

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

На правах рукописи

Кулагин Егор Александрович

ОБЛИТЕРИРУЮЩИЙ БРОНХИОЛИТ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ  
ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ  
СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук  
14.01.25 (3.1.29.) Пульмонология,  
14.01.21 (3.1.28.) Гематология и переливание крови

Научные руководители:

Трофимов Василий Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. Черноруцкого с клиникой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Афанасьев Борис Владимирович д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии факультета последипломного образования ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	13
1.1. Предтрансплантационная оценка функции внешнего дыхания .....	13
1.2. Определение и эпидемиология ОБ .....	20
1.3. Этиология и патогенез ОБ .....	21
1.4. Факторы риска развития ОБ .....	26
1.5. Патологоанатомическая картина ОБ .....	29
1.6. Клиническая картина и осложнения ОБ .....	31
1.7. Диагностика ОБ .....	34
1.8. Принципы и методы лечения ОБ .....	38
1.8.1. Базовая иммуносупрессивная терапия и системные глюкокортикостероидные гормоны .....	38
1.8.2. Ингибиторы фактора некроза опухоли .....	38
1.8.3. Ингибиторы протеинкиназ .....	39
1.8.4. Экстракорпоральный фотоферез .....	46
1.8.5. Низкие дозы рекомбинантного интерлейкина-2 .....	46
1.8.6. Азитромицин .....	47
1.8.7. Комбинация флутиказон, азитромицин, монтелукаст .....	49
1.8.8. Бронхолитическая терапия и ингаляционные глюкокортикостероидные гормоны .....	50
1.8.9. Трансплантация легких.....	52
1.8.10. Сопутствующая терапия.....	52
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	54
2.1. Дизайн исследования .....	54
2.2. Больные, включенные в исследование .....	55
2.3. Клиническая оценка и определения.....	57
2.4. Исследование функции внешнего дыхания .....	61

2.5. Мультиспиральная высокоразрешающая компьютерная томография органов грудной клетки .....	62
2.6. Диагностическая фибробронхоскопия .....	63
2.7. Статистический анализ .....	63
<b>ГЛАВА 3. ПРЕДТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЕ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ И КОМОРБИДНАЯ ЛЕГОЧНАЯ ПАТОЛОГИЯ.</b> .....	<b>65</b>
3.1. Факторы коморбидной легочной патологии у реципиентов алло-ТГСК .....	66
3.2. Показатели функции внешнего дыхания у реципиентов алло-ТГСК	70
3.3. Прогностическая значимость легочной коморбидности и нарушений функции внешнего дыхания при проведении алло-ТГСК .....	74
<b>ГЛАВА 4. ЧАСТОТА, КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ФАКТОРЫ РИСКА ОБ</b> .....	<b>79</b>
4.1. Частота развития и клиническая характеристика ОБ.....	81
4.2. Факторы риска развития ОБ .....	84
4.3. Динамика формирования бронхообструктивных нарушений .....	89
<b>ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗ ОБ ПОСЛЕ АЛЛО-ТГСК</b> .....	<b>91</b>
5.1. Характеристика и индивидуальный объем лечения ОБ.....	91
5.2. Ответ на лечение .....	93
5.3. Эффективность руксолитиниба при ОБ .....	98
5.4. Выживаемость больных с ОБ .....	102
5.5. Факторы, влияющие на общую выживаемость больных с ОБ .....	106
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	<b>110</b>
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	<b>128</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	<b>129</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	<b>131</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	<b>135</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является неотъемлемым этапом современного лечения злокачественных (острые и хронические лейкозы, лимфомы, первичный миелофиброз, миелодиспластический синдром (МДС) и др.) и незлокачественных заболеваний системы крови (тяжелая апластическая анемия (ТАА), первичные иммунодефициты, болезни накопления, гемоглобинопатии и др.) [3, 21, 24, 128]. Несмотря на высокую терапевтическую эффективность, алло-ТГСК ассоциирована с высоким риском инвалидизации и летального исхода, обусловленными не основным заболеванием, а посттрансплантационными осложнениями, такими как реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), органная токсичность, инфекции, а также ухудшение течения сопутствующей соматической патологии. Тщательный отбор доноров, использование новых режимов кондиционирования, протоколов профилактики РТПХ и инфекций в значительной мере снижает риски алло-ТГСК [202, 203]. Тем не менее, проблема трансплантационной летальности остается очень актуальной, среди причин которой особое место занимают и требуют дальнейшего изучения ранние и поздние осложнения со стороны бронхолегочной системы (БЛС) [16, 49, 173, 202, 203, 230].

Факторы коморбидной легочной патологии и предтрансплантационные нарушения функции внешнего дыхания (ФВД) длительно рассматриваются при алло-ТГСК и входят в прогностические индексы [104, 186, 193]. Однако, они не систематизированы в контексте расширяющегося спектра показаний и возраста больных, внедрения новых методов лечения основного заболевания и изменения технологии алло-ТГСК с использованием новых режимов кондиционирования и профилактики РТПХ на основе посттрансплантационного циклофосфида (птЦФ). В единичных ретроспективных работах изучено значение коморбидной легочной патологии для риска ранних легочных осложнений и перевода больных на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) [186].

Серьезную клиническую проблему представляют поздние неинфекционные бронхолегочные осложнения (LONIPC – Late Onset Non-Infectious Pulmonary Complications), среди которых доминирует облитерирующий бронхиолит (ОБ), развивающийся в структуре хронической РТПХ (хРТПХ) [16, 19, 49, 173, 230].

ОБ развивается вследствие аллореактивного иммунного процесса, в котором донорские Т-лимфоциты направлены против антигенных детерминант на эпителиальных клетках бронхиол реципиента [127, 162, 226]. ОБ проявляется продуктивно-склеротическим характером воспаления периферических дыхательных путей, приводящим к полному или частичному нарушению их проходимости [10, 16, 17, 19, 23]. Ввиду отсутствия клинических проявлений на ранних стадиях заболевания или неспецифичности легочной симптоматики в виде сухого кашля, одышки при физической нагрузке, диагностика ОБ зачастую затруднена, что приводит к нарастанию патологического процесса в нижних дыхательных путях с развитием необратимой облитерации терминальных и дыхательных бронхиол и прогрессированию клинических симптомов [79].

ОБ остается малоизученным осложнением алло-ТГСК. Относительная редкость данного осложнения обуславливает преимущественно изучение ОБ в небольших ретроспективных одноцентровых исследованиях или в более крупных многоцентровых когортах с регистрацией лишь минимально необходимых характеристик с использованием разных методов биостатистики [50, 61, 148, 208]. В связи с этим опубликованные данные по частоте (от 1 до 26%) и факторам риска крайне разнородны и недостаточно валидизированы [50, 97, 124, 148, 208, 209]. Лишь фрагментарно освещена в литературе частота ОБ с учетом конкурирующих рисков [57, 58]. Факторы риска ОБ не изучены в контексте современного ландшафта алло-ТГСК, в том числе от альтернативных доноров, с широким применением мягких режимов кондиционирования и птЦФ.

Исторически диагноз ОБ устанавливался по данным биопсии легкого, которая сопряжена с риском кровотечения и других осложнений. В 2005 году экспертами Национальных Институтов Здоровья Национальных Институтов Здоровья Соединенных Штатов Америки (НИН) были разработаны консенсусные

критерии (дополненные в 2014 году), позволяющие диагностировать ОБ на основании нарушений параметров ФВД и рентгенологических изменений по данным высокоразрешающей компьютерной томографии органов грудной клетки (ВРКТ ОГК) [166, 167]. Однако по-прежнему клиническая манифестация и тяжесть ОБ с учётом сопоставления клинической картины, данных ФВД и ВРКТ ОГК не систематизированы и описаны в небольшом числе наблюдений [58, 61, 148]. Слабо документирована динамика формирования бронхообструктивных нарушений по данным ФВД у реципиентов алло-ТГСК. Все это затрудняет своевременную диагностику и не позволяет научно обоснованно рассматривать стратегии профилактики и раннего лечения ОБ.

Основными принципами лечения ОБ являются подавление воспалительного и фибропролиферативного процессов в нижних дыхательных путях и симптоматическая терапия, направленная на улучшение дренажной функции бронхов. Для достижения этих целей рассматривается широкий спектр терапевтических подходов: системные глюкокортикостероидные гормоны (ГКС), традиционные иммунодепрессанты (циклоsporин А (ЦсА), такролимус, сиролимус, микофенолата мофетил (ММФ) и др.), препараты, блокирующие отдельные медиаторы воспаления, ингибиторы янус-киназ (JAK), ингибиторы тирозинкиназы Брутона, ингибиторы протеасом, антилейкотриеновые средства, ингаляционные глюкокортикостероидные гормоны (иГКС), в том числе в комбинации с бета – агонистами адренорецепторов длительного действия (ДДБА), экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ), клеточная иммуномодулирующая терапия мезенхимными стволовыми клетками, в тяжелых необратимых случаях - трансплантация легких [32, 69, 95, 99, 130, 152, 165, 230]. Доказательная база по эффективности и безопасности этих методов ограничена, и на сегодняшний день нет единых стандартов лечения ОБ после алло-ТГСК. Так оценка ответа на лечение согласно современным критериям NIN проведена лишь в единичных исследованиях. 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% [35, 144]. 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.

Таким образом, несмотря на длительное изучение коморбидная легочная патология, предтрансплантационные нарушения ФВД и ОБ как отсроченное осложнение в рамках хРТПХ, 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 оценена 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.



### **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.

### **Практическая значимость исследования**

Разработан комплекс оценки интегральных показателей ФВД и степени коморбидной легочной патологии по шкале Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index (НСТ-СI) перед алло-ТГСК с учётом характера основного заболевания системы крови, наличия хронических и перенесенных

заболеваний бронхолегочной системы, а также получаемого ранее лечения (аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), лучевая и полихимиотерапия) и планируемой алло-ТГСК (вид и режим кондиционирования) у потенциальных реципиентов.

Разработан персонафицированный подход к прогнозированию и ранней диагностике ОБ в структуре хРТПХ у пациентов на основании предтрансплантационных факторов риска, а также динамики показателя ОФВ1 в первых 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. В данной работе использовались клинические, общенаучные (наблюдение, измерение, ретроспективный и проспективный анализ, синтез, построение гипотез) и статистические методы исследования.

### **Апробация и реализация результатов работы**

Результаты настоящей диссертационной работы 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), VIII конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров с международным участием (Санкт-Петербург, 2019), VIII Международном молодежном медицинском конгрессе "Санкт-Петербургские

научные чтения-2019 (Санкт-Петербург, 2019), Международном конгрессе «Невский Радиологический Форум 2020» (Санкт-Петербург, 2020), V Конгрессе гематологов России (Москва, 2020), 46-ом ежегодном симпозиуме Европейской ассоциации по трансплантации костного мозга (46th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation) (Мадрид, 2020), «Современные диагностические технологии в клинической медицине - 2020» (Санкт-Петербург, 2020), Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2021), IV Терапевтическом форуме "Мультидисциплинарный больной" (IV Всероссийской конференции молодых терапевтов) (Санкт-Петербург, 2021 (сопредседатель секции)), 63-м ежегодном конгрессе Американской ассоциации гематологов (63rd ASH Annual Meeting and Exposition) (Атланта, 2021), Всероссийской научно-практической конференции "Инструментальная диагностика в руках клинициста" (Санкт-Петербург, 2022), а также на 55-ой конференции студентов, аспирантов и молодых врачей ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург, 2018) и XXIII Булатовские чтения «Актуальные вопросы пульмонологии и клинической аллергологии – врачам общей практики» (Санкт-Петербург, 2019). Работа удостоена диплома I степени на VIII международном молодежном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения-2019».

### **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 слушателей циклов повышения квалификации 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 бронхолегочной системы (ФВД, ВРКТ ОГК и диагностической фибробронхоскопии ФБС)) и назначении лечения, а также разработал алгоритм оценки состояния бронхолегочной системы у потенциальных доноров и реципиентов перед алло-ТГСК.

Автором работы лично создана базы 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.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

За более чем 50-летнюю историю своего развития алло-ТГСК стала стандартным этапом лечения широкого спектра заболеваний крови опухолевой и неопухолевой природы, первичных иммунодефицитов, болезней накопления. В результате уточнения показаний и лучшей подготовки больных, достижений иммуногенетики с подбором оптимального донора гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), совершенствования режимов кондиционирования, профилактики и лечения РТПХ, токсических и инфекционных осложнений и оптимизации сопроводительной терапии достигнут значительный прогресс в непосредственных и отдаленных результатах алло-ТГСК, в том числе в достижении излечения от основного заболевания [3, 21, 24, 128, 202, 203]. Тем не менее, сохраняются клинические проблемы, связанные с пациентом, предшествующим лечением, процедурой алло-ТГСК и длительным иммунологическим конфликтом, которые во многих случаях определяют риск летальных осложнений или инвалидизации больных [16, 49, 173, 202, 203, 230]. Ряд из этих проблем связаны с легочной коморбидностью - компрометацией БЛС еще до проведения трансплантации с риском декомпенсации, а также рассматриваются в контексте хРТПХ, в том числе наиболее прогностически неблагоприятного варианта с формированием ОБ [16, 49, 104, 173, 202].

### **1.1. Предтрансплантационная оценка функции внешнего дыхания**

Реципиенты аллогенных ГСК имеют широкий спектр потенциальных факторов коморбидной легочной патологии. Сопутствующие заболевания (бронхиальная астма (БА), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)), бактериальные, грибковые и вирусные инфекции легких, специфическое поражение легочной паренхимы и трахеобронхиальная компрессия при массивном поражении средостения, использование потенциально пульмонотоксичных препаратов в лечении основного онкогематологического

заболевания (цитарабин, блеомицин и др.), иммунные пневмониты при использовании ингибиторов иммунных контрольных точек, лучевая терапия на область средостения и легкие у пациентов с лимфомами, анамнез ауто-ТГСК, перегрузка железом в результате проводимых гемотрансфузий – это далеко неполный перечень факторов компрометации легких и формирования нарушений ФВД еще до проведения алло-ТГСК [9, 51, 66, 72, 104, 170, 171, 240].

Среди лекарственных препаратов с пульмонотоксичностью, используемых до алло-ТГСК, следует особо выделить цитарабин, блеомицин, а также новый класс препаратов – ингибиторы иммунных контрольных точек (ИИКТ) (ниволумаб и другие).

Цитарабин, используемый для индукции и консолидации ремиссии у пациентов с острыми лейкозами и лимфомами, может вызывать лекарственно-индуцированное интерстициальное заболевание легких (ЛИИЗЛ) с развитием отека легких [191]. Вероятно, цитарабин оказывает прямое цитотоксическое действие на эндотелиоциты капилляров в составе микроциркуляторного русла легочного интерстиция, повышая сосудистую проницаемость с выходом жидкой части плазмы крови в интерстициальное пространство [171].

Цитостатический противоопухолевый антибиотик блеомицин, нашедший свое применение в лечении лимфом, обладает мощным пульмонотоксичным побочным эффектом [51]. Блеомицин оказывает как прямое цитотоксическое действие, разрушая спираль дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в ядре эпителиоцитов, так и иммуноопосредованное повреждающее влияние на легочную ткань [10, 18]. Блеомицин инициирует продукцию активных форм кислорода (АФК) иммунокомпетентными клетками лёгочной ткани (альвеолярные макрофаги, нейтрофилы, моноциты) и образованию большого количества свободных радикалов. АФК и свободные радикалы запускают реакцию перекисного окисления липидов (ПОЛ), входящих в состав клеточной мембраны, в результате которой возникает повреждение эпителиальных клеток лёгочной ткани и эндотелия лёгочных сосудов. Возникает воспалительно-альтеративный процесс в лёгочной ткани с последующим формированием

фиброза [10]. Согласно различным клиническим наблюдениям, частота возникновения блеомицинового пневмонита варьирует от 6,8% до 21%, смертность от токсического повреждения легких достигает 48% [51, 105, 187].

Сравнительно новый лекарственный препарат ниволумаб из группы ИИКТ, используемый в терапии лимфом, характеризуется выраженным токсичным эффектом по отношению к паренхиме легких [170, 180]. Частота развития токсического пневмонита, ассоциированного с использованием ИИКТ составляет около 3,6% [122]. Механизм потенциально пульмонотоксического действия ниволумаба на легочную ткань остается неизученным.

На этом неблагоприятном фоне коморбидной легочной патологии дополнительное повреждение в результате режима кондиционирования с включением циклофосфида, бусульфана и других препаратов, использование тотального облучения тела, присоединение инфекций в ранний посттрансплантационный период и другие факторы могут вызывать декомпенсацию и развитие тяжелой дыхательной недостаточности (ДН) [9, 66, 72, 98, 147, 149, 190]. В связи с вышеизложенным предпринимались усилия по изучению частоты и прогностического значения коморбидной легочной патологии, а также ее формальной оценке при исследовании ФВД до проведения алло-ТГСК для прогноза бронхолегочных осложнений в посттрансплантационном периоде [37, 121].

Одно из наиболее ранних исследований R. Ghalie и соавторов 1992 года выявило более низкие значения объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), общей емкости легких (ОЕЛ) и диффузионной способности легких для оксида углерода (DLco) при исследовании ФВД до алло-ТГСК у пациентов, имевших в анамнезе лучевую терапию или оперативное вмешательство на область грудной клетки, а также метастатическое поражение легочной ткани [90]. Однофакторный анализ показал связь высокой частоты развития таких осложнений со стороны БЛС, как острый респираторный дистресс-синдром, легочные кровотечения, локальные или диффузные инфильтративные изменения в легочной ткани и др. со снижением

ОЕЛ (отношение рисков (ОР) 1,8, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,2-2,6) и ОФВ1 (ОР 1,9, 95% ДИ 1,3-2,9). При многофакторном анализе было выявлено, что только снижение ОФВ1 до алло-ТГСК в значительной мере увеличивает риск бронхолегочных осложнений в посттрансплантационном периоде. R. Ghaile и соавторы объясняют невысокую частоту бронхолегочных осложнений и связи со снижением ФВД до алло-ТГСК в своем наблюдении размером анализируемой выборки пациентов (55 реципиентов алло-ТГСК) [90]. Другое исследование E.M. Gore и соавторов, включавшее 105 реципиентов алло-ТГСК обнаружило значительное снижение ОЕЛ и DLco после проведения трансплантации по сравнению с исходными данными ФВД [192]. Среди потенциальных факторов компрометации ФВД рассматривались пульмонотоксичность химиотерапии, кондиционирование с тотальным облучением тела и лучевая терапия на область легких, а также влияние возраста и курения. Было также отмечено снижение ОФВ1 и ФЖЕЛ по мере возникновения признаков хРТПХ и значительное снижение DLco на фоне течения хРТПХ в течение 2-х лет после алло-ТГСК [192].

Одно из крупнейших исследований значения предтрансплантационных нарушений ФВД при проведении алло-ТГСК было выполнено в Центре изучения рака имени Фреда Хатчинсона и опубликовано в 2005 году. T. Parimon и соавторы обнаружили, что низкие предтрансплантационные показатели ОФВ1, ФЖЕЛ, ОЕЛ и DLco ассоциированы с высоким риском ранней тяжелой ДН с потребностью в ИВЛ, трансплантационной летальностью и плохим прогнозом алло-ТГСК [186]. Важно отметить, что в описанной когорте 95% больных получили миелоаблативное кондиционирование (МАК), что существенно отличается от современной практики алло-ТГСК со значительно более частым использованием немиелоаблативного кондиционирования. Позднее эти данные были частично подтверждены и для использования кондиционирования со сниженной интенсивностью в небольшом испанском исследовании. Снижение ФЖЕЛ и ОЕЛ по данным J.L. Piñana и соавторов достоверно повышает частоту развития бронхолегочных осложнений после алло-ТГСК, частоту безрецидивной летальности (БРЛ) и снижают общую выживаемость (ОВ) [193].



В ряде исследований предтрансплантационными нарушениями ФВД имели значение в риске развития ОБ [37, 121, 209]. Одно из первых крупных когортных исследований J.G. Clark и соавторов с включением 275 пациентов, получавших алло-ТГСК, выявило исходное снижение индекса Генслера до алло-ТГСК среди факторов риска возникновения посттрансплантационного бронхообструктивного синдрома неинфекционного генеза [66]. Другими факторами были возраст, мужской пол реципиента, курение в анамнезе, а также проведение алло-ТГСК с участием несовместимого по системе тканевой совместимости человека (HLA) донора, использование метотрексата (MTX) в иммуносупрессивной терапии (ИСТ) и наличие проявлений хРТПХ. Течение основного гематологического заболевания, доза тотального облучения тела в ходе кондиционирования и острая РТПХ не оказывали влияния на нарушение ФВД [209]. Другие крупные когортные исследования, проведенные J.W. Chien и соавторами, определили четкую взаимосвязь развития ранних явлений бронхиальной обструкции в течение первых 100 дней после алло-ТГСК со снижением индекса Генслера < 80% при предтрансплантационном исследовании ФВД, приводящих к появлению стойкого бронхообструктивного синдрома через 1 год после алло-ТГСК [37, 121]. Помимо нарушений ФВД, среди потенциальных факторов риска появления стойких обструктивных нарушений важную роль играют возраст пациента старше 20 лет, перенесенные респираторные вирусные инфекции в течение 100 дней после алло-ТГСК, а также анамнез острой РТПХ и хРТПХ. Необратимые нарушения бронхиальной проходимости увеличивали смертность пациентов на 9%, 12% и 18% в течение 3-х, 5-ти и 10-ти лет после алло-ТГСК соответственно [37].

Одним из перспективных направлений в оценке коморбидности перед алло-ТГСК является выявление субклинических нарушений функций внутренних органов. На сегодняшний день существуют высокочувствительные специфические биомаркеры с целью предикции явлений кардиотоксичности и развития острого повреждения почек [15, 64, 224]. Однако подобного рода биомаркеры для диагностики повреждения легких не выявлены [77].

В 1987 году М. Charlson предложил для оценки риска посттрансплантационных осложнений индекс коморбидности, используемый на протяжении длительного времени [28]. Данный индекс был неспецифичным и обладал низкой чувствительностью в силу того, что стратификация коморбидной легочной патологии была основана на оценке клинической симптоматики (степени выраженности одышки при выполнении физической нагрузки). На смену ему пришел специфический индекс коморбидности для реципиентов алло-ТГСК HCT-CI, разработанный М. Sorror в 2005 году (с внесенными в него дополнениями в 2014 году) [70, 104]. HCT-CI – это индекс коморбидности, оценивающий широкий спектр сопутствующих заболеваний перед алло-ТГСК, а в модифицированной версии - с учетом возраста пациента в качестве дополнительного фактора риска безрецидивной смертности. Несмотря на то, что HCT-CI с учетом возраста не учитывает риск основного заболевания или тип донора, он оказался эффективен в прогнозировании как БРЛ, так и ОВ.

В отношении функции легких HCT-CI дополняет индекс Charlson и, помимо интенсивности одышки, различает степень тяжести коморбидной легочной патологии в зависимости от нарушения таких показателей ФВД, как ОФВ1 и DLco (сравнительные характеристики индекса Charlson и HCT-CI представлены в таблице 1). В зависимости от степени выраженности одышки или снижения параметров ФВД (легкая, средняя, тяжелая), коморбидная легочная патология оценивается в 1, 2 или 3 балла соответственно [104].

Другим инструментом оценки трансплантационной летальности является индекс предтрансплантационной оценки летальности (Pretransplant Assessment of Mortality (PAM)), предложенный в 2006 году и модифицированный в 2015 году [29, 204]. Индекс PAM в исходном варианте включал стратификацию больных по уровню ОФВ1 и DLco, тогда как в обновленной версии оценка показателя DLco была исключена. Снижение предтрансплантационного ОФВ1 на каждые 10% определяют повышение 2-летней летальности с ОР 1,2 (95% ДИ, 1,09-1,28). Индексы PAM и коморбидности HCT-CI представляют собой различные инструменты для прогнозирования исходов алло-ТГСК. Индекс PAM был

разработан как простой глобальный прогностический инструмент, который включает возраст пациента, отдельные сопутствующие заболевания, риск основного заболевания и тип донора для прогнозирования 2-летней ОВ.

Таблица 1 – Оценка степени тяжести коморбидной легочной патологии по индексу Charlson и HCT-CI

Степень тяжести	Критерии индекса Charlson	Критерии HCT-CI
Легкая	Одышка при физической нагрузке средней интенсивности	Одышка при физической нагрузке средней интенсивности или DLco и/или ОФВ1 81-90%
Средняя	Одышка при минимальной физической нагрузке	Одышка при минимальной физической нагрузке или DLco и/или ОФВ1 66-80%
Тяжелая	Одышка в покое или потребность в ингаляции увлажненного кислорода	Одышка в покое или потребность в ингаляции увлажненного кислорода или DLco и/или ОФВ1 $\leq 65\%$

В целом при анализе литературных данных о связи ранних осложнений и БРЛ с факторами предтрансплантационной коморбидной легочной патологии прослеживаются общие недостатки: небольшие когорты, фрагментарность в части систематизации спектра, в том числе в контексте отдельных показаний к алло-ТГСК, отсутствие данных по их клиническому значению при сопоставлении с типом донора ГСК, вариантами кондиционирования и новыми платформами профилактики РТПХ. Отсутствуют данные о валидации степени тяжести коморбидной легочной патологии по индексу HCT-CI в числе других факторов

риска БРЛ при сравнении алло-ТГК от гаплоидентичного донора и при использовании птЦФ в качестве режима профилактики РТПХ. При тестировании ФВД основное внимание уделяется нарушениям бронхиальной проходимости по показателю ОФВ1, тогда как данные о прогностическом значении нарушений диффузионной способности легких крайне ограничены, в том числе в связи с исключением данного параметра из обновленного индекса предтрансплантационной оценки смертности (2015) и в контексте разных способов коррекции данных по уровню гемоглобина (Hb) [76, 231]. Лишь в единичных сообщениях используется частота перевода на ИВЛ в ранние сроки после алло-ТГСК в качестве исхода при оценке коморбидной легочной патологии.

Таким образом, дальнейшее изучение и систематизация потенциальных факторов риска со стороны легких и предтрансплантационных нарушений ФВД остается важной задачей современного этапа развития алло-ТГСК.

## **1.2. Определение и эпидемиология ОБ**

ОБ – редкое заболевание, обусловленное хроническим воспалительным процессом в терминальных и респираторных бронхиолах с прогрессирующей фиброзной облитерацией их просвета, приводящей к частичной или полной утрате аэродинамической функции [17].

Среди других патогенетических вариантов, ОБ, как аллоиммунный феномен, занимает особое место в структуре отсроченных (более 3 месяцев) и поздних (более 2 лет) неинфекционных осложнений после алло-ТГСК. ОБ, как правило, возникает позднее 100 дней после проведенной алло-ТГСК и является проявлением хРТПХ [49, 57, 230].

Данные по эпидемиологии LONIPС после алло-ТГСК противоречивы. Так, частота ОБ варьирует от 0 до 48% [49, 56, 57, 143, 147, 175, 210]. По данным крупного систематизированного обзора, включавшего 2152 реципиента алло-ТГСК, частота ОБ составила 8,3% [35]. Одновременно с этим по данным Международного регистра трансплантации костного мозга этот показатель

составил 1,7% в течение 2-х лет [210]. По данным различных клинических исследований распространенность ОБ колеблется от 2% до 10% среди всех пациентов, получавших алло-ТГСК, и около 6% у пациентов, имевших анамнестические указания на хРТПХ [56, 57, 147, 210]. Частично это объяснялось преимущественно ретроспективным характером исследований и отсутствием единых критериев диагностики. Намного чаще по понятным причинам LONIPС развиваются как вариант аллоиммунного повреждения и отторжения донорского легкого. По данным Международного общества трансплантации сердца и легких (ISHLT), а также Американского торакального и Европейского респираторного обществ (ATS/ERS) частота развития LONIPС около 50% у реципиентов трансплантации легких, выживших в течение 5 лет [40].

С момента первых описаний отдельных случаев и небольших серий в 80-х годах прошлого века и до настоящего времени постулируются недостаточная изученность и неблагоприятный прогноз ОБ [56, 79, 143].

### **1.3. Этиология и патогенез ОБ**

Этиологическими причинами ОБ выступают перенесенные вирусные и бактериальные инфекции (цитомегаловирус (ЦМВ), аденовирус, респираторно-синцитиальный вирус (РС-вирус), вирусы гриппа и парагриппа, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*), воздействия некоторых лекарственных препаратов (пеницилламин, 5-фторурацил, сульфасалазин, препараты золота и др.) и токсических веществ (асбест, оксид алюминия, кокаин и др.), системные заболевания соединительной ткани с поражением легких (системная красная волчанка, ревматоидный артрит) и прочие состояния (влияние лучевой терапии, гиперчувствительный пневмонит, сочетание ОБ и воспалительных заболеваний кишечника и др.) [10, 17, 55, 210].

В настоящее время ОБ чаще рассматривается в структуре неинфекционных бронхолегочных осложнений при проведении алло-ТГСК как проявления хРТПХ с поражением нижних дыхательных путей [16, 17, 49, 124, 173, 230].

Патогенез хРТПХ остается малоизученной клинической проблемой. Схожие патологические процессы формирования ОБ отмечены как при отторжении легочного трансплантата, так и у реципиентов алло-ТГСК, развивающих поражение легких в структуре хРТПХ [40]. Наиболее вероятным механизмом развития ОБ является аллореактивный иммунный процесс, в котором донорские Т-лимфоциты направлены против антигенных детерминант на эпителиальных клетках бронхиол реципиента. Возникает обширная воспалительная реакция в периваскулярном и перибронхиальном пространствах, в которой участвуют донорские CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клетки, В-клетки, макрофаги, нейтрофилы и фибробласты, а также ряд провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины (ИЛ) ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-18 и фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ) [127, 162, 226, 228, 246].

Высокую активность в очаге воспаления поврежденного бронхиального эпителия демонстрируют Т-хелперы (Th) 17 подтипа (Th17), продуцирующие ИЛ-17 и макрофаги против фибриллярного коллагена бронхиол V типа [40, 114]. Помимо легочной формы хРТПХ, повышение уровня фибриллярного коллагена выявляется при повреждении бронхиального эпителия вследствие лучевой терапии или пульмонотоксичной химиотерапии, что вероятно, имеет схожий патогенез с участием Th17 и ИЛ-17 [114].

В развитии хРТПХ, в том числе с поражением легких, можно выделить 3 патогенетических этапа, обусловленный сложным взаимодействием механизмов врожденного и адаптивного иммунитета: 1) формирование раннего воспалительного процесса, проявляющегося тканевым повреждением; 2) смена острого воспаления хроническим с повреждением структуры тимуса и нарушением регуляции как Т-, так и В-клеточного иммунитета и 3) процесс тканевой репарации с образованием фиброза [228, 246].

Как правило, Т-лимфоциты активируются дендритными клетками, выступающих в качестве антиген-презентирующих клеток (АПК), а их дифференцировка в Th или в Т-регуляторные клетки (Treg) обусловлена характером цитокинов микроокружения [234].

В основе первой стадии хРТПХ лежит врожденный иммунный ответ и происходит активация Т-лимфоцитов при взаимодействии с АПК, что приводит к повышенной выработке костимулирующих молекул тканями, поврежденными ранее в процессе кондиционирования [246]. Предшествующие цитотоксическая терапия, в том числе в режиме кондиционирования, и острая РТПХ способствуют выбросу молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждениями, таких как аденозинтрифосфат (АТФ), мочевиная кислота, ИЛ-33 и хроматин-связанные белки высокой мобильности, являющихся продуктами распада погибших клеток. Перенесенные ранее инфекции бактериальной, вирусной и/или грибковой природы выступают источниками патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (например, липополисахариды в составе клеточной стенки бактерий). Попадая в микроциркуляторное русло и внеклеточное пространство, данные молекулярные фрагменты воздействуют на толл-подобные рецепторы и NOD-подобные рецепторы и индуцируют пролиферацию В-клеток, моноцитов, макрофагов, плазматических и дендритных клеток, стимулирующих презентацию антигена. Активация инфламмосом, вырабатывающих ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18, а также выработка нейтрофилами АФК и матриксных металлопротеиназ (ММП) способствуют усилению процессам воспаления и тканевого повреждения, в том и эпителиальной выстилки бронхиального дерева [246].

Исследование, проведенное Е. Bettelli и соавторами на лабораторных мышках, показало наличие взаимоисключающих дифференцировок CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в Th17 и Treg, в зависимости от присутствия (Th17) или отсутствия (Treg) ИЛ-6 [198]. Известно, что подгруппа Th17 играет важное значение в развитии воспаления и аутоиммунных реакциях, в то время как Treg направлены на подавление воспалительного процесса при различных аутоиммунных заболеваниях и отторжения трансплантата в случаях проведения органных трансплантаций [234]. Так, F. Meloni и соавторы обнаружили, что у реципиентов трансплантации легких, имевших ОБ, отмечался более низкий уровень циркулирующих CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg в периферической по сравнению с другими пациентами, которые перенесли легочную трансплантацию и не развили ОБ [205].

Данный результат нашёл своё подтверждение в ходе другого исследования, где моделирование ОБ лабораторных мышах продемонстрировало усиление локальной выработки ИЛ-17 в случаях низкого уровня Treg периферической крови [146]. Другие лабораторные исследования на мышах выявили, что будучи непрямым хемокином, ИЛ-17 способствует усилению продукции ИЛ-8 гладкомышечными эпителиальными и гладкомышечными клетками бронхов [132, 133], в свою очередь интенсифицирует миграцию нейтрофилов и повышает их уровень в нижних дыхательных путях в результате их миграции, что обнаруживается в исследовании бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) при выполнении диагностической фибробронхоскопии ФБС [229]. Кроме того, ИЛ-17 стимулирует продукцию нейтрофилами MMP, которые повреждают бронхиальный эпителий и усиливают воспалительную реакцию у пациентов с ОБ [125, 150]. Выявляемая нейтрофилия бронхиального дерева стала одной из возможных точек приложения для терапии ОБ [46, 83].

Вторая стадия хРТПХ связана с формированием адаптивного иммунного ответа. Происходит праймирование Т- и В-лимфоцитов АПК и связывание с рецепторами, что приводит к их экспансии и поляризации Т-лимфоцитов в Th1, Th2 и Th17. Активированные АПК В-лимфоциты совместно с донорскими фолликулярными Th CD4+, синтезирующими ИЛ-21, образуют герминативный центр лимфатического узла, где В-лимфоциты подвергаются соматическому гипермутагенезу и продуцируют антитела с переключенным изотипом. Накопление иммуноглобулинов (Ig), влияние аллореактивных Т-лимфоцитов и токсичность кондиционирования способствуют повреждению тимуса. Аллореактивные Т-лимфоциты атакуют дендритные клетки тимуса, а также эпителиальные клетки коркового и мозгового вещества, отвечающих за позитивную и негативную селекцию, приводя к потере иммунологической толерантности. Повреждение тимуса и нарушение центральной толерантности приводят к образованию аутореактивных CD4+ Т-лимфоцитов [246].

Помимо нарушения центральной толерантности страдает периферическая толерантность, в результате которой происходит утрата Treg, Th CD4+,



регуляторных В-лимфоцитов и натуральных киллеров, направленных на регуляцию иммунной реактивности и подавление РТПХ. Предполагается, что данные клетки синтезируют ИЛ-10, обладающий противовоспалительным действием путем торможения активности макрофагов. В то же время нельзя исключить профибротический эффект ИЛ-10 совместно с трансформирующим ростовым фактором бета (TGF- $\beta$ ) в поддержании активности хронического воспаления при хРТПХ с усилением процесса облитерации [246].

Третья стадия характеризуется хроническим воспалением, инициированным Th17. Макрофаги синтезируют TGF- $\beta$  и фактор роста тромбоцитов (PDGF)  $\alpha$ , запускающие пролиферацию фибробластов. Активированные фибробласты вырабатывают коллаген и бигликан, образующие внеклеточный матрикс с формированием фиброза. Фактор, активирующий В-лимфоциты (BAFF), способствует синтезу Ig с переключенным изотипом, дополнительно усиливающими процесс фиброобразования [246].

Помимо Т-лимфоцитарного звена в патогенезе хРТПХ рассматривается роль В-лимфоцитов. Так, высокий уровень BAFF, необходимого для реконституции В-клеток и поддержания клеточного гомеостаза после режима МАК был обнаружен у пациентов, имевших признаки хРТПХ, в том числе с поражением легких в виде ОБ [39, 65, 106]. По данным исследования Z. Kuzmina и соавторов, у пациентов с доказанным ОБ определялись высокие титры BAFF и CD19+CD21<sup>low</sup> В-лимфоцитов [65]. A. Jaramillo и соавторы предположили наличие временной взаимосвязи между выработкой анти-HLA антител I класса и развитием ОБ у пациентов, перенесших трансплантацию лёгких. Таким образом, наличие анти-HLA антител в сыворотке крови пациентов после трансплантации лёгких предшествовало в течение 17 месяцев до появления первых признаков ОБ [227]. В исследовании, проведенном T. Maruyama и соавторами на лабораторных мышах, были выявлены апоптотическое, активирующее и пролиферативное воздействия анти-HLA антител на эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки и фибробласты аллотрансплантата трахеи. Активированные антителами клетки паренхимы вырабатывали такие ростовые факторы, как PDGF- $\alpha$ , фактор

роста фибробластов (FGF), гепарин-связывающий эпидермальный фактор роста и инсулиноподобный фактор роста 1, приводящие к процессу тканевого ремоделирования нижних дыхательных путей и облитерации в результате фиброза [129].

Таким образом, в структуре патогенеза и развития ОБ возможно рассматривать фазы острого и хронического воспаления. Первое патогенетическое звено протекает с участием АПК и Т-лимфоцитов, привлечением макрофагов и нейтрофилов, выработкой провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-18 с развитием каскада острого воспаления и повреждением эпителия бронхиальных стенок [127, 132, 133, 162, 226]. Усиление альтеративного процесса происходит за счёт MMP и активных форм кислорода (АФК), продуцируемых нейтрофилами [150, 246]. В дальнейшем фаза острого воспаления сменяется фазой хронического воспаления, где преобладают процессы пролиферации и фиброза в терминальных и респираторных бронхиолах. Продукция PDGF- $\alpha$ , FGF, инсулиноподобного фактора роста, а также TGF- $\beta$  и эндотелин 1 повышают активность гладких миоцитов и фибробластов в составе бронхиальных стенок, что приводит к разрастанию коллагеновых волокон и процессу облитерации [129].

Однако на сегодняшний день понимание механизма формирования ОБ остается неполным.

#### **1.4. Факторы риска развития ОБ**

Несмотря на длительное изучение, прогнозирование развития ОБ после алло-ТГСК остается нерешенной клинической задачей. Накопленные к настоящему времени данные о потенциальных факторах риска во многом противоречивы, основаны на разных методах оценки, критериях включения больных в анализ, статистических моделях и не учитывают современный ландшафт алло-ТГСК с широким привлечением альтернативных доноров,

использованием новых режимов кондиционирования, профилактики и лечения РТПХ.

Согласно результатам различных клинических исследований и наблюдений, потенциальными факторами риска развития ОБ после алло-ТГСК могут выступать возраст пациентов, показатель индекса Тиффно (соотношения ОФВ1 к жизненной емкости легких (ЖЕЛ)  $\text{ОФВ1/ЖЕЛ} < 70\%$  до проведения алло-ТГСК, перенесенные респираторные вирусные инфекции (грипп, парагрипп, ЦМВ, РС-вирус и др.) в течение первых 100 дней посттрансплантационного периода, низкий уровень сывороточного IgG, наличие интерстициального пневмонита или острой РТПХ в анамнезе, режимы кондиционирования с использованием бусульфана и включение МТХ в схему профилактики РТПХ, использование мобилизованных ГСК периферической кроки в качестве источника трансплантата, а также алло-ТГСК с донором женского пола и реципиентом мужского пола [37, 56, 58, 148, 210].

Так по данным исследования A.G. Vieira и соавторов среди переживших первые 100 дней после алло-ТГСК пациентов частота развития ОБ была выше у реципиентов  $\geq 40$  лет по сравнению с реципиентами в возрасте от 20 до 39 лет [58]. A.Z. Dudek и соавторы также отметили, что чем старше пациент, тем выше риск ОБ после алло-ТГСК [57]. Предтрансплантационные нарушения ФВД играют роль в развитии широкого спектра осложнений после алло-ТГСК, в том числе и хРТПХ с поражением легких [37, 175, 193, 210]. J.W. Chien и соавторы выявили, что снижение индекса Генслера (соотношения ОФВ1/ФЖЕЛ)  $< 80\%$  до алло-ТГСК повышает риск развития ОБ [37]. Влияние низкого индекса Генслера на развитие бронхообструктивной патологии в посттрансплантационном периоде нашло свое подтверждение и по результатам других наблюдений [193, 209].

Рассматривается связь развития ОБ с инфекциями нижних дыхательных путей [36, 37]. Развитие эпизода респираторной вирусной инфекции (особенно, вызванной вирусом парагриппа) в течение первых 100 дней посттрансплантационного периода связано с высокими рисками раннего нарушения бронхиальной проходимости по данным ФВД и формированием

стойких бронхообструктивных нарушений со снижением показателя ОФВ1 в течение 1 года после алло-ТГСК [36].

Ещё одним потенциальным фактором риска ОБ, описанным Н.К. Holland и соавторами, является снижение сывороточного IgG. Было выявлено, что низкий уровень IgG на 120-дневном ландмарке после алло-ТГСК в сочетании с внелегочными проявлениями хРТПХ ассоциированы с повышенным риском развития ОБ (14%), но не каждый из этих факторов в отдельности (0%) [56].

Развитию ОБ может предшествовать интерстициальный пневмонит в течение первых 80 дней после алло-ТГСК, в 40% случаев являющегося причиной летального исхода в раннем посттрансплантационном периоде [136, 210, 211]. В качестве причин развития пневмонита рассматривается роль инфекций (цитомегаловирус), а также потенциальной медикаментозной пульмонотоксичности, связанной с проведением противоопухолевой химиотерапии и/или кондиционирования перед алло-ТГСК [136, 211].

Ещё одним лекарственным препаратом, способным вызывать ЛИИЗЛ и повышающим риск развития ОБ после алло-ТГСК, является МТХ [136, 211]. Использование МТХ в схемах профилактики острой РТПХ после алло-ТГСК увеличивает риск ОБ [209]. МТХ, также как цитарабин или блеомицин, оказывает прямое повреждающее влияние на эндотелий легочных капилляров путем нарушения синтеза ДНК [10, 17, 18]. В половине случаев ЛИИЗЛ развивается приблизительно через 8 месяцев и позднее после начала терапии МТХ, а частота летальных исходов может достигать 10-30% [67, 137, 161].

ОБ, как легочная форма хРТПХ, имеет довольно четкую взаимосвязь с другими проявлениями хРТПХ и предшествующей острой РТПХ [37, 57, 124, 210]. Так, A.Z. Dudek и соавторы выявили, что у 81% пациентов с ОБ после алло-ТГСК имелись анамнестические указания на РТПХ [57]. По данным других клинических исследований, наличие острой РТПХ (II - IV степени) в анамнезе также увеличивает риск и частоту ОБ [58, 61, 210]. Наиболее значимым клиническим фактором риска развития ОБ после алло-ТГСК является наличие

других внелегочных проявлений хРТПХ, что лишний раз подчеркивает единый патофизиологический механизм ОБ и хРТПХ и их ассоциацию [37, 57, 61].

Развитие ОБ также может быть связано с особенностями проводимой алло-ТГСК, среди которых играют роль режим кондиционирования, пол донора и реципиента, а также источник трансплантата. Так, использование МАК с включением бусульфана увеличивает риск ОБ в посттрансплантационном периоде [124, 126, 147, 148, 210]. По данным наблюдения S. Yoshihara и соавторов, кумулятивная частота развития ОБ в течение 2-х лет после алло-ТГСК у пациентов с МАК была выше в 7,5 раз по сравнению с пациентами, получавшими режим редуцированной интенсивности кондиционирования (РИК) [148]. Риск развития ОБ возрастает у реципиентов алло-ТГСК мужского пола, получивших трансплантат от доноров женского пола [58, 61, 210]. Использование в качестве трансплантата стволовых клеток периферической крови (СКПК) также выступает фактором риска поражения легких в структуре хРТПХ [58, 124, 208, 210]. Согласно результатам проведенных ранее клинических исследований, ОБ после алло-ТГСК чаще возникает при применении СКПК в виде источника трансплантата по сравнению с костным мозгом (КМ), ОР при этом составляет 2,55-3,35 [208, 210].

### **1.5. Патологоанатомическая картина ОБ**

Первое описание ОБ было сделано W. Lange в 1901 году [141]. В результате аутопсии пациента, умершего от тяжелой ДН были выявлены признаки панбронхиолита с повреждением всех слоев бронхиальных стенок, а также нарушение проходимости вследствие закупорки просвета воздухоносных путей вязким гнойным секретом и фиброзной тканью [48, 141]. В дальнейшем похожие патологоанатомические изменения в препаратах легочной ткани обнаруживались у лиц, погибших в результате воздействия отравляющих веществ пульмонотоксического действия (фосген, хлор и его производные, азотная кислота) [48, 140, 173]. ОБ как посттрансплантационное бронхолегочное

осложнение впервые был рассмотрен С. Burke и соавторами в 1981 в ходе наблюдения за реципиентами трансплантации органокомплекса «сердце-легкие» [2, 183]. В настоящее время характерные для ОБ патоморфологические признаки констриктивного бронхиолита рассматриваются как диагностический признак легочной формы хРТПХ [50]. Патологический процесс формирования ОБ начинается с периваскулярной инфильтрации вокруг легочных сосудов мелкого калибра и повреждения слизистой оболочки бронхиол с развитием некроза эпителиальных клеток [245]. Острое воспаление сменяется хроническим, в результате повышенной пролиферативной активностью фибробластов в зонах альтерации образуются циркулярные грубые соединительнотканые структуры, которые перекрывают просвет терминальных бронхиол и препятствуют нормальной аэродинамике. Скопление нейтрофилов и альвеолярных макрофагов, а также экссудативного секрета способствуют поддержанию воспалительного процесса с повреждением бронхиальных стенок и формированию бронхоэктазов. В патологический процесс вовлекаются все слои бронхиальной стенки с развитием инфильтрации как в бронхиолах, так и перибронхиальном пространстве.

ОБ проявляется затруднением аэродинамики в силу концентрического сужением просвета терминальных и ресипраторных бронхиол, а также нарушением мукоцилиарного клиренса по причине деформации бронхиального дерева и повреждения слизистой оболочки в результате затяжного воспалительного процесса [50, 59, 107].

Схожие изменения выявляются при исследовании легочной ткани у пациентов, имеющих рубцовую деформацию бронхиального дерева вследствие различных инфекций (грипп, парагрипп, РС-вирус, *Mycoplasma pneumoniae*) и воздействия токсических веществ, в результате хронической аспирации, реже при легочных проявлениях болезни Кастлемана (ангиофолликулярной гиперплазии лимфатических узлов с поражением легочной ткани) и при отторжении легочного трансплантата [68, 206, 219].

## 1.6. Клиническая картина и осложнения ОБ

Клинические проявления ОБ крайне неспецифичны. На ранней стадии заболевания в 80% случаев ОБ характеризуется непродуктивным сухим кашлем и одышкой при выполнении физической нагрузки [58, 61, 148]. При объективном осмотре в легких выслушиваются сухие свистящие хрипы [17, 19, 23].

Среднее время от момента проведения алло-ТГСК до развития респираторных симптомов по разным данным варьирует от 3 до 20 месяцев [61, 148]. Бессимптомное течение ОБ отмечается примерно в 20% случаев [58, 61, 148]. Как правило, ОБ характеризуется медленно прогрессирующей обструкцией нижних дыхательных путей с постепенным нарастанием одышки. Реже явления ДН при ОБ развиваются в течение нескольких месяцев. В дальнейшем происходит усиление одышки, вплоть до наличия признаков ДН в состоянии покоя, выраженное снижение толерантности к физической нагрузке, появление продуктивного кашля [61].

Ранняя диагностика ОБ затруднена в виду отсутствия клинических признаков на начальных этапах развития легочной формы хРТПХ. Неблагоприятный прогноз ассоциирован с малообратимым прогрессированием ОБ в результате процесса фиброзирования мелких дыхательных путей с нарушением воздушной проходимости [50]. Высокая частота летальности ассоциирована с прогрессированием ДН и присоединением вторичной инфекции [61, 148, 172].

Помимо нарастания степени ДН с возникновением потребности в кислородотерапии в результате фиброзирования и деформации бронхиального дерева со снижением кондуктивной функции, а также возникновения очагов хронической инфекции вследствие персистирующего воспаления поврежденной слизистой оболочки и нарушения дренажной функции нижних дыхательных путей, ОБ имеет ряд других серьезных осложнений, таких как спонтанно развивающиеся пневмоторакс, пневмомедиастинум, пневмоперикард, пневмоперитонеум, а также интерстициальная и подкожная эмфизема,

объединяющихся в единый синдром торакальной «утечки воздуха» (TALS) [22, 38, 235]. Частота TALS у пациентов с легочной формой хРТПХ по данным различных наблюдений варьирует от 0,8% до 20%, среднее время развития колеблется от 202 до 575 дней от 16 до 74 дней с момента проведения алло-ТГСК и начала клинических проявлений соответственно [38, 235].

Предполагается, что в основе развития TALS лежит разрыв альвеол в прикорневых отделах легких с попаданием свободного воздуха в периваскулярные пространства и рыхлую жировую клетчатку средостения. Разрывы альвеол ассоциированы с повышением давления в просвете альвеолярных мешочков или нарушением целостности альвеолярных стенок в результате выраженной бронхиальной обструкции, закупорке просвета воздухоносных путей секретом, приступа интенсивного кашля или рвоты [223]. Хроническое воспаление при ОБ деструкцией легочной доли и развитием бронхоэктазов и эмфиземы, а также перенесенные инфекции и наличие токсического пневмонита в анамнезе являются возможными причинами нарушения целостности стенок альвеол [235]. В результате действия Маклин-эффекта со смещением градиента давления в сторону более низкого, свободный воздух из поврежденных альвеол через ворота легких поступает в средостение. Из медиастинального пространства воздух проникает в подкожную клетку шеи и грудной клетки, а также в грудную полость, перикард и брюшную полость [163, 244]. Клиническими симптомами TALS выступают, кашель и одышка при физической нагрузке, боли в грудной клетке, ринолалия, реже отёчность и боль в шее, явления дисфагии [207, 223].

TALS ассоциирован с плохим прогнозом [38, 159]. По данным наблюдения R. Sakai и соавторов, ОБ составляет 45% и 15% в течение 1 года и 3-х лет соответственно [38]. Смертность при TALS достигает 67 - 100% в результате нарастания ДН и полиорганной недостаточности [159, 235].

Ещё одним серьезным осложнением ОБ является развитие легочной гипертензии (ЛГ) [195]. ЛГ вызвана нарастанием легочного сосудистого сопротивления, увеличением нагрузки на правый желудочек с развитием



правожелудочковой сердечной недостаточности и возможного летального исхода [10, 20, 195]. Ведущей причиной появления ЛГ у пациентов с ОБ, как и при ХОБЛ является стойкая, затяжная гипоксемия, несущая за собой сужение легочных сосудов и повышение давления в легочной артерии [10, 17, 31, 108]. Помимо вазоконстрикции, вызванной артериальной гипоксемией, возможную роль в развитии ЛГ играет эндотелиальная дисфункция. Эндотелиоциты продуцируют такие медиаторы как оксид азота (NO), простагландины E2 и I2, регулирующие тонус сосудов. При повреждении эндотелия вследствие гипоксемии снижается синтез данных медиаторов и нарушается механизм вазодилатации. Повреждение эндотелия приводит к процессу ремоделирования сосудистой стенки с пролиферацией мышечного слоя, утолщением адвентициальной оболочки и неоангиогенезом. Кроме того, происходит редуцирование площади капиллярного русла с повреждением легочной паренхимы и развитием полицитемии [10, 17, 31, 108].

Клиническая картина ЛГ не имеет специфических проявлений. Жалобы на одышку и снижение толерантности к физической нагрузке, общую слабость и упадок сил могут быть связаны как с течением ОБ на фоне длительной гипоксии, так и проявлениями анемического синдрома в рамках основного гематологического заболевания [5, 61].

По данным наблюдения А. Pate и соавторов, у 3-х из 4-х пациентов с ОБ после алло-ТГСК была выявлена ЛГ [195]. Двое из 3-х пациентов умерли от нарастания ДН и ЛГ. Несмотря на небольшое число наблюдений, ЛГ имеет неблагоприятный прогноз для жизни [195]. В отсутствие лечения, частота летальных исходов у пациентов ЛГ превышает 30% [194].

Несмотря на подробное описание клинической картины ОБ после алло-ТГСК, целый ряд вопросов остается открытыми и нуждается в детализации. В частности, требуется уточнение сроков дебюта ОБ, в том числе ретроспективно, а оценка частоты должна проводиться как во всей когорте, так и при использовании ландмарков с учетом конкурирующих рисков. Кроме этого, в литературе

недостаточно сопоставлены клинические симптомы, данные ВРКТ ОГК и ФВД при диагностике ОБ.

### 1.7. Диагностика ОБ

Учитывая неспецифичность клинической картины ОБ, а нередко и отсутствие симптомов со стороны БЛС на начальных этапах заболевания, ранняя диагностика ОБ крайне затруднительна. На протяжении длительного времени единые диагностические для ОБ отсутствовали, верификация диагноза производилась преимущественно путем выполнения биопсии легочной ткани с последующим гистологическим исследованием [174]. Нередко диагноз ОБ устанавливался лишь посмертно в ходе вскрытия пациентов, умерших от прогрессирующей ДН [189]. Ввиду того, что чрезбронхиальная биопсия легочной ткани малоинформативна для гистологической верификации диагноза, а выполнение открытой биопсии легких ассоциировано с высокой частотой таких осложнений, как кровотечение, присоединение вторичной инфекции, пневмоторакс, развитие или нарастание ДН, рассматривалось введение неинвазивных методов диагностики ОБ с использованием оценки параметров ФВД и рентгенологической картины изменений в легких [177, 242].

Критерии диагностики ОБ впервые рассматривались ISHLT для реципиентов легочного трансплантата на основе параметров ФВД в виде снижения ОФВ1 менее 80% от максимального значения после лёгочной трансплантации и на  $\geq 20\%$  по сравнению с предыдущим исследованием, среднюю объемную скорость выдоха на уровне выдоха 25-75% ФЖЕЛ (СОС25-75)  $< 70\%$  от должных величин. Степень тяжести ОБ определялась показателем ОФВ1: 0 степень –  $\geq 80\%$ , 1 степень – 66-80%, 2 степень – 51-65%, 3 степень –  $\leq 50\%$  [30].

В своем наблюдении М. Reunaud-Gaubert и соавторы предполагали, что снижение СОС25-75  $< 70\%$  от должных величин, усиление наклона кривой при

оценке легочной вентиляции методом вымывания азота  $> 3\%$  и выявляемая в БАЛ нейтрофилия  $> 20\%$  среди всех клеток выступают ранними маркерами ОБ [80].

В 2001 году М. Estenne и соавторы пересмотрели значения показателей ФВД и предложили новые критерии для диагностики ОБ у пациентов, перенесших трансплантацию легких: снижение ОФВ1 на  $\geq 20\%$  от максимального значения после трансплантации лёгких. Степени тяжести ОБ определялась снижением показателя ОФВ1 от исходного показателя (максимального значения после лёгочной трансплантации): 0 степень -  $> 90\%$  и СОС25-75  $> 75\%$ , 1 степень – 66-80%, 2 степень – 51-65%, 3 степень -  $< 50\%$ . Ранними признаками потенциально развивающегося ОБ считали показатели ОФВ1 81-90% и/или СОС25-75  $\leq 75\%$  [59].

Несмотря на то, что показатель СОС25-75 считается более чувствительным и его снижение может выступать первым косвенным признаком начинающегося бронхообструктивного заболевания, показатель ОФВ1 является интегральным и наиболее воспроизводимым параметром ФВД, который лежит в основе оценки степени тяжести таких заболеваний нижних дыхательных путей, как ХОБЛ, БА, а также ОБ.

Стандартизация диагностики ОБ у реципиентов алло-ТГСК происходила позже. В 2005 году эксперты Национальных Институтов Здоровья Соединенных Штатов Америки разработали и в 2014 году дополнили консенсусные критерии НИН для диагностики ОБ как проявления хРТПХ со стороны легких у пациентов, перенесших алло-ТГСК: (1) показатели ФВД – индекс Тиффно  $< 0,7$  (70%) и (2) ОФВ1  $< 75\%$  от должных величин и снижение на 10% в течение менее 2-х лет после алло-ТГСК (обструктивные нарушения вентиляционной способности легких); (3) отсутствие активной инфекции нижних дыхательных путей на основании клинических симптомов, данных рентгенологических исследований (ВРКТ ОГК) и комплексных микробиологических исследований респираторных секретов (аспират придаточных пазух носа, вирусологическое исследование смывов из верхних дыхательных путей, посев мокроты на флору или изучение БАЛ); (4) один из 2-х сопутствующих признаков ОБ: (а) наличие «воздушных

ловушек» по данным ВРКТ ОГК в фазе выдоха, утолщение стенок мелких дыхательных путей или бронхиолоэктазов по данным ВРКТОГК или (б) наличие «воздушных ловушек» по данным ФВД: остаточный объем легких (ООЛ)  $> 120\%$  или отношение ООЛ к ОЕЛ выше верхней границы  $90\%$  ДИ [166, 167].

Степень тяжести ОБ определяется степенью снижения ОФВ1 и оценивается следующим образом: 1 степень (легкая) –  $60-79\%$ , 2 степень (средняя) –  $40-59\%$ , 3 степень (тяжелая) –  $\leq 39\%$ . Каждая степень ОБ равна 1, 2 или 3 баллам соответственно при оценке степени тяжести хРТПХ [166, 167].

Для постановки диагноза ОБ достаточно первых 3-х вышеописанных критериев, при условии наличия хРТПХ с внелегочными проявлениями. Поскольку биопсия является инвазивной диагностической манипуляцией и связана с высоким риском различных осложнений в послеоперационном периоде, ее проведение показано в случае изолированного ОБ без других органических проявлений и указаний на хРТПХ в анамнезе [167].

Принимая во внимание неспецифическую респираторную симптоматику и нередко отсутствие клинических проявлений на ранних этапах развития ОБ, консенсусные критерии NIN рекомендуют выполнение ФВД с целью скрининга бронхолегочных осложнений на 100-ый и 365-ый дни после алло-ТГСК, при выявлении первых признаков хРТПХ и каждые 6 месяцев в течение 2-х лет при наличии хРТПХ. Более частое исследование ФВД показано при выявленном ОБ или при подозрении на поражение легких в структуре хРТПХ (в случае снижения функциональных показателей, однако ещё не удовлетворяющих диагностическим критериям ОБ) [167].

Важным аспектом является выявление рестриктивных нарушений вентиляционной способности легких по данным спирометрии в виде снижения ЖЕЛ и ФЖЕЛ. Несмотря на то, что для ОБ характерна именно обструкция, а не рестрикция, данные изменения могут быть связаны с ограничением подвижности грудной клетки в результате склеротических изменений при поражении кожи в рамках хРТПХ или при наличии фиброзных изменений в легочной ткани [167].

Для уточнения вероятной причины рестрикции необходимо выполнение бодиплетизмографии с оценкой легочных объемов и исследование DLco.

Несмотря на четко прописанные критерии НИН, диагностика поражения легких в структуре хРТПХ в реальной клинической практике остается серьезной проблемой. Хотя одним из критериев диагностики легочной формы хРТПХ является исключение текущего инфекционного процесса, возможны варианты течения ОБ в сочетании с инфекцией. Одним из перспективных методов в дифференциальной диагностике между инфекцией нижних дыхательных путей и легочным поражением в структуре хРТПХ выступает параметрическое ответное картирование - модификация ВРКТ ОГК с оценкой фазы «вдоха-выдоха», позволяющая оценить остаточные легочные объемы в сопоставлении с данными ФВД и помочь выявить бронхообструктивные заболевания даже при условии наличия текущей инфекции БЛС [73, 179]. Ввиду отсутствия данной методики в рутинной клинической практике, выполнение биопсии легкого остается «золотым стандартом» диагностики ОБ [50, 107, 168].

Одним из перспективных направлений в ранней диагностике ОБ выступает поиск биомаркеров, позволяющих выявить легочную форму хРТПХ на начальных этапах развития, провести дифференциальный диагноз с текущим инфекционным процессом нижних дыхательных путей и своевременно начать лечение до появления необратимого повреждения БЛС [176]. Однако к настоящему времени данные о биомаркерах ОБ в основном касаются трансплантации легких (нейтрофилия бронхиального дерева, клональной экспансии CD4+CD28<sup>null</sup> Т-лимфоцитов, экспрессия ряда генов в периферической крови и другие).

В целом внедрение диагностических критериев НИН существенно облегчило распознавание ОБ после алло-ТГСК, однако лишь единичные опубликованные работы нацелены на раннее выявление формирования нарушений бронхиальной проходимости [196].

Это делает актуальным тщательного динамического контроля параметров ФВД, в первую очередь ОФВ1, с целью документации сроков формирования ОБ еще до клинической манифестации.

## **1.8. Принципы и методы лечения ОБ**

На сегодняшний день не существует единых стандартов терапии легочной формы хРТПХ. В литературе приводятся различные подходы к лечению ОБ, однако до настоящего времени их эффективность должным образом не доказана в контролируемых рандомизированных исследованиях, направленных на изучение долгосрочного эффекта от терапии и оценкой прогноза [53, 74, 79].

### **1.8.1. Базовая иммуносупрессивная терапия и системные глюкокортикостероидные гормоны**

Одними из первых схем лечения ОБ было использование ингибиторов кальциневрина (ИКН) (такролимус) и высоких доз системных ГКС [243]. Было отмечено, что такролимус подавляет пролиферативную активность лимфоцитов и стабилизирует течение ОБ и препятствует снижению ОФВ<sub>1</sub>, однако существенно не улучшает показатели ФВД [75, 225].

На протяжении длительного времени системные ГКС использовались в лечении ОБ, однако их эффективность незначительна и кратковременна, а длительный прием системных ГКС ассоциирован с такими нежелательными явлениями (НЯ) как остеопороз, стероидный сахарный диабет и инфекционные осложнения со стороны нижних дыхательных путей, приводящие к высокой частоте летальных исходов [54, 57, 197, 230, 243].

### **1.8.2. Ингибиторы фактора некроза опухоли**

Терапевтический эффект был отмечен у этанерцепта, блокирующего ФНО- $\alpha$ . На фоне приема этанерцепта была выявлена положительная динамика ФВД у пациентов с ОБ в виде улучшения ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub> и DL<sub>co</sub> [221]. По данным других наблюдений, положительный эффект от терапии ингибиторами ФНО- $\alpha$  имел место у > 50% пациентов, имевших стероидорезистентную форму хРТПХ с

поражением легких [199, 200]. Препарат моноклональных антител IgG1 инфликсимаб также блокирует ФНО- $\alpha$  и подавляет продукцию таких медиаторов воспаления как ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, NO и моноцитарного хемотаксического протеина - 1, а также ММР, принимающих участие в патогенезе ОБ. Описан положительный опыт применения инфликсимаба в комбинации с высокими дозами системных ГКС у пациентов с легочной формой хРТПХ в виде стабилизации течения ОБ [53].

### **1.8.3. Ингибиторы протеинкиназ**

#### **Ингибиторы тирозинкиназы Bcr-Abl**

Потенциальным антифибротическим эффектом обладает иматиниб, подавляющий активность тирозинкиназы Bcr-Abl и нашедший свое применение в лечении хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ). Подавляя внутриклеточный сигналинг PDGF и TGF- $\beta$ , отвечающих за пролиферацию фибробластов, иматиниб уменьшает процесс фиброобразования и соединительнотканной облитерации мелких дыхательных путей [118, 119].

При описании клинических случаев отмечены положительные результаты использования иматиниба у пациентов с посттрансплантационным ОБ в виде уменьшения респираторной симптоматики и прироста ОФВ1 по данным ФВД [115, 157]. В исследовании A. Olivieri и соавторов в когорте из 19 больных с рефрактерной хРТПХ 11 имели признаки вовлечения легких [116]. Полный ответ через 6 месяцев лечения иматинибом по показателям ФВД был документирован у 5 (45%) больных, в том числе в 2-х тяжелых случаях была достигнута независимость от кислородотерапии. В еще одном анализе педиатрической когорты иматиниб назначался 13 больным с ОБ в качестве второй линии терапии, контрольную ретроспективную группу составили 13 больных с ОБ, не получавшие иматиниб [117]. Авторы отметили высокую частоту полного (31%) и частичного (46%) ответа на терапию иматинибом, а также 69% частоту отмены

терапии системными ГКС, что трансформировалось в лучшую ОБ больных, получавших иматиниб (83% против 43% в течение 4 лет). Однако в проспективном исследовании немецкой группы частичный ответ на иматиниб был достигнут только у 2 из 9 больных (22%) со среднетяжелой и тяжелой степенью ОБ [145].

В целом следует констатировать, что эффективность иматиниба при хРТПХ и ОБ не подтверждена в больших контролируемых исследованиях. С появлением новых ингибиторов протеинкиназ интерес к иматинибу существенно снизился. Другие ингибиторы тирозинкиназ Vcr-Abl (дазатиниб, нилотиниб) систематически не исследовались при ОБ. В числе ограничений лечения ингибиторами тирозинкиназ Vcr-Abl следует учитывать их потенциальную пульмонотоксичность.

### **Ингибиторы JAK 1/2**

На современном этапе накапливается опыт применения ингибиторов JAK 1/2 в лечении острой РТПХ и хРТПХ, в том числе с поражением легких. Руксолитиниб подавляет CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов путем ингибирования процесса фосфорилирования белков STAT3 и уменьшения выработки провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и интерферона гамма (ИФН- $\gamma$ ), принимающих участие в данном процессе. Помимо этого, руксолитиниб подавляет дифференцировку и созревание дендритных клеток, продукцию ими провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ , играющих значимую роль в патогенезе развития ОБ. В ранних работах по влиянию руксолитиниба на экспериментальную острую РТПХ ингибирование передачи сигналов JAK1/2 привело к снижению пролиферации эффекторных Т-клеток и подавлению продукции провоспалительных цитокинов в ответ на аллоантигены у мышей [32]. Ингибирование JAK 1/2 *in vivo* повышало выживаемость мышей с острой РТПХ и снижало её гистопатологическую градацию, сывороточные уровни провоспалительных цитокинов. Было показано, что руксолитиниб нарушает



дифференцировку CD4<sup>+</sup> Т-клеток в клетки, продуцирующие ИНФ- $\gamma$  и ИЛ-17А, которые связаны с РТПХ. И наоборот, лечение руксолитинибом повышало количество FoxP3<sup>+</sup> Treg, обеспечивающих иммунологическую толерантность. В недавней публикации в экспериментальной модели на мышах руксолитиниб предотвращал развитие хРТПХ через подавление продукции ИФН- $\gamma$  CD4<sup>+</sup> лимфоцитами и экспрессии моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 макрофагами и моноцитами [184].

В 2020 году опубликованы данные исследований REACH1 и REACH2, показавшие эффективность руксолитиниба в лечении стероид-рефрактерной острой РТПХ [212, 214]. Данные по эффективности руксолитиниба при хРТПХ, включая в комбинации с ЭКФ, менее полные [217, 218].

Применительно к ОБ, как наиболее тяжелому варианту хРТПХ, к настоящему моменту имеется крайне ограниченная доказательная база. В первом сообщении Н.Ж. Khoufy 5 из 19 больных с хРТПХ имели поражение легких, и у 4 из них (80%) лечение руксолитинибом позволило достигнуть частичного ответа, в том числе с полной отменой системных ГКС [217].

В исследовании, проведенном М. Schoettler и соавторами, средний показатель ОФВ1 у пациентов с ОБ составлял 38%. После добавления к терапии руксолитиниба, отмечались уменьшение клинических проявлений и прирост ОФВ1 в среднем на 14%. У 4 пациентов (80%) было полное разрешение ОБ после лечения ингибиторами JAK 1/2 [216].

По данным другого исследования у 6 больных, получавших руксолитиниб отмечена стабилизация течения ОБ по параметру ОФВ1 несмотря на снижение дозы преднизолона на 65% через 12 месяцев от начала терапии [215].

Крупное одноцентровое ретроспективное исследование руксолитиниба при ОБ после алло-ТГСК (n=25) было представлено китайскими исследователями на конгрессе Американской ассоциации гематологов в 2020 году [117]. При средней продолжительности терапии 8,5 (1,5-20) месяцев, общий ответ составил 68%, в том числе 2 пациента (8%) достигли полной ремиссии, а 15 (60%) - частичной ремиссии. Среднее время от начала лечения руксолитинибом до достижения

наилучшего ответа составляло 3 месяца (1,5-8). Доза преднизолона была снижена на 39% и 60% через 3 и 6 месяцев терапии руксолитинибом соответственно. Независимым предиктором ответа на руксолитиниб было небольшое снижение  $\text{ОФВ1} \leq 15\%$  до начала лечения. Отмечена гематологическая (цитопения 2-3 степени,  $n=2$ ) и негематологическая токсичность (гипертриглицеридемия 3 степени,  $n=2$ ). Среди инфекционных осложнений у 11 пациентов (44%) была тяжелая легочная инфекция  $\geq 3$  степени, ДНКемия ЦМВ наблюдалась у 3 пациентов (12%), а ДНКемия вируса Эпштейна-Барра - у 10 пациентов (40%). При медиане наблюдения в 255 дней, 2-летняя частота безрецидивной смертности и 2-летняя ОВ после руксолитиниба составила 27,8% и 62,6%, соответственно.

В 2021 году были представлены результаты крупного многоцентрового исследования по использованию руксолитиниба в лечении хРТПХ (в том числе легочной формы), устойчивой к терапии системными ГКС [213]. В исследование включены 329 пациентов с различными органными формами хРТПХ, из них 165 получали руксолитиниб, 164 вошли в контрольную группу и получали преимущественно ЭКФ (34,8%), ММФ (22,2%) и ибрутиниб (17,1%). Средняя продолжительность терапии руксолитинибом составила 41,3 недели (0,7 – 127,3), средняя продолжительность терапии в контрольной группе пациентов – 24,1 недели (0,6 – 108,4). 70 (42,4%) пациентов с ОБ после алло-ТГСК получали руксолитиниб, из них лишь 6 (8,6%) имели положительный ответ на проводимое лечение. Однако положительный ответ у пациентов ОБ в группе руксолитиниба был в 2 раза выше, чем в контрольной группе, где из 49 (29,9%) пациентов с ОБ, положительный ответ на терапию отмечен лишь у 3 (6,1%) человек.

Таким образом, руксолитиниб к настоящему моменту может рассматриваться как наиболее перспективный выбор в лечении ОБ после алло-ТГСК, однако требуются дальнейшие исследования по оценке его эффективности и безопасности, а также детализации тактики назначения.

## **Ибрутиниб**

Ибрутиниб, широко используемый в лечении В-клеточного хронического лимфолейкоза и некоторых других В-клеточных лимфом, ингибирует тирозинкиназу Брутона в В-лимфоцитах и интерлейкин-2-индуцибельную Т-клеточную киназу в Т-клетках. В доклинических моделях ибрутиниб снижал тяжесть хРТПХ [113, 131].

В многоцентровом открытом исследовании оценивалась безопасность и эффективность ибрутиниба (420 мг ежедневно до прогрессирования) у 42 пациентов с активной хРТПХ и неадекватным ответом на системные ГКС [110]. Первичной конечной точкой эффективности был ответ хРТПХ на основе критериев NIH 2005 года. При среднем сроке наблюдения 13,9 месяцев лучший общий ответ составил 67%, в том числе 71% имели устойчивый ответ в течение 20 недель. Ответы наблюдались во всех оцениваемых вовлеченных органах. У большинства пациентов с множественным поражением органов РТПХ наблюдалась полиорганный ответ. Средняя доза системных ГКС у ответивших больных снизилась с 0,29 мг / кг до 0,12 мг / кг в день на 49 неделе лечения, а 5 больных полностью прекратили прием кортикостероидов. Следует отметить, что только в 2 случаях имелось вовлечение легких.

В 2019 году были опубликованы обновленные данные этого исследования [111]. При медиане наблюдения 26 месяцев (диапазон от 0,53 до 36,7) наилучшая общая частота ответа во всей когорте, получавшей лечение, составила 69% (29 из 42), при этом 13 (31%) 16 пациентов (38%) достигли критерии полного и частичного ответа соответственно. Устойчивые ответы  $\geq 20$ ,  $\geq 32$  и  $\geq 44$  недель наблюдались у 20 (69%), 18 (62%) и 16 (55%) больных, соответственно. Был подтвержден мультиорганный ответ, а 11 из 18 пациентов (61%), показали ответ в отношении склеротической формы (39% с полным ответом, 22% с частичным ответом). Дневная доза системных ГКС  $< 0,15$  мг/кг была достигнута у 27 из 42 пациентов (64%), тогда как 8 больных прекратили лечение системными ГКС.

Выводы по безопасности ибрутиниба при хРТПХ соответствовали профилю безопасности, наблюдавшемуся на момент первоначального анализа. НЯ  $\geq 3$  степени были пневмония (n=6), утомляемость (n=5) и диарея (n=4). Частота НЯ  $\geq 3$  степени снизилась с 71% в первый год лечения до 25% во второй год. Однако у 18 больных НЯ привели к прекращению лечения ибрутинибом.

Анализ эффективности ибрутиниба при легочной РТПХ к настоящему времени представлен в виде тезисов на конгрессе Американской ассоциации гематологов в 2019 году [112]. Всего 17 взрослых пациентов получали ибрутиниб по поводу легочной хРТПХ. В среднем имелось 5 пораженных органов, они получали 4 курса лечения хРТПХ до ибрутиниба, и 14 из 17 (82%) пациентов получали по крайней мере 0,25 мг/кг/день преднизона во время лечения. Средний ОФВ1 на момент начала приема ибрутиниба составлял  $50 \pm 24\%$ . Из 14 пациентов, завершивших 180-дневный курс лечения, только у 3 заболевание прогрессировало, в остальных 11 случаях динамика ОФВ1 соответствовала критериям стабилизации (n=9) или частичного ответа (n=2).

Таким образом в тяжело предлеченной когорте с хРТПХ высокого риска, включая легочную РТПХ, имелась клинически значимая польза и приемлемый профиль безопасности ибрутиниба. В настоящий момент ибрутиниб имеет зарегистрированное показание - лечение хРТПХ при констатации неэффективности как минимум одной линии терапии.

### **Нинтеданиб**

Среди перспективных препаратов для лечения ОБ после алло-ТГСК следует особо отметить нинтеданиб, одобренный в настоящее время для лечения идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) и немелкоклеточного рака легкого. Нинтеданиб является ингибитором тирозинкиназ и оказывает блокирующее действие на рецепторы различных факторов роста, а именно PDGF  $\alpha$  и  $\beta$ , FGF 1, 2 и 3 типов, а также фактора роста эндотелия сосудов 1, 2 и 3 типов. Блокада данных рецепторов путем конкурентного взаимодействия с их АТФ-связующим

участком угнетает внутриклеточную передачу профибротических сигналов, что приводит к уменьшению пролиферативной активности фибробластов и выработки внеклеточного соединительнотканного матрикса легочной паренхимы [1, 7, 41]. По современным данным нинтеданиб обладает выраженным иммуномодулирующим эффектом, блокируя активацию Т-лимфоцитов через ингибирование фосфорилирования лифоциткиназы Y394 [239].

Антифибротический механизм нинтеданиба лег в основу терапии ИЛФ. Оценка эффективности нинтеданиба у пациентов с ИЛФ была продемонстрирована в 3-х рандомизированных клинических исследованиях. Исследование TOMORROW выявило уменьшение числа пациентов с ИЛФ и снижением ФЖЕЛ на > 10% в течение 12 месяцев на фоне приема нинтеданиба. В исследованиях IMPULSIS-1 и IMPULSIS-2 использование нинтеданиба на протяжении 12 месяцев у больных с ИЛФ снизило скорость снижения ФЖЕЛ на 114,7 мл и 113,6 мл соответственно [87]. Кроме того, как и в исследовании TOMORROW, IMPULSIS-1 и IMPULSIS-2 показали увеличение временного интервала до первого обострения ИЛФ [86]. Нинтеданиб имеет ряд побочных эффектов таких как диарея, тошнота, повышение уровня печеночных ферментов, кровотечения и артериальные тромбозы. Диарея является наиболее частым из них (61,5%), однако отмена приема препарата происходила крайне редко (5%) [86, 87].

На сегодняшний день спектр интерстициальных заболеваний легких для использования нинтеданиба в качестве антифибротической терапии расширяется. В 2019 году были опубликованы результаты рандомизированного исследования у 576 пациентов с системной склеродермией, имевшие признаки пневмофиброза по данным ВРКТ ОГК по меньшей мере 10% площади легких [169]. По результатам 52-недельного исследования пациенты получавшие нинтеданиб демонстрировали статистически достоверное замедление прогрессии фиброза легких по параметру ФЖЕЛ (-52,4 мл по сравнению с -93,3 мл в группе плацебо). При этом отсутствовало улучшение по другим поражениям при склеродермии.

Учитывая участие факторов роста фибробластов и эндотелия сосудов в патогенезе ОБ, а также иммуномодулирующий эффект, нинтеданиб был успешно

опробован в качестве антифибротической терапии у единичных пациентов, получавших алло-ТГСК [62]. В настоящий момент проводится многоцентровое исследование 2-й фазы эффективности и безопасности нинтеданиба при ОБ после алло-ТГСК (NCT03805477).

#### **1.8.4. Экстракорпоральный фотоферез**

ЭКФ продемонстрировал свою эффективность в лечении рефрактерных форм хРТПХ различной локализации [6, 25, 26, 27, 96, 182]. Терапевтический эффект ЭКФ у пациентов с хРТПХ ассоциирован с избирательным подавлением Т-клеточного иммунитета путем апоптоза, а также продукцией провоспалительных цитокинов ИЛ-10 и антагониста рецептора ИЛ-1 АПК, способствующих выработке иммуносупрессивных CD8<sup>+</sup>Treg [96]. Так, М.Е. Flowers и соавторы отметили положительный эффект применения ЭКФ у пациентов с кожной формой хРТПХ, однако какого-либо влияния ЭКФ на респираторную симптоматику и динамику ФВД у пациентов с ОБ не было выявлено [27]. Отдельные авторы описывают положительный опыт использования ЭКФ в качестве лечения ОБ у реципиентов алло-ТГСК и трансплантации легких [93, 95, 232, 238]. В то же время оценка эффективности данного метода лечения крайне затруднительна в силу отсутствия как единых критериев терапевтического ответа, так и воспроизводимости результатов данных наблюдений [27, 91, 92, 94, 95]. В своем наблюдении К.Р. Brownback и соавторы отметили положительную динамику в виде стабилизации ОФВ1 в течение 3 месяцев при использовании ЭКФ у пациентов с ОБ, однако через 1 год терапии ЭКФ данный функциональный показатель неуклонно снижался [84].

#### **1.8.5. Низкие дозы рекомбинантного интерлейкина-2**

Развитие хРТПХ ассоциировано с дефицитом толерогенных CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> Treg [201]. Адаптивный перенос Treg может подавляет РТПХ

в эксперименте и является предметом клинических исследований. Альтернативным способом экспансии Treg *in vivo* является использованием низких (физиологических) доз рекомбинантного ИЛ-2 (рИЛ-2) [134].

Исследования I и II фазы продемонстрировали обнадеживающие клинические результаты рИЛ-2 при хРТПХ [88, 134]. В исследовании II фазы 35 взрослых с резистентной к стероидам хРТПХ получали ежедневно рИЛ-2 (3 млн МЕ/м<sup>2</sup>) в течение 12 недель. В 20 из 33 оцененных случаев (61%) имелся клинический ответ по различным органам, в том числе легким (3 из 15, 20%, стабилизация ОФВ1 в 5 случаях, 33%). У трех пациентов (9%) наблюдалась прогрессия хРТПХ. В период лечения количество Treg и натуральных киллеров выросло более чем в 5 и 4 раза, соответственно. При продолжительной терапии рИЛ-2 сохранялись клинические и T-регуляторные иммунные ответы. Авторами сделан вывод, что низкие дозы рИЛ-2 обеспечивают стойкое клиническое улучшение при активной хРТПХ, а длительная терапия хорошо переносится.

### **1.8.6. Азитромицин**

Учитывая особенности патогенеза развития ОБ и наличия нейтрофильного воспаления в острой фазе повреждения бронхиального дерева, оправдано применение макролидов (азитромицина) [46, 83]. Азитромицин подавляет нейтрофильное воспаление путем ингибирования продукции ИЛ-17 и, соответственно ИЛ-8 гладкими миоцитами бронхиального дерева, а также оказывает антиоксидантный эффект в виде снижения выделения нейтрофилами супероксидного радикала из группы АФК, повреждающего компоненты бронхиальной стенки [156]. У пациентов, перенесших трансплантацию легких, D.M. Murphy и соавторами было выявлено ингибирующее действие макролидов на гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, ИЛ-8, MMP2, MMP9 и липополисахарид-индуцированную активацию ИЛ-8 и колониестимулирующего фактора в клетках эпителия бронхиального дерева [43, 83]. Кроме того, азитромицин подавляет синтез NO, простагландина E2, ИЛ-1 $\beta$ ,

ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ , участвующих в развитии легочной формы хРТПХ [45, 46]. Клиническое исследование, проведенное М. Khalid и соавторами, выявило положительную динамику течения ОБ у реципиентов алло-ТГСК при использовании азитромицина в дозировке 250 мг 3 раза в неделю в схемах лечения легочной формы хРТПХ как в качестве монотерапии, так и в комбинации с различными иммуносупрессантами (ММФ, азатиоприн, циклофосфамид, системные ГКС (преднизолон)) на протяжении 3-х месяцев. У пациентов отмечалось уменьшение интенсивности одышки и увеличение толерантности к выполняемой физической нагрузке, по данным контрольных исследований ФВД было зафиксировано увеличение таких параметров как ФЖЕЛ на 410 мл и ОФВ1 на 280 мл (20,58% в относительном значении) [44]. По данным другого наблюдения G.M. Verleden и соавторов, на фоне использования азитромицина в комбинации с ИСТ (системные ГКС, такролимус/ЦсА, азатиоприн/ММФ) у пациентов с ОБ после трансплантации легких в течение 3-х месяцев, отмечалась положительная динамика в виде прироста ОФВ1 в среднем на 13% [46]. Кроме того, отмечено снижение числа нейтрофилов и матричной рибонуклеиновой кислоты ИЛ-8 в исследовании БАЛ после терапии макролидами.

Однако в крупном (n=480) многоцентровом рандомизированном исследовании ALLOZITHRO раннее и длительное назначение азитромицина не доказало своей эффективности в профилактике развития ОБ после алло-ТГСК по сравнению с плацебо [82]. Двухлетняя ОБ без критериального снижения ОФВ1 и индекса Генслера составила 32,8% с азитромицином и 41,3% с плацебо (ОР 1,3; 95% ДИ 1,02–1,70; p=0,03). Из 22 пациентов, развивших ОБ 15 (6%) были в группе азитромицина и 7 (3%) в группе плацебо (p=0,08). Более того, группа азитромицина демонстрировала худшую 2-летнюю ОБ: 56,6% по сравнению с 70,1% в группе плацебо (p=0,02) и более высокую кумулятивную частоту рецидивов 33,5% по сравнению с 22,3% в группе плацебо (p=0,002).



### 1.8.7. Комбинация флутиказон, азитромицин, монтелукаст

Комбинация иГКС, макролида и блокатора лейкотриеновых рецепторов (флутиказон, азитромицин, монтелукаст (FAM)) является распространенным методом лечения ОБ на ранних стадиях [99, 165, 243]. Азитромицин уменьшает активность нейтрофилов в зоне воспаления у пациентов с ОБ, ингибирует выработку провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ ) и др [45, 46]. Флутиказон уменьшает эндобронхиальное воспаление, подавляет синтез таких медиаторов воспаления, как ИЛ-1 и ИЛ-6 [17]. Монтелукаст избирательно блокирует цистеинил лейкотриеновые рецепторы 1 цистеиниловых лейкотриенов (ЛТ) LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> и LTE<sub>4</sub>, являющихся медиаторами воспаления. ЛТ представляют соединениями жирных кислот, синтезируемыми из арахидоновой кислоты под воздействием фермента 5-липооксигеназы. Данные ЛТ усиливают миграцию воспалительных клеток, инфильтрирующих бронхиальные стенки, вызывают спазм терминальных бронхиол вследствие гипертрофии гладкомышечной оболочки нижних дыхательных путей. Монтелукаст уменьшает воспаление вследствие угнетения хемотаксиса альвеолярных макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов и других клеточных элементов, устраняет бронхоспазм, снижает отек слизистой бронхов в результате уменьшения экссудативной реакции сосудов, улучшает мукоцилиарный клиренс [71, 109, 233]. Кроме того, монтелукаст обладает слабо выраженным антифибротическим эффектом за счёт блокады цистеиновых ЛТ, участвующих в пролиферативной активности фибробластов и процессе ремоделирования бронхиальной стенки у пациентов с БА в условиях хронического воспаления [78, 160].

Исследование В.С. Norman и соавторов выявило положительную динамику на фоне применения схемы FAM в течение 6 месяцев. По данным ФВД отмечался прирост показателя ОФВ<sub>1</sub> в среднем на 2% от должных величин [99]. Более позднее многоцентровое проспективное клиническое исследование К.М. Williams и соавторов также показало эффективность применения комбинации FAM в лечении ОБ [100]. В исследовании преобладали пациенты с острыми лейкозами,

средние показатели ФВД индекс Тиффно и ОФВ1 на момент включения были 50% и 46% соответственно. По результатам контрольного исследования ФВД через 6 месяцев после терапии FAM среднее увеличение ОФВ1 составило 5%. При этом ФЖЕЛ, ОЕЛ, ООЛ, DLco) существенно не изменились [100].

### **1.8.8. Бронхолитическая терапия и ингаляционные глюкокортикостероидные гормоны**

Комбинация ДДБА + иГКС уменьшает проявления легочной симптоматики и улучшает показатели ФВД при таких хронических бронхообструктивных заболеваниях (БА, ХОБЛ), где ведущим патологическим процессом является воспаление бронхиального дерева [17, 102, 103]. Комбинация ДДБА + иГКС бесспорно эффективнее монотерапии иГКС в высоких дозах [102]. Формотерола фуморат избирательно активизирует  $\beta_2$ -адренорецепторы и способствует продукции внутриклеточной аденилатциклазы, участвующей в выработке циклического аденозинмонофосфата из АТФ, что приводит к расслаблению гладкой мускулатуры бронхов и снижению продукции медиаторов воспаления (ИЛ, ЛТ, ФНО- $\alpha$  и др.). Кроме того, стимуляция  $\beta_2$ -адренорецепторов уменьшает проницаемость кровеносных сосудов и снижает образование слизи. Будесонид снижает выработку медиаторов воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6), увеличивает число активных  $\beta_2$ -адренорецепторов [17]. ОБ также является бронхообструктивным заболеванием и сопровождается хроническим эндобронхиальным воспалением, поэтому ДДБА+иГКС нашли применение в лечении легочной формы ХРТПХ.

А. Bergeron и соавторы оценивали эффективность применения комбинации ДДБА+иГКС (формотерол + будесонид 12/400 мкг 2 раза в сутки) у пациентов с ОБ после алло-ТГСК, без использования системной ИСТ на протяжении 12,8 месяцев. На фоне лечения у всех пациентов отмечалась положительная динамика в виде уменьшения кашля и интенсивности одышки при выполнении физической нагрузки. Увеличение параметра ОФВ1 по данным контроля ФВД составило  $534 \pm 268$  мл в абсолютном значении (в относительном значении  $36 \pm 27\%$ ) [69]. В

другом многоцентровом, рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании А. Bergeron и соавторов на протяжении 6 месяцев пациенты с ОБ помимо ДДБА+иГКС (формотерол+будесонид в дозе 24/800 мкг в сутки) получали системную ИСТ (монотерапия ИКН или в сочетании с ММФ или МТХ). При контроле ФВД выявлена положительная динамика на фоне лечения ДДБА+иГКС в виде прироста ОФВ1 на 13% и ФЖЕЛ на 325 мл [63].

М-холинолитики, являющиеся компонентом базисной терапии в лечении ХОБЛ наряду с ДДБА, нашли свое применение и в лечении ОБ [33, 103, 139]. Помимо устранения влияния тонуса парасимпатической нервной системы путем блокады воздействия ацетилхолина на мускариновые рецепторы  $M_1$  и  $M_3$ , длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП) обладают противовоспалительным эффектом. Блокада ацетилхолина на уровне  $M_3$ -рецепторов уменьшает синтез ЛТВ<sub>4</sub>, ответственного за хемотаксис нейтрофилов и продукцию ими АФК [164]. Также отмечено, что ДДАХП тиотропия бромид ингибирует синтез ряда провоспалительных цитокинов таких как ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17 и ФНО- $\alpha$ , блокируя связь ацетилхолина с  $M_3$ -рецепторами [237]. Описан антифибротический эффект тиотропия бромид у пациентов с ХОБЛ, ассоциированный с угнетением TGF- $\beta$ -индуцированной активности фибробластов, подавлением пролиферации эпителиальных и гладкомышечных клеток, а также снижением синтеза ММП, участвующих в процессе ремоделирования бронхиальных стенок и формировании фиброзной ткани [236]. G. Varisone и соавторы отметили положительный эффект применения комбинации ДДАХП и коротко-действующего  $\beta_2$ -агониста адренергических рецепторов (тиотропия бромид + сальбутамол) у пациентов с ОБ после алло-ТГСК в виде прироста ОФВ1 и ФЖЕЛ на 8%, прироста пиковой объемной скорости на 26% и снижения функциональной остаточной емкости и ООЛ на 5% и 9% соответственно [33]. Исследование А.М. Kawasaaki и соавторов показало положительную спирометрическую динамику при ОБ на фоне терапии тиотропия бромидом в виде увеличения ОФВ1 и ФЖЕЛ на 18,7% и 16,5% соответственно, при этом существенного изменения индекса Генслера не отмечалось [139].

### **1.8.9. Трансплантация легких**

В случаях тяжелой степени ОБ после алло-ТГСК с терминальной ДН может рассматриваться трансплантация легких. В литературе имеются описания клинических случаев и небольших серий больных [152, 153, 154].

В крупнейший анализ опыта 20 стран Европы за период с 1996 по 2014 годы были включены 105 больных, получивших трансплантацию легких по поводу LONIPС [151]. Выживаемость трансплантата через 1, 3 и 5 лет составила 84%, 72% и 67%, соответственно, что оказалось сопоставимо с подобранной контрольной группой (n=4075). На сепсис приходилось 41% смертей, фактором риска была предшествующая ИВЛ (ОР 6,9, 95% ДИ 1,0–46,7;  $p < 0,001$ ). Рецидив злокачественного новообразования произошел у четырех пациентов (4%). Трансплантация легких < 2 лет после ТСК увеличила общую годовую смертность (ОР 7,5, 95% ДИ 2,3–23,8;  $p=0,001$ ). Авторами сделан вывод, что результаты трансплантации легких после алло-ТГСК сопоставимы с таковыми при других заболеваниях в терминальной стадии.

В недавно опубликованной серии из 19 больных с LONIPС в 15 случаях исследование эксплантированных легких доказала наличие ОБ. Выживаемость в течение 5 лет составила 50%, что было существенно ниже, чем в контрольной группе из 38 больных, получивших трансплантацию легкого без предшествующего анамнеза алло-ТГСК [155]. Ведущей причиной летальности были инфекционные осложнения, включая вызванные ЦМВ. На сегодняшний день недостаточно сведений относительно ОБ и отдаленного прогноза у пациентов, получающих легочную трансплантацию по поводу ОБ [152].

### **1.8.10. Сопутствующая терапия**

Важным аспектом в лечении ОБ является использование немедикаментозных методов, в том числе отказ от курения табака, а также

необходимость респираторной физиотерапии, вакцинопрофилактики инфекций, санации очагов хронической инфекции и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [165, 230]. По мере развития ОБ и его прогрессирования, возникает воспаление и повреждение слизистой оболочки бронхиального дерева, нарушается мукоцилиарный клиренс, формируются вторичные бронхоэктазы. В условиях деформирующего панбронхиолита сохраняется хронический воспалительный процесс с повышенной продукцией секрета, страдает механизм естественного самоочищения, способствующие персистенции хронической инфекции (в первую очередь синегнойной палочки (*Pseudomonas aeruginosa*)). Учитывая длительный прием ИСТ, повышается риск активации *P. aeruginosa*, а также присоединения вторичной инфекции верхних и нижних дыхательных путей, приводящих к обострению ОБ, нарастанию бронхообструктивного синдрома и явлений ДН вплоть до летального исхода. Постназальный затёк при хронических воспалительных заболеваниях полости носа и придаточных пазух нередко вызывает затяжной рефлексорный кашель и обострение ОБ. В связи с этим, необходима санация очагов хронической инфекции (бронхоэктазы, рецидивирующие синуситы). Важно также лечение рефлюкс-эзофагита, как возможной причины усиления бронхитического синдрома [89, 165, 230].

В целом при анализе публикаций, посвященных лечению ОБ после алло-ТГСК, обращает на себя внимание отсутствие рандомизированных исследований, за исключением попытки исследования профилактики азитромицином, преимущественно ретроспективный характер исследований, небольшие когорты, редкое использование стандартизованных критериев ответа на лечение. Несмотря на большое количество литературных данных о различных вариантах лечения ОБ, остается актуальной проблемой отсутствие единых терапевтических программ в зависимости от времени и условий развития ОБ в структуре хРТПХ после алло-ТГСК, степени тяжести, фенотипа и варианта течения [53, 74, 79].



у пациентов без развития ОБ (БРЛ) (целевая когорта №1); 2. Изучение частоты, факторов риска, вариантов клинической манифестации, эффективности лечения и долгосрочного прогноза у пациентов, развивших ОБ после алло-ТГСК (целевая когорта №2).

## **2.2. Больные, включенные в исследование**

Исследование выполнено на базе клиники НИИ детской гематологии, онкологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой (директор клиники, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, д.м.н., профессор Б.В. Афанасьев) и кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России (заведующий кафедрой, д.м.н., профессор В.И. Трофимов).

Критериями включения в исследование являлись:

1. Возраст на момент алло-ТГСК 18 лет и старше;
2. Первая алло-ТГСК.

Дополнительные критерии включения в целевую когорту №1:

3. Наличие исчерпывающих анамнестических данных о документированных заболеваниях или факторах риска со стороны БЛС;
4. Наличие данных предтрансплантационного исследования ФВД.

Дополнительные критерии включения в целевую когорту №2:

5. Верифицированный диагноз ОБ согласно критериям критериями NIH (2005, 2014) [166, 167].

Всего в исследование были включены 1199 пациентов в возрасте 18 лет и старше с различными злокачественными и незлокачественными заболеваниями системы крови, получавшие алло-ТГСК, в том числе 885 (74%) и 314 (26%) в ретроспективной (с января 2008 года по декабрь 2017 года) и проспективной (с декабря 2017 года по июль 2021 года) фазах исследования соответственно.

Спектр показаний, возрастной состав больных, выбор донора, источника трансплантата, режима кондиционирования и профилактики РТПХ и другие характеристики отражают возрастающую трансплантационную активность НИИ детской гематологии, онкологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой в условиях развития технологии алло-ТГСК

Ключевые клинические характеристики включенных в исследование больных и процедуры алло-ТГСК представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Базовые характеристики больных и процедуры алло-ТГСК

<b>Характеристика</b>	<b>Значение</b>
<b>Количество пациентов, n (%)</b>	1199 (100)
<b>Когорта</b>	
Ретроспективная	885 (74)
Проспективная	314 (26)
<b>Год алло-ТГСК</b>	
< 2015	571 (48)
≥ 2015	628 (52)
<b>Возраст на момент алло-ТГСК, годы, медиана (диапазон)</b>	33 (18-77)
<b>Пол, n (%)</b>	
Мужской	659 (55)
Женский	540 (45)
<b>Диагноз, n (%)</b>	
ТАА	59 (5)
ОМЛ	505 (42)
ОЛЛ	288 (24)
ХМЛ	102 (9)
МДС	64 (5)
МПЗ	40 (3)
Лимфомы, включая ХЛЛ	141 (12)
<b>Время диагноз – алло-ТГСК, дни, медиана (диапазон)</b>	455 (44-7828)



## Продолжение таблицы 2

<b>Характеристика</b>	<b>Значение</b>
<b>Донор, n (%)</b>	
HLA-совместимый сиблинг	301 (25)
Неродственный совместимый	608 (51)
Неродственный частично совместимый	173 (14)
Гаплоидентичный	117 (10)
<b>Пол донора / пол реципиента</b>	
ж/ж	193 (16)
ж/м	237 (20)
м/ж	338 (28)
м/м	414 (35)
пол донора не уточнен	17 (1)
<b>Режим кондиционирования, n (%)</b>	
МАК	421 (35)
РИК	778 (65)
<b>Профилактика РТПХ, n (%)</b>	
АТГ +/- ИКН, ММФ, МТХ	307 (26)
ИКН +/- ММФ, МТХ	197 (16)
птЦФ +/- ИКН +/- ММФ	695 (58)
<b>Источник трансплантата, n (%)</b>	
КМ	486 (41)
СКПК	713 (59)

### 2.3. Клиническая оценка и определения

В обеих фазах исследования проводился детальный анализ всей имеющейся медицинской документации (истории болезни, амбулаторные карты и др.). В анализ были включены данные предтрансплантационного исследования ФВД и ВРКТ ОГК, информация о наличии документированных заболеваниях БЛС (ХОБЛ, БА и др.) и инфекциях нижних дыхательных путей до алло-ТГСК, анамнез применения потенциально пульмонотоксичных препаратов (цитозинарабинозид, блеомицитин, кармустин, МТХ) и ИИКТ (ниволумаб,

пембролизумаб)), анамнез лучевой терапии на область средостения и грудной клетки, а также специфическое поражение лёгких в структуре основного заболевания системы крови.

В проспективной фазе исследования производился сбор жалоб, анамнеза заболевания и анамнеза жизни, данных объективного осмотра. Все больные подписали добровольное информированное согласие на участие в данном исследовании, одобренном локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России.

Нарушения ФВД до алло-ТГСК оценивались по показателям ОФВ1 и DLco в соответствии с индексом коморбидности HCT-CI (2005) [104]:

1. Легкая – DLco и/или ОФВ1 81-90%,
2. Средняя - DLco и/или ОФВ1 66-80%,
3. Тяжелая - DLco и/или ОФВ1  $\leq$  65%.

На момент проведения алло-ТГСК учитывались статус основного заболевания, характеристики донора (неродственный, родственный HLA-совместимый, родственный гаплоидентичный), источник трансплантата (КМ, СКПК), режимы кондиционирования (МАК, РИК) и профилактики РТПХ. Оценивались динамика ФВД и ВРКТ ОГК (при наличии клинических показаний) через 100, 180 и 365 дней после алло-ТГСК и через каждые 3-6 месяцев позднее 1 года после алло-ТГСК. При необходимости выполнялась ФБС с комплексным микробиологическим исследованием БАЛ. Из включенных в исследование реципиентов алло-ТГСК отбирались пациенты, имевшие доказанное или подозрение на вовлечение легких в структуре хРТПХ по типу ОБ.

Диагноз ОБ выставлялся в соответствии с критериями Национальных институтов здоровья Национальных Институтов Здоровья Соединенных Штатов Америки (НИН 2005, 2014) [166, 167]:

1. Индекс Тиффно  $<$  70%;
2. ОФВ1  $<$  75% от должных величин и снижение на 10% в течение менее 2-х лет после алло-ТГСК;

3. Отсутствие активной инфекции нижних дыхательных путей на основании клинических симптомов, данных ВРКТ ОГК и комплексного микробиологического исследования БАЛ;
4. Один из 2-х сопутствующих признаков ОБ:
  - а. Наличие «воздушных ловушек» по данным ВРКТ ОГК в фазе выдоха, утолщение стенок мелких дыхательных путей или бронхиолоэктазов по данным ВРКТ ОГК;
  - б. Наличие «воздушных ловушек» по данным ФВД: остаточный объем легких (ООЛ) > 120% или отношение ООЛ к общей емкости легких (ОЕЛ) выше верхней границы 90% доверительного интервала.

При наличии внелегочных клинических проявлений хРТПХ других локализаций (кожа, глаза, слизистые, печень и пр.) для установления диагноза ОБ было достаточно первых 3-х критериев.

Степень тяжести ОБ оценивалась в зависимости от снижения показателя ОФВ1 соответственно критериям НИН (2005, 2014) (таблица 3) [166, 167].

Таблица 3 – Оценка степени тяжести ОБ

Степень тяжести ОБ	Показатель ОФВ1
0 степень	$\geq 80\%$
1 степень	60-79%
2 степень	40-59%
3 степень	$\leq 39\%$

У всех пациентов с ОБ были документированы жалобы со стороны БЛС (кашель и его характер (сухой, влажный), одышка, ее тяжесть и характер (инспираторная, экспираторная, смешанная), наличие свистящего дыхания, приступов удушья, лихорадки). Степень тяжести одышки оценивалась с помощью опросника Британского медицинского совета (modified Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC)) и шкалы НИН (2005, 2014) для ОБ в структуре хРТПХ (таблицы 4 и 5) [166, 167, 241].

Таблица 4 – Степени интенсивности одышки по шкале mMRC

<b>Степень</b>	<b>Тяжесть</b>	<b>Описание</b>
0 степень	Нет	Я чувствую одышку только при сильной физической нагрузке
1 степень	Легкая	Я задыхаюсь, когда быстро иду по ровной местности или поднимаюсь по пологому холму
2 степень	Средняя	Из-за одышки я хожу по ровной местности медленнее, чем люди того же возраста, или у меня останавливается дыхание, когда я иду по ровной местности в привычном для меня темпе
3 степень	Тяжелая	Я задыхаюсь после того, как пройду примерно 100 м, или после нескольких минут ходьбы по ровной местности
4 степень	Очень тяжелая	У меня слишком сильная одышка, чтобы выходить из дома, или я задыхаюсь, когда одеваюсь или раздеваюсь

Таблица 5 – Степени интенсивности одышки по шкале NIH (2005, 2014)

<b>Степень тяжести симптоматики</b>	<b>Описание</b>
Отсутствие симптомов	
Симптомы легкой степени	Одышка возникает при подъеме на 1 лестничный пролёт
Симптомы средней тяжести	Одышка возникает при ходьбе по ровной местности
Симптомы тяжелой степени	Одышка возникает в состоянии покоя, возникает потребность в кислородотерапии

Оценка терапевтического ответа на проводимое лечение ОБ проводилась в соответствии со шкалой NIH (2014) [158]:

1. Полный ответ – нормальный показатель ОФВ1 (%) по сравнению с предыдущим исследованием ФВД. При невозможности оценки ФВД, степень одышки 0 ст по NIH по сравнению с предыдущим обследованием.
2. Частичный ответ – увеличение показателя ОФВ1 (%) на 10% от должной величины по сравнению с предыдущим исследованием ФВД. При невозможности оценки ФВД – уменьшение интенсивности одышки на 1 балл и более по NIH.
3. Прогрессия - снижение ОФВ1 на 10% от должной величины по сравнению с предыдущим исследованием ФВД. При невозможности оценки ФВД – увеличение интенсивности одышки на 1 балл и более по NIH (за исключением появления 0 и 1 степени по NIH).
4. Стабилизация заболевания - изменение ОФВ1 на < 10%.

Клиническая оценка прогрессии ОБ по шкале mMRC также соответствовала увеличению одышки на 1 балл и более.

Наряду с эффективностью лечения ОБ оценивалась частота отмена системных ГКС и любой системной ИСТ как долгосрочной цели лечения хРТПХ [158].

#### **2.4. Исследование функции внешнего дыхания**

Исследование ФВД проводилось в отделении функциональной диагностики №2 клиники Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России (заведующая отделением, к.м.н. Ю.Д. Рабик) и включало выполнение спирометрии и бодиплетизмографии с оценкой чувствительности к бронхолитику, а также DLco.

Все исследования выполнялись на аппарате для исследования ФВД MasterScreen (CareFusion 234 GmbH, Erich Jaeger, Хёхберг, Германия) в соответствии со стандартами ATS/ERS [135]. DLco определялась методом однократного вдоха с задержкой дыхания. Для исследования DLco применялась

газовая смесь с содержанием оксида углерода (0,26%), гелия (9,3%) и синтетического воздуха. Проводилась обязательная коррекция полученного значения DLco по уровню Hb на момент исследования ФВД. Для оценки DLco использовались 2 метода коррекции по уровню Hb – стандартный метод Cotes и метод Dinakara по следующей формуле: скорректированный показатель DLco = нескорректированный показатель DLco/(0,06965 × Hb г/дл) [76, 231]. Для анализа показателей ФВД использовались формулы должных величин Клемента Р.Ф. (1987) [12]. Анализировались такие показатели, как ОФВ1, индекс Тиффно, ООЛ и DLco для диагностики ОБ, а также оценки степени тяжести ОБ и предтрансплантационных нарушений ФВД.

## **2.5. Мультиспиральная высокоразрешающая компьютерная томография органов грудной клетки**

Мультиспиральная ВРКТ ОГК выполнялась в отделении рентгеновской компьютерной томографии №2 ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России (руководитель отделения, д.м.н. Лукина О.В.) на аппаратах Optima 660 и Optima 540 CT General Electric Hangwei Medical Systems Co. Ltd (Соединенные штаты Америки).

ВРКТ ОГК выполнялась в соответствии с ранее разработанным методом лучевой диагностики ОБ на кафедре рентгенологии и радиационной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России (заведующий кафедрой, д.м.н., профессор, Амосов В.И.) [4]. Сканирование проводилось в горизонтальном положении, с руками за головой, без наклона гентри, в краниокаудальном направлении, с задержкой дыхания при спокойном выдохе. Напряжение при исследовании ВРКТ ОГК 120 кВт, экспозиция одного среза 90 мАс, шаг спирали (pitch) 3,5, толщина среза 0,5 см, инкремент реконструкции 1,25 мм. С целью уточнения наличия явлений бронхиальной обструкции у части пациентов выполнение ВРКТ ОГК осуществлялось с оценкой фаза «выдоха» (выявление рентгенологических паттернов мозаичности вентиляции легочной

ткани и «воздушных ловушек»). Эффективная эквивалентная доза облучения составляла 4 мЗв, при оценке фазы выдоха – 8 мЗв.

## **2.6. Диагностическая фибробронхоскопия**

Выполнение диагностической ФБС с целью комплексного микробиологического исследования БАЛ осуществлялось в клинике НИИ детской гематологии, онкологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова по ранее разработанным и внедренным методикам [8, 14].

Исследование выполнялось к.м.н. Волковой А.Г.

## **2.7. Статистический анализ**

Анализ когорты проведен по состоянию на 1 июля 2021 года.

Описание дискретных факторов включало число наблюдений и пропорции, непрерывных величин - медианы, диапазон значений, межквартильные размахи, 95% доверительные интервалы (ДИ).

Различия между анализируемыми группами оценивались с помощью критериев Манн-Уитни (2 количественные характеристики) и Крускала-Уоллиса (3 и более количественные характеристики), точного теста Фишера и хи-квадрат Пирсона (категориальные характеристики). Анализ повторных измерений параметров ФВД в динамике после алло-ТГСК 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 развития ОБ рассчитывалась от даты алло-ТГСК до даты установления 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.

ОВ во всей когорте больных ОБ определяли как время от установления диагноза ОБ до момента последнего наблюдения или смерти. При сравнении ОБ больных развивших и не развивших ОБ в качестве исходной временной точки принимались различные ландмарки после алло-ТГСК (9, 12, 18, 24 месяца). Контрольную группу составили пациенты не развившие ОБ и пережившие без признаков рецидива или отторжения трансплантата соответствующий ландмарк. Данный подход позволил избежать селекции больных контрольной группы, погибших от других причин больных в ранние сроки, и обеспечить наилучший баланс между количеством наблюдений и временем, достаточным для развития ОБ.

ОВ оценивалась по методу Каплана-Майера от даты установления диагноза ОБ до даты смерти или последнего контакта с пациентом. Сравнение выживаемости между группами больных проводилось при помощи log-rank критерия.

Неблагоприятные исходы алло-ТГСК были классифицированы на связанные с рецидивом основного заболевания (датой рецидива) и БРЛ (датой смерти от причин, несвязанных с рецидивом). Вклад различных причин неблагоприятного прогноза (рецидивы и БРЛ) у больных с ОБ и в контрольной группе изучался с оценкой и построением сложенных кривых кумулятивной частоты данных неблагоприятных событий.

Факторы, потенциально влияющие на ОВ больных с ОБ, оценивались в многофакторной модели пропорциональных рисков Кокса с основанной на значении  $p$ , пошаговой селекцией статистически значимых факторов в финальную модель. Подбор пороговых значений непрерывных показателей при изучении факторов риска проводился с помощью ROC-анализа.

Статистический анализ выполнен с помощью пакетов SAS, версия 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, Соединенные Штаты Америки), EZR, версия 2.15.2 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).



### ГЛАВА 3. ПРЕДТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЕ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ И КОМОРБИДНАЯ ЛЕГОЧНАЯ ПАТОЛОГИЯ

На первом этапе настоящего исследования проводилась оценка вклада предтрансплантационных нарушений ФВД и коморбидной легочной патологии в исходы алло-ТГСК. Для анализа из 1189 пациентов были отобраны 355 (30%), из них 206 (58%) и 149 (42%) в ретроспективной и проспективной фазах исследования соответственно.

Базовые демографические и клинические характеристики сформированной когорты пациентов изображены на рисунке 2.

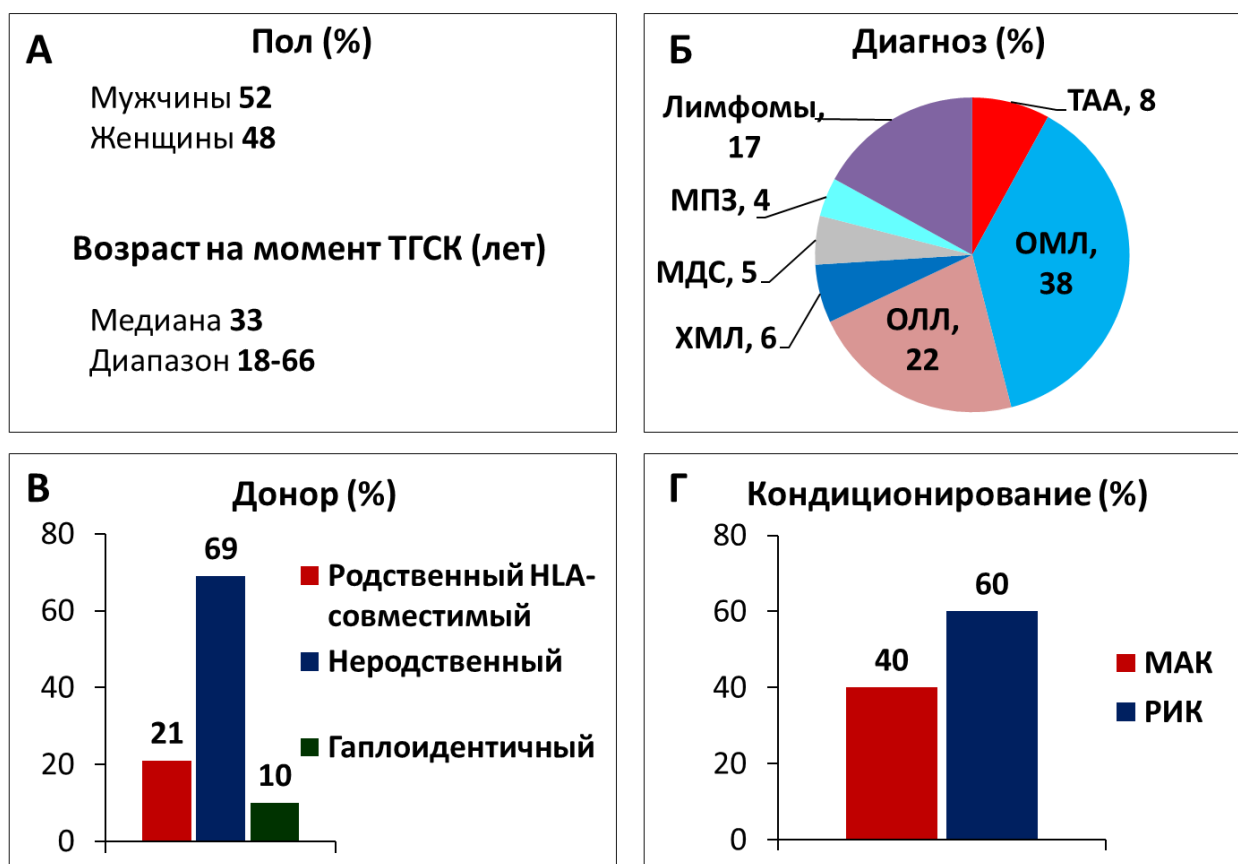


Рисунок 2 – Базовые демографические и клинические характеристики когорты (n=355). А. Пол и возраст. Б. Диагноз. В. Донор. Г. Кондиционирование

В данной когорте преобладали пациенты с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) (38%), медиана возраста на момент алло-ТГСК составила 33 года. Среди трансплантационных особенностей стоит выделить преобладание неродственных алло-ТГСК (69%) с использованием режима РИК (60%) и СКПК (62%) в качестве источника трансплантата. В целом данная когорта по ключевым характеристикам больных и процедуры алло-ТГСК была сопоставима со всей когортой больных, включенных в исследование.

### **3.1. Факторы коморбидной легочной патологии у реципиентов алло-ТГСК**

Среди факторов формирования коморбидной легочной патологии до алло-ТГСК были проанализированы курение, анамнез бронхообструктивных заболеваний, инфекций БЛС, пульмонотоксичной химиотерапии, а также был проанализирован паттерн изменений легких по данным мультиспиральной ВРКТ ОГК.

Одним из потенциальных факторов коморбидной легочной патологии, не имеющим связи с течением основного заболевания и его лечением, было табакокурение (32%), в том числе каждый четвертый пациент в отобранной группе имел стаж курения > 20 пачка/лет. Удельный вес курящих пациентов был выше в группах с лимфомами (41%), а также с миелопролиферативными заболеваниями (МПЗ) и миелодиспластическим синдромом (МДС) (39%) в отличие от групп пациентов, страдавших острыми лейкозами (30%) и ТАА (19%). Индекс курильщика более 20 пачек/лет имели пациенты с МПЗ и МДС (48%), что было существенно выше по сравнению с пациентами, имевших острые лейкозы (22%) и лимфомы (21%) ( $p=0,0461$ ) (рисунок 3).

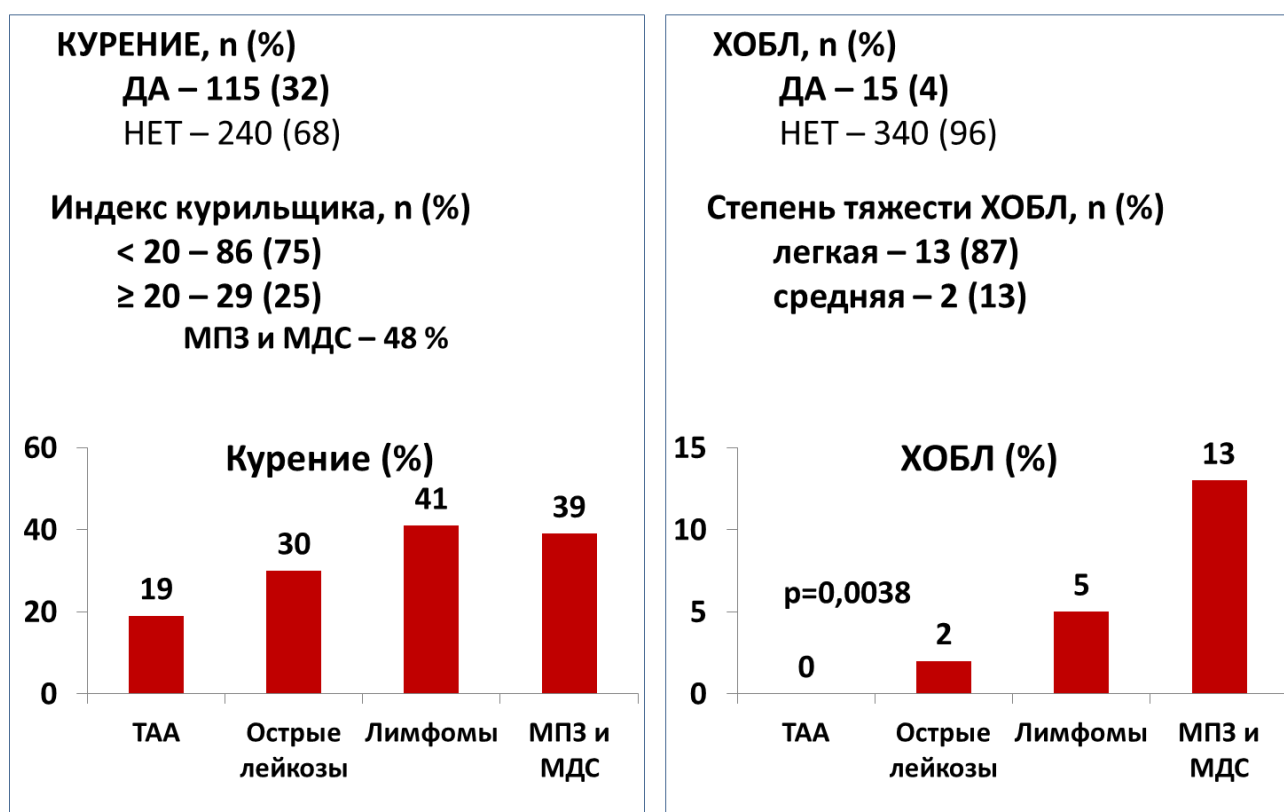


Рисунок 3 – Частота и характеристика факторов коморбидной легочной патологии. А. Табакокурение. Б. ХОБЛ

Хронические бронхолегочные заболевания до алло-ТГСК имелись у 19 (5,3%) пациентов, среди них 15 (4,2%) и 4 (1,1%) ХОБЛ и БА соответственно. В 13 из 15 случаев ХОБЛ имела место легкая степень тяжести, а во всех 4 случаях БА – легкая интермиттирующая форма. 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 ( $p=0,0038$ ).

Указанные закономерности частично объясняются различиями возраста больных и длительности заболевания на момент алло-ТГСК. Медиана возраста составила 28, 32, 37 и 45 лет при ТАА, острых лейкозах, лимфомах и МПЗ и МДС соответственно ( $p < 0,0001$ ). Соответственно медиана периода от момента установления диагноза и алло-ТГСК составила 1,9, 1,1, 3,6 и 1,4 лет ( $p < 0,0001$ ).

Важно отметить наличие в анамнезе перенесенных инфекций нижних дыхательных путей (44,9%), среди которых преобладали клинически доказанные

пневмонии (35,8%), однако микробиологическая верификация возбудителя пневмоний, представленная в медицинской документации, была крайне низкой, и в большей степени касалась лишь инвазивных микозов с вовлечением легких (16%). Туберкулез легких (ТВС) в анамнезе либо выявленные рентгенологические признаки ранее перенесенного ТВС, служившие основанием для назначения туберкулостатических препаратов с целью вторичной профилактики имели место у 10 (2,8%) пациентов (рисунок 4).

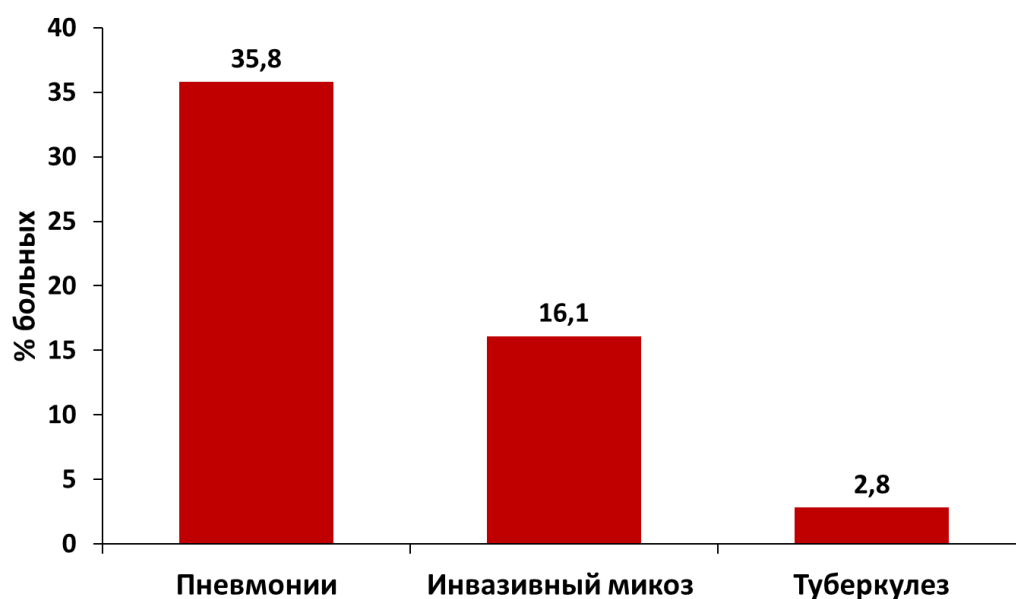


Рисунок 4 – Анамнез бронхолегочных заболеваний до алло-ТГСК

Среди потенциальных факторов пульмонотоксичности, связанных с проводимой ранее противоопухолевой химиотерапией до проведения алло-ТГСК были выявлены высокая частота использования цитарабина (65%), а также блеомицина (8,2%) и кармустина (5,2%). Анамнез лучевой терапии на область средостения и легкие имели в 22 (6,2%) пациента. Среди дополнительных факторов риска повреждения легких необходимо выделить использование ИИКТ и высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК у 19 (5,4%) и 30 (8,5%) пациентов соответственно (рисунок 5).

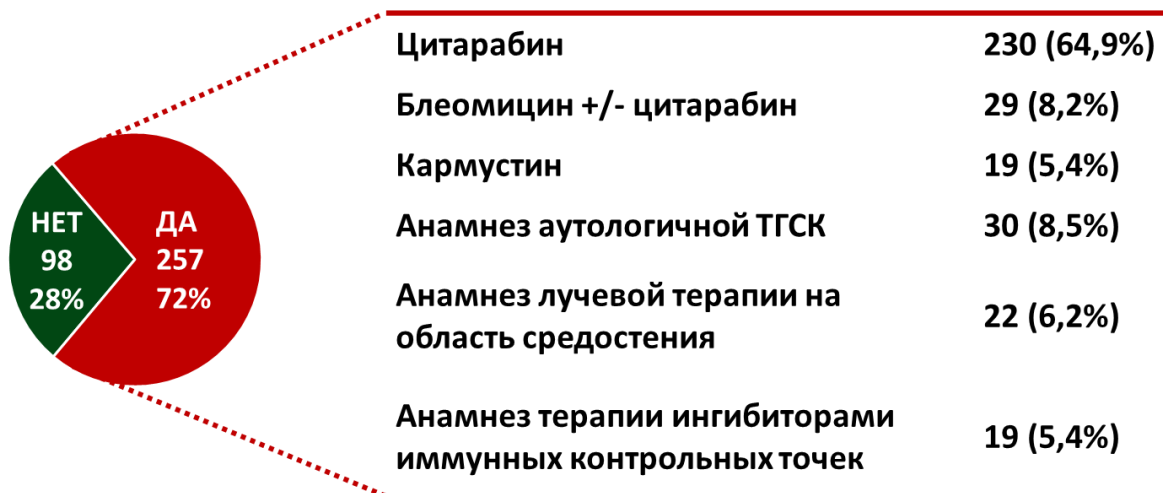


Рисунок 5 – Анамнез потенциально пульмонотоксичной терапии

Результаты КТ грудной клетки до алло-ТГСК имелись у 270 (76%) больных. Рентгенологические изменения по данным ВРКТ ОГК были обнаружены у 190 (70,4%) пациентов. Частота выявления отдельных КТ-изменений у реципиентов алло-ТГСК изображена на рисунке 6.

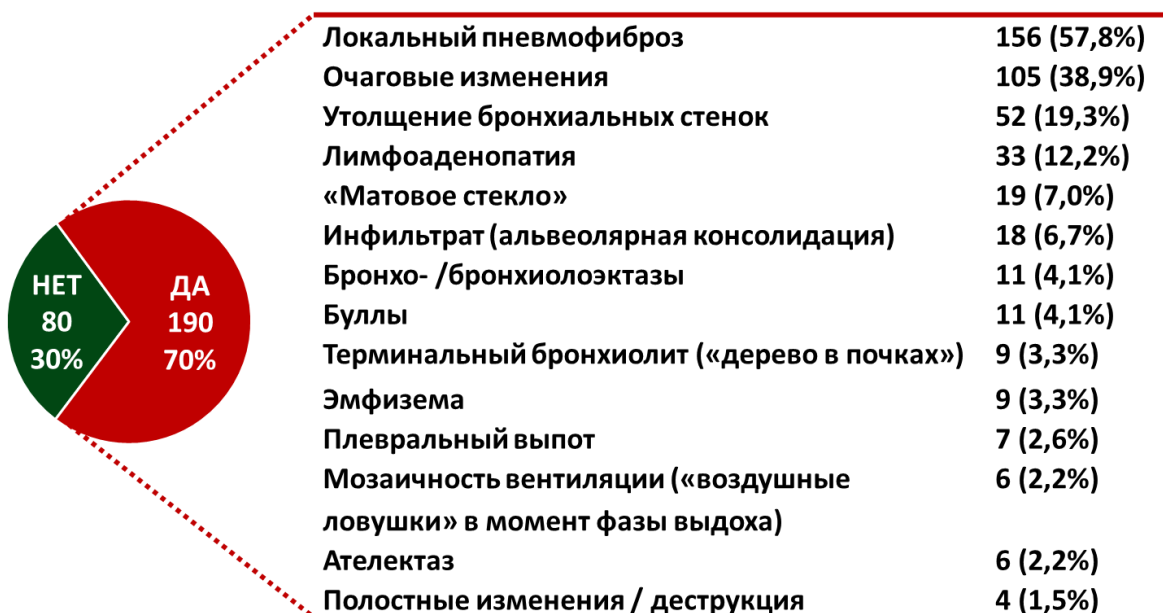


Рисунок 6 – КТ-изменения до проведения алло-ТГСК

Наиболее частыми из них были локальный пневмофиброз и очаговые изменения, которые определились более чем у 30 и 50% пациентов соответственно.

Таким образом, в ходе проведения анализа предтрансплантационной коморбидной легочной патологии были выявлены болезнь-специфические характеры, ассоциированные с особенностями течения или проводимого лечения основного заболевания.

Так, наибольшее число потенциальных факторов легочной компретации реализовывалось у пациентов с лимфомами с учётом наличия в анамнезе ауто-ТГСК, лучевой терапии и применения потенциально пульмонотоксичных препаратов (цитарабин, блеомицин, ИИКТ и др.), а также специфического опухолевого поражения легочной ткани. Использование цитарабина и высокая частота инфекций нижних дыхательных путей, ассоциированных с нейтропенией в ходе индукции ремиссии основного заболевания, имели место у пациентов с острыми лейкозами и МДС. Больные с ТАА не имели анамнеза потенциально пульмонотоксичной терапии, однако повышенный риск трансфузионной перегрузки железом выступал в качестве фактора компретации функции легких.

### **3.2. Показатели функции внешнего дыхания у реципиентов алло-ТГСК**

Анализ ФВД до алло-ТГСК была сконцентрирован на оценке таких значимых функциональных параметров как ОФВ1 и DLco, входящих в критерии коморбидности НСТ-С1. Исследование ОФВ1 и других базовых спирометрических показателей были выполнены у всех 355 пациентов, включенных в когорту, показатели DLco, альвеолярного объема (Va) и коэффициента Крога (Kco) были оценены у 76 пациентов, преимущественно в проспективной фазе проводимого исследования. В таблице 6 приведены основные параметры предтрансплантационного тестирования ФВД.

Показатель ОФВ1 варьировал в пределах 49-145% от должного, медиана составила 100,6%, межквартильный размах – 90-109,6%. Соответственно, критериальное снижение уровня ОФВ1 от должного имело место у 90 (25%)

больных, включая 14%, 9% и 2% легкой, средней и тяжелой степени соответственно согласно критериям HCT-SI.

Таблица 6 – 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

Для оценки нарушений DLco были использованы 2 метода коррекции полученных величин по уровню Hb. На момент проведения исследования DLco медиана Hb составила 10,3 г/дл (5,8-16,4). Критериальное снижение уровня Hb имело место у 80% женщин и 57% мужчин. При применении метода Cotes для коррекции DLco по Hb, рекомендуемого ATS/ERS и традиционно используемого в пульмонологической практике, снижение DLco было выявлено в 96% случаев.

В то же время метод коррекции Dinakara продемонстрировал нарушение показателя DLco у 69% реципиентов алло-ТГСК, в том числе 29%, 28% и 12% легкой, средней и тяжелой степени соответственно, и таким образом более адекватно нивелировал вклад анемии в снижение показателя DLco.

При оценке нарушений ФВД до алло-ТГСК в зависимости от основного заболевания были выявлены определенные закономерности (таблица 7).

Таблица 7 – Параметры ФВД у больных с разными диагнозами

Параметр	ТАА (n=27)	ОМЛ и ОЛЛ (n=215)	Лимфомы (n=59)	МПЗ и МДС (n=54)	p
ЖЕЛ, % долж.	100,0 (56,9-121,2)	100,0 (48,0-157,0)	98,2 (39,0-133,1)	97,1 (61,0-134,2)	0,3888
ФЖЕЛ, % долж.	99,4 (57,0-115,5)	98,9 (68,0-147,0)	101,0 (44,4-138,0)	101,6 (65,0-129,8)	0,9435
ОФВ1, % долж.	104,0 (74,0-130,0)	100,7 (59,0-145,0)	99,0 (49,0-140,0)	97,3 (72,0-131,2)	0,2112
Индекс Тиффно, %	86,8 (73,5-135,4)	83,0 (55,8-166,8)	82,9 (63,2-138,8)	79,1 (60,6-129,2)	0,0141
DLco (Cotes), % долж.	58,8 (52,2-79,6)	65,5 (39,8-107,1)	58,7 (47,5-91,4)	68,6 (41,8-96,2)	0,8884
DLco (Dinakara), % долж.	87,6 (73,9-104,0)	85,8 (51,1-130,0)	67,7 (56,9-91,8)	83,1 (66,7-122,3)	0,0438
Va, % долж.	94,0 (64,4-109,8)	93,2 (71,5-130,5)	89,0 (60,5-97,0)	94,6 (80,4-113,3)	0,4017
Kco (Cotes), % долж.	64,0 (50,7-77,2)	67,7 (42,9-96,7)	70,5 (50,2-102,7)	71,5 (50,4-101,9)	0,6990
Kco (Dinakara), % долж.	96,3 (70,3-147,7)	89,3 (63,6-108,1)	73,5 (60,0-106,5)	90,7 (69,5-129,3)	0,3439

Так, бронхообструктивные нарушения вентиляционной способности в виде снижения индекса Тиффно чаще обнаруживались у пациентов с МПЗ и МДС (медиана 79,1%), а снижение DLco после коррекции по Nb (медиана 67,7%) – у пациентов с лимфомами. Другие параметры ФВД не имели значительных различий, связанных с характером основного заболевания.



Показатели ОФВ1 и DLco в 75% и 31% случаев, соответственно, укладывались в референсный интервал здоровых доноров. Учитывая наибольший вклад нарушений ОФВ1 и DLco с коррекцией на уровень Hb по методу Dinakara, 68 (19%), 49 (14%) и 14 (4%) пациентов отвечали критериям НСТ-СІ легкой, средней и тяжелой степени коморбидной легочной патологии соответственно (рисунок 7).

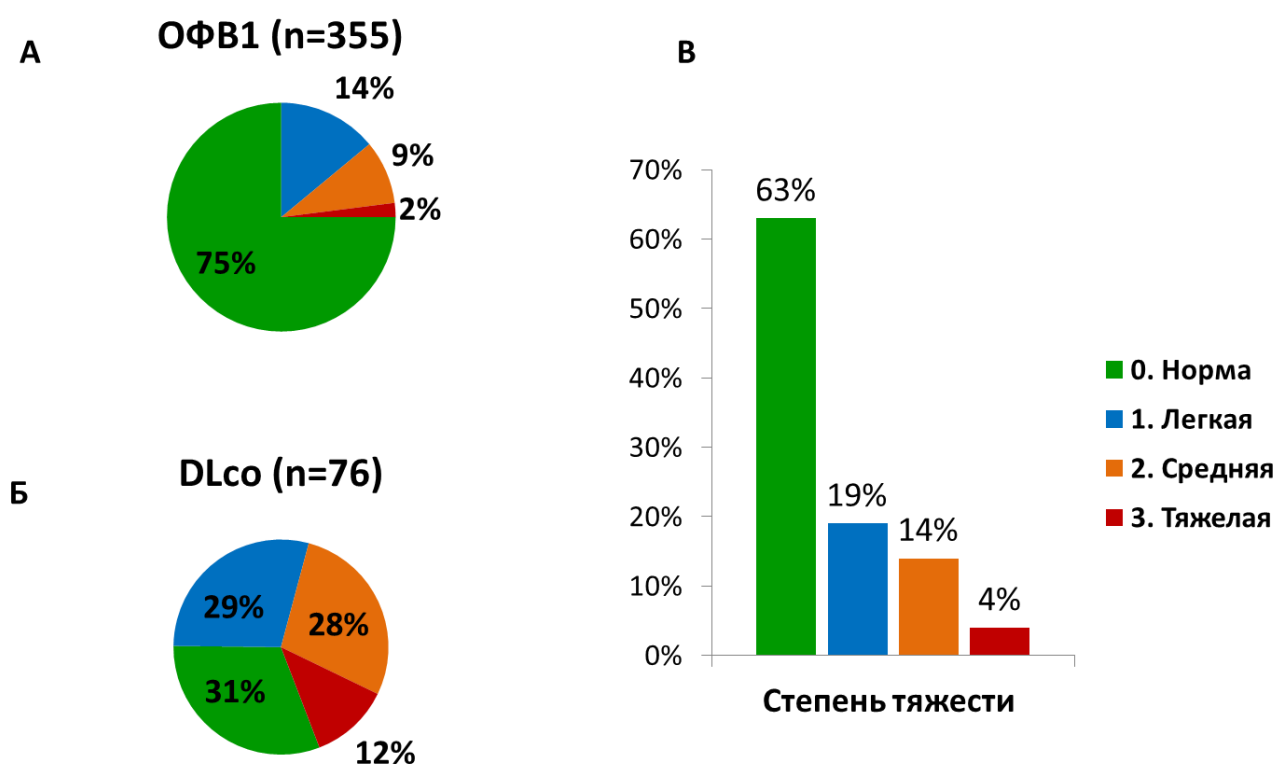


Рисунок 7 – Степени нарушения ФВД до алло-ТГСК. А. ОФВ1. Б. DLco (коррекция Hb по методу Dinakara). В. Наибольший вклад нарушений ОФВ1 или DLco

Далее в этих подгруппах с целью оценки прогностического значение факторов коморбидной легочной патологии и нарушений ФВД был проведен анализ исходов алло-ТГСК.

### 3.3. Прогностическая значимость коморбидной легочной патологии и нарушений функции внешнего дыхания при проведении алло-ТГСК

Прогностическая значимость параметров коморбидной легочной патологии была прослежена в ходе анализе кумулятивной частоты БРЛ, перевода больных на ИВЛ и ОВ после алло-ТГСК. В целом по всей когорте БРЛ и кумулятивная частота рецидивов в течение 2-х лет после алло-ТГСК составили 21,0% (95% ДИ, 16,4-25,9) и 10,5% (95% ДИ, 7,3-14,3) соответственно. При распределении пациентов в соответствии с критериями тяжести коморбидной легочной патологии были выявлены статически значимые различия кумулятивной частоты летальных исходов, несвязанных с рецидивом основного заболевания (рисунок 8).

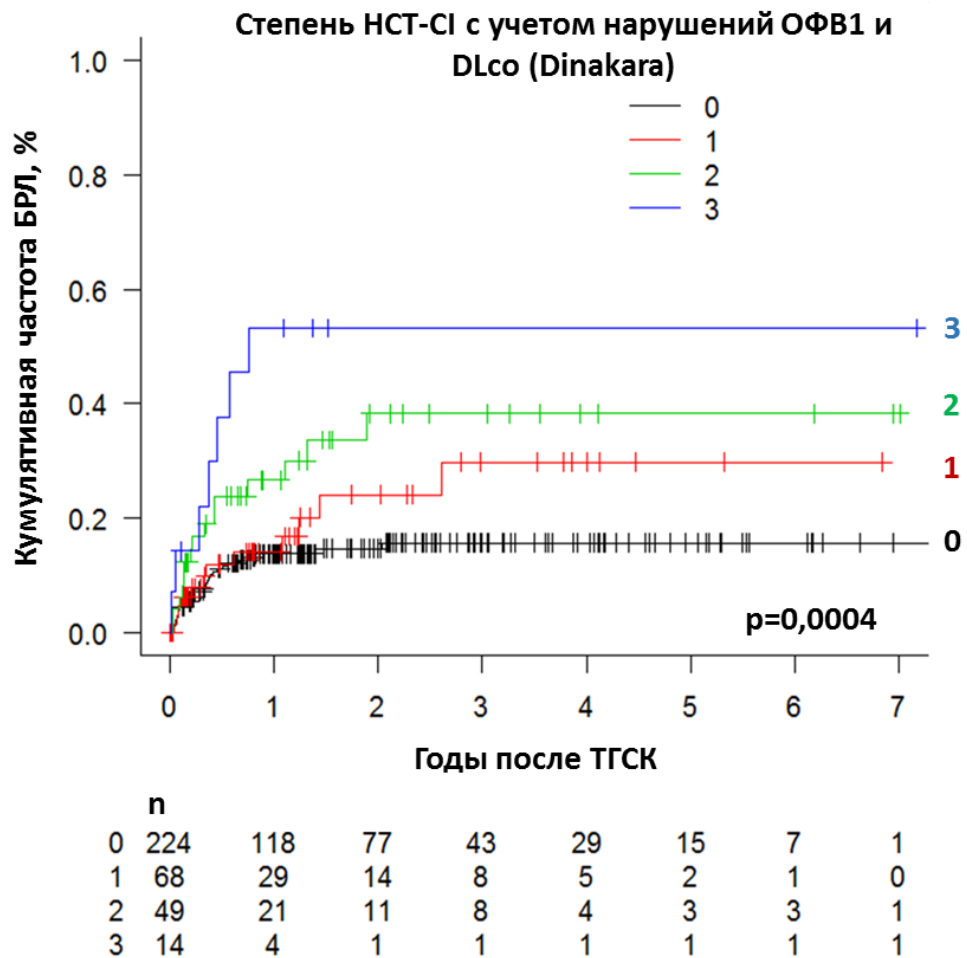


Рисунок 8 – БРЛ со стратификацией пациентов по степени тяжести (0-3) легочных нарушений согласно критериям НСТ-СІ

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

Прогностическая значимость степени коморбидной легочной патологии для риска БРЛ была подтверждена в многофакторном анализе с использованием регрессионной модели Fine-Gray для конкурирующих событий (данные приведены в таблице 8).

Таблица 8 – Многофакторный анализ характеристик, влияющих на БРЛ

<b>Параметр</b>	<b>ОР</b>	<b>Нижний 95% ДИ</b>	<b>Верхний 95% ДИ</b>	<b>Р</b>
Степень коморбидной легочной патологии	1,3930	1,0270	1,8890	0,033
Диагноз	1,4040	1,0490	1,8790	0,023
Отсутствие ремиссии	2,5710	1,5590	4,2400	0,0002
Миелоаблативное кондиционирование	1,9740	1,1280	3,4550	0,017
Тип донора	4,0450	2,0960	7,8060	0,00003
Год алло-ТГСК ( $\geq 2015$ против $< 2015$ )	0,3875	0,2019	0,7438	0,004
Тяжелая острая РТПХ	2,3260	1,0800	5,0090	0,031

Другими факторами, связанными с повышенным риском БРЛ, были первичный диагноз (максимальный риск для МПЗ и МДС, минимальный для ТАА), отсутствие ремиссии злокачественного заболевания на момент алло-ТГСК, миелоаблативное кондиционирование, тип донора (максимальный риск для гаплоидентичного донора), год проведения алло-ТГСК (меньший риск после 2015 года) и наличие тяжелой острой РТПХ.

В отличие от тяжести нарушений ФВД в соответствии с критериями HST-CI, ни один из рассмотренных выше потенциальный факторов коморбидной легочной патологии (курение, наличие заболеваний легких до алло-ТГСК, пульмонотоксичная терапия, лучевая терапия на область средостения), а также возраст пациентов на момент алло-ТГСК самостоятельно не обладал прогностическим значением.

Дополнительная оценка клинической значимости коморбидной легочной патологии была проведена по косвенному критерию в виде частоты перевода пациентов на ИВЛ. В целом, во всей когорте необходимость перевода пациентов на ИВЛ возникла у 34 (9,6%) и 54 (15,2%) пациентов в течение первых 100 дней и 1 года после алло-ТГСК соответственно. Еще в двух случаях ИВЛ выполнялась в более поздние сроки.

С целью нивелирования значения рецидивов основного заболевания дальнейший анализ выполнен для случаев, имевших место в течение первых 100 дней после алло-ТГСК.

Распределение пациентов согласно значениям индекса HST-CI по параметрам ОФВ1 и DLco с коррекцией по уровню Hb по методу Dinakara до проведения алло-ТГСК продемонстрировало значительное повышение риска перевода на ИВЛ у пациентов высокого риска.

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) у пациентов с легочной коморбидностью 0, 1, 2, 3 степени соответственно ( $p=0,0176$ ). При этом в группе высокого риска отсутствовало плато кривой кумулятивной частоты и наблюдались еще 3 события перевода на ИВЛ в более поздний период наблюдения поосле алло-ТГСК (рисунок 9).

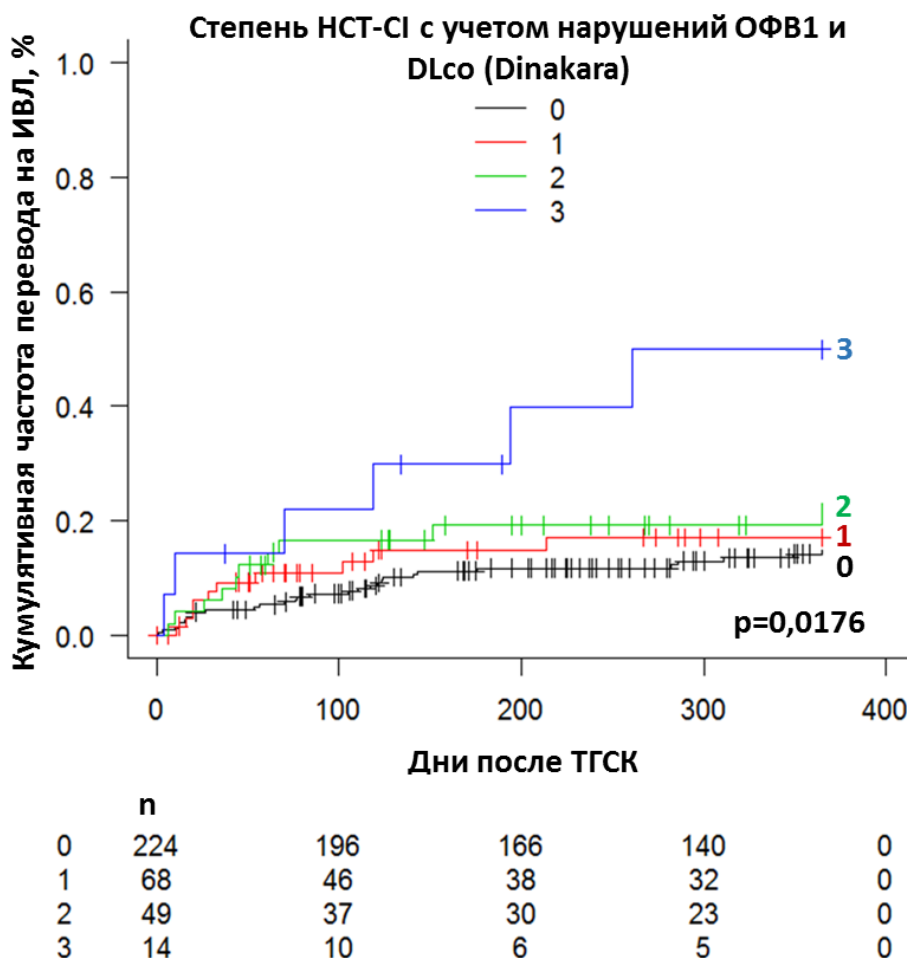


Рисунок 9 – Кумулятивная частота перевода на ИВЛ со стратификацией пациентов по степени тяжести (0-3) легочных нарушений согласно критериям НСТ-СІ

Ожидаемо, риск развития рецидива после алло-ТГСК не зависел от степени коморбидной легочной патологии согласно критериям НСТ-СІ. Однако, учитывая значительные различия в БРЛ, коморбидная легочная патология была ассоциирована со статистически значимым 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 согласно критериям НСТ-СІ соответственно ( $p=0,0014$ ) (рисунок 10).

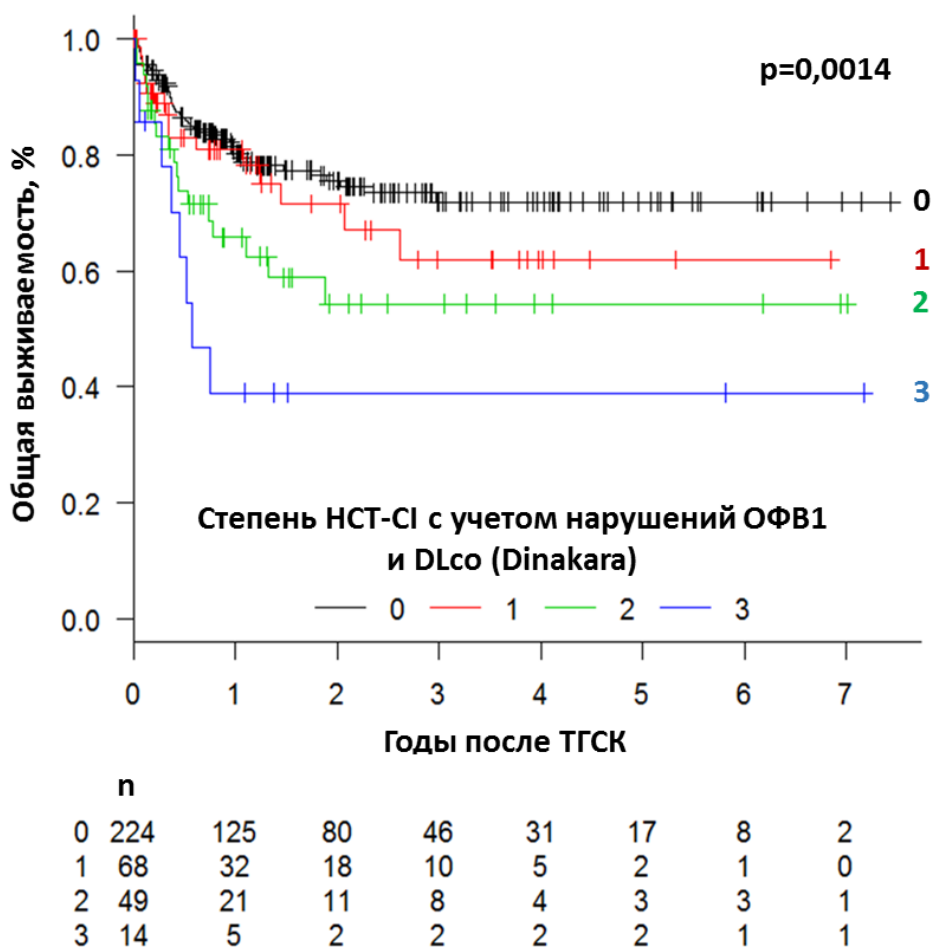


Рисунок 10 – ОВ после алло-ТГСК со стратификацией пациентов по степени тяжести легочных нарушений согласно критериям НСТ-СІ

Таким образом, первый этап исследования позволил детально охарактеризовать предтрансплантационные факторы коморбидной легочной патологии и показатели ФВД, имеющие значение для риска ранней БРЛ после алло-ТГСК.

Наряду с самостоятельным значением в отношении прогноза ранних осложнений алло-ТГСК полученные данные стали предпосылкой для всестороннего изучения проблемы ОБ, которое изложено в следующих главах работы.

## ГЛАВА 4. ЧАСТОТА, КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ФАКТОРЫ РИСКА ОБ

Формирование когорты больных с верифицированным диагнозом ОБ было проведено на двух этапах исследования, что было обусловлено необходимостью прецизионной оценки частоты и факторов риска данного осложнения в неселектированной общей когорте реципиентов РТПХ (рисунок 11).

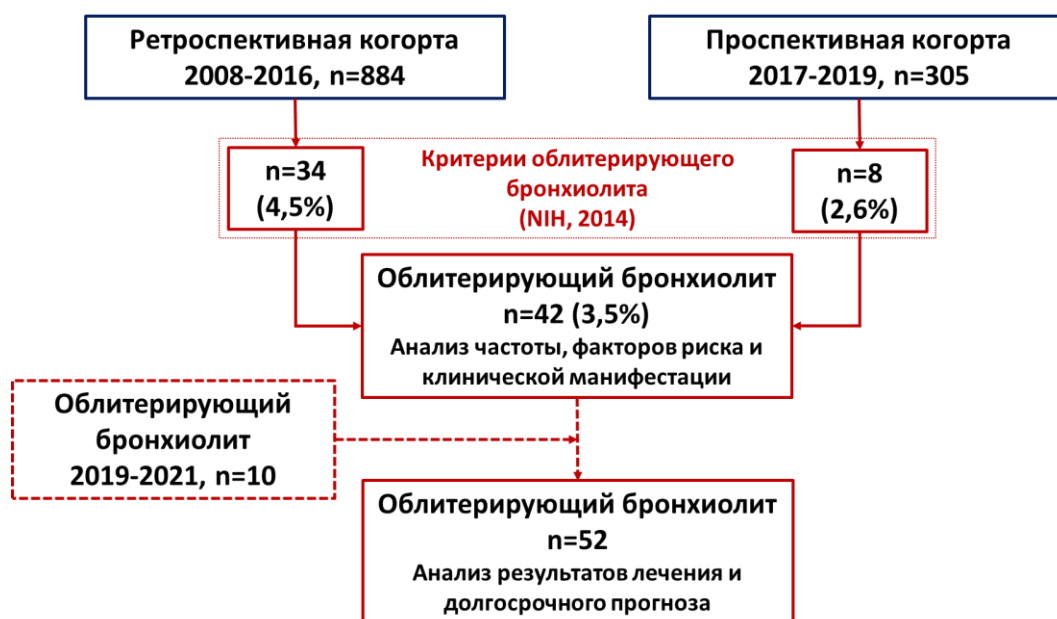


Рисунок 11 – Формирование когорты ОБ у реципиентов алло-ТГСК (2008 – 2021 гг.)

На первом этапе диагноз ОБ был установлен у 42 больных из 1189 больных, прошедших алло-ТГСК в 2008-2019 гг. В данной группе были изучены кумулятивная частота, клиническая манифестация, факторы риска и динамика формирования ОБ. В дальнейшем в 2019-2021 гг. эта группа была дополнена еще 10 больными с доказанным диагнозом ОБ, при этом больные, не развившие ОБ, на этом этапе не включались в исследование. Таким образом вся когорта включала 52 наблюдения, в которых на следующем этапе (данные изложены в главе 5) были изучены эффективность лечения и долгосрочный прогноз ОБ.

Основные клинические характеристики пациентов с ОБ после алло-ТГСК представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Базовые характеристики больных с ОБ после алло-ТГСК

Характеристика	Когорта 2008-2019	Когорта 2019-2021	Вся когорта
<b>Количество пациентов, n (%)</b>	42 (100)	10 (100)	52 (100)
<b>Когорта</b>			
Ретроспективная	34 (81)	1 (10)	35 (67)
Проспективная	8 (19)	9 (90)	17 (33)
<b>Возраст, годы, медиана (диапазон)</b>	33,9 (18-58)	31,4 (18-53)	32,7 (18-58)
<b>Пол, n (%)</b>			
Мужской	22 (52)	5 (50)	27 (52)
Женский	20 (48)	5 (50)	25 (48)
<b>Диагноз, n (%)</b>			
ТАА	1 (2)	2 (20)	3 (6)
ОМЛ	17 (40)	4 (40)	21 (40)
ОЛЛ	12 (29)	2 (20)	14 (27)
ХМЛ	2 (5)	0	2 (4)
МДС	2 (5)	0	2 (4)
МПЗ	1 (2)	0	1 (2)
Лимфомы	7 (17)	2 (20)	9 (17)
<b>Донор, n (%)</b>			
HLA-совместимый (сиблинг или неродственный)	26 (62)	6 (60)	32 (62)
Неродственный частично совместимый или гаплоидентичный	16 (38)	4 (40)	20 (38)
<b>Режим кондиционирования, n (%)</b>			
МАК	23 (55)	4 (40)	27 (52)
РИК	19 (45)	6 (60)	25 (48)
<b>Профилактика РТПХ, n (%)</b>			
АТГ +/- ИКН, ММФ, МТХ	18 (38)	1 (10)	19 (37)
ИКН +/- ММФ, МТХ	7 (21)	0	7 (13)
птЦФ +/- ИКН +/- ММФ	17 (41)	9 (90)	26 (50)



## Продолжение таблицы 9

Характеристика	Когорта 2008-2019	Когорта 2019-2021	Вся когорта
<b>Источник трансплантата, n (%)</b>			
КМ	14 (36)	2 (20)	16 (31)
СКПК	28 (64)	8 (80)	36 (69)
<b>Характеристики трансплантата</b>			
CD34+ клетки, $\times 10^6$ /кг, медиана (диапазон)	5,4 (1,4-8,8)	5,7 (1,5-7,8)	5,4 (1,4-8,8)
CD3+ клетки, $\times 10^7$ /кг, медиана (диапазон)	15,3 (1,7-49,4)	14,2 (5,2-40)	15,3 (1,7-49,4)
<b>Острая РТПХ в анамнезе, n (%)</b>			
Да	32 (76)	4 (40)	36 (69)
Нет	10 (24)	6 (60)	16 (31)
<b>Внелегочные проявления хРТПХ, n (%)</b>			
Да	41 (98)	10 (100)	51 (98)
Нет	1 (2)	0	1 (2)

#### 4.1. Частота развития и клиническая характеристика ОБ

К моменту проведения анализа медиана наблюдения за живыми пациентами после алло-ТГСК составила 30 (0,9-129) месяцев. Диагноз ОБ был установлен у 42 из 1189 больных, что составляет 3,5% от всей когорты и 4,3% от 986 больных, переживших первые 100 дней после алло-ТГСК. Удельный вес пациентов с ОБ в ретроспективной когорте (4,5%) был выше по сравнению с проспективной (2,5%).

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 12А). При проведении ландмарк анализа пациентов, переживших 100 дней после алло-ТГСК, 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 12Б).

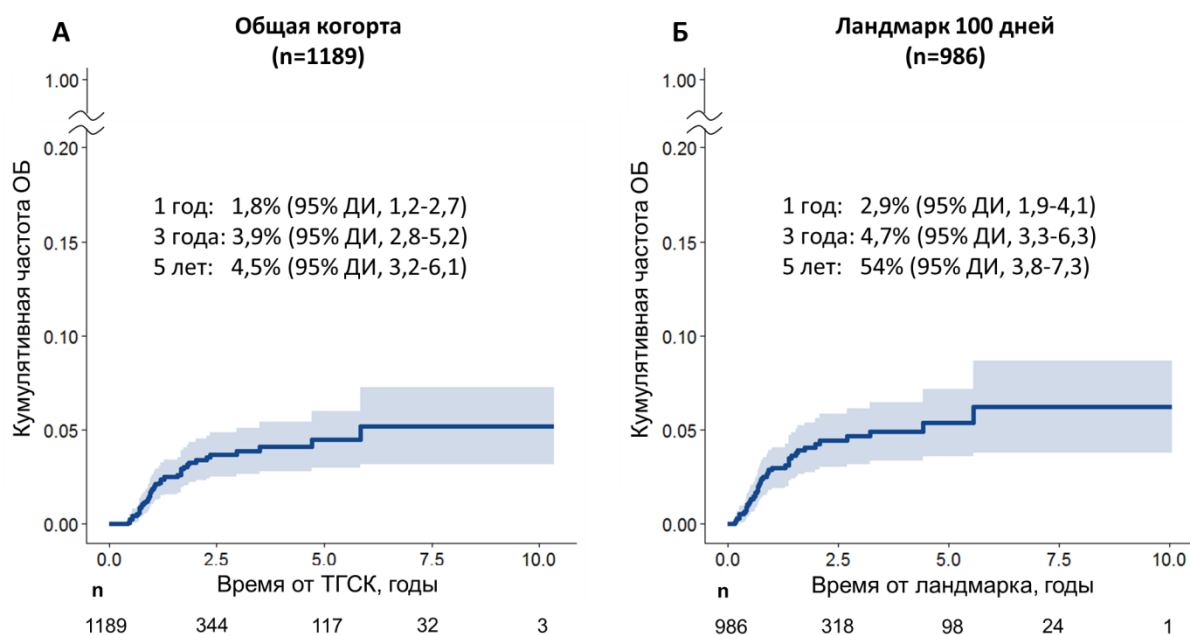


Рисунок 12 – Кумулятивная частота развития ОБ. А. Общая когорта (n=1189). Б. Ландмарк анализ больных, переживших 100 дней после алло-ТГСК (n=986)

Первые симптомы ОБ развивались во временном 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.

Подавляющее большинство больных (n=41, 98%) до появления симптомов ОБ имели другие клинические проявления хРТПХ, и только в 1 случае (2%) ОБ выступил как первое проявление хРТПХ. У 18 больных (43%) развитию ОБ предшествовали эпизоды инфекции нижних дыхательных путей, что требовало повторного критериального пересмотра диагноза после купирования инфекционного процесса. Клиническая симптоматика ОБ была представлена кашлем в 88% случаев и одышкой при выполнении физической нагрузки 0 (9,5%), 1 (5%), 2 (33%), 3 (47,5%), 4 (5%) степени тяжести в соответствии с модифицированным опросником mMRC. У трёх (7%) больных на момент

диагноза ОБ какие-либо активные жалобы со стороны БЛС отсутствовали. Показатели ФВД на момент диагностики ОБ приведены в таблице 10.

Таблица 10 – Результаты исследований ФВД на момент диагностики ОБ

Параметр	Медиана	Диапазон		Квартиль	
		Мин	Макс	Нижний	Верхний
ЖЕЛ, % должн.	70,2	39,3	104	62,2	87,0
ФЖЕЛ, % должн.	66,5	32,4	102	54,3	79,6
ОФВ1, % должн.	36,9	20,0	74,1	28,4	52,6
Индекс Тиффно, %	47,1	29,8	69,8	40	57,3
ООЛ, % должн.	192,7	108,2	447,0	162,2	251,4
ООЛ/ОЕЛ, % должн.	183,0	119,4	300,4	153,5	218,5
DLco (Dinakara), % должн.	53,9	26,0	87,5	42,4	58,5
Va, % должн.	74,8	50,7	94,2	63,7	81,4
Kco (Dinakara), % должн.	62,7	34,7	110,2	56,3	74,2

Ключевой критериальный параметр ФВД для установления диагноза ОБ, ОФВ1, варьировал в пределах от 20 до 74% от должного, медиана составила 37%. Проба с бронхолитиком была первично положительной у 5 больных, однако при оценке ФВД в динамике во всех случаях стала отрицательной. На основании значения ОФВ1 легкая, средняя и тяжелая степень ОБ установлены у 8 (19%), 12 (29%) и 22 (52%) пациентов соответственно.

Все больные, за исключением одного, наряду с критериальным снижением ОФВ1 имели повышение ООЛ > 120% с медианой 193% (108-447). Наряду с критериальными нарушениями бронхиальной проходимости пациенты с ОБ демонстрировали высокую частоту нарушения диффузионной способности легких. Уровень DLco ниже 70% имели 83% больных, медиана составила 54% (26-88).

Обязательным этапом диагностики ОБ была ВРКТ ОГК. Детальная КТ-характеристика документированных случаев ОБ приведена в таблице 11.

Таблица 11 – Частота отдельных КТ-изменений на момент диагностики ОБ (n=42)

<b>КТ-изменения</b>	<b>n (%)</b>
Утолщение бронхиальных стенок	40 (95,2)
Мозаичность вентиляции / «воздушные ловушки» в момент фазы выдоха	33 (78,6)
Локальный пневмофиброз	33 (78,6)
«Матовое стекло»	29 (69,1)
Очаговые изменения	24 (57,1)
Терминальный бронхиолит («дерево в почках»)	13 (31,0)
Бронхо- /бронхиолоэктазы	13 (31,0)
Инфильтрат (альвеолярная консолидация)	3 (7,1)
Лимфоаденопатия	2 (4,8)
Буллы	2 (4,8)
Эмфизема	2 (4,8)
Плевральный выпот	1 (2,4)
Ателектаз	1 (2,4)
Полостные изменения / деструкция	0 (0)
Пневмоторакс / пневмомедиастинум	0 (0)

Наиболее частыми изменениями в легких по данным ВРКТ ОГК были утолщения бронхиальных стенок (95%), признаки мозаичности вентиляции («воздушные ловушки» в фазе выдоха) (79%) и локального пневмофиброза (79%). Синдром торакальной утечки воздуха в дебюте ОБ не выявлялся, однако, в двух случаях развился в дальнейшем при прогрессировании ОБ.

#### **4.2. Факторы риска развития ОБ**

Наиболее общие представления о факторах риска дает прямое сравнение между пациентами, развившими и не развившими ОБ после алло-ТГСК (таблица 12). Группа больных, развившие и не развившие ОБ, статистически значимо не

различались по возрасту, полу, частоте бронхообструктивного заболевания в анамнезе, первичного диагноза, полу донора и пары пол донор / реципиент, источнику трансплантата. Среди больных с ОБ прослеживалась тенденция к большему удельному весу больных, трансплантированных до 2015 года.

Таблица 12 – Сравнительная характеристика больных с наличием и без ОБ

Характеристика	ОБ		p
	ДА	НЕТ	
<b>Количество пациентов, n (%)</b>	42 (100)	1147 (100)	НП
<b>Когорта</b>			
Ретроспективная	34 (81)	850 (74)	0,3184
Проспективная	8 (19)	297 (26)	
<b>Год алло-ТГСК</b>			
< 2015	26 (62)	545 (48)	0,0668
≥ 2015	16 (38)	602 (52)	
<b>Возраст, годы, медиана (диапазон)</b>	33,9 (18-58)	32,5 (18-77)	0,3809
<b>Пол, n (%)</b>			
Мужской	22 (52)	632 (55)	0,7279
Женский	20 (48)	515 (45)	
<b>Диагноз, n (%)</b>			
ТАА (+талассемия)	1 (2)	56 (5)	0,8080
ОМЛ	17 (40)	484 (42)	
ОЛЛ	12 (29)	274 (24)	
ХМЛ	2 (5)	100 (9)	
МДС	2 (5)	62 (5)	
МПЗ	1 (2)	39 (3)	
Лимфомы	7 (17)	132 (12)	
<b>Анамнез бронхообструктивных заболеваний, n (%)</b>			
Да	3 (7)	34 (3)	0,1256
Нет	39 (93)	1113 (97)	
<b>Донор, n (%)</b>			
HLA-совместимый сиблинг и неродственный	26 (62)	877 (76)	0,0302
Неродственный частично совместимый и гаплоидентичный	16 (38)	270 (24)	

Продолжение таблицы 12

Характеристика	ОБ		p
	ДА	НЕТ	
<b>Пол донора, n (%)</b>			
Мужской	26 (62)	721 (64)	0,8014
Женский	16 (38)	409 (36)	
<b>Пол донора / пол реципиента*</b>			
ж/ж	7 (17)	185 (16)	0,9456
ж/м	9 (21)	224 (20)	
м/ж	13 (31)	321 (29)	
м/м	13 (31)	400 (35)	
<b>Режим кондиционирования, n (%)</b>			
МАК	23 (55)	394 (34)	0,0065
РИК	19 (45)	753 (66)	
<b>Профилактика РТПХ, n (%)</b>			
АТГ +/- ИКН +/- ММФ, МТХ	25 (59)	478 (42)	0,0215
птЦФ +/- ИКН +/- ММФ	17 (41)	669 (58)	
<b>Источник трансплантата, n (%)</b>			
КМ	14 (36)	470 (41)	0,3221
СКПК	28 (64)	677 (59)	
<b>Характеристики трансплантата</b>			
CD34+ клетки, $\times 10^6$ /кг, медиана (диапазон)	5,4 (1,4-8,8)	5,0 (0,3-16,6)	0,1126
CD3+ клетки, $\times 10^7$ /кг, медиана (диапазон)	15,3 (1,7-49,4)	12,7 (0,3-81,3)	0,0996
<b>Острая РТПХ в анамнезе, n (%)</b>			
Да	32 (76)	482 (42)	< 0,0001
Нет	10 (24)	665 (58)	
<b>хРТПХ в анамнезе, n (%)</b>			
Да	41 (98)	327 (29)	< 0,0001
Нет	1 (2)	820 (71)	

В когорте ОБ, выявлялся статистически значимый более высокий удельный вес больных получивших алло-ТГСК от неродственного частично совместимого и гаплоидентичного донора (38% против 24% в контрольной группе), МАК (55% против 34%) и режим профилактики РТПХ без включения птЦФ (59% против 42%). Ожидается, что больные с ОБ чаще имели острую РТПХ в анамнезе.

С учетом зависимости частоты ОБ от сроков наблюдения после алло-ТГСК и конкурирующих рисков, дальнейший анализ факторов риска проводился при анализе кумулятивной частоты в регрессионной модели Fine-Gray для конкурирующих событий (таблица 13).

Таблица 13 – Однофакторный анализ факторов риска ОБ

Фактор	Общая когорта (n=1189)		Ландмарк > 100 дней (n=986)	
	ОР (95% ДИ)	P	ОР (95% ДИ)	P
<b>Год алло-ТГСК,</b> ≥ 2015 против < 2015	0,686 (0,363-1,296)	0,245	0,640 (0,336-1,219)	0,175
<b>Возраст,</b> ≥ 33 против < 33 лет	1,323 (0,721-2,428)	0,367	1,331 (0,725-2,444)	0,357
<b>Пол Донор→Реципиент,</b> Ж→М против другие	1,121 (0,541-2,324)	0,758	1,160 (0,560-2,401)	0,690
<b>Диагноз</b>	0,949 (0,69-1,305)	0,748	0,952 (0,696-1,301)	0,756
<b>Анамнез БА и ХОБЛ,</b> Да против Нет	2,289 (0,716-7,321)	0,163	2,061 (0,645-6,585)	0,223
<b>Курение,</b> Да против Нет	1,398 (0,716-2,730)	0,326	1,333 (0,683-2,604)	0,399
<b>Источник трансплантата,</b> СКПК против КМ	1,425 (0,747-2,716)	0,282	1,375 (0,720-2,624)	0,335
<b>ABO-совместимость,</b> Нет против Да	1,000 (0,542-1,846)	1,000	0,979 (0,530-1,808)	0,947
<b>Донор ЧСН и Гагло против</b> ПСР и ПСН	2,052 (1,104-3,814)	0,023	2,450 (1,318-4,554)	0,0046
<b>Кондиционирование</b> МАК против РИК	2,515 (1,377-4,592)	0,003	2,536 (1,388-4,633)	0,0025
<b>Профилактика РТПХ</b> АТГ и/или ИКН против птЦФ	1,790 (0,956-3,350)	0,069	1,926 (1,023-3,624)	0,0422

В однофакторном анализе как в общей когорте, так и при проведении дополнительного ландмарк анализа больных, переживших первые 100 дней после алло-ТГСК, риск развития ОБ был ассоциирован с использованием неродственного частично совместимого и гаплоидентичного донора, МАК и режима профилактики РТПХ без включения птЦФ.

Многофакторный анализ, проведенный в общей когорте и с использованием 100-дневного ландмарка, подтвердил эти закономерности (рисунок 13).

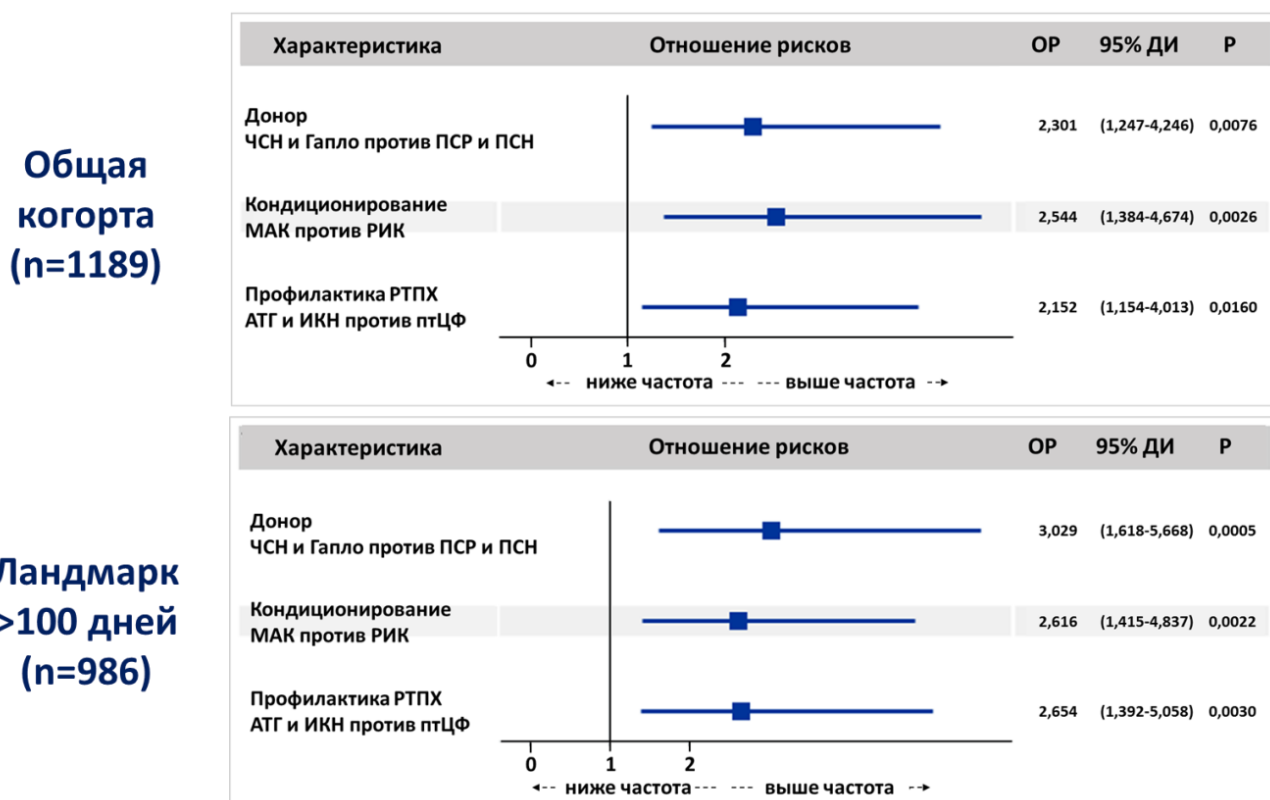


Рисунок 13 – Многофакторный анализ факторов риска ОБ

Частота развития ОБ была статистически значимо выше у пациентов, получавших гаплоидентичную и неродственную частично-совместимую алло-ТГСК (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).



### 4.3. Динамика формирования бронхообструктивных нарушений

Важным аспектом настоящего исследования является оценка сроков и динамики формирования бронхиальной обструкции, учитывая сроки диагностики ОБ с медианой в 12 месяцев после алло-ТГСК и очевидный более ранний клинический дебют данного посттрансплантационного осложнения.

Принимая во внимание критериальное значение, а также наибольшую доступность в широкой клинической практике, в качестве универсального показателя был выбран параметр ОФВ1.

В группе пациентов с ОБ и в контрольной группе без развития ОБ была проведена динамическая оценка ОФВ1 от момента первичного предтрансплантационного выполнения ФВД и до последнего исследования после алло-ТГСК (рисунок 14).

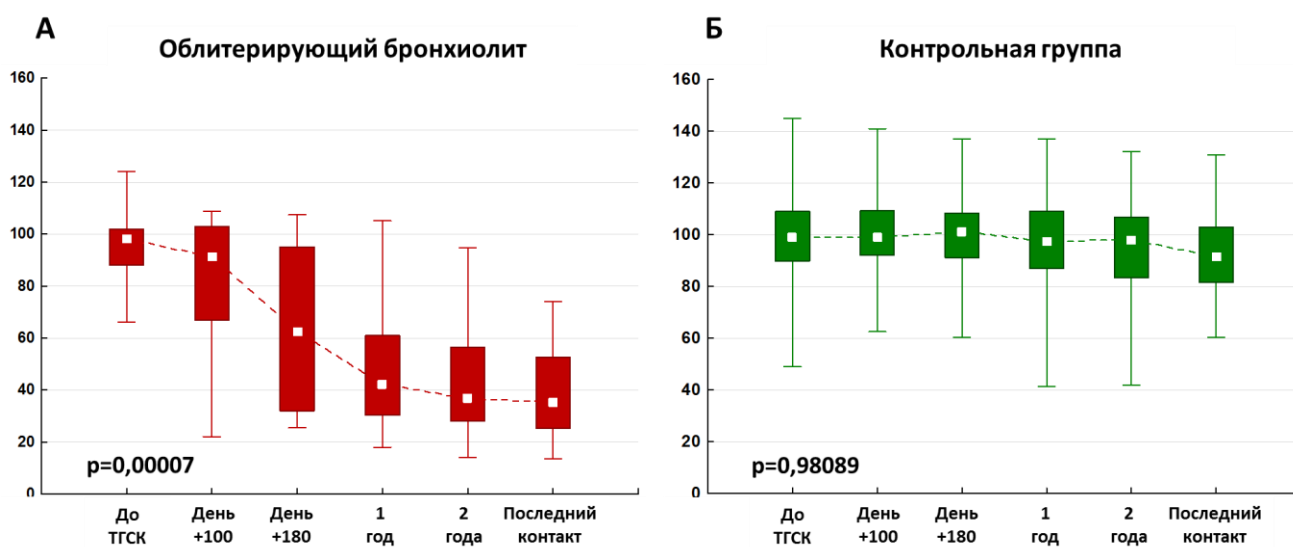


Рисунок 14 – Динамика ОФВ1 у пациентов с ОБ (А) и в контрольной группе (Б). Данные представлены в виде медианы ОФВ1, межквартильного размаха, минимального и максимального значений

Статистически значимых различий ОФВ1 до проведения алло-ТГСК между группой больных с ОБ и контрольной группой выявлено не было. Медиана ОФВ1 составила 98,1% (64-124) против 99,0% (49-145) соответственно ( $p=0,3748$ ).

В ходе динамического наблюдения пациенты контрольной группы не показали существенных отклонений параметра ОФВ1 от исходного уровня до алло-ТГСК (анализ повторных измерений,  $p=0,9809$ ) (рисунок 14Б).

Медиана показателя ОФВ1 в разные сроки после алло-ТГСК колебалась в пределах значений 92-101%. Единичные выявленные случаи значительного снижения ОФВ1, в том числе  $< 75\%$ , на всех этапах посттрансплантационного наблюдения не расценивались как критерияльные для ОБ ввиду отсутствия других обязательных диагностических критериев, носили преходящий характер и имели другие альтернативные причины развития, такие как текущий инфекционный процесс нижних дыхательных путей.

В противоположность этому в группе пациентов, имевших доказанный ОБ, было выявлено стойкое прогрессирующее снижение ОФВ1 (анализ повторных измерений,  $p=0,00007$ ) (рисунок 14А). Наиболее стремительное и выраженное нарушение показателя ОФВ1 отмечалось между 100 днём (медиана 91%) и 1 годом (медиана 42%) после алло-ТГСК, что, в целом, объясняет описанные выше сроки установления диагноза ОБ в данной когорте больных.

Последующие изменения ОФВ1 на втором году после алло-ТГСК и позднее, наряду с естественным прогрессирующим течением ОБ, отражают достигнутый индивидуальный ответ на предпринятое лечение, результаты которого представлены в следующем разделе исследования.

## ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗ ОБ ПОСЛЕ АЛЛО-ТГСК

### 5.1. Характеристика и индивидуальный объем лечения ОБ

С учетом длительности ретроспективной фазы, появления новых терапевтических опций, их индивидуальной переносимости, инфекционных осложнений и других факторов использовались различная последовательность и комбинации лекарственных препаратов и экстракорпорального фотофереза (ЭКФ). По поводу предшествующих внелегочных проявлений хРТПХ подавляющее большинство больных (81%) к моменту дебюта и диагноза ОБ имела анамнез различных вариантов лечения, включая базовую ИСТ, системные ГКС (71%), экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ) (29%), ингибиторы тирозинкиназ (иматиниб, дазатиниб) (29%) и ингибитор JAK руксолитиниб (21%).

В лечении больных после установления диагноза ОБ использовались 4 основных компонента: 1. Органоспецифическое лечение. Флутиказон, азитромицин и монтелукаст (FAM) - подобные терапевтические комбинации в сочетании с небулайзерной терапией и пероральной муколитической терапией (94%). В проспективной когорте иГКС +/- ДДБА использовались преимущественно в форме дозированных аэрозольных ингаляторов, в то время в ретроспективной когорте большинство пациентов с ОБ получали дозированные порошковые ингаляторы; 2. Продолжение инициальной базовой ИСТ с включением ИКН (ЦсА, такролимус) (50%), ингибитора мишени рапамицина (сиролимус) (35%) и микофенолата мофетила (14%); 3. Системные ГКС (52%); 4. Вторая и последующие линии терапии с включением ЭКФ (25%), низких доз рИЛ-2 (19%), ингибиторов тирозинкиназ (иматиниб, дазатиниб) (33%) и ингибитора JAK руксолитиниб (39%).

Индивидуальный объем лечения после установления диагноза ОБ у всех 52 проанализированных больных представлен на рисунке 15.



Лечение ОБ трансформировалось в процессе формирования когорты, что отражает новые подходы контроля хРТПХ. Так при анализе терапевтического выбора в подгруппах наблюдений №1-26 и №27-52 анализируемой когорты прослеживается отчетливое снижение частоты использования ингибиторов тирозинкиназ (54% против 12%,  $p=0,0025$ ) и возрастающая роль руксолитиниба (12% против 65%,  $p=0,0001$ ). Кроме этого, на современном этапе прослеживается тенденция к редкому продолжению терапии ММФ (4% против 23%,  $p=0,0993$ ) и назначения системных ГКС (38% против 65%,  $p=0,0950$ ).

## 5.2. Ответ на лечение

Индивидуальный ответ на лечение и исходы представлены на рисунке 16. К моменту последнего контакта или смерти отмена лечения системными ГКС была проведена у 17 из 27 больных (63%), тогда как в целом ИСТ – только у 3 из 51 больных (6%).

В связи с различной продолжительностью наблюдения после установления диагноза ОБ и ответа на терапию данный анализ проведен индивидуально у 42 больных, наблюдавшихся как минимум 1 год, а также у 3 больных с последним контролем ФВД через 6 месяцев.

На рисунке 17 представлено распределение пациентов по динамике ОФВ1 (дельта) через 6-12 месяцев после установления диагноза ОБ с выделением 3 подгрупп согласно достигнутому ответу на лечение.

У 32 (71%) больных динамика ОФВ1 укладывалась в интервал -10% – +10% (медиана +0,86%, интервал -9,92% – +9,78%), что является критерием стабилизации течения ОБ. 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 на лечение с повышением уровня ОФВ1 более чем на 10% (медиана +14,6%, интервал +12,81% – +22,8%).

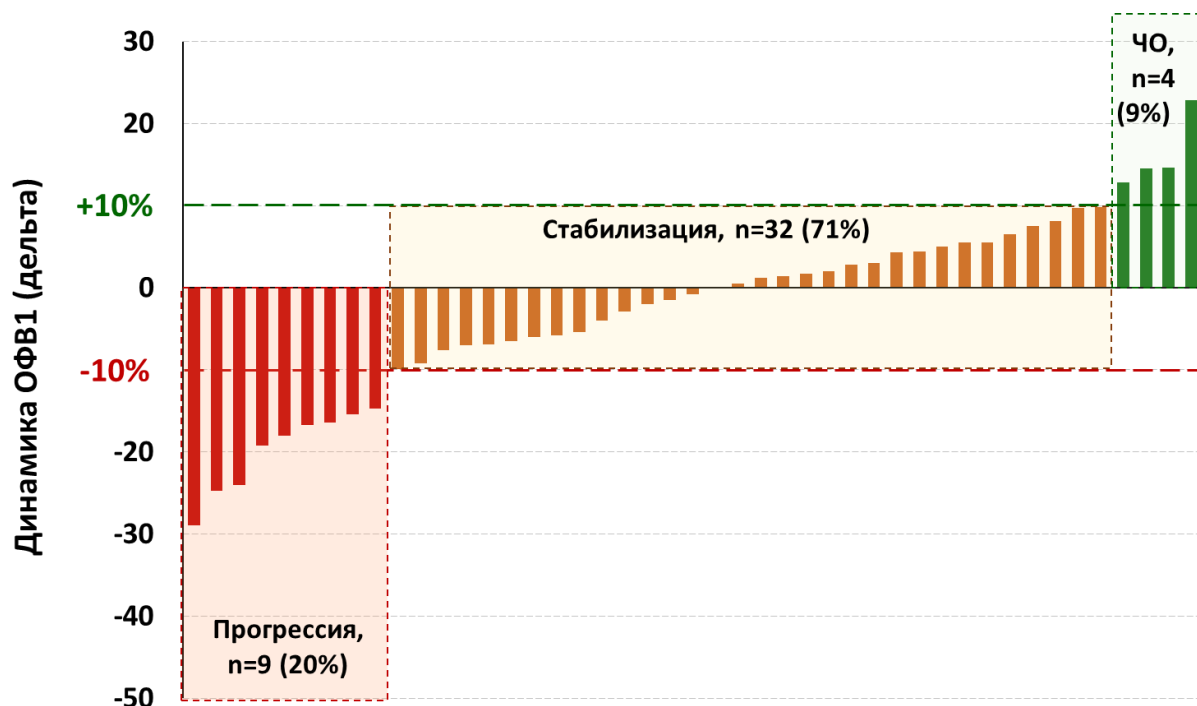


Рисунок 17 – Ответ на терапию по динамике ОФВ1 через 6-12 месяцев после установления диагноза ОБ.

Примечание – ЧО – частичный ответ

К моменту последнего контакта (медиана 18 месяцев) отмечена более значимая поляризация пациентов по уровню ответа ОБ на проводимую терапию (рисунок 18). 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 течения ОБ (медиана дельты ОФВ1 -0,35%, интервал -9,2% – +9,7%).

Таким образом, общая эффективность лечения, включающая стабилизацию и достижение частичного ответа, на момент последнего контакта документирована у 32 из 45 больных (71,1%).

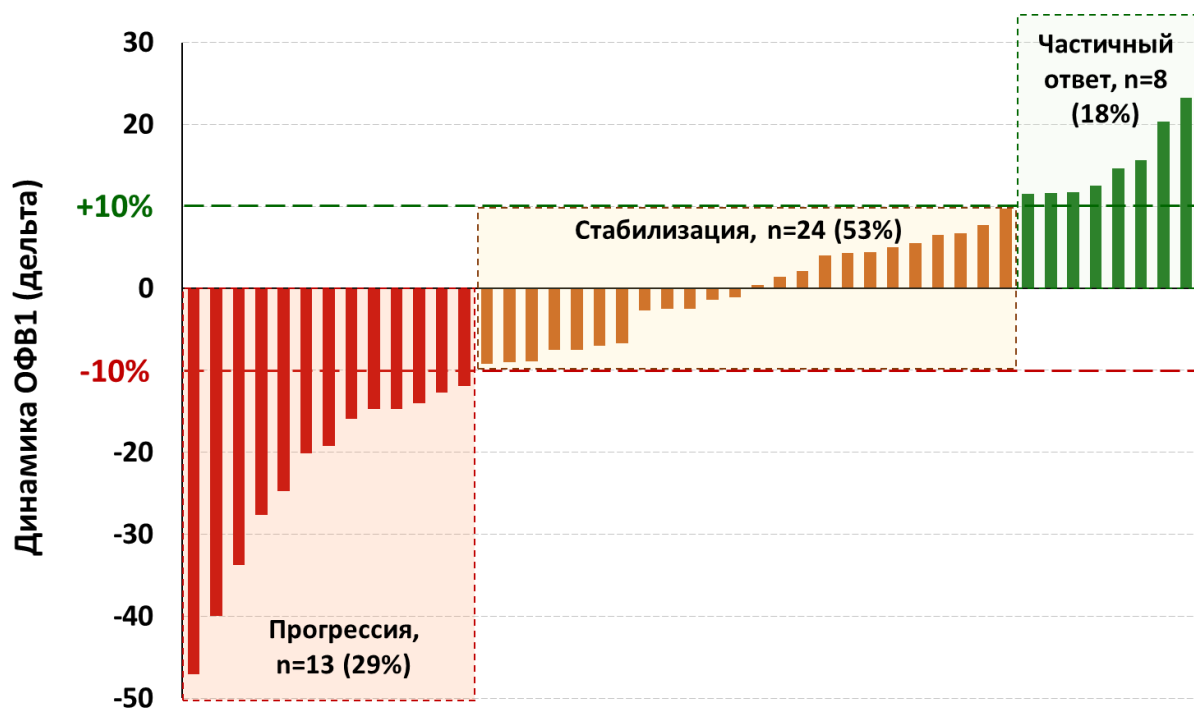


Рисунок 18 – Ответ на терапию по динамике ОФВ1 на момент последнего контакта

Динамика ООЛ не во всех случаях соответствовала ожидаемой в зависимости от ответа на лечение, определенной по динамике ОФВ1. Тем не менее, достижение ответа на лечение у большинства больных сопровождалось снижением ООЛ с медианой дельты -18,8% (-84,06% – +33,8%), тогда как прогрессия ОБ приводила к дальнейшему росту ОЛЛ с медианой +52,1% (-18,7% – +140,5%). Стабилизация бронхиальной проходимости характеризовалась индивидуальной динамикой ООЛ в диапазоне от -78,6% до +103,6% с медианой -3,2%.

Клинический ответ в виде уменьшения или стабилизации одышки на момент последнего контакта был документирован у 30 (58%) и 40 (77%) больных с использованием шкал NIN и mMRC соответственно (рисунок 19). Совпадение клинического ответа и ответа по динамике ОФВ1 имелось в 22/45 (49%) и 20/45 (44%) соответственно. В остальных случаях клиническая динамика ОБ по параметру выраженности одышки не соответствовала оценке ответа по динамике

ОФВ1 - была менее выражена (17/45 по mMRC и 11/45 по NIH) или наоборот прогрессировала несмотря на стабилизацию ОФВ1 (6/45 и 14/45).

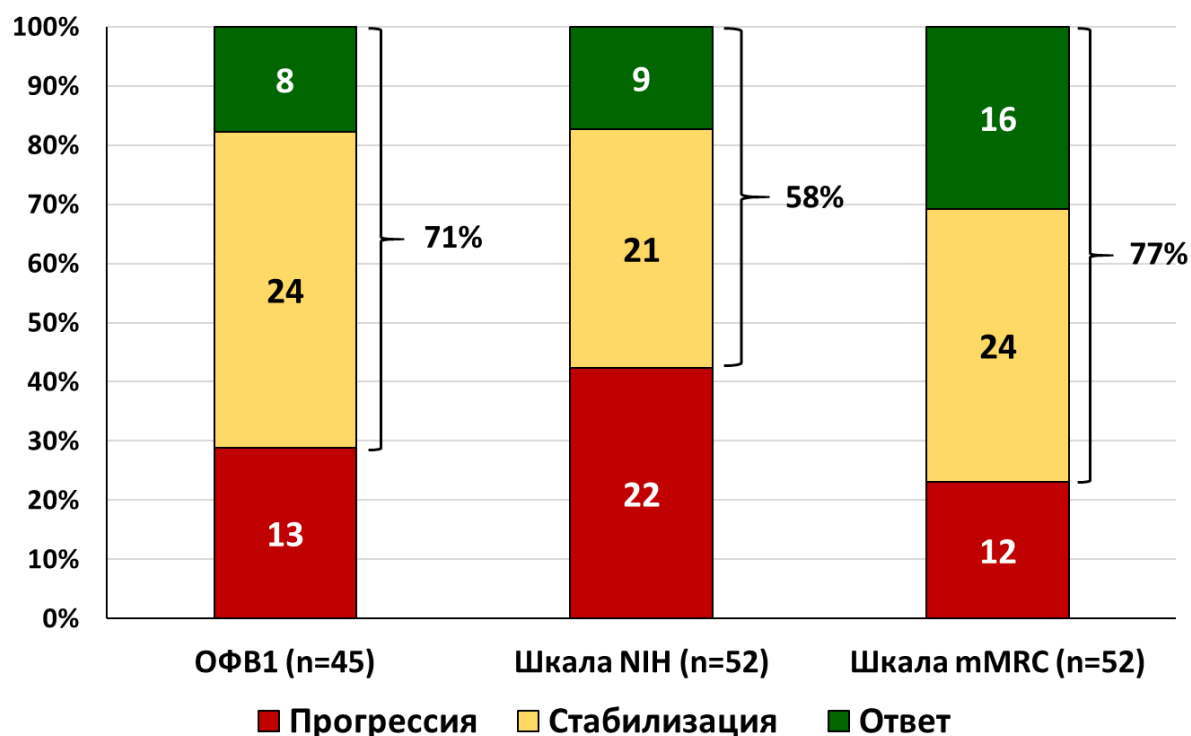


Рисунок 19 – Ответ на терапию по динамике ОФВ1, шкале NIH и шкале mMRC на момент последнего контакта

В группе частичного ответа 8 (100%) пациентов получали FAM-подобную схему лечения в различных комбинациях с ИСТ, в том числе 2 (25%) – ИКН 5 (62,5%) – сиролimus, 3 (37,5%) – системные ГКС (из них у 2 (66,7%) были отменены), 2 (25%) – ЭКФ, 1 (12,5%) - рИЛ-2. Также 3 (37,5%) и 5 (62,5%) пациентов получали комбинацию FAM-подобной терапии с ингибиторами Vsg-Abl и руксолитинибом соответственно, и 1 (12,5%) пациент – FAM-подобную схему в сочетании с ибрутинибом. Использование различных комбинаций ИСТ в совокупности с FAM-подобной схемой позволило добиться частичного ответа с приростом ОФВ1 в среднем на 13,6% (11,5%-23,2%). При оценке динамики степени выраженности одышки по шкалам NIH и mMRC отмечено снижение на 1 и более баллов у 3 (37,5%) и 6 (75%) пациентов соответственно. У 5 (62,5%) и 2



(25%) не выявлено изменений по интенсивности выраженности одышки по шкалам NIH и mMRC.

Среди пациентов со стабилизацией ОБ 24 (100%) получали FAM-подобную схему, из них 2 (8,3%) - в качестве монотерапии, 22 (91,7%) – в сочетании с ИСТ. Среди возможных комбинаций ИСТ использовались ИКН, сиролимус, ММФ в 9 (40,9%), 11 (50%) и 4 (18,1%) в случаях соответственно. 5 (22,7%) и 11 (50%) пациентов получали ЭКФ и системные ГКС соответственно, системные ГКС впоследствии отменены у 4 (36,4%) пациентов. Низкие дозы рИЛ-2, ингибиторов Vcr-Abl и руксолитиниба принимали 5 (22,7%), 6 (27,2%) и 7 (31,8%) пациентов с ОБ соответственно. При этом уменьшение одышки на 1 балл и более по шкалам NIH и mMRC было отмечено в 6 (25%) и 8 (33,3%) случаев соответственно. Интенсивность одышки не менялась у 9 (37,5%) и 12 (50%) пациентов соответственно. Важно отметить, что несмотря на функциональную стабильность, субъективное усиление одышки отметили 9 (37,5%) и 4 (16,7%) пациентов соответственно.

Прогрессирующее течение ОБ было отмечено у 13 пациентов. Из них 13 (100%) получали FAM-подобную схему, в том числе 12 (92,3%) - в сочетании с различными комбинациями ИСТ и 1 (7,7%) – в качестве монотерапии. ИКН, сиролимус, ММФ применялись в 7 (58,3%), 4 (33,3%) и 2 (16,7%) случаях соответственно. ЭКФ и терапию системными ГКС получали 3 (25%) и 7 (58,3%) пациентов соответственно, при этом системные ГКС были полностью отменены в 7 (100%) случаев. Низкие дозы рИЛ-2, ингибиторы Vcr-Abl и руксолитиниб использовались у 3 (50%), 5 (41,7%) и 7 (58,3%) пациентов соответственно. Анализ степени выраженности одышки при выполнении физической нагрузки по шкале NIH выявил стабильное и прогрессирующее течение одышки в 5 (38,5%) и 8 (61,5%) случаях соответственно. При использовании шкалы mMRC для оценки степени выраженности одышки отмечено стабилизация и нарастание явлений ДН у 7 (53,9%) и 4 (30,8%) пациентов соответственно, при этом важно отметить, что ещё 2 (15,4%) пациента с прогрессирующим характером течения ОБ имели уменьшение степени на одышки на 1 балл по шкале mMRC.

### 5.3. Эффективность руксолитиниба при ОБ

Исследование эффективности руксолитиниба в лечении ОБ была проведена у 20 больных. Контрольную группу составили 32 больных, не получавших лечение руксолитинибом. Сравнительная характеристика проанализированных групп представлена в таблице 14.

Таблица 14 – Сравнительная характеристика больных, получавших руксолитиниб, и контрольной группы

Характеристика	Руксолитиниб (n=20)	Контрольная группа (n=32)	p
<b>Когорта</b>			
Ретроспективная	7 (35)	28 (87)	0,002
Перспективная	13 (65)	4 (13)	
<b>Возраст, годы, медиана (диапазон)</b>	32,4 (18-51)	32,9 (18-58)	0,6613
<b>Пол, n (%)</b>			
Мужской	11 (55)	16 (50)	0,7811
Женский	9 (45)	16 (50)	
<b>Диагноз, n (%)</b>			
ТАА	3 (15)	0 (0)	0,0241
ОМЛ	5 (25)	16 (50)	
ОЛЛ	4 (20)	10 (31)	
ХМЛ	2 (10)	0 (0)	
МДС	0 (0)	2 (6)	
МПЗ	1 (20)	0	
Лимфомы	5 (25)	4 (13)	
<b>Донор, n (%)</b>			
HLA-совместимый сиблинг или неродственный	9 (45)	23 (72)	0,0793
Неродственный частично совместимый или гаплоидентичный	11 (55)	9 (28)	
<b>Режим кондиционирования, n (%)</b>			
МАК	11 (55)	16 (50)	0,7811
РИК	9 (45)	16 (50)	

## Продолжение таблицы 14

Характеристика	Руксолитиниб (n=20)	Контрольная группа (n=32)	p
<b>Профилактика РТПХ, n (%)</b>			
АТГ +/- ИКН, ММФ, МТХ	3 (15)	16 (50)	0,0144
ИКН +/- ММФ, МТХ	2 (10)	5 (16)	
птЦФ +/- ИКН +/- ММФ	15 (75)	11 (34)	
<b>Источник трансплантата, n (%)</b>			
КМ	6 (30)	10 (31)	1,000
СКПК	14 (70)	22 (69)	
<b>Характеристики трансплантата</b>			
CD34+ клетки, $\times 10^6$ /кг, медиана (диапазон)	5,4 (1,5-8,8)	5,4 (1,4-8,7)	0,7236
CD3+ клетки, $\times 10^7$ /кг, медиана (диапазон)	11,9 (1,9-49,4)	16,3 (1,7-44)	0,7498
<b>Острая РТПХ в анамнезе, n (%)</b>			
Да	8 (40)	8 (25)	0,3559
Нет	12 (60)	24 (75)	
<b>Внелегочные проявления хРТПХ, n (%)</b>			
Да	19 (95)	32 (100)	0,3846
Нет	1 (5)	0 (0)	
<b>Интервал алло-ТГСК – диагноз ОБ, дни, медиана (диапазон)</b>	332 (118-2134)	388 (161-1719)	0,1866
<b>Степень ОБ на момент диагноза, n (%)</b>			
Легкая	6 (30)	9 (28)	0,8777
Средняя	6 (30)	8 (25)	
Тяжелая	8 (40)	15 (47)	
<b>Показатели ФВД, медиана (диапазон)</b>			
ОФВ1, % должного	42,3 (20,0-70,9)	41,5 (22,1-74,1)	0,6478
Индекс Тиффно, %	49,0 (29,8-69,9)	49,8 (31,7-69,7)	0,7549
ООЛ, % должного	179,7 (108-276)	181,3 (116-447)	0,3975
ООЛ/ОЕЛ, %	180,9 (107-276)	164,4 (119-300)	0,4665

В группе руксолитиниба по сравнению с контрольной группой было больше пациентов, включенных в проспективную фазу исследования (60% против 13%,  $p=0,002$ ), с диагнозом отличным от ОМЛ и ОЛЛ (55% против 19%,  $p=0,0241$ ),

получавших птЦФ в качестве режима профилактики РТПХ (75% против 34%,  $p=0,0144$ ), тенденция к более частому использованию неродственного частично совместимого или гаплоидентичного донора (55% против 28%,  $p=0,0793$ ). В целом эти различия отражают расширение спектра показаний к алло-ТГСК и изменения технологии на современном этапе. Одновременно с этим ключевые характеристики ОБ (время развития, степень тяжести, медиана ОФВ1, ООЛ на момент диагностики) статистически значимо не различались.

При медиане наблюдения 27 месяцев (5-102) в группе руксолитиниба 5 (26%) больных достигли критерии частичного ответа, в то время как в остальных случаях имелась лишь стабилизация ( $n=7$ , 37%) и прогрессирование ОБ ( $n=7$ , 37%). В контрольной группе частичный ответ, стабилизация и прогрессирование были зарегистрированы 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 контрольной группе, соответственно ( $p=0,9547$ ). Индивидуальная динамика ОФВ1 у больных в сравниваемых группах приведена на рисунке 20.

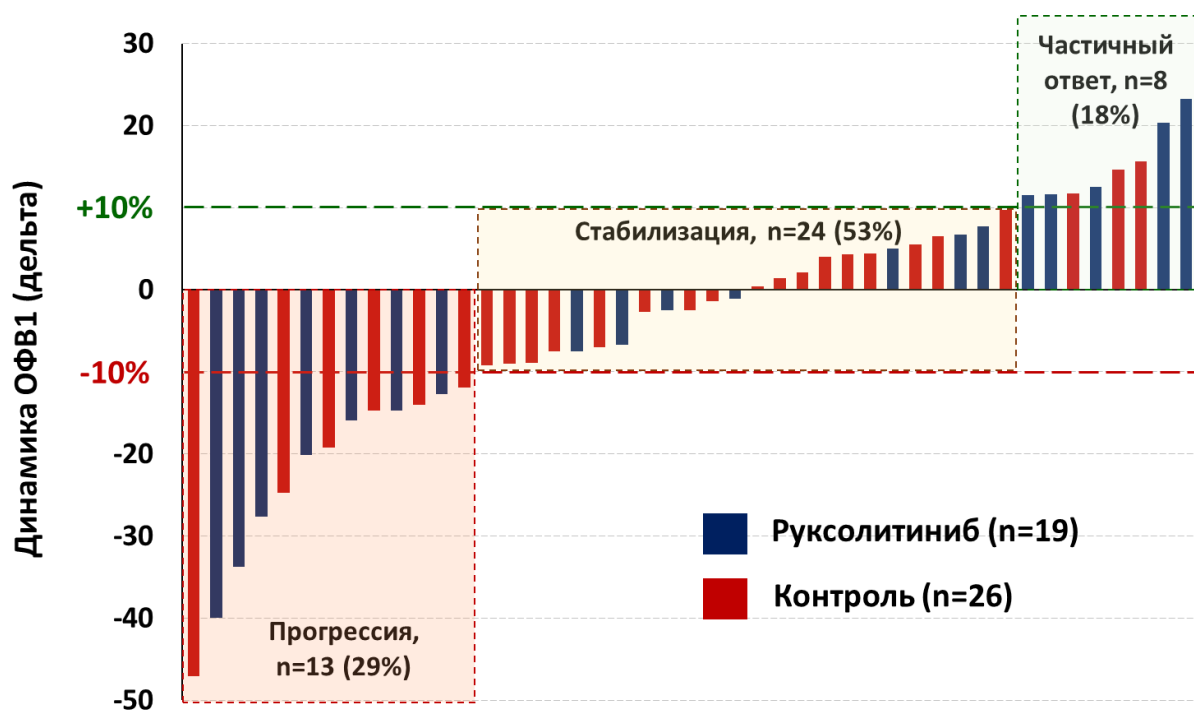


Рисунок 20 – Ответ на терапию по изменениям ОФВ1 на момент последнего контакта в группе руксолитиниба и контрольной группе

Клиническая оценка одышки также не выявила статистически значимых различий в частоте частичного ответа: 15% против 19% по шкале NIH и 30% против 31% по шкале mMRC ( $p=1,0$ ) (рисунок 21).

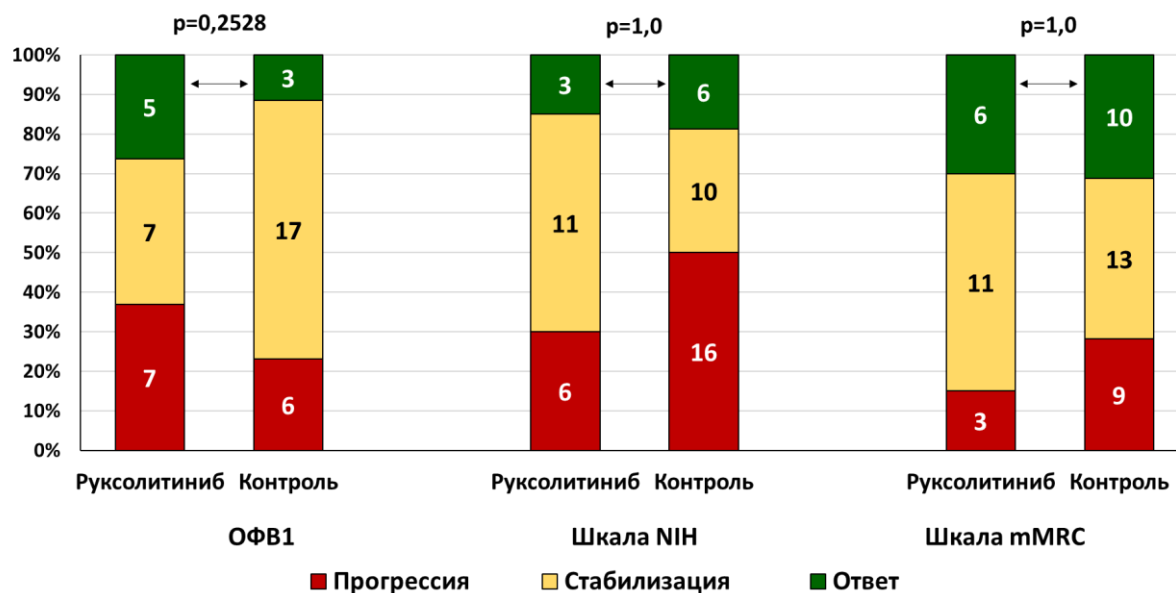


Рисунок 21 – Ответ по ОФВ1, шкалам NIH и mMRC на момент последнего контакта в группе руксолитиниба и контрольной группе

В качестве дополнительного критерия проанализирована частота назначения / продолжения терапии системными ГКС. Системные ГКС применялись реже в группе руксолитиниба (35% против 63% в контрольной группе,  $p=0,049$ ). К моменту последнего контакта отмена системных ГКС была проведена у 5 из 7 (71%) и у 12 из 20 (60%) больных соответственно ( $p=0,6784$ ).

Следовательно, в целом идентичная частота ответа по динамике ОФВ1 и выраженности одышки на терапии руксолитинибом достигалась при меньшей нагрузке терапии системными ГКС.

#### 5.4. Выживаемость больных с ОБ

По состоянию на 1 июля 2021 года, 32 (62%) больных с ОБ оставались живы. Рецидив основного гематологического заболевания развили 5 больных с последующим достижением устойчивой ремиссией лишь в 1 случае. Погибли 20 больных вследствие хРТПХ и инфекционных осложнений (n=16, 80%) или рецидива основного заболевания (n=4, 20%). Кумулятивная частота рецидива и БРЛ в течение 5 лет от установления диагноза ОБ составили 10,9% (95% ДИ, 4,0-21,9) и 34,5% (95% ДИ, 19,5-50,0) соответственно. Сложенные кумулятивные частоты данных неблагоприятных исходов показаны на рисунке 22.

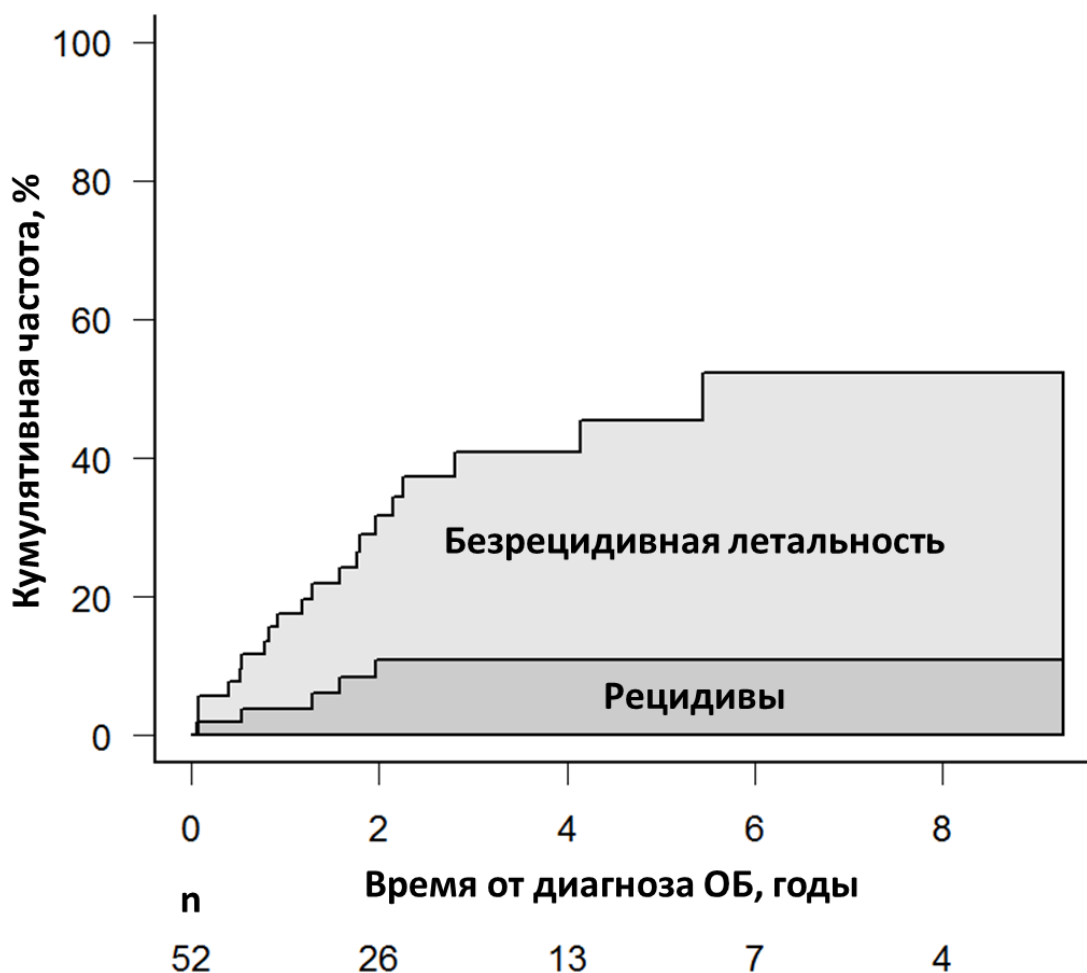


Рисунок 22 – Сложенные кумулятивной частоты рецидивов и БРЛ у больных с ОБ

В результате 3- и 5-летняя ОВ в группе ОБ составила 58,9% (95% ДИ, 42,2-72,3) и 54,4% (95% ДИ, 36,7-69,1) соответственно (рисунок 23). Медиана ОВ составила 5,45 лет.

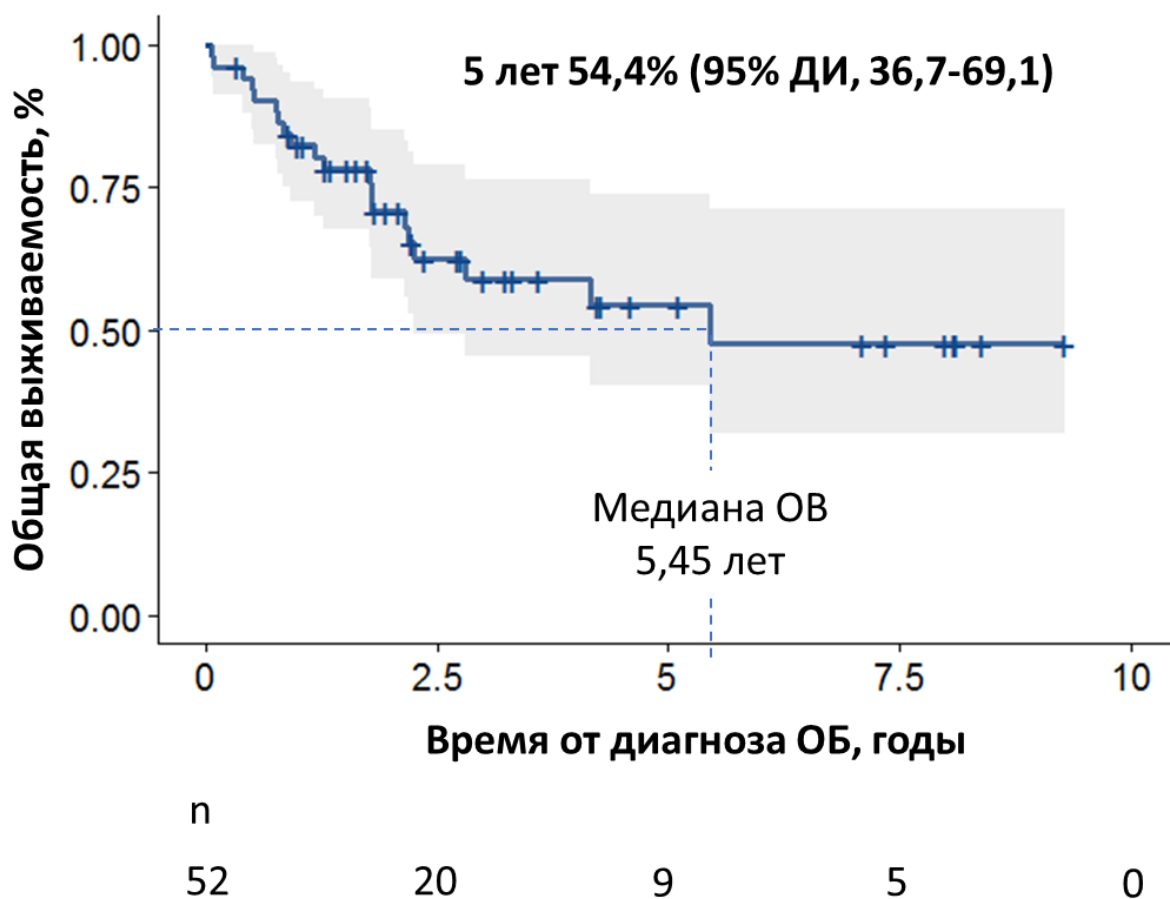


Рисунок 23 – ОВ больных с ОБ

Развитие ОБ как зависящая от времени ковариата имела статистически значимое неблагоприятное значение в отношении ОВ при анализе всей когорты (ОР 1,856, 95% ДИ, 1,181-2,919,  $p=0,0074$ ). Эти данные были проверены в ландмарк-анализе, в котором ОБ сохранял свое значение как фактор ОВ на всех временных точках от 9 до 36 месяцев после алло-ТГСК с наибольшей чувствительностью 12-месячного ландмарка (таблица 15).

Таблица 15 – Однофакторный анализ значения ОБ для ОВ

Ландмарк	n	ОР (95% ДИ)	P
9 месяцев	763	3,099 (1,359-7,066)	0,0072
12 месяцев	700	3,099 (1,605-5,985)	0,0008
18 месяцев	578	2,858 (1,447-5,648)	0,0025
24 месяца	464	3,322 (1,620-6,812)	0,0011
30 месяцев	360	3,572 (1,640-7,777)	0,0013
36 месяцев	202	3,594 (1,165-11,09)	0,0261

Наглядно влияние развитие ОБ на ОВ на различных ландмарках продемонстрировано на рисунке 24.

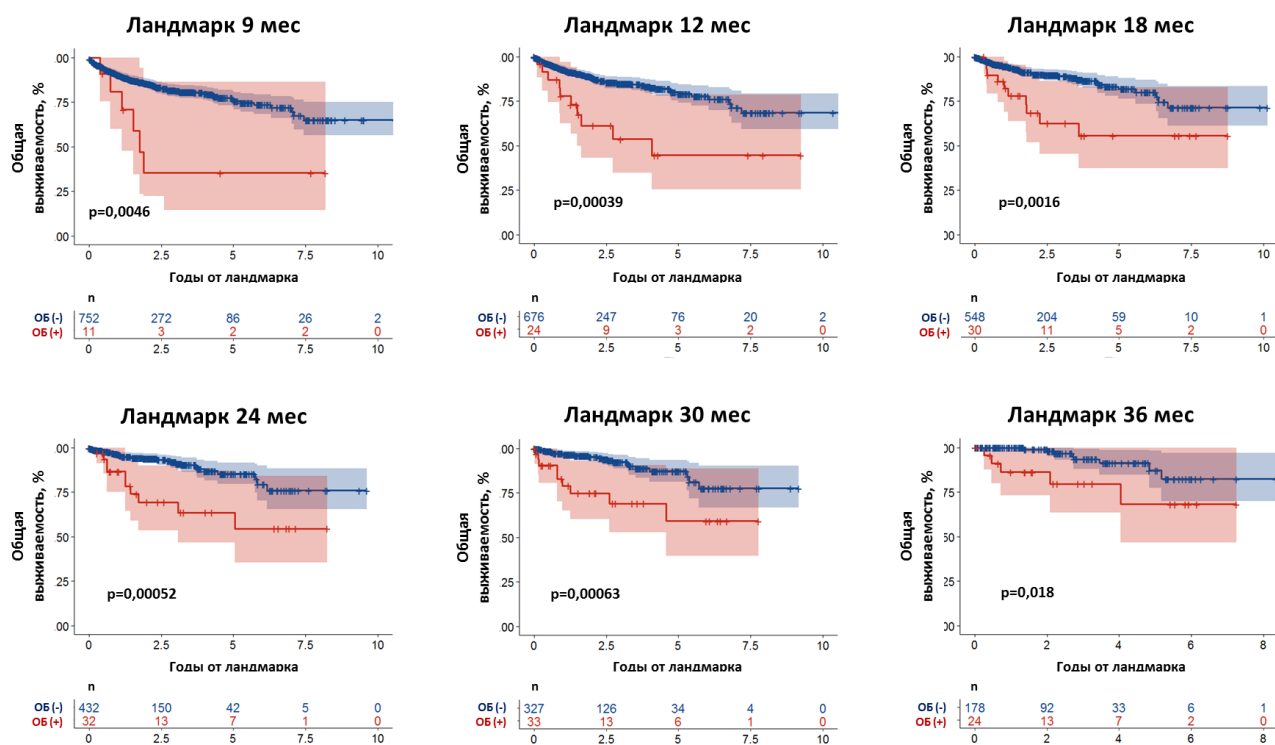


Рисунок 24 – ОВ больных с ОБ и контрольной группы от различных ландмарков после алло-ТГСК



К наиболее чувствительному 12-месячному ландмарку 700 больных оставались живы и не развили рецидив, среди которых у 24 больных был диагностирован ОБ, а 676 – составили контрольную группу. Десять больных (42%) с ОБ погибли, в том числе летальный исход, не связанный с рецидивом, имелся в 9 случаях (90%), тогда как рецидив развился только у 1 больного (10%).

В контрольной группе погибли 84 больных (12%) вследствие рецидива/прогрессии основного заболевания (n=37, 44%), вторичной опухоли (n=4, 5%) или других причин, не связанных с рецидивом (n=43, 51%). Вероятностная 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), тогда как в контрольной группе – 85,0% (95% ДИ, 81,3-88,1) и 79,1% (95% ДИ, 73,3-83,8) (p=0,0004) (Рисунок 25).

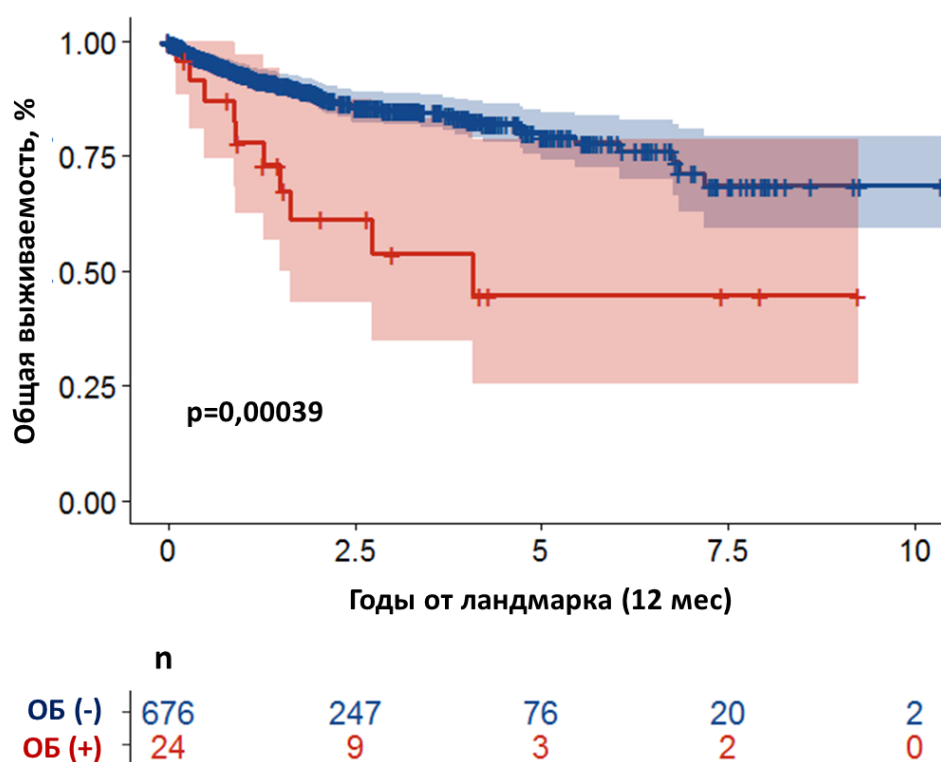


Рисунок 25 – ОВ больных с ОБ и контрольной группы. Ландмарк 12 месяцев после алло-ТГСК, принятый за точку отсчета выживаемости

Предполагая различный вклад рецидивов и БРЛ в долгосрочный прогноз у больных с ОБ и без него, был проведен дополнительный анализ кумулятивной частоты данных событий с построением сложенных кривых (рисунок 26).

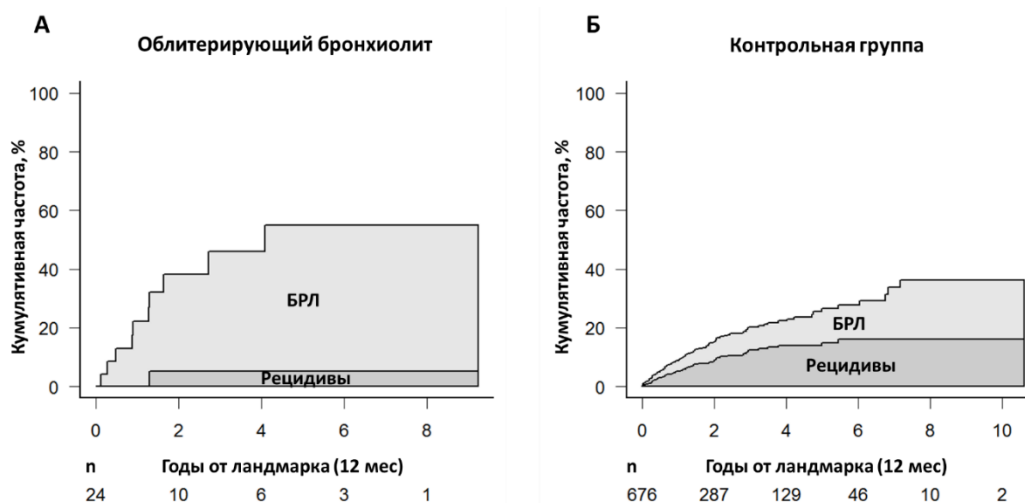


Рисунок 26 – Сложенные кривые кумулятивной частоты рецидивов и БРЛ у больных с ОБ (А) и в контрольной группе (Б)

Следует обратить внимание, что кумулятивная частота рецидивов в течение 5 лет в целом не отличалась в сравниваемых группах (5,2% (95% ДИ, 0,4-21,3) против 14,9% (95% ДИ, 11,1-19,2),  $p=0,278$ ). Одновременно с этим БРЛ в течение 5 лет оказалась в 4 раза выше среди больных с ОБ (49,8%, (95% ДИ, 23,6-71,5)) по сравнению с контрольной группой (11,5% (95% ДИ, 7,9-15,9)) ( $p < 0,0001$ ).

### 5.5. Факторы, влияющие на общую выживаемость больных с ОБ

Прогноз ОБ оценивался на основе известных на момент диагноза ОБ факторах, связанных с больным (возраст, анамнез курения, первичный диагноз), процедурой алло-ТГСК (режим кондиционирования, тип донора, вариант профилактики РТПХ) и ОБ (сроки развития, степень тяжести на основе ОФВ1, выраженность одышки). Принимались во внимание факторы, выявленные в ранее опубликованных работах, а также идентифицированные в качестве потенциальных в поисковом анализе.

Подбор пороговых значений непрерывных показателей (возраст, интервал алло-ТГСК-диагноз ОБ, ОФВ1) проводился с помощью ROC-анализа (рисунок 27).

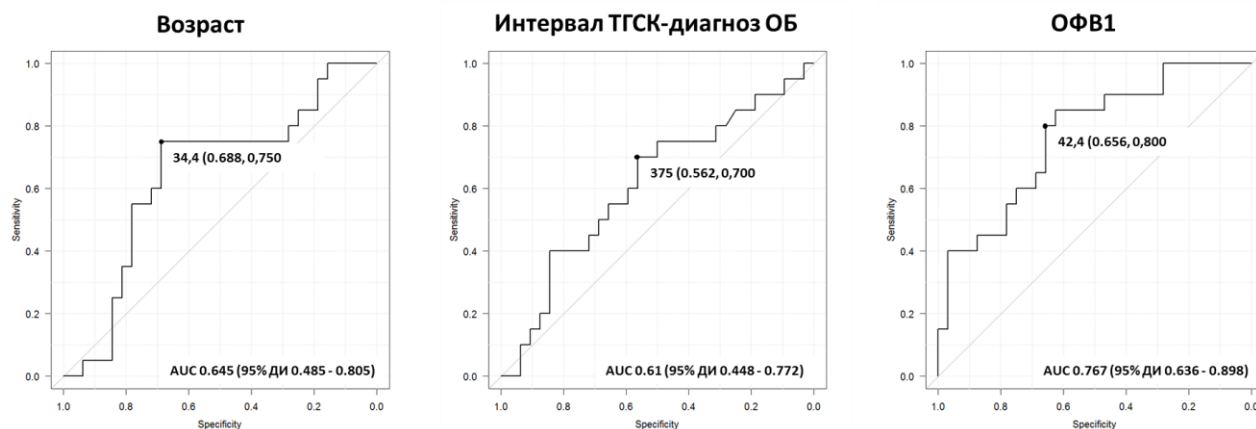


Рисунок 27 – ROC-кривые диагностического теста связи ОБ с возрастом, интервалом алло-ТГСК-диагноз ОБ и ОФВ1

В результате в качестве оптимальных точек отсечения идентифицированы возраст 34 года, интервал алло-ТГСК-диагноз ОБ 375 дней и значение ОФВ1 42%. При этом условное качество модели было хорошим для ОФВ1 (AUC - площадь под кривой 0,767) и лишь удовлетворительной для возраста (AUC 0,645) и интервала алло-ТГСК-диагноз ОБ (AUC 0,61).

В однофакторном анализе были оценены возраст на момент диагноза ОБ старше 34 лет, анамнез курения, МАК, интервал алло-ТГСК-диагноз БО менее 375 дней, степень тяжести ОБ и ОФВ1 менее 42%, выраженность одышки по шкалам NIN и mMRC. В многофакторную модель пропорциональных рисков Кокса были отобраны факторы с уровнем значения  $p < 0,1$  в при однофакторном анализе. При этом учитывая взаимосвязанность были дополнительно исключены степень тяжести ОБ (связь с ОФВ1) и выраженность одышки по mMRC (связь с выраженностью одышки по шкале NIN).

В многофакторной модели свое независимое значение подтвердили 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)  $p=0,0068$ ), а также статистической значимости достигло негативное значение МАК (ОР 3,152 (95% ДИ, 1,196-8,308),  $p=0,0202$ ). При этом исходный уровень ОФВ1  $< 42\%$  утратил свое значение (таблица 16).

Таблица 16 – Анализ факторов, влияющих на ОВ у больных с ОБ

Предиктор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОР (95% ДИ)	P	ОР (95% ДИ)	P
Возраст на момент диагноза ОБ > 34 лет	3,528 (1,351- 9,212)	0,01002	3,482 (1,294-9,373)	0,0135
Курение	2,108 (0,854-5,204)	0,1057		
МАК	2,189 (0,8643-5,543)	0,0985	3,152 (1,196-8,308)	0,0202
Интервал алло-ТГСК-диагноз ОБ < 375 дней	2,565 (0,9816-6,7)	0,0546		
Степень тяжести ОБ	1,784 (0,9877- 3,221)	0,0549	исключен	
ОФВ1 < 42%	4,359 (1,456-13,05)	0,0085		
Выраженность одышки по шкале NIH	2,898 (1,431-5,866)	0,0031	2,853 (1,336-6,090)	0,0068
Выраженность одышки по шкале mMRC	2,775 (1,432-5,377)	0,0025	исключен	

Вероятностная ОВ в подгруппах больных согласно факторам риска, идентифицированным в многофакторном анализе, представлена на рисунке 28.

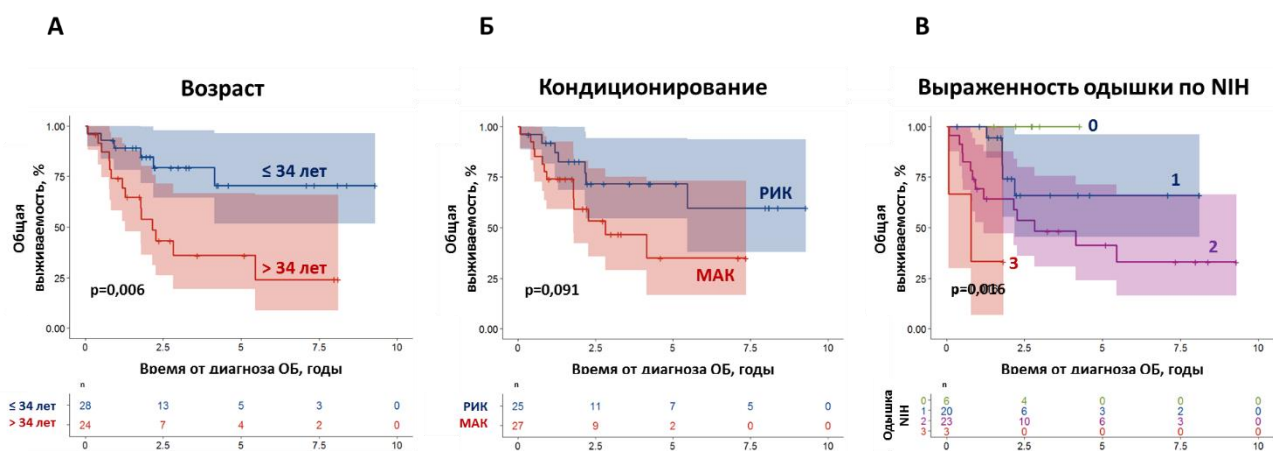


Рисунок 28 – ОВ больных с ОБ стратифицированным согласно выявленным факторам риска.

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 ( $p=0,0061$ ). Вероятностная 5-летняя ОВ у больных, развивших ОБ после РИК, достигала 71,6% (95% ДИ, 46,9-86,3) тогда как при использовании МАК - 35,0% (95% ДИ, 12,0-59,5),  $p=0,091$ . ОВ прогрессивно снижается в зависимости от степени одышки согласно критериям НИН: 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 ( $p=0,016$ ).

Аналогичные данные получены и при оценке одышки по шкале mMRC (данные не приведены). Следует отметить, что все больные с исходной оценкой одышки 0 по НИН ( $n=6$ ) или 0 и 1 по mMRC ( $n=11$ ) живы к моменту последнего контакта.

Варианты лечения ОБ в связи с невозможностью корректной стратификации на момент установления диагноза не рассматривались в качестве предикторов ОВ в многофакторной модели.

В однофакторном анализе лечение руксолитинибом без учета сроков его назначения существенно не изменило ОВ: 59,1% (95% ДИ, 25,6-81,6) против 50,2 (95% ДИ, 29,5-67,7) в контрольной группой ( $p=0,387$ ).

Таким образом, заключительный раздел исследования, посвященный результатам лечения и прогнозу ОБ, позволил детализировать индивидуальный ответ на лечение с превалированием достижения лишь стабилизации бронхообструктивных нарушений, в том числе при использовании руксолитиниба - современного препарата, одобренного для лечения хРТПХ.

Подтверждены данные о прогностически неблагоприятном значении ОБ для жизни, вне зависимости от сроков его манифестации и диагностики. В качестве ключевых факторов прогноза у больных ОБ документирован возраст, использование МАК и выраженность одышки на момент диагностики ОБ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование, направленное на изучение ОБ как наиболее тяжелого варианта хРТПХ, было спланировано с этапа детальной оценки факторов коморбидной легочной патологии и предтрансплантационных нарушений ФВД. Полученные данные сформировали базовые представления о легочном здоровье у взрослых реципиентов ГСК и позволили сравнить исследуемую когорту с ранее опубликованными данными и прецизионно оценивать динамику формирования и факторы риска ОБ на следующих этапах работы.

На сегодняшний день оценка состояния БЛС является одним из обязательных компонентов в предтрансплантационном обследовании больных, включающих в себя исследование ФВД с оценкой показателей ОФВ1 и DLco, а также выполнение ВРКТ ОГК [37, 121, 230]. По данным наблюдения M. Sotog и соавторов, показатели ОФВ1 и/или DLco отражают корреляционную связь между причинами смерти и легочной коморбидной патологией при оценке БРЛ [104].

Спирометрическое исследование является наиболее распространенным скрининговым методом обследования дыхательной системы, направленный на выявление и определение типа нарушений вентиляционной функции лёгких, в первую очередь, обструктивного характера путём оценки таких показателей, как индекс Тиффно и ОФВ1. Спирометрия позволяет оценить проходимость нижних дыхательных путей перед трансплантацией, диагностировать бронхообструктивные заболевания (БА, ХОБЛ и др.), а также прогнозировать исход планируемой алло-ТГСК с позиции риска БРЛ, развития лёгочных осложнений в посттрансплантационном периоде, оценки ОБ с учётом показателя ОФВ1 [104, 135].

Нами был проведен всесторонний анализ состояния БЛС перед проведением алло-ТГСК и ее связи с развитием легочных осложнений в посттрансплантационном периоде как инфекционного, так и неинфекционного характера, а также безрецидивной смертности. В анализ были включены 355

взрослых пациентов с различными заболеваниями системы крови, получивших алло-ТГСК от родственного, неродственного и гаплоидентичного донора. В отличие от ранее опубликованных данных, анализируемая когорта была сбалансирована по режиму кондиционирования (МАК 40%, РИК 60%) и по источнику трансплантата – (КМ 38%, СКПК 62%) [70, 104, 186, 193]. Возраст больных на момент проведения алло-ТГСК (медиана 33 года) был моложе, чем по данным других наблюдений, однако распределение по диагнозам существенно не отличалось. Впервые в исследуемой когорте наблюдались взрослые пациенты с ТАА (8%) [104, 186, 193].

В ходе исследования оценивались анамнестические данные хронических заболеваний нижних дыхательных путей (ХОБЛ, БА) и перенесенных бронхолегочных инфекций (пневмонии, инвазивные микозы, ТВС). Кроме того, учитывалось наличие факторов риска развития бронхолегочной патологии (курение, химиотерапия с применением пульмонотоксичных лекарственных препаратов, лучевая терапия на область средостения). В наблюдаемой когорте пациентов, документированные ХОБЛ и БА имели 4,2% и 1,1% пациентов соответственно, что существенно ниже данных крупнейших международных и российских популяционных исследований распространенности ХОБЛ и БА (11,7% и 6,9%) [102, 103]. По литературным данным распространенность ХОБЛ и БА среди реципиентов алло-ТГСК составила 2% и 12,2% [104, 240]. Данный факт может объясняться негативной селекцией пациентов с тяжелыми формами заболеваний на более ранних этапах лечения еще до направления в центр алло-ТГСК.

Курение в анамнезе имели треть пациентов, однако высокий индекс курильщика – только 8% пациентов от всей когорты, что сопоставимо с данными исследования А. Mehdi и соавторов, где частота встречаемости пациентов с высоким стажем курения составила 15% [120]. В то же время, по данным другого наблюдения, проведенного М. Тамаки и соавторами, среди отобранных реципиентов алло-ТГСК, частота курящих пациентов составила 55%, из них 42% имели стаж курения более 10 пачка/лет. В когорте курящих пациентов

преобладали лица мужского пола (79,1%) с диагнозом ОМЛ (45,3%), в то время как среди пациентов с МДС и МПЗ, курение в анамнезе имели лишь 22,7% [85]. Предшествующие алло-ТГСК инфекции в анамнезе имели 44,9% пациентов, среди которых преобладали перенесенные пневмонии (35,8%), а также грибковые поражения легких (16%) и ТВС (2,8%) [9].

Потенциально пульмонотоксичную химиотерапию в анамнезе имели 72% пациентов, однако, в анализируемой когорте не было выявлено ни одного случая ЛИИЗЛ. По литературным данным частота развития поражения БЛС, ассоциированного с использованием цитарабина, варьирует от 15 до 44% [10]. R.T. Tham и соавторы описывают ЛИИЗЛ у 32% больных, получавших цитарабин в режиме химиотерапии [191]. Встречаемость блеомицинового ЛИИЗЛ по данным различных клинических наблюдений составляет 6,8 - 21%, а ЛИИЗЛ, вызванного применением ниволумаба – 1,0 - 11,7% [10, 51, 105, 122, 170, 178, 180, 181, 187]. Нельзя исключить, что в ряде случаев имелась гиподиагностика или отсутствовала должная документация ЛИИЗЛ на предшествующих этапах лечения.

По данным ВРКТ ОГК легочные изменения до алло-ТГСК были выявлены у 71% пациентов, среди которых преобладали признаки локального пневмофиброза (58%) и очаговые изменения (38%). Согласно более ранним литературным данным, КТ-изменения перед алло-ТГСК выявлялись у 48% больных с острыми лейкозами и МДС [185]. Наиболее частыми КТ-изменениями были очаги в легочной ткани (46%) и «матовое стекло» (17%). КТ-признаки терминального бронхиолита, полостные изменения в легких и плевральный выпот выявлялись относительно редко.

Индекс коморбидности НСТ-СІ является важным диагностическим инструментом в обследовании потенциальных кандидатов для выполнения алло-ТГСК [70, 104]. Несмотря на некоторые неточности прогностических показателей индекса НСТ-СІ, оценка 3 балла и выше неизменно остается признаком высокой степени риска летальных исходов, несвязанных с рецидивом.



Нами на основании критериев HCT-CI было проведено разделение общей когорты пациентов на группы с легкой, средней и тяжелой степенями коморбидной легочной патологии с учётом показателей ФВД ОФВ1 и DLco [104]. Кроме того, в оценку состояния легочного здоровья до проведения алло-ТГСК были включены и другие показатели ФВД (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, индекс Тиффно, Va, Kco). Анализ параметров ФВД был проведен во всей когорте пациентов, а также в группах больных, выделенных в зависимости от основного гематологического диагноза.

Медиана показателя ОФВ1 (106%) была выше, чем по данным других многоцентровых исследований, тогда как снижение ОФВ1 легкой (14%), средней (9%) и тяжелой степеней (2%) (в соответствии с критериями HCT-CI) при этом существенно не отличалось от приводимых ранее литературных данных [186, 193].

Тест исследования DLco является ещё одним функциональным методом оценки состояния нижних дыхательных путей, применяемым для оценки газообмена через альвеолярно-капиллярную мембрану [13, 17, 135]. Перед проведением аллоТГСК исследование DLco позволяет заподозрить вероятные интерстициальные изменения лёгочной ткани у больных, имевших в анамнезе использование пульмонотоксичных лекарственных препаратов в составе химиотерапевтического лечения (цитарабин, блеомицин, кармустин, ниволумаб и др.), лучевую терапию, а также изменения, связанные с особенностями течения основного заболевания (поражение лёгочной ткани при лимфоме Ходжкина, множественной миеломе) [17, 47, 66, 101, 138].

Существенным практическим аспектом оценки DLco у гематологических больных и реципиентов ГСК является коррекция показателя на уровень Hb в момент проведения исследования. В настоящем исследовании в основу оценки DLco легли 2 метода коррекции – метод, предложенный J.E. Cotes и соавторами, рекомендуемый ATS/ERS и чаще используемый в оценке ФВД, а также метод Dinakara, используемый в Центре изучения рака имени Фреда Хатчинсона [34, 76, 135, 222, 231]. Полученные нами данные подтвердили недостаточную точность

коррекции по Cotes с гипердиагностикой снижения DLco, тогда как метод Dinakara более корректно нивелировал вклад анемии в снижение DLco, что сопоставимо с аналогичными результатами исследования D.G. Coffey и соавторов [34]. В анализируемой когорте выявлено снижение DLco (метод Dinakara) легкой (29%), средней (28%) и тяжелой (12%) степеней, что сопоставимо с приводимыми результатами более раннего наблюдения Piñana и соавторов [193]. Однако, несмотря на свое неоспоримое диагностическое преимущество в выявлении субклинических лёгочных повреждений, связанных с течением или проводимой терапией онкогематологического заболевания, в реальной клинической практике исследование DLco является технически сложным и выполняется далеко не во всех кабинетах функциональной диагностики.

Анализ параметров ФВД в группах пациентов с различными гематологическими заболеваниями выявил снижение индекса Тиффно у больных, страдающих МПЗ и МДС, тогда как для пациентов с лимфомами оказался более характерным сниженный показатель DLco. Подобная взаимосвязь не описана ранее в литературе, что вероятно связано с прежде низкой трансплантационной активностью при этих группах заболеваний. Можно предполагать, что эти болезнь-специфические взаимосвязи обусловлены возрастом больных, наличием потенциально пульмоноотоксичной и лучевой терапии в анамнезе, стажем курения и доказанной ХОБЛ.

На основании данных показателей ФВД (с учётом степени тяжести коморбидной легочной патологии) была проанализирована частота перевода на ИВЛ в ранние сроки после алло-ТГСК и БРЛ. Подтверждена высокая прогностическая значимость степени коморбидной легочной патологии с учетом показателей ФВД для исходов алло-ТГСК в реальной клинической практике и в контексте меняющегося в настоящее время трансплантационного ландшафта [37, 104, 121, 186].

Кумулятивная частота перевода пациентов на ИВЛ в раннем посттрансплантационном периоде оказалась в 2-3 раза выше в группе среднего и высокого риска. При этом риск БРЛ соответственно возрастал в 2-4 раза по

сравнению с группой пациентов, не имевших документированной коморбидной легочной патологии. Соответственно, несмотря на отсутствие различий в частоте рецидивов основного заболевания, средняя и особенно высокая степень коморбидной легочной патологии были ассоциированы со снижением ОБ.

С учетом описанных выше особенностей сформированной когорты по представленности разных диагнозов, сбалансированности по типам донора, источникам трансплантата, режимам кондиционирования и профилактики РТПХ, представляется особо важным полученные доказательства независимого характера прогностического значения степени коморбидной легочной патологии в многофакторном анализе.

Следующим и основным этапом настоящего исследования было всестороннее изучение поражения БЛС в структуре хРТПХ по типу ОБ у реципиентов алло-ТГСК. Наличие связи развития данного осложнения со стороны нижних дыхательных путей с хРТПХ не вызывает сомнения. ОБ является относительно редким отсроченным патологическим процессом после алло-ТГСК, частота развития ОБ составила 3,5% от общей когорты пациентов и 4,3% от когорты пациентов, переживших первые 100 дней посттрансплантационного периода, что сопоставимо с данными более ранних наблюдений [58, 61, 142, 208]. Удельный вес пациентов с ОБ был отмечен выше в ретроспективной когорте, чем в проспективной (4,5% против 2,5%), что вероятно может быть объяснимо сроками наблюдения за пациентами и особенностями проводимых алло-ТГСК в клинике НИИ детской гематологии, онкологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой до 2015 года с преобладанием МАК над РИК и протоколов профилактики РТПХ без использования птЦФ [148, 210].

В нашем исследовании использована более сбалансированная оценка кумулятивной частоты с учетом наличие конкурирующих рисков (смерть до развития ОБ, рецидив основного заболевания и отторжение трансплантата). В течение 1, 3 и 5 лет после проведения алло-ТГСК кумулятивная частота ОБ достигла 1,8%, 3,9% и 4,5% соответственно, что сопоставимо с результатами ряда более ранних наблюдений [57, 58]. Среди пациентов, переживших 100 дней после

алло-ТГСК, кумулятивная частота ОБ была закономерно выше: 2,2%, 4,7% и 6,0% через 1, 3 и 5 лет соответственно. Отдельные единичные исследования выявили более высокую кумулятивную частоту ОБ у реципиентов алло-ТГСК. Так по данным наблюдения А. Bergeron и соавторов, кумулятивная частота ОБ достигла 10,7% в течение 36 месяцев посттрансплантационного периода [172]. S. Yoshihara и соавторы также описывают более высокую кумулятивную частоту ОБ при МАК - 17% через 2 года после алло-ТГСК. При этом использование РИК было ассоциировано с относительно низкой частотой ОБ (2,3%) [148].

Важным фрагментом анализа было установление сроков формирования и установления диагноза ОБ после алло-ТГСК. У половины когорты пациентов ОБ был диагностирован на протяжении первого года посттрансплантационного периода (медиана времени – 371 (86-1771) день), что сопоставимо с данными наблюдений С. Nakaseko и М. Aroga, в которых медиана времени развития ОБ составила 335 (83-907) дней и 12,2 (2,8-24,3) месяцев соответственно [124, 142]. Однако в ряде других исследований развитие ОБ отмечалось на более ранних посттрансплантационных сроках [56, 58, 148].

Появление респираторных симптомов у пациентов по нашим данным существенно опережало верификацию диагноза ОБ, медиана времени от алло-ТГСК составила 321 (86 – 1771) дней. По данным другого исследования S. Yoshibara и соавторами развитие клинических симптомов ОБ отмечалось ещё на более ранних сроках - через 221 (102-350) дней [148]. N. Fujii и соавторы описывают поздний клинический дебют ОБ – медиана времени от алло-ТГСК до появления симптоматики со стороны БЛС составила 456 (243 – 1369) дней [61]. Среди потенциальных причин таких различий может иметь значение инфекционные бронхолегочные осложнения, маскирующие клиническую картину ОБ.

Клинические признаки хРТПХ других внелегочных локализаций предшествовали развитию ОБ в подавляющем большинстве случаев (98%). Данная закономерность была отмечена и в ряде более ранних исследований и подчеркивает патогенетическую взаимосвязь развития ОБ с хРТПХ [37, 42, 57, 60,

61, 142, 148]. В то же время A.G. Vieira и соавторы описывают в 26% случаев развитие ОБ, предшествующее или возникающее одновременно с другими проявлениями хРТПХ [58].

В нашей когорте ОБ среди клинических симптомов преобладали кашель (88%) и одышка (93%), включая 3 и 4 степени тяжести в соответствии с критериями mMRC в 53% случаев. Данная клиническая особенность может быть объяснена преобладанием тяжелых нарушений ФВД в момент дебюта ОБ. Подобные клинические симптомы были описаны в других наблюдениях, однако ранее оценка выраженности одышки по шкале mMRC не проводилась [50, 58, 61, 123, 148, 172].

В целом в изученной когорте преобладала тяжелая степень тяжести ОБ (44%). На момент диагностики ОБ медиана ОФВ1 составила 42% от должной величины, что сопоставимо с данными более раннего исследования С.К. Rhee и соавторов [208]. Медиана ООЛ достигала 181%. По данным наблюдения В.К.С. Au и соавторов степень выраженности бронхиальной обструкции была менее выражена – медиана ОФВ1, индекса Генслера и ООЛ составили 59% (16-74%), 63% (29-69%) и 135% (57-334%) соответственно [42]. Н.Н. Uhlving и соавторы также выявили более высокие цифры интегральных показателей ФВД ОФВ1 и инд. Генслера - 46,7% и 82,4% соответственно [50]. Помимо этого, в настоящем исследовании в 9,5% случаев пациенты с ОБ имели сниженные показатели ЖЕЛ и ФЖЕЛ что может свидетельствовать в пользу смешанных нарушений вентиляционной способности легких при ОБ в виде сочетания обструктивных и рестриктивных нарушений [42, 50, 208]. Однако, существенного влияния внелегочного механизма в виде ограничения экскурсии грудной клетки, связанного с наличием склеродермии при кожной форме хРТПХ на формирование рестриктивного характера нарушений вентиляционной способности легких выявлено не было.

Таким образом как клинически по выраженности одышки, так и по данным тестирования ФВД, в целом сформированная нами когорта больных характеризовалась преимущественно выраженной бронхиальной обструкцией и

тяжелым течением ОБ. Однако последние 10 случаев ОБ, диагностированные в проспективной фазе исследования, характеризовались менее тяжелыми бронхообструктивными нарушениями с медианой ОФВ1 63% и ООЛ 144%, что связано с более ранним установлением диагноза (медиана 346 дней в сравнении с 371 днем в более ранней выборке по оценке частоты и факторов риска).

Единичные наблюдения отмечают снижение показателя DLco (медиана 53-63%) у пациентов с ОБ после алло-ТГСК [42, 208]. В настоящем исследовании в 83% случаев у пациентов в группе ОБ было выявлено снижение показателя DLco, скорректированного по уровню Hb по методу Dinakara. Данный результат важно интерпретировать с осторожностью ввиду возможного нарушения диффузионной способности легких, обусловленного широким спектром факторов легочного повреждения ещё до проведения алло-ТГСК, что было выявлено у 69% реципиентов алло-ТГСК при проведении предтрансплантационного исследования ФВД. Таким образом, верификация сниженного показателя DLco при ОБ должна выполняться при отсутствии нарушения диффузионной способности легких перед алло-ТГСК.

При выполнении ВРКТ ОГК в когорте больных с ОБ наиболее частыми изменениями были утолщения бронхиальных стенок (94%), признаки мозаичности вентиляции легочной ткани («воздушные ловушки» в фазе выдоха) (75%) и бронхиолоэктазы (31%), выступающие дополнительными диагностическими критериями согласно NIH, 2014 [167]. Согласно более ранним литературным данным, частота встречаемости изменений по результатам ВРКТ ОГК колеблется от 2% до 85% [42, 50, 60]. Данные результаты появляются на разных сроках после алло-ТГСК, что может указывать на неспецифичность данных изменений по ВРКТ ОГК и недостаточность стандартов в их оценке. Так, признаки утолщения бронхиальных стенок были выявлены как в ходе предтрансплантационного исследования ВРКТ ОГК, так и через 1 год после алло-ТГСК у пациентов группы контроля.

Важно отметить, что появление признаков мозаичности вентиляции легочной ткани («воздушных ловушек» в фазе выдоха) и бронхиолоэктазов были

отмечены у 10% и 11% пациентов контрольной группы соответственно, а до алло-ТГСК данные изменения выявлены лишь у 2% и 4% реципиентов алло-ТГСК соответственно, что дает возможность удостовериться в диагностической значимости данных признаков по результатам ВРКТ ОГК как дополнительных диагностических критериев ОБ.

На следующем этапе исследования анализировались факторы риска ОБ. В ряде ранее описанных наблюдений, частота ОБ была выше у реципиентов алло-ТГСК старшей возрастной группы, при выборе донора женского пола и использовании СКПК в качестве источника трансплантата [37, 57, 58, 60, 61, 124, 142, 172, 210].

В настоящем исследовании при оценке факторов риска ОБ учитывались пол, возраст, табакокурение и бронхообструктивные заболевания (ХОБЛ, БА) в анамнезе, основное гематологическое заболевание, пол донора, соотношение пола донора / реципиента, источник и характеристика трансплантата, однако, достоверной взаимосвязи данных характеристик с развитием ОБ не было установлено.

Литературные данные показывают увеличение риска ОБ при алло-ТГСК с использованием МАК, что было отмечено и в настоящем исследовании при сбалансированном соотношении больных, получивших МАК (35%) и РИК (65%) и использовании мультифакторного анализа в регрессионной модели Fine-Gray с учетом конкурирующих рисков [148].

Отличительной особенностью нашего исследования, отражающей современные тенденции в развитии технологии алло-ТГСК, стало включение больных, получивших от частично совместимых неродственных и гаплоидентичных доноров (24% от всей когорты). Это позволило впервые доказать независимое значение этого фактора в риске развития ОБ (ОР 2,301). Одновременно с этим при проведении одно- и многофакторного анализа факторов риска для общей когорты и группы пациентов, переживших 100 дней после алло-ТГСК было выявлено, что удельный вес пациентов с ОБ был выше среди реципиентов, получавших режим профилактики РТПХ без включения птЦФ, что

ранее не описывалось. Вероятно, именно эта закономерность объясняет различия полученных нами и недавно опубликованных данных Центра изучения рака имени Фреда Хатчинсона, в которых гаплоидентичный донор при использовании птЦФ не выступал в роли фактора риска ОБ [81].

Кроме этого, очевидно, что ранее эти факторы были маскированы патогенетически в полной мере ожидаемыми данными о повышенном риске развития ОБ при наличии в анамнезе острой РТПХ и хРТПХ [37, 56, 57, 58, 124, 209].

Для полноты понимания скорости развития бронхобструктивных нарушений вентиляционной способности легких у пациентов, перенесших алло-ТГСК, был проведен динамический анализ изменений показателя ОФВ<sub>1</sub> от момента первичного предтрансплантационного и до последнего исследований ФВД у больных с ОБ и в контрольной группе. Исходный уровень ОФВ<sub>1</sub> по данным предтрансплантационного исследования ФВД существенно не отличался, что ранее также было описано С.К. Rhee и соавторами [208]. Кроме того, С.К. Rhee и соавторы не выявили существенных различий показателей ФЖЕЛ, индекса Генслера, ОЕЛ, ООЛ/ОЕЛ и DL<sub>co</sub> до алло-ТГСК у пациентов с ОБ и без [208].

По данным другого наблюдения В.К.С. Au и соавторов медиана ОФВ<sub>1</sub> до алло-ТГСК была ниже в группе пациентов ОБ, чем в контрольной, однако находилась в пределах нормальных значений [42]. Интересно отметить, что по данным К. Jamaní и соавторов среди предтрансплантационных показателей ФВД значение имело СОС<sub>25-75</sub>, но не ОФВ<sub>1</sub>, а еще более значимым был этот параметр на 80 день после алло-ТГСК [81].

В настоящем исследовании при оценке динамики ФВД у контрольной группы больных существенных изменений ОФВ<sub>1</sub> не было выявлено, что сопоставимо с данными J.W. Chien и соавторов [37]. В своем исследовании F. Patriarca и соавторы не проводили динамическую оценку показателя ОФВ<sub>1</sub> у пациентов контрольной группы до и после алло-ТГСК, однако изменение



показателей ЖЕЛ, индекса Генслера и DLco в динамике также не было отмечено [123].

У пациентов с ОБ выявлено нарастание явлений бронхиальной обструкции в виде прогрессирующего снижения показателя ОФВ<sub>1</sub>, наиболее выраженное между 100-м днем и 12 месяцами от момента проведения алло-ТГСК и совпадающее с медианой времени диагностики ОБ. Ряд более ранних исследований описывает схожую отрицательную динамику по данным ФВД у пациентов с ОБ после алло-ТГСК, что ассоциировано с неуклонно прогрессирующим течением данного посттрансплантационного осложнения со стороны БЛС и требует своевременного выявления и начала терапии [37, 172, 208]. Еще более раннее формирование ОБ (с 80-го дня после алло-ТГСК) отмечено в недавнем исследовании Центра изучения рака имени Фреда Хатчинсона [81].

Снижение показателя ОФВ<sub>1</sub> в течение первого года после алло-ТГСК (100 – 365 дней) представляет собой отдельную диагностическую сложность. Появление обструктивных нарушений вентиляционной способности легких по данным ФВД может быть вызвано текущим инфекционным процессом БЛС. Данная клиническая ситуация диктует необходимость расширенного обследования с выполнением ВРКТ ОГК и ФБС с комплексным микробиологическим исследованием БАЛ. Невзирая на обязательное отсутствие активной инфекции в диагностике ОБ, предусмотренное критериями НИН, в реальной клинической практике нередко сочетание ОБ в структуре хРТПХ и экссудативного характера бронхоолита бактериальной, вирусной и/или микотической природы, что в значительной мере осложняет раннее выявление ОБ и старт терапии. Так, в настоящем наблюдении было обнаружено транзитное снижение ОФВ<sub>1</sub> у 1% пациентов после алло-ТГСК. По мере разрешения инфекционного процесса БЛС, значение ОФВ<sub>1</sub> возвращалось к нормальному. Диагноз ОБ был подтвержден у 18 пациентов (что составило 43% от группы ОБ и 1,5% от общей когорты реципиентов) при выполнении исследования ФВД по мере разрешения активного инфекционного процесса БЛС.

Заключительная часть исследования была посвящена анализу результатов лечения и долгосрочного прогноза у больных с ОБ. В настоящем исследовании впервые изучены результаты комплексного лечения ОБ, основанного как на использовании органоспецифической терапии (FAM-подобная схема, в том числе ДДАХП, иГКС +/- ДДБА, небулайзерная форма доставки бронхолитиков короткого действия, муколитиков и иГКС, а также пероральные муколитики), так и включении различных вариантов системной ИСТ. Тогда как ранние клинические исследования приводят результаты лечения при использовании преимущественно однокомпонентной терапии в небольших когортах пациентов с ОБ после алло-ТГСК [44, 84, 99, 139].

Еще одной особенностью нашей работы было использование унифицированных критериев ответа ОБ на проводимую терапию, которые были модифицированы в 2014 году и редко использовались ранее [157]. В связи с этим эффективность проводимого лечения оценивалась по изменению отдельных показателей ФВД.

В настоящем исследовании впервые оценка терапевтического ответа проведена как на основании функциональных показателей (NIH, 2014) у 45 (86,5%) пациентов с разделением на 3 группы (частичный ответ, стабилизация и прогрессия), так и динамики клинической картины в виде изменения степени выраженности одышки при выполнении физической нагрузки с использованием шкал NIH и mMRC у всех 52 пациентов в 3-х группах терапевтического ответа.

Полного разрешения ОБ в структуре хРТПХ после алло-ТГСК в настоящем исследовании добиться не удалось, восстановления показателя ОФВ1 до исходного нормального значения по данным ФВД отмечено не было в отличие от ряда ранее опубликованных данных [116, 216]. Положительная динамика в виде частичного ответа (прироста ОФВ1 на 10% и более) и стабилизации (снижения показателя ОФВ1 менее, чем на 10%) была отмечена у 32 (71%) пациентов.

Только FAM-подобная схемы без добавления ИСТ в настоящем исследовании использовалась лишь у 3 больных, в том числе в 2-х случаях была достигнута стабилизация ОБ. ИКН наравне с сиролimusом в сочетании с FAM-

подобной схемой показали достаточно низкую терапевтическую эффективность, данная комбинация использовалась преимущественно в ретроспективной группе пациентов с ОБ и прогрессирующее течение преобладали на частичным ответом и стабилизацией легочной формы хРТПХ.

В более раннем наблюдении А. Bergeron использование ДДБА+иГКС в сочетании с ИКН или ММФ или МТХ также позволило добиться прироста ОФВ1 на 13% [63]. Идентичный прирост ОФВ1 на 13% был ранее описан при использовании азитромицина с ИСТ (системные ГКС, такролимус/ЦсА, азатиоприн/ММФ) у пациентов с ОБ после трансплантации легких [46].

Использование FAM-подобной схемы в сочетании с ИСТ позволило достичь большего прироста ОФВ1, соответствующего частичному ответу по сравнению с комбинацией FAM или ДДАХП без системной ИСТ или ДДАХП в более ранних наблюдениях, где прирост ОФВ1 не превышал 2-8% [33, 99, 100]. В тоже время наблюдение А.М. Kawassaki описывает лучшую функциональную динамику при использовании ДДАХП с увеличением ОФВ1 на 18,7% [139].

Результаты лечения ОБ при использовании ингибиторов Vcr-Abl (иматиниб, дазатиниб) в сочетании с FAM-подобной схемой в настоящем исследовании уступают более раннему наблюдению М. Faraci и соавторов, где частота частичного ответа по ОФВ1 на иматинибе была в 2,5 раза выше с лучшей ОБ [117]. Также М. Faraci и А. Olveri описывают полный ответ с восстановлением ОФВ1 до нормальных значений в 31% и 45% случаев у пациентов с ОБ, получавших иматиниб [116, 117]. При этом у части пациентов с ОБ достигнута независимость от кислородотерапии, отмена системных ГКС и улучшение ОБ. Группа немецких исследователей показала частичный ответ по ОФВ1 (22%) при использовании иматиниба, что несколько выше, чем по данным настоящего наблюдения [145].

На современном этапе лечения различных органных форм тяжелой степени хРТПХ используются ингибиторы JAK1/2 [213]. Проведенное исследование эффективности руксолитиниба при ОБ является одним из крупнейших, опубликованных к настоящему времени (n=20). Общая эффективность

руксолитиниба (26% частичный ответ и 37% стабилизация) существенно не отличалась от эффективности других методов лечения ОБ. Однако этот результат достигался при редком использовании терапии системной ГКС.

В нашем исследовании частичный ответ (26%) на комбинацию руксолитиниб и FAM оказался почти в 3 раза выше, чем в недавнем многоцентровом исследовании R. Zesiser и соавторов (9%) [213]. Важно отметить, что наблюдение R. Zeiser и соавторов охватывало более узкую когорту пациентов со стероидорезистентной легочной формой хРТПХ.

Полной обратной динамики ОБ при использовании руксолитиниба в настоящем наблюдении добиться не удалось. Ранее M. Schoettler и соавторы отметили уменьшение клинических симптомов и прирост ОФВ1 на 14% у пациентов с тяжелой степенью тяжести ОБ в структуре хРТПХ при использовании руксолитиниба, причём в 80% была достигнута полная обратная динамика [216].

Другое исследование H.J. Khoury также описывает частичный ответ в 80% случаев при использовании руксолитиниба у пациентов с ОБ после алло-ТГСК [217]. Таким образом эффективность руксолитиниба в настоящем наблюдении была несколько ниже ранее описанных данных H.J. Khoury и M. Schoettler, однако важно принять во внимание меньшее число наблюдений (n=5) по сравнению нашим исследованием [216, 217].

Ибрутиниб в настоящее время является зарегистрированным препаратом для лечения хРТПХ при неэффективности хотя бы одной линии терапии. В настоящем исследовании лишь 1 пациент получал ибрутиниб по поводу хРТПХ, (в том числе в сочетании с FAM-подобной схемой по поводу поражения легких и продемонстрировал частичный ответ по ОБ. Ранее S. Singhal и соавторы описали эффективность ибрутиниба при легочной форме хРТПХ у 11 из 14 пациентов, из них стабилизацию и частичный ответ по ОФВ1 имели 9 и 2 соответственно [112]. Однако, учитывая столь малое количество наблюдаемых пациентов на ибрутинибе в настоящем исследовании, сравнение результатов не является корректным.

Ведущими причинами летальных исходов в группе пациентов с ОБ были прогрессирующее течение хРТПХ, в том числе со стороны легких с нарастанием ДН и частоты инфекционных осложнений нижних дыхательных путей (74%) [42, 52, 57, 60, 61, 148, 188]. Данная закономерность характеризует ОБ как неуклонно прогрессирующее бронхолегочное осложнение после алло-ТГСК в виде процесса фиброобразования бронхиальных стенок со снижением их аэродинамической проводимости, а также нарушения дренажной функции бронхиального дерева, приводящих к персистирующему течению инфекционного процесса в нижних дыхательных путях. Риск присоединения вторичной инфекции БЛС также может быть ассоциирован с проводимой ИСТ [84, 148].

В нашем исследовании 3- и 5-летняя ОБ составила 59% и 54%. Аналогичные результаты были отмечены и в ряде других наблюдений, где 5-летняя ОБ при ОБ составила 50% и выше [52, 58, 61, 188]. В то же время более раннее исследование A.Z. Dudek и соавторов выявило крайне низкую ОБ у пациентов с ОБ после алло-ТГСК – 10% в течение 5 лет [57].

Смертность пациентов в контрольной группе, наблюдаемых более 1 года после алло-ТГСК и не развивших ОБ преимущественно была вызвана рецидивом или прогрессией основного заболевания и другими причинами. Корректная оценка вклада ОБ в отношении ОБ может быть проведена только при сбалансированной оценке в ландмарк-анализе.

Нами впервые были протестированы различные ландмарки после алло-ТГСК и были показаны статистически значимыми различия в ОБ между группами пациентов с ОБ и контрольной группе - 45% и 79% в течение 5 лет при использовании наиболее чувствительного 12-месячного ландмарка. Эти данные подтверждают на современном этапе развития технологии алло-ТГСК ранее опубликованные о неблагоприятном прогнозе ОБ для жизни [42, 58, 148].

В настоящем исследовании, кумулятивная частота развития рецидивов как причины смертности существенно не отличалась между сравниваемыми группами реципиентов алло-ТГСК, однако частота БРЛ была почти в 4 раза выше у пациентов с ОБ, чем в контрольной группе, что объясняется неблагоприятным

прогрессирующим течением ОБ с нарастанием явлений ДН и сопровождающимся инфекциями БЛС [124].

Таким образом, пациенты с ОБ после алло-ТГСК имеют неблагоприятный прогноз со более низкой ОВ по сравнению с реципиентами алло-ТГСК, не имеющими признаков легочного поражения в структуре хРТПХ, что также описывается в более ранних литературных данных [52, 58, 124, 196, 208].

Статистически значимыми факторами, влияющими на ОВ, выступили возраст пациентов старше 34 лет, МАК и степень выраженности одышки при выполнении физической нагрузке, оцениваемая по шкале NII (классическая шкала оценки одышки mMRC была исключена ввиду идентичности показателям шкалы одышки NII). При этом наиболее значимым неблагоприятным прогностическим фактором для ОВ выступал именно старший возраст пациента. Ранее была описана взаимосвязь между ранним дебютом / диагностированным ОБ после алло-ТГСК и низкой ОВ, однако в настоящем исследовании время от алло-ТГСК до диагноза ОБ не было статистически значимым фактором, влияющим на ОВ [57, 60, 58, 208].

Функциональные нарушения в виде низкого показателя индекса Тиффно и прогрессирующее течение ОБ со снижением ОФВ1 в динамике также являются неблагоприятными предикторами для ОВ выступают предикторами низкой ОВ [57, 60, 208]. В однофакторном анализе степень тяжести ОБ неблагоприятно влияла на ОВ, что также было выявлено в более ранних исследованиях [58, 188]. Однако, при проведении многофакторного анализа показатель ОФВ1 утратил свое значение как фактор ОВ.

Важность первичной тщательной клинической оценки больных подтверждают данные о ключевом значении степени одышки. Все пациенты с ОБ, имевшие степень выраженности одышки при выполнении физической нагрузки 0 по шкале NII или 0 и 1 по шкале mMRC оставались живы на момент проведения анализа. Чем выше была степень выраженности одышки (2 и 3 по шкале NII) у пациентов с ОБ, тем ниже была 5-летняя ОВ.

Общим ограничением проведенного исследования является значительный вклад ретроспективных данных, в том числе при оценке эффективности отдельных вариантов лечения. Кроме этого, у части больных данные первичной оценки ФВД до алло-ТГСК были неполными, в первую очередь при оценке нарушений диффузионной способности. Еще одним потенциальным недостатком работы является отсутствие прижизненной морфологической верификации диагноза ОБ, что не входит в общепринятые критерии диагностики ОБ, но тем не менее выполнялась в единичных работах.

Настоящее исследование позволило стратифицировать риски, влияющие на исходы алло-ТГСК, ассоциированные с предтрансплантационными нарушениями ФВД, характером течения и лечением основного заболевания системы крови, коморбидной легочной патологией, изучить частоту и потенциальные факторы риска развития и варианты клинической манифестации легочного поражения в структуре хРТПХ по ОБ, оценить эффективность проводимой терапии и влияние ОБ на ОБ пациентов после алло-ТГСК.

ОБ остается сложной трудноразрешимой клинической проблемой у пациентов, перенесших алло-ТГСК. Несмотря на свою редкость, данное осложнение является серьезным хроническим заболеванием БЛС, характеризующееся неуклонно прогрессирующим течением, приводящее к высокой частоте инвалидизации и летальности.

Проведенное исследование проведено при тесной кооперации гематологов и пульмонологов и подчеркивает необходимость формирования мультидисциплинарных команд как для эффективной подготовки больных к проведению алло-ТГСК, так и ведения больных в посттрансплантационном периоде.

## 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 пульмоноотоксичной 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-СІ 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 FAM / FAM-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 СОКРАЩЕНИЙ**

- Алло-ТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
- АПК – антиген-презентирующие клетки
- АТГ – антитимоцитарный глобулин
- АТФ – аденозинтрифосфат
- Ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
- АФК – активные формы кислорода
- БА – бронхиальная астма
- БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж
- БЛС – бронхолегочная система
- БРЛ – безрецидивная летальность
- ВРКТ ОГК – высокоразрешающая компьютерная томография органов грудной клетки
- Гапло – гаплоидентичный донор
- ГКС – глюкокортикостероидные гормоны
- ГСК – гемопоэтические стволовые клетки
- ДДАХП – длительно действующие антихолинэргические препараты
- ДДБА – бета – агонисты адренорецепторов длительного действия
- ДИ – доверительный интервал
- ДН – дыхательная недостаточность
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЖЕЛ – жизненная емкость легких
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- иГКС – ингаляционные глюкокортикостероидные гормоны
- ИИКТ – ингибиторы иммунных контрольных точек
- ИКН – ингибиторы кальциневрина
- ИЛ – интерлейкины
- ИЛФ – идиопатический легочный фиброз
- ИСТ – иммуносупрессивная терапия

ИФН- $\gamma$  – интерферон гамма

КМ – костный мозг

ЛГ – легочная гипертензия

ЛИИЗЛ – лекарственно–индуцированное интерстициальное заболевание легких

ЛТ – лейкотриены

МАК – миелоаблативное кондиционирование

МДС – миелодиспластический синдром

ММФ – микофенолата мофетил

МПЗ – миелопролиферативные заболевания

НЯ – нежелательные явления

ОБ – облитерирующий бронхиолит

ОВ – общая выживаемость

ОЕЛ – общая емкость легких

ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз

ОМЛ – острый миелоидный лейкоз

ООЛ – остаточный объем легких

ОР – отношение рисков

ОФВ1 – объем сформированного выдоха за первую секунду

ПОЛ – перекисное окисление липидов

ПСН – полностью совместимый неродственный донор

ПСР – полностью совместимый родственный донор

птЦФ – посттрансплантационный циклофосфамид

РИК – редуцированная интенсивность кондиционирования

рИЛ-2 – рекомбинатный интерлейкин-2

РС – респираторно–синцитиальный вирус

РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»

СКПК – стволовые клетки периферической крови

СОС25-75 – средняя объемная скорость выдоха на уровне выдоха 25-75%

ТАА – тяжелая апластическая анемия

ФБС – фибробронхоскопия

ФВД – функция внешнего дыхания  
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких  
ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли-альфа  
ХЛЛ – хронический лимфоцитарный лейкоз  
ХМЛ – хронический миелоидный лейкоз  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
хРТПХ – хроническая РТПХ  
ЦМВ – цитомегаловирус  
ЦсА – циклоспорин А  
ЧСН – частично совместимый неродственный донор  
ЭКФ – экстракорпоральный фотоферез  
ATS/ERS – Американского торакальное общество/Европейское респираторное общество  
BAFF – фактор, активирующий В-лимфоциты  
CD – кластеры дифференцировки  
DLco – диффузионная способность легких для оксида углерода  
FAM – флутиказон, азитромицин, монтелукаст  
FGF – фактор роста фибробластов  
Hb – гемоглобин  
HCT-CI – Hematopoietic cell transplantation–specific comorbidity index  
HLA – система тканевой совместимости человека  
Ig – иммуноглобулины  
ISHLT – Международное общество трансплантации сердца и легких  
JAK – янус–киназы  
Kco – коэффициент Крога  
LONIPС – поздние неинфекционные бронхолегочные осложнения  
MMP – матриксные металлопротеиназы  
mMRC – modified Medical Research Council Dyspnea Scale  
MTX – метотрексат  
НИН – Национальные Институты Здоровья Соединенных Штатов Америки

NO – оксид азота

PAM – Pretransplant Assessment of Mortality

PDGF – фактор роста тромбоцитов

TALS – синдром торакальной «утечки воздуха»

TBC – туберкулез легких

TGF- $\beta$  – трансформирующий ростовой фактор бета

Th – Т-хелперы

Treg – Т-регуляторные клетки

Va – альвеолярный объем

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Авдеев, С. Н. Антифибротическая терапия идиопатического легочного фиброза: соотношение эффективности и безопасности / С.Н. Авдеев, Н.В. Трушенко // Медицинский совет. – 2018. – № 15. – С. 131-136.
2. Авдеев, С. Н. Облитерирующий бронхиолит / С.Н. Авдеев, О.Е. Авдеева, А.Г. Чучалин // Русский медицинский журнал. – 1998. – Т. 6, № 4. – С. 64.
3. Афанасьев, Б. В. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей: настоящее, проблемы, перспективы / Б.В. Афанасьев, Л.С. Зубаровская, И.С. Моисеев // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2015. – Т. 2, № 2. – С. 28-42.
4. Возможности лучевой диагностики при облитерирующем бронхиолите / В.И. Амосов, Е.Н. Ляпина, Л.Ф. Ковалева [и др.] // Consilium Medicum. – 2010. – Т. 12, № 11. – С. 85-88.
5. Гематология. Руководство для врачей / Б.В. Афанасьев, О.Я. Волкова, А.А. Ганапиев [и др.]; под ред. Н.Н. Мамаева. – 2-е изд., доп. и испр. – СПб.: СпецЛит, 2011. – 615 с.
6. Гуз, И. В. Экстракорпоральный фотоферез в лечении реакции «трансплантат против хозяина» / И.В. Гуз, П.Е. Трахтман // Онкогематология. – 2016. – Т. 11, № 1. – С. 47-54.
7. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации / А.Г. Чучалин, С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов [и др.] // Пульмонология. – 2016. – Т. 26, № 4. – С. 399-419.
8. Значение бронхоальвеолярного лаважа для диагностики инфекционных поражений легких у детей с онкогематологическими заболеваниями после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / А.Г. Волкова, А.С. Фролова, А.Н. Швецов [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98, № 4. – С. 32-39.
9. Инвазивные микозы у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток подросткового возраста и молодых

- взрослых / М.О. Попова, К.А. Екушов, О.В. Айзсилниекс [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2016. – Т. 3, № 1. – С. 44-51.
10. Интерстициальные и орфанные заболевания легких / А.Л. Акопов, О.П. Баранова, А.Н. Богданов [и др.]; под ред. М.М. Ильковича. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 560 с.
  11. Кардиология. Национальное руководство: краткое издание / С.Н. Авдеев, В.Ф. Агафонов, Р.С. Акчурин [и др.]; под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 848 с.
  12. Клемент, Р. Ф. Принципиальные и методические основы разработки единой системы должных величин / Р.Ф. Клемент // Современные проблемы клинической физиологии дыхания. – 1987. – С. 5-19.
  13. Легочные функциональные тесты: от теории к практике. Руководство для врачей / О.И. Савшкина, А.В. Черняк, Г.В. Неклюдова [и др.]; под ред. О.И. Савушкиной, А.В. Черняка. – М.: ООО «Фирма СТРОМ», 2017. – 192 с.
  14. Особенности эндоскопической диагностики патологии легких у больных после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток / А.Г. Волкова, М.О. Попова, О.В. Карамышева [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2012. – Т. 57, № 3. – С. 38.
  15. Острое повреждение почек и тубулярные биомаркеры при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / В.А. Добронравов, К.А. Смирнов, Б.В. Афанасьев [и др.] // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 6. – С. 14-20.
  16. Поздние неинфекционные поражения легких у детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / Ю.В. Скворцова, А.Е. Руднева, В.М. Делягин [и др.] // Онкогематология. – 2015. – № 1. – С. 29-36.
  17. Пульмонология: национальное руководство / В.Н. Абросимов, С.Н. Авдеев, О.Е. Авдеева [и др.]; под ред. А.Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 960 с.



18. Редкие заболевания легких: диагностика и лечение / А.В. Аверьянов, О.В. Данилевская, Е.А. Коган [и др.]; под ред. А.В. Аверьянова. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. – 248 с.
19. Респираторная медицина: руководство в 3 томах / В.Н. Абросимов, С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов [и др.]; под ред. А.Г. Чучалина. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Литтерра, 2017. – Том 1. – 640 с.
20. Респираторная медицина: руководство в 3 томах / С.Н. Авдеев, Е.Л. Амелина, Э.Х. Анаев [и др.]; под ред. А.Г. Чучалина. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Литтерра, 2017. – Том 2. – 544 с.
21. Румянцев, А. Г. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей / А.Г. Румянцев, А.А. Масчан. – М.: Медицинское информационное агенство, 2003. – 912 с.
22. Синдром торакальной «утечки воздуха»: частота встречаемости и рентгенологическая семиотика в структуре поздних неинфекционных поражений легких у детей после аллогенной ТККС / Г.В. Терещенко, Е.С. Терновая, Л.Н. Шелихова [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 92-102.
23. Справочник по пульмонологии / Сост. А.Л. Акопов, В.И. Амосов, О.П. Баранова [и др.]; под ред. А.Г. Чучалина, М.М. Ильковича. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 928 с.
24. Трансплантации аллогенных и аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при острых лейкозах (итоги 20-летнего опыта) / В.Г. Савченко, Л.С. Любимова, Е.Н. Паровичникова [и др.] // Терапевтический архив. – 2007. – Т. 79, № 7. – С. 30-35.
25. Экстракорпоральный фотоферез в лечении больных с рефрактерными формами хронической реакции трансплантат против хозяина после аллогенной трансплантации костного мозга / Т.А. Быкова, А.В. Козлов, Н.В. Станчева [и др.] // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85, № 8. – С. 60-68.
26. 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 др.] // Педиатр. – 2016. – Т. 7, № 1. – С. 58-64.
27. A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease / M.E. Flowers, J.F. Apperley, K. van Besien [et al.] // *Blood*. – 2008. – Vol. 112, № 7. – P. 2667-2674.
  28. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M.E. Charlson, P. Pompei, K.L. Ales, C.R. MacKenzie // *J. Clin. Epidemiol.* – 1987. – Vol. 40, № 5. – P. 373-383.
  29. A risk score for mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation / T. Parimon, D.H. Au, P.J. Martin, J.W. Chien // *Ann Intern Med.* – 2006. – Vol. 144, № 6. – P. 407-414.
  30. A working formulation for the standardization of nomenclature and for clinical staging of chronic dysfunction in lung allografts. International Society for Heart and Lung Transplantation / J.D. Cooper, M. Billingham, T. Egan [et al.] // *J. Heart Lung Transplant.* – 1993. – Vol. 12, № 5. – P. 713-716.
  31. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on expert consensus documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association / V.V. McLaughlin, S.L. Archer, D.B. Badesch [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 53, № 17. – P. 1573-1619.
  32. Activity of therapeutic JAK 1/2 blockade in graft-versus-host disease / S. Spoerl, N.R. Mathew, M. Bscheider [et al.] // *Blood*. – 2014. – Vol. 123, № 24. – P. 3832-3842.
  33. Acute bronchodilator responsiveness in bronchiolitis obliterans syndrome following hematopoietic stem cell transplantation / G. Barisione, A. Bacigalupo, E. Crimi, V. Brusasco // *Chest*. – 2011. – Vol. 139, № 3. – P. 633-639.

34. Adjusting DLCO for Hb and its effects on the Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index / D.G. Coffey, D.A. Pollyea, H. Myint [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2013. – Vol. 48, № 9. – P. 1253-1256.
35. Afessa, B. Bronchiolitis obliterans and other late onset non-infectious pulmonary complications in hematopoietic stem cell transplantation / B. Afessa, M.R. Litzow, A. Tefferi // *Bone Marrow Transplant.* – 2001. – Vol. 28, № 5. – P. 425-434.
36. Airflow decline after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation: the role of community respiratory viruses / V. Erard, J.W. Chien, H.W. Kim [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 193, № 12. – P. 1619-1625.
37. Airflow obstruction after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / J.W. Chien, P.J. Martin, T.A. Gooley [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 168, № 2. – P. 208-214.
38. Air-leak syndrome following allo-SCT in adult patients: report from the Kanto Study Group for Cell Therapy in Japan / R. Sakai, H. Kanamori, C. Nakaseko [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2011. – Vol. 46, № 3. – P. 379-384.
39. Altered B-cell homeostasis and excess BAFF in human chronic graft-versus-host disease / S. Sarantopoulos, K.E. Stevenson, H.T. Kim [et al.] // *Blood.* – 2009. – Vol. 113, № 16. – P. 3865-3874.
40. An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome / K.C. Meyer, G. Raghu, G.M. Verleden [et al.] // *Eur Respir J.* – 2014. – Vol. 44, № 6. – P. 1479-1503.
41. Anti-fibrotic effects of nintedanib in lung fibroblasts derived from patients with idiopathic pulmonary fibrosis / K.E. Hostettler, J. Zhong, E. Papakonstantinou [et al.] // *Respir. Res.* – 2014. – Vol. 15, № 1. – P. 1-9.
42. Au, B. K. C. Bronchiolitis obliterans syndrome epidemiology after allogeneic hematopoietic cell transplantation / B.K.C. Au, M.A. Au, J.W. Chien // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2011. – Vol. 17, № 7. – P. 1072-1078.

43. Azithromycin attenuates effects of lipopolysaccharide on lung allograft bronchial epithelial cells / D.M. Murphy, I.A. Forrest, P.A. Corris [et al.] // *J. Heart Lung Transplant.* – 2008. – Vol. 27, № 11. – P. 1210-1216.
44. Azithromycin in bronchiolitis obliterans complicating bone marrow transplantation: a preliminary study / M. Khalid, A. Al Saghir, S. Saleemi [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 25, № 3. – P. 490-493.
45. Azithromycin modulates neutrophil function and circulating inflammatory mediators in healthy human subjects / O. Čulić, V. Eraković, I. Čepelak [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 450, № 3. – P. 277-289.
46. Azithromycin reduces airway neutrophilia and interleukin-8 in patients with bronchiolitis obliterans syndrome / G.M. Verleden, B.M. Vanaudenaerde, L.J. Dupont [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 174, № 5. – P. 566-570.
47. B cell lymphoma with lung involvement: what is it about? / M. Mian, I. Wasle, S. Gritsch [et al.] // *Acta Haematol.* – 2015. – Vol. 133, № 2. – P. 221-225.
48. Baar, H. S. Bronchiolitis fibrosa obliterans / H.S. Baar, J. Galindo // *Thorax.* – 1966. – Vol. 21, № 3. – P. 209-214.
49. Bergeron, A. Late-onset noninfectious pulmonary complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / A. Bergeron // *Clin. Chest Med.* – 2017. – Vol. 38, № 2. – P. 249-262.
50. Biopsy-verified bronchiolitis obliterans and other noninfectious lung pathologies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / H.H. Uhlving, C.B. Andersen, I.J. Christensen [et al.] // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2015. – Vol. 21, № 3. – P. 531-538.
51. Blum, R. H. A clinical review of bleomycin—a new antineoplastic agent / R.H. Blum, S.K. Carter, K. Agre // *Cancer.* – 1973. – Vol. 31, № 4. – P. 903-914.
52. Bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic SCT: further insight—new perspectives? / M. Ditschkowski, A.H. Elmaagacli, M. Koldehoff [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2013. – Vol. 48, № 9. – P. 1224-1229.

53. Bronchiolitis obliterans after allo-SCT: clinical criteria and treatment options / H.H. Uhlving, F. Buchvald, C.J. Heilmann [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2012. – Vol. 47, № 8. – P. 1020-1029.
54. Bronchiolitis obliterans following pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / C.N. Duncan, M.R. Buonanno, E.V. Barry [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2008. – Vol. 41, № 11. – P. 971-975.
55. Bronchiolitis obliterans in a patient with localized scleroderma treated with D-penicillamine / A. Boehler, P. Vogt, R. Speich [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 1996. – Vol. 9, № 6. – P. 1317-1319.
56. Bronchiolitis obliterans in bone marrow transplantation and its relationship to chronic graft-v-host disease and low serum IgG / H. K. Holland, J.R. Wingard, W.E. Beschoner [et al.] // *Blood.* – 1988. – Vol. 72, № 2. – P. 621-627.
57. Bronchiolitis obliterans in chronic graft-versus-host disease: analysis of risk factors and treatment outcomes / A.Z. Dudek, H. Mahaseth, T.E. DeFor, D.J. Weisdorf // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2003. – Vol. 9, № 10. – P. 657-666.
58. Bronchiolitis obliterans in patients undergoing allogeneic hematopoietic SCT / A.G. Vieira, V.A.M. Funke, E.C. Nunes [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2014. – Vol. 49, № 6. – P. 812-817.
59. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria / M. Estenne, J.R. Maurer, A. Boehler [et al.] // *J. Heart Lung Transplant.* – 2002. – Vol. 21, № 3. – P. 297-310.
60. Bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic SCT: phenotypes and prognosis / A. Bergeron, C. Godet, S. Chevret [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2013. – Vol. 48, № 6. – P. 819-824.
61. Bronchiolitis obliterans with allogeneic hematopoietic cell transplantation: a 10-year experience of the Okayama BMT Group / N. Fujii, K. Nakase, S. Asakura [et al.] // *Int. J. Hematol.* – 2014. – Vol. 99, № 5. – P. 644-651.
62. Brownback, K. R. Safety of nintedanib for treatment of fibrotic lung disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / K.R. Brownback, L.R. Pitts,

- S. Abhyankar // *Bone Marrow Transplant.* – 2018. – Vol. 53, № 9. – P. 1218-1220.
63. Budesonide/formoterol for bronchiolitis obliterans after hematopoietic stem cell transplantation / A. Bergeron, S. Chevret, K. Chagnon [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 191, № 11. – P. 1242-1249.
64. Can we predict clinical cardiotoxicity with cardiac biomarkers in patients after haematopoietic stem cell transplantation? / L. Roziakova, M. Mistrik, A. Batorova [et al.] // *Cardiovasc. Toxicol.* – 2015. – Vol. 15, № 3. – P. 210-216.
65. CD19<sup>+</sup> CD21<sup>low</sup> B cells and patients at risk for NIH-defined chronic graft-versus-host disease with bronchiolitis obliterans syndrome / Z. Kuzmina, K. Krenn, V. Petkov [et al.] // *Blood.* – 2013. – Vol. 121, № 10. – P. 1886-1895.
66. Chemotherapy and Radiation Induced Pulmonary Dysfunction in Hodgkin Lymphoma Patients / S.I. Guner, M.T. Yanmaz, A. Selvi, C. Usul // *Indian J. Hematol .Blood Transfus.* – 2016. – Vol. 32, № 4. – P. 431-436.
67. Clinical, laboratory, radiographic, and histopathologic features of methotrexate-associated lung injury in patients with rheumatoid arthritis. A multicenter study with literature review / J.M. Kremer, G.S. Alarcón, M.E. Weinblatt [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1997. – Vol. 40, № 10. – P. 1829-1837.
68. Colby, T. V. Bronchiolitis: pathologic considerations / T.V. Colby // *Am. J. Clin. Pathol.* – 1998. – Vol. 109, № 1. – P. 101-109.
69. Combined inhaled steroids and bronchodilators in obstructive airway disease after allogeneic stem cell transplantation / A. Bergeron, A. Belle, S. Chevret [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2007. – Vol. 39, № 9. – P. 547-553.
70. Comorbidity-age index: a clinical measure of biologic age before allogeneic hematopoietic cell transplantation / M.L. Sorrow, R.F. Storb, B.M. Sandmaier [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 32, № 29. – P. 3249-3256.
71. Comparison of leukotriene B<sub>4</sub> and D<sub>4</sub> effects on human eosinophil and neutrophil motility in vitro / C.S. Spada, A.L. Nieves, A.H-P. Krauss, D.F. Woodward // *J. Leukoc. Biol.* – 1994. – Vol. 55, № 2. – P. 183-191.

72. Comparison of two total body irradiation fractionation regimens with respect to acute and late pulmonary toxicity / R. Gopal, C.S. Ha, S.L. Tucker [et al.] // *Cancer*. – 2001. – Vol. 92, № 7. – P. 1949-1958.
73. Computed tomography–based biomarker provides unique signature for diagnosis of COPD phenotypes and disease progression / C.J. Galbán, M.K. Han, J.L. Boes [et al.] // *Nat. Med.* – 2012. – Vol. 18, № 11. – P. 1711-1715.
74. Consensus conference on clinical practice in chronic GVHD: second-line treatment of chronic graft-versus-host disease / D. Wolff, M. Schleuning, S. von Harsdorf [et al.] // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2011. – Vol. 17, № 1. – P. 1-17.
75. Conservation of small-airway function by tacrolimus/cyclosporine conversion in the management of bronchiolitis obliterans following lung transplantation / M.P. Revell, M.E. Lewis, C.G. Llewellyn-Jones [et al.] // *J. Heart Lung Transplant.* – 2000. – Vol. 19, № 12. – P. 1219-1223.
76. Cotes, J. E. Measurement of the transfer factor (diffusing capacity) for the lung and its subdivisions / J.E. Cotes // *Lung function assessment application in medicine*. 4th ed. Oxford, UK: Blackwell Scientific Publications, 1979. – P. 230-250.
77. Current status and future opportunities in lung precision medicine research with a focus on biomarkers. An American Thoracic Society/National Heart, Lung, and Blood Institute research statement / A.C. Wu, J.P. Kiley, P.J. Noel [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2018. – Vol. 198, № 12. – P. e116-e136.
78. Cysteinyl leukotrienes synergize with growth factors to induce proliferation of human bronchial fibroblasts / H. Yoshisue, J. Kirkham-Brown, E. Healy [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 119, № 1. – P. 132-140.
79. Diagnosis and treatment of pulmonary chronic GVHD: report from the consensus conference on clinical practice in chronic GVHD / G.C. Hildebrandt, T. Fazekas, A. Lawitschka [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2011. – Vol. 46, № 10. – P. 1283-1295.

80. Early detection of airway involvement in obliterative bronchiolitis after lung transplantation: functional and bronchoalveolar lavage cell findings / M. Reynaud-Gaubert, P. Thomas, M. Badier [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 161, № 6. – P. 1924-1929.
81. Early post-transplantation spirometry is associated with the development of bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation / K. Jamani, Q. He, Y. Liu [et al.] // *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* – 2020. – Vol. 26, № 5. – P. 943-948.
82. Effect of Azithromycin on Airflow Decline–Free Survival After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant: The ALLOZITHRO Randomized Clinical Trial / A. Bergeron, S. Chevret, A. Granata [et al.] // *JAMA.* – 2017. – Vol. 318, № 6. – P. 557-566.
83. Effect of azithromycin on primary bronchial epithelial cells derived from stable lung allografts / D.M. Murphy, I.A. Forrest, C. Ward [et al.] // *Thorax.* – 2007. – Vol. 62, № 9. – P. 834-834.
84. Effect of extracorporeal photopheresis on lung function decline for severe bronchiolitis obliterans syndrome following allogeneic stem cell transplantation / K.R. Brownback, S.Q. Simpson, L.R. Pitts [et al.] // *J. Clin. Apher.* – 2016. – Vol. 31, № 4. – P. 347-352.
85. Effect of smoking on outcomes of allogeneic transplantation: a single center analysis / M. Tamaki, H. Nakasone, M. Kawamura [et al.] // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2020. – Vol. 26, № 6. – P. 1131-1136.
86. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis / L. Richeldi, R.M. du Bois, G. Raghu [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 370, № 22. – P. 2071-2082.
87. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis / L. Richeldi, U. Costabel, M. Selman [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365, № 12. – P. 1079-1087.



88. Efficacy, durability, and response predictors of low-dose interleukin-2 therapy for chronic graft-versus-host disease / J. Koreth, H.T. Kim, K.T. Jones [et al.] // *Blood*. – 2016. – Vol. 128, № 1. – P. 130-137.
89. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis / E. Polverino, P.C. Goeminne, M.J. McDonnell [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 50, № 3. – P. 1-23.
90. Evaluation of pulmonary complications after bone marrow transplantation: the role of pretransplant pulmonary function tests / R. Ghalie, J.P. Szidon, L. Thompson [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 1992. – Vol. 10, № 4. – P. 359-365.
91. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of steroid-resistant chronic GVHD / D.R. Couriel, C. Hosing, R. Saliba [et al.] // *Blood*. – 2006. – Vol. 107, № 8. – P. 3074-3080.
92. Extracorporeal photopheresis after lung transplantation: a 10-year single-center experience / C. Benden, R. Speich, G.F. Hofbauer [et al.] // *Transplantation*. – 2008. – Vol. 86, № 11. – P. 1625-1627.
93. Extracorporeal photopheresis as a new supportive therapy for bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic stem cell transplantation / C. Del Fante, T. Galasso, P. Bernasconi [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2016. – Vol. 51, № 5. – P. 728-731.
94. Extracorporeal photopheresis for steroid resistant graft versus host disease in pediatric patients: a pilot single institution report / M. Berger, R. Pessolano, R. Albiani [et al.] // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* – 2007. – Vol. 29, № 10. – P. 678-687.
95. Extracorporeal photopheresis in patients with refractory bronchiolitis obliterans developing after allo-SCT / C.E. Lucid, B.N. Savani, B.G. Engelhardt [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2011. – Vol. 46, № 3. – P. 426-429.
96. Extracorporeal photopheresis in the treatment of graft-versus-host disease: evidence and opinion / J.W. Hart, L.H. Shiue, E.J. Shpall, A.M. Alousi // *Ther. Adv. Hematol.* – 2013. – Vol. 4, № 5. – P. 320-334.

97. Factors associated with bronchiolitis obliterans syndrome and chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation / L. Gazourian, A.J. Rogers, R. Ibang [et al.] // *Am. J. Hematol.* – 2014. – Vol. 89, № 4. – P. 404-409.
98. Fludarabine-related pulmonary toxicity: a distinct clinical entity in chronic lymphoproliferative syndromes / D.L. Helman Jr, J.C. Byrd, N.C. Ales, A.F. Shorr // *Chest.* – 2002. – Vol. 122, № 3. – P. 785-790.
99. Fluticasone, azithromycin and montelukast therapy in reducing corticosteroid exposure in bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic SCT: a case series of eight patients / B.C. Norman, D.A. Jacobsohn, K.M. Williams [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2011. – Vol. 46, № 10. – P. 1369-1373.
100. Fluticasone, azithromycin, and montelukast treatment for new-onset bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic cell transplantation / K.M. Williams, G.S. Cheng, I. Pusic [et al.] // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2016. – Vol. 22, № 4. – P. 710-716.
101. Focal radiation fibrosis after radioimmunotherapy for follicular non-Hodgkin lymphoma / N.A. DeMonaco, K.S. McCarty Jr, J. Joyce, S.A. Jacobs // *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* – 2007. – Vol. 7, № 5. – P. 369-372.
102. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2019. – 205 pp. – URL: <https://www.ginasthma.org>.
103. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2019. – 155 pp. – URL: <https://www.goldcopd.com>.
104. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT / M.L. Sorrow, M.B. Maris, R. Storb [et al.] // *Blood.* – 2005. – Vol. 106, № 8. – P. 2912-2919.
105. High dose intravenous bleomycin in the treatment of advanced lymphomas / S.P. Hubbard, B.A. Chabner, G.P. Canellos [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 1975. – Vol. 11, № 9. – P. 623-626.

106. High levels of B-cell activating factor in patients with active chronic graft-versus-host disease / S. Sarantopoulos, K.E. Stevenson, H.T. Kim [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2007. – Vol. 13, № 20. – P. 6107-6114.
107. Histopathologic diagnosis of chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: II. Pathology working group report / H.M. Shulman, D. Kleiner, S.J. Lee [et al.] // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2006. – Vol. 12, № 1. – P. 31-47.
108. Hopkins, N. The structural basis of pulmonary hypertension in chronic lung disease: remodelling, rarefaction or angiogenesis? / N. Hopkins, P. McLoughlin // *J. Anat.* – 2002. – Vol. 201, № 4. – P. 335-348.
109. Hui, Y. Cysteinyl leukotriene receptors / Y. Hui, C.D. Funk // *Biochem. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 64, № 11. – P. 1549-1557.
110. Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy / D. Miklos, C.S. Cutler, M. Arora [et al.] // *Blood.* – 2017. – Vol. 130, № 21. – P. 2243-2250.
111. Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy: 1-year update of a phase 1b/2 study / E.K. Waller, D. Miklos, C. Cutler [et al.] // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2019. – Vol. 25, № 10. – P. 2002-2007.
112. Ibrutinib for Chronic Pulmonary Graft-Versus-Host-Disease after Progression on Prior Therapy / S. Singhal, T. Brondstetter, D Miklo [et al.] // *Blood.* – 2019. – Vol. 134. – P. 4532.
113. Ibrutinib treatment ameliorates murine chronic graft-versus-host disease / J.A. Dubovsky, R. Flynn, J. Du [et al.] // *J. Clin. Investig.* – 2014. – Vol. 124, № 11. – P. 4867-4876.
114. IL-17–dependent cellular immunity to collagen type V predisposes to obliterative bronchiolitis in human lung transplants / W.J. Burlingham, R.B. Love, E. Jankowska-Gan [et al.] // *J. Clin. Investig.* – 2007. – Vol. 117, № 11. – P. 3498-3506.

115. Imatinib for bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / S. Watanabe, Y. Waseda, H. Kimura [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2015. – Vol. 50, № 9. – P. 1250-1252.
116. Imatinib for refractory chronic graft-versus-host disease with fibrotic features / A. Olivieri, F. Locatelli, M. Zecca [et al.] // *Blood.* – 2009. – Vol. 114, № 3. – P. 709-718.
117. Imatinib mesylate as second line treatment of bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children / M. Faraci, E. Ricci, F. Bagnasco [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 2020. – Vol. 55, № 3. – P. 631-637.
118. Imatinib mesylate inhibits the profibrogenic activity of TGF- $\beta$  and prevents bleomycin-mediated lung fibrosis / C.E. Daniels, M.C. Wilkes, M. Edens [et al.] // *J. Clin. Investig.* – 2004. – Vol. 114, № 9. – P. 1308-1316.
119. Imatinib mesylate reduces production of extracellular matrix and prevents development of experimental dermal fibrosis / J.H.W. Distler, A. Jüngel, L.C. Huber [et al.] // *Arthritis & Rheumatism.* – 2007. – Vol. 56, № 1. – P. 311-322.
120. Impact of cigarette smoking on survival after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and contribution of invasive fungal infection / A. Mehdi, L. Rybicki, S. Mossad [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2017. – Vol. 52, № 12. – P. 1665-1667.
121. Implications of early airflow decline after myeloablative allogeneic stem cell transplantation / J.W. Chien, P.J. Martin, M.E. Flowers [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2004. – Vol. 33, № 7. – P. 759-764.
122. Incidence of pneumonitis with use of programmed death 1 and programmed death-ligand 1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of trials / M. Khunger, S. Rakshit, V. Pasupuleti [et al.] // *Chest.* – 2017. – Vol. 152, № 2. – P. 271-281.
123. Incidence, outcome, and risk factors of late-onset noninfectious pulmonary complications after unrelated donor stem cell transplantation / F. Patriarca, C. Skert, A. Sperotto [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2004. – Vol. 33, № 7. – P. 751-758.

124. Incidence, risk factors and outcomes of bronchiolitis obliterans after allogeneic stem cell transplantation / C. Nakaseko, S. Ozawa, E. Sakaida [et al.] // *Int. J. Hematol.* – 2011. – Vol. 93, № 3. – P. 375-382.
125. Increased matrix metalloproteinase-9 concentration and activity after stimulation with interleukin-17 in mouse airways / O. Prause, S. Bozinovski, G.P. Anderson, A. Linden // *Thorax.* – 2004. – Vol. 59, № 4. – P. 313-317.
126. Increased risk of chronic graft-versus-host disease, obstructive bronchiolitis, and alopecia with busulfan versus total body irradiation: long-term results of a randomized trial in allogeneic marrow recipients with leukemia / O. Ringden, M. Remberger, T. Ruutu [et al.] // *Blood.* – 1999. – Vol. 93, № 7. – P. 2196-2201.
127. Increased serum levels of tumor necrosis factor alpha precede major complications of bone marrow transplantation / E. Holler, H.J. Kolb, A. Möller [et al.] // *Blood.* – 1990. – Vol. 75, № 4. – P. 1011-1016.
128. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019 / R.F. Duarte, M. Labopin, P. Bader [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2019. – Vol. 54, № 10. – P. 1525-1552.
129. Induction of obliterative airway disease by anti-HLA class I antibodies / T. Maruyama, A. Jaramillo, K. Narayanan [et al.] // *Am. J. Transplant.* – 2005. – Vol. 5, № 9. – P. 2126-2134.
130. Inhaled corticosteroids stabilize constrictive bronchiolitis after hematopoietic stem cell transplantation / L. Bashoura, S. Gupta, A. Jain [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2008. – Vol. 41, № 1. – P. 63-67.
131. Inhibition of BTK and ITK with ibrutinib is effective in the prevention of chronic graft-versus-host disease in mice / S.D. Schutt, J. Fu, H. Nguyen [et al.] // *PLOS ONE.* – 2015. – Vol. 10, № 9. – P. 1-17.
132. Interleukin-17 stimulates release of interleukin-8 by human airway smooth muscle cells in vitro: a potential role for interleukin-17 and airway smooth muscle cells in bronchiolitis obliterans syndrome / B.M. Vanaudenaerde, W.A. Wuyts,

- L.J. Dupont [et al.] // *J. Heart Lung Transplant.* – 2003. – Vol. 22, № 11. – P. 1280-1283.
133. Interleukin-17-induced interleukin-8 release in human airway smooth muscle cells: role for mitogen-activated kinases and nuclear factor- $\kappa$ B / W.A. Wuyts, B.M. Vanaudenaerde, L.J. Dupont [et al.] // *J. Heart Lung Transplant.* – 2005. – Vol. 24, № 7. – P. 875-881.
134. Interleukin-2 and regulatory T cells in graft-versus-host disease / J. Koreth, K. Matsuoka, H.T. Kim [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365, № 22. – P. 2055-2066.
135. Interpretative strategies for lung function tests / R. Pellegrino, G. Viegi, V. Brusasco [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26, № 5. – P. 948-968.
136. Interstitial pneumonitis after bone marrow transplantation: assessment of risk factors / R.S. Weiner, M.M. Bortin, R.P. Gale [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 1986. – Vol. 104, № 2. – P. 168-175.
137. Interstitial pneumonitis after low-dose methotrexate therapy in primary biliary cirrhosis / A. Sharma, D. Provenzale, A. McKusick, M.M. Kaplan // *Gastroenterology.* – 1994. – Vol. 107, № 1. – P. 266-270.
138. Kamble, R. Diffuse pulmonary parenchymal involvement in multiple myeloma: antemortem diagnosis / R. Kamble, T. Rosenzweig // *Int. J. Hematol.* – 2006. – Vol. 83, № 3. – P. 259-261.
139. Kawassaki, A. M. Tiotropium use and pulmonary function in patients with constrictive bronchiolitis / A.M. Kawassaki, L. Kawano-Dourado, R.A. Kairalla // *J. Bras. Pneumol.* – 2014. – Vol. 40, № 1. – P. 86-88.
140. LaDue, J. S. Bronchiolitis fibrosa obliterans: Report of a case / J.S. LaDue // *Arch. Intern. Med.* – 1941. – Vol. 68, № 4. – P. 663-673.
141. Lange, W. Über eine eigentümliche Erkrankung der kleinen Bronchien und Bronchiolen (Bronchitis et Bronchiolitis obliterans) / W. Lange // *Dtsch. Arch. klin. Med.* – 1901. – Vol. 70. – P. 342-364.

142. Late acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation / M. Arora, C.S. Cutler, M.H. Jagasia [et al.] // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2016. – Vol. 22, № 3. – P. 449-455.
143. Late-onset noninfectious pulmonary complications after allogeneic stem cell transplantation are significantly associated with chronic graft-versus-host disease and with the graft-versus-leukemia effect / E. Sakaida, C. Nakaseko, A. Harima [et al.] // *Blood.* – 2003. – Vol. 102, № 12. – P. 4236-4242.
144. Late-onset non-infectious pulmonary complications following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children / N. Nishio, H. Yagasaki, Y. Takahashi [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2009. – Vol. 44, № 5. – P. 303-308.
145. Limited efficacy of imatinib in severe pulmonary chronic graft-versus-host disease / M. Stadler, R. Ahlborn, H. Kamal [et al.] // *Blood.* – 2009. – Vol. 114, № 17. – P. 3718-3719.
146. Local IL-17 production and a decrease in peripheral blood regulatory T cells in an animal model of bronchiolitis obliterans / T. Nakagiri, M. Inoue, E. Morii [et al.] // *Transplantation.* – 2010. – Vol. 89, № 11. – P. 1312-1319.
147. Long-term pulmonary function abnormalities and survival after allogeneic marrow transplantation / T.K. Marras, C.K. Chan, J.H. Lipton [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2004. – Vol. 33, № 5. – P. 509-517.
148. Lower incidence of Bronchiolitis obliterans in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning compared with myeloablative conditioning / S. Yoshihara, U. Tateishi, T. Ando [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2005. – Vol. 35, № 12. – P. 1195-1200.
149. Lung toxicity associated with cyclophosphamide use. Two distinct patterns / S.W. Malik, J.L. Myers, R.A. DeRemee, U. Specks // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1996. – Vol. 154. – № 6. – P. 1851-1856.
150. Lung transplant metalloproteinase levels are elevated prior to bronchiolitis obliterans syndrome / G.N. Smith Jr, E.A. Mickler, K.K. Payne [et al.] // *Am. J. Transplant.* – 2007. – Vol. 7, № 7. – P. 1856-1861.

151. Lung transplantation after allogeneic stem cell transplantation: a pan-European experience / M. Greer, C. Berastegui, P. Jaksch [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2018. – Vol. 51, № 2. – P. 1-10.
152. Lung transplantation for bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: unresolved questions / A.M. Holm, G.C. Riise, L. Brinch [et al.] // *Transplantation.* – 2013. – Vol. 96, № 4. – P. 21-22.
153. Lung transplantation for bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single-center experience / U.M. Vogl, K. Nagayama, M. Bojic [et al.] // *Transplantation.* – 2013. – Vol. 95, № 4. – P. 623-628.
154. Lung transplantation for bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / F. Gao, J. Chen, D. Wei [et al.] // *Front. Med.* – 2018. – Vol. 12, № 2. – P. 224-228.
155. Lung transplantation for late-onset non-infectious chronic pulmonary complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplant / P. Riddell, R. Vasudevan-Nampoothiri, J. Ma [et al.] // *Respir. Res.* – 2021. – Vol. 22, № 1. – P. 1-10.
156. Macrolides inhibit IL17-induced IL8 and 8-isoprostane release from human airway smooth muscle cells / B.M. Vanaudenaerde, W.A. Wuyts, N. Geudens [et al.] // *Am. J. Transplant.* – 2007. – Vol. 7, № 1. – P. 76-82.
157. Majhail, N. S. Improvement of pulmonary function with imatinib mesylate in bronchiolitis obliterans following allogeneic hematopoietic cell transplantation / N.S. Majhail, C.A. Schiffer, D.J. Weisdorf // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2006. – Vol. 12, № 7. – P. 789-791.
158. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group report / S.J. Lee, D. Wolff, C. Kitko [et al.] // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2015. – Vol. 21, № 6. – P. 984-999.
159. Mediastinal emphysema and bilateral pneumothoraces with chronic GVHD in patients after allogeneic stem cell transplantation / T. Toubai, J. Tanaka, N.



- Kobayashi [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2004. – Vol. 33, № 11. – P. 1159-1163.
160. Mehrotra, A. K. The role of leukotrienes in airway remodeling / A.K. Mehrotra, W.R. Henderson Jr // *Curr. Mol. Med.* – 2009. – Vol. 9, № 3. – P. 384-391.
161. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients / S. Imokawa, T.V. Colby, K.O. Leslie, R.A. Helmers // *Eur. Respir. J.* – 2000. – Vol. 15, № 2. – P. 373-381.
162. Monitoring cytokine production in peripheral blood during acute graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation / A.W. Rowbottom, P.G. Riches, C. Downie, J.R. Hobbs // *Bone Marrow Transplant.* – 1993. – Vol. 12, № 6. – P. 635-641.
163. Murayama, S. Spontaneous pneumomediastinum and Macklin effect: overview and appearance on computed tomography / S. Murayama, S. Gibo // *World J. Radiol.* – 2014. – Vol. 6, № 11. – P. 850-854.
164. Muscarinic receptors, leukotriene B4 production and neutrophilic inflammation in COPD patients / M. Profita, R. Di Giorgi, A. Sala [et al.] // *Allergy.* – 2005. – Vol. 60, № 11. – P. 1361-1369.
165. National institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: V. The 2014 ancillary therapy and supportive care working group report / P.A. Carpenter, C.L. Kitko, S. Elad [et al.] // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2015. – Vol. 21, № 7. – P. 1167-1187.
166. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report / A.H. Filipovich, D. Weisdorf, S. Pavletic [et al.] // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2005. – Vol. 11, № 12. – P. 945-956.
167. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report / M.H. Jagasia, H.T. Greinix, M. Arora [et al.] // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2015. – Vol. 21, № 3. – P. 389-401.

168. NIH Consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: II. The 2014 Pathology Working Group Report / H.M. Shulman, D.M. Cardona, J.K. Greenson [et al.] // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2015. – Vol. 21, № 4. – P. 589-603.
169. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease / O. Dustler, K.B. Highland, M. Gahlemann [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2019. – Vol. 380, № 26. – P. 2518-2528.
170. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial / A. Younes, A. Santoro, M. Shipp [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2016. – Vol. 17, № 9. – P. 1283-1294.
171. Non-cardiogenic pulmonary edema complicating intermediate and high-dose Ara C treatment for relapsed acute leukemia / U. Jehn, N Gödel, R Rienmüller, W. Williams // *Med. Oncol. Tumor Pharmacother.* – 1988. – Vol. 5, № 1. – P. 41-47.
172. Noninfectious lung complications after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation / A. Bergeron, S. Chevret, R.P. de Latour [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2018. – Vol. 51, № 5. – P. 1-13.
173. Obliterative bronchiolitis / A.F. Barker, A. Bergeron, W.N. Rom, M.I. Hertz // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 370, № 19. – P. 1820-1828.
174. Obliterative bronchiolitis: varying presentations and clinicopathological correlation / K.D. Markopoulou, C.D. Cool, T.L. Elliot [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2002. – Vol. 19, № 1. – P. 20-30.
175. Obstructive lung disease after allogeneic marrow transplantation / J.G. Clark, S.W. Crawford, D.K. Madtes, K.M. Sullivan // *Ann. Intern. Med.* – 1989. – Vol. 111, № 5. – P. 368-376.
176. Oligoclonal CD4+ T cell expansions in lung transplant recipients with obliterative bronchiolitis / S.R. Duncan, C. Leonard, J. Theodore [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 165, № 10. – P. 1439-1444.

177. Open lung biopsy in pediatric bone marrow transplant patients / A. Hayes-Jordan, E. Benaim, S. Richardson [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 2002. – Vol 37, № 3. – P. 446-452.
178. Outcome of patients older than 60 years with classical Hodgkin lymphoma treated with front line ABVD chemotherapy: frequent pulmonary events suggest limiting the use of bleomycin in the elderly / A. Stamatoullas, P. Brice, R. Bouabdallah [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2015. – Vol. 170, № 2. – P. 179-184.
179. Parametric response mapping as an indicator of bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation / C.J. Galbán, J.L. Boes, M. Bule [et al.] // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2014. – Vol. 20, № 10. – P. 1592-1598.
180. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma / S.M. Ansell, A.M. Lesokhin, I. Borrello [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372, № 4. – P. 311-319.
181. PD-1 inhibitor-related pneumonitis in advanced cancer patients: radiographic patterns and clinical course / M. Nishino, N.H. Ramaiya, M.M. Awad [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2016. – Vol. 22, № 24. – P. 6051-6060.
182. Photopheresis in pediatric graft-versus-host disease after allogeneic marrow transplantation: clinical practice guidelines based on field experience and review of the literature / J. Kanold, E. Merlin, P. Halle [et al.] // *Transfusion.* – 2007. – Vol. 47, № 12. – P. 2276-2289.
183. Post-transplant obliterative bronchiolitis and other late lung sequelae in human heart-lung transplantation / C.M. Burke, J. Theodore, K.D. Dawkins [et al.] // *Chest.* – 1984. – Vol. 86, № 6. – P. 824-829.
184. Preclinical evaluation of JAK1/2 inhibition by ruxolitinib in a murine model of chronic graft-versus-host disease / D.B. Ryu, J.Y. Lim, T.W. Kim [et al.] // *Experimental Hematology.* – 2021. – P. 36-46.
185. Pretransplant chest computed tomography screening in asymptomatic patients with leukemia and myelodysplastic syndrome / Z. El Boghdadly, B. Oran, Y. Jiang [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2017. – Vol. 52, № 3. – P. 476-479.

186. Pretransplant lung function, respiratory failure, and mortality after stem cell transplantation / T. Parimon, D.K. Madtes, D.H. Au [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 172, № 3. – P. 384-390.
187. Prognostic impact of bleomycin-induced pneumonitis on the outcome of Hodgkin's lymphoma / J. Ngeow, I.B. Tan, R. Kanessvaran [et al.] // *Ann. Hematol.* – 2011. – Vol. 90, № 1. – P. 67-72.
188. Prognostic role of FEV 1 for survival in bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / J.H. Ahn, K.-W. Jo, J.W. Song [et al.] // *Clin. Transplant.* – 2015. – Vol. 29, № 12. – P. 1133-1139.
189. Pulmonary clinicopathological correlation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: an autopsy series / L. Gazourian, L. Spring, E. Meserve [et al.] // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2017. – Vol. 23, № 10. – P. 1767-1772.
190. Pulmonary complications of bone marrow transplantation: the impact of variations in total body irradiation parameters / H.A. Kader, S. Khanna, R.M. Hutchinson [et al.] // *Clin. Oncol.* – 1994. – Vol. 6, № 2. – P. 96-101.
191. Pulmonary complications of cytosine-arabioside therapy: radiographic findings / R.T. Tham, W.G. Peters, F.T. De Bruine, R. Willemze // *Am. J. Roentgenol.* – 1987. – Vol. 149, № 1. – P. 23-27.
192. Pulmonary function changes in long-term survivors of bone marrow transplantation / E.M. Gore, R.J. Lipchik, R.C. Ash, C.A. Lawton // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1996. – Vol. 36, № 1. – P. 67-75.
193. Pulmonary function testing prior to reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in an unselected patient cohort predicts posttransplantation pulmonary complications and outcome / J.L. Piñana, R. Martino, P. Barba [et al.] // *Am. J. Hematol.* – 2012. – Vol. 87, № 1. – P. 9-14.
194. Pulmonary hypertension after bone marrow transplantation in children / M. Levy, D. Moshous, I. Szezepanski [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2019. – Vol. 54, № 5. – P. 1-9.

195. Pulmonary hypertension associated with bronchiolitis obliterans after hematopoietic stem cell transplantation / A. Pate, S. Rotz, M. Warren [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2016. – Vol. 51, № 2. – P. 310-312.
196. Rapid versus gradual lung function decline in bronchiolitis obliterans syndrome after haematopoietic stem cell transplantation is associated with survival outcome / W.C. Kwok, B.M. Liang, M.M.S. Lui [et al.] // *Respirology.* – 2019. – Vol. 24, № 5. – P. 459-466.
197. Ratjen, F. High-dose corticosteroid therapy for bronchiolitis obliterans after bone marrow transplantation in children / F. Ratjen, O. Rjabko, B. Kremens // *Bone Marrow Transplant.* – 2005. – Vol. 36, № 2. – P. 135-138.
198. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH 17 and regulatory T cells / E. Bettelli, Y. Carrier, W. Gao [et al.] // *Nature.* – 2006. – Vol. 441, № 7090. – P. 235-238.
199. Recombinant human soluble tumor necrosis factor receptor fusion protein as treatment for steroid refractory graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / A. Busca, F. Locatelli, F. Marmont [et al.] // *Am. J. Hematol.* – 2007. – Vol. 82, № 1. – P. 45-52.
200. Recombinant human tumor necrosis factor receptor fusion protein as complementary treatment for chronic graft-versus-host disease / K.Y. Chiang, S. Abhyankar, K. Bridges [et al.] // *Transplantation.* – 2002. – Vol. 73, № 4. – P. 665-667.
201. Reduced frequency of FOXP3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells in patients with chronic graft-versus-host disease / E. Zorn, H.T. Kim, S.J. Lee [et al.] // *Blood.* – 2005. – Vol. 106, № 8. – P. 2903-2911.
202. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation / T.A. Gooley, J.W. Chien, S.A. Pergam [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363, № 22. – P. 2091-2101.
203. Reducing the risk for transplantation-related mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation: how much progress has been made? / J.T.

- Horan, B.R. Logan, M.A. Agovi-Johnson [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 29, № 7. – P. 805-813.
204. Reevaluation of the pretransplant assessment of mortality score after allogeneic hematopoietic transplantation / B.K.C. Au, T.A. Gooley, P. Armand [et al.] // *Biol Blood Marrow Transplant.* – 2015. – Vol. 21, № 5. – P. 848–854.
205. Regulatory CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T cells in the peripheral blood of lung transplant recipients: correlation with transplant outcome / F. Meloni, P. Vitulo, A.M. Bianco [et al.] // *Transplantation.* – 2004. – Vol. 77, № 5. – P. 762-766.
206. Revision of the 1990 working formulation for the classification of pulmonary allograft rejection: Lung Rejection Study Group / S.A. Yousem, G.J. Berry, P.T. Cagle [et al.] // *J. Heart Lung Transplant.* – 1996. – Vol. 15, № 1 Pt 1. – P. 1-15.
207. Rhinolalia as a presenting sign of pneumomediastinum complicating post peripheral blood stem cell transplantation bronchiolitis obliterans / M. Bitan, I.B. Resnick, R. Or [et al.] // *Am. J. Hematol.* – 2003. – Vol. 74, № 3. – P. 182-186.
208. Risk factor and clinical outcome of bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / C.K. Rhee, J.H. Ha, J.H. Yoon [et al.] // *Yonsei Med. J.* – 2016. – Vol. 57, № 2. – P. 365-372.
209. Risk factors for airflow obstruction in recipients of bone marrow transplants / J.G. Clark, D.A. Schwartz, N. Flournoy [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 1987. – Vol. 107, № 5. – P. 648-656.
210. Risk factors for bronchiolitis obliterans in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for leukemia / L.H. Santo Tomas, F.R. Loberiza Jr, J.P. Klein [et al.] // *Chest.* – 2005. – Vol. 128, № 1. – P. 153-161.
211. Risk factors for interstitial pneumonia following bone marrow transplantation for severe aplastic anaemia / R.S. Weiner, M.M. Horowitz, R.P. Gale [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 1989. – Vol. 71, № 4. – P. 535-543.
212. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory acute graft-versus-host disease / R. Zeiser, N. von Bubnoff, J. Butler [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, № 19. – P. 1800-1810.

213. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease / R. Zeiser, N. Polverelli, R. Ram [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2021. – Vol. 385, № 3. – P. 228-238.
214. Ruxolitinib for the treatment of steroid-refractory acute GVHD (REACH1): a multicenter, open-label phase 2 trial / M. Jagasia, M.A. Perales, M.A. Schroeder [et al.] // *Blood.* – 2020. – Vol. 135, № 20. – P. 1739-1749.
215. Ruxolitinib is an effective steroid sparing agent in bronchiolitis obliterans due to chronic graft-versus-host-disease / C. Streiler, F. Shaikh, C. Davis [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2020. – Vol. 55, № 6. – P. 1194-1196.
216. Ruxolitinib is an effective steroid sparing agent in children with steroid refractory/dependent bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation / M. Schoettler, C. Duncan, L. Lehmann [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2019. – Vol. 54. – № 7. – P. 1158-1160.
217. Ruxolitinib: a steroid sparing agent in chronic graft-versus-host disease / H.J. Khoury, A.A. Langston, V.K. Kota [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2018. – Vol. 53, № 7. – P. 826-831.
218. Ruxolitinib-ECP combination treatment for refractory severe chronic graft-versus-host disease / K. Maas-Bauer, C. Kiote-Schmidt, H. Bertz [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2021. – Vol. 56, № 4. – P. 909-916.
219. Saito, K. Bronchiolitis obliterans with pemphigus vulgaris and Castleman's disease of hyaline-vascular type: an autopsy case analyzed by computer-aided 3-D reconstruction of the airway lesions / K. Saito, M. Morita, K. Enomoto // *Hum. Pathol.* – 1997. – Vol. 28, № 11. – P. 1310-1312.
220. Salvage Therapy with Low-Dose Ruxolitinib Led to a Significant Improvement in Bronchiolitis Obliterans Syndrome in Patients with cGVHD after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation / H. Huang, Y. Zhao, G. Ouyang [et al.] // *Blood.* – 2020. – Vol. 136. – P. 43-44.
221. Soluble tumor necrosis factor receptor: enbrel (etanercept) for subacute pulmonary dysfunction following allogeneic stem cell transplantation / G.A.

- Yanik, S. Mineishi, J.E. Levine [et al.] // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2012. – Vol. 18, № 7. – P. 1044-1054.
222. Sorrow, M. L. How I assess comorbidities before hematopoietic cell transplantation / M.L. Sorrow // *Blood.* – 2013. – Vol. 121, № 15. – P. 2854-2863.
223. Spontaneous pneumomediastinum: 41 cases / I. Macia, J. Moya, R. Ramos [et al.] // *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.* – 2007. – Vol. 31, № 6. – P. 1110-1114.
224. Subclinical tubular epithelium damage and acute kidney injury following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / V.A. Dobronravov, K.A. Smirnov, B.V. Afanasiev [et al.] // *Cellular Therapy and Transplantation.* – 2016. – Vol. 5, № 4. – P. 8-14.
225. Tacrolimus as rescue therapy for bronchiolitis obliterans syndrome / S. Kesten, C. Chaparro, M. Scavuzzo, C. Gutierrez // *J. Heart Lung Transplant.* – 1997. – Vol. 16, № 9. – P. 905-912.
226. T-cell depletion prevents from bronchiolitis obliterans and bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with related donors / M. Ditschkowski, A.H. Elmaagacli, R. Trensche [et al.] // *Haematologica.* – 2007. – Vol. 92, № 4. – P. 558-561.
227. Temporal relationship between the development of anti-HLA antibodies and the development of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation / A. Jaramillo, M.A. Smith, D. Phelan [et al.] // *Transplant. Proc.* – 1999. – Vol. 31, № 1-2. – P. 185-186.
228. The biology of chronic graft-versus-host disease: a task force report from the National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease / K.R. Cooke, L. Luznik, S. Sarantopoulos [et al.] // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2017. – Vol. 23, № 2. – P. 211-234.
229. The dynamics and associations of airway neutrophilia post lung transplantation / L. Zheng, H.M. Whitford, B. Orsida [et al.] // *Am. J. Transplant.* – 2006. – Vol. 6, № 3. – P. 599-608.



230. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies / E. Carreras, C.M. Dufour, M. Mohty, N. Kröger. – Springer, 2019. – 702 pp.
231. The effect of anemia on pulmonary diffusing capacity with derivation of a correction equation / P. Dinakara, W.S. Blumenthal, R.F. Johnston [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1970. – Vol. 102, № 6. – P. 965-969.
232. The efficacy of photopheresis for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation / M.R. Morrell, G.J. Despotis, D.M. Lublin [et al.] // *J. Heart Lung Transplant.* – 2010. – Vol. 29, № 4. – P. 424-431.
233. The mechanism of vascular leakage induced by leukotriene E4. Endothelial contraction / I. Joris, G. Majno, E.J. Corey, R.A. Lewis // *Am. J. Pathol.* – 1987. – Vol. 126. – № 1. – P. 19-24.
234. The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease / B. Afzali, G. Lombardi, R.I. Lechler, G.M. Lord // *Clin. Exp. Immunol.* – 2007. – Vol. 148, № 1. – P. 32-46.
235. Thoracic air-leak syndromes in hematopoietic stem cell transplant recipients with graft-versus-host disease: a possible sign for poor response to treatment and poor prognosis / M.H. Moon, Y.J. Sa, K.D. Cho [et al.] // *J. Korean Med. Sci.* – 2010. – Vol. 25, № 5. – P. 658-662.
236. Tiotropium bromide inhibits TGF- $\beta$ -induced MMP production from lung fibroblasts by interfering with Smad and MAPK pathways in vitro / K. Asano, Y. Shikama, N. Shoji [et al.] // *Int. J. Chronic Obstr. Pulm. Dis.* – 2010. – Vol. 5. – P. 277-286.
237. Tiotropium suppresses acetylcholine-induced release of chemotactic mediators in vitro / F. Bühling, N. Lieder, U.C. Kühlmann [et al.] // *Respir. Med.* – 2007. – Vol. 101, № 11. – P. 2386-2394.
238. Treatment of extensive chronic graft-versus-host disease with extracorporeal photochemotherapy / E. Bisaccia, M. Palangio, J. Gonzalez [et al.] // *J. Clin. Apher.* – 2006. – Vol. 21, № 3. – P. 181-187.

239. Ubieta, K. The Effect of Nintedanib on T-Cell Activation, Subsets and Functions / K. Ubieta, M.J. Thomas, L. Wollin // *Drug Des. Dev. Ther.* – 2021. – Vol. 15. – P. 997-1011.
240. Use of azathioprine for graft-vs-host disease is the major risk for development of secondary malignancies after haematopoietic stem cell transplantation: a nationwide population-based study / S.H. Chien, C.J. Liu, Y.C. Hong [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2015. – Vol. 112, № 1. – P. 177-184.
241. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease / J.C. Bestall, E.A. Paul, R. Garrod [et al.] // *Thorax.* – 1999. – Vol. 54, № 7. – P. 581-586.
242. White, D. A. The utility of open lung biopsy in patients with hematologic malignancies / D.A. White, P.W. Wong, R. Downey // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 161, № 3. – P. 723-729.
243. Williams, K. M. How I treat bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation / K.M. Williams // *Blood.* – 2017. – Vol. 129, № 4. – P. 448-455.
244. Wintermark, M. The Macklin effect: a frequent etiology for pneumomediastinum in severe blunt chest trauma / M. Wintermark, P. Schnyder // *Chest.* – 2001. – Vol. 120, № 2. – P. 543-547.
245. Yousem, S. A. The histological spectrum of pulmonary graft-versus-host disease in bone marrow transplant recipients / S.A. Yousem // *Hum. Pathol.* – 1995. – Vol. 26, № 6. – P. 668-675.
246. Zeiser, R. Pathophysiology of chronic graft-versus-host disease and therapeutic targets / R. Zeiser, B.R. Blazar // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 377, № 26. – P. 2565-2579.