

ВІДЗИВ

**на дисертаційну роботу Шевчук Л. А. «Стан діастолічної функції міокарда лівого шлуночка серця у хворих на лімфому при різних режимах хіміотерапевтичного лікування»,
поданої на здобуття вченого ступеня
кандидата медичних наук за спеціальністю
14.23.01 – Променева діагностика, променева терапія.**

Актуальність теми

Хіміотерапія злоякісних пухлин досягла значних успіхів за останнє десятиліття. Однак серйозною невирішеною проблемою залишається кардіотоксичність окремих класів протипухлинних препаратів, яка може зумовити незворотні зміни в міокарді і тяжку серцеву недостатність. Клінічні прояви та патофізіологічні механізми серцевого пошкодження внаслідок дії цитостатиків подібні до проявів серцевої недостатності з інших причин. Однак, якщо декомпенсація при ревматичних вадах, ішемічній чи гіпертонічній хворобі переважно піддається медикаментозній терапії, то перебіг цитостатичної кардіоміопатії часто характеризується рефрактерністю до лікування.

Тому актуальним завданням є раннє доклінічне виявлення розладів функціонального стану серця. Діагностувати субклінічні зміни, зумовлені хіміотерапією онкологічних хвороб, можна за допомогою різних методів обстеження, включно з електрокардіографією, ехокардіографією (ЕхоКГ), радіонуклідною вентрикулографією (Muga-сцинтиграфії), магнітно-резонансною томографією (МРТ), а також аналізу концентрації в крові кардіо-специфічних ферментів та інших біохімічних показників ушкодження міокарда.

Порівнюючи згадані методи діагностики кардіальної дисфункції, варто наголосити на тих особливостях ЕхоКГ, які роблять можливим динамічний моніторинг стану серця протягом тривалого періоду лікування, а саме

неінвазивність методики, її доступність і відсутність променевого навантаження на пацієнта.

У клінічній практиці спираються на декілька протоколів моніторингу кардіоваскулярних ускладнень під час та після протипухлинної терапії, але найчастіше на настанови Американського товариства клінічної онкології (American Society of Clinical Oncology – ASCO) і Європейської асоціації медичних онкологів. Однак, літературні дані не завжди узгоджуються з реальною клінічною практикою і часом базуються на обмеженій кількості даних про пізні і незворотні ускладнення у хворих на кардіотоксичних схемах поліхіміотерапії (ПХТ).

Кількість наукових робіт, у яких би вивчалися і порівнювалися різні підходи до тривалого нагляду за функцією серця в дорослих пацієнтів після протипухлинної терапії є незначною. Водночас відомо, що порушення скоротливої функції серця можуть проявлятися навіть через декілька років після проведеного хіміотерапевтичного лікування.

Отже, вдосконалення раннього виявлення розладів функціонального стану міокарда внаслідок хіміотерапії на основі впровадження таких неінвазивних методів, як ЕхоКГ і доплер-ЕхоКГ у пацієнтів з лімфопроліферативними хворобами (лімфоми) є актуальним і клінічно обґрунтованим.

Наукова новизна

Вперше систематизовані ультрасонографічні ознаки дисфункції міокарда у хворих на лімфому при різних режимах хіміотерапевтичного лікування.

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

Вперше вивчені зміни діастолічної функції серця та визначені найінформативніші показники з метою раннього розпізнавання діастолічної

дисфункції у хворих на лімфому при різних режимах хіміотерапевтичного лікування.

Вперше розроблений та запропонований для практичного застосування діагностичний алгоритм застосування ЕхоКГ та доплер-ЕхоКГ у хворих на лімфому при моніторингу кардіотоксичності різних режимів хіміотерапії.

Практичне значення

Розробка і впровадження алгоритму комплексного ультразвукового обстеження серця при спостереженні за хворими на лімфому при різних режимах ПХТ дозволить ефективніше запобігати наслідкам кардіотоксичної дії. 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.

Ступінь обґрунтованості наукових положень і рекомендацій

Робота виконана на сучасному науково–методичному рівні згідно з планом 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 імуногістохімічних та молекулярно-генетичних маркерів» (номер державної реєстрації 0115U000813; 2015–2017 рр.)

Обстежено 122 пацієнти з лімфопроліферативними захворюваннями: лімфомою Ходжкіна (ЛХ) та неходжкінськими лімфомами (НХЛ) – дифузною великоклітинною В-клітинною неходжкінською лімфомою (ДВВ НХЛ). Структура груп обстеження відповідала поставленим завданням роботи, а статистична обробка матеріалу проводилась відповідними методами з використанням критерію Ст'юдента, коефіцієнту кореляції Пірсона, багатоваріантного логістичного регресивного аналізу.

Одержані дані і їх ґрунтовний науковий аналіз дозволили авторці зробити висновки про те, що показники діастолічної функції лівого шлуночка серця погіршуються перед третім курсом ПХТ незалежно від схеми лікування. Так, достовірно знизилась швидкість трансмітрального кровотоку під час швидкого наповнення лівого шлуночка (пік Е). Аналогічні зміни виявлено щодо показника швидкості трансмітрального кровотоку під час систоли передсердь (пік А), який достовірно погіршується після завершення лікування.

Динаміка основних показників діастолічної функції лівого шлуночка (співвідношення Е/А, час ізвольомічного 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 (висн. 2).

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 (висн.3).

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. Використання схеми ABVD супроводжувалось достовірними змінами показника dt (висн. 4).

На основі результатів роботи 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 ЕхоКГ і доплерехокардіографії та особливості моніторингу пацієнтів з НХЛ та ЛХ залежно від наявності чи відсутності супутньої кардіальної патології (висн. 5).

Структура дисертації

Дисертаційна робота написана у традиційній формі, викладена на 214 сторінках і складається з вступу, огляду літератури, клінічної характеристики обстежених хворих і методів дослідження, 4 розділів результатів власних досліджень, аналізу одержаних даних, висновків, практичних рекомендацій і списку використаних літературних джерел.

У вступі відображена актуальність теми, сформульовані мета і завдання дослідження, обґрунтована наукова новизна роботи та практична значимість її результатів.

Огляд літератури базується на достатній кількості літературних джерел, характеризується критичним підходом до питань, які вивчаються. Виділені основні, суперечливі та недостатньо досліджені проблеми, які потребують вирішення. З огляду літератури логічно випливають мета і завдання дослідження.

У розділі II приведена структура груп обстеження, дизайн дослідження, приведений аналіз матеріалу в залежності від нозологічної форми, віку та статі, показання та протипоказання до включення у групу тривалого спостереження, наявності чи відсутності фонової хвороби серця. Описані методи, з допомогою яких досліджувався функціональний стан міокарда, систолічна та діастолічна функції лівого шлуночка.

Таким чином, робота виконана на достатньому дослідницькому матеріалі, а здобувачем використані сучасні променеві методи обстеження за умов достатньої тривалості спостереження, що переконує в достовірності одержаних даних. Обробка матеріалу здійснена за допомогою сучасних статистичних методаів із застосуванням нових комп'ютерних технологій.

У розділах III (6 підрозділів) та IV у вигляді тексту та ілюстрацій (табл. і рис.) викладені результати власних досліджень. Проаналізований стан систолічної і діастолічної функцій лівого шлуночка у хворих на лімфому при різних режимах хіміотерапії. Оцінений вплив різних режимів хіміотерапії на стан систолічної та діастолічної функцій шлуночка у хворих на лімфому. Виділені найважливіші показники діастолічної функції ЛШ, що дозволяють передбачити виникнення і розвиток кардіальної дисфункції у хворих на лімфому. Визначені показання й етапність проведення ЕхоКГ і доплер-ЕхоКГ у хворих на лімфому при різних режимах хіміотерапії. Як наслідок, розроблений діагностичний алгоритм застосування ЕхоКГ і доплерівського обстеження у хворих на лімфому протягом етапів хіміотерапії.

В останньому розділі узагальнені одержані дані, сформульовані основні положення, які склали основу очікуваних результатів, і проведено їх обговорення.

Висновки логічно впливають з результатів роботи, відображають як наукову, так і практичну значимість.

Принципових зауважень, які би впливали на загальну оцінку роботи, немає. Дисертація написана грамотно, багато ілюстрована таблицями і рисунками та відповідає існуючим вимогам. Вважаю за необхідне поставити авторці такі запитання:

1. Авторка зосередилася на аналізі даних, отриманих методом ультразвукової візуалізації. А які ще методи візуалізації серця могли би доповнити ехокардіографічний аналіз діастолічних показників як

ранніх ознак кардіотоксичності, якщо би продовжувати вивчення цієї проблеми у майбутньому?

2. У процесі лікування онкологічних хворих токсична дія препаратів може проявлятися по-різному. Зокрема часто виникає рвота і анорексія, що змінюють об'єм циркулюючої крові і периферичний судинний тонус. Чи враховувалися умови навантаження на лівий шлуночок при проведенні аналізу діастолічної функції, адже у частини хворих у процесі лікування розвивається значна гіповолемія?
3. Проведене дослідження обмежалося вивченням функціональних розладів лівого шлуночка. Чи може мати практичне значення оцінка як систолічної, так і діастолічної функції правого шлуночка у розпізнаванні ранніх проявів кардіотоксичності протипухлинного лікування?

Питання, що виникли під час рецензування роботи, не зменшують її наукової чи практичної цінності, а носять дискусійний характер.

Висновок

Дисертаційна робота Л.А.Шевчук на тему «Стан діастолічної функції міокарда лівого шлуночка серця у хворих на лімфому при різних режимах хіміотерапевтичного лікування», подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.23 – Променева діагностика, променева терапія, є актуальним, самостійним і завершеним науковим дослідженням, яке вирішує важливе для сучасної онкології та радіології наукове завдання – удосконалення ранньої доклінічної діагностики кардіотоксичного впливу хіміотерапевтичного лікування у хворих на лімфоми. Результати роботи мають суттєве значення для медичної радіології, онкології і кардіології. Дослідження виконані на високому методичному рівні, отримані результати мають наукову новизну, теоретичне і практичне значення.

За актуальністю обраного напрямку досліджень, новизною, науковим та практичним значенням отриманих результатів робота Л.А.Шевчук відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів... ДАК України», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів № 567 від 24.07. 2013 р. (зі змінами), а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.23 – Променева діагностика, променева терапія.

Завідувач кафедри променевої діагностики
факультету післядипломної освіти
Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького
доктор медичних наук, професор

Ю.А.Іванів

Підпис професора Ю.А.Іваніва засвідчую:

Вчений секретар Львівського
національного медичного університету
імені Данила Галицького

Є.П.Ягело

