

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2026-13-1-52-59>



Применение белумосудила у детей со стероид-рефрактерной хронической реакцией «трансплантат против хозяина»: объединенный опыт девяти центров Российской Федерации

Т.А. Быкова¹, К.И. Киргизов², И.О. Костарева², Е.А. Бурцев³, Н.С. Климов³, Ю.В. Скворцова⁴, О.О. Молостова⁴, М.М. Антошин⁵, Л.Г. Фечина⁶, Л.В. Вахонина⁶, Ю.Г. Федюкова⁷, Ю.В. Диникина⁸, К.М. Голубева⁸, Т.Г. Кадричева⁹, Л.С. Зубаровская¹, А.Д. Кулагин¹

¹Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23;

³ГБУЗ «Морозовская детская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9;

⁴ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, Саморы Машела, 1;

⁵Российская детская клиническая больница – филиал ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 119571, Москва, Ленинский просп., 117;

⁶ГАЗУ СО «Областная детская клиническая больница № 1»; Россия, 620149, Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, 32;

⁷ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

⁸ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

⁹КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства»; Россия, 660074, Красноярск, ул. Академика Киренского, 2а

Контактные данные: Татьяна Александровна Быкова dr.bykova@mail.ru

Введение. Хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (хрТПХ) остается серьезным осложнением аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей. При стероид-рефрактерном течении прогноз по-прежнему неблагоприятный, а данные по применению селективного ингибитора ROCK2 белумосудила в педиатрической популяции, особенно младше 12 лет, ограничены.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный многоцентровый анализ 43 пациентов в возрасте ≤ 18 лет со стероид-рефрактерной или стероид-зависимой хрТПХ (критерии NIN 2014 г.), получавших белумосудил в девяти трансплантационных центрах Российской Федерации в период с 2023 по 2025 г. Дозу препарата определяли по массе тела пациента – от 50 до 200 мг/сут. Оценивали частоту и скорость достижения общего ответа (полный и частичный ответы), орган-специфическую эффективность, профиль безопасности, а также частоту редукции дозы, временных перерывов и отмены терапии.

Результаты. Медиана возраста пациентов на момент начала терапии составила 12 лет (диапазон – 2–18 лет). Медиана предшествующих линий терапии – 3. Общий ответ достигнут у 65 % пациентов (28/43): полный – у 5 % (2/43), частичный – у 60 % (26/43). Наибольшая частота орган-специфических ответов зарегистрирована при поражении легких (79,5 %), желудочно-кишечного тракта (64 %), слизистой оболочки полости рта и глаз (65,5 % и 68,5 % соответственно). Медиана времени до ответа составила 35 дней. Нежелательные явления любой степени зафиксированы у 70 % пациентов, серьезные – у 37 %. Наиболее частыми были инфекционные осложнения (56 %), гематологическая (37 %) и печеночная (21 %) токсичность. Редукция дозы потребовалась у 35 % пациентов, временный перерыв – у 21 %, отмена терапии – у 19 %.

Заключение. Белумосудил продемонстрировал клинически значимую эффективность и корректируемый профиль безопасности у педиатрических пациентов с тяжелой стероид-рефрактерной хрТПХ, включая детей младше 12 лет. Полученные данные дополняют ограниченные мировые публикации по применению белумосудила в педиатрии и обосновывают целесообразность проведения проспективных исследований.

Ключевые слова: белумосудил, хроническая реакция «трансплантат против хозяина», аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, дети, ROCK2-ингибитор

Для цитирования: Быкова Т.А., Киргизов К.И., Костарева И.О., Бурцев Е.А., Климов Н.С., Скворцова Ю.В., Молостова О.О., Антошин М.М., Фечина Л.Г., Вахонина Л.В., Федюкова Ю.Г., Диникина Ю.В., Голубева К.М., Кадричева Т.Г., Зубаровская Л.С., Кулагин А.Д. Применение белумосудила у детей со стероид-рефрактерной хронической реакцией «трансплантат против хозяина»: объединенный опыт девяти центров Российской Федерации. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2026;13(1):52–9.

Информация об авторах

Т.А. Быкова: к.м.н., заместитель директора НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой по педиатрии, e-mail: dr.bykova@mail.ru;

<https://orcid.org/0000-0002-4456-2369>

К.И. Киргизов: к.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-код: 3803-6370

И.О. Костарева: врач-детский онколог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: kostareva_92@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0179-2479>

Е.А. Бурцев: врач-гематолог, и. о. заведующего отделением трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток Морозовской ДГКБ, e-mail: burcev.evgeniy@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3623-6547>

Н.С. Климов: врач-детский онколог отделения трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток Морозовской ДГКБ, e-mail: nazar11081@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1861-4380>

Ю.В. Скворцова: д.м.н., врач-гематолог, заместитель заведующего отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток № 2 НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: yuscvo@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0566-053X>

О.О. Молостова: врач-детский онколог, заместитель заведующего отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток № 1 НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: olga.molostova@gmail.com.; <https://orcid.org/0000-0002-2247-9337>

М.М. Антошин: врач-гематолог, и.о. заведующего отделением гематологии и химиотерапии № 1 РДКБ – филиала РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: antoshin_m_m@rdkb.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6129-2647>

Л.Г. Фечина: к.м.н., заместитель главного врача по онкологии и гематологии, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной терапии онкогематологических заболеваний ОДКБ № 1 г. Екатеринбург, e-mail: lfechina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1885-3912>, SPIN-код: 2823-4090

Л.В. Вахонина: врач-детский онколог ОДКБ № 1 г. Екатеринбург, e-mail: vakhonina_larisa@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0003-7644-1486>

Ю.Г. Федюкова: врач-гематолог, заведующая детским гематологическим отделением НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: vig1982@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4108-6600>

Ю.В. Диникина: д.м.н., доцент, заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: dinikina_yuv@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>

К.М. Голубева: врач-детский онколог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга у детей НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: golubeva_km@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0009-0000-7516-9482>

Т.Г. Кадричева: к.м.н., врач-гематолог, врач-детский онколог отделения онкологии и гематологии КККЦОМД, e-mail: otkm24@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9697-806X>

Л.С. Зубаровская: д.м.н., профессор, заместитель директора по трансплантации НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: zubarovskaya_ls@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2594-7703>

А.Д. Кулагин: д.м.н., профессор, директор НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: kulagingem@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>

Вклад авторов

Т.А. Быкова: разработка концепции и дизайна научной статьи, сбор данных, анализ полученных данных и научного материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка списка литературы, составление резюме

К.И. Киргизов, Е.А. Бурцев, Ю.В. Скворцова, М.М. Антошин, Ю.В. Диникина, Л.Г. Фечина, Ю.Г. Федюкова, Т.Г. Кадричева: разработка дизайна статьи, научное редактирование текста рукописи

И.О. Костарева, Н.С. Климов, О.О. Молостова, М.М. Антошин, Ю.Г. Федюкова, Л.В. Вахонина, К.М. Голубева, Т.Г. Кадричева: сбор данных

Л.С. Зубаровская, А.Д. Кулагин: разработка концепции научной статьи, научное редактирование текста рукописи

Belumosudil in the treatment of steroid-refractory chronic graft-versus-host disease in children: the combined experience of nine centers of the Russian Federation

T.A. Bykova¹, K.I. Kirgizov², I.O. Kostareva², E.A. Burtsev³, N.S. Klimov³, Yu.V. Skvortsova⁴, O.O. Molostova⁴, M.M. Antoshin⁵, L.G. Fechina⁶, L.V. Vakhonina⁶, Yu.G. Fedukova⁷, Yu.V. Dinikina⁸, K.M. Golubeva⁸, T.G. Kadriчева⁹, L.S. Zubarovskaya¹, A.D. Kulagin¹

¹Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia; 6–8 Lev Tolstoy St., Saint Petersburg, 197022, Russia; ²N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; ³Morozov Children's City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow; 1/9 4th Dobryninskiy Per., Moscow, 119049, Russia; ⁴Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ⁵Russian Children's Clinical Hospital – Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prosp., Moscow, 117997, Russia; ⁶Sverdlovsk Regional Children's Clinical Hospital No. 1; 32 Serafimiy Deryabinoy St., Yekaterinburg, 620149, Russia; ⁷N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia; ⁸Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg, 197341, Russia; ⁹Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Health; 2a Akademika Kirenskogo St., Krasnoyarsk, 660074, Russia

Introduction. Chronic graft-versus-host disease (cGVHD) remains a serious complication of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children. In steroid-refractory cases, the prognosis is still unfavorable, and data on the use of the selective ROCK2 inhibitor belumosudil in the pediatric population, particularly in children under 12 years of age, are limited.

Materials and methods. A retrospective multicenter analysis was conducted on 43 patients aged ≤ 18 years with steroid-refractory or steroid-dependent cGVHD (2014 NIH criteria) who received belumosudil in 9 transplant centers across the Russian Federation between 2023 and 2025. The dose of the drug was determined by the patient's body weight, ranging from 50 to 200 mg/day. The evaluation included the rate and speed of achieving an overall response (complete and partial responses), organ-specific efficacy, safety profile, as well as the frequency of dose reduction, temporary interruptions, and treatment discontinuation.

Results. The median age of patients at the start of therapy was 12 years (range: 2–18 years). The median number of prior lines of therapy was 3. An overall response was achieved in 65 % of patients (28/43): a complete response in 5 % (2/43) and a partial response in 60 % (26/43). The highest rates of organ-specific responses were observed in lung involvement (79.5 %), gastrointestinal tract (64 %), oral mucosa, and eyes (65.5 % and 68.5 %, respectively). The median time to response was 35 days. Adverse events of any grade were reported in 70 % of patients, with serious events occurring in 37 %. The most frequent were infectious complications (56 %), hematological toxicity (37 %), and hepatotoxicity (21 %). Dose reduction was required in 35 % of patients, a temporary interruption in 21 %, and treatment discontinuation in 19 %.

Conclusion. Belumosudil demonstrated clinically significant efficacy and a manageable safety profile in pediatric patients with severe steroid-refractory cGVHD, including children under 12 years of age. The data obtained add to the limited global publications on the use of belumosudil in pediatrics and support the feasibility of conducting prospective studies.

Key words: belumosudil, chronic graft-versus-host disease, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, children, ROCK2 inhibitor

For citation: Bykova T.A., Kirgizov K.I., Kostareva I.O., Burtsev E.A., Klimov N.S., Skvortsova Yu.V., Molostova O.O., Antoshin M.M., Fechina L.G., Vakhonina L.V., Fedyukova Yu.G., Dinikina Yu.V., Golubeva K.M., Kadricheva T.G., Zubarovskaya L.S., Kulagin A.D. Belumosudil in the treatment of steroid-refractory chronic graft-versus-host disease in children: the combined experience of nine centers of the Russian Federation. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2026;13(1):52–9.

Information about the authors

T.A. Bykova: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Pediatrics of the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: dr.bykova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4456-2369>

K.I. Kirgizov: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific Work of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-code: 3803-6370

I.O. Kostareva: Pediatric Oncologist of Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kostareva_92@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0179-2479>

E.A. Burtsev: Acting Head of the Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Department at the Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; Hematologist, e-mail: burcev.evgeniy@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3623-6547>

N.S. Klimov: Pediatric Oncologist of the Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Department at the Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, e-mail: nazara11081@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1861-4380>

Yu.V. Skvortsova: Dr. of Sci. (Med.), Hematologist, Deputy Head of the Hematopoietic Stem Cell Transplantation Department No. 2 at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: yuscvo@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0566-053X>

O.O. Molostova: Pediatric Oncologist of the Deputy Head, Hematopoietic Stem Cell Transplantation Department No. 1 at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: olga.molostova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2247-9337>

M.M. Antoshin: Hematologist, Acting Head of the Hematology and Chemotherapy Department No. 1 of the Russian Children's Clinical Hospital – Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: antoshin_m_m@rdkb.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6129-2647>

L.G. Fechina: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Oncology and Hematology, Leading Researcher at the Laboratory of Cell Therapy for Oncohematological Diseases at Sverdlovsk Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: lfechina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1885-3912>, SPIN-code: 2823-4090

L.V. Vakhonina: Pediatric Oncologist at Sverdlovsk Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: vakhonina_larisa@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0003-7644-1486>

Yu.G. Fedyukova: Head, Pediatric Hematology Department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Hematologist, e-mail: vig1982@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4108-6600>

Yu.V. Dinikina: Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Chemotherapy for Hematologic Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children at the Almazov National Medical Research Centre, e-mail: dinikina_yuv@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>

K.M. Golubeva: Pediatric Oncologist at the Department of Chemotherapy for Hematologic Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children at the Almazov National Medical Research Centre, e-mail: golubeva_km@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0009-0000-7516-9482>

T.G. Kadricheva: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist, Pediatric Oncologist of the Department of Oncology and Hematology at the Regional Clinical Center for Maternal and Child Health, e-mail: otkm24@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9697-806X>

L.S. Zubarovskaya: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Transplantation of the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: zubarovskaya_ls@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2594-7703>

A.D. Kulagin: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: kulagingem@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>

Authors' contributions

T.A. Bykova: development of the concept and design of the study, data collection, analysis of obtained data and scientific material, literature review, manuscript drafting, preparation of the reference list, and abstract writing

K.I. Kirgizov, E.A. Burtsev, Yu.V. Skvortsova, M.M. Antoshin, Yu.V. Dinikina, L.G. Fechina, Yu.G. Fedyukova, T.G. Kadricheva: study design development, scientific editing of the manuscript

I.O. Kostareva, N.S. Klimov, O.O. Molostova, M.M. Antoshin, Yu.G. Fedyukova, L.V. Vakhonina, K.M. Golubeva, T.G. Kadricheva: data collection

L.S. Zubarovskaya, A.D. Kulagin: development of the article concept, scientific editing of the manuscript

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), будучи стандартом терапии ряда жизнеугрожающих гематологических заболеваний, характеризуется высокими рисками тяжелых осложнений.

Одним из осложнений позднего посттрансплантационного периода, которое представляет собой ведущую причину отдаленной заболеваемости и смертности у реципиентов алло-ТГСК, является хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (хрРТПХ) [1, 2].

В основе патогенеза хрРТПХ лежит комбинация ауто- и аллоиммунного дисбаланса, в результате кото-

рого происходит чрезмерная активация эффекторных механизмов, вызывающих воспаление и, как результат, — манифестацию клинических проявлений и низкую активность регуляторных механизмов, направленных на поддержание иммунной толерантности [3].

Классическое разделение реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) в зависимости от дня дебюта клинических проявлений на острую (оРТПХ) (менее 100 дней после алло-ТГСК) и хрРТПХ (развивающуюся в более поздние сроки) в настоящий момент утратило свою актуальность. Консенсусные критерии Национального института здоровья (НИН) 2005 г. [4], а далее их пересмотр 2014 г. [5] положили в основу клас-

сификации РТПХ клинико-морфологические признаки, а не календарный срок их появления. Сегодня выделяют следующие формы: классическую оРТПХ — с типичными признаками со стороны кожи, печени, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), возникающими в первые 100 дней после алло-ТГСК; устойчивую, рецидивирующую или позднюю оРТПХ — с типичными клиническими признаками, появившимися после 100-го дня, например после отмены базовой иммуносупрессивной терапии (ИСТ); классическую хрРТПХ — при условии выявления диагностических признаков после 100-го дня; а также синдром перекреста (overlap syndrome), при котором присутствуют признаки как хрРТПХ, так и оРТПХ одновременно. Консенсусный проект NIN 2020 г. [6] выделил отдельный термин «атипичные формы» хрРТПХ, которые охватывают как аллореактивные, так и аутоиммунные механизмы вследствие нарушения иммунной толерантности. Истинная распространенность атипичных форм пока неизвестна, предполагается, что данные варианты будут встречаться относительно редко, однако отсутствие достоверных клинических критериев затрудняет определение частоты данного осложнения. К вариантам атипичных форм хрРТПХ относятся иммунные цитопении, поражение мышц, фасций и суставов в виде отеков, судорог, артралгий, артритов и миозитов, поражение центральной и периферической нервной системы в виде когнитивных дефектов, менингоэнцефалитов, демиелинизирующих заболеваний, васкулитов, нейропатий и миостении Гравис, поражение легких в форме плевропаренхиматозного фиброэластоза, почек, проявляющихся протеинурией, нефротическим синдромом, тубулярными, гломерулярными или интерстициальными заболеваниями, а также перикардиальными, плевральными выпотами и асцитом, не имеющих других альтернативных объяснений атипичного проявления [7].

В целях стратификации риска, оценки ответа на лечение и планирования терапии обязательным этапом является оценка тяжести, которая проводится глобально и делит хрРТПХ на легкую, умеренную и тяжелую формы на основе поорганного стадирования выраженности и распространенности изменений со стороны органов-мишеней: кожа, ротовая полость, глаза, ЖКТ, печень, легкие, суставы, фасции и гениталии [4, 5].

Данные трех аспектов — клинический фенотип, число и тип вовлеченных органов, а также глобальная тяжесть хрРТПХ — являются ключевыми факторами прогноза. Глобальная стадия по NIN на момент диагноза является самым мощным предиктором неблагоприятных исходов [8]. Синдром перекреста ассоциирован со значительно худшими показателями общей выживаемости в сравнении с классической формой хрРТПХ [9], что связано с более агрессивным течением и более частым вовлечением в процесс типичных для оРТПХ органов — ЖКТ и печени, что само по себе является негативным прогностическим фактором [10, 11]. Поражение определенных органов-мишеней является независимым прогностическим фактором.

Так, пациенты с бронхооблитерирующим синдромом как типичным проявлением хрРТПХ легких имеют значительное снижение качества жизни, а также демонстрируют низкую эффективность терапии [12, 13].

Основой системной терапии по-прежнему остаются глюкокортикостероидные гормоны (ГКС) в сочетании с оптимизацией базовой ИСТ и интенсивной сопроводительной терапии [14], однако до 50 % педиатрических пациентов оказываются рефрактерными или зависимыми от ГКС, что диктует необходимость поиска эффективных препаратов второй и последующих линий терапии.

В последние годы арсенал средств для лечения стероид-рефрактерной хрРТПХ пополнился таргетными препаратами [15].

Наиболее убедительная доказательная база получена для селективного ингибитора янус-киназ 1-го и 2-го типов руксолитиниба, который в рандомизированном исследовании III фазы REACH3 (NCT03112603) продемонстрировал преимущество по частоте ответов и показателям выживаемости без неудач лечения в сравнении с другой доступной терапией для пациентов старше 12 лет с умеренной и тяжелой стероид-рефрактерной или зависимой хрРТПХ [16]. Однако накопление клинического опыта в младшей возрастной группе, где течение хрРТПХ может иметь особенности, включая долгосрочные исходы, продолжается.

Первым таргетным препаратом, одобренным специально для педиатрической популяции, стал ингибитор тирозинкиназы Брутона ибрутиниб, продемонстрировавший клинически значимую эффективность и приемлемую безопасность у пациентов в возрасте от 1 года до 22 лет в рамках международного многоцентрового исследования фазы I/II iMAGINE (NCT03790332) [17], на основании чего Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration) в августе 2022 г. одобрило ибрутиниб для лечения хрРТПХ у детей в возрасте от 1 года.

Особую терапевтическую проблему представляют формы с вовлечением в процесс хрРТПХ органов, ключевым патогенетическим механизмом которых является прогрессирующий фиброз, такие как бронхооблитерирующий синдром или склеродермоподобные изменения кожи. Ответ этих клинических проявлений на терапию как первой, так и второй линией часто остается неудовлетворительным и неустойчивым. Препаратом, который может быть потенциально эффективным в этом контексте, является беломосудил — пероральный селективный ингибитор ROCK2 (Rho-ассоциированной спиральной киназы 2) [18]. Механизм его действия включает подавление провоспалительных сигналов по пути STAT3, смещение баланса в сторону иммунной толерантности за счет увеличения количества регуляторных Т-клеток посредством ингибирования ROCK2-пути, а также прямое антифибротическое действие через модуляцию коллагенового синтеза и активности

фибробластов [19–21]. Первые клинические данные, подтверждающие эффективность белумосудила, были получены в исследовании ROCKstar (NCT03640481) [22] у пациентов старше 18 лет, общая частота ответов составила 74–77 %, при этом наблюдались довольно высокие показатели орган-специфического ответа среди пациентов с вовлечением суставов и фасций, ЖКТ и глаз. В педиатрической практике накопленный опыт пока ограничен. В стадии активного набора пациентов находится проспективное клиническое исследование schoolROCK (NCT07116031), критерием включения в которое является возраст пациентов от 1 года до 18 лет. Также можно найти ряд серий клинических случаев использования белумосудила у детей с довольно широким разбросом показателей эффективности – общий ответ на терапию отмечен от 44 [23] до 100 % [24].

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности и безопасности белумосудила у детей и подростков со стероид-рефрактерной или зависимой хрРТПХ в реальной клинической практике на основе объединенного опыта девяти трансплантационных центров Российской Федерации.

Материалы и методы

В ретроспективный многоцентровой анализ включены 43 пациента в возрасте ≤ 18 лет со стероид-рефрактерной или зависимой хрРТПХ, получавших белумосудил в период с 2023 по 2025 г. Учитывая ретроспективный характер исследования, одобрение локальным этическим комитетом не требовалось. Критериями включения были диагноз хрРТПХ согласно критериям НИН 2014 г., рефрактерность или зависимость от ГКС, наличие как минимум одной предыдущей линии системной терапии. Стероид-рефрактерность определялась как прогрессирование хрРТПХ на фоне приема ГКС в дозе ≥ 1 мг/кг/сут в течение ≥ 1 нед или сохранение активности заболевания на фоне приема ГКС в дозе $\geq 0,5$ мг/кг/сут (или 1 мг/кг через день) в течение ≥ 4 нед.

Белумосудил назначался в стартовой дозе, зависящей от массы тела: ≤ 15 кг – 50 мг/сут, 15–40 кг – 100 мг/сут, > 40 кг – 200 мг/сут. Далее доза могла быть скорректирована в связи с развитием токсических осложнений. Ответ на терапию оценивался в соответствии с критериями НИН 2014 г., рассчитывалась частота общего ответа, включающего полный (ПО) и частичный (ЧО) ответы. Оценка безопасности проводилась в соответствии с критериями NCI CTCAE v.5.0. Анализировалась общая частота нежелательных явлений (НЯ), серьезных НЯ, инфекционных осложнений, а также случаи редукции дозы, временного перерыва или постоянной отмены белумосудила.

При статистической обработке полученных данных использовали описательные характеристики (медиана и диапазон (минимум–максимум), абсолютные числа и проценты для категориальных переменных). Статистическую значимость различий между анализируемыми группами оценивали с помощью теста

Фишера и критерия Манна–Уитни для категориальных и количественных характеристик соответственно. Статистический анализ проводили с использованием программных пакетов IBM SPSS Statistics 24.

Результаты

Общая характеристика пациентов

В исследование включены 43 пациента, медиана возраста на момент начала терапии белумосудилом составила 12 (2–18) лет, 24 (56 %) пациента были младше 12 лет.

В выборке преобладали пациенты мужского пола, соотношение мальчиков и девочек составило 30 (70 %) против 13 (30 %).

Основными показаниями к алло-ТГСК были злокачественные ($n = 34$; 79 %) и незлокачественные ($n = 4$; 9 %) заболевания системы кроветворения, нейробластома ($n = 2$; 5 %), врожденные ошибки иммунной системы ($n = 2$; 5 %) и мукополисахаридоз 1-го типа ($n = 1$; 2 %) (таблица).

Характеристика пациентов: показания к выполнению алло-ТГСК
Patient's characteristics: indications for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Диагноз <i>Diagnosis</i>	Число пациентов, <i>n</i> (%) <i>Number of patients, n (%)</i>
Острый лимфобластный лейкоз <i>Acute lymphoblastic leukemia</i>	22 (51,5)
Острый миелоидный лейкоз <i>Acute myeloid leukemia</i>	10 (23,5)
Острый бифенотипический лейкоз <i>Acute biphenotypic leukemia</i>	1 (2)
Миелодиспластический синдром <i>Myelodysplastic syndrome</i>	1 (2)
Приобретенная апластическая анемия <i>Acquired aplastic anemia</i>	1 (2)
Конституциональная апластическая анемия <i>Constitutional aplastic anemia</i>	2 (5)
Врожденные ошибки иммунной системы <i>Congenital defects of the immune system</i>	2 (5)
Дефицит пируваткиназы <i>Pyruvate kinase deficiency</i>	1 (2)
Мукополисахаридоз 1-го типа <i>Type 1 mucopolysaccharidosis</i>	1 (2)
Нейробластома <i>Neuroblastoma</i>	2 (5)

Были использованы гаплоидентичный – 29 (67,5 %), неродственный совместимый – 13 (30,5 %), родственный совместимый – 1 (2 %) доноры.

У 40 (70 %) пациентов хрРТПХ регистрировалась после первой алло-ТГСК, у 13 (30 %) – после повторной.

У 25 (58 %) пациентов зафиксирована оРТПХ в анамнезе, у 13 (30 %) – тяжелые формы (III–IV степени). Распределение по органам-мишеням было следующим: кожа – 22 (88 %) случая, ЖКТ – 17 (68 %), печень – 9 (36 %).

Медиана времени от алло-ТГСК до дебюта хрРТПХ составила 180 (54–1062) дней. У 13 (30 %) пациентов диагностирован синдром перекреста. На

момент дебюта клинических проявлений большинство пациентов имели тяжелую хрРТПХ по критериям NIH ($n = 35$; 81%), в 8 (19%) случаях отмечена хрРТПХ умеренной степени тяжести. Распределение по органам-мишеням было следующим: кожа – 33 (78%) пациента, из них склеродермоподобные изменения – в 14 (32,5%) случаях, слизистая оболочка полости рта – 22 (51%), глаза – 16 (37%), ЖКТ – 16 (37%), легкие – 21 (49%), суставы – 12 (28%), печень – 15 (35%), гениталии – 3 (7%) (рис. 1).

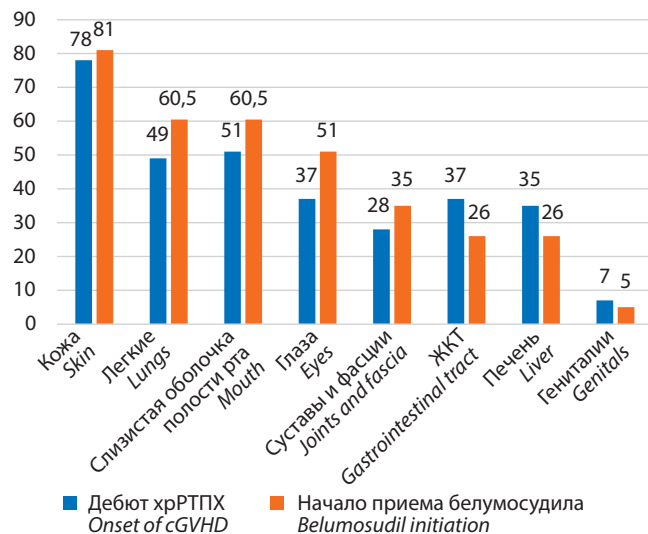


Рис. 1. Частота вовлечения органов-мишеней на момент дебюта хрРТПХ и старта терапии белумосудилом

Fig. 1. Frequency of target organ involvement at the onset of chronic graft-versus-host disease (cGVHD) and at belumosudil initiation

Оценка эффективности терапии

Общий ответ достигнут у 28 (65%) пациентов: из них ПО – у 2 (5%), ЧО – у 26 (60%). У 8 (19%) пациентов ответ не был достигнут, в 7 (16%) случаях отмечено прогрессирование заболевания. Наибольшая частота ответов на терапию зарегистрирована при поражении легких, глаз, ЖКТ и слизистых оболочек полости рта (рис. 2).

Медиана времени до ответа составила 35 (7–183) дней. На момент анализа данных 28 (65%) пациентов продолжали терапию белумосудилом при медиане продолжительности лечения 148 (14–1005) дней.

НЯ любой степени тяжести зарегистрированы у 30 (70%) пациентов, серьезные НЯ – у 16 (37%). Наиболее частыми вариантами были инфекционные осложнения (56%), гематологическая (37%), неврологическая (21%), печеночная (21%) токсичность, желудочно-кишечные события (19%) и почечная дисфункция (16%).

Редукция дозы белумосудила потребовалась 15 (35%) пациентам, временный перерыв – 9 (21%), постоянная отмена в связи с НЯ – 8 (19%).

Обсуждение

Белумосудил занимает особое место среди таргетных опций терапии хрРТПХ благодаря механизму, сочетающему иммуномодулирующее и антифибро-

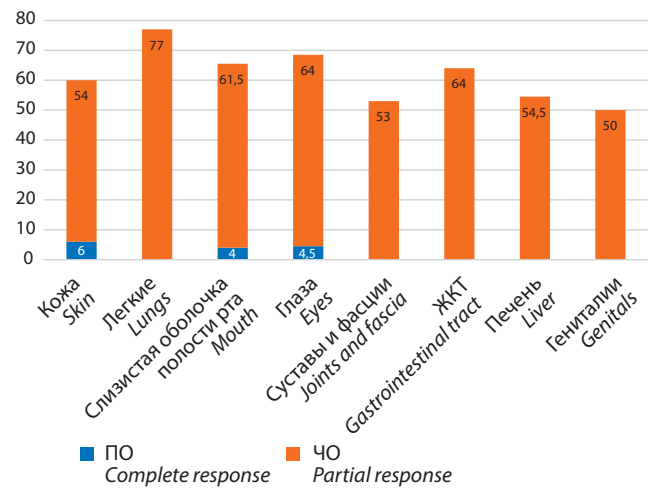


Рис. 2. Частота ответов на терапию белумосудилом в зависимости от вовлеченных органов-мишеней

Fig. 2. Response rates to belumosudil treatment according to the involved target organs

тическое действия. В доклинических и клинических работах было показано, что ингибирование ROCK2 приводит к снижению Th17 через подавление сигнального пути STAT3 и способствует восстановлению регуляторного звена через STAT5-ассоциированные эффекты, что патогенетически соответствует ключевым звеньям хрРТПХ.

Представленный многоцентровый ретроспективный анализ является одним из первых исследований применения белумосудила в педиатрической популяции пациентов со стероид-рефрактерной хрРТПХ в реальной клинической практике. Полученные результаты демонстрируют высокую эффективность терапии у детей (частота общих ответов составила 65%), что дополняет существующий пул данных, отражая сопоставимую эффективность с регистрационным исследованием ROCKstar (NCT03640481). В настоящее время сохраняется гетерогенность опубликованных данных. Так, W. Chen et al. [24] описывают 3 пациента в возрасте 12 лет с тяжелой хрРТПХ, у которых был достигнут ЧО на терапии белумосудилом во всех случаях, что сопровождалось снижением дозы ГКС и улучшением показателей качества жизни. В одноцентровом анализе A. Ibrahimova et al. [23], включающем 16 детей и молодых взрослых (медиана возраста – 17 лет, диапазон – 9–39 лет), общий ответ составил лишь 44%. Авторы связывают более низкие показатели эффективности с крайней степенью тяжести пациентов и высокой частотой вовлечения легких в исследуемой когорте.

Анализ орган-специфической эффективности белумосудила в нашем исследовании выявил гетерогенность ответов. Наилучшие показатели были зарегистрированы при поражении легких, ЖКТ, слизистой оболочки полости рта и глаз. Высокая частота ответов при поражении ЖКТ и слизистой оболочки полости рта согласуется с результатами метаанализа K. Rathje et al. (общая частота ответа при поражении

ЖКТ составила 52 %) и исследования Y. Inamoto et al. (ответ при поражении ЖКТ достигал 100 %, а полости рта – 72,2 %) [25, 26]. В отношении поражения легких наши данные демонстрируют более высокую эффективность по сравнению с литературными источниками, где частота составила 32 % и существенно снижалась по мере прогрессирования фиброза [27]. В то же время высокая частота ответов при поражении глаз указывает на возможные возрастные особенности течения хрРТПХ или различия в критериях оценки офтальмологических проявлений. Таким образом, полученные данные подтверждают гетерогенность орган-специфической эффективности белумосудила и обосновывают необходимость стратифицированного подхода к оценке ответа в педиатрических протоколах.

Профиль безопасности белумосудила в нашем исследовании соответствовал ожидаемому для данной категории пациентов. Высокая частота инфекционных осложнений, вероятно, отражает исходную глубокую иммуносупрессию, обусловленную как основным заболеванием, так и множественными предшествующими линиями терапии хрРТПХ, и не может быть однозначно интерпретирована как прямая токсичность белумосудила. Частота гематологической и гепатотоксичности (37 % и 21 % соответственно) была сопоставима с таковой в исследовании ROCKstar.

Ограничения исследования обусловлены ретроспективным дизайном: отсутствием контрольной группы, потенциальным эффектом отбора (назначение преимущественно тяжелым и предлеченным пациентам), вариабельностью сопутствующей терапии, а также ограничениями стандартизации оценки орган-специфических ответов.

Заключение

Таким образом, представленный многоцентровый анализ подтверждает, что белумосудил является эффективным и безопасным терапевтическим вариантом для педиатрических пациентов со стероид-рефрактерной хрРТПХ, демонстрируя результаты, сопоставимые с таковыми у взрослых и дополняющие ограниченные мировые данные по применению препарата у детей младше 12 лет. Благодаря уникальному механизму действия, сочетающему иммуномодуляцию и антифибротический эффект, белумосудил может рассматриваться как предпочтительный агент у пациентов с фиброзирующими проявлениями хрРТПХ, включая поражение легких и склеродермоподобные изменения кожи. Полученные данные обосновывают необходимость проведения проспективных исследований для уточнения долгосрочных исходов и оптимизации терапевтических подходов в педиатрической популяции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cooke K.R., Luznik L., Sarantopoulos S., Hakim F.T., Jagasia M., Fowler D.H., van den Brink M.R.M., Hansen J.A., Parkman R., Miklos D.B., Martin P.J., Paczesny S., Vogelsang G., Pavletic S., Ritz J., Schultz K.R., Blazar B.R. 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):211–34. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.09.023.
- DeFilipp Z., Alousi A.M., Pidala J.A., Carpenter P.A., Onstad L.E., Arai S., Arora M., Cutler C.S., Flowers M.E.D., Kitko C.L., Chen G.L., Lee S.J., Hamilton B.K. Nonrelapse mortality among patients diagnosed with chronic GVHD: an updated analysis from the Chronic GVHD Consortium. *Blood Adv.* 2021;5(20):4278–84. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004941.
- Zeiser R., Blazar B.R. Pathophysiology of chronic graft-versus-host disease and therapeutic targets. *N Engl J Med.* 2017;377(26):2565–79. doi: 10.1056/NEJMr1703472.
- Filipovich A.H., Weisdorf D., Pavletic S., Socie G., Wingard J.R., Lee S.J., Martin P., Chien J., Przepiorka D., Couriel D., Cowen E.W., Dinndorf P., Farrell A., Hartzman R., Henslee-Downey J., Jacobsohn D., McDonald G., Mittleman B., Rizzo J.D., Robinson M., Schubert M., Schultz K., Shulman H., Turner M., Vogelsang G., Flowers M.E. 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. doi: 10.1016/j.bbmt.2005.09.004.
- Jagasia M.H., Greinix H.T., Arora M., Williams K.M., Wolff D., Cowen E.W., Palmer J., Weisdorf D., Treister N.S., Cheng G.S., Kerr H., Stratton P., Duarte R.F., McDonald G.B., Inamoto Y., Vigorito A., Arai S., Datile M.B., Jacobsohn D., Heller T., Kitko C.L., Mitchell S.A., Martin P.J., Shulman H., Wu R.S., Cutler C.S., Vogelsang G.B., Lee S.J., Pavletic S.Z., Flowers M.E. 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.
- Cuvelier G.D.E., Schoettler M., Buxbaum N.P., Pinal-Fernandez I., Schmalzing M., Distler J.H.W., Penack O., Santomasso B.D., Zeiser R., Angstwurm K., MacDonald K.P.A., Kimberly W.T., Taylor N., Bilic E., Banas B., Buettner-Herold M., Sinha N., Greinix H.T., Pidala J., Schultz K.R., Williams K.M., Inamoto Y., Cutler C., Griffith L.M., Lee S.J., Sarantopoulos S., Pavletic S.Z., Wolff D. Toward a better understanding of the atypical features of chronic graft-versus-host disease: a report from the 2020 National Institutes of Health consensus project task force. *Transplant Cell Ther.* 2022;28(8):426–45. doi: 10.1016/j.jct.2022.05.038. Epub 2022 May 31.
- Doering J., Perl M., Weber D., Banas B., Schulz C., Hamer O.W., Angstwurm K., Holler E., Herr W., Etinger M., Wolff D., Fante M.A. Incidence and outcome of atypical manifestations of chronic graft-versus-host disease: results from a retrospective single-center analysis. *Transplant Cell Ther.* 2023;29(12):772.e1–10. doi: 10.1016/j.jct.2023.09.016. Epub 2023 Sep 28. PMID: 37777112.
- Pidala J., Kim J., Anasetti C., Nishihori T., Betts B., Field T., Perkins J. The global severity of chronic graft-versus-host disease, determined by National Institutes of Health consensus criteria, is associated with overall survival and non-relapse mortality. *Haematologica.* 2011;96(11):1678–84. doi: 10.3324/haematol.2011.049841. Epub 2011 Jul 26. PMID: 21791465; PMCID: PMC3208686.
- Gorfinkel L., Raghunandan S., Watkins B., Hebert K., Neuberg D.S., Bratrude B., Betz K., Yu A., Choi S.W., Davis J., Duncan C., Giller N., Grimley M., Harris A.C., Jacobsohn D., Lalefar N., Farhadfar N., Pulsipher M.A., Shenoy S., Petrovic A., Schultz K.R., Yanik G.A.,

- Blazar B.R., Horan J.T., Langston A., Kean L.S., Qayed M. Overlap chronic GVHD is associated with adverse survival outcomes compared to classic chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 2024;59(5):680–7. doi: 10.1038/s41409-024-02245-y. Epub 2024 Feb 21. PMID: 38383714; PMCID: PMC11221458.
10. Pidala J., Chai X., Kurland B.F., Inamoto Y., Flowers M.E., Palmer J., Khera N., Jagasia M., Cutler C., Arora M., Vogelsang G., Lee S.J. Analysis of gastrointestinal and hepatic chronic graft-versus-host [corrected] disease manifestations on major outcomes: a chronic graft-versus-host [corrected] disease consortium study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(5):784–91. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.02.001. Epub 2013 Feb 6. Erratum in: *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(2):290. PMID: 23395601; PMCID: PMC3896215.
 11. Grube M., Holler E., Weber D., Holler B., Herr W., Wolff D. Risk factors and outcome of chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation—results from a single-center observational study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(10):1781–91. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.06.020. Epub 2016 Jun 22. PMID: 27343720.
 12. Rhee C.K., Ha J.H., Yoon J.H., Cho B.S., Min W.S., Yoon H.K., Lee J.W. Risk factor and clinical outcome of bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Yonsei Med J.* 2016;57(2):365–72. doi: 10.3349/ymj.2016.57.2.365. PMID: 26847288; PMCID: PMC4740528.
 13. Fatoum H., Zeiser R., Hashmi S.K. A personalized, organ-based approach to the treatment of chronic steroid-refractory graft-versus-host disease. *Blood Rev.* 2024;63:101142. doi: 10.1016/j.blre.2023.101142. Epub 2023 Nov 11. PMID: 38087715.
 14. Penack O., Marchetti M., Aljurf M., Arat M., Bonifazi F., Duarte R.F., Giebel S., Greinix H., Hazenberg M.D., Kröger N., Mielke S., Mohty M., Nagler A., Passweg J., Patriarca F., Ruutu T., Schoemans H., Solano C., Vrhovac R., Wolff D., Zeiser R., Sureda A., Peric Z. 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.* 2024;11(2):e147–59. doi: 10.1016/S2352-3026(23)00342-3. Epub 2024 Jan 3. PMID: 38184001.
 15. Zeiser R. Novel approaches to the treatment of chronic graft-versus-host disease. *J Clin Oncol.* 2023;41(10):1820–4. doi: 10.1200/JCO.22.02256. Epub 2023 Feb 17. PMID: 36800551.
 16. Zeiser R., Russo D., Ram R., Hashmi S.K., Chakraverty R., Middeke J.M., Musso M., Giebel S., Uzay A., Langmuir P., Hamad N., Burock K., Gowda M., Stefanelli T., Lee S.J., Teshima T., Locatelli F. Ruxolitinib in patients with corticosteroid-refractory or corticosteroid-dependent chronic graft-versus-host disease: 3-year final analysis of the phase III REACH3 study. *J Clin Oncol.* 2025;43(23):2566–71. doi: 10.1200/JCO-24-02477. Epub 2025 Jun 25. PMID: 40561385; PMCID: PMC12316163.
 17. Carpenter P.A., Kang H.J., Yoo K.H., Zecca M., Cho B., Lucchini G., Nemecek E.R., Schultz K.R., Stepensky P., Chaudhury S., Oshrine B., Khaw S.L., Harris A.C., Verna M., Zubarovskaya L., Lee Y., Wahlstrom J., Styles L., Shaw P.J., Dalle J.H. Ibrutinib treatment of pediatric chronic graft-versus-host disease: primary results from the phase 1/2 iMAGINE study. *Transplant Cell Ther.* 2022;28(11):771.e1–10. doi: 10.1016/j.jtct.2022.08.021. Epub 2022 Aug 28. PMID: 36044977.
 18. Blair H.A. Belumosudil: first approval. *Drugs.* 2021;81(14):1677–82. doi: 10.1007/s40265-021-01593-z. Erratum in: *Drugs.* 2021;81(17):2075. doi: 10.1007/s40265-021-01642-7. PMID: 34463931; PMCID: PMC8590654.
 19. Zanin-Zhorov A., Weiss J.M., Nyuydzefe M.S., Chen W., Scher J.U., Mo R., Depoil D., Rao N., Liu B., Wei J., Lucas S., Koslow M., Roche M., Schueller O., Weiss S., Poyurovsky M.V., Tonra J., Hippen K.L., Dustin M.L., Blazar B.R., Liu C.-ju, Waksal S.D. Selective oral ROCK2 inhibitor down-regulates IL-21 and IL-17 secretion in human T cells via STAT3-dependent mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(47):16814–9.
 20. Boerma M., Fu Q., Wang J., Loose D.S., Bartolozzi A., Ellis J.L., McGonigle S., Paradise E., Sweetnam P., Fink L.M., Vozenin-Brotons M.-C., Hauer-Jensen M. Comparative gene expression profiling in three primary human cell lines after treatment with a novel inhibitor of Rho kinase or atorvastatin. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2008;19(7):709–18.
 21. Lee J.Y., Stevens R.P., Kash M., Zhou C., Koloteva A., Renema P., Paudel S.S., Stevens T. KD025 shifts pulmonary endothelial cell bioenergetics and decreases baseline lung permeability. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2020;63(4):519–30.
 22. Cutler C.S., Lee S.J., Arai S., Rotta M., Zoghi B., Lazaryan A., Ramakrishnan A., DeFilipp Z., Salhotra A., Chai-Ho W., Mehta R., Wang T., Arora M., Pusic I., Saad A., Shah N.N., Abhyankar S., Bachier C., Galvin J., Im A., Langston A., Liesveld J., Juckett M., Logan A., Schachter L., Alavi A., Howard D., Waksal H.W., Ryan J., Eiznhamer D., Aggarwal S.K., Ieyoub J., Schueller O., Green L., Yang Z., Krenz H., Jagasia M., Blazar B.R., Pavletic S. Belumosudil for chronic graft-versus-host disease (cGVHD) after 2 or more prior lines of therapy: the ROCKstar study. *Blood.* 2021;138(22):2278–89.
 23. Ibrahimova A., Ashraf A., Klink G., Teusink-Cross A., Davies S.M., Khandelwal P. Single center experience of belumosudil in children < 12 years, adolescents and young adults. *Transplant Cell Ther* 2025;31(2 Suppl):S305–6. doi: 10.1016/s.2025.01.464.
 24. Chen W., Wang Z., Liu Z., Fu B., Xing T., You J., Hu J. Belumosudil in pediatric patients with chronic graft-versus-host disease after failed multi-line therapy: a case series. *Ann Hematol.* 2025;104(2):1241–7. doi: 10.1007/s00277-024-06128-6. Epub 2024 Dec 11. PMID: 39661130; PMCID: PMC11971124.
 25. Rathje K., Gagelmann N., Heidenreich S., Richter J., Marquard F.E., Massoud R., Klyuchnikov E., Lueck C., Rudolph I., Ayuk F. Belumosudil for chronic graft-versus-host disease: a systematic review and meta-analysis. *Transplant Cell Ther.* 2025;S2666-6367(25)01594-5. doi: 10.1016/j.jtct.2025.11.019. Epub ahead of print. PMID: 41241260.
 26. Inamoto Y., Kato K., Kawakita T., Onishi Y., Matsuoka K.I., Shiratori S., Ikegame K., Hiramoto N., Toyosaki M., Katayama Y., Murayama S., Sasagawa Y., Maeda Y., Hatake K., Teshima T. An open-label study of belumosudil, a selective ROCK2 inhibitor, as second or subsequent line of therapy for steroid-dependent/steroid-resistant chronic GVHD. *Am J Hematol.* 2024;99(10):1917–26. doi: 10.1002/ajh.27424. Epub 2024 Jun 27. PMID: 38934629.
 27. DeFilipp Z., Kim H.T., Yang Z. et al. Clinical response to belumosudil in bronchiolitis obliterans syndrome: a combined analysis from 2 prospective trials. *Blood Adv.* 2022;6(24):6263–70. doi: 10.1182/bloodadvances.2022008095. Erratum in: *Blood Adv.* 2023;7(22):7006. doi: 10.1182/bloodadvances.2023011820. PMID: 37976074; PMCID: PMC10709673.

Статья поступила в редакцию: 04.03.2026. Принята в печать: 18.03.2026.

Article was received by the editorial staff: 04.03.2026. Accepted for publication: 18.03.2026.