

Pulmonary complications of high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematological malignancies

V.O. Sarzhevskiy, V.Ya. Melnichenko and V.P. Tyurin

ABSTRACT

This review presents the recent data on the pulmonary complications after high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematological malignancies. The detailed information on the diagnostic approaches, pathogenetic and clinical features, prevention and treatment of the early and late pulmonary toxicity is provided.

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

Accepted November 23, 2013

N.I. Pirogov National Medico-surgical Center, RF MH
 105203, ul. Nizhnaya Pervomayskaya, d. 70, Moscow, Russian Federation

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

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

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

Correspondence should be sent to V.O. Sarzhevskiy

105203, ul. Nizhnaya Pervomayskaya, d. 70, Moscow, Russian Federation
 Tel.: +7 (495) 6037218, e-mail: vladsar@pochta.ru

Легочные осложнения высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации костного мозга при онкогематологических заболеваниях

V.O. Саржевский, В.Я. Мельниченко, В.П. Тюрин

РЕФЕРАТ

В обзоре представлены современные данные о легочных осложнениях высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации костного мозга (периферических гемопоэтических стволовых клеток) у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Представлена подробная информация о методах исследования для оценки легочной токсичности, патогенетических и клинических особенностях легочных осложнений на всех этапах проведения трансплантации (ранняя легочная токсичность) и в более поздние сроки после окончания лечения (поздняя легочная токсичность). Приведены подходы к профилактике и лечению легочных осложнений у данной категории больных.

Ключевые слова:

высокодозная химиотерапия, аутологичная трансплантация костного мозга, легочная токсичность.

Принято в печать: 23 ноября 2013 г.

ВВЕДЕНИЕ

Высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с трансплантацией аутологичного костного мозга (аутоТКМ) или периферических гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) — эффективный метод лечения ряда онкогематологических заболеваний. Несмотря на то что этот метод признан относительно безопасным, у некоторых больных развиваются тяжелые осложнения, которые могут служить причиной летального исхода. Изменения дыхательной системы, связанные с проводимым лечением, бывают одними из наиболее часто встречающихся и клинически значимых осложнений. Широкий спектр легочных осложнений, различные подходы к их лечению и, в ряде случаев, крайне неблагоприятный прогноз диктуют необходимость своевременной диагностики и адекватной профилактики легочной токсичности ВДХТ и аутоТГСК.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕГОЧНОЙ ТОКСИЧНОСТИ ВДХТ И аутоТГСК

Основные методы исследования легочной токсичности ВДХТ и аутоТГСК включают оценку функции внешнего дыхания и диффузионной способности легких, бронхоскопию (в т. ч. бронхоальвеолярный лаваж), рентгенографию и компьютерную томографию органов грудной клетки, гистологическое исследование легочной ткани, полученной прижизненно или при аутопсии.

В настоящем обзоре не рассматриваются методы идентификации возбудителя легочной инфекции.

Исследование функции внешнего дыхания и диффузионной способности легких

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) входит в стандартный алгоритм обследования больных перед аутоТГСК. Основная цель исследования — определение риска

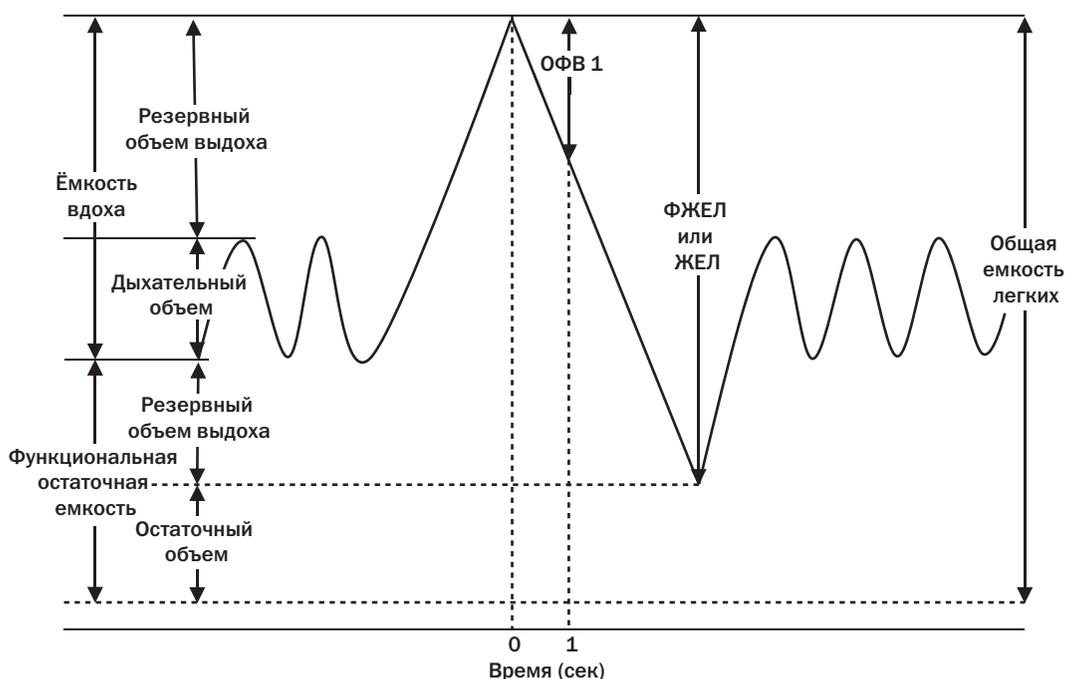


Рис. 1. Дыхательные объемы

ЖЕЛ — жизненная емкость легких; ОФВ1 — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких.

легочных осложнений в период проведения трансплантации.

С помощью спирометра определяют основные параметры легочной вентиляции (рис. 1):

- ЖЕЛ — жизненная емкость легких (объем воздуха, который выходит из легких при максимальном выдохе после максимально глубокого вдоха);
- ФЖЕЛ (проба Тиффно) — форсированная жизненная емкость легких (объем воздуха, выдыхаемый при максимально быстром и сильном выдохе);
- ОФВ1 — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (объем воздуха, выдохнутого в течение 1-й секунды форсированного выдоха);
- соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ — индекс Генслара.

Полученные данные выражают в абсолютных величинах (литры) и в процентах от должных величин. Должные величины — стандартные расчетные показатели, используемые в конкретной лаборатории (в России чаще всего используются стандарты Clement, Knudsen, European Community for Coal and Steel [ECCS]). Интерпретация указанных спирометрических показателей позволяет выявить нарушения по обструктивному или рестриктивному типу. В первую очередь оценивают соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ (индекс Генслара). Если указанный индекс равен не более 0,7–0,8 (показатель зависит от стандарта, используемого в конкретной лаборатории), то тип нарушения ФВД трактуется как обструктивный. При пропорциональном снижении ОФВ1 и ФЖЕЛ индекс Генслара не изменяется или изменяется незначительно. В данной ситуации следует заподозрить рестриктивный или смешанный тип нарушения. Для подтверждения наличия легочной рестрикции желательна определение легочных объемов (см. рис. 1), в частности общей емкости легких (ОЕЛ), которая складывается из ЖЕЛ и остаточного объема (объем воздуха, который остается в легких после максимального выдоха). Остаточный объем нельзя измерить методом спирометрии (используются косвенные методы с вдыханием инертных газов).

Данные, свидетельствующие о бронхообструкции, могут быть уточнены с помощью фармакологических проб. Измерение параметров ФВД проводят до и через 15–20 мин после введения бронходилататора короткого действия. Проба считается положительной при увеличении показателей ОФВ1 и/или ФЖЕЛ на 10–12% (или на 0,2 л) по сравнению с исходными данными.

Оценка диффузионной способности легких служит еще одним методом уточнения функционального состояния дыхательной системы кандидатов для проведения ВДХТ и последующей аутоТГСК. Измерение диффузии позволяет получить информацию о передаче газа между альвеолами и кровью легочных капилляров. Проницаемость аэрогематического барьера обычно оценивают по диффузионной способности легких для окиси углерода (DL_{CO}). Чаще всего используется тест « DL_{CO} однократного выдоха». Измерения проводят на автоматических анализаторах с использованием газовой смеси, содержащей 0,3% монооксида углерода (CO). DL_{CO} выражают в мл/мин/мм рт. ст. Показатель DL_{CO} зависит от площади и толщины аэрогематического барьера, участвующего в газообмене, гематокрита, а также от уровня гемоглобина (поэтому часто используют скорректированное значение диффузионной способности легких, в котором учитывается концентрация гемоглобина [$DL_{CO} \text{ corr}$]).

У большинства пациентов, направляемых на ВДХТ и аутоТГСК, исходно (до трансплантации) отсутствуют какие-либо значимые (выходящие за пределы должных величин) изменения параметров ФВД или определяется минимальное снижение показателя DL_{CO} [1, 2]. Более низкие исходные показатели ОФВ1, ФЖЕЛ, ОЕЛ и DL_{CO} отмечаются у больных после предшествовавшей лучевой терапии на область легких, перенесших торакотомии и/или с опухолевым поражением легочной ткани [3].

После ВДХТ и аутоТГСК отмечается снижение показателей ФВД. В последующем возможно частичное или полное восстановление функции легких. Степень снижения параметров ФВД выше в детском возрасте. Так, у

детей выявляется значимое снижение показателей ОЕЛ, ЖЕЛ, ОФВ1 в ранний срок после проведения трансплантации с частичным восстановлением при последующем мониторинге [2, 4]. У взрослых указанные параметры в большинстве случаев значимо не изменяются [5], хотя у пациентов с предшествующей лучевой терапией на область легких выявляли существенное снижение показателей ОЕЛ и DL_{CO} [5].

Исходное снижение параметров ФВД может иметь неблагоприятное прогностическое значение с развитием последующей легочной токсичности ВДХТ и аутоТГСК. В работах R. Ghali и соавт. [3], V.T. Но и соавт. [6] показано, что исходное снижение показателей ОЕЛ и ОФВ1 коррелирует с более высокой частотой легочных осложнений после трансплантации.

Бронхоскопия

Фибробронхоскопия (ФБС) обычно не входит в перечень предтрансплантационного обследования и чаще всего выполняется уже после трансплантации (как в ранние, так и более поздние сроки после аутоТГСК). Основными показаниями для бронхоскопии у больных после аутоТГСК служат: 1) идентификация вида возбудителя инфекции респираторного тракта и паренхимы легких; 2) уточнение генеза очаговых и инфильтративных изменений легочной ткани.

Получение необходимой информации достигается в т. ч. и после исследования материала, полученного с помощью бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) или трансbronхиальной биопсии.

В *ранний срок* после трансплантации решение о проведении бронхоскопии принимается по результатам оценки соотношения пользы и риска. Риск исследования — это перечень относительно легких и тяжелых осложнений.

К *относительно легким осложнениям* бронхоскопии относятся:

- транзиторная гипотензия во время исследования, не требующая какой-либо терапии;
- снижение сатурации кислорода, требующее оксигенации только во время проведения исследования;
- кратковременное альвеолярное или эндобронхиальное кровотечение;
- гемодинамически незначимая аритмия;
- бронхоспазм, купирующийся после приостановки исследования.

К *тяжелым осложнениям* бронхоскопии относятся:

- пневмоторакс;
- необходимость использования вазопрессоров во время или после исследования;
- перевод больного на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ);
- летальный исход в течение 24 ч после выполнения исследования.

Диагностическая ценность бронхоскопии в ранний период после аутоТГСК колеблется в широких пределах (от 31 до 80 %), а число осложнений, по данным разных авторов, достигает 20 % [7]. Высокий процент осложнений, незначительное число случаев, когда полученные после ФБС данные изменяют лечебную тактику, отсутствие влияния результатов ФБС на посттрансплантационную летальность заставляют некоторых авторов усомниться в целесообразности выполнения ранней

ФБС у данной категории больных [8]. Однако, по мнению V.R. Shannop и соавт. [7], ФБС с БАЛ в сочетании или без трансbronхиальной биопсии (при уровне тромбоцитов более $80 \times 10^9/\text{л}$), выполняемые в ближайшее время (до 4 дней) после выявления изменений в легких, по данным рентгенологических методов исследования имеют высокую диагностическую ценность. Это может улучшить прогноз больных за счет своевременной коррекции антибактериальной терапии при приемлемой (0,6 %) частоте тяжелых осложнений.

Выполнение ФБС с БАЛ больным с острой дыхательной недостаточностью, находящимся в отделении реанимации и интенсивной терапии, нецелесообразно ввиду сопоставимой диагностической значимости по сравнению со случаями, когда ФБС не проводилась. Кроме того, всегда есть вероятность усугубления острой дыхательной недостаточности во время исследования [9].

Рентгенологические методы диагностики

Рентгенография и спиральная компьютерная томография (КТ) легких в настоящее время считаются основными методами оценки легочной токсичности ВДХТ и аутоТГСК.

Рентгенография грудной клетки должна выполняться всем больным с нейтропенией, у которых имеются клинические признаки патологии дыхательной системы (кашель, одышка, кровохарканье) и фебрильная лихорадка [10]. В первую очередь исключается пневмония как одно из самых частых инфекционных осложнений при ВДХТ и аутоТГСК. Изменения в легочной ткани по данным рентгенографии могут иметь и неинфекционную природу. Так, интерстициальные изменения могут свидетельствовать об отеке легких или других, более редких осложнениях аутоТГСК (например, диффузной альвеолярной геморрагии). Жидкость в плевральных полостях, ателектаз легкого также бывают нередкими рентгенологическими находками у больных после ВДХТ и аутоТГСК.

КТ легких необходима для уточнения изменений легочной ткани, выявленных при рентгенографии. В ряде случаев метод позволяет обнаружить патологические изменения, неопределяемые с помощью классической рентгенографии. Метод КТ позволяет диагностировать или заподозрить практически все проявления легочной токсичности ВДХТ и аутоТГСК.

Гистологическое исследование

Гистологическое исследование для уточнения природы легочной токсичности выполняют как на материале, полученном прижизненно, так и при аутопсии.

Прижизненное гистологическое исследование ткани легкого — явление редкое. В большинстве случаев выполняется трансbronхиальная биопсия, намного реже — открытая биопсия легочной ткани [7]. Спектр выявляемых изменений может быть достаточно широким — от воспалительных изменений на фоне инфекции до рака легкого. Изменения могут определяться в различный срок после проведения трансплантации. Целесообразность гистологического исследования легочной ткани в *ранний срок* после аутоТГСК признается не всеми исследователями ввиду относительно высокого риска, связанного с биопсией ткани легкого, и сопоставимости получаемой информации с результатами неинвазивных методов (бронхоскопия с БАЛ) [8].

Исследование материала аутопсии, как правило, дает наиболее точное представление о причине и проявлениях легочной токсичности ВДХТ и трансплантации. Легочные осложнения являются самой частой причиной летального исхода пациентов после трансплантации, составляя 52–74 % случаев [11, 12], а частота выявления патологических изменений в легких при аутопсии у этой категории больных еще выше — 80–89 % [11, 12]. Фатальные осложнения могут иметь как инфекционную природу, так и быть связанными с другими причинами. Причем относительный «вклад» патологии, не связанной с инфекцией, в последние годы значительно возрастает ввиду успехов профилактики и лечения инфекционных осложнений. Гистологические данные аутопсии при инфекционных осложнениях соответствуют проявлениям бактериальной бронхопневмонии, грибкового поражения легочной ткани (аспергиллез, кандидоз), цитомегаловирусной пневмонии [11]. Среди неинфекционных осложнений самой частой находкой бывает диффузное альвеолярное повреждение, реже выявляют альвеолярные кровоизлияния, эмболию сосудов легких, альвеолярный протеиноз, облитерирующий бронхит с начинающейся невриемией, признаки легочной гипертензии и эмфиземы легких [11]. В ряде случаев обнаруживается поражение легочной ткани опухолью, ставшей причиной выполнения ВДХТ и аутоТГСК.

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ЛЕГОЧНОЙ ТОКСИЧНОСТИ ВДХТ И аутоТГСК

Этиологические и патогенетические факторы легочной токсичности ВДХТ и аутоТГСК многообразны.

Принципиально можно выделить пять факторов:

- наличие сопутствующей пульмонологической патологии;
- легочная токсичность, обусловленная лечением, предшествующим трансплантации;
- легочная токсичность в результате стимуляции и сбора периферических стволовых клеток;
- легочная токсичность режима кондиционирования;
- легочная токсичность факторов посттрансплантационного периода.

Каждая причина вносит свой неравнозначный вклад в формирование общей картины легочных осложнений ВДХТ и аутоТГСК. Ведущую роль играют режим кондиционирования и факторы посттрансплантационного периода (в частности, инфекции).

Сопутствующие заболевания легких и легочная токсичность лечения, предшествующего трансплантации

Пациенты, поступающие для проведения аутоТГСК, могут иметь в качестве сопутствующей патологии различные заболевания легких. Чаще всего это хронические бронхиты, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма. Очень редко наличие этих заболеваний служит противопоказанием к проведению трансплантации, за исключением случаев, когда имеет место тяжелая дыхательная недостаточность. В классическом руководстве по трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток «The BMT Data Book» [13] определена степень дыхательной недостаточности, при которой проведение трансплантации противопоказано. Это дыхательная недостаточность с парциальным

давлением кислорода в артериальной крови (P_{aO_2}) при комнатной температуре менее 70 мм рт. ст.

Если имеющаяся патология дыхательной системы выражается также снижением параметров ФВД (в частности, ОЕЛ и ОФВ1), измеряемых до аутоТГСК, высока вероятность клинически значимой легочной токсичности после трансплантации [3, 6].

Известно также, что наличие атопии (аллергического ринита и/или бронхиальной астмы) у детей и подростков с лимфомой Ходжкина значительно увеличивает риск легочных осложнений после проведения ВДХТ и аутоТГСК [14].

Предшествующее лечение, главным образом лучевая терапия на область легких, может ухудшать функциональные параметры дыхательной системы, что, в свою очередь, усугубляет легочную токсичность при осуществлении трансплантации [3].

Использование в составе многокомпонентной химиотерапии, предшествующей трансплантации, препаратов с потенциальной легочной токсичностью (в частности, блеомицина у пациентов с лимфомой Ходжкина) может повышать риск легочных осложнений ВДХТ и аутоТГСК. Степень риска, вероятно, выше у пациентов, получавших до этого АВВД, в отличие от больных после лечения ВЕАСОРР. У последних выявляется меньшее число нарушений ФВД во время наблюдения после окончания программной химиотерапии [15].

Легочная токсичность стволовых клеток

Этап сбора периферических стволовых клеток в очень редких случаях может осложняться синдромом острого повреждения легких. Характерны кашель, диспноэ, дыхательная недостаточность различной степени тяжести, признаки интерстициального или альвеолярного отека легких [16]. Предполагаемой причиной синдрома является использование гранулоцитарных колониестимулирующих факторов и, как следствие, цитокиновое повреждение легочной ткани на фоне гиперлейкоцитоза.

Легочная токсичность режимов кондиционирования

Режим кондиционирования — один из основных факторов легочной токсичности при аутологичных трансплантациях. Легочная токсичность современных режимов кондиционирования связана главным образом с входящими в них препаратами нитрозомочевины (кармустина — BCNU и ломустина — CCNU). Кармустин является ингибитором глутатионредуктазы — фермента, выполняющего функцию защиты клеток от оксидативного стресса. Изучение фармакокинетики кармустина с использованием моделей на животных показало, что подавление механизма антиоксидантной защиты, реализуемого с помощью глутатионредуктазы, сохраняется в течение 8 дней после введения препарата [17]. Вероятно, этот механизм и есть основной в патогенезе легочной токсичности высоких доз препаратов нитрозомочевины, используемых в режимах кондиционирования перед аутоТГСК. Доза кармустина в режимах кондиционирования колебалась ранее в широких пределах — от 300 до 800 мг/м². При введении кармустина в дозе 600–800 мг/м² токсические пульмониты развивались у 50 % больных [18], а летальность, связанная с трансплантацией, составляла 25 % [19]. Замена кармустина на ломустин в эквивалентных дозах не снижала, а даже увеличивала частоту токсического поражения легких [20].

В современных режимах кондиционирования (BEAM, CBV) доза кармустина составляет 300–600 мг/м² [21], а доза ломустина — обычно 200 мг/м², что существенно снижает риск легочных осложнений.

Вероятно, совместное использование циклофосфамида в высоких дозах и препаратов нитрозомочевины (режим CBV) вносит свой вклад в патогенез легочной токсичности за счет собственного токсического действия циклофосфамида на ткань легких [22].

Тотальное облучение тела в составе режима кондиционирования значительно увеличивает частоту легочных токсических эффектов. Так, среди пациентов с множественной миеломой, получавших уже не популярный в настоящее время режим кондиционирования (этопозид 60 мг/кг, мелфалан 160 мг/м² и тотальное облучение тела 12 Гр), интерстициальный пульмонит развивался в 31 % случаев [23]. Летальность в группе больных с пульмонитом была 45 %. В контрольной группе пациентов с лимфомами, получавшими тот же режим кондиционирования, но без тотального облучения тела, частота интерстициального пульмонита составила всего 6 %.

РАННЯЯ ЛЕГОЧНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ

Термин «ранняя легочная токсичность» обычно подразумевает изменения, выявляемые в период проведения ВДХТ и аутоТГСК, а также в ближайший срок после трансплантации. Легочная токсичность, определяемая спустя 100 дней после аутоТГСК (Д+100), рассматривается как поздняя. Проявления ранней токсичности многообразны, их особенности и частота зависят от многих факторов, но в целом при использовании современных протоколов кондиционирования легочные осложнения довольно редко бывают причиной тяжелых последствий аутоТГСК. Летальность, связанная с легочными токсическими эффектами ВДХТ и аутоТГСК, в настоящее время не превышает 3 % [6].

Самым частым проявлением ранней легочной токсичности служат инфекции — 13–15 % [24]. Основные клинические синдромы ранней легочной токсичности ВДХТ и аутоТГСК, не связанные с инфекцией, включают:

- отек легких;
- диффузную альвеолярную геморрагию;
- синдром приживления трансплантата;
- синдром идиопатического пневмонита.

Частота каждого из указанных осложнений не превышает 5 % [24]. Еще реже (< 1 %) встречаются такие проявления ранней легочной токсичности, как эмболия легочной артерии, радиационный пульмонит, бронхоэктазы, спонтанный пневмоторакс, рецидив заболевания с поражением легочной ткани.

Инфекционные осложнения в ранний период после трансплантации

Легочные проявления инфекционных осложнений трансплантации — самая частая находка у больных после аутоТГСК, особенно в период окончания нейтропении, когда быстро увеличивающееся количество лейкоцитов способствует развитию воспалительной реакции, определяемой с помощью рентгенологических методов исследования (рентгенографии и спиральной КТ). В большинстве случаев у больных выявляют бактериальную пневмонию, реже — грибковое поражение

легких. Вирусная пневмония после аутоТГСК встречается очень редко.

Бактериальная инфекция может и не иметь классических рентгенологических проявлений очаговой бронхопневмонии ввиду того, что у большинства пациентов имеет место гематогенный путь проникновения инфекции в легкие. Диссеминированное бактериальное поражение легочной ткани в ряде случаев сложно отличить от грибковой инфекции, в частности от *кандидозной* пневмонии, рентгенологические признаки которой неспецифичны: двусторонние фокусы поражения легочной ткани с нечеткими контурами, однородной или неоднородной структуры, наличие интерстициальных изменений, экссудативного плеврита.

В отличие от кандидозного поражения *аспергиллез* легких имеет ряд специфических особенностей. Выделяют ангиоинвазивный и бронхоинвазивный аспергиллез легких (возможно их сочетание). При раннем ангиоинвазивном аспергиллезе при КТ определяются участки уплотнения легочной ткани, окруженные ореолом по типу «матового стекла» (геморрагические инфаркты легочной ткани за счет повреждения сосудов аспергиллами). В последующем появляется «симптом полумесяца», или «серпа» — серповидное просветление легочной ткани за счет некроза, возникающего обычно при восстановлении числа лейкоцитов. При бронхоинвазивном аспергиллезе типичной считается перибронхиальная или перибронхиолярная инфильтрация, выявляемая при КТ. Диагноз уточняется с помощью лабораторных методов (выявление антигенов аспергилл и антител к ним в крови и БАЛ).

Редкие случаи вирусного поражения легочной ткани связаны с вирусами семейства *Herpesviridae*, в частности цитомегаловирусом и, возможно, с герпесвирусом 6-го типа [25, 26]. Как правило, данный вид инфекции наблюдается у больных с исходно выраженным иммунодефицитом и длительным периодом аплазии после аутоТГСК. Определенное значение имеет предшествующая терапия моноклональными антителами (алемтузумаб, ритуксимаб), усугубляющими иммунодефицит. В литературе имеется сообщение о фатальной цитомегаловирусной пневмонии после аутоТГСК у больного с анапластической крупноклеточной лимфомой [25], получавшего алемтузумаб в предтрансплантационный период.

Отек легких

Отек легких у пациентов после ВДХТ и аутоТГСК может развиваться в силу различных причин, но патогенетический механизм остается неизменным — острая левожелудочковая недостаточность. Частота данного осложнения у больных после аутологичных трансплантаций составляет 4–5 % [24]. Предрасполагающими факторами к развитию отека легких служат сопутствующие кардиологические заболевания: ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, сахарный диабет как основные причины хронической сердечной недостаточности. Отек легких — это чаще всего следствие имевшей место кардиотоксичности или нефротоксичности ВДХТ и аутоТГСК (состояния, когда развиваются систолическая/диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка, перегрузка объемом и/или электролитные нарушения). Пусковым механизмом для развития отека легких служит массивная инфузионная терапия, проводимая и в период кондиционирования, и после трансплантации.

При своевременной диагностике и проведении соответствующих лечебных мероприятий прогноз обычно благоприятный. Введение фуросемида в большинстве случаев позволяет купировать остро нарастающую дыхательную недостаточность. Четкий контроль баланса вводимой и выделенной жидкости, успешное лечение причин, следствием которых стал отек легких, позволяют предотвратить повторные эпизоды данного осложнения.

Диффузная альвеолярная геморрагия

Диффузная альвеолярная геморрагия (ДАГ) — синдром, ранее встречавшийся у 20 % больных после аутоТКМ [27]. В настоящее время частота развития ДАГ не превышает 3 % [24]. Этиологические и патогенетические особенности ДАГ практически не изучены. Считается, что синдром есть следствие неспецифического повреждения легочной ткани химиопрепаратами, входящими в режимы кондиционирования, а тромбоцитопения рассматривается как усугубляющий фактор. Не исключено, что определенную роль в патогенезе играет повышение числа лейкоцитов в период восстановления костномозгового кроветворения, на фоне которого усиливается неспецифическая воспалительная реакция. Это предположение связано с тем, что ДАГ наиболее часто развивается в промежутке между 7-м и 21-м днем после аутоТГСК, т. е. в период, совпадающий с восстановлением уровня лейкоцитов.

Клинически синдром проявляется резко возникающей одышкой, непродуктивным кашлем, лихорадкой и гипоксемией. Кровохарканье нехарактерно. При рентгенографии и КТ легких выявляются неспецифические интерстициальные или альвеолярные изменения диффузного характера, обычно неотличимые по рентгенологической картине от отека легких или инфекции. Характерна быстрая отрицательная динамика рентгенологической картины при относительно скудных клинических данных. Диагноз подтверждается при бронхоскопии с БАЛ. Для ДАГ характерно окрашивание лаважной жидкости примесью крови. Инфекционная природа изменений в легких должна быть исключена.

Диагностические критерии ДАГ представлены в работе В. Afessa и соавт. [28]:

- рентгенологические признаки диффузного альвеолярного поражения ткани легких;
- окрашивание лаважной жидкости примесью крови при проведении БАЛ, увеличение примеси крови в следующих порциях полученной лаважной жидкости;
- при цитологическом исследовании лаважной жидкости выявление более 20 % макрофагов с включениями гемосидерина (сидерофаги);
- отсутствие инфекции или другой патологии.

Прогноз ДАГ неблагоприятный, летальность превышает 60 %. На прогноз влияет время установления диагноза и эффективность проводимой терапии. Быстро установленный диагноз и незамедлительная терапия глюкокортикоидами (обычно в высоких дозах, например 1 г метилпреднизолона в течение 3 дней) могут значительно улучшить прогноз. Так, в одном из исследований летальность в группе пациентов с ДАГ, получавших глюкокортикоиды в высоких дозах, составила 67 %, а в группе симптоматической терапии — 90 % [29].

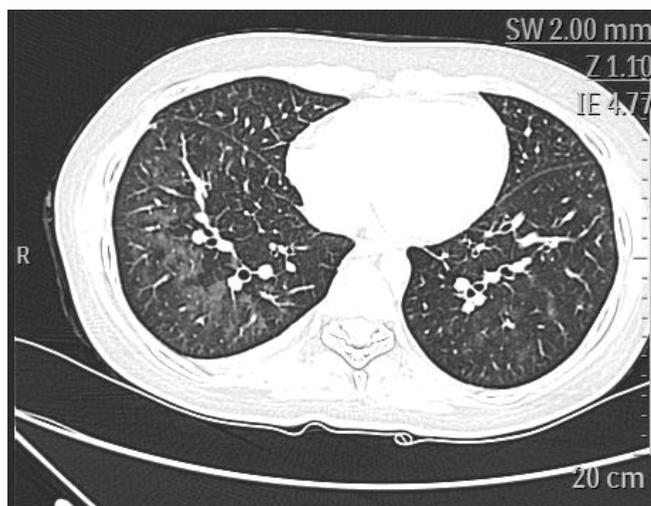


Рис. 2. Больная 3. Компьютерная томограмма легких. ВДХТ и аутоТГСК проведены по поводу неходжкинской лимфомы. Синдром приживления трансплантата диагностирован на Д+12 (приживление трансплантата на Д+10). Диагноз установлен на основании наличия 3 больших критериев

Синдром приживления трансплантата

Синдром приживления трансплантата (СПТ) впервые был описан в 1995 г. [30] у пациентов после аутоТКМ. В настоящее время СПТ встречается у 2–2,5 % больных после ВДХТ и аутоТГСК [24]. СПТ возникает в ранний посттрансплантационный период, когда начинается восстановление костномозгового кроветворения (время приживления трансплантата). Медиана времени появления синдрома — Д+7, медиана времени продолжительности симптомов — 11 дней [30].

Клинически СПТ характеризуется лихорадкой, не связанной с инфекцией, кожной сыпью, одышкой на фоне неспецифического поражения легочной ткани (рис. 2). В литературе наиболее часто цитируются диагностические критерии* СПТ, предложенные T.R. Spitzer, [31].

Большие критерии:

- температура тела 38,3 °С и выше, не связанная с инфекцией;
 - эритематозная сыпь, поражающая более 25 % поверхности тела, не связанная с медикаментозным лечением;
 - некардиогенный отек легких, манифестирующий с гипоксии и диффузных легочных инфильтратов, по данным рентгенологических методов исследования.
- #### Малые критерии:
- нарушение функции печени: повышение уровня общего билирубина на 2 мг/дл и более или активности аминотрансфераз не менее 2 нормальных значений;
 - нарушение функции почек: повышение креатинина в 2 раза и более по сравнению с исходным (до трансплантации) уровнем;
 - увеличение массы тела на 2,5 % и более по сравнению с исходным значением;
 - транзиторная энцефалопатия, необъяснимая другими причинами.

* Диагноз устанавливается при наличии 3 больших критериев или 2 больших и не менее 1 малого критерия; синдром должен быть диагностирован в течение 96 ч после приживления трансплантата (уровень нейтрофилов более $0,5 \times 10^9/\text{л}$, определяющийся 2 дня подряд).

Редкие случаи легкого течения СПТ (наличие 2 больших критериев [лихорадки и сыпи] при отсутствии признаков поражения легочной ткани), как правило, не требуют проведения патогенетической терапии. В большинстве же случаев необходимо введение высоких доз глюкокортикоидов (0,5–10 мг/кг в сутки) [31]. Уже после 1-го дня использования глюкокортикоидов нормализация температуры тела наступает более чем у 90 % больных [30]. При прогрессирующей дыхательной недостаточности больных переводят на ИВЛ, что свидетельствует о плохом прогнозе (большинство таких случаев заканчивается летальным исходом).

Симптоматическая терапия включает введение антибиотиков (в профилактических целях), гепатопротекторов, дофамина в почечных дозах (при наличии почечной недостаточности).

Прогноз зависит от тяжести проявлений синдрома, своевременности выявления данного осложнения аутоТГСК, адекватности и эффективности глюкокортикоидной терапии. Летальность, по данным разных авторов, колеблется в широких пределах — от 14 до 60 % [32, 33].

Синдром идиопатического пневмонита

Синдром идиопатического пневмонита (СИП) подразумевает диффузное поражение легких после трансплантации при отсутствии инфекционных или других известных этиологических факторов. СИП — это всегда диагноз исключения. Частота СИП после аутологичных трансплантаций составляет 1–5,7 % [24, 34].

Клинические признаки СИП включают одышку, непродуктивный кашель и диффузные изменения легочной ткани, выявляемые при рентгенографии или КТ. Степень тяжести симптомов может варьировать в широких пределах — от дыхательного дискомфорта до тяжелой дыхательной недостаточности, требующей перевода на ИВЛ. Часто синдром приобретает подострое течение и протекает с кратковременными улучшениями. Однако СИП в итоге приводит к летальному исходу.

Существует два морфологических эквивалента СИП: интерстициальный пневмонит и диффузное альвеолярное повреждение [35].

Спектр диагностических методов обычно включает рентгенографию, КТ, БАЛ, трансбронхиальную биопсию легочной ткани. Бактериологические исследования лаважной жидкости, как правило, не выявляют известные виды возбудителей. Инфекционный генез изменений легочной ткани не подтверждается и в материале, полученном при трансбронхиальной биопсии. Повторные исследования, проводимые через 2–14 дней, дают аналогичный результат.

Для диагностики СИП используются критерии, предложенные в 1993 г. Национальным институтом сердца, легких и крови США (National Heart Lung and Blood Institute) [35]:

- жалобы и симптомы, характерные для пневмонии;
- признаки нарушения функции легких (ухудшение показателей диффузионной способности легких и нарушение ФВД по рестриктивному типу);
- диффузные инфильтративные изменения легочной ткани, выявляемые при рентгенографии и/или КТ;
- отсутствие инфекции или другой известной патологии.

Специфического лечения СИП не существует. Введение глюкокортикоидов обычно неэффективно [34]. СИП характеризуется неблагоприятным прогнозом (летальность превышает 50 %). Большинство больных

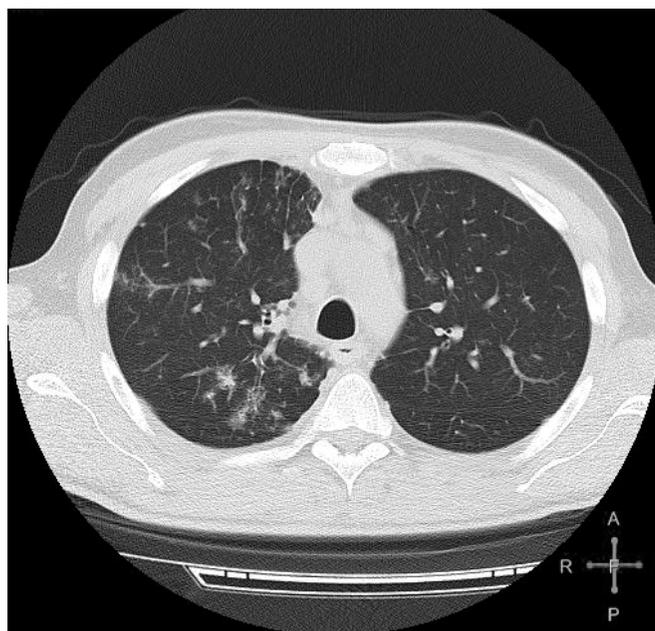


Рис. 3. Пациент К. Лимфома Ходжкина. Пневмоцистная пневмония. Компьютерная томограмма органов грудной клетки на Д+181 после ВДХТ и аутоТГСК

умирают вследствие постепенно прогрессирующей дыхательной недостаточности или присоединяющейся бактериальной либо грибковой инфекции [34].

ПОЗДНЯЯ ЛЕГОЧНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ВДХТ И аутоТГСК

Под термином «поздняя легочная токсичность ВДХТ и аутоТГСК» обычно понимают изменения в легких, выявляемые через 100 дней после трансплантации и позже. Изменения могут иметь как инфекционную, так и иную природу, существенно отличаясь по времени возникновения, клиническим проявлениям и прогнозу.

Инфекционные осложнения позднего периода

Спектр инфекционных осложнений в поздний период после ВДХТ и аутоТГСК отличается от такового в ранний посттрансплантационный период.

Кроме внебольничных пневмоний бактериальной и грибковой этиологии, диагностируемых обычно в течение 1-го года после трансплантации на фоне сохраняющегося иммунодефицита, существует вероятность развития пневмоцистной пневмонии и туберкулеза легких [36, 37].

Пневмоцистная пневмония чаще всего возникает в период от 3 до 12 мес. после аутоТГСК и в ряде случаев может служить причиной летального исхода [37]. Время возникновения осложнения (через 3 мес. после трансплантации), возможно, объясняется тем, что в этот период уже не проводится профилактика триметопримом/сульфаметоксазолом. Предшествующее трансплантации введение ритуксимаба больным с В-клеточными неходжкинскими лимфомами не увеличивает вероятность развития пневмоцистной пневмонии после ВДХТ и аутоТГСК [36].

Клинические признаки пневмоцистной пневмонии неспецифичны и включают одышку, лихорадку, непродуктивный кашель. При рентгенологическом исследовании (рентгенография, КТ органов грудной клетки) наблюдаются интерстициальные изменения легочной ткани (рис. 3). Диагноз подтверждается после обнаружения возбудителя в мокроте или лаважной жидкости. Испол-

зуются также иммунологические (выявление специфических антител или растворимых антигенов пневмоцист в биологических субстратах) и молекулярно-генетические (обнаружение фрагментов ДНК возбудителя с помощью полимеразной цепной реакции) методы.

Несмотря на выраженную иммуносупрессию, связанную с аутоТГСК, случаи туберкулеза у данной категории больных очень редки. Эпидемические данные о частоте туберкулеза у пациентов после аутоТГСК отсутствуют. По данным авторов из США, частота выявления туберкулеза после проведения аутологичной трансплантации составляет 0,26 % [38]. Существует также точка зрения, что риск развития туберкулеза после аутоТГСК не превышает таковой в общей популяции [39]. Не исключено, что этот показатель выше в странах, эндемичных по туберкулезу. С учетом изложенных выше факторов профилактическое использование противотуберкулезных препаратов у данной категории больных не рассматривается.

Облитерирующий бронхиолит

Облитерирующий бронхиолит (ОБ) представляет собой очень редкое и грозное осложнение ВДХТ и аутоТГСК [40]. Подавляющее число случаев ОБ — это наблюдения после аллогенных трансплантаций, частота же ОБ после аутологичных трансплантаций точно неизвестна. Осложнение диагностируют обычно в период от 6 до 12 мес. после аутоТГСК.

Клинически ОБ проявляется одышкой и кашлем с мокротой. Рентгенография грудной клетки обычно не обнаруживает никаких патологических изменений в легочной ткани. По данным КТ определяются участки мозаичной гиповентиляции легочной ткани, бронхоэктазы. Исследование ФВД выявляет нарушения легочной вентиляции по обструктивному или смешанному типу. Проба с бронходилататорами обычно отрицательная. Бронхоскопия и БАЛ выполняются для исключения иной патологии, главным образом инфекции. Трансbronхиальная биопсия в большинстве случаев неинформативна ввиду того, что патологические изменения в легочной ткани имеют очаговый характер (высокая вероятность получить при биопсии здоровую ткань легкого) и вовлекаются в основном периферические отделы бронхиального дерева. Адекватный материал для гистологического исследования может быть получен при торакоскопической атипичной резекции легкого. Гистологическая картина ОБ характеризуется сужением преимущественно терминальных бронхиол, частично или полностью облитерированных грубой рубцовой соединительной тканью, располагающейся в подслизистой основе и/или в адвентиции. На ранних этапах развития осложнения может определяться картина бронхиоларного воспаления с минимальным рубцеванием или только лимфоцитарным воспалением (лимфоцитарный бронхиолит). Заболевание характеризуется постепенно прогрессирующей дыхательной недостаточностью, которая служит причиной летального исхода в 40–100 % случаев спустя несколько месяцев после верификации диагноза [41].

Основой лечения ОБ служат глюкокортикоиды. Лечение начинают с высоких доз (например, преднизолон 1–2 мг/кг в сутки) с постепенным медленным снижением дозы при достижении клинического эффекта. Общая продолжительность терапии составляет 3–9 мес.

Очаговые изменения в легких, выявляемые в поздний срок после аутоТГСК

Очаговые образования легочной ткани, выявляемые после ТКМ или ТГСК, — относительно частая находка. В группе больных с аутологичной и аллогенной трансплантацией частота обнаружения очаговых образований в легочной ткани составляет 7 % [42]. Выявляемые изменения могут быть отражением некоторых патологических состояний, предполагающих различную диагностическую и лечебную тактику. Наибольшие трудности для интерпретации представляют изменения, выявляемые при контрольном обследовании (рентгенография, КТ органов грудной клетки) в отсутствие каких-либо других клинических проявлений.

В таких ситуациях дифференциальный диагноз в первую очередь следует проводить между опухолевым поражением легочной ткани и другой патологией. Злокачественный характер изменений в легочной ткани может быть обусловлен как основным заболеванием, например лимфомой, так и развитием вторичных злокачественных опухолей с первичным или метастатическим поражением легких. Риск вторичных злокачественных опухолей у пациентов после ТГСК значимо выше, чем в общей популяции. В смешанной группе больных (после аутологичной и аллогенной ТГСК) риск возникновения вторичных злокачественных опухолей в 6,7 раза выше, чем в общей популяции [43], а среди детей после аутологичных трансплантаций этот показатель выше в 24 раза [44].

Очаговые изменения в легких неопухолевого генеза обусловлены инфекцией (чаще всего аспергиллезом), остаточными (фиброзными) изменениями после перенесенной очаговой (бактериальной) пневмонии, инфаркта легкого, тромбоэмболии легочной артерии [42].

План обследования для уточнения генеза выявленных образований в каждом случае индивидуален и зависит от времени, прошедшем после аутоТГСК, и конкретных клинических, лабораторных и инструментальных данных. В случае неясной клинической картины наиболее точные результаты удастся получить после гистологического исследования материала открытой или торакоскопической биопсии легкого.

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЛЕГочной ТОКСИЧНОСТИ ВДХТ И аутоТГСК

Профилактика легочной токсичности ВДХТ и аутоТГСК проводится на различных этапах трансплантации.

На этапе отбора больных для трансплантации выявляется наличие патологии бронхолегочной системы и в зависимости от конкретной ситуации определяется диагностическая и лечебная стратегия (в ряде случаев с привлечением пульмонолога). Ввиду того, что в современных режимах кондиционирования дозы химиопрепаратов с потенциальной легочной токсичностью (в частности, кармустина и ломустина) считаются безопасными для абсолютного большинства пациентов, коррекция доз обычно не требуется.

Профилактическое использование антибиотиков, противогрибковых и противовирусных препаратов существенно снижает риск легочной токсичности, связанной с инфекцией. Особое значение имеет назначение триметоприма/сульфаметоксазола (Ко-тримоксазол) для профилактики пневмоцистной пневмонии. Профилактическое назначение триметоприма/сульфаметоксазола обязательно в период пребывания больного в стационаре.

Временной интервал последующей профилактики зависит от рекомендаций, принятых в конкретном лечебном учреждении, и индивидуальных особенностей пациента. У больных с длительной лейкопенией после трансплантации, а также у пациентов с пневмоцистной инфекцией анамнезе следует рассматривать более длительное назначение триметоприма/сульфаметоксазола.

Профилактика отека легких включает при необходимости коррекцию сопутствующей кардиальной патологии и адекватный контроль за балансом вводимой и выделенной жидкости.

Лечение легочных осложнений включает адекватную эмпирическую или специфическую (при идентификации возбудителя) антибактериальную, противогрибковую и противовирусную терапию, введение глюкокортикоидов и симптоматическую терапию по показаниям. Глюкокортикоиды служат средством патогенетической терапии при диффузной альвеолярной геморрагии, синдроме приживления аутотрансплантата и облитерирующем бронхолите. Они наиболее эффективны при синдроме приживления аутотрансплантата.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Prince D.S., Wingard J.R., Saral R. et al. Longitudinal changes in pulmonary function following bone marrow transplantation. *Chest* 1989; 96(2): 301–6.
2. Arvidson J., Bratteby L.E., Carlson K. et al. Pulmonary function after autologous bone marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transplant.* 1994; 14(1): 117–23.
3. Ghalie R., Szidon J.P., Thompson L. et al. Evaluation of pulmonary complications after bone marrow transplantation: the role of pretransplant pulmonary function tests. *Bone Marrow Transplant.* 1992; 10(4): 359–65.
4. Nenadov Beck M., Meresse V., Hartmann O. et al. Long-term pulmonary sequelae after autologous bone marrow transplantation in children without total body irradiation. *Bone Marrow Transplant.* 1995; 16(6): 771–5.
5. Badier M., Guillot C., Delpierre S. et al. Pulmonary function changes 100 days and one year after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1993; 12(5): 457–61.
6. Ho V.T., Weller E., Lee S.J. et al. Prognostic factors for early severe pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2001; 7(4): 223–9.
7. Shannon V.R., Andersson B.S., Lei X. et al. Utility of early versus late fiberoptic bronchoscopy in the evaluation of new pulmonary infiltrates following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2010; 45(4): 647–55.
8. Hofmeister C.C., Czerlanis C., Forsythe S. et al. Retrospective utility of bronchoscopy after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2006; 38(10): 693–8.
9. Azoulay E., Mokart D., Rabbat A. et al. Diagnostic bronchoscopy in hematology and oncology patients with acute respiratory failure: prospective multicenter data. *Crit. Care Med.* 2008; 36(1): 100–7.
10. NCCN Guidelines Version 1.2012. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infection. 2012: 15.
11. Sharma S., Nadrous H.F., Peters S.G. et al. Pulmonary complications in adult blood and marrow transplant recipients: autopsy findings. *Chest.* 2005; 128(3): 1385–92.
12. Roychowdhury M., Pambuccian S.E., Aslan D.L. et al. Pulmonary complications after bone marrow transplantation: an autopsy study from a large transplantation center. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2005; 129(3): 366–71.
13. Munker R., Lazarus H.M., Atkinson K. *The BMT Data Book*, 2nd edn. Cambridge University Press, 2009: 237.
14. Frankovich J., Donaldson S.S., Lee Y. et al. High-dose therapy and autologous hematopoietic cell transplantation in children with primary refractory and relapsed Hodgkin's disease: atopy predicts idiopathic diffuse lung injury syndromes. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2001; 7(1): 49–57.
15. Avivi I., Hardak E., Shaham B. et al. Low incidence of long-term respiratory impairment in Hodgkin lymphoma survivors. *Ann. Hematol.* 2012; 91(2): 215–21.
16. Arimura K., Inoue H., Kukita T. et al. Acute lung injury in a healthy donor during mobilization of peripheral blood stem cells using granulocyte-colony stimulating factor alone. *Haematologica* 2005; 90(3): ECR10.
17. 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.
18. Jones R.B., Matthes S., Shpall E.J. et al. Acute lung injury following treatment with high-dose cyclophosphamide, cisplatin, and carmustine: pharmacodynamic evaluation of carmustine. *J. Natl. Cancer Inst.* 1993; 85(8): 640–7.
19. Puig N., de la Rubia J., Remigia M.J. et al. Morbidity and transplant-related mortality of CBV and BEAM preparative regimens for patients with lymphoid malignancies undergoing autologous stem-cell transplantation. *Leuk. Lymphoma* 2006; 47(8): 1488–94.
20. Stuart M.J., Chao N.S., Horning S.J. et al. Efficacy and toxicity of a CCNU-containing high-dose chemotherapy regimen followed by autologous hematopoietic cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's disease. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2001; 7(10): 552–60.
21. Munker R., Hilderbrandt G.C., Lazarus H.M., Atkinson K. *The BMT Data Book: including cellular therapy*, 3rd edn. Cambridge University Press, 2013: 282.
22. Malik S.W., Myers J.L., DeRemee R.A. et al. Lung toxicity associated with cyclophosphamide use. Two distinct patterns. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154(6 Pt. 1): 1851–6.
23. Chen C.I., Abraham R., Tsang R. et al. Radiation-associated pneumonitis following autologous stem cell transplantation: predictive factors, disease characteristics and treatment outcomes. *Bone Marrow Transplant.* 2001; 27(2): 177–82.
24. Afessa B., Abdulai R.M., Kremers W.K. et al. Risk factors and outcome of pulmonary complications after autologous hematopoietic stem cell transplant. *Chest* 2012; 141(2): 442–50.
25. Halaburda K., Nasilowska-Adamska B., Grabarczyk P. et al. Limited predictive value of real-time quantitative PCR cytomegalovirus monitoring in the blood. Fatal CMV pneumonia in an autologous stem cell transplant recipient previously treated with alemtuzumab. *Ann. Transplant.* 2007; 12(2): 37–40.
26. Mariotte E., Schnell D., Scieux C. et al. Significance of herpes-virus 6 in BAL fluid of hematology patients with acute respiratory failure. *Infection* 2011; 39(3): 225–30.
27. Robbins R.A., Linder J., Stahl M.G. et al. Diffuse alveolar hemorrhage in autologous bone marrow transplant recipients. *Am. J. Med.* 1989; 87(5): 511–8.
28. Afessa B., Tefferi A., Litzow M.R. et al. Diffuse alveolar hemorrhage in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166(5): 641–5.
29. Metcalf J.P., Rennard S.J., Reed E.C. et al. Corticosteroids as adjunctive therapy for diffuse alveolar hemorrhage associated with bone marrow transplantation. University of Nebraska Medical Center Bone Marrow Transplant Group. *Am. J. Med.* 1994; 96(4): 327–34.
30. Lee C.K., Gingrich R.D., Hohl R.J. et al. Engraftment syndrome in autologous bone marrow and peripheral stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1995; 16(1): 175–82.
31. Spitzer T.R. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001; 27(9): 893–8.
32. Edenfield W.J., Moores L.K., Goodwin G. et al. An engraftment syndrome in autologous stem cell transplantation related to mononuclear cell dose. *Bone Marrow Transplant.* 2000; 25(4): 405–9.
33. Nurnberger W., Willers R., Burdach S. et al. Risk factors for capillary leakage syndrome after bone marrow transplantation. *Ann. Hematol.* 1997; 74(5): 221–4.
34. Kantrow S.P., Hackman R.C., Boeckh M. et al. Idiopathic pneumonia syndrome: changing spectrum of lung injury after marrow transplantation. *Transplantation* 1997; 63(8): 1079–86.
35. Clark J.G., Hansen J.A., Hertz M.I. et al. NHLBI workshop summary. Idiopathic pneumonia syndrome after bone marrow transplantation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147(6 Pt. 1): 1601–6.
36. Kato H., Yamamoto K., Taji H. et al. Interstitial pneumonia after autologous hematopoietic stem cell transplantation in B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Clin. Lymph. Myel. Leuk.* 2011; 11(6): 483–9.
37. Metzner B., Gruneis R., Gebauer W. et al. Late infectious complications after high-dose therapy and autologous blood stem cell transplantation. *Med. Klin. (Munich)* 2002; 97(11): 650–8.
38. Roy V., Weisdorf D. Mycobacterial infections following bone marrow transplantation: a 20 year retrospective review. *Bone Marrow Transplant.* 1997; 19(5): 467–70.
39. Akan H., Arslan O., Akan O.A. et al. Tuberculosis in stem cell transplant patients. *J. Hosp. Infect.* 2006; 62(4): 421–6.
40. Marras T.K., Chan C.K. Obliterative bronchiolitis complicating bone marrow transplantation. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 24(5): 531–42.
41. Paz H.L., Crilly P., Patchefsky A., Schiffman R.L., Brodsky I. Bronchiolitis obliterans after autologous bone marrow transplantation. *Chest* 1992; 101(3): 775–8.
42. Gulbahce H.E., Pambuccian S.E., Jessurun J. et al. Pulmonary nodular lesions in bone marrow transplant recipients: impact of histologic diagnosis on patient management and prognosis. *Am. J. Clin. Pathol.* 2004; 121(2): 205–10.
43. Witherspoon R.P., Fisher L.D., Schoch G. et al. Secondary cancers after bone marrow transplantation for leukemia or aplastic anemia. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321(12): 784–9.
44. Danner-Koptik K.E., Majhail N.S., Brazauskas R. et al. Second malignancies after autologous hematopoietic cell transplantation in children. *Bone Marrow Transplant.* 2013; 48(3): 363–8.

В.О. Саржевский — кандидат медицинских наук, доцент кафедры гематологии и клеточной терапии ИУВ ФГБУ НМХЦ им. Н.И. Пирогова.

В.Я. Мельниченко — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гематологии и клеточной терапии ИУВ ФГБУ НМХЦ им. Н.И. Пирогова.

В.П. Тюрин — доктор медицинских наук, профессор, главный терапевт ФГБУ НМХЦ им. Н.И. Пирогова.

Адрес для переписки: В.О. Саржевский, 105203, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Москва, Российская Федерация, тел.: +7 (495) 6037218, e-mail: vladsar@pochta.ru

