



© CC BY Коллектив авторов, 2020
УДК 612.119-089.843-06 : 616.146.4-007.272]-08
DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-4-62-70

**М. М. Канунников, Ж. З. Рахманова, М. В. Барабанщикова*, Н. В. Левковский,
А. И. Вафина, О. В. Паина, Т. А. Быкова, Е. В. Семенова, О. В. Голощاپов,
Е. В. Морозова, И. С. Моисеев, Л. С. Зубаровская**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА И ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕФИБРОТИДА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ОБСТРУКЦИИ СИНУСОИДОВ/ ВЕНООККЛЮЗИОННОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

Поступила в редакцию 03.09.2020 г.; принята к печати 15.02.2021 г.

Резюме

Введение. Синдром обструкции синусоидов (СОС)/веноокклюзионная болезнь печени (ВОБ) — одно из фатальных осложнений аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК).

Целью исследования является оценка факторов риска и эффективности применения Дефибротида при СОС/ВОБ у детей и взрослых после аллоТГСК.

Методы и материалы. В исследование включены 76 пациентов НИИДОГИТ им. Р. М. Горбачёвой после аллоТГСК, у которых в период с 2001 по 2019 г. было выявлено развитие СОС/ВОБ печени. В возрасте до 18 лет наблюдали 25 (32,9 %) пациентов, 51 (68,1 %) пациент — 18 лет и старше. Из них 17 пациентов получили Дефибротид в дозе 25 мг/кг в сутки, медиана длительности терапии составила 21 день.

Результаты. Однолетняя общая выживаемость (ОВ) была значимо выше при достижении частичного и полного ответа на терапию — 45 %, чем при отсутствии ответа — 0 % в общей группе ($p=0,001$). По результатам многофакторного анализа аллоТГСК от неродственного донора ОР 2,040 (95 % ДИ 1,112–3,744, $p=0,021$), наличие острой реакции «трансплантат против хозяина» (oРТПХ) ОР 0,496 (95 % ДИ 0,272–0,903, $p=0,022$), степень СОС/ВОБ ОР 2,423 (95 % ДИ 1,298–4,524, $p=0,005$) статистически значимо влияли на 1-летнюю ОВ. При применении Дефибротида и сопроводительной терапии 1-летняя ОВ не различалась в группе взрослых и детей ($n=76$) и составила 53 и 54 % соответственно ($P=0,86$). В многофакторном анализе аллоТГСК от неродственного донора — ОР 8,172 (95 % ДИ 2,176–30,696, $p=0,002$) и СОС/ВОБ 2–3-й степени — ОР 9,077 (95 % ДИ 2,425–33,978, $p=0,001$) — статистически значимо влияли на 1-летнюю ОВ в педиатрической группе.

Заключение. Обнаружение неблагоприятных факторов риска позволит сделать диагностику СОС/ВОБ более своевременной и безотлагательно начать терапию, что имеет ключевое значение для эффективного лечения данного осложнения аллоТГСК.

Ключевые слова: синдром обструкции синусоидов/веноокклюзионная болезнь печени, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, Дефибротид

Для цитирования: Канунников М. М., Рахманова Ж. З., Барабанщикова М. В., Левковский Н. В., Вафина А. И., Паина О. В., Быкова Т. А., Семенова Е. В., Голощاپов О. В., Морозова Е. В., Моисеев И. С., Зубаровская Л. С. Анализ факторов риска и эффективности Дефибротида для лечения синдрома обструкции синусоидов/веноокклюзионной болезни печени после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей и взрослых. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2020;27(4):62–70. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-4-62-70.

* **Автор для связи:** Мария Владимировна Барабанщикова, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: maria.barabanshikova.spb@gmail.com.

Mikhail M. Kanunnikov, Jemal Z. Rakhmanova, Maria V. Barabanshikova*,
Nikita V. Levkovsky, Alia I. Wafina, Olesya V. Paina, Tatjana A. Bykova,
Elena V. Semenova, Oleg V. Goloshapov, Elena V. Morozova, Ivan S. Moiseev,
Ludmila S. Zubarovskaya

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

RISK FACTORS ANALYSIS AND DEFIBROTIDE EFFICACY IN THE TREATMENT OF CHILDREN AND ADULTS WITH SINUSOIDAL OBSTRUCTIVE SYNDROME/VENO-OCCLUSIVE LIVER DISEASE AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Received 03.09.2020; accepted 15.02.2021

Summary

Introduction. Sinusoidal obstructive syndrome (SOS)/veno-occlusive liver disease (VOD) is one of the most dangerous complication of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT).

The objective of our study was to analyze risk factors associated with SOS/VOD in children and adults after alloHSCT.

Methods and materials. The study included 76 patients who were diagnosed with the development of SOS/VOD after alloHSCT performed in Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation between 2001 and 2019. 25 patients (32.9 %) were younger than 18 years, 51 patients (68.1 %) – 18 years and older. Among them, 17 patients were treated with defibrotide at a dose of 25 mg/kg per day, median therapy duration – 21 day.

Results. One-year overall survival (OS) was significantly higher when partial and complete response to the therapy was achieved – 45 %, than when there was no response – 0 % in the general group ($p=0.001$). According to the results of multivariate analysis of unrelated alloHSCT HR 2.040 (95 % CI 1.112 – 3.744, $p=0.021$), acute GVHD HR 0.496 (95 % CI 0.272 – 0.903, $p=0.022$), moderate/severe SOS/VOD HR 2.423 (95 % CI 1.298 – 4.524, $p=0.005$) statistically significantly influenced the 1-year OS. Defibrotide and accompanying therapy did not significantly influence the 1-year OS in children and adults ($n=76$) – 53 % and 54 % ($p=0.86$), respectively. In a multivariate analysis. unrelated alloHSCT HR 8.172 (95 % CI 2.176 – 30.696, $p=0.002$) and moderate and severe SOS/VOD HR 9.077 (95 % CI 2.425 – 33.978, $p=0.001$) significantly influenced the 1-year OS in the pediatric group.

Conclusion. The understanding of risk factors of adverse prognosis in patients SOS/VOD facilitates selection of patients who will benefit the most from therapy with defibrotide. Early administration of defibrotide in the course of VOD/SOS is crucial to achieve response.

Keywords: sinusoidal obstructive syndrome/veno-occlusive liver disease, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, defibrotide

For citation: Kanunnikov M. M., Rakhmanova J. Z., Barabanshikova M. V., Levkovsky N. V., Wafina A. I., Paina O. V., Bykova T. A., Semenova E. V., Goloshapov O. V., Morozova E. V., Moiseev I. S., Zubarovskaya L. S. Risk factors analysis and defibrotide efficacy in the treatment of children and adults with sinusoidal obstructive syndrome/veno-occlusive liver disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2020;27(4):62–70. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-4-62-70.

* **Corresponding author:** Maria V. Barabanshikova, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: maria.barabanshikova.spb@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

За последние 50 лет трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) доказала свою эффективность в качестве терапии злокачественных заболеваний системы крови [1]. В связи с ростом общего числа трансплантаций и доли аллогенной ТГСК (аллоТГСК) наблюдается увеличение частоты одного из наиболее опасных осложнений – синдрома обструкции синусоидов (СОС), обозначаемого, в том числе, как веноокклюзионная болезнь печени (ВОБ) [2].

СОС/ВОБ печени относится к группе микрососудистых осложнений ТГСК, в основе которых лежит прогрессирующая дисфункция эндотелия вследствие активации эндотелиальных клеток синусоидов и токсического повреждения печени после режима кондиционирования (химиотерапия, лучевая терапия) перед ТГСК. К активации эндотелия приводит несколько факторов – выброс провоспалительных цитокинов, продуцируемых

поврежденными тканями, присоединение инфекции, ряд лекарственных препаратов, приживление гемопоэтических стловых клеток (костного мозга, периферических стволовых клеток крови) донора. Поврежденные эндотелиальные клетки синусоидов округляются, создавая разрывы в синусоидальном барьере печени, происходит микротромбирование. Вследствие этого в пространстве Диссе под эндотелиальными клетками накапливается клеточный дебрис, что также приводит к эмболизации и синусоидальному обструктивному синдрому, дисфункции гепатоцитов. Сложный путь, ведущий к синусоидальному обструктивному синдрому, в конечном итоге, может вызвать гепатоцеллюлярный некроз, фиброз, окклюзию сосудов с печеночной недостаточностью, гепаторенальный синдром, полиорганную дисфункцию и летальный исход.

Клинические проявления СОС/ВОБ печени представлены болевым синдромом в правом подреберье на фоне быстрого развития гепатомегалии, повы-

шением билирубина более 2 мг/дл, прибавкой веса более 5 %, асцитом, у детей (дополнительно) — рефрактерность к трансфузиями тромбоцитарной взвеси. Критерии верификации СОС/ВОБ основаны на классификациях Baltimore, Seattle и EBMT, имеющих равнозначное диагностическое значение [2].

Частота развития СОС/ВОБ различна у детей и взрослых — 20–60 % и до 10 % соответственно. К факторам риска развития СОС/ВОБ относятся гепатит в анамнезе, повторная аллотГСК с миелоаблативным кондиционированием, особенно на основе лучевой терапии, а также использование Бусульфана, применение моноклональных антител (Гемтузумаб озогамин, Инотозумаб озогамин) до аллотГСК, у детей — младенческий возраст (до 1 года), профилактика реакции «трансплантат против хозяина» с помощью Сиrolимуса [3–5].

Несмотря на то, что СОС/ВОБ печени является ранним осложнением аллотГСК, обычно возникающим в первые 35–40 дней после трансплантации [6], у 20 % детей возможна более поздняя манифестация [7]. Совершенствование технологии проведения аллотГСК не уменьшило опасности СОС/ВОБ печени для жизни реципиентов. Так, риск летальности к Д+100 после аллотГСК увеличивается до 80 % при развитии тяжелой формы СОС/ВОБ печени, сопровождающейся полиорганной недостаточностью [8].

Единственным одобренным в странах Европы и США на данный момент препаратом для лечения и профилактики СОС/ВОБ является Дефибротид [9]. Дефибротид показан для лечения при развитии тяжелой СОС/ВОБ у взрослых и детей старше 1 месяца. Препарат представляет собой полидисперсный олигонуклеотид, который оказывает протективное действие на клетки эндотелия [10], препятствует тромбообразованию [11] и усиливает фибринолиз [12], не вызывая выраженного системного антикоагулянтного эффекта [13]. Также Дефибротид уменьшает токсическое действие химиопрепаратов на эндотелиоциты при сохранении противоопухолевой активности [14]. Кроме того, отмечена способность Дефибротида подавлять активацию эндотелия и уменьшать его повреждение вследствие аллотГСК [15]. Благодаря этим свойствам Дефибротид используется для лечения СОС/ВОБ, ассоциированной с аллотГСК [16].

Цель исследования — изучение факторов риска, влияющих на выживаемость пациентов с СОС/ВОБ после аллотГСК, а также оценка эффективности применения Дефибротида для лечения данного осложнения.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

В исследование включены 76 пациентов, которым в период с 2001 по 2019 г. была выполнена аллотГСК от доноров с различной степенью совместимости (родственный, неродственный, гапло-

идентичный) и у которых было выявлено развитие СОС/ВОБ печени. В возрасте до 18 лет наблюдали 25 (32,9 %) пациентов, 51 (68,1 %) пациент — 18 лет и старше (таблица). Медиана возраста составила 24 года (<1–60). Соотношение мужчин и женщин в исследовании составило 1(38):1(38). У 32 (42,1 %) пациентов основным заболеванием являлся острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), 26 (34,2 %) пациентов имели острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), 6 (7,9 %) пациентов — лимфому Ходжкина (ЛХ), 3 (3,9 %) пациента — хронический миелолейкоз (ХМЛ), 2 (2,6 %) пациента — неходжкинскую лимфому (НХЛ), 1(1,3 %) пациент — миелодиспластический синдром (МДС), у 6 (8 %) пациентов — другие миелопролиферативные заболевания. АллотГСК от гаплоидентичного донора выполнили 23 (30,3 %) пациентам, от неродственного донора — 38 (50 %) пациентам, 15 (19,7 %) пациентам — от родственного донора. Повторная аллотГСК потребовалась 17 (22,4 %) пациентам. Источником гемопоэтических стволовых клеток для 40 (52,6 %) пациентов послужил костный мозг (КМ), для 34 (44,7 %) — периферические стволовые клетки крови (ПСКК) и для 2 (2,7 %) — комбинация КМ+ПСКК. АллотГСК с использованием режима кондиционирования со сниженной интенсивностью доз (РИК) провели 38 (50 %) пациентам, 38 (50 %) — с использованием миелоаблативного режима (МАК), включавшего в себя Бусульфан 12–16 мг/кг в комбинации с Цифклофосфамидом 120 мг/кг или Флударабином 150–180 мг/м². Все пациенты для профилактики тромбоза центрального венозного катетера получали гепарин 100 Ед/кг до момента перевода на пероральную гидратацию. Диагноз СОС/ВОБ у пациентов 18 лет и старше устанавливали согласно модифицированным Seattle критериям [2], моложе 18 лет — согласно критериям S. Corbacioglu et al. [7], степень тяжести ВОБ — согласно критериям M. Mohty et al. [17]. Медиана времени до постановки ВОБ составила 14 (0–85) дней. У 32 (42,1 %) пациентов диагностировали СОС/ВОБ легкой степени тяжести, у 26 (34,2 %) пациентов — СОС/ВОБ средней степени тяжести и у 18 (23,7 %) пациентов — тяжелой степени. Дефибротид назначали 17 пациентам в дозе 25 мг/кг в сутки на основании заключения врачебной комиссии по жизненным показаниям согласно приказу Минздравсоцразвития России от 09.08.2005 г. № 494. Медиана длительности терапии составила 21 день (таблица).

Остальные 59 пациентов для коррекции СОС/ВОБ получали симптоматическую терапию (гепарин, мочегонные препараты). Ответ на терапию оценивали согласно критериям, предложенным P. G. Richardson et al. [18].

Медиана времени наблюдения составила 99 (1–365) дней.

Для статистического анализа была использована программа «IBM SPSS Statistics». Построение графиков 1-летней общей выживаемости (ОВ)

Характеристика пациентов
Characteristics of patients

Показатель	Значение
Всего пациентов, n	76
Возраст медиана, лет	24 (<1 – 60)
Дети (<18), n (%)	25 (32,9)
Взрослые (≥18), n (%)	51 (67,1)
Пол, n (%): мужской женский	38 (50) 38 (50)
Диагноз, n (%): ОЛЛ ОМЛ ЛХ ХМЛ НХЛ МДС	32 (42,1) 26 (34,2) 6 (7,9) 3 (3,9) 2 (2,6) 1 (1,3)
Другие миелопролиферативные заболевания, n (%)	6 (8)
Донор, n (%): родственный неродственный гаплоидентичный	15 (19,7) 38 (50) 23 (30,3)
Повторная трансплантация, n (%)	17 (22,4)
Источник ГСК, n (%): костный мозг (КМ) периферические стволовые клетки (ПСК) комбинация КМ и ПСК	40 (52,6) 34 (44,7) 2 (2,7)
Режим кондиционирования, n (%): миелоаблативный со сниженной интенсивностью	38 (50) 38 (50)
Тяжесть ВОБ, n (%): легкая средняя тяжелая	32 (42,1) 26 (34,2) 18 (23,7)
Дефибротид был назначен 17 пациентам	
Медиана длительности терапии, дни	21
Медиана времени до постановки ВОБ, дни	14 (0 – 85)
Медиана времени наблюдения, дни	99 (1 – 365)

выполняли с помощью метода Каплана – Мейера. Статистическая значимость различий кривых Каплан – Мейера оценивалась с помощью логрангового теста с порогом значимости $p < 0,05$. Многофакторный анализ выполняли с помощью регрессии Кокса. Финальной точкой оценки эффективности Дефибротида был день +100 после трансплантации.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общая выживаемость в зависимости от ответа на терапию в общей группе пациентов (взрослые, дети). Полного ответа в общей группе достигли 47 (61 %) пациентов, из них 30 (64 %) имели легкую степень СОС/ВОБ, 15 (32 %) – среднюю степень тяжести, 2 (4 %) – тяжелую степень. Медиана времени до достижения полного ответа составила 12 (0 – 193) дней.

При сравнении 1-летней общей выживаемость была значимо выше при достижении частичного

и полного ответа – 45 %, чем при отсутствии ответа – 0 % ($p = 0,001$). Статистически значимые различия в ОВ наблюдали в зависимости от степени тяжести: при легкой – 39 %, средней – 29 %, тяжелой – 6 % ($p = 0,001$). Факт применения Дефибротида несколько увеличивал 1-летнюю ОВ пациентов, однако не оказал статистически значимого влияния при однофакторном сравнении ($p = 0,32$) (рис. 1).

Однолетняя ОВ была выше при наличии острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) – 33 % против 24 % ($p = 0,083$), ремиссии заболевания на момент аллотГСК – 37 % против 23 % ($p = 0,114$), однако эти различия были статистически незначимыми. В то время как при аллотГСК от неродственного донора 1-летняя ОВ составила 17 % против 47 % от родственного донора ($p = 0,005$).

По результатам многофакторного анализа тип донора, наличие острой РТПХ, степень СОС/ВОБ статистически значимо влияли на 1-летнюю ОВ (рис. 2).

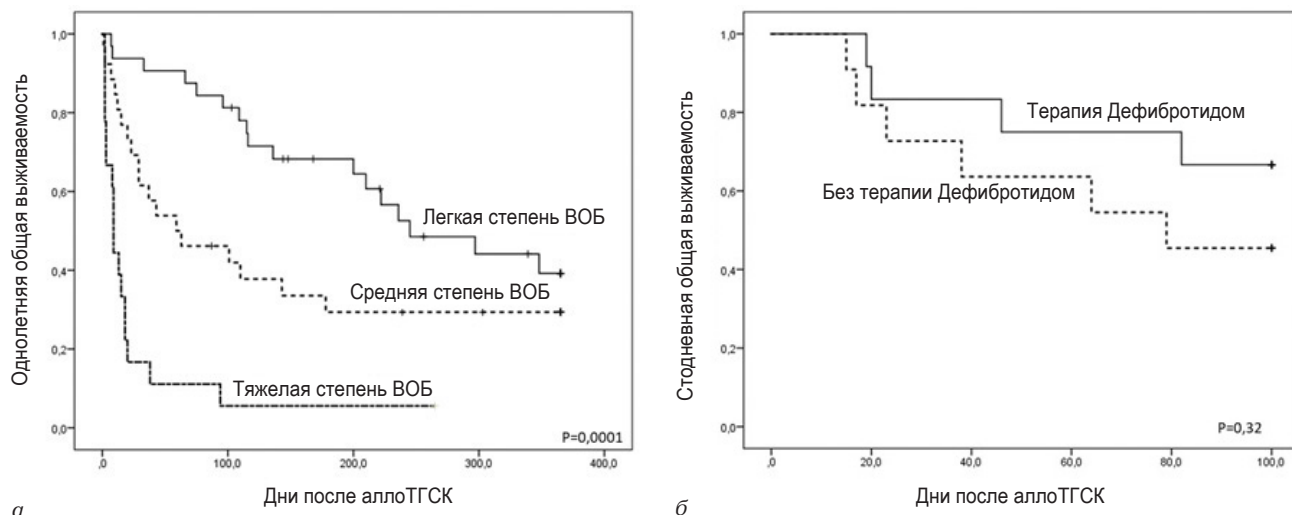


Рис. 1. Однолетняя общая выживаемость в зависимости от степени тяжести ВОБ у взрослых и детей (а); 100-дневная общая выживаемость в зависимости от наличия терапии Дефибротидом (б)
 Fig. 1. One-year overall survival according to VOD severity in adults and children (a); 100-day overall survival according to defibrotide therapy (б)

Применение Дефибротиды. В 1-е сутки от момента постановки диагноза СОС/ВОБ терапия Дефибротидом была начата 3 (17 %) пациентам, 11 (65 %) пациентов получили Дефибротид после 3 суток от момента постановки диагноза. Превентивно Дефибротид назначали 3 (17 %) пациентам.

Из них у 8 (47 %) пациентов наблюдали легкую степень СОС/ВОБ, у 2 (12 %) пациентов — среднюю степень тяжести, у 7 (41 %) пациентов — тяжелую степень. На фоне назначения Дефибротиды 10 (59 %) пациентов достигли полного ответа.

При применении Дефибротиды и без этого препарата не было обнаружено значимых различий в 1-летней ОВ — 53 % против 54 % ($P=0,86$), а также скорости достижения частичного ответа — медиана 20 (7–38) дней против 8 (0–193) дней ($p=0,38$), полного ответа — медиана 26 (11–25) дней против 11 (0–193) ($p=0,17$) соответственно.

При этом, в зависимости от сроков, назначение Дефибротиды в течение первых 3 суток от момента постановки диагноза СОС/ВОБ приводило к статистически недостоверному увеличению 100-дневной ОВ — 75 против 35 % ($p=0,127$). При применении Дефибротиды до 3 суток от момента постановки диагноза СОС/ВОБ 1-летняя ОВ составила 66 и 27 % при более позднем назначении Дефибротиды или применении сопроводительной терапии. Однако различия были статистически не значимыми ($p=0,466$). Факт отсутствия достоверного положительного влияния, вероятно, определяется крайне небольшим размером и разнородностью выборки таких пациентов.

Применение Дефибротиды достоверно не влияло на частоту развития острой РТПХ и на степень ее тяжести ($p=0,57$). Так, острая РТПХ наблюдалась у 29 (49 %) пациентов из 59, с Дефибротидом — у 7/17 (41,2 %) ($p=0,568$). Частота острой РТПХ

3–4-й степени без Дефибротиды составила 17/29 (58,6 %), с Дефибротидом — 5/7 (71,4 %) ($p=0,962$).

Результаты терапии в педиатрической группе. Общая выживаемость в течение 100 дней составила 68 % в группе, получавшей Дефибротид ($n=12$), и 46 % в группе стандартной терапии ($n=13$) ($p=0,32$) (рис. 1, б).

Достижение частичного и полного ответа на терапию, как в общей группе у детей (70 против 0 %, $p=0,001$), так и в группе Дефибротиды (77 против 0 %, $p=0,001$), было ассоциировано с более высоким показателем 1-летней и 100-дневной ОВ по сравнению с отсутствием ответа. Статистически значимое влияние на 1-летнюю ОВ после аллотГСК при наличии у пациента СОС/ВОБ оказали тип донора (от неродственного — 0 %, родственного — 60 % ($p=0,009$)) и степень тяжести СОС/ВОБ (при легкой — 71 %, средней — 25 %, тяжелой — 14 % ($p=0,006$)).

Острая РТПХ у детей не оказывала статистически значимого влияния на 1-летнюю ОВ — 54 против 43 % ($p=0,4$) при развитии СОС/ВОБ.

Однако применение Дефибротиды позднее 3-х суток от момента постановки диагноза СОС/ВОБ было ассоциировано со снижением 100-дневной ОВ — 40 против 85 % при раннем назначении, но различия были статистически не значимыми ($p=0,096$).

В группе Дефибротиды 100-дневная ОВ статистически значимо не зависела от применения Бу-сульфана — 71 против 60 % ($P=0,77$), выполнения повторной аллотГСК — 66 против 66 % ($P=0,9$). Применение Дефибротиды достоверно не влияло на частоту развития острой РТПХ и на степень ее тяжести ($p=0,58$). Так, острая РТПХ наблюдалась у 5 (39 %) из 13 пациентов в группе без Дефибротиды, с Дефибротидом — у 6 (50 %) из 12. Частота острой

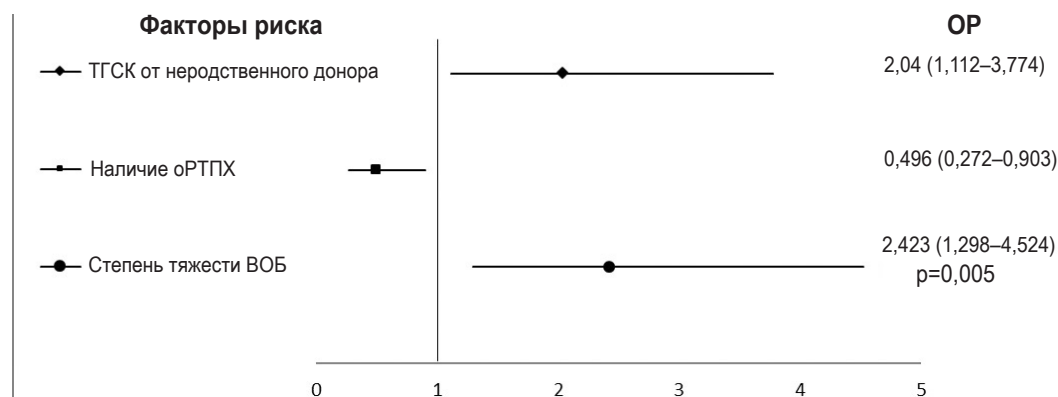


Рис. 2. Факторы риска, влияющие на 1-летнюю общую выживаемость

Fig. 2. Risk factors influenced the 1-year overall survival

РТПХ 3–4-й степени в группе без Дефибриотида составила 2/5 (40%), с Дефибриотидом – 4/6 (67%).

В многофакторном анализе у детей аллотГСК от неродственного донора отношение рисков (ОР) 8,172 (95% ДИ 2,176 – 30,696, $p=0,002$) и СОС/ВОБ 2–3-й степени ОР 9,077 (95% ДИ 2,425 – 33,978, $p=0,001$) статистически значимо влияли на 1-летнюю ОБ у детей.

В настоящем исследовании были проанализированы результаты терапии СОС/ВОБ различной степени тяжести у взрослых и детей после аллотГСК. Однолетняя ОБ существенно зависела от степени тяжести СОС/ВОБ, при наличии тяжелой степени 1-летняя ОБ составила всего 6% даже при проведении лечения. Это соответствует данным предыдущих исследований, где летальность при тяжелой форме СОС/ВОБ составляет более 80% [19].

Существуют различные факторы риска развития СОС/ВОБ, которые могут быть ассоциированы с пациентом и его заболеванием или с самой процедурой аллотГСК [20]. В настоящем исследовании трансплантация от неродственного донора, отсутствие ремиссии заболевания были ассоциированы с более низким значением 1-летней ОБ. Мы не наблюдали статистически значимых различий в 1-летней ОБ у пациентов с миелоаблативным и немиелоаблативным режимом кондиционирования. Возможно, это связано с тем, что в нашем исследовании применялись режимы с более низкой дозой Бусульфана в миелоаблативном кондиционировании – 12–14 мг/кг в комбинации с Флударабином.

Факторы риска СОС/ВОБ необходимо принимать во внимание, поскольку это поможет поставить данный диагноз на более раннем этапе и вовремя начать лечение. Так, в настоящем исследовании начало лечения СОС/ВОБ не позднее 3 суток от момента постановки диагноза улучшало 100-дневную ОБ – 85 против 40%. Различия были статистически не значимыми, однако наблюдалась тенденция к более высокому уровню 100-дневной ОБ. Кроме того, достижение полного ответа на терапию сопровождалось значительно более

высоким уровнем 1-летней ОБ. В исследовании N. A. Kernan et al. [21] раннее назначение Дефибриотида также соответствовало более высокому уровню 100-дневной ОБ.

Применение Дефибриотида было ассоциировано с более высокой 100-дневной ОБ – 75 против 35% ($p=0,127$). В исследовании C. Strouse et al. [22] применение Дефибриотида по сравнению с сопроводительной терапией также сопровождалось увеличением 100-дневной ОБ – 39 против 30,9%. Частота разрешения СОС/ВОБ на день + 100 была также выше в группе Дефибриотида – 51,2 против 29,1%.

В нашем исследовании оценивали результаты терапии СОС/ВОБ у детей. Следует отметить, что клиническое течение СОС/ВОБ у детей имеет свои особенности. Так, для детей характерна более высокая частота СОС/ВОБ, чем для взрослых, – до 60 против 10%. СОС/ВОБ у детей чаще возникает в более поздние сроки, как правило, после 21-го дня. В 30% случаев у детей СОС/ВОБ может протекать без повышения уровня билирубина, что редко наблюдается у взрослых пациентов. В связи с этими особенностями для детей были разработаны специальные диагностические критерии СОС/ВОБ [7], которые и применялись в настоящем исследовании.

При анализе результатов терапии СОС/ВОБ в педиатрической группе применение Дефибриотида было ассоциировано с более высокой 100-дневной ОБ, хотя различия были статистически не значимыми. По данным S. Corbacioglu et al. [23], для детей характерна более высокая 100-дневная ОБ, чем для взрослых, на фоне терапии Дефибриотидом – 65 против 46%.

Возможно, по этой причине мы не получили существенных различий в 100-дневной летальности в общей группе взрослых и детей. Согласно рекомендациям BCSH/BSBMT [24], Дефибриотид может применяться у детей в группе высокого риска СОС/ВОБ в качестве превентивной терапии или профилактики.

В рандомизированном исследовании S. Corbacioglu et al. [23] частота СОС/ВОБ была ниже в

группе детей, получавших Дефибротид в качестве профилактики, – 12 против 20 %. Также при применении Дефибротида наблюдалась более низкая частота острой РТПХ в Д + 30 (34 против 52 %) и в Д + 100 (47 против 65 %). В настоящем исследовании не отмечалось статистически значимых различий в частоте острой РТПХ в зависимости от применения Дефибротида. Следует отметить, что у нашего исследования есть ограничения, поскольку оно было ретроспективным, а также объем выборки был небольшим, что связано с низкой частотой СОС/ВОБ как осложнения после аллотГСК в нашей клинике, что требует, в свою очередь, дополнительного анализа с целью выявления факторов, имеющих благоприятный характер.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром обструкции синусоидов/веноокклюзионная болезнь печени – осложнение аллотГСК с неблагоприятным прогнозом, поскольку 1-летняя ОВ, в особенности при тяжелой степени, является крайне низкой. Обнаружение неблагоприятных факторов риска позволит сделать диагностику СОС/ВОБ более своевременной и безотлагательно начать терапию. Анализ ограниченной группы пациентов, получавших Дефибротид, показал наиболее благоприятные результаты в группе раннего назначения препарата у детей и взрослых, в то время как целесообразность позднего назначения требует уточнения.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Duell T., Van Lint M. T., Ljungman P. et al. Health and functional status of long-term survivors of bone marrow transplantation // *Annals of Internal Medicine*. – 1997. – Vol. 3, №126. – P. 184–192. Doi: 10.7326/0003-4819-126-3-199702010-00002.
2. McDonald G. B., Sharma P., Matthews D. E. et al. Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence, and predisposing factors //

Hepatology. – 1984. –Vol. 4. – P. 116–122. Doi: 10.1002/hep.1840040121.

3. McDonald G. B., Hinds M. S., Fisher L. D. et al. Venocclusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: A cohort study of 355 patients // *Annals of Internal Medicine*. – 1993. – Vol. 4, № 118. – P. 255–267. Doi: 10.7326/0003-4819-118-4-199302150-00003.

4. Baker C. C., Butzner J. D., Anderson R. A. et al. Incidence, survival and risk factors for the development of veno-occlusive disease in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients // *Bone Marrow Transplantation*. 2003. – Vol. 1, № 32. – P. 79–87. Doi: 10.1038/sj.bmt.1704069.

5. McKoy J. M., Angelotta C., Bennett C. L. et al. Gemtuzumab ozogamicin-associated sinusoidal obstructive syndrome (SOS): An overview from the research on adverse drug events and reports (RADAR) project // *Leukemia Research*. – 2007. – Vol. 5, № 31. – P. 599–604. Doi: 10.1016/j.leukres.2006.07.005.

6. Carreras E. How I manage sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic cell transplantation // *British Journal of Haematology*. – 2015. – Vol. 4, № 168. – P. 481–491. Doi: 10.1111/bjh.13215.

7. Corbacioglu S., Carreras E., Ansari M. et al. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: A new classification from the European society for blood and marrow transplantation // *Bone Marrow Transplantation*. – 2018. – Vol. 2, № 53. – P. 138–145. Doi: 10.1038/bmt.2017.161.

8. Coppell J. A., Richardson P. G., Soiffer R. et al. Hepatic Veno-Occlusive Disease following Stem Cell Transplantation // *Incidence, Clinical Course, and Outcome. Biology of Blood and Marrow Transplantation*. – 2010. – Vol. 2, № 16. – P. 157–168. Doi: 10.1016/j.bbmt.2009.08.024.

9. Baker D. E., Kendra D. Formulary Drug Reviews Defibrotide // *Hosp Pharm*. – 2016. – Vol. 10, № 51. – P. 847–854. Doi: 10.1310/hpj5110-847.

10. Possible role of defibrotide in endothelial cell protection / M. Corsi, M. Parise, G. Gaja, M. E. Ferrero // *Int J Tissue React*. – 1993. – Vol. 4, № 15. – P. 157–161. PMID: 8188455.

11. Bracht F., Schror K. Isolation and identification of aptamers from defibrotide that act as thrombin antagonists *in vitro*. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 1994. – Vol. 2, № 200. – P. 933–937. Doi: 10.1006/bbrc.1994.1539.

12. Defibrotide reduces procoagulant activity and increases fibrinolytic properties of endothelial cells / A. Falanga, A. Vignoli, M. Marchetti, T. Barbui // *Leukemia*. – 2003. – Vol. 8, № 17. –P. 1636–1642. Doi: 10.1038/sj.leu.2403004.

13. Palmer K. J., Goa K. L. Defibrotide: A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Use in Vascular Disorders // *Drugs*. – 1993. – Vol. 2, № 45. – P. 259–294. Doi: 10.2165/00003495-199345020-00007.

14. Eissner G., Multhoff G., Gerbitz A. et al. Fludarabine induces apoptosis, activation, and allogenicity in human endothelial and epithelial cells: Protective effect of defibrotide // *Blood*. – 2002. –Vol. 1, № 100. – P. 334–340. Doi: 10.1182/blood.v100.1.334.

15. Palomo M., Diaz-Ricart M., Rovira M., et al. Defibrotide Prevents the Activation of Macrovascular and Microvascular Endothelia Caused by Soluble Factors Released to Blood by Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. – 2011. – Vol. 4, № 17. – P. 497–506. Doi: 10.1016/j.bbmt.2010.12.141.

16. Richardson P. G., Carreras E., Iacobelli M. The use of defibrotide in blood and marrow transplantation // *Blood Advances*. 2018. – Vol. 2, № 12. – P. 1495–1509. Doi: 10.1182/bloodadvances.2018023168.

17. Mohty M., Malard F., Abecasis M. et al. Prophylactic, preemptive, and curative treatment for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a position statement from an international expert group // *Bone Marrow Transplantation*. – 2020. – Vol. 3, № 55. – P. 485–495. Doi: 10.1038/s41409-019-0705-z

18. Richardson P. G., Riches M. L., Kernan N. et al. Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease and multi-organ failure // *Blood*. – 2016. – Vol. 13, № 127. – P. 1656–1665. Doi: 10.1182/blood-2015-10-676924.

19. Richardson P. G., Ho V. T., Cutler C. et al. Hepatic Veno-Occlusive Disease after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Novel Insights to Pathogenesis, Current Status of Treatment, and Future Directions // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. – 2013. – Vol. 1, № 19. – P. 2012–2014. Doi: 10.1016/j.bbmt.2012.10.023.

20. Corbacioglu S., Jabbour E. J., Mohty M. Risk Factors for Development of and Progression of Hepatic Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. – 2019. – Vol. 7, № 25. – P. 1271–1280. Doi: 10.1016/j.bbmt.2019.02.018.

21. Kernan N. A., Grupp S., Smith A. R. et al. Final results from a defibrotide treatment-IND study for patients with hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome // *British Journal of Haematology*. – 2018. – Vol. 163, № 1. – P. 816–827. Doi: 10.1111/bjh.15267.

22. Strouse C., Richardson P., Prentice G. et al. Defibrotide for Treatment of Severe Veno-Occlusive Disease in Pediatrics and Adults: An Exploratory Analysis Using Data from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. – 2016. – Vol. 7, № 22. – P. 1306–1312. Doi: 10.1016/j.bbmt.2016.04.011

23. Corbacioglu S., Carreras E., Mohty M. et al. Defibrotide for the Treatment of Hepatic Veno-Occlusive Disease: Final Results From the International Compassionate-Use Program // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. – 2016. – Vol. 10, № 22. – P. 1874–1882. Doi: 10.1016/j.bbmt.2016.07.001

24. Dignan F. L., Wynn R. F., Hadzic N. et al. BCSH/BSBMT guideline. – Diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation // *British Journal of Haematology*. – 2013. – Vol. 153, № 4. – P. 444–457. Doi: 10.1111/bjh.12558.

REFERENCES

1. Duell T., Van Lint M. T., Ljungman P. et al. Health and functional status of long-term survivors of bone marrow transplantation // *Annals of Internal Medicine*. 1997;3(126):184–192. Doi: 10.7326/0003-4819-126-3-199702010-00002.

2. McDonald G. B., Sharma P., Matthews D. E. et al. Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence, and predisposing factors // *Hepatology*. 1984;4:116–122. Doi: 10.1002/hep.1840040121.

3. McDonald G. B., Hinds M. S., Fisher L. D. et al. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: A cohort study of 355 patients // *Annals of Internal Medicine*. 1993;4(118):255–267. Doi: 10.7326/0003-4819-118-4-199302150-00003.

4. Baker C. C., Butzner J. D., Anderson R. A. et al. Incidence, survival and risk factors for the development of veno-occlusive disease in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients // *Bone Marrow Transplantation*. 2003;1(32):79–87. Doi: 10.1038/sj.bmt.1704069.

5. McKoy J. M., Angelotta C., Bennett C. L. et al. Gemtuzumab ozogamicin-associated sinusoidal obstructive syndrome (SOS): An overview from the research on adverse drug

events and reports (RADAR) project // *Leukemia Research*. 2007;5(31):599–604. Doi: 10.1016/j.leukres.2006.07.005.

6. Carreras E. How I manage sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic cell transplantation // *British Journal of Haematology*. 2015;4(168):481–491. Doi: 10.1111/bjh.13215.

7. Corbacioglu S., Carreras E., Ansari M. et al. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: A new classification from the European society for blood and marrow transplantation // *Bone Marrow Transplantation*. 2018;2(53):138–145. Doi: 10.1038/bmt.2017.161.

8. Coppel J. A., Richardson P. G., Soiffer R. et al. Hepatic Veno-Occlusive Disease following Stem Cell Transplantation // Incidence, Clinical Course, and Outcome. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2010;2(16):157–168. Doi: 10.1016/j.bbmt.2009.08.024.

9. Baker D. E., Kendra D. Formulary Drug Reviews Defibrotide // *Hosp Pharm*. 2016;10(51):847–854. Doi: 10.1310/hpj5110-847.

10. Possible role of defibrotide in endothelial cell protection / M. Corsi, M. Parise, G. Gaja, M. E. Ferrero // *Int J Tissue React*. 1993;4(15):157–161. PMID: 8188455.

11. Bracht F., Schror K. Isolation and identification of aptamers from defibrotide that act as thrombin antagonists in vitro. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1994;2(200):933–937. Doi: 10.1006/bbrc.1994.1539.

12. Defibrotide reduces procoagulant activity and increases fibrinolytic properties of endothelial cells / A. Falanga, A. Vignoli, M. Marchetti, T. Barbui // *Leukemia*. 2003;8(17):1636–1642. Doi: 10.1038/sj.leu.2403004.

13. Palmer K. J., Goa K. L. Defibrotide: A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Use in Vascular Disorders // *Drugs*. 1993;2(45):259–294. Doi: 10.2165/00003495-199345020-00007.

14. Eissner G., Multhoff G., Gerbitz A. et al. Fludarabine induces apoptosis, activation, and allogenicity in human endothelial and epithelial cells: Protective effect of defibrotide // *Blood*. 2002;1(100):334–340. Doi: 10.1182/blood.v100.1.334.

15. Palomo M., Diaz-Ricart M., Rovira M., et al. Defibrotide Prevents the Activation of Macrovascular and Microvascular Endothelia Caused by Soluble Factors Released to Blood by Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2011;4(17):497–506. Doi: 10.1016/j.bbmt.2010.12.141.

16. Richardson P. G., Carreras E., Iacobelli M. The use of defibrotide in blood and marrow transplantation // *Blood Advances*. 2018;2(12):1495–1509. Doi: 10.1182/bloodadvances.2018023168.

17. Mohty M., Malard F., Abecasis M. et al. Prophylactic, preemptive, and curative treatment for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a position statement from an international expert group // *Bone Marrow Transplantation*. 2020;3(55):485–495. Doi: 10.1038/s41409-019-0705-z.

18. Richardson P. G., Riches M. L., Kernan N. et al. Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease and multi-organ failure // *Blood*. 2016;13(127):1656–1665. Doi: 10.1182/blood-2015-10-676924.

19. Richardson P. G., Ho V. T., Cutler C. et al. Hepatic Veno-Occlusive Disease after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Novel Insights to Pathogenesis, Current Status of Treatment, and Future Directions // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2013;1(19):2012–2014. Doi: 10.1016/j.bbmt.2012.10.023.

20. Corbacioglu S., Jabbour E. J., Mohty M. Risk Factors for Development of and Progression of Hepatic Veno-Occlusive

Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2019;7(25):1271–1280. Doi: 10.1016/j.bbmt.2019.02.018.

21. Kernan N. A., Grupp S., Smith A. R. et al. Final results from a defibrotide treatment-IND study for patients with hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome // *British Journal of Haematology*. 2018;1.6(181):816–827. Doi: 10.1111/bjh.15267.

22. Strouse C., Richardson P., Prentice G. et al. Defibrotide for Treatment of Severe Venous Occlusive Disease in Pediatrics and Adults: An Exploratory Analysis Using Data from the Center for International Blood and Marrow Transplant

Research // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2016;7(22):1306–1312. Doi: 10.1016/j.bbmt.2016.04.011

23. Corbacioglu S., Carreras E., Mohty M. et al. Defibrotide for the Treatment of Hepatic Venous Occlusive Disease: Final Results From the International Compassionate-Use Program // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2016;10(22):1874–1882. Doi: 10.1016/j.bbmt.2016.07.001.

24. Dignan F. L., Wynn R. F., Hadzic N. et al. BCSH/BSBMT guideline. – Diagnosis and management of venous occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation // *British Journal of Haematology*. 2013;4(163):444–457. Doi: 10.1111/bjh.12558.

Информация об авторах

Канунников Михаил Михайлович, врач-гематолог, НИИДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Рахманова Жемал Зарифовна**, врач-педиатр, НИИДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Барабанщикова Мария Владимировна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела детской онкологии, гематологии и трансплантологии, НИИДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-5273-5581; **Левковский Никита Вячеславович**, студент, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Вафина Алия Ильсуровна**, студентка, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Паина Олеся Владимировна**, кандидат медицинских наук, зав. отделением трансплантации костного мозга для детей № 1 клиники, НИИДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Быкова Татьяна Александровна**, кандидат медицинских наук, зав. отделением трансплантации костного мозга для детей с орфанными заболеваниями клиники НИИДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Семенова Елена Владимировна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии, декан Педиатрического факультета, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Голощанов Олег Валерьевич**, зав. отделением реанимации и интенсивной терапии клиники НИИДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Морозова Елена Владиславовна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Моисеев Иван Сергеевич**, доктор медицинских наук, доцент, зам. директора по научной работе, НИИДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Зубаровская Людмила Степановна**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела детской онкологии, гематологии и трансплантологии, НИИДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия).

Information about authors

Kanunnikov Mikhail M., Hematologist, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Rakhmanova Jemal Z.**, Pediatrician, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Barabanshikova Maria V.**, Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Fellow of the Department of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-5273-5581; **Levkovsky Nikita V.**, Student, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Wafina Alia I.**, Student, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Paina Olesya V.**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Bone Marrow Transplantation for Children № 1 of the Clinic of the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Bykova Tatjana A.**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Bone Marrow Transplantation for Children with Orphan Diseases, of the Clinic of the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Semenova Elena V.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hematology, Transfusiology and Transplantation, Dean of the Faculty of Pediatrics, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Goloshapov Oleg V.**, Head of the Department of Resuscitation and Intensive Care of the Clinic of the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Morozova Elena V.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hematology, Transfusiology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Moiseev Ivan S.**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Deputy Director for Scientific Work, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Zubarovskaya Ludmila S.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia).