



Клинические случаи
УДК 616.235-002-08 : 616.15-018.46-089.843-036.8
<https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-4-61-67>

УСПЕШНЫЙ ВАРИАНТ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ОБЛИТЕРИРУЮЩЕГО БРОНХИОЛИТА ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Е. А. КУЛАГИН, Н. Ю. ЦВЕТКОВ,
П. К. ХОРОШЕВА, О. В. ЛУКИНА,
Ю. Д. РАБИК, И. С. МОИСЕЕВ

Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика
И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 09.11.2025; одобрена после рецензирования 30.11.2025; принята к публикации 02.02.2026

Резюме

Синдром облитерирующего бронхиолита (СОБ) – редкое неинфекционное бронхолегочное осложнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) с неблагоприятным прогнозом. В настоящей статье представлен случай эффективного лечения СОБ после алло-ТГСК с достижением терапевтического ответа в короткие сроки.

Ключевые слова: синдром облитерирующего бронхиолита, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, реакция «трансплантат против хозяина», объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, ингаляционный глюкокортикостероид, руксолитиниб, частичный ответ

Для цитирования: Кулагин Е. А., Цветков Н. Ю., Хорошева П. К., Лукина О. В., Рабик Ю. Д., Моисеев И. С. Успешный вариант лечения синдрома облитерирующего бронхиолита тяжелой степени после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости.* 2025;104(4):61–67. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-4-61-67>.

* **Автор для переписки:** Егор Александрович Кулагин, Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. E-mail: egor.kulagin.spb@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4309-8186>.

Clinical cases

A SUCCESSFUL TREATMENT OPTION OF SEVERE BRONCHIOLITIS OBLITERANS SYNDROME AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

EGOR A. KULAGIN, NIKOLAI YU. TCVETKOV,
POLINA K. KHOROSHEVA, OLGA V. LUKINA,
JULIA D. RABIK, IVAN S. MOISEEV

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

The article was submitted 09.11.2025; approved after reviewing 30.11.2025; accepted for publication 02.02.2026

Summary

Bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) is a rare non-infectious bronchopulmonary complication of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) with an unfavorable prognosis. This article presents a case of effective BOS treatment after allo-HSCT with therapeutic response achievement in a short time.

Keywords: bronchiolitis obliterans syndrome, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, graft versus host disease, forced expiratory volume in 1 second, inhaled corticosteroid, ruxolitinib, partial response

For citation: Kulagin E. A., Tcvetkov N. Yu., Khorosheva P. K., Lukina O. V., Rabik Ju. D., Moiseev I. S. A successful treatment option of severe bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *New St. Petersburg Medical Records.* 2025;104(4):61–67. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-4-61-67>.

* **Corresponding author:** Egor A. Kulagin, Pavlov University, 6–8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: egor.kulagin.spb@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4309-8186>.

Введение

Синдром облитерирующего бронхиолита (СОБ) является редкой формой повреждения бронхолегочной системы (БЛС) в структуре хронической реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), развивающимся на поздних сроках после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) [1–4]. Острое воспаление и альтерация стенок бронхиального дерева, вызванные донорскими

ими иммунными клетками, сменяются хроническим воспалением и репарацией с формированием соединительнотканного матрикса в виде облитерации бронхов, сужения их просвета с развитием бронхообструктивного синдрома [5, 6]. На сегодняшний день для диагностики СОБ после алло-ТГСК существуют критерии Национальных институтов здравоохранения США (NIH) 2005, 2014 гг., однако стандарты лечения СОБ не разработаны [7, 8]. Среди возможных вариантов терапии СОБ предлагается

использование протокола FAM (ФАМ) в виде комбинации ингаляционного глюкокортикостероидного гормона (иГКС) флутиказона, антибактериального препарата из группы макролидов азитромицина и антилейкотриенового препарата (АЛТР) монтелукаста. Возможно применение иГКС в сочетании с длительно действующими β 2-агонистами (ДДБА), а также длительно действующими антихолинергическими препаратами (ДАХП) [9–12]. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрены 3 препарата иммуносупрессивной терапии (ИСТ) для лечения различных органных проявлений РТПХ (в том числе при СОБ) – ингибитор системы янус-киназ $\frac{1}{2}$ (JAK $\frac{1}{2}$) руксолитиниб, ингибитор тирозинкиназы брутона ибрутиниб и новый препарат – ингибитор Rho-2-киназы белумосудил, однако данные об их эффективности на данный момент ограничены относительно небольшим числом наблюдений [13].

Клиническое наблюдение

Пациент 52 лет с диагнозом «острый миелобластный лейкоз» (ОМЛ) наблюдается в клинике НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии (НИИ ДОГиТ) 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 после алло-ТГСК.

Диагноз ОМЛ M0-M1 вариант по FAB-классификации был установлен в июне 2022 г. Пациент получал химиотерапию (ХТ) с целью индукции и консолидации ремиссии, в общей сложности 17 курсов ХТ с июня 2022 г. по май 2023 г. (2 курса по протоколу «7+3» (цитарабин + даунорубин, цитарабин + идарубин), 1 курс по протоколу FLAG (флударабин + цитарабин + филграстим), 1 курс по протоколу Ven+LD-Ara-C (венетолакс + малые дозы цитарабина) и 13 курсов Ven+Aza (венетолакс + азацитидин)). 18 июля 2023 г. пациенту была проведена гаплоидентичная алло-ТГСК, источник трансплантата – стволовые клетки периферической крови, режим кондиционирования с редуцированной интенсивностью флударабин + бусульфан, профилактика РТПХ (такролимус, микофенолат мофетил, посттрансплантационный циклофосфамид). По данным предтрансплантационного функционального исследования внешнего дыхания (ФВД) от 20 июня 2023 г.: жизненная емкость легких (ЖЕЛ) 113,8%, форсированная ЖЕЛ 108,1%, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1) 107%, индекс Тиффно 74,53%, общая емкость легких (ОЕЛ) 105%, функциональная остаточная емкость (ФОЕ) 106,1%, остаточный объем легких (ООЛ) 95,8%, диффузионная способность легких для оксида углерода (DLco) 77,7%. Бронходилатационный тест (БДТ) отрицательный. Показатель DLco до алло-ТГСК соответствует среднему риску развития ранних пост-

трансплантационных осложнений со стороны БЛС (2 балла по шкале Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index (HCT-CI), 2005). По данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) до алло-ТГСК от 26 июня 2023 г.: «свежих» очаговых и инфильтративных изменений не выявлено; в S4 левого легкого отмечается очаговоподобное уплотнение с тяжами к плевре и воздухосодержащей полостью в структуре 1,3x1,1x1,8 см (поствоспалительного характера?). Генез полостного образования левого легкого неизвестен. Хронические заболевания БЛС до алло-ТГСК отсутствуют. Вредные привычки (курение) пациент отрицает. Ранее работал механизатором в сельском хозяйстве, в анамнезе имеет профессиональные вредности в виде контакта с бензином, дизельным топливом, горюче-смазочными материалами.

В раннем посттрансплантационном периоде на день 2 августа 2023 г. (+ 15 дней после алло-ТГСК) появление признаков острой РТПХ кожи 3 ст., к ИСТ добавлены топический вариант ингибитора кальциневрина (ИКН) такролимуса в виде мази и системный глюкокортикостероидный гормон (сГКС) преднизолон в дозе 1 мг/кг массы тела с постепенным снижением дозы. На фоне проводимого лечения отмечена положительная динамика в виде разрешения кожной РТПХ, 28 августа 2023 г. (+ 41 дней после алло-ТГСК) сГКС отменены.

В ходе дальнейшего наблюдения появления новых признаков РТПХ не отмечено, в связи с чем 13 мая 2024 г. (+ 300 дней после алло-ТГСК) ИСТ полностью отменены.

Через 2 месяца, 10 июля 2024 г. (+ 358 дней после алло-ТГСК) появление признаков хронической РТПХ в виде поражения кожи 1 ст., глаз 1 ст. и слизистой оболочки полости рта 1–2 ст., в связи с чем была возобновлена ИСТ (ИКН такролимус 1 мг 2 раза в сутки).

Спустя 4 месяца, в ноябре 2024 г. (+499 дней после алло-ТГСК) на фоне ИСТ отмечена стабилизация течения хронической РТПХ (сохранение признаков в виде поражения кожи 1 ст., глаз 1 ст. и слизистой оболочки полости рта 1–2 ст.), продолжена терапия такролимусом 1 мг 2 раза в сутки.

Через полгода в конце марта 2025 г. пациент отмечает появление респираторных симптомов в виде кашля с отхождением слизистой мутной мокроты до 4–5 плевков в сутки и экспираторной одышки при выполнении значительной физической нагрузки (0–1 балл при заполнении опросника Modified Medical Research Council). При прохождении посттрансплантационного контрольного обследования по данным КТ ОГК от 3 апреля 2025 г. (+ 625 дней после алло-ТГСК) выявлены признаки утолщения бронхиальных стенок, расширение просвета бронхов с обеих сторон, а также умеренно выраженная мозаичность вентиляции легких; в S4 левого легкого сохраняется очаговоподобное уплотнение с тяжами к плевре и воздухосодержащей полостью в структуре (без динамики) (рис. 1).

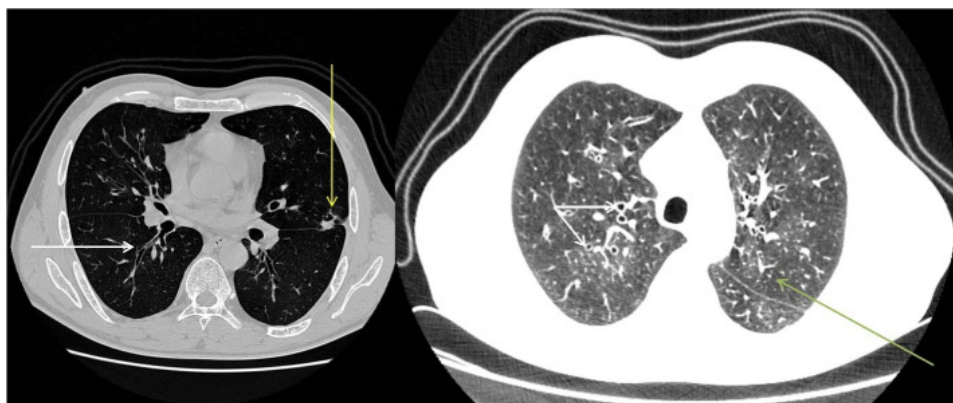


Рис. 1. КТ ОГК от 3 апреля 2025 г. (+625 дней после алло-ТГСК). Утолщение бронхиальных стенок и расширение просветов бронхов (белые стрелки), мозаичность вентиляции легких (зеленая стрелка); полостное образование в S4 левого легкого (желтая стрелка)
Fig. 1. CT scan of the chest (April 3, 2025, +625 days after allo-HSCT). Bronchial walls thickening and bronchial lumen dilation (white arrows), mosaic pattern of lung attenuation (green arrow); cystic formation in S4 of the left lung (yellow arrow)

По данным ФВД от 8 апреля 2025 г. (+ 630 дней после алло-ТГСК): ЖЕЛ 86,3%, ФЖЕЛ 69,3%, ОФВ 39%, индекс Тиффно 35,71%, ОЕЛ 116,7%, ФОЕ 171,9%, ООЛ 189,8%, DLco 81,3%. Выполнена диагностическая фибробронхоскопия (ФБС) с комплексным микробиологическим исследованием бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), методом полимеразной цепной реакции выявлена дезоксирибонуклеиновая кислота вируса простого герпеса 1 и 2 типов, к терапии добавлен Ацикловир 200 мг 3 раза в день. Пациент консультирован врачом-пульмонологом, принимая во внимание отрицательную динамику ФВД в виде появления значительных обструктивных нарушений вентиляционной способности легких, а также косвенные признаки бронхиальной обструкции по данным КТ ОГК, пациенту на основании критериев NIN (2005, 2014 гг.) установлен диагноз СОБ тяжелой степени тяжести (ОФВ1 $\leq$ 39%) в структуре хронической РТПХ с вовлечением БЛС. Пациенту рекомендована ингаляционная терапия в виде комбинации ДДАХП/ДДБА/иГКС (гликопирроний/формотерол/будесонид 7,2/5/160 мкг по 2 вдоха 2 раза в сутки) длительно, АЛТР (монтелукаст 10 мг 1 раз в сутки) – курс 3 месяца, а также витамин Е 100 мг 1 раз в сутки – курс 1 месяц, и

вазодилатирующая терапия (пентоксифиллин 100 мг 2 раза в сутки – курс 15 дней; дипиридамола 25 мг 3 раза в сутки – курс 15 дней – курсом на 3 месяца с целью улучшения легочной микроциркуляции (off-label). Также усилена ИСТ в виде добавления ингибитора JAK $\frac{1}{2}$ руксолитиниба 7,5 мг 2 раза в сутки. Принято решение о визите пациента через 1 месяц от момента установления диагноза СОБ с контролем ФВД и КТ ОГК на фоне проводимого лечения.

В начале июня 2025 г. (через 1,5 месяца) пациент прибыл для прохождения контрольного обследования. Субъективно отметил уменьшение кашля и одышки, повышение толерантности к выполняемой физической нагрузке. По данным ФВД от 5 июня 2025 г. (+ 688 дней после алло-ТГСК): ЖЕЛ 102,3%, ФЖЕЛ 194,9%, ОФВ 62,4%, индекс Тиффно 48,19%, ОЕЛ 120,5%, ФОЕ 155,2%, ООЛ 160,7%, DLco 92,4%. КТ ОГК от 10 июня 2025 г. (+ 693 дней после алло-ТГСК): утолщение бронхиальных стенок, расширение просвета бронхов с обеих сторон, невыраженная мозаичность вентиляции; в S4 левого легкого сохраняется очаговоподобное уплотнение с тяжами к плевре и воздухосодержащей полостью в структуре (без динамики) (рис. 2).

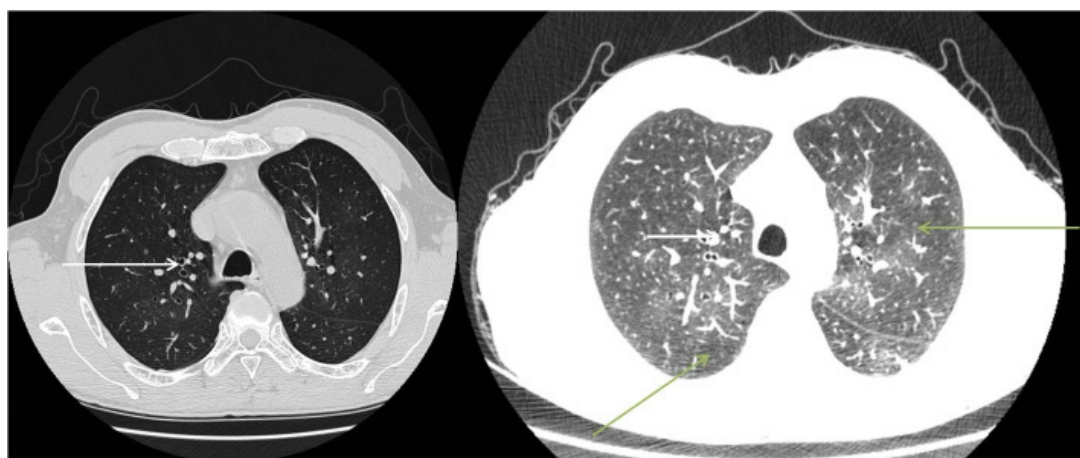


Рис. 2. КТ ОГК 10 июня 2025 г. (+ 693 дней после алло-ТГСК). Утолщение бронхиальных стенок и расширение просветов бронхов (белые стрелки), мозаичность вентиляции легких (зеленые стрелки)
Fig. 2. CT scan of the chest (June 10, 2025, +693 days after allo-HSCT). Bronchial walls thickening and bronchial lumen dilation (white arrows), mosaic pattern of lung attenuation (green arrow)

Согласно критериям NIN (2014 г.) на фоне проводимого лечения достигнут частичный ответ в виде прироста ОФВ1 $\geq 10\%$ с улучшением бронхиальной проходимости (СОБ тяжелой степени (ОФВ1 39%) $\rightarrow$ легкой степени тяжести (ОФВ1 62,4%). Принимая во внимание ранний срок, за который достигнута положительная динамика в лечении СОБ после алло-ТГСК, принято решение о продолжении терапии в полном объеме с контролем ФВД и КТ ОГК через 1 месяц.

На момент контрольного визита в конце августа 2025 г. самочувствие пациента прежнее, без ухудшения. Активных жалоб со стороны БЛС нет. По данным ФВД от 25 августа 2025 г. (+769 дней после алло-ТГСК): ЖЕЛ 100,3%, ФЖЕЛ 90%, ОФВ 60,4%, индекс Тиффно 48,23%, ОЕЛ 117,4%, ФОЕ 133,3%, ООЛ 130,6%, DLco 96,9%. КТ ОГК от 26 августа 2025 г. (+770 дней после алло-ТГСК): утолщение бронхиальных стенок, расширение просвета бронхов с обеих сторон, невыраженная мозаичность вентиляции; появление плотного очага в S1 правого легкого неправильной полигональной

формы, размером до 0,5 см; в S4 левого легкого сохраняется очаговоподобное уплотнение с тяжами к плевре и воздухосодержащей полостью в структуре (без динамики) (рис. 3).

С учетом отрицательной динамики КТ ОГК, появления нового очагового изменения, выполнена диагностическая ФБС с комплексным микробиологическим исследованием БАЛ, выявлен галактоманнан (антиген *Aspergillus*), коэффициент позитивности 1,700 у.е. К терапии добавлен вориконазол 400 мг 2 раза в сутки. Сохраняется стабильное течение СОБ легкой степени тяжести (критерии NIN, 2014), решено продолжить терапию ДДАХП/ДДБА/иГКС, ИСТ (такролимус, руксолитиниб) в полном объеме, а также противогрибковую терапию (вориконазол) до 3-х месяцев с последующим контрольным исследованием КТ ОГК, при необходимости ФБС, а также оценка ФВД через 3 месяца. На рис. 4 представлено динамическое изменение ОФВ1 от момента предтрансплантационной оценки ФВД до последнего контакта. Полная динамика показателей ФВД представлена в табл. 1.

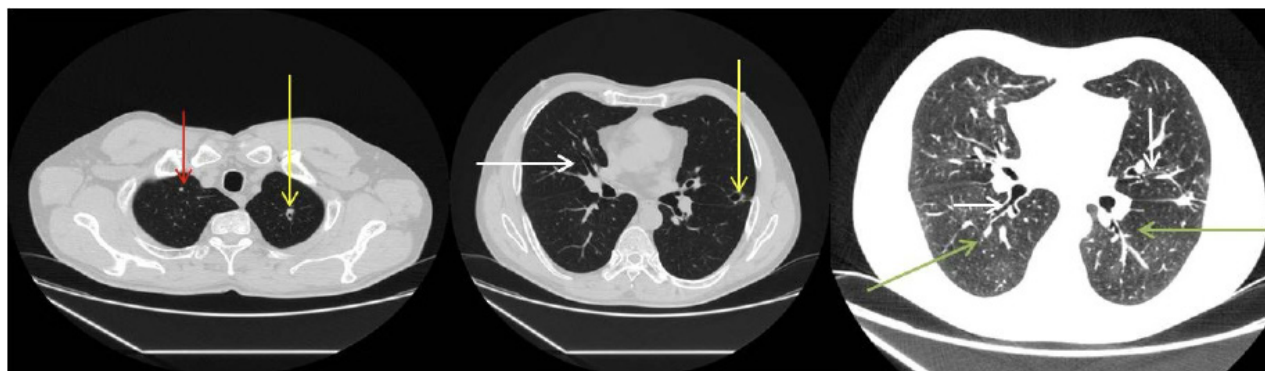


Рис. 3. КТ ОГК от 26 августа 2025 г. (+770 дней после алло-ТГСК). Утолщение бронхиальных стенок и расширение просветов бронхов (белые стрелки), мозаичность вентиляции легких (зеленые стрелки); полостное образование в S4 левого легкого (желтая стрелка); «свежий» очаг в S1 правого легкого (красная стрелка)

Fig. 3. CT scan of the chest (August 26, 2025, +770 days after allo-HSCT). Bronchial walls thickening and bronchial lumen dilation (white arrows), mosaic pattern of lung attenuation (green arrow); cystic formation in S4 of the left lung (yellow arrow); new nodule in S1 of the right lung (red arrow)

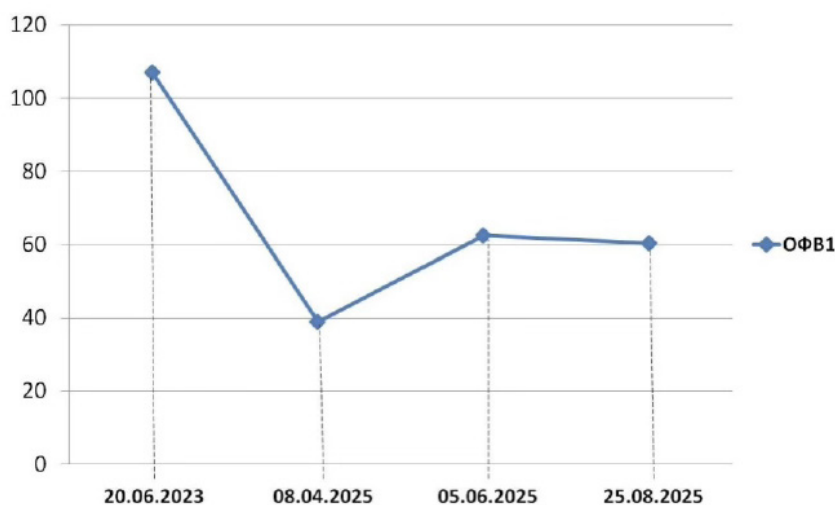


Рис. 4. Динамическое изменение ОФВ1 от момента предтрансплантационной оценки ФВД до последнего контакта

Fig. 4. Dynamic change of FEV1 from the moment of pulmonary function test assessment before allo-HSCT to the last contact

Таблица 1

Таблица 1. Полная динамика показателей ФВД

Table 1

Full dynamics of pulmonary function test parameters

Показатели ФВД / Дата исследования	20.06.2023 г. (до ТГСК)	08.04.2025 г. (+630 дней)	05.06.2025 г. (+688 дней)	25.08.2025 г. (+769 дней)
ЖЕЛ, % должн.	113,8	86,3	102,3	100,3
ФЖЕЛ, % должн.	108,1	69,3	94,9	90
ОФВ1, % должн.	107	39	62,4	60,4
Индекс Тиффно, %	74,53	35,71	48,19	48,23
DLco, % должн.	77,7	81,3	92,4	96,9
ОЕЛ, % должн.	105	116,7	120,5	117,4
ФОЕ, % должн.	106,1	171,9	155,2	133,3
ООЛ, % должн.	95,8	189,8	160,7	130,6

Обсуждение

Течение хронической РТПХ с вовлечением БЛС ассоциировано с неблагоприятным прогнозом ввиду прогрессирования соединительнотканной облитерации бронхиального дерева и нарастания синдрома бронхиальной обструкции [14]. Частыми причинами летального исхода являются терминальная стадия дыхательной недостаточности и вторичные инфекции БЛС [15, 16].

Данный клинический случай СОБ представляет интерес ввиду редкой встречаемости «быстрого ответа» на проводимое лечение (~ 1,5 месяца). Дебют поражения БЛС в структуре хронической РТПХ представлен СОБ тяжелой степени тяжести (ОФВ1 39%, критерии NIN 2005, 2014). На фоне применения ДДАХП/ДДБА/иГКС, АЛТР, ИСТ в виде комбинации ИКН и ингибитора JAK ½, а также терапии off-label в виде комбинации витамина Е и вазодилататоров достигнут частичный ответ в виде прироста ОФВ1 на 23,4%, констатирован переход тяжелой степени бронхиальной обструкции в легкую степень тяжести (ОФВ1 62,4%, критерии NIN 2005, 2014).

Использование ДДАХП, ДДБА и иГКС, направленное на уменьшение бронхиальной обструкции и воспаления бронхиального дерева, нашло свое применение в лечении таких хронических заболеваний БЛС, как бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких, однако данные об их эффективности в отношении СОБ ограничены [11, 12, 17].

На сегодняшний день в литературе имеются данные о положительном опыте использования ингибиторов JAK ½ в лечении СОБ после алло-ТГСК. Частота полного или частичного ответа на фоне применения руксолитиниба у пациентов с СОБ варьирует от 9% до 80%, при этом исходная и конечная степени тяжести СОБ зачастую не упоминаются [18–21].

Имеется положительный опыт НИИ ДОГиТ имени Р. М. Горбачевой с включением руксолитиниба в схемы терапии хронической РТПХ, в том числе при вовлечении БЛС [22, 23]. При этом на фоне лечения у пациентов с СОБ чаще достигалась стабилизация течения СОБ (37% случаев) в виде отсутствия прогрессирующего снижения ОФВ1 ввиду преобладания тяжелой степени бронхиальной обструкции, частичный ответ отмечен в 26% случаев, полный ответ на лечение отсутствовал [23].

В недавнем многоцентровом исследовании при использовании руксолитиниба у 49 пациентов с СОБ после алло-ТГСК положительная динамика ОФВ1 отмечена в 35% случаев. Важно отметить, что лишь у 1 (12,5%) из 8 пациентов с тяжелой степенью СОБ удалось добиться частичного ответа, полный ответ отсутствовал [24].

В настоящее время в Российской Федерации ведется разработка отечественных клинических рекомендаций с целью унификации диагностических подходов и лечебной тактики в хронической РТПХ, в том числе при развитии СОБ после алло-ТГСК [25].

Конфликт интересов
Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest
The authors declare no conflict of interest.

Финансовая поддержка
Авторы декларируют отсутствие финансовой поддержки.

Funding
The authors declare that he has no financial support.

Вклад авторов
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Author's Contribution
The authors contributed equally to this article.

Список источников

1. Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. А. Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 768 с. ISBN 978-5-9704-5323-0.
2. Бронхиолиты. Монография / под ред. А. С. Белевского (Серия Российского респираторного общества). М.: Издательское предприятие «Атмосфера», 2023. 176 с. ISBN: 978-5-902123-90-3.
3. Barker A. F., Bergeron A., Rom W. N., Hertz M. I. Obliterative bronchiolitis // *N Engl J Med*. 2014. Vol. 370, № 19. P. 1820–8. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1204664>. PMID: 24806161.
4. Кулагин Е. А., Волкова А. Г., Николаев И. Ю. и др. Частота, факторы риска и клиническая характеристика облитерирующего бронхолита после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // *Пульмонология*. 2022. Т. 32, № 1. С. 77–88. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-1-77-88>.
5. 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. Vol. 23, № 2. P. 211–234. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.09.023>.
6. Zeiser R., Blazar B. R. Pathophysiology of Chronic Graft-versus-Host Disease and Therapeutic Targets // *N Engl J Med*. 2017. Vol. 377, № 26. P. 2565–2579. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1703472>. PMID: 29281578.
7. Filipovich A. H., Weisdorf D., Pavletic S. et al. 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 // *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005. Vol. 11, № 12. P. 945–56.
8. 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. Vol. 21, № 3. P. 389–401.
9. Carpenter P. A., Kitko C. L., Elad S. et al. 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 // *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015. Vol. 21, № 7. P. 1167–87. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.03.024>.
10. Bos S., Murray J., Marchetti M. et al. ERS/EBMT clinical practice guidelines on treatment of pulmonary chronic graft-versus-host disease in adults // *Eur Respir J*. 2024. Vol. 63, № 3. P. 2301727. <https://doi.org/10.1183/13993003.01727-2023>.
11. Kim K. H., Lee J., Kim H. J. et al. Efficacy and safety of high-dose budesonide/formoterol in patients with bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplant // *J Thorac Dis*. 2020. Vol. 12, № 8. P. 4183–4195. <https://doi.org/10.21037/JTD-19-3475>.
12. Lim J. U., Park S., Yoon J. H. et al. Efficacy of inhaled tiotropium add-on to budesonide/formoterol in patients with bronchiolitis obliterans developing after hematopoietic stem cell transplantation // *Respir Med*. 2023. Vol. 218. P. 107410. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2023.107410>.
13. Zeiser R., Lee S. J. Three US Food and Drug Administration-approved therapies for chronic GVHD // *Blood*. 2022. Vol. 139, № 11. P. 1642–1645. <https://doi.org/10.1182/blood.2021014448>.
14. Кулагин Е. А. Влияние синдрома облитерирующего бронхолита на выживаемость реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2025. Т. 104, № 1. С. 89–91. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-68-76>.
15. 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. Vol. 99, № 5. P. 644–51. <https://doi.org/10.1007/s12185-014-1556-4>.
16. Bergeron A., Chevret S., Peffault de Latour R. et al. Noninfectious lung complications after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation // *Eur Respir J*. 2018. Vol. 51, № 5. P. 1702617. <https://doi.org/10.1183/13993003.02617-2017>.
17. Dini N., Khoshbin A. P., Aliannejad R. et al. A placebo-controlled, crossover trial to investigate the efficacy of tiotropium bromide or placebo added to usual care in stable symptomatic post-hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) // *Trials*. 2024. Vol. 25, № 1. P. 243. <https://doi.org/10.1186/s13063-024-08051-7>.
18. Zeiser R., Polverelli N., Ram R. et al. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease // *N Engl J Med*. 2021. Vol. 385, № 3. P. 228–238. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2033122>.
19. Modi B., Hernandez-Henderson M., Yang D. et al. Ruxolitinib as Salvage Therapy for Chronic Graft-versus-Host Disease // *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019. Vol. 25, № 2. P. 265–269. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.09.003>.
20. Zhao Y., OuYang G., Shi J. et al. Salvage Therapy With Low-Dose Ruxolitinib Leads to a Significant Improvement in Bronchiolitis Obliterans Syndrome in Patients With cGVHD After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation // *Front Pharmacol*. 2021. Vol. 12. P. 668825. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.668825>.
21. Khoury H. J., Langston A. A., Kota V. K. et al. Ruxolitinib: a steroid sparing agent in chronic graft-versus-host disease // *Bone Marrow Transplant*. 2018. Vol. 53, № 7. P. 826–831. <https://doi.org/10.1038/s41409-017-0081-5>.
22. Moiseev I. S., Morozova E. V., Bykova T. A. et al. Long-term outcomes of ruxolitinib therapy in steroid-refractory graft-versus-host disease in children and adults // *Bone Marrow Transplant*. 2020. Vol. 55, № 7. P. 1379–1387. <https://doi.org/10.1038/s41409-020-0834-4>.
23. Kulagin E. A., Volkova A. G., Dotsenko A. A. et al. Ruxolitinib for Bronchiolitis Obliterans Syndrome after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation // *Blood*. 2021. Vol. 138, Supplement 1. P. 3899. <https://doi.org/10.1182/blood-2021-153548>.
24. DeFilipp Z., Kim H. T., Cheng G. S. et al. A phase 2 multicenter trial of ruxolitinib to treat bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic HCT // *Blood Adv*. 2025. Vol. 9, № 2. P. 244–253. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024014000>.
25. Moiseev I. S., Balashov D. N., Bronin G. O. et al. Russian National Society for Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Gene and Cell Therapy. Recommendations of Russian Society for Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Gene and Cell therapy for diagnosis and treatment of graft-versus-host disease // *Cell Ther Transplant*. 2025. Vol. 14, № 2. P. 55–86. <https://doi.org/10.18620/ctt-1866-8836-2025-14-2-55-86>.

References

1. Pulmonology. National guidelines. Short edition / edited by A. G. Chuchalin. Moscow, GEOTAR-Media, 2020. 768 p. ISBN 978-5-9704-5323-0. (In Russ.).
2. Bronchiolitis. The monograph. Edited by A. S. Belevsky. Series of the Russian Respiratory Society. Moscow, Publishing Company Atmosphere, 2023. 176 p. ISBN: 978-5-902123-90-3. (In Russ.).
3. Barker A. F., Bergeron A., Rom W. N., Hertz M. I. Obliterative bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2014;370(19):1820–8. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1204664>. PMID: 24806161.
4. Kulagin E. A., Volkova A. G., Nikolaev I. Yu. et al. Incidence, risk factors and clinical characteristics of bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pulmonologiya*. 2022;32(1):77–88. (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-1-77-88>.
5. 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. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.09.023>.
6. Zeiser R., Blazar B. R. Pathophysiology of Chronic Graft-versus-Host Disease and Therapeutic Targets. *N Engl J Med*. 2017;377(26):2565–2579. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1703472>. PMID: 29281578.
7. Filipovich A. H., Weisdorf D., Pavletic S. et al. 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. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11(12):945–56.
8. 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.
9. Carpenter P. A., Kitko C. L., Elad S. et al. 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. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(7):1167–87. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.03.024>.
10. Bos S., Murray J., Marchetti M. et al. ERS/EBMT clinical practice guidelines on treatment of pulmonary chronic graft-versus-host disease in adults. *Eur Respir J*. 2024;63(3):2301727. <https://doi.org/10.1183/13993003.01727-2023>.
 11. Kim K. H., Lee J., Kim H. J. et al. Efficacy and safety of high-dose budesonide/formoterol in patients with bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *J Thorac Dis*. 2020;12(8):4183–4195. <https://doi.org/10.21037/JTD-19-3475>.
 12. Lim J. U., Park S., Yoon J. H. et al. Efficacy of inhaled tiotropium add-on to budesonide/formoterol in patients with bronchiolitis obliterans developing after hematopoietic stem cell transplantation. *Respir Med*. 2023;218:107410. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2023.107410>.
 13. Zeiser R., Lee S. J. Three US Food and Drug Administration-approved therapies for chronic GVHD. *Blood*. 2022;139(11):1642–1645. <https://doi.org/10.1182/blood.2021014448>.
 14. Kulagin E. A. The effect of bronchiolitis obliterans syndrome on survival of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. *New St. Petersburg Medical Records*. 2025;(1):89–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-68-76>.
 15. 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):644–51. <https://doi.org/10.1007/s12185-014-1556-4>.
 16. Bergeron A., Chevret S., Peffault de Latour R. et al. Noninfectious lung complications after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Eur Respir J*. 2018;51(5):1702617. <https://doi.org/10.1183/13993003.02617-2017>.
 17. Dini N., Khoshbin A. P., Alianepjad R. et al. A placebo-controlled, crossover trial to investigate the efficacy of tiotropium bromide or placebo added to usual care in stable symptomatic post-hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) bronchiolitis obliterans syndrome (BOS). *Trials*. 2024;25(1):243. <https://doi.org/10.1186/s13063-024-08051-7>.
 18. Zeiser R., Polverelli N., Ram R. et al. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*. 2021;385(3):228–238. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2033122>.
 19. Modi B., Hernandez-Henderson M., Yang D. et al. Ruxolitinib as Salvage Therapy for Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(2):265–269. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.09.003>.
 20. Zhao Y., OuYang G., Shi J. et al. Salvage Therapy With Low-Dose Ruxolitinib Leads to a Significant Improvement in Bronchiolitis Obliterans Syndrome in Patients With cGVHD After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Pharmacol*. 2021;12:668825. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.668825>.
 21. Khoury H. J., Langston A. A., Kota V. K. et al. Ruxolitinib: a steroid sparing agent in chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(7):826–831. <https://doi.org/10.1038/s41409-017-0081-5>.
 22. Moiseev I. S., Morozova E. V., Bykova T. A. et al. Long-term outcomes of ruxolitinib therapy in steroid-refractory graft-versus-host disease in children and adults. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(7):1379–1387. <https://doi.org/10.1038/s41409-020-0834-4>.
 23. Kulagin E. A., Volkova A. G., Dotsenko A. A. et al. Ruxolitinib for Bronchiolitis Obliterans Syndrome after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Blood*. 2021;138(Supplement 1):3899. <https://doi.org/10.1182/blood-2021-153548>.
 24. DeFilipp Z., Kim H. T., Cheng G. S. et al. A phase 2 multicenter trial of ruxolitinib to treat bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic HCT. *Blood Adv*. 2025;9(2):244–253. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024014000>.
 25. Moiseev I. S., Balashov D. N., Bronin G. O. et al. Russian National Society for Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Gene and Cell Therapy. Recommendations of Russian Society for Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Gene and Cell therapy for diagnosis and treatment of graft-versus-host disease. *Cell Ther Transplant*. 2025;14(2):55–86. <https://doi.org/10.18620/ctt-1866-8836-2025-14-2-55-86>.

Информация об авторах

Кулагин Егор Александрович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М. В. Черноруцкого с клиникой, врач-пульмонолог клиники Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), egor.kulagin.spb@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4309-8186>; **Цветков Николай Юрьевич**, кандидат медицинских наук, врач-гематолог поликлинического отделения для взрослых Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), nikolai.tvetkov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8401-0817>; **Хорошева Полина Константиновна**, врач-рентгенолог отделения рентгеновской компьютерной томографии № 1, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), polina.horosheva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8140-1855>; **Лукина Ольга Васильевна**, доктор медицинских наук, доцент, руководитель отделения рентгеновской компьютерной томографии № 2, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), griluk@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0882-2936>; **Рабик Юлия Дмитриевна**, кандидат медицинских наук, заведующая отделением функциональной диагностики № 2, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), rabjul@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7114-8489>; **Моисеев Иван Сергеевич**, доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), moisiv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4332-0114>.

Information about authors

Egor A. Kulagin, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of Chernorutskiy Department of Hospital Therapy with clinic, Pulmonologist, R. M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), egor.kulagin.spb@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4309-8186>; **Nikolai Yu. Tsvetkov**, Cand. of Sci. (Med.), Hematologist of Outpatient Department with day care facilities for adults, R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), nikolai.tvetkov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8401-0817>; **Polina K. Khorosheva**, Radiologist of X-ray Computed Tomography Department № 1, (Saint Petersburg, Russia), polina.horosheva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8140-1855>; **Olga V. Lukina**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of X-ray Computed Tomography Department № 2, (Saint Petersburg, Russia), griluk@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0882-2936>; **Julia D. Rabik**, Cand. of Sci. (Med.), Head of Functional Diagnostics Department № 2, (Saint Petersburg, Russia), rabjul@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7114-8489>; **Ivan S. Moiseev**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Deputy Director for Science, R. M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), moisiv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4332-0114>.