

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИКО-ХИРУРГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ИМЕНИ Н.И.  
ПИРОГОВА»**

**МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

---

На правах рукописи

Колесникова Дина Сергеевна

**ОЦЕНКА КАРДИОТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ВЫСОКОДОЗНОЙ  
ХИМИОТЕРАПИИ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ АУТОЛОГИЧНЫХ  
СТВОЛОВЫХ КРОВЕТВОРНЫХ КЛЕТОК ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ  
ЛИМФОМАХ**

14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

В.О.Саржевский

**Москва 2017**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КАРДИОТОКСИЧНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ ОНКОЗАБОЛЕВАНИЙ. МЕТОДЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ, ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЛИМФОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	14
1.1 Этиология, эпидемиология, классификация и принципы химиотерапевтического лечения лимфом и парапротеинемий.....	14
1.2. Этиология, патогенез и клинические проявления изменений сердечно-сосудистой системы на фоне проведения химиотерапевтического лечения.....	18
1.3 Особенности проявлений кардиотоксичности.....	22
1.3.1 Ранняя кардиотоксичность.....	23
1.3.2 Поздняя кардиотоксичность.....	27
1.4. Методы оценки состояния сердечно-сосудистой системы при проведении ВПХТ и аутоТСКК.....	29
1.4.1. Лабораторная оценка кардиотоксичности при аутоТСКК.....	29
1.4.2. Инструментальные методы исследования кардиотоксичности.....	32
1.5 Особенности проведения лечебно-профилактических мероприятий в отношении кардиотоксичности ВПХТ и аутоТСКК.....	34
1.5.1 Профилактика токсического воздействия ВПХТ и аутоТСКК на сердечно-сосудистую систему.....	34
1.5.2 Основные направления лечения кардиотоксичности ВПХТ и аутоТСКК.....	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	39

2.1 Организация (дизайн) исследования и клиническая характеристика больных.....	39
2.2 Методы лечения больных злокачественными лимфомами.....	44
2.3 Методы исследования.....	46
2.3.1 Инструментальные методы исследования.....	46
2.3.2 Лабораторные методы исследования.....	50
2.4 Статистическая обработка полученных данных.....	51
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	52
3.1. Анализ лабораторных признаков кардиотоксичности у больных злокачественными лимфомами.....	52
3.1.1 Изменения уровня тропонинов.....	52
3.1.2 Динамика концентрации натрийуретического пептида.....	59
3.2 Результаты электрокардиографии при проведении ВПХТ и аутоТСКК.....	66
3.3. Результаты эхокардиографии с доплерографией при проведении ВПХТ и аутоТСКК.....	68
3.4. Результаты суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру при проведении ВПХТ и аутоТСКК.....	72
3.5. Результаты однофотонной эмиссионной томографии миокарда, синхронизированной с ЭКГ пациента, при проведении ВПХТ и аутоТСКК.....	76
3.6. Результаты кардиопротекторной терапии при проведении ВПХТ и аутоТСКК.....	84
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	90
ВЫВОДЫ.....	101
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	103
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	104

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АутоТСКК – трансплантация аутологичных стволовых кроветворных клеток

ВПХТ – высокодозная полихимиотерапия

вчТнI – тропонин I, определяемый высокочувствительным методом

ЗЛ – злокачественные лимфомы

ЗСН – застойная сердечная недостаточность

ИАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

КТ – компьютерная томография

ЛЖ – левый желудочек

ЛС – лекарственное средство

ЛХ – лимфома Ходжкина

НХЛ – неходжкинские лимфомы

ПСКК – периферические стволовые кроветворные клетки

РФП – радиофармпрепарат

СКК – стволовая кроветворная клетка

Синхро-ОФЭКТ - синхронизированная с ЭКГ однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ЭхоКГ - эхокардиография

NT-proBNP - N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования.**

Злокачественные лимфомы (ЗЛ) представляют собой одну из наиболее распространенных групп опухолевых заболеваний системы крови [30; 43; 63]. Пик заболеваемости этой патологией приходится на трудоспособный возраст. В последние годы наблюдается неуклонный рост заболеваемости лимфомами. В течение последних нескольких десятилетий достигнуты значительные успехи в диагностике и лечении данного вида онкогематологической патологии [15; 32].

Основным методом лечения ЗЛ является химиотерапия, позволяющая достигнуть ремиссии в более чем 80% случаев, однако в одной трети случаев при неходжкинских лимфомах (НХЛ) и у 10-20% больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) не удается достигнуть ремиссии заболевания после проведения первой линии химиотерапии [20; 38; 90], что требует интенсификации лечения.

В настоящее время с целью достижения длительной ремиссии у пациентов с резистентной и рефрактерной к химиотерапии формами ЗЛ достаточно широко применяется высокодозная полихимиотерапия (ВПХТ) и трансплантация аутологичных стволовых кроветворных клеток (аутоТСКК) [6; 18; 50]. Однако предшествующее трансплантации агрессивное лечение заболевания, как правило, сопровождается серьезными осложнениями и побочными эффектами терапии. При этом такое осложнение как миелотоксичность достаточно успешно корректируется, тогда как кардиотоксичность в настоящее время существенно ограничивает возможности проведения стандартных и высокодозных курсов ХТ, способствует снижению эффективности лечения, качества жизни и общей выживаемости данной категории больных [20; 69; 98].

Расширение контингентов пациентов, которым проводится стандартная химиотерапия и агрессивные миелоаблативные курсы – высокодозная химиотерапия, в рамках которой пациенты, как правило, получают более высокие кумулятивные дозы лекарственных средств (ЛС), - способствует существенному возрастанию частоты кардиотоксических осложнений [100; 109; 170].

Современные представления о проблеме кардиотоксичности весьма ограничены вследствие отсутствия данных о чувствительности и специфичности «рутинных» кардиологических методов исследования в отношении проявлений кардиотоксичности, недостаточности и противоречивости сведений о факторах риска, а также допустимых пределах доз ЛС, оказывающих кардиотоксическое действие [1; 2; 55; 110]. Отсутствуют результаты длительного мониторинга за данным контингентом больных, не получил до настоящего времени четкого объяснения феномен отсутствия в ряде случаев четких корреляций между клиническими проявлениями кардиотоксичности и выраженными сдвигами показателей состояния сердечно-сосудистой системы.

### **Степень разработанности темы.**

Токсическим эффектам аллогенной трансплантации посвящено достаточно большое количество сообщений, поскольку этот метод является более токсичным, чем аутологичная трансплантация. Однако, большинству больных с лимфомами проводится именно аутологичная трансплантация, что диктует необходимость оценки нарушений состояния сердечно-сосудистой системы у данной категории пациентов, получающих данный вариант лечения [62; 123; 177].

Новые перспективы открывают возможности оценки состояния систем организма на фоне проведения трансплантации больным ЗЛ, выполняемой с применением современных методов исследования [14; 127; 200]. К ним можно отнести как повышение качества диагностики, так и возможность ранней профилактики осложнений, в том числе кардиотоксичности, и, наконец, прогноз развития поздних осложнений проводимого лечения. Использование этих методов позволит снизить риск летальных исходов, связанных с проводимой терапией, увеличит выживаемость больных и будет способствовать повышению качества жизни пациентов [111; 138; 203]. Уточнение клинических, лабораторных и инструментальных особенностей кардиологических изменений в различные

периоды после проведения трансплантации будет способствовать оптимизации подходов к лечению рассматриваемой категории больных [164; 199].

В то же время необходимо отметить, что в настоящее время практически не разработаны методы профилактики и лечения кардиотоксичности, отсутствуют данные об эффективности лекарственных средств, потенциально обладающих кардиопротекторным эффектом в отношении развития осложнений высокодозной полихимиотерапии и трансплантации аутологичных периферических стволовых кроветворных клеток.

**Цель исследования** – совершенствование подходов к профилактике и лечению проявлений кардиотоксичности высокодозной полихимиотерапии и трансплантации аутологичных периферических стволовых кроветворных клеток у больных злокачественными лимфомами.

**Задачи исследования:**

1. Оценить изменения биохимических кардиологических маркеров (тропонина и N-терминального пропептида натрийуретического гормона) на фоне проведения высокодозной полихимиотерапии и трансплантации аутологичных стволовых кроветворных клеток больным злокачественными лимфомами.

2. Выявить изменения электрокардиограммы и суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру в период проведения высокодозной полихимиотерапии и трансплантации аутологичных периферических стволовых кроветворных клеток.

3. Изучить динамику эхокардиографических показателей у больных злокачественными лимфомами, получающих высокодозную полихимиотерапию и трансплантацию аутологичных периферических стволовых кроветворных клеток.

4. Исследовать состояние миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда, синхронизированной с ЭКГ пациента (синхро-ОФЭКТ), у больных злокачественными лимфомами в период проведения лечения.

5. Провести сравнительную оценку проявлений кардиотоксических эффектов при использовании различных режимов кондиционирования, используемых при высокодозной полихимиотерапии и трансплантации аутологичных периферических стволовых клеточных клеток.

6. Оценить эффективность кардиопротекторной терапии больных злокачественными лимфомами, получающих высокодозную полихимиотерапию и трансплантацию аутологичных периферических стволовых клеточных клеток.

### **Научная новизна исследования**

1. Впервые показано, что высокодозная полихимиотерапия и трансплантация аутологичных периферических стволовых клеточных клеток существенно влияют на состояние сердечно-сосудистой системы у больных злокачественными лимфомами, что проявляется наличием признаков повреждения миокарда в 26,7% случаях. При этом впервые продемонстрированы различия механизмов повреждения миокарда при лечении пациентов со злокачественными лимфомами и у больных с ишемической болезнью сердца.

2. Впервые выявленные изменения концентраций тропонина и NT-proBNP у больных злокачественными лимфомами в различные сроки проведения высокодозной полихимиотерапии и трансплантации аутологичных периферических стволовых клеточных клеток показали возможность использования этих маркеров кардиотоксичности в качестве факторов прогноза ее развития у данной категории пациентов.

3. Получены новые данные об изменениях систолической и диастолической функций левого желудочка сердца у больных злокачественными лимфомами при проведении высокодозной полихимиотерапии и трансплантации аутологичных периферических стволовых клеточных клеток, при этом впервые продемонстрированы признаки диастолической дисфункции левого желудочка, показана вероятность их усиления после трансплантации.

4. Впервые на основании данных электрокардиографии, синхронизированной однофотонной эмиссионной компьютерной томографией,

обнаружены изменения сократительной способности и перфузии миокарда левого желудочка сердца у больных злокачественными лимфомами в период проведения высокодозной полихимиотерапии и трансплантации аутологичных периферических стволовых кроветворных клеток.

5. Получены новые данные об эффективности применения лекарственных средств из групп ингибиторов АПФ и бета-блокаторов для купирования проявлений кардиотоксичности, наблюдающихся у больных злокачественными лимфомами при проведении высокодозной полихимиотерапии и трансплантации аутологичных периферических стволовых кроветворных клеток, при этом продемонстрирована недостаточная эффективность применения исследованных препаратов в качестве кардиопротекторов.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Результаты работы позволили охарактеризовать спектр кардиотоксических эффектов, развивающихся у больных злокачественными лимфомами при проведении им высокодозной полихимиотерапии и трансплантации аутологичных периферических стволовых кроветворных клеток.

Продемонстрирована возможность использования тропонина и NT-proBNP в качестве прогностических факторов развития кардиотоксичности у данной категории пациентов.

Выявленные изменения параметров Эхо-КГ у больных злокачественными лимфомами позволяют рекомендовать применение этого метода в комплексной оценке проявлений кардиотоксичности проводимого лечения.

По результатам работы оценены возможности применения препаратов периндоприла и бисопролола в качестве кардиопротекторов при высокодозной полихимиотерапии и трансплантации аутологичных периферических стволовых кроветворных клеток у больных со злокачественными лимфомами.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Высокодозная полихимиотерапия и трансплантация аутологичных периферических стволовых кроветворных клеток оказывает значимое воздействие на сердечно-сосудистую систему пациентов со злокачественными лимфомами.

2. Высокая чувствительность кардиального тропонина и N-терминального пропептида натрийуретического гормона - маркеров кардиотоксичности высокодозной полихимиотерапии и трансплантации аутологичных периферических стволовых кроветворных клеток - позволяет рассматривать изменения значений этих показателей в качестве потенциальных предикторов нарушений в сердечно-сосудистой системе, развивающихся в отдаленные сроки после трансплантации.

3. Изменения эхокардиографии на фоне проведения высокодозной полихимиотерапии и трансплантации аутологичных периферических стволовых кроветворных клеток характеризуются преимущественно нарушениями диастолической функции левого желудочка сердца.

4. Результаты синхронизированной с электрокардиографией однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда левого желудочка свидетельствуют о значимом снижении сократительной способности миокарда, а также его перфузии после выполнения трансплантации больным злокачественными лимфомами. Диффузный характер наблюдаемых изменений позволяет предполагать различные механизмы патогенеза нарушений, выявляемых в миокарде данной категории пациентов при высокодозной химиотерапии и у больных ишемической болезнью сердца, в патогенезе которой общепризнанной является ведущая роль коронарогенного фактора.

5. Выраженность кардиотоксичности различается при использовании различных режимов кондиционирования, используемых при высокодозной полихимиотерапии и трансплантации аутологичных периферических стволовых кроветворных клеток, проводимой больным злокачественными лимфомами.

6. Профилактическое применение препаратов бисопролола и периндоприла с целью кардиопротекции значимо не влияет на основные параметры кардиотоксичности, развивающейся при проведении высокодозной полихимиотерапии и трансплантации аутологичных периферических стволовых кроветворных клеток.

### **Реализация результатов работы.**

Методические подходы и алгоритмы оценки кардиотоксичности ВПХТ и аутоТСКК внедрены в практическую работу клиники гематологии и клеточной терапии им. А.А. Максимова им. А.А. Максимова ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Результаты, полученные в ходе выполнения исследования, позволили повысить качество высоко-технологичной медицинской помощи больным злокачественной лимфомой, которым проводится высокодозовая химиотерапия в клинике гематологии и клеточной терапии.

Результаты исследования используются при проведении теоретических и практических занятий на кафедре гематологии и клеточной терапии и кафедре внутренних болезней Института усовершенствования врачей ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

### **Апробация работы.**

Основные результаты исследования доложены на: Международной конференции по лимфомам Европейской школы гематологов (Марсель, 2012); Московском Международном форуме кардиологов (Москва, 2013); 17-м обучающем курсе по трансплантации стволовых кроветворных клеток (Сиракузы,

2013); Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2013); X Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы» (Москва, 2013); 40-й ежегодной конференции Европейской ассоциации трансплантации костного мозга (Милан, 2014); 18-м обучающем курсе по трансплантации стволовых кроветворных клеток (Вена, 2014); Конгрессе Европейского Общества Медицинских Онкологов, Мадрид, Испания, 26-10 сентября 2014 г.; XI Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы» (Москва, 2014); Конгрессе «Человек и лекарство 2015» (Москва, 2015); Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2016).

### **Публикации.**

По теме диссертационного исследования опубликованы 18 печатных работ, из них 3 - в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования РФ для публикаций основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

### **Личное участие автора в получении результатов.**

Автор самостоятельно разработал дизайн и программу исследования, принимал участие в обследовании и ведении больных со злокачественной лимфомой. Автором освоены методы, применяемые для получения и оценки результатов, выполнен статистический анализ и описаны результаты основных клинических, инструментальных и лабораторных исследований, сформулированы выводы и основные положения, выносимые на защиту.

### **Объем и структура работы.**

Диссертация изложена на 127 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, обсуждения полученных данных, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа

иллюстрирована 32 таблицами и 22 рисунками. Указатель использованной литературы содержит 205 библиографических источника, в том числе 41 отечественную и 164 иностранные публикации.

# **ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КАРДИОТОКСИЧНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ ОНКОЗАБОЛЕВАНИЙ. МЕТОДЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ, ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЛИМФОМ (обзор литературы)**

## **1.1 Этиология, эпидемиология, классификация и принципы химиотерапевтического лечения лимфом и парапротеинемий**

Лимфомы - это гетерогенная группа новообразований лимфоидной ткани злокачественной природы, различающихся по клиническим проявлениям и подходам к лечению. Мировая статистика свидетельствует, что заболеваемость злокачественными лимфомами находится на уровне 4% среди всех злокачественных новообразований. Доля лимфом в структуре смертности от рака аналогична. При этом заболеваемость злокачественными лимфомами (ЗЛ) постоянно увеличивается, что характерно как для ходжкинских лимфом, так и для неходжкинских лимфом [140]. Данная тенденция прослеживается с 80-х гг. XX в., при этом выраженный рост заболеваемости неходжкинскими лимфомами наблюдался в 1970 -1995 гг. [146], что было в значительной степени связано с началом распространения вируса иммунодефицита человека и появлением СПИД-ассоциированных лимфом. В XXI в. темпы роста заболеваемости ЗЛ несколько снизились, но по-прежнему остаются весьма значимыми в настоящее время.

Неуклонный рост этого показателя наблюдается и в Российской Федерации. Так, в 2013 г. в нашей стране выявлено 13453 случая ЗЛ, в то время как в 2010 г. уровень заболеваемости составлял 12667 случаев [28; 29].

Современная классификация лимфом, разработанная под эгидой ВОЗ в 2008 г., свидетельствует об их выраженной гетерогенности. Согласно этой классификации выделяют более 60 типов и подтипов ЗЛ, для которых характерны клинические, иммунологические, молекулярно- и цитогенетические особенности [194].

МКБ-Х кодирует лимфомы в 8 рубриках: С 81-85,88,90,91. При этом следует отметить, что данная классификация является наиболее обширной по сравнению со всеми используемыми в настоящее время классификациями нозологических единиц в онкологии. Следствием такого разнообразия является и разнообразие направлений лечения ЗЛ, при этом выбор тактики терапии определяется рядом факторов, прежде всего гистологическим типом лимфомы [8]. Играть роль и такие факторы, как возраст пациента, его соматический статус, генетические или иммунологические характеристики варианта ЗЛ, отдельные биохимические параметры, рентгенологические характеристики опухоли и другие признаки.

Для ряда лимфом предложены специальные прогностические модели для определения прогноза заболевания и выбора оптимального алгоритма лечения. К ним относятся, в частности, IPI (International Prognostic Index) - применительно к агрессивным неходжкинских лимфомам, IPS (International Prognostic Score) - применительно к распространенным стадиям лимфомы Ходжкина, FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) в отношении фолликулярных лимфом и др.

Основной метод лечения ЗЛ - химиотерапия, в том числе с применением таргетных ЛС. При отдельных типах лимфом (фолликулярная лимфома хронический лимфолейкоз, лимфома из малых лимфоцитов) бывает оправданным использование наблюдательной тактики [24].

Лучевая терапия применяется, как правило, в качестве метода консолидации ремиссии после химиотерапии, хотя может также использоваться изолированно с целью достижения ремиссии, в частности, при неклассической лимфоме Ходжкина I стадии или фолликулярной лимфоме. При ряде экстранодальных лимфом (В-клеточная лимфома маргинальной зоны лимфоидной ткани, ассоциированная со слизистой оболочкой, нежелудочного, а также некожного типа) лечебные мероприятия в отдельных случаях может быть ограничено применением хирургического метода: резекцией части пораженной кишки либо пораженной ткани молочной железы. При лечении лимфомы селезенки из клеток

маргинальной зоны в качестве метода выбора рассматривается спленэктомия. При данном варианте заболевания в случае наличия вирусного гепатита С проведение противовирусной терапии может способствовать достижению полной ремиссии. Наконец, применение только антибактериальной терапии при I стадии MALT-лимфоме желудка, ассоциированной с *H. Pylori*, может приводить к излечению больных [45].

При неэффективности стандартных режимов химиотерапии отдельных типов лимфом применяют высокодозную химиотерапию, реже - трансплантацию аутологичных или аллогенных периферических СК или клеток костного мозга [99]. Лимфома Ходжкина, ряд неходжкинских лимфом, множественная миелома представляют собой заболевания, при которых на сегодняшний день осуществляется большинство трансплантаций аутологичных периферических СК. Анализ данных за 2012 г., выполненный Passweg J.R. et al. (2014), показал, что из 18274 выполненных первичных аутоТСКК 93,5 % (17103) выполнялись в рамках лечения лимфом и плазмоклеточных опухолей.

Показано, что выполнение трансплантации достоверно повышает уровень безрецидивной выживаемости больных ЗЛ и предоставляет шанс на излечение [7].

Следует отметить, что первично-рефрактерное течение лимфомы Ходжкина не является рутинным показанием к проведению ВПХТ с поддержкой аутоТСКК в отличие от рецидива лимфомы, чувствительного к химиотерапии, при котором трансплантация представляет собой стандартный метод лечения. Несмотря на то, что результаты ряда исследований и не выявили существенного повышения уровня общей выживаемости, показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП) были достоверно выше у пациентов, которым проводилась аутоТСКК, чем при проведении полихимиотерапии второй линии [166]. По данным Schmitz N. et al. (2002), показатели 3-летней общей выживаемости пациентов при химиочувствительных рецидивах лимфом Ходжкина после проведения аутоТСКК и химиотерапии первой линии были соответственно на уровне 71 и 65 %, в то время как уровень ВБП в этих группах различались в большей степени, составив соответственно 55 и 34 % соответственно ( $p=0,019$ ). Подтверждение преимуществ

аутоТСКК по сравнению с другими вариантами противоопухолевой терапии способствовало распространению этого подхода при первично-рефрактерном течении лимфомы Ходжкина [64].

Показано, что частота достижения общего ответа и полной ремиссии при использовании аутоТСКК находится на уровне 78 и 50 % соответственно, 5-летняя общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования достигает соответственно 43 и 31 % [103]. Уровни 100-дневной летальности при лимфоме Ходжкина у этих пациентов составляет от 1 до 16 %, основными причинами летальных исходов при этом являются инфекционные и токсические осложнения.

Эффективность аутоТСКК зависит от ряда факторов, в том числе объема предшествующей химиотерапии, чувствительности опухоли к химиотерапии, исходного состояния больного [9; 137; 59]. При неэффективности однократной аутоТСКК для преодоления рефрактерности опухоли предпринимаются попытки использования различных подходов к интенсификации химиотерапии, к которым относятся выполнение последовательной ВПХТ, осуществление аллогенной трансплантации стволовых кроветворных клеток (алло-ТСКК) и двойной аутоТСКК.

Для повышения частоты и качества противоопухолевого ответа в 90-е годы XX века была разработана концепция «двойной аутоТСКК», плановое последовательное выполнение второго курса ВПХТ с поддержкой аутоТСКК в интервале от 3 до 6 мес. В ряде клинических исследований продемонстрировано, что осуществление повторной аутоТСКК способствует существенному улучшению характеристик непосредственного ответа по сравнению с соответствующим уровнем эффективности выполнения однократной процедуры [80; 94; 73].

При этом было показано, что частота общего ответа достигает 92 %, полное исчезновение признаков заболевания на определенный временной период возможно у 76 % пациентов [136]. Безусловно, для оценки эффективности этой тактики лечения необходимо проведение дальнейших исследований и более продолжительные наблюдения. По мнению Castagna L. et al. (2015), длительность

приживления трансплантата, уровень потребности в проведении гемокомпонентной заместительной терапии, токсичность и спектр инфекционных осложнений после первой и второй аутоТСКК значимо не различаются.

## **1.2. Этиология, патогенез и клинические проявления изменений сердечно-сосудистой системы на фоне проведения химиотерапевтического лечения**

Риск развития нарушений в сердечно-сосудистой системе при применении высоких доз химиотерапевтических ЛС хорошо известен [41; 196]. В идеале противоопухолевые препараты должны нарушать жизнедеятельность опухолевых клеток, не влияя на здоровые ткани. К сожалению, даже специфические таргетные препараты проявляют побочные эффекты, проявляющиеся нарушениями функций миокарда и других тканей [3; 19; 25; 101]. Кардиотоксичность противоопухолевых препаратов является одним, но при этом, возможно, наиболее значимым побочным эффектом из широкого спектра нежелательных явлений, наблюдающихся при проведении химиотерапии, нередко определяющим в значительной мере качество жизни больных и прогноз заболевания [13; 102].

Предрасположенность больных к кардиотоксичности широко варьирует и, безусловно, влияет на продолжительность их жизни при лечении онкозаболеваний [11]. К настоящему времени установлено, что кардиотоксичность характерна для различных групп противоопухолевых препаратов, в том числе:

- ЛС, применение которых способствует депрессии миокарда: антрациклины (доксорубицин, идарубицин, эпирубицин, даунорубицин, пирарубицин); антраценоны (митоксантрон); циклофосфамид, блеомицин, винкристин, митомицин С, этопозид, мелфалан;
- способствующие проявлению ишемии: 5-фторурацил, винбластин, винкристин, блеомицин, цисплатин, интерлейкин-2;
- способствующие развитию гипотензии: интерлейкин-2;

- препараты с предполагаемой кардиотоксичностью: паклитаксел, блеомицин, актиномицин D, фосфамид [40; 78; 116; 128].

Развитие серьезных осложнений со стороны ССС обусловлено, по мнению большинства авторов, влиянием всех этих препаратов на жизненный цикл клеток и их выживаемость [198; 158; 77]. Противоопухолевые ЛС вызывают кардиомиопатию в основном за счет гибели кардиомиоцитов и некроза окружающих тканей [74; 76; 79; 118]. Тем не менее точный механизм действия этих препаратов на физиологию кардиомиоцитов пока не установлен.

В некоторых случаях химиотерапия может напрямую приводить к дисфункции сердечной мышцы, в других - побочные эффекты противоопухолевых ЛС снижают компенсаторный резерв сердца, ухудшая течение уже имеющейся сопутствующей патологии, в том числе сердечно-сосудистых заболеваний [19; 27; 108].

Необходимо отметить, что, по результатам клинических исследований, развитие побочных эффектов со стороны ССС наблюдается лишь у части пациентов, получающих химиотерапию [131; 159]. Так, кардиотоксический эффект, манифестировавший в виде снижения фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) наблюдался только у 4–7% больных в первых исследованиях противоопухолевых препаратов на основе моноклональных антител [168]. При этом частота развития этого эффекта значительно возросла у пациентов, параллельно получавших адъювантную терапию антрациклинами [37; 163; 174].

Существует несколько теорий, объясняющих механизм развития кардиотоксичности при терапии онкозаболеваний [33; 74; 76]. В частности, полагают, что ЛС класса антрациклиновых антибиотиков (в особенности даунорубин), вызывают увеличение концентрации активных форм кислорода в тканях [192]. В кардиомиоцитах содержится большое количество митохондрий, в которых под действием антрациклинов происходит образование свободных радикалов. Таким образом, сердечная мышца крайне уязвима к действию антрациклинов. Генерируемые митохондриями активные формы кислорода истощают ограниченный запас внутриклеточных антиоксидантов, что

способствует развитию неблагоприятных сдвигов клеточного гомеостаза [118]. Согласно данным De Angelis A. et al. (2010), которые изучали механизмы кардиотоксичности химиотерапевтических препаратов и их влияние на миокардиоциты, было продемонстрировано, что антрациклиновые препараты стимулируют выработку активных форм кислорода, повреждают ДНК, стимулируют экспрессию p53 и останавливают клеточный цикл в фазе G2/M.

При лучевой терапии кардиотоксичность проявляется повреждениями коронарных артерий и артерий перикарда [87]. На ранних этапах развития лучевой терапии частым осложнением был констриктивный перикардит, и, несмотря на совершенствование технологий лечения, способы минимизации риска этого осложнения до сих пор не найдены [120]. Это обусловлено тем, что клетки, составляющие окружение сосудов, могут вызывать воспалительную реакцию с последующим развитием ишемической болезни сердца [87; 167].

В ряде исследований было продемонстрировано, что в сердце взрослого человека происходит постоянное обновление клеточной популяции, однако скорость этого процесса не позволяет восстановить функцию сердца после повреждения, происходящего в частности, при проведении химиотерапии, до прежнего уровня [161; 148]. Влияние химиотерапии на выживаемость, рост и пролиферацию клеток с сопутствующими окислительным стрессом, повреждением ДНК и выраженной утратой миокарда в конечном итоге имитирует другие виды повреждения миокарда, в том числе инфаркт. Независимо от того, остро или хронически проявляется кардиотоксичность терапии, конечным результатом, как правило, является дилатационная или рестриктивная кардиомиопатия [58; 61; 88].

Наиболее кардиотоксичными из применяемых в настоящее время лекарственных средств для химиотерапии являются антрациклины. [26; 54; 66; 83; 155].

В одном из первых сообщений об оценке рисков развития сердечно-сосудистых осложнений при проведении ВПХТ и трансплантации костного мозга Bearman S.I. et al. (1990) не было выявлено наличия взаимосвязей между дозой

антрациклинов, использованных в рамках проведения предтрансплантационных курсов химиотерапии, и снижением значения фракции выброса ЛЖ до трансплантации, не было установлено значимых корреляций с частотой развития клинически значимых кардиотоксических эффектов после ВПХТ и трансплантации.

Однако, впоследствии Hertenstein B. et al. (1994) установили, что у 18 из 22 больных, получавших ранее антрациклины, значение ФВЛЖ перед проведением трансплантации было ниже 55%. У этих пациентов значимо чаще были выявлены нарушения в сердечно-сосудистой системе после выполнения трансплантации, но эти осложнения не были клинически значимыми [93].

По данным Lehmann S. et al. (2000) также были выявлены сниженные значения ФВЛЖ у пациентов, получавших антрациклины перед ВПХТ и аутоТСКК, хотя после выполнения трансплантации прогнозируемого дальнейшего уменьшения ФВЛЖ у этих больных не наблюдалось [117].

Анализ поздних осложнений ВПХТ и аутоТСКК показало, что при применении антрациклинов в кумулятивной дозе свыше  $250 \text{ мг/м}^2$  значимо увеличивается риск развития застойной сердечной недостаточности (ЗСН) [44].

В целом имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что применение антрациклинов в курсах химиотерапии, предшествующих трансплантации, по-видимому, не повышает риск развития острой кардиотоксичности, способствуя в то же время развитию застойной сердечной недостаточности в отдаленном периоде.

У больных с гемобластозами нередко выявляется сопутствующая патология, представляющая собой широкий спектр заболеваний, которые потенциально могут усугублять проявления кардиотоксичности ВПХТ и аутоТСКК. К ним относятся как сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), так и другая патология [34]. ССЗ включают ишемическую болезнь сердца, гипертоническую болезнь, синдромы нарушений ритма и проводимости сердца (в частности, WPW-синдром). Чаще всего наблюдаются стабильная стенокардия напряжения начальных функциональных классов (ФК) и кардиосклероз [35].

В качестве фона при развитии кардитоксичности ВПХТ и аутоТСКК могут выступать сахарный диабет (СД), дислипидемия, заболевания щитовидной железы. Установлено, что наличие артериальной гипертензии и СД существенно увеличивают риск застойной сердечной недостаточности (ЗСН) у пациентов, которым проводится аутоТСКК, получивших в рамках предшествовавших курсов химиотерапии антрациклины, кумулятивная доза которых была более 250 мг/м<sup>2</sup>. По результатам одного из исследований было показано, что СД и нарушение толерантности к глюкозе ассоциированы с высокой частотой осложнений у больных, получавших ВПХТ и аутоТСКК, в частности, с тяжелыми инфекциями, острой почечной недостаточностью, нарушениями функции печени, ЗСН [171]. Установлено, что изменения состояния клапанов сердца после проведения лучевой терапии на область средостения являются фактором, предрасполагающим к развитию инфекционного эндокардита после аутоТСКК. В то же время было показано, что патология коронарных сосудов, которая была выявлена до трансплантации, не оказывает значимого влияния как на трансплантационную летальность, так и на летальность больных в течение 1 года после аутоТСКК, а также на длительность пребывания пациентов в отделении реанимации [179].

### **1.3 Особенности проявлений кардитоксичности**

Проявления кардитоксичности подразделяют на острые и хронические. При этом острая кардитоксичность, проявляющаяся у пациентов, не имевших до этого признаков ССЗ, может проявиться в момент введения лекарственного средства или спустя несколько часов. Как правило, она характеризуется появлением изменений на ЭКГ (депрессией сегмента S-T, уплощением зубца Т, удлинением интервала Q-T, снижением вольтажа зубцов, суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолией, синдромом тахикардии), симптомов острого перикардита, нарушениями сократительной способности миокарда, снижением артериального давления (АД). Такие нарушения отмечаются

примерно у 30 % больных, являются обратимыми и исчезают в течение месяца [31; 193].

Хроническую кардиотоксичность подразделяют на раннюю (подострую), которая отмечается в течение года (от 1- 3 до 12 месяцев), и позднюю - от 1 года до 30 лет, пик ее проявляется спустя 7-10 лет). Клинически ранняя фаза, проявляющаяся перикардическим и миокардитическим синдромами с нарушениями ритма сердца, функции левого желудочка, иногда инфарктами миокарда, встречается сравнительно редко и, как правило, хорошо поддается медикаментозной терапии, поскольку, как предполагают, ее развитие обусловлено обратимыми изменениями в кардиомиоцитах.

К факторам, способствующим развитию ранней хронической кардиотоксичности относят: возраст менее 4 и старше 65 лет, проведение лучевой терапии области грудной клетки, комбинированной терапии с иными цитостатиками, например, высокими дозами циклофосфамида, клинически не проявляющаяся гипертрофия ЛЖ либо компенсированные рубцовые изменения миокарда; наличие АГ, СД, ИБС [47].

### **1.3.1 Ранняя кардиотоксичность**

В доступной литературе отсутствуют данные о частоте осложнений со стороны ССС у больных с гемобластомами в период мобилизации и коллкции СКК. В то же время установлено, что в когорте пациентов с аутоиммунными заболеваниями, которым планируется трансплантация, летальность на этапе мобилизации составляет 1,5% [189]. Эти данные свидетельствуют о вероятном влиянии этапа мобилизации и коллкции стволовых кроветворных клеток (СКК) на развитие кардиотоксичности при трансплантации.

При этом патогенетически значимыми могут быть следующие аспекты:

- применение цитостатиков (например, циклофосфамида) в высоких дозах с целью мобилизации СКК;

- использование стимуляторов лейкопоэза, различных колониестимулирующих факторов (КСФ);

- достаточно быстрое изменение ОЦК во время осуществления коллেকции периферических СКК.

Кардиотоксическое действие цитостатиков, в первую очередь циклофосфида, является общепризнанным, однако механизмы влияния цитостатической терапии на этапе мобилизации на ССС, остаются невыясненными, поскольку кардиотоксичность оценивается, как правило, уже после трансплантации, когда пациентам введены и химиопрепараты в рамках режима кондиционирования.

Г-КСФ и ГМ-КСФ также могут вызывать развитие кардиотоксичности, в частности, показано развитие ишемических кардиальных осложнений на фоне применения Г-КСФ [72].

Быстрое, хотя и незначительное, изменение ОЦК при проведении лейкафереза может существенно повлиять на состояние ССС, о чем свидетельствуют результаты оценки вариабельности сердечного ритма у больных, которым планировалось выполнение аутологичной трансплантации, по сравнению с показателями здоровых доноров [143].

Особенности проявлений и выраженность кардиотоксичности при кондиционировании определяются главным образом используемым химиопрепаратом и его дозой. Также предполагают возможность синергического влияния при использовании нескольких ЛС, входящих в используемый режим. Первым цитостатиком, для которого была характерна выраженная кардиотоксичность, явился циклофосфамид. Применение этого препарата в дозе 180 мг/кг и более сопровождалось проявлениями клинических проявлений кардиотоксичности в 43 % случаях, летальность, вызванная кардиотоксичностью, приближалась к 10 % [60]. Типичными проявлениями при этом были: острая сердечная недостаточность, перикардит, гидроперикард, которые развивались в течение 10 суток после введения цитостатика [60].

В рамках протоколов кондиционирования, используемых в настоящее время и включающих циклофосфамид (CBV, BEAC, MSEC), доза препарата не превышает уровней 120 мг/кг либо 1500 мг/м<sup>2</sup>. Использование этих доз циклофосфамида способствует значимому снижению кардиотоксического действия, при этом летальность, вызванная кардиотоксичностью, не превышает уровня 2 %, при этом относительное количество больных с проявлениями кардиотоксичности не превышает 8% [114; 190].

В качестве потенциально кардиотоксичных рассматриваются режимы кондиционирования, в рамках которых используются антрациклины либо митоксантрон (NEAM - митоксантрон, этопозид, цитарабин и мелфалан), хотя опыт использования этих режимов не подтверждает это положение. В исследовании Ferrara F. et al. (2009) показано, что клинические признаки, соответствующие кардиотоксичности 3-4 степени, наблюдались у 2,9% пациентов с неходжкинскими лимфомами, в лечении которых авторы применяли режим NEAM. В то же время, при использовании режима «идарубицин+бусульфан» не наблюдалось проявлений выраженной кардиотоксичности у больных острым миелоидным лейкозом пожилого возраста [75].

Несмотря на то, что применяющийся для кондиционирования при злокачественной лимфоме режим BEAM обладает низкой кардиотоксичностью [165], хотя наблюдаются случаи тяжелого перикардита, обусловленного токсическим влиянием одного из препаратов, входящих в BEAM, - кармустина [112].

Использование высокодозного мелфалана в качестве режима кондиционирования при множественной миеломе нередко приводит к проявлениям значимой клинически кардиотоксичности [134], что, по-видимому, обусловлено пожилым возрастом пациентов с миеломой [7]. Достаточно частым проявлением кардиотоксичности у больных, в лечении которых применяется мелфалан в высоких дозах, являются пароксизмы мерцательной аритмии [173].

Следует отметить, что ввиду отсутствия в настоящее время результатов рандомизированных исследований, в которых была бы выполнена сравнительная

оценка кардиотоксичности современных режимов кондиционирования, а также использования разными авторами различных критериев токсичности, отсутствуют основания к утверждению об ассоциации какого-либо режима химиотерапии с большей или меньшей выраженностью кардиотоксичности.

В настоящее время установлено, что реинфузия заготовленных и криоконсервированных клеток костного мозга либо периферических СК сопровождается клинически выраженной острой кардиотоксичностью у значительной части реципиентов. При этом считается, что данный эффект вызывается наличием во вводимом растворе диметилсульфоксида (ДМСО), который используется в качестве криоконсерванта. Так же может иметь значение тот факт, что быстро вводимый размороженный раствор обладает температурой значительно меньшей, чем нормальная температура человеческого тела.

Относительно частыми проявлениями кардиотоксичности при реинфузии выступают: гипо- и гипертензия, синусовая брадикардия, тахикардия, боли в грудной клетке. Достаточно часто, непосредственно после введения размороженного раствора, наблюдаются транзиторная брадикардия и гипотония, сменяющиеся в последующем тахикардией и гипертензией [67; 82]. В работе Styler M.J. et al. (1992) у 4 из 41 больных (9,7 %) при введении размороженного костного мозга наблюдалась преходящая атрио-вентрикулярная блокада II - III ст. [182]. Имеются сообщения о случаях остановки сердечной деятельности после выполнения реинфузии [157].

В ряде исследований было продемонстрировано, что больший объем размороженного раствора и более высокий уровень концентрации ДМСО, как правило, сочетаются с большей выраженностью проявлений кардиотоксичности [67; 82], при этом в исследовании Martino M. et al. (1996) было показано, что фракционное введение раствора в дозе 1 мл/кг на одно введение с интервалом в 12 ч (по 2-7 введений) способствует значимому снижению кардиотоксичности реинфузии [129]. Предположение о том, что быстрое введение размороженного раствора способствует транзиторной системной гипотермии и усугубляет проявления кардиотоксичности, не было подтверждено результатами

исследований. Donmez A. et al. (2006) не выявили отличий частоты развития аритмии в зависимости от температуры используемого раствора (диапазон температур составил 18-28,2<sup>0</sup> C) [71].

Несмотря на высокую частоту инфекционных осложнений у больных после ВПХТ и аутоТСКК, инфекции ССС у этих пациентов достаточно редки. Частота развития инфекционного эндокардита, миокардита и перикардита составляет не более 3% [156; 130].

Возбудителями этих осложнений являются, как правило, бактерии и грибы. Так, в исследовании Quinn J.P. et al. (1986) коагулазо-негативные стафилококки были квалифицированы в качестве этиологического фактора инфекционного эндокардита у 3 больных с катетером Хикмана [156], в исследовании Martino et al., (1990) причиной эндокардита у 4 больных явился эпидермальный стафилококк [130].

Сообщают о случаях грибкового эндокардита и перикардита на фоне аспергиллеза [151]. Следует отметить, что вышеприведенные случаи были описаны в 80-90-х гг. XX в. В связи с высокой эффективностью современной антибактериальной и противогрибковой терапии, которая в настоящее время эмпирически назначается больным, для которых характерным является агранулоцитоз после выполнения ВПХТ и аутоТСКК, в настоящее время инфекции сердечно-сосудистой системы наблюдаются весьма редко и развиваются в более поздние сроки после трансплантации.

### **1.3.2 Поздняя кардиотоксичность**

В доступной литературе отсутствует четкое определение поздней кардиотоксичности, развивающейся после ВПХТ и аутоТСКК. Рубеж в 100 дней, который традиционно используется при аллогенных трансплантациях, на основании которого дифференцируют ранние и поздние осложнения, может быть экстраполирован и на оценку сроков проявлений кардиотоксичности. Таким образом, в качестве поздней кардиотоксичности после аутоТСКК можно условно

считать осложнения, которые диагностируются после срока Д+100. Спектр таких осложнений весьма широк, они проявляются как субклиническими изменениями, выявляемыми с помощью инструментальных и лабораторных методов, так и развитие тяжелой ЗСН. Летальность при поздних кардиальных осложнениях, развивающихся после ВПХТ и аутоТСКК, составляет 2,4 % [49]. При этом следует отметить сложность оценки истинной частоты поздней кардиотоксичности вследствие широкого спектра ее проявлений и различий сроков возникновения этих явлений. В одном из исследований с включением 100 больных лимфомой Ходжкина, наблюдавшихся после проведения ВПХТ и аутоТСКК, поздние кардиальные осложнения были отмечены у 5 (5%) пациентов, в том числе у 3 больных – острый ИМ через 4,7 и 11 лет после выполнения аутоТСКК (при этом патологические изменения на коронарографии отсутствовали). У 2 пациентов были диагностированы аортальный стеноз и аритмия. Обращало на себя внимание, что 4 из 5 пациентов ранее получали лучевую терапию на область средостения.

В исследовании Ruiz-Soto R. et al. (2005) токсические эффекты ВПХТ и аутоТСКК были оценены у 158 больных ЗЛ. Осложнения со стороны ССС были выявлены у 4 (2,5%) пациентов, в том числе в 3 случаях сердечная недостаточность, у 1 больного - стенокардия. Авторы сообщили, что изменения на Эхо-КГ (уровень ФВЛЖ) были отмечены у 9 пациентов (6%), при этом у трех из них наблюдались клинические проявления сердечной недостаточности [162].

Частота развития ЗСН в качестве позднего кардиального осложнения у пациентов с гемобластозами после проведения ВПХТ и аутоТСКК была оценена в исследовании Argmenian S.H. et al. (2011), в которое были включены 1224 пациента. При этом симптомы ЗСН наблюдались в 88 (7,1%) случаях, кумулятивная частота сердечной недостаточности была на уровне 4,8% на 5 году наблюдения, увеличившись до 9,1% через 15 лет. Риск развития ЗСН у пациентов после выполнения ВПХТ и аутоТСКК был в 4,5 раза выше, чем во всей популяции больных с гемобластозами. По мнению исследователей, отягощающими факторами развития поздней кардиотоксичности в данном случае

выступают предшествующая лучевая терапия на область средостения, а также доза препаратов свыше  $250 \text{ мг/м}^2$  [44].

#### **1.4. Методы оценки состояния сердечно-сосудистой системы при проведении ВПХТ и аутоТСКК**

##### **1.4.1. Лабораторная оценка кардиотоксичности при аутоТСКК**

Диагностика кардиотоксичности с помощью лабораторных методов включает в большинстве случаев оценку концентраций тропонинов и натрийуретических пептидов, достаточно редко оценивают активность кардиоспецифических ферментов [197].

Тропонины (тропонин I и тропонин T) сыворотки крови представляют собой маркеры, свидетельствующие о повреждении кардиомиоцитов. Повышение концентраций этих веществ в сыворотке крови рассматривается в качестве признака ишемии и некроза миокарда, который может также быть следствием кардиотоксического действия ЛС, применяемых в онкологии [70]. При проведении высокодозной химиотерапии потенциально кардиотоксическими цитостатиками повышение уровней тропонинов отмечается с частотой до 30% [57]. При проведении аутологичной трансплантации костного мозга и стволовых кроветворных клеток частота увеличения концентрации тропонинов не превышает 10% [65; 97], что вероятно, обусловлено отбором пациентов для выполнения трансплантации.

Механизмы повышения уровней тропонинов в сыворотке крови больных, которым проводится химиотерапия, остаются до конца неизученными. Считают, что низкий риск развития сердечно-сосудистой патологии, отсутствие признаков изменений коронарных сосудов, нормальные показатели ЭКГ и Эхо-КГ у большинства больных до начала ВПХТ свидетельствуют об отсутствии признаков ишемии у пациентов последующим развитием гипертропонинемии [57]. Противоречит ишемической теории повреждения кардиомиоцитов в ходе

проведения химиотерапии и тот факт, что увеличение концентрации маркера может быть выявлено через месяц после окончания лечения и позже [52]. В то же время для острого коронарогенного повреждения характерна нормализация концентрации тропонина через 10 суток после выявления острой фазы ИМ.

Приемлемой в настоящее время считается гипотеза о непосредственном токсическом влиянии препарата, который используется в ходе проведения химиотерапии, на кардиомиоциты, вызывающем их некроз. Повышение уровня тропонина нередко отмечается в разные сроки после окончания лечения [46], что диктует необходимость исследования крови больных в динамике. При этом, чем раньше после окончания лечения выявляется повышение уровня этого маркера, тем выше вероятность развития в дальнейшем дисфункции ЛЖ [57]. При определении повышенной концентрации тропонина через 1 месяц после окончания химиотерапии риск развития патологии сердечно-сосудистой системы значимой клинически составляет 85% в течение года [56].

В настоящее время в качестве другой группы биохимических маркеров – предикторов развития кардиотоксичности - специалисты рассматривают также роль мозгового натрийуретического пептида (BNP, brain natriuretic peptide) и его предшественника. Натрийуретические пептиды являются гормонами одного семейства, которые секретируются в предсердиях, желудочках сердца и эндотелии сосудов, соответственно предсердный, мозговой, С-натрийуретический пептиды. Эти биологически активные вещества регулируют водно-солевой обмен в организме и участвуют в регуляции артериального давления. Ключевым стимулом секреции этих пептидов выступает увеличение давления в камерах сердца, наблюдающееся при ряде патологических состояний, в частности, при дисфункции ЛЖ. Мозговой натрийуретический пептид является наиболее чувствительным маркером желудочковой дисфункции. Оценивают также и уровень NT-proBNP (N-terminal pro brain natriuretic peptide - N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид), образующийся после того как он отщепился от предшественника (proBNP) активного мозгового натрийуретического пептида – BNP. В кардиологической практике эти пептиды с

90-х гг. XX в. используются в диагностике и при мониторинге хронической сердечной недостаточности [12; 185].

Установлено повышение концентраций натрийуретических пептидов у больных, в лечении которых используются антрациклины. Однако, до настоящего времени не выработано однозначное мнение в отношении возможности использования этих маркеров в клинической практике с целью оценки и прогноза кардиотоксичности химиотерапии у онкологических больных [70].

Проведен ряд исследований по уточнению особенностей изменений уровней BNP и NT-proBNP у больных с гемобластомами, которым проводилась высокодозная химиотерапия и аутологичная трансплантация [65; 97; 132; 175; 204]. Было установлено повышение уровней BNP и NT-proBNP после трансплантации относительно исходных уровней, при этом увеличенная концентрация маркера сохранялась достаточно долго после окончания лечения. Это обстоятельство, по мнению исследователей, может быть использовано для мониторинга кардиотоксичности [97; 132]. Также рассматривается прогностическая значимость BNP и NT-proBNP в отношении развития кардиотоксичности после трансплантации. При этом некоторые авторы считают, что они обладают большей чувствительностью, чем концентрация тропонина и показатели Эхо-КГ [204]. Напротив, в исследовании Chung T. et al. (2008) не было выявлено прогностической значимости BNP, поскольку его уровни достоверно не отличались в группе больных с признаками кардиотоксичности после трансплантации со снижением уровня ФВ ЛЖ и у пациентов с нормальными эхокардиографическими показателями в процессе мониторинга [65].

Считают, что при интерпретации уровней маркеров необходимо принимать во внимание и другие причины, способствующие изменениям этих показателей, в частности, почечная недостаточность [95]. Так, продемонстрировано наличие прямой корреляционной связи между концентрациями креатинина и BNP [175]. Продемонстрировано, что увеличение уровня BNP значимо связано с фактом

применения циклофосфида при использовании режима кондиционирования [175], а также с высокой кумулятивной дозой антрациклинов (более 450 мг/м<sup>2</sup>) [97]. В то же время отсутствуют однозначные представления о том, какие уровни BNP и NT-proBNP могут быть значимыми в отношении оценки и прогноза кардиотоксичности химиотерапии гемобластозов.

#### **1.4.2. Инструментальные методы исследования кардиотоксичности**

Наиболее часто при проведении мониторинга кардиотоксичности ВПХТ и аутоТСКК используется электрокардиография, при этом изменения ЭКГ наблюдаются у абсолютного большинства больных. Наиболее распространёнными сдвигами являются нарушения ритма сердца - синусовая тахикардия, синусовая брадикардия, экстрасистолия, чаще – предсердная. Однако, эти нарушения не являются специфическими и могут быть вызваны как непосредственным токсическим воздействием ЛС, так и иными факторами - анемией, повышением температуры тела, инфекционными заболеваниями, электролитными нарушениями в организме. Реже наблюдаются более серьезные варианты нарушений ритма (желудочковая экстрасистолия, пароксизмальная тахикардия, фибрилляция и трепетание предсердий) и проводимости (атриовентрикулярная блокада различной степени, внутрижелудочковая блокада) [115; 181]. Регистрируются на ЭКГ также изменения сегмента ST, зубца T, снижение вольтажа комплекса QRS [115]. Частота выраженных нарушений, которые требуют специфической антиаритмической терапии, составляет около 1% [139].

Эхо-КГ рассматривается в качестве основного метода, позволяющего оценить исходное состояние сердечно-сосудистой системы перед высокодозной химиотерапией, а также осуществлять в дальнейшем мониторинг возможных кардиотоксических эффектов. Наиболее информативным показателем определяемым с помощью Эхо-КГ является фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ). Некоторые специалисты в качестве противопоказания к проведению

высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга рассматривают снижение ФВЛЖ ниже уровня 40-45% [139]. В отличие от больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы спектр нарушений на Эхо-КГ у онкогематологических больных, получивших ВПХТ и аутоТСКК, как правило, существенно уже, что объясняется отбором больных для проведения такого рода лечения. У этих пациентов чаще всего выявляются признаки систолической и диастолической дисфункции. При этом в качестве проявления систолической дисфункции рассматривается снижение значения ФВЛЖ после ВПХТ и аутоТСКК в раннем и отдаленном периодах после трансплантации [65; 153]. В большинстве случаев снижение ФВЛЖ является бессимптомным. При этом нарушения диастолической функции проявляются сдвигами скоростей раннего (Е) и позднего (А) наполнения ЛЖ и соответственно соотношения Е/А. В исследованиях Pihkala J. et al. (1994) и Zver S. et al. (2008) показано, что изменение соотношения Е/А, как правило, свидетельствует о легкой степени диастолической дисфункции.

В качестве перспективного подхода к оценке диастолической дисфункции левого желудочка рассматривается применение метода импульсно-волновой тканевой доплерографии митрального клапана [16]. Считают, что динамика параметров импульсно-волновой тканевой доплерографии фиброзного кольца митрального клапана более чувствительны в отношении оценки ранней диастолической дисфункции ЛЖ [142].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца в настоящее время также применяется для оценки проявлений кардиотоксичности ВПХТ и аутоТСКК. В литературе имеются сообщения, посвященные оценке состояния сердечно-сосудистой системы с помощью этого метода. Kuitinen T. et al. (2005), оценивая кардиотоксичность высоких доз циклофосфида при включении его в режим кондиционирования ВЕАС выявили с помощью МРТ повышение значения КСО левого предсердия, а также КДО и КСО ЛЖ на фоне отсутствия значимых сдвигов фракции выброса левого желудочка [114].

Сцинтиграфия миокарда, которая широко применяется в кардиологической практике с целью выявления нарушений сократительной способности и перфузии миокарда левого желудочка, также редко включается в перечень обследований больных с гемобластозами.

Тем не менее, в ряде работ авторами была предпринята попытка оценки токсических эффектов химио- и лучевой терапии при лимфоме Ходжкина [84; 85; 92]. Полученные данные различались в зависимости от использованного радиофармпрепарата. Так, сцинтиграфия с  $^{201m}\text{Tl}$ таллием (TL) позволила выявить нарушения перфузии миокарда у 70% пациентов с лимфомой Ходжкина [92], а при использовании препаратов, меченных  $^{99m}\text{Tc}$ технецием, доля больных с дефектами перфузии составляла 5% [85]. В значительной мере эти отличия связаны с тем, что исследования с  $^{201m}\text{Tl}$ таллием были проведены преимущественно в 80-90 гг. XX в. В этот период для режимов лучевой терапии была характерна высокая лучевая нагрузка и соответственно большая выраженность кардиотоксического действия. Кроме того, совершенствование метода позволило снизить частоту ложноположительных результатов.

В одной из работ с помощью сцинтиграфии была оценена динамика изменений уровня фракции выбора ЛЖ у больных ЗЛ после проведения ВПХТ по схеме BEAM и аутоТСКК. Авторы не выявили значимых изменений ФВЛЖ [165]. В другом же исследовании было продемонстрировано наличие корреляции между частотой кардиологических осложнений и уменьшение значения ФВЛЖ ниже уровня 55 %, оцененного до выполнения трансплантации с помощью сцинтиграфии миокарда [93].

## **1.5 Особенности проведения лечебно-профилактических мероприятий в отношении кардиотоксичности ВПХТ и аутоТСКК**

### **1.5.1 Профилактика токсического воздействия ВПХТ и аутоТСКК на сердечно-сосудистую систему**

По мнению большинства авторов, профилактика кардиотоксичности при рассматриваемых лечебных мероприятиях у больных ЗЛ должна включать широкий спектр мероприятий, реализуемых при отборе больных для трансплантации, мобилизации стволовых кроветворных клеток, проведения ВПХТ, реинфузией костного мозга или криоконсервированных стволовых клеток, а также в посттрансплантационном периоде [126].

Отбор кандидатов для ВПХТ и аутоТСКК Крайне важен не только для эффективного и безопасного проведения трансплантации, но и для длительной выживаемости с высоким качеством жизни.

Абсолютным противопоказанием к проведению трансплантации является хроническая сердечная недостаточность с уровнем ФВЛЖ ниже 40-45%. Наличие признаков выраженных нарушений сердечного ритма и инфекций ССС также исключают возможность проведения трансплантации вследствие высокого риска летального исхода в раннем посттрансплантационном периоде. Профилактика кардиотоксичности на этапе мобилизации и сбора (коллекции) СКК предполагает максимальное ограничение использования цитостатиков для мобилизации (проведение мобилизации только КСФ) и снижение длительности лейкоцитафереза [124].

Снижение частоты кардиальных осложнений на этапе кондиционирования дает возможность выбора режима ВПХТ без включения циклофосфида. Также следует стремиться к снижению дозы цитостатиков при использовании режима кондиционирования (например, использовать алкеран в дозе  $140 \text{ мг/м}^2$ , но не  $200 \text{ мг/м}^2$ ), осуществлять контроль объема вводимой жидкости и диуреза в течение курса химиотерапии (например, режима BEAM) [99; 190].

При выполнении реинфузии криоконсервированных СК либо костного мозга снижению кардиотоксичности может способствовать уменьшение скорости реинфузии и использование более низких концентраций ДМСО для криоконсервирования [82; 129].

Безусловно, проведение эмпирической антибактериальной терапии в посттрансплантационном периоде существенно снижает уровень риска, это

относится и к кардиотоксичности, вызванной инфекциями ССС. При замене центрального венозного катетера рекомендуют профилактическое использование ванкомицина. У пациентов старших возрастных групп при развитии лихорадки и увеличением в связи с этим объема вводимой жидкости необходимо осуществлять контроль баланса жидкости профилаксируя «перегрузку объемом» [5].

До настоящего времени не выработано единых подходов к медикаментозной профилактике кардиотоксичности ВПХТ и аутоТСКК. Показана возможность применения препаратов – ИАПФ для профилактики антрациклиновой кардиомиопатии у детей, в связи с чем Lipshultz S.E. et al. (2002) указывают, что эти кардиотропные ЛС могут снижать риск кардиотоксичности у взрослых больных [121]. В исследовании Kakavas P.W. et al. (1995) 6 пациентам с исходно сниженным уровнем ФВЛЖ, получавших режимы кондиционирования с использованием циклофосфамида, за 48 ч до проведения ВПХТ был назначен эналаприл по 5 мг 2 р/сут. Больные принимали препарат в течение всего периода наблюдения - до 18 месяцев. При этом наблюдалось увеличение значения ФВЛЖ у всех пациентов, в то время как клинические признаки кардиотоксичности отмечены не были. Bosch X. et al. (2011, 2013) в рамках исследования OVERCOME оценивали влияние комбинированного применения ИАПФ и  $\beta$ -блокатора (эналаприла и карведилола) на систолическую дисфункцию левого желудочка у 36 пациентов больных острыми лейкозами, которым была выполнена индукция ремиссии, а также у 54 пациентов с ЗЛ, получавших ВПХТ и аутоТСКК. Больные были рандомизированны в 2 группы: 45 пациентам осуществлялась кардиопротекция, 45 – не проводилась). Спустя 6 месяцев после начала терапии у больных, которым не проводилась кардиопротекция, наблюдалось достоверное снижение ФВ ЛЖ ( $p=0,035$ ). У пациентов, получавших эналаприл и карведилол, не было отмечено значимых изменений этого параметра эхокардиографии. При этом следует отметить, что достоверное уменьшение уровня ФВ левого желудочка наблюдалось только у пациентов с острыми лейкозами. У больных с ЗЛ не было установлено достоверного снижения уровня фракции выброса ЛЖ. Результаты проведенного

исследования не выявили четкого кардиопротективного эффекта эналаприла и карведилола у больных ЗЛ на фоне ВПХТ и аутоТСКК [52].

### **1.5.2 Основные направления лечения кардиотоксичности**

В настоящее время не выработаны какие-либо специфические подходы к лечению кардиотоксичности, наблюдающейся при проведении ВПХТ и аутоТСКК, его проводят по общепринятым в кардиологии подходам. При проявлениях острой кардиотоксичности в виде застоя в малом круге кровообращения (тахикардия, одышка, снижение сатурации, уменьшение уровня  $pO_2$  артериальной и венозной крови, наличие рентгенологических признаков застоя в легких) препаратами выбора являются петлевые диуретики (лазикс) и ИАПФ.  $\beta$ -блокаторы применяются при нормотонии, при этом необходимо своевременно отменять эти препараты при брадикардии и гипотонии. При сочетании тахикардии с гипотонией возможен прием ивабрадина. Назначение сердечных гликозидов в этом случае, по мнению большинства авторов, не показано [147].

При острой левожелудочковой недостаточности с развитием кардиогенного шока необходимо применение инотропных ЛС (дофамин, добутамин), а для снижения уровня преднагрузки может использоваться нитроглицерин внутривенно.

При возникновении нарушений сердечного ритма должна проводиться антиаритмическая терапия. Наряду с этим проводится лечение либо коррекция тех состояний, которые явились причиной развития аритмии - сепсиса, электролитных расстройств [4].

При развитии острого ИМ в ранние сроки после проведения аутоТСКК осуществляют лечение, соответствующее принципам терапии этого осложнения, исключая в то же время применение антикоагулянтных, антиагрегантных и тромболитических лекарственных средств вследствие наличия тромбоцитопении, характерной для этого периода лечения данной категории больных [177].

При тяжелых формах перикардита и угрозе тампонады сердца выполняется пункция перикарда с диагностической и лечебной целью, при этом ее осуществление возможно при уровне тромбоцитов более  $50 \times 10^9/\text{л}$  [202]. В случае развития таких осложнений, как инфекционный миокардит, эндокардит и перикардит, проводится соответствующая этиотропная терапия в зависимости от вида возбудителя [201].

Лечение поздней кардиотоксичности проводится, как правило, на базе кардиологических отделений в соответствии с общими принципам терапии ХСН, ИБС и коррекции пороков сердца [169].

Химиотерапия с различными вариантами ее интенсификации остается в настоящее время основным методом лечения ЗЛ. При этом целесообразность выполнения ВПХТ с поддержкой аутоТСКК решается индивидуально на различных этапах терапии больных с первично-рефрактерным течением заболевания. Решение о выполнении аутоТСКК непосредственно при выявлении неэффективности проводимой индукционной ПХТ первой линии предоставляет объективную возможность преодоления рефрактерности течения ЗЛ и расширения спектра последующих терапевтических воздействий.

Совершенствование медицинских технологий позволяет наряду с повышением клинической эффективности лечения ЗЛ повысить и его безопасность. В последние годы пристальное внимание исследователей привлекают различные аспекты диагностики, профилактики и лечения кардиотоксичности противоопухолевых препаратов. Специалисты сходятся в необходимости проведения дальнейших исследований, направленных на уточнение механизмов, ответственных за развитие кардиотоксических эффектов химиотерапии, при этом отмечают необходимость долгосрочного наблюдения таких больных, для оценки сердечно-сосудистых рисков в отдаленной перспективе. Результаты таких работ позволят выработать рекомендации по диагностике и ведению пациентов с кардиотоксичностью, разработать рекомендации, необходимые для совместной работы онкологов и кардиологов.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Организация (дизайн) исследования и клиническая характеристика больных

Работа выполнялась в отделении гематологии ФГБУ «Национального медико-хирургического центра имени Н.И. Пирогова» в 2012 - 2016 гг.

В исследование были включены 127 пациентов, которым проводили высокодозную полихимиотерапию и трансплантацию аутологичных периферических гемопоэтических стволовых клеток

На первом этапе сбора информации был проведен комплексный анализ токсических эффектов лечения этих больных, при этом осуществляли оценку кардиотоксичности у пациентов, включенных в исследование.

Из 127 больных, включенных в исследование, 107 пациентам была проведена одновременная комплексная оценка кардиотоксичности с помощью инструментальных и лабораторных методов исследования, 20 пациентам в силу различных причин суточный мониторинг ЭКГ не был выполнен.

В рамках курса ВПХТ перед осуществлением реинфузии аутологичных периферических стволовых клеток периферической крови применяли следующие протоколы терапии: BEAM, CBV, также применялись высокие дозы мелфалана. Протокол исследования разработан в соответствии с требованиями к терапевтическим исследованиям Национального Института здоровья США (The National Institutes of Health (NIH)). Исследование одобрено ЛЭК НМХЦ им. Н.И.Пирогова

Протокол кардиопротекторной терапии был разработан и проведен для снижения риска развития эффектов ВПХТ и аутоТСКК в отношении сердечно-сосудистой системы, а также профилактики развития сердечной недостаточности у контингента больных, включенных в исследование. Для пациентов, включенных в исследование, было характерно отсутствие предшествующего кардиологического анамнеза, ранее им не проводилась кардиотропная терапия.

*Критерии включения в исследование:*

- пациент со злокачественной лимфомой, с наличием показаний к проведению ВПХТ и аутоТГСК;
- возраст - старше 18 лет.

*Критерии невключения в исследование:*

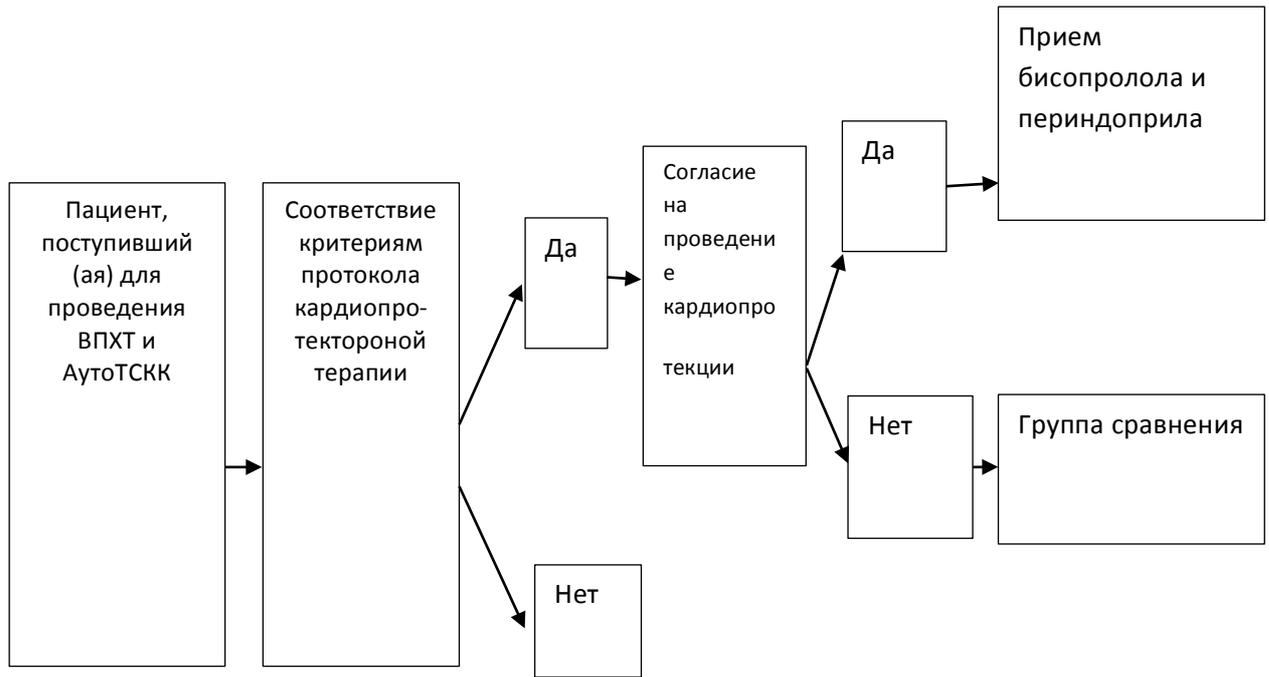
- наличие анамнестических данных о инфаркте миокарда или доказанное поражение коронарных артерий;
- значение фракции выброса левого желудочка  $< 50\%$ ;
- регулярный прием антиаритмических либо антигипертензивных лекарственных средств, включая ингибиторы АПФ либо бета1-адреноблокаторы;
- наличие признаков AV блокады II степени;
- наличие признаков сино-атриальной блокады;
- выраженная брадикардия - уровень ЧСС менее 50 уд./мин.;
- выраженное снижение артериального давления – уровень САД менее 90 мм рт. ст.);
- непереносимость или гиперчувствительность к ЛС – кардиопротекторам, используемым в рамках данного исследования - периндоприлу и бисопрололу, а также к ЛС данной группы в анамнезе.

Процедуры, которые проводились больным в процессе проведения высокодозной химиотерапии, представлены в таблице 2.1.

Карта обследований, проводимых в рамках диссертационного исследования

Процедуры	Сроки исследования								
	Поступление в стационар	Кондиционирование (BEAM, CBV, HD-M)	АутоТСК К	Д+1 ... Д+6	Д+7	Д+8... Д+1	Д+12	Д+13	Выписка
Физикальное обследование	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Оценка АД, ЧСС	X		X	X	X	X	X	X	X
Общий анализ крови	X		X	X	X	X	X	X	X
Оценка уровня креатинина	X			X	X		X		
Оценка уровня тропонина	X		X		X		X		
Оценка уровня NT-proBNP	X		X				X		
ЭКГ	X								X
Эхо-КГ	X								X
Суточное монитор. ЭКГ	X								X
Синхро-ОФЭКТ	X								X

Дизайн протокола кардиопротекции приведен на рисунке 2.1.



**Рисунок 2.1 Дизайн исследования**

В рамках использованного протокола проводили:

- ежедневный осмотр пациента;
- измерение ЧСС и АД 3 р/сут;
- общий анализ крови;
- исследование концентрации тропонина;
- оценка концентрации NT-proBNP;
- электрокардиография;
- эхокардиография;
- холтеровское мониторирование ЭКГ;
- однофотонная эмиссионная томография миокарда, синхронизированная с ЭКГ.

Критериям включения в протокол кардиопротекторной терапии соответствовали 97 больных, однако дали согласие на выполнение этого вида лечения было получено у 23 пациентов.

74 пациента, которые соответствовали критериям протокола, но не дали согласия кардиопротекторную терапию, были включены в группу сравнения.

Характеристики пациентов этих групп представлены в таблице 2.2.

Таблица 2.2

## Характеристика пациентов

Показатели	Кардиопротекция проводилась	Кардиопротекция не проводилась
Количество пациентов	23	74
Возраст (медиана)	35	34
Мужчины	6 (26,1 %)	29 (39,2 %)
Женщины	17 (73,9 %)	45 (60,8 %)

В таблице 2.3 представлена характеристика больных, которым проводилась оценка кардиотоксических эффектов ВПХТ и аутоТСКК (n=127). Медиана возраста больных составила 37 (19; 68) лет.

Таблица 2.3

Общая клиническая характеристика больных, которым выполнялась оценка кардиотоксичности (n=127)

Характеристики	Количество пациентов	
	Абс.	%
Мужчины	47	37,0
Женщины	80	63,0
Неходжкинские лимфомы	29	22,8
Лимфома Ходжкина	66	52,0
Множественная миелома	32	25,2

Оценка гистологических типов лимфом в соответствии с классификацией ВОЗ (2008) у больных, включенных в исследование, показала, что у 17 из 29 пациентов (58,6%) был поставлен диагноз диффузной В-крупноклеточной

лимфомы, первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы была выявлена в 4 случаях (13,8%), лимфома из клеток мантии обнаружена у 4 (13,8%) пациентов, фолликулярная лимфома – в 2 случаях (6,9%). Также было установлено по 1 случаю (3,4 %) периферической Т-клеточной лимфомы и комбинированной лимфомы.

## 2.2 Методы лечения больных злокачественными лимфомами

Перед осуществлением реинфузии аутологичных периферических стволовых клеток проводилась ВПХТ по протоколам BEAM, CBV, также были использованы высокие дозы мелфалана. Схема лечения по протоколу BEAM представлена в таблице 2.4.

Таблица 2.4

Схема проведения ВПХТ по протоколу BEAM

Препараты и режимы применения	Дни до проведения реинфузии					
	Д-6	Д-5	Д-4	Д-3	Д-2	Д-1
Кармустин (BCNU), 300 мг/м <sup>2</sup> , однократно	X					
Этопозид по 200 мг/м <sup>2</sup> , 2 р/сут		X	X	X	X	
Цитозар по 100 мг/м <sup>2</sup> , 2 р/сут		X	X	X	X	
Мелфалан 140 мг/м <sup>2</sup> , однократно						X

Схема лечения по протоколу CBV представлена в таблице 2.5.

Таблица 2.5

Схема проведения ВПХТ по протоколу CBV

Препараты и режимы применения	Дни до проведения реинфузии					
	Д-6	Д-5	Д-4	Д-3	Д-2	Д-1
Кармустин, 300 мг/ м <sup>2</sup> либо ломустин, 200 мг/м <sup>2</sup>	X					
Циклофосфамид, 1500 мг/ м <sup>2</sup>		X	X	X	X	
Этопозид, 125 мг/ м <sup>2</sup> каждые 12 часов		X	X	X		
Только инфузионная терапия						X

Протокол с использованием высоких доз мелфалана (HD-M) включал применение этого препарата в дозе 200 мг/м<sup>2</sup> за 2 суток до реинфузии. При выполнении повторной трансплантации больным с множественной миеломой мелфалан вводили по 140 мг/м<sup>2</sup> за 2 суток.

Кардиопротекторную терапию проводили для снижения риска развития кардиотоксических эффектов ВПХТ и аутоТСКК, а также с целью профилактики сердечной недостаточности у больных, включенных в исследование. При этом в качестве кардиопротекторов применяли следующие ЛС: периндоприл (ингибитор АПФ) и бисопролол ( $\beta$ 1-адреноблокатор).

Периндоприл больные получали со дня поступления в стационар по 2,5 мг 1 раз/ сут, утром, перед едой.

Бисопролол назначали пациентам со дня поступления, доза составляла 2,5 мг 1 раз/ сут, утром, во время еды либо после еды.

*Необходимость отмены препаратов возникала в следующих случаях:*

- Периндоприла – при снижении уровня артериального давления менее 90/60 мм рт. ст. (в тех случаях, если эти уровни не являлись для пациента «рабочими»);

- Бисопролола:
  - при снижении уровня гемоглобина менее 90 г/л;
  - при снижении уровня АД менее 90/60 мм рт.ст. (в тех случаях, если эти уровни не являлись для пациента «рабочими»).

## **2.3. Методы исследования**

### **2.3.1 Инструментальные методы исследования**

**Электрокардиографию** проводили при поступлении больного в стационар, а также при выписке. Исследование было выполнено с использованием аппаратов Kenz Cardico 1210 (Suzuken, Япония), Nihon KONDEN Cardiofax (GEM, Япония). Регистрацию ЭКГ проводили в 12 отведениях: трех стандартных (I, II и III) и трех усиленных (aVR, aVL и aVF) однополюсных отведениях от конечностей, а также в 6 грудных отведениях (V1-V6).

Оценивали величины зубцов и интервалов (в частности, длительность QT), определяли ЧСС источник ритма сердца, угол наклона электрической оси сердца, выявляли наличие и оценивали тип нарушений ритма сердца, наличие гипертрофии, ишемии, очаговых изменений миокарда.

**Эхокардиографию с доплерографией** осуществляли с использованием аппаратов экспертного класса VIVID 7 и VIVID 9 («GE», США). Исследование проводилось в M-режиме, 2D-режиме, PW, CW, режиме цветового картирования, а также в режиме тканевого импульсного доплера. Обработку изображений выполняли с помощью пакета программ для кардиологических расчетов на аппаратах для ЭХО-КГ. Оценивали размеры камер сердца, толщину стенок левого желудочка, систолическую и диастолическую функции ЛЖ, состояние клапанов сердца, уровень давления в легочной артерии, наличие жидкости в полости перикарда.

Качественную и количественную оценку состояния межпредсердной и межжелудочковой перегородок проводили из паракостального доступа с

использованием проекций длинной и короткой осей, в верхушечной четырехкамерной позиции проводили оценку из субкостального доступа.

Конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ, конечно-систолический размер (КСР) ЛЖ оценивали в М-модальном режиме.

Градиенты давления между полостями сердца измеряли в режимах постоянного и импульсного волнового доплера. В этих же режимах оценивали работу клапанного аппарата и давление в легочной артерии. Регургитацию на клапанах изучали в режиме цветного доплеровского картирования.

С целью оценки глобальной и региональной систолической функции миокарда ЛЖ определяли ФВ и наличие зон нарушения локальной сократимости. При измерении размеров ЛЖ в М-режиме оценивали фракции выброса проводили по формуле «Teicholz», как соотношение разницы диастолического и систолического объемов к диастолическому объему. В случае отсутствия возможности использования данного метода (ограничение визуализации, невозможность достичь прохождения линии сканирования строго перпендикулярно к межжелудочковой перегородке), расчет производили по модифицированной формуле «Simpson» в В-режиме.

Систолическую функцию оценивали преимущественно визуально на основании 16-сегментной модели ЛЖ. При использовании этой модели отдельные сегменты могут быть отнесены к бассейну кровоснабжения конкретной коронарной артерии. Визуально сегменты оценивали как нормо-, гипо-, акинетичный, а также дискинетичный (аневризматичный).

ФВ ЛЖ 55% и выше расценивали в пределах нормативных значений, уровень 45-54% оценивали как незначительно сниженный, 30-44% - как умеренно сниженный, менее 30% - как резко сниженный.

С целью оценки диастолической функции левого желудочка анализировали кривую скорости трансмитрального потока в PW-режиме. При этом проводили оценку максимальной скорости пиков раннего (Е) и позднего (А) наполнения левого желудочка, а также их соотношение. Также с помощью режима тканевого доплера оценивали скорости движения латеральной части

фиброзного кольца митрального клапана. Оценивали диастолические скорости – раннюю - е, позднюю - а и их соотношение.

По характеру изменения соотношений E/A и e/a квалифицировали различные виды диастолической дисфункции ЛЖ.

ЭхоКГ выполняли при поступлении и при выписке из стационара, всего было проведено 2 исследования.

**При проведении суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру** использовали приборы производителей Philips и Getemed. Обработку результатов выполняли с помощью программного обеспечения Zymed Holter серия 2010 Plus/1810, CardioDay. При этом оценивали вид сердечного ритма (синусовый, предсердный, миграция ритма и т.д.), минимальную число сердечных сокращений (ЧССмин), максимальное число сердечных сокращений (ЧССмакс), среднюю частоту сердечных сокращений (ЧССсредн), наличие и количество суправентрикулярных экстрасистол, тип и количество эпизодов суправентрикулярных тахиаритмий, число желудочковых экстрасистол и желудочковых тахиаритмий, наличие сино-атриальной и атриовентрикулярной, внутрижелудочковой блокады, смещение сегмента ST от изолинии, изменения зубца T и оценка интервала QT.

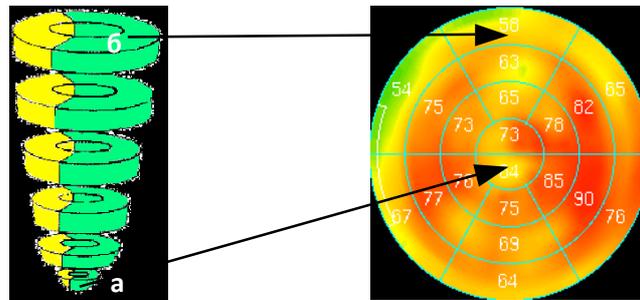
Холтеровское мониторирование ЭКГ выполняли при поступлении больных на лечение и при выписке (всего 2 исследования).

**Однофотонную эмиссионную томографию миокарда,** синхронизированную с электрокардиограммой больного выполняли с помощью двухдетекторной ротационной томографической гамма-камеры «Forte» (Philips, США). В качестве радиофармацевтического препарата применяли технетрил ( $^{99m}\text{Tc}$  метоксиизобутилизонитрил) в дозе 740 МБк. Исследование проводили в покое. При этом использовали томографические миокардиальные срезы по короткой, длинной вертикальной и длинной горизонтальной осям левого желудочка.

Полуколичественную оценку проводили на унифицированных полярных диаграммах ЛЖ с помощью 20-ти сегментарной модели (рисунок 2.2). На

полярных диаграммах выявляли область (сегмент) с максимальной аккумуляции радиофармпрепарата. Все остальные сегменты нормализовывали относительно максимального. Оценку перфузии проводили, оценивая, как общую зону гипоперфузии, так и показатели перфузии в каждом из 20 сегментов.

Сократительную способность миокарда оценивали при расчете фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и оценивая региональное систолическое утолщение миокарда по сегментам. Расчет ФВ ЛЖ проводили с помощью автоматического определения границ эндо- и эпикардиальной поверхностей миокарда ЛЖ, реконструкции трехмерного изображения и расчета объемов и общей ФВ ЛЖ. Региональное систолическое утолщение определяли разницей толщины стенки желудочка в систолу и диастолу. Результаты измерения систолического утолщения, выраженного в процентах, представляли в виде полярных диаграмм, сформированных аналогично полярным диаграммам перфузии ЛЖ, что позволяло сопоставлять данные по оценке перфузии и функции в одном и том же сегменте миокарда.



**Рисунок 2.2 Модель (двадцатисегментарная) левого желудочка сердца, а – верхушечные сегменты миокарда, б – базальные сегменты миокарда ЛЖ**

### 2.3.2 Лабораторные методы исследования

Оценивали концентрацию тропонина *T* и тропонина *I* в сыворотке крови

больных, включенных в исследование. При оценке уровня тропонина I использовали высокочувствительные тесты с минимальным пределом количественного определения 1,0 нг/л (0,001 нг/мл).

Изучение концентрации тропонина T осуществляли с использованием иммуноферментного анализатора «Roche Cardiac Reader». Уровень маркера считали повышенным при значениях более или равных 0,1 нг/мл.

Для определения концентрации тропонина I был использован хемилюминесцентный иммуноферментный анализатор Pathfast (Mitsubishi, Япония). Длительность выполнения пробы составила 17 мин. Содержание тропонина I рассматривали как повышенное при значениях более 0,05 нг/мл.

Уровни тропонинов оценивали при поступлении больных в стационар, после окончания проведения кондиционирования (непосредственно перед выполнением трансплантации), на 7 и 12 сутки после трансплантации, всего было выполнено 4 измерения. При выявлении повышенной концентрации тропонинов исследование повторяли на следующие сутки, если это изменение сохранялось, то определение маркера проводили ежедневно до нормализации значения показателя.

Определение концентрации тропонина T была проведена 31 пациенту. В последующем, после появления возможности использования метода высокочувствительного определения уровней тропонинов, оценку тропонина I осуществляли всем пациентам (96 больным).

Исследование уровня N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида было проведено в образцах крови 127 пациентов, отобранных утром натощак. В плазме, полученной после центрифугирования, оценивали уровень NT-proBNP с использованием хемилюминесцентного иммуноферментного анализатора Pathfast (Mitsubishi Corporation, Япония). Нормальная концентрация в плазме крови NT - proBNP составляет 0 - 125 пг/мл.

## **2.4 Статистическая обработка полученных данных**

Статистическая обработка результатов выполнена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10 for Windows. Определяли средние значения исследованных показателей, стандартную ошибку средних показателей. Используются стандартные методы параметрической и непараметрической статистики.

Нормальность распределения данных была оценена по критерию Колмогорова – Смирнова. При оценке статистической значимости различий между выборками был использован t-критерий Стьюдента (при нормальном распределении показателей), а также непараметрический критерий Манна – Уитни. При сравнении показателей зависимых выборок использовали критерий Вилкоксона, сравнение параметров нескольких независимых групп проводили с помощью дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса и медианного теста.

Проводили расчет критерия  $\chi^2$  для оценки различий частоты проявления признаков в группах больных с использованием поправки Йетса.

Различия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Для определения наличия количественных характеристик выраженности и значимости взаимосвязи между изменениями изучаемых показателей был проведен корреляционный анализ, при этом рассчитывали ранговые коэффициенты корреляции Спирмена (R).

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

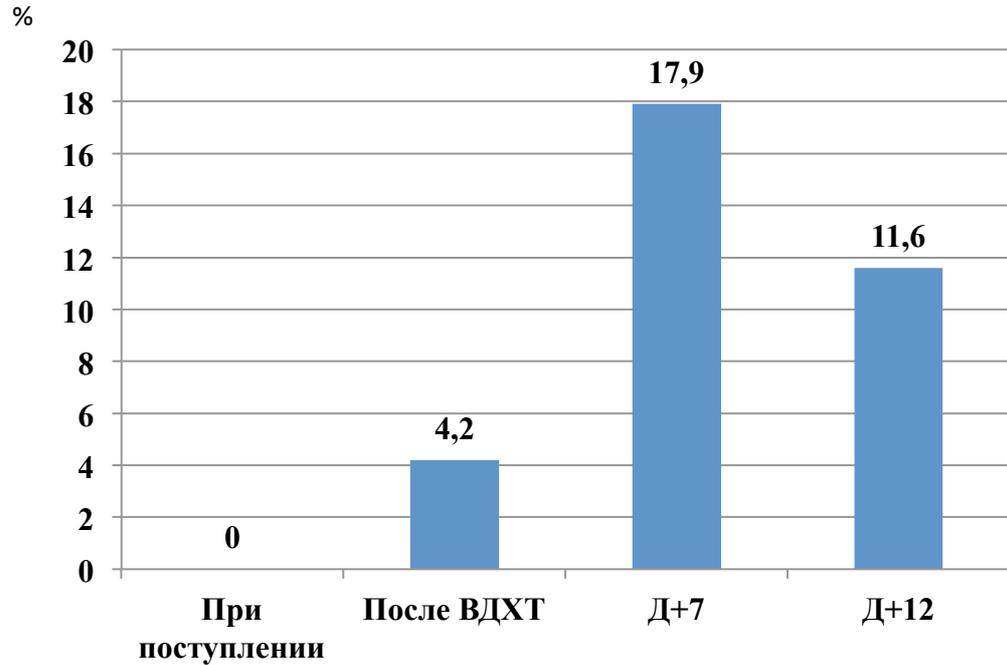
### 3.1. Анализ лабораторных признаков кардиотоксичности у больных злокачественными лимфомами

#### 3.1.1 Изменения уровня тропонинов

Оценка тропонина Т, выполненная у 31 больного, показала, что повышение уровня тропонина Т было выявлено только у 1 пациента из 31 – в 3,2 % случаев, это изменение наблюдалось на 7 сутки (Д+7), значение показателя было на уровне 0,138 нг/мл. Было проведено физикальное обследование пациента.

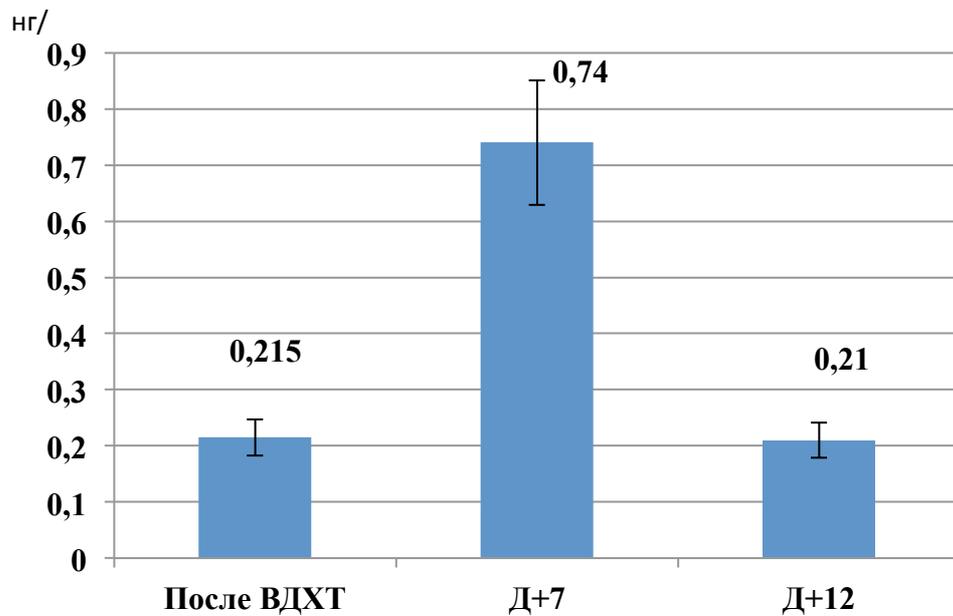
Концентрация тропонина I сыворотки крови была оценена у 95 пациентов, при этом увеличенный уровень данного параметра был отмечен в 27 случаях, что составило 28,4 %. У некоторых больных увеличение значения этого показателя было зарегистрировано только в один срок, у остальных в двух и более случаях в течение наблюдения. После регистрации повышенной концентрации данного маркера анализ повторяли на следующий день, при повторном выявлении увеличенного уровня показателя продолжали его оценивать ежедневно до нормализации значения.

На рисунке 3.1 представлена доля пациентов с повышенным уровнем вчТнI на фоне ВПХТ и аутоТСКК в разные сроки исследования. У всех больных при поступлении в стационар концентрация вчТнI была в пределах референсных значений. После окончания ВПХТ значение данного показателя повысилось у 4,2% пациентов, в дальнейшем, на сроке Д+7 уровень вч ТнI был повышен в максимальном числе случаев – у 17,9% больных. Затем, на сроке Д+12 значение этого показателя уменьшилось, повышенная концентрация маркера наблюдалась в 11,6% случаях.



**Рисунок 3.1** Доля пациентов с повышенным уровнем вч ТnI в различные сроки наблюдения

Медиана концентрации уровня вчТnI была на уровне 0,215 нг/мл после проведения ВПХТ, на 7 сутки значение этого показателя составило 0,74 нг/мл, а на 12 сутки - 0,21 нг/мл (рисунок 3.2).



**Рисунок 3.2** Концентрации уровня вч ТnI в различные сроки наблюдения

Сравнение показало преобладание женщин в популяции пациентов, у которых была увеличена концентрация вчТнI, что послужило основанием углубленной оценки зависимости повышения уровня вчТнI от пола больного. Установлено, что среди больных с увеличенным уровнем концентрации вчТнI было 63 (66,3%) женщины и 32 (33,7%) – мужчины. Повышение уровня данного маркера было отмечено у 23 из 63 женщин, то есть в 36,5% случаях, у мужчин – значительно реже ( $p=0,014$ ) - в 4 из 32 случаях (12,5%).

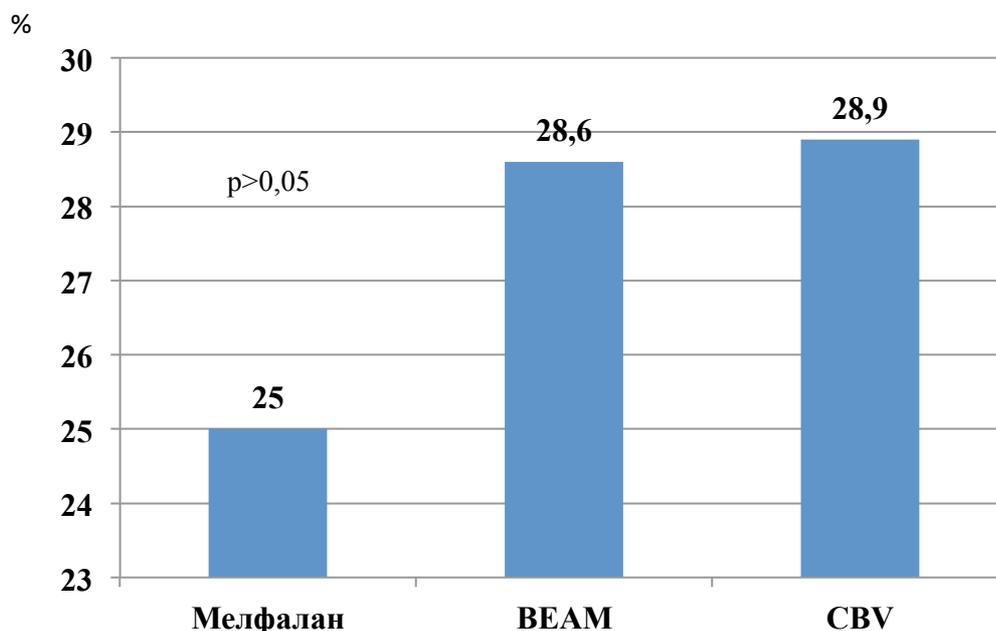
В качестве фактора, потенциально связанного с уровнем вчТнI, оценивали также возраст больных, которым проводилась ВПХТ и аутоТСКК, поскольку с увеличением возраста нередко наблюдаются признаки поражения сердечно-сосудистой системы, усиливаются проявления атеросклероза, повышается риск ишемии миокарда.

Корреляционный анализ не выявил наличия значимой взаимосвязи возраста больных и уровня вчТнI, значение коэффициента корреляции Спирмена составило  $R=-0,17$  ( $p=0,11$ ).

Сравнение частоты повышения уровней тропонинов в популяции пациентов со ЗЛ, получающих ВПХТ и аутоТСКК, показало, что частота повышений уровней «стандартного» тропонина Т и вчТнI составила 3,2 % и 28,4 % соответственно, то есть увеличение концентрации вчТнI наблюдалось значительно чаще ( $p=0,004$ ), чем возрастание уровня «стандартного» тропонина. Выявленная большая чувствительности вчТнI на фоне ВПХТ и АутоТСКК послужила основанием для дальнейшего анализа его уровней в популяции больных, включенных в исследование, - зависимости от режимов кондиционирования и доз препаратов, использованных при химиотерапии.

Анализ отличий концентраций вчТнI у больных, получавших различные режимы кондиционирования, показал, что в выборке 95 пациентов, высокие дозы мелфалана вводились 12 больным, ВЕАМ – в 14 случаях, СВВ – 69 пациентам. Как видно из рисунка 3.3, увеличение концентраций вчТнI было выявлено у 3 пациентов, получавших мелфалан (25%), в группе ВЕАМ – у 4 больных (28,6%), в группе СВВ – в 20 (28,9%) случаях. При этом значимых межгрупповых отличий

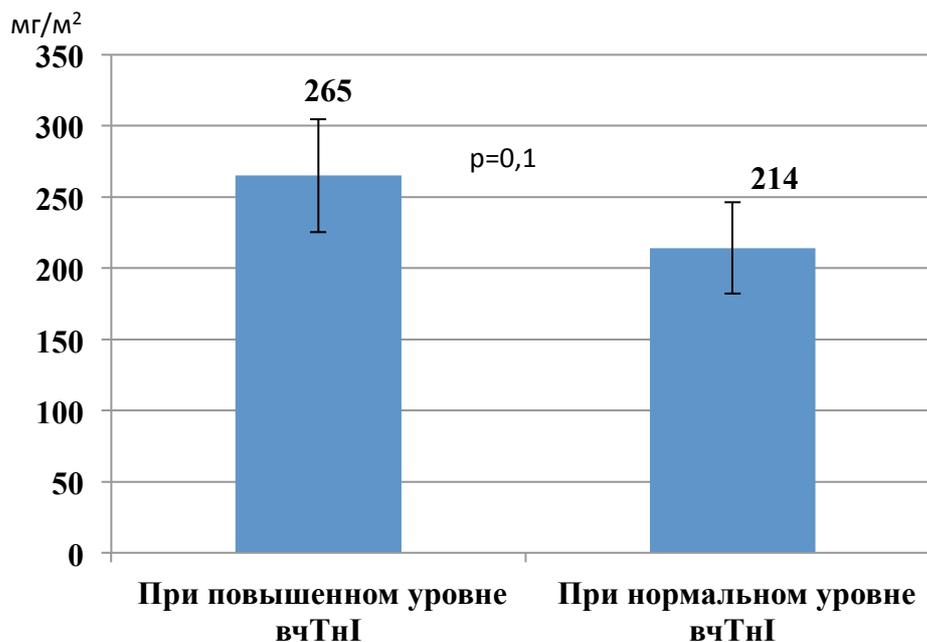
по частоте увеличения уровня маркера в этих группах выявлено не было.



**Рисунок 3.3 Относительное количество пациентов с повышенным уровнем vTnI в зависимости от режима кондиционирования**

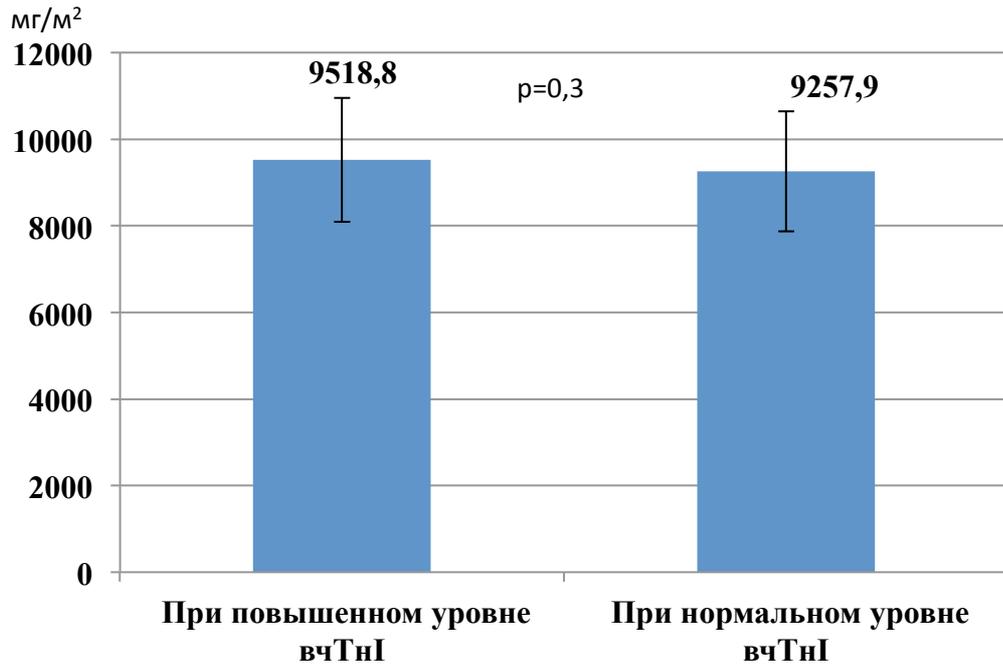
Оценка взаимосвязи доз препаратов (антрациклинов), которые вводились пациентам на этапе предтрансплантационного лечения, и концентраций vTnI, была выполнена у больных двух групп больных ЗЛ – в тех случаях, когда наблюдалось повышение уровня vTnI, хотя бы в один из сроков исследования (23 пациента) и у пациентов с нормальными уровнями vTnI (59 больных). В остальных 13 случаях антрациклины либо не вводились, либо не отсутствовали сведения о суммарной дозе антрациклинов, которая была введена пациенту.

Медиана общей дозы препаратов в группе с увеличенной концентрацией vTnI составила  $300 \text{ мг/м}^2$ , тогда как у больных с нормальным уровнем vTnI –  $200 \text{ мг/м}^2$ , средние показатели были на уровне  $265 \text{ мг/м}^2$  и  $214 \text{ мг/м}^2$  соответственно (рисунок 3.4). Несмотря на наличие тенденции к выявлению более высокой общей дозы антрациклинов у больных с повышенной концентрацией vTnI, значимых отличий при этом выявлено не было.



**Рисунок 3.4 Дозы антрациклинов у больных с повышенным и нормальным уровнем вч ТнI**

Сравнение суммарных доз циклофосфида в группах больных с повышенными и нормальными уровнями вчТнI показало, что средние значения этих показателей составили соответственно 9518,75 мг/м<sup>2</sup> и 9257,9 мг/м<sup>2</sup>, значимых отличий при этом выявлено не было, достоверных корреляций уровня маркера и дозы циклофосфида найдено не было (рисунок 3.5).



**Рисунок 3.5 Дозы циклофосфида у больных с повышенным и нормальным уровнем вчТнI**

Сравнение значений суммарных доз этопозиды в группах больных с повышенным и нормальным уровнем вчТнI показало, что уровень маркера был значимо выше у пациентов, которым вводились более высокие дозы препарата, средние значения показателей составили соответственно 2067,8 мг/м<sup>2</sup> и 1554,5 мг/м<sup>2</sup> (рисунок 3.6). При этом значимой корреляционной связи уровней вчТнI и этопозиды выявлено не было.

Сравнение уровней вчТнI в зависимости от дозы мелфалана, вводимого больным на этапе предтрансплантационного лечения, не выявило значимых различий по критерию Манна-Уитни. Как видно на рисунке 3.7, средние уровни доз препарата составили в группе с повышенным и нормальными уровнями вчТнI соответственно 171,9 мг/м<sup>2</sup> и 165,7 мг/м<sup>2</sup>. Корреляционный анализ не выявил наличия значимой взаимосвязи уровня этого маркера и дозы мелфалана.

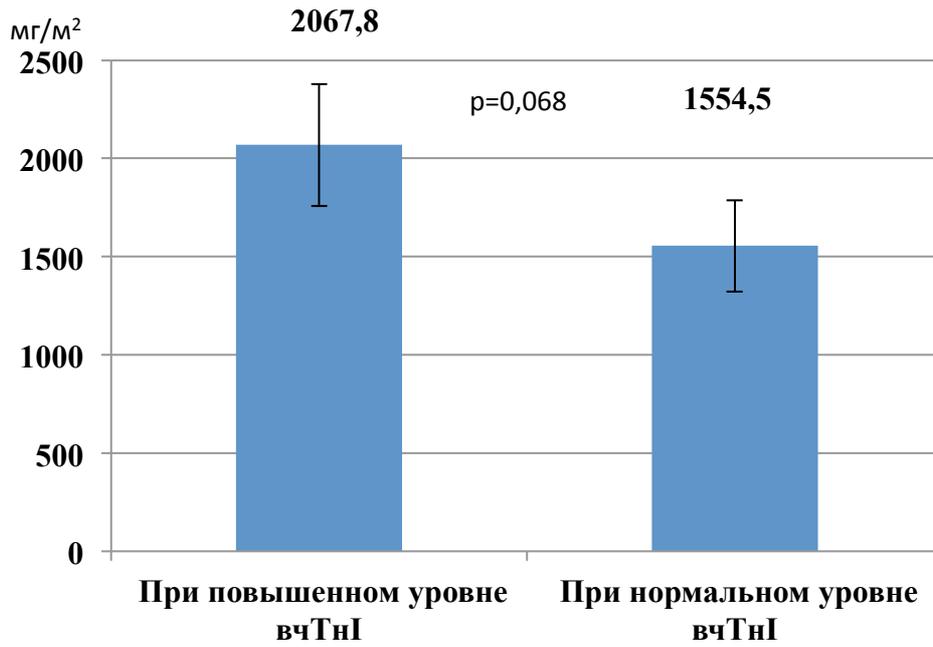


Рисунок 3.6 Дозы этопозида у больных с повышенным и нормальным уровнем вч ТнІ

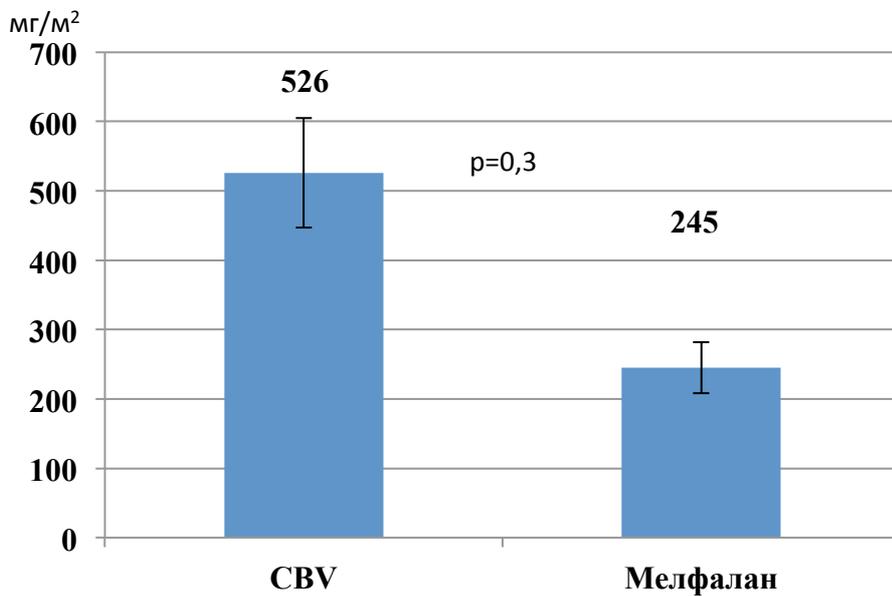
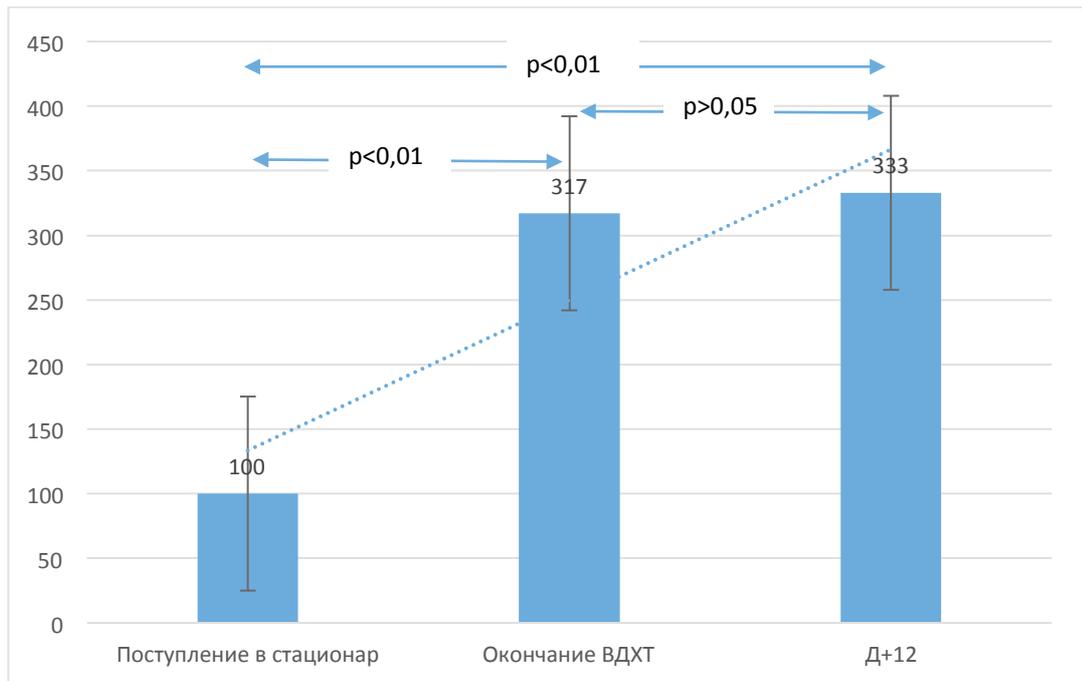


Рисунок 3.7 Дозы мелфалана у больных с повышенным и нормальным уровнем вч ТнІ

### 3.1.2 Динамика концентрации натрийуретического пептида

Анализ динамики концентрации натрийуретического пептида (NT-proBNP) у пациентов общей группы показал, что его уровень существенно изменялся, динамика медианы концентрации маркера на фоне проведения ВПХТ и аутоТСКК представлена на рисунке 3.8.



**Рисунок 3.8 Динамика концентрации натрийуретического пептида**

При сравнении значений показателя с помощью критерия Вилкоксона было установлено, что уровень NT-proBNP при поступлении в стационар был достоверно ниже по сравнению с соответствующим значением по окончании ВПХТ, а также по сравнению с уровнем в Д+12 (таблица 3.1). При сравнении значения данного показателя при окончании ВПХТ и на сроке Д+12 значимых отличий выявлено не было.

Таблица 3.1

Сравнение уровней NT-proBNP в различные сроки наблюдения  
(критерий Вилкоксона)

Сроки, в которые осуществлено сравнение показателей	Z	p-уров.
Поступление в стационар и после окончания ВПХТ	<b>6,34</b>	<b>&lt;0,001</b>
Поступление в стационар и 12 день	<b>10,57</b>	<b>&lt;0,001</b>
Окончание проведения ВПХТ и 12 день	1,48	0,16

Далее проводили поиск взаимосвязей изменений уровня NT-proBNP с различными факторами. Так, известно, что концентрация этого маркера может повышаться при увеличении уровня креатинина. Результаты корреляционного анализа уровней NT-proBNP и представлены в таблице 3.2. При этом не установлено наличия значимых корреляций между значениями этих показателей ни в один из сроков исследования, что, вероятно, свидетельствует об отсутствии взаимного влияния уровня креатинина на концентрацию NT-proBNP у обследуемых больных. Полученные данные также подтверждают отсутствие необходимости внесения поправки по креатинину при расчете уровня NT-proBNP.

Таблица 3.2

Результаты корреляционного анализа концентрации NT-proBNP и уровня креатинина

Показатели	n	R	P
Уровень NT-proBNP при поступлении в стационар	106	0,13	0,18
Уровень NT-proBNP при окончании ВПХТ	118	0,035	0,71
Уровень NT-proBNP на Д+12	98	0,06	0,57

Проводили также оценку взаимосвязи возраста больных и уровня NT-proBNP, результаты представлены в таблице 3.3. Корреляционный анализ не выявил наличия значимых связей между этими показателями при поступлении и на сроке Д+12, однако в момент окончания ВПХТ был получен значимый положительный коэффициент корреляции Спирмена. Выявленная связь была слабой  $R=0,20$  ( $p=0,02$ ). Полученные данные свидетельствовали о том, что чем старше пациент, тем больше была вероятность повышения концентрации NT-proBNP после окончания ВПХТ.

Таблица 3.3

Результаты корреляционного анализа концентрации NT-proBNP и возраста больных

Показатели	N	R	P
Уровень NT-proBNP при поступлении в стационар	123	0,02	0,77
Уровень NT-proBNP при окончании ВПХТ	<b>120</b>	<b>0,20</b>	<b>0,02</b>
Уровень NT-proBNP на Д+12	112	0,12	0,18

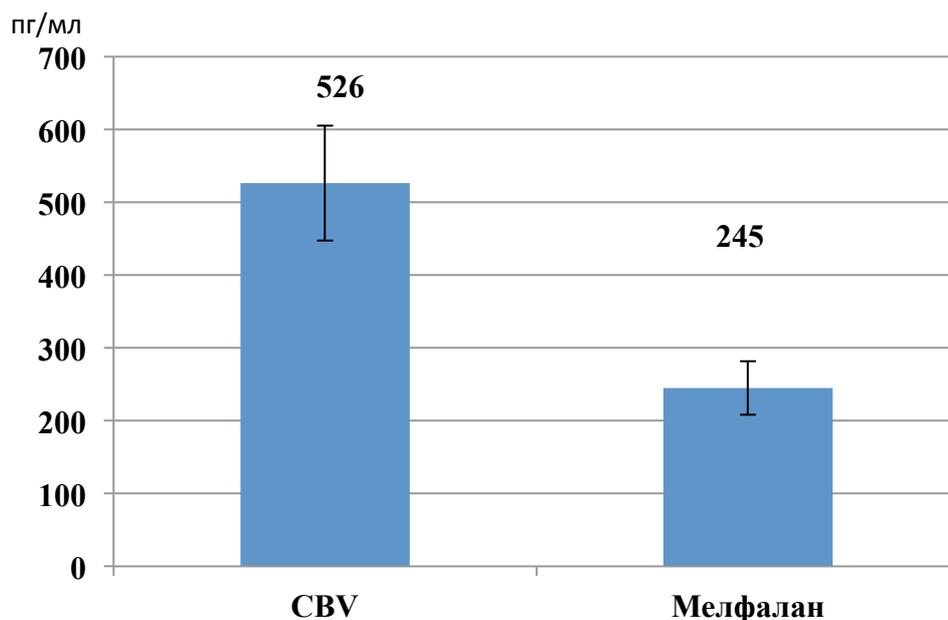
Поскольку увеличение концентрации тропонина на фоне лечения значимо чаще наблюдалось у женщин, чем у мужчин, нами был проведен анализ зависимости изменений уровня NT-proBNP от пола пациентов в разные сроки исследования (поступление в стационар, окончание ВПХТ и Д+12). Результаты сравнения показателей независимых выборок по U- критерию Манна-Уитни представлены в таблице 3.4. Как видно, во все сроки исследования наблюдались достоверные отличия уровней маркера у мужчин и женщин, при этом у женщин его концентрация выше, чем у мужчин уже при поступлении в отделение для проведения ВПХТ и аутоТСКК. После завершения кондиционирования (ВПХТ) и на Д+12 уровень NT-proBNP у женщин по-прежнему достоверно превышал соответствующее значение показателя у мужчин.

Таблица 3.4

Сравнение уровней NT-proBNP у мужчин и женщин в различные сроки наблюдения (сравнение по U- критерию Манна-Уитни)

Срок наблюдения	U	Z	p	Z скорр.	p	N муж.	N жен.
Поступление в стационар	<b>956</b>	<b>4,19</b>	<b>0,00003</b>	<b>4,19</b>	<b>0,00003</b>	<b>78</b>	<b>45</b>
Окончание ВПХТ	<b>1222,5</b>	<b>2,44</b>	<b>0,014</b>	<b>2,44</b>	<b>0,01</b>	<b>76</b>	<b>44</b>
Д+12	<b>1104,5</b>	<b>2,26</b>	<b>0,02</b>	<b>2,26</b>	<b>0,02</b>	<b>69</b>	<b>43</b>

Был также выполнен анализ уровня маркера в зависимости от использования различных режимов кондиционирования. В анализируемой группе больных режим СВV применялся в 69 случаях, ВЕАМ – у 38 пациентов, высокие дозы мелфалана – у 19 больных. Перед началом кондиционирования не было выявлено значимых отличий уровней маркера у пациентов, получавших режим СВV и высокие дозы мелфалана, тогда как после окончания кондиционирования установлено достоверное увеличение концентрации маркера у больных, которым проводился режим СВV, медиана концентрации NT-proBNP при этом составила 526 пк/мл, тогда как у пациентов, получавших мелфалан - 245 пк/мл (рисунок 3.9). Однако к сроку Д+12 выявленные различия нивелировались. Результаты сравнения показателей в этих группах в разные сроки исследования представлены в таблице 3.5.



**Рисунок 3.9 Уровни NT-proBNP у больных в зависимости от использованных режимов кондиционирования**

Таблица 3.5

Сравнение уровней натрийуретического пептида в группах пациентов, получавших СВВ и мелфалан (по U-критерию Манна-Уитни)

Сроки наблюдения	Сум.ранг СВВ	Сум.ранг мелфал.	U	Z	p	Z скорр.	p	N СВВ	N мелфал.
Поступление в стационар	2183	743	472	-0,58	0,54	-0,58	0,56	58	18
Окончание ВПХТ	2885	770	580	0,49	0,62	0,49	0,621	66	19
Д+12	2789,5	613,5	442,5	1,48	0,14	1,48	0,14	64	18

Сравнение концентраций натрийуретического пептида в группах пациентов, получавших ВЕАМ и мелфалан, не выявило значимых отличий во все сроки исследования (таблица 3.6).

Таблица 3.6

Сравнение уровней NT-proBNP в группах больных, получавших  
BEAM и мелфалан (U критерий Манна-Уитни)

Сроки наблюдения	Сум.ранг BEAM	Сум.ранг мелфал.	U	Z	p	Z скорр.	p	N BEAM	N мелфал.
Поступление в стационар	1007	478	307	0,3	0,76	0,30	0,76	36	18
Окончание ВПХТ	1131	522	332	0,48	0,629	0,48	0,629	38	19
Д+12	1027	569	286	-0,97	0,33	-0,97	0,33	38	18

Сравнение концентраций маркера в момент окончания ВПХТ показало наличие значимых отличий ( $p < 0,0001$ ) (таблица 3.7). Медиана концентрации NT-proBNP в этот срок у пациентов, в лечении которых был использован режим BEAM, составила 152,9 пг/мл, тогда как у больных, получавших режим СВV – 293 пк/мл (рисунок 3.9). Достоверных отличий уровня NT-proBNP в другие сроки наблюдения в зависимости от использованного режима кондиционирования выявлено не было.

Таблица 3.7

Сравнение уровней натрийуретического пептида в группах больных, получавших режимы BEAM и СВV BEAM и мелфалан (U критерий Манна-Уитни)

Сроки наблюдения	Сум.ранг BEAM	Сум.ранг СВV	U	Z	p	Z скорр.	p	N BEAM	N СВV
Поступление в стационар	2015	3445	1234	0,13	0,86	0,13	0,895	38	66
<b>Окончание ВПХТ</b>	1347,5	3905,5	606,5	-4,2	0,00002	-4,2	0,00002	38	64
Д+12	1866	2599	888	1,2	0,2	1,2	0,2	36	58

Таким образом, у больных, в лечении которых был использован режим СВV, после окончания ВПХТ концентрация NT-proBNP была достоверно выше, чем у пациентов, получавших высокие дозы мелфалана и режим BEAM. Этот факт может свидетельствовать о большей кардиотоксичности режима СВV по сравнению с остальными режимами, поскольку данный режим в отличие от

других предусматривает использование высоких доз циклофосфида, являющегося потенциально кардиотоксичным лекарственным средством.

Полученные данные были подтверждены и при сравнении с помощью критерия Краскел-Уоллиса и медианного теста. Так, сопоставление уровней NT-proBNP в группах больных, получавших различные режимы кондиционирования, не выявило значимых различий уровня маркера как по критерию Краскел-Уоллиса, так и по медианному тесту при поступлении в стационар, так и на сроке Д+12.

В то же время достоверные различия концентраций NT-proBNP между группами, получавшими различные режимы кондиционирования, были отмечены в момент окончания ВПХТ как по критерию Краскел-Уоллиса ( $H=17,0$ ;  $p=0,0002$ ), так и при проведении медианного тест ( $p=0,0047$ ).

Для оценки взаимосвязи концентрации натрийуретического пептида и суммарной дозы антрациклинов, которые вводились пациентам на этапе предтрансплантационного лечения, проводили корреляционный анализ. Результаты представлены в таблице 3.8, значимых коэффициентов корреляции во все сроки исследования получено не было.

Результаты анализа взаимосвязей между уровнем NT-proBNP и суммарной дозой циклофосфида приведены в таблице 3.9. Выявлено наличие умеренной значимой корреляции дозы циклофосфана и концентрации маркера при окончании ВПХТ, значение коэффициента корреляции составило  $R=0,40$  ( $p<0,001$ ).

Таблица 3.8

Результаты корреляционного анализа концентрации NT-proBNP и дозы антрациклинов

Показатели	n	R	P
Уровень NT-proBNP при поступлении в стационар	105	0,12	0,20
Уровень NT-proBNP в срок Д+12	99	-0,04	0,63

Таблица 3.9

Результаты корреляционного анализа концентрации NT-proBNP и дозы циклофосфида

Показатели	n	R	P
Уровень NT-proBNP при окончании ВПХТ	<b>107</b>	<b>0,40</b>	<b>&lt;0,001</b>
Уровень NT-proBNP в срок Д+12	98	0,03	0,76

Оценка взаимосвязи уровня NT-proBNP и суммарной дозы этопозиды не выявила наличия значимых коэффициентов корреляции во все сроки исследования (таблица 3.10).

Таблица 3.10

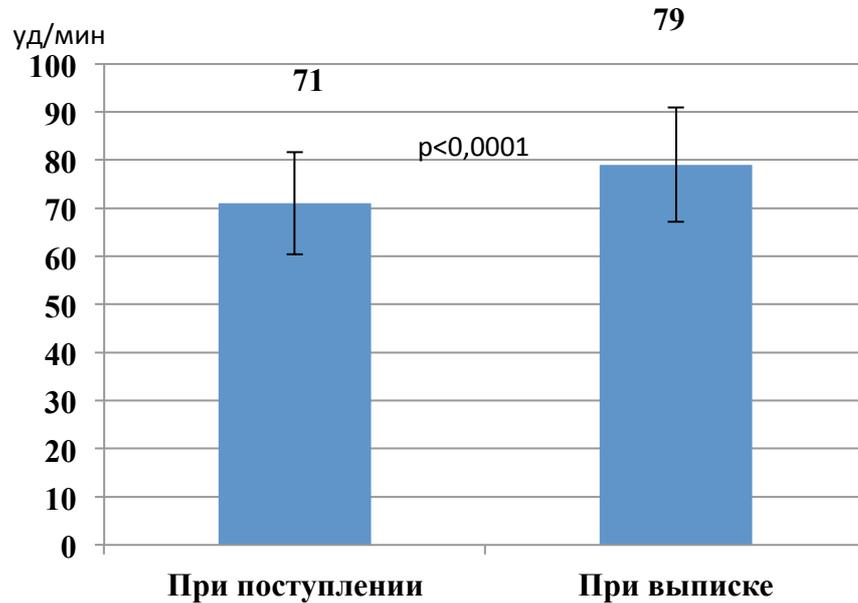
Результаты корреляционного анализа концентрации NT-proBNP и дозы этопозиды

Показатели	n	R	P
Уровень NT-proBNP при окончании ВПХТ	101	-0,08	0,42
Уровень NT-proBNP в срок Д+12	93	0,08	0,41

### 3.2 Результаты электрокардиографии при проведении ВПХТ и АутоТСКК

При выполнении электрокардиографии оценивали ЧСС, источник возбуждения (синусовый ритм, предсердный ритм или др.), длительность интервала QT.

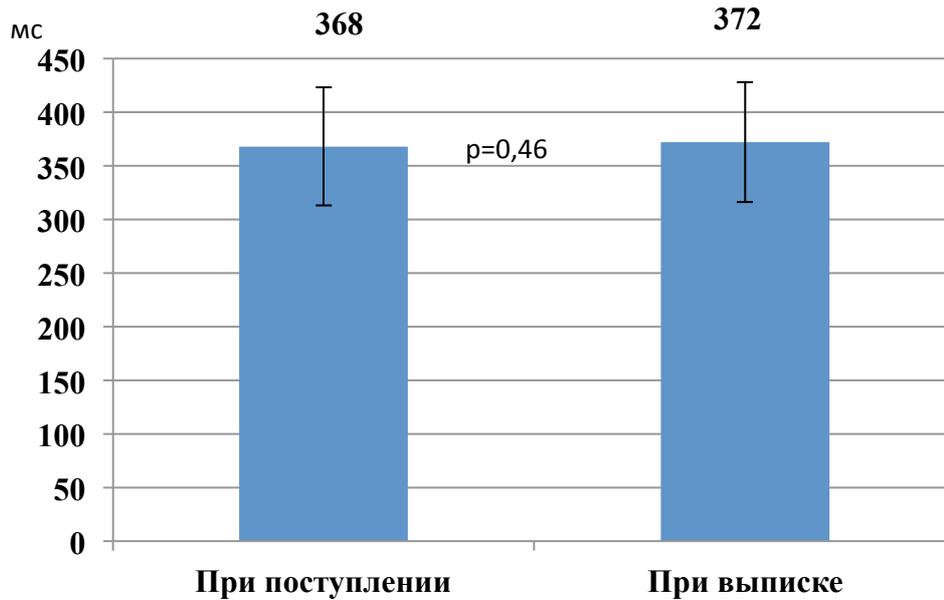
На рисунке 3.10 приведены уровни показателя ЧСС при поступлении и при выписке.



**Рисунок 3.10 Значения ЧСС в разные сроки исследования**

Сравнение показало, что уровень ЧСС (медиана 79 ударов в минуту) при выписке был достоверно больше соответствующего значения частоты сердечных сокращений при поступлении - медиана показателя составила 71 уд/мин ( $p < 0,0001$ ). Предсердный ритм при поступлении был отмечен только у одного пациента, у остальных больных – синусовый. По окончании лечения синусовый ритм был отмечен также у абсолютного большинства больных, за исключением двоих с предсердным ритмом.

Средние интервалы QT представлены на рисунке 3.11. Сравнение значений этого интервала при поступлении и выписке из стационара не выявило достоверных различий показателей ( $p = 0,46$ ), значения их составили соответственно 368 и 372 мс.



**Рисунок 3.11 Значения QT в разные сроки исследования**

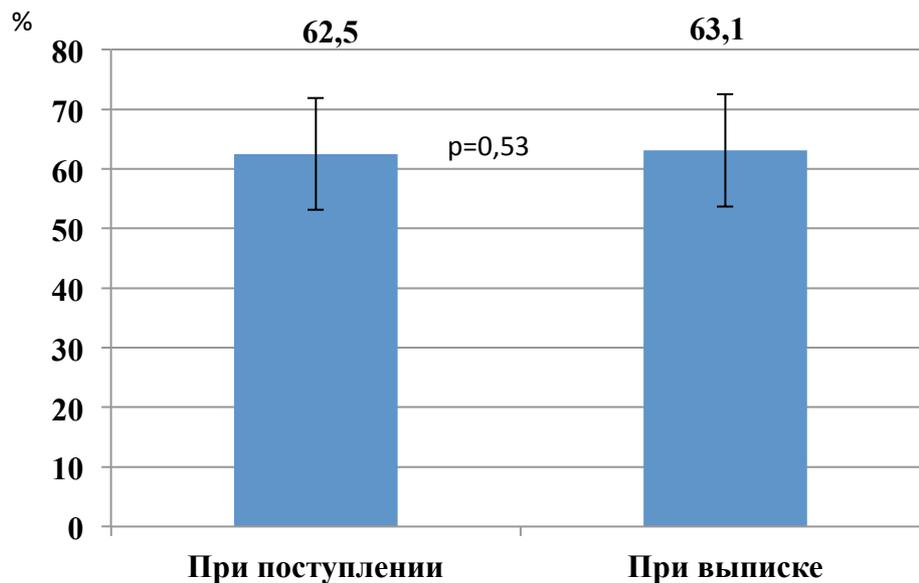
У некоторых пациентов больных отмечены патологические изменения на ЭКГ, большинство из которых представляли изменения зубца Т. Эти сдвиги не выявлялись при поступлении больных в стационар и появлялись при выписке. При этом у 21 пациента (16,4 %) было отмечено уменьшение амплитуды положительных зубцов Т либо появление отрицательных зубцов Т.

### **3.3. Результаты эхокардиографии с доплерографией при проведении ВПХТ и аутоТСКК**

Эхо-КГ было выполнено больным при поступлении и при выписке из стационара. Большинство значений показателей в начале срока наблюдения не выходило за пределы референсных величин. С учетом сведений литературы [39; 65; 205], а также на основании собственного опыта при анализе показателей Эхо-КГ основное внимание уделяли оценке фракции выброса левого желудочка (характеристике систолической дисфункции) и показателям, изменения которых могут свидетельствовать о наличии диастолической дисфункции. К ним относятся параметры Е (скорости раннего наполнения ЛЖ) и А (позднего наполнения ЛЖ),

соотношение этих параметров -  $E/A$ ), а также максимальные скорости диастолических движений фиброзного кольца:  $e$ ,  $a$  и соотношение их значений -  $e/a$ .

Средние значения ФВЛЖ в общей выборке больных в начале и по окончании наблюдения составили соответственно 62,5 и 63,1 % (рисунок 3.12).



**Рисунок 3.12 Значения ФВ ЛЖ в разные сроки исследования**

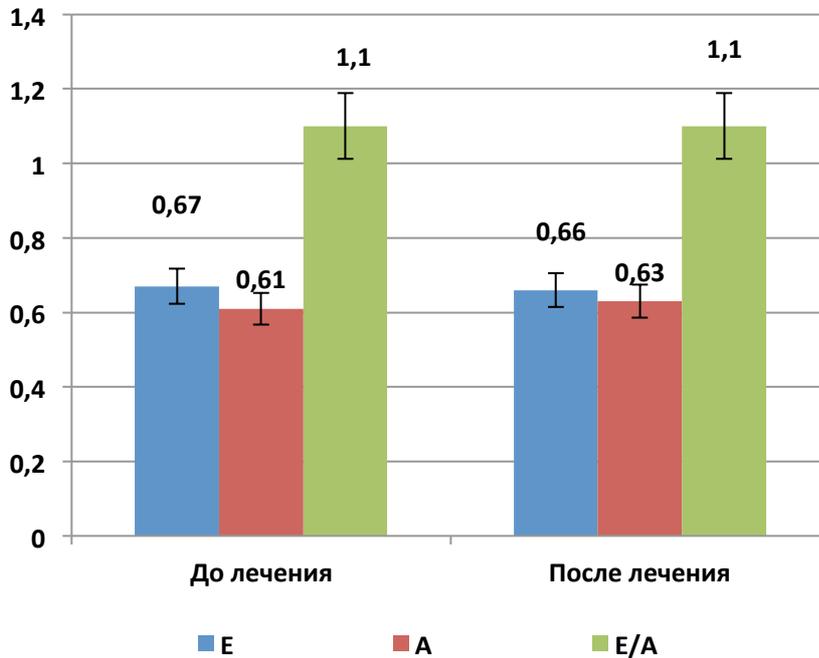
У большинства пациентов при поступлении значение ФВЛЖ было в пределах нормы (55-85%), только у одного больного (0,8%) значение показателя было снижено до 53%.

После трансплантации уровень ФВЛЖ практически не изменился. Однако, у большего числа больных отмечалось снижение значения данного параметра - у 4 (3,3%) пациентов. Возросла также степень уменьшения значения данного параметра: в одном случае уровень ФВЛЖ снизился до 43 %.

Сравнение значений фракции выброса до и после трансплантации показало отсутствие значимых различий ( $p=0,53$ ).

При анализе характеристик диастолической дисфункции начальную стадию нарушения диастолической функции ЛЖ квалифицировали как снижение соотношений  $E/A$  и  $e/a$  до 1,0 и ниже. Значения  $E$  и  $A$  диастолического

наполнения ЛЖ, а также их отношения в разные сроки исследования представлены на рисунке 3.13.

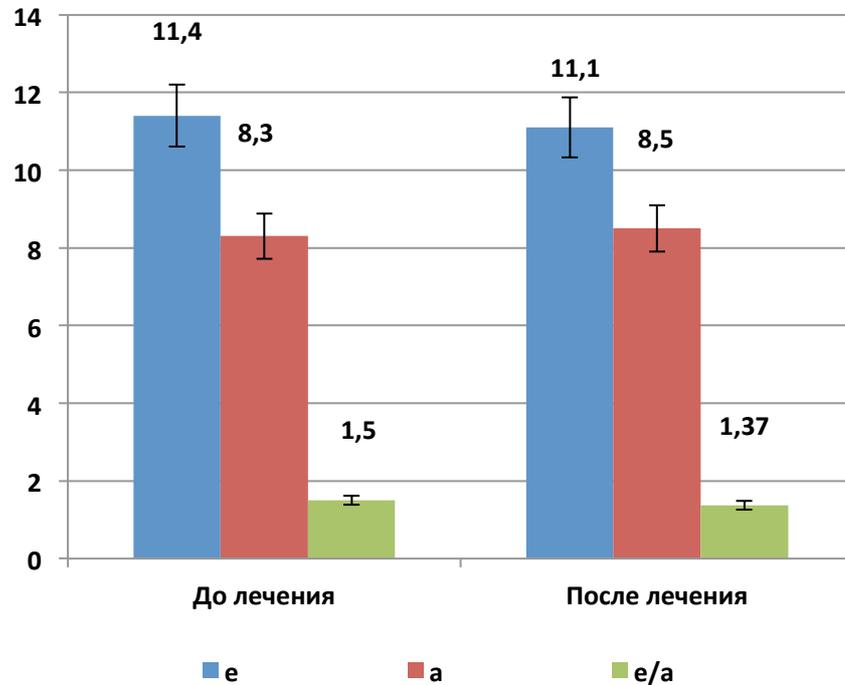


**Рисунок 3.13** Значения характеристик диастолического наполнения ЛЖ в разные сроки исследования

Установлено некоторое снижение медианы параметра Е (с 0,67 до 0,66) и увеличение значения А (с 0,61 до 0,63), что может свидетельствовать о начальной стадии нарушения диастолической функции ЛЖ. Однако медиана отношения Е/А не изменилась. Сопоставление значений Е, А и Е/А в различные сроки исследования не выявило значимых отличий этих показателей, значения р составили соответственно 0,67; 0,13 и 0,3.

Поскольку соотношение Е/А с возрастом снижается, и у обследуемых старше 50 лет в норме может быть 1,0 и менее, оценивали изменения Е/А в возрастных группах: моложе 50 лет и старше 50 лет. Анализ показал, что у больных моложе 50 лет (75 пациентов) при поступлении значение Е/А было ниже 1,0 в 22 случаях (29,3%), тогда как у больных старше 50 лет (29 человек) – у 20 пациентов (69%) ( $p < 0,001$ ).

Результаты тканевой доплерографии фиброзного кольца митрального клапана представлены на рисунке 3.14.



**Рисунок 3.14** Значения максимальных скоростей диастолических движений фиброзного кольца в разные сроки исследования

Как видно, медианы показателей  $e$  и  $a$  после проведения трансплантации не изменились, однако при этом было выявлено снижение соотношения  $e/a$  с 1,5 до 1,37.

Сравнение показателей в разные сроки не выявило достоверных отличий как для параметра  $e$  (при поступлении на лечение, а также по окончании ВПХТ,  $p=0,18$ ), так и для показателя  $a$  ( $p=0,55$ ) в эти же сроки наблюдения. В то же время уровень соотношения  $e/a$  было достоверно ниже после окончания ВПХТ, чем при поступлении пациентов в стационар ( $p=0,02$ ).

Анализ значений этого параметра в возрастных группах пациентов моложе и старше 50 лет показал, что у более молодых больных (63 человека) при поступлении в стационар значение  $e/a$  было ниже 1,0 в 9 случаях (14,2%), в то время как в группе больных старше 50 лет (27 человек) – у 19 пациентов, то есть значительно чаще – в 70,3% случаев ( $p<0,001$ ).

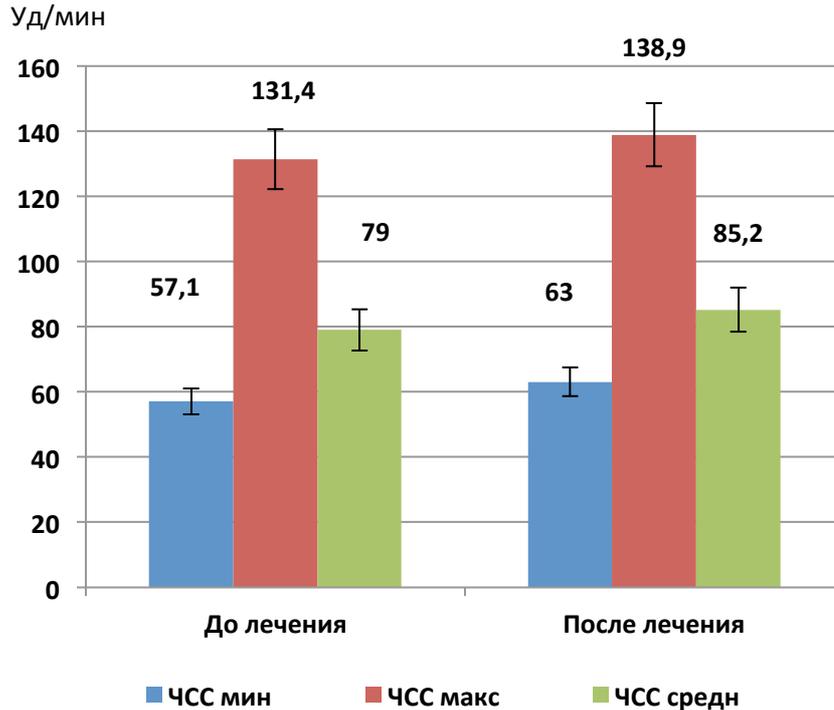
При анализе других патологических изменений, чаще всего выявляемых при Эхо-КГ при обследовании больных, включенных в исследование, был отмечен гидроперикард. До начала лечения гидроперикард был выявлен у 2 больных, при этом максимальный объем жидкости в полости перикарда составил 100 мл. При выписке перикардит наблюдался у 4 пациентов, максимальный объем жидкости составил 400 мл. У 1 больного было отмечено уменьшение его объема после проведения трансплантации, у трех больных при поступлении перикардит выявлен не был, однако определялся при выписке.

#### **3.4. Результаты суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру при проведении ВПХТ и аутоТСКК**

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру проводили при поступлении больных на лечение и при выписке. При поступлении у абсолютного большинства - 92 из 105 (87,6%) больных регистрировали синусовый ритм, в 13 случаях (12,4%) - синусовый и предсердный ритм либо синусовый ритм, а также миграция ритма. После окончания лечения синусовый ритм наблюдался у 84 из 101 (83,2%) больного, в 17 случаях (16,8%) был выявлен синусовый и предсердный ритм либо синусовый и миграция ритма.

Значимых отличий по частоте показателей сердечного ритма у больных, включенных в исследование, до и после окончания исследования выявлено не было.

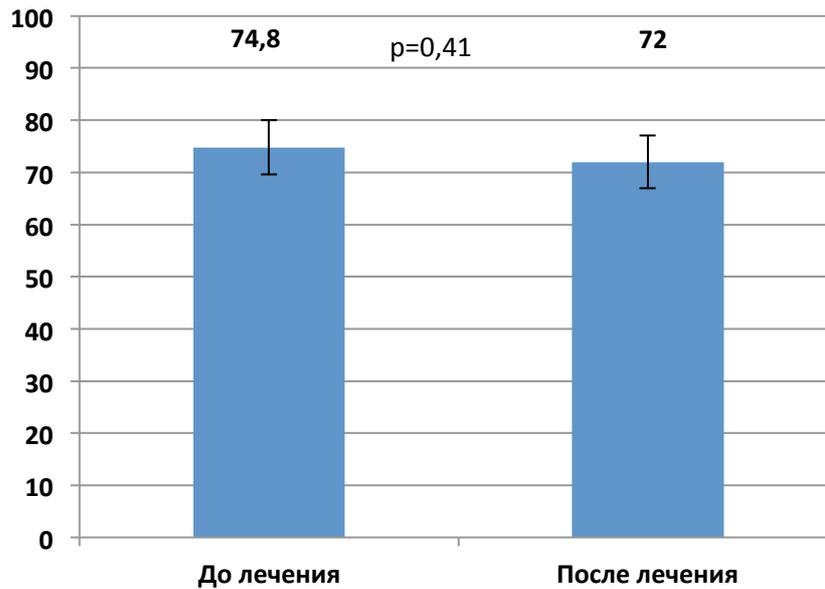
Уровни следующих параметров холтеровского мониторирования - ЧСС мин, ЧССмакс и ЧСС средн при поступлении в стационар и при выписке представлены на рисунке 3.15.



**Рисунок 3.15 Значения показателей ЧСС по данным холтеровского мониторинга в разные сроки исследования**

Как видно, по окончании исследования наблюдалось возрастание значений всех показателей, при этом наблюдались значимых отличия от исходных уровней для параметров ЧСС мин ( $p < 0,0001$ ), ЧСС макс ( $p < 0,0001$ ) и ЧСС средн ( $p < 0,0001$ ).

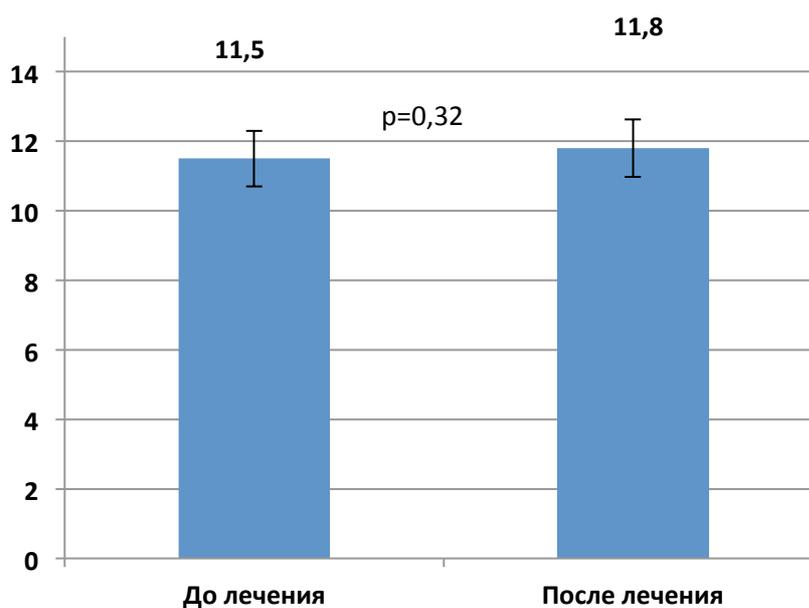
Предсердные экстрасистолы при поступлении в стационар были выявлены у 100 из 105 больных (95,2%), при выписке – у 92 из 101 (91,1%). На рисунке 3.16 приведено количество предсердных экстрасистол у обследуемых пациентов в начале и по окончании исследования. При этом не было отмечено достоверных отличий частоты наблюдения этих нарушений сердечного ритма в различные сроки исследования.



**Рисунок 3.16** Количество предсердных экстрасистол по данным холтеровского мониторинга в разные сроки исследования

Желудочковые экстрасистолы в начале исследования были зарегистрированы у 36 из 105 больных (в 34,2% случаях), при выписке – у 34 из 101 (33,6%) ( $p > 0,05$ ).

На рисунке 3.17 представлена динамика количества выявленных желудочковых экстрасистол при поступлении и выписке больных из стационара. При этом достоверных отличий значений данного показателя до и после ВПХТ и аутоТСКК отмечено не было.



**Рисунок 3.17** Количество желудочковых экстрасистол по данным холтеровского мониторинга в разные сроки исследования

У большинства больных, включенных в исследование, не было отмечено элевации или депрессии сегмента ST. Как показано в таблице 3.11, до лечения в 4 случаях (3,8%) наблюдалась косовосходящая тахизависимая депрессия/элевация сегмента ST до 2 мм. Значимой депрессии/элевации (более 2 мм косовосходящей либо более 1 мм горизонтальной косонисходящей депрессии) не наблюдалось ни у кого из пациентов до начала ВПХТ и аутоТСКК.

В то же время при выписке депрессия/элевация сегмента ST наблюдалась чаще – в 16 случаях (из 101 больных), что составило 15,8%. При этом значимая депрессия/элевация (косовосходящая более 2 мм или горизонтальная косонисходящая более 1 мм) была отмечена 1 больного (1,0%).

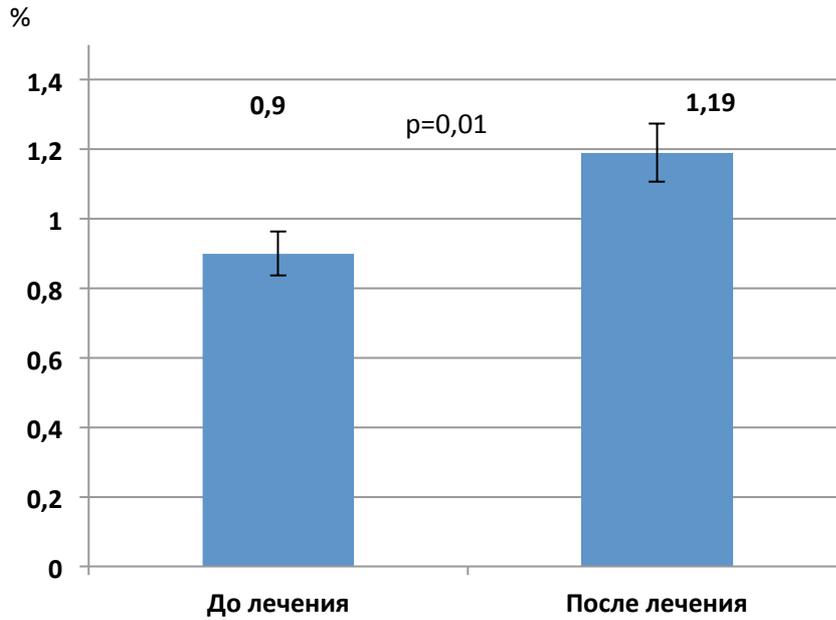
Частота различных вариантов изменений сегмента ST, абс. (%)

Срок исследования	Косовосходящая тахизависимая депрессия/элевация сегмента ST до 2 мм	Косовосходящая более 2 мм или горизонтальная косонисходящая более 1 мм
Поступление в стационар	4 (3,8%)	-
Выписка из стационара	16 (15,8%)	1 (1,0%)

### **3.5. Результаты однофотонной эмиссионной томографии миокарда, синхронизированной с ЭКГ пациента, при проведении ВПХТ и аутоТСКК**

Синхро-ОФЭКТ было выполнено 127 больным при поступлении на лечение и при выписке. При этом оценивали размер общей зоны гипоперфузии, а также показатели перфузии в 20 сегментах.

Размер общей зоны гипоперфузии в разные сроки исследования представлен на рисунке 3.18. До начала лечения медиана этого показателя составила 0%, после окончания - по-прежнему 0%, средние значения составили соответственно 0,9 и 1,19 %. Наиболее выраженное уменьшение размера общей зоны гипоперфузии после трансплантации составило 7%.



**Рисунок 3.18 Относительный размер зоны гипоперфузии в разные сроки исследования**

Сравнение значений показателей до и после лечения показало, что размер общей зоны гипоперфузии значительно возрос после окончания ВПХТ и аутоТСКК ( $p=0,01$ ). Сегментарный анализ перфузионных изображений показал значимое уменьшение накопления РФП во всех сегментах, кроме 12-го и 15-го. Медианы показателя представлены в таблице 3.12.

Результаты сравнения значения данного параметра в разные сроки исследования по критерию Вилкоксона приведены в таблице 3.13.

Сравнение показателей накопления радиофармпрепарата при поступлении в стационар и после окончания ВПХТ и аутоТСКК

№ сегмента	Z	P
1	<b>2,47</b>	<b>0,01</b>
2	<b>4,1</b>	<b>0,00004</b>
3	<b>2,69</b>	<b>0,007</b>
4	<b>3,2</b>	<b>0,001</b>
5	<b>2,74</b>	<b>0,006</b>
6	<b>2,96</b>	<b>0,003</b>
7	<b>2,77</b>	<b>0,006</b>
8	<b>3,87</b>	<b>0,0001</b>
9	<b>2,17</b>	<b>0,03</b>
10	<b>2,57</b>	<b>0,01</b>
11	<b>2,05</b>	<b>0,04</b>
12	1,22	0,22
13	<b>2,61</b>	<b>0,009</b>
14	<b>1,97</b>	<b>0,049</b>
15	1,23	0,22
16	<b>2,50</b>	<b>0,01</b>
17	<b>2,05</b>	<b>0,04</b>
18	<b>2,22</b>	<b>0,03</b>
19	<b>3,06</b>	<b>0,002</b>
20	<b>3,56</b>	<b>0,0004</b>

Таблица 3.13

Сравнение медиан накопления радиофармпрепарата до проведения ВПХТ и аутоТСКК и при выписке из стационара

Сегмент	Медиана накопления РФП до ВПХТ и АутоТСКК, %	Медиана накопления РФП при выписке из стационара, %	P
1	<b>69,5</b>	<b>67,5</b>	<b>&lt;0,05</b>
2	<b>77,5</b>	<b>76</b>	<b>&lt;0,01</b>
3	<b>78</b>	<b>75</b>	<b>&lt; 0,01</b>
4	<b>74</b>	<b>72</b>	<b>&lt;0,01</b>
5	<b>89</b>	<b>88</b>	<b>&lt;0,01</b>
6	<b>84</b>	<b>83</b>	<b>&lt;0,01</b>
7	<b>71</b>	<b>68,5</b>	<b>&lt;0,01</b>
8	<b>85</b>	<b>83</b>	<b>&lt;0,01</b>
9	<b>83,5</b>	<b>82</b>	<b>&lt; 0,05</b>
10	<b>67</b>	<b>63</b>	<b>&lt;0,05</b>
11	<b>79,5</b>	<b>76,5</b>	<b>&lt;0,05</b>
12	78	78	>0,05
13	<b>61</b>	<b>59</b>	<b>&lt;0,05</b>
14	<b>75,5</b>	<b>73</b>	<b>&lt;0,05</b>
15	83	82	>0,05
16	<b>66,5</b>	<b>63,5</b>	<b>&lt;0,05</b>
17	<b>80</b>	<b>78</b>	<b>&lt;0,05</b>
18	<b>82,5</b>	<b>81</b>	<b>&lt;0,05</b>
19	<b>78</b>	<b>77</b>	<b>&lt;0,01</b>
20	<b>77</b>	<b>77</b>	<b>&lt;0,01</b>

Наличие значимых отличий показателя общей зоны гипоперфузии в разные сроки исследования на фоне ВПХТ и аутоТСКК позволило предположить наличие отличий этого параметра в зависимости от пола, возраста пациентов и использованного режима кондиционирования. Было установлено, что показатели общей зоны гипоперфузии у мужчин и женщин значимо не различались как при поступлении больных в стационар, так и в момент окончания ВПХТ (таблица 3.14).

Таблица 3.14

Сравнение показателя общей зоны гипоперфузии у мужчин и женщин в разные сроки исследования (U критерий Манна-Уитни)

Срок исследования	Z	p-уров.	Z скорр.	p-уров.	N жен.	N муж.
При поступлении в стационар	0,25	0,8	0,29	0,77	77	46
При окончании ВПХТ	1,11	0,27	1,23	0,23	75	45

Также было установлено отсутствие корреляции возраста больных со сдвигами показателя общей зоны гипоперфузии при поступлении на лечение, тогда как в момент выписки наблюдалось наличие прямой значимой слабой корреляции между этими показателями ( $R=0,22$ ;  $p=0,01$ ), таким образом, чем старше был больной, тем больше был размер общей зоны гипоперфузии (таблица 3.15).

Таблица 3.15

Результаты корреляционного возраста больных и размера общей зоны гипоперфузии

Показатели	N	R	P
Общая зона гипоперфузии при поступлении в стационар	123	0,13	0,17
Общая зона гипоперфузии при окончании ВПХТ	<b>120</b>	<b>0,22</b>	<b>0,01</b>

Анализ показал, что режим кондиционирования (BEAM, высокие дозы мелфалана или CBV) не влиял на показатель общей зоны гипоперфузии, что было установлено при сравнении показателей в парах «BEAM и высокие дозы мелфалана» (таблица 3.16), «BEAM и CBV» (таблица 3.17), «CBV и высокие дозы мелфалана» (таблица 3.18). При этом значимых отличий показателей в этих подгруппах пациентов не было выявлено как в при поступлении больных в стационар, так и в момент выписки из стационара, то есть при окончании ВПХТ.

Таблица 3.16

Сравнение показателя общей зоны гипоперфузии в группах пациентов, получавших режимы ВЕАМ и мелфалан (по U-критерию Манна-Уитни)

Сроки наблюдения	Сум.ранг . ВЕАМ	Сум.ранг мелфал.	U	Z	p	Z скорр.	P	N ВЕАМ.	N мелфал.
Поступление в стационар	1071	582	330	-0,52	0,6	-0,6	0,5	38	19
Окончание ВПХТ	1047,5	548,5	344,5	-0,11	0,9	-0,12	0,9	37	19

Таблица 3.17

Сравнение показателя общей зоны гипоперфузии в группах больных, получавших ВЕАМ и СВВ (U критерий Манна-Уитни)

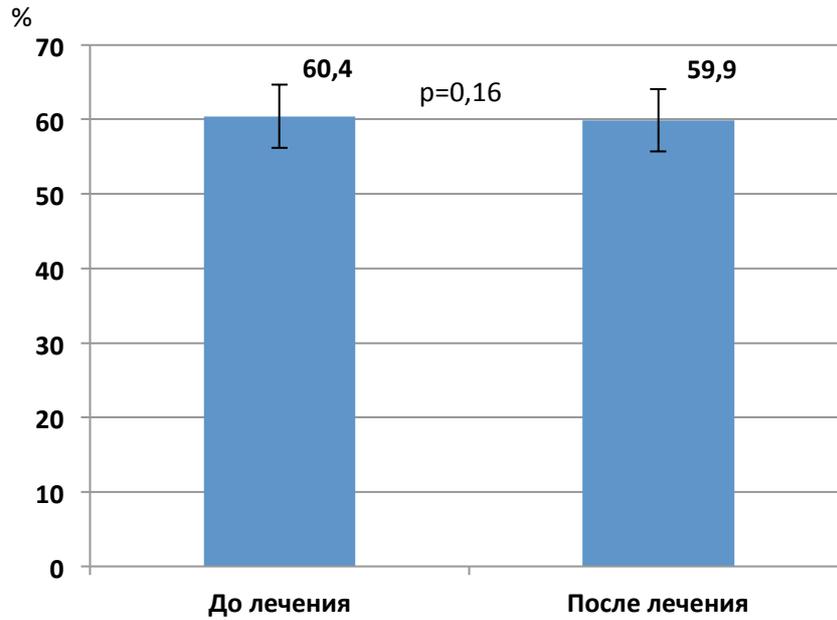
Сроки наблюдения	Сум.ранг . ВЕАМ	Сум.ранг СВВ.	U	Z	p	Z скорр.	p	N ВЕАМ.	N СВВ.
Поступление в стационар	1967,5	3492,5	1226,5	-0,18	0,86	-0,21	0,83	38	66
Окончание ВПХТ	1976,5	3174,5	1094,5	0,63	0,53	0,7	0,48	37	64

Таблица 3.18

Сравнение показателя общей зоны гипоперфузии в группах пациентов, получавших режимы СВВ и мелфалан (по U-критерию Манна-Уитни)

Сроки наблюдения	Сум.ранг . СВВ	Сум.ранг мелфал.	U	Z	p	Z скорр.	p	N СВВ	N мелфал.
Поступление в стационар	2795,5	859,5	584,5	-0,44	0,66	-0,5	0,61	66	19
Окончание ВПХТ	2624,5	861,5	544,5	-0,68	0,49	-0,76	0,45	64	19

Как представлено на рисунке 3.19, при изучении сократительной способности миокарда ЛЖ было отмечено некоторое снижение среднего значения общей фракции выброса с уровня 60,4% до лечения до 59,9%, хотя значимых отличий при этом выявлено не было.

**Рисунок****3.19 Средние значения показателя ОФВ в разные сроки исследования**

Анализ локальной сократимости миокарда выявил значимое снижение показателя систолического утолщения в 14 сегментах у больных, которым проводились ВПХТ и аутоТСКК, значения медиан представлены в таблице 3.19. В таблице 3.20 представлены результаты сравнения показателя посегментно в разные сроки исследования.

Таблица 3.19

Сравнение медиан систолического утолщения в сегментах миокарда ЛЖ до ВПХТ и аутоТСКК и при выписке из стационара

Сегмент	Медиана систолического утолщения до ВПХТ и АутоТСКК, %	Медиана систолического утолщения при выписке из стационара, %	P
1	29	27	>0,05
2	<b>39</b>	<b>36</b>	<b>&lt;0,01</b>
3	<b>46</b>	<b>42</b>	<b>&lt; 0,01</b>
4	<b>27</b>	<b>25</b>	<b>&lt; 0,05</b>
5	<b>40</b>	<b>36</b>	<b>&lt;0,01</b>
6	<b>46</b>	<b>44</b>	<b>&lt;0,05</b>
7	27	25	>0,05
8	<b>38</b>	<b>33</b>	<b>&lt;0,01</b>
9	<b>48</b>	<b>43</b>	<b>&lt; 0,01</b>
10	27	24	> 0,05
11	<b>39</b>	<b>36</b>	<b>&lt;0,05</b>
12	<b>54</b>	<b>47</b>	<b>&lt; 0,01</b>
13	22	20	> 0,05
14	<b>35</b>	<b>33,5</b>	<b>&lt;0,05</b>
15	<b>44</b>	<b>43</b>	<b>&lt; 0,01</b>
16	22	22	> 0,05
17	35	33	> 0,05
18	<b>43</b>	<b>41</b>	<b>&lt;0,05</b>
19	<b>54</b>	<b>48</b>	<b>&lt;0,01</b>
20	<b>55</b>	<b>53</b>	<b>&lt;0,01</b>

Таблица 3.20

Сравнение значений показателя систолического утолщения по сегментам

№ сегмента	Z	P
1	1,39	0,16
2	<b>2,8</b>	<b>0,005</b>
3	<b>2,96</b>	<b>0,003</b>
4	<b>1,98</b>	<b>0,047</b>
5	<b>2,77</b>	<b>0,006</b>
6	<b>2,59</b>	<b>0,01</b>
7	1,95	0,05
8	<b>3,14</b>	<b>0,002</b>
9	<b>4,4</b>	<b>0,00001</b>
10	1,5	0,13
11	<b>2,5</b>	<b>0,01</b>
12	<b>4,03</b>	<b>0,00005</b>
13	0,86	0,39
14	<b>2,03</b>	<b>0,04</b>
15	<b>2,85</b>	<b>0,004</b>
16	0,76	0,45
17	0,66	0,51
18	<b>2,1</b>	<b>0,036</b>
19	<b>4,4</b>	<b>0,00001</b>
20	<b>3,17</b>	<b>0,002</b>

### 3.6. Результаты кардиопротекторной терапии при проведении ВПХТ и аутоТСКК

Как указано в главе 2, кардиопротекцию в рамках настоящего исследования получили 23 пациента, не получали - 76 больных, которые, несмотря на соответствие критериям протокола, не дали согласие на использование данного вида терапии. Этим больным рассматривали в качестве группы сравнения.

Медиана возраста больных группы сравнения составила 34 года, значение этого показателя в группе больных, получавших кардиопротекцию – 35 лет. В

группе пациентов без кардиопротекции было 29 мужчин (38,2%) и 47 женщин (61,8%); в основной группе (с кардиопротекцией) - 6 мужчин (26,1%), 17 женщин (73,9%).

Оценивали влияние приема периндоприла и бисопролола на лабораторные показатели проявлений кардиотоксичности (уровни тропонина, NT-proBNP) а также инструментальные параметры: Эхо-КГ - систолической (ФВЛЖ) и диастолической (Е/А, е/а) дисфункции ЛЖ и синхро-ОФКЭКТ - характеристики перфузии и систолической функции ЛЖ.

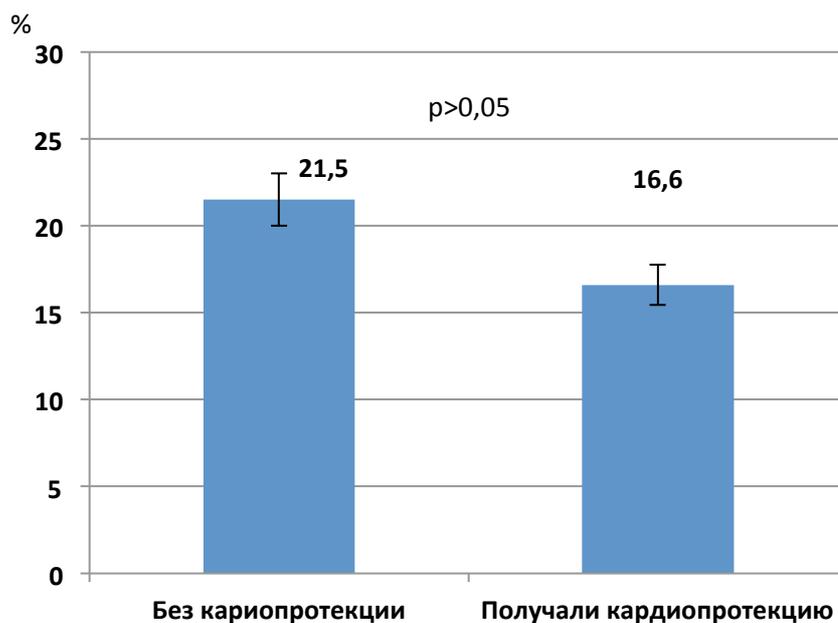
Было проведено сравнение суммарной дозы антрациклинов, которую пациенты получали в составе лечения, предшествующего трансплантации, в зависимости от проведения кардиопротекции, Как показано в таблице 3.21, проведенный анализ не выявил значимых отличий значений суммарной дозы препаратов в группах пациентов терапии ( $p=0,266$ ).

Таблица 3.21

Результаты сравнения суммарной дозы антрациклинов у больных, получавших и не получавших кардиопротекцию (по U- критерию Манна-Уитни)

Без кардиопр.	С кардиопр.	U	Z	p-уров.	Z скорр.	p-уров.	N без кардиопр	N с кардиопр..
4897	1399	1047	1,1	0,266	1,12	0,26	73	21

Увеличение концентрации уровня тропонина (как тропонина Т, так и тропонина I) было зафиксировано у 19 пациентов из 88 больных (21,5%), не получавших кардиопротекции (рисунок 3.20). В группе больных, получавших кардиопротекторную терапию, уровень тропонина был повышен в 5 случаях из 30 (16,6%). Значимых межгрупповых отличий по частоте увеличение концентрации тропонинов выявлено не было ( $p>0,05$ ).



**Рисунок 3.20 Доли больных с повышенной концентрацией уровней тропонина в зависимости от проведения кардиопротекции**

Сравнение значений концентраций NT-proBNP в зависимости от проведения кардиопротекторной терапии было выполнено во все сроки исследования маркера. Как видно из таблицы 3.22, значимых межгрупповых уровней NT-proBNP в зависимости от выполнения кардиопротекции ни в один из сроков наблюдения выявлено не было.

Также не было выявлено достоверных отличий в зависимости от проведения кардиопротекции больным, включенным в исследование, при сравнении показателя ФВ ЛЖ (таблица 3.23), показателей E/A и e/a (таблица 3.24 и 3.25).

Таблица 3.22

Результаты сравнения концентраций NT-proBNP у больных, получавших и не получавших кардиопротекцию (по U- критерию Манна-Уитни)

Сроки исследования	Без кардиопр.	С кардиопр.	U	Z	р-уров.	Z скорр.	р-уров.	N без кардиопр.	N с кардиопр.
Поступление в стационар	4976,4	1633,5	1158,5	0,96	0,33	0,95	0,32	74	22
Окончание ВПХТ	5049,7	1436,5	1251,5	1,19	0,22	1,18	0,22	73	19
Д+12	3767	1423	1010	-0,23	0,89	-0,24	0,81	72	20

Таблица 3.23

Результаты сравнения показателя ФВ ЛЖ в зависимости от осуществления кардиопротекции (по U- критерию Манна-Уитни)

Сроки исследования	Без кардиопр.	С кардиопр.	U	Z	р-уров.	Z скорр.	р-уров.	N без кардиопр.	N с кардиопр.
Поступление в стационар	4965,4	1919,3	1147,4	-0,98	0,29	-0,98	0,31	75	22
Выписка из стационара	4487	1416	978	1,13	0,24	1,14	0,26	73	20

Таблица 3.24

Результаты сравнения показателя Е/А у больных, получавших и не получавших кардиопротекцию (по U- критерию Манна-Уитни)

Сроки исследования	Без кардиопр.	С кардиопр.	U	Z	р-уров.	Z скорр.	р-уров.	N без кардиопр.	N с кардиопр.
Поступление в стационар	2940,5	975,5	594,5	-0,85	0,4	-0,85	0,4	68	18
Выписка	2517	804	564	-0,27	0,78	-0,27	0,78	62	16

Таблица 3.25

Результаты сравнения показателя  $e/a$  у больных, получавших и не получавших кардиопротекцию (по U- критерию Манна-Уитни)

Срок исследования	Без кардиопр.	С кардиопр.	U	Z	p	Z скорр.	p	N без кардиопр.	N с кардиопр.
Поступление в стационар	2314,4	766,6	361,3	-1,67	0,11	-1,65	0,12	62	16
Выписка	1841,3	504,7	351,6	1,17	0,24	1,18	0,23	50	17

Сравнение показателя общей зоны гипоперфузии (полученного с помощью синхро-ОФЭКТ) показало наличие значимых отличий при поступлении в стационар (таблица 3.26). Медиана этого параметра у больных, получавших кардиопротекцию, была на уровне 1, тогда как у пациентов группы сравнения составила 0. Следовательно, еще до проведения ВПХТ и АутоТСКК в группе пациентов, которым выполнялась кардиопротекция, размер общей зоны гипоперфузии был значимо выше, чем у пациентов группы сравнения.

Сходные данные были получены и при выписке больных: медиана общей зоны гипоперфузии у больных, которым осуществлялась кардиопротекция, составила 2,0, тогда как у пациентов группы сравнения ее значение было равно 0.

Таблица 3.26

Результаты сравнения общей зоны гипоперфузии (по данным синхро-ОФЭКТ) у больных, получавших и не получавших кардиопротекцию (по U- критерию Манна-Уитни)

Сроки	Без кардиопр.	С кардиопр.	U	Z	p-уров.	Z скорр.	p-уров.	N без кардиопр.	N с кардиопр.
Поступление в стационар	<b>3193,4</b>	<b>1177,4</b>	<b>565,4</b>	<b>-1,74</b>	<b>0,09</b>	<b>-2,2</b>	<b>0,04</b>	<b>72</b>	<b>21</b>
Выписка	<b>2922,3</b>	<b>1082,3</b>	<b>437,3</b>	<b>-2,28</b>	<b>0,03</b>	<b>-2,64</b>	<b>0,008</b>	<b>70</b>	<b>19</b>

Сравнение параметра общей ФВЛЖ, оцененной с помощью метода синхро-ОФЭКТ, не показано наличия достоверных отличий в разные сроки исследование: при поступлении в стационар и при выписке больных из стационара (таблица 3.27).

Таблица 3.27

Результаты сравнения общей фракции выброса (по данным синхро-ОФЭКТ) у больных, получавших и не получавших кардиопротекцию (по U- критерию Манна-Уитни)

Сроки исследования	Без карди-опр.	С карди-опр.	U	Z	p-уров.	Z скорр	p-уров.	N без кардиопр.	N с кардиопр.
Поступление в стационар	3452,6	1018,3	745,4	-0,18	0,92	-0,17	0,92	72	21
Выписка	3039	963	557	-1,1	0,32	-1,1	0,32	70	19

В целом результаты исследования свидетельствовали об отсутствии значимого влияния препаратов бисопролола и периндоприла в отношении показателей, свидетельствующих о развитии кардиотоксичности при проведении ВПХТ и аутоТСКК больным ЗЛ. Значимое снижение такого параметра, как размер общей зоны гипоперфузии у пациентов, получавших кардиопротекцию, может быть объяснено тем, что этот сдвиг показателя и межгрупповые отличия выявлялись случайным образом еще до проведения ВПХТ и аутоТСКК. В то же время эти различия стали более выраженным при выписке больных из стационара, что, возможно, является следствием уменьшения перфузии миокарда при приеме бисопролола и снижением выраженности компенсаторной тахикардии, вызванной в том числе анемией, характерной для данного контингента пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лекарственная терапия является в настоящее время основным направлением лечения злокачественных лимфом. При этом возможность и целесообразность выполнения ВПХТ с поддержкой аутоТСКК должна рассматриваться индивидуально на этапах лечения больных с первично-рефрактерным течением заболевания, что, в свою очередь свидетельствует о высокой актуальности проведения исследований, направленных на повышение эффективности диагностики и лечения нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы, достаточно часто выявляемых у данной категории больных. В связи с этим **целью нашего исследования** явилось совершенствование подходов к профилактике и лечению проявлений кардиотоксичности высокодозной полихимиотерапии и трансплантации аутологичных периферических стволовых кроветворных клеток у больных злокачественными лимфомами.

Полученные в исследовании данные позволили охарактеризовать наличие широкого спектра изменений ССС на фоне проведения ВПХТ и АутоТГСК, при этом был установлен ряд закономерностей. Так, анализ лабораторных признаков кардиотоксичности у больных злокачественными лимфомами показал, что повышение уровня тропонина Т было выявлено только в 3,2 % случаев, это изменение наблюдалось на 7 сутки, значение показателя было на уровне 0,138 нг/мл. Концентрация тропонина I сыворотки крови была оценена у 95 пациентов, при этом увеличенный уровень данного параметра был отмечен в 27 случаях, что составило 28,4 %. У всех больных при поступлении в стационар концентрация вчТнI была в пределах референсных значений. После окончания ВПХТ значение данного показателя повысилось у 4,2% пациентов, в дальнейшем, на сроке Д+7 уровень вч ТнI был повышен в максимальном числе случаев – у 17,9% больных. Затем, на сроке Д+12 значение этого показателя уменьшилось, повышенная концентрация маркера наблюдалась в 11,6% случаях. Медиана концентрации уровня вчТнI была на уровне 0,215 нг/мл после проведения ВПХТ, на 7 сутки значение этого показателя составило 0,74 нг/мл, а на 12 сутки - 0,21 нг/мл.

В качестве фактора, потенциально связанного с уровнем вчТнІ, оценивали также возраст больных, которым проводилась ВПХТ и АутоТСКК, поскольку с увеличением возраста нередко наблюдаются признаки поражения сердечно-сосудистой системы, усиливаются проявления атеросклероза, повышается риск ишемии миокарда. Корреляционный анализ не выявил наличия значимой взаимосвязи возраста больных и уровня вчТнІ, значение коэффициента корреляции Спирмена составило  $R=-0,17$  ( $p=0,11$ ).

Сравнение частоты повышения уровней тропонинов в популяции пациентов со ЗЛ, получающих ВПХТ и аутоТСКК, показало, что частота повышений уровней «стандартного» тропонина Т и вчТнІ составила 3,2 % и 28,4 % соответственно, то есть увеличение концентрации вчТнІ наблюдалось значимо чаще, чем возрастание уровня «стандартного» тропонина. Увеличение концентраций вчТнІ было выявлено у 3 пациентов, получавших мелфалан (25%), в группе ВЕАМ – у 4 больных (28,6%), в группе СВV – в 20 (28,9%) случаях. При этом значимых межгрупповых отличий по частоте увеличения уровня маркера в этих группах выявлено не было.

Медиана общей дозы доксорубицина в группе с увеличенной концентрацией вчТнІ составила  $300 \text{ мг/м}^2$ , тогда как у больных с нормальным уровнем вчТнІ –  $200 \text{ мг/м}^2$ , средние показатели были на уровне  $265 \text{ мг/м}^2$  и  $214 \text{ мг/м}^2$  соответственно, значимых отличий при этом выявлено не было. Сравнение суммарных доз циклофосфамида в группах больных с повышенными и нормальными уровнями вчТнІ показало, что средние значения этих показателей составили соответственно  $9518,75 \text{ мг/м}^2$  и  $9257,9 \text{ мг/м}^2$ , значимых отличий при этом выявлено не было. Сравнение значений суммарных доз этопозида в группах больных с повышенным и нормальным уровнем вчТнІ показало, что уровень маркера был значимо выше у пациентов, которым вводились более высокие дозы препарата, средние значения показателей составили соответственно  $2067,8 \text{ мг/м}^2$  и  $1554,5 \text{ мг/м}^2$ , значимой корреляционной связи уровней вчТнІ и этопозида выявлено не было ( $p=0,068$ ). Сравнение уровней вчТнІ в зависимости от дозы мелфалана, вводимого больным на этапе предтрансплантационного лечения, не

выявило значимых различий по критерию Манна-Уитни. Корреляционный анализ на выявил наличия значимой взаимосвязи уровня этого маркера и дозы мелфалана ( $p=0,3$ ).

Полученные данные, на наш взгляд, в значительной мере подтверждают гипотезу некоронарогенного повреждения миокарда при проведении химиотерапии, поскольку при коронарогенном повреждении, как правило, отмечается увеличение концентрации тропонина через несколько часов после инфаркта с его нормализацией через 10 суток. Наши данные показали, что процесс некроза кардиомиоцитов растягивается на достаточно длительный срок после окончания курса химиотерапии, при этом максимально выраженные повреждения определяются не сразу после окончания ВПХТ, а спустя 7 суток после окончания.

Частота увеличения уровня тропонина (26,7 %) была, по нашим данным, выше, чем в ряде сообщений - 10% [65; 97], что, по-видимому, связано с применением в нашем исследовании методов высокочувствительного определения тропонинов.

Анализ динамики концентрации натрийуретического пептида (NT-proBNP) у пациентов общей группы показал, что уровень NT-proBNP при поступлении в стационар был достоверно ниже по сравнению с соответствующим значением по окончании ВПХТ, а также по сравнению с уровнем в Д+12. При сравнении значения данного показателя при окончании ВПХТ и в Д+12 значимых отличий выявлено не было.

Не было установлено наличия значимых корреляций креатинина и уровня натрийуретического пептида, ни в один из сроков исследования, что, вероятно, свидетельствует об отсутствии взаимного влияния уровня креатинина на концентрацию NT-proBNP у обследуемых больных.

Проводили также оценку взаимосвязи возраста больных и уровня NT-proBNP. Корреляционный анализ не выявил наличия значимых связей между этими показателями при поступлении и на сроке Д+12, однако в момент окончания ВПХТ был получен значимый положительный коэффициент

корреляции Спирмена -  $R=0,20$ , то есть, чем старше пациент, тем выше вероятность повышения концентрации NT-proBNP после окончания ВПХТ.

Был выполнен анализ зависимости изменений уровня NT-proBNP от пола пациентов в разные сроки исследования, при этом наблюдалось достоверные отличия уровней маркера у мужчин и женщин, при этом у женщин его концентрация выше, чем у мужчин уже при поступлении в отделение для проведения ВПХТ и аутоТСКК. После завершения кондиционирования и на 12 сутки уровень NT-proBNP у женщин по-прежнему достоверно превышал соответствующее значение показателя у мужчин.

Был также выполнен анализ уровня маркера в зависимости от использования различных режимов кондиционирования. При этом перед началом кондиционирования не было выявлено значимых отличий уровней маркера у пациентов, получавших режим СВV и высокие дозы мелфалана, тогда как после окончания кондиционирования установлено достоверное увеличение концентрации маркера у больных, которым проводился режим СВV, медиана концентрации NT-proBNP при этом составила 526 пк/мл, тогда как у пациентов, получавших мелфалан - 245 пк/мл. Однако к 12 суткам выявленные различия нивелировались.

Сравнение концентраций натрийуретического пептида в группах пациентов, получавших ВЕАМ и мелфалан, не выявило значимых отличий во все сроки исследования. Оценка уровней маркера в момент окончания ВПХТ показало наличие значимых отличий. Медиана концентрации NT-proBNP в этот срок у пациентов, в лечении которых был использован режим ВЕАМ, составила 152,9 пг/мл, тогда как у больных, получавших режим СВV – 293 пк/мл. Достоверных отличий уровня NT-proBNP в другие сроки наблюдения в зависимости от использованного режима кондиционирования выявлено не было.

Для оценки взаимосвязи концентрации натрийуретического пептида и суммарной дозы антрациклинов, которые вводились пациентам на этапе предтрансплантационного лечения, проводили корреляционный анализ.

Значимых коэффициентов корреляции во все сроки исследования получено не было.

Результаты анализа взаимосвязей между уровнем NT-proBNP и суммарной дозой циклофосфида показали наличие умеренной значимой корреляции дозы циклофосфана и концентрации маркера при окончании ВПХТ, значение коэффициента корреляции составило  $R=0,40$ . В то же время оценка взаимосвязи уровня NT-proBNP и суммарной дозы этопозида не выявила наличия значимых коэффициентов корреляции во все сроки исследования.

Известно, что NT-proBNP достаточно широко используется в клинической практике в качестве маркера ряда патологических состояний, в первую очередь хронической сердечной недостаточности. Полученные результаты показывают, что натрийуретический пептид возможно рассматривать как маркер кардиотоксичности при проведении ВПХТ и аутоТСКК. Также наши данные согласуются с литературными: ряд авторов констатируют повышение уровней BNP и NT-proBNP при проведении ВПХТ и трансплантации аутологичных стволовых кроветворных клеток при гемобластозах [132; 204].

При выполнении электрокардиографии было установлено, что уровень ЧСС (медиана 79 ударов в минуту) при выписке был достоверно больше соответствующего значения частоты сердечных сокращений при поступлении - медиана показателя составила 71 уд/мин ( $p<0,0001$ ). Предсердный ритм при поступлении был отмечен только у одного пациента, у остальных больных – синусовый. По окончании лечения синусовый ритм был отмечен также у абсолютного большинства больных, за исключением двоих с предсердным ритмом. Сравнение значений этого интервала при поступлении и выписке из стационара не выявило достоверных различий показателей ( $p=0,46$ ), значения их составили соответственно 368 и 372 мс.

У некоторых пациентов больных отмечены патологические изменения на ЭКГ, большинство из которых представляли изменения зубца Т. Эти сдвиги не выявлялись при поступлении больных в стационар и появлялись при выписке.

При этом у 21 пациента (16,4 %) было отмечено уменьшение амплитуды положительных зубцов Т либо появление отрицательных зубцов Т.

Анализ результатов ЭКГ показал наличие следующие закономерностей: значимое повышение уровня ЧСС и появление изменений зубца Т в момент выписки из стационара. У большинства больных после трансплантации снижается показатель уровня гемоглобина, также нередко у пациентов развиваются инфекционные осложнения. Все эти нарушения в свою очередь могут выступать в качестве факторов, способствующих изменениям коронарного кровообращения, что наблюдали и другие авторы [115].

Изменения ЭКГ соответствовали таковым, выявленным при проведении холтеровского мониторирования больным, включенным в исследование. При этом значимые отличия были выявлены в отношении частоты депрессии/элевации сегмента ST, которая значимо чаще регистрировалась после трансплантации. При этом следует отметить, что ни у кого из больных не наблюдалось признаков острого ИМ.

При выполнении Эхо-КГ большинство значений показателей в начале срока наблюдения не выходило за пределы референсных величин. У большинства пациентов при поступлении значение ФВЛЖ было в пределах нормы (55-85%), только у одного больного (0,8%) значение показателя было снижено до 53%. После трансплантации уровень ФВЛЖ практически не изменился. Однако, у большего числа больных отмечалось снижение значения данного параметра - у 4 (3,3%) пациентов. Возросла также степень уменьшения значения данного параметра: в одном случае уровень ФВЛЖ снизился до 43 %. Сравнение значений фракции выброса до и после трансплантации показало отсутствие значимых различий.

При анализе характеристик диастолической дисфункции начальную стадию нарушения диастолической функции ЛЖ квалифицировали как снижение соотношений E/A и e/a до 1,0 и ниже. Был отмечено некоторое снижение медианы параметра E (с 0,67 до 0,66) и увеличение значения A (с 0,61 до 0,63), что может свидетельствовать о начальной стадии нарушения диастолической

функции ЛЖ. В то же время медиана отношения  $E/A$  не изменилась, не было отмечено различий значений параметров  $E$ ,  $A$  и  $E/A$  в разные сроки исследования.

Тканевая доплерография фиброзного кольца митрального клапана показала, что медианы показателей  $e$  и  $a$  после проведения трансплантации не изменились, однако при этом было выявлено снижение соотношения  $e/a$  с 1,5 до 1,37. Сравнение показателей в разные сроки не выявило достоверных отличий как для параметра  $e$  при поступлении на лечение, а также по окончании ВПХТ ( $p=0,18$ ), так и для показателя  $a$  ( $p=0,55$ ) в эти же сроки. В то же время уровень соотношения  $e/a$  было достоверно ниже после окончания ВПХТ, чем при поступлении пациентов в стационар ( $p=0,02$ ).

Анализ значений этого параметра в возрастных группах пациентов моложе и старше 50 лет показал, что у более молодых больных (63 человека) при поступлении в стационар значение  $e/a$  было ниже 1,0 в 9 случаях (14,2%), в то время как в группе больных старше 50 лет (27 человек) – у 19 пациентов, то есть значимо чаще – в 70,3% случаев. При анализе других патологических изменений, чаще всего выявляемых при Эхо-КГ при обследовании больных, включенных в исследование, был отмечен гидроперикард. При выписке перикардит наблюдался у 4 пациентов, максимальный объем жидкости составил 400 мл.

Таким образом, анализ данных эхокардиографии показал, что у абсолютного большинства пациентов значения ФВЛЖ были в пределах нормальных величин и практически не изменились после выполнения трансплантации. Это позволяет сделать вывод, что предтрансплантационное лечение существенно не приводит к изменению систолической функции левого желудочка, как ВПХТ с аутоТКСК. Однако, эти факты противоречат литературным данным, в соответствии с которыми уровень фракции выброса ЛЖ уменьшается после трансплантации [65; 153].

Также обращают на себя внимание выявленные в нашем исследовании изменения показателей диастолической дисфункции, тканевой доплерографии фиброзного кольца митрального клапана. Установлено, что части пациентов

изначально наблюдаются диастолической дисфункции левого желудочка. При этом стандартное доплеровское исследование кровотока не выявляет сдвигов показателей диастолической дисфункции после проведения ВПХТ и аутоТСКК. Результаты работы свидетельствуют об усилении выраженности диастолической дисфункции у пациентов после трансплантации.

Результаты однофотонной эмиссионной томографии миокарда, синхронизированной с ЭКГ пациента, при проведении ВПХТ и аутоТСКК, свидетельствовали о том, что до начала лечения медиана этого показателя составила 0%, после окончания - по-прежнему 0%, средние значения составили соответственно 0,9 и 1,19 %. Наиболее выраженное уменьшение размера общей зоны гипоперфузии после трансплантации составило 7%. Размер общей зоны гипоперфузии значимо возрос после окончания ВПХТ и аутоТСКК ( $p=0,01$ ). Сегментарный анализ перфузионных изображений показал значимое уменьшение накопления РФП во всех сегментах, кроме 12-го и 15-го.

Установлено, что показатели общей зоны гипоперфузии у мужчин и женщин значимо не различались как при поступлении больных в стационар, так и в момент окончания ВПХТ. Также выявлено отсутствие корреляции возраста больных со сдвигами показателя общей зоны гипоперфузии при поступлении на лечение, тогда как в момент выписки наблюдалось наличие прямой значимой слабой корреляции между этими показателями ( $R=0,22$ ;  $p=0,01$ ), таким образом, чем старше был больной, тем больше был размер общей зоны гипоперфузии.

Анализ показал, что режим кондиционирования (BEAM, высокие дозы мелфалана или CBV) не влиял на показатель общей зоны гипоперфузии, что было установлено сравнении показателей в парах «BEAM и высокие дозы мелфалана», «BEAM и CBV», «CBV и высокие дозы мелфалана».

При изучении сократительной способности миокарда ЛЖ было отмечено некоторое снижение среднего значения общей фракции выброса с уровня 60,4% до лечения до 59,9%, хотя значимых отличий при этом выявлено не было. Анализ локальной сократимости миокарда выявил значимое снижение показателя

систолического утолщения в 14 сегментах у больных, которым проводились ВПХТ и АутоТСКК.

Полученные в исследовании данные продемонстрировали возможности метода синхронизированной с ЭКГ однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в оценке кардиотоксичности ВПХТ и аутоТСКК. Анализ этих данных позволил выявить изменения перфузии и сократительной способности миокарда ЛЖ после проведения трансплантации.

Известно, что у данной категории пациентов отсутствуют выраженные изменения ССС, поскольку наличие серьезной патологии является противопоказанием к выполнению трансплантации. Обнаруженные в рамках нашего исследования значимые диффузные изменения в различных сегментах, но не было выявлено локальных зон гипоперфузии в определенных областях ЛЖ либо в бассейне определенной коронарной артерии подтверждают некоронарогенное поражение миокарда после трансплантации.

С помощью данного метода также обнаружена тенденция к снижению уровня общей фракции выброса ЛЖ на фоне выполнения ВПХТ и аутоТСКК при недостоверном изменении этого параметра. Полученные данные согласуются с литературными, так, некоторые авторы не выявили значимых изменений ФВ ЛЖ с помощью метода равновесной радионуклидной вентрикулографии после проведения ВПХТ по схеме BEAM и аутологичной трансплантации костного мозга [65].

Оценка локальной сократимости миокарда, выполненная в рамках нашего исследования, в 14 из 20 сегментов ЛЖ показала значимое снижение медианы систолического утолщения.

В целом результаты исследования свидетельствовали о том, что применение метода синхро-ОФЭКТ является перспективным в отношении оценки проявлений кардиотоксичности при выполнении ВПХТ и аутоТСКК больным ЗЛ.

Кардиопротекцию в рамках настоящего исследования проводили 23 больным, при этом было выполнено сравнение суммарной дозы антрациклинов, которую пациенты получали в составе лечения, предшествующего

трансплантации, в зависимости от проведения кардиопротекции, Проведенный анализ не выявил значимых отличий значений суммарной дозы препаратов в группах пациентов терапии ( $p=0,266$ ). Увеличение концентрации уровня тропонина (как тропонина Т, так и тропонина I) наблюдалось у 19 из 88 больных (21,5%), не получавших кардиопротекции. В группе больных, получавших кардиопротекторную терапию, уровень тропонина был повышен в 5 случаях из 30 (16,6%). Значимых межгрупповых отличий по частоте увеличения концентрации тропонинов выявлено не было.

Сравнение значений концентраций NT-proBNP в зависимости от проведения кардиопротекторной терапии было выполнено во все сроки исследования маркера. Значимых межгрупповых уровней NT-proBNP в зависимости от выполнения кардиопротекции ни в один из сроков наблюдения выявлено не было. Также не отмечено достоверных отличий в зависимости от проведения кардиопротекции больным, включенным в исследование, при сравнении показателя ФВ ЛЖ, показателей E/A и e/a.

Сравнение показателя общей зоны гипоперфузии (полученного с помощью синхро-ОФЭКТ) показало наличие значимых отличий при поступлении в стационар. Медиана этого параметра у больных, получавших кардиопротекцию, была на уровне 1, тогда как у пациентов группы сравнения составила 0. Следовательно, еще до проведения ВПХТ и аутоТСКК в группе пациентов, которым выполнялась кардиопротекция, размер общей зоны гипоперфузии был значимо выше, чем у пациентов группы сравнения.

Сходные данные были получены и при выписке больных: медиана общей зоны гипоперфузии у больных, которым осуществлялась кардиопротекция, составила 2,0, тогда как у пациентов группы сравнения ее значение было равно 0.

Сравнение параметра общей ФВЛЖ, оцененной с помощью метода синхро-ОФЭКТ, не показано наличия достоверных отличий в разные сроки исследования: при поступлении в стационар и при выписке больных из стационара.

В целом эти данные позволили сделать предварительный вывод о неэффективности использования препаратов бисопролола и периндоприла в

качестве кардиопротекторов при проведении ВПХТ и АутоТСКК, что в целом согласуется с данными литературы, в частности, результатами исследования OVERCOME [72], в котором также в качестве кардиопротекторов использовались ИАПФ и бета-блокатор (эналаприл и карведилол), с данными нашего исследования. Авторами был сделан вывод о том, что профилактическое применение эналаприла и карведилола может предотвращать развитие систолической дисфункции у пациентов, которым проводится интенсивная химиотерапия. В то же время было отмечено, что достоверное уменьшение значения ФВ ЛЖ имело место только у больных острыми лейкозами. В группе ЗЛ значимого снижения ФВ левого желудочка выявлено не было. Установлено, что частота повышения уровня тропонина значимо не отличалось в группах, где проводилась и не проводилась кардиопротекция. Не было установлено и различий концентраций натрийуретического пептида. Таким образом, по мнению авторов, кардиопротективное действие использованных препаратов эналаприла и карведилола у пациентов с ЗЛ на фоне проведения ВПХТ и аутоТСКК было сомнительным, что подтверждаю результаты нашего исследования.

## ВЫВОДЫ

1. Высокодозная полихимиотерапия и трансплантация аутологичных периферических гемоэтических стволовых клеток больным злокачественными лимфомами сопровождается признаками повреждения миокарда у 26,7% пациентов. Лабораторные признаки кардиотоксичности при использовании этих методов лечения характеризуются увеличением концентраций тропонина и N-терминального пропептида натрийуретического гормона, при этом характеристики тропонинемии на фоне проведения трансплантации свидетельствуют о различиях в механизмах повреждения миокарда при ВПХТ и аутоТСКК и при ишемической болезни сердца. Динамика уровня NT-proBNP у больных злокачественными лимфомами при ВПХТ и аутоТСКК позволяет рассматривать этот биохимический показатель в качестве маркера кардиотоксичности трансплантации.

2. Изменения ЭКГ и ХМ-ЭКГ при проведении высокодозной полихимиотерапии и трансплантации аутологичных периферических гемоэтических стволовых клеток характеризуются у больных злокачественными лимфомами после окончания лечения изменениями зубца Т (снижение амплитуды или инверсия) в 16,4 % случаев, увеличением средних значений минимальной, максимальной и средней частоты сердечных сокращений, тахизависимой депрессией/элевацией сегмента ST (до 2 мм) в 15,8% случаях.

3. По данным эхокардиографии, лечение, предшествующее проведению высокодозной полихимиотерапии и трансплантации аутологичных периферических стволовых кроветворных клеток, существенно не влияет на систолическую функцию левого желудочка сердца. При этом у части больных, поступающих для осуществления ВПХТ и аутоТСКК, выявляется диастолическая дисфункция левого желудочка, усугубляющейся после осуществления трансплантации. Тканевая доплерография фиброзного кольца митрального клапана является более чувствительным методом в оценке

диастолической дисфункции левого желудочка больных злокачественными лимфомами при ВПХТ и аутоТСКК.

4. Проведение ВПХТ и аутоТСКК больным злокачественными лимфомами сопровождается значимыми изменениями сократительной способности и перфузии миокарда, выявляемыми при проведении однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда левого желудочка, синхронизированной с электрокардиографией.

5. Режим кондиционирования СВУ характеризуется более выраженной кардиотоксичностью по сравнению с применением высоких доз мелфалана и режима ВЕАМ в рамках химиотерапии больных злокачественными лимфомами.

6. Использование периндоприла и бисопролола в качестве препаратов кардиопротекторной терапии в изученных дозах не приводит к значимым сдвигам ключевых показателей кардиотоксичности, развивающейся у больных злокачественными лимфомами при проведении высокодозной полихимиотерапии и трансплантации аутологичных периферических стволовых клеточных линий, что не дает возможность рекомендовать применение этих лекарственных средств для кардиопротекции при использованном варианте лечения.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным злокачественными лимфомами с признаками сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, которым планируется проведение высокодозной полихимиотерапии и трансплантации аутологичных периферических стволовых клеточных элементов, рекомендуется проведение холтеровского мониторирования и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда левого желудочка, а также определение концентраций вчТнI и NT-proBNP в периферической крови.

2. При выполнении эхокардиографии больным злокачественными лимфомами, поступающим для проведения ВПХТ и аутоТСКК, следует оценивать показатели диастолической дисфункции. Целесообразным также является выполнение этой категории пациентов тканевой доплерографии с оценкой состояния фиброзного кольца митрального клапана.

3. Выбор режима кондиционирования (CBV или BEAM) следует осуществлять с учетом характера сопутствующей патологии у пациента и профиля токсичности, определенного при проведении предшествующих трансплантации курсов химиотерапии.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Авнухова Л.С., Саламатина Л.В., Урванцева И.А. и др. Кардиомиопатия, индуцированная трастузумабом // Кардиология. - 2014. - Т. 54, № 1. - С.92-94.
2. Баллюзек М.Ф., Ионова А.К. Кардиоонкология в программах лечения и реабилитации онкологических больных // Российский кардиологический журнал. - 2014. - № 5 (109). - С.75-80.
3. Болотина Л.В., Овчинников А.Г. Проблемы сердечно-сосудистых осложнений, индуцированных химиотерапией и таргетными препаратами // Исследования и практика в медицине. - 2015. - Т. 2, № 4. - С.106-114.
4. Васильева В.А., Кузьмина Л.А., Клясова Г.А. и соавт. Опыт применения фосфата кальция у больных после высокодозной полихимиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // Гематол. и трансфузиол. – 2012. - Т. 57, № 3. - С.11-13
5. Васюк Ю.А., Школьник Е.Л., Несветов В.В. и др. Кардиоонкология: современные аспекты профилактики антрациклиновой кардиотоксичности // Кардиология. - 2016. - Т. 56, № 12. - С.72-79.
6. Дорохина Е.И., Магомедова А.У., Шевелев А.А. и др. Отдаленная кардиотоксичность высокодозной химиотерапии по модифицированной программе NHL-BFM-90 у взрослых больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой // Терапевтический архив. - 2015. - Т. 87, № 7. - С.51-57.
7. Думачев Д.В., Прощаев К.И., Щербань Э.А., Ткаченко Е.В. Современные проблемы отбора онкологических пациентов пожилого и старческого возраста на химиотерапию // Современные проблемы науки и образования. - 2015. - № 3. - С.188.
8. Жаврид Э.А., Сачивко Н.В., Каленик О.А. Роль биотерапии в лечении неходжкинских лимфом // Евразийский онкологический журнал. - 2014. - № 2 (2). - С. 82-93.

9. Жуков Н.В., Румянцев А.Г., Усс А.Л. и др. Высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при первичной резистентности и резистентных рецидивах лимфомы Ходжкина. Существует ли равное право на жизнь? // Клиническая онкогематология. – 2014. - № 7(3). – С. 317–326.

10. Казюлин А.Н., Вельшер Л.З., Королева И.А. и др. Ассоциация гастроинтестинальной токсичности и кардиотоксичности у женщин, перенесших противоопухолевое лечение рака молочной железы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2008. - № 5, приложение № 32: Мат. 14-й Рос. гастроэнтерол. недели. - С. 188.

11. Казюлин А.Н., Вельшер Л.З., Королева И.А., Кучерявый Ю.А. Кардиотоксичность при проведении химиотерапии онкологических заболеваний // Медицина критических состояний. - 2010. - Т.1, № 1. - С.62-70.

12. Кардиология. Национальное руководство: краткое издание/ под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. - 864 с.

13. Конончук Н.Б., Митьковская Н.П., Абрамова Е.С. и др. Кардиотоксичность, индуцированная химиотерапией рака молочной железы: факторы риска, патогенез // Медицинский журнал. - 2013. - № 3 (45). - С. 4-7.

14. Крикунова О.В., Васюк Ю.А., Висков Р.В. и др. Сердечные тропонины в выявлении кардиотоксичности у пациентов, подвергающихся химиотерапии // Российский кардиологический журнал. - 2015. - № 12 (128). - С. 119-125.

15. Леонтьева А.А., Демина Е.А. Лечение распространенных стадий лимфомы Ходжкина: обзор литературы // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. - 2015. - Т. 8, № 3. - С. 255-266.

16. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). - М., 2010. - 428 с.

17. Мочкин Н.Е., Дубинина Ю.Н., Федоренко Д.А. и др. Высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных кроветворных стволовых клеток при лимфоме Ходжкина // Гены & Клетки. – 2014. - Т.IX, № 2. – С. 15-45.
18. Нестерова Е.С., Кравченко С.К., Мангасарова Я.К. и др. Трансплантация аутологичных стволовых клеток крови в первой ремиссии фолликулярной лимфомы как «терапия спасения» пациентов с факторами неблагоприятного прогноза: результаты первого проспективного исследования // Гематология и трансфузиология. - 2016. - Т. 61, № 1(1). - С.153.
19. Овчинникова Е.Г., Клейментьева Т.П. Проблема профилактики ассоциированной сердечно-сосудистой патологии у онкологических больных в процессе проведения полихимиотерапии // Медицинский альманах. - 2014. - № 3 (33). - С. 159-161.
20. Одинаев Ф.И. Кардиотоксическое влияние полихимиотерапии у пациентов с острыми лейкозами // Вестник Авиценны. - 2015. - № 2 (63). - С.77-81.
21. Олейников Д.А., Яшин А.В. Влияние доксирубина и экспериментальной коррекционной схемы на гистологические характеристики миокарда // Международный вестник ветеринарии. - 2016. - № 1. - С. 59-62.
22. Петрова Г.Д., Мелкова К.Н., Чернявская Т.З. и др. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при первично-рефрактерном течении лимфомы Ходжкина: мнимый цугцванг или промежуточный ход? // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. - 2015. - Т.8, № 3. - С.321-330.
23. Решина И.В., Калягин А.Н., Середа Н.Н. Применение ивабрадина с целью купирования кардиотоксических эффектов у больных онкологическими заболеваниями, получающих полихимиотерапию // Consilium Medicum. - 2010. - Т. 12, № 5. - С.110-113.
24. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний / Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко // Современная онкология. – 2013. – Экстравыпуск. - Р.11–15.

25. Селиверстова Д.В., Евсина О.В. Кардиотоксичность химиотерапии // Сердце: журнал для практикующих врачей. - 2016. - Т.15, № 1 (87). - С.50-57.
26. Сивак Л.А., Солодьянникова О.И., Головки Т.С. и др. Ранняя антрациклиновая кардиотоксичность в консервативном лечении солидных опухолей // Евразийский онкологический журнал. - 2015. - № 4 (7). - С.86-93.
27. Сипров А.В., Костина Ю.А. Изучение кардиопротекторной эффективности комбинации производных пиримидина и 3-гидроксипиридина при противоопухолевой химиотерапии в эксперименте // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2014. - Т.10, № 2. - С. 257-261.
28. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году /Под ред. А.Д.Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. - М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013. – 29 с.
29. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году /Под ред. А.Д.Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. - М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014. – 31 с.
30. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2013 г. / Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. - М.: ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 2015. – 36 с.
31. Сычева Е. А. Оценка кардиотоксичности и возможности ее коррекции при химиотерапии на аутосредах организма в комплексном лечении рака молочной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ростов на Дону, 2003. — 25 с.
32. Федоренко Д.А., Мельниченко В.Я., Ионова Т.И. и др. Клиническая оценка эффективности аутологичной трансплантации кроветворных стволовых клеток при лимфомах // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. - 2013. - Т. 8, № 4. - С. 62-65.
33. Фейсханова Л.И., Малов А.А., Харисова Э.Х. Поражение сердца, обусловленное химиотерапией при онкологических заболеваниях // Журнал сердечная недостаточность. - 2015. - Т.16, № 5 (92). - С.296-302.

34. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Канторова А.Ю. Коморбидность сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний: проблемы диагностики кардиотоксических эффектов химио – и лучевой терапии // Терапевтический архив. - 2015. - Т. 87, № 9. - С.4-10.

35. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Кириллова М.Ю., Стенина М.Б. Риск развития артериальной гипертонии у пациентов с онкологическими заболеваниями на фоне противоопухолевого лечения // Consilium Medicum. - 2016. - Т. 18, № 1. - С.16-20.

36. Чернов В.И., Кравчук Т.Л., Зельчан Р.В., Гольдберг В.Е. Радионуклидные методы исследования в оценке кардиотоксичности антрациклина // Кардиология. - 2015. - Т. 55, № 7. - С.57-62.

37. Чернов В.И., Кравчук Т.Л., Зельчан Р.В. и др. Возможности медикаментозной профилактики антрациклин-индуцированной кардиотоксичности // Сибирский онкологический журнал. - 2015. - № 1. - С.19-25.

38. Шевченко Ю.Л., Федоренко Д.А., Мельниченко В.Я. и др. Качество жизни до трансплантации как фактор прогноза у больных злокачественными лимфомами при проведении аутологичной трансплантации кроветворных стволовых клеток // Онкогематология. - 2014. - № 1. - С.19-24.

39. Шкляева А.В. Ультразвуковая оценка функционального состояния левого желудочка сердца при высокодозной немиелоаблативной химиотерапии у больных злокачественными лимфомами: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Обнинск, 2011. – 22 с.

40. Шуйкова К.В., Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. Кардиотоксичность современных химиотерапевтических препаратов // Атмосфера. Новости кардиологии. - 2012. - № 3. - С.9-19.

41. Шуйкова К., Макеева Л., Емелина Е. и др. Онкогематология: сердечно-сосудистые осложнения химиотерапии // Врач. - 2014. - № 7. - С. 2-5.

42. Albini A., Pennesi G., Donatelli F. et al. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio- oncological prevention // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2010. – Vol.102 (1). – P.14-25.
43. Amini A., Murphy B., Cost C. et al. Cardiac Mortality in Children and Adolescents with Hodgkin's Lymphoma: A Surveillance, Epidemiology and End Results Analysis // *J. Adolesc. Young Adult Oncol.* - 2016. – Vol.5 (2). – P.181-186.
44. Armenian S.H., Sun C.L., Shannon T. et al. Incidence and predictors of congestive heart failure after autologous hematopoietic cell transplantation // *Blood.* – 2011. – Vol.118 (23). – P.6023-6029.
45. Asselin B.L., Devidas M., Chen L. et al. Cardioprotection and Safety of Dexrazoxane in Patients Treated for Newly Diagnosed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Advanced-Stage Lymphoblastic Non-Hodgkin Lymphoma: A Report of the Children's Oncology Group Randomized Trial Pediatric Oncology Group 9404 // *J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol.34 (8). – P.854-862.
46. Auner H.W., Tinchon C., Linkesch W. et al. Prolonged monitoring of troponin T for the detection of anthracycline cardiotoxicity in adults with hematological malignancies // *Ann Hematol.* – 2003. - Vol.82(4). – P.218-222.
47. Balbi G., Visconti S., Monteverde A. et al. Liposomal doxorubicin: a phase II trial // *Acta Biomed.* — 2007. — Vol. 78, № 3. — P. 210 – 213.
48. Bearman S.I., Petersen F.B., Schor R.A. et al. Radionuclide ejection fractions in the evaluation of patients being considered for bone marrow transplantation: risk for cardiac toxicity// *Bone Marrow Transplant.* – 1990. – Vol.5 (3) .- P.173-177.
49. Bhatia S., Robison L.L., Francisco L. et al. Late mortality in survivors of autologous hematopoietic-cell transplantation: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study // *Blood.* – 2005. – Vol.105(11) . -P.4215-4222.
50. Blanes M., Lahuerta J.J., González J.D. et al. Intravenous busulfan and melphalan as a conditioning regimen for autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a matched comparison to a melphalan-only approach // *Biol. Blood Marrow Transplant.* - 2013. – Vol.19 (1). – P.69-74.

51. Bonneterre J., Roche H., Kerbrat P. et al. Long-term cardiac follow-up in relapse-free patients after six courses of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide, with either 50 or 100 mg of epirubicin, as adjuvant therapy for node-positive breast cancer: French Adjuvant Study group // *J. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 22. — P. 3070 – 3079.
52. Bosch X., Rovira M., Sitges M. et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (prevention of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hemopathies) // *J. Am. Coll Cardiol.* – 2013 .- Vol.61(23) .- P.2355-2362.
53. Bosch X., Esteve J., Sitges M. et al. Prevention of chemotherapy-induced left ventricular dysfunction with enalapril and carvedilol: rationale and design of the OVERCOME trial // *J. Card Fail.* – 2011. – Vol.17(8). – P.643-648.
54. Brower V. Cardiotoxicity debated for anthracyclines and trastuzumab in breast cancer // *J. Natl Cancer Inst.* – 2013. – Vol.105 (12). – P.835–836.
55. Burridge P.W., Li Y.F., Matsa E. et al. Human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes recapitulate the predilection of breast cancer patients to doxorubicin-induced cardiotoxicity // *Nat. Med.* – 2016. – Vol.22 (5). – P.547-556.
56. Cardinale D., Colombo A., Sandri M.T. et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition // *Circulation.* – 2006.- Vol.114 (23). – P.2474-2481.
57. Cardinale D., Sandri M.T., Colombo A. et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy// *Circulation.* – 2004. – Vol.109 (22). – P.2749-2754.
58. Cardinale D., Colombo A., Lamantia G. et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy clinical relevance and response to pharmacologic therapy // *J. Am. Coll Cardiol.* – 2010. – Vol.55 (3). – P.213-220.

59. Castagna L., Crocchiolo R., Giordano L. et al. High-dose melphalan with autologous stem cell support in refractory Hodgkin lymphoma patients as a bridge to second transplant // *Bone Marrow Transplant.* - 2015. – Vol. 50. – P.499–504.
60. Cazin B., Gorin N.C., Laporte J.P. et al. Cardiac complications after bone marrow transplantation. A report on a series of 63 consecutive transplantations // *Cancer.* - 1986. –Vol.57 (10). – P.2061-2069.
61. Chen J., Long J., Hurria A. et al. Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol.60 (24). – P.2504-2512.
62. Chen R.H., Guo S.X., Zhang X.J. Clinical Efficacy for Treatment of Patients with Peripheral T Cell Lymphoma by HyperCVAD and CHOP/CHOP-like Protocols // *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* – 2016. – Vol.24 (1). – P.80-83.
63. Chen Y.B., Lane A.A., Logan B.R. et al. Impact of conditioning regimen on outcomes for patients with lymphoma undergoing high-dose therapy with autologous hematopoietic cell transplantation // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2015. – Vol.21 (6). – P.1046-1053.
64. Chow E.J., Wong K., Lee S.J. et al. Late cardiovascular complications after hematopoietic cell transplantation // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2014. – Vol.20 (6). – P.794-800.
65. Chung T., Lim W.C., Sy R. et al. Subacute cardiac toxicity following autologous haematopoietic stem cell transplantation in patients with normal cardiac function // *Heart.* – 2008. – Vol.94 (7). – P.911-918.
66. Chung W.B., Youn H.J. Pathophysiology and preventive strategies of anthracycline-induced cardiotoxicity // *Korean J. Intern. Med.* – 2016. – Vol.31 (4). – P.625-633.
67. Davis J., Rowley S.D., Santos G.W. Toxicity of autologous bone marrow graft infusion // *Prog. Clin. Biol. Res.* – 1990. – Vol. 333. – P.531-540.
68. De Angelis A., Piegari E., Cappetta D. et al. Anthracycline cardiomyopathy is mediated by depletion of the cardiac stem cell pool and is rescued by restoration of progenitor cell function // *Circulation.* – 2010. – Vol.121 (2). –P.276–292.

69. Deidda M., Madonna R., Mango R. et al. Novel insights in pathophysiology of antineoplastic drugs-induced cardiotoxicity and cardioprotection // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. – 2016. - Vol.17, Suppl. 1. – P.76-83.
70. Dolci A., Dominici R., Cardinale D. et al. Biochemical markers for prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: systematic review of the literature and recommendations for use // *Am. J. Clin. Pathol.* - 2008. - Vol.130 (5). – P.688-695.
71. Donmez A., Zoghi M., Cagirgan S. et al. The effect of hematopoietic progenitor cells' temperature on cardiac arrhythmias in patients given peripheral blood progenitor cells // *Transfus Apher. Sci.* – 2006. – Vol.34 (3). - P.245-251.
72. Eckman P.M., Bertog S.C., Wilson R.F. et al. Ischemic cardiac complications following G-CSF // *Catheter Cardiovasc Interv.* – 2010. - Vol.76 (1). - P.98-101.
73. Eichenauer D.A., Engert A., Andre M. et al., ESMO Guidelines Working Group. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* – 2014. –Vol.25(Suppl. 3). – P.70–75.
74. Eschenhagen T., Force T., Ewer M.S. et al. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology // *Eur. J. Heart Fail.* – 2011. – Vol.13 (1). – P.1–10.
75. Ferrara F., Palmieri S., Pedata M. et al. Autologous stem cell transplantation for elderly patients with acute myeloid leukaemia conditioned with continuous infusion idarubicin and busulphan // *Hematol. Oncol.* - 2009. - Vol. 27(1). – P.40-45.
76. Fiúza M. Cardiotoxicity associated with trastuzumab treatment of HER2+ breast cancer // *Adv. Therapy.* – 2009. – Vol.26 (1). – P.9–17.
77. Florescu M., Cinteza M., Vinereanu D. Chemotherapy-induced cardiotoxicity // *Maedica(Buchar)*. – 2013. – Vol.8 (1). – P.59–67.
78. Fridrik M.A., Jaeger U., Petzer A. et al. Cardiotoxicity with rituximab, cyclophosphamide, non-pegylated liposomal doxorubicin, vincristine and prednisolone compared to rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in frontline treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma: A

randomised phase-III study from the Austrian Cancer Drug Therapy Working Group (NHL-14) // *Eur. J. Cancer.* - 2016. - Vol.58. – P.112-121.

79. Fried G., Regev T., Moskovitz M. Trastuzumab-related cardiac events in the treatment of early breast cancer // *Breast Cancer Res. Treat.* - 2013. – Vol.142 (1). – P.1–7.

80. Fung H.C., Stiff P., Schriber J. et al. Tandem autologous stem cell transplantation for patients with primary refractory or poor risk recurrent Hodgkin lymphoma // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2007. – Vol. 13(5). – P.594–600.

81. Gajewski J.L., Phillips G.L., Sobocinski K.A. et al. Bone marrow transplants from HLA identical siblings in advanced Hodgkin's disease // *J. Clin. Oncol.* – 1996. – Vol.14. – P. 572–578.

82. Galmes A., Gutiérrez A., Sampol A. et al. Long-term hematological reconstitution and clinical evaluation of autologous peripheral blood stem cell transplantation after cryopreservation of cells with 5% and 10% dimethylsulfoxide at 80 degrees C in a mechanical freezer // *Haematologica.* – 2007. – Vol. 92 (7). – P.986-989.

83. Gianni L., Herman E. H., Lipshultz S. E. et al. Anthracycline Cardiotoxicity: From Bench to Bedside // *J. Clin. Oncol.* - 2008. - Vol. 26, № 22. - P.3777-3784.

84. Girinsky T., Cordova A., Rey A. et al. Thallium-201 scintigraphy is not predictive of late cardiac complications in patients with Hodgkin's disease treated with mediastinal radiation // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2000. – Vol. 48. – P. 1503–1506.

85. Glanzmann C., Kaufmann P., Jenni R. et al. Cardiac risk after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease // *Radiother. Oncol.* – 1998. - Vol. 46. – P.51–62.

86. Goldberg M.A., Antin J.H., Guinan E.C. et al. Cyclophosphamide cardiotoxicity: an analysis of dosing as a risk factor // *Blood.* – 1986. – Vol.68 (5). – P.1114-1118.

87. Goyal G., Silberstein P.T., Armitage J.O. Trends in Use of Radiation Therapy for Hodgkin Lymphoma From 2000 to 2012 on the Basis of the National Cancer Data Base // *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* – 2016. – Vol.16 (1). – P.12-17.
88. Groarke J., Tong D., Khambhati J. et al. Breast cancer therapies and cardiomyopathy // *Med. Clin. North Am.* – 2012. – Vol.96 (5). – P.1001–1019.
89. Harris K. A Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocyte (hiPSC-CM) Multielectrode Array Assay for Preclinical Cardiac Electrophysiology Safety Screening // *Curr Protoc Pharmacol.* – 2015. – Vol. 8;71:11.
90. Hedrich W.D., Xiao J., Heyward S. et al. Activation of the Constitutive Androstane Receptor Increases the Therapeutic Index of CHOP in Lymphoma Treatment // *Mol. Cancer Ther.* – 2016. – Vol.15 (3). – P.392-401.
91. Hequet O., Le Q. H., Moullet I. et al. Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults // *J. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 22, № 10. — P. 1864 – 1871.
92. Herbay A., Dörken B., Mall G. et al. Cardiac damage in autologous bone marrow transplant patients: an autopsy study. Cardiotoxic pretreatment as a major risk factor // *Klin. Wochenschr.* – 1988. – Vol.66 (23). - P.1175-1181.
93. Hertenstein B., Stefanic M., Schmeiser T. et al. Cardiac toxicity of bone marrow transplantation: predictive value of cardiologic evaluation before transplant // *J. Clin. Oncol.* – 1994. – Vol.12(5). – P.998-1004.
94. Hertzberg M. Relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: what is the best salvage therapy and do we need RIC-alloSCT? // *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* – 2014. – Vol. 28 (1). – P. 123–147.
95. Holmgren G., Synnergren J., Andersson C. et al. MicroRNAs as potential biomarkers for doxorubicin-induced cardiotoxicity // *Toxicol In Vitro.* – 2016. – Vol.34. – P.26-34.
96. Hong R.A., Iimura T., Sumida K.N., Eager R.M. Cardio-oncology/onco-cardiology // *Clin. Cardiol.* – 2010. – Vol. 33 (12). – P.733–737.

97. Horacek J.M., Pudil R., Tichy M. et al. Biochemical markers and assessment of cardiotoxicity during preparative regimen and hematopoietic cell transplantation in acute leukemia // *Exp. Oncol.* – 2007. – Vol.29 (3). – P.243-247.
98. Hung O.Y., Brown J.R., Dai T. et al. Pattern of cardiac surveillance among patients with lymphoma receiving anthracycline-based chemotherapy // *BMJ Open.* – 2015. – Vol.6;5(10). - e008350.
99. Ishida S., Doki N., Shingai N, Yoshioka K, Kakihana K, Sakamaki H, Ohashi K. The clinical features of fatal cyclophosphamide-induced cardiotoxicity in a conditioning regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) // *Ann. Hematol.* – 2016. – Vol.95 (7). – P.1145-1150.
100. Jain C.K., Pradhan B.S., Banerjee S. et al. Sulfonoquinovosyl diacylglyceride selectively targets acute lymphoblastic leukemia cells and exerts potent anti-leukemic effects in vivo // *Sci Rep.* - 2015. - Jul 20;5:12082.
101. Jarfelt M., Andersen N.H., Glosli H. et al. Cardiac function in survivors of childhood acute myeloid leukemia treated with chemotherapy only: a NOPHO-AML study // *Eur. J. Haematol.* – 2016. – Vol.97 (1). – P.55-62.
102. Jensen B.V. Cardiotoxic consequences of anthracyclinecontaining therapy in patients with breast cancer // *Semin. Oncol.* — 2006. — Vol. 33, № 3, Suppl. 8. — P. 15 – 21. Review.
103. Josting A., Reiser M., Rueffer U. et al. Treatment of primary progressive Hodgkin's and aggressive non-Hodgkin lymphoma:is there a chance for cure? // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 18. – P.332–339.
104. Josting A., Muller H., Borchmann P. et al. Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28 (34). – P.5074–5080.
105. Jung G., Fajardo G., Ribeiro A. et al. Time-dependent evolution of functional vs. remodeling signaling in induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes and induced maturation with biomechanical stimulation // *FASEB J.* – 2016. – Vol.30 (4). – P.1464-1479.

106. Kakavas P.W., Ghalie R., Parrillo J.E. et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors in bone marrow transplant recipients with depressed left ventricular function // *Bone Marrow Transplant.* – 1995. – Vol.15(6) .- P.859-861.
107. Kelly H., Kimmick G., Dees E. C. et al. Response and cardiac toxicity of trastuzumab given in conjunction with weekly Paclitaxel after doxorubicin / cyclophosphamide // *Clin. Breast Cancer.* — 2006. — Vol. 7, № 3. — P. 237 – 243.
108. Kistler K.D., Kalman J., Sahni G. et al. Incidence and Risk of Cardiac Events in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma Versus Matched Patients Without Multiple Myeloma: An Observational, Retrospective, Cohort Study // *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* – 2017. – Vol.17(2). – P.89-96.
109. Kitaguchi T., Moriyama Y., Taniguchi T. et al. CSAHi study: Detection of drug-induced ion channel/receptor responses, QT prolongation, and arrhythmia using multi-electrode arrays in combination with human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes // *J. Pharmacol. Toxicol. Methods.* – 2017. - Feb 2. [Epub ahead of print]
110. Kopljar I., Gallacher D.J., De Bondt A. et al. Functional and Transcriptional Characterization of Histone Deacetylase Inhibitor-Mediated Cardiac Adverse Effects in Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes // *Stem Cells Transl. Med.* – 2016. – Vol.5(5). – P.602-612.
111. Kopljar I., De Bondt A., Vinken P. et al. Chronic drug-induced effects on contractile motion properties and cardiac biomarkers in human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes // *Br. J. Pharmacol.* – 2017. - Jan 17. [Epub ahead of print]
112. Krishnan G.S., Chaudhary V., Al-Janadi A. et al. BCNU toxicity presenting with a large pericardial and pleural effusion // *Ann. Transplant.* – 2008. – Vol. 13(1). – P.44-47.
113. Krishnan A., Palmer J.M., Tsai N.C. et al. Matched-cohort analysis of autologous hematopoietic cell transplantation with radioimmunotherapy versus total body irradiation-based conditioning for poor-risk diffuse large cell lymphoma // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2012. – Vol.18(3). – P.441-450.

114. Kuittinen T., Husso-Saastamoinen M., Sipola P. et al. Very acute cardiac toxicity during BEAC chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation // *Bone Marrow Transplant.* – 2005. – Vol.36 (12). – P.1077-1082.
115. Kupari M., Volin L., Suokas A. et al. Cardiac involvement in bone marrow transplantation: electrocardiographic changes, arrhythmias, heart failure and autopsy findings // *Bone Marrow Transplant.* – 1990. – Vol.5 (2). – P.91-98.
116. Lazzarini E., Balbi C., Altieri P. et al. The human amniotic fluid stem cell secretome effectively counteracts doxorubicin-induced cardiotoxicity // *Sci Rep.* – 2016. - Jul 21;6:29994.
117. Lehmann S., Isberg B., Ljungman P. et al. Cardiac systolic function before and after hematopoietic stem cell transplantation// *Bone Marrow Transplant.* 2000 Jul; 26(2):187-92.
118. Li J.Z., Tang X.N., Li T.T. et al. Paeoniflorin inhibits doxorubicin-induced cardiomyocyte apoptosis by downregulating microRNA-1 expression // *Exp. Ther. Med.* – 2016. – Vol.11 (6). – P.2407-2412.
119. Li X., Zhang R., Zhao B. et al. Cardiotoxicity screening: a review of rapid-throughput in vitro approaches // *Arch. Toxicol.* – 2016. -. Vol.90 (8). – P.1803-1816.
120. Ling L.H., Oh J.K., Schaff H.V. et al. Constrictive pericarditis in the modern era: evolving clinical spectrum and impact on outcome after pericardiectomy // *Circulation.* – 1999. – Vol. 100 (13). - P.1380–1386.
121. Lipshultz S.E., Lipsitz S.R., Sallan S.E. et al. Long-term enalapril therapy for left ventricular dysfunction in doxorubicin-treated survivors of childhood cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol.20 (23). – P.4517-4522.
122. Lipshultz S.E., Rifai N., Sallan S.E. et al. Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury // *Circulation.* - 1997. - Vol. 96. - P.2641-2648.
123. Madonna R., Cadeddu C., Deidda M. et al. Modelling chemotherapy-induced cardiotoxicity by human pluripotent stem cells // *Curr. Drug. Targets.* - 2016. - Apr 1. [Epub ahead of print].

124. Magdy T., Burmeister B.T., Burrige P.W. Validating the pharmacogenomics of chemotherapy-induced cardiotoxicity: What is missing? // *Pharmacol. Ther.* – 2016. – Vol.168 .- P.113-125.
125. Malhotra V., Dorr V. J., Ltss A. P. et al. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy with doxorubicin and docetaxel in locally advanced breast cancer // *Clin. Breast. Cancer.* - 2004. - Vol. 5, № 5. - P.377-384.
126. Maillet A., Tan K., Chai X. et al. Modeling Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in Human Pluripotent Stem Cell Derived-Cardiomyocytes // *Sci Rep.* – 2016. – Vol.4;6:25333.
127. Maraldo M.V., Giusti F., Vogelius I.R. et al. Cardiovascular disease after treatment for Hodgkin's lymphoma: an analysis of nine collaborative EORTC-LYSA trials // *Lancet Haematol.* – 2015. – Vol.2 (11). – P.492-502.
128. Martino M., Olivieri A., Offidani M. et al. Addressing the questions of tomorrow: melphalan and new combinations as conditioning regimens before autologous hematopoietic progenitor cell transplantation in multiple myeloma // *Expert. Opin. Investig. Drugs.* – 2013. – Vol.22 (5). – P.619-634.
129. Martino M., Morabito F., Messina G. et al. Fractionated infusions of cryopreserved stem cells may prevent DMSO-induced major cardiac complications in graft recipients // *Haematologica.* – 1996. - Vol.81(1). – P. 59-61.
130. Martino P., Micozzi A., Venditti M. et al. Catheter-related right-sided endocarditis in bone marrow transplant recipients // *Rev. Infect. Dis.* – 1990. – Vol.12 (2). – P.250-257.
131. Marty M., Cognetti F., Maraninchi D. et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2–positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol.23 (19). – P.4265–4674.
132. Masuko M., Ito M., Kurasaki T. et al. Plasma brain natriuretic peptide during myeloablative stem cell transplantation // *Intern Med.* – 2007 .- Vol.46(9). – P.551-555.

133. Mathieu M., Bartunek J., El Oumeiri B. et al. Cell therapy with autologous bone marrow mononuclear stem cells is associated with superior cardiac recovery compared with use of nonmodified mesenchymal stem cells in a canine model of chronic myocardial infarction // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2009. – Vol.138 (3). – P.646–653.

134. Mileshkin L.R., Seymour J.F., Wolf M.M. et al. Cardiovascular toxicity is increased, but manageable, during high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation for patients aged 60 years and older // *Leuk Lymphoma.* - 2005. – Vol. 46 (11). – P.1575-1579.

135. Minisini A. M., Andretta C., Fasola G. et al. Pegylated liposomal doxorubicin in elderly patients with metastatic breast cancer // *Expert Rev. Anticancer Ther.* — 2008. — Vol. 8, № 3. — P. 331 – 342.

136. Morschhauser F., Brice P., Ferme C. et al., GELA/SFGM Study Group. Riskadapted salvage treatment with single or tandem autologous stem-cell transplantation for first relapse/refractory Hodgkin's lymphoma: results of the prospective multicenter H96 trial by the GELA/SFGM study group // *Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26(36). – P.5980–5987.

137. Moskowitz C.H., Kewalramani T., Nimer S.D. et al. Effectiveness of high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with biopsyproven primary refractory Hodgkin's disease // *Br. J. Haematol.* – 2004. – Vol.124(5). – P.645–652.

138. Moudgil R., Yeh E.T. Mechanisms of Cardiotoxicity of Cancer Chemotherapeutic Agents: Cardiomyopathy and Beyond // *Can. J. Cardiol.* – 2016. – Vol.32 (7). – P.863-870.

139. Munker R., Lazarus H.M., Atkinson K. *The BMT Data Book*, 2nd ed. - Cambridge University Press, 2009. – 237 p.

140. Murbraech K., Holte E., Broch K. et al. Impaired Right Ventricular Function in Long-Term Lymphoma Survivors // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2016. – Vol.29 (6). – P.528-536.

141. Murdych T., Weisdorf D.J. Serious cardiac complications during bone marrow transplantation at the University of Minnesota, 1977-1997 // *Bone Marrow Transplant.* – 2001. – Vol.28 (3). – P.283-287.
142. Nagueh S.F., Sua H., Kopelen H.A. et al. Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2001. - Vol. 37. - P. 278-285.
143. Nakane T., Nakamae H., Koh H. et al. Heart rate variability during and after peripheral blood stem cell leukapheresis in autologous transplant patients and allogeneic transplant donors // *Int. J. Hematol.* – 2010. - Vol.91(3) . –P. 478-484.
144. Nousiainen T., Jantunen E., Vanninen E. et al. Acute neurohumoral and cardiovascular effects of idarubicin in leukemia patients // *Eur. J. Haematol.* – 1998. – Vol. 61(5). – P.347-353.
145. Nousiainen T., Vanninen E., Jantunen E. et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: long-term effects on myocardial cell integrity, cardiac adrenergic innervation and fatty acid uptake // *Clin. Physiol.* - 2001. - Vol. 21. - P. 123 – 128.
146. Nyhlén A., Ljungberg B., Nilsson-Ehle I. et al. Impact of combinations of antineoplastic drugs on intestinal microflora in 9 patients with leukaemia // *Scand. J. Infect. Dis.* – 2002. – Vol.34 (1). – P.17-21.
147. Olivieri J., Piero Perna G., Bocci C. et al. Modern Management of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity in Lymphoma Patients: Low Occurrence of Cardiotoxicity with Comprehensive Assessment and Tailored Substitution by Nonpegylated Liposomal Doxorubicin // *Oncologist.* – 2017. - Mar 8. [Epub ahead of print.
148. Oyama K., El-Nachef D., MacLellan W.R. Regeneration potential of adult cardiac myocytes // *CellRes.* – 2013. – Vol.23 (8). – P.978–979.
149. Park K.H., Kim S.Y., Gul R. et al. Fatty acids ameliorate doxorubicin-induced intracellular Ca<sup>2+</sup> increase and apoptosis in rat cardiomyocytes // *Biol. Pharm. Bull.* - 2008. - Vol. 31, № 5. - P. 809-815.

150. Passweg J.R., Baldomero H., Peters C. et al. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation // *Bone Marrow Transplant.* – 2014. – Vol.49 (6). – P.744-750.
151. Philip T., Biron P., Hervé P. et al. Massive BACT chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in 17 cases of non-Hodgkin's malignant lymphoma with a very bad prognosis // *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* – 1983. – Vol.19(10). – P.1371-1379.
152. Phillips G.L., Reece D.E. Clinical studies of autologous bone marrow transplantation in Hodgkin's disease // *Clin. Haematol.* – 1986. – Vol.15 (1). – P.151-166.
153. Pihkala J., Saarinen U.M., Lundström U. et al. Effects of bone marrow transplantation on myocardial function in children // *Bone Marrow Transplant.* – 1994. – Vol.13 (2). –P.149-155.
154. Pituskin E., Haykowsky M., Mackey J. et al. Rationale and design of the multidisciplinary approach to novel therapies in cardiology oncology research trial (MANTICORE101–breast): a randomized, placebo-controlled trial to determine if conventional heart failure pharmacotherapy can prevent trastuzumab-mediated left ventricular remodeling among patients with HER2+ early breast cancer using cardiac MRI // *BMC Cancer.* – 2011. – Vol.11. – P.318.
155. Popat S., Smith I.E. Therapy Insight: anthracyclines and trastuzumab – the optimal management of cardiotoxicside effects // *Nat. Clin. Pract. Oncol.* – 2008. – Vol. 5 (6). – P.324-335.
156. Quinn J.P., Counts G.W., Meyers J.D. Intracardiac infections due to coagulase-negative Staphylococcus associated with Hickman catheters // *Cancer.* – 1986. – Vol.57 (5). – P.1079-1082.
157. Rapoport A.P., Rowe J.M., Packman C.H. et al. Cardiac arrest after autologous marrow infusion // *Bone Marrow Transplant.* – 1991. – Vol.7 (5). –P.401-403.

158. Roca-Alonso L., Pellegrino L., Castellano L., Stebbing J. Breast cancer treatment and adverse cardiac events: what are the molecular mechanisms? // *Cardiology*. - 2012. – Vol.122 (4). – P.253–259.

159. Romond E.H., Jeong J.H., Rastogi P. et al. Seven- year follow-up assessment of cardiac function in NSABPB-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor2–positive breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol.30 (31). – P.3792–3799.

160. Rozados V.R., Hinrichsen L.I., Binda M.M. et al. Lovastatin enhances the antitumoral and apoptotic activity of doxorubicin in murine tumor models // *Oncol. Rep.* - 2008. - Vol. 19, № 5. - P.1205-1211.

161. Rubart M., Field L.J. Cardiac regeneration: repopulating the heart // *Annu Rev. Physiol.* – 2006. – Vol.68. – P.29–49.

162. Ruiz-Soto R., Sergent G., Gisselbrecht C. et al. Estimating late adverse events using competing risks after autologous stem-cell transplantation in aggressive non-Hodgkin lymphoma patients // *Cancer*. – 2005. – Vol.104 (12). - P.2735-2742.

163. Saito Y., Susukida I., Uzuka Y., Kanai H. Noninvasive early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in patients with hematologic malignancies using the phased tracking method // *Cancer Med.* – 2016. – Vol.5(9). – P.2276-2285.

164. Sala L., Bellin M., Mummery C.L. Integrating cardiomyocytes from human pluripotent stem cells in safety pharmacology: has the time come? // *Br. J. Pharmacol.* – 2016. - Sep 19. [Epub ahead of print].

165. Salloum E., Jillella A.P., Nadkarni R. et al. Assessment of pulmonary and cardiac function after high dose chemotherapy with BEAM and peripheral blood progenitor cell transplantation // *Cancer*. – 1998. – Vol. 82(8). – P.1506-1512.

166. Schmitz N., Pfistner B., Sextro M. et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy requiring autologous haemopoietic stem cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: A randomised trial // *Lancet*. – 2002. – Vol.359. – P.2065–3071.

167. Schultz-Hector S., Trott K.R. Radiation-induced cardiovascular diseases: is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data? // *Int. J. Radiat Oncol. Biol. Phys.* – 2007. – Vol.67 (1). – P.10–18.
168. Seidman A., Hudis C., Pierri M. et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol.20 (5). – P.1215-1221.
169. Sethi T.K., Basdag B., Bhatia N. et al. Beyond Anthracyclines: Preemptive Management of Cardiovascular Toxicity in the Era of Targeted Agents for Hematologic Malignancies // *Curr. Hematol. Malig. Rep.* – 2017. - Feb 23. [Epub ahead of print]
170. Sharma A., Burridge P., McKeithan W. et al. High-throughput screening of tyrosine kinase inhibitor cardiotoxicity with human induced pluripotent stem cells // *Sci Transl. Med.* – 2017. – Vol.9 (377). pii: eaaf2584.
171. Silber J.H., Cnaan A., Clark B.J. et al. Enalapril to prevent cardiac function decline in long-term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol.22 (5). – P.820-828.
172. Sirenko O., Grimm F., Ryan K. et al. In vitro cardiotoxicity assessment of environmental chemicals using an organotypic human induced pluripotent stem cell-derived model // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2017. - Mar 1. [Epub ahead of print]
173. Sirohi B., Powles R., Treleaven J. et al. The role of autologous transplantation in patients with multiple myeloma aged 65 years and over // *Bone Marrow Transplant.* – 2000. – Vol.25 (5). – P.533-539.
174. Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S. et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2 // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol.344 (11). – P.783-792.
175. Snowden J.A., Hill G.R., Hunt P. et al. Assessment of cardiotoxicity during haemopoietic stem cell transplantation with plasma brain natriuretic peptide // *Bone Marrow Transplant.* – 2000. – Vol.26 (3). – P.309-313.
176. Soliman N., Abd-Allah S.H., Hussein S., Alaa Eldeen M. Factors enhancing the migration and the homing of mesenchymal stem cells in experimentally induced cardiotoxicity in rats // *IUBMB Life.* - 2017. - Vol.69 (3). – P.162-169.

177. Stellitano A., Fedele R., Barilli S. et al. Chemotherapy And Cardiotoxicity In Hematologic Malignancies: A Review // *Curr Cancer Drug Targets*. – 2016. - Nov 21. [Epub ahead of print].
178. Stillitano F., Hansen J., Kong C. et al. Modeling susceptibility to drug-induced long QT with a panel of subject-specific induced pluripotent stem cells // *Elife*. – 2017. - Jan 30;6. pii: e19406.
179. Stillwell E.E., Wessler J.D., Rebolledo B.J. et al. Retrospective outcome data for hematopoietic stem cell transplantation in patients with concurrent coronary artery disease // *Biol. Blood Marrow Transplant*. – 2011. – Vol.17 (8). – P.1182-1186.
180. Strauer B.E., Brehm M., Zeus T. et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans // *Circulation*. – 2002. – Vol.106 (15). – P.1913–1918.
181. Stuart M.J., Chao N.S., Horning S.J. et al. Efficacy and toxicity of a CCNU-containing high-dose chemotherapy regimen followed by autologous hematopoietic cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's disease // *Biol. Blood Marrow Transplant*. – 2001. – Vol. 7 (10). – P.552-560.
182. Styler M.J., Topolsky D.L., Crilley P.A. et al. Transient high grade heart block following autologous bone marrow infusion // *Bone Marrow Transplant*. – 1992. – Vol.10 (5). – P.435-438.
183. Sureda A., Canals C., Arranz R. et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study — a prospective clinical trial by the Grupo Espanol de Linfomas/Trasplante de Medula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation // *Haematologica*. – 2012. – Vol. 97(2). – P.310–317.
184. Sureda A., Robinson S., Canals C. et al. Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: An analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation // *J. Clin. Oncol*. – 2008. – Vol.26(2). - P.455–462.

185. Suzuki T., Hayashi D., Yamazaki T. et al. Elevated B-type natriuretic peptide levels after anthracycline administration // *Am. Heart J.* – 1998. - Vol.136 (2). – P.362-363.
186. Swain S.M., Whaley F.S., Ewer M.S. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: A retrospective analysis of three trials // *Cancer.* - 2003. - Vol.97. - P.2869-2879.
187. Sweetenham J.W., Carella A.M., Taghipour G. et al. High dose therapy and autologous stem cell transplantation for adult patients with Hodgkin's disease who fail to enter remission after induction chemotherapy: Results in 175 patients reported to the EBMT // *J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol.17. - P.3101–3119.
188. Toltz A., Shin N., Mitrou E. et al. Late radiation toxicity in Hodgkin lymphoma patients: proton therapy's potential // *J. Appl. Clin. Med. Phys.* – 2015. –Vol.16 (5). – P.167-178.
189. Tyndall A., Passweg J., Gratwohl A. Haemopoietic stem cell transplantation in the treatment of severe autoimmune diseases 2000 // *Ann. Rheum. Dis.* – 2001. – Vol.60 (7). – P.702-707.
190. Ulrickson M., Aldridge J., Kim H.T. et al. Busulfan and cyclophosphamide (Bu/Cy) as a preparative regimen for autologous stem cell transplantation in patients with non-Hodgkin lymphoma: a single-institution experience // *Biol. Blood Marrow Transplant.* - 2009. – Vol.15 (11). – P.1447-1454.
191. Van Dalen E., Caron H., Dickinson H. et al. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2008. — Vol. 2. — CD003917.
192. Velez J.M., Miriyala S., Nithipongvanitch R. et al. p53 Regulates oxidative stress-mediated retrograde signaling: a novel mechanism for chemotherapy –induced cardiac injury // *PLoSOne.* – 2011. – Vol.6(3). – P.18005.
193. Von Hoff D.D., Layard M.W., Basa P. et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure // *Ann. Intern. Med.* - 1979. - Vol. 91, № 5. - P. 710-717.

194. Wardley A.M., Jayson G.C., Swindell R. et al. Prospective evaluation of oral mucositis in patients receiving myeloablative conditioning regimens and haemopoietic progenitor rescue // *Br. J. Haematol.* – 2000. – Vol.110 (2). – P.292-299.
195. White M.C., Pang L., Yang X. MicroRNA-mediated maturation of human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes: Towards a better model for cardiotoxicity? // *Food Chem. Toxicol.* – 2016. – Vol.98 (Pt. A). – P.17-24.
196. Xu P., Zuo H., Chen B. et al. Doxorubicin-loaded platelets as a smart drug delivery system: An improved therapy for lymphoma // *Sci Rep.* – 2017, - Vol.15;7:42632.
197. Xue K., Gu J., Zhang Q. et al. Cardiotoxicity as indicated by LVEF and troponin T sensitivity following two anthracycline-based regimens in lymphoma: Results from a randomized prospective clinical trial // *Oncotarget.* - 2016. – Vol.7(22). – P.32519-23531.
198. Yeh E.T., Bickford C.L. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management // *J. Am. Coll Cardiol.* – 2009. – Vol.53 (24). - P.2231–2347.
199. Yu A.F., Jones L.W. Modulation of cardiovascular toxicity in Hodgkin lymphoma: potential role and mechanisms of aerobic training // *Future Cardiol.* – 2015. – Vol.11 (4). – P.441-452.
200. Zaucha-Pramo A., Sadurska E., Drabko K., Kowalczyk J.R. Can we find a good biochemical marker of early cardiotoxicity in children treated with haematopoietic stem cell transplantation? // *Contemp Oncol (Pozn).* – 2016. – Vol.20 (3). – P.220-224.
201. Zhang J., Cui X., Yan Y. et al. Research progress of cardioprotective agents for prevention of anthracycline cardiotoxicity // *Am. J. Transl. Res.* - 2016. – Vol.8 (7). – P.2862-2875.
202. Zhao Y., Korolj A., Feric N., Radisic M. Human pluripotent stem cell-derived cardiomyocyte based models for cardiotoxicity and drug discovery // *Expert. Opin. Drug. Saf.* - 2016. – Vol.15 (11). – P.1455-1458.

203. Zidan A., Sherief L.M., El-sheikh A. et al. NT-proBNP as early marker of subclinical late cardiotoxicity after doxorubicin therapy and mediastinal irradiation in childhood cancer survivors // *Dis. Markers*. - 2015;2015:513219.

204. Zver S., Zadnik V., Bunc M., et al. Cardiac toxicity of high-dose cyclophosphamide in patients with multiple myeloma undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation // *Int J Hematol*. – 2007. – Vol.85 (5). – P.408-414.

205. Zver S., Zadnik V., Cerneć P. et al. Cardiac toxicity of high-dose cyclophosphamide and melphalan in patients with multiple myeloma treated with tandem autologous hematopoietic stem cell transplantation // *Int. J. Hematol*. – 2008. – Vol.88 (2). – P.227-236.