

ло семейство *Staphylococcaceae*. Ответ по РТПХ кишки не достигнут, с Д+139 до Д+221 – продолжающееся кишечное кровотечение, геморрагический шок от Д+144 (Hb=39 г/л). Суммарно за весь период введено: эритроцитарная масса 29,8 л, тромбоцитарная масса 5,52 л, свежезамороженная плазма – 5,92 л. Получал терапию в отделении реанимации с Д+118 по Д+284. В этот период развились следующие осложнения: тяжелый сепсис, вызванный полирезистентными штаммами *K. pneumoniae* (Д+149) и *Acinetobacter spp.* (с Д+159 по Д+198) (уровень СРБ до 449 мг/л, пресепсина до 12839 пг/мл), двухсторонняя пневмония (*K. pneumoniae*, *Pseudomonas spp.*), полиорганская недостаточность (сердечно-сосудистая, печеночная, дыхательная, церебральная). Искусственная вентиляция легких в течение 83 дней. На Д+192 и +194 в связи с недостаточным эффектом от иммуносупрессивной терапии проведена ТФМ объемом 80 и 300 мл, через назоинтестинальный зонд, установленный под контролем эндоскопа. За 14 дней объем стула снизился до 1 л/сутки (Д+208), а на Д+280 до 500 мл/сутки, с Д+221 впервые отсутствие крови в стуле. В результате ТФМ, *K. pneumoniae*, ранее продуцирующая фермент металло-бета-лактамазу (NDM+), сменилась штаммом чувствительным к антибиотикам (NDM-). Это позволило назначить цефазидим+авибактам с положительным эффектом (снижение

прокальцитонина с 26,8 до 0,8 нг/мл). По данным ПЦР образцов стула после ТФМ значительно повысилась общая бактериальная масса (с пиком на Д+8 – Д+16 после ТФМ), за счет увеличения *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiaomicron*, *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* Полная отмена руксолитиниба на Д+284 и сиролимуса на Д+294. По результатам контрольной биопсии (Д+337) убедительных признаков РТПХ и вирусного поражения кишечника не выявлено (ПЦР – ННВ-6-, CMV -, EBV -). В настоящее время – стул с тенденцией к оформлению (около 300 г/сутки). Питание самостоятельное и дополнительное через гастростому.

Заключение

В представленном случае продемонстрировано эффективное применение ТФМ в сочетании с ЯК2 ингибитором у пациента со стероид-резистентным течением оРТПХ и тяжелыми инфекционными осложнениями.

Ключевые слова

Трансплантиация гемопоэтических стволовых клеток, стероид-резистентная реакция трансплантата против хозяина, трансплантиация фекальной микробиоты, микробиота кишечника.

The role of histopathological, virological and bacteriological findings in the diagnostics of acute graft-versus-host disease of the gastrointestinal tract

Darya V. Churakina¹, Aleksander N. Shvetsov¹, Vadim E. Karev², Irina A. Karabak², Alexey B. Chukhlovin¹, Yurii A. Eismont², Olga V. Pirogova¹, Pavel S. Zherebenko¹, Oleg V. Goloshchapov¹, Elena I. Darskaya¹, Tatiana A. Bykova¹, Olesya V. Paina¹, Ludmila S. Zubarovskaya¹, Ivan S. Moiseev¹, Boris V. Afanasyev¹

¹ R. M. Gorbacheva Memorial Institute of Hematology, Oncology and Transplantation, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

² Research Institute of Pediatric Infections, Federal Medico-Biological Agency of Russia, St. Petersburg, Russian Federation

Contact: Darya V. Churakina

E-mail: Churakina.darya@mail.ru

Introduction

Acute graft-versus-host disease (aGVHD) of the gastrointestinal tract (GI tract) is one of the most dangerous complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). However, there is consensus now on the diagnostic workup in this complication. Clinical manifestations of aGVHD are nonspecific and can resemble other conditions. The goal of our research was to analyze the results of histological examination of mucous colon and upper digestive ways (esophagus, stomach, duodenum) of the patients after HSCT with suspected GVHD, and to determine the incidence of different findings.

Patients and methods

Our retrospective research included 112 patients after allo-HSCT. Most of the patients received allo-HSCT as treatment for acute leukemia. Median age was 30 years (2-67). All these

patients were studied by gastroduodenoscopy and/or colonoscopy, with biopsy and histopathology investigation of the GI sites. Herpes simplex virus, herpes virus type 6, cytomegalovirus were identified by PCR in the biopsies. Fecal samples were studied by ELISA for *C. difficile*, and seeded in cultures for antibiotic-resistant bacteria. Median timing for the biopsies was 85 days (15-413) post-HSCT. In 56% of cases, biopsy of upper GI compartments was performed, in 35% of cases, lower parts of GI-tract were sampled, and both compartments were subject to biopsies in 9% of cases.

Results

Conventional histology revealed signs of aGVHD in 73.5% of colon biopsies, and only in 36.5% of upper GI biopsies, p=0.02. Mild histological signs of GVHD were present in 56% of biopsies from the lower GI mucosa, moderate pathology, in 28%, and severe changes, in 16%. In upper GI tract, mild histological signs were observed in 60% cases, moderate

changes, in 33%. Viral infection revealed by PCR was more frequent in colon biopsies (53% and 36%, $p=0.046$). Bacterial infection was detected in 38% patients with lower GI biopsy sampling, and in 19%, from the upper GI biopsies, respectively, with no significant difference between these groups ($p=0.56$). Lower GI tract viral infection had no influence on the 1-year overall survival (OS) (65.2% and 64.7%, $p=0.67$). Similar effect was observed for the upper GI tract viral infections (85.7% and 84.4%, $p=0.8$). Overall survival (OS) was not influenced by bacterial infections in the biopsies of lower GI tract (61.4% and 72.6%, $p=0.4$), or upper GI tract samples (85.7% and 86.4%, $p=0.8$). Histological grade in lower GI biopsies was the main feature that affected OS (88.2%, 47.6, and 60.2%, for mild, moderate and severe histological grades, respectively, $p=0.01$). Presence of upper GI GVHD

also adversely affected OS (72.0% and 95.2%, $p=0.04$). However, severity of upper GVHD had no influence on OS, possibly, as result of small sample size.

Conclusion

The study demonstrates different etiologies for upper and lower GI lesions after HSCT and confirms the necessity of biopsy and PCR assays of the samples. Although the study size was small, it did not identify the impact of viral and bacterial GI infections on survival.

Keywords

Acute graft-versus-host disease, hematopoietic stem cell transplantation, gastrointestinal tract, histopathology.

Результаты гистологических и вирусологических исследований в диагностике острой реакции трансплантата против хозяина с повреждением желудочно-кишечного тракта

Дарья В. Чуракина¹, Александр Н. Швецов¹, Вадим Е. Карев², Ирина А. Карабак², Алексей Б. Чухловин¹, Юрий А. Эйсмонт², Ольга В. Пирогова¹, Павел С. Жеребненко¹, Олег В. Голощапов¹, Елена И. Дарская¹, Татьяна А. Быкова¹, Олеся В. Паина¹, Людмила С. Зубаровская¹, Иван С. Моисеев¹, Борис В. Афанасьев¹

¹ НИИ Детской Онкологии, Гематологии и Трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет им. И. П. Павлова

² ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней»

Введение

Острая реакция трансплантат против хозяина (oРТПХ) с поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – это одно из наиболее угрожающих осложнений у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). В настоящее время не существует стандартов по диагностике этого состояния. Клинические симптомы oРТПХ являются неспецифичными и могут мимикрировать под другие патологические состояния. Цель нашей работы заключается в анализе результатов гистологических исследований слизистых толстой кишки и верхнего отдела ЖКТ (желудка, двенадцатиперстной кишки, пищевода) у пациентов после алло-ТГСК, определении частоты выявления различных патологий ЖКТ после алло-ТГСК.

Пациенты и методы

В ретроспективное исследование были включены 112 пациентов после алло-ТГСК. Большинство пациентов (68%) проходили лечение по поводу острого лейкоэза. Медиана возраста в исследуемой группе составила 30 лет (2-67 лет). Всем пациентам была проведена фиброгастродуоденоскопия и/или фиброколоноскопия, выполнена биопсия и гистологическое исследование органов желудочно-кишечного тракта. Методом ПЦР в биоптатах выявляли вирус простого герпеса 1, 2, герпеса 6 типа и цитомегаловирус, а также проводили бактериологическое исследование кала на условно-патогенную флору и ИФА на *C. difficile*. Медиана времени выполнения биопсии после трансплантации составила 84 дня

(15-413 дней). Исследования проводились по поводу различных симптомов поражения ЖКТ для верификации диагноза. В 56% случаев была выполнена биопсия толстой кишки, в 35% – биопсия верхних отделов ЖКТ (желудок, двенадцатиперстная кишка, пищевод), а также в 9% проводилось исследование обоих отделов.

Результаты

При биопсии толстой кишки признаки oРТПХ наблюдалась в 73,5% случаев и чаще, чем при биопсии верхнего отдела ЖКТ (36,5%, $p=0,02$). В нижних отделах ЖКТ легкая гистологическая степень oРТПХ определялась в 56% случаев, средней тяжести – в 28%, тяжелая – в 16%. В верхних отделах ЖКТ наблюдались легкие проявления РТПХ у 60% и средней тяжести – у 33%. Вирусная инфекция чаще наблюдалась при биопсии нижнего отдела ЖКТ (53% и 36%, $p=0,046$). Бактериальная инфекция встречалась у 38% и 19% пациентов, с биопсией нижнего и верхнего отделов ЖКТ соответственно ($p=0,56$). У пациентов, которым была выполнена биопсия толстой кишки, вирусная инфекция не влияла на 1-летнюю общую выживаемость (OB) (65,2% и 64,7%, $p=0,67$). Такая же картина наблюдалась при биопсии верхних отделов ЖКТ (85,7% и 86,4%, $p=0,8$). OB не зависела от наличия условно-патогенной бактериальной флоры, в группе пациентов с биопсией нижних отделов – 61,4% и 72,6% ($p=0,4$) и верхних отделов – 85,7% и 86,4%, соответственно ($p=0,8$). Основным фактором, оказавшим достоверное влияние на OB пациентов, которым проводилась биопсия толстой кишки, была гистологическая степень тяжести oРТПХ, так при легкой степени 1-летняя OB со-

ставила 88,2%, при средней степени тяжести – 47,6%, при тяжелой – 40,0%, а в случае отсутствия оРТПХ – 60,2% ($p=0,01$). При исследовании верхних отделов ОВ различалась, у пациентов с РТПХ составила 72,0%, без РТПХ – 95,2% ($p=0,04$). Однако степень выраженности РТПХ достоверно не изменяла ОВ, при 1 степени – 78,75%, при 2 – 60% ($p=0,15$), возможно, вследствие маленькой выборки ($n=15$).

Заключение

Полученные данные демонстрируют неоднородность этиологии поражения различных отделов ЖКТ после

алло-ТГСК, что подчеркивает необходимость гистологического и ПЦР исследования биоптатов ЖКТ. Возможно, из-за небольшой выборки пациентов, в исследовании не было показано влияния вирусного и бактериального поражения ЖКТ на выживаемость.

Ключевые слова

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, острая реакция трансплантата против хозяина, желудочно-кишечный тракт, гистологическое исследование.

Experience with second-line therapy of relapsing and refractory Hodgkin's lymphoma in the Irkutsk region

Marina V. Demchenkova, Ekaterina V. Zubkova, Dmitriy D. Morikov, Lyudmila E. Ivanova, Anna V. Shevchuk, Zoya V. Dyakonenko, Alena L. Khoroshikh, Alexandra Yu. Efirkina

State Regional Clinical Hospital “Regional Oncology Center”, Irkutsk, Russia

Contact: Dr. Marina V. Demchenkova
E-mail: mdemchenkova@yandex.ru

Introduction

Fifty new cases of Hodgkin's lymphoma (HL) are diagnosed annually in the Irkutsk Oncology Center. Despite the successes achieved in the treatment of HL from 10 to 25% of patients have refractory or relapse. The high-dose chemotherapy (HDCT) followed by auto-SCT is the standard therapy of relapsed/refractory HL. Purpose of our study was to estimate efficacy and safety of second line therapy in patients with relapsed/refractory HL in the Irkutsk Regional Oncology Center for a 2-year period (2016-2018).

Patients and methods

The analysis of 11 case of relapsed/refractory HL have been performed, which have been treated with second line therapy in the Irkutsk Oncology Clinic from January 2016 till June 2018. The median age of the patients was 34 years (22-46). The distribution by sex: men – 6, women – 5. There was prevalence of patients with advanced stages of the disease: stage III-IV ($n=8$), and only in 3 patients – second stage. The average number of cycles of first line therapy was 15 (from 8 to 25 cycles). All patients received first line chemo with ABVD and BEACOPP, and 10 patients have undergone radiotherapy.

Results

At the time of second line initiation 5 patients had a relapse of HL: early ($n=2$), late ($n=3$), 6 patients had resistance to the therapy: primary ($n=2$), secondary ($n=4$). The median time from the diagnosis of HL till the SCT was 1 year (1 year – 10 years 9 months.). Conditioning regimen accord-

ing to the BeEAM protocol have been used for all patients. Stem cells source was: bone marrow ($n=1$), peripheral blood ($n=10$). The mean of stem cells in graft was $7.99 \times 10^6 / \text{kg}$. The remission re-induction chemotherapy included: DHAP ($n=3$), GemOx ($n=4$), ICE ($n=3$), IGEV ($n=1$). The effect of re-induction chemotherapy was: complete remission ($n=5$), partial remission ($n=5$), no response – 1 patient. The mortality rate at day 100 was 0%. Evaluation of the response after complete second line therapy was performed in 9 patients: complete remission was achieved in 6 patients (67%), 3 patients (33%) no response was received to the therapy, which is probably due to the lack of complete remission in front of auto-SCT ($n=1$) and a long time interval up to the HDCT. Overall survival was 100% with the medial follow up time – 18 months.

Conclusion

Our experience confirms the safety of the second line of therapy, including HDCT with auto-SCT for the treatment of relapsed/refractory HL, and also demonstrates that the efficacy depends on the time from the moment of diagnosis of HL to transplant and the status of the underlying disease at the moment of auto-SCT.

Keywords

Hodgkin's lymphoma, relapse, refractoriness, high-dose chemotherapy, auto-SCT.