



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **115550** (13) **U**
(51) МПК (2017.01)
A61B 8/00
A61N 5/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2016 09370	(72) Винахідник(и): Шевчук Леся Анатоліївна (UA)
(22) Дата подання заявки: 09.09.2016	(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ, вул. Ломоносова, 33/43, м. Київ, 03022 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.04.2017	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.04.2017, Бюл.№ 8	

(54) СПОСІБ УЛЬТРАЗВУКОВОЇ ДІАГНОСТИКИ КАРДІОТОКСИЧНОСТІ ПОЛІХІМІОТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ЛІМФОМАМИ

(57) Реферат:

Спосіб ультразвукової діагностики кардіотоксичності поліхіміотерапії у пацієнтів з лімфомами включає ультразвукове дослідження серця. Визначають показники систолічної та діастолічної функцій серця до початку, на парних етапах та після завершення лікування і при змінах показників діастолічної функції діагностують ранні доклінічні ознаки кардіотоксичної дії поліхіміотерапії.

UA 115550 U

Корисна модель належить до галузі медицини, зокрема до онкології і променевої діагностики, та може використовуватись у клінічній онкології під час планування та моніторингу хворих із лімфомами.

Нові протипухлинні препарати дозволили значно збільшити очікувану тривалість життя онкологічних хворих, але ускладнення, зумовлені лікуванням, є суттєвою проблемою. Кардіологічна токсичність - найбільш серйозний побічний ефект протипухлинної терапії, що підвищує смертність внаслідок серцевої недостатності (СН), стенокардії, аритмії, гіпертензії та тромбоемболії [1]. У зв'язку з цим, актуальною є рання доклінічна діагностика порушень функціонального стану серця [2].

Діагностувати субклінічні пошкодження серця можливо за допомогою стандартної електрокардіографії (ЕКГ), холтерівського моніторування, ехокардіографії, радіонуклідної вентрикулографії, магнітно-резонансної томографії, комп'ютерної томографії, аналізу концентрації серцевих ферментів та інших біохімічних показників ушкодження міокарда [3].

Особливістю ехокардіографії є неінвазивність, відсутність променевого навантаження на пацієнта, простота виконання та аргументоване визначення основних гемодинамічних параметрів (показників систолічної та діастолічної функцій міокарда лівого шлуночка), та виявлення ранніх доклінічних ознак кардіодепресії, тобто можливість тривалого використання при спостереженні онкологічних пацієнтів [4].

Найближчим аналогом є спосіб прогнозування розвитку кардіотоксичних ускладнень при проведенні кардіоагресивної поліхіміотерапії у хворих із злоякісними новоутвореннями (Патент № 2243595, РФ, МПК 7 G09B 23/28.; заявл. 21.11.2002; опубл. 27.12.2004), за яким на різних етапах хіміотерапії хворим проводять ультразвуковий моніторинг стану міокарда методом трансторакальної ехокардіографії з доплерокардіографією; зіставляють результати клініки та ультразвукового дослідження серця і у разі відсутності змін показників діастолічної функції лівого шлуночка роблять висновок про відсутність/наявність кардіотоксичних проявів. Ранні ознаки кардіотоксичності визначають за зміною в процесі хіміотерапії показників трансмітрального потоку.

Позитивним є діагностика кардіотоксичності на стадії субклінічних проявів діастолічної дисфункції міокарда лівого шлуночка серця, що дозволяє вибрати адекватну тактику хіміотерапії та своєчасно призначити супровідну кардіальну терапію.

Недоліком є відсутність чіткого алгоритму обстеження пацієнтів, визначення оптимального терміну проведення ультразвукового дослідження серця.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалити спосіб ультразвукової діагностики кардіотоксичності поліхіміотерапії у пацієнтів з лімфомами шляхом визначення ранніх субклінічних показників діастолічної функції до початку, на парних етапах та після завершення лікування, що дасть можливість на ранньому доклінічному етапі діагностувати кардіотоксичну дію поліхіміотерапії та своєчасно призначити препарати супроводу.

Поставлена задача вирішується наступним чином:

Пацієнтам виконують трансторакальну ехокардіографію за стандартною методикою із застосуванням кардіологічного датчика 2-А МГц, до (оцінка резервних можливостей серця), під час парних етапів та після завершення (оцінка розвитку кардіотоксичної дії) поліхіміотерапії. Проведення ехокардіографії розпочинають через 30 хв - 2 год. після вживання їжі з попереднім відпочинком протягом 30 хв.

Розрахункові норми на проведення одного дослідження:

- ехокардіографія - 50 хв;
- доплероехокардіографія - 40 хв.

Під час дослідження хворий лежить на лівому боці або на спині. При трансторакальній ехокардіографії датчик переміщують по поверхні грудної стінки, переважно по міжреберних проміжках (2-4 міжребер'я), у ділянці мечоподібного відростка, яремної ділянки, змінюючи відповідно кути нахилу, скануючи відповідні стандартні площини, зони доступу та огляду структур серця (камер, клапанних структур, магістральних судин, міокарда).

Оцінюють лінійні розміри та об'єми лівого шлуночка (кінцево-систолічний розмір та об'єм, кінцево-діастолічний розмір та об'єм), товщину міжшлуночкової перетинки, товщину задньої стінки лівого шлуночка, ударний об'єм і фракцію викиду лівого шлуночка, лінійні розміри лівого передсердя, аорти, доплерівську швидкість потоку трансмітрального наповнення лівого шлуночка (швидкість трансмітрального кровотоку під час швидкого наповнення шлуночків - Е (м/с), швидкість трансмітрального кровотоку під час швидкої систоли передсердь - А (м/с), коефіцієнт відношення Е/А, час ізоволюмічного розслаблення - IVRT (мс), час уповільнення швидкості кровотоку в період швидкого діастолічного наповнення - dt (мс).

Дані вносять до протоколу ехокардіографічного дослідження: відхилення від норми показників оцінюють як прояви патології серця, що свідчать про розвиток кардіодепресивного стану (кардіотоксичності).

Для підтвердження ефективності пропонованого способу надаємо витяги з 2-х історій хвороби.

I. Хвора Щ.І.П., 27 р., історія хвороби № 16982.

Діагноз - лімфома Ходжкіна, 3а ст. з ураженням шийно-надключичних лімфатичних вузлів, медіастинальних, заочеревинних лімфатичних вузлів. Патогістологічне та імуногістохімічне дослідження № 481 від 07.10.15. - відповідає класичній лімфомі Ходжкіна з посттерапевтичним патоморфозом. За даними КТ органів грудної і черевної порожнин, малого таза з внутрішньовенним контрастуванням від 24.09.15. - у передньому середостінні утворення 13,7×17,8×19 см, займає 2/3 гемітораксу, стискає судини, частковий тромбоз верхньої порожнистої вени; парааортально заочеревинно група лімфатичних вузлів 2×2 см.

За даними трансторакальної ехокардіографії (ультразвукового дослідження серця), що проводилось до початку поліхіміотерапії (29.10.15) з метою визначення резервних можливостей серця, за стандартною методикою із застосуванням кардіологічного датчика 2-4 МГц, через 30 хв - 2 год. після вживання їжі з попереднім відпочинком протягом 30 хв.

Під час дослідження хворий лежить на лівому боці або на спині. При трансторакальній ехокардіографії датчик переміщують по поверхні грудної стінки, переважно по міжреберних проміжках (2-4 міжребер'я), у ділянці мечоподібного відростка, яремної ділянки, змінюючи відповідно кути нахилу, скануючи відповідні стандартні площини, зони доступу та огляду структур серця (камер, клапанних структур, магістральних судин, міокарда): аритмія, тахікардія. Об'ємний процес переднього середостіння, що компримує праві відділи серця, вихідний тракт правого шлуночка, легеневу артерію та її гілки. Перикардит. Камери серця не розширені. Незначна недостатність мітрального та трикуспідального клапанів. Ознак легеневої гіпертензії не відмічено. Скоротлива здатність міокарда лівого шлуночка серця збережена (фракція викиду лівого шлуночка серця - 55 %, хороша). Діастолічної дисфункції міокарда лівого шлуночка серця не відмічено.

Хворій проведено 2 курси поліхіміотерапії за схемою ABVD. За даними трансторакальної ехокардіографії (ультразвукового дослідження серця), що проводилось перед 3 курсом поліхіміотерапії (23.12.15) з метою визначення ранніх ознак кардіотоксичності, за стандартною методикою із застосуванням кардіологічного датчика 2-4 МГц, через 30 хв - 2 год. після вживання їжі з попереднім відпочинком протягом 30 хв.

Під час дослідження хворий лежить на лівому боці або на спині. При трансторакальній ехокардіографії датчик переміщують по поверхні грудної стінки, переважно по міжреберних проміжках (2-4 міжребер'я), у ділянці мечоподібного відростка, яремної ділянки, змінюючи відповідно кути нахилу, скануючи відповідні стандартні площини, зони доступу та огляду структур серця (камер, клапанних структур, магістральних судин, міокарда): аритмія. Об'ємний процес переднього середостіння, що прилягає до правих відділів серця, вихідного тракту правого шлуночка, легеневої артерії, без ознак компресії (регресія розмірів). Камери серця не розширені. Незначна недостатність мітрального та трикуспідального клапанів. Ознак легеневої гіпертензії не відмічено. Скоротлива здатність міокарда лівого шлуночка серця збережена (фракція викиду лівого шлуночка серця - 58 %, хороша). Порушення діастолічної функції міокарда лівого шлуночка серця - підвищення dt (часу уповільнення швидкості кровотоку в період швидкого діастолічного наповнення). Ознаки ранньої субклінічної кардіодепресії.

Хворій проведено 4 курси поліхіміотерапії за схемою ABVD. За даними комп'ютерної томографії органів грудної порожнини, черевної порожнини, малого таза з внутрішньовенним контрастуванням від 19.01.16. - регресія пухлини 75 %.

За даними трансторакальної ехокардіографії (ультразвукового дослідження серця), що проводилось перед 8 курсом поліхіміотерапії (25.05.16) з метою визначення ранніх ознак кардіотоксичності, за стандартною методикою із застосуванням кардіологічного датчика 2-4 МГц, через 30 хв - 2 год. після вживання їжі з попереднім відпочинком протягом 30 хв.

Під час дослідження хворий лежить на лівому боці або на спині. При трансторакальній ехокардіографії датчик переміщують по поверхні грудної стінки, переважно по міжреберних проміжках (2-4 міжребер'я), у ділянці мечоподібного відростка, яремної ділянки, змінюючи відповідно кути нахилу, скануючи відповідні стандартні площини, зони доступу та огляду структур серця (камер, клапанних структур, магістральних судин, міокарда): камери серця не розширені. Незначна недостатність мітрального та трикуспідального клапанів. Ознак легеневої гіпертензії не відмічено. Скоротлива здатність міокарда лівого шлуночка серця збережена (фракція викиду лівого шлуночка серця - 57 %, хороша). Порушення діастолічної функції

міокарда лівого шлуночка серця - підвищення dt (часу уповільнення швидкості кровотоку в період швидкого діастолічного наповнення), підвищення IVRT (часу ізовольюмічного розслаблення). Ознаки ранньої субклінічної кардіодепресії, негативна динаміка від 23.12.15. Ознаки кардіотоксичності поліхіміотерапії.

5 Після завершення поліхіміотерапії, через 2 місяці після восьмого завершального курсу (ABVD), за даними трансторакальної ехокардіографії (ультразвукового дослідження серця), що проводилось (05.07.16) з метою визначення ранніх ознак кардіотоксичності, за стандартною методикою із застосуванням кардіологічного датчика 2-4 МГц, через 30 хв - 2 год. після вживання їжі з попереднім відпочинком протягом 30 хв.

10 Під час дослідження хворий лежить на лівому боці або на спині. При трансторакальній ехокардіографії датчик переміщують по поверхні грудної стінки, переважно по міжреберних проміжках (2-4 міжребер'я), у ділянці мечоподібного відростка, яремної ділянки, змінюючи відповідно кути нахилу, скануючи відповідні стандартні площини, зони доступу та огляду структур серця (камер, клапанних структур, магістральних судин, міокарда): аритмія
15 (екстрасистолія), брадикардія. Камери серця не розширені. Незначна недостатність мітрального та трикуспідального клапанів. Ознак легеневої гіпертензії не відмічено. Скоротлива здатність міокарда лівого шлуночка серця збережена (фракція викиду лівого шлуночка серця - 62 %, хороша). Порухення діастолічної функції міокарда лівого шлуночка серця - стійке підвищення, порушення dt (часу уповільнення швидкості кровотоку в період швидкого діастолічного наповнення), IVRT (часу ізовольюмічного розслаблення). Ознаки ранньої субклінічної
20 кардіодепресії, негативна динаміка від 05.07.16. Ознаки кардіотоксичності поліхіміотерапії, стабільності діастолічної дисфункції. З урахуванням даних ехокардіографії рекомендоване подальше спостереження один раз на рік з метою діагностики віддалених проявів кардіотоксичності.

25 II. Хворий П.О.В., 37 р. Історія хвороби № 16685.

Діагноз - неходжкінська В-великоклітинна медіастинальна лімфома, 4 b стадія, з ураженням лімфатичних вузлів середостіння, легень. Патогістологічне та імуногістохімічне дослідження № 2794/15 від 05.08.15. - відповідає дифузній В-клітинній лімфомі. За даними КТ органів грудної і черевної порожнин, малого таза з внутрішньовенним контрастуванням від 07.08.15. - в
30 передньому середостінні утворення 95×85×103 мм. В S 10 правої легені два вогнища розміром до 30 мм.

За даними трансторакальної ехокардіографії (ультразвукового дослідження серця), що проводилось до початку поліхіміотерапії (07.09.15) з метою визначення резервних можливостей серця, за стандартною методикою із застосуванням кардіологічного датчика 2-4 МГц, через 30
35 хв - 2 год. після вживання їжі з попереднім відпочинком протягом 30 хв.

Під час дослідження хворий лежить на лівому боці або на спині. При трансторакальній ехокардіографії датчик переміщують по поверхні грудної стінки, переважно по міжреберних проміжках (2-4 міжребер'я), у ділянці мечоподібного відростка, яремної ділянки, змінюючи відповідно кути нахилу, скануючи відповідні стандартні площини, зони доступу та огляду
40 структур серця (камер, клапанних структур, магістральних судин, міокарда): брадикардія. Камери серця не розширені. Незначна недостатність мітрального та трикуспідального клапанів. Ознак легеневої гіпертензії не відмічено. Скоротлива здатність міокарда лівого шлуночка серця збережена (фракція викиду лівого шлуночка серця - 57 %, хороша). Діастолічної дисфункції міокарда лівого шлуночка серця не відмічено.

45 Хворому проведено 2 курси поліхіміотерапії R-Da-epoch. За даними трансторакальної ехокардіографії (ультразвукового дослідження серця), що проводилось перед 3 курсом поліхіміотерапії (16.10.15) з метою визначення ранніх ознак кардіотоксичності, за стандартною методикою із застосуванням кардіологічного датчика 2-4 МГц, через 30 хв - 2 год. після вживання їжі з попереднім відпочинком протягом 30 хв.

50 Під час дослідження хворий лежить на лівому боці або на спині. При трансторакальній ехокардіографії датчик переміщують по поверхні грудної стінки, переважно по міжреберних проміжках (2-4 міжребер'я), у ділянці мечоподібного відростка, яремної ділянки, змінюючи відповідно кути нахилу, скануючи відповідні стандартні площини, зони доступу та огляду структур серця (камер, клапанних структур, магістральних судин, міокарда): аритмія, тахікардія.
55 Перикардит (мінімально). Камери серця не розширені. Незначна недостатність мітрального та трикуспідального клапанів. Ознак легеневої гіпертензії не відмічено. Скоротлива здатність міокарда лівого шлуночка серця збережена (фракція викиду лівого шлуночка серця - 59 %, хороша). Порухення діастолічної функції міокарда лівого шлуночка серця - підвищення dt (часу уповільнення швидкості кровотоку в період швидкого діастолічного наповнення), підвищення
60 IVRT (часу ізовольюмічного розслаблення), зниження швидкості трансмітрального кровотоку під

час швидкого наповнення шлуночків, підвищення швидкості трансмітрального кровотоку під час швидкої систоли передсердь, порушення коефіцієнта відношення Е/А. Діастолічна дисфункція першого типу. Ознаки ранньої субклінічної кардіодепресії, негативна динаміка від 07.09.15. Ознаки кардіотоксичності поліхіміотерапії. Рекомендовано консультація кардіолога.

5 Хворому проведено 4 курси поліхіміотерапії R-Da-epoch. За даними трансторакальної ехокардіографії (ультразвукового дослідження серця), що проводилось перед 6 курсом поліхіміотерапії (11.12.15) з метою визначення ранніх ознак кардіотоксичності, за стандартною методикою із застосуванням кардіологічного датчика 2-4 МГц, через 30 хв - 2 год. після вживання їжі з попереднім відпочинком протягом 30 хв.

10 Під час дослідження хворий лежить на лівому боці або на спині. При трансторакальній ехокардіографії датчик переміщують по поверхні грудної стінки, переважно по міжреберних проміжках (2-4 міжребер'я), у ділянці мечоподібного відростка, яремної ділянки, змінюючи відповідно кути нахилу, скануючи відповідні стандартні площини, зони доступу та огляду структур серця (камер, клапанних структур, магістральних судин, міокарда): аритмія. Мініміальна
15 сепарація листків перикарда. Камери серця не розширені. Незначна недостатність мітрального та трикуспідального клапанів. Ознак легеневої гіпертензії не відмічено. Скоротлива здатність міокарда лівого шлуночка серця збережена (фракція викиду лівого шлуночка серця - 58 %, хороша). Порушення діастолічної функції міокарда лівого шлуночка серця - підвищення dt (часу уповільнення швидкості кровотоку в період швидкого діастолічного наповнення), нормалізація
20 IVRT (часу ізовольмічного розслаблення), швидкості трансмітрального кровотоку під час швидкого наповнення шлуночків, швидкості трансмітрального кровотоку під час швидкої систоли передсердь, коефіцієнта відношення Е/А. Діастолічна дисфункція (підвищення dt (часу уповільнення швидкості кровотоку в період швидкого діастолічного наповнення). Ознаки ранньої субклінічної кардіодепресії, позитивна динаміка від 16.10.15 на фоні проведення супровідної кардіотерапії. Ознаки кардіотоксичності поліхіміотерапії. Подальше спостереження кардіолога.

25 Хворому проведено 6 курсів поліхіміотерапії R-Da-epoch, рекомендована променева терапія. За даними трансторакальної ехокардіографії (ультразвукового дослідження серця), що проводилась після 6 курсів поліхіміотерапії, перед променевою терапією (15.04.16) з метою визначення ранніх ознак кардіотоксичності, за стандартною методикою із застосуванням
30 кардіологічного датчика 2-4 МГц, через 30 хв - 2 год. після вживання їжі з попереднім відпочинком протягом 30 хв.

Під час дослідження хворий лежить на лівому боці або на спині. При трансторакальній ехокардіографії датчик переміщують по поверхні грудної стінки, переважно по міжреберних проміжках (2-А міжребер'я), у ділянці мечоподібного відростка, яремної ділянки, змінюючи
35 відповідно кути нахилу, скануючи відповідні стандартні площини, зони доступу та огляду структур серця (камер, клапанних структур, магістральних судин, міокарда): аритмія, тахікардія. Камери серця не розширені. Незначна недостатність мітрального та трикуспідального клапанів. Ознак легеневої гіпертензії не відмічено. Скоротлива здатність міокарда лівого шлуночка серця збережена (фракція викиду лівого шлуночка серця - 57 %, хороша). Порушення діастолічної
40 функції міокарда лівого шлуночка серця - підвищення IVRT (часу ізовольмічного розслаблення), нормалізація dt (часу уповільнення швидкості кровотоку в період швидкого діастолічного наповнення), швидкості трансмітрального кровотоку під час швидкого наповнення шлуночків, швидкості трансмітрального кровотоку під час швидкої систоли передсердь, коефіцієнта відношення Е/А. Діастолічна дисфункція (підвищення IVRT (часу ізовольмічного розслаблення).
45 Ознаки ранньої субклінічної кардіодепресії, позитивна динаміка від 11.12.15 на фоні проведення супровідної кардіотерапії. Ознаки кардіотоксичності поліхіміотерапії. Подальше спостереження кардіолога.

Хворому проведено 6 курсів поліхіміотерапії R-Da-epoch, променева терапія. За даними трансторакальної ехокардіографії (ультразвукового дослідження серця), що проводилось після
50 6 курсів поліхіміотерапії, через 3 місяці після завершення променевої терапії (05.07.16), з метою визначення ранніх ознак кардіотоксичності, за стандартною методикою із застосуванням кардіологічного датчика 2-А МГц, через 30 хв - 2 год. після вживання їжі з попереднім відпочинком протягом 30 хв.

Під час дослідження хворий лежить на лівому боці або на спині. При трансторакальній ехокардіографії датчик переміщують по поверхні грудної стінки, переважно по міжреберних проміжках (2-А міжребер'я), у ділянці мечоподібного відростка, яремної ділянки, змінюючи
55 відповідно кути нахилу, скануючи відповідні стандартні площини, зони доступу та огляду структур серця (камер, клапанних структур, магістральних судин, міокарда): аритмія. Камери серця не розширені. Незначна недостатність мітрального та трикуспідального клапанів. Ознак
60 легеневої гіпертензії не відмічено. Скоротлива здатність міокарда лівого шлуночка серця

збережена (фракція викиду лівого шлуночка серця - 60 %, хороша). Діастолічної дисфункції не відмічено, позитивна динаміка від (15.04.16) на фоні проведення супровідної кардіотерапії. Ознаки регресії кардіотоксичності поліхіміотерапії. Подальше спостереження кардіолога.

Джерела інформації:

- 5 1. Кардиоваскулярные побочные эффекты противоопухолевых препаратов. Официальная позиция Ассоциации сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов // Здоровье Украины. - 2012. - № 1 (20).
2. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / под ред. Н.И.Переводчиковой. - М., 2005. - 698 с.
- 10 3. Cardiotoxicity of cancer therapy / J.D. Floyd, D.T. Nguyen, R.L. Lobins [et al.] // J. Clin. Oncol. - 2005. - Vol. 23, № 30. - P. 7685-7696.
4. Рыбакова М.К. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография / М.К. Рыбакова, М.Н. Алехин, В.В. Митьков. - М: Видар, 2008. - 512 с.
- 15 5. Пат. № 2243595, RU, МПК G09B 23/28. Способ ультразвуковой оценки кардиотоксичности, индуцированной антрациклинами у онкологических больных / Яцинюк Б.Б., Сенцов В.Г., Спектор Ш.И.; заявитель и патентовладелец ГУ здравоохранения Свердловской области "Центр организации специализированных видов медицинской помощи "Институт медицинских клеточных технологий" (RU). № 2002131350/14; заявл. 21.11.2002; опубл. 27.12.2004 (наиблизчий аналог).

20

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- Спосіб ультразвукової діагностики кардіотоксичності поліхіміотерапії у пацієнтів з лімфомами, що включає ультразвукове дослідження серця, який **відрізняється** тим, що визначають показники систолічної та діастолічної функцій серця до початку, на парних етапах та після завершення лікування і при змінах показників діастолічної функції діагностують ранні доклінічні ознаки кардіотоксичної дії поліхіміотерапії.
- 25

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601