

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «НМХЦ им. Н.И Пирогова» Минздрава России.

Научный руководитель:

Саржевский Владислав Олегович, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры гематологии и клеточной терапии Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Официальные оппоненты:

Рукавицын Олег Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, начальник гематологического центра ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, главный гематолог Министерства обороны Российской Федерации.

Тыренко Вадим Витальевич, доктор медицинских наук, профессор, ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, начальник кафедры факультетской терапии Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства».

Защита диссертации состоится «_06_» ____10_____ 2017 г. в «___» часов на заседании диссертационного совета Д999.052.02 на базе ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России и ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского» (105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д.70)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Института усовершенствования врачей «Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова» Минздрава России» (105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д.70) и на сайте: <http://www.pirogov-center.ru/>

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2017 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

С.А. Матвеев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Злокачественные лимфомы (ЗЛ) представляют собой одну из наиболее распространенных групп опухолевых заболеваний системы крови [Amini A. et al., 2016; Chen Y.B. et al., 2015]. Основным методом лечения ЗЛ является химиотерапия, при этом 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 [Петрова Г.Д. и др., 2015; Шевченко Ю.Л. и др., 2014; Hedrich W.D. et al., 2016].

В настоящее время с целью достижения длительной ремиссии у пациентов с резистентной и рефрактерной формами ЗЛ достаточно широко применяется высокодозная полихимиотерапия (ВПХТ) и аутологичная трансплантация стволовых клеток (аутоТСКК) [Дорохина Е.И. и др., 2015; Нестерова Е.С. и др., 2016; Blanes M. et al., 2013]. 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 существенно ограничивает возможности проведения стандартных и высокодозных курсов ВПХТ, способствует снижению эффективности лечения, качества жизни и выживаемости данной категории больных [Одинаев Ф.И., 2015; Deidda M. et al., 2016; Hung O.Y. et al., 2015].

Расширение контингентов пациентов, которым проводится стандартная химиотерапия и высокодозная химиотерапия, в рамках которой пациенты получают более высокие кумулятивные дозы лекарственных средств (ЛС), - способствует существенному возрастанию частоты кардиотоксических осложнений [Jain S.K. et al., 2015; Kitaguchi T. et al., 2017; Sharma A. et al., 2017]. Современные представления о рассматриваемой проблеме 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 предельных дозах лекарственных средств (ЛС), оказывающих кардиотоксическое действие [Авнухова Л.С. и др., 2014; Баллюзек М.Ф., Ионова А.К., 2014; Burridge P.W. et al., 2016; Kopljär I. et al., 2016]. Уточнение клинических, лабораторных и инструментальных особенностей кардиологических изменений в различные периоды после проведения

трансплантации в перспективе будет способствовать оптимизации подходов к лечению рассматриваемой категории больных [Sala L. et al., 2016; Yu A.F., Jones L.W., 2015]. В настоящее время практически не разработаны методы профилактики и лечения кардиотоксичности, отсутствуют данные об эффективности лекарственных средств, потенциально обладающих кардиопротекторным эффектом в отношении развития (ВПХТ) и трансплантации аутологичных стволовых кроветворных клеток (аутоТСКК).

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

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

Научная новизна исследования.

1. Впервые показано, что высокодозная полихимиотерапия и трансплантация аутологичных периферических стволовых кроветворных клеток значимо 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 больных злокачественными лимфомами в различные сроки проведения высокодозной полихимиотерапии и трансплантации аутологичных периферических стволовых кроветворных 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 кроветворных клеток, при этом впервые продемонстрировано наличие признаков 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 выявить 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 больных ЗЛ.

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. 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 ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Результаты, полученные в ходе выполнения исследования, позволили повысить качество медицинской помощи больным злокачественными лимфомами, которым проводится высокодозная 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 гемопоэтических 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 гемопоэтических 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 статьи 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. Автором самостоятельно разработаны дизайн и программа исследования, диссертант принимал участие в обследовании и ведении больных злокачественными лимфомами. Автор освоил методы, применяемые для получения и оценки результатов, выполнил статистический анализ и описание результатов основных клинических, инструментальных и лабораторных исследований, сформулировал выводы и основные положения, выносимые на защиту.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 135 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 174 иностранные публикации.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика клинических наблюдений. Работа выполнена 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 стволовых кроветворных клеток.

Проведен комплексный анализ токсических эффектов лечения этих больных.

Процедуры, которые проводились больным в процессе проведения высокодозной химиотерапии, представлены в таблице 1.

Таблица 1

Перечень обследований, проводимых в рамках диссертационного исследования

Процедуры	Сроки исследования								
	Поступление в стационар	Конди-ционирование (ВЕАМ, СВУ, HD-M)	Ауто ТСКК	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

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. Пациенты включенные в исследование не имели предшествующего кардиологического анамнеза, ранее им не проводилась кардиотропная терапия.

Критерии включения в исследование: пациент со злокачественной лимфомой, с наличием показаний к проведению ВПХТ и аутоТСКК; возраст - старше 18 лет.

Критерии невключения в исследование: инфаркт миокарда в анамнезе 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 АВ 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.

Критериям включения в протокол кардиопротекторной терапии соответствовали 97 больных, дали согласие на выполнение этого вида лечения 23 пациента. 74 пациента, которые соответствовали критериям протокола, но не дали согласия кардиопротекторную терапию, были включены в группу сравнения.

Изучение кардиотоксических эффектов ВПХТ и аутоТСКК (n=127) проводили у 127 больным, медиана возраста - 37 (19-68) лет. Оценка гистологических типов лимфом в соответствии с классификацией ВОЗ (2008) показала, что у 17 из 29 пациентов (58,6%) был поставлен диагноз диффузной В-крупноклеточной лимфомы, первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома 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.

Методы лечения. Перед осуществлением реинфузии аутологичных периферических стволовых клеток проводилась ВПХТ по протоколам BEAM, CBV, высокие дозы мелфалана. Схема лечения по протоколу BEAM представлена в таблице 2, по протоколу CBV - в таблице 3.

Таблица 2

Схема проведения ВПХТ по протоколу BEAM

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

Схема проведения ВПХТ по протоколу СВУ

Препараты и режимы применения	Дни до проведения реинфузии					
	1	2	3	4	5	6
Кармустин, 300 мг/ м ² либо ломустин, 200 мг/м ²	X					
Циклофосфамид, 1500 мг/ м ²		X	X	X	X	
Этопозид, 125 мг/ м ² 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/м² за 2 суток до реинфузии. При выполнении повторной трансплантации больным с множественной миеломой мелфалан вводили по 140 мг/м² за 2 суток.

Кардиопротекторную терапию проводили для снижения риска развития кардиотоксических эффектов ВПХТ и аутоГСКК, а также с целью профилактики сердечной недостаточности у больных, включенных в исследование. При этом в качестве кардиопротекторов применяли: периндоприл (ингибитор АПФ) и бисопролол (β 1-адреноблокатор). Периндоприл больные получали со дня поступления в стационар по 2,5 мг 1 р/сут, утром, перед едой; бисопролол назначали пациентам со дня поступления, доза составляла 2,5 мг 1 р/сут, утром, во время еды либо после еды.

Методы исследования.

Электрокардиографию в 12 отведениях проводили с использованием аппаратов Kenz Cardico 1210 (Suzuken, Япония), Nihon KOHDEN Cardiofax (GEM, Япония).

Эхокардиографию с доплерографией осуществляли с использованием аппаратов экспертного класса VIVID 7 и VIVID 9 («GE», США). Исследование проводилось в М-режиме, 2D-режиме, PW, CW, режиме цветового картирования, а также в режиме тканевого импульсного доплера. Для оценки глобальной и региональной систолической функции миокарда ЛЖ определяли ФВ и наличие зон нарушения локальной сократимости. При измерении размеров ЛЖ в

М-режиме оценивали фракцию выброса по формуле «Teicholz», как соотношение разницы диастолического и систолического объемов к диастолическому объему.

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. 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 Е/А и е/а квалифицировали различные виды диастолической дисфункции ЛЖ.

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 частоту 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 Т и оценка интервала QT.

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}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. 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 как при расчете фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), так и регионального систолического утолщения миокарда по сегментам. Региональное систолическое утолщение определяли разницей толщины стенки желудочка в систолу и диастолу [Germano G., 1995; 1997]. 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.

Лабораторные методы исследования. Оценивали *концентрацию тропонина T и тропонина I* в сыворотке крови больных соответственно с помощью иммуноферментного анализатора «Roche Cardiac Reader» и хемилюминесцентного иммуноферментного анализатора Pathfast (Mitsubishi, Япония). Уровень тропонина I оценивали с помощью высокочувствительного метода (вчТнI).

Оценку уровня N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида проводили в образцах крови, отобранных утром натощак. В плазме, полученной после центрифугирования, оценивали уровень NT-proBNP с использованием хемилюминесцентного иммуноферментного анализатора Pathfast (Mitsubishi Corporation, Япония).

Статистическая обработка результатов выполнена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10 for Windows. Использованы стандартные методы параметрической и непараметрической статистики. 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 χ^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).

Результаты исследования

Анализ лабораторных признаков кардиотоксичности у больных злокачественными лимфомами, методом, **оценка концентраций тропонинов**, показала, что повышение уровня тропонина Т наблюдалось только в 3,2 % случаев, и было отмечено на 7 сутки, значение показателя составило 0,138 нг/мл. Концентрация вчТнI 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 вчТнI был повышен в максимальном числе случаев – у 17,9% больных (рисунок 1).

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 вчТнI, оценивали также возраст больных, которым проводилась ВПХТ и аутоТСКК, поскольку с увеличением возраста часто 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 $R=-0,17$ ($p=0,11$).

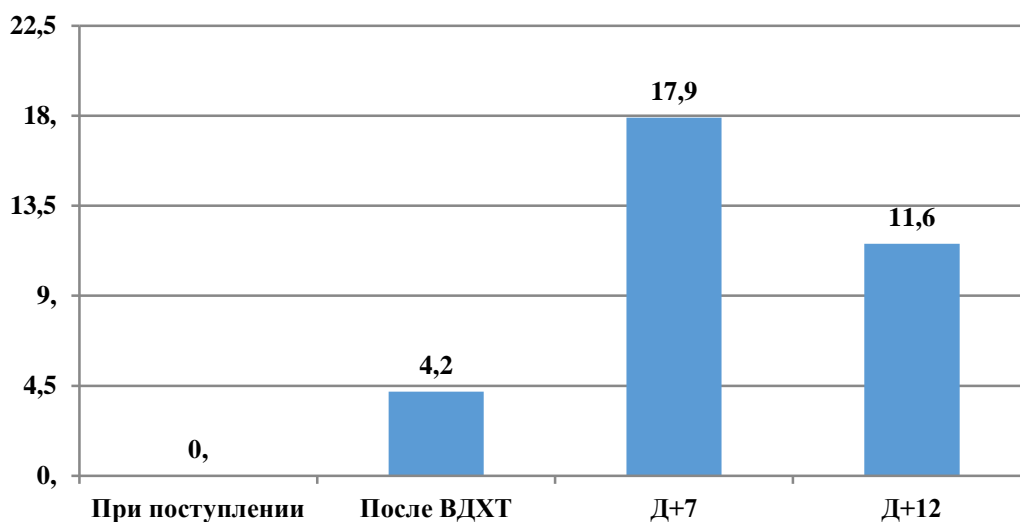


Рисунок 1 Доля пациентов с повышенным уровнем вч ТнI в различные сроки наблюдения

Сравнение частоты повышения уровней тропонинов в популяции пациентов 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 значимо чаще, чем возрастание уровня «стандартного» тропонина. Увеличение концентраций вчТнI 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 антрациклинов, введенных на этапе до выполнения аутоТСКК, в группе с увеличенной концентрацией вчТнI составила 300 мг/м², тогда как у больных с нормальным уровнем вчТнI – 200 мг/м², средние показатели были на уровне 265 мг/ м² и 214 мг/ м² соответственно, значимых отличий при этом выявлено не было. Сравнение суммарных доз циклофосфида в группах больных с повышенными и нормальными уровнями вчТнI показало, что средние значения этих показателей составили соответственно 9518,75 мг/м² и 9257,9 мг/м², значимых отличий при этом выявлено не было.

Сравнение значений суммарных доз этопозиды в группах больных с повышенным и нормальным уровнем вчТнI показало, что у больных с более высоким уровнем маркера доза препарата составила 2067,8 мг/м², у пациентов с нормальным уровнем вчТнI - значимо ниже 1554,5 мг/м² (p<0,05). Сравнение уровней вчТнI в зависимости от дозы мелфалана, вводимого больным на этапе предтрансплантационного лечения, не выявило значимых различий по критерию Манна-Уитни.

Анализ концентрации **натрийуретического пептида (NT-proBNP)** у обследуемых больных показал, что его уровень при поступлении в стационар составил 100 нг/мл был достоверно ниже по сравнению со значением по окончании ВДХТ, где он составил 317 нг/мл, а также по сравнению с уровнем в Д+12, где он составил 333 нг/мл (p<0,01). При сравнении значения данного показателя при окончании ВПХТ и в Д+12 значимых отличий выявлено не было (p>0,05).

Не было выявлено значимых корреляционных связей возраста больных и уровня NT-proBNP 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, 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 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. В то же время оценка уровней маркера в момент окончания ВПХТ показала 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 (рисунок 2).

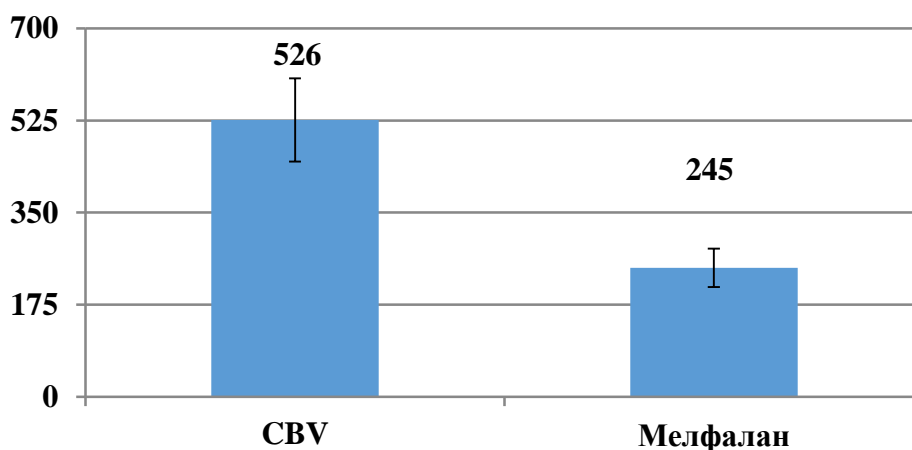


Рисунок 2 Уровни NT-proBNP у больных в зависимости от использованных режимов кондиционирования (после окончания ВПХТ)

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 $R=0,40$ (таблица 4). В то же время оценка взаимосвязи уровня NT-proBNP и суммарной дозы этопозида не выявила наличия значимых коэффициентов корреляции во все сроки исследования.

Таблица 4

Результаты корреляционного анализа концентрации NT-proBNP и дозы циклофосфамида

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

При выполнении **электрокардиографии** было установлено, что уровень ЧСС (медиана 79 уд/мин) при выписке был достоверно больше соответствующего значения при поступлении (медиана - 71 уд/мин, $p<0,0001$). Предсердный ритм при поступлении был отмечен только у одного пациента. По окончании лечения синусовый ритм был отмечен 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 ($p=0,46$).

У 30 из обследованных пациентов 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.

Изменения ЭКГ соответствовали таковым, выявленным при проведении **холтеровского мониторинга**. Частота депрессии/элевации сегмента ST значимо чаще регистрировалась после трансплантации, при поступлении эти изменения отмечалась у 4 пациентов, при выписке - у 16 пациентов (из 101 больных), что составило 15,8%. 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 126 пациентов при поступлении ФВЛЖ была в пределах нормы (55-85%), только у одного больного (0,8%) значение показателя было снижено до 53%. После трансплантации уровень

ФВЛЖ практически не изменился. Снижение значения данного параметра выявлено у 4 (3,3%) пациентов, при этом 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. Было отмечено незначимое 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, не выявила достоверных отличий как для параметра e при поступлении на лечение, а также по окончании ВДХТ ($p=0,18$), так и для показателя a ($p=0,55$) в эти же сроки. В то же время уровень соотношения e/a был достоверно ниже после окончания ВПХТ, чем при поступлении пациентов в стационар ($p=0,02$).

При анализе 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.

Результаты **однофотонной эмиссионной томографии миокарда**, синхронизированной с ЭКГ пациента, при проведении ВПХТ и аутоТСКК, свидетельствовали о том, что 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.

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

При изучении сократительной способности миокарда ЛЖ было отмечено снижение среднего значения общей фракции выброса с уровня 60,4% до лечения до 59,9% без значимых отличий. Анализ локальной сократимости миокарда выявил

значимое снижение систолического утолщения в 14 сегментах у больных, которым проводились ВПХТ и аутоТСКК.

Известно, что у данной категории пациентов отсутствуют выраженные изменения ССС, поскольку наличие серьезной патологии является противопоказанием к выполнению трансплантации. Обнаруженные в рамках исследования по данным однофотонной эмиссионной томографии миокарда значимые изменения перфузии диффузного характера в различных сегментах, но не локальные зоны гипоперфузии в определенной области ЛЖ, либо в бассейне определенной коронарной артерии подтверждают некоронарогенное поражение миокарда после трансплантации.

С помощью данного метода также обнаружено снижение уровня общей фракции выброса ЛЖ на фоне выполнения ВПХТ и аутоТСКК. Снижение среднего значения общей фракции выброса уменьшилось с уровня 60,4% до лечения до 59,9%.

Кардиопротекцию проводили 23 больным. 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 получавших кардиопротекторную терапию ($p=0,266$). 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.

Достоверных различий уровней NT-proBNP в зависимости от проведения 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 параметра общей ФВЛЖ, оцениваемой с помощью метода синхро-ОФЭКТ, не показано наличия достоверных отличий при поступлении в стационар и при выписке больных из стационара.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования в значительной мере подтверждают гипотезу некоронарогенного повреждения миокарда при проведении химиотерапии. Полученные результаты показали, что процесс некроза кардиомиоцитов растягивается на достаточно длительный срок после окончания курса химиотерапии, при этом максимально выраженные повреждения определяются не сразу после окончания ВДХТ, а спустя 7 суток.

Частота увеличения уровня тропонина (26,7 %) была, по нашим данным, выше, чем в ряде сообщений - 10% [Chung T. et al., 2008; Horacek J.M. et al., 2007], что, связано с применением в нашем исследовании методов высокочувствительного определения тропонинов.

Полученные результаты позволяют рассматривать натрийуретический пептида как маркера кардиотоксичности ВПХТ и аутоТСКК. Также наши данные согласуются с литературными: ряд авторов констатируют повышение уровней BNP и NT-proBNP при проведении ВПХТ и аутологичной трансплантации при гемобластозах [Masuko M. et al., 2007; Zver S. et al., 2007].

Анализ результатов ЭКГ позволил выявить значимое повышение значения ЧСС. Развивающаяся анемия и инфекционные осложнения являются неблагоприятным фактором способствующим изменению коронарного кровообращения, что наблюдали и другие авторы [Kurari M. et al., 1990].

Оценка данных эхокардиографии показала, что у абсолютного большинства пациентов значения ФВЛЖ были в пределах норм и не изменились после выполнения трансплантации. Таким образом предшествующее трансплантации лечение существенно не изменяет систолическую функцию ЛЖ. Результаты работы свидетельствуют об усилении выраженности диастолической дисфункции у пациентов после трансплантации.

Продемонстрирована возможности метода синхронизированной с ЭКГ ОФЭКТ в оценке кардиотоксичности ВПХТ и аутоТСКК. Анализ данных выявил изменения, как перфузии, так и сократительной способности миокарда ЛЖ после проведения трансплантации. Эти данные позволили сделать предварительный вывод о неэффективности использования препаратов биспролола и периндоприла в качестве кардиопротекторов при проведении ВПХТ и аутоТСКК, что в целом согласуется с данными литературы [Eckman P.M. et al., 2010].

ВЫВОДЫ

1. Высокодозная полихимиотерапия и трансплантация аутологичных периферических стволовых кроветворных 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 стволовых кроветворных клеток характеризуются у больных злокачественными лимфомами после окончания лечения увеличением средних значений минимальной, максимальной и средней частоты сердечных сокращений, тахизависимой депрессей/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 СВV 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 кроветворных клеток, 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 кроветворных клеток, рекомендуется проведение холтеровского мониторирования и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда левого желудочка, а также определение концентраций вчТnI 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.

Публикации по теме диссертации:

В изданиях, рекомендованных ВАК:

1. Колесникова Д.С. Кардиотоксичность высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации костного мозга при онкогематологических заболеваниях/ Саржевский В.О., Колесникова Д.С., Мельниченко В.Я., Тюрин В.П.//Клиническая онкогематология. –2013.-т. 6. -№3. -С. 324-332;
2. Колесникова Д.С. Методы исследования кардиотоксичности высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией костного мозга при гемобластозах/ Саржевский В.О., Мельниченко В.Я., Вахромеева М.Н., Колесникова Д.С.// Вестник

Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. –2013. -т. 8. -№4. -С. 93-98;

3. Колесникова Д.С. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография, синхронизированная с ЭКГ, как метод оценки кардиотоксичности высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных периферических гемопоэтических стволовых клеток при злокачественных лимфопролиферативных заболеваниях/ В.О. Саржевский, Д.С. Колесникова, М.Н. Вахромеева, В.Я. Мельниченко// Клиническая онкогематология. –2015. -том 8. -№1. -С. 84-90;

В других изданиях:

4. Колесникова Д.С. Осложнения высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток при злокачественных лимфомах в раннем посттрансплантационном периоде/ Сидорова Н.В., Мочкин .Е., Саржевский В.О., Банникова А.Е., Смирнова Е.Г., Колесникова Д.С.//Гематол. и трансфузиол.-2012. -т. 57. -№3. -С. 136;

5. Kolesnikova D.S. Cardiotoxic effects of high-dose chemotherapy with autologous haematopoietic stem cells transplantation in patients with malignant lymphomas/ D.S. Kolesnikova, V.O. Sarzhevskiy, V.Ya. Melnichenko, M.N. Vakhromeeva, N. Yu. Sivokhina // ESH international conference on lymphomas, Marseille, France, October 28-30. –2012. –Р. 4;

6. Колесникова Д.С. Мониторинг N-терминального пропептида натрийуретического гормона у пациентов со злокачественными лимфомами во время высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток/ В.О. Саржевский, В.Я. Мельниченко, Д.С. Колесникова, М.Н. Вахромеева, Н.Ю. Сивохина, Н.Е.Мочкин, Е.Г. Смирнова, Н.В. Сидорова // Вестник гематологии. -2012. -том VIII. -№4. -С. 22-23;

7. Колесникова Д.С. Кардиотоксичность высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией стволовых кроветворных клеток у больных злокачественными лимфомами/ Саржевский В.О., Мельниченко В. Я., Тюрин В., Колесникова Д.С., Вахромеева М.Н., Семенова Е.В.// Московский Международный Форум Кардиологов. Сб.тезисов. –Москва–2013. –С.28-29;

8. Колесникова Д.С. Нарушения перфузии и региональной функции миокарда левого желудочка у пациентов со злокачественными лимфомами в период проведения высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток/ Саржевский В.О., Тюрин В.П., Мельниченко В.Я., Вахромеева М.Н., Колесникова Д.С., Семенова Е.В., Чанахчан Ф. Н.// Московский Международный Форум Кардиологов.Сб.тезисов. –Москва–2013. –С.30-31;
9. Kolesnikova D.S. Evaluation of cardiotoxicity in patients with malignant lymphomas during high-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell transplantation/47 D.S. Kolesnikova, V.O. Sarzhevskiy, V.Ya. Melnichenko, M.N. Vakhromeeva, E.V. Semenova, F.N. Chanakhchan//17th training course on haemopoietic stem cell transplantation, Syracuse –Sicily. –2013. –P. 11;
10. Kolesnikova D.S. Cardioprotective therapy and changes of N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide level in patients with malignant lymphomas during high –dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell transplantation /D.S. Kolesnikova, V.O. Sarzhevskiy, V.Ya. Melnichenko, M.N. Vakhromeeva// Вестник Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан. -№ 50 (спец. Выпуск). –Астана. –2013. -С.94;
11. Колесникова Д.С. Комплексная оценка кардиотоксичности высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией стволовых кроветворных клеток у больных злокачественными лимфомами/ Саржевский В.О., Мельниченко В. Я., Иванова В.Л., Колесникова Д. С. Вахромеева М. Н., Семенова Е. В., Мартынюк А.Д.// X Российская конференция с международным участием «Злокачественные лимфомы».–Москва.–2013;
12. Kolesnikova D.S. Cardiotroponin level monitoring in patients with malignant lymphoma during high-dose chemotherapy in combination with autologous stem cell transplantation/Sarzhevskiy V., Melnichenko V., Vakhromeeva M., Kolesnikova D.// 40th Annual Meeting of the European Society of Blood and Marrow Transplantation.–Milan. – 2014. –P.254;
13. Колесникова Д.С. Сцинтиграфия миокарда и кардиотоксичность аутологичной трансплантации при лимфомах/Саржевский В.О., Колесникова Д. С., Вахромеева М. Н., Мельниченко В.Я., Семенова Е. В., Мартынюк А.Д.// Гематол. и трансфузиол., 2014. -т. 59. -№1. -С.47;

14. Колесникова Д.С. Кардиальные тропонины и высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией при лимфомах/Колесникова Д. С., Вахромеева М.Н., Мельниченко В.Я.// Гематол. и трансфузиол., 2014. -т. 59. -№1. -С.116;
15. Kolesnikova D.S. Prognostic value of single-photon emission computed tomography of left ventricular synchronized with ECG for cardiotoxicity assessment in patients with malignant lymphoma after high dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation/Sarzhevskiy V.O., Melnichenko V.Ya., Vakhromeeva M.N., Kolesnikova D.S.// 18th Training course on haemopoietic stem cell transplantation. -Vienna. -2014.– P.16;
16. Kolesnikova D.S. Cardiotoxicity of high-dose hemotherapy with autologous hematopoietic stem cells transplantation in patients with malignant lymphomas. What is worse -BEAM or CBV? / V.O.Sarzhevskiy, V. Ya. Melnichenko, M.N. Vakhromeeva, D.S. Kolesnikova// ESMO 2014 Congress. –Madrid. -2014.–P.963;
17. Колесникова Д.С. Высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных кроветворных стволовых клеток при лимфоме Ходжкина/ Мочкин Н.Е., Дубинина Ю.Н., Саржевский В.О., Федоренко Д.А., Банникова А.Е., Смирнова Е.Г., Колесникова Д.С., Мельниченко В.Я.// XIРоссийская конференция с международным участием «Злокачественные лимфомы».–Москва.–2014;
18. Колесникова Д.С. Кардиотоксичность высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток у больных злокачественными лимфомами. Какой режим кондиционирования хуже -BEAM или CBV?/ Саржевский В.О., Колесникова Д.С., Мельниченко В.Я., ВахромееваМ.Н., Семенова Е.В.// XI Российская конференция с международным участием «Злокачественные лимфомы».–Москва.–2014

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АутоТСКК – трансплантация аутологичных периферических стволовых кроветворных клеток
ВПХТ – высокодозная полихимиотерапия
вчТнI – тропонин I, определяемый высокочувствительным методом
ЗЛ – злокачественные лимфомы
ИАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента
ЛЖ – левый желудочек
ЛС – лекарственное средство
ЛХ – лимфома Ходжкина
НХЛ – неходжкинские лимфомы
Синхро-ОФЭКТ - синхронизированная с ЭКГ однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ЭхоКГ - эхокардиография
NT-proBNP - N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид