



Попруженко Т.В.<sup>1</sup> ✉, Борис С.П.<sup>1</sup>, Марейко Ю.Е.<sup>2</sup>, Минаковская Н.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

## Реакция «трансплантат против хозяина» с проявлениями в полости рта у детей и молодых взрослых – реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование – Попруженко Т.В.; сбор материала – Борис С.П.; сбор материала, редактирование – Марейко Ю.Е.; сбор материала, редактирование – Минаковская Н.В.

Подана: 24.05.2024

Принята: 27.05.2024

Контакты: tatsiana.paprushenka@gmail.com

### Резюме

**Введение.** Изменения в полости рта у взрослых пациентов с реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ) описывают в диапазоне от диффузной гиперемии и эрозий до гиперкератоза, частым признаком РТПХ считают мукоцеле на нёбе, щеках и губах.

**Цель.** Определение частоты случаев хронической РТПХ (хрРТПХ) с проявлениями в полости рта у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) (детей и молодых взрослых), леченных по протоколам, принятым в Республике Беларусь.

**Материалы и методы.** Изучены истории болезни 161 пациента Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии, проходившего терапию методом алло-ТГСК в период с 11.01.2011 по 20.05.2021.

**Результаты.** Определено, что частота хрРТПХ с проявлениями в полости рта среди всех изученных случаев составила 11,8% и 41% всех случаев РТПХ. Большая часть случаев хрРТПХ с поражением тканей полости рта (81%) зарегистрирована у пациентов клиники, проходивших ТГСК для лечения лейкоза (доля пациентов с таким диагнозом среди вошедших в анализ – 70%); частота РТПХ с оральными признаками у пациентов с ОЛЛ составила 11%, с ОМЛ – наивысшие 23%.

**Заключение.** Изучение архивных историй болезни детей и молодых взрослых – реципиентов алло-ТГСК позволяет заключить, что хрРТПХ с проявлениями в полости рта является актуальной проблемой.

**Ключевые слова:** трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, дети, хроническая реакция «трансплантат против хозяина», лейкоз



Papruzhenska T.<sup>1</sup> ✉, Borys S.<sup>1</sup>, Mareiko U.<sup>2</sup>, Minakovskaia N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Belorussian State Medical University, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

## Graft Versus Host Disease with Manifestations in the Oral Cavity in Children and Young Adults, Recipients of Allogeneous Haemopoietic Stem Cells

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** the concept and design of the research, writing text, editing – Papruzhenska T.; processing – Borys S.; processing, editing – Mareiko U.; processing, editing – Minakovskaia N.

Submitted: 24.05.2024

Accepted: 27.05.2024

Contacts: tatsiana.paprushenka@gmail.com

### Abstract

**Introduction.** Changes in the oral cavity in adult patients with graft-versus-host disease (GVHD) are described in the range from diffuse hyperemia and erosions to hyperkeratosis. One of common sign of GVHD it is considered mucocoele on hard and soft palate, cheeks and lips.

**Purpose.** The purpose of the study was to determine the incidence of cases of chronic GVHD (cGVHD) with manifestations in the oral cavity in recipients (children and young adults) of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) treated according to the protocols adopted in the Republic of Belarus.

**Materials and methods.** The case histories of 161 patients of the Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, who underwent allo-HSCT therapy in the period from 01.11.2011 to 05.20.2021, were studied.

**Results.** It was determined that the frequency of cGVHD with manifestations in the oral cavity among all studied cases was 11.8% and 41% of all cases of GVHD. The majority of cGVHD cases with damaged tissues of the oral cavity (81%) were registered in patients with leukemia (the proportion of patients with this diagnosis among those included in the analysis was 70%); the incidence of GVHD with oral signs in patients with ALL was 11%, with AML – the highest 23%.

**Conclusion.** Thus, the study of archival case histories of children and young adult recipients of allo-HSCT allows us to conclude that cGVHD with manifestations in the oral cavity is an actual problem.

**Keywords:** hematopoietic stem cell transplantation, children, chronic graft-versus-host disease, leukemia

### ■ ВВЕДЕНИЕ

Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) – воспалительный процесс, возникающий у 30–50% пациентов, перенесших аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) [1]. Патогенез РТПХ описывают как конфликт

между зрелыми донорскими Т-лимфоцитами и собственными антигенпрезентирующими клетками, затрагивающий различные органы и ткани, в том числе в челюстно-лицевой области, развивающийся вслед за ТГСК в течение 50–100 дней (острая РТПХ) и/или позже в течение первого, чаще второго и третьего года (хроническая РТПХ (хрРТПХ)). Клиническую картину РТПХ определяют воспалительные реакции, сходные с таковыми при алло- и аутоиммунных заболеваниях, а также иммунодефицит [1, 2]; при тяжелом течении РТПХ может стать причиной инвалидизации и даже смерти реципиента [1, 2]. Изменения слизистой оболочки полости рта при РТПХ у взрослых описывают в диапазоне от диффузной гиперемии и эрозий до гиперкератоза, частым признаком РТПХ считают мукоцеле на нёбе, щеках и губах. При вовлечении в РТПХ больших слюнных желез развивается стойкая гипосаливация. При длительном течении РТПХ прогрессируют снижение подвижности языка и тризм, обусловленные фиброзом и склерозом мягких тканей, а также изменениями в височно-нижнечелюстном суставе [3]. В половине случаев оральные признаки РТПХ сочетаются с поражением кожи, алопечией, сухостью склер, артритом, нарушением в дыхательной системе. Современные зарубежные протоколы ведения пациентов с РТПХ предполагают диспансерное наблюдение у врачей-специалистов, в том числе стоматолога [2, 3], однако исследования стоматологических проблем РТПХ (за единичным исключением [4]) выполнены специалистами нестоматологического профиля. Работы, описывающие РТПХ с проявлениями в полости рта у детей, малочисленны [5]. Специальных данных, характеризующих состояние челюстно-лицевой области детей, получивших терапию принятыми в белорусской онкогематологической практике методами выполнения алло-ТГСК и дальнейшего ведения пациентов, мы не нашли.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить частоту случаев хрРТПХ с проявлениями в полости рта у реципиентов алло-ТГСК (детей и молодых взрослых), леченных по протоколам, принятым в Республике Беларусь.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом исследования стали истории болезни 161 пациента Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии, проходившего терапию методом алло-ТГСК в период с 11.01.2011 по 20.05.2021. Изучены истории болезни 64 пациентов женского и 97 пациентов мужского пола; возраст пациентов (детей и молодых взрослых) составил от 6 мес. до 33 лет (Me [LQ; HQ] = 10 [5; 15] лет).

Распределение пациентов по признаку основного заболевания выглядит следующим образом: с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) – 73 пациента; с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) – 40; с миелодиспластическим синдромом (МДС) – 8; с анемией – 16; с иммунодефицитными заболеваниями – 6; с некоторыми другими заболеваниями – 18 пациентов. Для анализа использовали сведения о наличии признаков РТПХ, выявленных врачами-гематологами, курировавшими пациентов во время и после выполнения алло-ТГСК. Для статистического анализа использованы методы непараметрической статистики.



## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Признаки хрРТПХ с поражением различных органов и систем зарегистрированы у 46/161 (28,6%) пациентов – у 29/97 (30%) лиц мужского и у 17/64 (27%) лиц женского пола в возрасте от 0,6 года до 33 (10 [4; 15]) лет. Признаки хрРТПХ в полости рта отмечены у 19/161 (11,8%) пациентов – у 13/97 (13%) пациентов мужского и 6/64 (9%) пациентов женского пола в возрасте от 3 до 33 (12 [10; 16]) лет. Доля случаев с проявлениями в полости рта в подгруппе РТПХ составила 19/46 (41%). Большая часть случаев РТПХ, в том числе с проявлениями в полости рта, связана с ОЛЛ (22/46 (48%) и 8/21 (38%) соответственно) и ОМЛ (14/46 (30%) и 9/21 (43%) соответственно). Частота РТПХ, в том числе с проявлениями в полости рта, у пациентов с ОЛЛ составила 22/73 (30%) и 8/73 (11%) соответственно, с ОМЛ – 14/40 (35%) и 9/40 (23%) соответственно; различия в частоте РТПХ, в том числе с проявлениями в полости рта, у пациентов с ОМЛ и ОЛЛ статистически не значимы ( $\chi^2=0,28$  и  $\chi^2=2,69$  соответственно,  $p>0,05$ ). Доля случаев с оральными признаками при РТПХ у пациентов с ОЛЛ и ОМЛ составила 9/22 (41%) и 10/14 (71%) соответственно ( $\chi^2=3,22$ ,  $p>0,05$ ).

## ■ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные анализа показывают, что частота хрРТПХ у детей и молодых взрослых, прошедших алло-ТГСК в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии, составляет 28,6%, что немного относительно частоты этой патологии в клиниках, где лечатся дети и взрослые (30–80% [6]), и близко к показателям детских клиник (21–31%) [4]. Оральные признаки хрРТПХ отмечены у 11,8% пациентов, прошедших алло-ТГСК, и в 41% случаев РТПХ (в публикациях о группах, состоящих из детей и взрослых, доля РТПХ с оральными признаками колеблется от 25% до 90% [6]). Большая часть случаев хрРТПХ с поражением тканей полости рта (81%) зарегистрирована у пациентов клиники, проходивших ТГСК для лечения лейкоза (доля пациентов с таким диагнозом среди вошедших в анализ – 70%); частота РТПХ с оральными признаками у пациентов с ОЛЛ составила 11%, с ОМЛ – наивысшие 23%.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение архивных историй болезни детей и молодых взрослых – реципиентов алло-ТГСК позволяет заключить, что хрРТПХ с проявлениями в полости рта является актуальной проблемой для белорусской клиники. Первоочередного внимания (в том числе стоматологического) требуют пациенты с ОМЛ и ОЛЛ.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Imanguli M.M., Pavletic S.Z., Guadagnini J.P. Chronic graft versus host disease of oral mucosa: review of available therapies. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2006;101(2):175–183. doi: 10.1016/j.tripleo.2005.08.028
2. Chow E.J., Anderson L., Baker K.S. Late effects surveillance recommendations among survivors of childhood hematopoietic cell transplantation: a Children's Oncology Group report. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2016;22(9S):782–795. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.01.023
3. Bassim C.W., Fassil H., Mays J.W. Oral disease profiles in chronic graft versus host disease. *J. Dent. Res.* 2015;94(4):547–554. doi: 10.1177/0022034515570942
4. Treister N., Duncan C., Cutler C. How we treat oral chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2012;120(17):3407–3418. doi: 10.1182/blood-2012-05-393389
5. Fonesca M.A., Hong C. An overview of chronic oral graft-vs-host disease following pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr. Dent.* 2008;30(2):98–104.
6. Hsieh R., de Souza M.M., de Paula F. Oral chronic graft-versus-host disease: A short review. *Trends in Transplant.* 2016;9(1):1–4. doi: 10.15761/TIT.1000206