

УДК: 57.083.324
DOI: 10.17816/PED7158-64

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЙ ФОТОФЕРЕЗ И АНТИЦИТОКИНОВАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ СТЕРОИД-РЕФРАКТЕРНОЙ ОСТРОЙ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА» ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ДЕТЕЙ

© А.В. Козлов, Ю.Г. Федюкова, Т.А. Быкова, И.С. Моисеев, М.А. Эстрина, И.И. Кулагина, С.Н. Бондаренко, Е.В. Морозова, А.А. Осипова, А.С. Боровкова, С.В. Разумова, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Контактная информация: E-mail: kozlovandrew@list.ru – Андрей Вадимович Козлов

Статья принята к печати 12.01.2016

Резюме. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) широко применяется для лечения детей с гематологическими, онкологическими и наследственными заболеваниями. Острая реакция «трансплантат против хозяина» (оРТПХ) является одним из наиболее серьезных осложнений, снижающих выживаемость пациентов после трансплантации. В НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова было проведено исследование по сравнению эффективности лечения стероид-рефрактерной (СР) оРТПХ у детей после алло-ТГСК [экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ) vs антицитокиновая терапия]. Всего включено 64 пациента, которые были разделены на 2 группы: первая – с использованием ЭКФ («группа ЭКФ») ($n=31$; 50,5 %) и вторая – без использования ЭКФ («группа без ЭКФ») ($n=33$; 49,5 %), включавшая антицитокиновую терапию (этанерцепт ($n=12$), инфликсимаб ($n=9$), даклизумаб ($n=8$)) и алемтузумаб ($n=4$). Показано, что 10-летняя общая выживаемость (ОВ) пациентов детского возраста со СР оРТПХ составляет 39 %. По итогам исследования не продемонстрированы преимущества ЭКФ перед антицитокиновой терапией (5-летняя ОВ 40 % vs 35 %, $p=0,34$). При сравнении эффективности ЭКФ и антицитокиновой терапии не получено различий в частоте общего ответа на проводимую терапию (68 % vs 70 %, $p=0,77$). Показано, что кумулятивная частота развития рецидива основного заболевания достоверно не отличалась в «группе ЭКФ» и «группе без ЭКФ» (18 и 7 %, $p=0,2$). Таким образом, ЭКФ и антицитокиновая терапия в равной степени эффективны для лечения детей со СР оРТПХ. Кумулятивная частота рецидива у детей со СР оРТПХ не зависит от способа терапии.

Ключевые слова: острая реакция «трансплантат против хозяина»; экстракорпоральный фотоферез; антицитокиновая терапия.

EXTRACORPOREAL PHOTOPHERESIS AND ANTICYTOKINE THERAPY IN THE TREATMENT OF STEROID-REFRACTORY ACUTE GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN CHILDREN

© A.V. Kozlov, Ju.G. Fedukova, T.A. Bykova, I.S. Moiseev, M.A. Estrina, I.I. Kulagina, S.N. Bondarenko, E.V. Morozova, A.A. Osipova, A.S. Borovkova, S.V. Razumova, L.S. Zubarovskaya, B.V. Afanasyev

First St. Petersburg State Medical University

Contact Information: E-mail: kozlovandrew@list.ru – Andrey V. Kozlov

For citation: *Pediatrician*, 2016, vol. 7, No. 1, pp. 58–64

Accepted: 12.01.2016

Abstract. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-SCT) is used widely in the management of children with hematological, oncological and inherited diseases. Study to compare efficiency of steroid-refractory acute graft versus host disease treatment (extracorporeal photopheresis (ECP) vs anticytokine therapy) was conducted in Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of Saint Petersburg.

Sixty four children were included in the analysis. Patients were divided into two groups: first "group with ECP" ($n=31$; 50,5 %) ("ECP group") and second — "group without ECP" ($n=33$; 49,5 %). Treatment in the second group consisted of anticytokine therapy (etanercept ($n=12$), infliximab ($n=9$), daclizumab ($n=8$)) and alemtuzumab ($n=4$). Ten-year overall survival (OS) of children with steroid-refractory acute graft versus host disease was 39 % without difference in OS between ECP and anticytokine therapy (5-year OS 40 % vs 35 %, $p=0,34$). Response rate to the therapy was also the same in both groups (68 % after ECP and 70 % after anticytokine therapy, $p=0,77$). Difference in cumulative incidence of relapse in "ECP group" and "group without ECP" was not statistically significant (18 % and 7 %, respectively, $p=0,2$). In conclusion, ECP and anticytokine therapy are equally effective in the treatment of children with steroid-refractory acute graft versus host disease and are associated with the same cumulative incidence of relapse.

Keywords: acute graft-versus-host disease; extracorporeal photopheresis; anticytokine therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) широко применяется для лечения детей с гематологическими, онкологическими и наследственными заболеваниями. В настоящее время в мире накоплен большой опыт в этой области, в 2012 году была выполнена миллионная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток [7]. Однако, несмотря на значительный прогресс, трансплантационная летальность все еще остается относительно высокой и составляет 20–40 % в зависимости от диагноза и вида алло-ТГСК, что в значительной мере обусловлено развитием одного из самых серьезных осложнений — острой реакции «трансплантат против хозяина» (ОРТПХ), в патогенезе которой основная роль отводится иммунологическому конфликту между организмом реципиента и клетками донора, имеющими разную степень совместимости по генам HLA-системы и другим антигенным детерминантам [5].

Частота возникновения ОРТПХ варьирует от 10 до 80 % в зависимости от различных факторов, главными из которых являются совместимость донора и реципиента по молекулам главного комплекса гистосовместимости, источник гемопоэтических стволовых клеток (костный мозг, периферические стволовые клетки крови, пуповинная кровь), возраст реципиента и донора, а также способ профилактики реакции «трансплантат против хозяина». Общеизвестно, что первой линией терапии ОРТПХ является метилпреднизолон в дозе 1–2 мг/кг, однако ответ на эту терапию удается получить только у половины пациентов [10]. В последнее время появилось много публикаций, поддерживающих применение экстракорпорального фотофереза (ЭКФ) для лечения стероид-рефрактерной (СР) ОРТПХ [2, 12]. Считается, что основной механизм действия ЭКФ реализуется через апоптоз мононуклеарных клеток [4]. Антицитокиновая терапия также претендует на важное место в лечении СР ОРТПХ [6].

Целью нашей работы было сравнить прогноз и эффективность лечения СР ОРТПХ в зависимости от вида терапии (ЭКФ vs антицитокино-

вая терапия) у пациентов, получавших лечение в клинике НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего в исследование были включены 64 пациента с диагнозом СР ОРТПХ, которая развилась после алло-ТГСК. Стероид-рефрактерная ОРТПХ диагностировалась на основании общепринятых критериев при отсутствии ответа на терапию метилпреднизолоном в дозе 2 мг/кг/сут в течение 7 дней или при прогрессии ОРТПХ на фоне лечения, а также после развития рецидива ОРТПХ во время постепенного снижения дозы глюкокортикостероидов [10]. Возраст пациентов варьировал от 1 до 18 лет (медиана 8,5 года). Для сравнения двух принципиально разных методов терапии СР ОРТПХ все пациенты были разделены на 2 группы: группа, в которой использовался ЭКФ ($n=31$; 49,5 %) («группа ЭКФ»), и группа, в которой ЭКФ не применялся ($n=33$; 50,5 %) («группа без ЭКФ»), включавшая антицитокиновую терапию (этанерцепт, инфликсимаб и даклизумаб, $n=29$) и алеmtузумаб ($n=4$). Характеристика пациентов приведена в таблице 1.

Среди пациентов основным был диагноз острого лейкоза, который наблюдался у 44 пациентов (69 %), затем отмечались миелодиспластический синдром — у 4 пациентов, неходжкинская лимфома — 2 пациента, нейробластома — 2, анемия Фанкони — 2, тяжелый комбинированный иммунодефицит — 2, апластическая анемия — 2, аденолейкодистрофия — 1, синдром Вискотта–Олдрича — 1, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз — 1 пациент, хроническое миелопролиферативное заболевание — 1, синдром Костмана — 1, хронический миелолейкоз — 1. Из 44 пациентов с острым лейкозом 29 пациентов (66 %) находились в состоянии ремиссии на момент проведения алло-ТГСК, остальные 15 человек (34 %) были вне ремиссии. Неродственные доноры использовались у 43 пациентов (67 %), родственные доно-

Таблица 1

Характеристика пациентов

Характеристики пациентов	Все пациенты	«Группа ЭКФ»	«Группа без ЭКФ»	<i>P</i>
Количество пациентов, <i>n</i>	64	31	33	N/A
Медиана возраста (годы)	8,5 (1–18)	12 (1–18)	6 (1–18)	0,42
Основной диагноз (острый лейкоз), <i>n</i> (%)	44 (69 %)	24 (77 %)	20 (61 %)	0,67
Статус по основному заболеванию (ремиссия), <i>n</i> (%)	29 (66 %)	15 (48 %)	14 (42 %)	0,78
Тип донора (неродственный), <i>n</i> (%)	43 (67 %)	21 (68 %)	22 (67 %)	0,89
Источник трансплантата (костный мозг)	40 (63 %)	20 (65 %)	20 (60 %)	0,62
Режим кондиционирования (миелоаблативный), <i>n</i> (%)	29 (45 %)	21 (68 %)	8 (24 %)	0,003
Изолированное/комбинированное поражение органов при оРТПХ	32/32	21/10	11/22	0,006
III/IV стадия оРТПХ, <i>n</i> (%)	38 (59 %)	15 (48 %)	23 (70 %)	0,03
Профилактика: циклоспорин А/такролимус	30/34	14/17	16/17	0,45
Ответ на терапию второй линии	43 (67 %)	20 (68 %)	23 (70 %)	0,77

ры — у 21 пациента (33 %), костный мозг в качестве источника трансплантата применялся у 40 детей (63 %), периферические стволовые клетки крови — у 24 (37 %), миелоаблативный режим кондиционирования был назначен при 29 алло-ТГСК (45 %), немиелоаблативный или режим кондиционирования со сниженной токсичностью — при 35 (55 %).

В работе использовалась классификация оРТПХ по D. Przepiorka. Острая РТПХ тяжелой степени (III–IV) наблюдалась в 38 случаях (59 %), оРТПХ II степени — в 26 (41 %). Профилактика оРТПХ на основе циклоспорина А использовалась у 30 пациентов (47 %), такролимуса — у 34 (53 %).

При анализе «группы ЭКФ» и группы «без ЭКФ» показано, что обе группы гомогенны с точки зрения возраста, основного диагноза, статуса по основному заболеванию на момент алло-ТГСК, типа донора, источника трансплантата, профилактики оРТПХ, но гетерогенны по режиму кондиционирования, стадии оРТПХ и встречаемости изолированной формы оРТПХ.

Лечение оРТПХ проводилось только при наличии признаков оРТПХ ≥ II стадии. Вначале использовался метилпреднизолон 1–2 мг/кг/сут. При развитии стероид-рефрактерности выбор дальнейшей терапии осуществлялся индивидуально после медицинского консилиума. У 31 пациента в качестве последующей терапии применялся ЭКФ, у 33 пациентов использовались иные способы лечения. Антицитокиновая терапия состояла из даклизумаба (моноклонального антитела к интерлейкину-2) у 8 пациентов, инфликсимаба (моноклонального антитела к фактору некроза опухоли — α) — у 9 пациентов и этанерцепта

(белка, подавляющего активность фактора некроза опухоли — α) — у 12. Этанерцепт применялся подкожно в дозе 0,4 мг/кг два раза в неделю в течение 3 недель, инфликсимаб — 10 мг/кг внутривенно 1 раз в неделю в течение 3 недель, даклизумаб — 1 мг/кг 2 раза в неделю в течение 3 недель.

Экстракорпоральный фотоферез проводили с частотой 1 или 2 процедуры в неделю в течение 4 недель. ЭКФ представляет собой процедуру ультрафиолетового облучения моноклеарных клеток крови, аферез которых проводился на аппарате COBE Spectra. За время процедуры обрабатывалось 3–4 объема циркулирующей крови. В течение сеанса набиралось 100–150 мл концентрата лейкоцитов. После этого полученный продукт разбавлялся физиологическим раствором до 300 мл и в него вводилось 3 мл фотоактивного вещества (8-метоксипсоралена), затем осуществлялось ультрафиолетовое облучение (длина волны 320–400 нм) в защищенном для ультрафиолета мешке в облучателе Masogenic с энергией 2 Дж/см².

Для оценки ответа на проводимую терапию использовались понятия полного ответа (полный регресс всех проявлений оРТПХ), частичного ответа (регресс проявлений оРТПХ на 50 % и более) и отсутствие ответа (все, что не соответствует полному или частичному ответу). Тем не менее главным критерием эффективности проводимой терапии в силу наибольшей объективности была общая выживаемость (ОВ). В случае наличия злокачественного заболевания также проводилась оценка кумулятивной частоты рецидива в зависимости от проводимой терапии.

Общая выживаемость рассчитывалась с использованием программы Statistica 10 (StatSoft, Inc.) на основе метода Каплан–Мейер. Логранговый критерий применялся для оценки различий в выживаемости. Вычисление кумулятивной частоты рецидива выполнялось на программном обеспечении EZR (Easy R), сравнение между группами проводилось на основании Gray Test.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Долгосрочная 10-летняя ОВ детей со СР оРТПХ составила 39%. В «группе ЭКФ» 5-летняя ОВ была 40%, а в группе «без ЭКФ» — 35% ($p=0,34$) (рис. 1 и 2). Медиана наблюдения за пациентами — 27 месяцев (4–124).

Всего ответ на ЭКФ был зарегистрирован у 21 пациента (68%), при этом полный ответ (ПО) — 10 человек (32%) и частичный ответ (ЧО) — 11 (36%). Не удалось добиться ПО или ЧО у 10 детей (32%). У пациентов с оРТПХ кожи ПО отмечался в 10 случаях (34%), ЧО — в 11 (38%), не было ответа —

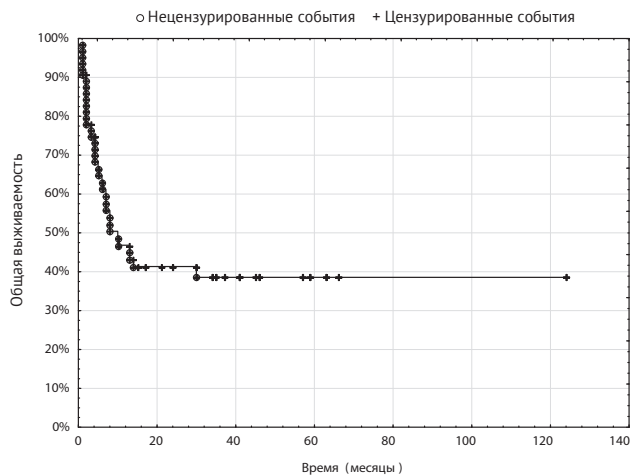


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов со стероид-рефрактерной оРТПХ

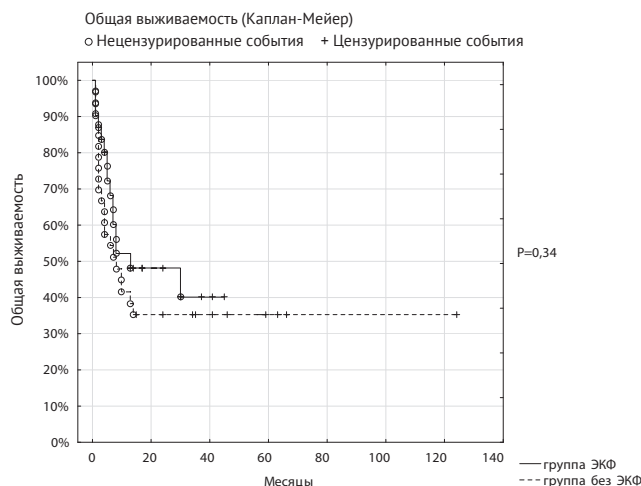


Рис. 2. Общая выживаемость в зависимости от терапии

в 8 (28%). В случае оРТПХ кишечника ПО и ЧО составили 37,5 и 12,5% соответственно. При оРТПХ печени ПО и ЧО были 16,7 и 16,7% соответственно (табл. 2).

После назначения антицитокиновой терапии общий ответ наблюдался у 20 человек (69%): ПО — 12 пациентов (41%), ЧО — 8 (28%). Острая РТПХ кожи была наиболее чувствительной к лечению: ПО — 11 детей (42%), ЧО — 8 (31%). Среди пациентов с оРТПХ кишечника ПО был зарегистрирован у 10 пациентов (50%), ЧО — 3 (15%). Наиболее резистентной была оРТПХ печени: отсутствие ответа — у 8 детей (62%) (табл. 3). У 4 пациентов, получавших алемтузумаб, ПО отмечался в 2 случаях, ЧО — в 1, не было ответа — у 1.

Таблица 2

Частота ответа на ЭКФ у пациентов со СР оРТПХ

	Полный ответ, <i>n</i> (%)	Частичный ответ, <i>n</i> (%)	Нет ответа, <i>n</i> (%)
Общий ответ (<i>n</i> =31)	10 (32%)	11 (36%)	10 (32%)
Ответ оРТПХ кожи (<i>n</i> =29)	10 (34%)	11 (38%)	8 (28%)
Ответ оРТПХ кишечника (<i>n</i> =9)	3 (37,5%)	1 (12,5%)	4 (50%)
Ответ оРТПХ печени (<i>n</i> =6)	1 (16,7%)	1 (16,7%)	4 (66,6%)

Таблица 3

Частота ответа на антицитокиновую терапию у пациентов со стероид-рефрактерной оРТПХ

	Полный ответ, <i>n</i> (%)	Частичный ответ, <i>n</i> (%)	Нет ответа, <i>n</i> (%)
Общий ответ (<i>n</i> =29)	12 (41%)	8 (28%)	9 (31%)
Ответ оРТПХ кожи (<i>n</i> =26)	11 (42%)	8 (31%)	7 (27%)
Ответ оРТПХ кишечника (<i>n</i> =20)	10 (50%)	3 (15%)	7 (35%)
Ответ оРТПХ печени (<i>n</i> =13)	3 (23%)	2 (15%)	8 (62%)

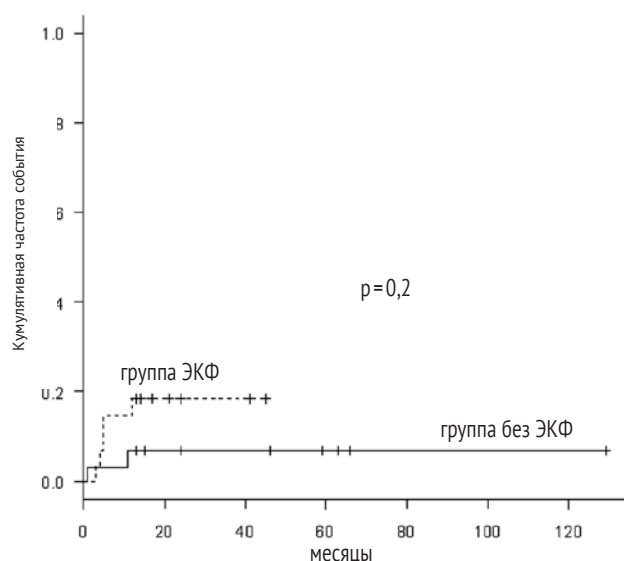


Рис. 3. Кумулятивная частота рецидива в зависимости от терапии

На рисунке 3 приведена кумулятивная частота рецидива основного заболевания при сравнении «группы ЭКФ» — 18% и «группы без ЭКФ» — 7% ($p=0,2$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенной в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой работы было показано, что долгосрочная 10-летняя ОВ пациентов детского возраста со СР оРТПХ составляет 39%. В то же время, по данным крупного исследования ($n=126$), выполненного в M.D. Anderson Cancer Center, США, 2-летняя ОВ пациентов взрослого возраста со стероид-рефрактерной оРТПХ после алло-ТГСК составляет 17% [13]. Эта разница может быть обусловлена в целом лучшей выживаемостью после алло-ТГСК детей по сравнению со взрослыми, страдающими злокачественными заболеваниями системы крови и онкологическими заболеваниями. До настоящего времени в мировой литературе была опубликована только одна работа, напрямую сопоставляющая эффективность применения ЭКФ и антицитокиновой терапии, в которой было показано, что использование фотофереза приводит к более высокой ОВ. Однако в этом исследовании сравниваемые группы были гетерогенны по таким принципиальным характеристикам, как режим кондиционирования (миелоаблативный/немиелоаблативный), стадия оРТПХ и число вовлеченных органов [6]. По итогам представленного анализа у пациентов НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой не удалось продемонстрировать преимущества ЭКФ перед антицитокиновой терапией (5-летняя ОВ 40% vs 35%, $p=0,34$), но сравниваемые группы также не были гомогенны

по аналогичным параметрам, что снижает ценность полученных результатов. Так в «группе ЭКФ» достоверно больше пациентов получило миелоаблативный режим, а также значимо больше пациентов со 2-й стадией оРТПХ и с изолированным поражением одного органа по сравнению с «группой без ЭКФ».

В рамках данной работы был получен достаточно хороший ответ на ЭКФ при поражении кожи и кишечника (66 и 50%), что согласуется с данными зарубежных авторов [1, 9]. В то же время частота ответа на ЭКФ у пациентов с оРТПХ печени была относительно низкой (33,4%). При применении антицитокиновой терапии общий ответ был получен в 69% случаев, что соответствует литературным данным [3, 8]. У 3 из 4 пациентов, получавших алемтузумаб, был зарегистрирован ответ на терапию. Использование алемтузумаба сопровождается ответом у большинства пациентов (96%), но высокая частота побочных эффектов, в первую очередь инфекционных осложнений, препятствует широкому применению данного препарата для лечения оРТПХ [11]. По нашим данным, при сравнении эффективности ЭКФ и антицитокиновой терапии не было получено разницы в частоте общего ответа на проводимую терапию (68% vs 70%, $p=0,77$).

До настоящего времени в мире нет исследований, в которых проводилось бы сравнение частоты развития рецидива основного заболевания после алло-ТГСК в зависимости от способа терапии СР оРТПХ (ЭКФ vs антицитокиновая терапия). В приведенной работе удалось показать, что кумулятивная частота развития рецидива основного заболевания достоверно не отличалась в «группе ЭКФ» и «группе без ЭКФ» (18 и 7%, $p=0,2$). Относительно низкая кумулятивная частота развития рецидива, вероятно, была связана с наличием реакции «трансплантат против опухоли» у пациентов со СР оРТПХ.

ВЫВОД

Таким образом, экстракорпоральный фотоферез и антицитокиновая терапия в равной степени эффективны для лечения детей со стероид-рефрактерной острой реакцией «трансплантат против хозяина». Кумулятивная частота рецидива у детей со стероид-рефрактерной острой реакцией «трансплантат против хозяина» не зависит от способа терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Calore E, Marson P, Pillon P, et al. Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease in Childhood with Extracorporeal Photochemotherapy/Photopheresis: The Padova Experience. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(11):1963-72. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.07.007.

2. Das-Gupta E, Dignan F, Shaw B, et al. Extracorporeal photopheresis for treatment of adults and children with acute GVHD: UK consensus statement and review of published literature. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(10):1251-58. doi: 10.1038/bmt.2014.106.
3. Hamidieh AA, Hadjibabaie M, Ghehi MT, et al. Long-term follow-up of children treated with daclizumab for steroid-refractory gastrointestinal GvHD in a prospective study. *Pediatric Transplantation.* 2012;16(6):664-9. doi: 10.1111/j.1399-3046.2012.01753.x.
4. Hannani D. Extracorporeal Photopheresis: Tolerogenic or Immunogenic Cell Death? *Beyond Current Dogma Frontiers in Immunology.* 2015;6:349. doi: 10.3389/fimmu.2015.00349.
5. Jagasia M. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2012;119(1):296-307. doi: 10.1182/blood-2011-06-364265.
6. Jagasia M, Greinix H, Robin M, et al. Extracorporeal photopheresis versus anticytokine therapy as a second-line treatment for steroid-refractory acute GVHD: a multicenter comparative analysis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(7):1129-33. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.04.018.
7. Niederwieser D. 1 millionth blood stem cell transplant marks major medical milestone. Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation. 2013. Available at: <http://globenewswire.com/news-release/2013/01/30/519544/10019770/en/1-Millionth-Blood-Stem-Cell-Transplant-Marks-Major-Medical-Milestone.html> (accessed 11.11.2015).
8. Park JN, Lee HJ, Kim SR, et al. Etanercept for steroid-refractory acute graft versus host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *The Korean J of Intern Med.* 2014;29(5): 630-636. doi: 10.3904/kjim.2014.29.5.630.
9. Perotti C, Sniecinski I. A concise review on extracorporeal photochemotherapy: Where we began and where we are now and where are we going! *Transfus Apher Sci.* 2015;52(3):360-8. doi: 10.1016/j.transci.2015.04.011.
10. Ruutu T, Gratwohl A, de Witte T, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(2):168-73. doi: 10.1038/bmt.2013.107.
11. Schub N, Günther A, Schrauder A, et al. Therapy of steroid-refractory acute GVHD with CD52 antibody alemtuzumab is effective. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46:143-7.
12. Uygun V, Daloglu H, Karasu G, et al. Safety and Outcomes of Extracorporeal Photopheresis With the Therakos Cellex System for Graft-Versus-Host Disease in Pediatric Patients. *J of Pediatric Hematology/Oncology.* 2015;37(3):209-14. doi: 10.1097/mp.0000000000000282.
13. Westin JR, Sliba RM, De Lima M, et al. Steroid refractory acute GVHD: Predictors and outcomes. *Advances in Hematology.* 2011. doi: 10.1155/2011/601953.

◆ Информация об авторах

Андрей Вадимович Козлов — канд. мед. наук, ординатор. Отделение трансплантации костного мозга № 2 НИИ ДОГИТ им. Р.М. Горбачевой. ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. E-mail: kozlovandrew@list.ru.

Юлия Геннадьевна Федюкова — ординатор. Отделение трансплантации костного мозга № 2 НИИ ДОГИТ им. Р.М. Горбачевой. ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. E-mail: vig1982@inbox.ru.

Татьяна Александровна Быкова — канд. мед. наук, ординатор. Отделение трансплантации костного мозга № 2 НИИ ДОГИТ им. Р.М. Горбачевой. ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. E-mail: dr.bykova@me.com.

Иван Сергеевич Моисеев — канд. мед. наук, доцент, заведующий. Лаборатория трансплантологии и отдел биотехнологии НИИ ДОГИТ им. Р.М. Горбачевой. ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. E-mail: moisiv@mail.ru.

Andrey V. Kozlov — MD, PhD, Resident Doctor. Bone Marrow Department No 2 Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation. State Budget Educational Institution "The First St. Petersburg State Medical University". E-mail: kozlovandrew@list.ru.

Julia G. Fedukova — Resident Doctor. Bone Marrow Department No 2 Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation. State Budget Educational Institution "The First St. Petersburg State Medical University". E-mail: vig1982@inbox.ru.

Tatjana A. Bykova — MD, PhD, Resident Doctor. Bone Marrow Department No 2 Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation. State Budget Educational Institution "The First St. Petersburg State Medical University". E-mail: dr.bykova@me.com.

Ivan S. Moiseev — MD, PhD, Associate Professor, Head. Laboratory of Transplantology and Department of Biotechnology Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation. State Budget Educational Institution "The First St. Petersburg State Medical University". E-mail: moisiv@mail.ru.

Мария Аркадьевна Эстрина — доцент, заведующая. Отделение клинической трансфузиологии. ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. E-mail: estrina.ma@mail.ru.

Ирина Ивановна Кулагина — Отделение клинической трансфузиологии. ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. E-mail: kulagina1965@inbox.ru.

Сергей Николаевич Бондаренко — канд. мед. наук, зам. директора. Руководитель отдела. ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. E-mail: dr.sergeybondarenko@gmail.com.

Елена Владиславовна Морозова — канд. мед. наук, доцент, заведующий. Отделение трансплантации костного мозга № 2. ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. E-mail: dr_morozova@mail.ru.

Анна Алексеевна Осипова — Отделение трансплантации костного мозга № 1. ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. E-mail: md.annarats@gmail.com.

Анастасия Святославовна Боровкова — Отделение трансплантации костного мозга № 1. ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. E-mail: bonastasya@mail.ru.

Светлана Викторовна Разумова — аспирант. Кафедра гематологии, трансфузиологии и трансплантации. ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. E-mail: razymova_sv@mail.ru.

Людмила Степановна Зубаровская — д-р мед. наук, профессор. Руководитель отдела детской онкологии, гематологии и трансплантологии. ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. E-mail: zubarovskaya_ls@mail.ru.

Борис Владимирович Афанасьев — д-р мед. наук, профессор. Директор НИИ ДОГИТ им. Р.М. Горбачевой. ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. E-mail: bvafan@gmail.com.

Marya A. Estrina — Associate Professor, Head. Department of Clinical Transfusiology. State Budget Educational Institution "The First St. Petersburg State Medical University". E-mail: estrina.ma@mail.ru.

Irina I. Kulagina — Department of Clinical Transfusiology. State Budget Educational Institution "The First St. Petersburg State Medical University". E-mail: kulagina1965@inbox.ru.

Sergey N. Bondarenko — MD, PhD, Deputy Director. The head of department. State Budget Educational Institution "The First St. Petersburg State Medical University". E-mail: dr.sergeybondarenko@gmail.com.

Elena V. Morozova — MD, PhD, Associate Professor, Head. Department of Bone Marrow Transplantation N 2. State Budget Educational Institution "The First St. Petersburg State Medical University". E-mail: dr_morozova@mail.ru.

Anna A. Osipova — Department of Bone Marrow Transplantation No 1. State Budget Educational Institution "The First St. Petersburg State Medical University". E-mail: md.annarats@gmail.com.

Anastasya S. Borovkova — Department of Bone Marrow Transplantation N 1. State Budget Educational Institution "The First St. Petersburg State Medical University". E-mail: bonastasya@mail.ru.

Svetlana V. Razumova — Postgraduate Student. Department of Hematology, Transfusiology and Transplantation. State Budget Educational Institution "The First St. Petersburg State Medical University". E-mail: razymova_sv@mail.ru.

Ludmila S. Zubarovskaya — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor. The chief of Children Oncology, Hematology and Transplantation Department. State Budget Educational Institution "The First St. Petersburg State Medical University". E-mail: zubarovskaya_ls@mail.ru.

Boris V. Afanasyev — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor. Head of Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation. State Budget Educational Institution "The First St. Petersburg State Medical University". E-mail: bvafan@gmail.com.