



© СС 0 Коллектив авторов, 2022
УДК [612.119-089.843-06 : 616.24]-053.2 + 053.6
DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-81-90

А. С. Фролова^{1*}, А. Г. Волкова¹, О. В. Паина¹, П. В. Кожокарь¹, К. А. Екушов¹,
Ж. З. Рахманова¹, Л. А. Цветкова¹, Е. Д. Добровольская¹, Б. И. Смирнов²,
Е. А. Кулагин¹, Т. А. Быкова¹, Е. В. Семенова¹, Л. С. Зубаровская¹

¹ 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

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет „ЛЭТИ“ имени В. И. Ульянова (Ленина)» Министерства образования и науки Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ЛЕГОЧНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Поступила в редакцию 30.06.2022 г.; принята к печати 18.07.2022 г.

Резюме

Введение. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) позволяет излечить тяжелые злокачественные и незлокачественные заболевания системы крови. Легочные осложнения (ЛО) после алло-ТГСК встречаются у 40–60% пациентов. Однако до настоящего времени остается недостаточно изученным влияние ТГСК на функциональные и морфологические изменения в легких у реципиентов.

Цель – изучить факторы риска, влияющие на долгосрочную выживаемость у детей и подростков после алло-ТГСК.

Методы и материалы. Настоящее исследование было как ретроспективным, так и проспективным. В анализ включены 362 пациента с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) и острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), в возрасте от 5 месяцев до 18 лет, получивших алло-ТГСК в НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой в период с 2000 по 2018 г. Всем пациентам проводилась компьютерная томография (КТ) грудной клетки. При обнаружении изменений на КТ мы выполняли диагностическую фибробронхоскопию (ФБС) с микробиологическим исследованием бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ).

Результаты. ЛО диагностированы у 124 (64%) пациентов из 193 пациентов, получивших алло-ТГСК с 2014 по 2018 г. Снижение общей выживаемости (ОВ) ассоциировано с развитием ЛО в течение первого года после алло-ТГСК ($p < 0,001$). Развитие ранних легочных осложнений в ремиссии основного заболевания значимо влияло на ОВ ($p = 0,001$). Шанс развития ЛО в 2,26 раза выше у пациентов старше 9 лет ($p = 0,006$). При сравнении интенсивности режимов кондиционирования (миелоаблативные (МАК) режимы и режимы со сниженной интенсивностью доз (РИК)) в ремиссии основного заболевания нами не было получено значимых различий в частоте возникновения легочных осложнений ($p > 0,05$). Источник трансплантата, тип донора, совместимость по генам HLA-системы, пол реципиента не оказывали влияния на частоту развития легочных осложнений ($p > 0,05$). При использовании режима профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) (птЦФ против АТГ) 5-летняя ОВ у пациентов без ЛО составила 78,8 и 62,8% соответственно. У пациентов с ЛО 5-летняя ОВ – 51,8 и 42,4% соответственно ($p = 0,007$). Ухудшение общей выживаемости у пациентов с ЛО ассоциировано с хРТПХ (58,3%) ($p = 0,03$).

Заключение. Легочные осложнения (инфекционные и неинфекционные) у реципиентов алло-ТГСК чаще возникают в первый год после выполнения трансплантации. Среди бактериальных возбудителей сохраняется преобладание Гр(-)-флоры. Частота развития легочных осложнений была значительно ниже при использовании птЦФ в качестве профилактики РТПХ.

Ключевые слова: осложнения легких, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, острый лейкоз, дети

Для цитирования: Фролова А. С., Волкова А. Г., Паина О. В., Кожокарь П. В., Екушов К. А., Рахманова Ж. З., Цветкова Л. А., Добровольская Е. Д., Смирнов Б. И., Кулагин Е. А., Быкова Т. А., Семенова Е. В., Зубаровская Л. С. Легочные осложнения у детей и подростков после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Учёные записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2022;29(3):81–90. DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-81-90.

* **Автор для связи:** Анастасия Сергеевна Фролова, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: mukhinova.anastasia@mail.ru.

Anastasiia S. Frolova^{1*}, Alisa G. Volkova¹, Olesia V. Paina¹, Polina V. Kozhokar¹, Kirill A. Ekushov¹, Zhemal Z. Rakhmanova¹, Liubov A. Cvetkova¹, Elena D. Dobrovolskaya¹, Boris I. Smirnov², Egor A. Kulagin¹, Tatiana A. Bykova¹, Elena V. Semenova¹, Liudmila S. Zubarovskaya¹

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg Electrotechnical University "LETI", Saint Petersburg, Russia

PULMONARY COMPLICATIONS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS AFTER HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Received 30.06.2022; accepted 18.07.2022

Summary

Relevance. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) makes it possible to treat severe malignant and non-malignant hematopoietic disorders system. Pulmonary complications (PC) occur in 40–60 % of patients after allo-HSCT. However to date, the effect of HSCT on functional and morphological pulmonary changes in recipients remains insufficiently studied.

The objective of current study was to evaluate risk factors affecting long-term survival in children and adolescents after allo-HSCT.

Methods and materials. The current study was both retrospective and prospective. The analysis included 362 patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and acute myeloid leukemia (AML), aged 5 months to 18 years, who received allo-HSCT at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation in 2000–2018. All the patients underwent chest computed tomography (CT). When detecting CT changes, we performed fibrobronchoscopy (FBS) with microbiological examination of bronchoalveolar lavage (BAL).

Results. PC were diagnosed in 124 patients (64 %) who received allo-HSCT in 2014–2018. Decrease of overall survival (OS) is associated with PC development during the first year after allo-HSCT ($p < 0,001$). The development of early PC in remission of the underlying disease significantly affected OS ($p = 0,001$). The probability of PC development is 2.26 times higher in patients older than 9 years ($p = 0,006$). When comparing the intensity of conditioning regimens (MACvsRIC) in remission of the underlying disease, we did not get significant differences in the incidence of PC ($p > 0,05$). Graft source, donor type, HLA-compatibility, recipient gender did not affect the incidence of PC ($p > 0,05$). When using graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis (ptCYvsATG), the 5-year OS in patients without PC was 78.8 % and 62.8 % respectively. The 5-year OS in patients with PC was 51.8 % and 42.4 % respectively ($p = 0,007$). Decrease of OS in patients with PC is associated with chGVHD (58.3 %) ($p = 0,03$).

Conclusion. Pulmonary complications (infectious and non-infectious) in allo-HSCT recipients are more likely to occur in the first year after transplantation. Among bacterial pathogens, the predominance of Gr(-) flora remains. The incidence of pulmonary complications was significantly lower when using ptCY as a prevention of GVHD.

Keywords: lung complications, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, acute leukemia, children

For citation: Frolova A. S., Volkova A. G., Paina O. V., Kozhokar P. V., Ekushov K. A., Rakhmanova Zh. Z., Cvetkova L. A., Dobrovolskaya E. D., Smirnov B. I., Kulagin E. A., Bykova T. A., Semenova E. V., Zubarovskaya L. S. Pulmonary complications in children and adolescents after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *The Scientific Notes of Pavlov University.* 2022;29(3):81–90. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-81-90.

* **Corresponding author:** Anastasiia S. Frolova, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: mukhinova.anastasia@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) позволяет излечить многие из наиболее тяжелых злокачественных и незлокачественных заболеваний системы крови, онкологические и наследственные заболевания у детей [1–3]. Однако, несмотря на совершенствование технологии, внедрение новых лекарственных препаратов и протоколов сопроводительной терапии, алло-ТГСК остается методом лечения, вызывающим значительное число осложнений со стороны внутренних органов. Среди них частота легочных осложнений после алло-ТГСК варьирует от 40–60 % [4].

Функциональное состояние легких после алло-ТГСК зависит от многих факторов, таких как режим кондиционирования, осложнения иммунного характера, возникающие после алло-ТГСК, инфекционные осложнения, сопутствующие заболевания легких, статус основного заболевания. В зависимости от этиологического фактора разделяют инфекционные и неинфекционные осложнения легких. Инфекционные осложнения могут быть вызваны различными агентами (бактериальной, вирусной, грибковой или смешанной природы) и наблюдаются на всем протяжении посттрансплантационного периода.

Неинфекционные осложнения в зависимости от времени возникновения поражения легких делятся

Характеристика больных
Characteristics of patients

Характеристика	Алло-ТГСК (2000–2013)	Алло-ТГСК (2014–2018)
Число пациентов, n (%)	169 (100)	193 (100)
Диагноз и стадия заболевания на момент ТГСК, n (%):		
ОЛЛ	97 (57)	112 (58)
ремиссия	63 (65)	90 (80)
рецидив	32 (33)	20 (18)
первичная химио-резистентность	2 (2)	2 (2)
ОМЛ	72 (43)	81 (42)
ремиссия	42 (58)	56 (69)
рецидив	16 (22)	18 (22)
первичная химио-резистентность	14 (19)	7 (9)
Соотношение по полу, n (%): мальчики vs девочки	95 (56) vs 74 (44)	124 (64) vs 69 (36)
Медиана возраста, лет	11 (1 год – 18 лет)	10 (5 месяцев – 18 лет)
Тип донора, n (%):		
родственный	8 (5)	23 (12)
неродственный	130 (77)	86 (45)
гаплоидентичный	31 (18)	84 (43)
Источник ГСК, n (%):		
КМ	71 (42)	155 (80)
ПСКК	84 (50)	36 (18)
КМ+ПСКК	14 (8)	1 (1)
ПК		1 (1)
Режимы кондиционирования, n (%): МАК vs РИК	104 (62) vs 65 (38)	131 (68) vs 62 (32)
Схемы профилактики РТПХ на основе, n (%):		
АТГ/АЛГ	169 (100)	4 (2)
птЦФ	–	181 (94)
другие	–	8 (4)

Примечание: ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; КМ – костный мозг; ПСКК – периферические стволовые клетки крови; ПК – пуповинная кровь; МАК – миелоаблативный режим кондиционирования; РИК – режим кондиционирования сниженной интенсивности; АТГ/АЛГ – антигитимоцитарный/антилимфоцитарный иммуноглобулин; птЦФ – посттрансплантационный циклофосфамид.

на ранние (от момента начала проведения режима кондиционирования до 100-го дня) и поздние (после 100 дней). К ранним относятся: острый респираторный дистресс-синдром, связанный с приживлением, диффузное легочное (альвеолярное) кровотечение, синдром идиопатической пневмонии, интерстициальный пневмонит, криптогенная идиопатическая пневмония и др. Поздние неинфекционные осложнения с поражением респираторного тракта делятся на обструктивные и рестриктивные. К ним относятся облитерирующий бронхолит, криптогенная организующая пневмония и синдром идиопатической пневмонии. Своевременная и качественная диагностика данных осложнений, особенно облитерирующего бронхолита, приводит к своевременной остановке процесса фибротической трансформации ткани легких [5, 6].

Не вызывает сомнения клиническая ассоциация между высокой степенью выраженности реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) при выполнении алло-ТГСК и осложнениями со стороны легких [7].

К методам исследования бронхолегочных осложнений относятся компьютерная томография (КТ), бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), спирометрия [8].

Аспекты поражения легких практически не изучены у детей, не анализированы факторы риска, приводящие к развитию осложнений легких после алло-ТГСК, не разработаны меры по профилактике этого осложнения. Не установлены предикторы ранней диагностики бронхолегочных осложнений у детей при проведении алло-ТГСК, не определен иммунологический компонент вклада в поражение легких при алло-ТГСК, что требует дальнейших мультидисциплинарных исследований.

В случае развития инфекционных осложнений разработан терапевтический алгоритм, тогда как при развитии неинфекционных осложнений, в особенности у детей, на сегодняшний день не существует стандартов лечения. В клинической практике применяются иммуносупрессанты, кортикостероиды (КС), ингаляционные стероиды и бронходилататоры, макролиды, препараты, блокирующие отдельные медиаторы воспаления, экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ), клеточная иммуномодулирующая терапия мезенхимными стволовыми клетками [9–14].

Цель – изучить роль факторов риска, варианты клинической манифестации, профилактики бронхолегочных осложнений, определяющих

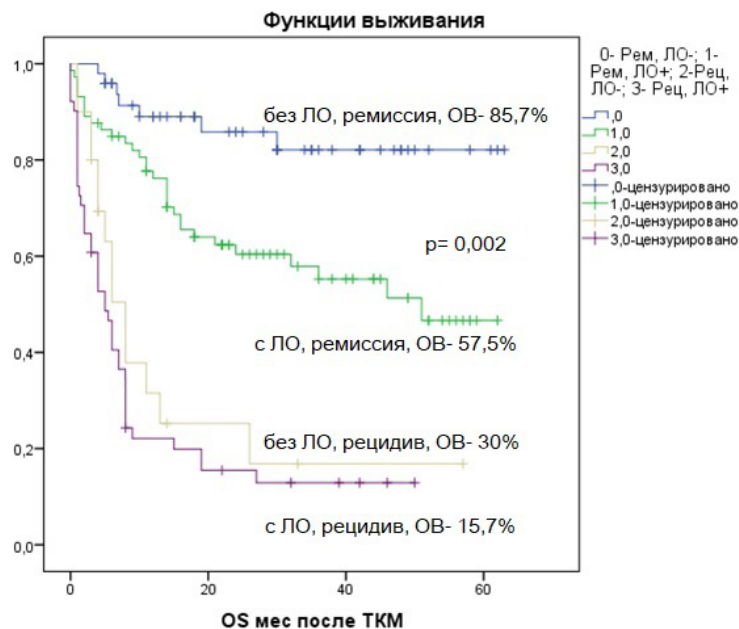


Рис. 1. Пятилетняя ОВ после алло-ТГСК у пациентов с ОЛЛ, ОМЛ в ремиссии или рецидиве в зависимости от наличия и отсутствия ЛО
 Fig. 1. Five-year OS after allo-HSCT in patients with ALL, AML in remission or relapse, depending on the presence and absence of PC

долгосрочную выживаемость у детей и подростков после алло-ТГСК.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

В анализ включены 362 пациента, в возрасте от 5 месяцев до 18 лет (медиана возраста – 10 лет), получивших алло-ТГСК в НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой за период 2000–2018 гг. Показаниями к выполнению алло-ТГСК были острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) ($n = 209$; 57,7 %) и острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) ($n = 153$; 42,3 %). В зависимости от периода выполнения алло-ТГСК и в связи с изменением подходов к профилактике острой РТПХ (оРТПХ), общая группа была разделена на две когорты: 2000–2013 гг. (профилактику оРТПХ проводили на основе антитимоцитарного иммуноглобулина (АТГ) ($n = 169$)), 2014–2018 гг. (профилактика оРТПХ на основе использования посттрансплантационного циклофосфида (птЦФ) в дозе 50 мг/кг в Д + 3, Д + 4) ($n = 193$)).

Критерии включения в исследование:

- 1) возраст на момент алло-ТГСК от 0 до 18 лет;
- 2) диагноз – ОМЛ, ОЛЛ вне зависимости от стадии заболевания;
- 3) алло-ТГСК: первая (повторные алло-ТГСК – исключение из протокола).

Подробная характеристика пациентов, получивших алло-ТГСК в период 2000–2018 гг., приведена в таблице.

Обследование бронхолегочной системы до алло-ТГСК включало в себя:

- 1) мультиспиральную компьютерную томографию органов грудной полости (МСКТ ОГП);

- 2) в случае выявления изменений на МСКТ ОГП – диагностическую фибробронхоскопию (ФБС) с микробиологическим исследованием;

- 3) исследование функции внешнего дыхания (ФВД). В зависимости от возраста реципиента выполняли спирометрию, общую бодиплетизмографию, импульсную осцилометрию.

МСКТ ОГП после алло-ТГСК выполняли при развитии фебрильной нейтропении на 3-й день лихорадки без ответа на противомикробные препараты, а также при наличии клинических признаков пневмонии, на Д + 100, Д + 180, Д + 365 и далее через каждые 6–12 месяцев.

Всем пациентам с признаками поражения легких по КТ после алло-ТГСК проводили диагностическую ФБС в клинике НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой по ранее разработанным и внедренным методикам [15].

ФВД выполняли на базах ПСПбГМУ им. И. П. Павлова и Детской городской больницы № 19 им. К. А. Раухфуса (Санкт-Петербург), что включало в себя спирометрию, бодиплетизмографию, импульсную осцилометрию. Исследования проводили на аппарате MasterScreen IOS (*E. Jaeger*, Германия) и MasterScreen (*CareFusion 234 GmbH, Erich Jaeger*, Хехберг, Германия) в соответствии со стандартами ATS/ERS [16].

Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью пакетов статистических программ «IBM SPSS Statistics», версии 19 и 22. Использовали параметрические и непараметрические методы описания случайных величин, представленные в количественной, порядковой и номинальной шкалах, тесты сравнения центральных

тенденций, отношение рисков и отношение шансов, ROC-анализ, разведочный анализ. Исследования выживаемости производили с помощью теста Каплана – Мейера и критериев лог-ранк и Бреслау. Многомерный анализ выживаемости выполнен с использованием регрессии Кокса, при этом в обязательном порядке каждая модель выполнялась методами FSTEP, BSTEP и проверялась методом ENTER. Построенные модели проверяли на валидность, адекватность и правомерность пропорциональности риска (правило PH). В некоторых случаях использовали стратифицированные модели.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проспективный анализ легочных осложнений (ЛО) выполнен в группе пациентов, у которых алло-ТГСК проведена в период 2014 – 2018 гг. (n = 193).

Осложнения, связанные с патологией легких, после алло-ТГСК развились у 124 пациентов, что составило 64 %. Пятилетняя ОВ в ремиссии ОЛЛ, ОМЛ без ЛО составила 85,7 %, с ЛО – 57,5 % (p = 0,002), ОВ в рецидиве без ЛО – 30 %, с ЛО – 15,7 % (рис. 1).

При анализе влияния времени возникновения ЛО выявлено, что развитие ЛО в течение 1-го года составила 32 %, после 12,5 месяца – 8 %. Таким образом, наличие ЛО приводит к увеличению летальности в период от 0 до 12,5 месяца (p < 0,001), что, в первую очередь, оказало влияние на пятилетнюю ОВ после алло-ТГСК (p = 0,005).

Инфекционные легочные осложнения

Инфекционные ЛО в раннем (до Д + 100) периоде встречались у 99 (80 %) реципиентов, из них: бактериальные – 9 (9 %), вирусные – 10 (10 %), грибковые – 38 (38 %), комбинированные – 22 (22 %), без верификации возбудителя – 20 (20 %). При этом до Д + 100 выполнено 55 видеобронхоскопий, высеив из БАЛ был получен у 34 (бактерии – 2 (4 %), вирусы – 11 (20 %), грибы – 8 (14 %), комбинация – 13 (24 %), без верификации – 21 (38 %).

Инфекционные ЛО в позднем (после Д + 100) периоде диагностированы у 88 (71 %) пациентов, из них бактериальные – 10 (12 %), вирусные – 8 (9 %), грибковые – 21 (24 %), комбинированные – 15 (17 %), без верификации возбудителя – 33 (38 %). После Д + 100 выполнено 34 видеобронхоскопии, из них высеив из БАЛ был получен у 18 (бактерии – 3 (9 %), вирусы – 5 (14 %), грибы – 3 (9 %), комбинация – 7 (21 %), без верификации – 16 (47 %)). На рис. 2 показана частота встречаемости микроорганизмов из БАЛ после проведения алло-ТГСК в ранний и поздний период.

Наиболее частыми бактериальными возбудителями являлись *Klebsiella pneumoniae* – 23 %, *Stenotrophomonas maltophilia* – 5 %, *Staphylococcus epidermalis* – 4 %, *Pseudomonas spp.* – 9 %, *Enterobacter*

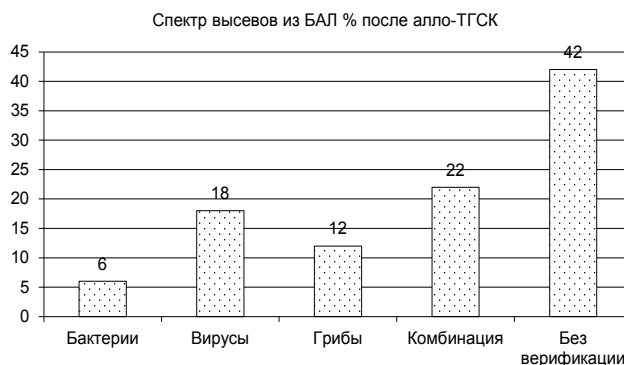


Рис. 2. Встречаемость микроорганизмов из БАЛ после алло-ТГСК

Fig. 2. Occurrence of microorganisms from BAL after allo-HSCT

spp. – 5 %, *Corynebacterium spp.* – 4 %, *Streptococcus viridans* – 36 %, *Enterococcus spp.* – 5 %, вирусными: *Cytomegalovirus* – 34 %, *HHV* – 6 21 %, *HSV-1,2* – 16 %, *EBV* – 18 %, *Adenoviridae* – 9 %, *Parvoviridae* – 2 %, грибковыми: *Candida albicans* – 13 %, *Candida krusei* – 9 %, *Aspergillus niger* – 9 %, *Aspergillus fumigatus* – 9 %, *Candida glabrata* – 4 %, *Candida tropicalis* – 4 %, *Aspergillus flavus* – 9 % (рис. 3). При сравнении спектра выявленных микроорганизмов за период с 2000 по 2013 г. и с 2014 по 2018 г. сохраняется преобладание Гр(-)-возбудителей.

До использования бронхоскопии этиология инвазивных микозов (ИМ) ограничивалась *Aspergillus spp.* и *Candida spp.* После внедрения бронхоскопии появилась возможность изучения этиологии ИМ легких у больных после алло-ТГСК. Однако в нашей когорте пациентов редких ИМ не было выявлено. Из 193 пациентов до алло-ТГСК ИМ был у 39 (20 %), у пациентов с ОМЛ – 22 (11 %) и ОЛЛ – 17 (9 %). Наличие ИМ перед алло-ТГСК не усугубляет прогноз и не влияет на развитие ЛО в будущем.

Инфекционные легочные осложнения в зависимости от диагноза и статуса заболевания. В группе ОМЛ в ремиссии выполнено 56 (69 %) алло-ТГСК. Ранние инфекционные ЛО встречались у 23 пациентов, ОВ составила 52,2 vs 90,3 % без ЛО (p = 0,001). В рецидиве ОМЛ выполнено 25 (31 %) алло-ТГСК – инфекционные осложнения диагностировали у 14 пациентов. По данным МСКТ ОГП (выполнена у 56), изменения в легких были выявлены у 22, характер представлен: очаговые – 14 % (n = 8), инфильтративные – 5 % (n = 3), интерстициальные – 12 % (n = 7), фиброз – 7 % (n = 4). Поздние инфекционные ЛО встречались у 22 пациентов, ОВ составила 54,5 vs 92 % без ЛО (p = 0,004). По данным МСКТ (выполнена у 56), изменения в легких были выявлены у 24, характер представлен: очаговые – 11 % (n = 7), инфильтративные – 9 % (n = 5), интерстициальные – 14 % (n = 8), фиброз – 2 % (n = 4).

С ОЛЛ в ремиссии выполнено 90 (80 %) алло-ТГСК. Ранние инфекционные ЛО встречались

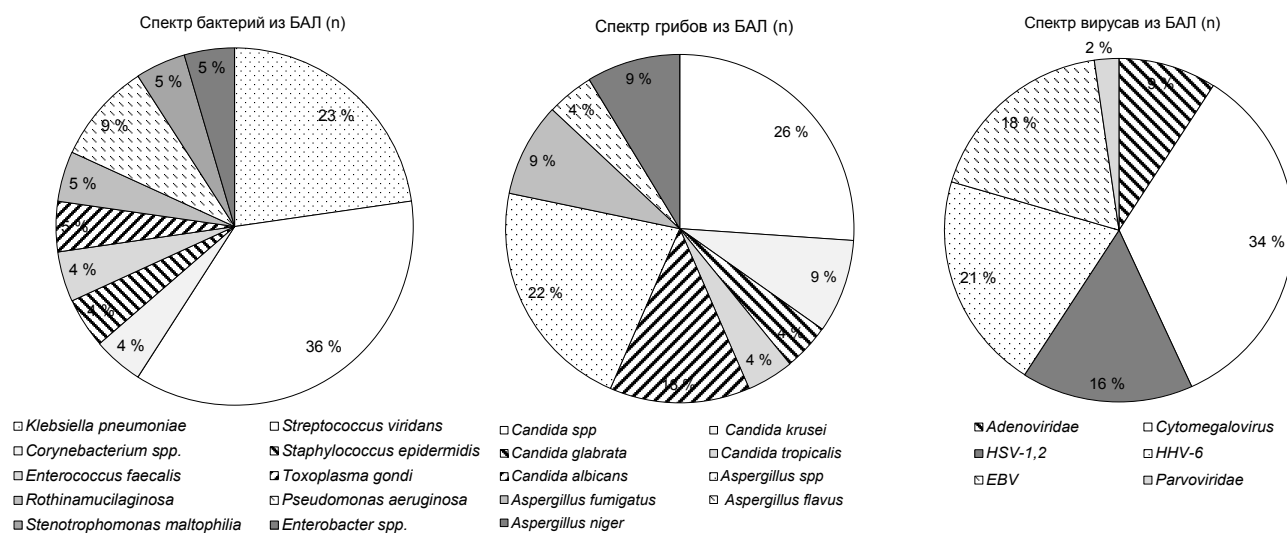


Рис. 3. Спектр микроорганизмов из БАЛ у реципиентов после алло-ТГСК
 Fig. 3. Spectrum of microorganisms from BAL in recipients after allo-HSCT

у 46 пациентов, ОВ составила 47,8 vs 70,0 % без ЛО ($p=0,045$). В рецидиве выполнено 22 (20 %) алло-ТГСК – инфекционные осложнения диагностировали у 16 пациентов. По данным МСКТ ОГП (выполнена у 84), изменения в легких были выявлены у 42, характер представлен: очаговые – 15 % ($n=13$), инфильтративные – 12 % ($n=10$), интерстициальные – 15 % ($n=13$), фиброз – 7 % ($n=6$). Поздние инфекционные ЛО встречались у 47 пациентов, ОВ составила 51,1 % vs 86,2 %, без ЛО ($p=0,000$). По данным МСКТ (выполнена у 70), изменения в легких были выявлены у 43, характер представлен: очаговые – 27 % ($n=19$), инфильтративные – 9 % ($n=6$), интерстициальные – 17 % ($n=12$), фиброз – 9 % ($n=6$).

Во всех группах пациентов чаще всего встречаются инфекции грибковой этиологии, на втором месте при ОЛЛ больше бактериальных инфекций, при ОМЛ – вирусных инфекций (рис. 3).

Инфекционные легочные осложнения в зависимости от режима кондиционирования. У пациентов с ОЛЛ, ОМЛ в ремиссии интенсивность режима кондиционирования (МАК vs РИК) не влияет на развитие ЛО: при МАК – 60,0 %, при РИК – 62,5 % ($p=0,099$). Ранние инфекционные ЛО достоверно ухудшают ОВ в обеих группах: 52,0 vs 81,8 % для РИК ($p=0,000$) и 47,7 vs 77,6 % в группе МАК ($p=0,002$). Развитие поздних инфекционных ЛО также влияет на ОВ в обеих группах: 47,8 vs 95,2 % в РИК и 55,3 vs 91,4 % в группе МАК ($p=0,003$).

Таким образом, 5-летняя ОВ после алло-ТГСК у пациентов с ОЛЛ, ОМЛ в ремиссии зависела от развития ЛО, но не от интенсивности режима кондиционирования.

Инфекционные легочные осложнения в зависимости от профилактики РТПХ. В ремиссии ОЛЛ, ОМЛ 5-летняя ОВ в группах с профилактикой оРТПХ птЦФ против АТГ без ЛО составила

78,8 и 62,8 % соответственно, с ЛО – 51,8 и 42,4 % ($p=0,007$) (рис. 4). В общей группе (ремиссия/рецидив) при наличии ЛО различий в ОВ нет ($p=0,15$), без ЛО достоверно ОВ лучше в группе алло-ТГСК 2014–2018 гг. с профилактикой оРТПХ с птЦФ ($p=0,028$).

Пятилетняя ОВ была выше при применении птЦФ в качестве профилактики оРТПХ в ремиссии ОМЛ, ОЛЛ, однако не имела различий при сравнении с/без ЛО в группах птЦФ vs АТГ.

Инфекционные легочные осложнения в зависимости от источника трансплантата и степени совместимости. При оценке роли степени несовместимости по генам HLA-системы не установлено влияние этого параметра на вероятность развития инфекционных осложнений в ремиссии ОМЛ, ОЛЛ до 100-го дня после алло-ТГСК. При несовместимости 9/10 от неродственного донора – 9 %, от гаплоидентичного донора – 39 %. Также не оказывало влияния применение перед алло-ТГСК моноклональных антител МоАТ (Инотузумаб озогамидин, Блинатумомаб, Гемтузумаб озогамидин) на развитие этих осложнений.

Инфекционные осложнения в зависимости от возраста. В общей группе шансы возникновения ЛО в возрасте до 9 лет в 2,26 раза ниже, чем в более позднем возрасте ($p=0,006$). Различий между ЛО в ремиссии ОМЛ, ОЛЛ в возрастных группах от 0 до 2 лет, 3–10 лет, старше 10 лет не обнаружено ($p>0,005$).

Инфекционные осложнения в зависимости от количественных характеристик трансплантата. В общей группе достоверных различий между наличием ЛО после алло-ТГСК и клеточностью трансплантата меньше $3,0 \cdot 10^6$ /кг не выявлено ($p=0,539$), при клеточности больше $3,0$ и при наличии ЛО до $D+100$, ОВ значимо ниже, чем у пациентов без ЛО ($p=0,01$).

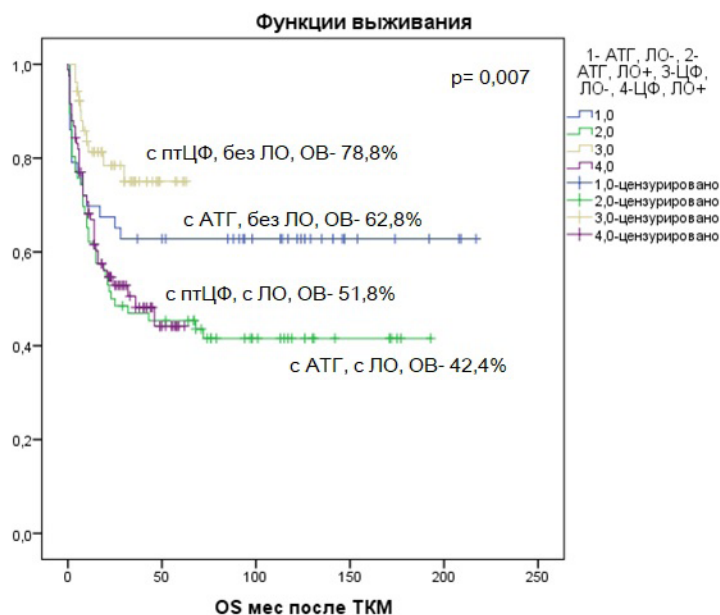


Рис. 4. Пятилетняя общая выживаемость ОМЛ, ОЛЛ в ремиссии в зависимости от профилактики оРТПХ

Fig. 4. Five-year overall survival of AML, ALL in remission depending on the prevention of aGVHD

Неинфекционные осложнения

Характер неинфекционных осложнений в зависимости от диагноза и статуса заболевания. В группе ремиссии ОМЛ и ОЛЛ ($n = 146$) ранние неинфекционные ЛО встречались у 15 пациентов, ОВ составила 13,3 vs 67,2% без ЛО ($p = 0,002$). Поздние неинфекционные ЛО встречались у 19 пациентов, ОВ составила 73,7 vs 65,0% без ЛО ($p = 0,003$). Спектр ЛО различался в различные периоды после алло-ТГСК: ранние неинфекционные ЛО – отек легких на фоне приживления трансплантата – 3% ($n = 4$), респираторный дистресс-синдром – 3% ($n = 4$), синдром острого приживления – 7% ($n = 10$), веноокклюзионная болезнь печени – 10% ($n = 14$), тромботическая микроангиопатия – 13% ($n = 19$); поздние неинфекционные ЛО: РТПХ легких +/- ОБ – 14% ($n = 21$), фиброз легких недетерминированной природы – 5% ($n = 8$).

Характер неинфекционных осложнений в зависимости от режима кондиционирования. В ремиссии при использовании МАК ($n = 98$) поздние неинфекционные ЛО встречались у 13 пациентов (13%), в группе РИК ($n = 48$) – у 8 (17%) пациентов. Ранние неинфекционные ЛО достоверно ухудшают ОВ в обеих группах: 51,0 vs 67,4% для РИК ($p = 0,001$) и 21,7 vs 67,1% в группе МАК ($p = 0,002$). При анализе влияния поздних неинфекционных ЛО ОВ в обеих группах составила 65,0 vs 83,3% в РИК и 64,9 vs 69,2% в группе МАК ($p = 0,003$).

Влияние острой и хронической РТПХ на развитие легочных осложнений. Частота оРТПХ составила 38% ($n = 74$), из них оРТПХ 1–2 ст. – 54 (73%); 3–4 ст. – 20 (27%). Хроническая РТПХ (хрРТПХ) зарегистрирована у 58 (30%) (из них 1–2 ст. – 48 (83%), 3–4 ст. – 10 (17%). В ремиссии наличие ЛО

при отсутствии оРТПХ влияет на ОВ 78,4 vs 51,1% ($p = 0,02$), при наличии оРТПХ влияния ЛО на ОВ не установлено – 75% (ЛО–) и 57,5% (ЛО+) ($p = 0,21$).

При хрРТПХ поздние неинфекционные ЛО встречаются в 22,2% ($n = 12$) случаев, при отсутствии хрРТПХ поздние неинфекционные ЛО встречаются в 7,6% ($n = 7$) случаев ($p = 0,003$).

Имеется тенденция к влиянию ЛО на ОВ при хрРТПХ, фактор стремится к статистической достоверности ($p > 0,064$). ЛО ухудшают ОВ пациентов при хрРТПХ: хрРТПХ+ и ЛО+ ОВ – 58,3%, хрРТПХ+ и ЛО– ОВ – 89,5%, хрРТПХ– и ЛО+ ОВ – 51,0%, хрРТПХ– и ЛО– ОВ – 71,1% ($p = 0,03$).

В то же время ОВ в группе пациентов в ремиссии при отсутствии ЛО и наличии хрРТПХ выше, чем в группе ремиссии при наличии ЛО и отсутствии хрРТПХ ($p = 0,003$).

Влияния источника трансплантата и степени несовместимости по генам HLA-системы на ЛО не получено ($p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Осложнения со стороны легких являются одними из частых осложнений алло-ТГСК. В исследуемой когорте пациентов частота развития данного осложнения составила 64%. Развитие ЛО значительно ухудшало показатели 5-летней ОВ, как в ремиссии ОЛЛ, ОМЛ (57,5 vs 85,7%, $p = 0,002$), так и в рецидиве основного заболевания (15,7 vs 30%). В группе пациентов с оРТПХ влияние ЛО на показатели ОВ не получены, тогда как в группе с хрРТПХ присоединение ЛО достоверно ухудшает показатели ОВ (58,3 vs 89,5%, $p = 0,032$). Интенсивность режимов кондиционирования не

оказала влияния на ОВ у пациентов с ЛО и без таковых. Частота развития ЛО была ниже в группе с использованием птЦФ в качестве профилактики оРТПХ. Наиболее частыми инфекционными осложнениями во всех группах пациентов являются инфекции грибковой этиологии. Развитие легочных осложнений зависело от возраста: так, в общей группе пациентов шансы возникновения бронхолегочных осложнений в возрасте до 9 лет в 2,26 раза ниже, чем в более позднем возрасте ($p=0,006$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Легочные осложнения у реципиентов алло-ТГСК чаще возникают в 1-й год после выполнения трансплантации. Интенсивность режима кондиционирования не влияет на вероятность развития легочных осложнений. Диагностика БАЛ является важным методом в изучении легочных осложнений. Инфекции грибковой этиологии встречаются чаще, при исследовании БАЛ. Несмотря на то, что инвазивный аспергиллез легких у детей, выявленный до алло-ТГСК, не является противопоказанием для лечения основного заболевания, этот фактор повышает вероятность развития легочных осложнений после алло-ТГСК, что требует назначения вторичной профилактики. Среди бактериальных возбудителей сохраняется преобладание Гр(-)-флоры. У пациентов, получивших профилактику оРТПХ на основе посттрансплантационного циклофосфида, частота развития легочных осложнений была значительно ниже. У пациентов с хрРТПХ развитие легочных осложнений ухудшает ОВ.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии 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. Румянцев А. Г. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей. – М.: Мед. информ. аг-во, 2003. – 912 с.
2. Савченко Л. С. Трансплантации аллогенных и аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при

острых лейкозах (итоги 20-летнего опыта) // *Терапевт. арх.* – 2007. – Т. 79, № 7. – С. 30–35.

3. Афанасьев Б. В., Зубаровская Л. С. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей: настоящее, проблемы, перспективы // *Рос. журн. дет. гематологии и онкологии.* – 2015. – Т. 2, № 2. – С. 28–42.

4. Ayman O. Soubani, Chirag M. Pandya. The spectrum of noninfectious pulmonary complications following hematopoietic stem cell transplantation // *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy.* – 2010. – Vol. 3, № 3. – P. 143–157. Doi: [https://doi.org/10.1016/s1658-3876\(10\)50025-6](https://doi.org/10.1016/s1658-3876(10)50025-6).

5. Diana Ritz, Robert Rabanus. The lung function score and its components as predictors of overall survival and chronic graft-vs-host disease after allogeneic stem cell transplantation // *Croat Med. J.* – 2016. – Vol. 57, № 1. – P. 16–28. Doi: <https://doi.org/10.3325/cmj.2016.57.16>.

6. Кулагин Е. А. Частота, факторы риска и клиническая характеристика облитерирующего бронхита после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // *Пульмонология.* – 2022. – Т. 32, № 1. – С. 77–88. Doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-1-77-88>.

7. Ashok Srinivasan, Saumini Srinivasan. Pre-Hematopoietic Stem Cell Transplant Lung Function and Pulmonary Complications in Children // *AnnalsATS.* – 2014. – Vol. 11, № 10. – P. 1576–1585. Doi: <https://doi.org/10.1513/annalsats.201407-308oc>.

8. Волкова А. Г. Значение бронхоальвеолярного лаважа для диагностики инфекционных поражений легких у детей с онкогематологическими заболеваниями после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // *Педиатрия.* – 2019. – Т. 98, № 4. – С. 32–39. Doi: [10.17650/1818-8346-2015-1-29-36](https://doi.org/10.17650/1818-8346-2015-1-29-36).

9. Uhlving H. H. et al. Bronchiolitis obliterans after alloSCT: clinical criteria and treatment options // *Bone Marrow Transplant.* – 2012. – Vol. 47, № 8. – P. 1020–1029.

10. Williams K. M. How I treat bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation // *Blood.* – 2017. – Vol. 129, № 4. – P. 448–455.

11. Norman B. C. et al. Fluticasone, azithromycin and montelukast therapy in reducing corticosteroid exposure in bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic SCT: a case series of eight William // *Bone Marrow Transplant.* – 2011. – Vol. 46, № 10. – P. 1369–1373.

12. Bergeron A. et al. Combined inhaled steroids and bronchodilators in obstructive airway disease after allogeneic stem cell transplantation // *Bone Marrow Transplant.* – 2007. – Vol. 39, № 9. – P. 547–553.

13. Lucid C. E. et al. Extracorporeal photopheresis in patients with refractory bronchiolitis obliterans developing after alloSCT // *Bone Marrow Transplant.* – 2011. – Vol. 46, № 3. – P. 426–429.

14. Скворцова Ю. В., Масчан А. А. и др. Поздние неинфекционные поражения легких у детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // *Онкогематология.* – 2015. – Т. 10, № 1. – С. 29–36. Doi: [10.17650/1818-8346-2015-1-29-36](https://doi.org/10.17650/1818-8346-2015-1-29-36).

15. Волкова А. Г., Зубаровская Л. С. и др. Инвазивные микозы при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // *Терапевт. арх.* – 2012. – Т. 84, № 7. – С. 50–57.

16. Pellegrino R. et al. Interpretative strategies for lung function tests // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26, № 5. – P. 948–968.

REFERENCES

1. Romyantsev A. G. Hematopoietic stem cell transplantation in children. Moscow, Medical Information Agency, 2003:912. (In Russ.).
2. Savchenko L. S. Transplantation of allogeneic and autologous hematopoietic stem cells in acute leukemia (re-

sults of 20 years of experience // Therapeutic archive. 2007; 79(7):30–35. (In Russ.).

3. Afanasyev B. V., Zubarovskaya L. S. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: present, problems, prospects // Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2015;2(2):28–42. (In Russ.).

4. Ayman O. Soubani, Chirag M. Pandya. The spectrum of noninfectious pulmonary complications following hematopoietic stem cell transplantation // Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy. 2010;3(3):143–157. Doi: [https://doi.org/10.1016/s1658-3876\(10\)50025-6](https://doi.org/10.1016/s1658-3876(10)50025-6).

5. Diana Ritz, Robert Rabanus. The lung function score and its components as predictors of overall survival and chronic graft-vs-host disease after allogeneic stem cell transplantation // Croat Med J. 2016;57(1):16–28. Doi: <https://doi.org/10.3325/cmj.2016.57.16>.

6. Kulagin E. A. Frequency, risk factors and clinical characteristics of obliterating bronchiolitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // Pulmonology. 2022;32(1):77–88. (In Russ.). Doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-1-77-88>.

7. Ashok Srinivasan, Saumini Srinivasan. Pre-Hematopoietic Stem Cell Transplant Lung Function and Pulmonary Complications in Children // AnnalsATS. 2014;11(10):1576–1585. Doi: <https://doi.org/10.1513/annalsats.201407-308oc>.

8. Volkova A. G., Frolova A. S., Shvetsov A. N., Nikolaev I. Yu., Karev V. E., Panina A. V., Ekushev K. A., Kozhokar P. V., Semenova E. V., Zubarovskaya L. S., Klimko N. N., Afanasyev B. V. Bronchoalveolar lavage value for diagnosis of lungs infectious lesions in children with oncohe-

matological diseases after hematopoietic stem cells transplantation // Peditria. 2019;98(4): 32–39. Doi: [10.24110/0031-403X-2019-98-4-32-39](https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-4-32-39).

9. Uhlving H. H. et al. Bronchiolitis obliterans after allo-SCT: clinical criteria and treatment options // Bone Marrow Transplant. 2012;47(8):1020–1029.

10. Williams K. M. How I treat bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation // Blood. 2017;129(4):448–455.

11. Norman B. C. et al. Fluticasone, azithromycin and montelukast therapy in reducing corticosteroid exposure in bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic SCT: a case series of eight William // Bone Marrow Transplant. 2011;46(10):1369–1373.

12. Bergeron A. et al. Combined inhaled steroids and bronchodilators in obstructive airway disease after allogeneic stem cell transplantation // Bone Marrow Transplant. 2007; 39(9):547–553.

13. Lucid C. E. et al. Extracorporeal photopheresis in patients with refractory bronchiolitis obliterans developing after alloSCT // Bone Marrow Transplant. 2011;46(3):426–429.

14. Skvortsova Yu. V., Maschan A. A. et al. Late non-infectious lung lesions in children after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // Oncohematology. 2015;10(1):29–36. (In Russ.). Doi: [10.17650/1818-8346-2015-1-29-36](https://doi.org/10.17650/1818-8346-2015-1-29-36).

15. Volkova A. G., Zubarovskaya L. S. et al. Invasive mycoses in hematopoietic stem cell transplantation // Ter. archive. 2012;84(7):50–57. (In Russ.).

16. Pellegrino R. et al. Interpretative strategies for lung function tests // Eur. Respir. J. 2005;26(5):948–968.

Информация об авторах

Фролова Анастасия Сергеевна, врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга для детей № 1 клиники НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-1143-4851; **Волкова Алиса Георгиевна**, кандидат медицинских наук, зав. отделением восстановительной медицины клиники НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3183-3462; **Паина Олеся Владимировна**, кандидат медицинских наук, зав. отделением трансплантации костного мозга для детей № 1 клиники НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7263-4326; **Кожокарь Полина Валерьевна**, врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга для детей № 1 клиники НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-5721-0207; **Екушов Кирилл Александрович**, врач-гематолог, зав. консультативно-диагностическим кабинетом клиники НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-1104-6499; **Рахманова Жемал Зарифовна**, врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга для детей № 1 клиники НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-3386-0942; **Цветкова Любовь Александровна**, аспирант кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. проф. Б. В. Афанасьева, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-4952-0704; **Добровольская Елена Дмитриевна**, врач — детский онколог отделения трансплантации костного мозга для детей № 1 клиники НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6811-6195; **Смирнов Борис Иванович**, кандидат технических наук, доцент кафедры радиотехнических систем, Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В. И. Ульянова (Ленина) (Санкт-Петербург, Россия); **Кулагин Егор Александрович**, врач-пульмонолог клиники НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-4309-8186; **Быкова Татьяна Александровна**, кандидат медицинских наук, зам. директора по педиатрии клиники НИИ ДОГиТ 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, трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. проф. Б. В. Афанасьева, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5077-9225; **Зубаровская Людмила Степановна**, доктор медицинских наук, профессор, зам. директора по трансплантации клиники НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-2594-7703.

Information about authors

Frolova Anastasiia S., Hematologist of the Department of Bone Marrow Transplantation for Children № 1 of the Clinic of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-1143-4851; **Volkova Alisa G.**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Restorative Medicine of the Clinic of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplanta-

tion, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-3183-3462; **Paina Olesia V.**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Bone Marrow Transplantation for Children № 1 of the Clinic of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7263-4326; **Kozhokar Polina V.**, Hematologist of the Department of Bone Marrow Transplantation for Children № 1 of the Clinic of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-5721-0207; **Ekushov Kirill A.**, Hematologist, Head of the Consulting and Diagnostic Office of the Clinic of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-1104-6499; **Rakhmanova Zhemal Z.**, Hematologist of the Department of Bone Marrow Transplantation for Children № 1 of the Clinic of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-3386-0942; **Cvetkova Liubov A.**, Postgraduate Student of the Department of Hematology, Transfusiology, Transplantology with the Course of Pediatric Oncology of the Faculty of Postgraduate Education named after Prof. B. V. Afanasyev, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-4952-0704; **Dobrovolskaya Elena D.**, Pediatric Oncologist of the Department of Bone Marrow Transplantation for Children № 1 of the Clinic of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6811-6195; **Smirnov Boris I.**, Cand. of Sci. (Tech.), Associate Professor of the Department of Radio Engineering Systems, Saint Petersburg Electrotechnical University «LETI» (Saint Petersburg, Russia); **Kulagin Egor A.**, Pulmonologist of the Clinic of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-4309-8186; **Bykova Tatiana A.**, Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Pediatrics of the Clinic of 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, Transplantology with the Course of Pediatric Oncology of the Faculty of Postgraduate Education named after Prof. B. V. Afanasyev, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-5077-9225; **Zubarovskaya Liudmila S.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Transplantation of the Clinic of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-2594-7703.