

На правах рукописи

**КУЛАГИН**  
**Егор Александрович**

**ОБЛИТЕРИРУЮЩИЙ БРОНХИОЛИТ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ  
ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ  
СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК**

3.1.29. Пульмонология  
3.1.28. Гематология и переливание крови

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург - 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные руководители:**

**Трофимов Василий Иванович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. Черноруцкого с клиникой

**Афанасьев Борис Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии факультета последипломного образования

**Официальные оппоненты:**

**Визель Александр Андреевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Богданов Александр Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры последипломного медицинского образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.2.050.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12, 44 корпус, аудитория 12, 6 этаж).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8 и на официальном сайте [www.lspbgmu.ru](http://www.lspbgmu.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор  
**Александров Альберт Леонидович**

### **Актуальность темы**

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является важным этапом современного лечения злокачественных и незлокачественных заболеваний системы крови (Румянцев А.Г., Масчан А.А., 2003; Савченко В.Г. и др., 2007; Афанасьев Б.В. и др., 2015; Duarte R.F. et al., 2019). Подбор доноров, использование новых протоколов кондиционирования, профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и инфекций снижают риски алло-ТГСК. Тем не менее, проблема трансплантационной летальности остается актуальной, среди причин которой требуют дальнейшего изучения ранние и поздние осложнения со стороны бронхолегочной системы (БЛС) (Скворцова Ю.В. и др., 2015; Horan J.T. et al., 2011; Barker A.F. et al., 2014; Bergeron A., 2017).

Факторы коморбидной легочной патологии и предтрансплантационные нарушения функции внешнего дыхания (ФВД) длительно рассматриваются при алло-ТГСК. Однако, они не систематизированы в контексте расширяющегося спектра показаний и возраста больных, новых методов лечения основного заболевания, режимов кондиционирования и профилактики РТПХ на основе посттрансплантационного циклофосфида (птЦФ) (Parimon T. et al., 2005; Piñana J.L. et al., 2012; Sorrow M.L. et al., 2012).

Серьезную клиническую проблему представляет облитерирующий бронхолит (ОБ), развивающийся в структуре хронической РТПХ (хРТПХ) (Скворцова Ю.В. и др., 2015; Чучалин А.Г., 2017; Bergeron A., 2017; Carreras E. et al., 2019). ОБ развивается вследствие аллореактивного иммунного процесса, в котором донорские Т-лимфоциты направлены против антигенных детерминант на эпителиальных клетках бронхоли реципиента (Holler E. et al., 1990; Ditschkowski M. et al., 2017). ОБ проявляется продуктивно-склеротическим характером воспаления периферических дыхательных путей, приводящим к полному или частичному нарушению их проходимости (Чучалин А.Г., 2013, 2017; Илькович М.М., 2016). Ввиду отсутствия клинических проявлений на ранних стадиях заболевания или неспецифичности легочной симптоматики диагностика ОБ зачастую затруднена, что приводит к нарастанию патологического процесса в нижних дыхательных путях с развитием необратимой облитерации терминальных и дыхательных бронхоли и прогрессированию клинических симптомов (Hildebrandt G.C. et al., 2011). Предложены консенсусные критерии диагностики ОБ на основании нарушений параметров ФВД и изменений по данным высокоразрешающей компьютерной томографии органов грудной клетки (ВРКТ ОГК) (Fipovich A.N. et al., 2005; Jagasia M.N. et al., 2015).

ОБ изучен в небольших ретроспективных одноцентровых исследованиях или в многоцентровых когортах с регистрацией лишь минимально необходимых характеристик и использованием разных методов биостатистики. Данные по частоте (от 1 до 26%) и факторам рискам ОБ крайне разнородны (Clark J.G. et al., 1987; Yoshihara S. et al., 2005; Nakaseko S. et al., 2011; Uhlving N.H. et al., 2015; Rhee C.K. et al., 2016).

Основными принципами лечения ОБ являются подавление воспалительного и фибропролиферативного процессов в нижних дыхательных путях и симптоматическая терапия, направленная на улучшение дренажной функции бронхов. Используются системные глюкокортикостероидные гормоны (ГКС), иммунодепрессанты (циклоспорин А (ЦсА), такролимус, сиролимус, микофенолата мофетил (ММФ) и др.), антимедиаторные средства, ингибиторы янус-киназ (JAK), ингибиторы тирозинкиназы Брутона, антилейкотриеновые средства, ингаляционные глюкокортикостероидные гормоны (иГКС), в том числе в комбинации с бета-агонистами адренорецепторов длительного действия (ДДБА), экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ), терапия мезенхимными стволовыми клетками, в тяжелых необратимых случаях - трансплантация легких (Bergeron A. et al., 2007; Norman B.C. et al., 2011; Holm A.M. et al., 2013; Spoerl S. et al., 2014; Carpenter P.A., 2015; Jagasia M.H. et al., 2015; Carreras E. et al., 2019). Доказательная база по эффективности и безопасности этих методов ограничена, и на сегодняшний день нет единых стандартов лечения ОБ после алло-ТГСК. Оценка ответа на лечение согласно современным критериям Национальных Институтов Здоровья США (НИН) проведена лишь в единичных работах. Поскольку ОБ как правило развивается уже на фоне ранее манифестировавших экстрапульмональных проявлений хРТПХ, зачастую остается неясным значение ранее назначенного лечения и лечения ОБ как такового, в том числе ингаляционной терапии. Таким образом, принятие клинических решений о тактике лечения ОБ крайне затруднено.

Прогноз развернутого ОБ у реципиентов алло-ТГСК неблагоприятный, смертность превышает 50% (Afessa B. et al., 2001; Norman B.C. et al., 2011). Однако, на современном этапе требуется детализация и более корректная оценка прогноза ОБ с учетом унифицированных критериев диагноза, новых опций лечения, различных причин летальности, связанных и несвязанных с хРТПХ и ОБ, и в сравнении со сбалансированной по срокам наблюдения контрольной группой больных, не развивших ОБ.

### **Степень разработанности темы**

Значение коморбидной легочной патологии у реципиентов алло-ТГСК в отношении риска ранних легочных осложнений и перевода пациентов на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) изучено в единичных ретроспективных работах (Parimon T. et al., 2005). Частота поражения легких в структуре хРТПХ по типу ОБ после алло-ТГСК с учетом конкурирующих рисков лишь фрагментарно освещена в литературе (Dudek A.Z. et al., 2003; Vieira A.G. et al., 2014). Факторы риска ОБ не изучены в современном ландшафте алло-ТГСК, в том числе от альтернативных доноров, с применением кондиционирования сниженной интенсивности и птЦФ. Клиническая манифестация и тяжесть ОБ с сопоставлением симптомов, данных ФВД и ВРКТ ОГК не систематизированы и описаны в небольшом числе наблюдений (Yoshihara S. et al., 2005; Fujii N. et al., 2014; Vieira A.G. et

al., 2014). Слабо документирована динамика формирования бронхообструктивных нарушений по данным ФВД. Все это затрудняет своевременную диагностику и не позволяет научно обоснованно рассматривать стратегии профилактики и раннего лечения ОБ. Отсутствуют единые стандарты терапии ОБ, не изучена эффективность ингибиторов JAK.

Таким образом, коморбидная легочная патология, предтрансплантационные нарушения ФВД и ОБ как отсроченное осложнение в рамках xРТПХ, являются актуальными проблемами при проведении алло-ТГСК и требуют дальнейших мультидисциплинарных исследований.

Все вышеизложенное послужило основой для планирования и формулировки цели и задач данного научного исследования.

### **Цель исследования**

Оценить у взрослых больных структуру и значение предтрансплантационной коморбидной легочной патологии, клинические особенности и прогноз ОБ, развившегося после алло-ТГСК.

### **Задачи исследования**

1. Охарактеризовать факторы коморбидной легочной патологии и предтрансплантационные нарушения ФВД и оценить их значение в посттрансплантационном периоде.
2. Оценить частоту и факторы риска развития ОБ у больных после алло-ТГСК от полностью и частично HLA-совместимых доноров при использовании различных режимов кондиционирования и профилактики РТПХ.
3. Охарактеризовать сроки формирования и клиническую манифестацию ОБ при сопоставлении спектра клинических симптомов, данных ФВД и ВРКТ ОГК. Выявить ранние признаки формирования ОБ на основе динамического исследования показателей ФВД после алло-ТГСК.
4. Оценить частоту и структуру ответов ОБ на системное лечение xРТПХ и ингаляционную терапию.
5. Оценить эффективность лечения ОБ с использованием ингибитора JAK руксолитиниба.
6. Проанализировать клинические исходы, общую выживаемость и сравнить причины летальности у больных с ОБ и контрольной группы.

### **Научная новизна**

1. Впервые в условиях современного спектра показаний к алло-ТГСК, режимов кондиционирования и профилактики РТПХ у взрослых больных оценены частота и спектр предтрансплантационных факторов коморбидной легочной патологии и нарушений ФВД, доказано их прогностическое значение в отношении частоты перевода на ИВЛ в раннем посттрансплантационном периоде и трансплантационной летальности.

2. Впервые в контексте традиционной и основанной на применении птЦФ профилактики РТПХ, использования гаплоидентичных и частично несовместимых неродственных доноров в репрезентативной когорте взрослых пациентов с опухолевыми и неопухолевыми заболеваниями системы крови определены кумулятивная частота и независимые предтрансплантационные факторы риска ОБ после алло-ТГСК.
3. Впервые у больных с ОБ после алло-ТГСК идентифицированы ранние клинические признаки и динамика формирования бронхиальной обструкции, а также факторы, влияющие на выживаемость.
4. Впервые у реципиентов алло-ТГСК с использованием стандартизованных критериев ответа по данным динамического тестирования ФВД получены данные об эффективности лечения ОБ с включением ингаляционных и системных противовоспалительных, иммуносупрессивных лекарственных препаратов, включая ингибитор JAK руксолитиниб.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Разработан комплекс оценки интегральных показателей ФВД и степени коморбидной легочной патологии по шкале Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index (HCT-CI) перед алло-ТГСК с учётом характера основного заболевания системы крови, наличия хронических и перенесенных заболеваний бронхолегочной системы, предшествующего лечения и планируемой алло-ТГСК (вид и режим кондиционирования) у потенциальных реципиентов.

В репрезентативной когорте взрослых пациентов с опухолевыми и неопухолевыми заболеваниями системы крови определены кумулятивная частота и независимые предтрансплантационные факторы риска ОБ после алло-ТГСК с традиционной и основанной на применении посттрансплантационного циклофосфамида (птЦФ) профилактикой РТПХ, а также трансплантации от гаплоидентичных и частично несовместимых неродственных доноров.

Идентифицированы динамика формирования бронхообструктивных нарушений и факторы, влияющие на выживаемость больных с развившимся ОБ после алло-ТГСК.

Разработан персонифицированный подход к прогнозированию и ранней диагностике ОБ в структуре хРТПХ у пациентов на основании предтрансплантационных факторов риска, а также динамики показателя объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) в первый год после трансплантации. Апробирована оценка эффективности лечения ОБ на основании унифицированных критериев динамики ОФВ1.

### **Методология и методы исследования**

Научная методология диссертационного исследования была основана на системном подходе к изучаемой проблеме коморбидной легочной патологии в контексте алло-ТГСК и формирования ОБ в структуре хРТПХ и

комплексным рассмотрением их клинического значения, диагностики, лечения и прогноза с последовательным применением методов научного познания. Использовались клинические, общенаучные (наблюдение, измерение, ретроспективный и проспективный анализ, синтез, построение гипотез) и статистические методы исследования.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Взрослые реципиенты алло-ТГСК имеют широкий спектр факторов коморбидной легочной патологии. Наличие хронических бронхолегочных заболеваний, перенесенных инфекций нижних дыхательных путей, поражения легких в структуре основного заболевания и/или его лечения формируют высокую частоту и болезнь-специфический паттерн изменений показателей ФВД с превалированием снижения диффузионной способности легких над бронхообструктивными нарушениями.
2. Степень нарушений ФВД до алло-ТГСК сохраняет прогностическое значение в современном трансплантационном ландшафте и независимо от других факторов риска ассоциирована с риском перевода больных на ИВЛ и безрецидивной летальностью в раннем посттрансплантационном периоде.
3. ОБ является редким тяжелым вариантом течения хРТПХ без ранней специфической симптоматики и преимущественным формированием утраты бронхиальной проходимости в сроки от 100 дней до 1 года после алло-ТГСК.
4. Риск развития ОБ на современном этапе развития алло-ТГСК ассоциирован с привлечением неродственного частично совместимого и гаплоидентичного донора, использованием миелоаблативного режима кондиционирования и режима профилактики РТПХ без включения птЦФ.
5. Современное лечение с включением системной иммуносупрессивной и ингаляционной терапии обеспечивает стабилизацию или улучшение ФВД в 71% случаев. Развитие ОБ определяет неблагоприятный прогноз общей выживаемости после алло-ТГСК.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Достоверность результатов исследования определяется использованием современных методов сбора и обработки исходной информации, адекватных поставленным задачам, достаточным объемом исследования.

Результаты диссертации были представлены на 17 всероссийских и международных конференциях, в том числе XIII, XIV и XV международных симпозиумах памяти Р.М. Горбачевой «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия» (Санкт-Петербург, 2019, 2020, 2021), XXIX и XXX Национальных конгрессах по болезням органов дыхания (Москва, 2019, 2020), V Конгрессе гематологов России (Москва, 2020), 46-ом симпозиуме Европейской ассоциации по трансплантации костного мозга (Мадрид, 2020), IV Терапевтическом форуме

"Мультидисциплинарный больной" (Санкт-Петербург, 2021), 63-м конгрессе Американской ассоциации гематологов (Атланта, 2021). Работа удостоена диплома I степени на VIII международном молодежном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения-2019».

По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых журналах (Scopus), входящих в перечень, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертаций.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты диссертации включены в стандартные операционные процедуры и внедрены в лечебную работу клиники НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, отделений гематологии и трансплантации костного мозга ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1» (Екатеринбург), ФГБНУ "НИИ фундаментальной и клинической иммунологии" (Новосибирск), а также в учебный процесс на кафедре терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В. Черноруцкого с клиникой и кафедре гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО имени проф. Б.В.Афанасьева ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

### **Личное участие автора в исследовании**

Автором диссертации были определены цели и задачи исследования, разработан его дизайн и алгоритм проведения включенных в него методик. Автор работы лично участвовал в наборе и совместной курации с врачами - онкогематологами пациентов с подозрением на наличие ОБ в структуре хРПТХ с поражением легких после алло-ТГСК, организации проведения функционального и инструментального обследования БЛС (ФВД, ВРКТ ОГК и диагностической фибробронхоскопии (ФБС)) и назначении лечения, а также разработал алгоритм оценки состояния БЛС у потенциальных доноров и реципиентов перед алло-ТГСК.

Автором работы лично создана база данных и проведена статистическая обработка полученных результатов, были проанализированы результаты настоящего исследования, на основании которых сделаны выводы и сформулированы практические рекомендации.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной характеристике больных и методам исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, списка литературы. Работа изложена на 162 страницах печатного текста, содержит 16 таблиц и 28 рисунков. Библиографический указатель включает 246 источников из них 26 отечественной и 220 зарубежной литературы.

## Основное содержание работы

### Материалы и методы исследования

Работа выполнена на базе НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой (директор, д.м.н., профессор Б.В. Афанасьев) и кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В. Черноруцкого с клиникой (заведующий кафедрой, д.м.н., профессор В.И. Трофимов) ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. Характеристика всей когорты (n=1199) и больных с ОБ (n=52) представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Базовые характеристики больных и процедуры алло-ТГСК

Характеристика	Вся когорта	ОБ
Количество пациентов, n (%)	1199 (100)	52 (100)
Когорта		
Ретроспективная	885 (74)	35 (67)
Перспективная	314 (26)	17 (33)
Возраст, годы, медиана (диапазон)	33 (18-77)	32,7 (18-58)
Пол, n (%)		
Мужской	659 (55)	27 (52)
Женский	540 (45)	25 (48)
Диагноз, n (%)		
Тяжелая апластическая анемия	59 (5)	3 (6)
Острый миелоидный лейкоз	505 (42)	21 (40)
Острый лимфобластный лейкоз	288 (24)	14 (27)
Хронический миелолейкоз	102 (9)	2 (4)
Миелодиспластический синдром	64 (5)	2 (4)
Миелопролиферативные заболевания	40 (3)	1 (2)
Лимфомы, включая хронический лимфолейкоз	141 (12)	9 (17)
Донор, n (%)		
HLA-совместимый сиблинг	301 (25)	9 (17)
Неродственный совместимый	608 (51)	23 (45)
Неродственный частично совместимый	173 (14)	9 (17)
Гаплоидентичный	117 (10)	11 (21)
Режим кондиционирования, n (%)		
МАК	421 (35)	27 (52)
РИК	778 (65)	25 (48)
Профилактика РТПХ, n (%)		
АТГ +/- ИКН, ММФ, МТХ	307 (26)	19 (37)
ИКН +/- ММФ, МТХ	197 (16)	7 (13)
птЦФ +/- ИКН +/- ММФ	695 (58)	26 (50)
Источник трансплантата, n (%)		
Костный мозг	486 (41)	16 (31)
Стволовые клетки периферической крови	713 (59)	36 (69)

Были сформированы 2 целевые и контрольная когорты больных и проведены 2 фрагмента исследования: 1. Коморбидная легочная патология и исходы алло-ТГСК у пациентов без ОБ (когорта №1); 2. Частота, факторы

риска, клиническая манифестация, эффективность лечения и долгосрочный прогноз ОБ после алло-ТГСК (когорты №2). Критерии включения в исследование: 1. Возраст на момент алло-ТГСК 18 лет и старше; 2. Первая алло-ТГСК. Дополнительные критерии когорты №1: 1. Наличие анамнестических данных о заболеваниях и факторах риска со стороны БЛС; 2. Наличие данных ФВД до алло-ТГСК. Дополнительные критерии когорты №2: 1. Верифицированный диагноз ОБ. Получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании, одобренном локальным этическим комитетом.

До алло-ТГСК анализировались данные ФВД и ВРКТ ОГК, анамнез заболеваний БЛС, инфекций нижних дыхательных путей, пульмонотоксичной терапии (цитозинарабинозид, блеомицитин, кармустин), ингибиторов иммунных контрольных точек, лучевой терапии на область грудной клетки, специфического поражения лёгких.

На момент алло-ТГСК учитывались статус основного заболевания, характеристики донора (родственный HLA-совместимый, гаплоидентичный, неродственный), источник трансплантата, режимы кондиционирования и профилактики РТПХ. Оценивалась динамика ФВД и ВРКТ ОГК через 100, 180 и 365 дней после алло-ТГСК и через каждые 3-6 месяцев позднее 1 года после алло-ТГСК. По показаниям выполнялась ФБС с комплексным микробиологическим исследованием бронхоальвеолярного лаважа по ранее разработанным методикам (Волкова А.Г. и др., 2012, 2019).

Исследование ФВД проводилось в отделении функциональной диагностики №2 (зав. отд., к.м.н. Ю.Д. Рабик) и включало спирометрию и бодиплетизмографию с бронхолитиком, оценку диффузионной способности легких для оксида углерода (DLco) на аппарате MasterScreen (CareFusion 234 GmbH, Erich Jaeger, Хёхберг, Германия) по стандартам ATS/ERS (Pellegrino, R. et al., 2005). DLco определялась методом однократного вдоха с задержкой дыхания с использованием смеси оксида углерода (0,26%), гелия (9,3%) и синтетического воздуха и коррекцией значения по уровню гемоглобина (Hb) методом Cotes и дополнительно методом Dinakara по формуле: скорректированный показатель DLco = нескорректированный DLco / (0,06965 × Hb г/дл) (Cotes, J.E., 1979; Dinakara P. et al., 1970). Использовались формулы должных величин Клемента Р.Ф. (1987). Анализировались ОФВ1, индекс Тиффно, остаточный объем легких (ООЛ) и DLco.

Мультиспиральная ВРКТ ОГК выполнялась в отделении рентгеновской компьютерной томографии №2 (руководитель, д.м.н. Лукина О.В.) на аппаратах Optima CT660 (GE Hangwei Medical Systems Co. Ltd, США).

Диагноз ОБ устанавливали согласно критериям NIH (2014): 1) индекс Тиффно < 0,7 (70%); 2) ОФВ1 < 75% от должных величин со снижением ≥10% за менее чем 2 года; 3) Отсутствие активной инфекции нижних дыхательных путей; 4) Один из 2-х признаков: (а) «воздушные ловушки» в фазу выдоха или утолщение стенок мелких дыхательных путей или наличие бронхиолоэктазов по данным ВРКТ ОГК; (б) ООЛ > 120% или отношение

ООЛ к общей емкости легких (ОЕЛ) > верхней границы 90% доверительного интервала. При наличии внелегочных проявлений хРТПХ достаточно первых 3-х критериев. Степень тяжести ОБ определялась показателем ОФВ1: 0 степень -  $\geq 80\%$ , 1 - 60-79%, 2 - 40-59%, 3 -  $\leq 39\%$  (НИН, 2005, 2014). Тяжесть одышки оценивалась с помощью опросника mMRC и шкалы НИН (2014).

Эффективность лечения ОБ оценивалась по шкале НИН (2014): 1. Полный ответ – нормализация ОФВ1, при невозможности оценки ФВД, степень одышки 0 ст по НИН. 2. Частичный ответ – увеличение ОФВ1 на  $\geq 10\%$  от должной величины или уменьшение одышки на 1 балл и более. 3. Прогрессия - снижение ОФВ1 на  $\geq 10\%$  от должной величины или нарастание одышки на 1 балл и более по НИН (за исключением изменения с 0 до 1 ст.). При изменении ОФВ1 на  $< 10\%$  констатировалась стабилизация.

Анализ проведен по состоянию на 1 июля 2021 года. Описательные характеристики включали число наблюдений, пропорции, медианы, диапазон значений, межквартильные размахи, 95% доверительные интервалы (ДИ). Различия между группами оценивались с помощью критериев Манна-Уитни и Крускала-Уоллиса (количественные характеристики), точного теста Фишера и хи-квадрат Пирсона (категориальные характеристики). Повторные измерения ФВД оценивали с использованием критерия Фридмана.

Момент установления диагноза ОБ определяли датой выявления критериальных изменений ФВД, дебют - датой документации первых симптомов, определенно связанных с ОБ при исключении или достижении устойчивого контроля инфекционного процесса. Кумулятивная частота ОБ рассчитывалась от даты алло-ТГСК до даты диагноза ОБ. Смерть до развития ОБ, рецидив и отторжение трансплантата считались конкурирующими рисками. Для оценки потенциальных факторов риска развития ОБ использована регрессионная модель Fine-Gray для конкурирующих событий.

Общая выживаемость (ОВ) определялась от алло-ТГСК, диагноза ОБ или различных ландмарков после алло-ТГСК (9, 12, 18, 24, 30 и 36 месяцев) до момента последнего наблюдения или смерти. Контрольную группу составили пациенты, не развившие ОБ и пережившие без рецидива или отторжения трансплантата соответствующий ландмарк. ОВ оценивалась по методу Каплана-Майера и log-rank критерия. Неблагоприятные исходы классифицированы на связанные с рецидивом (датой рецидива) и безрецидивную летальность (БРЛ) (датой смерти от причин, несвязанных с рецидивом). Вклад различных причин неблагоприятного прогноза (рецидивы и БРЛ) оценивался с помощью сложенных кривых кумулятивной частоты. Факторы, влияющие на ОВ больных с ОБ, оценивались в многофакторной модели пропорциональных рисков Кокса с пошаговой селекцией статистически значимых факторов в финальную модель. Подбор пороговых значений непрерывных показателей проводился с помощью ROC-анализа.

Использованы пакеты SAS, версия 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, США), EZR, версия 2.15.2 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

### Результаты исследования

На первом этапе настоящего исследования проводилась оценка вклада предтрансплантационных нарушений ФВД и коморбидной легочной патологии в исходы алло-ТГСК (n=355).

Табакокурение в анамнезе имели 32% пациентов, в том числе с лимфомами (41%), МПЗ и МДС (39%), острыми лейкозами (30%) и ТАА (19%). Индекс курильщика более 20 пачек/лет чаще имели пациенты с МПЗ и МДС (48%), в сравнении с больными с острыми лейкозами (22 %) и лимфомами (21 %) ( $p=0,0461$ ). Хронические бронхолегочные заболевания до алло-ТГСК имелись у 19 (5,3%) пациентов, включая ХОБЛ – 15 (4,2%) и бронхиальную астму – 4 (1,1%). При этом частота сопутствующей ХОБЛ оказалась статистически значимо выше среди пациентов с МПЗ и МДС - 7/54 (13%) по сравнению с 0/27 (0%), 5/215 (2%) и 3/59 (5%) при ТАА, острых лейкозах и лимфомах соответственно ( $p=0,0038$ ).

Инфекции нижних дыхательных путей имелись в 44,9% случаев, в том числе пневмония – в 35,8%. Верифицированный инвазивный микоз и туберкулез легких имелись в 16% и 2,8% случаев соответственно.

Потенциальными пульмонотоксичными факторами предшествующей терапии являлись использование цитарабина (65%), блеомицина (8,2%), кармустина (5,2%), высокодозной химиотерапии с аутологичной ТГСК (8,5%), ингибиторов иммунных контрольных точек (5,4%) и лучевой терапии на область средостения и легкие (6,2%).

КТ-изменения легких были обнаружены у 70,4% пациентов, включая локальный пневмофиброз (30%) и очаговые изменения (50%).

Анализ ФВД до алло-ТГСК базировался на оценке ОФВ1 и DLco, входящих в индекс коморбидности НСТ-С1 (таблица 2). Критериальное снижение ОФВ1 имелось в 25% случаев, включая 14%, 9% и 2% легкой, средней и тяжелой степени соответственно.

Таблица 2 – Параметры ФВД до проведения алло-ТГСК

Параметр	Медиана	Диапазон		Квартиль	
		Мин	Макс	Нижний	Верхний
ЖЕЛ, % долж.	99,9	39,0	157,0	90,1	110,0
ФЖЕЛ, % долж.	99,2	44,4	147,0	90,4	108,6
ОФВ1, % долж.	100,6	49,0	145,0	90,0	109,6
Индекс Тиффно, %	83,0	55,8	166,8	75,8	89,4
DLco (Cotes), % долж.	64,6	39,8	107,1	54,4	79,2
DLco (Dinakara), % долж.	84,2	51,1	130,0	72,4	94,4
Va, % долж.	93,1	60,5	130,5	85,5	102,6
Kco (Cotes), % долж.	69,2	42,9	102,7	59,2	78,1
Kco (Dinakara), % долж.	89,7	60,0	147,7	78,3	99,3

На момент оценки ФВД DLco медиана Hb составила 103 г/л (58-164). Анемия имела у 80% женщин и 57% мужчин. При применении традиционного метода Cotes для коррекции DLco по Hb, снижение DLco

выявлено в 96% случаев. Метод коррекции Dinakara более адекватно нивелировал вклад анемии в снижение DLco (69% больных), в том числе 29%, 28% и 12% легкой, средней и тяжелой степени соответственно. Бронхообструктивные нарушения в виде снижения индекса Тиффно чаще обнаруживались у пациентов с МПЗ и МДС (медиана 79,1%), а снижение DLco после коррекции по Hb (медиана 67,7%) – у пациентов с лимфомами.

По наибольшему вкладу снижения ОФВ1 и DLco 68 (19%), 49 (14%) и 14 (4%) пациентов отвечали критериям НСТ-С1 легкой (1), средней (2) и тяжелой (3) степени коморбидной легочной патологии соответственно, а в 224 (63%) случаях отсутствовали нарушения (0). В этих группах были выявлены статически значимые различия кумулятивной частоты перевода больных на ИВЛ и летальных исходов, несвязанных с рецидивом основного заболевания (рисунок 1А и 1Б).

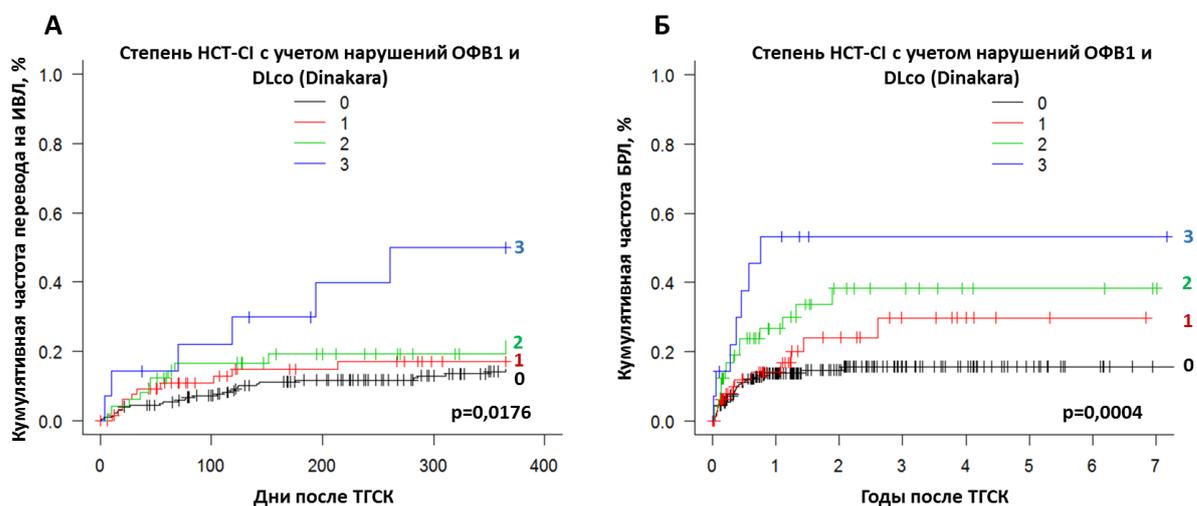


Рисунок 1 – Значение тяжести коморбидной легочной патологии (НСТ-С1): А. Кумулятивная частота перевода на ИВЛ. Б. Безрецидивная летальность.

Кумулятивная частота перевода на ИВЛ в течение 100 дней после алло-ТГСК составила 7,2% (95% ДИ, 3,8-10,6), 10,9% (95% ДИ, 2,9-18,2), 16,7% (95% ДИ, 5,4-26,6) и 22,1% (95% ДИ, 0-41,3) при коморбидной легочной патологии 0, 1, 2, 3 степени соответственно ( $p=0,0176$ ). Кумулятивная частота БРЛ в течение 12 месяцев после алло-ТГСК составила 13,8 % (ДИ 95 %, 9,5-18,9), 14,1 % (ДИ 95 %, 6,4-24,7), 26,7 % (ДИ 95 %, 14,5-40,4) и 53,2 % (ДИ 95 %, 22,1-76,9) при 0, 1, 2, 3 степени соответственно ( $p=0,0004$ ).

Риск развития рецидива после алло-ТГСК не зависел от степени коморбидной легочной патологии НСТ-С1. Учитывая значительные различия в БРЛ, коморбидная легочная патология была ассоциирована со снижением ОВ: 71,9 % (95 % ДИ, 63,8-78,5), 61,9 % (95 % ДИ, 42,5-76,4), 54,3 % (95 % ДИ, 36,2-69,1) и 39,0 (95 % ДИ, 14,3-63,3) через 5 лет после алло-ТГСК при 0, 1, 2 и 3 степени коморбидной легочной патологии соответственно ( $p=0,0014$ ).

На следующем этапе изучены частота, факторов риска, клиническая манифестация и динамика формирования ОБ. Диагноз ОБ установлен у 42 из 1189 больных, трансплантированных в 2008-2019 гг. С учетом конкурирующих рисков кумулятивная частота ОБ достигла 1,8% (95% ДИ, 1,2-2,7), 3,9 (95% ДИ, 2,8-5,2) и 4,5% (95% ДИ, 3,2-6,1) в течение 1, 3 и 5 лет соответственно (рисунок 2А). При использовании 100-дневного ландмарка кумулятивная частота ОБ составила 2,9% (95% ДИ, 1,9-4,1), 4,7% (95% ДИ, 3,3-6,3) и 5,4% (95% ДИ, 3,8-7,3) соответственно (рисунок 2Б).

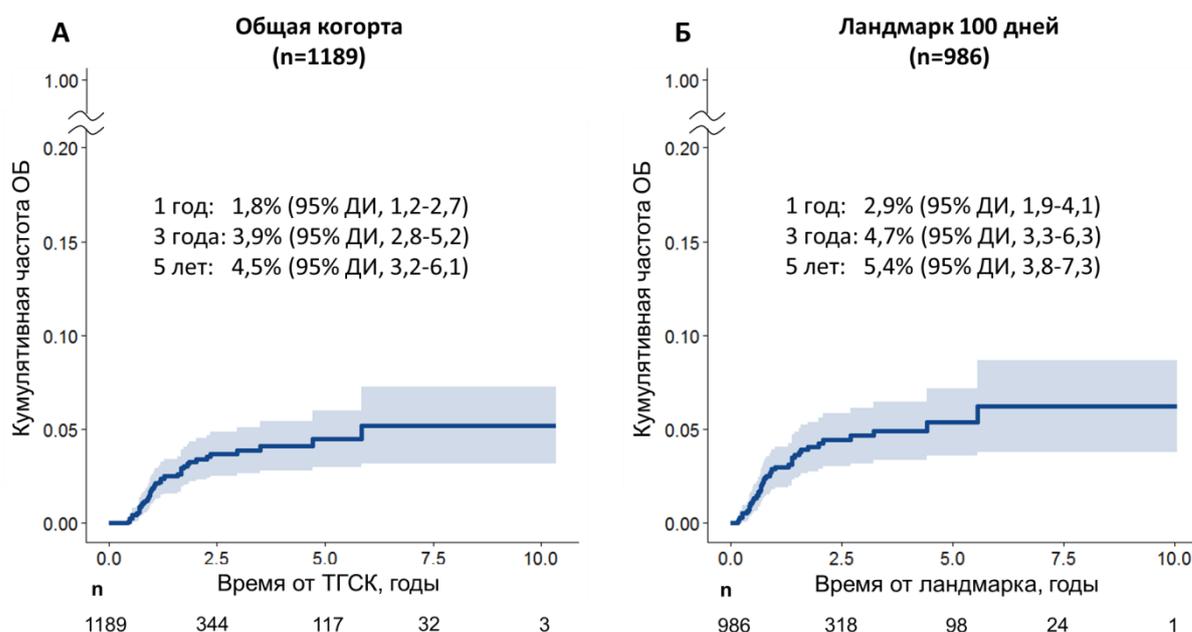


Рисунок 2 - Кумулятивная частота развития ОБ. А. Общая когорта. Б. Ландмарк анализ больных, переживших 100 дней после алло-ТГСК.

Первые симптомы ОБ развивались в интервале от 86 до 1771 дней после алло-ТГСК, медиана – 321 день. ОБ был диагностирован в течение первого, второго года и в более поздние сроки после алло-ТГСК у 21 (50%), 14 (33%) и 7 (17%) больных соответственно. Медиана времени до установления диагноза ОБ составила 371 (161-2134) день.

В однофакторном анализе в общей когорте и при использовании 100-дневного ландмарка риск развития ОБ был ассоциирован с использованием неродственного частично совместимого и гаплоидентичного донора, МАК и режима профилактики РТПХ без включения птЦФ. Многофакторный анализ подтвердил эти закономерности. Частота развития ОБ была статистически значимо выше у пациентов, получавших гаплоидентичную и неродственную частично-совместимую алло-ТГСК (отношение рисков (ОР) 2,301, 95% ДИ, 1,247- 4,246,  $p=0,0076$ ) с использованием МАК (ОР 2,544, 95% ДИ, 1,384-4,674,  $p=0,0026$ ) и режима профилактики РТПХ без включения птЦФ (ОР 2,152, 95% ДИ, 1,154-4,013) (рисунок 3).

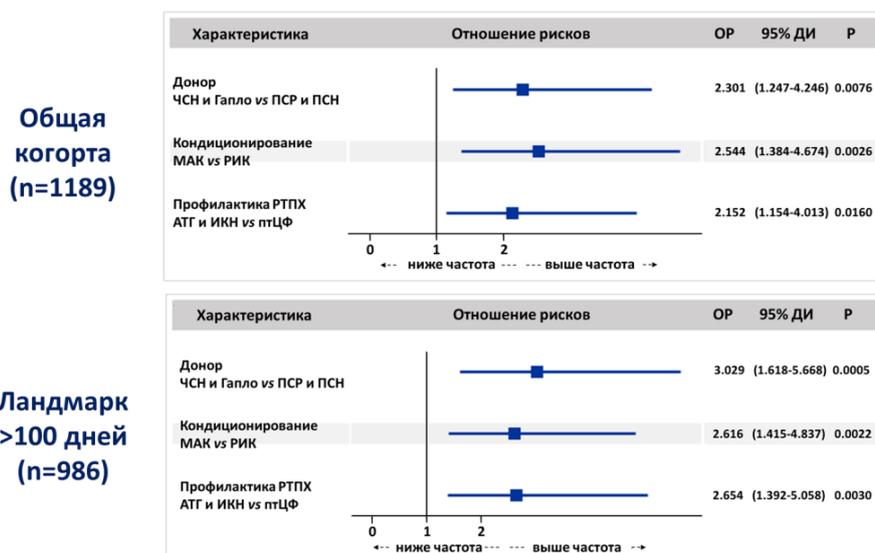


Рисунок 3 - Многофакторный анализ факторов риска ОБ

Формирование бронхообструктивных нарушений у пациентов с ОБ отражает динамика ОФВ1 от предтрансплантационного и до последнего исследования после алло-ТГСК в сравнении с контрольной группой. Статистически значимых различий ОФВ1 до проведения алло-ТГСК между больными с ОБ и контрольной группой не выявлено. Медиана ОФВ1 составила 98,1% (64-124) против 99,0% (49-145),  $p=0,3748$  (рисунок 4).

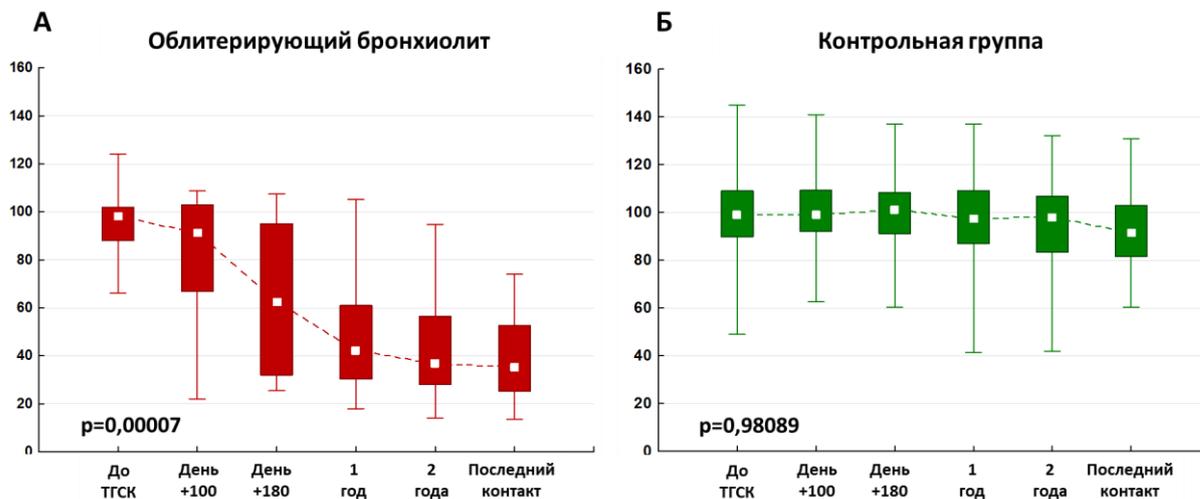


Рисунок 4 – Динамика ОФВ1 у пациентов с ОБ (А) и в контрольной группе (Б). Данные представлены в виде медианы ОФВ1, межквартильного размаха, минимального и максимального значений

Контрольная группа не показала значимой динамики ОФВ1 от исходного уровня (анализ повторных измерений,  $p=0,9809$ ) (рисунок 4Б). Медиана ОФВ1 в разные сроки после алло-ТГСК колебалась в пределах 92-101%. В то же время при развитии ОБ было выявлено прогрессирующее снижение ОФВ1 ( $p=0,00007$ ), наиболее выраженное между 100 днём (медиана 91%) и 1 годом (медиана 42%) после алло-ТГСК (рисунок 4А).

Анализ эффективности лечения и прогноза ОБ проведен у 52 больных. Использовались 4 компонента: 1. Флутиказон, азитромицин и монтелукаст (FAM) - подобные комбинации в сочетании с небулайзерной и муколитической терапией (94%); 2. Продолжение базовой ИСТ: ЦсА или такролимус (50%), сиролимус (35%), ММФ (14%); 3. Системные ГКС (52%); 4. Вторая и последующие линии терапии: ЭКФ (25%), низкие дозы рекомбинатного интерлейкина-2 (рИЛ-2) (19%), ингибиторы тирозинкиназ (иматиниб, дазатиниб) (33%) и ингибитор JAK руксолитиниб (39%).

Ответ на терапию через 6-12 месяцев оценен у 45 больных. У 32 (71%) больных динамика ОФВ1 укладывалась в критерии стабилизации (медиана +0,86%, интервал -9,92% – +9,78%). Наряду с этим 9 (20%) больных демонстрировали прогрессию ОБ с дальнейшим снижением ОФВ1 более чем 10% (медиана -18,0%, интервал -28,93% – -14,7%) и только в 4 случаях (9%) имелись критерии частичного ответа с повышением ОФВ1 более чем на 10% (медиана +14,6%, интервал +12,81% – +22,8%).

К моменту последнего контакта или смерти отмена системных ГКС проведена у 17 из 27 больных (63%), ИСТ – только у 3 из 51 больных (6%). На рисунке 5 представлено распределение пациентов по динамике ОФВ1 (дельта) с выделением 3 подгрупп согласно достигнутому ответу на лечение.

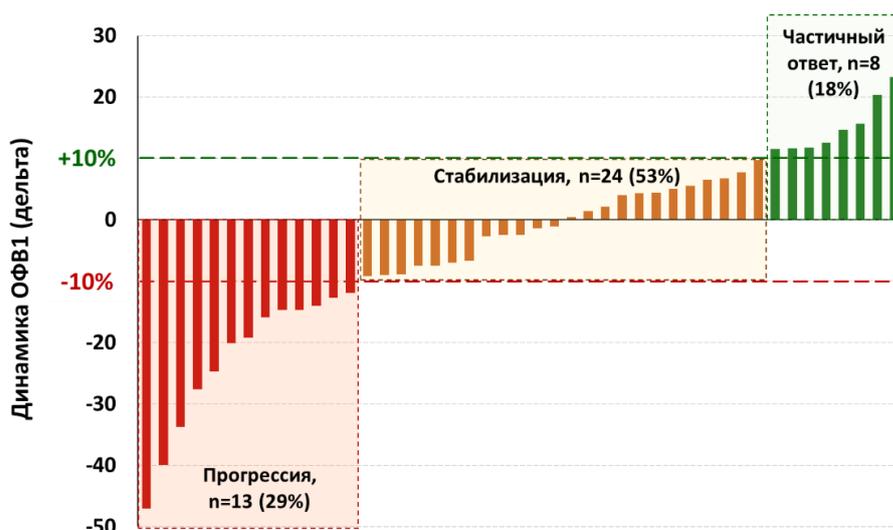


Рисунок 5 – Ответ на терапию на момент последнего контакта

Дальнейшую прогрессию бронхиальной обструкции демонстрировали 13 (29%) больных (медиана дельты ОФВ1 -19,21%, интервал -47,06% – -11,9%), в то время как критерии частичного ответа достигли 8 (18%) больных (медиана дельты ОФВ1 +13,6%, интервал +11,5% – +23,2%). В остальных 24 (53%) случаях наблюдалась стабилизация (медиана дельты ОФВ1 -0,35%, интервал -9,2% – +9,7%). Общая эффективность лечения (стабилизация и частичный ответ) на момент последнего контакта документирована у 32 из 45 больных (71,1%). Клинический ответ в виде уменьшения или стабилизации одышки на момент последнего контакта достигнут у 30 (58%) и 40 (77%) больных с использованием шкал NIH и mMRC соответственно (рисунок 6).

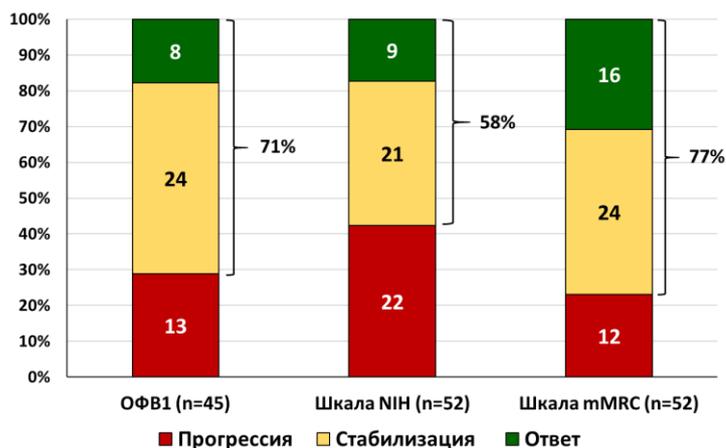


Рисунок 6 – Ответ на терапию по динамике ОФВ1, шкале NIN и шкале mMRC на момент последнего контакта

Эффективность руксолитиниба оценена у 20 больных в сравнении с контрольной группой (n=32) (рисунок 6). При медиане наблюдения 27 месяцев (5-102) в группе руксолитиниба 5 (26%) больных развили частичный ответ, 7 (37%) – стабилизацию и 7 (37%) – прогрессирование. В контрольной группе частичный ответ, стабилизация и прогрессирование имелись в 3 (12%,  $p=0,253$ ), 17 (65%) и 6 (23%) случаях соответственно. Медиана дельты ОФВ1 составила -2,5% (-40,0% - +23,2%) и -1,91% (-47,06% - +15,06%) в группе руксолитиниба и контроле, соответственно ( $p=0,9547$ ).

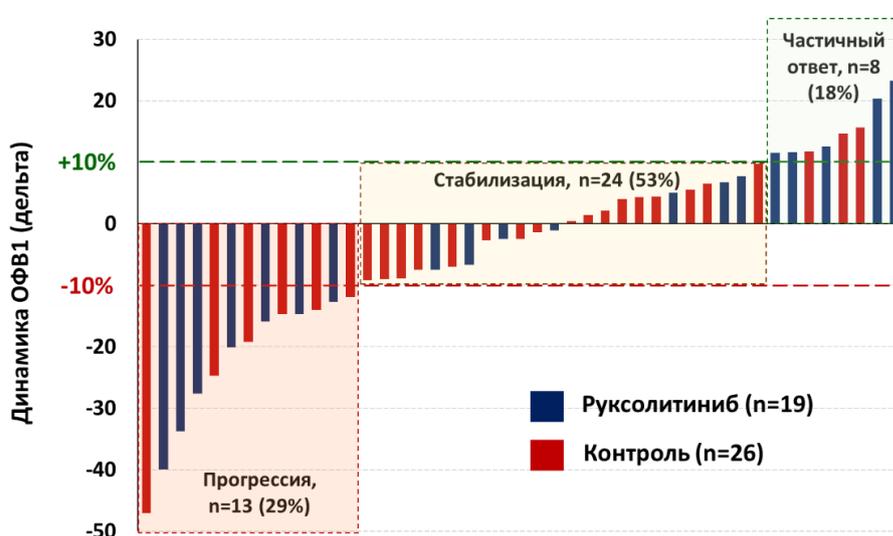


Рисунок 6 – Ответ на терапию по изменениям ОФВ1 на момент последнего контакта в группе руксолитиниба и контрольной группе

Клиническая оценка одышки также не выявила статистически значимых различий в частоте частичного ответа: 15% против 19% по шкале NIN и 30% против 31% по шкале mMRC ( $p=1,0$ ). В группе руксолитиниба реже назначались системные ГКС: 35% против 63% в контроле ( $p=0,049$ ).

По состоянию на 01.07.2021 32 (62%) больных с ОБ оставались живы. Погибли 20 больных вследствие хРТПХ и инфекционных осложнений (n=16, 80%) или рецидива (n=4, 20%). Кумулятивная частота рецидива и БРЛ в течение 5 лет составили 10,9% (95% ДИ, 4,0-21,9) и 34,5% (95% ДИ, 19,5-50,0) соответственно. В результате 3- и 5-летняя ОВ составила 58,9% (95% ДИ, 42,2-72,3) и 54,4% (95% ДИ, 36,7-69,1) соответственно (рисунок 7А).

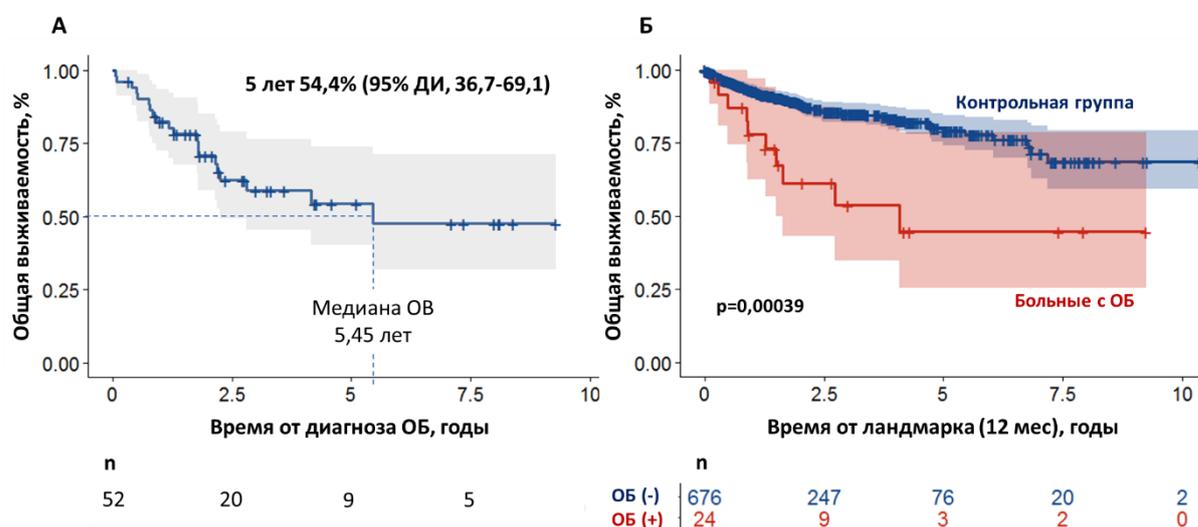


Рисунок 7 – Общая выживаемость. А. Вся когорта ОБ (n=52). Б. ОБ больных с ОБ и контрольной группы (ландмарк 12 месяцев после алло-ТГСК).

ОБ как зависящая от времени ковариата определял неблагоприятный прогноз ОВ во всей когорте (ОР 1,856, 95% ДИ, 1,181-2,919, p=0,0074). В ландмарк-анализе ОБ сохранял свое значение как фактор ОВ с наибольшей чувствительностью 12-месячного ландмарка. К этому моменту 700 больных оставались живы и не развили рецидив, у 24 больных был диагностирован ОБ, а 676 – составили контрольную группу. Погибли 10 больных (42%) с ОБ, без развития рецидива - 9 (90%). В контрольной группе погибли 84 больных (12%) вследствие рецидива (n=37, 44%), вторичной опухоли (n=4, 5%) или БРЛ (n=43, 51%). ОВ больных с ОБ в течение 3 и 5 лет составила 53,7% (95% ДИ, 28,4-73,5) и 44,7% (95% ДИ, 19,7-67,1), в контрольной группе – 85,0% (95% ДИ, 81,3-88,1) и 79,1% (95% ДИ, 73,3-83,8) (p=0,0004) (Рисунок 7Б).

На ОВ у больных с ОБ в многофакторной модели влияли возраст более 34 лет (ОР 3,482 (95% ДИ, 1,294-9,373), p=0,0135), выраженность одышки по шкале NIN (ОР 2,853 (95% ДИ, 1,336-6,090) p=0,0068) и МАК (ОР 3,152 (95% ДИ, 1,196-8,308), p=0,0202). Наиболее сильно дискриминировал ОВ возраст больных. Пятилетняя ОВ составила 70,6% (95% ДИ, 42,8-86,7) и 36,0% (95% ДИ, 15,4-57,2) у больных младше и старше 34 лет соответственно (p=0,0061). ОВ прогрессивно снижалась в зависимости от степени одышки согласно критериям NIN: 100%, 66,0% (95% ДИ, 35,9-84,5), 41,4% (95% ДИ, 19,6-62,0) и 33,3% (95% ДИ, 0,9-77,4) при 0, 1, 2 и 3 степени соответственно (p=0,016).

## ВЫВОДЫ

1. Взрослые реципиенты алло-ТГСК имеют широкий спектр причин коморбидной легочной патологии, в том числе табакокурение (32%), инфекционные (45%) и неинфекционные (5%) заболевания легких, анамнез пульмонотоксичной химиотерапии (72%), лучевой терапии на область средостения (6%), которые формируют к моменту проведения алло-ТГСК нарушения диффузионной способности легких (69%) и бронхиальной проходимости (25%). Бронхообструктивные нарушения чаще обнаруживались у больных с МПЗ и МДС, а нарушения диффузионной способности легких – у больных с лимфомами.
2. Степень коморбидной легочной патологии по НСТ-С1 повышает риск перевода больных на ИВЛ (степень 0 - 7,2%, 1 - 10,9%, 2 - 16,7%, 3 - 22,1% в течение 100 дней,  $p=0,0176$ ) и является независимым фактором риска безрецидивной летальности после алло-ТГСК (ОР 1,393, 95% ДИ 1,027-1,889,  $p=0,033$ ).
3. Кумулятивная частота развития ОБ после алло-ТГСК составляет 1,8% (95% ДИ, 1,2-2,7), 3,9 (95% ДИ, 2,8-5,2) и 4,5% (95% ДИ, 3,2-6,1) в течение 1, 3 и 5 лет соответственно. Прогрессирующее снижение бронхиальной проходимости отмечается в течение первого года после алло-ТГСК и опережает установление диагноза ОБ.
4. Риск развития ОБ ассоциирован с алло-ТГСК от неродственного частично HLA-совместимого и гаплоидентичного донора (ОР 2,301, 95% ДИ, 1,247-4,246,  $p=0,0076$ ), использованием МАК (ОР 2,544, 95% ДИ, 1,384-4,674,  $p=0,0026$ ) и режима профилактики РТПХ без включения птЦФ (ОР 2,152, 95% ДИ, 1,154-4,013).
5. Превалирующим результатом лечения ОБ с включением протокола FАM / FАM-подобной схемы и различных комбинаций системной ИСТ является стабилизация бронхообструктивных нарушений (53%), частичный ответ достигается у 18% больных.
6. Общая эффективность руксолитиниба в лечении ОБ после алло-ТГСК сопоставима с другими видами лечения с достижением частичного ответа по ОФВ1 (26% против 12% в контроле) и стабилизации ОБ (37% против 65%) при меньшей частоте системной терапии ГКС (35% против 63% в контрольной группе,  $p=0,049$ ).
7. Развитие ОБ сопряжено со снижением общей выживаемости после алло-ТГСК (ОР 1,856, 95% ДИ, 1,181-2,919,  $p=0,0074$ ). Независимыми факторами риска летальности у больных с ОБ выступают возраст старше 34 лет (ОР 3,482 (95% ДИ, 1,294-9,373),  $p=0,0135$ ), МАК (ОР 3,152 (95% ДИ, 1,196-8,308),  $p=0,0202$ ) и выраженность одышки на момент установления диагноза НИН (ОР 2,853 (95% ДИ, 1,336-6,090)  $p=0,0068$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Кандидатам на проведение алло-ТГСК требуется комплексная оценка всех потенциальных факторов коморбидной легочной патологии с учетом анамнеза основного заболевания, проведенного лечения, анамнеза жизни, выполнение ВРКТ ОГК и комплексного исследования ФВД, включая обязательную оценку диффузионной способности легких (показатель DLco).
2. В связи со значительным вкладом анемического синдрома основного заболевания коррекция DLco на уровень Hb у реципиентов алло-ТГСК по методу Cotes недостаточно информативна и должна проводиться методом Dinakara по следующей формуле: скорректированный показатель DLco = нескорректированный показатель DLco/(0,06965 × Hb г/дл).
3. С целью своевременной диагностики ОБ на ранних стадиях развития рекомендовано выполнение контрольного исследования ФВД с оценкой показателей ОФВ1, ЖЕЛ, ФЖЕЛ, индекса Тиффно и DLco через 3, 6, 9 и 12 месяцев в течение первого года после алло-ТГСК.
4. Снижение показателя ОФВ1 при нормальном значении или снижении индекса Тиффно может быть обусловлено текущим инфекционным процессом нижних дыхательных путей и носить транзиторный обратимый характер. В то же время активная бронхолегочная инфекция не позволяет исключить наличие ОБ в структуре хРТПХ, что требует динамического наблюдения ФВД и ВРКТ ОГК с оценкой фазы «вдоха-выдоха» по мере ее купирования.
5. В случае установления диагноза ОБ необходимо выполнение контрольного комплексного исследования ФВД (спирометрия, общая плетизмография, оценка DLco) каждые 3 месяца в течение первого года от момента установления диагноза ОБ.
6. Стабилизация течения или частичный ответ на лечение ОБ по данным ОФВ1 и/или шкале NIH (mMRC) при невозможности выполнения ФВД позволяют уменьшить частоту контрольных исследований ФВД до 1 раза в 6 месяцев. В случае функциональной и/или клинической прогрессии ОБ необходимо осуществлять контроль ФВД 1 раз в 2 месяца до момента стабилизации или частичного ответа.
7. При подозрении на наличие ОБ необходимо раннее назначение FAM или FAM-подобной терапии до момента подтверждения или исключения легочной формы хРТПХ.
8. Лечение подтвержденного ОБ должно включать схему FAM или FAM-подобной терапии в сочетании с системным лечением хРТПХ. С целью раннего уменьшения дозы и отмены системных ГКС рекомендовано использование руксолитиниба, которое следует проводить с учетом других органных проявлений хРТПХ.

### Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Kulagin, E.A. Clinical features and prognostic value of functional disorders and pulmonary comorbidity in adult patients prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / E.A. Kulagin, A.G. Volkova, I.Yu. Nikolaev, O.V. Goloshchapov, A.G. Smirnova, T.A. Rudakova, E.I. Darskaya, E.V. Morozova, N.B. Mikhaylova, Ju.D. Rabik, V.G. Timchik, T.I. Shchemelinina, R.D. Skvortsova, T.S. Razumovskaya, S.N. Bondarenko, I.S. Moiseev, V.N. Marchenko, V.I. Trofimov, B.V. Afanasyev // Cellular Therapy and Transplantation. – 2019. – Vol. 8, №. 2. – P. 26-37.**
2. **Kulagin, E.A. Underlying disease-specific pattern of pulmonary comorbidity factors in adults before allogeneic HSCT / E.A. Kulagin, A.G. Volkova, I.Yu Nikolaev, A.G. Smirnova, Ju. D. Rabik, V.I. Trofimov, B.V. Afanasyev // Cellular Therapy and Transplantation. – 2019. – Vol. 8, №. 3. – P. 71-73.**
3. **Кулагин, Е.А. Факторы риска и прогностическое значение нарушений функции внешнего дыхания у взрослых пациентов перед аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток / Е.А. Кулагин, А.Г. Волкова, А.Г. Смирнова, Ю.Д. Рабик, В.И. Трофимов, Б.В. Афанасьев // Сборник трудов XXIX Национальный конгресса по болезням органов дыхания; под. ред. акад. А.Г. Чучалина. – М. : ДизайнПресс, 2019. – С.178-179**
4. **Кулагин, Е.А. Функциональное состояние бронхолегочной системы у взрослых пациентов, получающих аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток / Е.А. Кулагин, А.Г. Волкова, И.Ю. Николаев, О.В. Голощапов, А.Г. Смирнова, Ю.Д. Рабик, О.В. Лукина, В.И. Трофимов, Б.В. Афанасьев; VIII конгресс Национальной ассоциации фтизиатров с международным участием (25–27 ноября 2019 года, Санкт-Петербург) [Электронный ресурс]: электронное приложение к журналу «МедАльянс» № 3/2019 г. (ISSN 2307-6348). Тезисы докладов; под ред. д-ра мед. наук, проф. П.К. Яблонского. – СПб., 2019. – С. 157-158.**
5. **Кулагин, Е.А. Функциональные нарушения и коморбидная патология легких у взрослых пациентов при проведении аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / Е.А. Кулагин; В книге: Санкт-Петербургские научные чтения-2019. Тезисы VIII международного молодежного медицинского конгресса. Санкт-Петербург, 2019. – С. 81.**
6. **Moiseev, I.S. Long-term outcomes of ruxolitinib therapy in steroid-refractory graft-versus-host disease in children and adults / I.S. Moiseev, E.V. Morozova, T.A. Bykova, O.V. Paina, A.G. Smirnova, A. A. Dotsenko, E.S. Borzenkova, A.N. Galimov, Ya.V. Gudognikova, K. A. Ekushov, P.V. Kozhokar, A. A. Osipova, O.V. Pirogova, T.A. Rudakova, O.U. Klimova, N.Yu. Tsvetkov, E.A. Kulagin, E.A. Surkova, S.V. Lapin, G.G. Rodionov, S.I. Moiseev, Yu.A. Serov, L.S. Zubarovskaya, B.V. Afanasyev // Bone Marrow Transplantation. – 2020. – Vol.55, №7. - P. 1379-1387.**

7. **Кулагин, Е. А.** Облитерирующий бронхиолит после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Материалы V Конгресса гематологов России / **Е.А. Кулагин**, А.Г. Волкова, И.Ю. Николаев, Ю.Д. Рабик, В.Г. Тимчик, А.Г. Смирнова, И.С. Моисеев, С.Н. Бондаренко, В.В. Байков, В.И. Трофимов, Б.В. Афанасьев // Гематология и трансфузиология. – 2020. – Т. 65, № 1 (Прил. 1). – С. 32.
8. Быкова, Т.А. Руксолитиниб для стероид-рефрактерной реакции «трансплантат против хозяина»: результаты проспективного одноцентрового исследования у детей и взрослых. Материалы V Конгресса гематологов России / Т.А. Быкова, И.С.Моисеев, Е.В. Морозова, Е.И. Дарская, А.Г. Смирнова, О.В. Паина, А.А. Осипова, А.А. Доценко, Е.С. Борзенкова О.В. Пирогова, Т.А. Рудакова, О.У. Шакеева, Н.Ю. Цветков, **Е.А. Кулагин**, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев // Гематология и трансфузиология. – 2020. – Т. 65, № 1 (Прил. 1). – С. 20.
9. Николаев, И.Ю. Корреляция структурных и функциональных изменений ткани у пациентов после трансплантации костного мозга с поражением легких в рамках хронической реакции трансплантат против хозяина / И.Ю. Николаев, **Е. А. Кулагин**, А. Г. Волкова, А. Г. Смирнова, Ю. Д. Рабик, В. И. Трофимов, Б. В. Афанасьев // Лучевая диагностика и терапия. – 2020. - №1 S. – С. 79-80.
10. Bykova, T. Long term Outcomes of Ruxolitinib Therapy in steroid-refractory graft-versus-host Disease in Children and Adults. The 46<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation: Physicians Poster Session (P001-P706) / T. Bykova, I. Moiseev, E. Morozova, E. Darskaya, O. Paina, A. Smirnova, A. Dotcenko, E. Borzenkova, A. Galimov, Ya. Gudognikova, K. Ekushev, P. Kozhokar, A. Osipova, O. Pirogova, T. Rudakova, O. Shakeeva, N. Tsvetkov, **E. Kulagin**, L. Zubarovskaya, B. Afanasyev // Bone Marrow Transplantation. – 2020. – Vol. 55 (Suppl. 1). – P. 333-334.
11. **Kulagin, E.** Bronchiolitis Obliterans Syndrome in the Changing Landscape of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. The 46<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation: Physicians Poster Session (P001-P706) / **E. Kulagin**, A. Volkova, I. Nikolaev, Ju. Rabik, V. Timchick, A. Smirnova, T. Bykova, T. Rudakova, E. Darskaya, A. Alyanskiy, I. Moiseev, S. Bondarenko, V. Trofimov, B. Afanasyev // Bone Marrow Transplantation. – 2020. – Vol. 55 (Suppl. 1). – P. 616-617.
12. **Кулагин, Е.А.** Факторы риска и прогноз облитерирующего бронхиолита после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / **Е.А. Кулагин**, В.Р. Янбухтина, А.Г. Волкова, И.Ю. Николаев, А.Г. Смирнова, Ю.Д. Рабик, И.С. Моисеев, В.И. Трофимов; Сборник трудов XXX Национальный конгресса по болезням органов дыхания; под. ред. акад. А.Г. Чучалина. – М.: ДизайнПресс, 2020. – С. 63.
13. **Kulagin, E.A.** Dynamics of the airflow obstruction formation, response to treatment and overall survival in adult patients with bronchiolitis obliterans

- after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / **Е.А. Kulagin**, A.G. Volkova, V.R. Yanbukhtina, A.G. Smirnova, Yu.Yu. Vlasova, I.K. Golubovskaya, S.N. Bondarenko, I.S. Moiseev, Ju.D. Rabik, V.I. Trofimov, B.V. Afanasyev // Cellular Therapy and Transplantation. – 2020. – Vol. 9, №. 3. – P. 78-80.
14. **Кулагин, Е.А.** Синдром облитерирующего бронхиолита у взрослых пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / **Е.А. Кулагин**, А.Г. Волкова, И.Ю. Николаев, А.Г. Смирнова, Ю.Д. Рабик, И.С. Моисеев, В.И. Трофимов; Сборник тезисов Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием «Боткинские чтения» под редакцией: академика РАН Мазурова В.И., доцента Трофимова Е.А. – СПб. : Человек и его здоровье, 2021 – С. 155.
15. **Kulagin, E.A.** Ruxolitinib for Bronchiolitis Obliterans Syndrome after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation / **Е.А. Kulagin**, A.G. Volkova, A.A. Dotsenko, V.R. Yanbukhtina, Ju.D. Rabik, A.G. Smirnova, I.K. Golubovskaya, V.I. Trofimov, I.S. Moiseev // Blood. – 2021. – Vol. 138 (Suppl. 1). – P. 3899.
16. Obukhova, A.A. Portable non-invasive lung ventilation for bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / A.A. Obukhova, V.A. Pavlova, N.V. Markov, A.V. Zinchenko, C.A. Popova, Yu.N. Kuznetsov, V.R. Yanbukhtina, **Е.А. Kulagin**, R.D. Skvortsova, Ju.D. Rabik, A.G. Smirnova, A.N. Kulikov // Cellular Therapy and Transplantation. – 2021. – Vol. 10, №. 3. – P. 57-59.
17. **Кулагин, Е.А.** Частота, факторы риска и клиническая характеристика облитерирующего бронхиолита после аллогенной трансплантации стволовых клеток / **Е.А. Кулагин**, А.Г. Волкова, И.Ю. Николаев, А.Г. Смирнова, И.К. Голубовская, Ю.Д. Рабик, Р.Д. Скворцова, И.С. Моисеев, В.И. Трофимов // Пульмонология – 2022. – Т.32, №1. – С. 77-88.

### Список сокращений

Алло-ТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток  
 АТГ – антитимоцитарный глобулин  
 БЛС – бронхолегочная система  
 БРЛ – безрецидивная летальность  
 ВРКТ ОГК – высокоразрешающая компьютерная томография органов грудной клетки  
 ГКС – глюкокортикостероидные гормоны  
 ДДБА – бета – агонисты адренорецепторов длительного действия  
 ДИ – доверительный интервал  
 ЖЕЛ – жизненная емкость легких  
 ИВЛ – искусственная вентиляция легких  
 иГКС – ингаляционные глюкокортикостероидные гормоны

ИКН – ингибиторы кальциневрина  
ИСТ – иммуносупрессивная терапия  
МАК – миелоаблативное кондиционирование  
МДС – миелодиспластический синдром  
ММФ – микофенолата мофетил  
МПЗ – миелопролиферативные заболевания  
ОБ – облитерирующий бронхолит  
ОВ – общая выживаемость  
ОЕЛ – общая емкость легких  
ООЛ – остаточный объем легких  
ОР – отношение рисков  
ОФВ1 – объем сформированного выдоха за первую секунду  
птЦФ – посттрансплантационный циклофосфамид  
РИК – редуцированная интенсивность кондиционирования  
рИЛ-2 – рекомбинатный интерлейкин-2  
РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»  
ТАА – тяжелая апластическая анемия  
ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток  
ФБС – фибробронхоскопия  
ФВД – функция внешнего дыхания  
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
хРТПХ – хроническая РТПХ  
ЦсА – циклоспорин А  
ЭКФ – экстракорпоральный фотоферез  
ATS/ERS – Американского торакального общества/Европейское респираторное общество  
DLco – диффузионная способность легких для оксида углерода  
ФАМ – флутиказон, азитромицин, монтелукаст  
Hb – гемоглобин  
HCT-CI – Hematopoietic cell transplantation–specific comorbidity index  
HLA – система тканевой совместимости человека  
JAK – янус–киназы  
Kco – коэффициент Крота  
mMRC – modified Medical Research Council Dyspnea Scale  
MTX – метотрексат  
НИН – Национальные Институты Здоровья США  
Va – альвеолярный объем