

Частота, факторы риска и клиническая характеристика облитерирующего бронхиолита после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Е.А.Кулагин¹ ✉, А.Г.Волкова², И.Ю.Николаев², А.Г.Смирнова², И.К.Голубовская², Ю.Д.Рабик¹, Р.Д.Скворцова¹, И.С.Моисеев², В.И.Трофимов¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

² Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М.Горбачевой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Резюме

Облитерирующий бронхиолит (ОБ) является тяжелой формой хронической реакции «трансплантат против хозяина» (хРТПХ) после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). **Целью** исследования явилось изучение частоты, факторов риска и клинической манифестации ОБ после алло-ТГСК. **Материалы и методы.** В исследование включены взрослые больные ($n = 1\ 189$), госпитализированные в стационар Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М.Горбачевой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и получившие алло-ТГСК в 2008–2019 гг. Диагностика ОБ проводилась согласно критериям Национальных институтов здоровья США (2014), включающим показателем функции внешнего дыхания и компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки (ОГК). Проводился анализ кумулятивной частоты ОБ с учетом конкурирующих событий, факторов риска в регрессионной модели *Fine–Gray*, клинических симптомов и степени тяжести, динамики формирования бронхообструкции. **Результаты.** ОБ диагностирован у 42 (3,5 %) больных. Кумулятивная частота ОБ составила 1,8 % (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 1,2–2,7), 3,9 (95%-ный ДИ – 2,8–5,2) и 4,5 % (95%-ный ДИ – 3,2–6,1) через 1 год, 3 и 5 лет после алло-ТГСК соответственно. Медиана (*Me*) времени манифестации и выявления ОБ составила 321 (86–1 771) и 371 (161–2 134) день соответственно. Факторами риска явились неродственный частично совместимый и гаплоидентичный донор (относительный риск (ОР) – 2,301; 95%-ный ДИ – 1,247–4,246; $p = 0,0076$), миелоаблативное кондиционирование (ОР – 2,544; 95%-ный ДИ – 1,384–4,674; $p = 0,0026$), профилактика РТПХ без посттрансплантационного циклофосфида (ОР – 2,152; 95%-ный ДИ – 1,154–4,013; $p = 0,016$). При клинической манифестации ОБ отмечались кашель (88 %) и одышка (90 %). По данным КТВР ОГК чаще всего (95 %) выявлялись утолщения бронхиальных стенок и «воздушные ловушки» в фазе выдоха (79 %). ОБ легкой, средней и тяжелой степени установлены у 9 (21 %), 12 (29 %) и 21 (50 %) пациентов соответственно. *Me* объема форсированного выдоха за 1-ю секунду составила 39 % (20–74). Наиболее значимый компонент утраты бронхиальной проводимости формировался в период между 100-м днем («день + 100») и 1 годом после алло-ТГСК. **Заключение.** По данным крупного когортного исследования детализирована частота развития, факторы риска и клинические особенности ОБ на современном этапе развития алло-ТГСК. Полученные данные позволяют прогнозировать развитие и своевременно диагностировать ОБ.

Ключевые слова: облитерирующий бронхиолит, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, реакция «трансплантат против хозяина», функция внешнего дыхания, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено локальным этическим комитетом. У всех больных получено письменное добровольное информированное согласие.

Для цитирования: Кулагин Е.А., Волкова А.Г., Николаев И.Ю., Смирнова А.Г., Голубовская И.К., Рабик Ю.Д., Скворцова Р.Д., Моисеев И.С., Трофимов В.И. Частота, факторы риска и клиническая характеристика облитерирующего бронхиолита после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Пульмонология*. 2022; 32 (1): 77–88. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-77-88

Incidence, risk factors and clinical characteristics of bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Egor A. Kulagin¹ ✉, Alisa G. Volkova², Ilya Yu. Nikolaev², Anna G. Smirnova², Irina K. Golubovskaya², Julia D. Rabik¹, Ruf D. Skvortsova¹, A. Smirnova², Ivan S. Moiseev², Vasilij I. Trofimov¹

¹ Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. L'va Tolstogo 6–8, Saint-Petersburg, 197089, Russia

² R.M.Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. L'va Tolstogo 6–8, Saint-Petersburg, 197089, Russia

Abstract

Bronchiolitis obliterans (BO) is a severe form of chronic graft-versus-host disease (cGVHD) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). **Aim.** The aim of current study was to evaluate the incidence, risk factors, and clinical manifestation of BO after allo-HSCT. **Methods.** The study included 1189 adult patients who received allo-HSCT at R.M.Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia in 2008 – 2019. BO was diagnosed according to the US National Institutes of Health criteria (2014), including pulmonary function test (PFT) and high-resolution computed tomography (HRCT) of the chest. We analyzed the cumulative incidence of BO with competing events, risk factors in the Fine – Gray regression model, clinical symptoms, BO severity, and bronchial obstruction formation dynamics. **Results.** BO was diagnosed in 42 (3.5%) patients. Cumulative incidence of BO was 1.8% (95% CI, 1.2 – 2.7), 3.9 (95% CI, 2.8 – 5.2) и 4.5% (95% CI, 3.2 – 6.1) at 1, 3, and 5 years after allo-HSCT, respectively. The median time of BO onset and diagnosis was 321 (86 – 1 771) and 371 (161 – 2 134) days, respectively. Risk factors were HLA-mismatched unrelated and haploidentical donor (OP – 2.301, 95% CI, 1.247 – 4.246; $p = 0.0076$), myeloablative conditioning (OP – 2.544, 95% CI, 1.384 – 4.674; $p = 0.0026$) and GVHD prophylaxis without posttransplant cyclophosphamide (OP – 2.152, 95% CI, 1.154 – 4.013; $p = 0.0160$). The clinical manifestation included cough (88 %) and shortness of breath (90%). Bronchial wall thickening (95%) and expiratory air trapping (79%) were frequent chest HRCT findings. Mild, moderate, and severe BO was identified in 9 (21%), 12 (29%), and 21 (50%) patients, respectively. The median forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) was 39% (20 – 74). The most significant loss of bronchial conductivity was between day + 100 and 1 year after allo-HSCT. **Conclusion.** The large cohort study provided details on current incidence, risk factors, and clinical features of BO after HSCT. The results create the basis for predicting and early diagnosis of BO after allo-HSCT.

Key words: bronchiolitis obliterans, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, graft versus host reaction, respiratory function, forced expiratory volume in 1 second.

Conflict of interest. Authors report no conflicts of interest.

Funding. This study did not have any sponsor support.

Ethical review. The study was approved by the local ethics committee. All the patients gave written informed consent.

For citation: Kulagin E.A., Volkova A.G., Nikolaev I.Yu., Smirnova A.G., Golubovskaya I.K., Rabik J.D., Skvortsova R.D., Smirnova A.G., Moiseev I.S. Incidence, risk factors and clinical characteristics of bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (1): 77–88 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-77-88

Облитерирующий бронхолит (ОБ) является редким хроническим прогрессирующим воспалительным заболеванием нижних дыхательных путей и характеризуется частичным или полным нарушением воздушной проходимости бронхиол вследствие облитерации их просвета соединительной тканью [1]. В качестве потенциальных причин ОБ рассматриваются инфекции, лекарственные препараты, системные аутоиммунные заболевания, аллоиммунное повреждение при трансплантации легких (отторжение) и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в структуре хронической реакции «трансплантат против хозяина» (хРТПХ) [2]. Морфологическая картина ОБ отражает повреждение и воспаление эпителиальных клеток мелких бронхов и бронхиол и субэпителиальных структур, которые в результате неэффективной регенерации приводят к чрезмерной фибропролиферации [2, 3]. Патогенез ОБ при хРТПХ связан со сложным взаимодействием механизмов врожденного и адаптивного иммунитета [3, 4].

ОБ занимает особое место среди поздних неинфекционных осложнений алло-ТГСК, определяя неблагоприятный вариант хРТПХ с высокой инвалидизацией и летальностью. Однако до настоящего времени устоявшихся представлений о частоте, факторах риска и прогнозе ОБ не сложилось. По данным крупных одноцентровых и многоцентровых исследований, частота ОБ составляет 1–26 % и возрастает до 3–32 % у больных с предшествующей хРТПХ [5–19]. Среди потенциальных факторов риска ОБ рассматриваются возраст реципиента и донора, донор женского пола, бронхиальная обструкция до алло-ТГСК, респираторные вирусные инфекции, профилактика РТПХ метотрексатом, миелоаблативное кондиционирование (МАК) с бусульфаном, периферическая кровь – как источник трансплантата, низкий уровень имму-

ноглобулина G, анамнез острой РТПХ и хРТПХ [5–19]. По разным данным, летальность составляет от 14 до 100 % [5, 7, 8, 10, 12–19].

Значительный разброс представлений о проблеме ОБ можно связать с ретроспективным дизайном исследований, фенотипической гетерогенностью и трудностью раннего распознавания, использованием разных критериев диагноза и включения в анализ. Имеют значение изменяющиеся условия проведения алло-ТГСК, а именно – повышение возраста реципиентов, расширенный спектр показаний и предтрансплантационного лечения, внедрение немиелоаблативного кондиционирования, использование периферической крови как источника трансплантата, более частое вовлечение неродственных и гаплоидентичных доноров, новые режимы профилактики и методы лечения РТПХ, улучшение качества сопроводительной терапии и др.

В России проблема ОБ после алло-ТГСК рассматривается преимущественно у детей, в т. ч. с описанием редких вариантов течения и развитием синдрома торакальной «утечки воздуха» [20].

Исследование ОБ актуально в крупной когорте больных, перенесших алло-ТГСК. Целью данного фрагмента исследования явились оценка частоты, факторов риска, динамики формирования бронхообструкции, вариантов клинической манифестации ОБ после алло-ТГСК.

Материалы и методы

В исследование включались взрослые больные, получавшие первую алло-ТГСК по поводу различных злокачественных и незлокачественных заболеваний в Научно-исследовательском институте детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М.Горбачевой Федерального государственного

бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2008–2019 гг.

Наблюдательное исследование, одобренное локальным этическим комитетом, состояло из ретроспективной и проспективной фаз.

Всеми больными подписано информированное согласие на проведение диагностических процедур.

Ключевые характеристики больных и процедуры алло-ТГСК представлены в табл. 1.

Функция внешнего дыхания (ФВД) исследовалась при помощи спирометрии, бодиплетизмографии, выполнялись проба с бронхолитическим препаратом и оценка диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}). Все исследования осуществлялись на аппарате *MasterScreen (CareFusion 234 GmbH, Erich Jaeger, Хёхберг, Германия)* в соответствии со стандартами Американского торакального и Европейского респираторного обществ [21]. Использовались формулы должных величин *Р.Ф.Клемента* (1987) [22]. Исследование DL_{CO} проводилось методом однократного вдоха с задержкой дыхания. Использовалась газовая смесь с содержанием CO (0,25–0,30 %), гелия (8,9–10,0 %) и синтетического воздуха. Полученное значение DL_{CO} корректировалось по уровню гемоглобина в крови на момент проведения исследования. С учетом результатов предшествующего исследования использовался метод коррекции *P.Dinakar* [23, 24].

В анализ включены следующие параметры:

- общая емкость легких (ОЕЛ);
- спирометрическая жизненная емкость легких (ЖЕЛ);
- форсированная ЖЕЛ (ФЖЕЛ);
- объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФV_1$);
- соотношение $ОФV_1 / ЖЕЛ$ (индекс Тиффно);
- остаточный объем легких (ООЛ);
- соотношение $ООЛ / ОЕЛ$;
- DL_{CO} (корректированная по уровню гемоглобина);
- фактор Крога (K_{CO});
- альвеолярный объем (V_a).

Оценивались абсолютные значения показателей и их процентное отношение к должным величинам.

В проспективной фазе исследование ФВД проводилось у всех больных до и в установленные сроки после алло-ТГСК (через 100 дней после алло-ТГСК («день + 100»), 1 год, при выявлении первых признаков хРТПХ и каждые 6 мес. в течение 2 лет при наличии хРТПХ) и по клиническим показаниям.

Диагноз ОБ устанавливался согласно модифицированным критериям Национальных институтов здоровья США (2014):

- $ОФV_1 / ЖЕЛ < 0,7$ (70 %);
- $ОФV_1 < 75\%$ долж. со снижением $\geq 10\%$ за > 2 года;
- отсутствие активной инфекции нижних дыхательных путей на основании клинических симптомов, рентгенологических и микробиологических исследований;

Таблица 1
Характеристика больных ($n = 1\ 189$)

Table 1
Patient characteristics ($n = 1\ 189$)

Характеристика	Значение
Число пациентов, n (%)	1 189 (100)
Когорта:	
• ретроспективная	884 (74)
• проспективная	305 (26)
Год ТКМ:	
• ранее 2015	571 (48)
• после 2015	618 (52)
Ме (диапазон) возраста на момент алло-ТГСК, годы	33 (18–77)
Пол, n (%):	
• мужской	654 (55)
• женский	535 (45)
Диагноз, n (%):	
• ТАА	57 (5)
• ОМЛ	501 (42)
• ОЛЛ	286 (24)
• ХМЛ	102 (9)
• МДС	64 (5)
• МПЗ	40 (3)
• Лимфомы, включая ХЛЛ	139 (12)
Ме (диапазон) времени «диагноз – ТГСК», дни	454 (44–7828)
Донор, n (%):	
• HLA-совместимый сиблинг	300 (25)
• Неродственный совместимый	603 (51)
• Неродственный частично совместимый	173 (15)
• Гаплоидентичный	113 (9)
Пол донора / реципиента*:	
• женский / женский	192 (16)
• женский / мужской	233 (20)
• мужской / женский	334 (29)
• мужской / мужской	413 (35)
Режим кондиционирования, n (%):	
• МАК	417 (35)
• РИК	772 (65)
Профилактика РТПХ, n (%):	
• АТГ ± ИК, микофенолат мофетил, метотрексат	306 (26)
• ИК ± микофенолат мофетил, метотрексат	197 (16)
• птЦФ ± ИК ± микофенолат мофетил	686 (58)
Источник трансплантата, n (%):	
• КМ	484 (41)
• СКПК	705 (59)

Примечание: Ме – медиана; ТАА – тяжелая апластическая анемия; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; ХМЛ – хронический миелоидный лейкоз; МДС – миелодиспластический синдром; МПЗ – миелопролиферативные заболевания; ХЛЛ – хронический лимфолейкоз; МАК – миелоаблативное кондиционирование; РИК – редуцированная интенсивность кондиционирования; АТГ – антилимфоцитарный глобулин; ИК – ингибитор кальциневрина; птЦФ – посттрансплантационный циклофосфамид; КМ – костный мозг; СКПК – стволовые клетки периферической крови; РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»; * – в 17 случаях у больных группы без облитерирующего бронхолита пол донора не уточнен.

Note: *, the gender of the donor was not specified in 17 patients of the group without bronchiolitis obliterans.

- один из 2 сопутствующих признаков:
 - наличие «воздушных ловушек» в фазу выдоха или утолщение стенок мелких дыхательных путей, или наличие бронхолоэктазов по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки (ОГК);
 - наличие «воздушных ловушек» по данным ФВД (ООЛ > 120 % или ООЛ / ОЕЛ выше верхней границы 90%-ного доверительного интервала (ДИ)) [25].

При внелегочных проявлениях хРТПХ было достаточно первых 3 критериев.

Биопсия легкого рутинно в рамках исследования не проводилась.

Документация респираторных симптомов, факторов и степени легочной коморбидности проводилась согласно ранее описанному алгоритму [24]. Степень выраженности одышки при выполнении физической нагрузки оценивалась с помощью модифицированного вопросника по оценке одышки (*modified Medical Research Council dyspnea scale* – mMRC) [26]. Исключение инфекционного процесса в легких проводилось на основании клинических, лабораторных, микробиологических критериев, тестирования галактоманна, данных КТВР ОГК, фибробронхоскопии с комплексным исследованием бронхоальвеолярного лаважа по принятому протоколу [27]. Степень тяжести ОБ определялась по уровню ОФВ₁:

- легкая (60–79 %);
- средняя (40–59 %);
- тяжелая (≤ 39 %) [25].

КТВР ОГК выполнялась на аппаратах *Optima 660 (General Electric Hangwei Medical Systems Co. Ltd)* в режиме «вдох–выдох».

Статистический анализ когорты проведен по состоянию на 01.08.20.

Для описания дискретных факторов применялись число наблюдений и пропорции, для непрерывных величин – медианы (*Me*), диапазон значений, межквартильные размахи, 95%-ный ДИ. Межгрупповые различия оценивались с помощью критериев Манна–Уитни и Крускала–Уоллиса (количественные характеристики), точного теста Фишера и χ^2 Пирсона (категориальные характеристики). Динамика ФВД оценивалась с использованием критерия Фридмана.

Момент установления диагноза ОБ определялся датой выявления критериальных изменений ФВД, дебют – датой документации первых симптомов, определенно связанных с ОБ при исключении активного 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. Факторы риска ОБ тестируются в регрессионной модели *Fine–Gray* для конкурирующих событий. Факторы риска с уровнем статистической значимости $p < 0,10$ в однофакторном анализе оценивались в многофакторном анализе с пошаговой процедурой отбора с включением в окончательную модель при уровне значимости $p < 0,05$. В ландмарк-

анализ включались пациенты, пережившие первые 100 дней после алло-ТГСК.

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

Результаты

Частота развития и клиническая характеристика облитерирующего бронхолита

Me наблюдения за живыми пациентами составила 30 (0,9–129) мес. Диагноз ОБ установлен у 42 (3,5 %) больных всей когорты и 4,3 % из 986 больных, переживших 100 дней после алло-ТГСК («день + 100»). Удельный вес пациентов с ОБ в ретроспективной когорте был выше по сравнению с проспективной (4,5 % vs 2,5 %). С учетом конкурирующих рисков кумулятивная частота ОБ достигла 1,8 % (95%-ный ДИ – 1,2–2,7), 3,9 (95%-ный ДИ – 2,8–5,2) и 4,5 % (95%-ный ДИ – 3,2–6,1) в течение 1, 3 и 5 лет соответственно (рис. 1А). В 100-дневном ландмарке кумулятивная частота ОБ составила 2,9 % (95%-ный ДИ – 1,9–4,1), 4,7 % (95%-ный ДИ – 3,3–6,3) и 5,4 % (95%-ный ДИ – 3,8–7,3) соответственно (см. рис. 1В).

Me времени от алло-ТГСК до развития симптомов и диагностики ОБ составила 321 (86–1 771) и 371 (161–2 134) день соответственно. Диагноз ОБ установлен в течение 1-го, 2-го годов и в более поздние сроки после алло-ТГСК у 21 (50 %), 14 (33 %) и 7 (17 %) больных соответственно.

У 41 (98 %) пациента до появления симптомов ОБ отмечались другие клинические проявления хРТПХ и только в 1 (2 %) случае ОБ явился первым проявлением хРТПХ. У 18 (43 %) больных развитию ОБ предшествовали эпизоды инфекции легких и диагноз пересматривался после их купирования.

Клиническая симптоматика ОБ представлена кашлем в 88 % случаев и одышкой при физической нагрузке 0-й (9,5 %), I (5 %), II (33 %), III (47,5 %) и IV (5 %) степени тяжести при оценке по mMRC. У 3 (7 %) больных на момент установления диагноза ОБ активные жалобы со стороны бронхолегочной системы отсутствовали.

Показатели ФВД на момент диагностики ОБ приведены в табл. 2.

Ключевой критериальный параметр ОФВ₁ составлял 20–74 %_{долж.} (*Me* – 39 %). Первично положительная проба с бронхолитическим препаратом выявлена у 5 больных, однако при оценке ФВД в динамике во всех случаях стала отрицательной. На основании показателей ОФВ₁ ОБ легкой, средней и тяжелой степени установлен у 9 (21 %), 12 (29 %) и 21 (50 %) пациента соответственно. Следовательно, диагноз ОБ устанавливался достаточно поздно, когда у 50 % пациентов бронхообструкция достигала тяжелой степени. За исключением 1 пациента, у всех больных одновременно со значительным снижением ОФВ₁ отмечено повышение ООЛ > 120 % (*Me* – 193 % (108–447)).

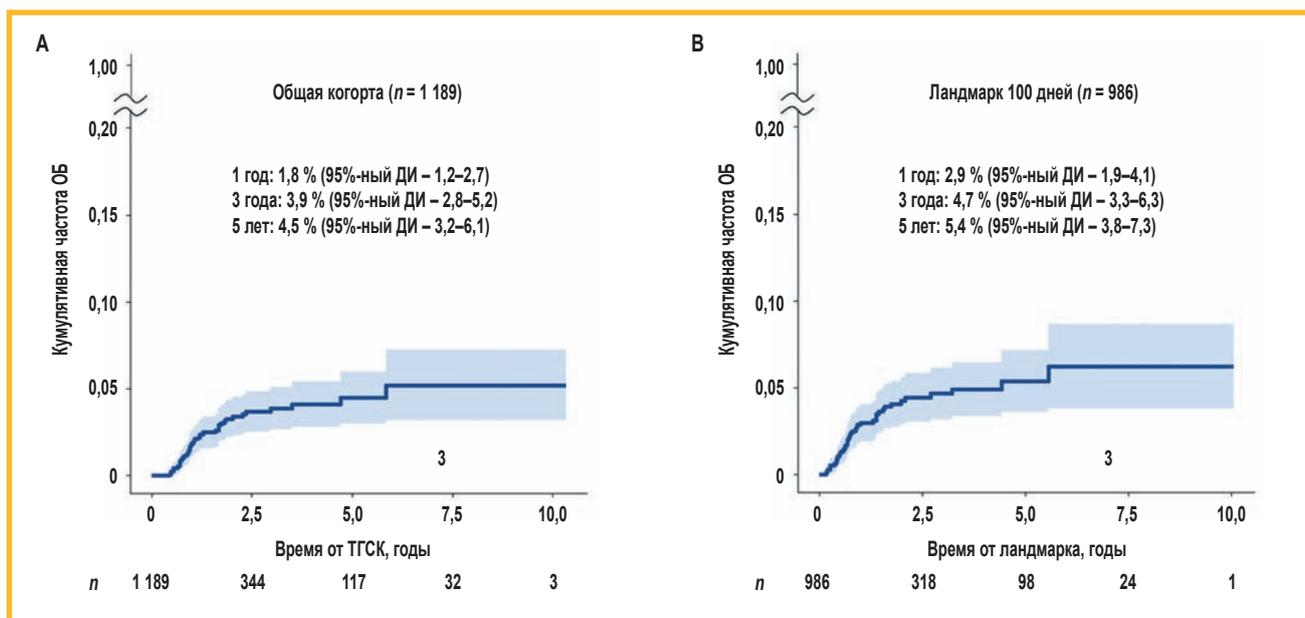


Рис. 1. Кумулятивная частота развития облитерирующего бронхиолита: А – общая когорта (n = 1 189); В – ландмарк 100 дней (n = 986). Примечание: ОБ – облитерирующий бронхиолит; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ДИ – доверительный интервал. Figure 1. Cumulative incidence of obliterating bronchiolitis: A, general cohort (n = 1 189); B, Landmark 100 days (n = 986)

Результаты исследований функции внешнего дыхания на момент диагностики облитерирующего бронхиолита (n = 42)

Таблица 2

Results of studies of the respiratory function at the time of diagnosis of obliterating bronchiolitis (n = 42)

Table 2

Параметр	Me	Диапазон		Квартиль	
		min	max	нижний	верхний
ОЕЛ, % _{доп.}	107,2	73,5	149,1	99,1	117,4
ЖЕЛ, % _{доп.}	70,2	39,3	104	62,2	87,0
ФЖЕЛ, % _{доп.}	66,5	32,4	102	54,3	79,6
ОФВ ₁ , % _{доп.}	39,2	20,0	74,1	30,0	52,6
ОФВ ₁ / ЖЕЛ, %	48,6	29,8	69,8	40,9	57,6
ООЛ, % _{доп.}	192,7	108,2	447,0	162,2	251,4
ООЛ / ОЕЛ, %	183,0	119,4	300,4	153,5	218,5
DL _{CO} (Dinakara), % _{доп.}	53,9	26,0	87,5	42,4	58,5
V _a , % _{доп.}	74,8	50,7	94,2	63,7	81,4
K _{CO} (Dinakara), % _{доп.}	62,7	34,7	110,2	56,3	74,2

Примечание: ОЕЛ – общая емкость легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная ЖЕЛ; Me – медиана; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ООЛ – остаточный объем легких; DL_{CO} – диффузионная способность легких для оксида углерода, скорректированная по уровню гемоглобина по методу Dinakara; K_{CO} – фактор Крота; V_a – альвеолярный объем.

В подавляющем большинстве случаев наблюдался обструктивный тип структуры ОЕЛ с резким повышением доли ООЛ. Так, снижение ОЕЛ < 85 % отмечено лишь в 4 случаях, тогда как уровень ЖЕЛ и ФЖЕЛ < 80 % – у 26 (62 %) и 32 (76 %) пациентов соответственно, а Me ООЛ / ОЕЛ достигала 183 %. При потенциальном ограничении экскурсии грудной клетки у 6 больных со склеродермическим фенотипом хРТПХ существенного вклада ОЕЛ в снижение не показано (Me – 97,6 % vs 107,6 % в группе без склеродермических проявлений; p = 0,659).

Наряду с критериальными нарушениями бронхиальной проводимости в группе ОБ обнаруживалась высокая частота снижения DL_{CO}. Уровень DL_{CO}

< 70 % отмечен у 83 % больных, Me DL_{CO} составила 54 % (26–88).

КТВР ОГК на момент диагностики ОБ выполнялась во всех случаях. Наиболее частыми изменениями в легких по данным КТВР ОГК были утолщение бронхиальных стенок (95 %), признаки мозаичности вентиляции («воздушные ловушки» в фазе выдоха) (79 %) и локальный пневмофиброз (79 %). Бронхиолоэктазы выявлены в 31 % случаев. Синдром торакальной утечки воздуха в дебюте ОБ не выявлялся, однако в 2 случаях развился при прогрессировании ОБ.

Детальная компьютерно-томографическая характеристика документированных случаев ОБ приведена в табл. 3.

Таблица 3
Частота отдельных компьютерно-томографических симптомов на момент диагностики облитерирующего бронхиолита (n = 42); n (%)

Table 3
Frequency of individual computed tomographic symptoms at the time of diagnosis of bronchiolitis obliterans (n = 42); n (%)

Симптом	Число больных
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)
Альвеолярная инфильтрация	3 (7,1)
Лимфаденопатия	2 (4,8)
Буллы	2 (4,8)
Эмфизема	2 (4,8)
Плевральный выпот	1 (2,4)
Ателектаз	1 (2,4)

В качестве контроля проанализированы данные КТВР ОГК больных (n = 145) без развития ОБ через 1 год после алло-ТГСК. Утолщение бронхиальных стенок, бронхиолоэктазы и «воздушные ловушки» в фазе выдоха документированы в 41 (28 %), 16 (11 %) и 14 (10 %) случаях соответственно, что было статистически значимо ниже, чем у больных с ОБ (p < 0,0001).

Факторы, ассоциированные с риском развития облитерирующего бронхиолита

С учетом зависимости частоты ОБ от сроков наблюдения после алло-ТГСК и конкурирующих рисков, оценка факторов риска проводилась в регрессионной модели *Fine–Gray* для конкурирующих событий. При проведении однофакторного анализа в общей когорте и лэндмарк-анализа 100 дней после ТГСК риск развития ОБ ассоциировался с использованием неродственного частично совместимого и гаплоидентичного донора, МАК и режима профилактики РТПХ без включения посттрансплантационного циклофосамида (птЦФ) (табл. 4).

Указанные закономерности подтверждены по результатам многофакторного анализа (рис. 2).

ОБ статистически значимо чаще развивался у пациентов, получивших гаплоидентичную и неродствен-

Таблица 4
Однофакторный анализ характеристик, ассоциированных с развитием облитерирующего бронхиолита

Table 4
Univariate analysis of characteristics associated with the development of bronchiolitis obliterans

Фактор	Общая когорта (n = 1 189)		Лэндмарк > 100 дней (n = 986)	
	ОР (95%-ный ДИ)	p	ОР (95%-ный ДИ)	p
Год ТГСК • ≥ 2015 vs < 2015	0,686 (0,363–1,296)	0,245	0,640 (0,336–1,219)	0,175
Возраст • ≥ 33 года vs < 33 лет	1,323 (0,721–2,428)	0,367	1,331 (0,725–2,444)	0,357
Пол, донор → реципиент • Ж→М vs других сочетаний	1,121 (0,541–2,324)	0,758	1,160 (0,560–2,401)	0,690
Диагноз	0,949 (0,69–1,305)	0,748	0,952 (0,696–1,301)	0,756
Анамнез БА и ХОБЛ • Да vs Нет	2,289 (0,716–7,321)	0,163	2,061 (0,645–6,585)	0,223
Курение • Да vs Нет	1,398 (0,716–2,730)	0,326	1,333 (0,683–2,604)	0,399
Источник трансплантата • СКПК vs КМ	1,425 (0,747–2,716)	0,282	1,375 (0,720–2,624)	0,335
ABO-совместимость • Нет vs Да	1,000 (0,542–1,846)	1,000	0,979 (0,530–1,808)	0,947
Донор • ЧСН и гаплоидентичный vs ПСР и ПСН	2,052 (1,104–3,814)	0,023	2,450 (1,318–4,554)	0,0046
Кондиционирование • МАК vs РИК	2,515 (1,377–4,592)	0,003	2,536 (1,388–4,633)	0,0025
Профилактика РТПХ • АТГ и / или ИК vs птЦФ	1,790 (0,956–3,350)	0,069	1,926 (1,023–3,624)	0,0422

Примечание: Ж – женский, М – мужской пол; БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; СКПК – стволовые клетки периферической крови; КМ – костный мозг; ЧСН – частично совместимый неродственный; ПСР – полностью совместимый родственный; ПСН – полностью совместимый неродственный; МАК – миелоаблативное кондиционирование, РИК – редуцированная интенсивность кондиционирования; РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»; АТГ – антилимфоцитарный глобулин; ИК – ингибитор кальциневрина; птЦФ – посттрансплантационный циклофосамид.

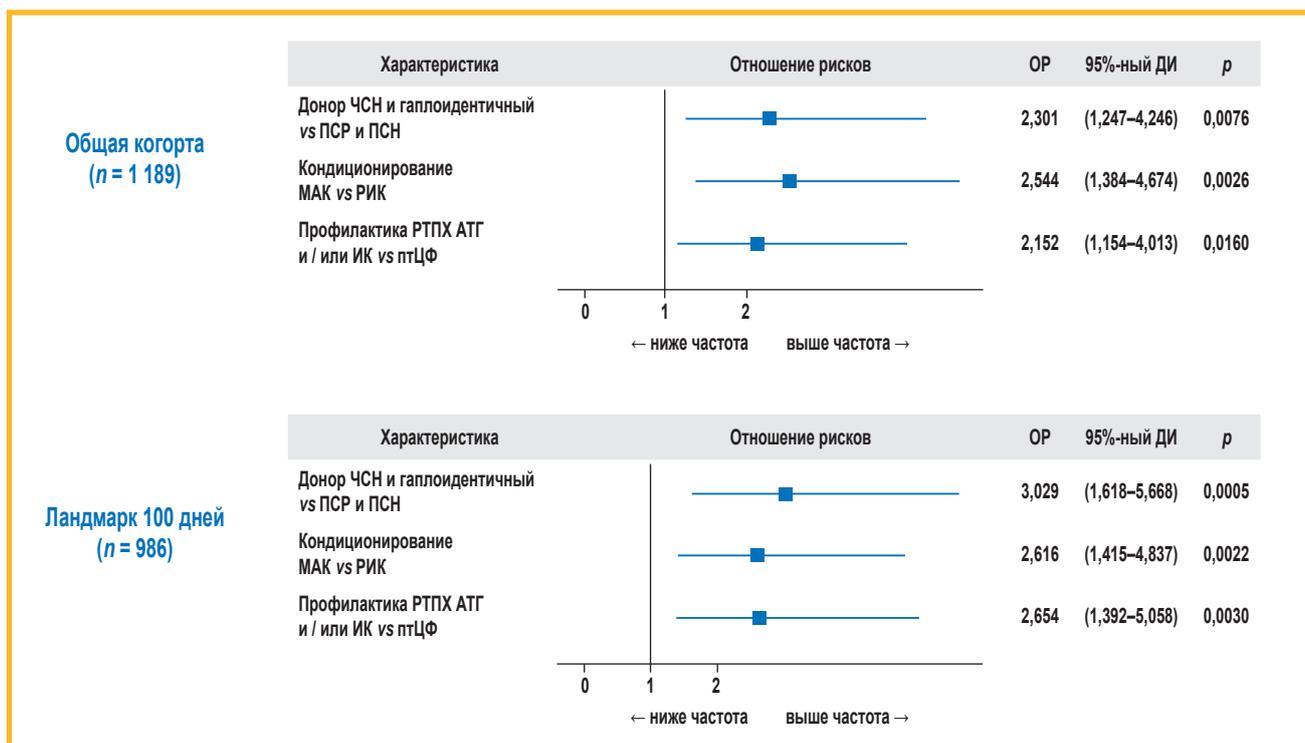


Рис. 2. Многофакторный анализ характеристик, ассоциированных с развитием облитерирующего бронхиолита

Примечание: ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; ЧСН – частично совместимый неродственный; ПСР – полностью совместимый родственник; ПСН – полностью совместимый неродственный; РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»; АТГ – анти-моцитарный глобулин; ИК – ингибитор кальциневрина; птЦФ – посттрансплантационный циклофосфамид; МАК – миелоаблативное кондиционирование; РИК – редуцированная интенсивность кондиционирования.

Figure 2. Multivariate analysis of characteristics associated with the development of bronchiolitis obliterans

ную частично совместимую алло-ТГСК (ОР – 2,301; 95%-ный ДИ – 1,247–4,246; $p = 0,0076$) с использованием МАК (ОР – 2,544; 95%-ный ДИ – 1,384–4,674; $p = 0,0026$) и режима профилактики РТПХ без включения птЦФ (ОР – 2,152; 95%-ный ДИ – 1,154–4,013; $p = 0,0160$). Аналогичные закономерности выявлены и при ландмарк-анализе больных, переживших 100 дней после алло-ТГСК.

Динамика формирования бронхообструкции

Принимая во внимание сроки установления диагноза ОБ (Me – 1 год после алло-ТГСК) и анамнестические данные о более раннем клиническом дебюте, представлялось важным установить скорость и сроки формирования бронхообструкции. В когорте больных ОБ изучался динамический профиль данных $ОФВ_1$ от первичного тестирования до алло-ТГСК до последнего тестирования. Контрольную группу составили больные, у которых ОБ не развился.

Показатели $ОФВ_1$ до алло-ТГСК статистически значимо не различались между пациентами с ОБ и контрольной группы (Me – 98,1 % (64–124) vs 99,0 % (49–145); $p = 0,3748$) (рис. 3).

У пациентов контрольной группы существенных колебаний уровня $ОФВ_1$ в течение всего срока наблюдения (анализ повторных измерений; $p = 0,9809$) не продемонстрировано. Me уровня $ОФВ_1$ в разные сроки от алло-ТГСК составила 92–101 %. Единичные документированные случаи ($n = 13$) снижения

уровня $ОФВ_1 < 75$ % на всех этапах наблюдения после алло-ТГСК не рассматривались как критериальные для установления диагноза ОБ в связи с отсутствием других необходимых критериев, преходящим характером и наличием отчетливых альтернативных причин, таких как текущая инфекция нижних дыхательных путей.

В противоположность этому у больных, у которых развился ОБ, выявлялось устойчивое прогрессирующее снижение уровня $ОФВ_1$ (анализ повторных измерений; $p = 0,00007$). При этом наиболее быстрый и значимый компонент утраты бронхиальной проводимости приходился на временной промежуток между «днем + 100» (Me – 91 %) и 1 годом (Me – 42 %) после алло-ТГСК, чем в целом объясняется Me срока установления диагноза ОБ в данной когорте. Дальнейшая динамика уровня $ОФВ_1$ наряду с естественным течением ОБ отражает ответ на предпринятое лечение у лиц с установленным диагнозом.

Обсуждение

Данное исследование посвящено оценке частоты, факторов риска и вариантов клинической манифестации ОБ у взрослых больных после алло-ТГСК. С учетом редкости этого осложнения прецизионный анализ возможен лишь в крупных когортах. В данное исследование были включены > 1 000 пациентов. Диагноз ОБ установлен у 42 (3,5 %) больных всей когорты и 4,3 % переживших первые 100 дней посттранс-

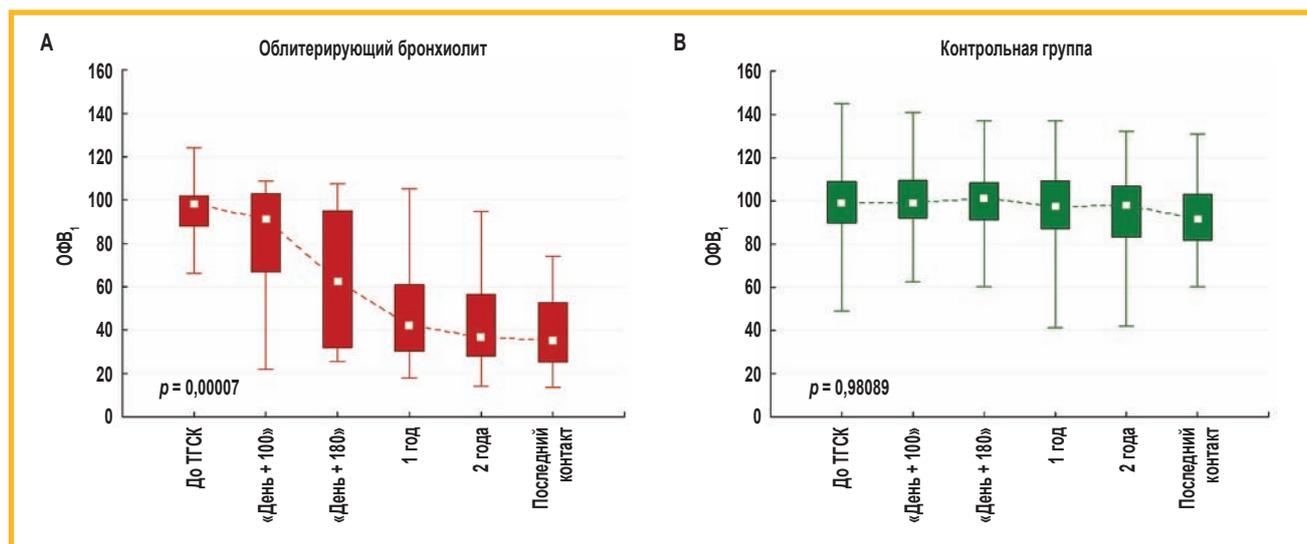


Рис. 3. Динамика показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду: А – у больных облитерирующим бронхиолитом; В – у лиц контрольной группы

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; «День + 100», «День + 180» – период между 100-м и 180-м днем после алло-ТГСК; данные представлены в виде медианы, интерквартильного размаха, минимального и максимального значений.

Figure 3. Dynamics of the forced expiratory volume indicator in the 1st second: А, in patients with obliterating bronchiolitis; В, in the control group
Note: data are presented as median, interquartile range, minimum and maximum values.

плантационного периода («день + 100»). Подобная частота ОБ после алло-ТГСК описана в ряде ранних наблюдений [9–13].

Тенденция к увеличению частоты ОБ у больных, трансплантация у которых выполнена до 2015 г., частично связана с селекцией срока наблюдения после ТГСК и может также объясняться изменениями технологии ТГСК с частым использованием кондиционирования редуцированной интенсивности и широким внедрением профилактики РТПХ на основе птЦФ [5, 16].

С учетом конкурирующих рисков (смерть до развития ОБ от других причин, отторжение трансплантата и рецидив основного заболевания) кумулятивная частота ОБ достигает плато 4,5 % в течение 5 лет после алло-ТГСК, что сопоставимо с другими данными [7, 12]. Более высокая кумулятивная частота ОБ отмечалась лишь в единичных исследованиях. Так, *A. Bergeron et al.* при использовании ландмарка в 100 дней сообщалось о кумулятивной частоте 10,7 % развития ОБ через 3 года после алло-ТГСК [17]. В данном исследовании 3-летняя кумулятивная частота развития ОБ от 100-дневного ландмарка составила 4,7 %. *S. Yoshihara et al.* также выявлена высокая кумулятивная частота (17 %) развития ОБ в течение 2 лет только при использовании МАК, тогда как после кондиционирования редуцированной интенсивности она составляла 2,3 % [16].

В 50 % всех случаев ОБ диагностировался в течение 1-го года после алло-ТГСК (*Me* – 371 день). Аналогичная *Me* времени развития ОБ отмечена в исследованиях *S. Nakaseko* и *M. Arora* (335 дней и 12,2 мес. соответственно) [8, 10]. По данным других сообщений ОБ диагностировался в более ранние сроки [6, 12, 16]. Следует отметить, что клиническая манифестация ОБ в когорте настоящего исследования существенно опережала таковую при верификации диагноза (*Me* – 321 день). По данным *S. Yoshihara et al.*, развитие

симптоматики ОБ документировано еще в более ранние сроки – 221 (102–350) день [16]. В свою очередь, *N. Fujii et al.* описан более поздний дебют ОБ (*Me* – 456 (243–1 369 дней) после алло-ТГСК [11].

В 98 % случаев в указанной когорте развитию ОБ предшествовали другие признаки хРТПХ с более частыми внелегочными поражениями кожи, слизистых, печени и т. п., что отмечается в ранних сообщениях и подтверждает патогенетическую связь ОБ с хРТПХ [7, 10, 11, 14–16, 20]. Одновременно с этим в единичных работах сообщается о более частом (26 %) дебюте хРТПХ с проявлением ОБ [12]. Таким образом, по крайней мере у части больных распознавание ОБ может быть существенно отсрочено.

В клинической картине ОБ доминировали одышка (93 %) и кашель (88 %). Более чем в 50 % случаев отмечалась одышка III–IV степени, обусловленная тяжелой бронхообструкцией на момент диагностики ОБ. В литературе описаны схожие клинические проявления ОБ после алло-ТГСК, однако степень выраженности одышки по шкале mMRC не оценивалась [9, 11, 12, 16, 17, 29].

Степень бронхообструкции по показателям ОФВ₁ и ООЛ в ранее описанных когортах составляла 47–59 и 135–179 % соответственно [9, 13, 14]. Наряду с клиническими характеристиками это позволяет предполагать, что в данном исследовании установление диагноза ОБ происходило на более поздних этапах – при формировании тяжелой бронхообструкции и выраженного феномена «воздушных ловушек» (*Me* ОФВ₁ – 39 %, ООЛ – 193 %). Элементы рестриктивных нарушений обнаружены у небольшого числа больных (9,5 %). При этом существенного значения внелегочного механизма, связанного с ограничением экскурсии грудной клетки при склеродермическом варианте хРТПХ, не выявлено.

Снижение диффузии газов (Me уровня DL_{CO} – 53–63 %) при ОБ после алло-ТГСК описано в единичных исследованиях [13, 14]. У 83 % больных отмечено критериальное снижение DL_{CO} , скорректированного по уровню гемоглобина. Эти данные должны интерпретироваться осторожно, поскольку диффузионные нарушения характерны для реципиентов гемопоэтических стволовых клеток, что обусловлено широким спектром факторов повреждения легких. У 69 % больных при обследовании до алло-ТГСК продемонстрировано снижение DL_{CO} [24]. Следовательно, вклад ОБ в формирование нарушений диффузии должен быть верифицирован при отсутствии таковых до алло-ТГСК.

Дополнительные критерии для диагностики ОБ могут быть получены по данным КТВР ОГК [25]. Подтверждены характерные рентгенологические паттерны в виде утолщения стенок бронхиального дерева (95 %), «воздушных ловушек» в фазе выдоха (79 %) и бронхиолоэктазов (31 %). В литературе частота этих признаков сильно различается (2–85 %), что может свидетельствовать об индивидуальных сроках формирования, неспецифичности или недостаточной стандартизации их оценки [9, 14, 15]. Следует отметить, что утолщение стенок бронхиального дерева выявлялось относительно часто и у пациентов контрольной группы через 1 год после алло-ТГСК (28 %), а также до трансплантации (19 %) [24]. Однако у пациентов контрольной группы значительно реже формировались «воздушные ловушки» (10 %) и бронхиолоэктазы (11 %), а до алло-ТГСК эти симптомы выявлялись лишь в 2–4 % случаев [24], что позволяет констатировать диагностическую ценность этих паттернов. На момент диагностики ОБ не обнаружена торакальная «утечка воздуха», описанная у детей [20].

Поскольку ОБ рассматривается в структуре хРТПХ, при оценке факторов риска РТПХ как таковая не учитывалась, внимание было сосредоточено на характеристиках, известных на момент алло-ТГСК. Учитывались пол и возраст реципиентов, статус табакокурения и бронхообструктивные заболевания в анамнезе, диагноз, пол донора, соотношение пола донора / реципиента, режимы кондиционирования и профилактики РТПХ, источник трансплантата.

Отмечена более высокая частота развития ОБ у реципиентов старшей возрастной группы, при выборе донора женского пола и стволовых клеток периферической крови в качестве источника трансплантата [5, 8, 10–12, 15, 17–19]. Также фактором риска ОБ выступают предтрансплантационные бронхообструктивные нарушения (снижение O_{FV_1} / ФЖЕЛ) [18, 19]. Значимость указанных факторов в исследовании не продемонстрирована.

Повышенный риск развития ОБ при использовании МАК показан ранее [5, 16]. Эта связь в полной мере подтвердилась в общей когорте и при ландмарк-анализе данных пациентов, переживших 100 дней после алло-ТГСК.

Особенностями исследования явились анализ ТГСК от частично совместимых неродственных

и гаплоидентичных доноров и оценка профилактики РТПХ с включением птЦФ. По данным одно- и многофакторных анализов, проведенных в общей когорте и группе пациентов, переживших 100 дней после алло-ТГСК, показана более высокая частота развития ОБ у лиц, получавших алло-ТГСК от частично совместимого и гаплоидентичного донора при использовании режима профилактики РТПХ без включения птЦФ, что ранее не было документировано.

У больных ОБ и контрольной группы проведен анализ динамики O_{FV_1} от предтрансплантационного тестирования до последнего контакта. Уровень O_{FV_1} до алло-ТГСК в сравниваемых группах статистически значимо не различался, что соответствует раннему общению [13]. По другим данным, Me O_{FV_1} до алло-ТГСК была ниже у пациентов, у которых развился ОБ [14].

Значимой динамики показателя O_{FV_1} после алло-ТГСК в контрольной группе не продемонстрировано, что подтверждено *J. W. Chien* [19]. При ОБ выявлено стойкое прогрессирующее снижение O_{FV_1} , наиболее выраженное между «днем + 100» и 12-м месяцем посттрансплантационного периода. Подобная отрицательная динамика ФВД описана в работах [13, 17, 19], что указывает на прогрессирующее течение и необходимость раннего распознавания и лечения ОБ.

Особую сложность представляют пациенты, у которых снижен показатель O_{FV_1} на относительно ранних сроках после алло-ТГСК. Формирование бронхообструктивных нарушений по данным ФВД может быть обусловлено текущей инфекцией нижних дыхательных путей, при которой наряду с КТВР ОГК требуется углубленное клиническое обследование с комплексным микробиологическим исследованием бронхоальвеолярного лаважа. Критериями диагностики предусматривается отсутствие активного инфекционного процесса [25], однако возможно выявление сочетания ОБ и бактериального, вирусного и / или микотического бронхоолита, при которых затруднена диагностика. В данном исследовании транзитное снижение O_{FV_1} наблюдалось у 1 % пациентов и после купирования инфекции показатель возвращался к нормальному значению. Однако у 18 больных (1,5 % всей когорты и 43 % больных ОБ) при динамическом тестировании ФВД после купирования инфекции подтвердился диагноз ОБ.

Заключение

В структуре хРТПХ ОБ выступает одним из самых серьезных осложнений алло-ТГСК. При прогрессирующем течении ОБ, ассоциированном с инвалидизацией и неблагоприятным прогнозом, требуются раннее выявление и лечение. По данным представленного одного из крупнейших в мире исследований характеризуются частота, факторы риска, клиническая манифестация и динамика формирования ОБ на современном этапе развития технологии алло-ТГСК. Благодаря полученным результатам может быть расширено представление о данном редком осложнении, что может оказать существенную помощь в своевременной диаг-

ностике ОБ при междисциплинарном сотрудничестве гематологов и пульмонологов.

Список сокращений

алло-ТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
 АТГ – антиtimoцитарный глобулин
 «день + 100» – период 100 дней после алло-ТГСК
 ДИ – доверительный интервал
 ЖЕЛ – жизненная емкость легких
 ИК – ингибитор кальциневрина
 КМ – костный мозг
 КТВР – компьютерная томография высокого разрешения
 МАК – миелоаблативное кондиционирование
 МДС – миелодиспластический синдром
 МПЗ – миелопролиферативные заболевания
 ОБ – облитерирующий бронхолит
 ОГК – органы грудной клетки
 ОЕЛ – общая емкость легких
 ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз
 ОМЛ – острый миелоидный лейкоз
 ООЛ – остаточный объем легких
 ОР – относительный риск
 ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
 ПСН – полностью совместимый неродственный
 ПСР – полностью совместимый родственный
 птЦФ – посттрансплантационный циклофосфамид
 РИК – редуцированная интенсивность кондиционирования
 РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»
 СКПК – стволовые клетки периферической крови
 ТАА – тяжелая апластическая анемия
 ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
 ФВД – функция внешнего дыхания
 ФЖЕЛ – форсированная ЖЕЛ
 ХЛЛ – хронический лимфолейкоз
 ХМЛ – хронический миелоидный лейкоз
 хРТПХ – хроническая реакция «трансплантат против хозяина»
 ЧСН – частично совместимый неродственный
 DL_{CO} – диффузионная способность легких для оксида углерода
 K_{CO} – фактор Крота
 Me – медиана
 V_a – альвеолярный объем

Литература

1. Чучалин А.Г., ред. Пульмонология: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
2. Barker A.F., Bergeron A., Rom W.N., Hertz M.I. Obliterative bronchiolitis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (19): 1820–1828. DOI: 10.1056/NEJMr1204664.
3. Zeiser R., Blazar B.R. Pathophysiology of chronic graft-versus-host disease and therapeutic targets. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (26): 2565–2579. DOI: 10.1056/NEJMr1703472.
4. Cooke K. R., Luznik L., Sarantopoulos S. et al. 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. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2017; 23 (2): 211–234. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.09.023.
5. Santo Tomas L.H., Loberiza F.R. Jr, Klein J.P. et al. Risk factors for bronchiolitis obliterans in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for leukemia. *Chest.* 2005; 128 (1): 153–161. DOI: 10.1378/chest.128.1.153.
6. Holland H.K., Wingard J.R., Beschoner W.E. et al. Bronchiolitis obliterans in bone marrow transplantation and its relationship to chronic graft-versus-host disease and low serum IgG. *Blood.* 1988; 72 (2): 621–627. DOI: 10.1182/blood.V72.2.621.621.
7. Dudek A.Z., Mahaseth H., DeFor T.E., Weisdorf D.J. Bronchiolitis obliterans in chronic graft-versus-host disease: analysis of risk factors and treatment outcomes. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2003; 9 (10): 657–666. DOI: 10.1016/s1083-8791(03)00242-8.
8. Nakaseko C., Ozawa S., Sakaida E. et al. Incidence, risk factors and outcomes of bronchiolitis obliterans after allogeneic stem cell transplantation. *Int. J. Hematol.* 2011; 93 (3): 375–382. DOI: 10.1007/s12185-011-0809-8.
9. Uhlving H.H., Andersen C.B., Christensen I.J. et al. Biopsy-verified bronchiolitis obliterans and other noninfectious lung pathologies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2015; 21 (3): 531–538. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.004.
10. Arora M., Cutler C.S., Jagasia M.H. et al. Late acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2016; 22 (3): 449–455. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.10.018.
11. Fujii N., Nakase K., Asakura S. et al. Bronchiolitis obliterans with allogeneic hematopoietic cell transplantation: a 10-year experience of the Okayama BMT Group. *Int. J. Hematol.* 2014; 99 (5): 644–651. DOI: 10.1007/s12185-014-1556-4.
12. Vieira A.G., Funke V.A.M., Nunes E.C. et al. Bronchiolitis obliterans in patients undergoing allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2014; 49 (6): 812–817. DOI: 10.1038/bmt.2014.25.
13. Rhee C.K., Ha J.H., Yoon B.S. et al. Risk factor and clinical outcome of bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Yonsei Med. J.* 2016; 57 (2): 365–372. DOI: 10.3349/ymj.2016.57.2.365.
14. Au B.K.C., Au M.A., Chien J.W. Bronchiolitis obliterans syndrome epidemiology after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2011; 17 (7): 1072–1078. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.11.018.
15. Bergeron A., Godet C., Chevret S. et al. Bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic SCT: phenotypes and prognosis. *Bone Marrow Transplant.* 2013; 48 (6): 819–824. DOI: 10.1038/bmt.2012.241.
16. Yoshihara S., Tateishi U., Ando T. Lower incidence of bronchiolitis obliterans in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning compared with myeloablative conditioning. *Bone Marrow Transplant.* 2005; 35 (12): 1195–1200. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704985.
17. Bergeron A., Chevret S., de Latour R.P. et al. Noninfectious lung complications after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (5): 1702617. DOI: 10.1183/13993003.02617-2017.
18. Clark J.G., Schwartz D.A., Flournoy N. et al. Risk factors for airflow obstruction in recipients of bone marrow transplants. *Ann. Intern. Med.* 1987; 107 (5): 648–656. DOI: 10.7326/0003-4819-107-5-648.
19. Chien J.W., Martin P.J., Gooley T.A. et al. Airflow obstruction after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168 (2): 208–214. DOI: 10.1164/rccm.200212-1468OC.
20. Терещенко Г.В., Терновая Е.С., Шелихова Л.Н. и др. Синдром торакальной «утечки воздуха»: частота встречаемости и рентгенологическая семиотика в структуре поздних неинфекционных поражений легких у детей после аллогенной ТГКС. *Вопросы гематологии / онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2019; 18 (2): 92–102. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-92-102.
21. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (5): 948–968. DOI: 10.1183/09031936.05.00035205.
22. Клемент П.Ф. Принципиальные и методические основы разработки единой системы должных величин. В кн.: Клемент П.Ф.

- Современные проблемы клинической физиологии дыхания. Л.; 1987: 5–19.
23. Dinakara P., Blumenthal W.S., Johnston R.F. et al. The effect of anemia on pulmonary diffusing capacity with derivation of a correction equation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1970; 102 (6): 965–969. DOI: 10.1164/arrd.1970.102.6.965.
 24. Kulagin E.A., Volkova A.G., Nikolaev I.Yu., Goloshchapov O.V. Clinical features and prognostic value of functional disorders and pulmonary comorbidity in adult patients prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cell. Ther. Transplant.* 2019; 8 (2): 26–37. DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-2019-8-2-26-37.
 25. Jagasia M.H., Greinix H.T., Arora M. et al. 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. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2015; 21 (3): 389–401. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001.
 26. Bestall J.C., Paul E.A., Garrod R. et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1999; 54 (7): 581–586. DOI: 10.1136/thx.54.7.581.
 27. Волкова А.Г., Фролова А.С., Швецов А.Н. и др. Значение бронхоальвеолярного лаважа для диагностики инфекционных поражений легких у детей с онкогематологическими заболеваниями после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Педиатрия.* 2019; 98 (4): 32–39. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-32-39.
- Поступила: 08.12.20**
Принята к печати: 05.04.21
- ## References
1. Chuchalin A.G. [Pulmonology: National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2013 (in Russian).
 2. Barker A.F., Bergeron A., Rom W.N., Hertz M.I. Obliterative bronchiolitis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (19): 1820–1828. DOI: 10.1056/NEJMra1204664.
 3. Zeiser R., Blazar B.R. Pathophysiology of chronic graft-versus-host disease and therapeutic targets. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (26): 2565–2579. DOI: 10.1056/NEJMra1703472.
 4. Cooke K. R., Luznik L., Sarantopoulos S. et al. 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. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2017; 23 (2): 211–234. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.09.023.
 5. Santo Tomas L.H., Loberiza F.R. Jr, Klein J.P. et al. Risk factors for bronchiolitis obliterans in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for leukemia. *Chest.* 2005; 128 (1): 153–161. DOI: 10.1378/chest.128.1.153.
 6. Holland H.K., Wingard J.R., Beschoner W.E. et al. Bronchiolitis obliterans in bone marrow transplantation and its relationship to chronic graft-v-host disease and low serum IgG. *Blood.* 1988; 72 (2): 621–627. DOI: 10.1182/blood.V72.2.621.621.
 7. Dudek A.Z., Mahaseth H., DeFor T.E., Weisdorf D.J. Bronchiolitis obliterans in chronic graft-versus-host disease: analysis of risk factors and treatment outcomes. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2003; 9 (10): 657–666. DOI: 10.1016/s1083-8791(03)00242-8.
 8. Nakaseko C., Ozawa S., Sakaida E. et al. Incidence, risk factors and outcomes of bronchiolitis obliterans after allogeneic stem cell transplantation. *Int. J. Hematol.* 2011; 93 (3): 375–382. DOI: 10.1007/s12185-011-0809-8.
 9. Uhlving H.H., Andersen C.B., Christensen I.J. et al. Biopsy-verified bronchiolitis obliterans and other noninfectious lung pathologies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2015; 21 (3): 531–538. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.004.
 10. Arora M., Cutler C.S., Jagasia M.H. et al. Late acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2016; 22 (3): 449–455. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.10.018.
 11. Fujii N., Nakase K., Asakura S. et al. Bronchiolitis obliterans with allogeneic hematopoietic cell transplantation: a 10-year experience of the Okayama BMT Group. *Int. J. Hematol.* 2014; 99 (5): 644–651. DOI: 10.1007/s12185-014-1556-4.
 12. Vieira A.G., Funke V.A.M., Nunes E.C. et al. Bronchiolitis obliterans in patients undergoing allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2014; 49 (6): 812–817. DOI: 10.1038/bmt.2014.25.
 13. Rhee C.K., Ha J.H., Yoon B.S. et al. Risk factor and clinical outcome of bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Yonsei Med. J.* 2016; 57 (2): 365–372. DOI: 10.3349/ymj.2016.57.2.365.
 14. Au B.K.C., Au M.A., Chien J.W. Bronchiolitis obliterans syndrome epidemiology after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2011; 17 (7): 1072–1078. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.11.018.
 15. Bergeron A., Godet C., Chevret S. et al. Bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic SCT: phenotypes and prognosis. *Bone Marrow Transplant.* 2013; 48 (6): 819–824. DOI: 10.1038/bmt.2012.241.
 16. Yoshihara S., Tateishi U., Ando T. Lower incidence of bronchiolitis obliterans in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning compared with myeloablative conditioning. *Bone Marrow Transplant.* 2005; 35 (12): 1195–1200. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704985.
 17. Bergeron A., Chevret S., de Latour R.P. et al. Noninfectious lung complications after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (5): 1702617. DOI: 10.1183/13993003.02617-2017.
 18. Clark J.G., Schwartz D.A., Flournoy N. et al. Risk factors for airflow obstruction in recipients of bone marrow transplants. *Ann. Intern. Med.* 1987; 107 (5): 648–656. DOI: 10.7326/0003-4819-107-5-648.
 19. Chien J.W., Martin P.J., Gooley T.A. et al. Airflow obstruction after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168 (2): 208–214. DOI: 10.1164/rccm.200212-1468OC.
 20. Tereshchenko G.V., Ternovaya E.S., Shelikhova L.N. et al. [The thoracic air-leak syndrome (TALS): the frequency of occurrence and radiological signs in the structure of late non-infectious lung lesions in children after the allogeneic HSCT]. *Voprosy gematologii / onkologii i immunopatologii v pediatrii.* 2019; 18 (2): 92–102. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-92-102 (in Russian).
 21. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (5): 948–968. DOI: 10.1183/09031936.05.00035205.
 22. Klement R. F. [Fundamental and methodological foundations for the development of a unified system of due values]. In: Klement R.F. [Modern problems of clinical physiology of respiration]. Leningrad; 1987: 5–19 (in Russian).
 23. Dinakara P., Blumenthal W.S., Johnston R.F. et al. The effect of anemia on pulmonary diffusing capacity with derivation of a correction equation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1970; 102 (6): 965–969. DOI: 10.1164/arrd.1970.102.6.965.
 24. Kulagin E.A., Volkova A.G., Nikolaev I.Yu., Goloshchapov O.V. Clinical features and prognostic value of functional disorders and pulmonary comorbidity in adult patients prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cell. Ther. Transplant.* 2019; 8 (2): 26–37. DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-2019-8-2-26-37.
 25. Jagasia M.H., Greinix H.T., Arora M. et al. 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. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2015; 21 (3): 389–401. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001.
 26. Bestall J.C., Paul E.A., Garrod R. et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1999; 54 (7): 581–586. DOI: 10.1136/thx.54.7.581.
 27. Volkova A.G., Frolova A.S., Shvetsov A.N. et al. [Bronchoalveolar lavage value for diagnosis of lungs infectious lesions in children with oncohematological diseases after hematopoietic stem cells transplantation]. *Pediatriya.* 2019; 98 (4): 32–39. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-32-39 (in Russian).

Received: December 08, 2020

Accepted for publication: April 05, 2021

Информация об авторах / Author Information

Кулагин Егор Александрович — ассистент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В.Черноруцкого с клиникой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-67-46; e-mail: egor.kulagin.spb@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4309-8186>)

Egor A. Kulagin, Assistant of M.Chernorutskiy Department of Hospital Therapy with clinic, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-67-46; e-mail: egor.kulagin.spb@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4309-8186>)

Волкова Алиса Георгиевна — к. м. н., заведующая отделением восстановительной медицины Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М.Горбачевой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-62-65; e-mail: alisa-md@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3183-3462>)

Alisa G. Volkova, Candidate of Medicine, Head of Rehabilitative Medical Department, R.M.Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-62-65; e-mail: alisa-md@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3183-3462>)

Николаев Илья Юрьевич — врач-рентгенолог Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М.Горбачевой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-62-65; e-mail: ilya511@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8589-4618>)

Ilya Yu. Nikolaev — Radiologist, R.M.Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-62-65; e-mail: ilya511@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8589-4618>)

Смирнова Анна Геннадьевна — к. м. н., заведующая поликлиническим отделением для взрослых Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М.Горбачевой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-62-36; e-mail: dr.annasmirnova@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2814-7683>)

Anna G. Smirnova, Candidate of Medicine, Head of Outpatient Department with day care facilities for adults, R.M.Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-62-36; e-mail: dr.annasmirnova@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2814-7683>)

Голубовская Ирина Константиновна — к. м. н., врач-гематолог Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М.Горбачевой Федерального государственного

бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-62-36; e-mail: dr.irinagolubovskaya@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0469-7338>)

Irina K. Golubovskaya, Candidate of Medicine, Hematologist, R.M.Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-62-36; e-mail: dr.irinagolubovskaya@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0469-7338>)

Рабик Юлия Дмитриевна — к. м. н., заведующая отделением функциональной диагностики № 2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-78-29; e-mail: fvd-lab2@yandex.ru

Julia D. Rabik, Candidate of Medicine, Head of Department of Functional Diagnostics No.2, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-78-29; e-mail: fvd-lab2@yandex.ru

Скворцова Руфь Дмитриевна — врач функциональной диагностики отделения функциональной диагностики № 2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-78-29; e-mail: grutata@gmail.com

Ruf' D. Skvortsova, Physician of functional diagnostics, Department of Functional Diagnostics No.2, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-78-29; e-mail: grutata@gmail.com

Моисеев Иван Сергеевич — д. м. н., заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М.Горбачевой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-62-65; e-mail: moisiv@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4332-0114>)

Ivan S. Moiseev, Doctor of Medicine, Deputy Director for science, R.M.Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-62-65; e-mail: moisiv@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4332-0114>)

Трофимов Василий Иванович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В.Черноруцкого с клиникой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-67-46; e-mail: trofvi@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6430-6960>)

Vasily I. Trofimov, Doctor of Medicine, Professor, Head of M.Chernorutskiy Department of Hospital Therapy with clinic, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-67-46; e-mail: trofvi@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6430-6960>)

Участие авторов

Кулагин Е.А. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка результатов, подготовка рукописи (20 %)

Волкова А.Г. — сбор и обработка материала (10 %)

Николаев И.Ю. — сбор и обработка материала (10 %)

Смирнова А.Г. — сбор и обработка материала (10 %)

Голубовская И.К. — сбор и обработка материала (10 %)

Рабик Ю.Д. — сбор и обработка материала (10 %)

Скворцова Р.Д. — сбор и обработка материала (10 %)

Моисеев И.С. — концепция и дизайн исследования, редактирование (10 %)

Трофимов В.И. — концепция и дизайн исследования, редактирование (10 %)

Все авторы внесли существенный вклад в обследование и лечение больных, проведение анализа и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Kulagin E.A. — research concept and design, data collection and processing, statistical analysis, writing the manuscript (20%)

Volkova A.G. — data collection and processing (10%)

Nikolaev I.Yu. — data collection and processing (10%)

Smirnova A.G. — data collection and processing (10%)

Golubovskaya I.K. — data collection and processing (10%)

Rabik Ju.D. — data collection and processing (10%)

Skvortsova R.D. — data collection and processing (10%)

Moiseev I.S. — research concept and design, editing (10%)

Trofimov V.I. — research concept and design, editing (10%)

All authors made a significant contribution to the examination and treatment of patients, analysis and preparation of the article, read and approved the final version before publication.