

Cardiotoxicity of high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematological malignanciesV.O. Sarzhevsky, D.S. Kolesnikova,
V.Ya. Melnichenko, and V.P. Tyurin**ABSTRACT**

This review presents the recent data on cardiotoxicity of high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation in patients with hematological malignancies. The article includes detailed description of the methods used for cardiotoxicity assessment and clinical features of early and late cardiac complications. Also, the approaches to prevention and treatment of cardiotoxicity in this group of patients are suggested.

Keywords: cardiotoxicity, high-dose chemotherapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation.

N.I. Pirogov National Medical Surgical Center, RF Ministry of Health
105203, ul. Nizhnaya Pervomayskaya, d. 70, Moscow, Russian Federation

V.O. Sarzhevskiy, MD, PhD, Assistant professor, Division of hematology
and cell therapy, IPGE, FSI N.I. Pirogov NMSC
vladsar@pochta.ru

D.S. Kolesnikova, MD

V.Ya. Melnichenko, MD, PhD, DSci, Prof., Head of Division of hematology and
cell therapy, IPGE, FSI N.I. Pirogov NMSC

V.P. Tyurin, MD, PhD, DSci, Prof., Chief physician, FSI N.I. Pirogov NMSC

Correspondence should be sent to V.O. Sarzhevskiy

105203, ul. Nizhnaya Pervomayskaya, d. 70, Moscow, Russian Federation
Тел: +7(495)6037218

Корреспондентский адрес:

В.О. Саржевский
105203, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Москва, Российская Федерация
Тел: +7(495)6037218

Принято в печать: 21 мая 2013 г

Кардиотоксичность высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации костного мозга при онкогематологических заболеваниях

В.О. Саржевский, Д.С. Колесникова, В.Я. Мельниченко, В.П. Тюрин

РЕФЕРАТ

В обзоре представлены современные данные, касающиеся кардиотоксичности высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации костного мозга (периферических кроветворных стволовых клеток) при онкогематологических заболеваниях. Дана подробная информация о методах исследования, используемых для оценки кардиотоксичности, представлены клинические особенности кардиальных осложнений на всех этапах проведения трансплантации (мобилизация, кондиционирование, ранний посттрансплантационный период) и в более поздние сроки после окончания лечения. Приведены подходы к профилактике и лечению кардиотоксичности у данной категории больных.

Ключевые слова:

кардиотоксичность, высокодозная химиотерапия, аутологичная трансплантация костного мозга.

ВВЕДЕНИЕ

Высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией костного мозга (аутоТКМ) как метод лечения злокачественных новообразований кроветворной и лимфоидной тканей начал использоваться с середины 80-х годов XX в. [1, 2]. В этот же период в доступной медицинской литературе уже начали появляться сообщения о кардиотоксичности ВДХТ и трансплантации [3]. В одной из первых работ, посвященных кардиотоксическим эффектам, авторы показали, что в группе из 63 больных (57 аутологичных трансплантаций, 6 — аллогенных) 6 летальных исходов были связаны с кардиомиопатиями и перикардитом, в 14 случаях имела тяжелая сердечная недостаточность, в 7 — изолированный перикардит и в 32 — аритмии [3]. Такой высокий уровень кардиоток-

сичности объяснялся главным образом использованием высоких доз циклофосфида в режимах кондиционирования. Наиболее кардиотоксичными оказались дозы циклофосфида, превышающие 1,55 г/м²/сут в течение 4 дней [4]. В дальнейшем, по мере модификации протоколов кондиционирования (в т. ч. использование меньших доз циклофосфида или исключение его из протоколов), количество осложнений из-за кардиотоксичности регистрировалось все реже.

В настоящее время уровень фатальной кардиотоксичности, обусловленной непосредственно режимом кондиционирования, регистрируется не более чем у 1 % больных [5]. Все большую актуальность в последние годы приобретают отдаленные проявления кардиотоксичности ВДХТ и аутоТКМ (или периферических кроветворных стволовых клеток),

которые могут значимо снижать качество жизни больных и быть непосредственной причиной смерти.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КАРДИТОКСИЧНОСТИ ВДХТ И АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Лабораторные методы исследования кардиотоксичности при аутоТКМ

Лабораторные методы диагностики кардиотоксичности включают исследование уровня тропонинов и натрийуретических пептидов. Исключительно редко с данной целью определяют уровень кардиоспецифических ферментов.

Тропонин

Тропоины (тропонин I и тропонин T) сыворотки — высокочувствительные маркеры повреждения кардиомиоцитов, а определение их концентрации в сыворотке считается основой в диагностике ишемического повреждения миокарда. Повышение уровня тропонинов может быть и вследствие кардиотоксического действия химиопрепаратов, используемых в онкологической практике [6]. В общей популяции больных (солидные новообразования, новообразования кроветворной системы), получающих ВДХТ с потенциально кардиотоксичными цитостатическими препаратами, повышение уровня тропонинов регистрируется с частотой до 30 % [7, 8]. При ВДХТ с аутоТКМ доля пациентов с повышенным показателем тропонина составляет не более 10 % [9, 10]. Меньшее число пациентов с повышенным уровнем тропонина при аутоТКМ по сравнению с общей популяцией, получающей ВДХТ, вероятно, связано с отбором больных для трансплантации. Механизмы, приводящие к увеличению концентрации тропонинов в сыворотке крови онкологических больных при проведении химиотерапии и после ее окончания, точно не изучены. Низкий риск развития кардиальной патологии, отсутствие данных об изменениях коронарного русла, в большинстве случаев нормальные показатели ЭКГ и ЭхоКГ у пациентов перед проведением ВДХТ, у которых в последующем регистрируется повышение уровня тропонина, указывают на отсутствие ишемического фактора гипертропонинемии [8]. Ишемическую теорию повреждения кардиомиоцитов при химиотерапии опровергает и тот факт, что повышение уровня маркера может определяться через 1 мес. и более после окончания лечения [11], тогда как классической для острого коронарного повреждения бывает нормализация уровня тропонина спустя 10 дней после регистрации острой фазы инфаркта миокарда.

Наиболее приемлемой считается гипотеза о непосредственном остром токсическом воздействии химиопрепаратов на кардиомиоциты, приводящем к их некрозу. Ввиду того, что уровень тропонина может повышаться и достигать своего пика в различный срок после окончания химиотерапии [11], целесообразно исследовать несколько проб крови. Чем раньше после окончания лечения определяется повышение уровня маркера, тем выше вероятность развития в последующем дисфункции левого желудочка [8]. Если повышенный уровень тропонина определяется спустя 1 мес. после окончания химиотерапии, то риск развития клинически значимой кардиальной патологии составляет 85 % в течение первого года наблюдения [8, 12].

Натрийуретические пептиды

Натрийуретические пептиды — предсердный, мозговой, С-натрийуретический — представляют собой гормоны одного семейства, которые секретируются в предсердиях, желудочках сердца и эндотелиальных клетках сосудов соответственно. Эти гормоны являются регуляторами водно-солевого обмена в организме и участвуют в регуляции АД. Механизм физиологической регуляции реализуется за счет антагонистического действия в отношении альдостерон/ренин-ангиотензиновой системы, в результате чего уменьшается реабсорбция натрия в дистальных канальцах почек, усиливается его выделение с мочой, что ведет к диуретическому эффекту. Основным стимулом секреции натрийуретических пептидов служит увеличение давления в камерах сердца (в т. ч. и при патологических состояниях, когда имеет место дисфункция левого желудочка). Мозговой гормон (BNP, brain natriuretic peptide) — наиболее чувствительный маркер желудочковой дисфункции (термин «мозговой» этот вид пептида получил из-за того, что впервые был выделен из мозга свиньи). В лабораторной диагностике используется также NT-proBNP (N-концевой мозговой натрийуретический пропептид), который образуется после отщепления от предшественника мозгового натрийуретического пептида (proBNP) активного мозгового натрийуретического пептида (BNP). BNP и NT-proBNP используются в кардиологической практике для диагностики и мониторинга хронической сердечной недостаточности [13].

Первые попытки применить BNP и NT-proBNP для оценки кардиотоксичности в онкологической практике предпринимались в конце 90-х годов прошлого столетия [14, 15]. Исследователи выявили повышение уровня натрийуретических пептидов у пациентов, получавших антрациклины. В последующем роль BNP и NT-proBNP в отношении кардиотоксичности изучалась в нескольких исследованиях, отличавшихся как характеристиками пациентов (возраст, нозологии, число включенных в исследование больных), так и дизайном, поставленными целями [6]. Однозначных выводов в отношении практического использования данных биохимических маркеров для оценки и прогноза кардиотоксичности в общей популяции онкологических больных, получающих химиотерапию, сделано не было [6].

Доступных в литературе работ, в которых оценивается роль BNP и NT-proBNP при ВДХТ и аутологичной трансплантации у больных с онкогематологическими заболеваниями, в настоящее время немного [9, 10, 16–18]. В большинстве исследований было отмечено повышение уровня BNP (или NT-proBNP) после трансплантации в сравнении с исходными показателями. Повышенный уровень маркера может сохраняться в течение длительного времени после завершения лечения, что важно в плане мониторинга кардиотоксичности [10, 17]. Существует мнение, что BNP и NT-proBNP могут быть прогностическими маркерами кардиотоксичности после трансплантации, причем более чувствительными, чем уровень тропонина и данные ЭхоКГ [10, 18], хотя в одном из исследований BNP, по мнению авторов, не показал своей прогностической значимости. Показатели маркера значимо не отличались в группе больных, у которых кардиотоксичность после трансплантации проявлялась в виде снижения фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), от группы пациентов

с нормальными эхокардиографическими показателями при мониторинге [9].

При оценке уровня маркеров следует учитывать другие причины, приводящие к росту показателя, в частности почечную недостаточность. Имеющиеся данные свидетельствуют о прямой связи между уровнем креатинина и BNP [16] (однако в этом исследовании уровень креатинина оставался в пределах нормальных значений). Также отмечено, что повышение уровня BNP значимо коррелирует с использованием циклофосамида в режиме кондиционирования [16] и высокой кумулятивной дозой антрациклинов ($> 450 \text{ мг/м}^2$) [10]. Тем не менее нет четких данных о том, какие показатели BNP и NT-проBNP можно считать значимыми в плане оценки и прогноза кардиотоксичности ВДХТ с аутоТКМ при онкогематологических заболеваниях.

ЭКГ и ЭхоКГ

ЭКГ — наиболее часто используемый метод мониторинга кардиотоксичности ВДХТ и аутоТКМ. Изменения на ЭКГ выявляются практически у всех больных, получающих данный вид лечения. Наиболее распространены нарушения ритма сердца в виде синусовой тахикардии, синусовой брадикардии и экстрасистолии (чаще — предсердной). Перечисленные выше нарушения неспецифичны и могут быть связаны не только с непосредственным токсическим воздействием химиопрепаратов, но и с другими факторами (анемия, лихорадка, инфекции, электролитные нарушения и др.). Реже выявляются более серьезные аномалии ритма и проводимости: желудочковая экстрасистолия, пароксизмальная тахикардия, фибрилляция и трепетание предсердий, атриовентрикулярная блокада различных степеней (в т. ч. и полная), внутрисердечные блокады [19, 20]. Могут регистрироваться изменения сегмента ST и зубца T, снижение вольтажа комплекса QRS [3, 19]. В целом частота серьезных нарушений, требующих специфической антиаритмической терапии, невелика и составляет примерно 1 % наблюдений [21].

ЭхоКГ традиционно считается основным методом, позволяющим как оценивать исходное состояние сердца перед проведением ВДХТ, так и мониторировать в последующем возможные кардиотоксические эффекты. Наиболее частым параметром, измеряемым при ЭхоКГ, является ФВЛЖ. Снижение ФВЛЖ $< 40\text{—}45\%$ может стать противопоказанием к проведению ВДХТ и ТКМ [21]. При ЭхоКГ оцениваются те же параметры, что и в кардиологической практике. Однако в отличие от общей когорты кардиологических пациентов, спектр выявляемых при ЭхоКГ нарушений у онкогематологических больных, получивших ВДХТ и аутоТКМ, значимо уже (факт, объясняющийся отбором больных). У последних наиболее часто выявляют изменения параметров, отражающих систолическую и диастолическую дисфункции. Проявлением систолической дисфункции может быть снижение показателя ФВЛЖ после проведения ВДХТ и аутоТКМ, причем как в ранний, так и поздний посттрансплантационный период [9, 22]. В абсолютном большинстве случаев снижение ФВЛЖ бессимптомное. Нарушения диастолической функции проявляются в изменениях показателей скорости раннего (Е) и позднего (А) наполнения ЛЖ и их соотношения (Е/А), измеренные с помощью доплер-ЭхоКГ. Проведенные исследования показывали снижение соотношения Е/А

[22, 23], что обычно соответствует легкой степени диастолической дисфункции. Перспективным направлением для оценки ранней диастолической дисфункции ЛЖ считается использование импульсно-волновой тканевой доплерографии фиброзного кольца митрального клапана [24]. По аналогии с трансмитральным кровотоком (ранним — Е и поздним — А) максимальные скорости диастолических движений фиброзного кольца чаще всего обозначаются прописными буквами «Е» и «А» со штрихом или строчными буквами «е» и «а» (Е', е и А', а соответственно). Также оценивается соотношение этих двух показателей (Е'/А', е/а). Считается, что именно изменение величины импульсно-волновой тканевой доплерографии фиброзного кольца митрального клапана наиболее чувствительно в плане оценки ранней диастолической дисфункции ЛЖ [25].

Примечательно, что снижение ФВЛЖ и диастолическая дисфункция развиваются уже на этапе немиелоаблативной ВДХТ, предшествующей миелоаблативной ВДХТ и трансплантации [26].

МРТ сердца и сцинтиграфия миокарда

МРТ сердца в настоящее время — метод, исключительно редко используемый для оценки кардиотоксичности ВДХТ и аутоТКМ. В доступной литературе имеется лишь несколько сообщений, в которых состояние сердечно-сосудистой системы оценивалось посредством МРТ [27, 28]. Так, определяя кардиотоксичность высоких доз циклофосамида, входящего в режим кондиционирования ВЕАС, с помощью МРТ, авторы выявили увеличение конечного систолического объема левого предсердия и конечного диастолического и систолического объемов ЛЖ при отсутствии достоверных изменений показателя ФВЛЖ [27].

Сцинтиграфия миокарда, широко применяемая в кардиологической практике для оценки перфузии и сократительной способности миокарда ЛЖ, в настоящее время относительно редко включается в перечень обследования пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Имеется ряд сообщений, в которых с помощью сцинтиграфии миокарда оценивали токсические эффекты химио- и лучевой терапии у пациентов с лимфомой Ходжкина [29–31]. Примечательно, что результаты исследований отличались в зависимости от того, какой из радиофармпрепаратов был использован. Сцинтиграфия с ^{201}Tl выявляла нарушения перфузии миокарда примерно у 70 % больных лимфомой Ходжкина, получивших лучевую терапию как единственный метод лечения или в сочетании с химиотерапией [29, 30]. При использовании радиофармпрепаратов, меченных $^{99\text{m}}\text{Tc}$, доля пациентов с дефектами перфузии составляла лишь 5 % [31]. Такие существенные отличия связаны, вероятно, с тем, что исследования с ^{201}Tl , практически уже не используемым в настоящее время, датируются 1980–1990-ми годами, когда режимы лучевой терапии отличались значимо большей лучевой нагрузкой и, соответственно, большим кардиотоксическим воздействием. Кроме того, развитие метода (уход от методики планарного исследования и выполнение однофотонной эмиссионной КТ, в т. ч. с синхронизацией ЭКГ, когда в большинстве случаев используется $^{99\text{m}}\text{Tc}$), возможно, позволило исключить ложноположительные результаты. Исследований, в которых для оценки кардиотоксичности ВДХТ и аутоТКМ у онкогематологических больных использовалась сцинтиграфия миокарда (рис. 1),

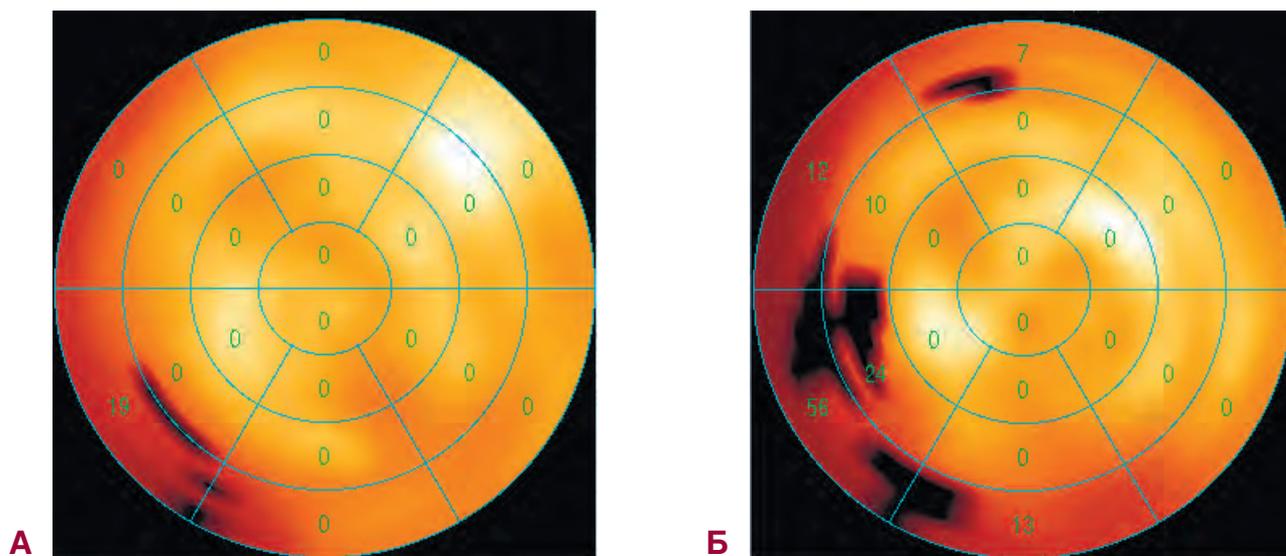


Рис. 1. Сцинтиграфия. Зоны гипоперфузии миокарда левого желудочка у больного с неходжкинской лимфомой: А — до высокодозной химиотерапии и аутоТКМ; Б — после высокодозной химиотерапии и аутоТКМ

в доступной литературе представлено немного. В одном наблюдении [32] с помощью сцинтиграфии миокарда оценивали динамику изменения ФВЛЖ у пациентов с лимфомами (неходжкинские лимфомы, лимфома Ходжкина) после ВДХТ по схеме BEAM и аутоТКМ: метод не выявил значимых изменений показателя ФВЛЖ. В другом исследовании [33] авторы обнаружили корреляцию между частотой кардиологических осложнений и снижением показателя ФВЛЖ < 55 %, измеренного до трансплантации с помощью сцинтиграфии миокарда.

Гистологические исследования

Материал для гистологического исследования миокарда у больных после ВДХТ и аутоТКМ, был получен исключительно при аутопсиях. Кроме описания многочисленных клинических случаев умерших после проведения аутоТКМ в доступной литературе цитируется исследование, выполненное на материале аутопсий 7 пациентов [34]. Авторы обнаружили участки коагуляционного некроза в миокарде, а также гистологические изменения, аналогичные тем, которые встречаются у больных с высокой кумулятивной дозой антрациклинов (глыбчатый хроматин ядер и вакуолизация миокардиоцитов, диффузный интерстициальный миокардиальный фиброз).

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ ПРИ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Использование антрациклинов в курсах химиотерапии, предшествующих трансплантации

Ввиду того, что антрациклины являются наиболее кардиотоксичными из всех известных в настоящее время химиопрепаратов в онкологии, их использование до ТКМ не может быть проигнорировано при обсуждении кардиальных осложнений, связанных с трансплантацией.

В одном из первых исследований, посвященных оценке риска кардиальных осложнений ВДХТ и ТКМ, авторы не выявили взаимосвязи между кумулятивной дозой антрациклинов в предтрансплантационных курсах химиотерапии и степенью снижения ФВЛЖ, измеренной

с помощью сцинтиграфии миокарда до трансплантации [35]. Не было показано корреляции и с частотой клинически значимых кардиотоксических эффектов после ВДХТ и трансплантации.

Напротив, в более позднем исследовании [33] предтрансплантационный показатель ФВЛЖ < 55 % определялся в подавляющем большинстве случаев у больных, получавших ранее антрациклины (18 из 22). Кроме того, в этой группе больных статистически значимо чаще выявлялись и кардиальные осложнения после трансплантации. Однако эти осложнения были клинически незначимыми.

В одной из работ [36] исследователи также определили более низкие показатели ФВЛЖ у пациентов, получавших антрациклины перед ВДХТ и аутоТКМ. Тем не менее после трансплантации предполагаемого дальнейшего снижения ФВЛЖ в этой группе больных отмечено не было.

При анализе поздних осложнений ВДХТ и аутоТКМ было выявлено, что кумулятивная доза антрациклинов более 250 мг/м² значительно повышает риск застойной сердечной недостаточности (ЗСН) [37].

Обобщая имеющиеся данные, можно сделать вывод, что использование антрациклинов в предшествующих трансплантации курсах химиотерапии, вероятно, не повышает риск острой клинически значимой кардиотоксичности, но способствует развитию ЗСН в отдаленный период.

Кардиологические и другие заболевания и синдромы, имевшие место до трансплантации и не связанные с предшествующим противоопухолевым лечением

У онкологических больных в качестве сопутствующих может определяться широкий спектр заболеваний, потенциально усугубляющих кардиотоксичность ВДХТ и аутоТКМ. Это как собственно заболевания сердечно-сосудистой системы, так и другая патология. Сердечно-сосудистые заболевания в данном контексте включают гипертоническую болезнь, ишемическую болезнь сердца (ИБС), изолированные синдромы нарушения ритма и проводимости сердца (например, синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта [WPW]). Наиболее часто встречающиеся варианты ИБС — стабильная стенокардия напряжения (начальные функциональные классы), кардиосклероз,

нарушения сердечного ритма. К другим заболеваниям, которые могут быть фоном для кардиотоксичности ВДХТ и аутоТКМ, относятся сахарный диабет, дислипидемия, болезни щитовидной железы. Было доказано [37], что артериальная гипертензия и диабет значимо повышают риск ЗСН у пациентов после аутоТКМ, получивших в предшествовавших трансплантации курсах химиотерапии антрациклины в кумулятивной дозе более 250 мг/м². Также в одном из исследований [38] сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе оказались факторами, связанными с высокой частотой осложнений (тяжелые инфекции, острая почечная недостаточность, нарушение функции печени, ЗСН) у больных после ВДХТ и аутоТКМ. Наличие пароксизмальной формы мерцательной аритмии может способствовать развитию пароксизма при проведении трансплантации и в ранний посттрансплантационный период. Изменения клапанного аппарата сердца после лучевой терапии на область средостения — predisposing фактор возникновения инфекционного эндокардита после ТКМ. WPW-синдром может стать причиной пароксизмов суправентрикулярной тахикардии после трансплантации [39]. Парадоксально, что патология коронарных сосудов, выявлявшаяся до трансплантации, не оказывала значимого влияния ни на трансплантационную летальность, ни на летальность в течение 1 года после ТКМ, так же как и на срок пребывания в реанимации и общую длительность госпитализации [40].

Кардиотоксичность при мобилизации стволовых кроветворных клеток

Этап мобилизации и сбора стволовых кроветворных клеток (СКК) может вносить свой вклад в развитие кардиотоксичности при трансплантации. В доступной литературе отсутствуют данные о частоте кардиальных осложнений у пациентов с онкогематологическими заболеваниями в период мобилизации и сбора СКК, но известно, что в общей когорте пациентов с аутоиммунными заболеваниями, которым планировалось проведение трансплантации, летальность на этапе мобилизации составляла 1,5 % [41].

Важными в патогенетическом плане могут быть три аспекта: 1) использование цитостатиков (в частности, циклофосфида) в относительно высоких дозах для мобилизации СКК; 2) введение стимуляторов лейкопоэза (гранулоцитарного [Г-КСФ] или гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора [ГМ-КСФ]); 3) относительно быстрое изменение объема циркулирующей крови непосредственно в период сбора периферических СКК.

Факт, что цитостатические препараты, в первую очередь циклофосфамид, могут оказывать кардиотоксическое действие, никем не отрицается. Каким же образом цитостатическая терапия на этапе мобилизации ухудшает состояние сердечно-сосудистой системы, неизвестно, ввиду того, что исследователи обычно оценивают кардиотоксичность после трансплантации, когда уже введены и химиопрепараты, входящие в состав режима кондиционирования.

Г-КСФ и ГМ-КСФ могут обладать собственной кардиотоксичностью. В литературе имеются данные об ишемических кардиальных осложнениях на фоне введения Г-КСФ [42].

Быстрое, хотя и незначительное, изменение объема циркулирующей крови во время лейкоцитафереза может

значимо изменять функциональное состояние сердечно-сосудистой системы. Это доказывают результаты исследования вариабельности сердечного ритма пациентов, которым планировалась аутотрансплантация, в сравнении со здоровыми донорами [43]. У пациентов во время лейкоцитафереза показатели вариабельности сердечного ритма были за пределами нормальных значений и в целом значимо хуже, чем у здоровых лиц.

Кардиотоксичность режима кондиционирования

Кардиотоксичность при кондиционировании определяется главным образом конкретным химиопрепаратом и его дозой, а возможно, и синергическим воздействием нескольких цитостатических средств, входящих в режим. Первым из цитостатических препаратов, который продемонстрировал выраженный кардиотоксический эффект, был циклофосфамид. При использовании циклофосфида в дозе 180 мг/кг и более клинические проявления кардиотоксичности выявлялись у 43 % больных, а летальность вследствие кардиотоксичности приближалась к 10 % [3]. Применение высоких доз циклофосфида в режимах кондиционирования на заре становления современной трансплантологии заставило исследователей искать комбинации химиопрепаратов, обладающих меньшей кардиотоксичностью. Наиболее типичными клиническими проявлениями были острая сердечная недостаточность, перикардит, гидроперикард различной выраженности, развивавшиеся в течение 10 дней после введения циклофосфида [3]. В современных протоколах кондиционирования, включающих циклофосфамид (СВВ, ВЕАС, МСЕС, бусульфан + циклофосфамид [Ви-СТХ]), его доза не превышает 120 мг/кг или 1500 мг/м² (в режиме ВЕАС). Использование указанных доз препарата значительно снижает кардиотоксическое действие: летальность вследствие кардиотоксичности не превышает 2 %, доля пациентов с клиническими проявлениями кардиотоксичности составляет не более 8 % [27, 44–46].

Потенциально кардиотоксичными считаются режимы кондиционирования, включающие антрациклины или антрацендион — митоксантрон (НЕАМ — митоксантрон, этопозид, цитарабин и мелфалан; идарубицин + бусульфан). Однако сравнительно небольшой опыт использования указанных режимов [47, 48] не подтверждает это предположение. Клинические проявления, соответствующие III–IV степени кардиотоксичности, выявляли у 2,9 % больных с неходжкинскими лимфомами, для лечения которых использовали режим НЕАМ [47]. Режим кондиционирования идарубицин + бусульфан также не продемонстрировал значимой кардиотоксичности у пожилых больных острыми миелоидными лейкозами [48].

Наиболее часто использующийся для кондиционирования при лимфомах режим ВЕАМ в целом не обладает выраженной кардиотоксичностью [32]. Однако известны случаи тяжелого перикардита (рис. 2), обусловленные токсическим действием кармустина, одного из химиопрепаратов, входящих в ВЕАМ [49].

Высокодозный мелфалан как режим кондиционирования при множественной миеломе может приводить к клинически значимой кардиотоксичности [23, 50, 51], что, скорее всего, обусловлено пожилым возрастом больных. Относительно частым проявлением кардиотоксичности у пациентов, получавших высокодозный мелфалан, бывают пароксизмы мерцательной аритмии [51].

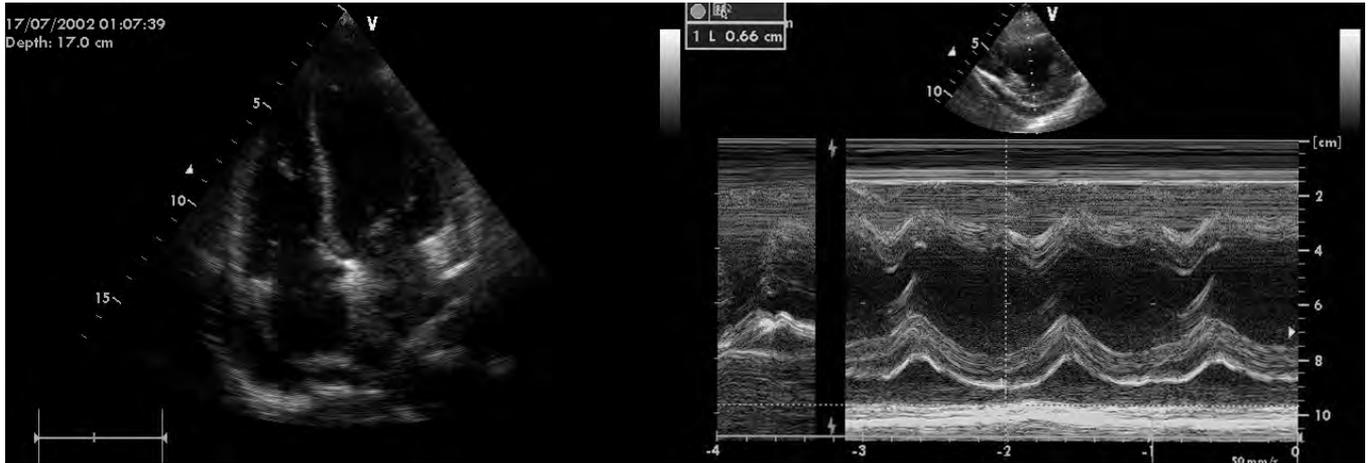


Рис. 2. ЭхоКГ. Перикардит, развившийся после высокодозной химиотерапии по схеме ВЕАМ у пациентки с лимфомой Ходжкина

Ввиду отсутствия рандомизированных исследований по сравнению кардиотоксичности современных режимов кондиционирования, использования различных критериев токсичности утверждать, что какой-либо режим связан с большей или меньшей кардиотоксичностью, в настоящее время некорректно.

Кардиотоксичность при реинфузии криоконсервированного костного мозга или периферических стволовых клеток

Реинфузия предварительно заготовленных и криоконсервированных костного мозга/периферических СКК сопряжена с клинически выраженной острой кардиотоксичностью у большинства реципиентов. Принято считать, что кардиотоксический эффект обусловлен наличием во вводимом растворе криоконсерванта — диметилсульфоксида (ДМСО). Кроме того, может иметь значение тот факт, что часто температура быстро вводимого размороженного раствора намного ниже нормальной температуры тела человека. К наиболее частым клиническим проявлениям кардиотоксичности при реинфузии относятся синусовая тахикардия, брадикардия, гипотензия, гипертензия, боль в груди [52, 53]. Непосредственно после введения размороженного раствора в большинстве случаев наблюдается брадикардия и гипотензия, которые в последующем сменяются тахикардией и гипертензией. В одном из исследований у 4 (9,7 %) из 41 обследованного больного имела место переходящая атриовентрикулярная

блокада II—III степени на фоне введения размороженного костного мозга [20]. Известны также единичные случаи остановки сердечной деятельности после реинфузии [54]. Большой объем вводимого размороженного раствора (трансплантата), а также более высокая концентрация ДМСО сочетаются с более выраженными проявлениями кардиотоксичности [52, 53]. Фракционное введение заготовленного раствора в объеме 1 мл/кг на одно введение с интервалом 12 ч (всего 2—7 введений в зависимости от характеристики пациента и общего объема криоконсервированного костного мозга), по мнению авторов методики, может значительно снизить кардиотоксичность реинфузии [55]. Тезис о том, что быстро вводимый размороженный раствор может приводить к транзиторной системной гипотермии и усугублять кардиотоксичность, не подтвердился в одном из исследований [56]. Авторы не нашли отличий в частоте аритмий сердца в зависимости от температуры вводимого раствора (диапазон температуры раствора составлял 18—28,2 °С, медиана 21 °С).

Кардиотоксичность, связанная с инфекцией сердечно-сосудистой системы

Инфекционные осложнения в целом очень часты у больных после ВДХТ и аутоТКМ, однако собственно инфекция сердечно-сосудистой системы — явление редкое. Инфекционные эндокардит, миокардит (рис. 3) и перикардит определяются не более чем у 3 % больных

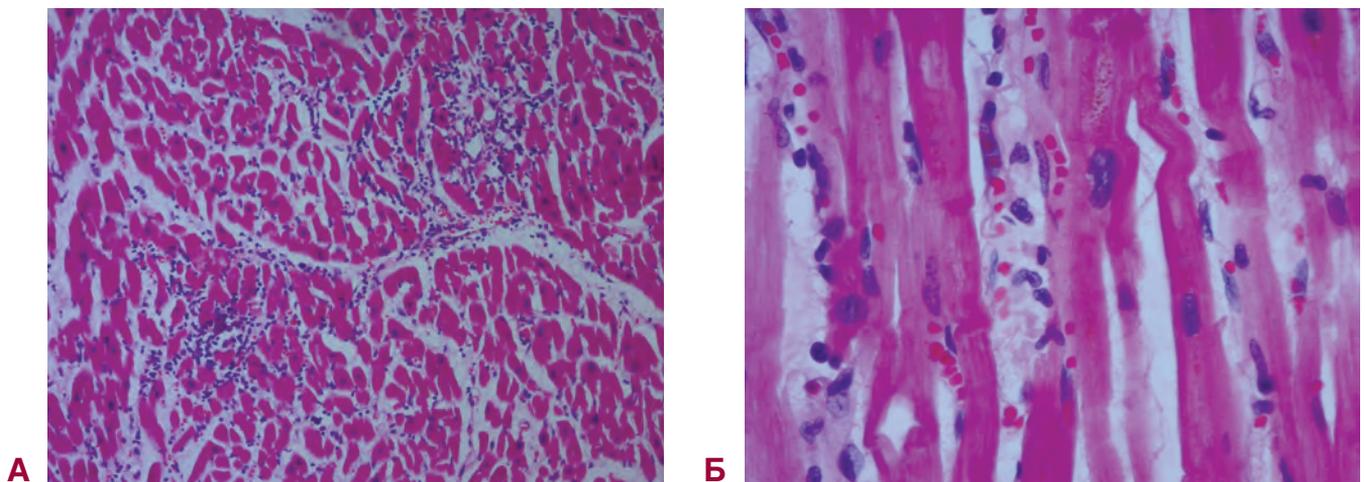


Рис. 3. Лимфома Ходжкина. Гистологическое исследование миокарда (материал аутопсии). Инфекционный миокардит. Окраска гематоксилином и эозином, (А) $\times 200$ и (Б) $\times 400$

[39, 57, 58]. Основными возбудителями бывают бактерии и грибы. Коагулазоотрицательные стафилококки стали этиологическим фактором инфекционного эндокардита у 3 пациентов с катетером Хикмана [57]. В одном из исследований причиной эндокардита у 4 больных был эпидермальный стафилококк [58]. Стафилококковая инфекция также может быть причиной фатального инфекционного миокардита [39]. Известны случаи грибкового эндокардита и перикардита на фоне аспергиллеза [59, 60]. Все приведенные случаи относятся к 80–90-м годам прошлого столетия. В связи с успехами современной антибактериальной и противогрибковой терапии и ранним ее эмпирическим назначением больным с агранулоцитозом после ВДХТ и аутоТКМ инфекции сердечно-сосудистой системы в настоящее время встречаются исключительно редко, вызываются мало распространенными возбудителями и наблюдаются в более поздний срок после трансплантации. Так, например, известен случай инфекционного эндокардита, вызванного *Oerskovia xanthineolytica* (бактерия из рода актиномицетов), диагностированного спустя год после трансплантации [61].

Поздняя кардиотоксичность

В доступной литературе нет четкого определения поздней кардиотоксичности после ВДХТ и аутоТКМ. Традиционно используемый при аллотрансплантациях рубеж 100 дней после трансплантации (D+100), разделяющий ранние и поздние осложнения, можно экстраполировать и на кардиотоксичность. Так, поздней кардиотоксичностью после аутоТКМ условно можно считать осложнения, диагностируемые после D+100. Спектр этих осложнений достаточно широкий — от субклинических изменений, определяемых различными лабораторными и инструментальными методами, до тяжелой, порой фатальной, ЗСН. Летальность от поздних кардиальных осложнений больных после ВДХТ и аутоТКМ составляет 2,4 % [62]. Определить истинную частоту поздней кардиотоксичности сложно ввиду широкого спектра симптомов и синдромов, различного срока их возникновения и, соответственно, необходимости их длительного мониторинга. Так, в одном исследовании [63] из 100 наблюдаемых после ВДХТ и аутоТКМ больных с лимфомой Ходжкина поздние кардиальные осложнения развились у 5 (5 %) человек: у 3 больных — острый инфаркт миокарда (через 4,7–11 лет после ТКМ) при отсутствии патологических изменений при коронарографии. У остальных 2 пациентов диагностировали аортальный стеноз и аритмию. Важно, что 4 из 5 больных ранее получали лучевую терапию на область средостения.

Еще в одном исследовании [64], в котором поздние токсические эффекты ВДХТ и аутоТКМ оценивали у 158 больных с агрессивными лимфомами, кардиальные осложнения наблюдались у 4 (2,5 %) пациентов (у 3 — сердечная недостаточность, у 1 — стенокардия). Авторы приводят данные о том, что в период наблюдения изменения на ЭхоКГ (оценивали ФВЛЖ) отмечены у 9 (6 %) больных, причем на тот момент только у 3 из них имелись клинические признаки сердечной недостаточности. Возможно, более точные статистические показатели частоты ЗСН как позднего кардиального осложнения у лиц с онкогематологическими заболеваниями после ВДХТ и аутоТКМ были получены в исследовании, включавшем 1224 пациента [37]. Клинические признаки ЗСН наблюдали у 88 (7,1 %)

больных. Кумулятивная частота ЗСН составляла 4,8 % на 5-й год наблюдения и увеличилась до 9,1 % на 15-й год. Риск возникновения ЗСН у больных после ВДХТ и аутоТКМ был в 4,5 раза выше, чем в общей популяции.

Отягощающими факторами поздней кардиотоксичности после ВДХТ и аутоТКМ служат предшествующая лучевая терапия на область средостения [63] и доза антрациклинов более 250 мг/м² (при достижении указанной дозы значительно повышается риск ЗСН) [37].

ПРОФИЛАКТИКА КАРДИОТОКСИЧНОСТИ ПРИ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Профилактика кардиотоксичности при аутоТКМ включает широкий спектр мероприятий, проводимых на этапах отбора пациентов для ТКМ, мобилизации СКК, высокодозной химиотерапии (кондиционирования), реинфузии криоконсервированных СКК или костного мозга, посттрансплантационного периода.

Отбор кандидатов для ВДХТ и аутоТКМ — важное условие не только в отношении последующей эффективности данного метода лечения, но и его переносимости. Это особенно актуально для пожилых пациентов. Абсолютным противопоказанием к проведению ТКМ является хроническая сердечная недостаточность с ФВЛЖ < 40–45 %. Тяжелые, плохо корригируемые нарушения сердечного ритма, инфекции сердечно-сосудистой системы также исключают возможность проведения трансплантации ввиду высокого риска летальности в ранний посттрансплантационный период.

Профилактика кардиотоксичности на этапе мобилизации и сбора периферических СКК предполагает по возможности исключить применение цитостатических препаратов для мобилизации (мобилизация только с помощью КСФ) и уменьшить время лейкоцитафереза, но не в ущерб его продуктивности (обработка не более 1,5 объема циркулирующей крови).

Снизить частоту кардиальных осложнений на этапе кондиционирования позволяет выбор режима ВДХТ без циклофосамида, снижение дозы цитостатических препаратов в режиме кондиционирования (например, использование мелфалана в дозе 140 мг/м² вместо 200 мг/м²), строгий контроль объема вводимой жидкости и диуреза во время проведения курса химиотерапии в течение нескольких дней подряд (например, режима ВЕАМ).

При реинфузии криоконсервированных СКК или костного мозга снижение кардиотоксичности может достигаться уменьшением скорости реинфузии и использованием меньших концентраций ДМСО для криоконсервирования.

В посттрансплантационный период назначение эмпирической антибактериальной терапии по общепринятым показаниям значительно снижает риск, в т. ч. и кардиотоксичности, связанной с инфекцией сердечно-сосудистой системы. При вынужденной замене центрального венозного катетера рекомендуется профилактическое введение ванкомицина (в тех случаях, когда он еще не назначен). У пожилых пациентов с лихорадкой и увеличенным в этой связи объемом вводимой жидкости целесообразно строго контролировать баланс жидкости с целью профилактики перегрузки объемом.

Медикаментозная профилактика кардиотоксичности ВДХТ и аутоТКМ к настоящему времени не разработана.

С учетом обнадеживающих данных по использованию ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) для профилактики антрациклиновой кардиомиопатии у детей [65, 66] не исключено, что этот класс кардиотропных средств может снижать риск кардиотоксичности и у взрослых. Так, в одном из исследований, включавшем 6 пациентов с исходно сниженной ФВЛЖ, которые получали режимы кондиционирования с циклофосфамидом, за 48 ч до ВДХТ назначали эналаприл по 5 мг 2 раза в сутки [67]. Лечение эналаприлом продолжалось весь период наблюдения (18 ± 11 мес.). Был отмечен рост показателя ФВЛЖ у всех больных, клинических признаков кардиотоксичности выявлено не было. Пока неизвестно, снижает ли риск кардиотоксичности ВДХТ и аутоТКМ сочетанное применение ИАПФ и β -блокаторов (эналаприла и карведилола). На этот вопрос, возможно, даст ответ продолжающееся исследование OVERCOME [28].

ЛЕЧЕНИЕ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ ПРИ ВДХТ И АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Лечение кардиотоксичности ВДХТ и аутоТКМ не имеет специфических особенностей и проводится по общепринятым современным кардиологическим принципам.

В случае острой кардиотоксичности, проявляющейся в виде застоя по малому кругу кровообращения (одышка, тахикардия, снижение сатурации при пульс-оксиметрии, снижение pO_2 венозной и артериальной крови при анализе газового состава, рентгенологические признаки застоя в легких по данным рентгенографии или КТ) препаратами выбора служат петлевые диуретики (лазикс) и ИАПФ. При нормотонии применяют β -блокаторы, отменяя их при брадикардии и гипотензии. В ситуациях, когда тахикардия сочетается с гипотензией, возможен прием ивабрадина (считается, что препарат, снижая ЧСС, не вызывает гипотензию). Решение о назначении сердечных гликозидов в данной ситуации большинством кардиологов не поддерживается.

При острой левожелудочковой недостаточности с кардиогенным шоком требуется введение инотропных средств (дофамин, добутамин); для снижения преднагрузки можно вводить нитроглицерин внутривенно.

При возникновении нарушений ритма сердца проводится соответствующая антиаритмическая терапия. Параллельно осуществляется лечение или коррекция состояний, послуживших причиной возникновения аритмий (сепсис, электролитные расстройства).

В редких случаях развития острого инфаркта миокарда в ранний срок после аутоТКМ лечение проводится в соответствии с медикаментозными принципами для данного осложнения, за исключением антикоагулянтной, антиагрегантной и тромболитической терапии (ввиду имеющейся в этот период тромбоцитопении). По этой же причине не проводят ангиографию и стентирование коронарных артерий.

При тяжелых формах перикардита с угрозой тампонады сердца выполняют пункцию перикарда, преследующую как лечебную, так и диагностическую цель. Пункция возможна при числе тромбоцитов $50 \times 10^9/\text{л}$ и более.

При развитии инфекционных миокардита, эндокардита и перикардита проводится соответствующая патогенетическая терапия в зависимости от вида предпо-

лагаемого или доказанного возбудителя (бактериальная, грибковая или вирусная инфекция).

Лечение поздней кардиотоксичности обычно проводится уже на базе кардиологических отделений по общепринятым принципам терапии хронической сердечной недостаточности, ИБС и коррекции пороков сердца — наиболее часто встречающихся проявлений поздней кардиотоксичности ВДХТ и аутоТКМ.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Phillips G.L., Reece D.E. Clinical studies of autologous bone marrow transplantation in Hodgkin's disease. *Clin. Haematol.* 1986; 15(1): 151–66.
2. Appelbaum F.R., Sullivan K.M., Buckner C.D. et al. Treatment of malignant lymphoma in 100 patients with chemotherapy, total body irradiation, and marrow transplantation. *J. Clin. Oncol.* 1987; 5(9): 1340–7.
3. 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; 57(10): 2061–9.
4. Goldberg M.A., Antin J.H., Guinan E.C. et al. Cyclophosphamide cardiotoxicity: an analysis of dosing as a risk factor. *Blood* 1986; 68(5): 1114–8.
5. Murdych T., Weisdorf D.J. Serious cardiac complications during bone marrow transplantation at the University of Minnesota, 1977–1997. *Bone Marrow Transplant.* 2001; 28(3): 283–7.
6. 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; 130(5): 688–95.
7. Cardinale D., Sandri M.T., Martinoni A. et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36(2): 517–22.
8. 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; 109(22): 2749–54.
9. 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; 94(7): 911–8.
10. 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; 29(3): 243–7.
11. 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; 82(4): 218–22.
12. 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; 114(23): 2474–81.
13. Кардиология. Национальное руководство: краткое издание. Под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
14. Suzuki T., Hayashi D., Yamazaki T. et al. Elevated B-type natriuretic peptide levels after anthracycline administration. *Am. Heart J.* 1998; 136(2): 362–3.
15. Nousiainen T., Jantunen E., Vanninen E. et al. Acute neurohumoral and cardiovascular effects of idarubicin in leukemia patients. *Eur. J. Haematol.* 1998; 61(5): 347–53.
16. 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; 26(3): 309–13.
17. Masuko M., Ito M., Kurasaki T. et al. Plasma brain natriuretic peptide during myeloablative stem cell transplantation. *Intern. Med.* 2007; 46(9): 551–5.
18. 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; 85(5): 408–14.
19. 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; 5(2): 91–8.
20. 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; 10(5): 435–8.
21. Munker R., Lazarus H. M., Atkinson K. The BMT Data Book, 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2009: 237.
22. Pihkala J., Saarinen U.M., Lundstrom U. et al. Effects of bone marrow transplantation on myocardial function in children. *Bone Marrow Transplant.* 1994; 13(2): 149–55.

23. Zver S., Zadnik V., Cernelc 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; 88(2): 227–36.
24. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). М., 2010: 428.
Minimalnye klinicheskiye rekomendatsii Yevropeyskogo obshchestva meditsinskoy onkologii (ESMO) [Minimal clinical recommendations of European Society for Medical Oncology (ESMO)]. М., 2010: 428.
25. 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; 37: 278–85.
26. Шкляева А.В. Ультразвуковая оценка функционального состояния левого желудочка сердца при высокодозной химиоаблативной химиотерапии у больных злокачественными лимфомами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Обнинск, 2011.
Shklyayeva A.V. Ultrazvukovaya otsenka funktsionalnogo sostoyaniya levogo zheludochka serdtsa pri vysokodoznoy nemiyeloablativnoy khimioterapii u bolnykh zlokachestvennymi limfomami: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Ultrasound evaluation of left ventricle function during high-dose non-myeloablative chemotherapy in patients with malignant lymphomas. Author's summary of dissertation for the degree of PHD]. Obninsk, 2011.
27. Kuitinen 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; 36(12): 1077–82.
28. 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; 17(8): 643–8.
29. Gustavsson A., Eskilsson J., Landberg T. et al. Late cardiac effects after mantle radiotherapy in patients with Hodgkin's disease. *Ann. Oncol.* 1990; 1: 355–63.
30. 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; 48: 1503–6.
31. Glanzmann C., Kaufmann P., Jenni R. et al. Cardiac risk after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *Radiother. Oncol.* 1998; 46: 51–62.
32. 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; 82(8): 1506–12.
33. 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; 12(5): 998–1004.
34. Herbay A., Dorken 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; 66(23): 1175–81.
35. 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; 5(3): 173–7.
36. Lehmann S., Isberg B., Ljungman P. et al. Cardiac systolic function before and after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2000; 26(2): 187–92.
37. Armenian S.H., Sun C.L., Shannon T. et al. Incidence and predictors of congestive heart failure after autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2011; 118(23): 6023–9.
38. Schouten H.C., Maragos D., Vose J. et al. Diabetes mellitus or an impaired glucose tolerance as a potential complicating factor in patients treated with high-dose therapy and autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1990; 6(5): 333–5.
39. Atkinson K. (ed.) *Clinical Bone Marrow and Blood Stem Cell Transplantation*, 3rd ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2000: 1111.
40. 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; 17(8): 1182–6.
41. Tyndall A., Passweg J., Gratwohl A. Haemopoietic stem cell transplantation in the treatment of severe autoimmune diseases 2000. *Ann. Rheum. Dis.* 2001; 60(7): 702–7.
42. Eckman P.M., Bertog S.C., Wilson R.F. et al. Ischemic cardiac complications following G-CSF. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2010; 76(1): 98–101.
43. 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; 91(3): 478–84.
44. 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; 15(11): 1447–54.
45. Reece D.E., Nevill T.J., Sayegh A. et al. Regimen-related toxicity and non-relapse mortality with high-dose cyclophosphamide, carmustine (BCNU) and etoposide (VP16–213) (CBV) and CBV plus cisplatin (CBVP) followed by autologous stem cell transplantation in patients with Hodgkin's disease. *Bone Marrow Transplant.* 1999; 23(11): 1131–8.
46. Rosenthal M.A., Grigg A.P., Sheridan W.P. High dose busulphan/cyclophosphamide for autologous bone marrow transplantation is associated with minimal non-hemopoietic toxicity. *Leuk. Lymphoma* 1994; 14(3–4): 279–83.
47. Kim J.W., Lee H.J., Yi H.G. et al. Mitoxantrone, etoposide, cytarabine, and melphalan (NEAM) followed by autologous stem cell transplantation for patients with chemosensitive aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Am. J. Hematol.* 2012; 87(5): 479–83.
48. 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; 27(1): 40–5.
49. Krishnan G.S., Chaudhary V., Al-Janadi A. et al. BCNU toxicity presenting with a large pericardial and pleural effusion. *Ann. Transplant.* 2008; 13(1): 44–7.
50. Mileskin 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; 46(11): 1575–9.
51. 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; 25(5): 533–9.
52. Davis J., Rowley S.D., Santos G.W. Toxicity of autologous bone marrow graft infusion. *Prog. Clin. Biol. Res.* 1990; 333: 531–40.
53. Galmes A., Gutierrez 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; 92(7): 986–9.
54. Rapoport A.P., Rowe J.M., Packman C.H. et al. Cardiac arrest after autologous marrow infusion. *Bone Marrow Transplant.* 1991; 7(5): 401–3.
55. 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; 81(1): 59–61.
56. 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; 34(3): 245–51.
57. Quinn J.P., Counts G.W., Meyers J.D. Intracardiac infections due to coagulase-negative Staphylococcus associated with Hickman catheters. *Cancer* 1986; 57(5): 1079–82.
58. Martino P., Micozzi A., Venditti M. et al. Catheter-related right-sided endocarditis in bone marrow transplant recipients. *Rev. Infect. Dis.* 1990; 12(2): 250–7.
59. Philip T., Biron P., Herve 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; 19(10): 1371–9.
60. Guerin C., Billard J.L., Jaubert J. et al. Pericardial aspergillosis in a bone marrow transplant recipient. *Intens. Care Med.* 1989; 15(5): 330.
61. Ellerbroek P., Kuipers S., Rozenberg-Arska M. et al. Oerskovia xanthineolytica: a new pathogen in bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1998; 22(5): 503–5.
62. 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; 105(11): 4215–22.
63. Lavoie J.C., Connors J.M., Phillips G.L. et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin lymphoma: long-term outcome in the first 100 patients treated in Vancouver. *Blood* 2005; 106(4): 1473–8.
64. 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; 104(12): 2735–42.
65. 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; 22(5): 820–8.
66. Lipschultz 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; 20(23): 4517–22.
67. 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; 15(6): 859–61.