О. К. Яковенко[1], Т. Л. Яковенко[2], Е. М. Ходош[3], Я. О. Дзюблик[4], О. В. Мазулов[5]
СИНДРОМ ОБЛІТЕРУЮЧОГО БРОНХІОЛІТУ ЯК ПРОЯВ РЕАКЦІЇ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИ ГОСПОДАРЯ» У РЕЦИПІЄНТІВ АЛОГЕННОЇ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ГЕМОПОЕТИЧНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН. КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ З ДОСВІДУ ПУЛЬМОНОЛОГА

[1] *Волинський національний університет імені Лесі Українки, Луцьк, Україна*
[2] *ТОВ «Клініка алергії та кашлю», м. Луцьк, Україна*
[3] *Харківський національний медичний університет, Харків, Україна*
[4] *ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», Київ, Україна*
[5] *Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Вінниця, Україна*

СИНДРОМ ОБЛІТЕРУЮЧОГО БРОНХІОЛІТУ ЯК ПРОЯВ РЕАКЦІЇ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИ ГОСПОДАРЯ» У РЕЦИПІЄНТІВ АЛОГЕННОЇ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ГЕМОПОЕТИЧНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН. КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ З ДОСВІДУ ПУЛЬМОНОЛОГА

О. К. Яковенко, Т. Л. Яковенко, Е. М. Ходош, Я. О. Дзюблик, О. В. Мазулов

Резюме

Синдром облітеруючого бронхіоліту виникає у реципієнтів алогенної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин як прояв реакції «трансплантат проти господаря» (РТПГ-СОБ) та характеризується прогресуючою фіброоблітерацією термінальних бронхіол, клінічні прояви якого включають прогресуючу задишку при фізичному навантаженні, кашель, хрипи, рецидивуючі інфекції нижніх дихальних шляхів, зниження якості життя та підвищення ризику нерецидивної смертності. РТПГ-СОБ характеризується безсимптомним перебігом на ранніх стадіях захворювання зі стійким зниженням спірометричних показників з обструктивним патерном, гіперінфляцією та зниженням дифузійної здатності легень. РТПГ-СОБ слід розглядати у кожного пацієнта після алогенної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, з обов'язковим тестуванням легеневої функції (спірометрія та плетизмографія з дифузією газів) на 100-й день після трансплантації, при первинному діагнозі хронічної реакції «трансплантат проти господаря», через 1 рік після трансплантації та з 6-місячними інтервалами протягом перших 2 років після первинного діагнозу хронічної РПТГ. Згідно рекомендацій Європейського товариства трансплантації крові та кісткового мозку, терапія РТПГ-СОБ передбачає імуносупресивну терапію, лікування позалегеневих проявів РТПГ, лікування інфекцій, бронхообструктивного синдрому бронходилататорами тривалої дії, комбінацію флутиказону, азитроміцину та монтелукасту з пульс-терапією стероїдами. Остаточним варіантом лікування РТПГ-СОБ є трансплантація легень з ранньою постановкою пацієнта в лист очікування для можливого виконання цього втручання у майбутньому в термінальній стадії даного захворювання. Враховуючи складність діагностики даного захворювання, в публікації представлені два клінічних випадки РТПГ-СОБ, які по клінічному перебігу та спірометричним показникам кривої "потік-об'єм" з гіперінфляцією та зниженням дифузійної здатності легень нагадують інші хронічні бронхообструктивні захворювання. Тому при встановленні первинного діагнозу РТПГ-СОБ та в плані диференційного діагнозу обов'язково слід розглядати подібні патологічні стани. Проте, наявність РТПГ-СОБ не виключає іншого діагнозу, який може бути у вигляді коморбідної респіраторної патології, що слід враховувати лікарю-гематологу, трансплантологу та пульмонологу.

Ключові слова: Синдром облітеруючого бронхіоліту, реакція «трансплантат проти господаря», РТПГ-СОБ, хронічні бронхообструктивні захворювання, тестування легеневої функції, спірометрія (СМ), плетизмографія, дифузійна здатність легень.

BRONCHIOLITS OBLITERANS SYNDROME A MANIFESTATION OF A GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE IN RECIPIENTS OF ALLOGENETIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANT. CLINICAL CASES FROM A PULMONOLOGIST'S EXPERIENCE

O. Yakovenko, T. Yakovenko, E. Khodosh, Ya. Dzyublyk, O. Mazulov

Abstract

Bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) occurs in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients as a manifestation of a graft-versus-host disease (GVHD-BOS) and is characterized by progressive fibrobliteration of the terminal bronchioles, the clinical manifestations of which include progressive dyspnea on exertion, cough, wheezing, recurrent lower respiratory tract infections, reduced quality of life, and an increased risk of non-recurrent mortality. GVHD-BOS is characterized by an asymptomatic course in the early stages of the disease, with a persistent decline in spirometric parameters showing an obstructive pattern, hyperinflation, and reduced diffusion lung capacity. GVHD-BOS should be considered in every patient following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, with mandatory pulmonary function testing (spirometry and plethysmography with DLCO) on day 100 after transplantation, at the time of initial diagnosis of a GVHD, 1 year after transplantation, and at 6-month intervals during the first 2 years following the initial diagnosis of chronic GVHD. According to the recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, the treatment of GVHD-BOS involves immunosuppressive therapy, management of extrapulmonary GVHD-BOS manifestations, treatment of infections, management of bronchial obstruction with long-acting bronchodilators, and a combination of fluticasone, azithromycin, and montelukast, with pulse steroid therapy. The definitive treatment for GVHD-BOS is lung transplantation, with early placement of the patient on a waiting list for a potential lung transplant in the future during the terminal stage of this disease. Given the diagnostic complexity of this disease, this publication presents two clinical cases of GVHD-BOS, which, based on their clinical course and spirometric "flow-volume" loop findings including hyperinflation and reduced lung diffusion capacity resemble other chronic obstructive pulmonary diseases. Consequently, GVHD-BOS should be differentiated from other chronic obstructive lung diseases, however, the presence of GVHD-BOS does not rule out another diagnosis, which may take the form of a comorbid respiratory condition a fact that hematologists, transplant specialists, and pulmonologists should take into account.

Key words: bronchiolitis obliterans syndrome, graft-versus-host disease, GVHD-BOS, chronic obstructive pulmonary diseases, pulmonary function testing, spirometry, plethysmography, diffusion lung capacity.

Укр. пульмонол. журнал. 2026;34(3):56–61.

Ukr. Pulmonol. J. 2026;34(3):56–61.

Яковенко Олег Костянтинович
Волинський національний університет ім. Лесі Українки
Завідувач кафедри внутрішньої та сімейної медицини медичного факультету
Доктор медичних наук
volyn-pulmo@ukr.net
https://orcid.org/0000-0002-9865-4314

Oleh K. Yakovenko
Lesya Ukrainka Volyn National University
Head of the Department of Internal and Family Medicine, Faculty of Medicine
Doctor of Medical Sciences
volyn-pulmo@ukr.net
https://orcid.org/0000-0002-9865-4314

www.search.crossref.org
DOI: 10.31215/2306-4927-2026-34-3-56-61

Вступ

Реакція «трансплантат проти господаря» (РТПГ) — це системне захворювання, яке виникає внаслідок розпізнавання імунними клітинами з трансплантованої тканини організму реципієнта як чужорідного з наступною атакою його клітин. У цьому контексті «трансплантат» стосується трансплантованої або донорської тканини, тоді як «господар» — тканин реципієнта. РТПГ — поширене ускладнення після алогенної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (АТГСК), а також після трансплантації щільних органів багатих на лімфоїдні клітини та після переливання неопроміненої крові. Традиційно РТПГ класифікують за часом прояву на гостру та хронічну форми, з граничним терміном у 100 днів після трансплантації [1, 2].

Класифікація клінічних проявів РТПГ [1]:

– гостра класична РТПГ проявляється протягом 100 днів після трансплантації з типовими клінічними ознаками гострої РТПГ;

– персистуюча, рецидивуюча або із пізнім початком гостра РТПГ проявляється клінічними ознаками класичної гострої РТПГ, але після 100 днів після трансплантації;

– хронічна класична РТПГ проявляється через 100 днів після трансплантації з класичними клінічними ознаками хронічної РТПГ;

– перехресний синдром, який може виникнути будь-коли після трансплантації з ознаками як гострої, так і хронічної РТПГ.

Клітини імунної системи рано навчаються розрізняти власні та чужі клітини. Здатність розпізнавати чужі клітини залежить від генів гістосумісності, які надають інструкції для створення групи споріднених білків, відомих як білки головного комплексу гістосумісності (ГКГ) або HLA. Гени гістосумісності кодують білки ГКГ II класу на всіх ядерних клітинах організму, а молекули класу II експресуються лише на антиген-презентуючих клітинах. Під час трансплантації донорська тканина, яка отримується від генетично іншої особи (алотрансплантата), спонукає імунні клітини в трансплантаті розпізнавати білки ГКГ реципієнта як чужі, запускаючи імунну відповідь між донором і реципієнтом [1, 2]. Гостра РТПГ зазвичай уражає шкіру, шлунково-кишковий тракт та печінку, які зустрічається у 70 %, 74 % та 44 % випадків відповідно. При РТПГ також можуть уражатись легені, нирки, очі та кровотворна система зі зниженням реакції на активну імунізацію [1].

Хронічна РТПГ залишається серйозним і поширеним ускладненням АТГСК, що зустрічається у 30-70 % пацієнтів. Хронічна РТПГ — це синдром зі змінними клінічними ознаками, що нагадують аутоімунні та інші імунологічні розлади такі як склеродермія, синдром Шегрена, первинний біліарний цироз, синдром виснаження, імунні цитопенії, хронічний імунодефіцит та облітеруючий бронхіоліт (ОБ) [2]. Історично єдиним діагностичним легеневим проявом хронічної РТПГ був ОБ, підтверджений біопсією. Однак, оскільки біопсія є інвазивною процедурою і пов'язана з ризиком кровотечі та інших ускладнень, експерти зараз підтримують можливість встановлення діагнозу ОБ за допомогою тестування легеневої функції (ТЛФ) [1]. ОБ після АТГСК також відомий як синдром облітеруючого бронхіоліту (СОБ) [3, 4]. Він був описаний у реципієнтів серцево-легеневого трансплантату в 1984 році та визнаний основною причиною дисфункції алотрансплантата після трансплантації легень. СОБ характеризується прогресуючою облітерацією дрібних дихальних шляхів та супроводжується стійким зниженням спірометричних показників з обструктивним патерном, зі стійким зниженням ОФВ1 (≤ 80 %) після трансплантації порівняно з вихідним його значенням, яке визначається протягом щонайменше 3 тижнів за відсутності супутніх факторів та визначено як сурогатний маркер ймовірного ОБ з визначенням СОБ [5]. За наявності чіткого прояву хронічної РТПГ клінічний діагноз СОБ є достатнім для встановлення хронічної РТПГ-СОБ за умови наявності всіх сучасних критеріїв, які представлені в табл. 1 [2].

СОБ — це хронічне обструктивне захворювання дихальних шляхів внаслідок прогресуючої фіброоблітерації термінальних бронхіол, що призводить до затримки повітря (гіперінфляції), прогресуючої задишки, рецидивуючих легеневих інфекцій та загального зниження якості життя, а також підвищення нерецидивної смертності. Проте більшість пацієнтів не звертаються за допо-

Таблиця 1

Критерії РТПГ-СОБ [2]

РТПГ- СОБ
1. ОФВ1/життєва ємність легень < 0,7 або п'ятий процентиль прогнозованого значення. А. Життєва ємність легень включає форсовану життєву ємність легень або повільну життєву ємність легень, залежно від того, що більше. Б. П'ятий процентиль прогнозованого значення — це нижня межа 90 % довірчого інтервалу. С. Для дітей або пацієнтів похилого віку використовуються нижні межі норми.
2. ОФВ1 < 75 % від прогнозованого зі зниженням на ≥ 10 % протягом менш ніж 2 роки. ОФВ1 не повинен зростати до > 75 % від прогнозованого при застосуванні альбутеролу, а абсолютне зниження для скоригованих значень має залишатися на рівні ≥ 10 % протягом 2 років.
3. Відсутність інфекції дихальних шляхів, що підтверджена дослідженнями, спрямованими на виявлення клінічних симптомів, такими як рентгенографія органів грудної клітки (ОГК), комп'ютерна томографія (КТ), особливо високої роздільної здатності (ВРЗ), або мікробіологічні посіви (аспіраційна біопсія з пазух, вірусологічний скринінг верхніх дихальних шляхів, посів мокротиння, бронхоальвеолярний лаваж (БАЛ)).
4. Один з двох підтверджуючих критеріїв СОБ: А. Докази захоплення повітря за даними експіраторної КТ - потовщення дрібних дихальних шляхів чи бронхоектазії за даними ВРЗ грудної клітки. Б. Ознаки захоплення повітря (гіперінфляція) при проведенні ТЛФ: залишковий об'єм > 120 % від прогнозованого або залишковий об'єм/загальна ємність легень підвищені поза межами 90 % довірчого інтервалу.

могою, доки не з'являться симптоми, і в такому випадку зниження функції легень вже є серйозним та незворотним [6]. Безсимптомний перебіг СОБ на ранніх стадіях диктує використання частого моніторингу легеневої функції як у пацієнтів з встановленими діагнозом СОБ, так і у тих, хто ще не відповідають критеріям СОБ, але вже мають значне зниження об'єму легень. Згідно рекомендацій, слід проводити ТЛФ на 100-й день після трансплантації, при первинному діагнозі хронічної РТПГ, через 1 рік після трансплантації та з 6-місячними інтервалами протягом перших 2 років після первинного діагнозу хронічної РТПГ [2]. На жаль, оцінка та/або скринінг дітей на предмет змін функції легень є особливо складним завданням, а діти віком до 4 років в більшості не в змозі виконувати тест легеневої функції (ТЛФ), що вимагає спеціалізованих підходів. Тому педіатричні центри використовують альтернативні вимірювання функції легень та інші методи візуалізації такі як сканування вентиляції/перфузії та КТ-сканування на вдиху/видиху, щоб покращити здатність виявлення обструкції дихальних шляхів [5]. Враховуючи актуальність теми, автори представляють два клінічних випадки РТПГ-СОБ, що відображають описані вище особливості.

Клінічний випадок № 1

Пацієнтка жіночої статі, 2010 р. н., скарги на задишку при надмірному фізичному навантаженні (mMRC II), кашель періодичного характеру, схильність до частих респіраторних захворювань, які супроводжувались зниженням показника сатурації та обмеженням фізичної активності під час гострих епізодів захворювання.

Анамнез захворювання. 2021 рік — госпіталізація в національну дитячу спеціалізовану лікарню "Охматдит" з діагнозом: Гострий мієлоїдний лейкоз. 05.05.2021 року за ініціативою батьків пацієнтка була госпіталізована в Турецьку клініку «Medical Park Antalya» з діагнозом: Гострий мієлоїдний лейкоз (del5q і t (8:21), де отримала курс хіміотерапії (протокол AML-BFM) з проведеною трансплантацією периферичних гемопоетичних стовбурових клітин 03.11.2021 (донорський химеризм 100 %). У серпні 2022 року дитина перехворіла на SARS-CoV-2 з лихоманкою до 38,5 ^{0}С, кашлем та падінням сатурації до 92 %, з наступною госпіталізацією для клінічного спостереження (діагноз при госпіталізації середньо-тяжкий COVID-19) та повним одужанням через 2 тижні без противірусної терапії. У жовтні 2022 року виникла осиплість голосу, виражена задишка в спокої (ЧД до 42/хв). Спостерігалось посилення задишки навіть при незначних зусиллях — наприклад, при розмові, вживанні їжі, ходьбі, підйомі по сходах. Також відмічались втома, акроціаноз, біль у м'язах та зниження сатурації до 88 %. Пацієнтка була госпіталізована у відділення онкології клініки «Meyer Florence Italy» з ознаками гострої дихальної недостатності на фоні бронхообструктивного синдрому. Діагноз: гострий обструктивний бронхіт. Вентиляційна недостатність по обструктивному типу важкого ступеня. Постковідний синдром. Ювенільна склеродермія?

У лютому 2023 року дитина перенесла епізод захворювання, що був викликаний вірусом грипу H1N1. У березні 2023 року був встановлений діагноз: хРТПГ (ураження шкіри та легень). Синдром облітеруючого бронхіоліту. Розпочата терапія Руксолітинібом 5 мг 2р/добу, Дельтакортеном 20 мг 2 р/добу та Бактрімом 800/160 мг 1 табл./тиждень, з наступною відміною в листопаді 2023 р. за медичними показами. У 2023 року отримувала Флутіказон/Формотерол 125/5 мкг 2 інг. х 2 р/добу з наступним переходом у 2024 році на Формотерол/Глікопероній/Будесонід 2 інг. 2 р/добу в режимі «off label» на фоні комплексної легеневої реабілітації за допомогою PEP-маски та фізичних вправ. Була відмічена позитивна динаміка у лікуванні — збільшення толерантності до фізичного навантаження (зменшення задишка при ходьбі, підвищення активності, полегшення підйому по сходам), відновлення сатурації до 98 %. Частота дихання уві сні 16-18 за хвилину. СМ: приріст ОФВ1 з 420 мл до 720-800 мл на фоні призначеної терапії.

Анамнез життя. Третя дитина в сім'ї від неспоріднених батьків, народжена в 39 тижнів природним шляхом, нормальна багатоплідна вагітність (друга дитина-близнюк при народженні померла), післяпологовий період без особливостей. На грудному вигодовуванні до 6 місяців. Алергологічний анамнез не обтяжений. Інфекційний анамнез: середньо-тяжкий COVID-19 в 2022 році. Імунопрофілактика згідно календаря щеплення.

Об'єктивний статус. Загальний стан на момент огляду задовільний, свідомість ясна, шкірні покриви чисті, звичайного кольору, слизова оболонка зіву рожева, мигдалики звичайні, —набряки відсутні, лімфатичні вузли не збільшені. Дихання ослаблене везикулярне, з перевагою в нижніх відділах, без патологічного дихання та без додаткових дихальних шумів. ЧД — 16 за хвилину та SpO2 в стані спокою — 96 %. Серцеві тони ритмічні, ясні. ЧСС — 95-110 уд/хв. АТ — 110/70 мм рт. ст. Живіт м'який, безболісний, фізіологічні відправлення не порушені. Первинна аменорея. Вага — 39,5 кг; зріст — 143,0 см. Індекс маси тіла (ІМТ) — 19,32. Площа поверхні тіла — 1,25 м^2. Температура тіла 36,0 °С.

Додаткові обстеження. За допомогою спірометричної системи MiniBox проведене ТЛФ з бронхолітичним тестом на зворотність (БТЗ). Встановлена вентиляційна недостатність по обструктивному типу дуже важкого ступеня (ОФВ1 — 24 %, ОФВ1/ФЖЄЛ — 27,8 %) з незворотною обструкцією після Сальбутамолу 400 мкг (постОФВ1 — 26 %, постОФВ1/ФЖЄЛ — 29,3 %). Тяжка гіперінфляція (загальна ємність (ЗЄ) — 709 %, загальна ємність легень (ЗЄЛ) — 216 %). Зниження дифузійної здатності легень (DLCO — 65 %) на фоні зниження альвеолярного об'єму (VA — 72 %) при DLCO/VA — 90 % (рис 1, 2).

Клінічний діагноз: хРТПГ. Синдром облітеруючого бронхіоліту, III ст. Вентиляційна недостатність по обструктивному типу дуже важкого ступеня (постОФВ1 — 26 %), з тяжкою гіперінфляцією (ЗЄ —709 %, ЗЄЛ —216 %) та зниженою DLCO (65 %). Гострий мієлоїдний лейкоз (del5q і t(8:21), клінічна ремісія. Стан після АТГСК (2021 р.). Ятрогенний імунодефіцит.

Враховуючи позитивну клінічну динаміку рекомендовано продовжити інгаляційну терапію препаратом Формотерол/Глікопероній/Будесонід через спейсер 2 інг. 2 р/добу в режимі «off label» на фоні комплексної легеневої реабілітації за допомогою PEP-маски та фізич-

них вправ, з подальшим спостереженням та лікуванням у лікаря онкогематолога, трансплантолога, а також дитячого пульмонолога.

Клінічний випадок №2

Пацієнт чоловічої статі 2005 р. н., звернувся на консультацію до лікаря-пульмонолога зі скаргами на задишку при фізичному навантаженні (mMRC II), кашлем з періодичним виділенням мокротиння, часті застудні захворювання з підвищенням температури, порушення слуху та зору.

Анамнез захворювання. В 2018 році консультований отоларингологом, який запідозрив наявність у пацієнта гематологічного захворювання та рекомендував консультацію лікаря-гематолога. Після виконання трепанобіопсії з генетичним обстеженням був встановлений діагноз: Мієлодиспластичний синдром з мультилінійною дисплазією. Моноделеція 7 хромосоми — 93 %. За ініціативою батьків пацієнт був госпіталізований у відділення дитячої онкогематології Турецької клініки «Medipol Mega» з діагнозом: Мієлодиспластичний синдром з надлишковою кількістю бластів (20 %), тип II (МДС в стадії трансформації). Цитогенетичний тест — 93 % клітин з моносомією 7. Соматичний статус по індексу Карновського — 70 %. В грудні 2018 року була проведена алогенна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин від повністю HLA сумісного (9/10) донора-сестри (при пересадці були використані периферичні стовбурові клітини). В якості кондиціонуючого режиму була використана мієлоаблятивна терапія по схемі (Треосульфан 14 г/м2/день, Флударабін 30 мг/м2/день, Тіотера 5 мг/кг/день). З метою профілактики РТПГ пацієнт отримував Циклоспорин та Метотрексат по схемі. Донорський химеризм — 99 % на 14 та 30 день. Пацієнт був виписаний у задовільному стані з відповідними рекомендаціями, пост-ТКМ амбулаторний період пройдений в плановому режимі. Проведена повторна імунопрофілактика згідно календаря щеплення в повному обсязі. 2021 рік: хРТПГ, екстенсивна форма (з ураженням печінки, шкіри, верхніх відділів ШКТ, слизової оболонки ротової порожнини). 2025 рік: хРТПГ, середньотяжка та тяжка форма (додалось ураження очей). Пацієнт отримував Руксолітиніб 5 мг по схемі, протигрибкову та противірусну терапію, патогенетичну та симптоматичну терапію з динамічним спостереженням за лабораторними та вітальними показникам.

Анамнез життя. Третя дитина в сім'ї від неспоріднених батьків, гіпоксія та резус-конфілікт (II Rh+, мати IV Rh-) при народженні, з затримкою психомоторного розвитку на першому році життя та із затримкою мовного розвитку з першого року життя (у віці 1 рік 7 місяців встановлено слуховий апарат). На грудному вигодовування до 4-5 місяців. Імунопрофілактика згідно календаря щеплення в повному обсязі. Алергологічний анамнез не обтяжений. Інфекційний анамнез: часті респіраторні захворювання, вітряна віспа в підлітковому віці. Обтяжений онкологічний анамнез по лінії мати та батька. З дитинства до підліткового віку спостерігались часті носові кровотечі.

Супутні захворювання: Вроджена катаракта. Двобічна сенсоневральна туговухість III ст. (2006 рік). Кохлеарна імплантація правого вуха (2024 рік). Асептичний некроз головки стегнової кістки справа III ст., зліва I-II ст. Ендопротезування правого кульшового суглобу (2023 рік). Вторинний еритроцитоз (посттрансплантаційна поліцитемія?).

Об'єктивний статус. Загальний стан на момент огляду задовільний, свідомість ясна, шкірні покриви чисті, слизова оболонка зіву та кон'юнктива обох очей гіперемовані, відмічається ін'єкція судин склер, набряки відсутні, лімфатичні вузли не збільшені. Дихання ослаблене везикулярне, з подовженим видихом без додаткових дихальних шумів. ЧД — 20/хв. у стані спокою. SpO2 — 98 % в спокої. Серцеві тони ритмічні, ясні. ЧСС — 90 уд/хв. АТ — 120/70 мм рт. ст. Живіт м'який, безболісний, фізіологічні відправлення не порушені. Вага — 73 кг, зріст — 176 см. ІМТ — 23,57. Температура тіла — 37,3 ^{0}С.

Додаткові обстеження. Проведене на **спірометричній системі MiniBox** ТЛФ з БТЗ. Встановлена вентиляційна недостатність по обструктивному типу важкого ступеня (ОФВ1 — 44 %, ОФВ1/ФЖЄЛ — 40,9 %) з незворотною обструкцією після Сальбутамолу 400 мкг (постОФВ1 — 45 %, постОФВ1/ФЖЄЛ — 44,9 %). Гіперінфляція (ЗЄ — 253 %, ЗЄЛ — 126 %). Без зниження DLCO (86 %) та альвеолярного об'єму (VA — 84 %), DLCO/VA — 102 % (рис. 3, 4). Проведена КТВРЗ ОГК без контрастування: білатеральний патерн матового скла, мозаїчний малюнок, потовщення стінок бронхів (рис. 5).

Клінічний діагноз: хРТПГ. Синдром облітеруючого бронхіоліту, III стадія. Вентиляційна недостатність по обструктивному типу важкого ступеня (постОФВ1 — 44 %) з гіперінфляцією (ЗЄ — 253 %, ЗЄЛ — 126 %) без зниження DLCO (86 %). Мієлодиспластичний синдром з мультилінійною дисплазією. Стан після АТГСК (2018 р.). Ятрогенний імунодефіцит.

Призначена терапія з позитивною динамікою: Флутіказон 125 мкг 4 інг. 2 р/добу через спейсер, Азитроміцин 250 мг 1 р/добу, Монтелукаст 10 мг 1 таблетка на ніч, Метилпреднізолон 32 мг на добу по схемі, Тіотропій бромід 2,5 мкг/Олодатерол 2,5 мкг 2 інг. 1 р/добу; профілактика пнемоцистної інфекції: Сульфаметоксазол/Триметоприм 480 мг по 1 таблетці 2 р/добу; комплексна легенева реабілітація за допомогою РЕР-маски та фізичних вправ, з подальшим спостереженням та лікуванням у лікаря-трансплантолога та дорослого пульмонолога.

Обговорення

СОБ одне з найпоширеніших неінфекційних ускладнень після АТГСК (РТПГ-СОБ) та є найпоширенішим фенотипом хронічної дисфункції алотрансплантата легень (ХДАЛ-СОБ), що розвивається у 50 % реципієнтів до п'ятого року після трансплантації легень. За різними даними РТПГ-СОБ зустрічається від 2-10 % протягом 5 років до 5-14 % реципієнтів після АТГСК, та може проявлятися через кілька місяців або років після трансплантації [7-10]. У консенсусній заяві Міжнародного товариства трансплантації серця та легень (ISHLT) ХЛАД-СОБ визначається як стійке зниження функції легень, що характеризується зменшенням ОФВ1 на ≥ 20 % протягом > 3 місяців від початкового значення після трансплантації, за винятком інших потенційних причин. Однак між РТПГ-

Таблиця 2

Спірометрична система стадійності СОБ [5]

СОБ/BOS 0	Немає	ОФВ1 > 90% від належного та FEF25-75 % > 75% від належного
СОБ/BOS 0 - п	Потенційний	ОФВ1 від 81 до 90 % та/або FEF 25-75 % ≤ 75% від належного
СОБ/BOS 1	Легкий	ОФВ1 від 66 до 80 % від належного
СОБ/BOS 2	Середній	ОФВ1 від 51до 65 % від належного
СОБ/BOS 3	Важкий	ОФВ1 ≤ 50 % від належного

СОБ та ХДАЛ-СОБ існують відмінності у факторах, що сприяють розвитку цих захворювань, та клінічних траєкторіях між цими двома станами: РТПГ-СОБ виникає через системну реакцію «трансплантат проти господаря», тоді як ХДАЛ-СОБ після трансплантації легень та обмежується алотрансплантатом легень. Діагноз РТПГ-СОБ менш чітко визначений ніж ХДАЛ-СОБ через менший обсяг хірургічних біопсій легень та нижчі показники аутопсій. Одне дослідження показало дві різні картини: облітеруючий констриктивний бронхіоліт (ОКБ) та лімфоцитарний бронхіоліт (ЛБ). ЛБ був вперше описаний W.E. Beschorner et al. у 1978 році [11]. Цей патологічний стан зустрічається під час розтину у 10 % пацієнтів, що померли після АТГСК. СОБ демонструє виражене звуження бронхіол з фіброзними ураженнями та гіперплазією епітелію, тоді як при ЛБ фіброз відсутній, спостерігається розширення бронхіол, витончення, некроз або зникнення епітелію. Пацієнти з ЛБ, як правило, мають кращу виживаність, ніж пацієнти з СОБ [7, 11-15]. СОБ найчастіше проявляється задишкою та кашлем, які є постійними та прогресуючими. Симптоми зазвичай розвиваються протягом тижнів або місяців і не є епізодичними, на відміну від бронхіальної астми [3]. Рання діагностика ХДАЛ-СОБ може бути більш імовірною ніж РТПГ-СОБ, оскільки легенева функція контролюється частіше у реципієнтів трансплантату легень. Натомість, основною проблемою РТПГ після АТГСК є рецидив гематологічного злоякісного новоутворення, тому ТЛФ зазвичай проводиться рідше та спорадично, та як наслідок, багато пацієнтів з РТПГ після трансплантації АТГСК потенційно втрачають можливість раннього втручання при СОБ [7].

При проведенні ТЛФ, спірометрія демонструє обструкцію дихальних шляхів, яка не минає після інгаляцій бронходилататора. ОФВ1 зменшується та знижується співвідношення ОФВ1/ФЖЄЛ, а траєкторія ОФВ1 у пацієнтів з СОБ після АТГСК відповідає переважному характеру швидкого зниження протягом 6 місяців до встановлення діагнозу, зі стабілізацією після встановлення діагнозу на фоні сучасного лікування. Окрім того, виникає гіперінфляція зі збільшенням ЗЄЛ через захоплення повітря, а також відбувається зниження DLCO [3, 16]. Рестриктивні порушення легеневої функції не є характерними для СОБ, але вони можуть відображати позалегеневу рестрикцію, що призводить до необструктивного зниження ОФВ1 та є вторинним на тлі запущеної склеротичної РТПГ грудної стінки або внутрішньолегеневих процесів, не пов'язаних з РТПГ (наприклад, криптогенна організуюча пневмонія або легеневий фіброз) [2].

Спірометрична класифікації СОБ була прийнята ще у 1993 році, забезпечивши систему стадіювання, що заснована на тяжкості зниження функції легень після трансплантації легень і востаннє була змінена у 2002 році (табл. 2), де базові показники ОФВ1 та форсованого видиху при 25–75 % ФЖЄЛ визначаються як середнє значення двох найвищих показників для кожного вимірювання, отриманих з інтервалом щонайменше 3 тижні після трансплантації без введення бронходилататора. Щоб допомогти відрізнити СОБ від гострих та/або підгострих ускладнень трансплантації легень, а також враховуючи час, необхідний для встановлення як базового ОФВ1, так і зниження ОФВ1 між встановленими двома вимірюваннями, виконаними протягом 3 тижнів (за визначенням, для постановки діагнозу СОБ повинно пройти три або більше місяців з моменту трансплантації). Через занепокоєння, що встановлення порогового значення ОФВ1 на рівні 80 % від найкращого показника після трансплантації може бути нечутливим до раннього зниження функції алотрансплантата, до системи стадіювання СОБ (табл. 2) було додано ступінь «0-п» для визначення «потенційного СОБ» [5].

Як було наведене вище, показники спірометрії показують обструктивні зміни при СОБ, що відображають ступінь тяжкості бронхіальної обструкції та вентиляційну недостатність по обструктивному типу, яка може бути ідентичною кривій “потік-об’єм” при хронічному обструктивному захворюванні легень, бронхіальній астмі, первинній циліарній дискінезії, муковісцидозі та ОБ іншого генезу, що слід враховувати під час обстеження молодих осіб при підозрі на перелічені хронічні бронхобструктивні захворювання [17, 18].

Рентгенографія ОГК може бути нормальною на ранніх стадіях захворювання або мати ознаки гіперінфляції. Для виявлення змін зазвичай використовують КТВР3, яка є кращим методом внаслідок більшої чутливості та специфічності, ніж рентгенографія ОГК, та володіє кращою візуалізацією змін у паренхімі легень та дрібних дихальних шляхах. КТВР3 ОГК може показувати потовщення стінки бронхів, мозаїчний малюнок з плямистими ділянками гіпоатенуації. Якщо є динамічні зображення з інспіраторними та експіраторними плівками, мозаїчний малюнок зберігається через затримку повітря внаслідок ураження дрібних дихальних шляхів. Наявність повітряного захоплення, і особливо його збільшення, що відображається на КТВР3 ОГК під час вдиху та видиху підтверджує діагноз СОБ. Та якщо центрилобулярні помутніння, затримка повітря та потовщення стінки бронхів присутні на КТВР3 у пацієнтів з СОБ, то потовщення плеври відсутнє або зустрічається рідко [3, 19]. Пневмоторакс, пневмомедіастинум та підшкірна емфізема зустрічаються рідко та часто асоціюються з запущеним захворюванням [2].

Бронхоскопія з трансбронхіальною біопсією легень (ТББЛ) та БАЛ корисна для виявлення інфекції або інших патологічних станів, які можуть бути причиною зниження

функції легень [5]. Бронхоскопію можна виконувати у разі підозри інших причин, в тому числі обструкції дихальних шляхів в результаті таких захворювань, як ендобронхіальні пухлини або саркоїдоз. Біопсія легень зазвичай не є необхідною для діагностики СОБ при наявності класичних симптомів, затримці повітря та обструкції дихальних шляхів при проведенні СМ. Чутливість ТББЛ для діагностики бронхіоліту низька (від 15 до 87 %), та якщо для додаткової діагностики все ж таки потрібна хірургічна біопсія легені, то перевага надається ТББЛ, оскільки вона залучає дистальні бронхіоли, а не паренхіму. У випадках після трансплантації легені біопсія не використовується для діагностики СОБ, але може знадобитися для виключення інших причин погіршення функції легень, таких як інфекція або гостре відторгнення [3]. ТББЛ важко виконати у немовлят та маленьких дітей, тому багато педіатричних центрів у разі необхідності використовують хірургічну біопсію легень [5].

Згідно рекомендацій Європейського товариства трансплантації крові та кісткового мозку, терапія РТПГ-СОБ передбачає імуносупресивну терапію, лікування позалегеневих проявів РТПГ, лікування інфекцій, бронхообструктивного синдрому бронходилататорами тривалої дії, комбінацію флутиказону, азитроміцину та монтелукасту (FAM) з пульс-терапією стероїдами. Першим кроком у лікуванні РТПГ-СОР є забезпечення контролю супутніх захворювань та потенційних провокуючих факторів, оптимізація імуносупресивної терапії та застосування легеневої реабілітації. Проте лікування РТПГ-СОБ у разі більш легкого перебігу може бути ефективнішим для стабілізації зниження параметрів функції легень [7, 20]. Остаточним варіантом лікування РТПГ-СОБ є трансплантація легень, де виживаність трансплантата через 1 рік, 3 роки та 5 років складає 84 %, 72 % та 67 % відповідно [21]. Проте, на жаль, дефіцит відповідних донорських легень обмежує активність трансплантації з застосуванням зважених систем оцінювання такі як «Lung Allocation Score», які зосереджені на ймовірності раннього виживання пов'язаного з захворюванням, що у свою чергу є чітким інформаційним посилом для своєчасної діагностики РТПГ-СОБ та ранньою постановкою пацієнта з РТПГ-СОБ в лист очікування для можливої трансплантації легень у майбутньому в термінальній стадії даного захворювання [22].

Висновок

РТПГ-СОБ виникає у реципієнтів алогенної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин як прояв реакції «трансплантат проти господаря» та характеризується прогресуючою фіброоблітерацією термінальних бронхіол, клінічні прояви якого включають прогресуючу задишку при фізичному навантаженні, кашель, хрипи, рецидивуючі інфекції нижніх дихальних шляхів, зниження якості життя та підвищення ризику нерецидивної смертності. Враховуючи актуальність теми, у публікації представлені два клінічних випадки РТПГ-СОБ, які по клінічному перебігу та спірометричним показникам кривої "потік-об'єм" з гіперінфляцією та зниженням дифузійної здатності легень нагадують інші хронічні БОЗ, тому РТПГ-СОБ слід диференціювати з іншими хронічними БОЗ, проте, наявність РТПГ-СОБ не виключає іншого діагнозу, який може бути у вигляді коморбідної респіраторної патології, що слід враховувати лікарю-гематологу, трансплантологу та пульмонологу.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Justiz Vaillant AA, Modi P, Mohammadi O. Graft-Versus-Host Disease. [Updated 2024 Jun 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538235.
2. Jagasia MH, Greinix HT, 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.e1. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001.
3. Krishna R, Anjum F, Oliver TI. Bronchiolitis Obliterans. [Updated 2023 Aug 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441865/.
4. Sureda A, Corbacioglu S, Greco R, et al. The EBMT Handbook: Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies. 8th edition. Cham (CH): Springer. 2024. Chapter 44. DOI: 10.1007/978-3-031-44080-9_44.
5. Meyer KC, Raghu G, Verleden GM, et al. An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome. Resp J. 2014;44(6): 1479-1503. DOI: https://doi.org/10.1183/09031936.00107514.
6. Cheng G, Selwa K, Hatt C. Multicenter evaluation of parametric response mapping as an indicator of bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation. Am J Transplant. Am J Transplant. 2020;20(8):2198-2205. DOI: 10.1111/ajt.1581420, 2198-2205https://doi.org/10.1111/ajt.15814.
7. Glanville AR, Benden C, Bergeronet A, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome after lung or haematopoietic stem cell transplantation: current management and future directions. ERJ Open Resp. 2022;8(3):00185-2022. DOI: https://doi.org/10.1183/23120541.00185-2022.
8. Kulkarni HS, Cherikh WS, Chambers DC, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome-free survival after lung transplantation: an International Society for Heart and Lung Transplantation Thoracic Transplant Registry analysis. J Heart Lung Transplant. 2019;38:5-16. doi:10.1016/j.healun.2018.09.016.
9. Nykanen A, Raivio P, Perakyla L, et al. Incidence and impact of chronic lung allograft dysfunction after lung transplantation — single-center 14-year experience. Scand Cardiovasc J. 2020;54:192-199. DOI:10.1080/14017431.2020.1726444.
10. Thabut G, Mal H. Outcomes after lung transplantation. J Thorac Dis. 2017;9:2684-2691. DOI:10.21037/jtd.2017.07.85.
11. Beschorner WE, Saral R, Hutchins GM. Lymphocytic bronchitis associated with graft-versus-host disease in recipients of bone-marrow transplants. N Engl J Med. 1978;299:1030-1036. DOI: 10.1056/NEJM197811092991902.
12. Holbro A, Lehmann T, Girsberger S, et al. Lung histology predicts outcome of bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2013;19:973-980. DOI:10.1016/j.bbmt.2013.03.017.
13. Meignin V, Thivolet-Bejui F, Kambouchner M, et al. Lung histopathology of non-infectious pulmonary complications after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. Histopathology 2018; 73: 832–842. DOI:10.1111/his.13697.
14. Glanville AR, Benden C, Bergeron A, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome after lung or haematopoietic stem cell transplantation: current management and future directions. ERJ Open Res. 2022;8(3):00185-2022. DOI: 10.1183/23120541.00185-2022.
15. Soubani A.O. et al. Bronchiolitis obliterans following haematopoietic stem cell transplantation. Eur Resp J. 2007;29(5):1007-1019. DOI: https://doi.org/10.1183/09031936.00052806.
16. Cheng GS, Storer B, Chien JW, et al. Lung function trajectory in bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplant. Ann Am Thorac Soc. 2016; 13:1932-1939. DOI:10.1513/AnnalsATS.201604-262OC.
17. Yakovenko OK, Yakovenko TL. Young COPD in the context of complex differential diagnosis. Ukr. Pulmonol. J. 2025;33(3):47-58. DOI: 10.31215/2306-4927-2025-33-3-47-58.
18. Harris WT, Boyd JT, McPhail GL, et al. Constrictive Bronchiolitis in Cystic Fibrosis Adolescentswith Refractory Pulmonary Decline. Ann Am Thorac Soc. 2016;13(12):2174-2183. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201412-594OC.
19. Gunn ML, Godwin JD, Kanne JP, et al. High-resolution CT findings of bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation. J Thorac Imaging. 2008;23:244-250. DOI:10.1097/RTI.0b013e3181809df0.
20. Penack O, Marchetti M, Ruutu T, et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Lancet Haematol. 2020;7:e157–e167. DOI:10.1016/S2352-3026(19)30256-X.
21. Greer M, Berastegui C, Jaksch P, et al. Lung transplantation after allogeneic stem cell transplantation: a pan-European experience. Eur Respir J. 2018;51:1701330. DOI:10.1183/13993003.01330-2017.
22. Egan TM, Edwards LB. Effect of the lung allocation score on lung transplantation in the United States. J Heart Lung Transplant. 2016;35(4):433-439. DOI: 10.1016/j.healun.2016.01.010.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Робота виконувалась без зовнішньої фінансової підтримки.

Received / Надійшла до редакції : 28.11.2025 р.
Revised/ Після доопрацювання: 03.02.2026 р.
Accepted/ Прийнято до друку: 25.02.2026 р