

ԵՐԵՎԱՆԻ Մ. ԶԵՐԱՅՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

ԳԵՎՈՐԳ ՆԱԻՐԻԻ ԹԱՄԱՅԱՆ

**ՔԻՄԻԱԹԵՐԱՊԻԱՅԻ ՀԵՏԵՎԱՆՔՈՎ ԱՌԱՋԱՏԱՑԻ ԹՐՈՄԲՈՏԻՏՈՊԵՆԻԱՅԻ
ԱՌԱՂՆԱՅ ԱՏԿՈՒ ԹՅՈՒ ՆՆԵՐԸ ԵՐԵՎԱՆԵՐԻ ԵՎ ԵՐԻՏԱՍԱՐԴՆԵՐԻ
ՇՐՋԱՆՈՒ Մ**

ԺԴ.00.08 - «Ուռնուցքաբանություն» մասնագիտությունը ամբ
բժշկական գիտությունը ներքին թեկնածուի գիտական
աստիճանի հայցման ատենախոսություն

ՍԵՂՄԱԳԻՐ

Երևան – 2016թ.

ЕРЕВАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМ. М. ГЕРАЦИ

ТАМАМЯН ГЕВОРК НАИРИЕВИЧ

**ОСОБЕННОСТИ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ ИНДУЦИРОВАННОЙ
ХИМИОТЕРАПИЕЙ У ДЕТЕЙ И У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 00.08 – “Онкология”

ЕРЕВАН - 2016

Ատենախոսություն թեման հաստատվել է Երևանի Պետական
բժշկական Համալսարանի Գիտական ուղիի նախնական խորհրդի
25.12.2013թ. նիստում

**Գիտական ղեկավար՝
Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝**

բ.գ.թ. Ս.Յ.Դանիելյան
բ.գ.դ., պրոֆ. Լ.Գ. Հայրապետյան
բ.գ.դ., Մ.Կ. Նազարեթյան

Առաջ առար կազմակերպումը ունի՝ ՀՀ ԱՆ Բ.Ա.Ֆանարջյանի անվ.
Ունուցման ու թղթագրության Ազգային
Կենտրոն

Պաշտպանությունը կայանալու է 2016թ. սեպտեմբերի 22-ին, ժամը
16³⁰-ին Երևանի Մ. Հերացու անվան Պետական Բժշկական
Համալսարանին կից գործող 061 «Մանկաբարձություն,
գինեկոլոգիա և ունուցման ու թղթագրության» մասնագիտակ
խորհրդի նիստում (ՀՀ, 0025, ք.Երևան, Կոբյունի 2):
Ատենախոսությունը կարելի է ծանոթանալ ԵՊԲՀ գրադարանում:

Սեղմագիրն առաքված է 2016թ. օգոստոսի 19-ին:

**061 մասնագիտական խորհրդի
գիտական քարտուղար՝**
Ավագյան

բ.գ.դ., պրոֆ. Տ.Գ.

Тема диссертации утверждена на заседании Научно-координационного Совета
Ереванского Государственного Медицинского Университета, 25.12.2013г.

Научный руководитель:

к.м.н. С.О. Даниелян

Официальные оппоненты:

д.м.н., проф. Л.Г. Айрапетян

д.м.н. М.К. Назаретян

Ведущая организация:

Национальный Центр Онкологии им
В.А. Фанарджяна МЗ РА

Защита состоится 22-ого сентября 2016г. в 16.³⁰ часов на заседании
Специализированного совета 061 по “Акушерству, гинекологии и онкологии” при
ЕГМУ им. М. Гераци (РА, 0025, г. Ереван, Корюна 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ЕГМУ им М.Гераци.

Автореферат разослан 19-ого августа 2016г.

Ученый секретарь

специализированного совета 061

д.м.н., проф. Т.Г.Авакян

Թեմայի արդիականությունը

Վերջին տասնամյակների ուժուցքաբանությունը գարգացման, ախտորոշման և բուժման նոր մեթոդների ներդրումը շնորհիվ զգալիորեն բարելավվել են քաղցկեղով հիվանդների բուժման արդյունքները: Մի շարք չարորակ նորագոյացու թյուններ, որոնք նախկինում անբուժելի էին համարվում, վիրաբուժության գարգացման, ժամանակակից քիմիաթերապիայի, ճառագայթային և իմունոաթերապիայի, ինչպես նաև թիրախային բուժման նոր պատրաստուկների հայտնագործման և ներդրման շնորհիվ, կարող են ունենալ ընդհուպ մինչև 95% բուժման հավանականություն: Չնայած այս ամենին, բազմաթիվ են նաև այն չարորակ նորագոյացու թյունները, որոնց համար դեռևս չկան արդյունավետ բուժման մեթոդներ և այդ հիվանդությունները ընդհանուր առեւ իրությունը գտնվում է բավականին ցածր թվերի վրա: Բացի վաղ ախտորոշման և բուժման նոր ու արդյունավետ մեթոդների փնտրտուքից, ժամանակակից ուժուցքաբանության հիմնական խնդիրներից են նաև բուժման հետևանքով առաջացած բարդությունների կանխարգելումը և բուժումը: Պատճառն այն է, որ քաղցկեղով հիվանդների մոտ բարդություններ և մահացու թյունն առաջանում է ոչ միայն քաղցկեղի անմիջական ազդեցության հետևանքով, այլ նաև քաղցկեղի բուժման ընթացքում առաջացած կողմնակի ազդեցությունների: Այնպեսի բարդություններ, ինչպիսիք են քիմիաթերապիայի հետևանքով առաջացած միելոսուսարեսիան (ոսկրածուծի ընկճումը), սրտի, լյարդի և երիկամների ախտահարումները, հեմոսթազի համակարգի խանգարումները, նեյրոպաթիաները և այլն, բավականին հաճախ են հանդիպում և հանդիսանում են բուժման ընդհատումների, սահմանափակումների, դեղաչափերի շտկումների պատճառ, ինչն իր ազդեցությունն է թողնում բուժման արդյունավետության վրա, և ինչպես վերը նշվեց, նշված բարդությունները կարող են բերել նաև մահացու ելքի:

Ներկա աշխատանքն ուղղված է քիմիաթերապիայի հետևանքով առաջացած թրոմբոցիտոպենիայի առանձնահատկությունների ուսումնասիրությանը, ինչը հանդիսանում է արդի ուժուցքաբանության և արյունաբանության կարևորագույն խնդիրներից մեկը և գտնվում է աշխարհի բազմաթիվ ուժուցքաբանական և արյունաբանական կենտրոնների ու շարժումների կենտրոնում:

Այն ուշադրության է արժանի ինչպես կլինիկական արյունահոսության կանխման և բուժման, թրոմբոցիտների փոխներարկման հետ կապված բարդությունների առաջման և ահրաժեշտ թրոմբոցիտար զանգվածների հասանելիության, այնպես էլ տնտեսական տեսանկյունից: Ըստ Մալկահի և գործընկերների, միայն 2008 թվականին ԱՄՆ-ում կատարվել է մոտ 1.3 միլիարդ ԱՄՆ դոլարի թրոմբոցիտար զանգվածի փոխներարկում: Խնդիրը հատկապես մեծ նշանակություն ունի գարգացող երկրների համար, որտեղ թրոմբոցիտար փոխներարկումները ոչ միշտ են հասանելի և ապահով: Թրոմբոցիտար փոխներարկումների հետ կապված կլինիկական վտանգներից հարկ է նշել հետփոխներարկումային ներգրկյ ռեակցիաները, ինչպես նաև ինֆեկցիոն բարդությունները: Օրինակ, Կա-Նադայում կատարված հետազոտությունը ցույց էր տվել, որ ամեն 10-րդ փոխնե-

րարկումը բերում է \$երբիլ ռեակցիաների, իսկ ամեն 153.000-րդ փոխներարկումը լինում է հեպատիտ B վիրուսով (HBV) ինֆեկցված: Չնայած վերջին տասնամյակների ընթացքում կատարվել են մի շարք հետազոտություններ, որոնք փորձել են պատասխանել քիմիաթերապիայի հետևանքով առաջացած թրոմբոցիտոպենիայի վարման վերաբերյալ հարցերին, սակայն, հիմնականում, այդ հետազոտություններն ընդգրկել են մեծահասակների տվյալները և բազմաթիվ հարցեր, իսկապես երեխաների և երիտասարդների շրջանում, մինչ այժմ բաց են մնացել:

Հետազոտության նպատակը

Այս հետազոտության հիմնական նպատակն է պարզել քիմիաթերապիայի հետևանքով առաջացած թրոմբոցիտոպենիայի, նրա հետևանքով առաջացած կլինիկորեն նշանակալի արյունահոսության հաճախականությունը և ամսանձնահատկությունները երեխաների և երիտասարդների շրջանում:

Խնդիրները

- Սուլիդ ուռուցքներով և արյունաստեղծ համակարգի չարորակ նորագոյացություններով քիմիաթերապիա ստացող երեխաների և երիտասարդների շրջանում գնահատել թրոմբոցիտոպենիայի առաջացման հաճախականությունը և ծանրությունն աստիճանը
- Ուսումնասիրել քիմիաթերապիայի հետևանքով առաջացած թրոմբոցիտոպենիայի հաճախականությունը և ծանրության աստիճանը տարբեր չարորակ նորագոյացությունների, նրանց բուժական սխեմաների դեպքում, ինչպես նաև գնահատել Ք3ԱԹ-ի հաճախականությունը կախված սեռից, տարիքային խմբերից (0-10, 11-20, 21-30, 31-40 տարեկան), նախկինում տարած բուժումից և ոսկրածուծի փոստախարուցումից
- Գնահատել Ք3ԱԹ-ի առաջացման հետևանքով ի հայտ եկող արյունահոսության հաճախականությունը և ծանրությունը, ինչպես նաև նրանց կապը թրոմբոցիտոպենիայի ծանրության աստիճանի, հիվանդի տարիքի, սեռի, տարբեր չարորակ նորագոյացությունների և նրանց բուժական սխեմաների հետ
- Գնահատել թրոմբոցիտոպենիայի զանգվածների փոխներարկումների հաճախականությունը և քանակը, ինչպես նաև փոխներարկմամբ պայմանավորված բարդությունները առաջացման հաճախականությունը

Սչխառանքի գիտական նորույթը

- Առաջին անգամ ուսումնասիրվել է քիմիաթերապիայի հետևանքով առաջացած թրոմբոցիտոպենիայի հաճախականությունը, ռիսկերը, վարման մոտեցումներն ու ամսանձնահատկությունները երեխաների և երիտասարդների շրջանում
- Ապացուցվել է հիվանդի տարիքի և Ք3ԱԹ-ի ծանրության աստիճանի միջև առկա հակադարձ համեմատական կապը
- Ցույց է տրվել երեխաների և երիտասարդների շրջանում արյունահոսության առաջացման կախվածությունը ծայրամասային արյան մեջ թրոմբոցիտների քանակից, և կլինիկորեն նշանակալի արյունահոսության ռիսկի և քիմիաթերապիայի հետևանքով առաջացած թրոմբոցիտոպենիայի ծանրության աստիճանի միջև առկա կապը

Աշխատանքի կլինիկական նշանակությունը

- Երեխաների և երիտասարդների շրջանում թրոմբոցիտների քանակի նվազմանը գուրադարձնող արյունահոսությունն ռիսկը աճում է և կլինիկական տեսանկյունից առավել կարևոր է 20.000/լ -ից ցածր արժեքները
- Քիմիաթերապիայի հետևանքով առաջացած թրոմբոցիտոպենիան առավել հաճախ հանդիպում է սուր միելոիդոլ էլեյկեմիայի, սուր լիմֆոբլաստային էլեյկեմիայի և օստեոսարկոմայի ժամանակ
- Չնայած քիմիաթերապիայի հետևանքով առաջացած թրոմբոցիտոպենիան քաղցկեղի բուժման հաճախ հանդիպող բարդությունն է, սակայն երեխաների և երիտասարդների շրջանում կլինիկորեն նշանակալի, այսինքն, միջամտությունն պահանջող արյունահոսությունը բավականին հազվադեպ է հանդիպում (1%-ից էլ պակաս կլինիկորեն նշանակալի արյունահոսությունն ողջ հետազոտական խմբում)
- Յետազոտությունը ցույց է տալիս, որ քիմիաթերապիայի ստացող երեխաների և երիտասարդների շրջանում թրոմբոցիտոպենիայի վարման «ըստ պահանջի» թրոմբոցիտար գանգվածի փոխներարկման մոտեցումը կարող է համարվել անվտանգ և արդարացի մոտեցում: Կանխարգելիչ թրոմբոցիտար գանգվածի փոխներարկումը կարող է նշանակություն ունենալ սուր միելոիդոլ էլեյկեմիայի բուժման դեպքում:

Ատենախոսության նախապաշտպանությունը

Նախապաշտպանությունը կայացել և հրապարակային պաշտպանության է թույլատրվել Երևանի Պետական Բժշկական Յամայս արանի Գիտակորոհինացիոն Խորհրդի 2016թ. հունիսի 30-ի նիստում: Աշխատանքի հիմնական դրույթները գեկուլցվել են նախկին ԵՊԲՅ Ուռուցքաբանության ամբիոնի նիստերին, Արյունաբանության և Ուռուցքաբանության Յակական Ասոցիացիայի գիտագործնական սեմինարներին և գիտաժողովներին:

Ատենախոսության կառուցվածքը

Ատենախոսությունը կազմված է համակարգչային տեքստի 102 էջից՝ բաղկացած ներածությունից, երեք գլուխներից (գրականության վերլուծություն, հետազոտության նյութը և մեթոդները, արդյունքները և մեկնաբանությունները), եզրակացություններից, գործնական առաջարկություններից, օգտագործված գրականության ցանկից, որը պարունակում է 183 սկզբնաղբյուր, ինչպես նաև առկա են 26 հավելվածներ: Աշխատանքում առկա են 29 գծապատկեր և 10 աղյուսակ:

Հրապարակումներ

Ատենախոսության շրջանակներում տպագրվել են 9 գիտական աշխատանքներ, որոնցից 6-ը արտասահմանյան, 3-ը հայրենական գիտաբժշկական պարբերականներում: «Քիմիաթերապիայի հետևանքով առաջացած թրոմբոցիտոպենիան մանկական ուռուցքաբանության մեջ» թեմայով հրատարակվել է գիտական աշխատանք Ուռուցքաբանության և Արյունաբանության Զննարատական Վերլուծություններ միջազգային ամսագրում (Critical Reviews in Oncology/Hematology 2016 Mar; 99: 299-307) – ազդեցություն գործակիցը 4.027:

Երկու թեզիս որպես պոստեր ներկայացվել են Յեմոսթազի և Թրոմբոզի Միջազգային Միության (International Society on Thrombosis

and Haemostasis) 2014թ. (Միլ ու ուկի, ԱՄՆ) և 2015թ. (Տորոնտո, Կանադա) տարեկան կոնգրեսներին և արժանացել Reach the World մրցանակին: Եվրոպայի Լեյկեմիաների Միություն (European Leukemia Network) 2014թ. տարեկան կոնգրեսին, Տոկիոյի բժշկների փոխադասուման աշխատանքային խմբի հանդիպմանը ներկայացվել է բանավոր զեկուլյց (Մանհայմ, Գերմանիա): Եվս մեկ թեզիս ընդունվել է պատերի ներկայացման Արյունաբանական Ուռուցքաբանության Միություն (Society of Hematologic Oncology) տարեկան կոնգրեսին 2016թ. սեպտեմբերի 6-10 (Յունաստան, Տեխաս, ԱՄՆ):

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒ ԹՅԱՆ ԼՅՈՒԹՆԵՐԸ ԵՎ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ

Այս հետախայաց հետազոտության կատարման նպատակով ԵՊԲՀ Մուրացան Համալսարանակա Հիվանդանոցի Թիմիաթերապիայի Կլինիկայի քաղցկեղով հիվանդների գրանցամատյանի միջոցով առանձնացվել են 2008 թվականի հունվարի 1-ից մինչև 2015 թվականի դեկտեմբերի 31-ը կլինիկայում արյունաստեղծ հյուսվածքի չարորակ նորագոյացություններով և սուլիդ ուռուցքներով 0-40 տարեկան (ներառյալ նաև 40 տարեկան) հիվանդների հիվանդությունների պատմագրերը: 0-18 (ներառյալ 18) տարեկան հիվանդները կազմել են երեխաների հետազոտական կոհորտը, իսկ 19-40 (ներառյալ 40) տարեկանները՝ երիտասարդների (արյունաբանության և ուռուցքաբանության մեջ բազմաթիվ հետազոտությունների ժամանակ երիտասարդների (young adults) խումբը մինչև 40 տարեկան և է համարվում):

Այն հիվանդները, որոնք ընդունվել են միայն դիագնոստիկ կամ սիմպտոմատիկ բուժման նպատակով, այսինքն չեն ստացել քիմիաթերապիայի բուժում, հանվել են հետազոտության կոհորտից, ինչպես նաև այն հիվանդները, որոնք ստացել են ոչմիելոսուպրեսիվ բուժում, օրինակ՝ մոնոկլոնալ հակամարմիններ առանց ցիտոտքսիկ դեղորայքի հետ կոմբինացիայի, ևս չեն ներառվել հետազոտության մեջ:

Հետազոտության մեջ ներառված բոլոր հիվանդները ունեցել են չարորակ նորագոյացության ախտորոշում (Հիվանդությունների Միջազգային Դասակարգում, 10-րդ վերանայում); ≤ 40 տարեկան են եղել, և ստացել են 1 և ավելի քիմիաթերապիայի բուժում ԵՊԲՀ Մուրացան ՀՀ Թիմիաթերապիայի կլինիկայում:

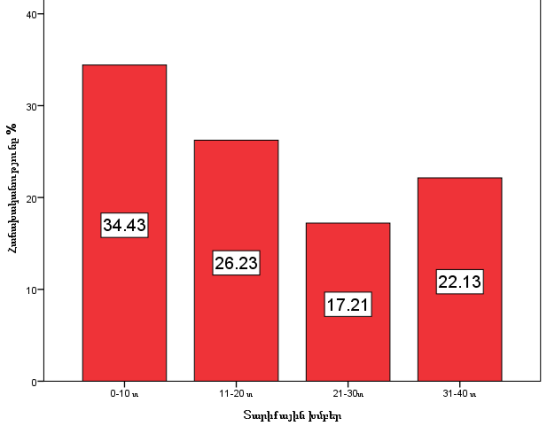
Հետազոտությանը մասնակից հիվանդների տվյալների գրանցման հետագա վերլուծության նպատակով կազմվել է հետազոտական ուղեցույց, որի հիման վրա էլ ստեղծվել է Excel աղյուսակ: Ուղեցույցը և աղյուսակը վերանայվել և շտկվել են նաև Հարվարդի Համալսարանի Դասաֆարբեր/Բոստոնի Մանկական Բաղցկեղի և Արյուն Հիվանդությունների Կենտրոնի (Բոստոն, ԱՄՆ) վիճակագրական բաժնի մասնագետների կողմից:

Թրոմբոցիտոպենիան սահմանվել է որպես թրոմբոցիտների քանակի իջեցումը $< 100 \times 10^9/L$ -ից, որի հաճախականությունը չափելու համար օգտագործվել է ԱՄՆ Բաղցկեղի Ազգային Ինստիտուտի սանդղակի, համաձայն որի 1-ին աստիճանի թրոմբոցիտոպենիա համարվում է թրոմբոցիտների $75 - 100 \times 10^9/L$ քանակը, 2-րդ աստիճան՝ $50 - 74 \times 10^9/L$ -ը, 3-րդ աստիճան՝ $25 - 49 \times 10^9/L$ և 4-րդ աստիճան՝ մինչև $25 \times 10^9/L$ -ը: Արյունահոսության ծանրությունը և գնահատման նպատակով օգտագործվել է

Առողջ ապահովության Համաշխարհային Կազմակերպության Սանդղակը, ըստ որի 0 = արյունահոսություն չկա, 1 = կետային արյունազեղումներ կամ պետեխիաներ, 2 = արյան թեթև կորուստ, 3 = արյան ծանր կորուստ, 4 = արյան հյուսնոկ կորուստ: Ի լրումն, արյունահոսության ծանրությունը նաև գնահատվել է վեբերի և գործընկերների կողմից մշակված Արյունահոսության ճանրության Գնահատման Սանդղակի միջոցով:

Եթե թրոմբոցիտների քանակը հիվանդի մոտ եղել է <1000, ապա հետազոտության ընթացքում, որպես թրոմբոցիտների բացարձակ թիվ ընդունվել է 999: Բոլոր հիվանդների բուժումները կատարվել են համաձայն միջազգայնորեն ընդունված ուղեցույցերի:

սուրբ ուռուցքաբերով, որոսք ստացել են քրոմաթերապիայով բուժում ԵՊԲՅ Սուրացան ՀՀ Զիմիաթերապիայի կլինիկայում 2008 – 2015 թվականների ընթացքում, կազմել են հետազոտական խումբը:



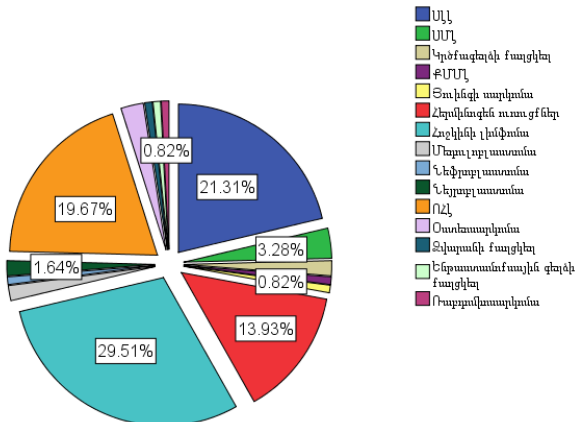
Գծապատկեր 1. Հիվանդների տվյալները: Հիվանդների բաշխումն ըստ տարիքային խմբերի

Հիվանդների միջին տարիքը եղել է 19 տարեկան [1-ից 40 տարեկան]: Հիվանդների բաշխումն ըստ տարիքի և տարիքային խմբերի պատկերված է Գծապատկեր 1-ում: Ըստ այդմ, 42 հիվանդ եղել է 0-10 տարեկան, 32 հիվանդ՝ 11-20 տարեկան, 21 հիվանդ՝ 21-30 տարեկան և 27 հիվանդ՝ 31-40 տարեկան: Հիվանդների 54.1% (66 հոգի) եղել է մինչև 18 տարեկան, իսկ 45.9% (56 հոգի) 19-40տ: 113 (93%) հիվանդի մոտ չարորակ նորագոյացությունը եղել է առաջնակի ախտորոշված, իսկ 9-ի (7%) մոտ եղել է ախտադարձ (ռեցիդիվ): Հիվանդներից 91-ի (75%) մոտ ախտորոշված է եղել արյունաստեղծ հյուսվածքի չարորակ նորագոյացություն, իսկ 31-ի (25%) մոտ՝ սուր իր ուռուցք:

Արյունաստեղծ հյուսվածքի չարորակ նորագոյացություններով հիվանդներից 26-ը (29%) ունեցել են սուր լիմֆոբլաստային լեյկեմիա, 4 (4%)՝ սուր միելոիդ

լ էյ կեմիա, 1 (1%)՝ քրոնիկ միելոմոնոցիտար Լ էյ կեմիա, 36 (40%)՝ Յոջկինսի Լիմֆոմա, և 24 (26%)՝ ոչ հոջկինսյան Լիմֆոմա: Սուլիդ ուռուցքներով հիվանդներից 3 (10%) հիվանդ ունեցել է օստեոսարկոմա ախտորոշումը, 1 (3%)՝ Յուկսիգի սարկոմա, 1 (3%)՝ ռաբդոմիոսարկոմա, 1 (3%)՝ Վիլմսի ուռուցք, 2 (6%)՝ նեյրոբլաստոմա, 2 (6%)՝ մեդուլոբլաստոմա, 17 (55%)՝ հերմինոգեն ուռուցքներ, 2 (6%)՝ կրծքագեղձի քաղցկեղ, 1 (3%)՝ ձվարանի քաղցկեղ և 1 (3%)՝ ենթաստամոքսային գեղձի քաղցկեղ (Գծապատկեր 8):

Արյունատեղծ հյուսվածքի չարորակ նորագոյացություններով հիվանդների 51%-ը եղել են արական սեռի; այս խմբի միջին տարիքը եղել է 16 տարեկան: Սուլիդ ուռուցքներով հիվանդների 68%-ը եղել են արական սեռի; խմբի միջին տարիքը եղել է 21 տարեկան:



Գծապատկեր 2. Հիվանդների բաշխումն ըստ ախտորոշման

Վիճակագրական վերլուծություն

Յետագոտական տվյալները ենթարկվել են վիճակագրական վերլուծության, որպեսզի ստուգվեն սահմանված հիպոթեզերը: Յուրաքանչյուր խմբի համար հաշվարկվել է թվաքանակական միջինը և միջին շեղումը, որը դիսպերսիան բնութագրող հիմնական ցուցիչներից մեկն է և ցույց է տալիս և ցույց է տալիս շարքի ցրվածության աստիճանը: Կատարվել է նաև կոմեյլացիոն անալիզ Փիրսոնի վիճակագրական մեթոդով, որը հերքել կամ հաստատել է որոշակի 2 փոփոխականների միջև կապը: Փիրսոնի կոմեյլացիոն մեթոդի արդյունքում ստացվում է Փիրսոնի կոմեյլացիոն գործակիցը, որն ընկած է [-1;1] միջակայքում և թույլ է տալիս գահափար կազմել ոչ միայն կապի գոյության, այլ նաև դրա ուժեղության մասին (եթե գործակիցը 0 է ապա այն փաստում է կապի բացակայության մասին, եթե ընկած է մինչև 0.3 միջակայքում ապա այն փաստում է առկա թույլ կապի մասին, (0.3-0.6) միջակայքում ընկած գործակիցը փաստում է միջին ուժեղության կապի առկայությունը իսկ դրանից մեծ դեպքերը խտում են իդեալականին մոտ առկա գծային կապի մասին: Նույն տրամաբանությամբ է վերլուծվում նաև բացական արժեքները,

միայն մի տարբերությամբ, որ այդ դեպքում կապը լինում է հակադարձ):

Հետազոտության արդյունքում անհրաժեշտություն է դրավ նաև համեմատել մի քանի փոփոխականների միջին արժեքները: Այս խնդիրը լուծելու նպատակով կիրառվել է \$ակտորային անալիզ կամ ANOVA կոչվող մեթոդը, որը շատ հարմար է օգտագործել, եթե խոսքը գնում է թվով երկուսից ավել փոփոխականների թվաբանական միջինը համեմատելու մասին: Վերը նշված մեթոդը կիրառվել է որպես հիմնական հիպոթեզ ընդունելով այն, որ փոփոխականների թվաբանական միջինները միմյանցից եականորեն չեն տարբերվում: Որոշ դեպքերում ANOVA-ից ստացած արդյունքների հիման վրա հաստատվեց հիմնական հիպոթեզը և ստացվեց, որ փոփոխականների միջին արժեքները միմյանցից եականորեն չեն տարբերվում:

Ոչ թվային փոփոխականների միջև կապը ստուգելու համար կիրառվել է χ^2 մեթոդը, որը $p < 0.05$ արժեքի դեպքում հաստատում է հիպոթեզն այն քանի, որը նորված նոմինալ տիպի փոփոխականների միջև առկա է կապ: Սակայն χ^2 քառակուսու անալիզը ցույց է տալիս կապի ուժգնությունն ու ուղղվածությունը (աճող կամ նվազող), այդ իսկ պատճառով որոշվել է նաև Φ (\$\Phi\$) գործակցի արժեքը, որը ցույց է տալիս ուղղվածությունն ու ուժգնությունը՝ Փիրսոնի կոռելյացիոն գործակցի սանդղակի համապատասխան: Բոլոր վերլուծությունները կատարվել են հաշվի առնելով միջազգային փորձն ու ընդունված չափորոշիչները: Բոլոր փոփոխականները համարվել են վիճակագրորեն հավաստի 1 տիպի սխալի (α) 0.05-ից փոքր արժեքի դեպքում: Վերլուծությունը կատարվել է IBM SPSS Statistics 20 ծրագրային փաթեթով:

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆԵՐԸ ԵՎ ՄԵԿԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

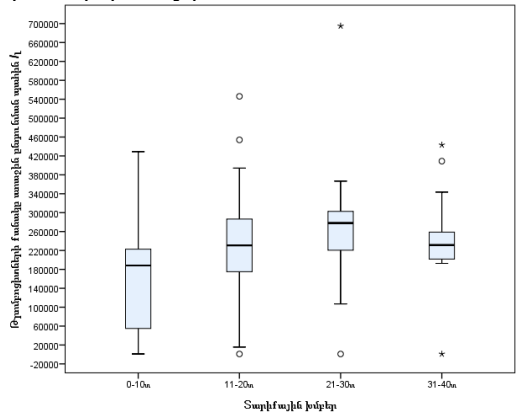
Ողջ հետազոտական խմբում, թրոմբոցիտների միջին քանակը քիմիաթերապիայի կլինիկա առաջին անգամ ընդունման պահին եղել է 220,348/լ [999 – 695,000/լ], մեդիանը՝ 221,000/լ: Արյունատեղծ հյուսվածքի չարորակ ուռուցքներով հիվանդների խմբում ախտորոշման պահին թրոմբոցիտների միջին քանակը եղել է 213,918/լ, իսկ մեդիանը՝ 218,800/լ: Սուր լիմֆոբլաստային լեյկեմիայով հիվանդների մոտ ախտորոշման պահին թրոմբոցիտների միջին քանակը եղել է 100,371/լ (մեդիանը՝ 79,880/լ), սուր միելոիդ լեյկեմիայով հիվանդների մոտ՝ 11,275/լ (մեդիանը՝ 8,250/լ), Հոջկինի լիմֆոմայի՝ 290,052/լ (մեդիանը՝ 273,420/լ), ոչ հոջկինյան լիմֆոմայի՝ 264,257/լ (մեդիանը՝ 244,500/լ), կրծքագեղձի քաղցկեղի՝ 214,800 (մեդիանը՝ 214,800/լ), հերմինոգեն ուռուցքների՝ 237,604/լ (մեդիանը՝ 222,700/լ), մեդուլոբլաստոմայի՝ 250,100/լ (մեդիանը՝ 250,100/լ), նեյրոբլաստոմայի՝ 203,200/լ (մեդիանը՝ 203,200/լ) և օստեոսարկոմայի՝ 215,780/լ (մեդիանը՝ 217,000/լ):

Արյունատեղծ հյուսվածքի չարորակ նորագոյացություններով հիվանդների միայն 9%-ն է ախտորոշման պահին ունեցել 4-րդ աստիճանի թրոմբոցիտոպենիա (ըստ ԶԱԻ սանդղակի), 4%-ը՝ 3-րդ աստիճանի, 7%-ը՝ 2-րդ աստիճանի և 2%-ը՝ 1-ին աստիճանի: Սուր ուռուցքներով հիվանդների խմբում ախտորոշման պահին թրոմբոցիտների միջին քանակը եղել է 236,649/լ, իսկ մեդիանը՝ 224,400/լ: Այս խմբի հիվանդների մոտ

պատրոշման պահին և ոչ մի հիվանդի մոտ չի արձանագրվել թրոմբոցիտոպենիայի առկայությունը:

Գծապատկեր 3-ում “box-plot”-ի միջոցով արտացոլված է վիճակագրորեն հավաստի ($p=0,003$) կապը ծայրամասային արյան մեջ թրոմբոցիտների քանակի և տարիքի միջև (ըստ տարիքային խմբերի): Վիճակագրական թեստը ցույց է տալիս, որ քիմիաթերապիայի կլինիկա առաջին ընդունման պահին, չորս տարիքային խմբերում, թրոմբոցիտների ամենացածր քանակը բնորոշ է եղել 0-10 տարիքային խմբին: 0-10 տարիքային խմբում քիմիաթերապիայի կլինիկա ընդունման պահին թրոմբոցիտների միջին քանակը ծայրամասային արյան մեջ եղել է 165,409/լ ($\pm 118,219$), 11-20 տ խմբում՝ 234,892/լ ($\pm 112,465$), 21-30 տ խմբում՝ 271,079/լ ($\pm 132,927$) և 31-40 տարիքային խմբում՝ 244,868/լ ($\pm 80,717$):

Ըստ Փիրսոնի կորելյացիոն մեթոդի, հիվանդի տարիքի (որպես թվային փոփոխական) և քիմիաթերապիայի կլինիկա ընդունման պահին թրոմբոցիտների քանակի միջև ևս առկա է դրական, վիճակագրորեն հավաստի կապ ($p=0.001$, $r=0.3$): Ամբողջ հետազոտական խումբը կազմող 122 հիվանդները, ընդհանուր առմամբ, ստացել են 430 քիմիաթերապիայի կուրս: 217 (50.5%) քիմիաթերապիայի կուրս ստացել է արական սեռի հիվանդ: 430 քիմիաթերապիայի կուրսերից 80-ը (18.6%) եղել է սուր լիմֆոբլաստային լեյկեմիայի դեպքում, 6 (1.4%) կուրսը՝ սուր միելոիդի լեյկեմիայի, 2-ը (0.5%) կրծքագեղձի քաղցկեղի, 1 (0.23%)՝ քրոնիկ միելոմոնոցիտար լեյկեմիայի, 13 (3.02%) կուրս՝ Յուրիևգի սարկոմայի, 45-ը (10.47%)՝ հերմինոգեն ուռուցքների, 172-ը (40%)՝ Յոլլիևի լիմֆոմայի, 6-ը (1.4%)՝ մեդուլոբլաստոմայի, 3-ը (0.7%)՝ նեֆրոբլաստոմայի, 4-ը (0.93%)՝ նեյրոբլաստոմայի, 73-ը (16.98%)՝ ՌՂԼ-ի, 9-ը (2.09%)՝ օստեոսարկոմայի, 5-ը (1.16%)՝ ձվարանի քաղցկեղի, 6-ը (1.4%)՝ ենթաստամոքսային գեղձի քաղցկեղի և 5-ը (1.16%)՝ մաքրոմիոսարկոմայի:



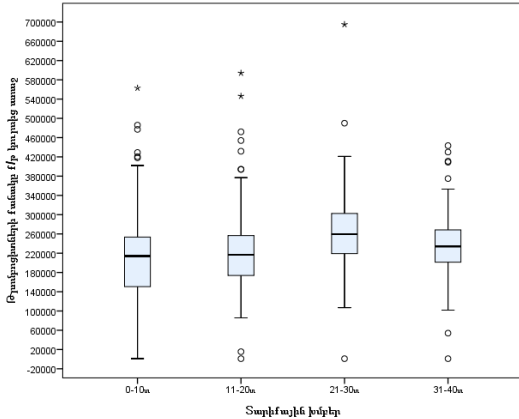
Գծապատկեր 3. Թրոմբոցիտների քանակը քիմիաթերապիայի կլինիկա առաջին ընդունման պահին տարբեր տարիքային խմբերում ($p=0,003$)

Քիմիաթերապիայի կուրսերը տարբեր տարիքային խմբերում բաշխվել են հետևյալ կերպ՝ 0-10 տարեկան երեխաների խմբին բաժին է հասել ընդհանուր 133 (30.9%) քիմիաթերապիայի

կուրս, 11-20 տարեկանների խմբին՝ 123 կուրս (28.6%) , 21-30 տ խմբին՝ 98 (22.8%) և 31- 40 տ խմբին՝ 76 (17.7%) քիմիաթերապիայի կուրսերը մեծամասամբ եղել են սուր լիմֆոբլաստային լեյկեմիայի՝ 66 կուրս (49.6%) և ՌՅԼ-ի՝ 24 կուրս (18%) դեպքում: Մյուս երեք տարիքային խմբերում էլ գերակշռել են ՅԼ-ի քիմիաթերապիայի կուրսերը, համապատասխանաբար, 49.6%, 69.4% և 40.8%:

Առավել հաճախ օգտագործված քիմիաթերապիայի մեծիմներին են եղել Յոջկինի լիմֆոմայի բուժման համար օգտագործվող BEACOPP-21 - 19.5%, ABVD – 11% և COPP– 3.5% բուժական սխեմաները; սուր լիմֆոբլաստային լեյկեմիայի ALL BFM 2000– 17% և ALL REZ BFM90 – 3.5%; հերմինոգեն ուռուցքների BEP – 9% սխեման և ոչ հոջկինյան լիմֆոմաների բուժման համար օգտագործվող B-NHL-BFM 95 – 3.5% և R-CHOP-14 – 2.3% բուժական սխեմաները:

Օայրաճայր սարյան մեջ թրոմբոցիտոցրոքսապր (ոռզվարված է ըստ քիմիաթերապիայի կուրսերի՝ ընդհանուր 430 կուրս) և տարիքի միջև (ըստ տարիքային խմբերի), համաձայն որի թրոմբոցիտների ամենացածր քանակը բնորոշ է եղել 0-10 տարեկան խմբին ($p < 0.001$): 0-10 տարիքային խմբում քիմիաթերապիայի կուրսը ընդունելուց առաջ թրոմբոցիտների միջին քանակը ծայրամասային արյան մեջ եղել է 204,850/լ ($\pm 105,363$), 11-20 տ խմբում՝ 225,190/լ ($\pm 89,303$), 21-30 տ խմբում՝ 264,089/լ ($\pm 82,292$) և 31-40 տարիքային խմբում՝ 237,006/լ ($\pm 79,276$ /լ):



Գծապատկեր 4. Թրոմբոցիտների քանակը քիմիաթերապիան սկսել ուց առաջ տարբեր տարիքային խմբերում

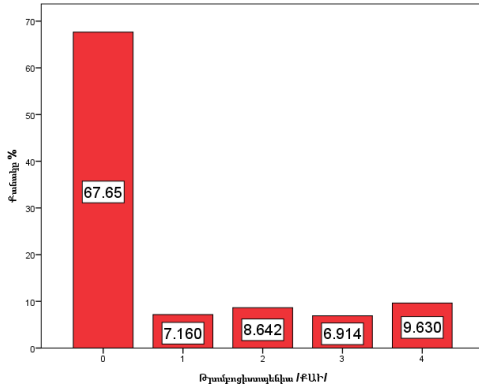
Ըստ Փիրսոնի կորելյացիոն մեթոդի, հիվանդի տարիքի (որպես թվային փոփոխական) և քիմիաթերապիայի կուրսն ընդունելուց առաջ ծայրամասային արյան մեջ թրոմբոցիտների քանակի միջև ևս առկա է դրական, վիճակագրորեն հավաստի կապ ($p=0.001$, $r=0.165$):

Ինչ վերաբերվում է թրոմբոցիտների քանակին քիմիաթերապիայի կուրսերը սկսելուց առաջ՝ տարբեր ախտորոշումների դեպքում (սուլիդուռուցքներ և այլ ունաստեղծ հյուսվածքի չարորակ նորագոյացություններ), ապա ինչպես և նախորդիվ նկարագրվել էր քիմիաթերապիայի կլինիկաընդունման պահին թրոմբոցիտների քանակը տարբեր ախտորոշումների դեպքում, այստեղ ևս ծայրամասային արյան պատկերում թրոմբոցիտների ամենացածր քանակ գրանցվել է արյուն-նաստեղծ հյուսվածքի չարորակ նորագոյացությունների դեպքում, մասնավորապես, սուր միելոիդ և սուր լիմֆոբլաստային լեյկեմիաների ժամանակ: ՍԼԼ-ի դեպքում քիմիաթերապիայի կուրսը սկսելուց առաջ թրոմբոցիտների միջին արժեքը եղել է 168,110/լ ($\pm 92,692$), ՍՍԼ-ի դեպքում՝ 77,903/լ ($\pm 10,657$), ՅԼ-ի՝ 258,785/լ ($\pm 76,935$), ՈՅԼ-ի՝ 253,921/լ ($\pm 100,715$), կրծքագեղձի քաղցկեղի՝ 214,800 ($\pm 18,667$), Յուլիսգի սարկոմայի՝ 219,326/լ ($\pm 146,427$), հերմինոգեն ուռուցքների՝ 231,811/լ ($\pm 59,565$), մեդուլոբլաստոմայի՝ 211,430/լ ($\pm 79,962$), նեյրոբլաստոմայի՝ 219,725/լ ($\pm 43,106$), օստեոսարկոմայի՝ 172,964/լ ($\pm 44,327$), ձվարանի քաղցկեղի՝ 166,270/լ ($\pm 65,349$), ենթաստամոքսային գեղձի՝ 273,575/լ ($\pm 32,635$) և ռաբդոմիոսարկոմայի դեպքում՝ 249,292/լ ($\pm 83,734$):

Քիմիաթերապիայի հետևանքով առաջացած թրոմբոցիտոպենիա

430 կուրս քիմիաթերապիայի կուրսերից ՔՅԱԹ-ի վերաբերյալ տեղեկատվությունը հասանելի է եղել 414 դեպքում (96.3%): 131 (31.6%) կուրսի ընթացքում առաջացել է թրոմբոցիտոպենիա; որոնցից սուր լիմֆոբլաստային լեյկեմիայի 77 կուրսերի ժամանակ 42 (42/77-54%), սուր միելոիդ լեյկեմիա (5/5-100%), կրծքագեղձի քաղցկեղի (0/1-0%), քրոնիկ միելոնոցիտար լեյկեմիայի (1/1 - 100%), Յուլիսգի սարկոմայի (12/13-92.3%), հերմինոգեն ուռուցքների (16/42-38.1%), Յոչկիսի լիմֆոմայի (8/165-4.8%), մեդուլոբլաստոմայի (2/6 - 33.3%), նեֆրոբլաստոմայի (0/3 - 0%), նեյրոբլաստոմայի (4/4-100%), ոչ հոջկինյան լիմֆոմայի (31/73-42.5%), օստեոսարկոմայի (9/9-100%), ձվարանի քաղցկեղի (1/4 - 25%), ենթաստամոքսային գեղձի քաղցկեղի (0/6 - 0%) և ռաբդոմիոսարկոմայի (0/5 - 0%):

Թրոմբոցիտների հստակ քանակը հասանելի է եղել 430 քիմիաթերապիայի կուրսերից 405 (94.2%) դեպքում: Ընդհանուր առմամբ, ամբողջ հետազոտական խմբում, քիմիաթերապիայի հետևանքով 4-րդ աստիճանի թրոմբոցիտոպենիա առաջացել է 39 կուրսից հետո (9.6%), 3-րդ աստիճանի թրոմբոցիտոպենիա՝ 28 կուրսից հետո (6.9%), 2-րդ աստիճանի ՔՅԱԹ՝ 35 (8.6%) և 1-ին աստիճանի՝ 29 (7.1%) կուրսերից հետո (Գծապատկեր 5):

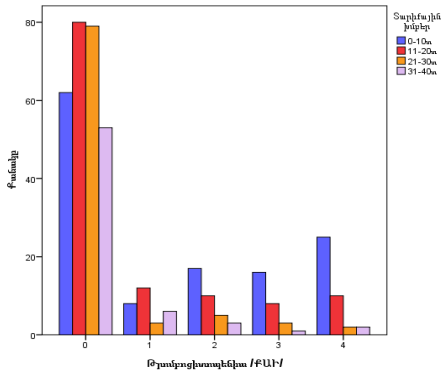


Գծապատկեր 5. Քիմիաթերապիայի հետևանքով առաջացած թրոմբոցիտոպենիայի հաճախականությունը ու նաև ըստ ԶԱԻ սանդղակի

Մեր հետազոտական խմբում, քիմիաթերապիայի կուրսերի ընթացքում, արական սեռի (11.48%) հիվանդների մոտ ԶԱԻ 4-րդ աստիճանի թրոմբոցիտոպենիա դիտվել էր համեմատաբար ավելի հաճախ, քան իգական սեռի (7.653%) հիվանդների մոտ, 3-րդ աստիճանի թրոմբոցիտոպենիա արական և իգական սեռի հիվանդների մոտ առաջացել էր, համապատասխանաբար 6.22% և 7.65%, 2-րդ աստիճանի թրոմբոցիտոպենիա՝ 10.05% և 7.14%, իսկ 1-ին աստիճանի՝ 8.6% և 5.6%: Սակայն վիճակագրական վերլուծությունը չկարողացավ ցույց տալ վիճակագրորեն հավաստի կոռելյացիա հիվանդի սեռի և թրոմբոցիտոպենիայի ծանրության աստիճանի միջև ($p=0.274$): Չարկ է նշել, որ թրոմբոցիտոպենիայի ծանրության աստիճանը հաշվարկվել է ըստ քիմիաթերապիայի կուրսից հետո առաջացած թրոմբոցիտոպենիայի ամենացածր արժեքի, այսինքն՝ Նադիրի:

Ըստ Փիրսոնի կոռելյացիոն մեթոդի, հիվանդի տարիքի և քիմիաթերապիայից հետո ծայրամասային արյան մեջ թրոմբոցիտների Նադիրի միջև գոյություն ունի վիճակագրորեն հավաստի ($p<0.001$) դրական կոռելյացիա ($r=0.322$): Սա նշանակում է, որ տարիքի աճին զուգահեռ քիմիաթերապիայի հետևանքով առաջացած թրոմբոցիտոպենիայի ծանրությունը նվազում է:

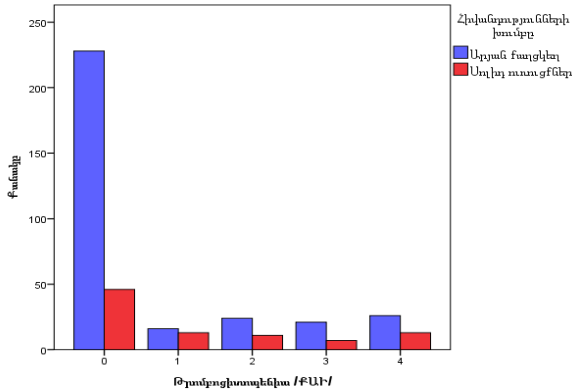
Ըստ տարիքային խմբերի, քիմիաթերապիայի հետևանքով առաջացած թրոմբոցիտոպենիայի 4-րդ աստիճան առավել հաճախ գրանցվել է 0-10 և 11-20 տարեկանների խմբերում, համապատասխանաբար, 64.1% և 25.6%: 3-րդ աստիճանի ԶԱԻ և սառավել հաճախ դիտվել է 0-10 և 11-20 տարեկան խմբում՝ 57.1% և 28.6% (Գծապատկեր 6; $p<0.001$): Ըստ վիճակագրական վերլուծության, հիվանդի տարիքային խմբերի և ըստ ԶԱԻ թրոմբոցիտոպենիայի ծանրության աստիճանի միջև առկա է վիճակագրորեն հավաստի, բացասական կոռելյացիա, այսինքն՝ բարձր տարիքային խմբերին բնորոշ էր թրոմբոցիտոպենիայի ծանրության ցածր աստիճան ($p<0.001$, $r=0.-326$):



Գծապատկեր 6. ՔՅԱԹ-ի հաճախականությանը ու նա ըստ տարիքային խմբերի

Ըստ առաջնային չարորակ նորագոյացությունների, մեր հետազոտական խմբում, արյունաստեղծ հյուսվածքի չարորակ ուռուցքների քիմիաթերապևտիկ կուրսերի ժամանակ թրոմբոցիտոպենիայի առաջացման հաճախականությունը ավելի բարձր էր, քան սուլիդ ուռուցքների դեպքում ($p=0.001$): 1-ին աստիճանի թրոմբոցիտոպենիա արյունաստեղծ հյուսվածքի չարորակ նորագոյացությունների դեպքում առաջացել է 55.2%, իսկ սուլիդ ուռուցքների դեպքում՝ 44.8% ժամանակ, 2-րդ աստիճանի թրոմբոցիտոպենիա, համապատասխանաբար, 68.6% և 31.4%, 3-րդ աստիճանի՝ 75% և 25%, 4-րդ աստիճանի թրոմբոցիտոպենիա՝ 66.7% և 33.3% (Գծապատկեր 7):

Մինչև քիմիաթերապևտիկ կուրսը, ճառագայթային բուժում ստացած հիվանդների 31 քիմիաթերապևտիկ կուրսերից 21-ն ուղեկցվել է թրոմբոցիտոպենիայի առաջացումով (68%), իսկ նախկինում ճառագայթային բուժման չենթարկված հիվանդների 383 քիմիաթերապևտիկ կուրսերից՝ միայն 110-ի ժամանակ է թրոմբոցիտոպենիա առաջացել (28.7%), ինչն էլ իր հերթին նշանակում է, որ մինչև քիմիաթերապևտիկ հիվանդի ստացած ճառագայթային բուժման և քիմիաթերապևտիկ հետևանքով առաջացած թրոմբոցիտոպենիայի միջև առկա է վիճակագրորեն հավաստի կոռելյացիա ($p=0.001$):



Գծապատկեր 7. ՔՅԱԹ-ի հաճախականությունը և նրա արյունազեղվածության և սուր լսողականության դեպքում (p=0.001)

Նախկինում ճանաչված թրոմբոցիտոպենիան ավելի հաճախ է գրանցվել, համապատասխանաբար, 13.3% և 20%, իսկ ճանաչված թրոմբոցիտոպենիան չստացած խմբերում 3-րդ և 4-րդ աստիճանի ՔՅԱԹ՝ 6.4% և 8.8% դեպքերում (p<0.001), ինչից կարելի է եզրակացնել, որ նախկինում տարած ճանաչված թրոմբոցիտոպենիան ընդհանուր է հանդիսանում կլինիկորեն նշանակալի թրոմբոցիտոպենիայի առաջացման համար: Ինչ վերաբերվում է, նախկինում (ևույն ախտորոշման ժամանակահատվածում) քիմիաթերապիայի կուրսերի քանակի և քիմիաթերապիայի հետևանքով առաջացած թրոմբոցիտոպենիայի ծանրության աստիճանի միջև առկա կոռելյացիային, որևէ վիճակագրորեն հավաստի կապ չի հայտնաբերվել (p=0.193):

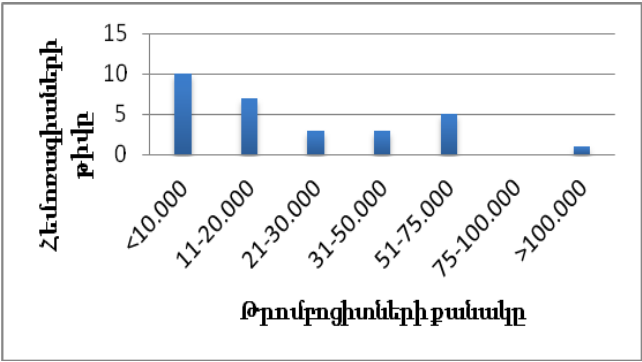
Սուր միելոիդ լեյկեմիայի երեք սխեմաների օգտագործման դեպքում էլ (5+2; 7+3; ADE) թրոմբոցիտոպենիայի առաջացումը ուղեկցել է բոլոր քիմիաթերապևտիկ կուրսերին, ինչպես նաև բոլոր դեպքերում էլ գրանցվել է 4-րդ աստիճանի թրոմբոցիտոպենիա: Սուր լիմֆոբլաստային լեյկեմիայի տարբեր քիմիաթերապևտիկ սխեմաների օգտագործման դեպքում ՔՅԱԹ-ի առաջացման հաճախականությունը տատանվել է 44%-ից (ALL BFM 2000) մինչև 80% (ALL REZ BFM95) և 100% (GM-ALL 2003): Ոչ հոջկինյան լիմֆոմաների դեպքում ՔՅԱԹ-ի հաճախականությունը տատանվել է 0%-ից (CHOEP-14, CHOEP-21, CHOP-14, CHOP-21) մինչև 73% (B-NHL-BFM95): Հոջկինի լիմֆոմայի ABVD (0%), COPDAD (0%), COPP (0%), OEPA (0%), OPPA (0%), BEACOPP-14 (55.5%), և BEACOPP-21 (4%): Հերմիտոգեն ուռուցքների բուժման BEP սխեմայի դեպքում ՔՅԱԹ-ի հայտնաբերվել է 38.5% դեպքերում: Օստեոարկոմայի բուժման IC և AP սխեմաների օգտագործման դեպքում, բոլոր քիմիաթերապևտիկ կուրսերի ժամանակ առաջացել է թրոմբոցիտոպենիա:

Արյունահոսություն

Հետազոտության ընթացքում 430 քիմիաթերապևտիկ ցիկլից միայն 31-ի (7.2%) ժամանակ է գրանցվել արյունահոսություն:

Գերակշռող մասը եղել են արյունահատեղծ հյուսվածքի չարորակ նորագոյացություններով հիվանդների քիմիաթերապևտիկ կուրսերի ընթացքում՝ սուր միելոիդ լեյկեմիայի (83%) և սուր լիմֆոբլաստային լեյկեմիայի՝ (17.5%), իսկ սուիդ ուռուցքներից ամենահաճախ՝ օստեոսարկոմայի՝ (44%): Յեմոռագիաներից մեծամասնությունը եղել են ըստ ԱՅԿ սանդղակի 1-ին աստիճանի՝ 67%; այնուհետև 2-րդ աստիճանի՝ 23%, 3-րդ աստիճանի՝ 7%, և 4-րդ աստիճանի՝ 3%: Արյունահոսության միջին տևողությունը եղել է 5.6 օր: Ամբողջ հետազոտական խմբում գրանցվել է ներգանգային կամ մակերիկամային (տվյալ դեպքում՝ ներգանգային) արյունահոսության ընդամենը մեկ դեպք՝ ինչն ունեցել է լետալ ելք: Դեպքը գրանցվել է նոր արտորոշված սուր միելոիդ լեյկեմիայով 18 տարեկան իգական սեռի հիվանդի մոտ, ում մոտ քիմիաթերապիայի հետևանքով առաջացել է 4-րդ աստիճանի թրոմբոցիտոպենիա ըստ ՔԱԻ սանդղակի՝ թրոմբոցիտների նադիրը եղել է 17,490/լ, ով ստացել է քիմիաթերապևտիկ բուժում ըստ ADE սխեմայի:

Թրոմբոցիտների քանակից կախված արյունահոսության առաջացման հաճախականությունը պատկերված է Գծապատկեր 8-ում, համաձայն որի՝ թրոմբոցիտների <10,000/լ քանակի դեպքում գրանցվել է հեմոռագիայի 10 դեպք, 11 – 20,000/լ –ի ժամանակ՝ 7 դեպք, 21-30,000/լ -ի և 31-50,000/լ -ի ժամանակ՝ 3-ական դեպք, 51-75,000/լ -ի ժամանակ՝ 5 դեպք և >100,000/լ -ի թրոմբոցիտների քանակի ժամանակ՝ 1 դեպք:



Գծապատկեր 8. Յեմոռագիաների թիվը՝ առաջացած թրոմբոցիտների որոշակի քանակից ցածր մակարդակի դեպքում

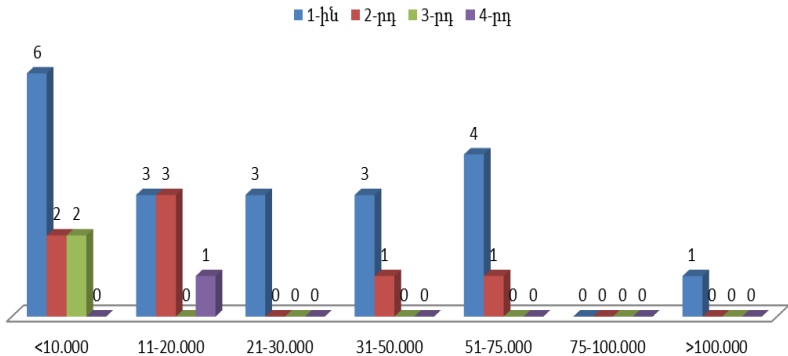
Գծապատկեր 9-ում և 10-ում պատկերված է հեմոռագիաների թվի և ծանրության (ԱՅԿ և Վեբերի սանդղակներ) կապը թրոմբոցիտոպենիայի աստիճանի հետ: Համաձայն Վեբերի և գործընկերների կողմից մշակված արյունահոսության գնահատման սանդղակի, կլինիկորեն նշանակալի, այսինքն՝ 2-րդ աստիճանի արյունահոսության 2 դեպք գրանցվել է ծայրամասային արյան մեջ թրոմբոցիտների <10,000/լ բացարձակ թվի դեպքում և 1 դեպք՝ 11 – 20,000/լ -ի դեպքում: Թրոմբոցիտների

այլ՝ ավելի բարձր արժեքների դեպքում կլինի կորեն նշանակալի արյունահոսությունը և չի գրանցվել:

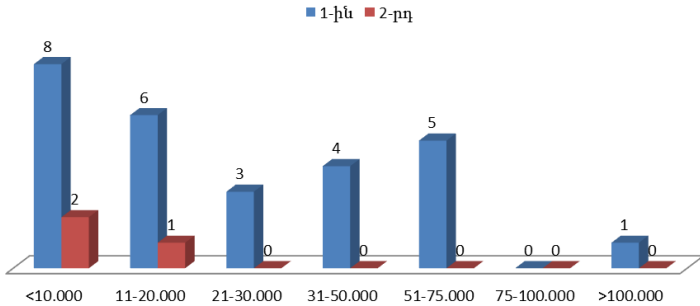
Թրոմբոցիտների փոխներարկում

Ամբողջ հետազոտական խմբում, միայն 30 քիմիաթերապևտիկ (7%) կուրսերի ընթացքում է կատարվել է թրոմբոցիտար փոխներարկում: Բոլոր 30 դեպքերում էլ օգտագործվել է թրոմբոցիտար զանգված՝ միջինը 4 [1-10] թրոմբոցիտար զանգված յուրաքանչյուր հիվանդին: Լրացուցիչ, նաև 3 կուրսի ընթացքում հիվանդին փոխներարկվել է 1-ական մեկ դոնորի աֆերեզից ստացված թրոմբոցիտներ, և 2 կուրսի ընթացքում՝ 2-ական՝ մեկ դոնորից ստացված թրոմբոցիտներ: Աղյուսակ 10-ում ներկայացված են բոլոր 30 քիմիաթերապևտիկ կուրսերի ընթացքում կատարված թրոմբոցիտար զանգվածների փոխներարկումների մանրամասները: Աղյուսակից երևում է, որ չնայած, մեծամասամբ, կատարված թրոմբոցիտար զանգված/ների փոխներարկումների արդյունքում թրոմբոցիտների բացարձակ թիվը բարձրացել է, որոշ դեպքերում այն աննշան է փոխվել կամ մնացել է անփոփոխ: Դա կարող է պայմանավորված լինել թրոմբոցիտար զանգվածի փոխներարկումային անհրաժեշտ քանակի անհասանելիությամբ, այսինքն, անհրաժեշտ քանակի թրոմբոցիտար զանգված որոշ հիվանդներ չեն կարողացել ստանալ:

Մեր հետազոտական խմբում, թրոմբոցիտների փոխներարկումների ընթացքում հետփոխներարկումային բարդություններ հիվանդների մոտ չեն գրանցվել: Չարկ է նաև նշել, որ փոխներարկված թրոմբոցիտներից և ոչ մեկը չի եղել ճառագայթված, քանի որ արյան բաղադրամասերի ճառագայթումը հասանելի չէ Չայաստանում:



Գծապատկեր 9. Չեմոնազիաների թիվը և ծանրությունը ըստ ԱՅԿ



Գծապատկեր 10. Հեմոռագիաների թիվը և ծանրությունը ըստ Վեբերի սանդղակի

ԵՐԱԿԱՏՈՒ ԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Երեխաների և երիտասարդների շրջանում քիմիաթերապիայի հետևանքով առաջացած թրոմբոցիտոպենիայի ծանրության աստիճանի և հիվանդի տարիքի միջև առկա է հակադարձ համեմատական հավաստի կապ ($p < 0.001$, $r = -0.326$):
2. Ճայրամաային արյան մեջ 20.000/լ-ից ցածր թրոմբոցիտների արժեքների դեպքում արյունահոսությունն ռիսկը աճում է:
3. Մինչև քիմիաթերապիան հիվանդի ստացած ճառագայթային բուժման և քիմիաթերապիայի հետևանքով առաջացած թրոմբոցիտոպենիայի միջև առկա է վիճակագրորեն հավաստի կապ ($p = 0.001$): Նախկինում ճառագայթային բուժում ստացած հիվանդների մոտ, ԶՀԱԹ-ն ավելի հաճախ է առաջանում (68% ճառագայթային բուժում ստացածի դեպքում, և 28.7% չստացածի, այսինքն՝ 2.4 անգամ ավելի հաճախ):
4. Երեխաների և երիտասարդների շրջանում ԶՀԱԹ-ի հետևանքով առաջացող կլինիկորեն նշանակալի արյունահոսությունը հազվադեպ բարդությունն է (<1% մեր հետազոտական խմբում); հիմնականում առաջանում է ԱՅԿ 1-ին և 2-րդ աստիճանի արյունահոսություն:

ԳՐԵՆԱԿԱՆ ԱՄԱՋԱՐԿՈՒ ԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Արյունաստեղծ հյուսվածքի չարորակ հիվանդություններով և սուլիդ ուռուցքներով հիվանդների մոտ արյունահոսության ծանրության չափման համար Վեբերի և գործընկերների կողմից մշակված սանդղակը (Webert, Kathryn E. et al. 2012. “A New Tool to Assess Bleeding Severity in Patients with Chemotherapy-Induced Thrombocytopenia.” *Transfusion* 52(11):2466–74; quiz 2465) բավականին հարմարավետ ու ղրին մեթոդ է:
2. Ճայրամաային արյան մեջ թրոմբոցիտների բացարձակ թվի 10,000/լ-ից իջեցման դեպքում նպատակահարմար է առավել ուշադիր գնահատել արյունահոսության ռիսկը, մասնավորապես, սուր միելոիդ էլեյկեմիայի դեպքում

3. Քիմիաթերապիա ստացող երեխաների և երիտասարդների շրջանում թրոմբոցիտոպենիայի վարման «ըստ պահանջի» կամ բուժական թրոմբոցիտների փոխներարկման մոտեցումը կարող է համարվել անվտանգ և արդարացի մոտեցում: Թրոմբոցիտարգանգվածի կանխարգելիչ փոխներարկումը կարող է նշանակալից ունեննել սուր միելոիդ լեյկեմիայի բուժման դեպքում:

Արևևախոսույան շրջանակներում հրապարակված աշխատանքներ

1. **Tamamyan G.N., Danielyan S.H., Zohrabyan D.G., Safaryan L.L., Harutyunyan L.A., Avagyan A.T., Sargsyan L.R., Hakobyan L.S., Voskanyan A.A.** Chemotherapy-associated thrombocytopenia in breast cancer patients: a retrospective hospital-based cohort study // Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2014, 12, S. 1, p.51
2. **Չոհրաբյան Դ.Գ., Դանիելյան Ս.Յ., Սահարյան Լ.Լ., Զարուբյան Լ.Ա., Ավագյան Ա.Ս., Զախարյան Գ.Ս., Թամամյան Գ.Ն., Սարգսյան Լ.Ռ., Ռսկանյան Ա.Ա., Զակոբյան Լ.Ս., Իսկանյան Ս.Ս., Առաքելյան Ս.Ս.** Կրծքագեղձի քաղցկեղով հիվանդների բուժման տվյալները «Մուրացան» Զիվանդանոցային Զամաիրի Քիմիաթերապիայի կլինիկայում // Տեսական և Կլինիկական Բժշկության Զարգեր, 2014, 17, N1 (87), 21 -24
3. **Tamamyan G.N., Danielyan S.H., Safaryan L.L., Zohrabyan D.G., Sargsyan L.R., Voskanyan A.A., Hakobyan L.S., Harutyunyan L.A., Avagyan A.T., Bardakchyan S.G.** Platelet transfusions at the clinic of chemotherapy: a hospital-based cohort study // Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2015, 13, S. 2, p.469
4. **Tamamyan G.N., Danielyan S.H., Lambert M.P.** Chemotherapy Induced Thrombocytopenia in Pediatric Oncology // Critical Reviews in Oncology/Hematology, 2016 March, 99, pp 299-307
5. **Avagyan A.T., Danielyan S.H., Voskanyan A.A., Sargsyan L.R., Hakobyan L.S., Zohrabyan D.G., Safaryan L.L., Harutyunyan L.A., Bardakchyan S.G., Iskanyan S.S., Arakelyan S.S., Tamamyan G.N.** Treating Adults with Hodgkin Lymphoma in Developing World: a Hospital-Based Cohort Study from Armenia // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2016, 17 (1), pp 101 – 104
6. **Tamamyan G.N., Kantarjian H.M., Sasaki K., McClain K., Allen C., Pierce S., Cortes J., Konopleva M.Y., Garcia-Manero G., Rytting M., Jain N., Abdellal W., Konoplev S., Daver N.** Malignancy-Associated HLH in Adults: Relation to Hemophagocytosis, Characteristics, and Outcomes // Cancer, 2016, May 31, pp 1-10
7. **Թամամյան Գ.Ն.,** Թրոմբոցիտների փոխներարկումը քիմիաթերապիայի կլինիկայում // Տեսական և Կլինիկական Բժշկության Զարգեր, 2016թ., 19, N3 (106), 75 -77
8. **Թամամյան Գ.Ն.,** Քիմիաթերապիայի հետևանքով առաջացած թրոմբոցիտոպենիան երեխաների և երիտասարդների շրջանում // Տեսական և Կլինիկական Բժշկության Զարգեր, 2016թ. 19, N4 (107), 3-7
9. **Mkhitaranyan S.G., Bardakchyan S.G., Danielyan S.H., Avagyan A.T., Sargsyan L.R., Hakobyan L.S., Iskanyan S.S., Voskanyan A.A., Zohrabyan D.G., Safaryan L.L., Harutyunyan L.A., Tamamyan G.N.** Chemotherapy induced thrombocytopenia in children and young adults with hematologic malignancies // Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia, Society of Hematologic Oncology Annual Meeting 2016, Houston, TX, USA, RES-151

SUMMARY

GEVORG N. TAMAMYAN

FEATURES OF CHEMOTHERAPY INDUCED THROMBOCYTOPENIA IN CHILDREN AND YOUNG ADULTS

Chemotherapy induced thrombocytopenia has long been recognized as a significant complication of cancer therapy, but there is still lack of consensus about the optimal approach to prophylaxis and/or treatment of this important morbidity; some physicians transfuse platelets when the peripheral blood platelet count drops below $10 \times 10^3/\mu\text{L}$ or $20 \times 10^3/\mu\text{L}$, while others use higher or lower cut off levels, and some transfuse platelets only on demand, i.e. in case of bleeding. Many studies have been conducted to address this issue, but still many questions remain unanswered.

For chemotherapy induced thrombocytopenia (CIT) in children and young adults, since there are very few studies dedicated to this population, the knowledge gap is even larger and no final conclusions or pediatric evidence based guidelines are available. Those guidelines that are available consist mostly of experts' personal opinions and data extrapolated from the adult studies. Nowadays, platelet transfusion is the most accepted and widely used method to treat this complication and, indeed, one of the most common indications of platelet transfusion is myelosuppressive chemotherapy. Unfortunately, the data in this area is quite limited, and the knowledge gap is even larger from the countries with limited resources.

The aim of the study is to estimate the frequency and features of chemotherapy induced thrombocytopenia and associated clinically significant bleeding in children and young adults.

Thrombocytopenia was defined as a decrease of platelet count below $<100 \times 10^9/\text{L}$. To measure the severity of thrombocytopenia we used NCI grading criteria (grade 1 - $75 - 100 \times 10^9/\text{L}$, grade 2 - $50 - 74 \times 10^9/\text{L}$, grade 3 - $25 - 49 \times 10^9/\text{L}$, grade 4 - $< 25 \times 10^9/\text{L}$). For assessing bleeding WHO scale (0 = no bleeding, 1 = no petechiae, 2 = mild blood loss, 3 = gross blood loss, 4 = debilitating blood loss) and Bleeding Severity Measurement Scale (BSMS) by Webert et al. were used

For this retrospective, hospital-based study, children (0-18y) and young adults (19-40y) with different types of solid tumors and hematologic malignancies who received chemotherapy at the Clinic of Chemotherapy of Muratsan Hospital Complex of Yerevan State Medical University were identified from the patients' database and included in the study (overall 122 patients). Mean age of the patients was 19 years [1-40y], from which 42 patients 0-10y old, 32 patients 11-20y, 21 patients 21-30y and 27 patients 31-40y old. 91 (75%) patients had hematologic malignancy, and 31 (25%) presented with solid tumor.

Overall the whole group of patients received 430 chemotherapy cycles, from which the information about the CIT was available for 414 cycles (96.3%). During 131 (31.6%) chemotherapy cycles patients developed CIT, from which in acute lymphoblastic leukemia

54% (during 42 cycles from 77), acute myeloid leukemia (5/5 - 100%), breast cancer (0/1 - 0%), chronic myelomonocytic leukemia (1/1 - 100%), Ewing sarcoma (12/13 - 92.3%), germ cell tumors (16/42 - 38.1%), Hodgkin lymphoma (8/165 - 4.8%), medulloblastoma (2/6 - 33.3%), nephroblastoma (0/3 - 0%), neuroblastoma (4/4 - 100%), non-hodgkin lymphoma (31/73 - 42.5%), osteosarcoma (9/9 - 100%), ovarian cancer (1/4 - 25%), pancreatic cancer (0/6 - 0%) and rhabdomyosarcoma (0/5 - 0%).

In our cohort, grade 4 thrombocytopenia was developed in 9.6% of chemotherapy cycles, grade 3 - 6.9%, grade 2 - 8.6% and grade 1 - 7.1%.

Grade 3 and grade 4 thrombocytopenia, accordingly, was documented in 57.1% and 64.1% in 0-10 years old and 28.6% and 25.6% in 11-20 years old groups. The study revealed statistically significant negative correlation ($p < 0.001$, $r = -0.326$) between the age of the patient and the severity of chemotherapy induced thrombocytopenia, meaning the severity of thrombocytopenia is decreasing with the age.

In our study group, CIT was more frequent in hematologic malignancies, than in solid tumors ($p = 0.001$). Grade 1 thrombocytopenia in hematologic malignancies group was 55.2%, in solid tumors 44.8%, grade 2 thrombocytopenia, accordingly 68.6% and 31.4%, grade 3 - 75% and 25%, and grade 4 - 66.7% and 33.3%.

Another important finding of the study was that the patients, who previously were exposed to radiation therapy, were more likely to develop CIT - 68%, than those, who haven't received radiation therapy - 28.7% ($p = 0.001$).

From 430 cycles of chemotherapy only 31 (7.2%) cycles reported to have a bleeding incidence. Majority were during the acute myeloid (83%) and acute lymphoblastic (17.5%) leukemia chemotherapy cycles, as well as osteosarcoma (44%). Most of hemorrhages were WHO grade 1 - 67%, than grade 2 - 23%, grade 3 - 7% and grade 4 - 3%. Mean duration of bleeding was 5.6 days.

During chemotherapy cycles, when patient's platelets were $< 10,000/L$ - 10 cases of haemorrhage was documented, 7 cases in $11-20,000/L$, 3 cases in $21 - 30,000/L$ and 31 - $50,000/L$, 5 cases in $51-75,000/L$ and 1 in $> 100,000/L$.

According to the BSMS by Webert et al. clinically significant bleeding was documented in 2 cases when the platelet count was $< 10,000/L$ and 1 case in $11-20,000/L$.

Within all study group only during 30 (7%) chemotherapy cycles platelet transfusions were performed and no post-transfusion reaction were documented.

As a result of the study we concluded, that although chemotherapy induced thrombocytopenia is a common complication of cancer therapy, clinically significant thrombocytopenia and bleeding are quite rare. Below $10,000/L$ of platelet count the risk of bleeding is increasing, especially in AML patients. There was also a statistically significant correlation between the severity of thrombocytopenia and patient's age. Overall, "on demand" approach of platelet transfusions may be considered a reasonable choice in children and young adults with cancer; for AML patients prophylactic approach seemed to be more suitable.

РЕЗЮМЕ

ТАМАМЯН ГЕВОРК НАИРИЕВИЧ

ОСОБЕННОСТИ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ ИНДУЦИРОВАННОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ У ДЕТЕЙ И У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Химиотерапией-индуцированная тромбоцитопения (ХИТ) давно известна как важное осложнение при лечении раковых заболеваний, однако до сих пор отсутствует консенсус по поводу оптимального подхода к профилактике и/или лечению этого осложнения: одна группа врачей переливают тромбоциты, когда в периферической крови число тромбоцитов падает ниже $10 \times 10^9/\text{л}$ или $20 \times 10^9/\text{л}$, в то же время другая группа использует более высокую или низкую границу, а также есть врачи, которые делают трансфузию тромбоцитов только при необходимости, то есть, когда есть кровотечение. Много исследований было проведено по этому вопросу однако довольно много вопросов по сей день остаются открытыми.

По поводу ХИТ у детей и у пациентов молодого возраста, очень мало работ были адресованы этой популяции больных, данные более скудны, и руководства основанные на доказательной медицине отсутствуют. Существующие инструкции в большинстве случаев основаны на персональных рекомендациях экспертов и на данных исследований проведенных среди взрослых пациентов.

На сегодняшний день трансфузия тромбоцитов является самым распространенным методом лечения ХИТ, и, надо отметить, что одной из самых распространенных индикаций переливания тромбоцитов является миелосупрессивная химиотерапия. К сожалению данные в этой области довольно скудны, особенно по вопросам профилактики и/или лечения химиотерапией-индуцированной тромбоцитопенией в развивающихся странах.

Целью данного исследования заключается в изучении частоты встречаемости и особенностей химиотерапией-индуцированной тромбоцитопении и ассоциированного клинически-значимого кровотечения у детей и у пациентов молодого возраста.

Тромбоцитопения была определена как снижение числа тромбоцитов ниже $<100 \times 10^9/\text{л}$. Для измерения тяжести тромбоцитопении мы использовали шкалу по NCI (1 степень - $75 - 100 \times 10^9/\text{л}$, 2 степень - $50 - 74 \times 10^9/\text{л}$, 3 степень - $25 - 49 \times 10^9/\text{л}$, 4 степень - $<25 \times 10^9/\text{л}$). Для мониторинга кровотечения шкала ВОЗ была использована, а также Шкала для Измерения Тяжести Кровотечения разработанная Вебертом и коллегами.

Для этого исследования дети (0-18л) и молодые люди (19-40л) с разными солидными опухолями и онкогематологическими заболеваниями, которые получили химиотерапию в Клинике Химиотерапии Больничного Комплекса Мурацан Ереванского Государственного Университета, с 1-ого января 2008 г по 31 декабря 2015г, были включены в исследование (в общем 122 пациентов). Средний возраст больных 19 лет [1-40л], из которых 42 пациента 0-10л, 32 пациента 11-20л, 21 пациентов 21-30л, и 27 пациентов 31-40 лет. У 91 (75%) пациентов было онкогематологическое заболевание, а у 31 (25%) больного солидная опухоль.

В общем, вся группа вместе получила 430 курсов химиотерапии, из которых информация по ХИТ была при 414 курсах (96.3%). Во время 131 (31.6%) химиотерапев-

тических курсах у пациентов была констатирована ХИТ, из которых при острой лимфобластной лейкемии 54% (при 42 циклах из 77), острой миелоидной лейкемии (5/5 – 100%), раке молочной железы (0/1 – 0%), хронической миеломоноцитарной лейкемии (1/1 – 100%), саркоме Юинга (12/13 – 92.3%), герминогенных опухолях (16/42 – 38.1%), лимфоме Ходжкина (8/165 – 4.8%), медуллобластоме (2/6 – 33.3%), нефробластоме (0/3 – 0%), нейробластоме (4/4 – 100%), неходжкинских лимфомах (31/73 – 42.5%), остеосаркоме (9/9 – 100%), раке яичников (1/4–25%), раке поджелудочной железы (0/6 – 0%) и рабдомиосаркоме (0/5 – 0%). В нашей группе, тромбоцитопения 4-ой степени была констатирована при 9.6% химиотерапевтических циклов, 3-ей степени – 6.9%, 2-ой степени – 8.6%, и 1-ой степени – 7.1%.

Тромбоцитопении 3-ей и 4-ой степени, соответственно, были документированы у 57.1% и 64.1% больных 0-10 лет, 28.6% и 25.6% у больных 11-20 лет. Исследование показало статистически значимую негативную корреляцию ($p < 0.001$, $r = -0.326$) между возрастом больного и тяжестью ХИТ, которое означает, что с возрастом тяжесть химиотерапией-индуцированной тромбоцитопении снижается.

В нашей исследовательской группе, ХИТ чаще встречалась при онкогематологических заболеваниях, чем при солидных опухолях ($p = 0.001$). Тромбоцитопения 1-ой степени в онкогематологической группе была 55.2%, а при солидных опухолях 44.8%, 2 степень, соответственно, 68.6% и 31.4%, 3 степень – 75% и 25%, а 4 степень – 66.7% и 33.3%.

Другая важная находка исследования, что пациенты которые получили радиационную терапию более склонны к развитию ХИТ – 68%, чем те которые не получали радиационную терапию – 28.7% ($p = 0.001$). Из 430 циклов химиотерапии, только при 31 (7.2%) было развито кровотечение. Большинство было при острой миелоидной (83%) и острой лимфобластной (17.5%) лейкемии, а также при остеосаркоме (44%). В основном кровотечение было 1-ой степени (по шкале ВОЗ) – 67%; 2-ой степени 23%, 3-ей степени – 7%, и 4-ой степени – 3%. В среднем кровотечение длилось 5.6 дней. Во время химиотерапевтических циклов, когда у пациентов число тромбоцитов было $< 10,000/л$ – 10 случаев кровотечения были документированы, 7 случаев при $11-20,000/л$, по 3 случаев при $21 – 30,000/л$ и $31 – 50,000/л$, 5 случаев при $51-75,000/л$ и 1 случай при $> 100,000/л$.

По шкале Веберта, клинически-значимое кровотечение было развито в 2 случаях когда число тромбоцитов было $< 10,000/л$ и в 1 случае при $11-20,000/л$.

Во всей исследовательской группе, только при 30 (7%) химиотерапевтических циклах была сделана трансфузия тромбоцитов, и никаких пост-трансфузионных реакций не было выявлено.

В результате исследования, мы пришли к выводу, что не смотря на то, что ХИТ является довольно частым осложнением лечения раковых заболеваний, клинически-значимая тромбоцитопения и клинически-значимое кровотечение довольно редки. При числе тромбоцитов ниже $10,000/л$ риск кровотечений повышается, особенно при острой миелоидной лейкемии. Также, было выявлено статистически значимую корреляцию между возрастом больного и тяжестью тромбоцитопении. В общей сложности, терапевтический подход трансфузий тромбоцитов может считаться адекватным выбором у детей и у пациентов молодого возраста с раковыми заболеваниями. У больных с ОМЛ профилактический подход виднеется более подходящим.