თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო
უნივერსიტეტი

ხელნაწერის უფლებით

თამარ ჩალაძე

გულის ფუნქციური მდგომარეობა ჰემობლასტოზების მკურნალობის პროცესში. კარდიოტოქსიურობის პროფილაქტიკა

14.00.06–კარდიოლოგია

მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატის
სამეცნიერო ხარისხის მოსაპოვებლად
წარმოდგენილი დისერტაციის

ა ვ ტ ო რ ე ფ ე რ ა ტ ი

თბილისი
2006

ნაშრომი შესრულებულია საქართველოს სახელმწიფო სამედიცინო აკადემიის ჰემატოლოგიისა და ტრანსფუზიოლოგიის კათედრაზე

სამეცნიერო ხელმძღვანელები: **ირაკლი მეგრელაძე**
მედიცინის მეცნიერებათა
დოქტორი, პროფესორი
მამია ზოდელავა
მედიცინის მეცნიერებათა
დოქტორი, პროფესორი

ოფიციალური ოპონენტები: **ზურაბ ფაღავა**
მედიცინის მეცნიერებათა
დოქტორი, პროფესორი (14.00.06)
ციალა ჩინჩალაძე
მედიცინის მეცნიერებათა
დოქტორი, პროფესორი (14.00.29)

დისერტაციის დაცვა შედგება 2006 წლის ----- ------------- ------- სთ-ზე
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის სადისერტაციო საბჭოს
m 14.06 №3 სხდომაზე (თბილისი, 0177, ვაჟა-ფშაველას გამზ. №33)

დისერტაციის გაცნობა შესაძლებელია თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ბიბლიოთეკაში (თბილისი, 0160, ვაჟა-ფშაველას გამზ. №29)

ავტორეფერატი დაიგზავნა 2006 წლის ------ ----------

სადისერტაციო საბჭოს
სწავლული მდივანი,
მედიცინის მეცნიერებათა
დოქტორი, პროფესორი / მ. კიკნაძე /

ТБИЛИССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

ТАМАРА ЧАЛАДЗЕ

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЦА В ПРОЦЕСЕ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОБЛАСТОЗОВ. ПРОФИЛАКТИКА КАРДИОТОКСИЧНОСТИ

14.00.06 - Кардиология

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

Тбилиси

2006

РАБОТА ВЫПОЛНЕНА В ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ ГРУЗИИ

Научные руководители: **Мегреладзе Ираклий**
доктор медицинских наук,
профессор.
Зоделава Мамия
доктор медицинских наук,
профессор.

Официальные оппоненты: **Пагава Зураб**
доктор медицинских наук,
профессор. (14.00.06)
Чинчаладзе Циала
доктор медицинских наук,
профессор. (14.00.29)

Защита диссертации состоится ---- -------- 2006 года в ----ч на заседании диссертационного совета Тбилисского государственного медицинского университета
m 14.06 №3 (Тбилиси, 0177, пр. Важа-Пшавела 33)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Тбилисского государственного медицинского университета (Тбилиси, 0160, пр. Важа-Пшавела 29)

Автореферат разослан ----- ------- 2006 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор / М. Кикнадзе /

ნაშრომის ზოგადი დახასიათება

პრობლემის აქტუალობა

ჰემობლასტოზების დიაგნოსტიკა და მკურნალობა თანამედროვე მედიცინის ერთ-ერთ აქტუალურ პრობლემას წარმოადგენს. უკანასკნელ წლებში ამ მიმართულებით მნიშვნელოვანი წარმატებები იქნა მიღწეული. საგძნობლად გაიზარდა ჰემობლასტოზებით დაავადებულთა სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობა, მრავალწლიანი რემისიის და სრული გაჯანმრთელების შემთხვევები. მიღწეული შედეგები განაპირობა სიმსივნის საწინააღმდეგო ახალი ციტოსტატიკური პრეპარატების შექმნამ და უკვე არსებული პრეპარატების საფუძველზე თანამედროვე პროგრამების შემუშავებამ, რაც ძირითადად მკურნალობის ინტენსიფიკაციას გულისხმობს. ამასთან, კლინიკური და ექსპერიმენტული კვლევებით გამოვლინდა, რომ ინტენსიური ქიმიოთერაპიის გამოყენებას თან ახლავს გართულებები სხვადასხვა ორგანოთა მხრივ. განსაკუთრებით საყურადღებოა ანტრაციკლინური ანტიბიოტიკების მოქმედება გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე. პრობლემა აქტუალურია იმ თვალსაზრისითაც, რომ მიუხედავად წარმატებით ჩატარებული ქიმიოთერაპიისა, ანტრაციკლინური პრეპარატებით გამოწვეული კარდიოტოქსიურობა აუარესებს პაციენტების სიცოცხლის ხარისხს და ზრდის ლეტალობის მაჩვენებელს (Von Hoff D. et al. 1999).

ანტრაციკლინური ანტიბიოტიკების კარდიოტოქსიურობამ მეცნიერებს გაუჩინა სურვილი, შეესწავლათ ამ პრეპარატების არასასურველი ზემოქმედების გამომწვევი მიზეზები, მათი განვითარების ხელშემწყობი ფაქტორები და დიაგნოსტიკის მეთოდები. ისეთ გამოკვლევებთან ერთად, როგორიცაა ელექტროკარდიოგრაფია და ექოკარდიოგრაფია, გამოყენებულ იქნა რადიონუკლიდური ვენტრიკულოგრაფია, რომლის საშუალებითაც ფასდება მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის მაჩვენებელი. ენდომიოკარდიული ბიოფსია კი კარდიომიოპათიის ადრეულ სტადიაზე დიაგნოსტიკის საშუალებას იძლევა, მაგრამ მისი გამოყენება ინვაზიურობის გამო რამდენადმე შეზღუდულია.

ქიმიოთერაპიითა და სხივური თერაპიით განპირობებული გულ-სისხლძარღვთა სისტემის ცვლილებების დიაგნოსტიკის ყველაზე ხელმისაწვდომ და ინფორმატიულ მეთოდებად კვლავ რჩება ელექტროკარდიოგრაფიული (ეკგ) და ექოკარდიოგრაფიული (ექოკგ) გამოკვლევები. ქიმიოთერაპიის დროს მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის მაჩვენებლის დინამიკაში შეფასება მეტად მნიშვნელოვანია მკურნალობის წარმართვის თვალსაზრისით.

მიოკარდიუმის დაზიანების ადრეული დიაგნოსტიკის მიზნით კარდიოლოგიურ პრაქტიკაში აქტიურად გამოიყენება ტროპონინი I–ს და ტროპონინი T-ს განსაზღვრის მეთოდი. უკანასკნელ წლებში მეცნიერები ცდილობენ ამ ბიოქიმიური მარკერების გამოკვლევა ონკოლოგიურ პრაქტიკაშიც დანერგონ ქიმიოთერაპიის კარდიოტოქსიური მოქმედების გამოსავლენად (Sparano J. et al. 2002). აღნიშნული მეთოდი ამჟამად შესწავლის საგანს წარმოადგენს.

ანტრაციკლინური ანტიბიოტიკების კარდიოტოქსიური მოქმედების დროული დიაგნოსტიკისათვის გამოყენებული კლინიკურ–ლაბორატორიული მეთოდებით ასევე აუცილებელია განისაზღვროს ის ფაქტორები, რომლებიც ხელს უწყობენ მოცემული პრეპარატების არასასურველ მოქმედებას. კარდიოტოქსიურობის განვითარების რისკ-

ფაქტორების მქონე პაციენტების ადრეული გამოვლენით, მათთვის ოპტიმალური პროფილაქტიკური და სამკურნალო ღონისძიებების შემუშავებით შესაძლებელია მიღწეულ იქნას მდგომარეობის სტაბილიზაცია გულ–სისხლძარღვთა სისტემის მხრივ და შესაბამისად, ჰემობლასტოზების ძირითადი მკურნალობის სრულფასოვანი ჩატარება.

ამჟამად აქტიურად შეისწავლება ანტრაციკლინური ანტიბიოტიკების კარდიოტოქსიურობის პროფილაქტიკის მიზნით ანტიოქსიდანტების გამოყენების შესაძლებლობა. განსაკუთრებით კარგად არის ცნობილი კარდიოქსანის (დექსრაზოქსანი) კარდიოპროტექტორული ეფექტი. ანტიოქსიდანტური მოქმედებით ხასიათდება ვიტამინი E, ასევე კოენზიმი Q10. მათ იყენებენ როგორც კარდიოლოგიურ, ასევე ონკოლოგიურ პრაქტიკაში. კარდიოლოგიური კვლევის მონაცემებით, ეფექტურ კარდიოპროტექტორს წარმოადგენს ტრიმეტაზიდინი (პრედუქტალი), რომელიც წარმატებით გამოიყენება გულ-სისხლძარღვთა სისტემის სხვადასხვა პათოლოგიის დროს, მაგრამ არაფერია ცნობილი მისი ონკო-ჰემატოლოგიურ პრაქტიკაში გამოიყენების შესახებ. ამ პრეპარატის კარდიოპროტექტორული თვისებები შემდგომ შესწავლას საჭიროებს. ასევე აუცილებელია გაგრძელდეს იმ პრეპარატების ძიება, რომლებიც დაიცავენ მიოკარდიუმს ციტოსტატიკური საშუალებების დამაზიანებელი მოქმედებისაგან და მათი გამოყენებით შემუშავდეს პროფილაქტიკის და მკურნალობის ოპტიმალური ტაქტიკა ჰემობლასტოზების მკურნალობის პროცესში.

შრომის მიზანი

შრომის მიზანს წარმოადგენდა გულის ფუნქციური მდგომარეობის შესწავლა ჰემობლასტოზების მკურნალობის პროცესში და აღნიშნული მკურნალობით განპირობებული კარდიოტოქსიურობის პროფილაქტიკა.

კვლევის ამოცანები

1. გულის ფუნქციური მდგომარეობის შესწავლა ჰემობლასტოზების მკურნალობის დაწყებამდე.
2. პოლიქიმიოთერაპიითა და სხივური თერაპიით განპირობებული გულ–სისხლძარღვთა სისტემის ცვლილებების გამოვლენა ელექტროკარდიოგრაფიული და ექოკარდიოგრაფიული მეთოდებით, ასევე მიოკარდიუმის დაზიანების ადრეული დიაგნოსტიკა სისხლში ტროპონინი I (Tn I) დონის განსაზღვრით.
3. ჰემობლასტოზების მკურნალობის პროცესში კარდიოტოქსიურობის განვითარების რისკ–ფაქტორების განსაზღვრა.
4. პოლიქიმიოთერაპიით განპირობებული კარდიოტოქსიურობის პროფილაქტიკის მიზნით კარდიოპროტექტორების ტრიმეტაზიდინის (პრედუქტალი), ვიტამინი **E**-ს (ტოკოფეროლი), კოენზიმი **Q10**-ის (უბიქინონი) ეფექტურობის შესწავლა.

მეცნიერული სიახლე

ჰემობლასტოზების მკურნალობის დროს პოლიქიმიოთერაპიით განპირობებული კარდიოტოქსიურობის დიაგნოსტირების მიზნით ელექტროკარდიოგრაფიულ და ექოკარდიოგრაფიულ გამოკვლევებთან ერთად პირველად იქნა გამოყენებული მიოკარდიუმის დაზიანების ყველაზე ადრეული სპეციფიური მარკერის–ტროპონინი I (Tn I)–ს დონის განსაზღვრის მეთოდი. ელექტროკარდიოგრაფიული და ექოკარდიოგრაფიული გამოკვლევებით მიღებული შედეგების საფუძველზე განისაზღვრა კარდიოტოქსიურობის განვითარების ძირითადი რისკ-ფაქტორები სხვადასხვა ასაკობრივი ჯგუფებისა და ჩატარებული მკურნალობის მიხედვით. ჰემობლასტოზების მკურნალობის დაწყებამდე კარდიოტოქსიურობის განვითარების რისკ-ფაქტორების (50 წელზე უფროსი ასაკი, ანამნეზში კარდიოლოგიური პათოლოგიების არსებობა, ანამნეზში ჩატარებული პოლიქიმიო– და სხივური თერაპია) მქონე პაციენტებისთვის პროფილაქტიკური და სამკურნალო ღონისძიებების წინასწარი შემუშავებით შესაძლებელი გახდა მდგომარეობის სტაბილიზაცია გულ–სისხლძარღვთა სისტემის მხრივ და შესაბამისად ჰემობლასტოზების ძირითადი მკურნალობის სრულფასოვანი ჩატარება. პოლიქიმიო– და სხივური თერაპიის კარდიოტოქსიურობის პროფილაქტიკის მიზნით პაციენტებს ჰემობლასტოზების ძირითადი მკურნალობის პარალელურად ჩაუტარდათ კარდიოპროტექტორული თერაპია პრეპარატებით: ვიტამინი E (ტოკოფეროლი), კოენზიმი Q10 (უბიქინონი) და ტრიმეტაზიდინი (პრედუქტალი). ეს უკანასკნელი, როგორც კარდიოპროტექტორი, პირველად იქნა გამოყენებული ჰემატოლოგიურ პრაქტიკაში.

პრაქტიკული ღირებულება

კლინიკურ პრაქტიკაში ჰემობლასტოზების მკურნალობის მთელი პერიოდის მანძილზე გულის ფუნქციურ მდგომარეობაზე ელექტროკარდიოგრაფიული და ექოკარდიოგრაფიული მეთოდებით დინამიკაში დაკვირვებამ შესაძლებელი გახადა პოლიქიმიოთერაპიითა და სხივური თერაპიით გამოწვეული კარდიოტოქსიურობის დროული დიაგნოსტირება. ჰემობლასტოზების მკურნალობის პროცესში სისხლში ტროპონინი I (Tn I) დონის განსაზღვრით მოხერხდა ქიმიოთერაპიით განპირობებული კარდიოტოქსიურობის ადრეულ ეტაპზე გამოვლენა. განისაზღვრა ურთიერთკავშირი სისხლში ტროპონინი I (Tn I) შემცველობასა და ანტრაციკლინური ანტიბიოტიკების დოზებს შორის.

ელექტროკარდიოგრაფიული და ექოკარდიოგრაფიული გამოკვლევებით მიღებული შედეგების საფუძველზე, სხვადასხვა ასაკობრივი ჯგუფებისა და ჩატარებული მკურნალობის გათვალისწინებით დადგინდა კარდიოტოქსიურობის განვითარების რისკ–ფაქტორები.

პოლიქიმიოთერაპიისა და სხივური თერაპიის მოსალოდნელი კარდიოტოქსიურობის პროფილაქტიკის მიზნით ჰემობლასტოზების მკურნალობის პროცესში სხვა კარდიოლოგიურ პრეპარატებთან ერთად კარდიოპროტექტორების (ტრიმეტეზიდინი, ვიტამინი E, კოენზიმი Q10) გამოყენებამ მნიშვნელოვნად გააუმჯობესა პაციენტების მდგომარეობა გულ–სისხლძარღვთა სისტემის მხრივ, შეამცირა კარდიოტოქსიურობის შემთხვევათა რაოდენობა და შესაძლებელი გახადა ჰემობლასტოზების ძირითადი მკურნალობის სრულფასოვანი ჩატარება.

დაცვაზე გამოტანილი ძირითადი დებულებები

1. ჰემობლასტოზების მკურნალობის პროცესში პოლიქიმიოთერაპიის კარდიოტოქსიური მოქმედების დროული გამოვლენის მიზნით ელექტროკარდიოგრაფიულ და ექოკარდიოგრაფიულ გამოკვლევებთან ერთად მოწოდებული იქნა სისხლში ტროპონინი I დონის განსაზღვრის მეთოდი.
2. ელექტროკარდიოგრაფიული და ექოკარდიოგრაფიული გამოკვლევების ანალიზით სხვადასხვა ასაკობრივი ჯგუფების, სქესის, ჩატარებული მკურნალობის მიხედვით განისაზღვრა კარდიოტოქსიურობის განვითარების რისკ–ფაკტორები.
3. პოლიქიმიოთერაპიითა და სხივური თერაპიით განპირობებული კარდიოტოქსიურობის პროფილაქტიკის მიზნით გამოყენებული იქნა კარდიოპროტექტორები: ტრიმეტაზიდინი (პრედუქტალი), ვიტამინი E (ტოკოფეროლი), კოენზიმი Q10 (უბიქინონი), რამაც შეამცირა გულის ფუნქციური მდგომარეობის ცვლილებების სიხშირე ჰემობლასტოზების მკურნალობის პროცესში.

პრაქტიკაში დანერგვა და პუბლიკაციები

ჰემობლასტოზების მკურნალობის პროცესში გულის ფუნქციური მდგომარეობის შესწავლა და დინამიკაში დაკვირვება, შემუშავებული ოპტიმალური პროფილაქტიკური და სამკურნალო ღონისძიებები გამოიყენება სახელმწიფო სამედიცინო აკადემიის ჰემატოლოგიისა და ტრანსფუზიოლოგიის კათედრის, აკად. გ. მუხაძის სახელობის ჰემატოლოგიისა და ტრანსფუზიოლოგიის სამეცნიერო კვლევითი ინსტიტუტის კლინიკების პრაქტიკულ მუშაობაში. დისერტაციის მასალების მიხედვით გამოქვეყნებულია სამი სამეცნიერო სტატია.

ნაშრომის აპრობაცია

დისერტაციის მასალები მოხსენებული და განხილული იქნა სახელმწიფო სამედიცინო აკადემიის კარდიოლოგიის, სახელმწიფო სამედიცინო აკადემიის ჰემატოლოგიისა და ტრანსფუზიოლოგიის კათედრების გაერთიანებულ სხდომაზე 22.12.2005. (ოქმი №8)

დისერტაციის მოცულობა და სტრუქტურა

დისერტაცია წარმოდგენილია კომპიუტერული წესით ნაბეჭდი ტექსტით 133 გვერდზე და შედგება 7 თავისაგან, დასკვნებისა და პრაქტიკული რეკომენდაციებისაგან. დისერტაცია ილუსტრირებულია 71 ცხრილით და 22 გრაფიკით. ბიბლიოგრაფია მოიცავს 172 წყაროს.

მასალა და გამოკვლევის მეთოდები

დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდა ჰემობლასტოზებით დაავადებული 165 ავადმყოფი. მათ შორის 88 (53%) იყო ქალი, 77 (47%)–მამაკაცი. არაჰოჯკინის ლიმფომით დაავადებული იყო 50 პაციენტი, ჰოჯკინის ლიმფომით–40, ქრონიკული ლეიკემიებით–25, მწვავე ლეიკემიებით–20, მრავლობითი მიელომით–15, ჭეშმარიტი პოლიციტემიით–15. პაციენტები მკურნალობდნენ სახელმწიფო სამედიცინო აკადემიის ჰემატოლოგიისა და ტრანსფუზიოლოგიის კათედრის და აკად. გ. მუხაძის სახელობის ჰემატოლოგიისა და ტრანსფუზიოლოგიის სამეცნიერო კვლევითი ინსტიტუტის კლინიკებში 2000-2005 წლებში.

ელექტროკარდიოგრაფიული (ეკგ) და ექოკარდიოგრაფიული (ექოკგ) გამოკვლევები პაციენტებს უტარდებოდათ სახელმწიფო სამედიცინო აკადემიის ჰემატოლოგიისა და ტრანსფუზიოლოგიის კათედრის კლინიკაში, საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის სხივური და ინტერვენციული დიაგნოსტიკის სამეცნიერო კვლევით ინსტიტუტში, თერაპიის ინსტიტუტის ულტრაბგერითი კვლევისა და ლაზეროთერაპიის რესპუბლიკურ ცენტრში. სისხლში მიოკარდიუმის დაზიანების მარკერის ტროპონინი I (Tn I) განსაზღვრა ხდებოდა სახელმწიფო სამედიცინო აკადემიის ჰემატოლოგიისა და ტრანსფუზიოლოგიის კათედრის ბიოქიმიის ლაბორატორიაში.

პაციენტებს პოლიქიმიოთერაპია უტარდებოდათ შემდეგი სქემებით: “BEACOPP”, “ABVD”, “CHOEP”, “LABO”, “COP”, “CHOP”, “EPOCH”, “ProMaCE-CytaBOM”, “ACOP”, “3+7”, “2+5”, “DC-IE”. (დოქსორუბიცინი, ადრიაბლასტინი, რუბომიცინი, მეტოტრექსატი, ციკლოფოსფანი, ეტოპოზიდი, ბლეოცინი, ვინკრისტინი, ლომუსტინი, ციტოზარი, ნატულანი, მელფალანი, 6-მერკაპტოპურინი, მიელოსანი, ჰიდრეა, პრედნიზოლონი, დექსამეტაზონი).

ავთვისებიანი ლიმფომებით დაავადებული 90 ავადმყოფიდან პოლიქიმიოთერაპიასთან ერთად სხივური თარაპია ჯამური დოზით 40-დან 50 გრეიმდე ჩაუტარდა 42 (46,7%)-ს, აქედან დიაფრაგმის ზედა რეგიონის დასხივება–21 (23%)-ს, დიაფრაგმის ქვედა რეგიონის დასხივება ასევე 21 (23%) ავადმყოფს.

გულის ფუნქციური მდგომარეობის შესწავლა ხდებოდა ელექტროკარდიოგრაფიული (ეკგ) და ექოკარდიოგრაფიული (ექოკგ) მეთოდებით.

ელექტროკარდიოგრაფიული გამოკვლევა პაციენტებს უტარდებოდათ ჰემობლასტოზების მკურნალობის დაწყებამდე, პოლიქიმიოთერაპიისა და სხივური თერაპიის ყოველი კურსის დასაწყისში და კურსის ბოლოს, მკურნალობის დამთავრების შემდეგ.

მიოკარდიუმის სტრუქტურული და ფუნქციური შესწავლისათვის გამოიყენებოდა ექოკარდიოგრაფიის მეთოდი ერთ და ორ განზომილებიან რეჟიმებში, იმპულსური დოპლეროექოკარდიოგრაფია, რომლებითაც ისაზღვრებოდა გულის სისტოლური და დიასტოლური ფუნქციის მაჩვენებლები. გამოკვლევა პაციენტებს უტარდებოდათ ჰემობლასტოზების მკურნალობის დაწყებამდე, პოლიქიმიოთერაპიის მე-3–მე-4 კურსის, ასევე სხივური თერაპიის ბოლოს და მკურნალობის დამთავრების შემდგომ.

ჰემობლასტოზების მკურნალობით გამოწვეული კარდიოტოქსიურობის გამოვლენის მიზნით სისხლის შრატში შეისწავლებოდა ტროპონინი I (Tn I)

შემცველობა. დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდა ჰემობლასტოზებით დაავადებული 40 ავადმყოფი. მათ შორის არაჰოჯკინის ლიმფომით დაავადებული იყო 12 პაციენტი, ჰოჯკინის ლიმფომით–10, ქრონიკული ლეიკემიებით–8, მწვავე ლეიკემიებით–10. პაციენტების ასაკი მერყეობდა 20-დან 65 წლამდე. ქალი იყო 22 (55%), მამაკაცი––18 (45%). გამოკვლევაში არ შევიდნენ ის პაციენტები, რომელთაც ჰემობლასტოზების მკურნალობის დაწყებამდე აღენიშნათ ცვლილებები გულ–სისხლძარღვთა სისტემის მხრივ, ტროპონინი I (Tn I)-ს მაჩვენებელის მომატება, თირკმლისა და ღვიძლის ფუნქციის დარღვევა, ექოსკოპიით–მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის მაჩვენებელი (EF)<50%-ზე. სისხლში ტროპონინი I (Tn I)-ს დონის განსაზღვრა ხდებოდა ქიმიოთერაპიის კურსის ბოლოს და შემდეგი კურსის წინ. მისი მაჩვენებელი ითვლებოდა ნორმად 0-0,08 ნგ/მლ–მდე.

ავთვისებიანი ლიმფომების მკურნალობის პროცესში გულის ფუნქციური მდგომარეობის შესწავლისას ავადმყოფები (90 ავ-ფი) დაიყო ორ ჯგუფად: I ჯგუფი შეადგინეს იმ პაციენტებმა, რომელთაც მკურნალობა ჩაუტარდათ პოლიქიმიოთერაპიითა და დიაფრაგმის ზედა რეგიონის დასხივებით (21 ავ-ფი). II ჯგუფი კი მხოლოდ პოლიქიმიოთერაპიით ნამკურნალებმა პაციენტებმა (69 ავ-ფი). ის ავადმყოფები, ვისაც ჩაუტარდა დიაფრაგმის ქვედა რეგიონის დასხივება, ასევე მიეკუთვნენ მეორე ჯგუფს.

პოლიქიმიოთერაპიით განპირიბებული გულის ფუნქციური მდგომარეობის ცვლილებების და მათი განვითარების რისკ–ფაქტორების შესასწავლად შეირჩა ავთვისებიანი ლიმფომებით, ქრონიკული ლეიკემიებით, მრავლობითი მიელომით დაავადებული 73 პაციენტი. გამოკვლევაში არ შევიდნენ ის ავადმყოფები, რომელთაც მკურნალობის დაწყებამდე აღენიშნებოდათ გულ–სისხლძარღვთა სისტემის დაავადებები და ასევე ავთვისებიანი ლიმფომებით დაავადებული ის პაციენტები, რომელთაც სხივური თერაპია ჩაუტარდათ დიაფრაგმის ზედა რეგიონზე, რათა გამორიცხული ყოფილიყო სხივური თერაპიით განპირობებული კარდიოტოქსიურობა.

ელექტროკარდიოგრაფიული და ექოკარდიოგრაფიული მეთოდებით შესწავლილი იქნა გულის ფუნქციური მდგომარეობა ოთხი ასაკობრივი ჯგუფის მიხედვით (30 წლამდე, 30-40 წლის, 40-50 წლის და 50 წელზე მეტი).

ანტრაციკლინური ანტიბიოტიკების ჯამური დოზების მიხედვით პაციენტები დაიყო ოთხ ჯგუფად: I ჯგუფში ჯამურმა დოზამ შეადგინა ≤200მგ/მ^2, II ჯგუფში->200≤300მგ/მ^2, III ჯგუფში >300≤400მგ/მ^2, IV ჯგუფში->400მგ/მ^2.

ასევე შესწავლილი იქნა სხვადასხვა სქესის პაციენტებში კარდიოტოქსიურობის შემთხვევების სიხშირე და მკურნალობამდე არსებული კარდიოლოგიური დაავადებების გავლენა პაციენტების მდგომარეობაზე ქიმიოთერაპიის მთელი პერიოდის მანძილზე. მიღებული შედეგების ანალიზით განისაზღვრა კარდიოტოქსიურობის განვითარების რისკ-ფაქტორები.

დაკვირვების ქვეშ მყოფ 69 ავადმყოფს ჰემობლასტოზების ძირითად მკურნალობასთან ერთად ჩაუტარდა კარდიოპროტექტორული თერაპია პრეპარატებით: ტრიმეტაზიდინი (პრედუქტალი), ვიტამინი E (ტოკოფეროლი), კოენზიმი Q10 (უბიქინონი). მათ შორის არაჰოჯკინის ლიმფომით დაავადებული იყო 25 (50%) ავადმყოფი, ჰოჯკინის ლიმფომით–17 (43%), ქრონიკული ლეიკემიებით–12 (48%), მრავლობითი მიელომით–7 (47%), ჭეშმარიტი პოლიციტემიით-8 (53%). პრეპარატ ტრიმეტაზიდინის დღიური დოზა შეადგენდა 60-70 მგ-ს, ვიტამინი E–200მგ, კოენზიმი Q10-50მგ. ჩატარებული კარდიოპროტექტორული თერაპიის ხანგრძლივობა მერყეობდა 6 თვიდან 1 წლამდე.

მონაცემების ყველა მნიშვნელობა წარმოდგენილი იქნა საშუალო სიდიდის და მისი ცდომილების სახით (M+m). განსხვავებათა სარწმუნოობა ისაზღვრებოდა სტიუდენტის t კრიტერიუმის საშუალებით.

კვლევის შედეგები და მათი განხილვა

ჩვენ შევისწავლეთ გულის ფუნქციურ მდგომარეობაზე ჰემობლასტოზების გავლენა 140 პირველად პაციენტში. მიოკარდიუმის სტრუქტურული და ფუნქციური შესწავლისათვის გამოყენებული იქნა ელექტროკარდიოგრაფიული და ექოკარდიოგრაფიული მეთოდები. გამოკვლევები ტარდებოდა ჰემობლასტოზების ძირითადი მკურნალობის დაწყებამდე.

გამოკვლეული 140 პაციენტიდან 47 (34%)-ს ჰემობლასტოზების მკურნალობის დაწყებამდე აღენიშნა გულ-სისხლძარღვთა სისტემის სხვადასხვა პათოლოგია. იმის გასარკვევად, უკავშირდებოდა თუ არა კარდიოლოგიური პათოლოგიების განვითარება ჰემობლასტოზების არსებობას, შესწავლილი იქნა გულ–სისხლძარღვთა სისტემის მხრივ არსებული ცვლილებები ჰემობლასტოზების სხვადასხვა ფორმების დროს.

კლინიკურ–ლაბორატორიული და ინსტრუმენტული მეთოდების გამოყენებით, ასევე პაციენტების გამოკითხვით დადგინდა, რომ 26 (55%) შემთხვევაში კარდიალური პათოლოგიები ავადმყოფებს აღენიშნებოდათ წლების მანძილზე, 21 (45%) შემთხვევაში კი ჩივილები გულ–სისხლძარღვთა სისტემის მხრივ გაჩნდა ჰემობლასტოზების დიაგნოსტირებამდე მცირე ხნით ადრე. ექსუდაციური პერიკარდიტის ორივე შემთხვევა, რაც გამოუვლინდათ ავთვისებიანი ლიმფომებით დაავადებულ პაციენტებს, დაკავშირებული იყო სიმსივნური პროცესით შუასაყარის დაზიანებასთან. ჰიპერპლაზირებული ლიმფური კვანძებით აორტის კომპრესია სამ შემთხვევაში გამოვლინდა არტერიული წნევის მომატებით ჰიპერტონული დაავადებისათვის დამახასიათებელი ეკგ და ექოკგ ცვლილებების არარსებობის ფონზე. მწვავე და ქრონიკული ლეიკემიებით დაავადებული პაციენტებიდან ექვს შემთხვევაში ადგილი ჰქონდა არტერიული წნევის დაქვეითებას, რაც სავარაუდოდ დაკავშირებული იყო ლეიკემიებისათვის დამახასიათებელი სიმსივნური ინტოქსიკაციის გამოვლინებასთან. მრავლობითი მიელომით დაავადებულ ორ პაციენტს გამოუვლინდა არტერიული ჰიპერტენზია. ლაბორატორიული შესწავლით ყურადღებას იქცევდა ჰიპერკოაგულაციის არსებობა, რაც იყო მიზეზი არტერიული წნევის მომატებისა ბოლო რამდენიმე თვის მანძილზე. ერითრემიით დაავადებულ პაციენტებს შორის ყველაზე ხშირი იყო გულ–სისხლძარღვთა სისტემის სხვადასხვა პათოლოგიის გამოვლინება (არტერიული ჰიპერტენზია, სტენოკარდია, გ.უ. II–III ფ.კ.(NYHA), პოსტინფარქტული კარდიოსკლეროზი). ლაბორატორიული შესწავლით ყურადღებას იქცევდა ჰიპერკოაგულაციისა და პლეთორული სინდრომის არსებობა წლების მანძილზე. ყველა ზემოთ აღნიშნულ შემთხვევაში კარდიალური პათოლოგიები ძნელად ან საერთოდ არ ექვემდებარებოდა სპეციფიურ მკურნალობას (ანტიჰიპერტენზიული, ანტიარითმული პრეპარატები, ნიტრატები, საგულე გლიკოზიდები, დიურეტიკები). მოცემულ შემთხვევებში კარდიოლოგიურ და ჰემატოლოგიურ პათოლოგიებს შორის ურთიერთკავშირი დადასტურდა შემდგომშიც, როდესაც ჰემობლასტოზების წარმატებით მკურნალობას უკვე ადრეულ ეტაპზე მოყვა გულ–სისხლძარღვთა სისტემის მხრივ მდგომარეობის გაუმჯობესება.

ჰემობლასტოზებით დაავადებულ პაციენტებში გულ–სისხლძარღვთა სისტემის პათოლოგიების შესწავლით გამოვლინდა სიმსივნური პროცესებისათვის დამახასიათებელი ის ფაქტორები, რომლებმაც შეიძლება განაპირობონ კარდიალური პათოლოგიების განვითარება. ესენია:

- ჰიპერპლაზირებული ლიმფური კვანძების მდებარეობა შუასაყარში;
- ჰიპერპლაზირებული ლიმფური კვანძებით მსხვილი სისხლძარღვების (აორტა, ფილტვის არტერია, ზემო ღრუ ვენა) კომპრესია (მედიასტინო–კარდიალური სინდრომი);
- სიმსივნური ინტოქსიკაცია;
- ანემია (ანემიური სინდრომი);
- ჰიპერკოაგულაცია;
- ერითროციტოზი და თრომბოციტოზი (პლეთორული სინდრომი).

ანტრაციკლინის ჯგუფის ანტიბიოტიკების კარდიოტოქსიურობა აღიარებული ფაქტია. ცნობილია ისიც, რომ სხივური თერაპია ასევე უარყოფითად მოქმედებს მიოკარდიუმზე. ჩვენ შევეცადეთ იმის გარკვევას, თუ რამდენად ზრდის მიოკარდიუმის დაზიანების რისკს ქიმიოთერაპიასთან კომპლექსში ჩატარებული სხივური თერაპია.

ჩვენს კვლევაში ავთვისებიანი ლიმფომების მკურნალობის (პოლიქიმიოთერაპია, სხივური თერაპია) გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე მოქმედების შესასწავლად დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდა 72 პაციენტი, რომელებიც ჩატარებული მკურნალობის მიხედვით დაიყო ორ ჯგუფად: I **ჯგუფი** შეადგინეს იმ პაციენტებმა, რომელთაც მკურნალობა ჩაუტარდათ პოლიქიმიოთერაპიითა და შუასაყარის შემდგომი დასხივებით. ასეთი იყო 18 (25%) ავადმყოფი. II **ჯგუფი** კი მხოლოდ პოლიქიმიოთერაპიით ნამკურნალებმა 54 (75%) პაციენტმა. ისინი კი, ვისაც ჩაუტარდათ დიაფრაგმის ქვედა რეგიონის დასხივება, ასევე მიეკუთვნენ მეორე ჯგუფს. ავადმყოფების დაყოფა აღნიშნული წესით გამოყენებული იქნა სხივური თერაპიის კარდიოტოქსიური მოქმედების გამოსავლენად. გამოკვლევაში არ შევიდნენ ის ავადმყოფები, რომელთაც მკურნალობის დაწყებამდე აღენიშნებოდათ ცვლილებები გულ–სისხლძარღვთა სისტემის მხრივ.

მკურნალობის პირველ წელს ელექტროკარდიოგრაფიული(ეკგ) გამოკვლევით მიღებული შედეგების რაოდენობრივი ანალიზით აღინიშნა შემდეგი: I ჯგუფის 18–დან 10 (56%) პაციენტს განუვითარდა ეკგ ცვლილებები, II ჯგუფის 54 პაციენტიდან–21-ს (38%) ($P<0,001$).

ელექტროკარდიოგრაფიული გამოკვლევით I და II ჯგუფის პაციენტებს აღენიშნათ შემდეგი ეკგ ცვლილებები: სინუსური ტაქიკარდია, სინუსური ბრადიკარდია, წინაგულოვანი და პარკუჭოვანი ექსტრასისტოლები, მოციმციმე არითმია, პაროქსიზმული ტაქიკარდია, გამტარებლობის დარღვევა, S-T სეგმენტის და T კბილის არასპეციფიური ცვლილებები, QRS კომპლექსის ვოლტაჟის დაქვეითება. (ცხრილი №1)

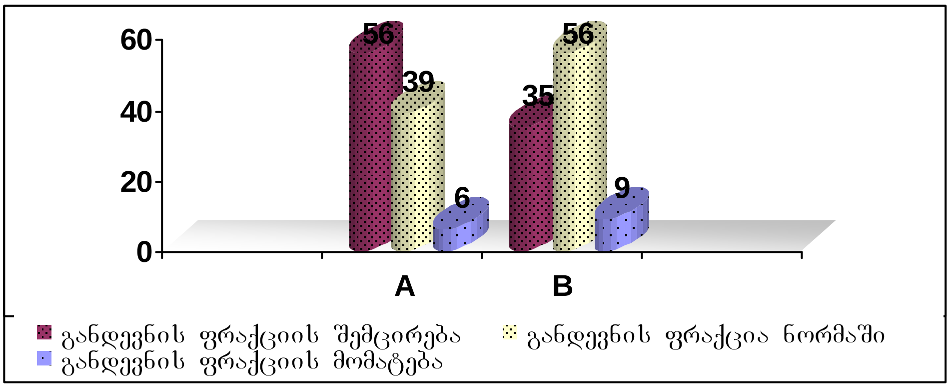
ეკგ ცვლილებები	I ჯგუფი n=18	%	II ჯგუფი n=54	%
სინუსური ტაქიკარდია	7	38%	18	33%
სინუსური ბრადიკარდია	1	6%	3	6%
ექსტრასისტოლები: –წინაგულოვანი –პარკუჭოვანი	2 6	11% 33%	3 6	6% 11%
მოციმციმე არითმია	2	11%	–	–
პაროქსიზმული ტაქიკარდია	3	17%	2	4%

გამტარებლობის დარღვევა	1	6%	1	2%
S-T , T არასპეციფიური ცვლილებები	3	17%	3	6%
QRS ვოლტაჟის დაქვეითება	2	11%	3	6%

ცხრილი №1 მკურნალობის პირველ წელს გამოვლენილი ეკგ ცვლილებები ჩატარებული მკურნალობის მიხედვით

მკურნალობის პირველ წელს ექოსკოპიური (ექოკგ) გამოკვლევით მიღებული იქნა შემდეგი: I ჯგუფის 18_დან 11 (61%) პაციენტს განუვითარდა ექოკგ ცვლილებები, II ჯგუფის 54 პაციენტიდან–24-ს (44%) (P<0,001).

I და II გჯუფებში განდევნის ფრაქციის ცვლილებების ანალიზით მიღებული იქნა შემდეგი: I ჯგუფის პაციენტების 56% აღენიშნა EF% შემცირება, 39%-ს EF% დარჩა უცვლელი, ხოლო 6%–ში გამოვლინდა EF% კომპენსატორული მომატება. II ჯგუფის პაციენტების 35% აღენიშნა EF% შემცირება, 56%-ს EF% დარჩა უცვლელი, ხოლო 9%–ში გამოვლინდა EF% კომპენსატორული მომატება. (ნახაზი №1)



ნახაზი №1 განდევნის ფრაქციის ცვლილებების პროცენტული მონაცემები I (A) და II (B) ჯგუფის პაციენტებში ჩატარებული მკურნალობის მიხედვით. (P<0,001 P<0,01 P>0,05)

საერთოდ, დაკვირვების ქვეშ მყოფი პაციენტებიდან კარდიალური მიზეზით გარდაიცვალა 3(4%) ავადმყოფი, სიმსივნური ინტოქსიკაციის ფონზე განვითარებული პოლიორგანული უკმარისობით კი–6 (8%). ლეტალობა მკურნალობის პირველ წელს გულ-სისხლძარღვთა მწვავე უკმარისობით აღინიშნა მხოლოდ I ჯგუფში (პოლიქიმიოთერაპია+სხივური თერაპია).

წარმოდგენილ ნაშრომში ჩვენ ასევე შევისწავლეთ პოლიქიმიოთერაპიით განპირობებული გულის ფუნქციური მდგომარეობის ცვლილებები და მათი განვითარების რისკ–ფაქტორები ჰემობლასტოზებით დაავადებულ 72 პაციენტში. გამოკვლევაში არ შევიდნენ ის ავადმყოფები, რომელთაც მკურნალობის დაწყებამდე აღენიშნებოდათ გულ-სისხლძარღვთა სისტემის ცვლილებები და ასევე ავთვისებიანი ლიმფომებით დაავადებული ის პაციენტები, რომელთაც სხივური თერაპია ჩაუტარდათ დიაფრაგმის ზედა რეგიონზე, რათა გამორიცხული ყოფილიყო სხივური თერაპიით განპირობებული კარდიოტოქსიურობა.

მიღებული ანტრაციკლინური ანტიბიოტიკების ჯამური დოზების მიხედვით ავადმყოფები დაიყო ოთხ ჯგუფად. 17 პაციენტისთვის ჯამურმა დოზამ შეადგინა ≤200 მგ/მ^2 (I ჯგუფი), 19 პაციენტისთვის–>200≤300 მგ/მ^2 (II ჯგუფი), 19 პაციენტისთვის–>300≤400 მგ/მ^2 (III ჯგუფი) და 17 შემთხვევაში–>400 მგ/მ^2 (IV ჯგუფი).

პირველ წელს ელექტროკარდიოგრაფიული (ეკგ) გამოკვლევით მიღებული შედეგების რაოდენობრივი ანალიზით აღინიშნა შემდეგი: I ჯგუფის 17–დან 4 (24%) პაციენტს განუვითარდა ეკგ ცვლილებები, II ჯგუფის 19 პაციენტიდან–8-ს (42%), III ჯგუფში 19-დან–16 (84%)-ს, IV ჯგუფში კი ყველა პაციენტს აღენიშნა ცვლილებები ეკგ–ზე (17-დან 17(100%)-ს). ($P<0,05$)

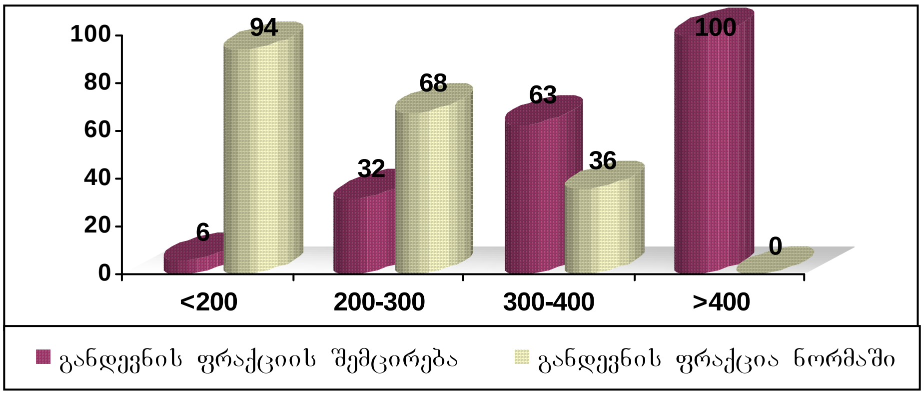
ელექტროკარდიოგრაფიული გამოკვლევით პაციენტებს აღენიშნათ შემდეგი ეკგ ცვლილებები: სინუსური ტაქიკარდია, სინუსური ბრადიკარდია, წინაგულოვანი და პარკუჭოვანი ექსტრასისტოლები, მოციმციმე არითმია, პაროქსიზმული ტაქიკარდია, გამტარებლობის დარღვევა, S-T სეგმენტის და T კბილის არასპეციფიური ცვლილებები, QRS კომპლექსის ვოლტაჟის დაქვეითება.
(ცხრილი №2)

ეკგ ცვლილებები	I ჯგუფი ≤200 მგ/მ^2	II ჯგუფი >200≤300 მგ/მ^2	III ჯგუფი >300≤400 მგ/მ^2	IV ჯგუფი ∃400 მგ/მ^2
სინუსური ტაქიკარდია	2	6	8	10
სინუსური ბრადიკარდია	–	1	6	4
ექსტრასისტოლები: წინაგულოვანი პარკუჭოვანი	 1 1	 3 5	 3 7	 2 9
მოციმციმე არითმია	–	–	1	2
პაროქსიზმული ტაქიკარდია	–	1	4	3
გამტარებლობის დარღვევა	–	–	2	2
S-T , T არასპეციფიური ცვლილებები	–	–	4	6
QRS ვოლტაჟის დაქვეითება	–	–	2	2

ცხრილი №2 მკურნალობის პირველ წელს მიღებული ეკგ ცვლილებები ანტრაციკლინური ანტიბიოტიკების ჯამური დოზების მიხედვით

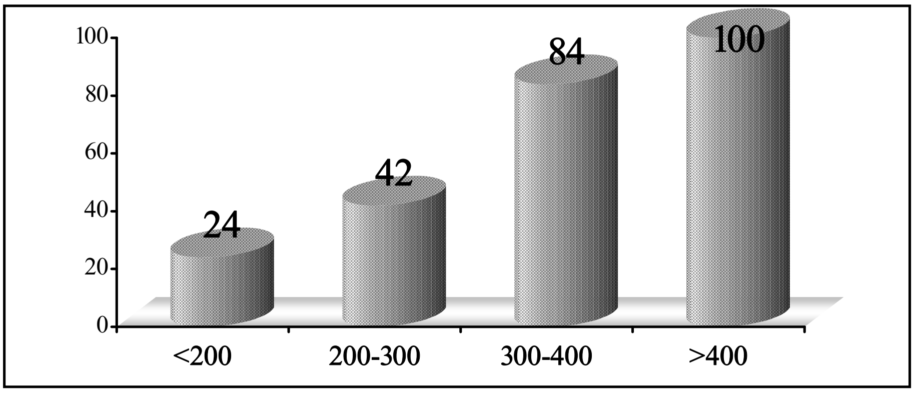
ჩვენს გამოკვლევაში კარდიოტოქსიურობის სარწმუნო მაჩვენებლად მიჩნეულ იქნა მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის (EF%) დაქვეითება. გულის ექოსკოპიური შესწავლისას 72 პაციენტიდან 36 (50%)–ს აღენიშნა განდევნის ფრაქციის (EF%) 2-15%–ით შემცირება საწყისი მაჩვენებლიდან ქიმიოთერაპიის პირველ წელს და მკურნალობის შემდეგ. ასევე 36 (50%) განდევნის ფრაქციის (EF%) შემცირება არ აღენიშნა. მკურნალობის პირველ წელს ექოსკოპიური (ექოკგ) გამოკვლევით მიღებული იქნა შემდეგი: I ჯგუფის 17–დან 1 (6%) პაციენტს განუვითარდა ექოკგ ცვლილებები, II ჯგუფის 19 პაციენტიდან–6-ს (32%), III ჯგუფში 19-დან–12 (63%)-ს, IV ჯგუფში კი ყველა პაციენტს აღენიშნა ცვლილებები ექოკგ–ზე (17-დან 17(100%)-ს).

ექოკგ ცვლილებების სიხშირემ სარწმუნოდ მოიმატა ანტრაციკლინური ანტიბიოტიკების ჯამურ დოზებთან ერთად($P<0,05$). (ნახაზი №2)



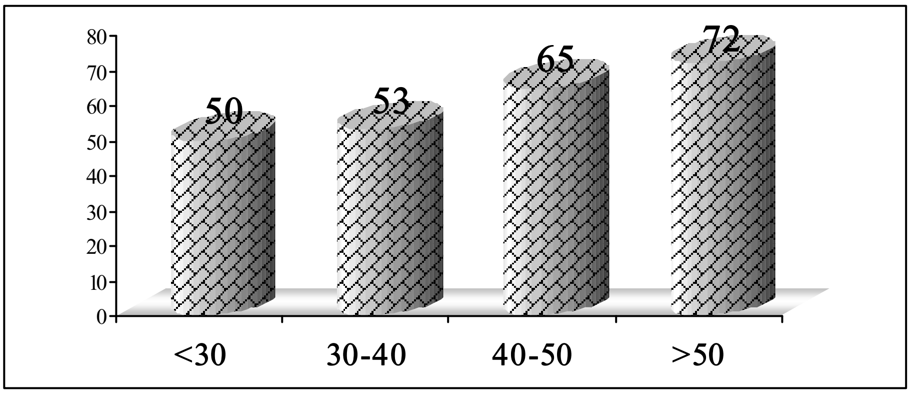
ნახაზი №2 განდევნის ფრაქციის ცვლილებების პროცენტული მონაცემები ანტრაციკლინური ანტიბიოტიკების ჯამური დოზების მიხედვით

საერთოდ ჯამში, ჰემობლასტოზების მკურნალობის პროცესში კლინიკურ–ლაბორატორიული და ინსტრუმენტული მეთოდებით გამოვლინდა გულ-სისხლძარღვთა სისტემის სხვადასხვა ცვლილებები. I ჯგუფის 17–დან 4 (24%) პაციენტს, II ჯგუფის 19 პაციენტიდან 8-ს (42%), III ჯგუფში 19-დან 16 (84%)-ს, IV ჯგუფში კი ყველა პაციენტს აღენიშნა ცვლილებები გულ-სისხლძარღვთა სისტემის მხრივ (17-დან 17(100%)-ს). კარდიოტოქსიურობის შემთხვევები აღინიშნა როგორც >200მგ/მ^2-ზე, ასევე ≤200მგ/მ^2 დოზაზე, მაგრამ თუ ≤200მგ/მ^2 ჯამურ დოზაზე ეს იყო პაციენტების 24%, დოზის ზრდასთან ერთად კარდიოტოქსიურობის შემთხვევათა სიხშირეც სარწმუნოდ გაიზარდა და >200 მგ/მ^2-ზე შეადგინა 75%. (ნახაზი №3)



ნახაზი №3 მკურნალობის 1 წელს გულ-სისხლძარღვთა სისტემის მხრივ განვითარებული ცვლილებების პროცენტული მონაცემები ანტრაციკლინური ანტიბიოტიკების ჯამური დოზების მიხედვით ($P<0,05$).

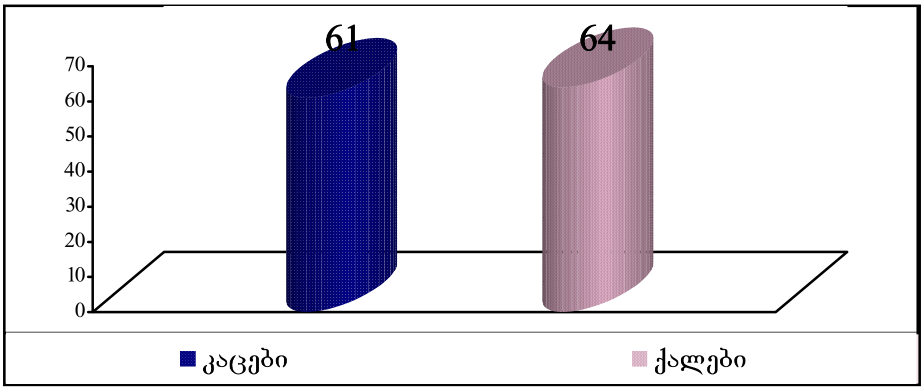
მკურნალობის I წელს გამოვლენილი გულ-სისხლძარღვთა სისტემის ცვლილებების ანალიზით ასაკობრივი ჯგუფების მიხედვით მიღებული იქნა შემდეგი: 30 წლამდე ასაკის 14 პაციენტიდან ზემოთ აღნიშნული ცვლილებები დაფიქსირდა 7 (50%) შემთხვევაში, 30-40 წლის ასაკობრივ ჯგუფში–13-დან 7 (53%)-ში, 40-50 წლის ასაკობრივ ჯგუფში–16-დან 10 (65%)-ში, 50 წელზე უფროსი ასაკის–29-დან 21 (72%) შემთხვევაში. (ნახაზი №4)



ნახაზი №4 მკურნალობის I წელს გულ-სისხლძარღვთა სისტემის მხრივ გამოვლენილი ცვლილებების პროცენტული ანალიზი ასაკობრივი ჯგუფების მიხედვით.

50 წელზე ნაკლები ასაკის 44 ავადმყოფიდან მკურნალობის პირველ წელს გულ-სისხლძარღვთა სისტემის მხრივ ცვლილებები განუვითარდა 24 (55%)–ს. 50 წელზე უფროსი ასაკის 29 ავადმყოფიდან–21 (72%)-ს (P<0,001).

რაც შეეხება სქესს, დაავადებული 39 ქალიდან გულ-სისხლძარღვთა სისტემის მხრივ ცვლილებები აღენიშნა 25-ს (64%), 33 მამაკაციდან–20 (61%). (ნახაზი №5)



ნახაზი №5 გულ-სისხლძარღვთა სისტემის მხრივ განვითარებული ცვლილებების რაოდენობრივი მონაცემები ქალებში და მამკაცებში (P>0,05).

32 პაციენტიდან, რომელთაც გულ-სისხლძარღვთა სისტემის მხრივ ცვლილებები აღენიშნებოდათ ქიმიოთერაპიის დაწყებამდე, მკურნალობის პირველ წელს გარდაიცვალა 10 (31%), მათგან 8 პაციენტი იყო 50 წელზე უფროსი ასაკის, 2 კი 40–50 წლამდე ასაკის. გულ-სისხლძარღვთა მწვავე უკმარისობით გარდაიცვალა 6 (19%) პაციენტი. ექვსივე მიეკუთვნებოდა უფროს ასაკობრივ ჯგუფს (50 წელზე მეტი) და მკურნალობის დაწყებამდე აღენიშნებოდათ არადამაკმაყოფილებელი მდგომარეობა გულ-სისხლძარღვთა სისტემის მხრივ: გ.ი.დ., სტენოკარდია, პოსტინფარქტული კარდიოსკლეროზი, არტერიული ჰიპერტენზია, მოციმციმე არითმია, გ.უ. III-IV ფ.კ. (NYHA), ასევე შაქრიანი დიაბეტი. მკურნალობის პირველ წელს მდგომარეობა გაუარესდა, რაც გახდა სიკვდილის მიზეზი. 4 (13%) პაციენტი გარდაიცვალა სიმსივნური ინტოქსიკაციის ფონზე განვითარებული პოლიორგანული უკმარისობით.

72 პაციენტიდან, რომლებშიც ქიმიოთერაპიის დაწყებამდე გულ-სისხლძარღვთა სისტემის მხრივ ცვლილებები არ გამოვლენილა, მკურნალობის პირველ წელს

გარდაიცვალა 7 (8%), მათგან 4 პაციენტი იყო 50 წელზე უფროსი ასაკის, 3 კი–40–50 წლამდე ასაკის. გულ-სისხლძარღვთა მწვავე უკმარისობით გარდაიცვალა 2 (3%) პაციენტი. ორივე მიეკუთვნებოდა უფროს ასაკობრივ ჯგუფს (50 წელზე მეტი). 6 (8%) პაციენტი გარდაიცვალა სიმსივნური ინტოქსიკაციის ფონზე განვითარებული პოლიორგანული უკმარისობით. (ცხრილი №3)

პაციენტების რაოდენობა n=104	ლეტალობა გულით	%	ლეტალობა სხვა მიზეზით	%	P
პაციენტები ანამნეზში კარდიოლოგიური პათოლოგიებით n=32	6	19%	4	13%	0,01
პაციენტები ანამნეზში კარდიოლოგიური პათოლოგიების გარეშე n=72	2	3%	6	8%	

ცხრილი №3 ლეტალობის მაჩვენებლები მკურნალობის პირველ წელს

მიღებული შედეგების ანალიზით განისაზღვრა კარდიოტოქსიურობის განვითარების რისკ-ფაქტორები:

- ანტრაციკლინური ანტიბიოტიკების ჯამური დოზები >200მგ/მ^2-ზე;
- ანამნეზში ჩატარებული პოლიქიმიო- და სხივური თერაპია;
- 50 წელზე მეტი ასაკი;
- ანამნეზში გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დაავადებათა არსებობა.

უკანასკნელ წლებში სულ უფრო აქტიურად გამოიყენება მიოკარდიუმის დაზიანების მარკერების ტროპონინი I (Tn I)–ს და ტროპონინი T (Tn T)–ს განსაზღვრის მეთოდი. გამომდინარე იქედან, რომ ქიმიოთერაპიის ერთ–ერთი სერიოზული გართულება სწორედ მიოკარდიუმის დაზიანებაა, აღნიშნული მეთოდის გამოყენება ონკო–ჰემატოლოგიურ პრაქტიკაშიც აქტუალური უნდა იყოს კარდიოტოქსიურობის გამოვლენის თვალსაზრისით.

ჩვენ შევეცადეთ დაგვედგინა, თუ როგორ იცვლებოდა ტროპონინი I (Tn I)–ს შემცველობა სისხლში ქიმიოთერაპიის პროცესში და რა დამოკიდებულებაში იყო იგი ანტრაციკლინური ანტიბიოტიკების ჯამურ დოზებთან.

დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდა ჰემობლასტოზებით დაავადებული 20-დან 65 წლამდე ასაკის 40 ავადმყოფი. გამოკვლევაში არ შევიდნენ ის პაციენტები, რომელთაც ქიმიოთერაპიის დაწყებამდე აღენიშნათ გულ-სისხლძარღვთა სისტემის სხვადასხვა პათოლოგია, თირკმლისა და ღვიძლის ფუნქციის დარღვევა, ტროპონინი I (Tn I)-ს მაჩვენებლის მომატება, კარდიოექოსკოპიით–მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქცია (EF)<50%–ზე. სისხლში ტროპონინი I (Tn I)-ს დონის განსაზღვრა ხდებოდა ქიმიოთერაპიის კურსის ბოლოს და შემდეგი კურსის წინ. მისი მაჩვენებელი ითვლებოდა ნორმად 0–0,08 ნგ/მლ–მდე. დაკვირვების ქვეშ მყოფი 40 პაციენტი ტროპონინი I (Tn I)-ს მაჩვენებლის ცვლილების მიხედვით დაიყო სამ ჯგუფად:

I ჯგუფი (Tn I –/–) შეადგინა იმ პაციენტებმა, რომლებსაც ქიმიოთერაპიის კურსის ბოლოს და შემდეგი კურსის დაწყების წინ აღენიშნათ ტროპონინი I-ს მაჩვენებელი <0,08 ნგ/მლ–ზე. ასეთი იყო 26 (65%) ავადმყოფი.

II ჯგუფი (Tn I +/–) შეადგინა იმ პაციენტებმა, რომლებსაც ქიმიოთერაპიის კურსის ბოლოს აღენიშნათ ტროპონინი I-ს მაჩვენებელი /0,08 ნგ/მლ–ზე. შემდეგი

კურსის დაწყების წინ კი–<0,08 ნგ/მლ–ზე, ანუ დაუბრუნდა ნორმალურ მაჩვენებელს. ასეთი იყო 10 (25%) პაციენტი.

III ჯგუფი (Tn I +/+) შეადგინა იმ პაციენტებმა, რომლებსაც ქიმიოთერაპიის კურსის ბოლოს და შემდეგი კურსის დაწყების წინ აღენიშნათ ტროპონინი I-ს მაჩვენებელი /0,08 ნგ/მლ–ზე. ასეთი იყო 4 (10%) ავადმყოფი.

საერთო ჯამში, 40 პაციენტიდან ტროპონინი I (Tn I)-ს მაჩვენებელის მომატება აღენიშნა 14 (35%)–ს.

სამივე ჯგუფში გამოვლენილი ელექტროფიზიოლოგიური ცვლილებების რაოდენობრივი ანალიზით ნანახი იქნა შემდეგი: იმ 26 პაციენტიდან, რომლებსაც ქიმიოთერაპიის კურსის ბოლოს და შემდეგი კურსის დაწყების წინ აღენიშნათ ტროპონინი I-ს მაჩვენებელი <0,08 ნგ/მლ–ზე, ეკგ ცვლილებები გამოვლინდა მხოლოდ 7 (26%) შემთხვევაში. 14 პაციენტს კი, რომლებსაც აღენიშნათ ტროპონინი I-ს მაჩვენებელი /0,08 ნგ/მლ–ზე, ეკგ ცვლილებები გამოვლინდა 8 (57%) შემთხვევაში. (P<0,01). (ცხრილი №4)

პაციენტების ასაკი	ეკგ ცვლილებები ჯგუფებში ტროპონინი I მაჩვენებლის მიხედვით		
	I ჯგუფი ტროპონინი I –/– **n=7**	II ჯგუფი ტროპონინი I +/– **n=4**	III ჯგუფი ტროპონინი I +/+ **n=4**
<30	1	–	–
30–40	2	1	–
40–50	1	1	2
>50	3	2	2

ცხრილი №4 სამივე ჯგუფში გამოვლენილი ელექტროფიზიოლოგიური ცვლილებების რაოდენობრივი მაჩვენებლები ასაკის მიხედვით

ექოსკარდიოგრაფიული (ექოკგ) გამოკვლევით სამივე ჯგუფის პაციენტებში აღინიშნა მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის (EF%) 2-10%–ით შემცირება საწყისი მაჩვენებლიდან. 26 პაციენტიდან, რომლებსაც ქიმიოთერაპიის კურსის ბოლოს და შემდეგი კურსის დაწყების წინ აღენიშნათ ტროპონინი I-ს მაჩვენებელი <0,08 ნგ/მლ–ზე, მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის (EF%) დაქვეითება საწყისი მაჩვენებლიდან გამოვლინდა 8 (31%) შემთხვევაში. 14 პაციენტს კი, რომლებსაც აღენიშნათ ტროპონინი I-ს მაჩვენებელი /0,08 ნგ/მლ–ზე, ანალოგიური ცვლილებები გამოუვლინდა 9(64%) შემთხვევაში. (P<0,01). (ცხრილი №5)

პაციენტების ასაკი	ექოკგ ცვლილებები ჯგუფებში ტროპონინი I მაჩვენებლის მიხედვით		
	I ჯგუფი ტროპონინი I –/– **n=8**	II ჯგუფი ტროპონინი I +/– **n=6**	III ჯგუფი ტროპონინი I +/+ **n=3**
<30	1	1	–
30–40	2	1	–
40–50	2	2	1
>50	3	2	2

ცხრილი №5 სამივე ჯგუფში გამოვლენილი ექოსკოპიური ცვლილებების რაოდენობრივი მაჩვენებლები ასაკის მიხედვით

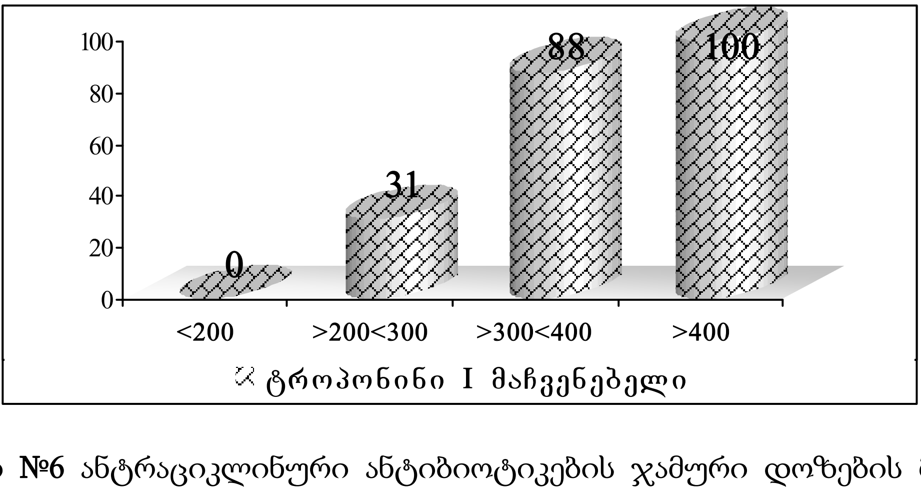
ანტრაციკლინური ანტიბიოტიკების ჯამური დოზებისა და ტროპონინი I(Tn I)-ს მაჩვენებლის ცვლილებას შორის ურთიერთკავშირის შესასწავლად დაკვირვების ქვეშ მყოფი 40 პაციენტი მიღებული ანტრაციკლინური ანტიბიოტიკების ჯამური დოზების მიხედვით დაიყო ოთხ ჯგუფად. 14 პაციენტისთვის ჯამურმა დოზამ შეადგინა ≤200 მგ/მ^2 (I ჯგუფი), 16 პაციენტისთვის–>200≤300 მგ/მ^2 (II ჯგუფი), 8 პაციენტისთვის–>300≤400 მგ/მ^2 (III ჯგუფი) და 2 შემთხვევაში– >400 მგ/მ^2 (IV ჯგუფი). (ცხრილი №6)

პაციენტების რაოდენობა n=40	ანტრაციკლინური ანტიბიოტიკების ჯამური დოზები (მგ/მ2)	ჯგუფები ტროპონინი I მაჩვენებლის ცვლილებების მიხედვით		
		I ჯგუფი ტროპონინი I –/– n=26	II ჯგუფი ტროპონინი I +/– n=10	III ჯგუფი ტროპონინი I +/+ n=4
14 (I ჯგუფი)	≤200	14	–	–
16 (II ჯგუფი)	>200≤300	11	5	–
8 (III ჯგუფი)	>300≤400	1	5	2
2 (IV ჯგუფი)	>400	–	–	2

ცხრილი №6 პაციენტების დაყოფა ანტრაციკლინური ანტიბიოტიკების ჯამური დოზებისა და ტროპონინი I (Tn I)-ს მაჩვენებლის მიხედვით

14 პაციენტს ქიმიოთერაპიის კურსის ბოლოს აღენიშნა ტროპონინი I-ს მაჩვენებელი /0,08 ნგ/მლ–ზე. მათთვის ანტრაციკლინური ანტიბიოტიკების ჯამურმა დოზამ შეადგინა ∃200 მგ/მ^2. მათგან 10 პაციენტს, რომელთათვის ჯამური დოზა იყო >200≤400 მგ/მ^2, შემდეგი კურსის დაწყების წინ აღენიშნათ ტროპონინი I-ს მაჩვენებელის ნორმალიზება (Tn I +/–), ხოლო 4 შემთხვევაში ტროპონინი I დარჩა /0,08 ნგ/მლ–ზე (Tn I +/+). მათთვის ანტრაციკლინური ანტიბიოტიკების ჯამურმა დოზამ შეადგინა ∃300 მგ/მ^2.

ტროპონინი I-ს მაჩვენებელი სარწმუნოდ იმატებდა ანტრაციკლინური ანტიბიოტიკების ჯამური დოზების მატებასთან ერთად და თუ ≤300 მგ/მ^2 ჯამურ დოზაზე გამოვლინდა 5 (17%) შემთხვევაში, >300 მგ/მ^2 ჯამურ დოზაზე აღენიშნა 10–დან 9 (90%) პაციენტს. (ნახაზი №6)



ნახაზი №6 ანტრაციკლინური ანტიბიოტიკების ჯამური დოზების მიხედვით ტროპონინი I-ს მაჩვენებლის პროცენტული მომატება (P<0,001)

ჩვენს გამოკვლევაში ქიმიოთერაპიით განპირობებული კარდიოტოქსიურობის პროფილაქტიკის მიზნით ავადმყოფების ნაწილს ჰემობლასტოზების ძირითად მკურნალობასთან ერთად ჩაუტარდათ კარდიოპროტექტორული თერაპია პრეპარატებით: ტრიმეტაზიდინი (პრედუქტალი), ვიტამინი E (ტოკოფეროლი), კოენზიმი Q10. პრეპარატ ტრიმეტაზიდინის დღიური დოზა შეადგენდა 60–70მგ-ს, ვიტამინი E –200მგ, კოენზიმი Q10-50მგ.

დაკვირვების ქვეშ მყოფი 145 პაციენტი განაწილდა ორ ჯგუფში. A ჯგუფი შეადგინეს იმ პაციენტებმა, რომელთაც გულ-სისხლძარღვთა სისტემის მხრივ არავითარი პათოლოგია არ გამოუვლინდათ. სულ 98 (68%) ავ–ფი. B ჯგუფის პაციენტებს კი ჰემობლასტოზების მკურნალობის დაწყებამდე გულის ელექტროფიზიოლოგიური და ექოსკოპიური გამოკვლევით აღენიშნათ ცვლილებები. ასეთი იყო 47 (32%) პაციენტი.

A ჯგუფის 48 (49%) და B ჯგუფის 21 (45%) პაციენტს პოლიქიმიოთერაპიასთან ერთად უტარდებოდა პროფილაქტიკური მკურნალობა კარდიოპროტექტორული საშუალებებით, A ჯგუფის 50 (51%) და B ჯგუფის 26 (55%) ავადმყოფს კი პოლიქიმიოთერაპია ზემოთ აღნიშნული პროფილაქტიკის გარეშე.

ელექტროკარდიოგრაფიული (ეკგ) და ექოკარდიოსკოპიური (ექოკგ) გამოკვლევებით მიღებული შედეგები განხილული იქნა ქვეჯგუფების მიხედვით.

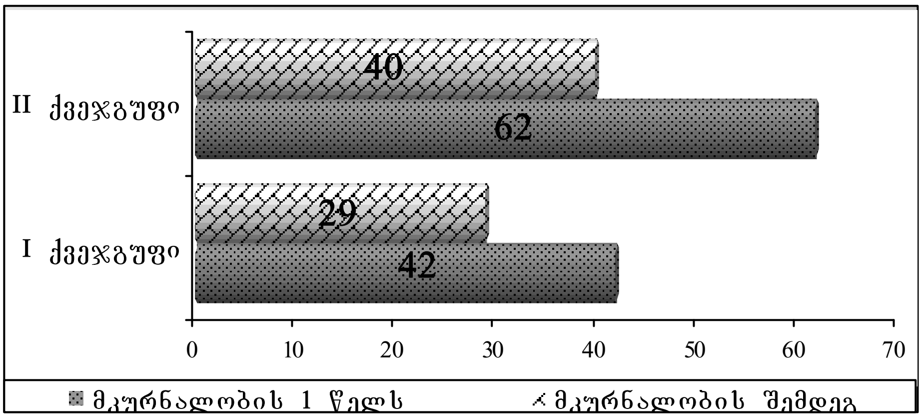
A ჯგუფის პაციენტები თავის მხრივ დაიყო ორ ქვეჯგუფად: I ქვეჯგუფი შეადგინეს იმ პაციენტებმა, რომელთაც პოლიქიმიოთერაპიასთან ერთად უტარდებოდათ პროფილაქტიკური მკურნალობა კარდიოპროტექტორული საშუალებებით. II ქვეჯგუფი (საკონტროლო) კი იმ ავადმყოფებმა, ვისაც ჩაუტარდა პოლიქიმიოთერაპია ზემოთ აღნიშნული პროფილაქტიკის გარეშე. (ცხრილი №7)

ორივე ქვეჯგუფის პაციენტებში ეკგ ცვლილებების პროცენტული მონაცემების ანალიზით მიღებული იქნა შემდეგი: I ქვეჯგუფის პაციენტების (პოლიქიმიოთერაპია+კარდიოპროტექტორები) 42%–ს აღენიშნებოდა ეკგ ცვლილებები მკურნალობის პირველ წელს, მკურნალობის დამთავრების შემდეგ კი გამოვლინდა ავადმყოფთა 29%-ში.

პაციენტების რაოდენობა **n=145**	პოლიქიმიოთერაპია + კარდიოპროტექტორები I ქვეჯგუფი	%	პოლიქიმიოთერაპია II ქვეჯგუფი	%
A ჯგუფი n=98	48	49%	50	51%
B ჯგუფი n=47	21	45%	26	55%

ცხრილი №7 პაციენტების განაწილება ჩატარებული მკურნალობის მიხედვით

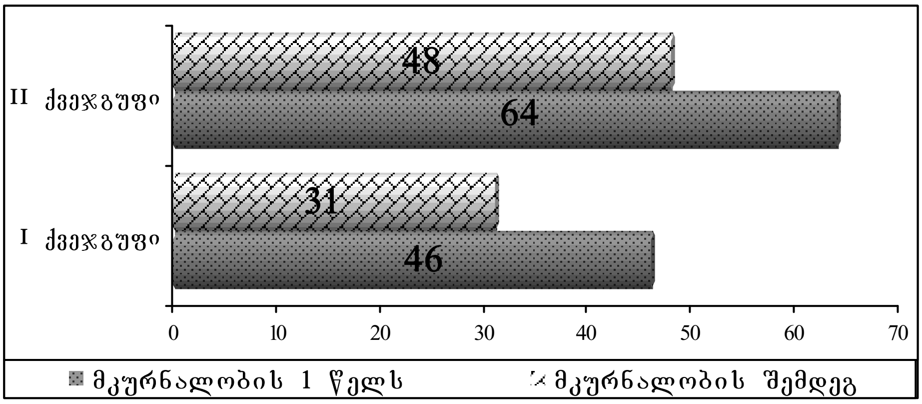
II ქვეჯგუფში (პოლიქიმიოთერაპია) პაციენტების 62%–ს გამოუვლინდა ეკგ ცვლილებები მკურნალობის პირველ წელს, ხოლო მკურნალობის დასრულების შემდეგ–40%–ს, ეკგ ცვლილებები მკურნალობის 1 წელს და შემდეგაც სარწმუნოდ მაღალი იყო II ქვეჯგუფის პაციენტებში. (ნახაზი №7)



ნახაზი №7 I და II ქვეჯგუფის პაციენტების ეკგ ცვლილებების პროცენტული მაჩვენებლები მკურნალობის პირველ წელს და მკურნალობის შემდეგ (P<0,001 P<0,001)

ორივე ქვეჯგუფის პაციენტებში ექოკგ ცვლილებების პროცენტული მონაცემების ანალიზით მიღებული იქნა შემდეგი: I ქვეჯგუფის (პოლიქიმიოთერაპია+ კარდიოპროტექტორები) პაციენტების 45%–ს აღენიშნებოდა ექოკგ ცვლილებები მკურნალობის პირველ წელს, მკურნალობის დამთავრების შემდეგ კი გამოვლინდა ავადმყოფთა 31%-ში.

II ქვეჯგუფში (პოლიქიმიოთერაპია) პაციენტების 64%–ს გამოუვლინდა ექოკგ ცვლილებები მკურნალობის პირველ წელს, ხოლო მკურნალობის დასრულების შემდეგ–48%–ს. ექოკგ ცვლილებები მკურნალობის 1 წელს და შემდეგაც სარწმუნოდ მაღალი იყო II ქვეჯგუფის პაციენტებში, ისევე, როგორც ეს აღინიშნა ეკგ ცვლილებების შემთხვევაში. (ნახაზი №8)



ნახაზი №8 I და II ქვეჯგუფის პაციენტების ექოკგ ცვლილებების პროცენტული მაჩვენებლები მკურნალობის პირველ წელს და მკურნალობის შემდეგ (P<0,001 P<0,001)

ჩვენ ასევე შევეცადეთ მიღებული შედეგების ერთმანეთთან შედარებით გამოგვევლინა, მოცემული სამი პრეპარატიდან რომელი იყო კარდიოტოქსიურობისაგან დამცავი უფრო ეფექტური საშუალება.

პაციენტებს, რომლებიც იღებდნენ ტრიმეტაზიდინს, ეკგ ცვლილებები ჰემობლასტოზების მკურნალობის 1 წელს გამოუვლინდათ 5 (16%) შემთხვევაში, ექოკგ ცვლილებები–5 (16%)-ში, ქიმიოთერაპიის შემდეგ კი ეკგ ცვლილებები აღენიშნათ 4 (13%) შემთხვევაში, ექოკგ– 4 (13%)-ში.

პაციენტებს, რომლებიც იღებდნენ ვიტამინ E-ს, ეკგ ცვლილებები მკურნალობის I წელს გამოუვლინდათ 6 (30%) შემთხვევაში, ექოკგ–7 (35%)–ში, ვმკურნალობის შემდეგ ეკგ ცვლილებები ნანახი იქნა 4 (20%) შემთხვევაში, ექოკგ–5 (25%)–ში.

პაციენტებს, რომლებიც ქიმიოთერაპიასთან ერთად იღებდნენ კოენზიმი Q10–ს, ეკგ ცვლილებები ჰემობლასტოზების მკურნალობის I წელს გამოუვლინდათ 9 (52%) შემთხვევაში, ექოკგ–10 (58%)–ში. ქიმიოთერაპიის შემდეგ კი ეკგ ცვლილებები ნანახი იქნა 6 (36%) შემთხვევაში, ექოკგ–6 (36%)–ში. (ცხრილი №8, 9)

მოცემული პრეპარატების მოქმედების ეფექტურობის შესწავლისას აღინიშნა ტრიმეტაზიდინის უპირატესობა კოენზიმ Q10-თან და ვიტამინი E-სთან შედარებით.

ცხრილი №8

პაციენტების რაოდენობა ეკგ ცვლილებებით	ტრიმეტაზიდინი	ვიტამინი **E**	კოენზიმი **Q10**
მკურნალობის I წელს n=20 (42%)	5 (16%)	6 (30%)	9 (52%)
მკურნალობის შემდეგ n=14 (29%)	4 (13%)	4 (20%)	6 (36%)

ცხრილი №9

პაციენტების რაოდენობა ექოკგ ცვლილებებით	ტრიმეტაზიდინი	ვიტამინი **E**	კოენზიმი **Q10**
მკურნალობის I წელს n=22 (46%)	5 (16%)	7 (35%)	10 (58%)
მკურნალობის შემდეგ n=15 (31%)	4 (13%)	5 (25%)	6 (36%)

ცხრილი №8, 9 პოლიქიმიოთერაპიის I წელს და შემდეგ ეკგ და ექოკგ ცვლილებები A ჯგუფის პაციენტებში ჩატარებული კარდიოპროტექტორული თერაპიის მიხედვით

ჩვენს მიერ ჩატარებული კვლევის შედეგად მიღებულ იქნა შემდეგი: კლინიკურ პრაქტიკაში ჰემობლასტოზების მკურნალობის მთელი პერიოდის მანძილზე გულის ფუნქციურ მდგომარეობაზე ელექტროკარდიოგრაფიული და ექოკარდიოგრაფიული მეთოდებით დინამიკაში დაკვირვებამ შესაძლებელი გახადა პოლიქიმიოთერაპიითა და სხივური თერაპიით განპირობებული კარდიოტოქსიურობის დროული დიაგნოსტირება, ხოლო სისხლში ტროპონინი I (Tn I)-ს დონის განსაზღვრით ჰემობლასტოზების მკურნალობის პროცესში მოხერხდა მიოკარდიუმის დაზიანების ადრეულ ეტაპზე გამოვლენა. ეკგ და ექოკგ გამოკვლევებით მიღებული შედეგების საფუძველზე, სხვადასხვა ასაკობრივი ჯგუფებისა და ჩატარებული მკურნალობის მიხედვით, განისაზღვრა კარდიოტოქსიურობის განვითარების რისკ–ფაქტორები. პოლიქიმიოთერაპიისა და სხივური თერაპიის მოსალოდნელი კარდიოტოქსიურობის პროფილაქტიკის მიზნით კარდიოპროტექტორების (ტრიმეტეზიდინი, ვიტამინი E, კოენზიმი Q10) გამოყენებამ მნიშვნელოვნად გააუმჯობესა პაციენტების მდგომარეობა

გულ–სისხლძარღვთა სისტემის მხრივ, შეამცირა კარდიოტოქსიურობის შემთხვევათა რიცხვი, გააუმჯობესა სიცოცხლის ხარისხი და შესაძლებელი გახადა ჰემობლასტოზების ძირითადი მკურნალობის სრულფასოვანი ჩატარება.

დასკვნები

1. ჰემობლასტოზებით დაავადებულ პაციენტებში გულის ფუნქციური მდგომარეობის ცვლილებებს განაპირობებს სიმსივნური პროცესებისათვის დამახასიათებელი შემდეგი ფაქტორები: ა) ჰიპერპლაზირებული ლიმფური კვანძების მდებარეობა შუასაყარში; ბ) ჰიპერპლაზირებული ლიმფური კვანძებით მსხვილი სისხლძარღვების (აორტა, ფილტვის არტერია, ზემო ღრუ ვენა) კომპრესია (მედიასტინო–კარდიალური სინდრომი); გ) სიმსივნური ინტოქსიკაცია; დ) ანემია (ანემიური სინდრომი); ე) ჰიპერკოაგულაცია; ვ) ერითროციტოზი და თრომბოციტოზი (პლეთორული სინდრომი).
2. ავთვისებიანი ლიმფომებით დაავადებულ იმ პაციენტებს, რომელთაც მკურნალობა ჩაუტარდათ პოლიქიმიოთერაპიითა და სხივური თერაპიით, ცვლილებები გულ–სისხლძარღვთა სისტემის მხრივ აღენიშნათ უფრო მეტ შემთხვევაში (56%), ვიდრე მათ, ვისაც მკურნალობა ჩაუტარდათ მხოლოდ პოლიქიმიოთერაპიით (38%).
3. ჰემობლასტოზების მკურნალობით განპირობებული კარდიოტოქსიურობის განვითარების რისკ–ფაქტორებია: ა) ანტრაციკლინური ანტიბიოტიკების ჯამური დოზები >200 მგ/მ^2-ზე. ბ) ანამნეზში ჩატარებული პოლიქიმიო- და სხივური თერაპია. გ) 50 წელზე მეტი ასაკი. დ) ანამნეზში გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დაავადებათა არსებობა.
4. კარდიოტოქსიურობის ადრეულ მაჩვენებელს წარმოადგენს სისხლში ტროპონინი I-ს დონის მომატება, რაც აღინიშნა ანტრაციკლინური ანტიბიოტიკების 200მგ/მ^2-ზე მეტი ჯამური დოზიდან.
5. ჰემობლასტოზების მკურნალობით განპირობებული კარდიოტოქსიურობის პროფილაქტიკის მიზნით კარდიოპროტექტორული საშუალებების: ტრიმეტეზიდინის, ვიტამინი E-ს, კოენზიმი Q10-ის გამოყენებისას გულის ფუნქციური მდგომარეობის ცვლილებები გამოვლინდა უფრო ნაკლებ შემთხვევაში (45%), საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (64%).
6. ტრიმეტეზიდინის, ვიტამინი E-ს, კოენზიმი Q10-ის კარდიოპროტექტორული მოქმედების ეფექტურობის შედარებით აღინიშნა შემდეგი: ტრიმეტაზიდინის გამოყენების შემთხვევაში გულის ფუნქციური მდგომარეობის ცვლილებები გამოვლინდა პაციენტების 16%–ში, ვიტამინი E-ს გამოყენებისას–35%–ში და კოენზიმ Q10-ს გამოყენებისას–58%-ში, ანუ აღინიშნა ტრიმეტაზიდინის უპირატესობა დანარჩენ ორ პრეპარატთან შედარებით.

პრაქტიკული რეკომენდაციები

1. ჰემობლასტოზების მკურნალობის დაწყებამდე ექოსკოპიური და ელექტროკარდიოგრაფიული მეთოდებით უნდა მოხდეს გულ-სისხლძარღვთა სისტემის მდგომარეობის შესწავლა და გაგრძელდეს

დინამიკაში კონტროლი მკურნალობის მთელი პერიოდის მანძილზე და მკურნალობის დამთავრების შემდეგ.

2. .ჰემობლასტოზების მკურნლობის დაწყებამდე აუცილებელია იმ პაციენტების გამოვლენა, რომელთაც აღენიშნებათ კარდიოტოქსიურობის განვითარების რისკ-ფაქტორები (გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დაავადებები ანამნეზში, ასაკი 50 წელზე მეტი, წარსულში ჩატარებული ქიმიო- და სხივური თერაპია). მათთვის ოპტიმალური პროფილაქტიკური და სამკურნალო ღონისძიებების შემუშავებით შესაძლებელია მიღწეულ იქნას მდგომარეობის სტაბილიზაცია გულ–სისხლძარღვთა სისტემის მხრივ, რაც შესაძლებელს გახდის ჰემობლასტოზების ძირითადი მკურნალობის სრულფასოვან ჩატარებას.
3. პოლიქიმიოთერაპიით გამოწვეული კარდიოტოქსიურობის გამოვლენა შესაძლებელია სისხლში მიოკარდიუმის დაზიანების ადრეული მარკერის, ტროპონინი I-ს დონის განსაზღვრით.
4. ქიმიოთერაპიით განპირობებული კარდიოტოქსიურობის პროფილაქტიკის მიზნით, როდესაც ანტრაციკლინური ანტიბიოტიკების ჯამური დოზები აჭარბებს 200 მგ/მ^2-ს, რეკომენდირებულია ძირითად მკურნალობასთან ერთად, პაციენტებს ჩაუტარდეთ კარდიოპროტექტორული თერაპია (ტრიმეტეზიდინი, ვიტამინი E, კოენზიმი Q10).
5. პაციენტებს, რომელთაც ქიმიოთერაპიის დაწყებამდე აღენიშნებათ კარდიოტოქსიურობის განვითარების რისკ-ფაქტორები ან ქიმიოთერაპიის ფონზე გამოუვლინდებათ გულის ფუნქციური მდგომარეობის ცვლილებები, კარდიოლოგიური პრეპარატებით მკურნალობასთან ერთად პროფილაქტიკის მიზნით საჭიროა ჩაუტარდეთ კარდიოპროტექტორული თერაპია (ტრიმეტეზიდინი, ვიტამინი E, კოენზიმი Q10) ჰემობლასტოზების მკურნალობის მთელი პერიოდის განმავლობაში.

დისერტაციის თემაზე გამოქვეყნებული შრომები:

1. თ.ჩალაძე. გულის ფუნქციური მდგომარეობის ელექტროფიზიოლოგიური და ექოსკოპიური მაჩვენებლები ავთვისებიანი ლიმფომების მკურნალობის პროცესში. „საქართველოს სამედიცინო მოამბე“ №4, 2003; გვ. 98-102;
2. თ.ჩალაძე, ი.მეგრელაძე, მ.ზოდელავა, ი.თოფურიძე, ნ.ბორჩხაძე, ნ.მალაციძე. ჰემობლასტოზების მკურნალობით გამოწვეული კარდიოტოქსიურობის პროფილაქტიკა. „საქართველოს სამედიცინო მოამბე“ №4, 2005; გვ.17-21;
3. Chaladze T. Megreladze I. Zodelava M. Early Cardiotoxicity Induced by Treatment of Hematologic Malignancies and the Risk-factors of its Manifestation. „Georgian Medical News“ № 12(129), 2005; 117-119.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Диагностика и лечение гемобластозов представляет одну из актуальных проблем современной медицины. В последние годы в этом направлении были достигнуты значительные успехи. Ощутимо повысились средняя продолжительность жизни больных гемобластозами, случаи многолетней ремиссии и полного выздоровления.

Достигнутые результаты обусловлены созданием новых противоопухолевых цитостатических препаратов и разработкой, на основе уже имеющихся, новых программ, что в основном подразумевает интенсификацию лечения. Вместе с тем, клиническими и экспериментальными исследованиями выявлено, что применению интенсивной химиотерапии сопутствуют осложнения со стороны органов и систем. Особенно обращает на себя внимание действие антрациклиновых антибиотиков на сердечно-сосудистую систему. Проблема актуальна в том смысле, что несмотря на успешное проведение химиотерапии, вызванная антрациклиновыми препаратами кардиотоксичность ухудшает качество жизни пациентов и увеличивает показатель летальности (Von Hoff D. et al. 1999).

Кардиотоксичность антрациклиновых антибиотиков вызвала у ученых желание изучить причины неблагоприятного воздействия этих препаратов, также факторы, способствующие их развитию и методы диагностики. Вместе с такими исследованиями, как электрокардиография и эхокардиография, была применена радионуклидная вентрикулография, с помощью которой оценивается показатель фракции выброса левого желудочка. Эндомиокардиальная биопсия же дает возможность диагностики кардиомиопатии на ранней стадии, но из-за ее инвазивности применение несколько ограничено.

Самыми доступными и информативными методами диагностики изменений сердечно-сосудистой системы, обусловленных химио- и лучевой терапией, опять-таки остаются электрокардиографические (ЭКГ) и эхокардиографические (ЭХОКГ) исследования. В процессе химиотерапии оценка показателя фракции выброса левого желудочка очень важна для проведения лечения.

С целью ранней диагностики повреждения миокарда в кардиологической практике активно используется метод определения тропонина I и тропонина T. В последние годы ученые пытаются внедрить исследование этих биохимических маркеров в онкологическую практику для выявления кардиотоксического действия химиотерапии (Sparano J. et. al. 2002). Упомянутый метод сейчас представляет предмет изучения.

Ранним выявлением пациентов с риск-факторами развития кардиотоксичности, разработкой оптимальных профилактических и лечебных мероприятий можно достичь стабилизации состояния со стороны сердечно-сосудистой системы и соответственно, полноценного проведения лечения гемобластозов.

С целью профилактики кардиотоксичности антрациклиновых антиобиотиков сейчас активно изучается возможность применения антиоксидантов. Особенно хорошо изучен кардиопротекторный эффект кардиоксана (дексразоксан). Антиоксидантным действием хараетеризуются витамин E, также коэнзим Q10. Их применяют как в кардиологической, так и в онкологической практике. По данным кардиологического исследования, эффективным кардиопротектором является триметазидин (предуктал), который активно используется при различных патологиях сердечно-сосудистой системы, однако почти ничего не известно об использовании этого препарата в онкогематологической практике. Кардиопротекторные свойства данного препарата требуют дальнейших исследований. Также необходимо про-

должить поиск таких препаратов, которые защитят миокард от разрушающего действия цитостатических средств и с их применением разработать оптимальную тактику профилактики в процессе лечения гемобластозов.

Цель работы

Целью работы являлось изучение функционального состояния сердца в процессе лечения гемобластозов и профилактика кардиотоксичности, обусловленной полихимиотерапией и лучевой терапией.

Задачи исследования

1. Изучение функционального состояния сердца до начала лечения гемобластозов.
2. Выявление изменений в сердечно-сосудистой системе, обусловленных полихимиотерапией и лучевой терапией, электрокардиографическим и эхокардиографическим методами, а также ранняя диагностика повреждения миокарда определением уровня тропонина I (Tn I) в крови.
3. Определение риск-факторов развития кардиотоксичности в процессе лечения гемобластозов.
4. Изучение эффективности кардиопротекторов: триметазидина (предуктал), витамина Е (токоферол), коэнзима Q10 (убихинон) с целью профилактики кардиотоксичности, обусловленной полихимиотерапией.

Научная новизна

При лечении гемобластозов, с целью диагностирования кардиотоксичности, обусловленной полихимиотерапией, вместе с электрокардиографическим и эхокардиографическим исследованиями, впервые был применен метод определения уровня самого раннего специфического маркера повреждения миокарда -тропонина I (Tn I).

На основе результатов, полученных электрокардиографическим и эхокардиографическим исследованиями, определены основные риск-факторы развития кардиотоксичности по возрастным группам и по проведенному лечению (полихимио- и лучевая терапия). .

До начала лечения гемобластозов, для пациентов, имеющих риск-факторы развития кардиотоксичности (возраст старше 50 лет, наличие в анамнезе кардиологических патологий, в анамнезе-проведенная полихимио- и лучевая терапия) предварительной разработкой профилактических и лечебных мероприятий стало возможным стабилизация положения со стороны сердечно-сосудистой системы и соответственно, полноценное проведение основного лечения гемобластозов.

С целью профилактики кардиотоксичности полихимио- и лучевой терапии, параллельно с основным лечением пациентом с гемобластозоми проводилась кардиопротекторная терапия препаратами: витамин Е (токоферол), коэнзим Q10 (убихинон) и триметазидин (предуктал). Этот последний, как кардиопротектор, впервые был применен в гематологической практике.

Практическое значение

В клинической практике наблюдение в динамике за функциональным состоянием сердца электрокардиографическим и эхокардиографическим методами на протяжении всего периода лечения гемобластозов сделало возможным своевременное диагностирование кардиотоксичности, вызванной полихимио- и лучевой терапией. В процессе лечения

гемобластозов определением в крови уровня тропонина I (Tn I) стало возможным на раннем этапе выявление кардиотоксичности, обусловленной химиотерапией. Определена взаимосвязь между содержанием в крови тропонина I (Tn I) и дозами антрациклиновых антибиотиков.

На основе результатов, полученных электрокардиографическим и эхокардиографическим исследованиями, с учетом различных возрастных групп и проведенного лечения, установлены риск-факторы развития кардиотоксичности.

С целью профилактики кардиотоксичности, ожидаемой в результате полихимио- и лучевой терапии, в процессе лечения гемобластозов, вместе с другими кардиологическими препаратами применение кардиопротекторов (триметазидин, витамина Е, коэнзима Q10), значительно улучшило состояние пациентов со стороны сердечно-сосудистой системы, уменьшило количество случаев кардиотоксичности, что дало возможность полноценного проведения основного лечения гемобластозов.

Основные положения работы, выносимые на защиту

1. В процессе лечения гемобластозов, с целью своевременного выявления кардио-токсического действия полихимиотерапии, вместе с электрокардиографическим и эхокардиографическим исследованиями предложен метод определения в крови уровня тропонина I.
2. Анализом электрокардиографического и эхокардиографического исследований по проведенному лечению, по возрастным группам и по полу пациентов, определены риск-факторы развития кардиотоксичности.
3. С целью профилактики кардиотоксичности, обусловленной полихимиотерапией и лучевой терапией, были применены кардиопротекторы: триметазидин (предуктал), витамин Е (токоферол), коэнзим Q10 (убихинон), что понизило частоту изменений функционального состояния сердца в процессе лечения гемобластозов.

Внедрение в практику и публикации

В процессе лечения гемобластозов изучение в динамике функционального состояния сердца, разработанные профилактические и лечебные мероприятия используются в практической работе клиник Научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии им. акад. Г. Мухадзе, кафедры гематологии и трансфузиологии Государственной медицинской академии. По материалам диссертации опубликованы 3 научные статьи.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и рассмотрены на объединенном заседании кафедры кардиологии Гос. медицинской академии и кафедры гематологии и трансфузиологии Гос. медицинской академии 22.12.2005 (протокол №8).

Объем и структура диссертации

Диссертация содержит 133 страниц компьютерного текста, 71 таблицу и 22 графика; библиография включает 172 названия. Диссертация состоит из 7 глав, выводов и практических рекомендаций.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находились 165 больных гемобластозами. Среди них 88 (53%) женщин, 77 (47%) мужчин. Лимфомой Неходжкина были больны 50 пациентов, лимфомой Ходжкина - 40, хронической лейкемией - 20, множественной миеломой - 15, истинной полицитемией- 15.

Пациенты лечились в клиниках кафедры гематологии и трансфузиологии Гос. медицинской академии и Научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии им. акад. Г. Мухадзе в 2000-2005 гг.

Электрокардиографические (ЭКГ) и эхокардиографические (ЭХОКГ) исследования пациентов проводились в клинике кафедры гематологии и трансфузиологии Гос. медицинской академии, НИ институте лучевой и интервенционной диагностики АН Грузии, в республиканском центре ультразвукового исследования и лазеротерапии Института терапии. Определение в крови маркера тропонина I (Tn I) проводилось в лаборатории биохимии кафедры гематологии и транфсузиологии Гос. медицинской академии.

Химиотерапия проводилась пациентам по следующим схемам: “BEACOPP”, “ABVD”, “CHOEP”, “LABO”, “COP”, “CHOP”, “EPOCH”, “ProMaCE-CytaBOM”, “ACOP”, "3+7", "2+5", "DC-IE” (доксорубицин, адриабластин, рубомицин, метотрексат, циклофосфан, этопозид, блеоцин, винкростин, ломустин, цитозар, натулан, мелфалан, 6-меркаптопурин, миелосан, гидреа, преднизолон, дексаметазон).

Из 90 больных со злокачественными лимфомами 42 (46,7%) пациентам вместе с полихимиотерапией была проведена лучевая терапия в обшей дозе от 40 до 50 грей, отсюда облучение верхнего региона диафрагмы - 21-ому пациенту (23%), облучение нижнего региона диафрагмы также 21 больному (23%).

Изучение функционального состояния сердца проводилось электрокардиографическим (ЭКГ) и эхокардиографическим (ЭХОКГ) методами.

Электрокардиографическое исследование проводилось пациентам до начала лечения гемобластозов, в начале и в конце каждого курса полихимио- и лучевой терапии и после окончания лечения.

Для изучения структурного и функционального состояния миокарда применялись метод эхокардиографии в одномерном и двумерном режимах, импульсная доплероэхокардиография, которой определяли показатели систолической и диастолической функции сердца. Исследование пациентов проводилось до начала лечения гемобластозов, после третего и четвертого курса полихимиотерапии, а также в конце лучевой терапии и после окончания лечения.

С целью выявления кардиотоксичности, вызванной лечением гемобластозов, изучалось содержание тропонина I (Tn I) в сыворотке крови. Под наблюдением находилось 40 больных гемобластозами, в том числе 12 пациентов, больных Неходжкинской лимфомой, лимфомой Ходжкина - 10, хроническими лейкемиями - 8, острой лейкемией - 10. Возраст пациентов колебался в пределах 20-65 лет. Женщин было 22 (55%), мужчин - 18 (45%). В исследование не вошли те пациенты, у которых еще до начала лечения гемобластозов отмечались изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, повышение показателя тропонина I (Tn I), нарушение функций почек и печени, фракция выброса левого желудочка (EF)<50%. Определение уровня тропонина I (Tn I) в крови проводилось в конце курса химиотерапии и перед следующим курсом. Показатель считался нормой 0-0,08 нг/мл.

Для изучения изменения функционального состояния сердца, обусловленного полихимиотерапией, и риск-факторов его развития из 104 пациентов были выбраны 73 больные со злокачественными лимфомами, хроническими лейкемиями, множественной миеломой. В исследование не вошли те больные, у которых до начала лечения отмечались заболевания сердечно-сосудистой системы, а также те пациенты со злокачественными лимфомами, которым была проведена

облучение средостение, для того чтобы исключить кардиотоксичность, вызванную лучевой терапией.

Методами электрокардиографии и эхокардиографии было изучено функциональное состояние сердца по четырем возрастным группам (до 30 лет, 30-40 лет, 40-50 лет и выше 50 лет).

По суммарным дозам антрациклинных антибиотиков пациенты были разделены на 4 группы: в I-ой группе суммарная доза составляла ≤ 200мг/м^2, во II-ой группе - $> 200 \leq 300$ мг/м^2, в III-ей - $> 300 \leq 400$ мг/м^2, в IV-ой группе - $> 400\,00$мг/м^2.

Также были изучены частота случаев кардиотоксичности и влияние существующих до лечения кардиологических заболеваний на состояние пациентов разного пола на протяжении всего периода химиотерапии. Анализом полученных результатов были определены риск-факторы развития кардиотоксичности.

Находящимся под наблюдениям 69 больным гемобластозоми вместе с основным лечением была проведена кардиопротекторная терапия препаратами: триметазидин (предуктал), витамин Е (токоферол), коэнзим Q10 (убихинон). Среди них с лимфомой Неходжкина были 25 больных (50%), лимфомой Ходжкина - 17 (43%), хроническими лейкемиями - 12 (48%), множественной миеломой - 7 (47%), истинной полицитемией - 8 (53%). Суточная доза препарата триметазидина составляла 60-70 мг, витамина Е - 200 мг, коэнзима Q10 - 50 мг. Продолжительность проведенной кардиопротекторной терапии колебалась от 6 месяцев до 1 года.

Все значения данных были представлены средней величиной и в виде ее погрешности (M+m). Статистическая значимость количественных различий между признаками в группах оценивали с помощью критерия Стьюдента t.

Результаты исследования и их обсуждение

Нами изучено влияние патологического процесса при гемобластозах на сердечно-сосудистую систему у 140 первичных пациентов. Для изучения структурного и функционального состояния миокарда были применены электрокардиографический и эхокардиографический методы. Исследования проводились до начала лечения гемобластозов.

Из исследованных 140 пациентов у 47 (34%) до начала лечения гемобластозов была отмечена различная патология сердечно-сосудистой системы. Для выявления того, связано ли развитие кардиологической патологии с наличием гемобластоза, были изучены имеющиеся изменения со стороны сердечно-сосудистой системы при разных формах гемобластозов.

Применением клинико-лабораторных и инструментальных методов, а также опросом пациентов установлено, что в 26 случаях (55%) кардиальные патологии были отмечены у больных на протяжении нескольких лет, в 21 (45%) случае же жалобы на сердечно-сосудистую систему возникли незадолго до диагностирования гемобластозов. Оба случая эксудативного перикардита, которые были выявлены у пациентов со злокачественными лимфомами, были связаны с повреждением средостения опухолевым процессом. Компрессия аорты гиперплазированными лимфатическими узлами в трех случаях проявилась в повышении артериального давления на фоне отсутствия изменений ЭКГ и ЭХОКГ, характерных для гипертонической болезни. У пациентов с острой и хронической лейкемией в 6 случаях имело место понижение артериального давления, что предположительно, связано с выявлением характерной для лейкемии опухолевой интоксикации. У двух пациентов, больных множественной миеломой, была выявлена артериальная гипертензия. При лабораторном изучении обращало на себя внимание наличие гиперкоагуляции, что было причиной повышения артериального давления на протяжении последних нескольких месяцев. Среди пациентов больных эритремией, выявление различных патологий сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, стенокардия, сердечная недостаточность II-III ф.к. (NYHA), постинфарктный кардиосклероз) было самым частным. При лабораторном изучении обращало на себя внимание наличие гиперкоагуляции и плеторического синдрома на протяжении ряда лет. Во всех вышеотмеченных случаях кардиальные патологии трудно или же вообще не

подчинялись специфическому лечению (антигипертензивными, антиаритмическими препаратами, нитратами, сердечными гликозидами, диуретиками). В данном случае взаимосвязь между кардиологическими и гематологическими патологиями была подтверждена и в дальнейшем, когда уже на раннем этапе успешного лечения гемобластозов было достигнуто улучшение положения со стороны сердечно-сосудистой системы.

Изучением состояния сердечно сосудистой системы у пациентов больных гемобластозами выявлены характерные для опухолевых процессов факторы, которые могут обусловить развитие кардиальной патологии. Это следующие:

- наличие в средостении гиперплазированных лимфо-узлов;
-компрессия крупных сосудов (аорта, легочная артерия, верхная полая вена) гиперплазированными лимфатическими узлами (медиастино-кардиальный синдром);
- опухолевая интоксикация;
- анемия (анемический синдром);
- гиперкоагуляция;
- эритроцитоз и тромбоцитоз (плеторический синдром).

Кардиотоксичность антибиотиков антрациклиновой группы - признанный факт. Известно и то, что лучевая терапия также отрицательно действует на миокард. Мы старались выяснить, насколько повышает риск повреждения миокарда проведенная в комплексе с химиотерапией лучевая терапия.

В нашем исследовании для изучения действия лечения злокачественных лимфом (полихимиотерапия, лучевая терапия) на сердечно-сосудистую систему под наблюдением находились 72 пациента, которых разделили на 2 группы: I-ую группу составили пациенты, которым лечение проводилось полихимиотерапией с последующим облучением средостения. Таких было 18 (25%) больных. Во II-ую группу же входило 54 (75%) пациента, леченных только полихимиотерапией. Те, кому было проведено облучение нижнего региона диафрагмы, также отнесены ко II-ой группе. Разделение больных отмеченным порядком было пременено для выявления кардиотоксичного воздействия лучевой терапии. В исследование не вошли те больные, у которых до начала лечения отмечались изменения со стороны сердечно-сосудистой системы.

В первый год лечения, количественным анализом результатов, полученных электрокардиографическим (ЭКГ) исследованием, отмечено следующее: в I-ой группе у 10 (56%) пациентов из 18 развились изменения ЭКГ, во II-ой группе из 54 пациентов у 21 (38%) (P<0,001).

У пациентов I и II группы электрокардиографическим исследованием обнаружены следующие изменения: синусовая тахикардия, синусовая брадикардия, предсердные и желудочковые экстрасистолы, мерцательная аритмия, пароксизмальная тахикардия, нарушение проводимости, неспецифические изменения S-T сегмента и зубца T, понижение вольтажа комплекса QRS (таблица 1).

ЭКГ изменения	I группа n=18	P%	II группа n=54	P%
синусовая тахикардия	7	38%	18	33%
синусовая брадикардия	1	6%	3	6%
экстрасистолы: **_ предсердные** **_ желудочковые**	2 6	11% 33%	3 6	6%^ 11%
пароксизмальная тахикардия	3	17%	2	4%
мерцательная аритмия	2	11%	_	_
нарушение проводимости	1	6%	1	2%
понижение вольтажа комплекса QRS	2	11%	3	6%
неспецифические изменения S-T, T	3	17%	3	6%

таблица№1 Результаты электрокардиографического (ЭКГ) исследования в первый год лечения

В первый год лечения эхоскопическим (ЭХОКГ) исследованием получено следующее: в I-ой группе из 18 пациентов у 11 (61%) развились изменения ЭХОКГ; во II-ой группе из 54 пациентов у 24 (44%) (P<0,001). В I и II группах анализом изменений фракции выброса было получено следующее: у 56% пациентов I-ой группы отмечено понижение EF%, у 39% EF% остался неизменным, а у 60% выявлено компенсаторное повышение EF%. У 35% пациентов II-ой группы отмечено понижение EF%, у 56% EF% осталось неизменным, а у 9% выявлено компенсаторное повышение EF% (рис. 1).

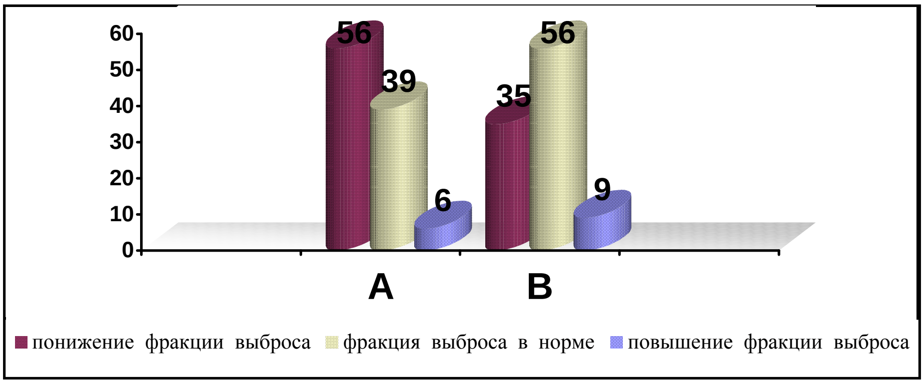


рис. №1 Изменения фракции выброса у пациентов I (A) и II (B) группы по проведенному лечению. (P<0,001 P<0,01 P>0,05)

В общем среди находящихся под наблюдением пациентов по кардиальной причине умерло 3 (4%) больных, от развитой на фоне опухолевой интоксикации полиорганической недостаточности - 6 (8%) пациентов. Летальность, в первый год лечения от острой сердечно-сосудистой недостаточности отмечена только в I-ой группе (полихимиотерапия + лучевая терапия).

В представленной работе мы также изучили изменения функционального состояния сердца, обусловленные полихимиотерапией и риск-факторы их развития у 72 пациентов, больных гемобластозами. В исследования не вошли те больные, у которых еще до начала лечения отмечались патологические изменения со стороны сердца, а также те пациенты со злокачественными лимфомами, которым была проведена облучение средостения, для того чтобы исключить обусловленную лучевой терапией кардиотоксичность.

По суммарной дозе полученных антрациклиновых антибиотиков больные были разделены на 4 группы:

- у 17 пациентов суммарная доза составила ≤ 200 мг/м^2 (I группа),
- у 19 пациентов - $> 200 \leq 300$ мг/м^2 (II группа),
- у 19 пациентов - $> 300 \leq 400$ мг/м^2 (III группа) и
- в 17 случаях - > 400 мг/м^2 (IV группа).

В первый год полученные электрофизиологическим исследованием результаты количественного анализа показали следующее:

в I группы у 4 (24%) пациентов из 17 развились изменения ЭКГ; во II группе у 8 (42%) пациентов из 19, в III группе у 16 (84%) из 19 человек, в IV группе у всех пациентов отмечены изменения ЭКГ (из 17 человек у 17 (100%) пациентов ($P < 0,05$).

Электрокардиографическим исследованием у пациентов обнаружены следующие изменения ЭКГ: синусовая тахикардия, синусовая брадикардия, предсердные и желудочковые экстрасистолы, мерцательная аритмия, пароксизмальная тахикардия, нарушение проводимости, неспецифические изменения сегмента S-T и зубца T, понижение вольтажа комплекса QRS (таблица 2).

ЭКГ изменения	I группа ≤200 мг/м^2	II группа >200≤300 г/м^2	III группа >300≤400 мг/м^2	IV группа ∃400 г/м^2
синусовая тахикардия	2	6	8	10
синусовая брадикардия	_	1	6	4
экстрасистолы: **- предсердные** **- желудочковые**	 1 1	 3 5	 3 7	 2 9
мерцательная аритмия	_	_	1	2
пароксизмальная тахикардия	–	1	4	3
нарушение проводимости	_	_	2	2
неспецифические изменения S-T, T	–	–	4	6
понижение вольтажа комплекса QRS	–	–	2	2

таблица № 2 Результаты электрокардиографического (ЭКГ) исследования в первый год лечения по суммарной дозе полученных антрациклиновых антибиотиков

В нашем исследовании достоверным показателем кардиотоксичности было понижение фракции выброса левого желудочка. При эхоскопическом изучении сердца из 72 пациентов у 36 (50%) отмечено понижение на 2-15% фракции выброса (EF%) левого желудочка по сравнению с начальным показателем в I-ый год химиотерапии и после лечения. Также у 36 (50%) пациентов не отмечалось понижение фракции выброса (EF%). В I-ый год лечения эхоскопическим исследованием (ЭХОКГ) были получены следующие результаты: в I группе из 17 у 1 (6%) пациента развились изменения ЭХОКГ; во II группе из 19 у 6 (32%) пациентов, в III группе из 19 у 12 (63%); в IV группе у всех пациентов были отмечены изменения ЭХОКГ (из 17 у 17 (100%)). Частота изменения ЭХОКГ достоверно увеличилась вместе с суммарной дозой ($P < 0,05$) антрациклиновых антибиотиков (рис. 2).

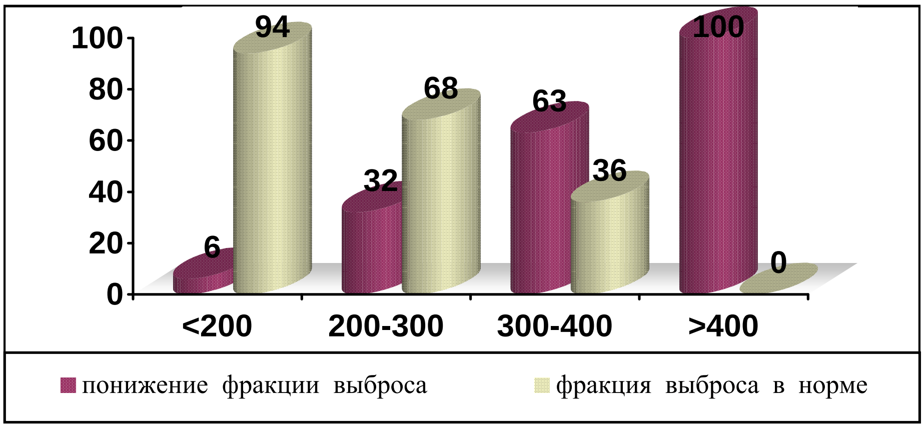


Рис. №2 Изменения фракции выброса по суммарной дозе полученных антрациклиновых антибиотиков

В процессе лечения гемобластозов клинико-лабoратторными и инструментальными методами выявились различные изменения сердечно-сосудистой системы. В I группе из 17 у 4(24%) пациентов; во II группе из 19 у 8 (42%), в III группе из 19 у 16 (84%), в IV группе у всех пациентов отмечены изменения со стороны сердечно-сосудистой системы (из 17 у 17 (100%)). Случаи кардиотоксичности отмечены как при ≥ 200 мг/м^2, так и при ≤ 200 мг/м^2 дозах, но если при сумарной дозе ≤ 200 мг/м^2 это было 24% пациентов, вместе с ростом дозы частота случаев кардиотоксичности достоверно возросла и при ≥ 200 мг/м^2 составила 75% (рис. 3).

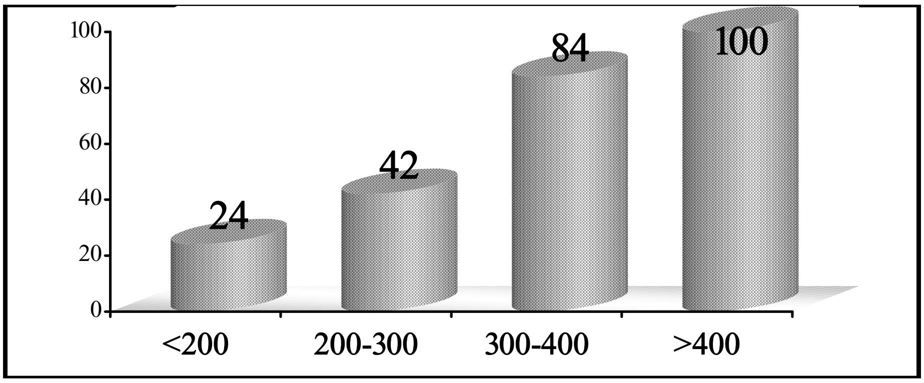


Рис №3 Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы по суммарной дозе полученных антрациклиновых антибиотиков в I год лечения (P<0,05).

Со стороны сердечно-сосудистой системы, в I год лечения в результате выявленных изменений по возрастным группам, были получены следующие результаты: в возрасте до 30 лет из 14 пациентов вышеотмеченные изменения зафиксированы в 7 (50%) случаях; в возрастной группе 30-40 лет - из 13 в 7 (53%) случаях; в группе 40-50 лет - из 16 в 10 (65%) случаях; выше 50 лет - из 29 в 21 (72%) случае (рис. 4).

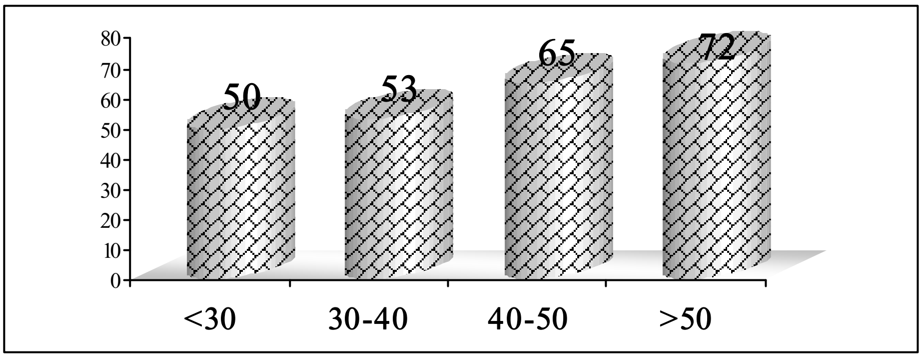


Рис №4 Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы по возрастным группам в I год лечения.

В возрасте моложе 50 лет из 44 больных в первый год лечения изменения со стороны сердечно-сосудистой системы развились у 24 (55%). В возрасте старше 50 лет из 29 больных - у 21 (72%) (P<0,001).

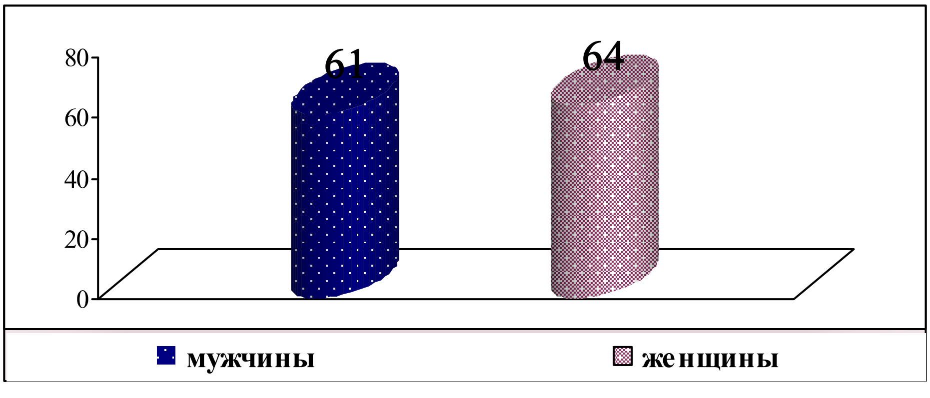


Рис №5 Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы по полу в I год лечения (P<0,001).

Что касается пола, из 39 больных женщин изменения со стороны сердечно-сосудистой системы отмечены у 25 (64%), из 33 мужчин - у 20 (61%) (рис. 5).

Из 32 пациентов, у которых изменения со стороны сердечно-сосудистой системы отмечались до начала химиотерапии, в I год лечения умерли 10 (31%), из них 8 пациентов были старше 50 лет, 2 -в возрасте 40-50 лет. От острой сердечно-сосудистой недостаточности умерло 6 (19%) пациентов. Все 6 человек относились к старшей возрастной группе (старше 50 лет) и до начала лечения отмечалось неудовлетворительное состояние со стороны сердечно-сосудистой системы: И.Б.С., стенокардия, постинфарктный кардиосклероз, артериальная гипертензия, мерцательная аритмия, , с. н. III-IV ф. к. (NYHA), а также сахарный диабет. В I-ый год лечения положение ухудшилось, что стало причиной смерти. 4 (13%) пациента скончались от развитой на фоне опухолевой интоксикации полиорганической недостаточности.

Из 72 пациентов, у которых до начала химиотерапии не отмечались изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, в I-ый год умерло 7 (8%), из них 4 пациента были старше 50 лет, трое же - в возрасте 30-40 лет. От острой сердечной недостаточности умерли 2 (3%) пациента. Оба принадлежали к старшей возрастной группе (старше 50 лет). 6 (8%) пациентов умерли от развившейся на фоне опухолевой интоксикации полиорганической недостаточности (таблица 3).

Количество пациентов n=104	**Летальност от сердца**	**%**	**Летальност от других причин**	**%**	**P**
Количество пациентов в анамнезе с заболеваниями сердечно-сосудистой системы n=32	6	19%	4	13%	0,001
Количество пациентов в анамнезе без заболеваний сердечно-сосудистой системы n=72	2	3%	6	8%	

таблица №3 Показатели летальности в I год лечения среди больных гемщбластозами

На основании анализа полученных результатов были определены риск-факторы кардиотоксичности:

- суммарные дозы антрациклинных антибиотиков ≥ 200 мг/м^2;
- в анамнезе проведенная полихимио- и лучевая терапия;
- возраст старше 50 лет;
- наличие в анамнезе заболеваний сердечно-сосудистой системы

В последние годы все активнее применяется метод определения маркеров повреждения миокарда тропонина I (Tn I) и тропонина T (Tn T). Исходя из того, что одним из серьезных осложнений химиотерапии является повреждение миокарда, применение отмеченного метода и в онко-гематологической практике должно быть актуальным с точки зрения выявления кардиотоксичности. Мы старались установить, как изменялось содержание тропонина I (Tn I) в крови в процессе химиотерапии и в какой зависимости было оно с сумарными дозами антрациклинных антибиотиков.

Под наблюдением находились больные гемобластозами в возрасте от 20 до 65 лет – всего 40 человек. В исследование не вошли те пациенты, у которых до начала химиотерапии отмечались различные потологии сердечно-сосудистой системы, нарушения функций почек и печени, эхокардиоскопически - фракция выброса левого желудочка (EF)<50%. Определение тропонина I (Tn I) в крови проводилось в конце курса химиотерапии и перед началом следующего курса. Его показатель считался нормой 0-0,08 нг/мл. Находящиеся под наблюдением 40 пациентов, по изменению показателя тропонина I (Tn I), были разделены на 3 группы:

I группу (Tn I-/-) составили те пациенты, у которых в конце курса химиотерапии и перед началом следующего курса показатель тропонина I был <0,08 нг/мл. Таких было 26(65%) больных.

II группу (TnI+/-) составили пациенты, у которых в конце курса химиотерапии отмечался показатель тропонина $I \geq 0,08$ нг/мл, перед началом следующего курса же < 0,08 нг/мл, т.е. вернулся к нормальному показателю. Таких было 10 (25%) пациентов.

III группу (TnI+/+) составили пациенты, у которых в конце курса химиотерапии и перед началом следующего курса показатель тропонина $I \geq 0,08$ нг/мл. Таких было 4(10%) больных.

Всего из 40 пациентов увеличение показателя тропонина I (Tn T) отмечено у 14(35%). Во всех трех группах выявленные количественным анализом электрофизиологические изменения показали такой результат: те 26 пациентов, у которых в конце курса химиотерпии и перед началом следующего отмечался показатель тропонина I<0,08 нг/мл, изменения ЭКГ выявлены только в 7(26%) случаях. У 14 же пациентов, у которых показатель тропонина I был ≥0,08 мг/мл, изменения ЭКГ выявлены в 8 (57%) случаях (P<0,01) (таблица 4).

возраст пациентов	**экг изменения в группах по показателям тропонина I**		
	I группа Tn I-/- n=7	**II группа TnI+/- n=4**	**III группа TnI+/+ n=4**
<30	1	_	_
30-40	2	1	_
40-50	1	1	2
>50	3	2	2

таблица №4 Показатели электрофизиологических изменений по возрастным группам

Эхокардиографическим (ЭХОКГ) исследованием у пациентов трех групп отмечено снижение на 2-10% фракции выброса левого желудочка. Из 26 пациентов, у которых в конце курса химиотерапии и перед началом следующего курса показатель тропонина I был <0,08 нг/мл, понижение фракции выброса левого желудочка (EF%) по сравнению с исходным показателем проявилось только в 8(31%) случаях. У 14 пациентов, у которых отмечался показатель тропонина $I \geq 0,08$ нг/мл, аналогичные изменения проявились в 9 (64%) случаях. (P<0,01) (таблица 5)

возраст пациентов	**эхокг изменения в группах по показателям тропонина I**		
	I группа Tn I-/- n=8	**II группа TnI+/- n=6**	**III группа TnI+/+ n=3**
<30	1	1	_
30-40	2	1	_
40-50	2	2	1
>50	3	2	2

таблица №5 Показатели эхокардиографических изменений по возрастным группам

Для изучения взаимозависимости между суммарными дозами антрациклиновых антибиотиков и изменениями показателя тропонина I(TnI) находящиеся под наблюдением 40 пациентов, по суммарным дозам полученных антрациклиновых антибиотиков, были разделены на 4 группы. Для 14 пациентов сумарная доза составила ≤200 мг/м^2 (I группа), для 16 пациенов - >200≤ 300мг/м^2 (II группа), для 8 - >300≤ 400 мг/м^2 (III группа), в двух случаях - >400мг/м^2 (IV группа) (таблица 6).

количество пациентов n=40	суммарные дозы антрациклиновых антибиотиков (мг/м$^{2)}$	Группы по изменениям показателя тропонина I		
		I группа Tn I -/- n=26	**II группа TnI +/- n=10**	**III группа TnI +/+ n=4**
14 (I группа)	≤200	**14**	_	_
16 (II группа)	>200≤300	**11**	**5**	_
8 (III группа)	>300≤400	**1**	**5**	**2**
2 (IV группа)	>400	_	_	**2**

таблица №6 Разделение пациентов по суммарным дозам антрациклинных антибиотиков и по показателям тропонина I

У 14 пациентов в конце курса химиотерапии отмечен показатель тропонина I≥ 0,08 мг/мл. Для них суммарная доза антрациклиновых антибиотиков составила >200мг/м^2 . Из них у 10 пациентов, для которых суммарная доза была >200≤ 400мг/м^2 , перед началом следующего курса отмечалась нормализация показателя тропонина I (Tn T+/-), а в 4 случаях тропонин остался ≥0,08 нг/мл (Tn T+/+). Для них суммарная доза антрациклиновых антибиотиков составила >300 мг/м^2.

Показатель тропонина I достоверно повышался вместе с увеличением доз антрациклиновых антибиотиков и если при суммарной дозе ≤300мг/м^2 было отмечено в 5(17%) случаях, при суммарной дозе >300мг/м^2 -у 9 (90%) из 10 пациентов (рис.6).

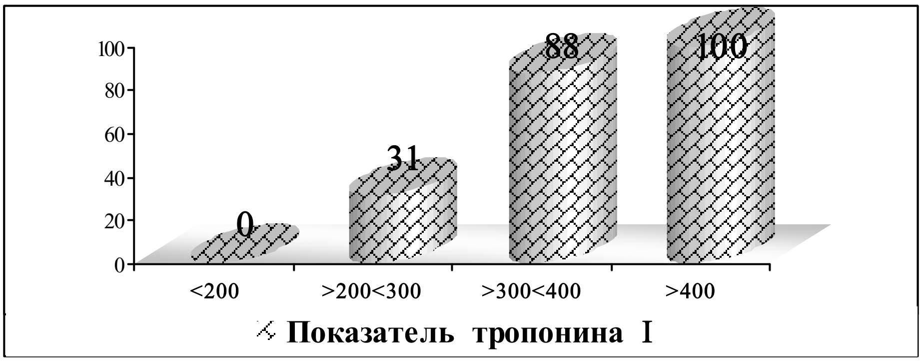


Рис №6 Повышение показателя тропонина I по суммарным дозам антрациклинных антибиотиков (P<0,001)

В нашем исследовании, с целью профилактики кардиотоксичности обусловленной химиотерапией, части больным вместе с основным лечением гемобластозов была проведена кардиопротекторная терапия препаратами: триметазидином (предуктал), витамином E (токоферол), коэнзимом Q 10 (Убихинон). Суточная доза препарата триметазидина составляла 60-70 мг, витамина E – 200мг, коэнзима Q 10-50мг.

Находящиеся под наблюдением 145 пациентов были распределены в 2 группы. Группу A составили пациенты, у которых со стороны сердечно-сосудистой системы не было выявлено никаких патологий. Всего 98 (68%) больных. У пациентов же группы B до начала химиотерапии электрофизиологическим и эхоскопическим исследованиями обнаружены изменения. Таких было 47 (32%) пациентов.

48 (49%) пациентам группы A и 21 (45%) группы B вместе с полихимиотерапией было проведено профилактическое лечение кардиопротекторными средствами; 50(51%) больным группы A и 26(55%) группы B была проведена полихимиотерапия без вышеотмеченной профилактики.

Результаты, полученные электрофизиологическим (ЭКГ) и эхокардиоскопическим исследованиями, были рассмотрены по подгруппам.

Пациенты группы А, в свою очередь, разделились на 2 подгруппы: I-ую подгруппу составили пациенты, которым вместе с полихимиотерапией проводилось профилактическое лечение кардиопротекторными средствами; II-ую подгруппу (контрольную) составили пациенты, которым была проведена полихимиотерапия без вышеотмеченной профилактики (таблица 7).

количество пациентов n=145	**Полихимиотерапия + кардиопротекторы I подгруппа**	**P%**	**полихимиотерапия II подгруппа**	**P%**
группа А n=98	48	49%	50	51%
группа В n=47	21	45%	26	55%

таблица №7 Разделение пациентов по проведенному лечению

В обеих подгруппах процентным анализом изменений ЭКГ у пациентов было получено следующее: у 42% пациентов I-ой подгруппы (полихимиотерапия+ кардиопротекторы) отмечались изменения ЭКГ в первый год лечения, а после окончания лечения выявилось у 29% больных.

Во II-ой подгруппе (полихимиотерапия) у 62% пациентов выявились изменения ЭКГ в первый год лечения, а после окончания лечения – у 40%. Изменения ЭКГ в I год лечения и после достоверно высокие были у пациентов II-ой группы (рис.7).

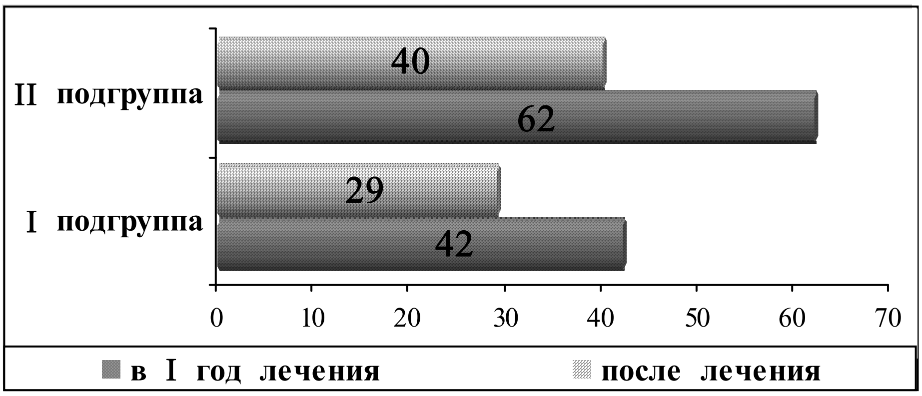


Рис №7 Показатели электрокардиографических изменений среди пациентов I и II подгрупп в I год лечения и после (P<0,001 P<0,001)

У пациентов обеих подгрупп анализом изменений ЭХОКГ получены следующие результаты: у 45% пациентов подгруппы (полихимиотерапия+ кардиопротекторы) отмечалось изменение ЭХОКГ в первый год лечения, а после окончания лечения – у 31% больных.

Во II подгруппе (полихимиотерапия) у 64% пациентов выявлены изменения ЭХОКГ в I-ый год лечения, а после окончания лечения – у 48%. Изменения ЭХОКГ в первый год лечения и потом были высокими у пациентов II группы, также как это отмечалось в случае изменений ЭКГ (рис. 8).

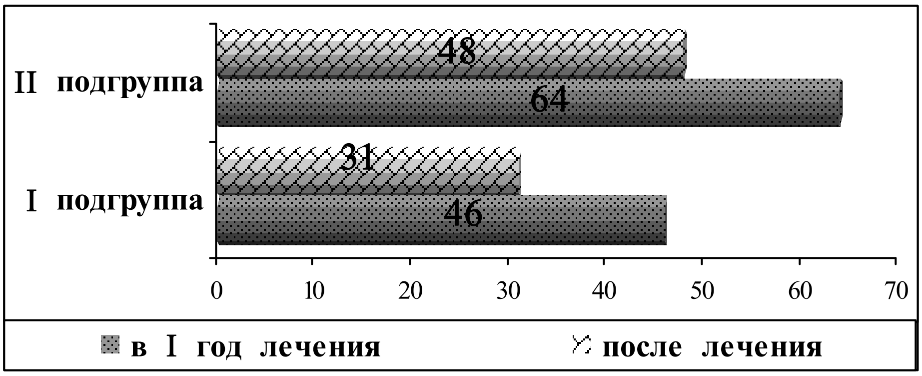


Рис №8 Показатели эхокардиографических изменений среди пациентов I и II подгрупп в I год лечения и после (P<0,001 P<0,001)

Мы также попытались, на основании сравнительного анализа полученных результатов выявить, какой из трех применяемых препаратов был более эффективным средством профилактики кардиотоксичности.

У пациентов, принимающих триметазидин, изменения ЭКГ в I год лечения гемобластозов выявлены были в 5(16%) случаях, изменения ЭхоКГ – в 5(16%); после химиотерапии же изменения ЭКГ отмечены в 4(13%) случаях, ЭХОКГ-в 4(13%).

У пациентов, принимающих витамин Е, изменения ЭКГ в I год лечения выявлены в 6(30%) случаях, ЭхоКГ – в 7 (35%), после лечения изменения ЭКГ были найдены в 4(20%) случаях, ЭХОКГ – в 5(25%).

У пациентов, которые вместе с химиотерапией принимали коэнзим Q10, изменения ЭКГ в I год лечения гемобластозов выявлены в 9(25%) случаях, ЭХОКГ – в 10(58%). После химиотерапии изменения ЭКГ были найдены в 6(36%) случаях, ЭХОКГ – в 6(36%) (таблицы 8,9).

таблица №8

количество пациентов с экг изменениями	**Триметазидин**	**Витамин Е**	**Коэнзим Q10**
в I год лечения n=20 (42%)	5 (16%)	6 (30%)	9 (52%)
После лечения n=14 (29%)	4 (13%)	4 (20%)	6 (36%)

таблица №9

количество пациентов с эхокг изменениями	**Триметазидин**	**Витамин Е**	**Коэнзим Q10**
в I год лечения n=22 (46%)	5 (16%)	7 (35%)	10 (58%)
После лечения n=15 (31%)	4 (13%)	5 (25%)	6 (36%)

таблицы № 8, 9 Показатели эхокг и экг изменений среди пациентов группе А в I год лечения и после по проведенному кардиопротекторному лечению

При изучении эффективности действия данных препаратов отмечено преимущество триметазидина по сравнению с коэнзимом Q10 и витамином Е.

Проведенными исследованиями было получено следующее: в клинической практике наблюдения в динамике за функциональным состоянием сердца методами электрофизиологии и эхокардиографии на протяжении всего периода лечения гемобластозов, сделали возможным своевременное диагностирование кардиотоксичности, обусловленной полихимиотерапией и

лучевой терапией, а определением уровня тропонина I(TnI) в крови, в процессе лечения гемобластозов, удалось выявить поражение миокарда на раннем этапе.

На основе полученных результатов ЭКГ и ЭХОКГ исследований в различных возрастных группах и по проведенному лечению определены риск-факторы развития кардиотоксичности.

Применение кардиопротекторов (триметазидин, витамина Е, коэнзима Q10) с целью профилактики кордиотоксичности, обусловленной полихимио- и лучевой терапией, значительно улучшило состояние пациентов со стороны сердечно-сосудистой системы, уменьшило число случаев кардиотоксичности, улучшило качество жизни и сделало возможным полноценное проведение основного лечения гемобластозов.

Выводы

1. При гемобластозах изменения функционального состояния сердца обусловлены следующими факторами, характерными для опухолевых процессов:

а) наличие в средостении гиперглазированных лимфатических узлов;

б) компрессия крупных кровеносных сосудов (аорты, легочной артерии, верхней полой вены) гиперплазированными лимфатическими узлами (медиастино-кардиальный синдром);

в) опухолевая интоксикация;

г) анемия (анемический синдром);

д) гиперкоагуляция;

е) эритроцитоз и тромбоцитоз (плеторический синдром).

2. У больных злокачественными лимфомами, которым проведено лечение полихимио-терапией и лучевой терапией, изменения со стороны сердечно-сосудистой системы отмечены в большем числе случаев (56%), чем у тех, которым была проведена только полихимиотерапия (38%).

3. Риск-факторами развития кардиотоксичности, обусловленной лечением гемобластозов, являются: а) суммарные дозы антрациклинных антибиотиков $\geq$200мг/м^2; б) в анамнезе полихимио- и лучевая терапия; в) возраст старше 50 лет; г) наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы в анамнезе.

4. Ранним показателем кардиотоксичности является повышение уровня тропонина I в крови и имело место при суммарной дозе антрациклиновых антибиотиков более 200 мг/м^2.

5. Применением кардиопротекторных средств: триметазидина, витамина Е, коэнзима Q10, с целью профилактики кардиотоксичности, обусловленной лечением гемобластозов, изменения функционального состояния сердца выявлены в меньших случаях (45%), по сравнению с контрольной группой (64%).

6. Сровнением эффективности действия кардиопротекторных средств триметазидина, витамина Е, коэнзима Q10 отмечено следующее: в случае применения триметазидина, изменения функционального состаяния сердца выявлены у 16% пациентов; витамина Е – у 35% и Коэнзима Q10 – у 58%, т.е. отмечено преимущество триметазидина по сравнению с двумя другими препаратами.

Практические рекомендации

1. До лечения гемобластозов следует изучить состояние сердечно-сосудистой системы методами электрокардиографии и эхокардиографии и продолжить его контроль в динамике в продолжение всего периода лечения и после его завершения.

2. До начала лечения гемобластозов необходимо выявление таких пациентов, у которых отмечаются риск-факторы развития кардиотоксичности (болезни сердечно-сосудистой системы в анамнезе, возраст старше 50 лет, проведенная в прошлом химио- и лучевая терапия). Разработкой для них оптимальных профилактических и лечебных мероприятий можно достичь

стабилизации со стороны сердечно-сосудистой системы, что сделает возможным полноценное проведение основного лечения гемобластозов.

3. Выявление кардиотоксичности, вызванной полихимиотерапией, возможно определением в кровы уровня тропонина I, раннего маркера повреждения миокарда.

4. С целью профилактики кардиотоксичности, обусловленной химиотерапией, пациентам вместе с основным лечением рекомендованно провести кардиопротекторную терапию (триметазидин, витамин Е, Коэнзим Q10), когда суммарные дозы антрациклиновых антибиотиков ≥ 200мг/м^2.

5. Пациентам, у которых до начала химиотерапии отмечаются риск-факторы развития кардиотоксичности, или же на фоне химиотерапии проявляются изменения функционального состояния сердца, вместе с лечением кардиологическими препаратами, с целью профилактики, необходимо провести кардиопротекторную терапию в течение всего периода лечения гемобластозов.

СПИСОК ТРУДОВ ОПУБЛИКОВАНЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Чаладзе Т. Электрокардиографические и эхокардиографические показатели функционального состояния сердца в процессе лечения злокачественных лимфом. «Медицинский вестник Грузии» 2003, №4, стр.3-9 (на грузинском языке).
2. Чаладзе Т. Мегреладзе И, Зоделава М, Топуридзе И, Борчхадзе Н, Малацидзе Н. Профилактика кардиотоксичности развивающейся на фоне химиотерапии. «Медицинский вестник Грузии» 2005, №4, стр.98-102 (на грузинском языке).
3. Chaladze T. Megreladze I. Zodelava M. Early Cardiotoxicity Induced by Treatment of Hematologic Malignancies and the Risk-factors of its Manifestation. „Georgian Medical News“ 12(129), 2005; 117-119.