

ԵՐԵՎԱՆԻ Մ. ՀԵՐԱՑՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

ԲԱՐԽՈՒԴԱՐՅԱՆ ԱՆՈՒՇ ԼԵՎՈՆԻ

**ՄՐՏԱՄԿԱՆԻ ԿԱՌՈՒՑՎԱԾՔԱՅԻՆ և ՖՈՒՆԿՑԻՈՆԱԼ
ԱՌԱՆՁՆԱՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ՔԱՂՑԿԵՂԱՅԻՆ ԿԱԽԵՔՍԻԱՅՈՎ
ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՄՈՏ**

ԺԴ.00.04 “Սրտաբանություն” մասնագիտությամբ
բժշկական գիտությունների թեկնածուի
գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսության

ՍԵՂՄԱԳԻՐ

ԵՐԵՎԱՆ - 2018

ЕРЕВАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. М. ГЕРАЦИ

БАРХУДАРЯН АНУШ ЛЕВОНОВНА

**СТРУКТУРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МИОКАРДА
У БОЛЬНЫХ РАКОВОЙ КАХЕКСИЕЙ**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности
14.00.04 - “Кардиология”

Ереван - 2018

Ատենախոսության թեման հաստատվել է Երևանի Մ. Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի գիտակոորդինացիոն խորհրդի 2014թ., հուլիսի 2-ի թիվ 6 նիստում

Գիտական ղեկավար՝ Բ.գ.դ., պրոֆեսոր Հ.Ս. Սիսակյան

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝ Բ.գ.դ., պրոֆեսոր Ա.Վ. Աստվածատրյան
Բ.գ.թ., դոցենտ Վ.Ռ. Տեր-Գրիգորյան

Առաջատար կազմակերպություն՝ Լ.Ա. Հովհաննիսյանի անվան
Սրտաբանության ԳՀԻ ՓԲԸ

Պաշտպանությունը կայանալու է 2018թ. դեկտեմբերի 6-ին ժ. 14⁰⁰-ին Երևանի Մ. Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանում գործող ՀՀ ԲՈԿ-ի «Թերապիա-028» մասնագիտական խորհրդում (0025, ք. Երևան, Կորյունի փող. 2):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ Երևանի Մ. Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի գրադարանում:

Սեղմագիրն առաքված է 2018 թ. հոկտեմբերի 26-ին:

Մասնագիտական խորհրդի
գիտական քարտուղար



Բ.գ.դ. Լ.Գ. Թունյան

Тема диссертации утверждена на заседании научно-координационного совета Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци 2 июля, 2014г., N 6

Научный руководитель:

д.м.н., профессор А.С. Сисакян

Официальные оппоненты:

д.м.н., профессор А.В. Аствацатрян

к.м.н., доцент В.Р. Тер-Григорян

Ведущая организация:

НИИ Кардиологии им. Л.А. Оганесяна

Защита диссертации состоится 6 декабря 2018г. в 14:00 на заседании специализированного совета ВАК РА «Терапия-028» при Ереванском государственном медицинском университете им. М. Гераци (0025, г. Ереван, ул. Корюна 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци.

Автореферат разослан 26 октября 2018г.

Ученый секретарь
специализированного совета



д.м.н. Л.Г. Тунян

ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ

Թեմայի արդիականությունը. Կախեքսիան համախտանիշ է, որը բնորոշվում է հյուծվածությամբ, մկանային ատրոֆիայով, դյուրհոգնածությամբ, ֆիզիկական թուլությամբ և ախորժակի արտահայտված բացակայությամբ: Այն դրսևորվում է նյութափոխանակության խանգարումներով, մարմնի քաշի կորստով, մկանների և ներքին օրգանների ապաճմամբ: Կախեքսիան կարող է զարգանալ համակարգային հիվանդությունների, շաքարային դիաբետի, կանգային սրտային անբավարարության (ՍԱ), թոքերի խրոնիկ օբստրուկտիվ հիվանդության, ՁԻԱՀ-ի, երկամային անբավարարության և քաղցկեղի ժամանակ [Marcell, 2003; Sukhanov et al., 2011; Kazemi-Bajestani et al., 2014]: Քաղցկեղային կախեքսիան (ՔԿ) հանդիսանում է բազմագործոն պարանեոպլաստիկ համախտանիշ, որը բնութագրվում է անորեքսիայով, սակավարյունությամբ, ճարպային հյուսվածքի և կմախքային մկանների հյուծմամբ և իմունային ֆունկցիայի փոփոխությամբ [Bossola et al., 2006; Antoun et al., 2010; Dodson et al., 2011; Lieffers et al., 2012]: ՔԿ-ն զարգանում է քաղցկեղով հիվանդների 50-80% մոտ, որոնց մահացության մոտավորապես 20% պայմանավորված է կախեքսիայով, այլ ոչ անմիջական ուռուցքով [Tisdale, 2002; Argiles et al., 2014]:

Կլինիկական տեսանկյունից, օրգանիզմի հյուծման գործընթացը կարող է բացասական ազդեցություն ունենալ քաղցկեղով հիվանդների բուժման ընթացքի վրա: Կախեքսիայի զարգացումը նվազեցնում է քիմիոթերապիայի ու ճառագայթային բուժման նկատմամբ նրանց ընկալունակությունը, մեծացնում հետվիրահատական բարդությունների հավանականությունը, արժեզրկում կյանքի որակը և նպաստում հիվանդության անբարենպաստ ելքին [Acharyya, Guttridge, 2007; Murphy, Lynch, 2009]: ՔԿ-ի զարգացման ընթացքում կմախքային մկանների հյուծման մեխանիզմները նկարագրվել են կենդանական մոդելների վրա [Gould et al., 2013; Palus et al., 2014]: Բացահայտվել է, որ կմախքային մկանների ատրոֆիային զուգահեռ զարգանում է սրտամկանի դիսֆունկցիա և ատրոֆիա [Springer et al., 2010; 2014; Cospes, Leinwand, 2011; Xu et al., 2011]: Ավելին, սրտամկանի ֆունկցիայի վատթարացումը ուղեկցվում է ֆիբրոզի առաջացմամբ և միոկարդում ուլտրակառուցվածքային փոփոխություններով [Springer et al., 2010; 2014; Tian et al., 2011; Xu et al., 2011]:

Քաղցկեղով հիվանդների սրտամկանի կառուցվածքային և ֆունկցիոնալ փոփոխությունների վերաբերյալ ուսումնասիրությունները եզակի են [Cramer L et al., 2014; Springer J et al., 2014; Kazemi-Bajestani et al., 2015; Barkhudaryan et al., 2017]: Պարզվել է, որ քաղցկեղով հիվանդների սրտամկանը կարող է ախտահարվել ոչ միայն հիմնական

սրտային հիվանդության, այլև քաղցկեղի կամ դրա բուժման ընթացքում առաջացած բարդությունների հետևանքով [Ewer, Ewer, 2010]: Կախեքսիայի և/կամ քիմիոթերապիայով պայմանավորված կարդիոտոքսիկության արդյունքում հնարավոր է նաև ՍԱ-ն զարգացում, որն իր հերթին կարող է հանգեցնել կախեքսիայի խորացմանը [Kazemi-Bajestani et al., 2014]:

ՔԿ-ով հիվանդների մոտ ի հայտ եկող խրոնիկ ՍԱ-ն կլինիկական ախտանիշների (ոլորոհոգնածություն, հևոց և ֆիզիկական տոլերանտության իջեցում) առկայությունը հիմք է հանդիսացել այն հիպոթեզի, համաձայն որի քաղցկեղով հիվանդների մարմնի քաշի կորուստը ուղեկցվում է սրտամկանի ապաճմամբ [Springer J et al., 2008; 2010; 2014]: Այս երևույթի առկայության հաստատումը հիմք կհանդիսանա սրտամկանի դիսֆունկցիայի կանխարգելմանն ուղղված անհրաժեշտ թերապևտիկ միջամտությունների իրականացման համար: Այսպիսով, քաղցկեղով հիվանդների մոտ սրտամկանի կառուցվածքային և ֆունկցիոնալ առանձնահատկությունների ուսումնասիրմանն ուղղված կլինիկական հետազոտությունները հանդիսանում են արդիական:

Աշխատանքի նպատակը. Հետազոտության նպատակն է բացահայտել ՔԿ-ով հիվանդների մոտ սրտամկանի կառուցվածքային և ֆունկցիոնալ փոփոխությունները և գնահատել դրանց կլինիկական նշանակությունը:

Նպատակի իրականացման համար դրվել են հետևյալ խնդիրները.

1. հավաքագրել թոքերի, ենթաստամոքսային գեղձի և աղեստամոքսային տրակտի քաղցկեղով և ստուգիչ հիվանդների պաթանատոմիական և կլինիկական տվյալները;
2. բացահայտել քաղցկեղով հիվանդների մարմնի զանգվածի ցուցանիշի (ՄՁՑ) և սրտամկանի զանգվածի (ՍՁ), ինչպես նաև ՄՁՑ-ի և փորոքների պատերի հաստության միջև կախվածությունը;
3. վերլուծել կախեկտիկ և ոչ-կախեկտիկ հիվանդների արյան լաբորատոր հետազոտության տվյալները;
4. բացահայտել քաղցկեղով հիվանդների մոտ սրտամկանի ախտահարման գործընթացում ուղեկցող խրոնիկ սիրտ-անոթային հիվանդությունների և հակաքաղցկեղային դեղորայքային բուժման հնարավոր ազդեցությունները;
5. ստացված արդյունքների և գրականության տվյալների հիման վրա գնահատել սրտամկանի ֆունկցիոնալ գործիքային և լաբորատոր ախտորոշիչ ցուցանիշների նշանակությունը;
6. գնահատել ստացված արդյունքների նշանակությունը քաղցկեղով հիվանդների ապրելիության և հիվանդության կլինիկական ելքի վրա:

Աշխատանքի գիտական նորոյթը. Ռետրոսպեկտիվ կլինիկական հետազոտության արդյունքում առաջին անգամ ուսումնասիրվել է թոքերի,

ենթաստամոքսային գեղձի և աղեստամոքսային տրակտի քաղցկեղից մահացած հիվանդների սրտամկանի կառուցվածքային փոփոխությունները: ՄՁՑ-ի և ԱՁ-ի միջև բացահայտված հարաբերակցությունը ցույց է տվել, որ կախեքսիայի զարգացումը ուղեկցվել է սրտամկանի ապաճմամբ: Բացահայտվել է, որ սրտամկանի վրա հակաքաղցկեղային բուժման և ուռուցքի կողմնակի ազդեցությունները առավել արտահայտված են եղել կախեկտիկ հիվանդների մոտ, որը հաստատվել է ԱՁ-ի և փորոքների չափսերի պաթանատոմիական տվյալներով: Պարզվել է, որ քաղցկեղով հիվանդների մոտ ուղեկցող խրոնիկ սիրտ-անոթային հիվանդությունների դեղորայքային բուժումը չի կանխարգելել սրտամկանի ապաճման զարգացման գործընթացը:

Աշխատանքի գործնական նշանակությունը. Առաջարկվում է հակաքաղցկեղային բուժումը սկսելու հետ մեկտեղ ախտորոշման գործիքային և լաբորատոր մեթոդների կիրառմամբ իրականացնել թոքերի, ենթաստամոքսային գեղձի և աղեստամոքսային տրակտի քաղցկեղով հիվանդների սրտամկանի ֆունկցիայի շարունակական գնահատում: Այն մասնավորապես կարևոր է խրոնիկ սրտային ախտաբանություն և սիրտ-անոթային ռիսկի գործոններ ունեցող, ինչպես նաև քիմիոթերապիա և ճառագայթային բուժում ստացող հիվանդների համար:

Ատենախոսության նախնական փորձաքննությունը. Աշխատանքի նախնական փորձաքննությունը իրականացվել է Երևանի Մ. Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի գիտակորդինացիոն խորհրդի 2018թ. հունիսի 6-ի թիվ 3 նիստում: Աշխատանքի հիմնական դրույթները և արդյունքները զեկուցվել են Կիրառական կախեքսիայի գիտահետազոտական կենտրոնի (Բեռլին, Գերմանիա) սեմինարների ընթացքում, «Կախեքսիա, սարկոպենիա և մկանային հյուծում» 8-րդ միջազգային գիտաժողովում (Փարիզ, 4-6 դեկտեմբերի, 2015թ.):

Հրապարակումները. Ատենախոսության թեմայով հայրենական և արտասահմանյան գիտաբժշկական պարբերականներում տպագրվել է 6 գիտական աշխատանք՝ 5 հոդված, որոնցից 4-ը՝ առանց համահեղինակների և 1 թեզիս:

Աշխատանքի կատարման վայրը. Աշխատանքն իրականացվել է «Հերացի» թիվ 1 հիվանդանոցային համալիրի Ընդհանուր և ինվազիվ սրտաբանության կլինիկայում, իսկ 2009-2015թթ.՝ Շարիտե համալսարանական հիվանդանոցի Սրտաբանական բաժանմունքի Կիրառական կախեքսիայի գիտահետազոտական կենտրոնում և Վիրխովի անվան պաթանատոմիայի ինստիտուտում (Բեռլին, Գերմանիա):

Աշխատանքի կառուցվածքը և ծավալը. Ատենախոսությունը կազմված է համակարգչային տեքստի 113 էջից: Այն բաղկացած է Ներածությունից, 3

գրվածներից՝ Գրական ակնարկ, Հետազոտության նյութը և մեթոդները, Ստացված արդյունքների վերլուծություն և քննարկում, ինչպես նաև Եզրակացություններից, Գիտագործնական առաջարկություններից և Գրականության ցանկից: Վերջինս ընդգրկում է 238 արտասահմանյան գիտական աղբյուրներ: Աշխատանքը ներառում է 13 նկար և 6 աղյուսակ:

ԳԼՈՒԽ 1. ԳՐԱԿԱՆ ԱՎՆԱՐԿ

Այս բաժնում քննարկվում են ՔԿ-ի զարգացման մեխանիզմները, նախակլինիկական մոդելներում սրտամկանի ախտահարումը և սրտային կախեքսիայի բուժման ժամանակակից մոտեցումները: Վերլուծվել են քաղցկեղով հիվանդների մոտ խրոնիկ սրտային անբավարարության զարգացման, ՔԿ-ի և խրոնիկ ՍԱ-ն փոխազդեցության, քիմիոթերապևտիկ դեղամիջոցների կարդիոտոքսիկ ազդեցության և սրտամկանի ախտահարման գործընթացում սիրտ-անոթային ռիսկի գործոնների նշանակության վերաբերյալ ժամանակակից գրականության տվյալները:

ԳԼՈՒԽ 2. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹԸ և ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ

Ռետրոսպեկտիվ կլինիկական հետազոտությունը ներառել է թոքերի (58), ենթաստամոքսային գեղձի (60), աղեստամոքսային տրակտի (59) քաղցկեղով և անամնեզում սիրտ-անոթային հիվանդություններ ու քաղցկեղ չունեցող ստուգիչ (42) անհատներ: Քաղցկեղով և ստուգիչ 219 ուսումնասիրված հիվանդների պաթանատոմիական հաշվետվություններից հավաքագրվել և վերլուծվել են ՍՁ-ի, ծախ և աջ փորոքների չափսերը, իսկ հիվանդության պատմագրերից՝ մարմնի քաշի և դեղորայքային բուժման տվյալները, ինչպես նաև արյան լաբորատոր ցուցանիշները:

Պաթանատոմիական տվյալների հավաքագրում. Հավաքագրվել են հետևյալ պաթանատոմիական ցուցանիշները. մարմնի քաշը, ուռուցքի տեղակայումը և մետաստազների առկայությունը, ինչպես նաև հյուսվածքաբանական հետազոտության տվյալները՝ քաղցկեղի տեսակը և դասակարգումը: Հիվանդների մարմնի քաշի և հասակի տվյալները գրանցվել են մահվան պահին: ՄՁՑ-ը հաշվարկվել է ըստ բանաձևի՝ $ՄՁՑ = \text{մարմնի քաշ} / \text{հասակ}^2$ ($\text{կգ} / \text{մ}^2$):

ՔԿ-ն սահմանվել է հետևյալ երեք չափանիշներից որևէ մեկի առկայությամբ. 1) կլինիկական և/կամ պաթանատոմիական ախտորոշում; 2) $ՄՁՑ < 20.0$ $\text{կգ} / \text{մ}^2$ և 3) այտուցներից զուրկ մարմնի քաշի մոտավորապես 5.0% կորուստ նախորդ 12 կամ պակաս ամիսների ընթացքում [Evans et al., 2008]: Հիմնվելով նշված չափանիշների վրա, քաղցկեղով բոլոր

անհատները բաժանվել են երկու՝ կախեկտիկ և ոչ-կախեկտիկ ենթախմբերի: Այսպիսով, հետազոտության մեջ ընդգրկվել են 123 ոչ-կախեկտիկ, 54 կախեկտիկ և 42 ստուգիչ հիվանդներ: Պաթանատոմիական հաշվետվություններից գրանցվել են ՍԶ-ը, հարաբերական ՍԶ-ը, որը հաշվարկվել է ՍԶ/մարմնի քաշ \times 100% բանաձևով, ինչպես նաև ծախս փորոքի (ՁՓ) և աջ փորոքի (ԱՓ) պատերի հաստության տվյալները: Գրանցվել է նաև ուռուցքային հիվանդությանն ուղեկցող խրոնիկ սիրտ-անոթային հիվանդությունների առկայությունը:

Կլինիկական տվյալների հավաքագրում. Կլինիկական՝ լաբորատոր և դեղորայքային բուժման տվյալների հավաքագրումը իրականացվել է Շարիտե համալսարանական հիվանդանոցի Սրտաբանական կլինիկայի Կիրառական կախեքսիայի գիտահետազոտական կենտրոնում: Քաղցկեղով և ստուգիչ խմբի անհատների հիվանդության պատմագրերը ուսումնասիրվել են հիվանդանոցի առցանց համակարգի օգնությամբ: Հավաքագրված տվյալներից 2 ստուգիչ դեպքեր բացառվել են հետազոտությունից անամնեզում քաղցկեղի և համակարգային կարմիր գալլախտի առկայության պատճառով, իսկ 8 ստուգիչ դեպքերի պատմագրերը հասանելի չեն եղել տվյալների բազայում: Հիվանդանոց ընդունվելու պահին մարմնի քաշի, արյան լաբորատոր քննության և դեղորայքային բուժման տվյալները նույնպես հավաքագրվել են հիվանդության պատմագրերից: Մարմնի քաշի կորուստը արձանագրելու նպատակով գրանցվել է մարմնի քաշի փոփոխության դինամիկան:

Լաբորատոր տվյալները ներառել են արյան ընդհանուր հետազոտությունը, արյան պլազմայում սպիտակուցի, ալբումինի և բորբոքային մարկերի՝ C-ռեակտիվ սպիտակուցի (CRP) մակարդակը, յարդային ֆերմենտները (ԱլԱՏ, ԱսԱՏ), ինչպես նաև երկկամային ֆունկցիայի ցուցանիշները՝ կրեատինինը և միզանյութը: Քաղցկեղով հիվանդների մոտ լաբորատոր տվյալները գրանցվել են մահվանից -4 ± 1 շաբաթ առաջ, իսկ ստուգիչ անհատների մոտ՝ վերջին անգամ հիվանդանոց ընդունվելու պահին:

Հակաքաղցկեղային և սիրտ-անոթային **դեղորայքային բուժումը** հավաքագրվել է քաղցկեղով և ստուգիչ խմբի հիվանդների մահվանից -4 ± 1 շաբաթ, -6 ± 1 և -12 ± 1 ամիս առաջ: Քաղցկեղով հիվանդների բուժումը ներառել է քիմիոթերապիա, ճառագայթային բուժում և կոմբինացված ռադիո-քիմիոթերապիա: Հետազոտվող՝ ստուգիչ և քաղցկեղով անհատների կողմից ստացած սիրտ-անոթային դեղամիջոցները ներառել են անգիոտենզին-փոխակերպող ֆերմենտի (ԱՓՖ) պաշարիչներ, անգիոտենզինային (ԱՏ) II ընկալիչների պաշարիչներ, նիտրատներ,

β-պաշարիչներ, Ca-ական անցուղիների ներհակորդներ, միզամուղներ և սրտային գլիկոզիդներ:

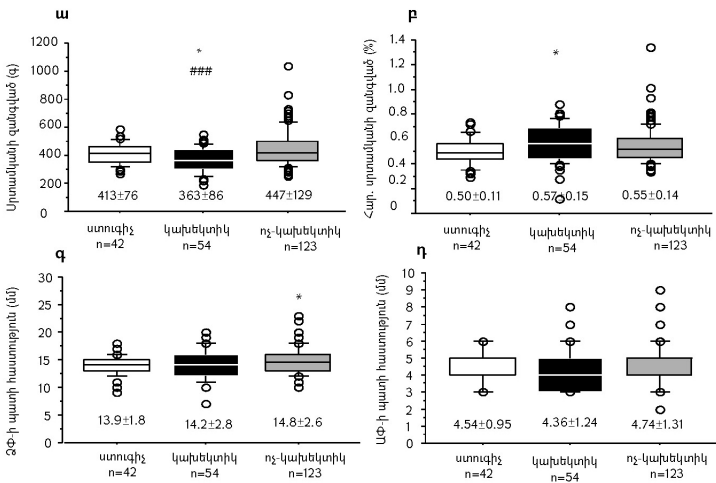
Վիճակագրական վերլուծություն. Ստացված տվյալների թվային արժեքները ներկայացվել են որպես միջին±ստանդարտ շեղում: Անկախ խմբերի համար կիրառվել է Ստյուդենտի t-թեստի երկկողմանի տարբերակը: Երկուսից ավելի խմբերի դեպքում տարբերությունը գնահատվել է դիսպերսիոն վերլուծությամբ (ANOVA): Որակական հատկանիշների գնահատման համար կիրառվել է համապատասխանության Chi-քառակուսի գործակիցը: Կոլմոգորով-Սմիրնովի թեստի միջոցով գնահատվել է տվյալների նորմալ բաշխումը, որոնք վերլուծվել են միակողմանի ANOVA թեստի միջոցով, մինչդեռ ոչ նորմալ բաշխված տվյալները՝ Կրուսկալ-Վալիսի թեստի միջոցով: Կորելյացիոն վերլուծությունը իրականացվել է ըստ Փիրսոնի մեթոդի: Վիճակագրական վերլուծությունը կատարվել է SPSS 16.0, Statview 5.0, SAS Institute և Microsoft Excel 2010 համակարգչային ծրագրերի միջոցով:

ԳԼՈՒԽ 3. ԱՏԱՑՎԱԾ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԻ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆ ԵՎ ՔՆՆԱՐԿՈՒՄ

Պաթանատոմիական տվյալներ. Հետազոտության մեջ ընդգրկվել են 58 թոքերի, 60 ենթաստամոքսային գեղձի և 59 աղեստամոքսային տրակտի ուռուցքով և 42 ստուգիչ խմբի հիվանդներ: Քաղցկեղից մահացած հիվանդներից 135-ը եղել են տղամարդիկ (61.64%), իսկ 84-ը՝ կանայք: Բոլոր հիվանդների տարիքը եղել է 21-95 տարեկան, միջինը՝ 62.9±12.4: Կախված ՔԿ-ի առկայությունից, քաղցկեղով հիվանդները բաժանվել են կախեկտիկ և ոչ-կախեկտիկ ենթախմբերի: Կախեկտիկ ենթախումբը ներառել է 54 հիվանդ (30.5%), իսկ ոչ-կախեկտիկը՝ 123 հիվանդ (69.5%): ՔԿ-ով հիվանդների խմբում գերակշռել են տղամարդիկ: Կախեկտիկ և ոչ-կախեկտիկ ենթախմբերում հիվանդները ըստ տարիքի չեն տարբերվել ($p=0.74$): Ուսումնասիրված ենթաստամոքսային գեղձի, աղեստամոքսային տրակտի և թոքերի քաղցկեղի դեպքում ՄՁՑ-ի արժեքները զգալիորեն ցածր են եղել կախեկտիկ հիվանդների մոտ, ի համեմատ ոչ-կախեկտիկ (բոլոր դեպքերում $p<0.01$) և ստուգիչ խմբի անհատների (բոլոր դեպքերում $p<0.001$): Թոքերի և աղեստամոքսային տրակտի քաղցկեղով կախեկտիկ հիվանդների ՍՁ-ը, ի համեմատ ոչ-կախեկտիկ հիվանդների, եղել է ավելի ցածր (երկու խմբերում $p<0.05$): Ստուգիչ խմբում ՍՁ-ի ցուցանիշները ավելի ցածր են եղել, ի համեմատ աղեստամոքսային տրակտի քաղցկեղով հիվանդների ոչ-կախեկտիկ ենթախմբի ($p<0.05$): ՁՓ-ի պատի հաստության ցուցանիշները ավելի բարձր են եղել աղեստամոքսային տրակտի քաղցկեղով ոչ-կախեկտիկ հիվանդների մոտ, մինչդեռ ԱՓ-ի պատի հաստության ցուցանիշները ցածր են եղել աղեստամոքսային տրակտի

ուռուցքով կախեկտիկ հիվանդների մոտ, ի համեմատ ստուգիչ խմբի ($p < 0.05$): Քաղցկեղով հիվանդների հարաբերական ՍՁ-ը, ՁՓ-ի և ԱՓ-ի պատերի հաստության ցուցանիշները չեն տարբերվել կախեկտիկ և ոչ-կախեկտիկ ենթախմբերի միջև:

Նկար 1. Սրտամկանի զանգվածի (ՍՁ) (ա), հարաբերական ՍՁ (բ), ձախ փորոքի (ՁՓ) (գ) և աջ փորոքի (ԱՓ) պատի հաստության (դ) բաշխումը կախեկտիկ և ոչ-կախեկտիկ անհատների միջև ի համեմատ ստուգիչ խմբի. * $p < 0.05$ ի համեմատ ստուգիչ խմբի; **** $p < 0.001$ կախեկտիկ խումբը ի համեմատ ոչ-կախեկտիկ

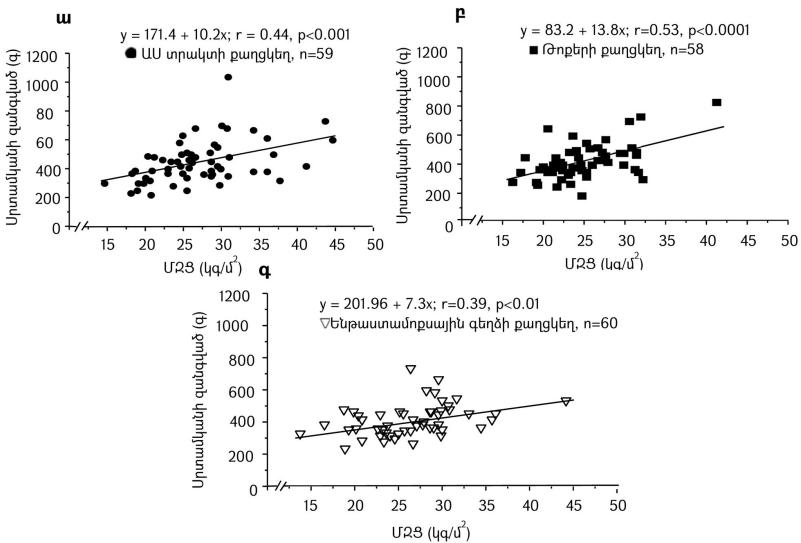


Կախեկտիկ խմբում տղամարդկանց թվաքանակը կրկնակի ավել է եղել կանանց թվաքանակից (36/18), սակայն այս խմբում ՍՁ-ի ցածր արժեքները հավանաբար պայմանավորված են եղել կախեքսիայի հետևանքով զարգացող սրտամկանի ատրոֆիայով: Այսպիսով, կախեկտիկ խմբում նվազած ՍՁ-ը պայմանավորված է եղել ոչ թե կանանց գերակշռող թվով, այլ այն հավանաբար զարգացել է կախեքսիայի հետևանքով սրտամկանի ատրոֆիայի արդյունքում: ՍՁ-ի ավելի ցածր տվյալներ գրանցվել են կախեկտիկ անհատների մոտ, ի համեմատ ոչ-կախեկտիկ (363.1 ± 86.2 գ vs. 447.0 ± 128.9 գ, $p < 0.001$) և ստուգիչ անհատների (412.9 ± 75.8 գ, $p < 0.05$): Կախեկտիկ անհատների մոտ հարաբերական ՍՁ-ի ցուցանիշները եղել են բարձր, ի համեմատ ստուգիչ խմբի (0.57 ± 0.15% vs. 0.50 ± 0.11%, $p < 0.05$): Ոչ-կախեկտիկ խմբում ՁՓ-ի պատի հաստության ցուցանիշները եղել են բարձր, ի համեմատ ստուգիչ խմբի (14.8 ± 2.6 մմ vs. 13.9 ± 1.8 մմ, $p < 0.05$): ՁՓ-ի և ԱՓ-ի պատերի հաստության ցուցանիշները հավաստիորեն չեն տարբերվել կախեկտիկ և ոչ-կախեկտիկ ենթախմբերի միջև (Նկ. 1 ա-դ):

Կորոնյացիոն վերլուծություն. Ուսումնասիրված երեք տեսակի քաղցկեղով հիվանդների մոտ կորոնյացիոն վերլուծության արդյունքում

ՄՁՑ-ի և ՍՁ-ի ցուցանիշների միջև հայտնաբերվել է թույլ և վիճակագրորեն հավաստի հարաբերակցություն կախենկտիկ ($r=0.36$, $p<0.01$), ոչ-կախենկտիկ ($r=0.33$, $p<0.001$) և ստուգիչ ($r=0.40$, $p<0.05$) խմբերում: Գծային ռեգրեսիոն վերլուծությունը բացահայտել է միջանկյալ և հավաստի հարաբերակցություն ՄՁՑ-ի և ՍՁ-ի միջև աղետստամոքսային տրակտի ($r=0.44$, $p<0.001$), թոքերի ($r=0.53$, $p<0.0001$) և ենթաստամոքսային գեղձի քաղցկեղով ($r=0.39$, $p<0.01$) հիվանդների մոտ (Նկ. 2 ա-գ):

Նկար 2 Մարմնի զանգվածի ցուցանիշի (ՄՁՑ) և սրտամկանի զանգվածի (ՍՁ) միջև պարզ ռեգրեսիոն վերլուծությունը ԱՍ տրակտի (ա), թոքերի (բ) և ենթաստամոքսային գեղձի (գ) քաղցկեղի դեպքերում



Աղետստամոքսային տրակտի քաղցկեղով հիվանդների մոտ ՄՁՑ-ի և ՁՓ-ի ($r=0.32$, $p<0.05$), ինչպես նաև ՄՁՑ-ի և ԱՓ-ի պատի հաստության ($r=0.34$, $p<0.05$) տվյալների միջև պարզ ռեգրեսիոն վերլուծության արդյունքում բացահայտվել է հավաստի հարաբերակցություն: Թոքերի քաղցկեղով հիվանդների մոտ ՄՁՑ-ի և ՁՓ-ի պատի հաստության ցուցանիշների միջև նկատվել է նմանատիպ կորելյացիա ($r=0.29$, $p<0.05$): Որևէ կորելյացիա չի գրանցվել ՄՁՑ-ի և ԱՓ-ի պատի հաստության տվյալների միջև թոքերի քաղցկեղի, ինչպես նաև ՄՁՑ-ի և ՁՓ-ի, ՄՁՑ-ի և ԱՓ-ի հաստության տվյալների միջև՝ ենթաստամոքսային գեղձի քաղցկեղի դեպքերում: Քաղցկեղի երեք տեսակների համար ՄՁՑ-ի և հարաբերական ՍՁ-ի միջև կորելյացիան եղել է թույլ և ոչ հավաստի (Աղյուսակ 1):

ՄՁՑ-ի հարաբերակցությունը սրտային ցուցանիշների հետ ըստ քաղցկեղի տեսակի

Սրտային ցուցանիշ	Աղետամոքսային տրակտի քաղցկեղ ($r_{1=}$)	Թոքերի քաղցկեղ ($r_{2=}$)	Ենթաստամոքսային գեղձի քաղցկեղ ($r_{3=}$)
ՁՓ (մմ)	0.320*	0.294*	0.137
ԱՓ (մմ)	0.34*	0.202	0.212
Հարաբ. ՍՁ (%)	-0.21	-0.20	-0.183

(*) - $p < 0.05$, մնացած դեպքերում հարաբերակցությունը հավաստի չէ

Այն քաղցկեղով հիվանդների մոտ, որոնց մոտ անկախ քաղցկեղի տեսակից, զարգացել է ՔԿ, բացահայտվել է ՍՁ-ի նվազում: Թոքերի, ենթաստամոքսային գեղձի և աղետամոքսային տրակտի քաղցկեղով կախեկտիկ հիվանդների ՍՁ-ը եղել է ավելի ցածր, ի համեմատ ոչ-կախեկտիկ և ստուգիչ հիվանդների: Բոլոր ՔԿ-ով հիվանդների մոտ դիտվել է նույն օրինաչափությունը: Քաղցկեղով հիվանդների մարմնի քաշի աստիճանական նվազումը ուղեկցվել է սրտամկանի ապաճմամբ, որը դրսևորվել է կախեկտիկ և ոչ-կախեկտիկ անհատների ՄՁՑ-ի և ՍՁ-ի միջև հավաստի հարաբերակցությամբ: Բացահայտվել է կորելյացիա աղետամոքսային տրակտի քաղցկեղով հիվանդների ՄՁՑ-ի և ՁՓ-ի, ՄՁՑ-ի ու ԱՓ-ի ցուցանիշների, իսկ թոքերի քաղցկեղով հիվանդների մոտ՝ ՄՁՑ-ի և ՁՓ-ի պատի հաստության տվյալների միջև:

Այսպիսով, թոքերի, ենթաստամոքսային գեղձի և աղետամոքսային տրակտի քաղցկեղով ուսումնասիրված հիվանդների պաթանատոմիական հետազոտությունների արդյունքում ՄՁՑ-ի և ՍՁ-ի ցուցանիշների միջև հավաստի հարաբերակցության բացահայտումը վկայում է մարմնի քաշի նվազմանը զուգընթաց սրտամկանի ատրոֆիայի զարգացման մասին: Այդ գործընթացի օգտին են վկայում ՔԿ-ով հիվանդների մոտ խրոնիկ ՍԱ կլինիկական ախտանիշների՝ դյուրհոգնածություն, հևոց և ֆիզիկական տղերանտության իջեցում դրսևորումը [Schünemann et al., 2008]: Քաղցկեղից մահացած հիվանդների սրտամկանում, բացի ՍՁ-ի և ՁՓ-ի զանգվածի նվազումից, հայտնաբերվել է նաև ֆիբրոզի առկայություն [Springer et al., 2014]: Բացահայտվել է, որ քաղցկեղի հետևանքով զարգանում է սրտամկանի հիպոտրոֆիա, որը տարբերվում է ՍԱ-ն արդյունքում զարգացած սրտային կախեքսայից, ինչը բնորոշվում է ՁՓ-ի

հիպերտրոֆիայով և դիստացիայով [Swynghedauw, 1999; Von Haehling et al., 2009; Springer et al., 2014]:

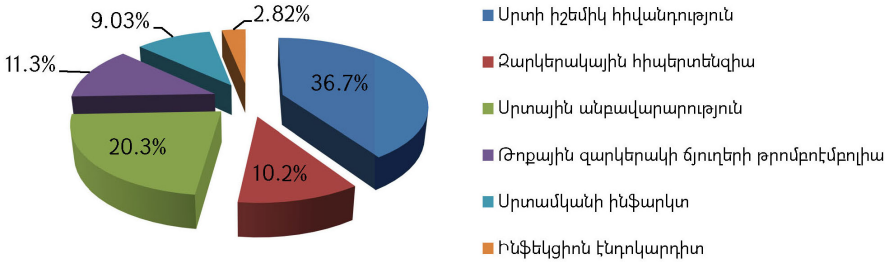
Կլինիկական տվյալներ. Քաղցկեղով և ստուգիչ խմբի հիվանդների արյան **լաբորատոր ցուցանիշների** վերլուծության արդյունքում կախեկտիկ և ոչ-կախեկտիկ հիվանդների մոտ հայտնաբերվել են C-ռեակտիվ սպիտակուցի (CRP) մակարդակի բարձրացում (>5.0 մգ/լ), անեմիա (հեմոգլոբին <12 գ/դլ) և հիպոալբումինեմիա (<3.2 գ/դլ), որոնք հաստատել են ՔԿ-ի առկայությունը: Արյան պլազմայում ալբումինի և ընդհանուր սպիտակուցի մակարդակը հավաստիորեն տարբերվել է քաղցկեղով և ստուգիչ հիվանդների միջև: Կախեկտիկ հիվանդների մոտ կրեատինինի մակարդակը հավաստիորեն ցածր է եղել, ի համեմատ ստուգիչ խմբի սակայն, այս ցուցանիշները հավաստիորեն չեն տարբերվել կախեկտիկ և ոչ-կախեկտիկ ենթախմբերի միջև և չէին կարող լիարժեքորեն արտահայտել կախեքսիայի զարգացման աստիճանը:

Հետազոտվող բոլոր հիվանդների **սիրտ-անոթային դեղորայքային բուժման** տվյալների վերլուծությունը բացահայտել է, որ β -պաշարիչներով (26.6% vs. 53.1%, $p<0.01$), Ca-ական անցուղիների ներհակորդներով (10.7% vs. 28.1%, $p<0.01$), միզամուղներով (32.2% vs. 81.2%, $p<0.0001$), սրտային գլիկոզիդներով (7.9% vs. 21.9%, $p<0.05$) և գլյուկոկորտիկոիդներով (26.6% vs. 78.1%, $p<0.0001$) բուժումը տարբերվել է քաղցկեղով և ստուգիչ խմբերի հիվանդների միջև: Կախեկտիկ և ոչ-կախեկտիկ հիվանդները տարբերվել են ստուգիչ խմբից կապված β -պաշարիչներով (երկու դեպքում, $p<0.05$), Ca-ական անցուղիների ներհակորդներով ($p<0.05$), միզամուղներով ($p<0.0001$) և α -ընկալիչների անտագոնիստներով ($p<0.05$) բուժման հետ: Այս հիվանդների միջև սիրտ-անոթային դեղորայքային բուժման հետ կապված որևէ տարբերություն չի հայտնաբերվել:

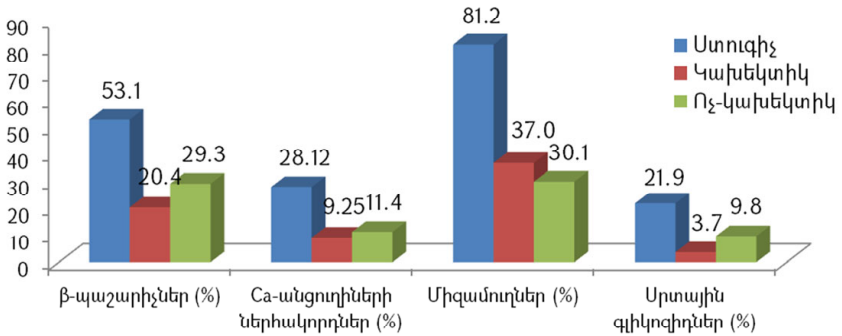
Ուսումնասիրված 177 քաղցկեղով հիվանդները, որոնց միջին տարիքը եղել է 60-ից բարձր, ունեցել են ուղեկցող խրոնիկ սիրտ-անոթային հիվանդություններ, որոնցից սրտի իշեմիկ հիվանդությունը հայտնաբերվել է 65 (36.7%), զարկերակային հիպերտենզիան՝ 18 (10.2%), խրոնիկ սրտային անբավարարությունը՝ 36 (20.3%), թոքային զարկերակի ճյուղերի թրոմբոէմբոլիան՝ 20 (11.3%), սրտամկանի ինֆարկտը՝ 16 (9.03%) և ինֆեկցիոն էնդոկարդիտը՝ 5 (2.82%) դեպքերում (Նկ. 3): Քաղցկեղով հիվանդների սիրտ-անոթային դեղորայքային բուժման տվյալները տարբերվել են առողջ՝ ստուգիչ խմբի հիվանդների տվյալներից: Վերջիններս, ի համեմատ կախեկտիկ և ոչ-կախեկտիկ հիվանդների, ստացել են ավելի մեծ թվով դեղամիջոցներ, որը պայմանավորված է եղել նրանց մահվանից առաջ սիրտ-անոթային դեղերով և ստերոիդներով

ներհիվանդանոցային սիմպտոմատիկ բուժմամբ, որը չէր կարող էական ազդեցություն ունենալ սրտամկանի ֆունկցիայի վրա (Նկ. 4):

Նկար 3. Ուղեկցող սիրտ-անոթային հիվանդությունները քաղցկեղով հիվանդների մոտ



Նկար 4. Քաղցկեղով և ստուգիչ անհատների սիրտ-անոթային դեղորայքային բուժումը



Ինչ վերաբերվում է քաղցկեղով հիվանդներին, ապա ուղեկցող խրոնիկ սիրտ-անոթային հիվանդությունների պատճառով նրանք ստացել են երկարատև դեղորայքային բուժում, որի տվյալները կախեկտիկ և ոչ-կախեկտիկ ենթախմբերում չեն տարբերվել: Այսպիսով, քաղցկեղով հիվանդների մոտ ուղեկցող խրոնիկ սիրտ-անոթային հիվանդությունների դեղորայքային բուժումը չի կանխարգելել քաղցկեղի հետևանքով սրտամկանի ատրոֆիայի զարգացման գործընթացը:

Ուսումնասիրված աղետամոքսային տրակտի քաղցկեղով հիվանդների մոտ հետազոտվել են նաև սրտամկանի ֆունկցիոնալ ցուցանիշները: Ստացված արդյունքները հաստատել են քաղցկեղի

հետևանքով սրտամկանի ախտահարման վերաբերյալ մեր կողմից ստացված տվյալները [Cramer L et al., 2014; Barkhudaryan A et al., 2017]: Այս հիվանդների մոտ բացահայտվել է ՁՓ-ի արտամղման ֆրակցիայի, ֆիզիկական տոլերանտության նվազում և գերզգայուն տրոպոնին T բիոմարկերի մակարդակի բարձրացում (Աղյուսակ 2):

Աղյուսակ 2

Ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության թեստի, էխոսրտագրության և սրտային բիոմարկերների ցուցանիշների համեմատական վերլուծությունը քիմիոթերապիայով բուժված և բուժում չստացած քաղցկեղով հիվանդների մոտ [ըստ Cramer et al., 2014]

Հետազոտված ցուցանիշներ	Ստուգիչ խումբ (n=51)	Քիմիոթերապիա չստացած հիվանդներ (n=24)	Քիմիոթերապիա ստացած հիվանդներ (n=26)	P-արժեք*
Սրտի զարկերի հաճախականություն (րոպե ⁻¹)	149.2 ± 18.5	160.7 ± 20.7†‡	142.8 ± 24.2	0.02
Թթվածնի առավելագույն սպառում (peak VO ₂), մլ/կգ/ր	28.0 ± 7.0	23.4 ± 4.3§	20.4 ± 5.6	<0.0001
ՁՓ-ի արտամղման ֆրակցիա (%)	62.5 ± 5.7	58.9 ± 4.5§	59.9 ± 5.3	0.02
CT-proET-1, պմոլ/լ	42.7 ± 14.6	49.9 ± 20.8¶	61.1 ± 23.5	0.003
Կոպեպտին, պմոլ/լ	4.1 (2.9–6.3)	5.3 (3.5–9.2)	7.3 (4.5–11.9)§	0.02
hsTnT, պգ/մլ	5.0 (4.0–5.7)	4.0 (2.0–6.5)‡	7.0 (4.0–10.5)§	0.007

Peak VO₂-թթվածնի առավելագույն սպառում; CT-proET-1-C-տերմինալ պրո-էնդոթելին-1; hsTnT-գերզգայուն տրոպոնին T. †p<0.05 vs. ստուգիչ հիվանդների. ‡p<0.01 vs. քիմիոթերապիա ստացած հիվանդների. §p<0.05 vs. ստուգիչ խմբի. ||p<0.05 vs. ստուգիչ խմբի. ¶p<0.05 vs. քիմիոթերապիա ստացող հիվանդների. *P-ի արժեքները վերաբերում են ANOVA թեստին կամ Chi-քառակուսի գործակցին

Հակաքաղցկեղային բուժման վերլուծությունը բացահայտել է, որ կապված ընդհանուր քիմիոթերապիայի (81.5% vs. 42.3%, p<0.0001), ճառագայթային բուժման (33.3% vs. 17.1%; p<0.05) և կոմբինացված ռադիո-և քիմիոթերապիայի (29.6% vs. 13.0%; p<0.01) հետ կախեկտիկ հիվանդների թիվը, ի համեմատ ոչ-կախեկտիկ հիվանդների, եղել է ավելի բարձր (Աղյուսակ 3):

Յուրաքանչյուր դեղորայքային խմբի համար, կախեկտիկ հիվանդների թիվը եղել է բարձր, ի համեմատ ոչ-կախեկտիկ հիվանդների, մասնավորապես տոպոիզոմերազայի պաշարիչներով (20.4% vs. 7.32%, p<0.05), նուկլեոզիդային մետաբոլիկ պաշարիչներով (44.4% vs. 21.9%, p<0.01), պլատին պարունակող դեղերով (55.6% vs. 14.6%, p<0.0001), տաքսաններով (14.8% vs. 3.25%, p<0.01), անտրացիկլինի

տոպոգիզմերազային պաշարիչներով (9.26% vs. 2.44%, $p < 0.05$) և սոմատոստատինի անալոզով (5.6% vs. 0.81%, $p = 0.05$) բուժման դեպքերում: Հետազոտվող քաղցկեղով հիվանդները հիմնականում հոսպիտալացվել են քիմիոթերապիա և ճառագայթային կուրսային բուժում ստանալու նպատակով: Քիմիոթերապևտիկ բուժման ցիկլերի միջև, նրանց մոտավորապես 1/3-ը հոսպիտալացվել է այլ բաժանմունքներում՝ օրինակ ուղեկցող սիրտ-անոթային հիվանդությունների դեկոմպենսացիայի պատճառով: Այս հիվանդների մոտ սուր հիվանդությունները հազվադեպ են արձանագրվել, որոնց հետևանքով զարգացած մարմնի քաշի կորուստը բավականին նշանակալի չի եղել, որպեսզի ազդեցություն ունենար քաղցկեղի հետևանքով զարգացած մարմնի քաշի կորստի աստիճանի վրա:

Աղյուսակ 3

Ուսումնասիրվող հիվանդների հակաքաղցկեղային բուժման սխեման

Քաղցկեղի բուժում	Քաղցկեղի դեպքեր (n=177)	Կախեկտիկ խումբ (n=54)	Ոչ-կախեկտիկ խումբ (n=123)	P-արժեք ¹
Քիմիոթերապիա, n (%)	96 (54.2%)	44 (81.5 %)	52 (42.3 %)	0.0000
Ճառագայթային բուժում, n (%)	39 (22.0 %)	18 (33.3%)	21 (17.1%)	<0.05
Ռադիո-քիմիոթերապիա, n (%)	32 (18.1 %)	16 (29.6%)	16 (13.0%)	<0.01

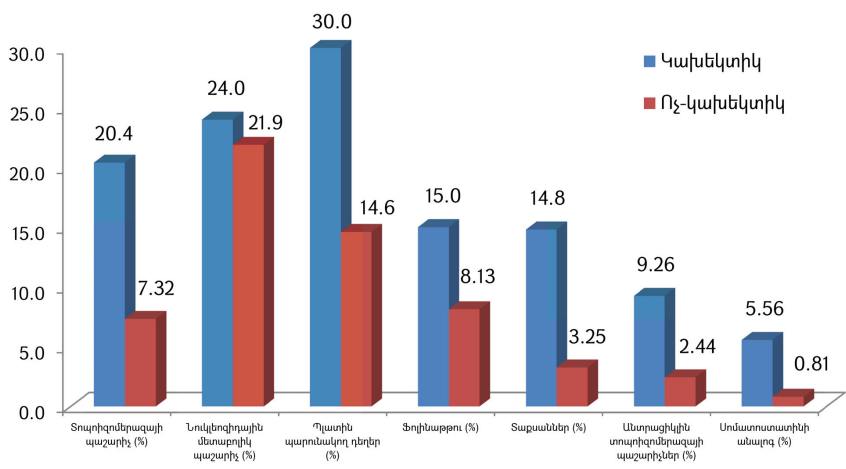
¹P-ի արժեքները կախեկտիկ և ոչ-կախեկտիկ խմբերի միջև

Կախեկտիկ հիվանդների մեծամասնության կյանքի տևողությունը, քաղցկեղի ախտորոշումից հետո, եղել է ավելի երկար, որի ընթացքում զարգացել է ՔԿ: Ինչպես ակնկալվում էր, ավելի մեծ թվով կախեկտիկ հիվանդներ ստացել են քիմիոթերապիա և ճառագայթային բուժում, ի համեմատ ոչ-կախեկտիկ ենթախմբի (Նկ. 5): Այնուամենայնիվ, որոշ քաղցկեղով հիվանդների մոտ, կախեքսիան ավելի արագ է զարգացել՝ հիվանդության արագ պրոգրեսիվման և համեմատաբար կարճատև ժամանակահատվածի ընթացքում մարմնի քաշի նշանակալի կորստի հետևանքով: Այս հիվանդները չեն հասցրել ստանալ երկարատև հակաքաղցկեղային բուժում:

Կարելի է ենթադրել, որ կախեկտիկ հիվանդների ապրելիությունը պայմանավորված է եղել երկարատև՝ նվազագույնը մեկ տարվա ընթացքում իրականացված հակաքաղցկեղային բուժմամբ, որը կարող էր բացասաբար ազդել սրտամկանի ֆունկցիայի վրա: Ի հակառակ այս տվյալների, ոչ-կախեկտիկ հիվանդների կեսից ավելին (52.03%) որևէ բուժում չեն ստացել

քաղցկեղի ուշ ախտորոշման պատճառով (70.3%) և մահացել են մինչև ՔԿ-ի զարգանալը: Հետևաբար, ճառագայթային բուժման, քիմիոթերապիայի և ուռուցքային հիվանդության կողմնակի ազդեցությունները նրանց սրտամկանի ֆունկցիայի վրա չէին կարող արտահայտված լինել: Քանի որ կախեսկտիկ հիվանդները ավելի ընկալունակ են հակաքաղցկեղային դեղերով պայմանավորված տոքսիկության նկատմամբ [Antoun et al., 2010], ապա կարելի է ենթադրել, որ այն կարող էր պատճառ հանդիսանալ սրտի առավել կարդիոտոքսիկ վնասման, ի հավելումս կախեսքսիայով պայմանավորված սրտամկանի դիսֆունկցիայի: Այս երևույթը կախեսկտիկ

Նկար 5. Քաղցկեղով հիվանդների քիմիոթերապևտիկ դեղամիջոցներով բուժումը



հիվանդների մոտ դրսևորվել է սրտամկանի արտահայտված ատրոֆիայով և փորոքների պատերի հաստության նվազմամբ, ի համեմատ ոչ-կախեսկտիկ և ստուգիչ հիվանդների: Այսպիսով, ՔԿ-ն ասոցացվում է սրտամկանի ապաճման զարգացման հետ, որը կարող է նպաստել ուռուցքային հիվանդության ախտանիշների խորացմանը, վատթարացնել հիվանդների կլինիկական վիճակը և բարձրացնել մահացությունը: Հետևաբար, քաղցկեղով հիվանդների մոտ անհրաժեշտ է իրականացնել սրտամկանի ֆունկցիայի շարունակական գնահատում:

Օնկոլոգիայի ոլորտում հետազոտությունները կլինիկական հետազոտությունները հնարավորություն կստեղծեն բացահայտելու արդյունավետ դեղորայքային բուժման նոր մոտեցումներ, որոնք կնպաստեն քաղցկեղով հիվանդների սրտամկանի դիսֆունկցիայի կանխարգելմանը, նրանց կյանքի որակի և ապրելիության բարելավմանը:

ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Թողքերի, ենթաստամոքսային գեղձի և աղեստամոքսային տրակտի քաղցկեղով ուսումնասիրված հիվանդների պաթանատոմիական հետազոտությունների արդյունքում մարմնի զանգվածի ցուցանիշի և սրտամկանի զանգվածի ցուցանիշների միջև հավաստի հարաբերակցության բացահայտումը վկայում է մարմնի քաշի նվազմանը զուգընթաց սրտամկանի ապաճման գործընթացի մասին:
2. Քաղցկեղով հիվանդների մոտ կախեքսիայի ախտորոշիչ լաբորատոր ցուցանիշները՝ C-ռեակտիվ սպիտակուցի մակարդակի բարձրացում, անեմիա և հիպոալբումինեմիա, հաստատել են կախեքսիայի առկայությունը, սակայն դրանք հավաստիորեն չեն տարբերվել կախեկտիկ և ոչ-կախեկտիկ ենթախմբերի միջև և չէին կարող լիարժեքորեն արտահայտել կախեքսիայի զարգացման աստիճանը:
3. Աղեստամոքսային տրակտի քաղցկեղով հիվանդների նախկինում իրականացված ուսումնասիրությունը բացահայտել է ՁՓ-ի արտամղման ֆրակցիայի և ֆիզիկական տոլերանտության նվազում, գերզգայուն տրոպոնին T բիոմարկերի բարձրացում:
4. Քաղցկեղով հիվանդների մոտ ուղեկցող խրոնիկ սիրտ-անոթային հիվանդությունների ուսումնասիրումը ցույց է տվել, որ դրանց դեղորայքային բուժումը չի կանխարգելել սրտամկանի ատորոֆիայի զարգացման գործընթացը:
5. Սրտամկանի վրա հակաքաղցկեղային բուժման և ուռուցքի կողմնակի ազդեցություններն առավել արտահայտված են եղել կախեկտիկ հիվանդների մոտ, ինչը հաստատվել է սրտամկանի զանգվածի և փորոքների չափսերի պաթանատոմիական տվյալներով:
6. Ստացված արդյունքները վկայում են քաղցկեղով հիվանդների մոտ սրտամկանի կառուցվածքային և ֆունկցիոնալ ախտահարումների մասին, որոնց վաղ ախտորոշումը և կանխարգելումը կարող է բարելավել հիվանդության կլինիկական ելքը և հիվանդների ապրելիությունը:

ԳԻՏԱԳՈՐԾՆԱԿԱՆ ԱՌԱՋԱՐԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Քաղցկեղով պայմանավորված սրտային ախտաբանության վաղ հայտնաբերման, վարման ու կանխարգելման համակողմանի ուղեցույցների բացակայությունը հանգեցնում է քաղցկեղով հիվանդների կլինիկական վիճակի վատթարացման և մահացության բարձրացման: Հետևաբար, ուղեկցող սրտային ախտաբանության վարման և հակաքաղցկեղային բուժման հանդեպ տոլերանտության բարելավման հետ զուգընթաց, անհրաժեշտ է քաղցկեղով հիվանդների մոտ իրականացնել

սիրտ-անոթային համակարգի գնահատմանն ուղղված կլինիկական հետազոտություններ:

2. Քաղցկեղով հիվանդների մոտ սրտամկանի կառուցվածքային և ֆունկցիոնալ փոփոխությունները գնահատելու նպատակով առաջարկվում է իրականացնել էխոկարդիոգրաֆիկ հետազոտություններ, սրտի մագնիսառեզոնանսային տոմոգրաֆիա, ինչպես նաև որոշել արյան պլազմայում գերզգայուն տրոպոնին I և ուղեղային նատրիուրետիկ պեպտիդ բիոմարկերները:
3. Սիրտ-անոթային դիսկի գործոններ և/կամ կարդիոտոքսիկ քիմիոթերապիա ստացող հիվանդների վարման ուղեցուցչներում հատկապես անհրաժեշտ է ընդգրկել սրտի ֆունկցիայի լաբորատոր և գործիքային ախտորոշիչ հետազոտություններ:
4. Ապագա կլինիկական հետազոտություններում առաջարկվում է ուսումնասիրել ներքին սիմպաթոմիետիկ ակտիվությամբ օժտված β-պաշարիչների ազդեցությունը քաղցկեղով հիվանդների ապրելիության և մահացության աստիճանի վրա:

ԱՏԵՆԱԽՈՍՈՒԹՅԱՆ ԹԵՄԱՅՈՎ ՀՐԱՊԱՐԱԿՈՒՄՆԵՐԻ ՑԱՆԿ

1. Barkhudaryan A. Evaluation of clinical relevance and mechanisms of myocardial dysfunction in cancer cachexia. Медицинский Вестник Эребуни. Ереван, 2014; 1(57): 44-48.
2. Barkhudaryan A, Scherbakov N, Springer J, Doehner W. Cardiac muscle wasting in patients with cancer cachexia [abstract]. In: Stefan D. Anker, Stephan von Haehling, editors. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle. Paris, 2015; 6(4): 447. 8th Int. Conf. Cachexia, Sarcopenia and Muscle Wasting; 2015 Dec 4-6; Paris, France.
3. Бархударян А.Л. Исследование взаимосвязи между потерей массы тела и истощением сердечной мышцы у больных раковой кахексией. Вопросы теоретической и клинической медицины. Ереван, 2017; том 20, 1(111): 54-57.
4. Բարխուդարյան Ա.Լ. Քաղցկեղով հիվանդների մոտ սրտային անբավարարության կլինիկական նշանակությունը և դեղորայքային բուժման ժամանակակից մոտեցումները. Տեսական և կլինիկական բժշկության հարցեր. Երևան, 2017; հ. 20, 1(111): 62-65.
5. Barkhudaryan A, Scherbakov N, Springer J, Doehner W. Cardiac muscle wasting in individuals with cancer cachexia. ESC Heart Failure. 2017; 4(4): 458-467.
6. Բարխուդարյան Ա.Լ. Քիմիոթերապիայով պայմանավորված կարդիոտոքսիկության ախտորոշումը և դեղորայքային կանխարգելումը քաղցկեղով հիվանդների մոտ. Հայաստանի Բժշկագիտություն. Երևան, 2018; հ. LVIII, 1: 3-15.

Ануш Левоновна Бархударян
СТРУКТУРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МИОКАРДА У
БОЛЬНЫХ РАКОВОЙ КАХЕКСИЕЙ

Резюме

Раковая кахексия (РК) является тяжелым осложнением онкологических заболеваний, которая отрицательно влияет на течение болезни и связана с высокой смертностью. Клинические симптомы у раковых больных включают повышенную утомляемость, одышку и нарушение толерантности к физической нагрузке, которые являются признаками хронической сердечной недостаточности (ХСН). В связи с этим, была выдвинута гипотеза, что развитие РК сопровождается истощением сердечной мышцы. Исследования, направленные на изучение нарушений функции миокарда у больных раком, являются актуальными. Целью данной работы являлось исследование структурных и функциональных особенностей миокарда у больных РК. Были проведены сбор патанатомических и клинических данных больных раком легких, поджелудочной железы и желудочно-кишечного (ЖК) тракта и контрольных индивидуумов; выявление взаимосвязи между индексом массы тела (ИМТ) и массы сердца (МС), а также ИМТ и толщиной стенок желудочков у раковых больных; оценка влияния хронических сердечно-сосудистых (СС) заболеваний и противораковой терапии в процессе поражения миокарда у раковых больных. Впервые проведены исследования структурных изменений миокарда у больных раком легких, поджелудочной железы и ЖК тракта. Исследовались 177 больных: 58 раком легких, 60 раком поджелудочной железы, 59 раком ЖК тракта и 42 контрольных. Больные, у которых в анамнезе отсутствовали СС и онкологические заболевания, были включены в контрольную группу. Патологоанатомические заключения больных анализировались с целью описания типа рака, локализации опухоли, данных их веса и роста при смерти. Индекс массы тела (ИМТ) вычислялся по формуле $ИМТ = \frac{Масса(кг)}{Рост(м)^2}$. Анализировались показатели массы сердца (МС), относительной МС, толщины стенок левого желудочка (ЛЖ) и правого желудочка (ПЖ). Относительная МС вычислялась по формуле: $\frac{масса\ сердца}{вес\ тела} \times 100\%$. РК определялась наличием, как минимум, одного из следующих показателей: клинического и/или патологоанатомического диагноза, $ИМТ < 20.0 \text{ кг/м}^2$ и/или по крайней мере 5.0% потери массы тела в течение предыдущих 12 или менее месяцев. На основании этого определения, раковые больные были разделены на кахектичные и некахектичные группы. Исследование клинических данных включало запись массы тела при поступлении в больницу, лабораторных параметров и лекарственной терапии. Уровень белка и альбумина в плазме крови, С-реактивного белка (СРБ),

ферментов печени (АлАТ, АсАТ), а также креатинина и мочевины были анализированы -4 ± 1 недели до смерти раковых больных, а для контрольных пациентов - во время последней госпитализации. Анализ полученной терапии включал сбор данных радиохимиотерапии и СС лекарственного лечения -4 ± 1 недели, -6 ± 1 и -12 ± 1 месяцев до их смерти. У больных с РК были отмечены низкие значения МС, по сравнению с некахектичными ($363.1\pm 86.2\text{г}$ vs. $447.0\pm 128.9\text{г}$, $p<0.001$) и контрольными пациентами ($412.9\pm 75.8\text{г}$, $p<0.05$). Была выявлена корреляция между ИМТ и данными МС у больных раком ЖК тракта ($r=0.44$, $p<0.001$), легких ($r=0.53$, $p<0.0001$) и поджелудочной железы ($r=0.39$, $p<0.01$). Анализ лабораторных показателей выявил повышенный уровень СРБ ($>5.0\text{мг/л}$), анемию (гемоглобин $<12\text{г/дл}$) и гипоальбуминемию ($<3.2\text{г/дл}$) у больных раком, что свидетельствовало о наличии кахексии. Исследование СС лекарственной терапии выявило различия между раковыми и контрольными пациентами в связи с лечением β -блокаторами (26.6% vs. 53.1% , $p<0.01$), блокаторами кальциевых каналов (10.7% vs. 28.1% , $p<0.01$), диуретиками (32.2% vs. 81.2% , $p<0.0001$) и сердечными гликозидами (7.9% vs. 21.9% , $p<0.05$). Количество СС препаратов, полученных контрольными больными, было больше по сравнению с количеством лекарств, полученных раковыми пациентами, что было обусловлено симптоматическим лечением в течение последнего стационарного лечения за месяц до их смерти. Больные раком получали терапию для хронических СС заболеваний, которая не предотвратила развития атрофии миокарда вследствие развивающейся кахексии. Исследование функции миокарда у больных раком ЖК тракта выявило уменьшение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и повышение уровня сверхчувствительного тропонина, что подтверждает полученные нами данные о поражении миокарда вследствие РК. Количество кахеكتичных больных, получивших химиотерапию (81.5% vs. 42.3% , $p<0.0001$), лучевую терапию (33.3% vs. 17.1% ; $p<0.05$) и радиотерапию (29.6% vs. 13.0% ; $p<0.01$) было выше, по сравнению с некахектичными больными. Итак, уменьшение массы тела сопровождается развитием истощения миокарда у больных раком. Побочные влияния противораковой терапии и опухоли на миокард были выражены у кахеكتичных пациентов, что подтвердилось наличием более низких патанатомических параметров МС и толщины стенок желудочков по сравнению с некахектичными больными. Клиническое наблюдение данных пациентов должно включать лабораторную и инструментальную диагностику функции сердца. Дальнейшие исследования должны быть направлены на усовершенствование медикаментозной терапии с целью предотвращения дисфункции миокарда, улучшения качества жизни и повышения выживаемости онкологических больных.

Anush L. Barkhudaryan
THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF
MYOCARDIUM IN PATIENTS WITH CANCER CACHEXIA

Summary

Cancer cachexia (CC) is a complication of cancer which adversely affects the course of the disease and is associated with high rates of mortality. The symptoms in cancer patients include fatigue, dyspnea and impaired physical exercise tolerance which are characteristic signs of chronic heart failure (CHF). In connection with this, a hypothesis was proposed that the development of CC is accompanied by wasting of cardiac muscle. The confirmation of this hypothesis will serve as a basis for administering prophylactic measures to prevent the development of CHF. Thus, studies directed to the investigation of myocardial dysfunction in patients with cancer are topical. The aim of the current study was to investigate the structural and functional characteristics of myocardium in patients with CC. The following goals were formulated: to collect pathology and clinical data of patients with lung, pancreatic and gastrointestinal (GI) cancers, as well as control individuals; to reveal the correlation between body mass index (BMI) and HW in cancer patients, as well as BMI and ventricular wall thicknesses; to analyze the effects of chronic cardiovascular (CV) disease and cancer treatment on myocardial function in study patients.

The analysis of 177 individuals who died of cancer, including 58 lung, 60 pancreatic and 59 GI cancers and 42 controls was originally performed. The patients who had no medical history of CV disease and cancer were selected as the control group. The pathology reports of cancer individuals were analysed for the type of cancer, tumour localization, as well as body weight and height data recorded upon their death. The BMI was calculated by the formula: $BMI = \text{body weight (kg)} / \text{height (m)}^2$. HW, relative HW, left ventricular (LV) and right ventricular (RV) wall thicknesses were analysed. The relative HW was calculated by the formula: $\text{heart weight} / \text{body weight} \times 100\%$. CC was defined based on the presence of at least one of the following criteria: clinical and/or pathological diagnosis, $BMI < 20.0 \text{ kg/m}^2$ and/or edema-free body weight loss of 5.0% during the previous year or less. Based on this definition, all cancer patients were divided into cachectic and non-cachectic groups. The study of clinical data included the recording of body weight data upon admission to the hospital, laboratory parameters and drug therapy from medical reports. The laboratory data, including the levels of protein and albumin in blood plasma, C-reactive protein (CRP), liver enzymes (AIAT, AsAT), as well as creatinine and urea were analysed -4 ± 1 weeks before death of cancer patients and during last hospitalization for control patients. The analysis of cancer treatment of study

patients included the recording of radiation treatment, chemotherapy and CV drug therapy from medical reports -4 ± 1 weeks, -6 ± 1 months and -12 ± 1 months before their death. Patients with CC had a significantly lower HW compared to non-cachectic subjects (363.1 ± 86.2 vs. 447.0 ± 128.9 g, $p<0.001$) and control patients (412.9 ± 75.8 g, $p<0.05$). BMI correlated with HW in patients with GI cancer ($r=0.44$, $p<0.001$), lung cancer ($r=0.53$, $p<0.0001$) and pancreatic cancer ($r=0.39$, $p<0.01$). The analysis of laboratory indicators has revealed increased CRP levels (>5.0 mg/l), anaemia (haemoglobin <12 g/dl) and hypoalbuminemia (<3.2 g/dl) in cachectic and non-cachectic individuals but these parameters did not differ statistically between the two groups. The analysis of CV drug therapy has revealed significant differences between all cancer and control patients with regard to treatment with β -blockers (26.6% vs. 53.1%, $p<0.01$), Ca-channel blockers (10.7% vs. 28.1%, $p<0.01$), diuretics (32.2% vs. 81.2%, $p<0.0001$) and cardiac glycosides (7.9% vs. 21.9%, $p<0.05$). The number of medications received by control patients was significantly higher compared with cancer individuals due to the symptomatic treatment of control patients during the last hospital treatment about a month before death. On the contrary, cancer patients received a long-term drug therapy for chronic CV disease which did not prevent the development of cardiac atrophy in cancer patients. Previous studies in patients with GI cancer revealed decreased LVEF and an increase in high-sensitivity troponin T biomarker which confirmed our data showing cardiac injury as a result of CC. The number of cachectic patients was higher compared with non-cachectic patients with regard to chemotherapy (81.5% vs. 42.3%, $p<0.0001$), radiotherapy (33.3% vs. 17.1%; $p<0.05$) and radiochemotherapy (29.6% vs. 13.0%; $p<0.01$). The results of this study have shown that the decrease in body weight in cancer patients is accompanied by cardiac muscle wasting. The side-effects of radiochemotherapy and tumour on the myocardium have been more expressed in cachectic patients confirmed by the pathology data of lower HW and ventricular wall thicknesses compared to non-cachectic group. The evaluation of cancer patients should include laboratory and instrumental diagnostics of myocardial function. Future studies should be directed to evaluation of new drug therapy to prevent cardiac dysfunction, improve quality of life and increase survival in patients with cancer.

