-shaped villi; *b* — pathomorphological examination of a biopsy of the mucous membrane of the terminal ileum obtained during endoscopy (hematoxylin-eosin, $\times 200$). The villi are tall, thin, the ratio of villi length to crypt depth is approximately 3:1, covered with prismatic epithelial cells. In the depths of the crypts, Pannett cells are identified. The lamina propria has mild edema and slight lymphoplasmacytic infiltration.

кером тяжёлых клинических осложнений алло-ТГСК. При выраженной атрофии ворсинок острая РТПХ с большей вероятностью будет резистентной к обычному лечению стероидами и приведёт к летальному исходу [19]. По другим данным, выявление атрофии ворсин при илеоколоноскопии коррелировало с тяжестью РТПХ и гистологической картиной [23]. В нашей

работе выявлена аналогичная тенденция: лишь у детей с эндоскопическими признаками атрофии ворсинок диагностировалась тяжёлая 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.

В 2020 г. Y. Sugihara и соавт. опубликовали результаты обследования 54 пациентов после алло-ТГСК [17]. Была оценена возможность прогноза тяжести острой РТПХ по визуализации атрофии ворсинок ПК при илеоскопии, которая проводилась опытными эндоскопистами (опыт работы > 10 лет) в 3 медицинских учреждениях (А, В, С). Чувствительность метода была высокой, составляя 86,4% (А), 77,3% (В) и 79,2% (С), специфичность — 62,5, 62,5 и 86,7% соответственно. Нами также установлена высокая информативность эндоскопической визуализации атрофии ворсинок ПК — у всех 24 (100%) пациентов 1-й и 2-й групп с острой РТПХ эндоскопическая картина атрофии ворсинок была верифицирована по данным гистологического исследования. Однако важно подчеркнуть, что истинная морфологически подтвержденная атрофия (в гистологическом заключении — стёртый рельеф и укороченная длина ворсин) встречалась редко — у 3 (12,5%) пациентов. В остальных наблюдениях (21 (87,5%)) атрофия была «ложной», т. е. обнаруженные при илеоскопии атрофические изменения (укорочение, расширение и неравномерность ворсинок с просвечивающимся сосудистым рисунком) были обусловлены не разрушением ворсинок, а имитированы отёком собственной пластинки СО с лимфоплазматической инфильтрацией, апоптозом и/или деформацией крипт. При этом, если перечисленные неспецифические признаки были невыраженными, то ворсинки при илеоскопии не выглядели атрофичными. В связи с этим даже у пациентов 3-й и 4-й групп, у которых по данным эндоскопии атрофии ворсинок не было, при гистологическом анализе биоптатов СО ПК в 85,7 и 82,4% наблюдений выявлялись слабо выраженные неспецифические изменения, недостаточные для имитации атрофии.

Установленные закономерности позволяют сделать вывод о значимости использования такого диагностического критерия острой РТПХ, как атрофия ворсинок ПК, поскольку визуализация этого признака при илеоскопии отражает глубину воспалительных и деструктивных изменений, происходящих в СО кишки. 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 СО ПК (отёком, апоптозом, деструкцией крипт). Однако обнаружение атрофии — как истинной, так и ложной, при илеоскопии свидетельствует о более тяжёлых морфологических изменениях СО ПК: значимом отёке, тяжёлой деформации, разрушении крипт и множественных апоптозах, которые в дальнейшем могут приводить к истинной атрофии ворсинок. Учитывая полученные данные, для улучшения качества диагностики, объективной эндоскопической и гистологической оценки атрофии СО ПК необходима разработка алгоритма, который будет включать в себя современные методы улучшения эндоскопического изображения, такие как: технология оптического увеличения изображения, технологии оптического улучшения изображения (оптическая хромоэндоскопия), хромоэндоскопия с использованием специальных красителей. Также при выполнении биопсии СО ПК важно соблюдение правильной техники — положение биопсийных щипцов перпендикулярно СО. При анализе 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 СО ПК не исключает острой РТПХ. При подозрении на желудочно-кишечную форму РТПХ необходимо проведение илеоколоноскопии с выполнением биопсии из визуально изменённых и неизменённых участков как ПК, так и толстой кишки с последующим гистологическим анализом полученных биоптатов.

Заключение

Атрофия ворсинок в ТОПК является часто описываемым признаком при проведении илеоколоноскопии. Однако клиническое значение и прогностическая ценность этого критерия остаются спорными, что свидетельствует о необходимости накопления клинико-инструментальных данных.

Литература

(п.п. 1; 3–7; 9–20; 22 см. References)

2. Масчан М.А., Скоробогатова Е.В., Шелихова Л.Н., Балашов Д.Н., Благодарова О.Л., Долгополов И.С. и др. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей в России: краткий обзор активности в 2015–2018 гг. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2020; 19(2): 22–9. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2020-19-2-22-29> <https://elibrary.ru/vocllly>
8. Голощапов О.В., Чухловин А.Б., Бакин Е.А., Станевич О.В., Клементьева Р.В., Щербаков А.А. и др. Трансплантация фекальной микробиоты при реакции «трансплантат против хозяина» у детей и взрослых: методы, клинические эффекты, безопасность. *Терапевтический архив*. 2020; 92(7): 43–54. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.07.000773> <https://elibrary.ru/miljza>
21. Скворцова Ю.В., Новичкова Г.А., Масчан А.А. Новое в патогенезе, диагностике и лечении хронической реакции «трансплантат против хозяина» после аллогенной ТГСК. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2018; 17(2): 121–35. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2018-17-2-121-135> <https://elibrary.ru/xvluax>

References

1. Kanate A.S., Majhail N.S., Savani B.N., Bredeson C., Champlin R.E., Crawford S., et al. Indications for hematopoietic cell transplantation and immune effector cell therapy: guidelines from the American Society for transplantation and cellular therapy. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2020; 26(7): 1247–56. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.03.002>
2. Maschan M.A., Skorobogatova E.V., Shelikhova L.N., Balashov D.N., Blagodarova O.L., Dolgoplov I.S., et al. Hematopoietic stem cell transplantation in children in Russia: a brief overview of activity in 2015–2018. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2020; 19(2): 22–9. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2020-19-2-22-29> <https://elibrary.ru/vocllly> (in Russian)
3. Faulkner L., Verna M., Rovelli A., Agarwal R.K., Dhanya R., Parmar L., et al. Pediatric diseases working party of the European blood and marrow transplantation group. Setting up and sustaining blood and marrow transplant services for children in middle-income economies: an experience-driven position paper on behalf of the EBMT PDWP. *Bone Marrow Transplant.* 2021; 56(3): 536–43. <https://doi.org/10.1038/s41409-020-0983-5>
4. Passweg J.R., Baldomero H., Chabannon C., Basak G.W., de la Cámara R., Corbacioglu S., et al. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years. *Bone Marrow Transplant.* 2021; 56(7): 1651–64. <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01227-8>
5. Buchele V., Büttner-Herold M., Vogler T., Neurath M.F., Hildner K. Induction of intestinal Graft-versus-host disease and its mini-endoscopic assessment in live mice. *J. Vis. Exp.* 2019; (144): e58871. <https://doi.org/10.3791/58871>

6. Malard F., Holler E., Sandmaier B.M., He Huang, Mohamad Mohty. Acute graft-versus-host disease. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2023; 9(1): 27. <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00438-1>
7. Kreft A., Hippe K., Wagner-Drouet E.M., Ries I., Kandulski A., Büttner-Herold M., et al. An investigation of the diagnostic, predictive, and prognostic impacts of three colonic biopsy grading systems for acute graft versus host disease. *PLoS One*. 2021; 16(8): e0256543. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256543>
8. Goloshchapov O.V., Chukhlov A.B., Bakin E.A., Stanevich O.V., Klementieva R.V., Shcherbakov A.A., et al. Fecal microbiota transplantation for acute graft-versus-host disease in children and adults: methods, clinical effects, safety. *Therapevticheskiy archiv*. 2020; 92(7): 43–54. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.07.000773> <https://elibrary.ru/miljza> (in Russian)
9. Matsuda K., Ono S., Ishikawa M., Miyamoto S., Abiko S., Tsuda M., et al. Cecum ulcer is a reliable endoscopic finding in cytomegalovirus colitis concomitant with graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann. Hematol.* 2018; 97(5): 877–83. <https://doi.org/10.1007/s00277-018-3241-9>
10. Ohwada S., Iida T., Hirayama D., Sudo G., Kubo T., Nojima M., et al. Clinicopathological comparison between acute gastrointestinal-graft-versus-host disease and infectious colitis in patients after hematopoietic stem cell transplantation. *PLoS One*. 2018; 13(7): e0200627. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200627>
11. Sauvestre F., Belleannée G., Bréal C., Mohr C., Fong H.L., Cossin S., et al. Histologic analysis has a prognostical value in colorectal biopsies assessed for suspicion of graft-versus-host disease. *Virchows Arch.* 2018; 472(2): 213–20. <https://doi.org/10.1007/s00428-017-2272-2>
12. Blanco-Velasco G., Palos-Cuellar R., Domínguez-García M.R., Solórzano-Pineda O.M., Zamarripa-Mottú R.A., Martínez-Camacho C., et al. Utility of capsule endoscopy in the diagnosis of gastrointestinal graft-versus-host disease. *Rev. Gastroenterol. Mex. (Engl. Ed.)*. 2021; 86(3): 215–9. <https://doi.org/10.1016/j.rgmex.2021.05.004>
13. Pérez-Cuadrado-Robles E., Perrod G., Rahmi G. Usefulness of capsule endoscopy in the diagnosis of gastrointestinal graft-versus-host disease. *Rev. Gastroenterol. Mex. (Engl. Ed.)*. 2021; 86(3): 213–4. <https://doi.org/10.1016/j.rgmex.2021.02.001>
14. Mårtensson T., Mellgren K., Toporski J., Arvidson J., Szakos A., Casswall T.H., et al. Clinical relevance of endoscopy with histopathological assessment in children with suspected gastrointestinal graft-versus-host disease. *Clin. Transplant.* 2020; 34(7): e13867. <https://doi.org/10.1111/ctr.13867>
15. Koh P., Cole N., Evans H.M., McFarlane J., Roberts A.J. 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. *Pediatr. Transplant.* 2021; 25(7): e14046. <https://doi.org/10.1111/petr.14046>
16. Iwamuro M., Ennishi D., Fujii N., Matsuoka K.I., Tanaka T., Inokuchi T., et al. Endoscopic manifestation of intestinal transplant-associated microangiopathy after stem cell transplantation. *BMC Gastroenterol.* 2024; 24(1): 140. <https://doi.org/10.1186/s12876-024-03221-y>
17. Sugihara Y., Hiraoka S., Yasutomi E., Oka S., Yamasaki Y., Inokuchi T., et al. Observer agreement for the diagnosis of intestinal acute graft-vs.-host disease based on the presence of villous atrophy in the terminal ileum. *Exp. Ther. Med.* 2020; 19(4): 3076–80. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8538>
18. Slae M., Pinhasov D., Averbuch D., Davidovics Z., Or E.E., Reif S., et al. Evaluation of gastrointestinal symptoms in pediatric patients post hematopoietic stem cell transplantation: Ileo-colonoscopy versus sigmoidoscopy. A single-center experience and review of literature. *Pediatr. Blood Cancer*. 2021; 68(11): e29235. <https://doi.org/10.1002/pbc.29235>
19. Kuş Öztürk S., Kırmızı A., Aras N., Cansız Ersöz C., Kurt Yüksel M., Ünal İnce E., et al. Patterns and grading of gastrointestinal graft-versus-host disease: a clinicopathologic correlation study. *Türk. J. Gastroenterol.* 2023; 34(5): 516–24. <https://doi.org/10.5152/tjg.2023.22012>
20. Harris A.C., Young R., Devine S., Hogan W.J., Ayuk F., Bunworasate U., et al. International, multicenter standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: a report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2016; 22(1): 4–10. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.09.001>
21. Skvortsova Y.V., Novichkova G.A., Maschan A.A. New advances in pathogenesis, diagnostic and treatment of chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2018; 17(2): 121–35. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2018-17-2-121-135> <https://elibrary.ru/xvluax> (in Russian)
22. Matsuda K., Ono S., Tanaka I., Inoue M., Kinowaki S., Ishikawa M., et al. Histological and magnified endoscopic evaluation of villous atrophy in gastrointestinal graft-versus-host disease. *Ann. Hematol.* 2020; 99(5): 1121–8. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-03966-y>

Сведения об авторах:

Лохматов Максим Михайлович, доктор мед. наук, гл. науч. сотр., зав. отд-нием эндоскопических исследований, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; врач-эндоскопист, проф. каф. детской хирургии и уро-андрологии, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), lokhmatov@mail.ru; **Балашов Дмитрий Николаевич**, доктор мед. наук, зав. отд-нием трансплантации гемопоэтических стволовых клеток № 2, врач-гематолог, ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, bala8@yandex.ru; **Абрамов Дмитрий Сергеевич**, врач-патологоанатом, отд-ние патологической анатомии, ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, abramovd_s@bk.ru; **Захаров Илья Владимирович**, руководитель отдела эндоскопии, врач-эндоскопист, отд-ние онкологии и детской хирургии, ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, zah.82.82@mail.ru