

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ**

**ШЕВЧУК ЛЕСЯ АНАТОЛІВНА**

УДК 616 – 006.44 – 085.28 : 616.127 – 008 – 073.75

**СТАН ДІАСТОЛІЧНОЇ ФУНКЦІЇ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА  
СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА ЛІМФОМУ ПРИ РІЗНИХ РЕЖИМАХ  
ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ**

**14.01.23 – променева діагностика та променева терапія**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**дисертації на здобуття наукового ступеня**

**кандидата медичних наук**

**Київ – 2017**

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Національному інституті раку

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор  
**Солодянникова Оксана Іванівна**  
Національний інститут раку,  
завідувач науково-дослідного відділення  
ядерної медицини з сектором  
рентгенохірургії та ангіографії

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор  
**Іванів Юрій Андрійович**,  
Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького,  
завідувач кафедри променевої діагностики  
факультету післядипломної освіти

доктор медичних наук  
**Федьків Світлана Володимирівна**,  
ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології  
імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України,  
завідувач відділення ядерної медицини  
та променевої діагностики

Захист відбудеться «27» грудня 2017 року о 13 годині  
на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.560.01  
в Національному інституті раку (03022, м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці  
Національного інституту раку ( 03022, м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43).

Автореферат розісланий «17» листопада 2017 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради

С. О. Родзаєвський

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Більш ніж піввікова історія клінічної хіміотерапії, поряд з даними про ефективність протипухлинних агентів та їх комбінацій, збагачується досвідом у виявленні ускладнень лікування. Більшість побічних ефектів значно погіршують якість життя пацієнтів та мають дозолімітуючий характер, що передбачає певні умови прийняття рішення про використання доз цитостатиків, режиму їх введення та можливість продовження протипухлинної терапії (Крячок І. А., 2015; Королева І. А., 2010).

Протипухлинні препарати спричиняють ушкоджуючу дію практично на всі органи і тканини організму. Найчастіше ушкоджуються інтенсивно проліферуючі клітини (кишковий епітелій, кістковий мозок, волосяні фолікули), але при цьому ушкодження мають зворотний характер. Обмеження у використанні протипухлинних препаратів насамперед пов'язані з їх кардіо-, гепато- і нефротоксичністю (Younes A. et al., 2016; Переводчикова Н. И., 2015).

Клінічні прояви та патофізіологічні механізми серцевого пошкодження під впливом цитостатиків подібні до проявів серцевої недостатності з інших причин. Зазвичай, це швидко прогресуючий синдром декомпенсації серцевої функції з розширенням порожнин серця, явищами серцевої недостатності. Але, якщо декомпенсація при ревматичних вадах, гіпертонічній хворобі тією чи іншою мірою піддається медикаментозній терапії, то лікування цитостатичної кардіоміопатії часто характеризується рефрактерністю. Тому актуальною є рання доклінічна діагностика порушень структурно-функціонального стану серця. Діагностувати субклінічні постхімотерапевтичні ураження можливо за допомогою стандартного електрокардіографічного дослідження (ЕКГ), холтеровського моніторингу, ехокардіографії (ЕХО-КГ), радіонуклідної вентрикулографії (Муга-сцинтиграфії), магнітно-резонансної томографії (МРТ), аналізу концентрації в крові серцевих ферментів та інших біохімічних показників ушкодження міокарда (Sawaya H. et al., 2012).

Порівнюючи наведені методи діагностики кардіальної дисфункції варто наголосити, що значимість та особливість ЕХО-КГ полягає в її неінвазивності, відсутності променевого навантаження на пацієнта та можливості використання цього методу для тривалого динамічного моніторингу.

ЕХО-КГ дозволяє усебічно оцінити систолічну та діастолічну функції (ДФ) серця та використовується для оцінки змін фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) під час терапії. Лише в небагатьох дослідженнях змін функції серця під впливом хіміотерапії (ХТ) виявлено раннє погіршення параметрів діастолічної функції при одночасному збереженні в межах норми показників систолічної (Thavendiranathan P., 2014; Науменко Е. П., Адзериho И. Э., 2012).

Існує декілька протоколів моніторингу кардіоваскулярних ускладнень під час та після протипухлинної терапії. Американська асоціація серця (American Heart Association) рекомендує проведення ретельного моніторингу функції серця під час терапії антрациклінами, але не уточнює, з якою частотою та за допомогою яких методів (Olszewski A., 2015).

В огляді клінічних результатів Американського товариства клінічної онкології (Burstein H. et al., 2017) відмічається відсутність даних моніторингу в попередженні розвитку кардіоміопатії у дорослих після протипухлинної терапії, за відсутності клінічної симптоматики. У рекомендаціях Європейської асоціації медичних онкологів (2016 р.) також відсутні чіткі настанови щодо термінів та методів діагностики кардіотоксичного впливу хіміотерапевтичного лікування.

Втім, літературні дані не завжди узгоджуються з рекомендаціями спостереження пацієнтів, які отримують кардіотоксичні схеми поліхіміотерапії (ПХТ), та базуються на обмеженій кількості даних. Незначна кількість робіт, у яких визначені підходи до тривалого спостереження за функцією серця в дорослих пацієнтів після протипухлинної терапії. Водночас відомо, що порушення скоротливої функції серця можуть проявлятися навіть через декілька років після проведення хіміотерапевтичного лікування.

Отже, вдосконалення ранньої діагностики порушень функціонального стану міокарда під впливом хіміотерапії на основі впровадження малоінвазивних методів ЕХО-КГ та доплер-ЕХО-КГ у пацієнтів з лімфопроліферативними захворюваннями (лімфоми) є актуальним та клінічно обґрунтованим.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана відповідно до плану НДР Національного інституту раку за темами: «Розробити тактику ефективного лікування первинних хворих на рефрактерні форми злоякісних лімфом з урахуванням прогностичних факторів» (номер державної реєстрації 0105U000556; 2005–2008 рр.); «Удосконалити лікування хворих на неходжкінські дифузні В-великоклітинні лімфоми з урахуванням іммуногістохімічних та молекулярно-генетичних маркерів» (номер державної реєстрації 0115U000813; 2015–2017 рр.).

**Мета дослідження:** вдосконалити діагностичний супровід лікування хворих на лімфому за рахунок раннього виявлення порушень функціонального стану міокарда лівого шлуночка, а саме, діастолічної дисфункції.

#### **Завдання дослідження**

1. Проаналізувати стан систолічної та діастолічної функцій лівого шлуночка у хворих на лімфому при різних режимах хіміотерапії.
2. Оцінити вплив різних режимів хіміотерапії на стан систолічної та діастолічної функцій шлуночка у хворих на лімфому.
3. Виділити найбільш предикативні показники діастолічної функції ЛШ у розвитку дисфункції серця у хворих на лімфому.
4. Визначити показання і етапність проведення ЕХО-КГ та доплер-ЕХО-КГ у хворих на лімфому при різних режимах хіміотерапії.
5. Розробити діагностичний алгоритм застосування ЕХО-КГ та доплер-ЕХО-КГ у хворих на лімфому при різних режимах хіміотерапії.

**Об'єкт дослідження:** систолічна та діастолічна функції міокарда лівого шлуночка у хворих з лімфомами при різних режимах хіміотерапевтичного лікування.

*Предмет дослідження:* можливості трансторакальної ЕХО-КГ та доплер-ЕХО-КГ при визначенні ранніх доклінічних ознак кардіотоксичного впливу різних режимів хіміотерапевтичного лікування у хворих з лімфомами.

**Методи дослідження:** ультразвукове дослідження серця у В-, М- та Д- режимах; загальноклінічні; антропометричні; біохімічні (АСТ, АЛТ, ЛДГ, КФК) методи; рентгенографія (РГ) органів грудної порожнини (ОГП), електрокардіографія, комп'ютерна томографія (КТ) органів грудної та черевної порожнин (ОЧП); статистичні методи.

**Обладнання:** ультразвуковий апарат «Toshiba Nemio XG», оснащений кардіальним датчиком з частотною характеристикою 2–4 МГц для проведення трансторакальної ЕХО-КГ з доплер-ЕХО-КГ за стандартною методикою.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше систематизовані ультрасонографічні ознаки серцевої дисфункції у хворих на лімфому при різних режимах хіміотерапевтичного лікування.

Вперше проаналізовані доплерографічні показники ранньої серцевої дисфункції у хворих на лімфому при різних режимах хіміотерапевтичного лікування.

Вперше вивчені зміни діастолічної функції серця та визначені найбільш інформативні показники для ранньої діагностики діастолічної дисфункції у хворих на лімфому при різних режимах хіміотерапевтичного лікування.

Вперше розроблений та запропонований діагностичний алгоритм застосування ЕХО-КГ та доплер-ЕХО-КГ у хворих на лімфому при моніторингу різних режимів хіміотерапії.

**Практичне значення отриманих результатів.** Розробка та впровадження алгоритму комплексного ультразвукового дослідження серця при спостереженні за хворими на лімфому при різних режимах ПХТ, як засобу попередження розвитку кардіотоксичності. Результати впроваджено в практику відділів променевої діагностики, хіміотерапії гемобластозів Національного інституту раку; використовуються лікарями лікувально-профілактичних закладів України, які пройшли спеціалізацію на курсах інформації та стажування у відділі променевої діагностики.

Отримані результати можуть бути використані в програмах, лекціях і науково-практичних семінарах для рентгенологів, онкологів, кардіологів, лікарів сімейної медицини.

**Особистий внесок здобувача.** Автором визначено мету і завдання дослідження, здійснено патентний пошук і аналіз наукової літератури. Проведено збір, вивчення, аналіз та узагальнення клінічного матеріалу, виконано комплексне ультразвукове дослідження серця згідно з дизайном, проаналізовано результати. Самостійно написані усі розділи дисертації, сформульовано основні положення, висновки і практичні рекомендації, виконано статистичний аналіз результатів.

Підготовано публікації за матеріалами дисертаційної роботи у фахових наукових виданнях. У роботах, написаних у співавторстві, реалізовані наукові ідеї здобувача.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації викладені та обговорені на: XII з'їзді онкологів України (Судак, АР Крим, 2011); XIII з'їзді онкологів та радіологів України (Київ, 2016); IV (Київ, 2016) та V (Київ, 2017) Національних конгресів з міжнародною участю «Радіологія в Україні»; II (Київ, 2013), III (Київ, 2014), IV (Київ, 2015), V (Київ, 2016) та VI (Київ, 2017) Міжнародних медичних конгресів «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України»; науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Інноваційні технології в ультразвуковій діагностиці» (Київ, 2011), «Променеві методи дослідження як діагностичний та лікувальний супровід в онкології» (Київ, 2012).

**Публікації.** За темою дисертаційної роботи опубліковано 21 наукову працю, з них 5 статей в наукових фахових виданнях України, 1 – в міжнародному виданні; 12 – тези і матеріали конгресів, з'їздів та науково-практичних конференцій. Отримано 3 патенти України на корисну модель.

**Структура та обсяг роботи.** Дисертаційна робота написана українською мовою і викладена на 215 сторінках машинопису, ілюстрована 77 таблицями, 58 рисунками, складається з вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, результатів власних спостережень, аналізу та узагальнення результатів, висновків; списку використаних джерел (212 найменувань: 103 – кирилицею та 109 – латиницею).

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи.** У відділі променевої діагностики Національного інституту раку протягом 2015–2017 рр. обстежено 122 пацієнти з лімфопроліферативними захворюваннями: лімфомою Ходжкіна (ЛХ) та неходжкінськими лімфомами (НХЛ) – дифузна великоклітинна В-клітинна неходжкінська лімфома (ДВВ НХЛ):

– I група – 85 (69,7 %) пацієнтів з верифікованим діагнозом НХЛ (ДВВ НХЛ);

– II група – 37 (30,3 %) пацієнтів з верифікованим діагнозом ЛХ.

Середній вік у чоловіків ( $51,7 \pm 17,2$ ) та ( $48,3 \pm 17,9$ ) років у жінок.

Залежно від наявності/відсутності до початку ПХТ кардіальної патології (ІХС, ГХ) усіх пацієнтів (ЛХ, НХЛ) було розподілено на підгрупи:

– 1-ша підгрупа – 54 (44,2 %) пацієнти, які мали кардіологічну патологію (ішемічна хвороба серця (ІХС), гіпертонічна хвороба (ГХ) до початку ПХТ;

– 2-га підгрупа – 44 (35,2 %) пацієнти, які мали серцево-судинні ускладнення (ССУ), перикардит, як прояв прогресії лімфоми;

– 3-тя підгрупа – 24 (19,7 %) пацієнти, які не мали кардіологічної патології (ІХС, ГХ) до початку ПХТ.

Дизайн дослідження з переліком оцінних факторів, етапності їх одержання при лікуванні та моніторингу хворих наведено на рисунку 1.

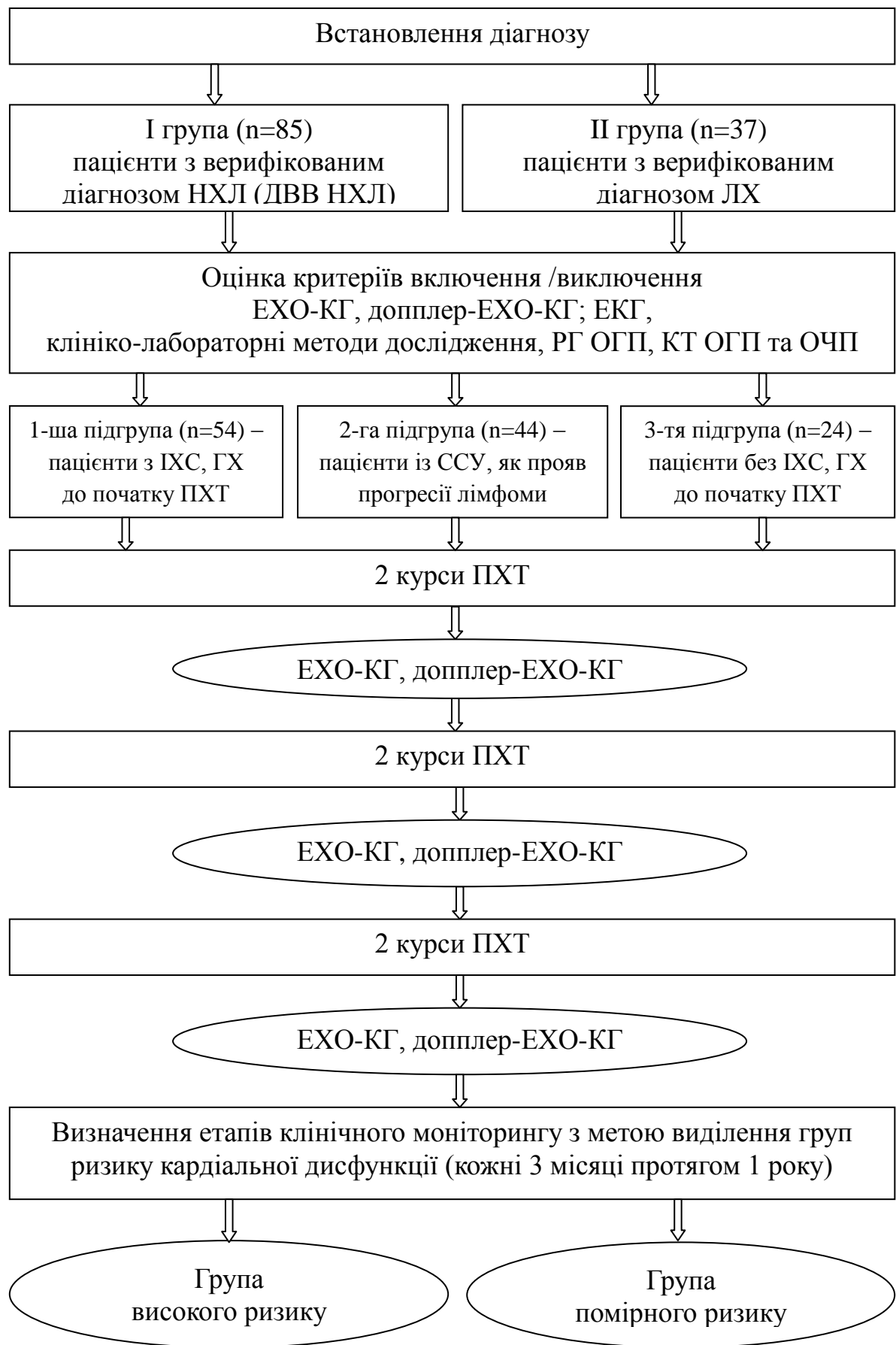


Рис. 1. Дизайн дослідження

*Критерій включення* у дослідження – верифікований діагноз лімфоми.

*Критерії виключення* з дослідження: наявність клінічно значимої кардіальної патології в анамнезі (симптоматична шлуночкова аритмія, застійна серцева недостатність або інфаркт міокарда протягом останніх 12 місяців).

Усім пацієнтам до, на парних етапах (після кожного парного курсу), після завершення ПХТ та в подальшому моніторингу проводили ультразвукове дослідження серця – ЕХО-КГ з доплер-ЕХО-КГ (Toshiba Nemio XG з кардіальним секторним датчиком 2–4 МГц) за стандартною методикою.

Згідно з протоколом ЕХО-КГ вивчали:

– показники систолічної функції міокарда ЛШ: лінійні розміри та об'єми ЛШ: кінцево-діастолічний розмір (КДР); кінцево-систолічний розмір (КСР); кінцево-діастолічний об'єм (КДО); кінцево-систолічний об'єм (КСО); кінцево-систолічні та кінцево-діастолічні розміри міокарда міжшлуночкової перегородки (МШП), задньої стінки (ЗС) ЛШ; ударний об'єм (УО) та ФВ ЛШ; лінійні розміри лівого, правого передсердь (ЛП, ПП) та аорти (Ао);

– показники діастолічної функції міокарда ЛШ: пікова швидкість раннього трансмітрального кровотоку (пік Е); пікова швидкість пізнього трансмітрального кровотоку у фазу систоли передсердь (пік А); співвідношення Е/А (пікових швидкостей раннього (Е) та пізнього або передсердного (А) діастолічного наповнення ЛШ); час ізоволіумічного розслаблення ЛШ (IVRT); час сповільнення швидкості кровотоку в період швидкого діастолічного наповнення ЛШ (dt);

– стан клапанного апарату серця;

– стан аорти, нижньої порожнистої вени; перикарда, плевральних порожнин.

Серед обстежених: 85 (69,7 %) пацієнтів з НХЛ та 37 (30,3 %) – із ЛХ. У групі НХЛ розподіл за стадіями: II стадія – 25 (29,4 %), III стадія – 24 (28,2 %), IV стадія – 24 (28,2 %). У групі ЛХ: II стадія – 9 (24,3 %), III стадія – 10 (27,0 %), IV стадія – 9 (24,3 %) (табл. 1).

*Таблиця 1*

### **Розподіл пацієнтів за нозологічною формою та стадією захворювання**

Клінічний діагноз	Стадія захворювання, n (%)				Разом, n (%)
	I	II	III	IV	
ЛХ	9 (24,3)	9 (24,3)	10 (27,0)	9 (24,3)	37 (30,3)
НХЛ	12 (14,1)	25 (29,4)	24 (28,2)	24 (28,2)	85 (69,7)
Разом	21 (17,2)	34 (27,9)	34 (27,9)	33 (27,0)	122 (100,0)

Серед обстежених пацієнтів: жінок – 82 (67,2 %), чоловіків – 40 (32,8 %) (табл. 2). Середній вік у чоловіків ( $51,7 \pm 17,2$ ) та ( $48,3 \pm 17,9$ ) років у жінок.



Таблиця 2

**Розподіл пацієнтів за статтю, віком і нозологічною формою захворювання**

Клінічний діагноз	Вік пацієнтів (ж/ч), років							Всього, ж/ч
	21–30	31–40	41–50	51–60	61–70	71–80	81–90	
ЛХ	10/1	8/1	6/3	2/1	0/1	3/1	0/0	29/8
НХЛ	6/3	5/5	9/6	9/5	13/8	11/3	0/2	53/32
Разом	16/4	13/6	15/9	11/6	13/9	14/4	0/2	82/40

До початку ПХТ у 54 (44,3 %) пацієнтів відмічалась кардіальна патологія (у 7 (18,9 %) із ЛХ та у 47 (55,3 %) із НХЛ), у 41 з них діагностовано ІХС, у 45 хворих – ГХ. У 24 (19,7 %) хворих кардіальна патологія на момент початку ПХТ не діагностована: в 11 (29,7 %) з ЛХ і 13 (15,3 %) з НХЛ (табл. 3).

Таблиця 3

**Розподіл пацієнтів із супутньою кардіальною патологією до початку ПХТ**

Клінічний діагноз	Супутня кардіальна патологія, n (%)			
	наявна			відсутня
	ІХС, ГХ	ІХС	ГХ	
ЛХ	7 (18,9)	5 (13,5)	6 (16,2)	11 (29,7)
НХЛ	47 (55,3)	36 (42,4)	39 (45,9)	13 (15,3)
Разом	54 (44,3)	41 (33,6)	45 (36,9)	24 (19,7)

Залежно від встановленого діагнозу, стану серцево-судинної системи, резервних можливостей серця, пацієнти отримували хіміотерапевтичне лікування згідно з визначеними стандартами (табл. 4).

Таблиця 4

**Схеми ПХТ, які використовувались при лікуванні хворих**

Клінічний діагноз	СНОР-21	СНОЕР	R-СНОР	R-DA-EPOCH	BEACOPP	ABVD	Загальна кількість
ЛХ					12	25	37
НХЛ	15	20	29	21			85
Разом	15	20	29	21	12	25	122

Статистичну обробку даних у групах пацієнтів, яким проводили ЕХО-КГ, доплер-ЕХО-КГ виконували за стандартними пакетами програм Statistica for Windows та Excel і визначали середні значення, середньоквадратичні відхилення, похибки середніх значень. Нормальність закону розподілу випадкових величин перевіряли за критерієм Колмогорова–Смірнова. Достовірність різниці між показниками оцінювали за t-критерієм Ст'юдента.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В результаті аналізу ехокардіограм пацієнтів з лімфопрولیферативними захворюваннями (НХЛ та ЛХ), які отримували кардіотоксичні схеми поліхіміотерапії, були визначені ранні та чутливі параметри, які вказують на ранню стадію виникнення змін у міокарді, зумовлених кардіотоксичною дією протипухлинного лікування. Незалежно від нозології і схем поліхіміотерапії субклінічно важливими та чутливими виявились саме параметри діастолічної функції міокарда ЛШ.

За даними літератури, дотепер основним оцінювальним критерієм стану міокарда ЛШ була ФВ (Bovelli D., 2012; ESMO, 2012, 2016). Але це інтегральний параметр, а міокард ЛШ має колосальні компенсаторні механізми і тривалий час зберігає нормальні показники ФВ ЛШ (Бабий Л. Н., 2017; Литвицький П. Ф., 2002). Саме порушення діастолічної, релаксаційної функції, а значить і повноцінної майбутньої систоли, може бути предикативним у розвитку кардіотоксичності внаслідок ПХТ.

Базуючись на зазначеному, проаналізовано доплерографічні показники ДФ ЛШ (швидкості трансмітрального кровотоку під час швидкого наповнення ЛШ та під час систоли передсердь, співвідношення E/A, час ізовольомічного розслаблення (IVRT), час сповільнення швидкості кровотоку в період швидкого діастолічного наповнення (dt).

При аналізі ДФ ЛШ у пацієнтів із НХЛ виявлено, що швидкість трансмітрального кровотоку під час швидкого наповнення ЛШ (пік E) була знижена ( $57,00 \pm 3,87$ ) см/с у пацієнтів зі стандартними схемами ПХТ (СНОР-21): до ПХТ показник пік E був у межах норми ( $69,60 \pm 3,36$ ) см/с, перед 3-м курсом знизився ( $57,00 \pm 3,87$ ) см/с, що свідчило про розвиток діастолічної дисфункції (ДД) 1-го типу та кардіотоксичність терапії ( $p < 0,05$ ).

При застосуванні схеми R-DA-EPOCH: до та після завершення лікування показник пік E був у межах норми – ( $79,63 \pm 3,63$ ) і ( $83,67 \pm 2,19$ ) см/с відповідно ( $p > 0,05$ ).

Швидкість трансмітрального кровотоку під час систоли передсердь (пік A) була підвищена у пацієнтів зі стандартними схемами ПХТ (СНОР-21) ( $105,00 \pm 0,00$ ) см/с. Так, до ПХТ у пацієнтів зі стандартними схемами (СНОР-21) показник пік A був в межах норми ( $88,53 \pm 3,45$  см/с), а після завершення лікування показник пік A підвищився ( $105,00 \pm 0,00$  см/с), що свідчило про розвиток ДД ЛШ 1-го типу та кардіотоксичність терапії ( $p < 0,05$ ).

При застосуванні R-DA-EPOCH до та після завершення лікування пік А був у межах норми –  $(64,25 \pm 4,96)$  і  $(67,67 \pm 16,83)$  см/с відповідно ( $p > 0,05$ ).

Показник співвідношення E/A був знижений (менше 1,0) в пацієнтів групи ПХТ СНОР-21. Так, до ПХТ та після завершення лікування показник був менший 1,0 –  $(0,80 \pm 0,06)$  і  $(0,75 \pm 0,15)$  од. відповідно.

У групі СНОЕР та R-СНОР до ПХТ відповідав нормальним величинам  $(1,03 \pm 0,06)$  од. та після лікування зменшився –  $(0,93 \pm 0,11)$  од., що свідчило про розвиток ДД лівого шлуночка 1-го типу та кардіотоксичність терапії ( $p > 0,05$ ).

У групі пацієнтів R-DA-EPOCH показник співвідношення E/A до ПХТ та після лікування залишався в межах норми –  $(1,28 \pm 0,05)$  і  $(1,28 \pm 0,24)$  од. відповідно ( $p > 0,05$ ).

Ознаки ДД ЛШ (подовження IVRT – часу ізвольомічного розслаблення) було відзначено у пацієнтів зі стандартними схемами ПХТ (СНОЕР, СНОР-21, R-СНОР) з більш вираженою агресивністю СНОЕР, СНОР-21. Менш кардіотоксичною виявилась схема R-DA-EPOCH. Так, до ПХТ IVRT становив  $(77,44 \pm 2,00)$  мс, а після завершення лікування  $(90,67 \pm 10,67)$  мс, тобто був у межах норми ( $p > 0,05$ ).

Час сповільнення швидкості кровотоку в період швидкого діастолічного наповнення (dt), ознаки ДД ЛШ (подовження dt) було відзначено у пацієнтів зі стандартними схемами ПХТ (СНОЕР, СНОР-21, R-СНОР), з більш вираженою агресивністю СНОЕР, СНОР-21.

Менш кардіоагресивною виявилась схема R-DA-EPOCH. Так, до ПХТ dt становив  $(177,00 \pm 10,78)$  мс, а після лікування –  $(170,67 \pm 34,05)$  мс, тобто був у межах норми ( $p > 0,05$ ).

Таким чином, порівнюючи схеми ПХТ при лікуванні пацієнтів з НХЛ, слід відзначити виражену кардіотоксичність стандартних схем – СНОЕР, СНОР-21, R-СНОР. Так, у пацієнтів перед 3-м і 5-м курсами поліхіміотерапії та після завершення лікування відмічалось погіршення систоло-діастолічних показників ЕХО-КГ протоколу (КДО, КСО ознаки гіпертрофії міокарда лівого шлуночка (МШП), міокарда правого шлуночка (ПШ), збільшення розмірів правого передсердя (ПП), зміни показників ДФ лівого шлуночка (пік Е, пік А, співвідношення E/A, dt, IVRT), що свідчило про кардіотоксичний характер застосованих схем поліхіміотерапії та прояви кардіотоксичності у пацієнтів з НХЛ.

Сучасна схема поліхіміотерапії R-DA-EPOCH показала нижчу кардіотоксичність, що діагностувалась переважно за рахунок змін ранніх доклінічних параметрів кардіотоксичної дії поліхіміотерапії (показників діастолічної функції ЛШ).

До початку ПХТ пік А у пацієнтів з НХЛ, які не мали кардіологічної патології, був у межах норми  $(65,91 \pm 5,07)$  см/с, а перед 3-м курсом ПХТ відмічалось достовірне його підвищення –  $(77,50 \pm 7,50)$  см/с, що свідчило про розвиток ДД ЛШ 1-го типу ( $p < 0,05$ ) (рис. 2).

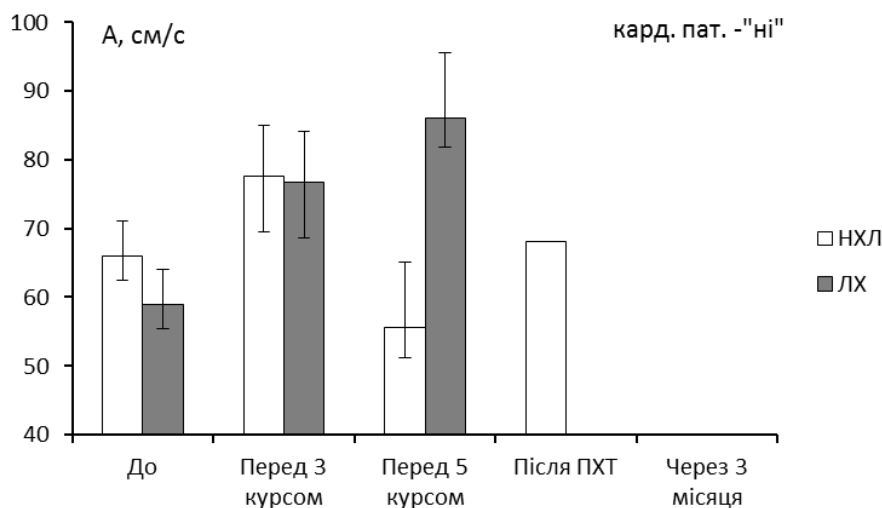


Рис. 2. Діаграма змін параметра піку А у пацієнтів з НХЛ, які не мали кардіологічної патології до початку ПХТ

Параметр dt у пацієнтів з НХЛ 3-ї підгрупи до початку ПХТ був у межах норми –  $(199,64 \pm 10,17)$  мс, а перед 5-м курсом відмічалось достовірне його підвищення  $(233,00 \pm 55,00)$  мс, що свідчило про розвиток ДД ЛШ 1-го типу ( $p < 0,05$ ) (рис. 3).

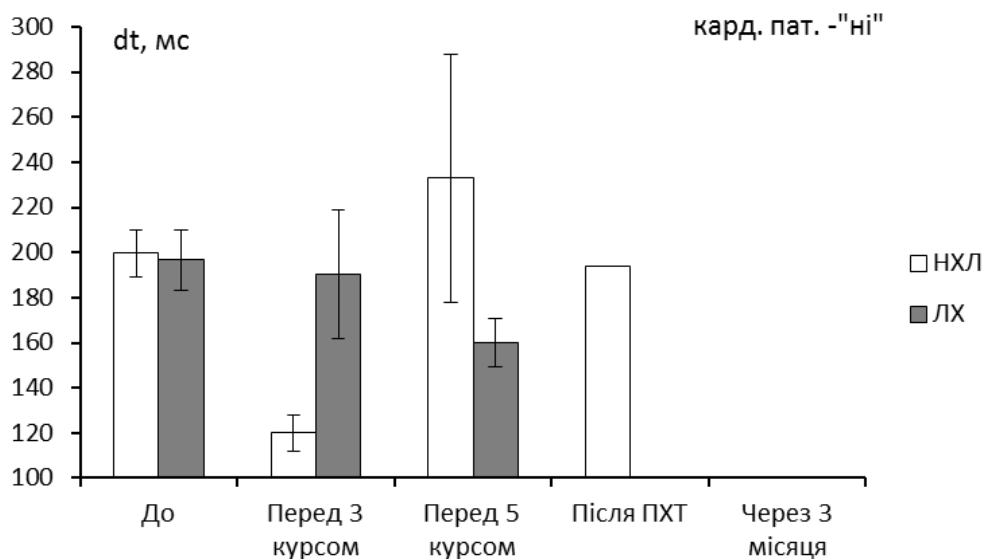


Рис. 3. Діаграма змін параметра dt у пацієнтів з НХЛ, які не мали кардіологічної патології до початку ПХТ

Аналіз доплерографічного показника ДФ ЛШ піку Е у пацієнтів із ЛХ показав, що статистично достовірна різниця даних між групами відмічена у пацієнтів після закінчення ПХТ: показник у групі АВVD до ПХТ становив  $(80,23 \pm 2,95)$ , а після завершення ПХТ –  $(96,50 \pm 4,33)$  см/с, тобто дещо вищий, ніж у групі порівняння, що свідчило про більш виражений кардіотоксичний характер схеми та розвиток діастолічних порушень ( $p < 0,05$ ). У групі ВЕАСОРР – до ПХТ  $(85,29 \pm 6,57)$  см/с, а після лікування –  $(68,00 \pm 3,91)$  см/с ( $p > 0,05$ ).

Динаміка доплерографічного показника ДФ ЛШ, швидкості трансмітрального кровотоку під час систоли передсердь (пік А) істотних змін не мала: зазначений показник не відрізнявся від вихідних величин до ПХТ, на етапах спостереження та не залежав від схеми застосованої ПХТ (пік А до поліхіміотерапії ( $65,59 \pm 2,23$ ) см/с, а через 3 місяці після терапії – ( $69,00 \pm 1,41$ ) см/с ( $p > 0,05$ )).

При аналізі доплерографічних показників ДФ ЛШ – співвідношення Е/А було однаково знижене (менше 1,0) в пацієнтів групи ПХТ АВVD, ВЕАСОРР: до ПХТ в групі АВVD показник Е/А становив ( $1,22 \pm 0,07$ ) од., а перед 5-м курсом – ( $0,97 \pm 0,11$ ) од., тобто знижений, що свідчило про кардіотоксичний характер ПХТ, розвиток ДД ЛШ ( $p > 0,05$ ); в групі ВЕАСОРР до ПХТ показник був у межах норми ( $1,20 \pm 0,10$ ) од., а перед 3-м курсом погіршився – ( $0,97 \pm 0,07$ ) од., тобто зменшився, що свідчило про кардіотоксичність терапії, розвиток ДД ЛШ ( $p > 0,05$ )).

Час ізволюмічного розслаблення був однаково збільшений (понад 90 мс) у пацієнтів в групі ПХТ АВVD, ВЕАСОРР: до ПХТ в групі АВVD показник IVRT становив ( $88,48 \pm 4,73$ ) мс, а перед 5-м курсом ПХТ – ( $101,00 \pm 8,85$ ) мс, тобто підвищився, що свідчило про кардіотоксичний характер ПХТ, розвиток ДД ЛШ ( $p < 0,05$ ); в групі ВЕАСОРР до ПХТ показник був у межах норми ( $82,29 \pm 2,80$ ) мс, а після завершення ПХТ збільшився – ( $130,00 \pm 3,98$ ) мс, що свідчило про кардіотоксичність терапії, розвиток ДД ЛШ ( $p > 0,05$ )).

Час сповільнення швидкості кровотоку в період швидкого діастолічного наповнення (dt) характеризувався статистично достовірною різницею величин у пацієнтів після закінчення ПХТ: у групі АВVD до ПХТ становив ( $188,36 \pm 8,73$ ) мс, а після завершення ПХТ – ( $288,00 \pm 4,62$ ) мс ( $p < 0,05$ ); у групі ВЕАСОРР – до ПХТ становив ( $210,29 \pm 17,38$ ) мс, а після завершення лікування – ( $280,00 \pm 2,42$ ) мс, що свідчило про розвиток ДД ЛШ та кардіотоксичність застосованої ПХТ ( $p < 0,05$ )).

Отже, порівнюючи між собою досліджувані схеми ПХТ при лікуванні пацієнтів з ЛХ, слід відзначити, що обидва режими лікування мали однаково виражену кардіотоксичність, що особливо відзначалось перед 3-м, 5-м курсами ПХТ та після завершення лікування, без істотного превалювання.

Також у процесі аналізу виявлено збереженість ФВ ЛШ в межах норми, незмінність та незалежність від схеми ПХТ, етапу терапії, на відміну від показників діастолічної функції, що свідчить про ранню чутливість цих параметрів стосовно кардіотоксичного впливу ПХТ.

Як видно з даних таблиці 5, показник ФВ ЛШ не відрізнявся від вихідних величин до ПХТ, на етапах спостереження та не залежав від схеми застосованої ПХТ (ФВ лівого шлуночка до ПХТ:

- у групі АВVD становила ( $62,00 \pm 0,43$ ) % та після завершення лікування – ( $62,00 \pm 0,87$ ) %, ( $p < 0,05$ );
- у групі ВЕАСОРР до ПХТ – ( $62,00 \pm 0,72$ ) % та після завершення лікування – ( $59,00 \pm 0,87$ ) %, ( $p > 0,05$ )).

## Зміни ФВ ЛШ у пацієнтів з ЛХ на етапах лікування та спостереження

Етап терапії	Схема лікування, n ( $M \pm m$ )		В середньому
	ABVD	BEACOPP	
До ПХТ	25 ( $62,00 \pm 0,43$ )	12 ( $62,00 \pm 0,72$ )	37 ( $62,00 \pm 0,37$ )
Перед 3-м курсом	9 ( $64,00 \pm 0,71$ ) *	5 ( $60,00 \pm 0,47$ )	14 ( $64,00 \pm 0,49$ )
Перед 5-м курсом	9 ( $58,00 \pm 0,65$ )	4 ( $58,00 \pm 0,58$ )	13 ( $58,00 \pm 0,52$ )
Після ПХТ	5 ( $62,00 \pm 0,87$ ) *	4 ( $59,00 \pm 0,87$ )	9 ( $62,00 \pm 0,63$ )
Через 3 міс.	4 ( $59,00 \pm 0,69$ )	–	4 ( $59,00 \pm 0,69$ )

Примітка. Статистично значуща різниця ( $p < 0,05$ ) між групами порівняння (ABVD, BEACOPP).

До початку ПХТ у пацієнтів з ЛХ 3-ї підгрупи параметр IVRT не відрізнявся від нормативних величин – ( $79,40 \pm 3,58$ ) мс, а перед 3-м і 5-м курсами відмічалось достовірне його підвищення – ( $90,67 \pm 10,49$ ) і ( $128,25 \pm 7,84$ ) мс відповідно, що свідчило про розвиток ДД ЛШ 1-го типу, ( $p < 0,05$ ).

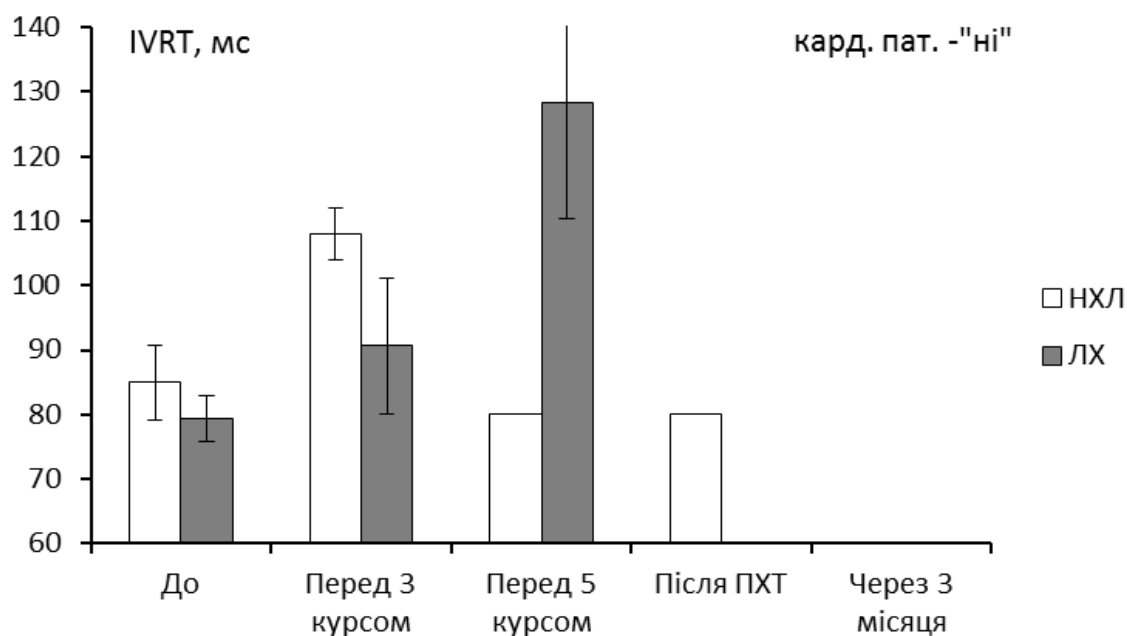


Рис. 4. Діаграма змін параметра IVRT у пацієнтів з ЛХ, які не мали кардіологічної патології до початку ПХТ

За рекомендаціями Європейської асоціації медичних онкологів (2012 р., 2016 р.), ЕХО-КГ з доплер-ЕХО-КГ є обов'язковою в моніторингу пацієнтів, які отримують антрацикліновмісні схеми ПХТ, але чіткі терміни моніторингу ЕХО-КГ обстеження не зазначені.

Нами вперше запропоновано діагностичний супровід пацієнтів із злоякісними лімфомами, які отримують кардіотоксичні схеми ПХТ, виділені чіткі етапи моніторингу, що дозволить лікарям своєчасно проводити корекцію/дозолімітацію кардіотоксичних компонентів схем ПХТ, призначати супровідну кардіальну терапію.

Також у методичних рекомендаціях міжнародних організацій зазначено, що основним параметром для оцінки кардіотоксичного впливу ПХТ є ФВ ЛШ. Але в результаті нашої роботи ми дійшли висновку, що зазначений параметр був у межах норми упродовж всього періоду спостереження, відзначалась його незмінність та незалежність від схеми ПХТ, етапу терапії, що суперечить даним міжнародних організацій.

У рекомендаціях Європейської асоціації медичних онкологів 2016 року відсутні чіткі дані щодо визначення пріоритетності систолічних, дістолічних параметрів стосовно кардіотоксичного впливу ПХТ.

У результаті наших досліджень саме порушення релаксаційної функції лівого шлуночка стало першочерговим, аніж зміни систолічної функції лівого шлуночка. А саме параметри ДФ лівого шлуночка, що визначають той чи інший тип ДД лівого шлуночка, стали ранніми доклінічними ознаками кардіотоксичного впливу ПХТ.

Отже, отримані нами дані визнають першочерговість визначення саме діастолічних параметрів ЛШ, як основних ранніх доклінічних показників кардіотоксичного впливу ПХТ та не узгоджуються з рекомендаціями Європейської асоціації медичних онкологів (2016 р.).

На думку Шкляєвої А.В., 2011; Kang Y. et al., 2013; Thavendiranathan P. et al., 2014, високочутливою до кардіотоксичного моніторингу хімотерапії є сучасна інноваційна ультразвукова методика визначення діастолічної функції ЛШ – тканинна доплерографія.

Однак, результати нашої роботи дозволяють стверджувати, що визначення ранніх доклінічних параметрів діастолічної функції ЛШ можливе і при використанні методики визначення трансмітрального потоку.

Отже, отримані нами дані доповнюють положення авторів, які формували рекомендації Української асоціації кардіологів (2017 р.), адаптовані та узгоджені з рекомендаціями Асоціації Європейських кардіологів (2016 р.) з лікування пацієнтів із серцевою недостатністю.

На основі результатів дослідження розроблено алгоритм моніторингу пацієнтів із лімфопроліферативними захворюваннями (ЛХ та НХЛ), які отримують кардіотоксичні схеми ПХТ залежно від наявності/відсутності супутньої серцево-судинної патології (ІХС, ГХ) (рис. 5–7).

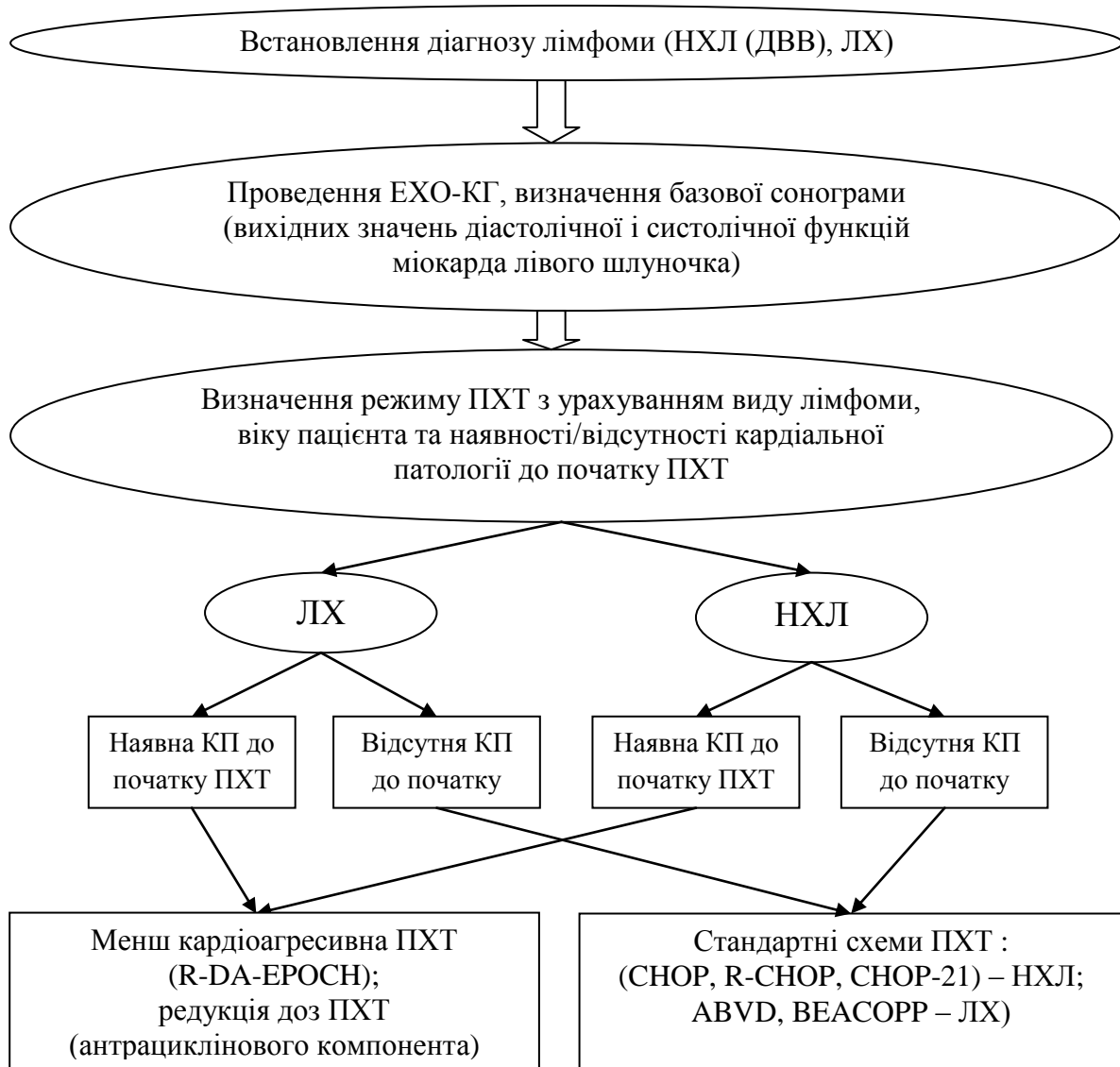


Рис. 5. Алгоритм спостереження (1-й етап)

Практичне застосування алгоритму: пацієнтам з верифікованим діагнозом лімфоми (ЛХ, НХЛ (ДВВ), підтвердженим клініко-інструментальними та променевими методами (рентгенографія, КТ, МРТ), проводиться трансторакальна ЕХО-КГ з доплер-ЕХО-КГ для визначення базових, можливостей серця (вихідного стану ДФ та СФ ЛШ) (див. рис. 5).

При діагностуванні збереженої ДФ ЛШ (параметрів піку А, піку Е, співвідношення Е/А, IVRT, dt), скоротливої функції (ФВ ЛШ), планується відповідна схема ПХТ з урахуванням нозології. Так, у пацієнтів з ЛХ можливі схеми ABVD, BEACOPP; у пацієнтів з НХЛ – CHOP, R-CHOP, СНОЕР, СНОР-21, що мають антрацикліновмісні компоненти та характеризуються більш кардіотоксичними проявами. У пацієнтів з наявністю ДД ЛШ, залежно від виду нозології, буде запропонована менш кардіотоксична схема (НХЛ – R-DA-EPOCH).





Рис. 6. Алгоритм спостереження (2-й етап)

Проведення ЕХО-КГ з доплер-ЕХО-КГ у пацієнтів з ЛХ, НХЛ на парних етапах ПХТ з метою визначення ранніх доклінічних проявів кардіотоксичності (параметрів ДФ ЛШ, ДД ЛШ). Так, при діагностуванні проявів ДД ЛШ 1-го, 2-го типів і збереженої систолічної функції ЛШ, пацієнтам рекомендується обов'язкова консультація кардіолога з призначенням супровідної специфічної фармакотерапії, за необхідності – редукція доз антрациклінового компонента схеми ПХТ. У пацієнтів з проявами ДД ЛШ 2-го і 3-го типів та порушеною систолічною функцією ЛШ – редукція доз антрациклінового компонента схеми ПХТ, або, у разі неефективності запропонованих вище заходів, перехід на менш кардіотоксичну схему ПХТ.

При визначенні тих чи інших рекомендацій, обов'язкове оцінювання діастолічних і систолічних параметрів ЛШ на фоні фармакотерапії за допомогою ЕХО-КГ з доплер-ЕХО-КГ.

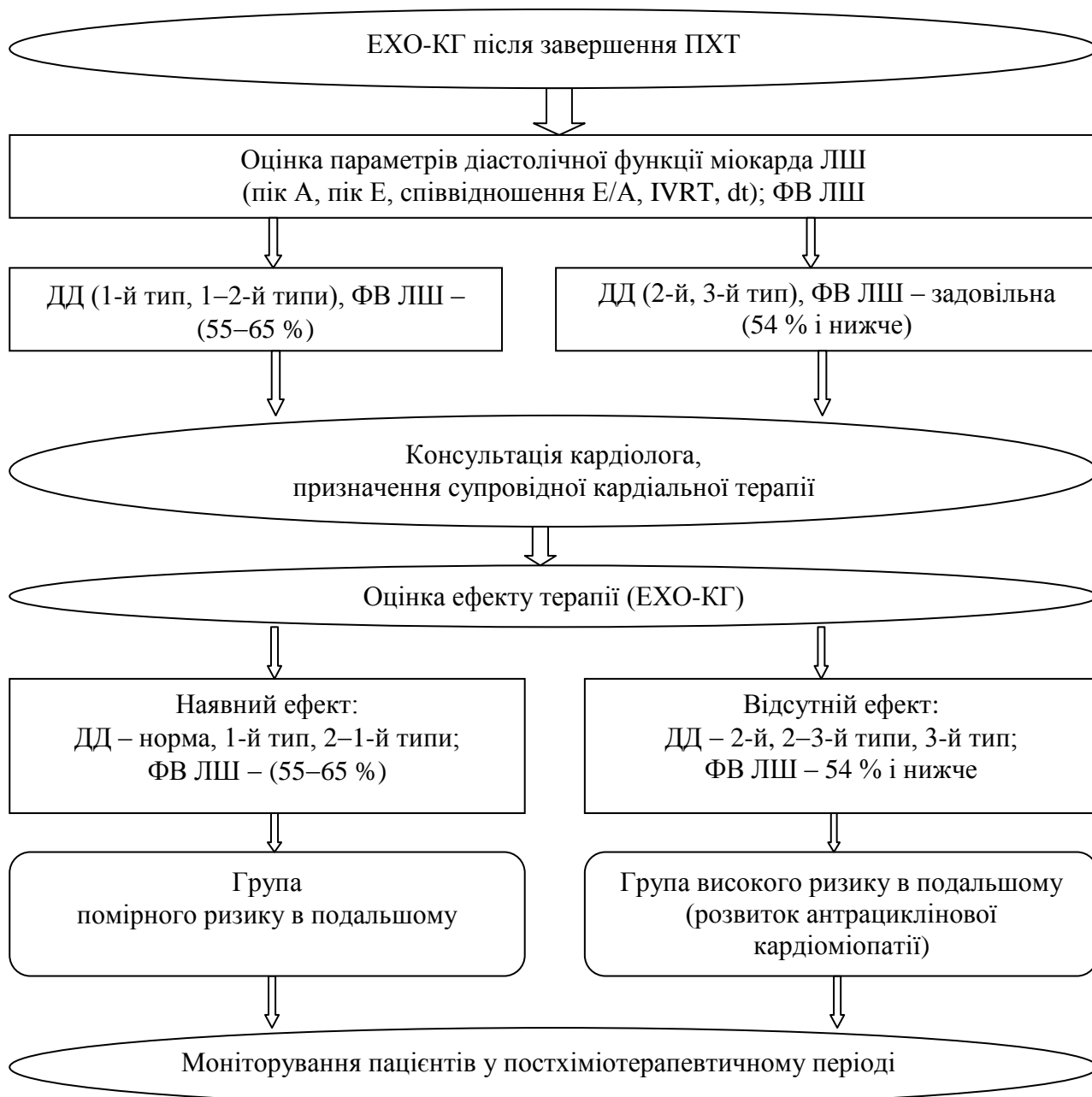


Рис. 7. Алгоритм моніторингу пацієнтів з ЛХ та НХЛ, які отримують кардіотоксичні схеми ПХТ, залежно від наявної/відсутньої супутньої серцево-судинної патології (3-й етап)

Проведення ЕХО-КГ з доплер-ЕХО-КГ у пацієнтів з ЛХ та НХЛ після ПХТ для оцінки стану ДФ і СФ ЛШШ та визначення пацієнтів групи високого ризику щодо формування у майбутньому токсичної (антрациклінової) кардіоміопатії. Так, у разі стійкого порушення ДФ (ДД ЛШШ 2-го та 3-го типів), що характеризується порушенням релаксаційних властивостей міокарда, а отже і СФ ЛШШ, пацієнтів відносять до групи високого ризику щодо можливого формування серцевої патології (дилатаційної кардіоміопатії). Це необхідно враховувати при плануванні подальшого спостереження пацієнтів та розробці рекомендацій по супровідній кардіальній фармакотерапії.

## ВИСНОВКИ

В роботі вирішене важливе для сучасної онкології та радіології наукове завдання з удосконалення ранньої доклінічної діагностики кардіотоксичного впливу хіміотерапевтичного лікування у хворих на лімфоми.

1. Встановлено, що показники діастолічної функції серця погіршуються перед третім курсом ПХТ незалежно від схеми лікування. Так, швидкість трансмітрального кровотоку під час швидкого наповнення лівого шлуночка (пік E) до ПХТ склала  $(69,0 \pm 3,36)$  см/с, а перед третім курсом цей показник достовірно знизився до  $(57,0 \pm 3,87)$  см/с ( $p < 0,05$ ). Аналогічні зміни спостерігались щодо показника швидкості трансмітрального кровотоку під час систоли передсердь (пік A), який достовірно погіршувався після завершення лікування –  $(88,53 \pm 3,45)$  см/с і  $(105,0 \pm 2,7)$  см/с відповідно ( $p < 0,05$ ).

2. Динаміка основних показників діастолічної функції лівого шлуночка (співвідношення E/A, час ізovolюмічного розслаблення (IVRT), час сповільнення швидкості кровотоку в період швидкого діастолічного наповнення (dt) показала, що найбільш кардіоагресивними схемами ПХТ є СНОЕР та СНОР-21, а менш агресивною виявилась схема R-DA-EPOCH.

3. Порівняльним аналізом кардіотоксичності різних схем ПХТ при лікуванні пацієнтів з НХЛ виявлено, що стандартні схеми супроводжуються достовірним погіршенням основних систоло-діастолічних показників ехокардіографічного протоколу перед третім та п'ятим курсами ПХТ.

4. У хворих на ЛХ до ПХТ та на етапах спостереження показники діастолічної функції не відрізнялись від нормативних величин. Разом з тим, при застосуванні схеми BEACOPP після завершення лікування достовірно погіршувався показник IVRT –  $(82,29 \pm 2,8)$  мс і  $(130,0 \pm 3,98)$  мс ( $p < 0,05$ ) відповідно. Використання схеми ABVD супроводжувалось значними змінами показника dt, який після завершення лікування склав  $(280,0 \pm 2,42)$  мс порівняно з вихідним значенням –  $(210,29 \pm 7,38)$  мс ( $p < 0,05$ ).

5. Розроблений діагностичний алгоритм застосування ехокардіографії і доплерехокардіографії у хворих на НХЛ та ЛХ при різних режимах ПХТ, який визначає об'єм параметрів діастолічної функції лівого шлуночка, етапність проведення ехокардіографії і доплерехокардіографії та особливості моніторингу пацієнтів з НХЛ та ЛХ залежно від наявності чи відсутності супутньої кардіальної патології.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для ранньої доклінічної діагностики кардіотоксичного впливу проведеної ПХТ усім пацієнтам із лімфомами (ЛХ, НХЛ) рекомендується проводити ЕХО-КГ у поєднанні з доплер-ЕХО-КГ, оскільки даний метод є чутливим у виявленні ранніх доклінічних параметрів кардіотоксичного впливу ПХТ, а саме – ДФ лівого шлуночка.

2. УЗ-моніторинг (ЕХО-КГ, доплер-ЕХО-КГ) рекомендується проводити до початку ПХТ – з метою визначення базової ЕХО-КГ, під час парних етапів терапії – з метою визначення ранніх доклінічних проявів кардіотоксичного впливу ПХТ, призначення своєчасної кардіальної терапії та після завершення лікування – для оцінки проявів кардіотоксичного впливу, призначення своєчасного лікування та вирішення питань подальшого спостереження – формування груп високого/помірного ризику розвитку в майбутньому антрациклінобумовленої кардіоміопатії, призначення рекомендацій.

3. При спостереженні за хворими із ЛХ, НХЛ, ранніми доклінічними параметрами ЕХО-КГ кардіотоксичного впливу ПХТ є динаміка показників ДФ ЛШ, тому першочергово варто звертати увагу саме на прояви ДД ЛШ. Так, діагностично значимими доплерографічними показниками при ЛХ у пацієнтів із серцево-судиною патологією стали параметри діастолічної функції – пік Е, пік А, співвідношення Е/А; у пацієнтів без ССЗ – пік Е, пік А, співвідношення Е/А, IVRT; у пацієнтів з проявами прогресії лімфом – dt. При НХЛ у пацієнтів із серцево-судиною патологією основним параметром діастолічної функції ЛШ є dt; у пацієнтів без серцево-судинної патології – пік А, співвідношення Е/А, IVRT, dt; у пацієнтів з проявами прогресії лімфом – IVRT.

4. Розроблений алгоритм, що визначає місце ЕХО-КГ (діастолічних параметрів) у тривалому моніторингу пацієнтів з ЛХ, НХЛ. Так, використання трьохетапного алгоритму спостереження дозволяє своєчасно визначати ранні доклінічні параметри кардіотоксичної дії ПХТ, призначити кардіальну терапію, проводити за необхідності редукцію доз компонентів схем ПХТ, заміну на менш кардіотоксичну схему хіміотерапії та формувати групу ризику пацієнтів щодо розвитку в майбутньому антрациклінобумовленої кардіоміопатії. Так, пацієнтів, у яких після завершення ПХТ діагностовано ДД ЛШ 1-го типу, трансформацію ДД 1-го в 2-й тип, збереження параметра ФВ ЛШ, дозволяє віднести до групи помірного ризику щодо розвитку в майбутньому АІ КМП. Пацієнтів з діагностованою після завершення ПХТ ДД ЛШ 2-го типу, трансформацією 2-го в 3-й тип, 3-го типу ДД ЛШ, зниженою ФВ ЛШ відносять до групи високого ризику щодо розвитку в майбутньому антрациклінобумовленої кардіоміопатії.

## **СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Профілактика ранньої антрациклін-індукованої кардіотоксичності поліхіміотерапії у хворих на рак грудної залози / А. В. Аскольський, Л. А. Сивак, О. Й. Жарінов, М. Ю. Антомонов, Л. А. Шевчук // *Клин. онкология.* – 2017. – № 1 (25). – С. 45–50. *(Особистий внесок: узагальнення клінічного матеріалу, структурування статті – доповнення діагностичного супроводу моніторингу рисунками, сонограмами, формулювання висновків.)*

2. Солодянникова О. И. Состояние систолической и диастолической функций левого желудочка сердца у онкологических больных при разных режимах химиотерапевтического лечения (состояние проблемы и собственные результаты) / О. И. Солодянникова, Л. А. Шевчук // Укр. радіол. журн. – 2016. – Т. 26, вип. 3. – С. 9–14. *(Особистий внесок: формулювання мети, аналіз літературних джерел, збір клінічного матеріалу, узагальнення і обробка результатів, аналіз прогностичних факторів, формулювання висновків.)*

3. Прояви ранньої антрациклінової кардіотоксичності у хворих на рак грудної залози, які отримують поліхіміотерапію / А. В. Аскольський, Л. А. Сивак, О. Й. Жарінов, М. Ю. Антомонов, Л. А. Шевчук // Клин. онкологія. – 2016. – № 4 (24). – С. 29–33. *(Особистий внесок: узагальнення результатів, структурування статті – доповнення діагностичного супроводу моніторингу рисунками, сонограмами, формулювання висновків.)*

4. Шевчук Л. А. Состояние диастолической функции миокарда левого желудочка сердца у пациентов с лимфопрролиферативными заболеваниями, получающих кардиоагрессивные схемы полихимиотерапии / Л. А. Шевчук, О. И. Солодянникова // Клин. онкологія. – 2016. – № 4 (24). – С. 53–56. *(Особистий внесок: формулювання мети, добір та аналіз літературних джерел, збір та узагальнення клінічного матеріалу, статистична обробка результатів та формулювання висновків, характеристика прогностичних факторів, підготовка статті до друку.)*

5. Ранняя антрациклиновая кардиотоксичность в консервативном лечении солидных опухолей / Л. А. Сивак, О. И. Солодянникова, Т. С. Головкин, А. В. Аскольський, Л. А. Шевчук, С. А. Лялькин, Н. Н. Майданевич, Н. В. Касап, Н. О. Веревкина // Євразійський онкол. журн. – 2015. – № 4 (07). – С. 86–93. *(Особистий внесок: структурування статті – доповнення діагностичного супроводу рисунками, сонограмами, аналіз прогностичних факторів.)*

6. Возможности эхокардиографии в оценке кардиотоксичности химиотерапевтического лечения больных онкологического профиля (состояние проблемы в литературе, результаты собственных исследований) / О. И. Солодянникова, Т. С. Головкин, Г. В. Лаврик, Л. А. Шевчук // Клин. онкологія. – 2012. – № 8 (4). – С. 144–150. *(Особистий внесок: добір та аналіз літературних джерел, збір та узагальнення клінічного матеріалу, результатів, статистична обробка та формулювання висновків, підготовка до друку.)*

7. Пат. на корисну модель 110315, Україна, МПК (2016) А 61 В 8/00 А 61 В 8/04. Спосіб прогнозування кардіотоксичності поліхіміотерапії у хворих на лімфому / Шевчук Л. А., Солодянникова О. І., Крячок І. А., Титоренко І. Б. ; Національний інститут раку. – № и 201601823 ; заявл. 26.02.2016 ; опубл. 10.10.2016. – Бюл. 19.

8. Пат. на корисну модель 115550, Україна, МПК (2017) А 61 В 8/00 А 61 Н 5/00. Спосіб ультразвукової діагностики кардіотоксичності поліхіміотерапії у пацієнтів з лімфомами / Шевчук Л. А. – Національний інститут раку. – № и 201609370 ; заявл. 09.09.2016 ; опубл. 25.04.2017. – Бюл. 8.

9. Пат. на корисну модель 110398, Україна, МПК (2016) А 61 В 8/00. Спосіб визначення кардіотоксичності поліхіміотерапії у хворих на лімфому / Шевчук Л. А., Солодянникова О. І., Головка Т. С. – Національний інститут раку. – № u 201603069 ; заявл. 25.03.2016 ; опубл. 10.10.2016. – Бюл. 19.

10. Состояние диастолической функции миокарда левого желудочка сердца у пациентов с лимфомами / Л. А. Шевчук, О. И. Солодянникова, Т. С. Головка, Г. В. Лаврик, О. А. Бакай // Радиологія в Україні : V Націон. конгрес з міжнар. участю, м. Київ, 22–24 березня 2017 р. – Радиологічний вісник. – 2017. – № 1–2 (62–63). – С. 111.

11. Роль інструментальних методів у діагностиці ранньої антрациклінової кардіотоксичності хіміотерапії у хворих на рак грудної залози / Л. А. Сивак, А. В. Аскольський, Л. А. Шевчук, С. А. Лялькін, Н. М. Майданевич, Н. В. Касап, Н. О. Верьовкіна // Перспективи діагностики та лікування онкологічної патології : матеріали наук.-практ. конф. для молодих вчених. 18 березня 2016 р., м. Київ. – Клин. онкологія. – 2016. – № 2 (22). – С. 75.

12. Шевчук Л. А. Прогнозування кардіотоксичності поліхіміотерапії у хворих на лімфому / Л. А. Шевчук, О. І. Солодянникова // XIII з'їзд онкологів та радіологів України : (матеріали з'їзду) Київ, 26–28 травня 2016 р. – Укр. радіол. журн. – 2016. – Додаток 1. – С. 143.

13. Шевчук Л. А. Особливості систолічної, діастолічної функцій лівого шлуночка серця у хворих із злоякісними лімфомами / Л. А. Шевчук, О. І. Солодянникова, Т. С. Головка // Радиологія в Україні : IV Націон. конгрес з міжнар. участю, м. Київ, 23–25 березня 2016 р. – Радиологічний вісник. – 2016. – № 1–2 (58–59). – С. 118.

14. Шевчук Л. А. Стан систолічної, діастолічної функції лівого шлуночка серця у онкологічних хворих при різних режимах хіміотерапевтичного лікування / Л. А. Шевчук, О. І. Солодянникова, Т. С. Головка // Радиологія в Україні : III Націон. конгрес з міжнар. участю, Київ, 25–27 березня 2015 р. – Радиологічний вісник. – 2015. – № 1–2 (54–55). – С. 128.

15. Шевчук Л. А. Особливості стану систолічної, діастолічної функції лівого шлуночка серця в онкологічних хворих при різних режимах хіміотерапевтичного лікування / Л. А. Шевчук, О. І. Солодянникова, Т. С. Головка // Сучасна онкологія: діагностика та лікування : тези наук.-практ. конф. з міжнар. участю (для молодих вчених) 17 квітня 2015 року, Київ. – Клин. онкологія. – 2015. – № 2 (18). – С. 84.

16. Шевчук Л. А. Возможности эхокардиографии в оценке кардиотоксичности химиотерапевтического лечения у онкологических больных / Л. А. Шевчук, О. И. Солодянникова, Т. С. Головка // Променева діагностика захворювань травної системи : наук. матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Одеса, 25–27 вересня 2014 р. – Променева діагностика, променева терапія. – 2014. – № 3. – С. 87.

17. Шевчук Л. А. Эхокардиография для определения кардиотоксичности применяемых в онкологической практике препаратов / Л. А. Шевчук, О. И. Солодянникова // Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України : III Міжнар. мед. конгрес, 14–16 жовтня 2014 р., м. Київ. – Київ, 2014. – С. 52.

18. Solodiannikova O. I. Possibilities of Echocardiography in Estimation of Cardiotoxicity of Chemotherapy in Cancer Patients / O. Solodiannikova, T. Golovko, L. Shevchuk // International Conference on Integrated Medical Imaging in Cardiovascular Diseases (IMIC 2013) : abstr. 30 September – 4 October, 2013, Vienna, Austria. – Vienna, 2013. – С. 28–29.

19. Можливості ехокардіографії в оцінці кардіотоксичності хіміотерапевтичного лікування у онкологічних хворих / Л. А. Шевчук, О. І. Солодянникова, Т. С. Головка, Л. А. Сивак // Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України : II Міжнар. мед. конгрес, 16–19 квітня 2013 р., м. Київ. – Київ, 2013. – С. 33.

20. Эхокардиография при визначенні кардіотоксичності препаратів, що застосовуються в онкологічній практиці / Л. А. Шевчук, О. І. Солодянникова, Т. С. Головка, Л. А. Сивак // Радіологія в Україні : тези доп. Національного форуму з міжнар. участю, м. Київ, 19–22 березня 2013 р. – Променева діагностика, променева терапія. – 2013. – № 1–2. – С. 139.

21. Шевчук Л.А. Эхокардиография при определении кардиотоксичности применяемых в онкологической практике препаратов / Л. А. Шевчук, Т. С. Головка // XII з'їзд онкологів України : (матеріали) 20–22 вересня 2011 р., Судак. – Клин. онкологія. – 2011. – Спец. вып. 2. – С. 211.

## АНОТАЦІЯ

**Шевчук Л.А. Стан діастолічної функції міокарда лівого шлуночка серця у хворих на лімфому при різних режимах хіміотерапевтичного лікування.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.23 – променева діагностика та променева терапія. – Національний інститут раку. – Київ, 2017.

Дисертація присвячена проблемі діагностики ранніх доклінічних проявів кардіотоксичного впливу поліхіміотерапії у хворих на лімфому шляхом визначення діастолічної функції лівого шлуночка.

На підставі ультразвукового дослідження серця (ЕХО-КГ з доплер-ЕХО-КГ) у 122 хворих на лімфому визначені ранні доклінічні параметри кардіотоксичного впливу ПХТ з урахуванням наявності/відсутності до ПХТ супутньої серцево-судинної патології, типу нозології, етапності та схеми ПХТ.

Представлені способи та обґрунтована доцільність застосування ЕХО-КГ з доплер-ЕХО-КГ для визначення ранніх доклінічних параметрів кардіотоксичного впливу ПХТ, оцінки ефективності супровідної кардіальної терапії у разі виявлення кардіотоксичних ознак.

Визначені доплерографічні ознаки кардіотоксичного впливу ПХТ. Запропонований алгоритм комплексного ультразвукового дослідження серця у хворих на лімфому.

**Ключові слова:** ехокардіографія, доплерехокардіографія, кардіотоксичність, діастолічна функція, систолічна функція, лімфома.

## АННОТАЦІЯ

**Шевчук Л.А. Состояние диастолической функции миокарда левого желудочка сердца у пациентов с лимфомой при разных режимах химиотерапевтического лечения. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.23 – лучевая диагностика, лучевая терапия. – Национальный институт рака. – Киев, 2017.

Диссертация посвящена проблеме диагностики ранних доклинических проявлений кардиотоксического действия полихимиотерапии, усовершенствованию диагностического сопровождения лечения у пациентов с лимфой, путем раннего определения нарушений функционального состояния миокарда левого желудочка, а именно диастолической дисфункции.

Работа базируется на клиническом наблюдении 122 пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями:

- I группа – 85 (69,7 %) пациентов с верифицированным диагнозом неходжкинская лимфома (НХЛ);
- II группа – 37 (30,3 %) пациентов с верифицированным диагнозом лимфома Ходжкина (ЛХ).

На основании ультразвукового исследования сердца (ЭХО-КГ с доплер-ЭХО-КГ) определены ранние доклинические параметры кардиотоксического влияния полихимиотерапии с учетом наличия/отсутствия до начала полихимиотерапии сопутствующей кардиальной патологии, типа нозологии, этапности и схемы рекомендуемой полихимиотерапии.

В результате анализа ЭХО-КГ с доплер-ЭХО-КГ пациентов с НХЛ, ЛХ, получающих кардиотоксические схемы полихимиотерапии, были определены ранние и чувствительные параметры, указывающие на раннюю стадию возникновения изменений в миокарде, обусловленных кардиотоксическим действием противоопухолевого лечения.

Независимо от типа нозологии, схем полихимиотерапии субклинически важными и чувствительными оказались именно параметры диастолической функции миокарда левого желудочка.

На основании проведенной работы обоснована целесообразность использования ЭХО-КГ с доплер-ЭХО-КГ в диагностическом сопровождении полихимиотерапевтического лечения пациентов с лимфомой, определены этапы эхокардиографического мониторинга, доплерографические параметры кардиотоксического действия полихимиотерапии.



Проанализированы схемы полихимиотерапии, используемые в лечении пациентов с лимфомой, и на основании изменений функциональных параметров диастолической функции миокарда левого желудочка, определены наиболее/наименее кардиоагрессивные схемы.

Разработан алгоритм, определяющий место ЭХО-КГ с доплер-ЭХО-КГ (диастолических параметров) при длительном мониторинге у пациентов с ЛХ, НХЛ. Использование данного алгоритма позволит своевременно диагностировать ранние доклинические параметры кардиотоксического действия полихимиотерапии, назначить кардиальную терапию, оценивать эффективность сопроводительной кардиальной терапии, провести при необходимости редукцию доз компонентов схем полихимиотерапии, замену на менее кардиотоксическую схему химиотерапии и определить группы риска пациентов с учетом возможности развития в дальнейшем антрациклининдуцированной кардиомиопатии, тяжелой сердечной недостаточности.

**Ключевые слова:** эхокардиография, доплерэхокардиография, кардиотоксичность, диастолическая функция, систолическая функция, антрациклининдуцированная кардиомиопатия, полихимиотерапия, лимфома.

## SUMMARY

**Shevchuk L.A. The state of diastolic function of myocardium of the left ventricle of the heart in patients with lymphoma at different regimens of chemotherapeutic treatment.** – The manuscript.

Thesis for a Candidate Degree in Medical Sciences by specialty 14.01.23 – radiation diagnostics and radiation therapy. – National Cancer Institute – Kyiv, 2017.

The thesis is devoted to the problem of diagnostics of early preclinical manifestations of cardiotoxic action of polychemotherapy (hereinafter – «the PCT») in patients with lymph by determining the diastolic function of the left ventricle.

Based on ultrasound examination of the heart (echocardiography with Doppler echocardiogram) early preclinical parameters of cardiotoxic action of the PCT considering presence/absence prior to the start of the PCT of supporting cardiac pathology such as nosology, phasing and recommended scheme of the PCT were determined with 122 patients with lymphoma.

The methods and expediency to use echocardiography with Doppler echocardiogram for diagnostics of early preclinical parameters of cardiotoxic action of the PCT, evaluation of the effectiveness of supporting cardiac therapy in the process of detection of cardiotoxic signs are determined.

Dopplerographic parameters of cardiotoxic action of the PCT are defined. The algorithm of complex ultrasound examination of the heart in patients with lymphoma is optimized.

**Key words:** echocardiography, Doppler echocardiography, cardiac toxicity, diastolic function, systolic function, lymphoma.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

dt	– час сповільнення швидкості кровотоку в період швидкого діастолічного наповнення
IVRT	– час ізовольюмічного розслаблення
Ао	– аорта
АЛТ	– аланінамінотрансфераза
АСТ	– аспартатамінотрансфераза
ГХ	– гіпертонічна хвороба
ДВВ НХЛ	– дифузна великоклітинна В-клітинна неходжкінська лімфома
ДД	– діастолічна дисфункція
ДФ	– діастолічна функція
ЕКГ	– електрокардіографічне дослідження
ЕХО-КГ	– ехокардіографія
ЗС	– задня стінка
ІХС	– ішемічна хвороба серця
КДО	– кінцево-діастолічний об'єм
КДР	– кінцево-діастолічний розмір
КСО	– кінцево-сistolічний об'єм
КСР	– кінцево-сistolічний розмір
КТ	– комп'ютерна томографія
КФК	– креатинфосфокіназа
ЛДГ	– лактатдегідрогеназа
ЛП	– ліве передсердя
ЛХ	– лімфома Ходжкіна
ЛШ	– лівий шлуночок
МРТ	– магнітно-резонансна томографія
МШП	– міжшлуночкова перегородка
НХЛ	– неходжкінська лімфома
ОГП	– органи грудної порожнини
ОЧП	– органи черевної порожнини
ПП	– праве передсердя
ПХТ	– поліхіміотерапія
ПШ	– правий шлуночок
РГ	– рентгенографія
ССУ	– серцево-судинне ускладнення
ХТ	– хіміотерапія
УО	– ударний об'єм
ФВ ЛШ	– фракція викиду лівого шлуночка