



Бегун И.В.✉, Минаковская Н.В., Пролесковская И.В., Шиманский А.Т., Шутова А.А.
Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии
и иммунологии, Минск, Беларусь

Случай диагностики успешно излеченной веноокклюзионной болезни печени у ребенка с нейробластомой после тандемной трансплантации аутологичных стволовых клеток

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Бегун И.В. – концепция и дизайн, написание текста; Минаковская Н.В. – концепция, редактирование; Пролесковская И.В. – концепция, редактирование; Шиманский А.Т. – редактирование; Шутова А.А. – сбор и обработка данных.

Подана: 20.08.2024

Принята: 18.10.2024

Контакты: begun_igor@mail.ru

Резюме

В статье рассматривается и иллюстрируется случай диагностики успешно излеченной веноокклюзионной болезни печени у ребенка с нейробластомой после трансплантации аутологичных стволовых клеток. Представлена клиническая характеристика веноокклюзионной болезни печени, процедура ультразвукового исследования в мультимодальном исполнении, определяющая приоритетные для визуализирующих методов возможности диагностики данного заболевания.

Ключевые слова: ребенок, нейробластома, трансплантация аутологичных стволовых клеток, веноокклюзионная болезнь печени, ультразвуковое исследование, эластография



Begun I. ✉, Minakovskaya N., Proleskovskaya I., Shimanskii A., Shutova A.
Republican Scientific Centre for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology,
Minsk, Belarus

A Case of Diagnosis of Cured Hepatic Veno-Occlusive Disease in a Child with Neuroblastoma after Tandem Autologous Stem Cell Transplantation

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Begun I. – concept and design, writing the text; Minakovskaya N. – concept, editing; Proleskovskaya I. – concept, editing; Shimanskii A. – editing; Shutova A. – data collection and processing.

Submitted: 20.08.2024

Accepted: 18.10.2024

Contacts: begun_igor@mail.ru

Abstract

In the article discusses and illustrates a case of diagnosing successfully treated veno-occlusive liver disease in a child with neuroblastoma after autologous stem cell transplantation. The clinical characteristics of veno-occlusive liver disease and the multimodal ultrasound examination procedure, which determines the priority diagnostic capabilities of this disease for imaging methods, are presented.

Keywords: child, neuroblastoma, autologous stem cell transplantation, veno-occlusive liver disease, ultrasound examination, elastography

■ ВВЕДЕНИЕ

Веноокклюзионная болезнь печени (ВОБ), также называемая синусоидальным обструктивным синдромом (СОС), – грозное осложнение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) у детей и взрослых со злокачественными новообразованиями [1]. Заболеваемость варьируется в зависимости от используемых диагностических критериев, опыта центра, пациентов и типа ТГСК, составляя 2–14% [2–5]. В более поздних работах значения заболеваемости ВОБ/СОС в педиатрической популяции находятся в диапазоне 5–20% (5,3–13,7% у взрослых) [1, 6–11]. Несмотря на тот факт, что большинство случаев ВОБ разрешаются спонтанно, случаи, которые перерастают в полиорганную недостаточность (это более 20–30% больных детей), имеют уровень смертности выше 80–85% и представляют собой одну из основных клинических проблем после ТГСК [1, 7, 12–16].

В патогенезе синусоидальной обструкции при ВОБ/СОС решающую роль играет высокодозная алкилирующая химиотерапия, инициирующая повреждение синусоидного эндотелия печени, что в конечном итоге приводит к портальной гипертензии [17, 18]. В исследовании Schechter et al. [19] показано, что ВОБ/СОС печени проявляется у детей в среднем на день 19-й (14–27) после ТГСК. По данным других авторов, в среднем день диагностики ВОБ/СОС был 17-й (центильный диапазон 11–29 дней) и около 10% случаев возникали после 30-го дня [20]. Клиническая картина ВОБ печени включает гепатомегалию, асцит, увеличение веса и отклонения

лабораторных показателей, связанных с печеночной дисфункцией. Возможны проявления полиорганной недостаточности: плевральный выпот / легочные инфильтраты, почечная, сердечная и легочная недостаточность, неврологические симптомы (энцефалопатия, кома) [21]. Для диагностики ВОБ/СОС исторически используются модифицируемые клинические критерии из шкал Балтимора, Сизтла и Европейского общества трансплантации крови и костного мозга (EBMT) [22, 23].

В настоящее время нейробластому высокого риска лечат с помощью высокодозной химиотерапии и аутологичной ТГСК, обычно после кондиционирования бусульфаном/мелфаланом. Ряд авторов показывают высокую зарегистрированную частоту ВОБ/СОС у детей с нейробластомой после аутологичной ТГСК – 15–30% [5, 24–28]. При этом, несмотря на использование внутривенного бусульфана с отрегулированными уровнями в сыворотке, частота ВОБ/СОС у детей с нейробластомой остается высокой [19].

Клинический случай

Приводим клиническое наблюдение случая ВОБ печени у ребенка с нейробластомой после повторной трансплантации аутологичных стволовых клеток (ауто-ТГСК). Пациентка, 3,5 года, с большой (около 400 см³) забрюшинной низкодифференцированной нейробластомой, распространяющейся в спинномозговой канал, с вовлечением брюшной аорты и ветвей, поражением костей черепа, шейных, ключичных, медиастинальных, ретрокуральных лимфоузлов, костного мозга (рис. 1).

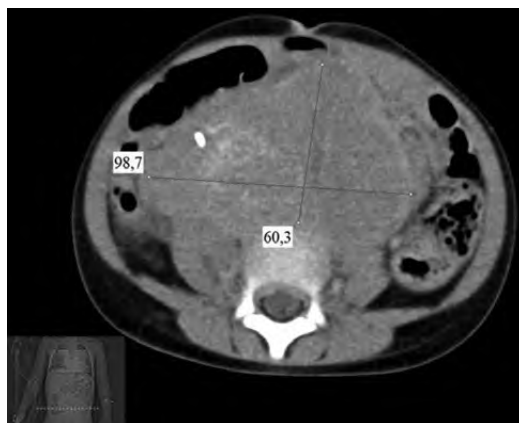


Рис. 1. Компьютерная томограмма пациентки (поперечный срез). В забрюшинном пространстве срединно неправильной формы массивное объемное образование в конгломерате с пораженными ретрокуральными лимфатическими узлами, общим размером 99×60×135 мм, с достаточно четкими, но неровными бугристыми наружными контурами, неомогенной мягкотканной плотности, с вовлечением брюшной аорты, чревного ствола, верхней брыжеечной артерии. Образование распространяется от диафрагмы и ниже в полость малого таза, дислоцируя дно мочевого пузыря

Fig. 1. Computer tomogram of the patient (cross-section). In the retroperitoneal space, a massive volumetric formation of irregular shape in the median in a conglomerate with affected retrocrural lymph nodes, with a total size of 99×60×135 mm, with fairly clear but uneven tuberous external contours, non-homogeneous soft tissue density, with the involvement of the abdominal aorta, celiac trunk, superior mesenteric artery. The formation extends from the diaphragm and below into the pelvic cavity, dislocating the bottom of the bladder



Получала лечение по протоколу NBL-HR-2018 с 2018 года. В марте 2019 г. – хирургическое удаление опухоли, а спустя 1,5 месяца в возрасте 4,5 года проведение тандемная ТГСК: ауто-ТГСК № 1, через 3 месяца ауто-ТГСК № 2. При первой ТГСК в качестве кондиционирования применялась высокодозная тактика, для второй – Ви-Mel (бусульфан, мелфолан). Принималось во внимание то, что при использовании бусульфана для кондиционирования у детей значительно повышен риск возникновения ВОБ/СОС.

К 13-му дню после повторной ауто-ТГСК уровень прогрессивно снижающихся тромбоцитов составил $22 \times 10^9/\text{л}$. Отмечались лихорадка, увеличение веса, признаки асцита и гепатомегалии, сниженный диурез. На 17-й день были выявлены изменения в биохимическом анализе крови: снижение уровня креатинина до 25 ммоль/л, повышенные значения АЛТ – 150 МЕ/л, АСТ – 184 МЕ/л, СРБ – 4,54 мг/дл. Уровень тромбоцитов составил $38 \times 10^9/\text{л}$. Из показателей свертывания крови обращало на себя внимание снижение активности факторов протромбинового комплекса (63%), повышение концентрации D-димеров (16,2 мкг/мл). Серологические анализы на гепатит и цитомегаловирус дали отрицательные результаты. По результатам комплексного УЗИ определялись увеличение печени (+1,5 см), утолщение стенки желчного пузыря (6–7 мм), асцит (однородная жидкость в брюшной полости и в полости малого таза до 1,2 литра), монофазный тип кровотока в печеночных венах, снижение скорости и дыхательной вариабельности кровотока воротной вены, увеличенные значения индекса резистентности в главной печеночной артерии (0,89), высокие значения скорости сдвиговой волны (1,83–2,14 м/с) в паренхиме печени. По совокупности симптомов пациентке выставляется клинко-инструментальный диагноз безжелтушной формы ВОБ, начата терапия гепарином. На 21/22-й день в динамике снизились показатели цитолиза – АЛТ 69 МЕ/л и АСТ 56 МЕ/л, нормализовался СРБ (0,2 мг/дл) и уровень креатинина (37 ммоль/л). Уровень тромбоцитов составил $23 \times 10^9/\text{л}$. Определялось дальнейшее снижение активности факторов протромбинового комплекса (54%), сохранялась повышенная концентрация D-димеров (14,9 мкг/мл). Отмечалась отрицательная динамика по данным УЗИ: увеличение печени, отек стенки желчного пузыря, нарастающий асцит, гепатодуфальный кровоток в воротной вене, эластометрия показала максимальные значения скорости сдвиговой волны в паренхиме печени (до 2,80 м/с) (рис. 2, 3).

Пациентку перевели на низкомолекулярный гепарин (фрагмин). К 35-му дню у нее развился респираторный дистресс, снизилась сатурация кислорода, что сопровождалось учащенным дыханием и тахикардией. Был перевод в отделение реанимации. Получала антибиотики, малые дозы дофамина, альбумин и диуретики. По данным серийных лабораторных исследований билирубин не повышался. Наблюдала динамику ультразвуковой картины: несмотря на увеличение размеров печени (+3 см) и изменение ее эхоструктуры отмечали некоторое снижение скорости сдвиговой волны для ее паренхимы (до 2,53 м/с). Кровоток в воротной вене принял гепатопетальное направление, уменьшился отек стенки желчного пузыря и объем выпота в брюшной полости. Сохранялась тромбоцитопения ($17 \times 10^9/\text{л}$). На 62-й день был назначен дефибротид (25 мг/кг/день). На 72-й день выполнено контрольное ультразвуковое исследование. Сохранялись доплерографические признаки постсинусоидальной портальной гипертензии, но отмечено снижение скорости сдвиговой волны при эластометрии до 1,53 м/с. Терапию дефибротидом продолжили.



Рис. 2. Сонограммы пациентки в период развернутых клинических проявлений ВОБ/СОС (21-й день после ТГСК): а – асцит (скопление жидкости в правой подвздошной области); б – монофазный кровоток по печеночной вене; с – увеличение максимальной линейной скорости кровотока по собственной печеночной артерии и резистентности циркуляторного русла в ее бассейне (RI – 0,76); д – отек стенки желчного пузыря; е – увеличение скорости сдвиговой волны в ткани печени (1,93–2,23 м/сек)

Fig. 2. Sonograms of the patient in the period of advanced clinical manifestations of VOD/SOS (21st day after HSCT): а – ascites (fluid accumulation in the right iliac region); б – monophasic blood flow in the hepatic vein; с – increase in the maximum linear blood flow velocity in the proper hepatic artery and the resistance of the circulatory bed in its basin (RI – 0.76); д – edema of the gallbladder wall; е – increase in the shear wave velocity in the liver tissue (1.93–2.23 m/sec)

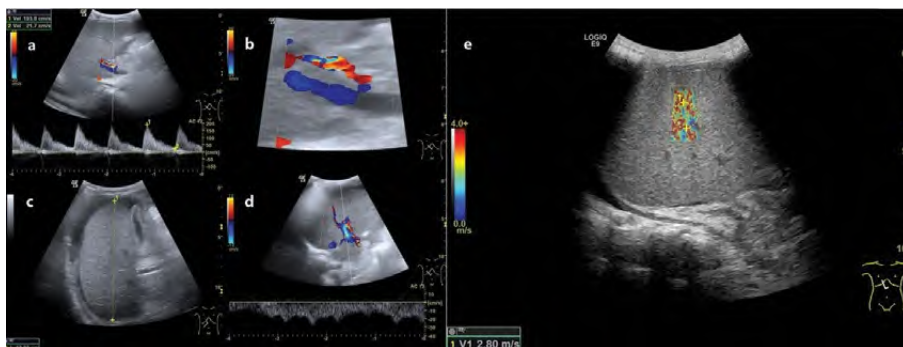


Рис. 3. Сонограммы пациентки в период развернутых клинических проявлений ВОБ/СОС (22-й день после ТГСК): а – увеличение максимальной линейной скорости кровотока по собственной печеночной артерии и резистентности циркуляторного русла в ее бассейне (RI – 0,89); б – ретроградный кровоток по портальной вене в режиме цветового доплера; с – гепатомегалия и асцит (скопление жидкости вокруг печени); д – ретроградный кровоток по портальной вене в режиме импульсно-волнового доплера; е – увеличение скорости сдвиговой волны в ткани печени (до 2,8 м/сек)

Fig. 3. Sonograms of the patient in the period of advanced clinical manifestations of VOD/SOS (22nd day after HSCT): а – increase in the maximum linear blood flow velocity in the proper hepatic artery and the resistance of the circulatory bed in its pool (RI – 0.89); б – retrograde blood flow in the portal vein in color Doppler mode; с – hepatomegaly and ascites (fluid accumulation around the liver); д – retrograde blood flow in the portal vein in pulsed wave Doppler mode; е – increase in the shear wave velocity in the liver tissue (up to 2.8 m/sec)

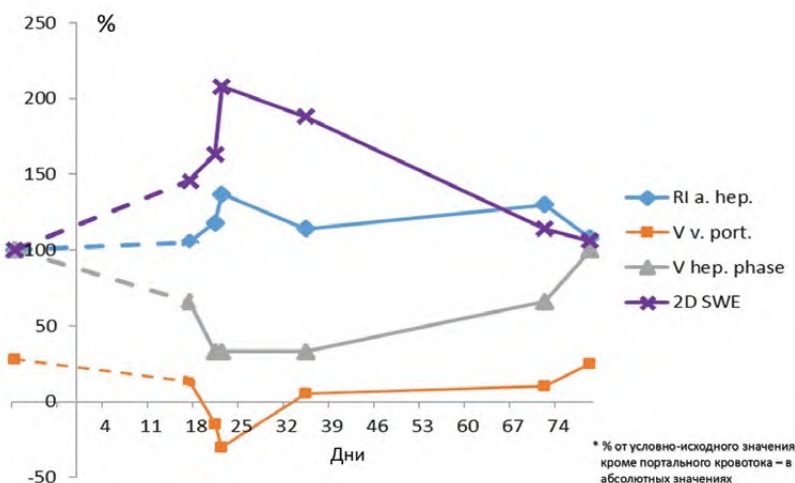


Рис. 4. Динамика сонографических показателей по гемодинамическим критериям и скорости сдвиговой волны (RI a. hep. – индекс резистентности для главной печеночной артерии; V v. port. – скорость кровотока по портальной вене; V hep. phase – фазы кровотока в печеночных венах; 2D SWE – скорость сдвиговой волны по данным двухмерной эластографии)
Fig. 4. Dynamics of sonographic parameters according to hemodynamic criteria and shear wave velocity (RI a. hep. – resistance index for the main hepatic artery; V v. port. – blood flow velocity in the portal vein; V hep. phase – blood flow phases in the hepatic veins; 2D SWE – shear wave velocity according to two-dimensional elastography data)

На 79-й день определялись улучшенные доплерографические показатели: полифазный спектр кровотока в печеночных венах, нормальный индекс резистентности для главной печеночной артерии, дыхательные модуляции кровотока в воротной вене. Вырос уровень тромбоцитов ($103 \times 10^9/\text{л}$). Динамика сонографических показателей показана на рис. 4.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Нейробластома – наиболее распространенная экстракраниальная солидная опухоль, встречающаяся у пациентов детского возраста. Нейробластома высокого риска (HR-NBL) для пациентов характеризуется неблагоприятным прогнозом. Стандарт лечения включает индукционную химиотерапию, хирургическое вмешательство с последующей ТГСК. В нашем случае была повторная ауто-ТГСК, что, помимо таких факторов, как женский пол и нозологическая форма, само по себе являлось фактором риска развития ВОБ/СОС. С учетом массивного поражения костного мозга атипичными клетками в период индукции у пациентки применялась многократная трансфузия эритроцитарной массы, что явилось возможной причиной перегрузки железом. Как важный фактор риска рассматривалось применение бусульфана для кондиционирования (у пациентки велся лабораторный мониторинг его концентрации в крови). Сочетание клинико-анамнестических особенностей и данных инструментальных исследований побудило нас задуматься о ВОБ/СОС. Диагноз ранней ВОБ печени тяжелой степени устанавливался по результативным критериям EBMT

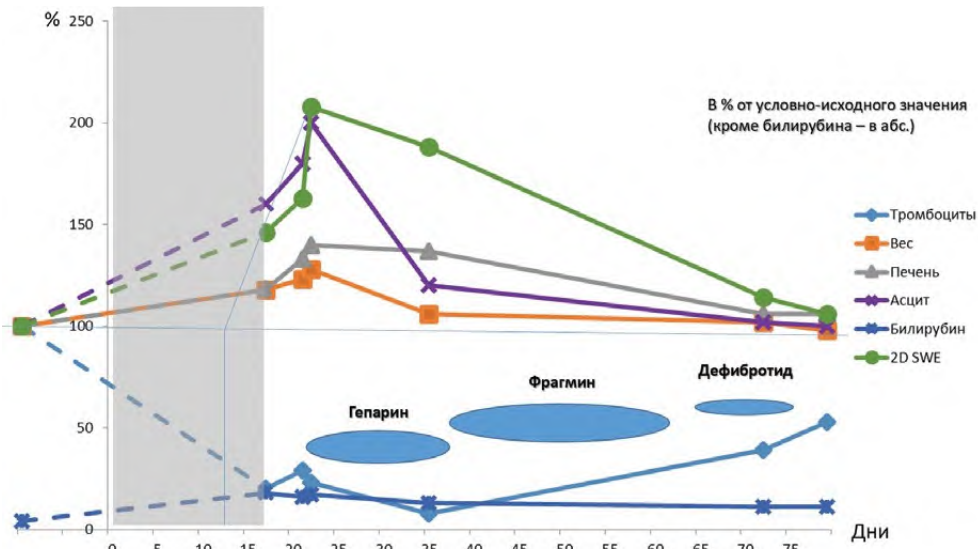


Рис. 5. Динамика показателей по клиническим критериям ВОБ (EBMT) и скорости сдвиговой волны в печени (2D SWE – скорость сдвиговой волны по данным двухмерной эластографии)
Fig. 5. Dynamics of indicators according to clinical criteria of EBMT and shear wave velocity in the liver (2D SWE – shear wave velocity according to two-dimensional elastography data)

(рефрактерная тромбоцитопения, асцит, увеличение печени, прирост массы тела) и ультразвуковым критериям HokUS (увеличение размеров печени, утолщение стенки желчного пузыря, монофазный тип кровотока в печеночных венах, повышение индекса резистентности в печеночной артерии, снижение скорости и дыхательной модуляции кровотока в воротной вене, асцит). Кроме того, принимался во внимание такой перспективный показатель, как скорость сдвиговой волны в ткани печени. Изменение его величины наиболее показательно отражало фазы заболевания, течение которого имело градации от средней тяжести до тяжелого (рис. 5). Было назначено лечение гепарином, а затем дефибротидом. Пациентка отреагировала на лечение и была выписана в хорошем общем состоянии.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для диагностики ВОБ/СОС в настоящее время используются клинические диагностические критерии, такие как системы Балтимора, Сизтла и EBMT (см. таблицу).

Официальные критерии по диагностике ВОБ у взрослых помимо клинических включают ультразвуковое исследование и/или эластографию [29]. У детей для диагностики ВОБ использование визуализирующих методов носит лишь рекомендательный характер констатации/подтверждения динамики изменения асцита и гепатомегалии [22].

Однако ожидание соответствия пациентов диагностическим критериям может помешать раннему вмешательству или привести к пропуску диагноза из-за неясных симптомов либо несоответствия строгим лабораторным установкам. Поэтому

Диагностические критерии ВОБ (Corbacioglu S. et al., 2018; Ichikawa H. et al., 2024)
Diagnostic criteria for VOD (Corbacioglu S. et al., 2018; Ichikawa H. et al., 2024)

Диагностические критерии ВОБ у детей (EBMT, 2018) Сняты ограничения по времени начала ВОБ/СОС	Диагностические критерии ВОБ у взрослых (EBMT, 2023)
Решающее правило: при наличии двух или более из следующих признаков ^a	
Необъяснимая коагулопатия потребления и рефрактерная к переливаниям тромбоцитопения ^b	Ультразвуковое исследование и/или эластография*
Необъяснимое увеличение веса в течение трех последовательных дней, несмотря на прием диуретиков, или увеличение веса более чем на 5% по сравнению с исходным значением	Увеличение веса >5%
Гепатомегалия (лучше всего, если подтверждена визуализацией) выше исходного значения	Болезненная гепатомегалия
Асцит (лучше всего, если он подтвержден визуализацией) выше исходного значения	Асцит
Повышение уровня билирубина от исходного значения в течение 3 последовательных дней или билирубин ≥2 мг/дл в течение 72 часов	Билирубин ≥2 мг/дл

Примечания: ^a исключая другие потенциальные дифференциальные диагнозы; ^b ≥1 замещения тромбоцитов с поправкой на вес в день; ^c рекомендуется визуализация (УЗИ, КТ или МРТ) непосредственно перед ТГСК для определения исходных значений; * результаты УЗИ и/или эластографии, указывающие на ВОБ/СОС, были определены как положительная оценка НокУС-6 и/или ELASTOVOD.

существует необходимость в ранних прогностических количественных параметрах для мониторинга пациентов на предмет ВОБ/СОС после ТГСК. Информативность рутинных сонографических показателей в дополнительной и уточняющей диагностике ВОБ подтверждается многочисленными исследованиями [30–34].

Также в исследовательских работах по ВОБ/СОС все чаще проводят сравнительную оценку эффективности относительно новой модальности ультразвуковой диагностики – эластометрии [7, 10, 35–38].

Принципы изменения скорости сдвиговой волны при диффузных заболеваниях печени, сопоставимые с таковыми при ВОБ печени, позволяют использовать этот показатель в алгоритме первичной диагностики ВОБ/СОС и для мониторинга реакции на лечение во время последующих наблюдений [39–41].

В нашей клинике рутинное серошкальное УЗИ, триплексное сканирование и эластометрия наряду с клиническими данными используются для диагностики и мониторинга ответа на терапию ВОБ/СОС. У пациентов из группы риска развития ВОБ/СОС базовое УЗИ с расширенным использованием модальностей диагностического ультразвука перед трансплантацией рассматривается в качестве ориентира для будущих отклонений.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1.

Cairo M.S., Cooke K.R., Lazarus H.M. et al. Modified diagnostic criteria, grading classification and newly elucidated pathophysiology of hepatic SOS/VOD after haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol.* 2020;190:822–836.

2.

Carreras E., Bertz H., Arcese W. Incidence and outcome of hepatic veno-occlusive disease after blood or marrow transplantation: a prospective cohort study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. European Group for Blood and Marrow Transplantation Chronic Leukemia Working Party. *Blood.* 1998;92(3):599–604.

3.

Coppell J.A., Richardson P.G., Soiffer R. et al. Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16(1):57–68.

4. Carreras E, Diaz-Beya M, Rosinol L et al. The incidence of veno-occlusive disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation has diminished and the outcome improved over the last decade. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17(11):1713–1720.
5. Corbacioglu S, Cesaro S, Faraci M et al. Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haematopoietic stem-cell transplantation: an open-label, phase 3, randomized controlled trial. *Lancet.* 2012;379:1301–1309.
6. Bazarbachi A.H., Hamed R., Labopin M. et al. Underdiagnosed veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome (VOD/SOS) as a major cause of multi-organ failure in acute leukemia transplant patients: An analysis from the EBMT Acute Leukemia Working Party. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56:917–927.
7. Bonifazi F, Barbato F, Ravaoli F et al. Diagnosis and Treatment of VOD/SOS After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front. Immunol.* 2020;11:489.
8. Richardson P, Aggarwal S, Topaloglu O et al. Systematic review of defibrotide studies in the treatment of veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome (VOD/SOS). *Bone Marrow Transplant.* 2019;54:1951–1962.
9. Szmi Z, Gorczynska E, Król A. et al. Introduction of new pediatric EBMT criteria for VOD diagnosis: Is it time-saving or money-wasting?: Prospective evaluation of pediatric EBMT criteria for VOD. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55:2138–2146.
10. Dhir A, Wadhwa A, Haines H. et al. Retrospective Application of Sinusoidal Obstruction Syndrome/Veno-occlusive Disease Diagnostic Criteria in a Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Cohort. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2022;44:343–348.
11. Yoon J.H., Choi C.W., Won J.H. Hepatic sinusoidal obstruction syndrome/ veno-occlusive disease after hematopoietic cell transplantation: Historical and current considerations in Korea. *Korean J. Intern. Med.* 2021;36:1261–1280.
12. Richardson P.G., Riches M.L., Kernan N.A. et al. Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease and multi-organ failure. *Blood.* 2016;123(13):1656–1665.
13. Carreras E, How I. Manage sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol.* 2015;168(4):481–491.
14. Mahadeo K.M., Bajwa R., Abdel-Azim et al. Diagnosis, grading, and treatment recommendations for children, adolescents, and young adults with sinusoidal obstructive syndrome: An international expert position statement. *Lancet Haematol.* 2020;7:61–72.
15. Corbacioglu S, Jabbour E.J., Mohty M. Risk Factors for Development of and Progression of Hepatic Veno-occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2019;25:1271–1280.
16. Richardson P.G., Carreras E, Iacobelli M. et al. The use of defibrotide in blood and marrow transplantation. *Blood Adv.* 2018;2:1495–1509.
17. DeLeve L.D., Shulman H.M., McDonald G.B. Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease). *Semin Liver Dis.* 2002;22:27–42.
18. Barker 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 Transplant.* 2003;32:79–87.
19. Schechter T., Perez-Albuern E., Lin T.F. et al. Veno-occlusive disease after high-dose busulfan-melphalan in neuroblastoma. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55:531–537.
20. Faraci G.M., Bertaina A., Luksch R. et al. Sinusoidal Obstruction Syndrome/Veno-occlusive Disease after Autologous or Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children: a retrospective study of the Italian Hematology-Oncology Association Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25:313–320.
21. Akil A., Zhang Q., Mumaw C.L. et al. Biomarkers for Diagnosis and Prognosis of Sinusoidal Obstruction Syndrome after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:1739–1745.
22. 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 Transplant.* 2018;53:138–145.
23. Ruutu T., Carreras E. Hepatic Complications. In: Carreras E., Dufour C., Mohty M., Kröger N. (eds) *The EBMT Handbook. 7th edition.* Germany: Springer. 2019.
24. Füssiová M., Švec P., Horáková J. et al. The Importance of New EBMT Criteria on the Diagnosis of Veno-occlusive Liver Disease in Children. *Journal of Clinical Medicine.* 2023;12(3):826.
25. Cesaro S., Pillon M., Talenti E. et al. A prospective survey on incidence, risk factors and therapy of hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica.* 2005;90:1396–1404.
26. Veal G.J., Nguyen L., Paci A. et al. Busulfan pharmacokinetics following intravenous and oral dosing regimens in children receiving high-dose myeloablative chemotherapy for high-risk neuroblastoma as part of the HR-NBL-1/SIOPEN trial. *Eur J Cancer.* 2012;48:3063–3072.
27. Horn B., Reiss U., Matthay K. et al. Veno-occlusive disease of the liver in children with solid tumors undergoing autologous hematopoietic progenitor cell transplantation: a high incidence in patients with neuroblastoma. *Bone Marrow Transplant.* 2002;29:409–415.
28. Qayed M., Chiang K.Y., Ricketts R. et al. Tandem stem cell rescue as consolidation therapy for high-risk neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;58:448–452.
29. Ichikawa H., Yakushijin K., Kurata K. et al. Utility of the refined EBMT diagnostic and severity criteria 2023 for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease. *Bone Marrow Transplant.* 2024;59:518–525.
30. Lassau N., Leclère J., Auperin A. et al. Hepatic veno-occlusive disease after myeloablative treatment and bone marrow transplantation: value of gray-scale and Doppler US in 100 patients. *Radiology.* 1997;204:545–552.
31. Lassau N., Auperin A., Leclère J. et al. Prognostic value of doppler-ultrasonography in hepatic veno-occlusive disease: A Study of 71 Children. *Transplantation.* 2002;74(1):60–66.
32. Nishida M., Kahata K., Hayase E. et al. Novel Ultrasonographic Scoring System of Sinusoidal Obstruction Syndrome after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(9):1896–1900.
33. Nishida M., Sugita J., Takahashi S. et al. Refined ultrasonographic criteria for sinusoidal obstruction syndrome after hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2021;114(1):94–101.
34. Shiratori S., Okada K., Sugita J. et al. HokUS-10 scoring system predicts the treatment outcome for sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Sci Rep.* 2023;13:173–174.
35. Lazzari L., Marra P., Greco R., et al. Ultrasound elastography techniques for diagnosis and follow-up of hepatic veno-occlusive disease. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(7):1145–1147.
36. Schulz M., Vuong L.G., Müller H.P. et al. Shear Wave Elastography in the Detection of Sinusoidal Obstruction Syndrome in Adult Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(6):928.
37. Bohte A.E., Dierselhuys M.P., van Noesel M.M. et al. Imaging features of hepatic sinusoidal obstruction syndrome or veno-occlusive disease in children. *Pediatr. Radiol.* 2022;52:122–133.
38. Özkan S.G., Pata C., Şekuri A., et al. Transient elastography of liver: Could it be a guide for diagnosis and management strategy in hepatic veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome)? *Transfus. Apher. Sci.* 2022;61:103370.
39. Ravaoli F., Colecchia A., Alemanni L.V. et al. Role of imaging techniques in liver veno-occlusive disease diagnosis: Recent advances and literature review. *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2019;13:463–484.
40. Chan S.S., Colecchia A., Duarte R.F. et al. Imaging in Hepatic Veno-occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(10):1770–1779.
41. Inoue Y., Saitoh S., Denpo H. et al. Utility of liver stiffness measurement in the diagnosis of sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation. *J Med Ultrason.* 2001;51(2):311–321.