

ԵՐԵՎԱՆԻ Մ. ՀԵՐԱՑՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

Բարխուդարյան Անուշ Լևոնի

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

Ատենախոսություն

ԺԴ.00.04 «Սրտաբանություն» մասնագիտությամբ
բժշկական գիտությունների թեկնածուի
գիտական աստիճանի համար

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

ԵՐԵՎԱՆ - 2018

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

ՀԱՊԱՎՈՒՄՆԵՐԻ ՑԱՆԿ.....	4
ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ.....	5
ԳԼՈՒԽ 1. ԳՐԱԿԱՆ ԱԿՆԱՐԿ	
1.1. Քաղցկեղային կախեքսիայի զարգացման մեխանիզմները.....	11
1.2. Քաղցկեղի նախակլինիկական մոդելներում սրտամկանի կառուցվածքային և ֆունկցիոնալ փոփոխությունները.....	14
1.2.1. Սրտային կախեքսիայի բուժման ժամանակակից մոտեցումները.....	20
1.2.2. Փորձարարական արդյունքների կլինիկական նշանակությունը.....	27
1.3. Կախեքսիայի զարգացումը սրտային անբավարարության ժամանակ	29
1.4. Սրտամկանի ախտահարումը քաղցկեղով հիվանդների մոտ.....	30
1.4.1. Քաղցկեղային կախեքսիայի և սրտային անբավարարության փոխազդեցությունը.....	34
1.4.2. Քիմիաթերապևտիկ դեղամիջոցների կարդիոտոքսիկ ազդեցությունը...36	
1.4.3. Սիրտ-անոթային ռիսկի գործոնների դերը սրտամկանի ախտահարման գործընթացում.....	43
ԳԼՈՒԽ 2. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹԸ և ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ	
2.1. Պաթանատոմիական տվյալների հավաքագրում.....	46
2.2. Կլինիկական տվյալների հավաքագրում.....	46
2.2.1. Լաբորատոր տվյալներ.....	47
2.2.2. Դեղորայքային բուժման տվյալներ.....	47
2.3. Վիճակագրական վերլուծություն	48
ԳԼՈՒԽ 3. ՍՏԱՅՎԱԾ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԻ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆ ԵՎ ՔՆՆԱՐԿՈՒՄ	
3.1. Պաթանատոմիական տվյալների վերլուծություն և քննարկում.....	49
3.1.1. Կորեյացիոն վերլուծություն.....	50
3.2. Կլինիկական տվյալների վերլուծություն և քննարկում.....	62
3.2.1. Լաբորատոր ցուցանիշներ.....	62
3.2.2. Սիրտ-անոթային դեղորայքային բուժում.....	66
3.2.3. Հակաքաղցկեղային բուժում.....	74

ԵԶՐԱԿԱՅՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ.....	85
ԳԻՏԱԳՈՐԾՆԱԿԱՆ ԱՌԱՋԱՐԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ.....	86
ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ.....	87

ՀԱՊԱՎՈՒՄՆԵՐԻ ՑԱՆԿ

ԱԷԱԳ	Անոթային էնդոթելյալ աճի գործոն
ԱՏ II	Անգիոտենզին II
ԱՓ	Աջ փորոք
ԱՓՖ	Անգիոտենզին փոխակերպող ֆերմենտ
ԳԳՏ	Գամմա-գլյուտամիլ տրանսֆերազա
ԷԱԳԸ	Էպիդերմալ աճի գործոնի ընկալիչ
ԷխոՍԳ	Էխոսրտագրություն
ԷՍԳ	Էլեկտրասրտագրություն
ԹԻՆՀ	Թիրոիդ-խթանող հորմոն
ԻԼ-1β	Ինտերլեյկին-1 բետա
ԻՖՆ-γ	Ինտերֆերոն գամմա
ԼՄԳ	Լիպիդ-մոբիլիզացնող գործոն
ՀՇ	Համակարգչային շերտագրություն
ՁՓ	Ձախ փորոք
ՄՁՑ	Մարմնի զանգվածի ցուցանիշ
ՄՌՏ	Մազնիսառեզոնանսային տոմոգրաֆիա
ՈՍՀԲ	Ոչ-ստերոիդային հակաբորբոքային դեղամիջոցներ
ՊԱԳ	Պրոտեոլիզ առաջացնող գործոն
ՌԱՀ	Ռենին-անգիոտենզինային համակարգ
ՌԱԱՀ	Ռենին-անգիոտենզինային ալդոստերոնային համակարգ
ՍԱ	Սրտային անբավարարություն
ՍՁ	Սրտամկանի զանգված
ՍՇ	Ստանդարտ շեղում
ՈՒՆԳ-α	Ուռուցքի նեկրոզի գործոն ալֆա
ՈՒՆՊ	Ուղեղային նատրիուրետիկ պեպտիդ
ՔԿ	Քաղցկեղային կախեքսիա
ՖԿ	Ֆրակցիոն կրճատում

ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ

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, քաղցկեղի, կանգային սրտային անբավարարության (ՍԱ), թոքերի խրոնիկ օբստրուկտիվ հիվանդության, ձեռք բերովի իմունային անբավարարության համախտանիշի (ՁԻԱՀ) և երիկամային անբավարարության ժամանակ [Marcell 2003; Sukhanov et al., 2011; Kazemi-Bajestani SM et al., 2014]:

Քաղցկեղային կախեքսիան (ՔԿ) հանդիսանում է բազմագործոն պարանեոպլաստիկ համախտանիշ, որը բնութագրվում է անորեքսիայով, սակավարյունությամբ, մարմնի քաշի, ճարպային հյուսվածքի և կմախքային մկանների կորստով և օրգանիզմի իմունային ֆունկցիայի փոփոխությամբ, որոնք բերում են դյուրհոգնածության, կյանքի որակի վատթարացման և ապրելիության նվազեցման [Bossola M et al., 2006; Dodson S et al., 2011]: Հայտնի է, որ կախեքսիայի տարածվածությունը քաղցկեղով հիվանդների մոտ կազմում է 50-80 % [Argiles JM et al., 2014]: Քաղցկեղի ժամանակ մահացության մոտավորապես 20 % է պայմանավորված կախեքսիայով, այլ ոչ անմիջական ուռուցքով [Tisdale M., 2002]:

Կախեքսիայի զարգացման ընթացքը և բնույթը կախված քաղցկեղի տեսակից տարբերվում է: Կախեքսիան առավել գերակշռում է ենթաստամոքսային, հաստ աղու և թոքերի ոչ-փոքր բջջային քաղցկեղի ժամանակ [Fearon K et al., 1992; 2011]: Առավել հաճախ քաշի կորուստ դիտվում է ենթաստամոքսային գեղձի և ստամոքսի քաղցկեղով տառապող հիվանդների մոտ, որոնք կարող են կորցնել իրենց մարմնի ելակետային քաշի մոտ 30 %-ը [Gould DW et al., 2013]:

Կլինիկական տեսանկյունից, օրգանիզմի հյուծման գործընթացը կարող է բացասական ազդեցություն ունենալ քաղցկեղով հիվանդների բուժման ընթացքի վրա: Կախեքսիայի զարգացումը նվազեցնում է քիմիաթերապիայի ու ճառագայթային բուժման նկատմամբ նրանց ընկալունակությունը, ինչպես նաև մեծացնում

հետվիրահատական բարդությունների հավանականությունը [Murphy K., Lynch G., 2009], արժեզրկելով կյանքի որակը և նպաստելով հիվանդության անբարենպաստ ելքին [Acharyya S., Guttridge D., 2007]:

Կախեքսիայի՝ կմախքային մկանների հյուծման ծանր ախտանիշներով հիվանդները դրսևորում են բարձր զգայնություն վարակների նկատմամբ: Նրանց մոտ հաճախ են զարգանում ներհիվանդանոցային բարդություններ և քիմիաթերապիայի արդյունքում բարձր տոքսիկություն [Antoun S et al., 2010; Lieffers JR et al., 2012]:

ՔԿ-ի զարգացման ընթացքում կմախքային մկանների հյուծման մեխանիզմները նկարագրվել են կենդանական մոդելների վրա [Gould DW et al., 2013; Palus S et al., 2014]: Բացահայտվել է, որ կմախքային մկանների ատրոֆիային զուգահեռ զարգանում է սրտամկանի դիսֆունկցիա և ատրոֆիա [Springer J et al, 2010; 2014; Cosper, Leinwand, 2011; Xu H et al., 2011]: Պարզվել է նաև, որ սրտի ֆունկցիայի վատթարացումը ուղեկցվում է ֆիբրոզի առաջացմամբ և միոկարդում ուլտրակառուցվածքային փոփոխություններով [Springer J et al., 2010; 2014; Tian M et al., 2011; Xu H 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 SM et al., 2015; Barkhudaryan et al., 2017]: Պարզվել է, որ քաղցկեղով հիվանդների սրտամկանը կարող է ախտահարվել ոչ միայն հիմնական սրտային հիվանդության, այլև քաղցկեղի կամ քաղցկեղի բուժման ընթացքում առաջացած բարդությունների հետևանքով [Ewer, Ewer, 2010]: Կախեքսիայի և/կամ քիմիաթերապիայով պայմանավորված կարդիոտոքսիկության արդյունքում հնարավոր է նաև ՍԱ-ն զարգացում, որն իր հերթին կարող է հանգեցնել կախեքսիայի խորացմանը [Kazemi-Bajestani SM et al., 2014]:

Տղամարդկանց ոչ ընտրովի խմբի դիսհեթրժման արդյունքում Վիլենսը և համահեղինակները [Wilens SL et al., 1967] եզրակացրել են, որ տարածված քաղցկեղի ժամանակ ՔԿ-ն սրտամկանի ատրոֆիայի ամենահիմնական պատճառն է հանդիսանում: Նրանք առաջինն էին, որ քաղցկեղով հիվանդների մոտ կիրառեցին *սրտամկանի ատրոֆիա* տերմինը: Հետագայում, Բուրչը և համահեղինակները [Burch

GE et al., 1968], հիմնվելով էլեկտրասրտագրի և ռենտգեն հետազոտության արդյունքների վրա բացահայտեցին, որ քաղցկեղով հիվանդներն ունեն չափսերով ավելի փոքր սիրտ և սրտամկանի դիսֆունկցիա:

Պարզվել է, որ ՍԱ-ն ինքնին և այլ հիվանդությունների բացակայության պարագայում ասոցացվում է *սրտային կախեքսիայի* հետ [Kazemi-Bajestani SM et al., 2014]: Այն բնորոշվում է քաշի կորստով, մկանային զանգվածի անտրոպոմետրիկ ցուցանիշների նվազեցմամբ և որոշ օրգան համակարգերի խանգարված հոմեոստազով [von Haehling S et al., 2009], մասնավորապես նեյրոէնդոկրին և բորբոքային համակարգերի ակտիվացմամբ, լիպոլիզի խթանմամբ և աղիներից նյութերի թերներծծմամբ: Նշված ուղիների կարևորությունը և դրանց ճշգրիտ փոխազդեցությունները կախեքսիայի զարգացման գործընթացում դեռևս անհայտ են [Strassburg S et al., 2005; von Haehling S et al., 2007]:

Քանի որ ՍԱ-ը հանգեցնում է կախեքսիայի առաջացման, ՔԿ-ով պայմանավորված սրտամկանի ատրոֆիան և ՍԱ-ը կարող են հանդես գալ որպես լրացուցիչ՝ կախեքսիային նպաստող գործոններ, որոնք քաղցկեղով հիվանդների մոտ խորացնում են օրգանիզմի հյուծման գործընթացը:

Ներկայումս, քաղցկեղով հիվանդների մոտ ուղեկցող սրտային հիվանդությունները տարբեր պատճառներից ելնելով չեն արժանանում սրտաբանների անհրաժեշտ ուշադրությանը: Դրանցից հիմնականը հանդիսանում է այն, որ ուռուցքային հիվանդությունները անբարենպաստ ելք են ունենում: Մինչդեռ, խրոնիկ սրտային հիվանդությունները կարող են դեկոմպենսացվել՝ ուռուցքային հիվանդության և հակաքաղցկեղային բուժման արդյունքում:

Գրականության տվյալները վկայում են, որ էխոկարդիոգրաֆիայի միջոցով ՔԿ-ով պայմանավորված սրտամկանի ռեմոդելավորման հայտնաբերումը համարվում է գործնական և ոչ ինվազիվ մեթոդ, որը թույլ է տալիս բացահայտել ուռուցքային հիվանդության արդյունքում զարգացող սրտամկանի ախտահարումը:

Ներկայումս, սրտամկանի ֆունկցիայի վրա քաղցկեղի ազդեցության ուսումնասիրությունները գտնվում են իրենց զարգացման սաղմնային փուլում: ՔԿ-ով հիվանդների մոտ ի հայտ եկող խրոնիկ ՍԱ-ն կլինիկական ախտանիշների

(ոյուրիոգնածություն, հևոց և ֆիզիկական տոլերանտության իջեցում) առկայությունը հիմք է հանդիսացել այն հիպոթեզի, համաձայն որի քաղցկեղով հիվանդների մարմնի քաշի կորուստը ուղեկցվում է սրտամկանի ապաճմամբ [Springer] et al., 2008; 2010; 2014]: Այս երևույթի առկայության հաստատումը հիմք կհանդիսանա սրտամկանի դիսֆունկցիայի կանխարգելմանն ուղղված մի շարք միջոցառումների իրականացմանը: Այսպիսով, քաղցկեղով հիվանդների մոտ սրտամկանի կառուցվածքային և ֆունկցիոնալ առանձնահատկությունների ուսումնասիրմանն ուղղված կլինիկական հետազոտությունները հանդիսանում են արդիական:

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 անվ. պաթանատոմիայի ինստիտուտում (Բեռլին, Գերմանիա): Այն ներառում է թոքերի, ենթաստամոքսային գեղձի և աղեստամոքսային տրակտի քաղցկեղով հիվանդների (177) և ստուգիչ (42) անհատների պաթանատոմիական հաշվետվություններից սրտամկանի զանգվածի և փորոքների չափսերի տվյալների հավաքագրում, ինչպես նաև հիվանդության պատմագրերից կլինիկական տվյալների՝ մարմնի քաշի, դեղորայքային բուժման և արյան լաբորատոր քննության արդյունքների հավաքագրում ու վերլուծություն:

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 տվյալների 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 ֆունկցիայի գործիքային և լաբորատոր ախտորոշիչ ցուցանիշների նշանակությունը;
6. գնահատել ստացված արդյունքների նշանակությունը քաղցկեղով հիվանդների ապրելիության և հիվանդության կլինիկական ելքի վրա:

Ատենախոսության 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 ՍՁ-ի միջև բացահայտված հարաբերակցությունը ցույց է տվել, որ կախեքսիայի զարգացումը ուղեկցվել է սրտամկանի ապաճմամբ: Բացահայտվել է, որ սրտամկանի վրա հակաքաղցկեղային բուժման և ուռուցքի կողմնակի ազդեցություններն առավել արտահայտված են եղել կախեկտիկ հիվանդների մոտ, որը հաստատվել է ՍՁ-ի և փորոքների չափսերի պաթանատոմիական նվազագույն տվյալներով: Պարզվել է, որ քաղցկեղով հիվանդների մոտ ուղեկցող խրոնիկ սիրտ-անոթային հիվանդությունների դեղորայքային բուժումը չի կանխարգելել սրտամկանի ապաճման զարգացման գործընթացը:

Գործնական նշանակությունը

Իրականացված հետազոտության արդյունքում առաջարկվում է հակաքաղցկեղային բուժումը սկսելու հետ մեկտեղ ախտորոշման գործիքային և լաբորատոր ժամանակակից 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 քիմիաթերապիա և ճառագայթային բուժում ստացող հիվանդների համար:

Հեղինակը խորին երախտագիտություն է հայտնում ԵՊԲՀ-ի պրոֆեսոր Հ.Ս. Սիսակյանին, պրոֆեսոր Վ. Դոհներին (Սրտաբանական կլինիկա, Շարիտե համալսարանական հիվանդանոց, Բեռլին, Գերմանիա) և դոկտոր Յ. Շարինգերին (Սիրտ-թոքային բաժանմունք, Կլինիկական հետազոտությունների կենտրոն, Գյոթինգենի համալսարանական հիվանդանոց, Գյոթինգեն, Գերմանիա) ատենախոսական աշխատանքի իրականացման ընթացքում ցուցաբերած աջակցության և արժեքավոր խորհուրդների համար:

Գ Լ ՈՒ Խ 1

ԳՐԱԿԱՆ ԱԿՆԱՐԿ

1.1. Քաղցկեղային կախեքսիայի զարգացման մեխանիզմները

Քաղցկեղային կախեքսիան (ՔԿ) հանդիսանում է բազմագործոն պարանեոպլաստիկ համախտանիշ, որը բնութագրվում է անորեքսիայով, համակարգային բորբոքումով, մետաբոլիկ խանգարումներով, մարմնի քաշի, ճարպային հյուսվածքի և կմախքային մկանների կորստով [Bossola M et al., 2006; Murphy K, Lynch G, 2009; Kazemi-Bajestani SM et al., 2014; Murphy KT, 2016]: Այս համախտանիշի զարգացման հիմնական մեխանիզմները ներառում են սննդի ընդունման նվազում, էներգետիկ և սուբստրատային նյութափոխանակության փոփոխություն, ինչպես նաև ճարպի և մկանների արագացած կորուստ [Gibney E et al., 1997; Laviano A et al., 2003]:

Անորեքսիա. Այն ուռուցքի առկայությամբ պայմանավորված ախորժակի բացակայությունն է, որը խթանում է օրգանիզմում քաշի կորուստը [Bossola M et al., 2006]: Քաղցկեղով պայմանավորված անորեքսիայի պաթոգենեզը բարդ և բազմագործոն պրոցես է, որի ժամանակ խանգարվում են սնուցումը ֆիզիոլոգիապես կարգավորող կենտրոնական և պերիֆերիկ ազդակները [Laviano A et al., 2003]: Մնվելու ցանկության բացակայությունը և վաղ հագեցման ի հայտ գալը բնորոշ են քաղցկեղով հիվանդներին, որը կարող է վերագրվել աղեստամոքսային տրակտի ուռուցքով ախտահարմանը կամ լորձաթաղանթի ախտահարման արդյունքում ներծծման պրոցեսների խանգարմանը [Knox LS, 1983]:

Մետաբոլիկ խանգարումներ. Սրանք բնորոշվում են գլյուկոզայի հանդեպ տոլերանտության խանգարմամբ, ինսուլինային ռեզիստենտությամբ, ամինաթթուներից և լակտատից առաջացած գլյուկոնեոգենեզի ակտիվացմամբ, ճարպերի օքսիդացման պրոցեսների խթանմամբ և լիպոգենեզի նվազմամբ [Muscaritoli M et al., 2006]: Բացահայտվել է, որ ՔԿ-ով հիվանդների մոտ առկա է ինսուլինային ռեզիստենտության կլինիկական դրսևորում, որը կարևոր նպաստող գործոն է

հանդիսանում ՔԿ-ի զարգացման գործընթացում [Cersosimo E et al., 1991; Dodesini AR et al., 2007; Asp ML et al., 2010]:

Մկանային պրոտեոլիզ. Հայտնի է, որ կմախքային մկանների քաշի կորուստը պայմանավորված է սպիտակուցի սինթեզի նվազմամբ, սպիտակուցի քայքայման մեծացմամբ կամ երկուսի համադրությամբ [Tisdale MJ, 2009]: Մկանային հիպերկատաբոլիզմը պայմանավորված է կալցիում-կախյալ պրոտեազների ակտիվացմամբ, կալպեյններից և ԱԵՖ-ուբիկվիտին կախյալ պրոտեոլիտիկ ուղիների գերակտիվացմամբ [Costelli P et al., 2001; Costelli P, Baccino F, 2003]: Կմախքային մկանների աճի դրական կարգավորիչների՝ MyoD (կմախքային մկանի յուրահատուկ տրանսկրիպցիայի գործոն) էքսպրեսիայի նվազումը կամ բացասական կարգավորիչների՝ միոստատինի հիպերէքսպրեսիան նույնպես կարևոր դեր են կատարում ՔԿ-ի ժամանակ մկանային կորստի խթանման գործընթացում [Guttridge DC et al., 2000; Costelli P et al., 2005; Bossola M et al., 2006]: ՔԿ-ի փորձարարական մոդելում MyoD-ի ընկալիչների էքսպրեսիան նվազում է այնպիսի ցիտոկինների կողմից, ինչպիսիք են ուռուցքի նեկրոզի գործոն-ալֆան (ՈՒՆԳ- α) և ինտերֆերոն-գամման (ԻՖՆ)- γ : Այս փաստը հաստատում է այն հիպոթեզը, որ MyoD-ն ներգրավված է քաղցկեղով պայմանավորված մկանային հյուսման գործընթացում [Costelli P et al., 2005]:

Միոստատին սպիտակուցը աճի դիֆերենցող գործոն է (ԱԴԳ-8), որը պատկանում է փոխակերպող աճի- β գործոնի (ՓԱԳ- β) ընտանիքին և կարգավորում է օրգանիզմում հյուսվածքների աճն ու տարբերակումը [Bossola M et al., 2006]: Միոստատինի գենը էքսպրեսիայի է ենթարկվում հիմնականում կմախքային մկաններում, սակայն այն հայտնաբերվել է նաև սրտամկանում, ճարպային հյուսվածքում և կրծքագեղձում [Kambadur R et al., 1997]: Միոստատինը արգելակում է մկանային աճը, ընկճելով միոբլաստների պրոլիֆերացիան և կմախքային մկանների միոգենեզը [Bossola M et al., 2006; McFarlane C et al., 2008]: Քաղցկեղով հիվանդների մոտ, միոստատինը կապվելով ակտիվին IIB ընկալիչի հետ կարող է հանգեցնել մկանային աճի և տարբերակման նվազմանը [Elkina Y et al., 2011]:

Մկանային հյուծումը հանդիսանում է կախեքսիայի առավել կարևոր ֆենոտիպային առանձնահատկություններից մեկը և մկանային ֆունկցիայի խանգարման, դյուրհոգնածության և շնչառական բարդությունների հիմնական պատճառը [Bossola M et al., 2007]:

Այսպիսով, ԲԿ-ով հիվանդների մոտ մկանային ատրոֆիայի զարգացումը պայմանավորված է բազմաթիվ էթիոլոգիական գործոններով (Նկար 1) [Groarke JD et al., 2013]: Փոխազդող մեխանիզմները, որոնք բերում են սրտամկանի և կմախքային մկանների հյուծման, մասամբ են նկարագրված և լիարժեք պարզաբանված չեն: Մկանային հյուսվածքի և ճարպային զանգվածի կորուստը հանգեցնում է մարմնի քաշի կորստի, որը կապվում է քաղցկեղի անբարենպաստ ելքի հետ՝ հիվանդության վաղ փուլերից մինչև զարգացող քաղցկեղ [Vigano A. et al., 2000]:

Համակարգային բորբոքում. Այն նույնպես կարևոր դեր է կատարում կախեքսիայով պայմանավորված հյուծման գործընթացում: Բորբոքային ցիտոկինները, ներառյալ ինտերլեյկին (IL)-1 β , IL-6, ՈՒՆԳ- α -ն խթանում են միոֆիբրիլների քայքայումը ակտիվացնելով ուբիկվիտին պրոտեոսոմային ուղին՝ կորիզային տրանսկրիպցիայի գործոն (NF- κ B)-կախյալ և NF- κ B-անկախ մեխանիզմներով [Hinch EC et al., 2013; Ali S, Garcia JM, 2014; Palus S et al., 2014]: Ցիտոկինները ակտիվացնում են NF- κ B, որը հանգեցնում է մկանային սպիտակուցի սինթեզի նվազեցման [Wheeler M et al., 1999; Guttridge D et al., 2000], խթանում լիպոլիզը և ճարպերի β -օքսիդացումը [Ryden M et al., 2004]:

Ճարպերի օքսիդացում. Ցիտոկիններով միջնորդավորված կորտիզոլի և ադրեներգիկ հորմոնների արտազատումը կարող է նույնպես բերել ճարպի օքսիդացման ակտիվացման և ճարպային հյուսվածքի ատրոֆիայի, ինսուլինային ռեզիստենտության, հիպերմետաբոլիզմի, անեմիայի և դյուրհոգնածության [Ali S, Garcia JM, 2014]: Ավելին, ուռուցքին յուրահատուկ կատաբոլիկ գործոնները, ինչպիսիք են լիպոդ-մոբիլիզացնող գործոնը (LՄԳ) և պրոտեոլիզ առաջացնող գործոնը (ՊԱԳ), կարող են նշանակություն ունենալ քաղցկեղային անորեքսիայի և կախեքսիայի զարգացման պրոցեսում, ներգործելով ուղղակիորեն ճարպային հյուսվածքի և կմախքային մկանների վրա [Mantovani G, 2006]: Այսպիսով, ճարպային զանգվածի

կորուստը զարգանում է լիպիդային մոբիլիզացիայի, լիպոզենեզի նվազման և լիպոպրոտեին լիպազայի ցածր ակտիվության արդյունքում [Fearon K, 1992]:

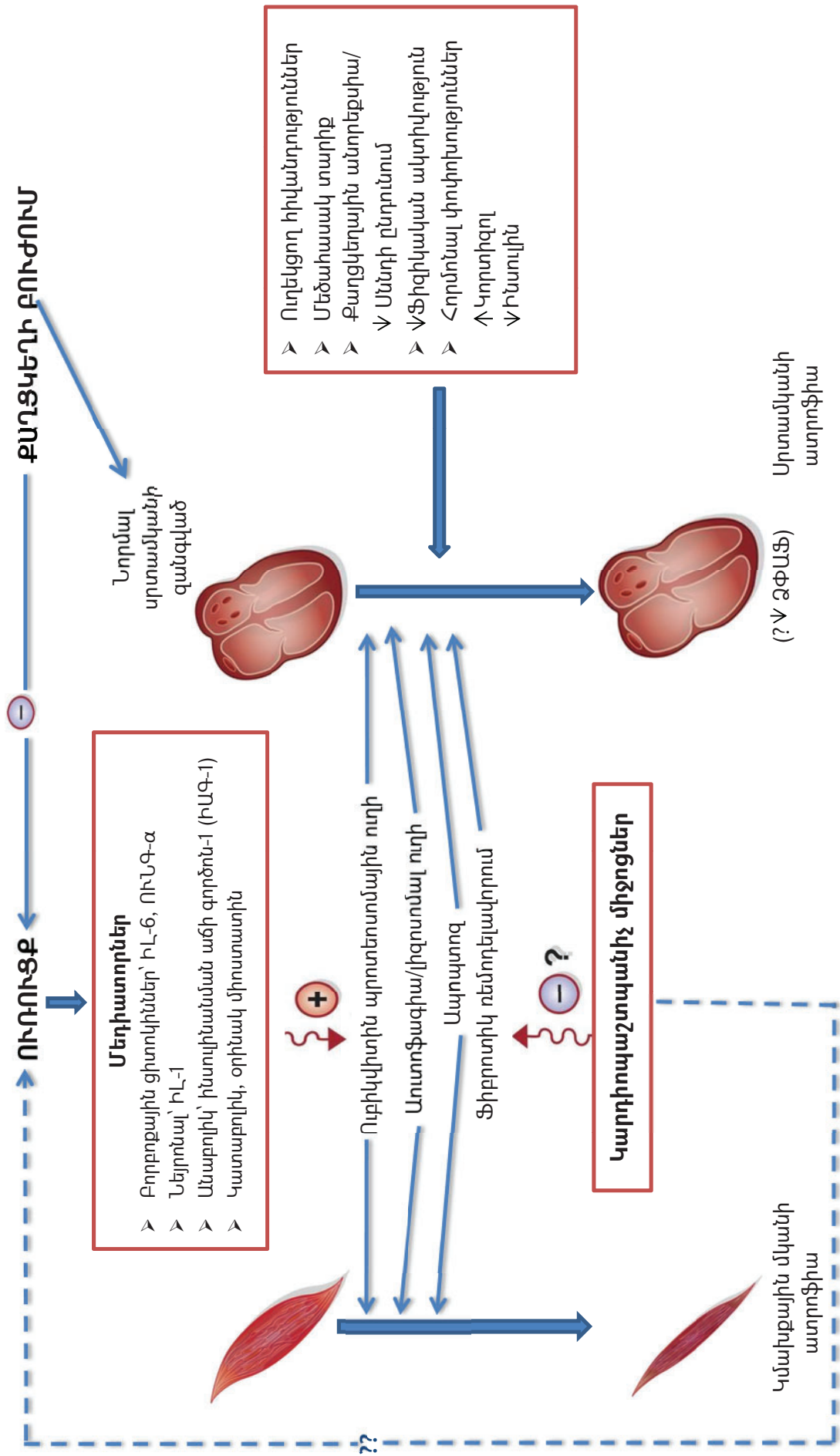
Օրգանիզմում լիպիդային մոբիլիզացիան առաջանում է ուռուցքի կատարյալ գործոնի՝ ԼՄԳ-ի ազդեցությամբ, որն ուղղակիորեն ազդում է ճարպային հյուսվածքի վրա [Tisdale M], 2003]: ԼՄԳ-ի արտադրությունը կախեքսիա առաջացնող ուռուցքների կողմից կարող է պայմանավորել մարմնի ճարպի կորուստը և էներգետիկ ծախսի մեծացումը [Khan S, Tisdale M, 1999]:

Այսպիսով, վերը նշված ախտաֆիզիոլոգիական պրոցեսները՝ անորեքսիան, մետաբոլիկ խանգարումները, համակարգային բորբոքումը, մկանային պրոտեոլիզը և ճարպերի օքսիդացման ակտիվացումը, հանգեցնում են օրգանիզմում էներգիայի բացասական հաշվեկշռի և մարմնի քաշի կորստի [Kotler D, 2000]:

1.2 Քաղցկեղի նախակլինիկական մոդելներում սրտամկանի կառուցվածքային և ֆունկցիոնալ փոփոխությունները

Ներկայումս լիովին բացահայտված չէ, արդյո՞ք քաղցկեղով հիվանդների մոտ կախեքսիան բերում է սրտամկանի դիսֆունկցիայի կամ ՍԱ-ն զարգացման (Նկար 2) [Kazemi-Bajestani SM et al., 2014]: Այն վարկածը, որ ուռուցքով հիվանդների մոտ մարմնի քաշի կորուստը ուղեկցվում է նաև սրտամկանի ատրոֆիայի զարգացմամբ բավարար ուսումնասիրված չէ: Հայտնի է, որ կախեքսիայով հիվանդների մոտ ի հայտ են գալիս մի շարք կլինիկական ախտանիշներ՝ դյուրհոգնածություն, հևոց և ֆիզիկական տոլերանտության անկում, որոնք նաև խրոնիկ ՍԱ-ն կլինիկական ախտանիշներ են [Schünemann et al., 2008]:

Քաղցկեղի ժամանակ սրտամկանի հյուծման զարգացման հիպոթեզը փորձարկվել է ՔԿ-ով կենդանի մոդելների վրա: Սարկոմայով կախեկտիկ մկների մոտ բացահայտվել են սրտամկանի ատրոֆիա (սրտի քաշի 9.0 % նվազում, $p < 0.01$) և միոֆիբրիլյար, կոլագենային և լուծվող սպիտակուցների նվազում, ի համեմատ ստուգիչի [Sjostrom M et al., 1987]:



Նկար 1. Սրտամկանի և կմախքային մկանի ատրոֆիայի բազմագործոն էթիոլոգիան քաղցկեղային կախեքսիայով հիվանդների մոտ (ըստ Groarke JD et al., 2013): ԻԱԳ-1 - ինսուլինաման աճի գործոն-1; ԻԼ - ինտերլեյկին, ՁՓԱՑ - ձախ փորոքի արտամղման ֆրակցիա, ՈՒՆԳ-α - ուռուցքի նեկրոզի գործոն այֆա:

ՔԿ-ի ազդեցությունը սրտամկանի ֆունկցիայի և կառուցվածքի վրա հետազոտվել է հաստ աղու-26 (C26) ադենոկարցինոմայի բջիջներ ներարկված CD2F1 արու առնետների մոտ [Tian M et al., 2010]: Ուռուցքի ներարկումից 14 օր հետո սրտի ֆունկցիայի խանգարումը կապված է եղել ֆիբրոզի առաջացման հետ, սրտամկանի ուլտրակառուցվածքային փոփոխությամբ: Ավելին, բացահայտվել է սրտի ֆունկցիայի ցուցանիշների խանգարում. սրտի զարկերի հաճախականության նվազում (528 ± 8 ստուգիչ մկների մոտ, ի համեմատ 418 ± 13 ուռուցքակիր մկների; $p < 0.05$), ֆրակցիոն կրճատման [(ՖԿ), 33 % տարբերություն; $p < 0.05$] և ձախ փորոքի (ՁՓ) հետին պատի հաստության (30 % տարբերություն սիստոլայում) նվազում: Հետազոտվել են նաև սրտի ֆունկցիայի նվազման մեխանիզմները, որոնք կապված են սրտամկանի ատրոֆիայի և ռեմոդելավորման հետ [Tian M et al., 2010]:

Կախեկտիկ C-26 ուռուցքով առնետների մոտ հայտնաբերվել է նաև սրտի ռեմոդելավորումը պայմանավորող գեների էքսպրեսիա, այդ թվում ուղեղային նատրիուրետիկ պեպտիդի (ՈՒՆՊ; BNP) բարձր քանակություն, պերոքսիսոմի պրոլիֆերացիայով-ակտիվացված ալֆա-ռեցեպտորի (PPAR α) նվազում [Tian M et al., 2011]: Բացահայտվել է սրտի միոֆիբրիլյար սպիտակուցների, միոզինի ծանր շղթայի (myosin heavy chain - MHC) և տրոպոնին I-ի քանակի նվազում, որն ակնհայտորեն վկայում է ՔԿ մկների մոտ սրտամկանի ատրոֆիայի առկայության մասին: Առաջարկել են նաև, որ p44/42 միտոգեն-ակտիվացված պրոտեին կինազայի խանգարումը կարևոր դեր է կատարում քաղցկեղով պայմանավորված սրտամկանի ատրոֆիայի խթանման ու զարգացման գործընթացում [Tian M et al., 2010; 2011]:

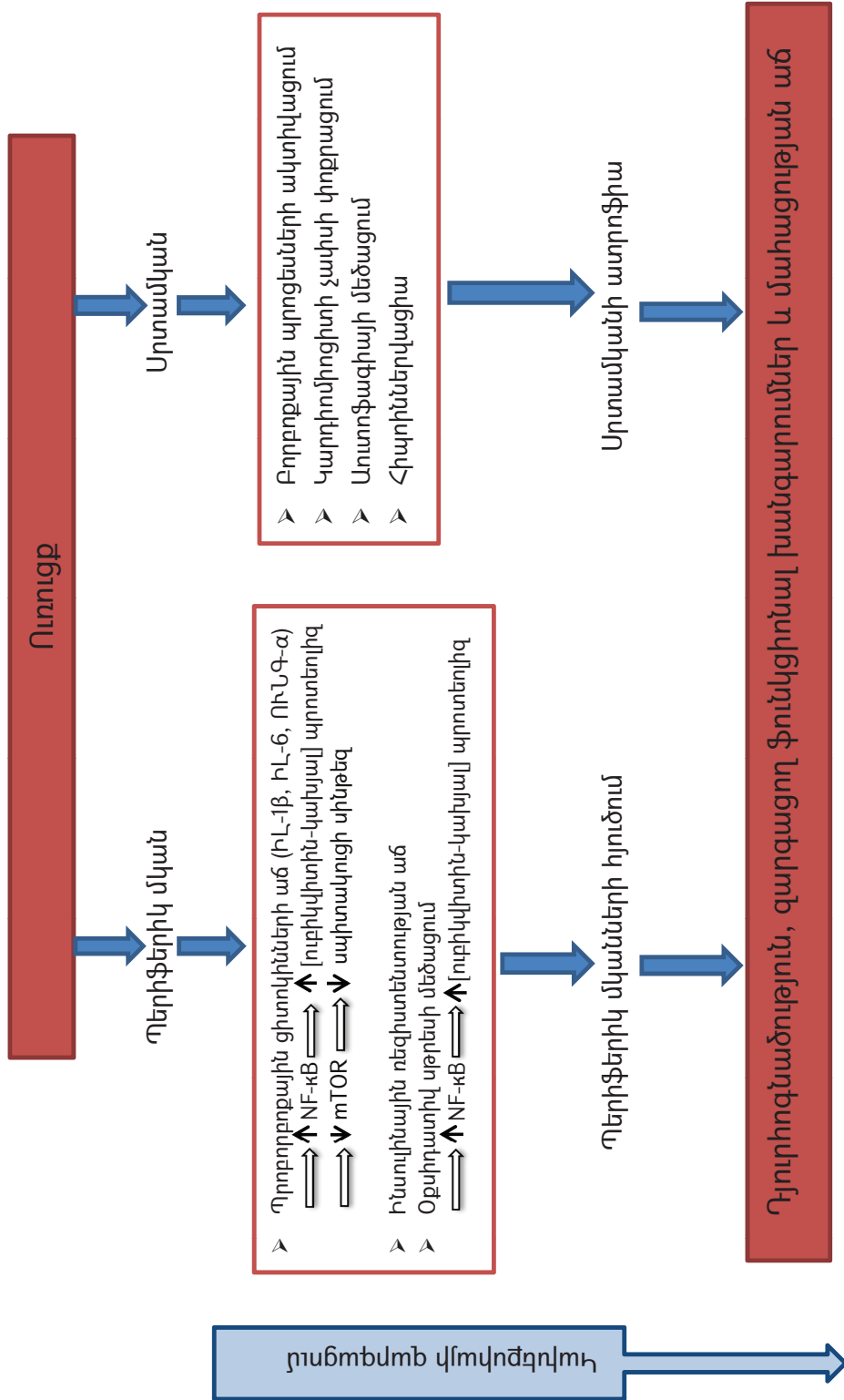
Հայտնաբերվել է հաստ աղու-26 (C26) ադենոկարցինոմայի զգալի կողմնակի ազդեցությունը ՁՓ-ի սիստոլիկ ֆունկցիայի/կծկողականության վրա (նվազած % ՖԿ, $28.4 \pm 4.18\%$ ի համեմատ $41.2 \pm 5.01\%$ ստուգիչ խմբի, $p < 0.01$): Բացահայտվել է ՁՓ-ի հետին պատի դիաստոլիկ չափսի զգալի նվազում (0.5997 ± 0.090 մմ, ի համեմատ 0.7575 ± 0.1147 մմ ստուգիչ խմբում, $p < 0.05$), որը նույնպես վկայում է սրտամկանի ատրոֆիայի մասին [Xu H et al., 2011]:

Մկների մոտ C26 ադենոկարցինոմայով պայմանավորված սրտամկանի ատրոֆիան ավելի արտահայտված է եղել արուների մոտ՝ էստրոգենի պաշտպանիչ

ազդեցության բացակայության պատճառով [Casper PF, Leinwand LA, 2011]: Ի տարբերություն ՔԿ-ի և համահեղինակների [Xu H et al., 2011], ՁՓ-ի արտամղման ֆրակցիայի կամ ՖԿ (%) նշանակալի փոփոխություն չի հայտնաբերվել: ՁՓ-ի պահպանված արտամղման ֆրակցիան և սրտամկանի ֆիբրոզը, թերևս ենթադրում է ՔԿ-ի և ՁՓ-ի պահպանված արտամղման ֆրակցիայով դիաստոլիկ ՍԱ-ն միջև կապի մասին, ինչպես նաև սրտամկանի ատրոֆիան առաջանում է կարդիոմիոցիտների չափսերի փոքրացման, այլ ոչ դրանց մահվան ավելացման հետևանքով [Casper PF, Leinwand LA, 2011]:

Սրտի ֆունկցիայի գնահատումը AH-130 հեպատոմայով կախեկտիկ առնետների մոտ բացահայտել է ՁՓ-ի արտամղման ֆրակցիայի (օր 13: $50.5 \pm 1.4\%$, ի համեմատ ստուգիչի $79.7 \pm 1.4\%$, $p < 0.0001$) և սրտամկանի զանգվածի նվազում (օր 13: 220 ± 29 մգ, ի համեմատ ստուգիչի 642 ± 23 մգ, $p < 0.0001$) [Springer J et al., 2010]: Ավելին, հայտնաբերվել է սրտի զանգվածի նվազում (515.5 ± 15.8 մգ, ի համեմատ ստուգիչի 751.9 ± 9.0 մգ; $p < 0.0001$) և սրտամկանի դիսֆունկցիայի զարգացում ի համեմատ ստուգիչի [Springer J et al., 2008]:

Վերջերս AH-130 հեպատոմայով առնետների մոտ գնահատվել է նաև ՍԱ-ն բուժման ընթացքում կիրառվող դեղերի՝ բիսոպրոլոլի, իմիդապրիլի և սպիրոնոլակտոնի ազդեցությունը սրտամկանի ապաճման, ՍԱ-ն զարգացման և կենդանիների մահացության աստիճանի վրա [Springer J et al., 2014]: Պարզվել է, որ ուռուցքի համակարգային ազդեցությունը բերում է ոչ միայն ՔԿ-ի զարգացման, այլև սրտամկանի ապաճման, որն ասոցացվում է ՁՓ-ի սիստոլիկ դիսֆունկցիայի, ֆիբրոտիկ ռեմոդելավորման և մահացության բարձրացման հետ: Կենդանիների արյան մեջ հայտնաբերվել է ալդոստերոնի մակարդակի զգալի բարձրացում, որը նվազել է բիսոպրոլոլի և սպիրոնոլակտոնի կիրառումից հետո: ՔԿ-ի պատճառով կենդանիների արյան պլազմայում ավելացել է նաև ռենինի կոնցենտրացիան, սակայն որևէ նշանակալի դեղորայքային ազդեցություն վերջինիս նվազման վրա չի գրանցվել [Springer J et al., 2014]:



Նկար 2. Քաղցկեղային կախեսքային ժամանակ սրտամկանի աստրոֆիայի և կմախքային մկանների հյուծման զուգահեռ ընթացքը (ըստ Kazemi-Bajestani SM et al., 2014): *Կապույտ սլաքը* ցույց է տալիս ուոոոցքի ազդեցությունը պերիֆերիկ մկանի և սրտամկանի վրա, որը հանգեցնում է պերիֆերիկ մկանի հյուծմանը և սրտամկանի աստրոֆիայի: *Սպիտակ սլաքը* կենսաքիմիական ուղիները, *սև սլաքները*՝ բջջային բաղադրիչների ավելացում/նվազում: mTOR - կաթնասունների ռապամիցինի թիրախ; NF-κB - ակտիվացված B բջիջների կապակաթնա-2ղթային-խթանիչ կորիզային գործոն; ՈՒՆԳ-α - ուոոոցքի նեկրոզի գործոն ալֆա; ԻԼ-6 - ինտերլեյկին 6; ԻԼ-1β - ինտերլեյկին մեկ բետա:

Այն մեկնաբանվել է ռենին-անգիոտենզինային համակարգ (ՌԱՀ)-կախյալ և անկախ մեխանիզմներով ալդոստերոնի սինթեզի խթանմամբ: Հեղինակների կողմից հայտնաբերվել է սրտամկանի առավել արտահայտված ֆիբրոզ, որը նվազել է սպիրոնոլակտոնով բուժման արդյունքում: Այսպիսով, ապացուցվել է, որ ՔԿ-ով խթանված սրտամկանի ֆիբրոզը, առնվազն մասամբ, պայմանավորված է եղել ալդոստերոնով, բիսոպրոլոլը և սպիրոնոլակտոնը զգալիորեն նվազեցրել են ՁՓ-ի զանգվածի կորուստը, մեղմացրել սրտամկանի դիսֆունկցիան և բարելավել կենդանիների ապրելիությունը [Springer J et al., 2014]: Հեղինակները պարզել են, որ անգիոտենզին փոխակերպող ֆերմենտի (ԱՓՖ)-ի պաշարիչ իմիդապրիլը նվազեցրել է մարմնի և ճարպային զանգվածի կորուստը, չունենալով որևէ դրական ազդեցություն սրտամկանի հյուծման կամ ֆունկցիայի վրա: Վերջինս ցույց է տալիս, որ կմախքային մկանը և սրտամկանը տարբերվում են քաղցկեղով խթանված ՌԱՀ-ի ակտիվացման հանդեպ իրենց պատասխանով:

Լյուիսի թոքերի կարցինոմայի ուսումնասիրությունը մկների մոտ չի հայտնաբերել սրտամկանի ֆունկցիոնալ և կառուցվածքային ցուցանիշների որևէ նշանակալի փոփոխություն [Muhlfeld C et al., 2011]:

Նշված արդյունքների տարբերությունը կարող է պայմանավորված լինել ուռուցքների տարբեր տեսակներով: Մուլֆելդի և համահեղինակների [Muhlfeld C et al., 2011] հետազոտության մեջ բերվում են սրտի սիստոլիկ ֆունկցիայի որոշ ցուցանիշներ, սակայն ՁՓ-ի դիաստոլիկ ֆունկցիայի մասին տվյալներ չեն հաղորդվում:

Հետագա ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ կրծողների քաղցկեղային մոդելներում կմախքային մկանների ատրոֆիային նպաստում են ուռուցքի առաջնային տեսակը, ուռուցքի ծանրաբեռնվածության աստիճանը, ուռուցքով պայմանավորված մետաբոլիկ փոփոխությունները, կենդանու տեսակը և սեռը [Kazemi-Bajestani SM et al., 2014]:

Այսպիսով, իրականացված հետազոտությունները հիմնավորում են այն տեսակետը, որ ՔԿ-ն ասոցացվում է սրտամկանի ֆունկցիայի վատթարացման հետ:

1.2.1. Սրտային կախեքսիայի բուժման ժամանակակից մոտեցումները

Ներկայումս, քաղցկեղի ժամանակ սրտային կախեքսիայի բուժման ընդունված և հաստատված դեղամիջոցները բացակայում են: Մինչ օրս, որևէ հայտնի կլինիկական փորձարկումներ, մասնավորապես քաղցկեղի թերապիայի այս ասպեկտին ուղղված, չեն մշակվել: Կենդանական մոդելներում փորձարկվել են բուժման մի շարք դեղորայքային մոտեցումներ, ներառյալ β_2 -ադրենոլինկալիչների ազոնիստներ, β -պաշարիչներ, ալդոստերոնի անտագոնիստներ և ԱՓՖ-ի պաշարիչներ [Murphy KT, 2016]:

ԱՓՖ-ի պաշարիչներ. Բացահայտվել է, որ տարբեր կարդիոմիոպաթիաների ժամանակ ԱՓՖ-ի պաշարիչները դանդաղեցնում են քիմիոթերապիա ստացող հիվանդների մոտ ՁՓ-ի դիսֆունկցիայի զարգացումը [Lopez-Sendon J et al., 2004], կանխարգելում կարդիոտոքսիկությունը և բարելավում սրտամկանի ֆունկցիան [Cardinale Det al., 2006]: Սրտային կախեքսիան մեղմացնելու այս դեղերի արդյունավետությունը գնահատվել է մի շարք նախակլինիկական մոդելներում [Murphy KT, 2016]: Ուռուցքակիր առնետների բուժումը իմիդապրիլով չի բարելավել կենդանիների մոտ ՁՓ-ի ռեմոդելավորումը, սրտամկանի ֆունկցիան կամ ապրելիությունը [Springer J et al., 2014]: Ավելին, C-26 ուռուցքակիր առնետների մոտ չնայած նվազեցնելով ուռուցքի չափսն ու կմախքային մկանների գերհոգնածությունը, պերինդոպրիլը չի կանխել սրտամկանի ատրոֆիայի զարգացումը, ընդհակառակն՝ այն ավելի խորացրել է [Murphy KT et al., 2013]: Այն չի կանխել նաև կախեկտիկ առնետների մոտ սրտամկանի α -միոզին ծանր շղթայի մՌՆԹ-ի էքսպրեսիայի նվազեցումը, որը սովորաբար ասոցացվում է սրտամկանի դիսֆունկցիայի հետ [Miyata S et al., 2000]: C-26 ուռուցքակիր մկների մոտ AT₁-անտագոնիստ լոզարտանի կիրառումը կանխել է ֆրակցիոն կրճատման (ՖԿ), ՁՓ-ի արտամղման ֆրակցիայի, հարվածային ծավալի և հետին պատի հաստության նվազումը և սիստոլայի ընթացքում ՁՓ-ի վերջնադիաստոլիկ չափսի մեծացումը [Stevens SC et al., 2015]: AT₁-ի հակազդեցության ավելի մեծ արդյունավետությունը, ի համեմատ ԱՓՖ-ի պաշարիչի ազդեցության, կարևոր նշանակություն ունի սրտային կախեքսիայի պաթոգենեզում

[Murphy KT, 2016]: Լոզարտանի պաշտպանիչ ազդեցությունը ենթադրում է, որ AT₂-ի ակտիվացումը կարող է օգտակար լինել C-26 ուռուցքակիր մկների մոտ սրտային կախեքսիան մեղմացնելու համար [Hilgers KF, Mann JF, 2002]:

Այսպիսով, AT₂-ի ակտիվացումը հակազդում է AT₁ ազդանշանի վնասակար ազդեցություններից շատերին: Փորձարարական մոդելներում ցույց է տրվել, որ այն առաջացրել է սրտի պսակային անոթների լայնացում, նվազեցրել վերջինիս ախտաբանական ռեմոդելավորումը և բարելավել սրտամկանի ֆունկցիան զարկերակային հիպերտենզիայի [Cosentino F et al., 2005], սրտամկանի ինֆարկտի [Oishi Y et al., 2006] և իշեմիկ-ռեպերֆուզիոն վնասման [Koid S et al., 2014] ժամանակ:

Կարևոր է նշել, որ անգիոտենզինային ընկալիչ՝ AT₂-ի էքսպրեսիան զգալիորեն բարձր է մարդկանց սրտամկանում, քան կրծող կենդանիների մոտ [Tsumami Y et al., 1998], հետևաբար AT₂-ով միջնորդավորված ազդեցությունները ավելի ցայտուն են դրսևորվում մարդկանց մոտ [Matsubara H et al., 1998]: Այս փաստը նպաստում է AT₂-ի ակտիվացման կլինիկական պոտենցիալին՝ մարդկանց մոտ սրտային կախեքսիան բուժելու նպատակով: Մեկ այլ մարտավարություն ռենին-անգիոտենզին-ալդոստերոնային համակարգի (ՌԱԱՀ)-ի վրա նպատակային ազդեցության կարող է համարվել այլընտրանքային [Murphy KT, 2016]:

Կրծողների մոդելների մոտ անգիոտենզինային՝ ԱՏ-(1-7) ազդանշանը փոխանցվում է միտոքոնդրիումային ընկալիչի միջոցով: Այդ ուղիով ազդանշանի փոխանցումը ունի սրտամկանը պաշտպանող ազդեցություն, ներառյալ ՁՓ-ի ռեմոդելավորման կանխարգելումը և սրտամկանի ֆունկցիայի բարելավումը դիաբետիկ կարդիոմիոպաթիայի [Dong B et al., 2012] և սրտամկանի ինֆարկտի [Der Sarkissian S et al., 2008; Zhao YX et al., 2010] ժամանակ: Քաղցկեղի հետևանքով զարգացած սրտային կախեքսիայի դեպքում այս մեթոդի կլինիկական արդյունավետությունը կարիք ունի լրացուցիչ ուսումնասիրման:

Ակտիվին II տիպի ընկալիչի անտագոնիստներ. Միոստատինը հանդիսանում է կմախքային մկանների և սրտամկանի զանգվածի բացասական կարգավորիչ [McPherron AC et al., 1997; Reisz-Porszasz S et al., 2003]: ՔԿ-ի փորձարարական մոդելներում բացահայտվել է միոստատինի բարձր մակարդակ [Costelli P et al., 2008]

և դրա պաշարման արդյունավետություն: Վերջինս հանգեցրել է կախեքսիայի մեղմացման [Liu CM et al., 2008; Benny Klimek ME et al., 2010; Murphy KT et al., 2011]: Բացահայտվել է, որ մկների մոտ կարդիոմիոցիտներից անջատված միոստատինը կարող է առաջացնել կմախքային մկանի հյուծում, իսկ ՍԱ-ն փորձարարական մոդելում կարդիոսպեցիֆիկ միոստատինի պաշարումը մեղմացնում է կմախքային մկանների կորուստը, չբարելավելով ՖԿ-ը կամ սրտամկանի զանգվածի ցուցանիշները [Heineke J et al., 2010]:

Միոստատինի բարձր մակարդակ հայտնաբերվել է նաև ՍԱ-մբ հիվանդների արյան շիճուկում [George I et al., 2010], որը ցույց է տալիս, որ ախտաբանական իրավիճակներում սրտամկանի կողմից միոստատինի բարձր արտադրությունը էնդոկրին եղանակով կարող է կարգավորել կմախքային մկանի զանգվածը: Այսպիսով, կարդիոսպեցիֆիկ միոստատինի պաշարումը հանդես է գալիս որպես խոստումնալից թերապիա կմախքային մկանների հյուծումը բուժելու նպատակով: Սակայն, ՔԿ-ի դեպքում այս տեսակետը կարիք ունի լրացուցիչ փորձարկման [Murphy KT, 2016]: Պարզվել է, որ ակտիվին A-ն, որը կապվում է միջթաղանթային ակտիվին II տիպի ընկալիչին (ActRIIB), օժտված է կմախքային մկանների ատրոֆիա առաջացնելու ավելի մեծ հատկությամբ, քան միոստատինը [Chen JL et al., 2014]: Միոստատինի և ակտիվինի ազդանշանային արգելակման թերապևտիկ պոտենցիալի ուսումնասիրումը բացահայտել է, որ ուռուցքակիր C-26 մկների բուժումը լուծվող ռեկոմբինանտ ActRIIB-ով բարելավել է կենդանիների ապրելիությունը, կանխել մարմնի քաշի կորուստը՝ ավելացնելով կմախքային մկանների ու սրտամկանի զանգվածը [Zhou X et al., 2010]: Սակայն, ActRIIB-ի անտագոնիզմի թերապևտիկ արդյունավետությունը սահմանափակվում է մի շարք կողմնակի ազդեցությունների՝ ներառյալ արյունահոսության պատճառով [Murphy KT, 2016]:

Ալլոստերոնի անտագոնիստներ. Ալլոստերոնի դերը ՍԱ-ն պաթոֆիզիոլոգիայում հստակորեն սահմանված է և ալլոստերոնի անտագոնիստները կիրառվում են ՍԱ-մբ և ՁՓ-ի նվազած արտամղման ֆրակցիայով հիվանդների բուժման համար [Butler J et al., 2012]: Քանի որ ալլոստերոնի մակարդակը բարձր է սրտային կախեքսիայից մահացած քաղցկեղով հիվանդների և ՔԿ-ով կենդանիների

մոտ, և այն, որ սրտային կախեքսիան հաճախ կարող է առաջացնել ՍԱ-ն, AH-130 ուռուցքակիր առնետների մոտ ուսումնասիրվել է ալդոստերոնի անտագոնիստ՝ սպիրոնոլակտոնի թերապևտիկ ազդեցությունը [Springer J et al., 2014]: Սպիրոնոլակտոնը բարելավել է կենդանիների ապրելիությունը, ավելացրել ՁՓ-ի արտամղման ֆրակցիան և ՖԿ-ը: Չնայած սպիրոնոլակտոնը չի ավելացրել սրտի զանգվածը, այնուամենայնիվ կանխել է ՁՓ-ի զանգվածի, վերջնադիաստոլիկ տրամագծի, հարվածային ծավալի և սրտային արտամղման նվազումը: Այն մեխանիզմները, որոնց միջոցով սպիրոնոլակտոնը բարելավել է կախեկտիկ կենդանիների կարդիոմիոպաթիան, ներառել են սրտամկանի ֆիբրոզի, ապոպտոզի և միոստատինի էքսպրեսիայի նվազումը: Սպիրոնոլակտոնով բուժված առնետները երկու անգամ ավել սնունդ են ընդունել, քան ուռուցքակիր չբուժված խումբը, ցուցաբերելով ֆիզիկական ակտիվության շատ ավելի բարձր մակարդակ: Սա ցույց է տալիս, որ քաղցկեղի հետևանքով զարգացած սրտային կախեքսիայի ժամանակ ալդոստերոնի անտագոնիստի կիրառումը կարող է ունենալ կարևոր թերապևտիկ ազդեցություն [Springer J et al., 2014]:

β₁-ադրենոլինկալիչների անտագոնիստներ. Բիսոպրոլոլը հանդիսանում է ընտրողական β₁-ադրենոլինկալիչի անտագոնիստ, որը հաճախ կիրառվում է զարկերակային հիպերտենզիայի, սրտամկանի իշեմիայի և կանգային ՍԱ-ն բուժման նպատակով: Դրա կիրառումը բարելավել է AH-130 ուռուցքակիր առնետների ապրելիությունը, ավելացրել սրտի զանգվածը և մեղմացրել ՁՓ-ի զանգվածի, վերջնադիաստոլիկ տրամագծի, ինչպես նաև հարվածային ծավալի նվազումը, սակայն չի բարելավել ՁՓ-ի սիստոլիկ ֆունկցիան [Springer J et al., 2014]: Բիսոպրոլոլը, սպիրոնոլակտոնի նման, ավելացրել է կենդանիների մոտ սննդի ընդունման և ֆիզիկական ակտիվության մակարդակը, որոնք կլինիկական տեսանկյունից միանշանակ հանդիսանում են կարևոր:

β₂-ադրենոլինկալիչների ազոնիստներ. Կլինիկական առումով, β₂-ադրենոլինկալիչների ազոնիստները, իրենց բրոնխալայնիչ առանձնահատկությունների շնորհիվ, կիրառվում են բրոնխիալ ասթմայի բուժման համար: Սակայն, դրանք կմախքային մկանի վրա դրսևորում են նաև անաբոլիկ ազդեցություն [Lynch GS, Ryall

JG, 2008]: Այսպես, β_2 -ագոնիստներով բուժումից հետո հայտնաբերվել են կմախքային մկանների զանգվածի և ֆունկցիայի բարելավում սարկոպենիայի (տարիքի հետ կապված մկանային հյուծում), նյարդագերծման, մկանային դիստրոֆիայի, սեպսիսի, միոտոքսիկ վնասվածքի և ՔԿ-ի նախակլինիկական մոդելներում [Busquets S et al., 2004; Lynch GS, Ryall JG, 2008]: Այնուամենայնիվ, β_2 -ագոնիստները ցուցաբերել են կողմնակի ազդեցություններ, որոնք ներառել են սրտամկանի ախտաբանական հիպերտրոֆիա, կարդիոտոքսիկություն և սրտի ֆունկցիայի վատթարացում [Lynch GS, Ryall JG, 2008]:

Քանի որ AH-130 ուռուցքակիր առնետների և Լյուիսի թոքերի կարցինոմայով ուռուցքակիր մկների բուժումը β_2 -ագոնիստ ֆորմոտերոլով (2 մգ/կգ) ավելացրել է սրտամկանի զանգվածը [Busquets S et al., 2004], ուսումնասիրվել է, թե արդյո՞ք ֆորմոտերոլը չի վնասել AH-130 ուռուցքակիր առնետների սրտամկանի ֆունկցիան [Toledo M et al., 2014]: Պարզվել է, որ չնայած խթանելով կմախքային մկանի զանգվածի ավելացումը (+11-15%), ֆորմոտերոլի ավելի ցածր դեղաչափը (0.3 մգ/կգ) չի ավելացրել սրտամկանի զանգվածը կամ փոխել սիստոլիկ ֆունկցիան, սակայն ավելացրել է ՁՓ-ի զանգվածը ու հարվածային ծավալը, որի իջեցումը կապված է եղել ՁՓ-ի ռեմոդելավորման հետ, ներառյալ ՁՓ-ի խոռոչի լայնացումը, ավելացած ՁՓ-ի ծավալը, սիստոլայի ժամանակ հետին պատի հաստության նվազումը: Նշված ցուցանիշները հաճախ հանդիսանում են հաջորդող ՍԱ-ն կանխորոշիչներ:

NF-kB պաշարիչներ. I κ B կինազայի կոմպլեքսի վրա նպատակային ազդող երկու նոր NF-kB պաշարիչներ՝ NF-kB պեպտիդը և միացություն A, փորձարկվել են C-26 ուռուցքակիր մկների մոտ սրտային կախեքսիան մեղմացնելու նպատակով [Wysong A et al., 2011]: Երկու դեղերն էլ արգելափակել են NF-kB ակտիվությունը, մեղմացրել սրտամկանի զանգվածի նվազումը և փոքրացրել կարդիոմիոցիտի լայնական մակերեսը:

Պերօքսիսոմի պրոլիֆերացիայով ակտիվացած γ -ընկալիչի խթանիչներ. Բացահայտվել է, որ ՔԿ-ով մկների մոտ միջուկային տրանսկրիպցիայի գործոն պերօքսիսոմի պրոլիֆերացիայով ակտիվացած γ -ընկալիչի (PPAR- γ) ագոնիստները բարելավում են ինսուլինի հանդեպ զգայնությունը [Asp ML et al., 2010]: Քանի որ C-26

ուռուցքակիր առնետների սրտամկանում GLUT4 մ-ՌՆԹ-ի էքսպրեսիան նվազած է [Tian M et al., 2011], PPAR- γ ազոնիստները կախեկտիկ սրտում կարող են բարելավել ինսուլինի հանդեպ զգայնությունը, հետևաբար նաև սրտամկանի ֆունկցիան [Murphy KT, 2016]: Ավելին, PPAR- γ ազոնիստ ռոզիգլիտազոնով AH-130 ուռուցքակիր առնետների բուժումը բարձրացրել է ՁՓ-ի արտամղման ֆրակցիան, ՖԿ-ը, ՁՓ-ի հարվածային ծավալը, սրտային արտամղումը և մեծացրել է սիստոլայի ժամանակ միջփորոքային միջնապատի տրամագիծը, սակայն չի ավելացրել ՁՓ-ի զանգվածը, սրտի ընդհանուր զանգվածը, ՁՓ-ի վերջնադիաստոլիկ կամ վերջնասիստոլիկ տրամագիծը [Trobeck K et al., 2014]: Հեղինակները նշում են սրտային կախեքսիայի բուժման համար ռոզիգլիտազոնի դրական արդյունքը, չնայած սիրտ-անոթային կողմնակի ազդեցությունների բարձր ռիսկի [Nissen SE, Wolski K, 2007], որը սակայն հետագայում չի հաստատվել [Murphy KT, 2016]:

Ոչ-սպեցիֆիկ միացություններ. Ռեսվերատրոլը (3,5,4'-trihydroxy-trans-stilbene) ֆիտոալեքսին է, որը օժտված է հակաբորբոքային, հակաօքսիդանտային և կարդիոպաշտպանիչ ազդեցությամբ [Li H et al., 2012; Malhotra A et al., 2015]: C-26 ուռուցքակիր մկների մոտ ռեսվերատրոլը նվազեցրել է NF- κ B-ի ակտիվությունը, ավելացրել սրտի զանգվածը, մեղմացրել ՁՓ-ի պատի հաստության նվազումը և խոռոչի լայնացումը [Shadfar S et al., 2011]: Չնայած ռեսվերատրոլի հակաքաղցկեղային ազդեցությանը [Athar M et al., 2009], C-26 մկների մոտ ուռուցքի չափսի նվազում չի գրանցվել, որը ցույց է տալիս սրտամկանի վրա ռեսվերատրոլի ուղղակի կարդիոպաշտպանիչ ազդեցությունը [Shadfar S et al., 2011]: AH-130 ուռուցքակիր առնետների մոտ ռեսվերատրոլով բուժումը նույնպես մեղմացրել է սրտամկանի զանգվածի կրճատումը [Busquets S et al., 2007]:

Ֆիզիկական մարզանքի կիրառում. ՔԿ-ի ընթացքը մեղմացնելու և սրտային կախեքսիայի բուժման նպատակով դեղորայքային միջամտությանը զուգահեռ, որպես մկանային անաբոլիզմի խթանիչ գործոն, առաջարկվել է նաև ֆիզիկական մարզանքի կիրառում [Hawley JA et al., 2014; Alves CR et al., 2015; Cohen S et al., 2015]: Սակայն, կլինիկական հետազոտությունները, որոնք վերաբերվում են ՔԿ-ն մեղմացնելու նպատակով ֆիզիկական մարզանքի արդյունավետության գնահատմանը,

սակավաթիվ են [Lenk K et al., 2010; Oldervoll LM et al., 2011]: Այն նպաստել է ուռուցքակիր առնետների և *Apc^{Min/+}* մկների մոտ կմախքային մկանների զանգվածի ավելացմանը [Deuster PA et al., 1985; Daneryd P et al., 1995], որի արդյունքում նվազել է մարմնի և մկանային զանգվածի կորուստը, բարելավվել է ինսուլինի հանդեպ զգայնությունը [Puppa M] et al., 2012]: Նախակլինիկական ուսումնասիրությունները ցույց են տվել նաև, որ ֆիզիկական վարժությունները նվազեցնում են ուռուցքի բեռը [Deuster PA et al., 1985; Daneryd P et al., 1995; Puppa M] et al., 2012; Goh J et al., 2014]: Չնայած ֆիզիկական վարժությունները նպաստել են մկանային քաշի պահպանմանը, սակայն էներգիայի պահանջի ավելացումը հանգեցրել է կախեքսիայի խորացման [Deuster PA et al., 1985]: Պարզվել է նաև, որ անեմիա ունեցող C-26 ուռուցքակիր մկները, ավելի շատ մարմնի քաշ են կորցրել և ունեցել են ավելի քիչ մկանային զանգված, ի համեմատ նստակյաց ուռուցքակիր մկների, ինչը բնականաբար ցանկալի չէ ՔԿ-ի դեպքում [Argilés JM et al., 2012]:

Ծայրահեղ կախեկտիկ հիվանդների սրտամկանի ատրոֆիայի բուժման համար այլընտրանք կարող է հանդիսանալ էլեկտրոստիմուլյացիան: Հաստատվել է, որ կախեկտիկ *Apc^{Min/+}* մկների մոտ գրանցվել է մկանային աճի խթանում բարձր հաճախականության մկանային կծկումների դեպքում [Puppa M] et al., 2012; Hardee JP et al., 2015]: Այսպիսով, անհրաժեշտ է շարունակել ՔԿ-ի բուժման համար էլեկտրական խթանման տարբեր ուղեցույցների արդյունավետության ուսումնասիրությունները:

Չնայած ֆիզիկական վարժությունների դրական ազդեցությանը սիրտ-անոթային համակարգի վրա [Wilson MG et al., 2015], ՍԱ-մբ հիվանդների մոտ սրտամկանի ախտաբանական ռեմոդելավորման վրա դրանց մեղմացուցիչ ազդեցությանը, հոսպիտալացման ռիսկի նվազեցմանը և կյանքի որակի բարելավմանը [Sagar VA et al., 2015; Wilson MG et al., 2015], ՔԿ-ի դեպքում սրտամկանի ատրոֆիայի բուժման համար դրանց օգտակարության մասին տեղեկատվությունը բացակայում է:

Ուռուցքակիր առնետների կրծքագեղձի օնկոգենեզում տրեդմիլով վազքը որևէ ազդեցություն չի ունեցել սրտի զանգվածի վրա, սակայն այն մեղմացրել է կարդիոմիոցիտների կազմալուծումը և նվազեցրել ինտերստիցիալ ֆիբրոզը, որը նկատվել է նստակյած ստուգիչ խմբի մոտ [Padrão AI et al., 2015]: Փորձարարական

մոդելներում ֆիզիկական մարզանքը կարող է օգտակար լինել նաև տարբեր հակաքաղցկեղային բուժումների կարդիոտոքսիկությունը նվազեցնելու համար: Աէրոբիկ վարժությունները կանխարգելում են օքսիդատիվ սթրեսը և բարելավում ՁՓ-ի սիստոլիկ ֆունկցիան՝ առանց ներազդելու դոկսոռուբիցինի հակաուռուցքային ազդեցության վրա [Scott JM et al., 2011; Parry TL, Hayward R, 2015]:

Քանի որ դյուրիոգնածությունը ՔԿ-ի առավել լուրջ և անցանկալի հետևանքներից է [Ahlberg K et al., 2003], ապա ֆիզիկական վարժությունների տեսակն ու ինտենսիվությունը պետք է ընտրել, հիմնվելով հիվանդների անհատական ունակությունների վրա, հաշվի առնել հիվանդի սննդակարգն ու հակաքաղցկեղային բուժման ռեժիմը:

Այսպիսով, առաջարկվում է ՔԿ-ի բուժման ընթացքում կիրառել բազմակողմանի մոտեցում [Argilés JM et al., 2012]: Ֆիզիկական վարժությունների ազդեցությունը սրտային կախեքսիայի վրա ուսումնասիրող հետազոտությունները սահմանափակ են, իսկ արդյունքները՝ հակասական, հետևաբար քաղցկեղի ժամանակ ֆիզիկական վարժությունների և էլեկտրական խթանման օգտակարությունը սրտային կախեքսիայի բուժման գործընթացում ենթակա է հետագա լուսաբանման [Murphy KT, 2016]:

1.2.2. Փորձարարական արդյունքների կլինիկական նշանակությունը

Նախակլինիկական մոդելների վրա իրականացված դեղորայքային միջամտության ուսումնասիրությունների արդյունքները մեկնաբանելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել մի շարք գործոններ, օրինակ դրանց ազդեցությունը ուռուցքի չափսի, սննդի ընդունման և ֆիզիկական ակտիվության աստիճանի վրա: Դժվար է տարբերել, թե արդյո՞ք սիրտ-անոթային համակարգի վրա դրական ազդեցությունը պայմանավորված է ուռուցքի բեռի կրճատմամբ, թե սրտի վրա ունեցած ուղղակի ազդեցությամբ [Murphy KT, 2016]:

Կլինիկական տվյալների բացակայության պատճառով, ՔԿ-ի ախտածնության և պոտենցիալ բուժումների արդյունավետության մասին տեղեկատվությունը հիմնականում վերաբերում է կենդանական մոդելներին: Ինչ վերաբերվում է

քաղցկեղով հիվանդների մոտ սրտային կախեքսիայի հետազոտմանը, ապա դրանք եզակի են [Springer J et al., 2014; Kazemi-Bajestani SM et al., 2015]:

Կարևորելով փորձարարական մոդելներից ստացված տեղեկատվությունը, պետք է հաշվի առնել նաև դրանց բնույթից բխող սահմանափակումները: Այսպես, սրտային կախեքսիայի առաջացման նպատակով կենդանական մոդելներին, այդ թվում նաև գենետիկորեն ձևափոխված, ներարկվել են քաղցկեղային բջիջներ, որի հետևանքով դրանց մոտ տեղի չի ունեցել ուռուցքի բնականոն զարգացում, որը դիտվում է մարդկանց օրգանիզմում [Penna F et al., 2016]: Ավելին, կենդանիների մոտ ուռուցքի զարգացումը պայմանավորված է մարդու ուռուցքի գեների հոմոլոգներով, որը նույնպես կարող է ազդել դեղամիջոցների փորձարկման և դրանց արդյունքների մեկնաբանման վրա [Evans JP et al., 2016]: Կենդանական մոդելների մեկ այլ կարևոր սահմանափակում է այն, որ ուռուցքի բեռն ավելի մեծ է և այն ավելի արագ է զարգանում, քան մարդկանց մոտ: Հետևաբար, սրտային կախեքսիայի զարգացման ընթացքում ուռուցքից առաջացած գործոնները քաղցկեղով հիվանդների մոտ այնքան էլ կարևոր դեր չեն կատարում, որքան կենդանիների մոտ [Murphy KT, 2016]: Ուռուցքի արագ զարգացումը սահմանափակում է թերապևտիկ պատուհանը, որի ընթացքում կարող են փորձարկվել դեղամիջոցները: Սա նշանակում է, որ միայն այն դեղերը, որոնք ունեն արագ և նշանակալի ազդեցություն, կհանգեցնեն դրական արդյունքի [Penna F et al., 2016]: Ցանկացած դեղորայքային կողմնակի ազդեցություններ, որոնց զարգացման համար ժամանակ է պահանջվում, նույնպես կարող են բաց թողնվել [Murphy KT, 2016]:

Կենդանական մոդելներից շատերի մոտ որոշ կիրառվող ուռուցքներ չեն տարածվում փորձի ընթացքում, մինչդեռ մարդկանց մոտ, մետաստազներն առկա են ախտորոշման հենց սկզբից կոլոռեկտալ քաղցկեղով հիվանդների ~20-25%-ի մոտ, և զարգանում են հիվանդության ընթացքում ևս ~20%-ի մոտ [Mantke R et al., 2012]: Հետևաբար, մետաստատիկ մոդելները, որոնց մոտ դրսևորվում է կախեքսիան, ներկայացնում են հիվանդության առաջընթաց փուլը (ինչպես կոլոռեկտալ լյարդի մետաստազների մոդելը) և պետք է հաճախ կիրառվեն նախակլինիկական արդյունքների մեկնաբանման նպատակով [Murphy KT et al., 2013]:

ՔԿ-ի հետազոտություններում օգտագործված մոդելային կենդանիների հարաբերական տարիքը նույնպես տարբերվում է քաղցկեղով հիվանդների տարիքից: Կրծողների փորձարկումները սովորաբար սկսվում են ~4-12 շաբաթական, մինչդեռ ՔԿ-ն առավել գերակշռում է մեծ տարիքի մարդկանց մոտ [Penna F et al., 2016]:

Ակնհայտ է, որ ի հավելում այս ոլորտում մարդկանց վրա իրականացվելիք ուսումնասիրությունների, լաբորատորիաները պետք է ընտրեն ստանդարտ կենդանական մոդելներ, արձանագրություններ և կլինիկորեն պատշաճ չափանիշներ ստացված արդյունքները համեմատելու նպատակով:

Այսպիսով, կարելի է նշել, որ հետագա հետազոտությունները պետք է ուղղված լինեն ՔԿ-ով հիվանդների մոտ սրտամկանի ֆունկցիայի պահպանման նպատակով դեղորայքների արդյունավետության ուսումնասիրմանը և հիվանդության ելքի վրա սրտի ֆունկցիոնալ փոփոխությունների կլինիկական կարևորության գնահատմանը:

1.3. Կախեքսիայի զարգացումը սրտային անբավարարության ժամանակ

ՁՓ-ի սիստոլիկ ֆունկցիայի խանգարումով ՍԱ-մբ հիվանդների մոտ հաճախ հայտնաբերվում է սրտային կախեքսիա [von Haehling S et al., 2009]: Համատեղ էներգիայի ռենտգեն աբսորբտիոմետրիայի (dual energy X-ray absorptiometry) մեթոդով հայտնաբերվել է մկանային զանգվածի կորուստ, ի համեմատ ստուգիչ խմբի [Piepoli MF et al., 2006]: Այս հիվանդների մոտ համակարգչային շերտագրությամբ (ՀՇ) բացահայտվել է ազդրի մկանի լայնական կտրվածքի մակերեսի և քառազլուխ մկանի առավելագույն ուժի նվազում, որը նույնպես փաստում է կախեքսիայի առկայության մասին [Schulze PC et al., 2004]:

Կախեքսիայի զարգացման հնարավոր մեխանիզմը ՍԱ-ն ժամանակ ներառում է էներգիայի պահանջարկի մեծացում, սննդի ընդունման նվազում, բորբոքային ցիտոկինների ավելացում, նեյրոհորմոնալ ակտիվացում և կմախքային մկանների աճի հորմոնների քանակի նվազում [Freeman LM, 2009; Mijan-de-la-Torre A, 2009]: Պետք է նշել, որ այս մեխանիզմները համանման են ՔԿ-ի զարգացման մեխանիզմներին:

Չնայած այն հանգամանքին, որ էխոկարդիոգրաֆիկ և սրտի մագնիսա-ռեզոնանսային տոմոգրաֆիայով (ՄՌՏ) իրականացված հետազոտությունների

ելակետային չափումները չեն բացահայտել ՁՓ-ի զանգվածի որևէ փոփոխություն սրտային կախեքսիայով և առանց կախեքսիայի հիվանդների մոտ, 6 ամիս հետո իրականացված էխոսրտագրությունը (էխոՍԳ) և միջինը 15 ամսից հետո ՄՌՏ հետազոտության չափումները ցույց են տվել նշված ցուցանիշի զգալի կրճատում [Florea VG et al., 2002; 2004]: Այս հետազոտությունները բացահայտել են, որ կախեքսիայի առաջընթացին զուգահեռ զարգանում է նաև սրտամկանի ատրոֆիա:

1.4. Սրտամկանի ախտահարումը քաղցկեղով հիվանդների մոտ

Հայտնի է, որ քաղցկեղով տառապող հիվանդների մոտ սովորաբար հայտնաբերվում են սիրտ-անոթային բարդություններ: Ընտրովի և ոչ-ընտրովի կոլոռեկտալ ռեզեկցիայից հետո դրանք հանդիսանում են կոլոռեկտալ քաղցկեղով հիվանդների մահվան հիմնական պատճառը [Mamidanna R et al., 2016]: Սակայն մահվան պատճառը միայն նախորդող սրտային հիվանդությունները չեն: Այսպես, 65 տարեկան կամ ավելի երիտասարդ հիվանդների (որոնցից 5.2 % ունեցել են ուղեկցող սրտային հիվանդություններ) սիրտ-անոթային հիվանդություններից մահացությունը կազմել է 13.5 %-ից (ընտրովի ռեզեկցիայից 30 օր հետո) մինչև 5.7 % (ռեզեկցիայից 1 տարի անց), երբ ընդհանուր բնակչության նույն տարիքային խմբում մահերի միայն 0.4-0.5 % է պայմանավորված եղել սրտային հիվանդություններով [Mamidanna R et al., 2015]: Միևնույն միտումը նկատվել է 85 տարեկան և ավելի մեծահասակ հիվանդների մոտ, որը նույնպես ցույց է տալիս, որ քաղցկեղով հիվանդներն ունեն բարձր սրտային մահացություն [Mamidanna R et al., 2015]:

Քաղցկեղով հիվանդների մոտ առկա սիրտ-անոթային բարդությունների վերաբերյալ կլինիկական տվյալները սահմանափակ են, որը նախ և առաջ, նրանց մոտ սրտային հիվանդությունների թերի ախտորոշման հետևանք է, քանի որ առաջնային կարևորությունը տրվում է չարորակ նորագոյացության բուժմանը:

Այս ոլորտի մեկ այլ մարտահրավեր է հանդիսանում հիմնական սրտային հիվանդության դերը, ի համեմատ ինքնին քաղցկեղով պայմանավորված և/կամ քաղցկեղային թերապիայի կարդիոտոքսիկ ազդեցության արդյունքում զարգացող սրտային կախեքսիայի պաթոգենեզի [Yusuf SW et al., 2008]: Վերջինս նկարագրում է

սրտամկանի ատրոֆիան, ռեմոդելավորումը և դիսֆունկցիան, որոնք ասոցացվում են քաղցկեղի հետ [Murphy KT, 2016]:

Հակաքաղցկեղային դեղերը, ներառյալ քիմիաթերապևտիկ միջոցները, քաղցկեղով հիվանդների մոտ առաջացնում են կարդիոտոքսիկ կողմնակի ազդեցություններ [Albini A et al., 2010; Yu AF et al., 2014; Ewer MS, Ewer SM, 2015]: Հայտնի է, որ դեղորայքից կախված կարդիոտոքսիկության մակարդակը տարբեր է, որը դրսևորվում է ֆլուրոուրացիլով, դոքսոռուբիցինով կամ դաունոռուբիցինով բուժվող 20%-ից ավելի հիվանդների մոտ [Pai VB, Nahata MC, 2000]:

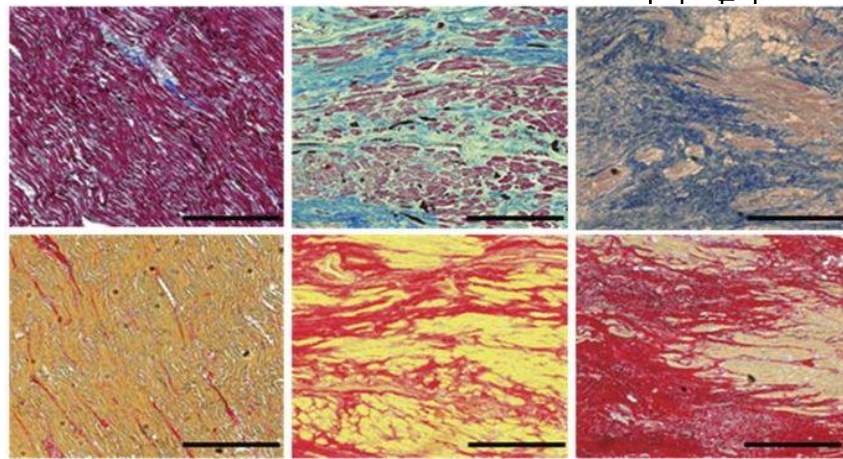
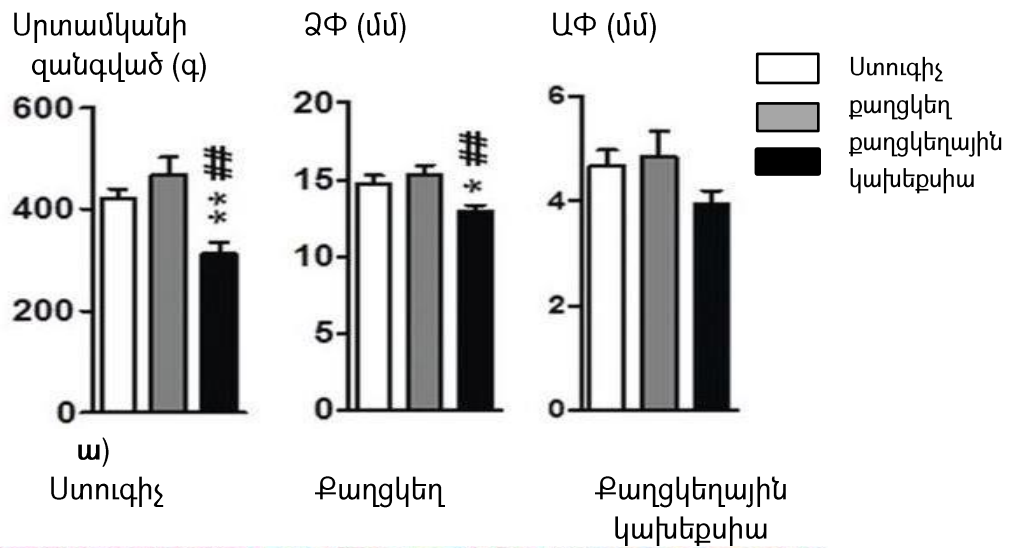
Կարդիոտոքսիկության կլինիկական դրսևորումները ներառում են ՁՓ-ի սիստոլիկ դիսֆունկցիան և ՍԱ-ն հետ ասոցացված ախտանիշներ՝ տախիկարդիան և S3 գալուպի ռիթմը [Albini A et al., 2010; Yu AF et al., 2014; Ewer MS, Ewer SM, 2015]: Սակայն, կարդիոտոքսիկ ազդեցությունը պայմանավորված չէ միայն քիմիաթերապևտիկ դեղամիջոցներով: Որոշ նպատակային հակաքաղցկեղային թերապևտիկ միջոցներ, որոնք մշակված են քաղցկեղի տարբեր գենետիկ տեսակների նկատմամբ, նույնպես առաջացնում են սիրտ-անոթային կողմնակի ազդեցություններ [Chen MH et al., 2008]:

Քաղցկեղի նպատակային թերապիան հիմնականում ներառում է մեկ կամ ավելի ռեցեպտորային կամ ոչ-ռեցեպտորային թիրոզին-կինազների կամ սերին/տրեոնին կինազների պաշարում մոնոկլոնալ հակամարմինների կամ փոքր մոլեկուլների ներմուծման ճանապարհով [Murphy KT, 2016]: Չնայած նման մոտեցումը բարելավել է օրգանիզմի հակաուռուցքային դիմադրողականությունը, այն նաև ասոցացվել է ՁՓ-ի դիսֆունկցիայի, հաղորդականության խանգարումների, զարկերակային հիպերտենզիայի և ՍԱ-ն զարգացման հետ [Chu TF et al., 2007; Chen MH et al., 2008]: Ի տարբերություն անտրացիկլին և ֆլուրոուրացիլ հակաքաղցկեղային դեղերի, որոնց տոքսիկ ազդեցությունը անդառնալի է, թիրոզին-կինազայի պաշարիչների սիրտ-անոթային կողմնակի ազդեցությունները կարող են լինել դարձելի: Սակայն, այս վարկածը դեռևս լիովին ապացուցված չէ [Chu TF et al., 2007; Telli ML et al., 2007]:

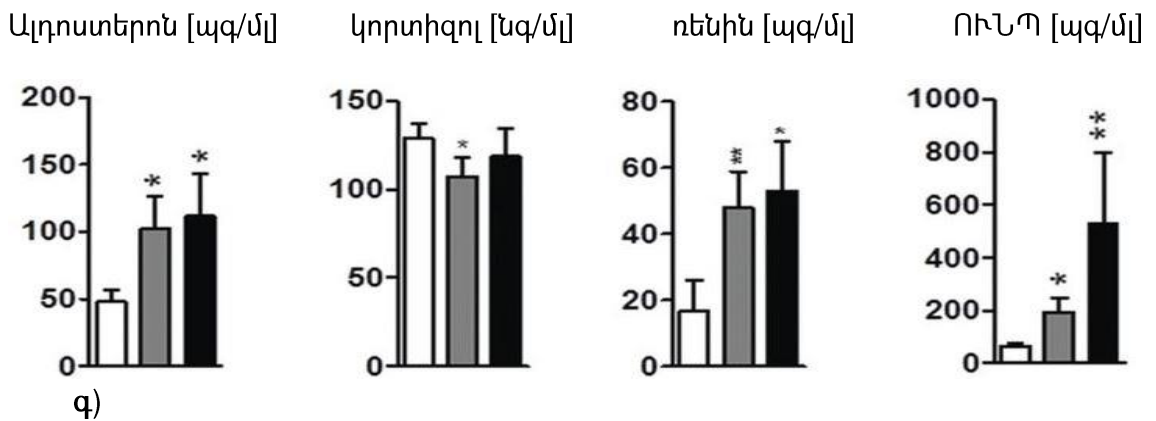
Սիրտ-անոթային հիվանդությունների և քաղցկեղի համատեղ առկայությունը ազդում է վերջինիս բուժման ընթացքի վրա, քանի որ մեկի բուժումը կարող է բերել մյուսի սրմանը [Yusuf SW et al., 2008]:

Հաշվի առնելով այն, որ քիմիաթերապևտիկ դեղամիջոցների կարդիոտոքսիկությունը սահմանափակում է հակաքաղցկեղային թերապիայի արդյունավետությունը, քաղցկեղով պայմանավորված սրտային կախեքսիայի բուժումը կարող է բարելավել քիմիաթերապիայի արդյունավետությունը և մեծացնել հիվանդների ապրելիությունը: Անհրաժեշտ է նաև ի նկատի ունենալ, որ սիրտ-անոթային հիվանդությունների բուժման ուղեցույցները, որպես կանոն, մշակվել են քաղցկեղ չունեցող սրտային հիվանդների մոտ, հետևաբար չեն կարող կիրառելի լինել քաղցկեղով հիվանդների համար [Yusuf SW et al., 2008]: Այսպիսով, քաղցկեղով և սիրտ-անոթային բարդություններով հիվանդների մոտ բուժման տարբեր մոտեցումների արդյունավետության ուսումնասիրումն արդիական է:

Աղետամոռքսային, ենթաստամոռքսային գեղձի և թոքերի ոչ-փոքր բջջային քաղցկեղով հիվանդների մոտ, որոնք մահացել էին սրտային կախեքսիայից, հայտնաբերվել է սրտամկանի զանգվածի նվազում և ՁՓ-ի ռեմոդելավորում՝ ՁՓ-ի հետին պատի հաստության նվազում և ֆիբրոզի զարգացում, ի համեմատ ստուգիչ և քաղցկեղով ոչ-կախեկտիկ անհատների [Springer J et al., 2014]: Բացահայտվել է, որ ՔԿ-ի հետևանքով մահացած հիվանդների մոտ դրսևորվել է սրտային կախեքսիա՝ սրտամկանի զանգվածի (25.6 %) և ՁՓ-ի պատի հաստության (12.1%) նվազմամբ, ի համեմատ ստուգիչ հիվանդների, որոնք մահացել են այլ հիվանդությունների պատճառով: Քաղցկեղից մահացած հիվանդների սրտամկանի ՁՓ-ի հյուսվածքաբանական հետազոտությունները, անկախ կախեքսիայի առկայությունից, հայտնաբերել են արտահայտված ֆիբրոզի առկայություն: Այն ուղեկցվել է սրտամկանի ռեմոդելավորմամբ կախեկտիկ և ոչ-կախեկտիկ հիվանդների մոտ [Springer J et al., 2014] (Նկար 3 ա, բ): Երկրորդ հետազոտվող խումբը, որտեղ ներգրավված են եղել թոքերի ոչ-փոքր բջջային կամ կոլոռեկտալ քաղցկեղով հիվանդներ, նույնպես առանձնացել է արյան պլազմայում ալդոստերոնի բարձր քանակությամբ: Այդ հիվանդների արյան պլազմայում հայտնաբերվել է կորտիզոլի քանակի նվազում, որը ՔԿ-ով հիվանդների մոտ եղել է ստուգիչ խմբի մակարդակի, ինչպես նաև ռենինի և ուղեղային նատրիուրետիկ պեպտիդի (ՈւՆՊ) քանակի ավելացում [Springer J et al., 2014] (Նկար 3գ):



բ)



Նկար 3. (ա) Մարդկային դիակների սրտամկանի զանգվածը և ՁՓ-ի հետին պատի և ԱՓ-ի պատի հաստությունը ստուգիչ (n=11), քաղցկեղի (n=12) և ՔԿ-ի (n=14) խմբերում: (բ) ՁՓ-ի հետին պատի կտրվածքները. վերևի շարքը ներկված է ԱՋԱՆ, իսկ ներքևի շարքը՝ Սիրիուսի կարմիր ներկով: Ֆիբրոզը և շուրջանոթային ֆիբրոզը դիտվել է կախեքսիայով կամ առանց կախեքսիայի քաղցկեղից մահացած անհատների մոտ: (գ) Արյան պլազմայում ալդոստերոնի, կորտիզոլի, ռենինի և ՈՒՆՊ-ի մակարդակը քաղցկեղի (n=34), քաղցկեղային կախեքսիայի (n=20) և ստուգիչ խմբերում (n=22): *p<0.05, **p<0.01 ի համեմատ ստուգիչ խմբի, ## p<0.01 ի համեմատ քաղցկեղի հետ (ըստ Springer J et al., 2014):

Կոլոռեկտալ քաղցկեղով հիվանդների մոտ հայտնաբերվել է հևոց և դյուրհոգնածություն, որոնք զարգացել են սիրտ-անոթային ֆունկցիայի խանգարման հետևանքով, անկախ քիմիաթերապիայից [Cramer et al., 2014]: Նրանց մոտ ՁՓ-ի արտամղման ֆրակցիան և ֆիզիկական վարժությունների կատարումը, որը գնահատվել է թթվածնի առավելագույն սպառմամբ (peak VO₂), նվազել են ի համեմատ ստուգիչ խմբի: Առաջարկվել է հիվանդների սիրտ-անոթային ֆունկցիան բարելավելու նպատակով գնահատել կանոնավոր ֆիզիկական վարժությունների հետ մեկտեղ β-պաշարիչների և ԱՓՖ-ի պաշարիչների ազդեցությունը [Cramer et al., 2014]:

Պրոգրեսիվող ոչ-փոքր բջջային թոքերի քաղցկեղով հիվանդների մոտ առաջին անգամ գնահատվել է ՁՓ-ի զանգվածի դինամիկ կորուստը և դրա հնարավոր կապը կմախքային մկանների և ճարպային հյուսվածքի հյուծման հետ [Kazemi-Bajestani SM et al., 2015]: Սրտի էխոկարդիոգրաֆիկ հետազոտությունը ցույց է տվել, որ չնայած ՁՓ-ի արտամղման ֆրակցիան չի փոփոխվել պալիատիվ կարբոպլատինով կրկնակի քիմիաթերապիայով բուժման 4 ամիսների ընթացքում, սակայն ՁՓ-ի ընդհանուր երկայնական դեֆորմացիան, որը համարվում է ՁՓ-ի դիսֆունկցիայի գնահատման վաղ և զգայուն ցուցանիշ, նվազել է և ուղեկցվել ՁՓ-ի զանգվածի կորստի հետ: Այսպիսով, քաղցկեղով հիվանդների մոտ սրտամկանի ատրոֆիայի զարգացումն ասոցացվել է ՁՓ-ի ընդհանուր երկայնական դեֆորմացիայի նվազման հետ:

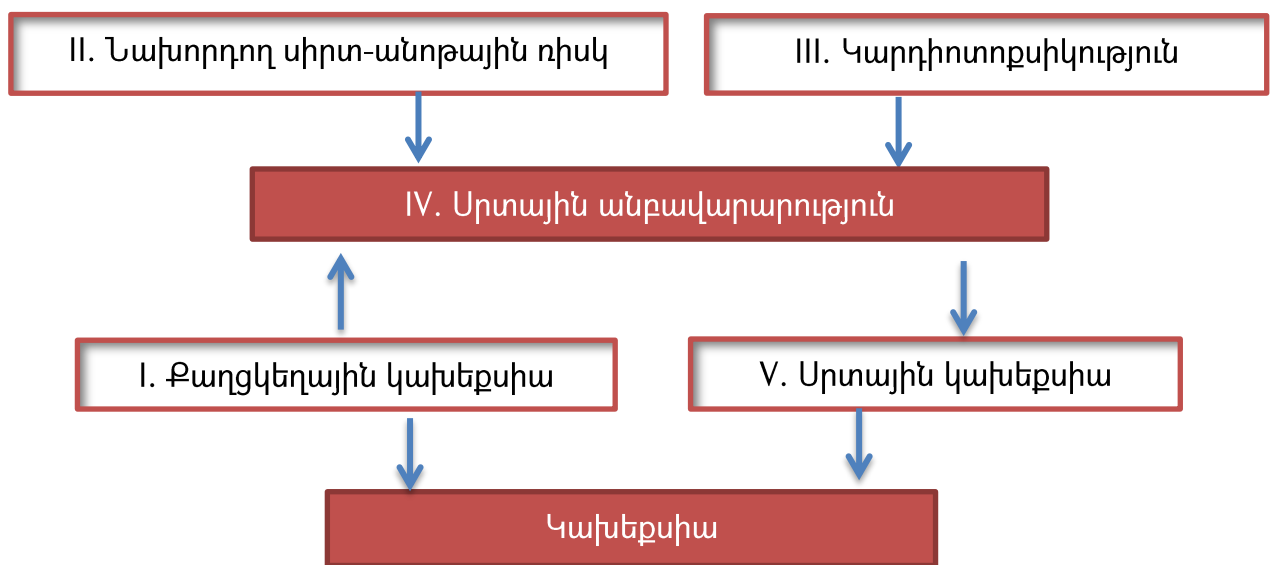
Պրոգրեսիվող ոչ-փոքր բջջային թոքերի քաղցկեղով հիվանդների կլինիկական ընթացքի և էլեկտրասրտագրի (ԷՍԳ) փոփոխությունների միջև կապի ուսումնասիրումը ցույց է տվել, որ ՀՇ-մբ գնահատված գոտկային հատվածի կմախքային մկանների ինդեքսը և ԷՍԳ-ի QRS կոմպլեքսի տևողությունը միաժամանակ զգալիորեն նվազել են [Oyakawa et al., 2015]: Այս արդյունքները կարող են վկայել ՔԿ-ով հիվանդների մոտ սրտամկանի ատրոֆիայի առկայության մասին:

1.4.1. Քաղցկեղային կախեքսիայի և սրտային անբավարարության փոխազդեցությունը

Հայտնի է, որ մարդկանց մոտ ՍԱ-ը ժամանակի ընթացքում հանգեցնում է կախեքսիայի: Կենդանիների վրա իրականացված փորձերը ցույց են տվել, որ ՔԿ-ն

հանգեցնում է ՍԱ-ն զարգացման [Tian M et al., 2010; 2011; Springer et al., 2014]: Կարելի է ենթադրել, որ այս ախտաբանական վիճակների՝ ՍԱ-ն և կախեքսիայի միջև առկա է փոխազդեցություն: Այս գործընթացում նաև դեր են կատարում երկու լրացուցիչ գործոններ՝ կարդիոտոքսիկ քիմիաթերապիան և սիրտ-անոթային հիվանդացությունը: Վերջինս գոյություն է ունեցել մինչև չարորակ նորագոյացության զարգանալը: Նշված գործոնները կարող են բարդացնել կախեքսիա/ՍԱ-ն փոխազդեցության բնույթը [Kazemi-Bajestani SM et al., 2014] (Նկար 4):

Այն, որ ՔԿ-ն կարող է բերել ՍԱ-ն զարգացման պահանջում է նոր կլինիկական հետազոտություններ: Այսպես, որոշ քաղցկեղով հիվանդների մոտ ինտենսիվորեն զարգանում է կմախքային մկանների քաշի կորուստ՝ 5 կգ-ից ավել 90 օրվա ընթացքում [Prado CM et al., 2013]: Այս հիվանդների մոտ հավանական է նաև սրտի ատրոֆիայի և դիսֆունկցիայի միաժամանակ զարգացումը:



Նկար 4. Կախեքսիայի և ՍԱ-ն փոխազդեցությունը քաղցկեղի ժամանակ (ըստ Kazemi-Bajestani SM et al., 2014): I. Ենթադրվում է, որ ՔԿ-ն հանգեցնում է սրտամկանի ատրոֆիայի/ՍԱ-ն զարգացման: II և III. Նախորդող սիրտ-անոթային ռիսկը/հիվանդացությունը, ինչպես նաև կարդիոտոքսիկ քիմիաթերապիան նպաստում են ՍԱ-ն զարգացմանը որոշ քաղցկեղով հիվանդների մոտ. IV. ՍԱ-ը կարող է զարգանալ/խորանալ ՔԿ-ի և կարդիոտոքսիկ քիմիաթերապիայի արդյունքում. V. ՍԱ-ն ինքնին հանգեցնում է կախեքսիայի, խորացնում ՔԿ-ի ծանրության աստիճանը և քիմիաթերապիայով պայմանավորված կարդիոտոքսիկության հանդեպ զգայնությունը:

1.4.2. Քիմիաթերապևտիկ դեղամիջոցների կարդիոտոքսիկ ազդեցությունը

Հակաքաղցկեղային թերապիայի արդյունքում զարգացող սիրտ-անոթային բարդությունները՝ սրտամկանի դիսֆունկցիան և ՍԱ-ը, պատճառ են հանդիսանում հիվանդացության և մահացության ավելացման և հաճախ նկարագրվում են որպես *կարդիոտոքսիկություն* [Zamorano JL et al., 2016]: Քաղցկեղով հիվանդների մոտ տարբեր քիմիաթերապևտիկ և քիմիականխարգելիչ դեղամիջոցների կիրառումը կարող է առաջացնել կարդիոտոքսիկություն, որի ուսումնասիրման ուղղությամբ տվյալները սահմանափակ են [Albini A et al., 2010; Schieszer J et al., 2012]:

Կարդիոտոքսիկության դրսևորման ժամանակը կարող է էապես տարբերվել որոշ հակաքաղցկեղային դեղերի տոքսիկ ազդեցությունը դրսևորվում է քաղցկեղի բուժման վաղ փուլում, որը կարող է բացասաբար ազդել ուռուցքային հիվանդության հետագա բուժման ընթացքի վրա, մինչդեռ կան դեղամիջոցներ, որոնց կողմից սրտամկանի վնասումը դրսևորվում է տարիներ անց: Բացի դրանից, որոշ դեղամիջոցներ, օրինակ անտրացիկլինները, կարող են խթանել սրտամկանի ռեմոդելավորումը կարդիոմիոցիտների ավելի վաղ վնասման հետևանքով և բերել ուշ կարդիոմիոպաթիայի զարգացման: Կիրառվող դեղերից որոշները կարող են առաջացնել սրտամկանի անցողիկ դիսֆունկցիա՝ առանց երկարաժամկետ հետևանքների [Zamorano JL et al., 2016]: Սրտային տարբեր ախտահարումները, ինչպիսին են սուր կորոնար համախտանիշը և առիթմիան, կապված են քիմիաթերապիայով պայմանավորված կարդիոտոքսիկության հետ [Gillespie HS et al., 2011]: Քանի որ կախեկտիկ հիվանդներն առավել ընկալունակ են հակաքաղցկեղային դեղերով պայմանավորված տոքսիկության նկատմամբ, հետևաբար նրանց մոտ հականեոպլաստիկ միջոցների հանդեպ կարդիոտոքսիկությունն ավելի արտահայտված է [Antoun S et al., 2010]:

Այսօր կիրառվում են երկու հիմնական դեղամիջոցներ՝ անտրացիկլիններ և թիրոզին-կինազայի պաշարիչներ, որոնք հատկապես օժտված են կարդիոտոքսիկ ազդեցությամբ: Մտահոգիչ է այն փաստը, որ թիրոզին-կինազայի պաշարիչներից, մասնավորապես սունիտինիբի թերապիայի արդյունքում առաջանում են անսպասելի սրտային բարդություններ [Kazemi-Bajestani SM et al., 2014]: Սունիտինիբի

կլինիկական ուսումնասիրությունները բացահայտել են 6.9% ՍԱ-ն դեպքեր [Di Lorenzo G et al., 2009]: Ավելին, բացի ՁՓ-ի արտամղման ֆրակցիայի նվազումից և ՍԱ-ն զարգացումից, դիտվել են նաև սուր կորոնար համախտանիշ, նախասրտերի շողացող առիթմիա [Mego M et al., 2007], սրտի ռիթմի դանդաղում և դոզա-կախյալ QT ինտերվալի փոփոխություններ [Bello CL et al., 2009]: Երիկամների բջջային կարցինոմայով ինտերլեյկին-2 (ԻԼ-2)-ով պահպանողական թերապիա ստացող 23 հիվանդների հետազոտման արդյունքում պարզվել է, որ նրանցից 6-ի մոտ, որոնք նախկինում ստացել էին թիրոզին-կինազայի պաշարիչներ (սորաֆենիբ կամ սունիտինիբ), զարգացել են ծանր սրտային բարդություններ [Cho DC et al., 2009]:

Անտրացիկլինների, ինչպես օրինակ դոքսոռութիցինի, կիրառումը կարող է նույնպես բերել կարդիոմիոցիտների վնասման [Kazemi-Bajestani SM et al., 2014]: Դոքսոռութիցինային կարդիոտոքսիկության հիմքում ընկած են մի քանի հիմնական մեխանիզմներ, սակայն բուժման որևէ կլինիկորեն ապացուցված թերապիա դեռևս չի հայտնաբերվել [Shi Y et al., 2011]: Դոքսոռութիցինով կամ նրա ածանցյալներով բուժված քաղցկեղով հիվանդների 10 %-ի մոտ քիմիաթերապիայի դադարեցումից մինչև 10 տարվա ընթացքում կարող են զարգանալ սրտային կողմնակի ազդեցություններ [Asp ML et al., 2010]: Հետևաբար, դոքսոռութիցինի և էպիռութիցինի կիրառմանը զուգահեռ առաջարկվում է սրտի ֆունկցիայի գնահատումը ընդգրկել այս հիվանդների վարման ուղեցույցներում:

Հակաքաղցկեղային բուժման արդյունքում առաջացած կարդիոտոքսիկությունը և դրա ծանրության աստիճանը իր բնույթով բազմազործոն է: Այն պայմանավորված է ժառանգական և շրջակա միջավայրի գործոնների փոխազդեցությամբ [Albini A et al., 2010]: Հայտնի է, որ անտրացիկլինային կարդիոտոքսիկության հարցում կարևոր է նաև գենետիկական գործոնը [Menna P et al., 2010]: Գոյություն ունեն նաև մի շարք նախաստրամադրող գործոններ, որոնք նպաստում են քիմիաթերապիայով պայմանավորված կարդիոտոքսիկության դրսևորմանը: Ենթադրվում է, որ անամնեզում զարկերակային հիպերտենզիայի [Di Lorenzo G et al., 2009], սրտի իշեմիկ հիվանդության [Telli ML et al., 2008; Di Lorenzo G et al., 2009] և ՍԱ-ն [Telli ML et al., 2008] առկայությունն ասոցացվում է սունիտինիբով պայմանավորված

կարդիոտոքսիկության հետ: Կրծքագեղձի քաղցկեղով հիվանդների մոտ ՁՓ-ի դիաստոլիկ դիսֆունկցիան տրաստուզումաբով պայմանավորված կարդիոտոքսիկության անկախ կանխատեսող ցուցանիշ է՝ աղյուվանտ անտրացիկլինային քիմիաթերապիայից հետո [Cochet A et al., 2011]:

Կարդիոտոքսիկության դրսևորման մեջ կարևոր նշանակություն ունեն նաև ռիսկի գործոնները: Կրծքագեղձի քաղցկեղով հիվանդների մոտ տարիքը, սրտային հիվանդության անամնեզը և/կամ շաքարային դիաբետը հանդիսանում են տրաստուզումաբով պայմանավորված կարդիոտոքսիկության ռիսկի գործոններ [Serrano C et al., 2012]: Կմախքային մկանների զանգվածի զգալի կորուստը ևս նախատրամադրում է հիվանդներին տարբեր քիմիաթերապևտիկ դեղերին բնորոշ դոզա-սահմանափակող տոքսիկության (ԴՍ) [Kazemi-Bajestani SM et al., 2014]: Այսպես, երիկամային բջջային կարցինոմայով հիվանդների մոտ բացահայտվել է նշանակալի հարաբերակցություն ցածր ՄՁՑ-ի, կմախքային մկանների հյուծման և սորաֆենիբի ԴՍ-ն միջև [Antoun S et al., 2010]: Նմանատիպ կապվածություն հայտնաբերվել է մետաստատիկ կրծքագեղձի և կոլոռեկտալ քաղցկեղի ֆլուրոպիրիմիդիններով բուժման դեպքում [Prado CM et al., 2011]:

Ներկայումս, ՔԿ-ի և կարդիոտոքսիկության միջև կապի առկայությունը դեռևս բացահայտված չէ, քանի որ կախեքսիայի ազդեցությունը սրտամկանի դիսֆունկցիայի/ կարդիոտոքսիկության աստիճանի և զարգացման վրա, պոտենցիալ կարդիոտոքսիկ քիմիաթերապևտիկ միջոցների ընդունումից հետո, դեռևս բավարար ուսումնասիրված չէ: Հետևաբար, անհրաժեշտ է ընդլայնել քիմիաթերապիայով պայմանավորված տոքսիկության և կախեքսիայի հետ դրա պոտենցիալ փոխազդեցության ուսումնասիրությունները [Kazemi-Bajestani SM et al., 2014]:

Նկարագրված են քիմիաթերապիայով պայմանավորված ՍԱ-ն տարբեր կլինիկական ձևեր. սուր ՍԱ, խրոնիկ ՍԱ՝ սիստոլիկ դիսֆունկցիայով և դիաստոլիկ ՍԱ՝ ՁՓ-ի պահպանված արտամղման ֆրակցիայով: Սակայն, վերջինիս և ՔԿ-ի միջև կապը հաստատող ապացույցները բացակայում են [Kazemi-Bajestani SM et al., 2014]:

Համաձայն վերջին ուղեցույցների, քիմիաթերապիա ստացող քաղցկեղով հիվանդների մոտ կարդիոտոքսիկության ախտորոշման նպատակով առաջարկվում է հետևյալ գործիքային և լաբորատոր մեթոդների կիրառում:

Էլեկտրասրտագրություն (ԷՍԳ). Բոլոր քաղցկեղով հիվանդներին խորհուրդ է տրվում բուժումից առաջ և հետո կատարել ԷՍԳ: Սրտի տոքսիկության ԷՍԳ նշանները կարող են ներառել տախիկարդիա, ST-T սեգմենտի փոփոխություններ, հաղորդչականության խանգարումներ, QT ինտերվալի երկարացում կամ առիթմիաներ: Սակայն այս փոփոխությունները սպեցիֆիկ չեն, կարող են լինել անցողիկ և չեն կապվում քրոնիկ կարդիոմիոպաթիայի զարգացման հետ [Zamorano JL et al., 2016]:

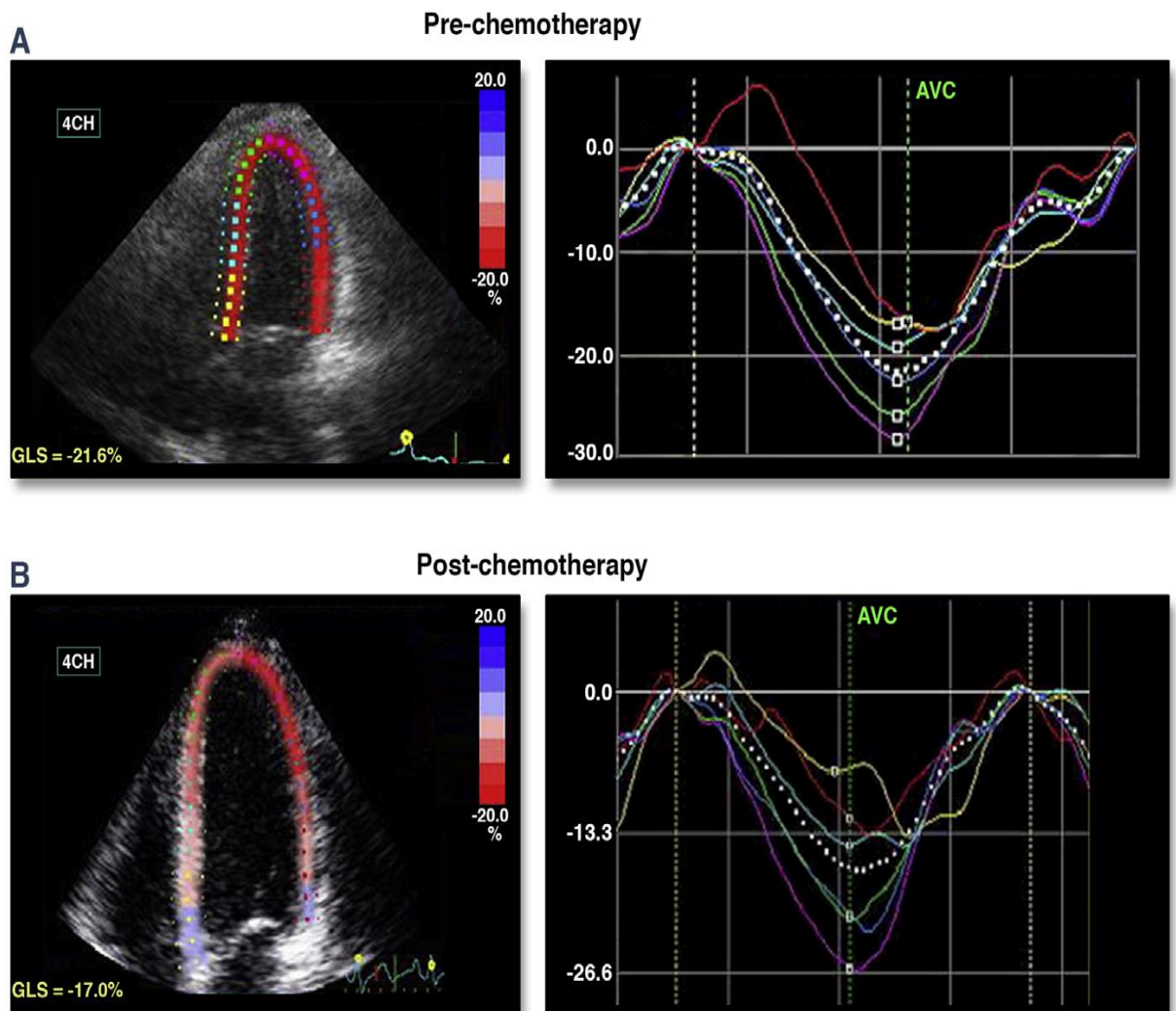
Էխոսրտագրություն (ԷխոՍԳ). Սրտամկանի դիսֆունկցիայի հայտնաբերման համար ԷխոՍԳ-ը հակաքաղցկեղային թերապիայից առաջ, ընթացքում և հետո համարվում է ամենաընդունված մեթոդը [Lancellotti P et al., 2013; Plana JC et al., 2014]: Հակաքաղցկեղային թերապիայով պայմանավորված սրտամկանի դիսֆունկցիան սահմանվում է ՁՓ-ի արտամղման ֆրակցիայի 10%-ից ավելի նվազմամբ՝ նորմայի ստորին սահմանից ցածր՝ 50 %-ից պակաս [Plana JC et al., 2014; Lang RM et al., 2015]: ՁՓ-ի արտամղման ֆրակցիայի նվազումը պետք է հաստատվի կրկնակի էխոկարդիոգրաֆիկ հետազոտության արդյունքում՝ ելակետային հետազոտությունից 2-3 շաբաթ հետո [Zamorano JL et al., 2016]: ԷխոՍԳ-ը կարող է նաև հայտնաբերել հակաքաղցկեղային թերապիայի այլ բարդություններ, ներառյալ փականային և պերիկարդի հիվանդությունները և թոքային հիպերտենզիայի առկայությունը [Hering D et al., 2003; Hull MC et al., 2003]:

Բացահայտվել է, որ ՁՓ-ի ընդհանուր երկայնական դեֆորմացիայի պատկերումը հանդիսանում է ախտորոշիչ մեթոդ հակաքաղցկեղային թերապիայի արդյունքում առաջացած ՁՓ-ի դիսֆունկցիան վաղ հայտնաբերելու համար [Stoodley PW et al., 2011; 2013; Kongbundansuk S, Hundley WG, 2014; Armenian SH et al., 2015](Նկար 5):

Հայտնի է, որ այն կարող է կանխատեսել ՁՓ-ի արտամղման ֆրակցիայի հետագա նվազումը [Sawaya H et al., 2012; Negishi K et al., 2013]: Այս ցուցանիշի ելակետային արժեքի 15%-ից ավելի նվազումը համարվում է ՁՓ-ի վաղ սուբկլինիկական դիսֆունկցիայի ցուցանիշ: ՁՓ-ի դիաստոլիկ դիսֆունկցիան հաճախ է

հայտնաբերվում քաղցկեղով հիվանդների մոտ, սակայն որևէ ապացույց, որ քաղցկեղի բուժումն այս դեպքում պետք է դադարեցնել, գոյություն չունի [Zamorano JL et al., 2016]:

Հյուսվածքային Դոպլեր հետազոտությունն անհրաժեշտ է իրականացնել քիմիաթերապիայով պայմանավորված կարդիոտոքսիկության դիսպանսեր հսկողության համար [Di Lisi D et al., 2011a; b]:



Նկար 5. 2D *speckle-tracking* էխոսրտագրությամբ որոշված դեֆորմացիան ինվազիվ դուկտալ կարցինոմայով հիվանդի մոտ. Ինվազիվ դուկտալ կարցինոմայով հիվանդի, որը բուժվել է TCH սխեմայով (դոցետաքսել, կարբոպլատին և տրաստուզումաբ), ելակետային ՁՓ-ի արտամղման ֆրակցիան եղել է 65%: Հակաքաղցկեղային թերապիայից 3 ամիս հետո, այն կազմել է 58%: A և B նկարներում պատկերված է ՁՓ-ի ընդհանուր երկայնական դեֆորմացիան և օջախային դեֆորմացիայի ցուցանիշները, որոնք որոշվել են նախքան քիմիաթերապիան և տրաստուզումաբի վրա հիմնված սխեմայով բուժումից 3 ամիս անց: Քիմիաթերապիայից հետո հայտնաբերվել է ՁՓ-ի միջնապատային և առաջա-միջնապատային սեգմենտների դեֆորմացիայի խանգարում: 2D=2-dimensional; երկտարածական, AVC=aortic valve closure; աորտալ փականի փակում (ըստ Kongbundansuk S, Hundley WG, 2014):

Սրտի մագնիսառեզոնանսային տոմոգրաֆիա (ՄՌՏ). Սրտի ՄՌՏ հետազոտությունը կարող է օգտակար լինել ՁՓ-ի դիսֆունկցիայի պատճառը հայտնաբերելու համար [Armstrong GT et al., 2012; Thavendiranathan P et al., 2013]: Ի համեմատ էխոՍԳ-ն, ՄՌՏ-ն հնարավորություն է տալիս իրականացնել ՁՓ-ի արտամղման ֆրակցիայի առավելապես ճշգրիտ և վերարտադրելի չափումներ, որը հնարավոր է դարձնում սրտամկանի ֆունկցիայի վատթարացման վաղ հայտնաբերումը [Grothues F et al., 2002]: Ավելին, կարելի է ճշգրիտ հաշվարկել ՁՓ-ի զանգվածի չափորոշիչները: Այսպես, անտրագիկլինային քիմիաթերապիայով պայմանավորված կարդիոմիոպաթիայով հիվանդների մոտ հայտնաբերվել է ՁՓ-ի զանգվածի դոզա-կախյալ նվազում, որն ուղեկցվել է միոկարդում ատրոֆիկ փոփոխություններով [Neilan TG et al., 2012]: Սրտի ՄՌՏ-ով կարելի է գնահատել պերիկարդը, հատկապես կրծքավանդակի ճառագայթում ստացած հիվանդների մոտ [Zamorano JL et al., 2016]: Ուշ գաղղիինիումային պատկերումը կիրառվում է սրտամկանում սպիերը և ֆիբրոզը հայտնաբերելու համար, որոնք կարող են կանխատեսող նշանակություն ունենալ ՁՓ-ի դիսֆունկցիայի համատեքստում [Penugonda N, 2010; Gulati A et al., 2013]:

Սրտային բիոմարկերներ. Քիմիաթերապիայով պայմանավորված կարդիոտոքսիկոզյան հայտնաբերման համար խոստումնալից է սրտային բիոմարկերների՝ գերզգայուն տրոպոնին I-ի (hs-TnI) և ՌԻՆՊ-ի կիրառումը [Feola M et al., 2011; Sawaya H et al., 2012]: Որոշ բորբոքային բիոմարկերներ, ներառյալ C-ռեակտիվ սպիտակուցը, ՌԻՆԳ- α և ԻԼ-6 կարող են կիրառվել որպես ՔԿ-ն/մկանային հյուծումը [DeJong CH et al., 2005; Op den Kamp CM et al., 2012] և սրտային հիվանդների մոտ ՍԱ-ն զարգացումը կանխատեսող գործոններ [Lubrano V et al., 2010; Fulster S et al., 2013]: Սակայն, բացակայում են ապացույցները, որ կարելի է դադարեցնել կամ ընդհատել քիմիաթերապիան կամ նպատակային բուժումը, հիմնվելով այս բիոմարկերների նորմալից շեղված տվյալների վրա [Zamorano JL et al., 2016]: Բարձր դոզայով կոմբինացված քիմիաթերապիա ստացող հիվանդների մոտ, ելակետային նորմալից տրոպոնին I-ի աճը կարող է բացահայտել այն հիվանդներին, որոնց մոտ զարգանում է սրտամկանի դիսֆունկցիա՝ հիվանդության անբարենպաստ

ելքով, հատկապես երբ տրոպոնինի աճը տևական է: Նրանց համար կարող է օգտակար լինել ԱՓՖ-ի պաշարիչներով բուժումը [Cardinale D et al., 2000; 2004; 2006]: Անտրացիկլիններ և/կամ տրաստուզումաբ ստացող քաղցկեղով հիվանդների մոտ տրոպոնին I-ի աճը կանխատեսում է ՁՓ-ի դիսֆունկցիայի հետագա զարգացում [Ky B et al., 2014]: Սակայն, սրտային բիոմարկերների դերը նպատակային մոլեկուլային թերապիաների, ներառյալ տրաստուզումաբի, կարդիոտոքսիկության հայտնաբերման համար դեռևս պարզաբանված չէ [Zamorano JL et al., 2016]:

ՍԱ-ն ախտորոշման համար նատրիուրետիկ պեպտիդների ցածր քանակը կարող է բացահայտել բարձր ռիսկի հիվանդներին և ուղղորդել իրականացվող թերապիան [Ledwidge M et al., 2013]: Քիմիաթերապիայի համատեքստում, B-տիպի ուղեղային նատրիուրետիկ պեպտիդի (ՈԻՆՊ; BNP) և N-տերմինալ պրո-B տիպի նատրիուրետիկ պեպտիդի (NT-proBNP) նշանակությունը սրտի տոքսիկության դինամիկ հսկողության ընթացքում բարձր ռիսկի հիվանդներին հայտնաբերելու համար հաստատված չէ [Thakur A, Witteles RM, 2014]:

ԷխոՍԳ-ն և սրտային բիոմարկերների միջոցով կարդիոտոքսիկության հսկողության ժամկետը անհրաժեշտ է որոշել անհատապես հաշվի առնելով սիրտ-անոթային ռիսկի առկայությունը և նշանակված սպեցիֆիկ հակաքաղցկեղային բուժման սխեման [Zamorano JL et al., 2016]: Այն քաղցկեղով հիվանդները, որոնց մոտ զարգանում է ՁՓ-ի անախտանիշ դիսֆունկցիա կամ ՍԱ-ն հակաքաղցկեղային թերապիայի ընթացքում խորհուրդ է տրվում ԱՓՖ-ի պաշարիչներով կամ ԱՏ II ընկալիչների պաշարիչներով և β-պաշարիչներով բուժում [Copur MS, Obermiller A, 2011]: Ընդ որում, կոմբինացված թերապիան կարող է ավելի արդյունավետ լինել, քան առանձին դեղորայքային բուժումը [Cardinale D et al., 2010; 2015]: Այսպես, անտրացիկլիններով պայմանավորված կարդիոտոքսիկությամբ հիվանդների սրտի ֆունկցիան պահպանվում է սրտամկանի դիսֆունկցիան հայտնաբերելուց անմիջապես հետո ԱՓՖ-ի պաշարիչներով և/կամ β-պաշարիչներով բուժման արդյունքում:

Ամփոփելով վերը նշվածը կարելի է եզրակացնել, որ կախեքսիայով հիվանդներին միաժամանակ կարող են ուղեկցել կախեքսիայով պայմանավորված ՍԱ-ը և հակաքաղցկեղային դեղերի կարդիոտոքսիկության հանդեպ բարձր զգայնությունը:

1.4.3. Սիրտ-անոթային ռիսկի գործոնների դերը սրտամկանի ախտահարման գործընթացում

Քաղցկեղով հիվանդների մոտ սրտամկանի երկրորդային ախտահարման աստիճանը կարող է նաև պայմանավորված լինել հիվանդության անամնեզում սիրտ-անոթային ռիսկի գործոնների կամ ուղեկցող սրտային հիվանդության առկայությամբ: Բացահայտվել է, որ և՛ քաղցկեղով, և՛ ՍԱ-մբ հիվանդների մոտ առկա են տախիկարդիայի և նվազած ՁՓ-ի արտամղման ֆրակցիայի այնպիսի կլինիկական ախտանիշներ, ինչպիսիք են հևոցը, դյուրհոգնածությունը և ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության հանդեպ տոլերանտության նվազումը [Cramer L et al., 2012]: Ենթադրվում է, որ քաղցկեղով հիվանդների մոտ դյուրհոգնածությունը կարող է վկայել ՍԱ-ն առկայության մասին [Schünemann M et al., 2008]: Քաղցկեղով հիվանդները հակված են ավելի բարձր զարկերակային ճնշման, ՁՓ-ի հարվածային ծավալի, սրտային արտամղման և հանգստի ժամանակ dP/dt_{max} ինդեքսի: Նշված ցուցանիշների առկայությունը կարող է վկայել քաղցկեղով հիվանդների մոտ սիրտ-անոթային ավելի բարձր ռիսկի առկայության մասին [von Haehling S et al., 2013]:

Սրտային հիվանդությունները այն բազմաթիվ ուղեկցող հիվանդություններից են, որոնք առկա են քաղցկեղով հիվանդների մոտ: Այսպես, թոքերի քաղցկեղի դեպքում, ծխելը և աթերոսկլերոզը կարող են խորացնել սրտային բարդությունները: Ուղեկցող սրտային հիվանդությունները, հիվանդի անհատական հատկությունները և ուռուցքի կողմից արտադրվող կախեքսիայի զարգացմանը նպաստող բորբոքային գործոնները նպաստում են կախեքսիա-սիրտ փոխազդեցությունների դրսևորմանը:

Կախեքսիայի ազդեցությունը սրտամկանի ֆունկցիայի վրա սիրտ-անոթային ռիսկի գործոնների և հիվանդացության առկայության դեպքում, բավարար հետազոտված չէ [Kazemi-Bajestani SM et al., 2014]: ՔԿ-ի զարգացման մոլեկուլային և պաթոֆիզիոլոգիական մեխանիզմները, ինչպես նաև հակաքաղցկեղային բուժման և ուղեկցող սիրտ-անոթային հիվանդությունների ազդեցությունները սրտամկանի ախտահարման գործընթացում լայնորեն քննարկվում են: Մինչդեռ ուռուցքային հիվանդության ուղղակի ազդեցության արդյունքում ՍԱ-ն և սրտամկանի ատրոֆիայի

հնարավոր զարգացմանը վերաբերող հիմնահարցերը դեռևս գտնվում են իրենց ուսումնասիրման սաղմնային փուլում: Այսպիսով, կարելի է եզրակացնել, որ օնկոսրտաբանության ոլորտում իրականացվող հետազոտությունները ըստ իրենց գիտական և կիրառական նշանակության հանդիսանում են արդիական: Դրանք կնպաստեն սրտային ախտաբանության զարգացման գործընթացում քաղցկեղի ուղղակի ազդեցության և ՍԱ-ն կանխարգելման նպատակով նոր դեղորայքային թերապիայի հայտնաբերմանը:

Գ Լ ՈՒ Խ 2

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹԸ և ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ

Ռետրոսպեկտիվ կլինիկական հետազոտությունը ներառել է թոքերի (58), ենթաստամոքսային գեղձի (60) և աղեստամոքսային տրակտի (59) քաղցկեղով հիվանդներ, որոնք բուժվել և մահացել են Բեռլինի Շարիտե համալսարանական հիվանդանոցում 2002-2009 թթ. ընթացքում:

Քաղցկեղից մահացած հիվանդներից 135-ը եղել են տղամարդիկ (61.64%), իսկ 84-ը՝ կանայք (38.36%):

Բոլոր հիվանդների տարիքը եղել է 21-ից մինչև 95 տարեկան, միջինը՝ 62.9 ± 12.4 :

Քաղցկեղով հիվանդների տվյալները պատահականորեն ընտրվել են Վիրխովի անվան պաթանատոմիայի ինստիտուտի դիախերձման հաշվետվություններից, 2009թ. հոկտեմբերից մինչև 2014թ. հունվարը ընկած ժամանակահատվածում:

Այն հիվանդները, որոնք մահացել են քաղցկեղից, բայց ունեցել են նաև սիրտ-անոթային հիվանդություն մինչև քաղցկեղի զարգանալը, բացառվել են այս հետազոտությունից:

Որպես ստուգիչ խումբ ընտրվել են 42 անհատներ, որոնք անամնեզում չեն ունեցել սիրտ-անոթային հիվանդություն և քաղցկեղ: Միևնույն ժամանակ ստուգիչ անհատները չեն ունեցել որևէ այլ խրոնիկ հիվանդություն, որը կարող էր կախեքսիայի առաջացման պատճառ հանդիսանալ: Նրանց մահվան պատճառ հանդիսացել են արագընթաց սեպսիսի այն դեպքերը, երբ մահը վրա է հասել 3 օրվա ընթացքում (15 դեպք), սուր բազմաօրգանային անբավարարությունը (10 դեպք), ներուղեղային արքցեսը (1 դեպք), սուր պերիտոնիտը (1 դեպք), ինսուլտը/ներուղեղային արյունազեղումը (5 դեպք), սուր նեկրոտիզացնող պանկրեատիտը (2 դեպք), թոքային զարկերակի թրոմբոէմբոլիան (4 դեպք), սուր լյարդային անբավարարության պատճառով զարգացած կոագուլոպաթիան (սուր նեկրոտիզացնող հեպատիտ) (1 դեպք), արևահարությունը (1 դեպք), փայծաղի արքցեսը (1 դեպք) և ուղեղի տրավմատիկ վնասվածքը (1 դեպք):

2.1. Պաթանատոմիական տվյալների հավաքագրում

Հավաքագրվել են հետևյալ պաթանատոմիական և հյուսվածքաբանական հետազոտության տվյալները.

1. քաղցկեղի տեսակը,
2. ուռուցքի տեղակայումը և դասակարգումը,
3. մետաստազների առկայությունը,
4. մարմնի քաշի տվյալները:

Հիվանդների մարմնի քաշի և հասակի տվյալները գրանցվել են մահվան պահին: Մարմնի զանգվածի ցուցանիշը (ՄՋՑ) հաշվարկվել է ըստ հետևյալ բանաձևի. $ՄՋՑ = \text{մարմնի քաշ} / \text{հասակ}^2$ (կգ/մ²):

ՔԿ-ն սահմանվել է հետևյալ 3 չափանիշներից որևէ մեկի առկայությամբ.

ա) կլինիկական և/կամ պաթանատոմիական ախտորոշում,

բ) $ՄՋՑ < 20.0$ կգ/մ²,

գ) այտուցներից զուրկ մարմնի քաշի մոտավորապես 5.0% կորուստ նախորդ 12 կամ պակաս ամիսների ընթացքում [Evans W et al., 2008]:

Հիմնվելով նշված չափանիշների վրա, քաղցկեղով բուրբ 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 անհատների խմբում գերակշռել են տղամարդիկ: Այսպիսով, հետազոտության մեջ ընդգրկվել են 123 ոչ-կախեկտիկ, 54 կախեկտիկ և 42 ստուգիչ հիվանդներ:

Պաթանատոմիական հաշվետվություններից գրանցվել են սրտամկանի զանգվածը (ՍՋ), հարաբերական ՍՋ, որը հաշվարկվել է $\text{ՍՋ} / \text{մարմնի քաշ} \times 100$ % բանաձևով, ինչպես նաև ձախ փորոքի (ՁՓ) և աջ փորոքի (ԱՓ) պատերի հաստության տվյալները: Նշվել են նաև ուռուցքային հիվանդությանը ուղեկցող խրոնիկ սիրտ-անոթային հիվանդությունների առկայությունը:

2.2. Կլինիկական տվյալների հավաքագրում

Կլինիկական տվյալների հավաքագրումն իրականացվել է Շարիտե համալսարանական հիվանդանոցի Սրտաբանական կլինիկայի Կիրառական

կախեքսիայի գիտահետազոտական կենտրոնում: Հիվանդության պատմագրերը ուսումնասիրվել են հիվանդանոցի առցանց համակարգի օգնությամբ:

Հավաքագրված տվյալներից երկու ստուգիչ դեպքեր բացառվել են հետազոտությունից, հիվանդության անամնեզում քաղցկեղի և համակարգային կարմիր գայլախտի առկայության պատճառով: Ութ ստուգիչ անհատների հիվանդության պատմագրերը հիվանդանոցի տվյալների բազայում հասանելի չեն եղել:

Հետազոտվող հիվանդների մարմնի քաշի տվյալները, որոնք գրանցվել են հիվանդանոց ընդունվելու պահին, արյան լաբորատոր քննության արդյունքները և դեղորայքային բուժման տվյալները նույնպես հավաքագրվել են հիվանդության պատմագրերից: Մարմնի քաշի կորուստը արձանագրելու նպատակով գրանցվել է մարմնի քաշի փոփոխության դինամիկան:

2.2.1. Լաբորատոր տվյալներ

Ուսումնասիրվող խմբերի մոտ արյան լաբորատոր ցուցանիշների շեղումների առկայությունը բացահայտելու նպատակով հիվանդության պատմագրերից հավաքագրվել են լաբորատոր տվյալները, որոնք ներառել են արյան ընդհանուր հետազոտությունը, արյան պլազմայում ընդհանուր սպիտակուցի և ալբումինի մակարդակը, բորբոքային մարկերների՝ C-ռեակտիվ սպիտակուցի (CRP) մակարդակը, լյարդային ֆերմենտները (ԱլԱՏ, ԱսԱՏ), ինչպես նաև երիկամային ֆունկցիայի ցուցանիշները՝ կրեատինինը և միզանյութը: Քաղցկեղով հիվանդ անհատների մոտ լաբորատոր տվյալները հավաքագրվել են մահվանից -4 ± 1 շաբաթ առաջ, իսկ ստուգիչ անհատների մոտ՝ վերջին անգամ հիվանդանոց ընդունվելու պահին:

2.2.2. Դեղորայքային բուժման տվյալներ

Քաղցկեղով և ստուգիչ անհատների հիվանդության պատմագրերից գրանցվել են հետազոտվող անհատների կողմից ստացած հակաքաղցկեղային և սիրտ-անոթային բուժման տվյալները: Բուժման ընթացքը գնահատելու նպատակով, ուսումնասիրվող

անհատների հիվանդության պատմագրերից գրանցվել են հակաքաղցկեղային և սիրտ-անոթային բուժման տվյալները մահվանից -4 ± 1 շաբաթ, -6 ± 1 և -12 ± 1 ամիս առաջ:

Քաղցկեղով հիվանդների կողմից ստացած բուժումը ներառել է քիմիաթերապիան, ճառագայթային բուժումը և կոմբինացված ռադիո-քիմիաթերապիան: Հիվանդության պատմագրերից հավաքագրվել է տոպոիզոմերազայի պաշարիչներով, նուկլեոզիդային մետաբոլիկ պաշարիչներով, ալկիլացնող դեղանյութերով, պլատին պարունակող դեղերով, ֆոլատի անալոգ մետաբոլիկ պաշարիչներով, ալկալոիդներով, էպիդերմալ աճի գործոնի ընկալիչների անտագոնիստներով, տաքսաններով, պրոտեին կինազայի պաշարիչներով, անտրացիկլինի տոպոիզոմերազային պաշարիչներով, անոթային էնդոթելիալ աճի գործոնին ուղղված հակամարմիններով և սոմատոստատինի անալոգով բուժումը:

Հետազոտվող բոլոր անհատների կողմից ստացած սիրտ-անոթային դեղորայքները՝ անգիոտենզին-փոխակերպող ֆերմենտի (ԱՓՖ) պաշարիչները, անգիոտենզինային (ԱՏ) II ընկալիչների պաշարիչները, β -պաշարիչները, Ca-ական անցուղիների ներհակորդները, միզամուղները և սրտային գլիկոզիդները նույնպես հավաքագրվել են հիվանդության պատմագրերից:

2.3. Վիճակագրական վերլուծություն

Վերլուծության արդյունքում ստացված տվյալների թվային արժեքները ներկայացվել են որպես միջին \pm 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 իրականացվել է SPSS 16.0, Statview 5.0, SAS Institute և Microsoft Excel 2010 համակարգչային ծրագրերի միջոցով:

Գ Լ ՈՒ Խ 3

ՍՏԱՑՎԱԾ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԻ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆ ԵՎ ՔՆՆԱՐԿՈՒՄ

3.1. Պաթանատոմիական տվյալների վերլուծություն և քննարկում

Հետազոտվող 177 քաղցկեղով հիվանդներից, 72-ի (40.7%) հիվանդության պատմագրերում մարմնի քաշի տվյալները գրանցվել են միայն մեկ անգամ՝ մահվանից առաջ, մինչդեռ 45 (25.4%), 28 (15.8%), 13 (7.34%) և 11 (6.21%) հիվանդների մոտ մարմնի քաշի տվյալները գրանցվել են համապատասխանաբար 2, 3, 4 և 5 անգամ:

Հետազոտվող հիվանդների ելակետային պաթանատոմիական բնութագրերը ներկայացված են Աղյուսակներում 1ա, բ և 2: Կախեկտիկ և ոչ-կախեկտիկ ենթախմբերում հիվանդները ըստ տարիքի նշանակալիորեն չեն տարբերվել ($p=0.74$):

Ուսումնասիրված երեք տեսակի՝ ենթաստամոքսային գեղձի, աղեստամոքսային տրակտի և թոքերի քաղցկեղի դեպքում ՄՁՑ-ի արժեքները զգալիորեն ցածր են եղել կախեկտիկ հիվանդների մոտ, ի համեմատ ոչ-կախեկտիկ (բոլոր դեպքերում $p<0.01$), ինչպես նաև ստուգիչ խմբի անհատների (բոլոր դեպքերում $p<0.001$) (Աղյուսակ 1ա):

Թոքերի և աղեստամոքսային տրակտի քաղցկեղով կախեկտիկ հիվանդների մոտ, ի համեմատ ոչ-կախեկտիկ հիվանդների, ՍՁ-ը եղել է ավելի ցածր (երկու խմբերում $p<0.05$), մինչդեռ ստուգիչ խմբում ՍՁ-ի ցուցանիշները ավելի ցածր են եղել, ի համեմատ աղեստամոքսային տրակտի քաղցկեղով հիվանդների ոչ-կախեկտիկ ենթախմբի ($p<0.05$) (Աղյուսակ 1ա): 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 անհատների մոտ, ի համեմատ ստուգիչ խմբի ($p<0.05$):

Քաղցկեղով հիվանդների հարաբերական ՍՁ-ի, ՁՓ-ի և ԱՓ-ի պատերի հաստության ցուցանիշները հավաստիորեն չեն տարբերվել կախեկտիկ և ոչ-կախեկտիկ ենթախմբերի միջև (Աղյուսակ 1ա): Կախեկտիկ խմբում տղամարդկանց թվաքանակը կրկնակի ավել է եղել կանանց թվաքանակից (36/18), սակայն այս խմբում

ՍՁ-ի ցածր արժեքները հավանաբար պայմանավորված են եղել զարգացող կախեքսիայի հետևանքով սրտամկանի ատրոֆիայով: Այսպիսով, կախեկտիկ խմբում նվազած ՍՁ-ը պայմանավորված է եղել ոչ թե կանանց գերակշռող թվով, այլ այն հավանաբար զարգացել է կախեքսիայի հետևանքով զարգացած սրտամկանի ատրոֆիայի արդյունքում (Աղյուսակ 1բ):

ՍՁ-ի ավելի ցածր տվյալներ գրանցվել են կախեկտիկ հիվանդների 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 հիվանդների մոտ հարաբերական ՍՁ-ի ցուցանիշները եղել են բարձր, ի համեմատ ստուգիչ խմբի ($0.57 \pm 0.15\%$ vs. $0.50 \pm 0.11\%$, $p < 0.05$): 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 խմբերի միջև (Նկար 6ա-գ):

3.1.1. Կորեյացիոն վերլուծություն

Ուսումնասիրված երեք տեսակի քաղցկեղով հիվանդների մոտ կորեյացիոն վերլուծության արդյունքում հայտնաբերվել է թույլ և վիճակագրորեն հավաստի հարաբերակցություն ՄՁՑ-ի և ՍՁ-ի ցուցանիշների միջև կախեկտիկ ($r=0.36$, $p < 0.01$), ոչ-կախեկտիկ ($r=0.33$, $p < 0.001$) և ստուգիչ ($r=0.40$, $p < 0.05$) խմբերում (Նկար 7ա-գ):

Իրականացված գծային ռեգրեսիոն վերլուծությունը թույլ տվեց բացահայտել միջանկյալ և հավաստի հարաբերակցություն ՄՁՑ-ի և ՍՁ-ի միջև աղեստամոքսային 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 (Նկար 8ա-գ):

Աղեստամոքսային 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:

Աղյուսակ 1ա

Քաղցկեղով և ստուգիչ խմբի հիվանդների ելակետային պաթանատոմիական տվյալները. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ ի համեմատ ստուգիչ խմբի, # $p < 0.05$, ## $p < 0.01$, ### $p < 0.001$ կախեկտիկ ի համեմատ ոչ-կախեկտիկ խմբի, ^{a)} Kruskal-Wallis թեստ արեստամոքսային տրակտի քաղցկեղ ի համեմատ ստուգիչ խմբի

	Ստուգիչ խումբ (n = 42)		Թոքերի քաղցկեղ (n1 = 58)		Ենթաստամոքսային գեղձի քաղցկեղ (n2 = 60)		Աղետամոքսային տրակտի քաղցկեղ (n3 = 59)	
	Կախեկտիկ (n=20)	Ոչ-կախեկտիկ (n=38)	Կախեկտիկ (n=16)	Ոչ-կախեկտիկ (n=44)	Կախեկտիկ (n=18)	Ոչ-կախեկտիկ (n=41)	Կախեկտիկ (n=18)	Ոչ-կախեկտիկ (n=41)
Տարիք (տ.)	56.20 ± 16.0	65.01 ± 11.18*	63.75 ± 9.85*	67.22 ± 11.09*	64.11 ± 8.87*	62.01 ± 10.03	68.9 ± 10.12***	
Սեռ (Տ/Կ)	24/18	16/4	24/14	10/6	25/19	10/8	26/15	
Հասակ (մ)	1.71 ± 0.13	1.72 ± 0.10	1.74 ± 0.09	1.70 ± 0.08	1.71 ± 0.10	1.73 ± 0.12		
Քաշ (կգ)	84.52 ± 21.6	64.48 ± 11.12***#	78.39 ± 15.7	64.91 ± 18.6***#	82.16 ± 11.2	63.62 ± 14.05**	86.84 ± 18.1###	
ՄՋՑ (կգ/մ²)	28.47 ± 5.91	21.94 ± 3.93***##	26.37 ± 4.25	21.73 ± 4.8***##	28.47 ± 4.21	21.7 ± 3.7***##	29.3 ± 5.94	
ՍՋ (գ)	412.9 ± 75.8	376.25 ± 92.3#	451.03 ± 124.6	361.06 ± 75.5	405.8 ± 101.7	350.3 ± 90.6###	486.6 ± 146.8*	
Հար. ՍՋ (%)	0.50 ± 0.11	0.59 ± 0.14	0.58 ± 0.16	0.55 ± 0.19	0.51 ± 0.10	0.56 ± 0.13	0.57 ± 0.16	
ՁՓ (մմ)	13.85 ± 1.84	14.05 ± 2.78	14.58 ± 2.50	15.00 ± 2.48	14.63 ± 2.35	13.61 ± 3.15	15.2 ± 2.94*	
ԱՓ (մմ)	4.54 ± 0.95	4.58 ± 1.30	4.84 ± 1.65	4.3 ± 1.1	4.7 ± 1.2	4.17 ± 1.29* ^{a)}	4.73 ± 1.1	

ՄՋՑ - մարմնի զանգվածի ցուցանիշ; ՍՋ - սրտամկանի զանգված; ՁՓ - ձախ փորոք; ԱՓ - աջ փորոք

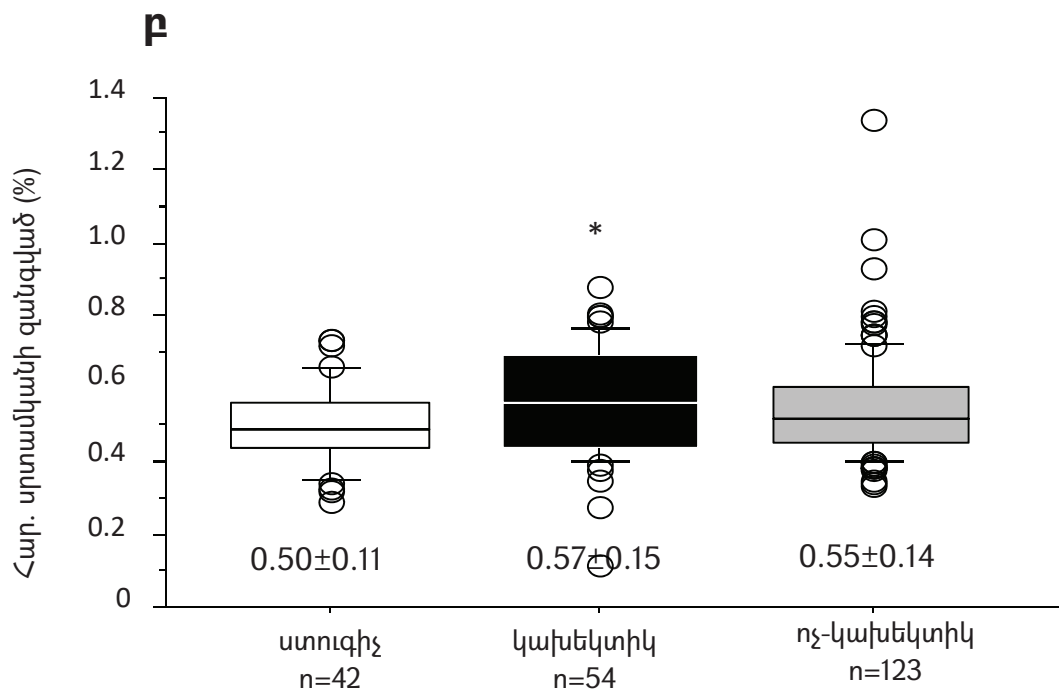
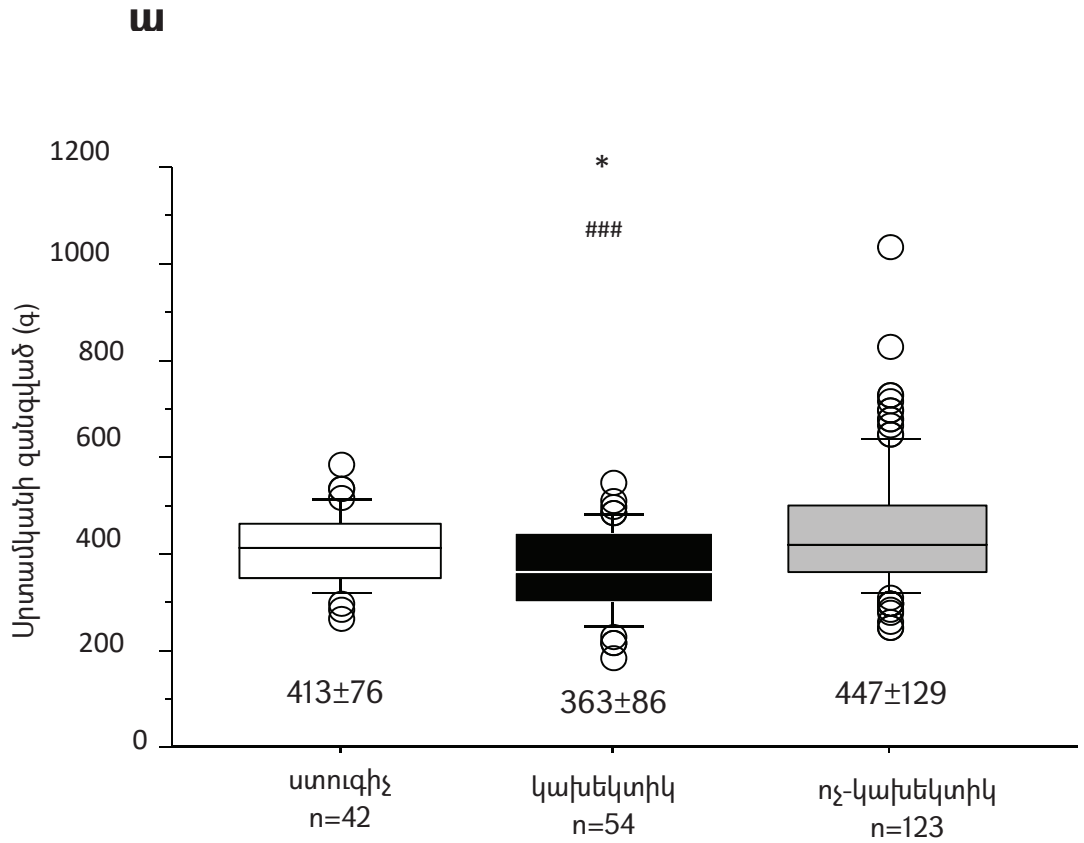
Աղյուսակ 1բ

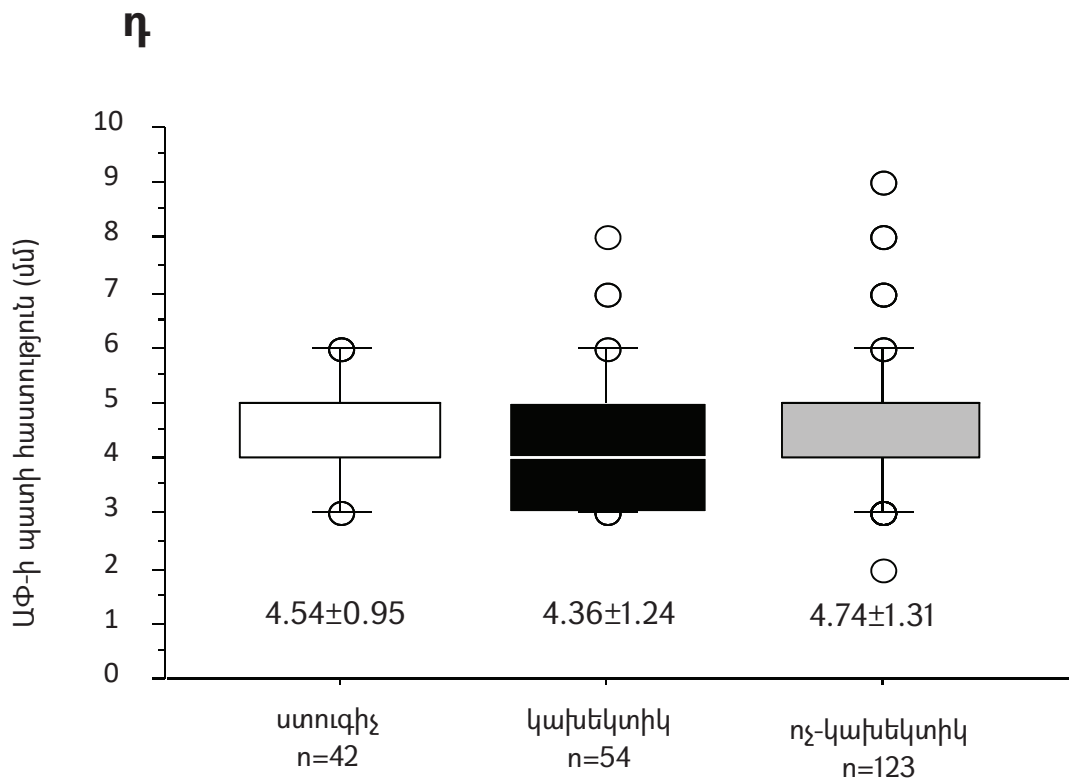
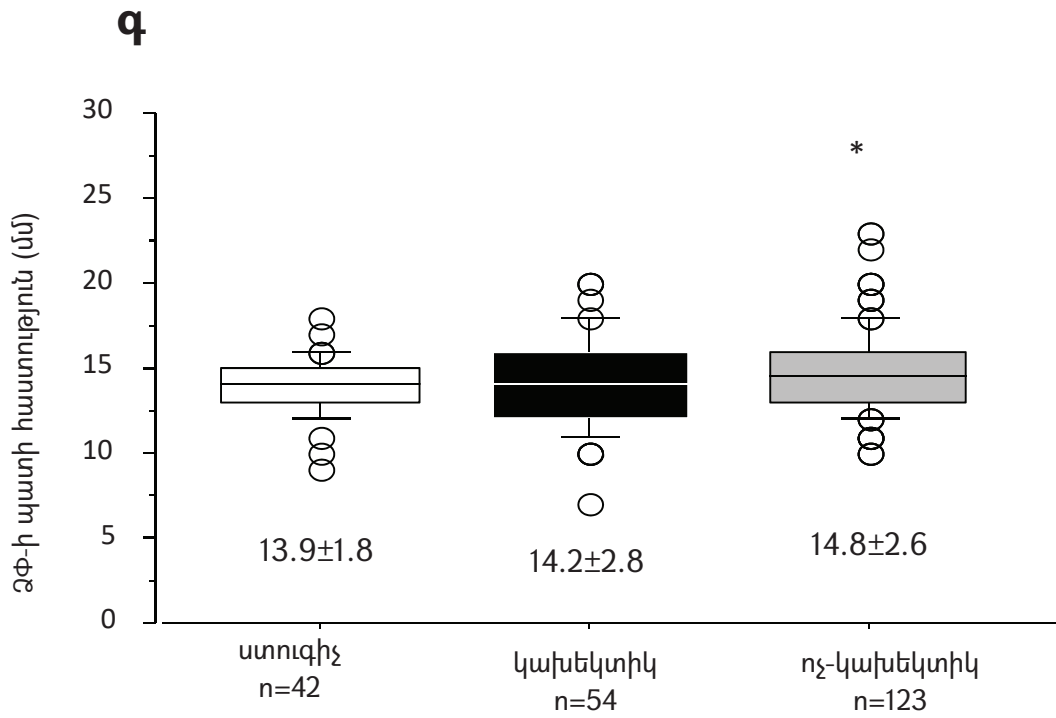
Կախեցված, ոչ-կախեցված և ստուգիչ խմբերի հիվանդների պաթանատոմիական տվյալները երկու սեռերի համար.
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ ի համեմատ ստուգիչ խմբի, # $p < 0.05$, ## $p < 0.01$, ### $p < 0.001$ կախեցված ի համեմատ ոչ-կախեցված և տղամարդկանց և կանանց ենթախմբերի

	Ստուգիչ խումբ (n=42)		Կախեցված խումբ (n=54)		Ոչ-կախեցված խումբ (n=123)	
	Տղամարդ (n=24)	Կին (n=18)	Տղամարդ (n=36)	Կին (n=18)	Տղամարդ (n=75)	Կին (n=48)
Տարիք (տ.)	54.9 ± 15.8	58.0 ± 16.2	65.4 ± 11.3*	63.2 ± 9.94	62.2 ± 18.4	66.5 ± 11.3*
ՄՁՑ (կգ/մ²)	27.6 ± 5.2	29.6 ± 6.7	22.1 ± 3.9****	21.3 ± 4.3***	27.5 ± 3.9####	28.3 ± 7.5###
ՍՋ (գ)	441.5 ± 71.9	370.3 ± 59.9	396.1 ± 70.0	297.2 ± 78.4*	479.6 ± 129.4##	396.9 ± 111.9###
Հար. ՍՋ (%)	0.52 ± 0.11	0.48 ± 0.11	0.60 ± 0.13**	0.49 ± 0.18	0.56 ± 0.13	0.53 ± 0.16
ՁՓ (մմ)	14.4 ± 1.9	13.3 ± 1.8	14.9 ± 2.8	12.8 ± 2.5	15.0 ± 2.5	14.6 ± 2.7 #
ԱՓ (մմ)	4.7 ± 0.9	4.4 ± 1.0	4.6 ± 1.3	3.8 ± 0.9	4.9 ± 1.3	4.5 ± 1.3

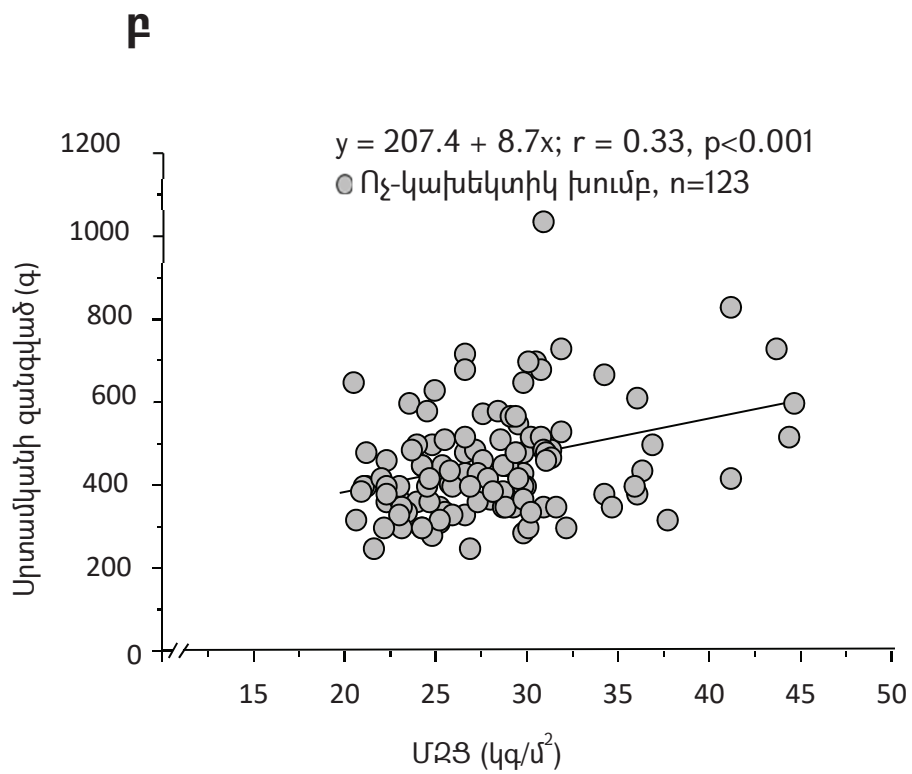
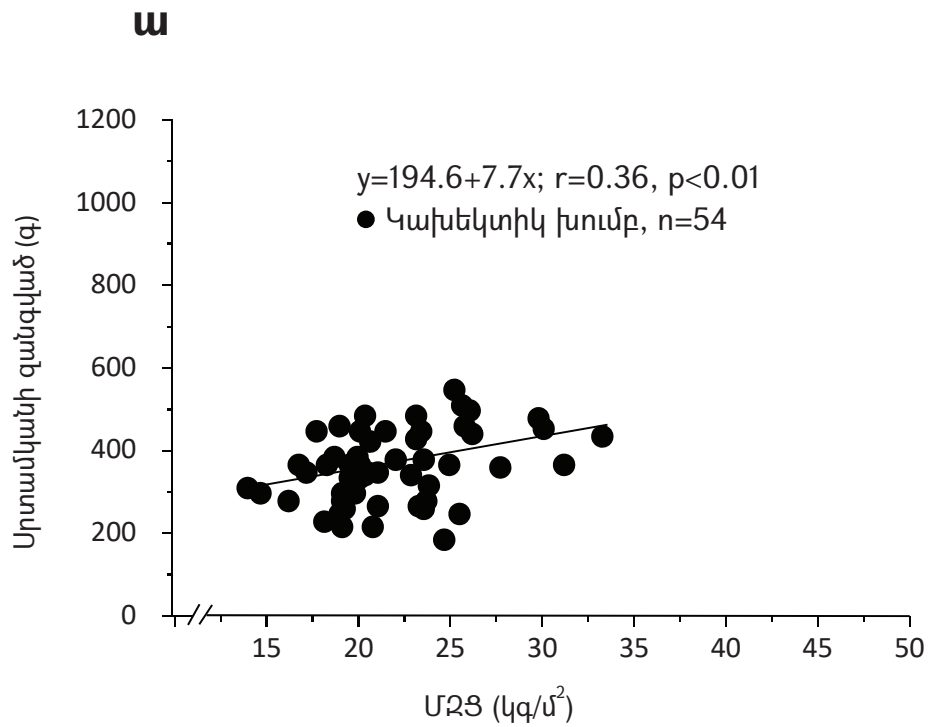
ՄՁՑ - մարմնի զանգվածի ցուցանիշ; ՍՋ - սրտամկանի զանգված; ՁՓ - ձախ փորոք; ԱՓ - աջ փորոք

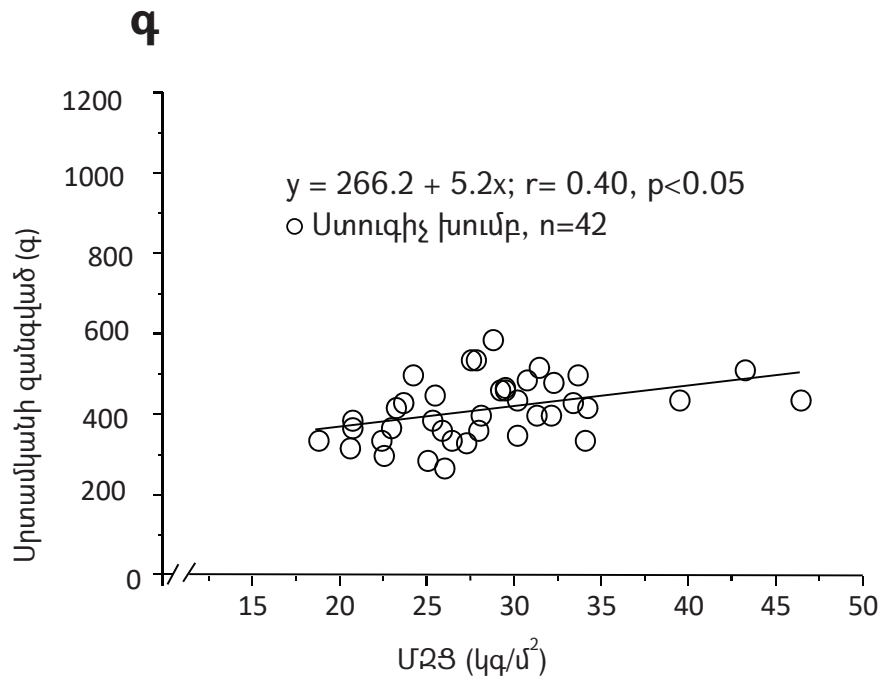
Նկար 6. Սրտամկանի զանգվածի (ՍԶ) (α), հարաբերական ՍԶ (ρ), ՁՓ (α) և ԱՓ-ի պատի հաստության (η) բաշխումը կախեկտիկ և ոչ-կախեկտիկ անհատների միջև ի համեմատ ստուգիչ խմբի. * $p < 0.05$ ի համեմատ ստուգիչ խմբի; ### $p < 0.001$ կախեկտիկ խումբը ի համեմատ ոչ-կախեկտիկի



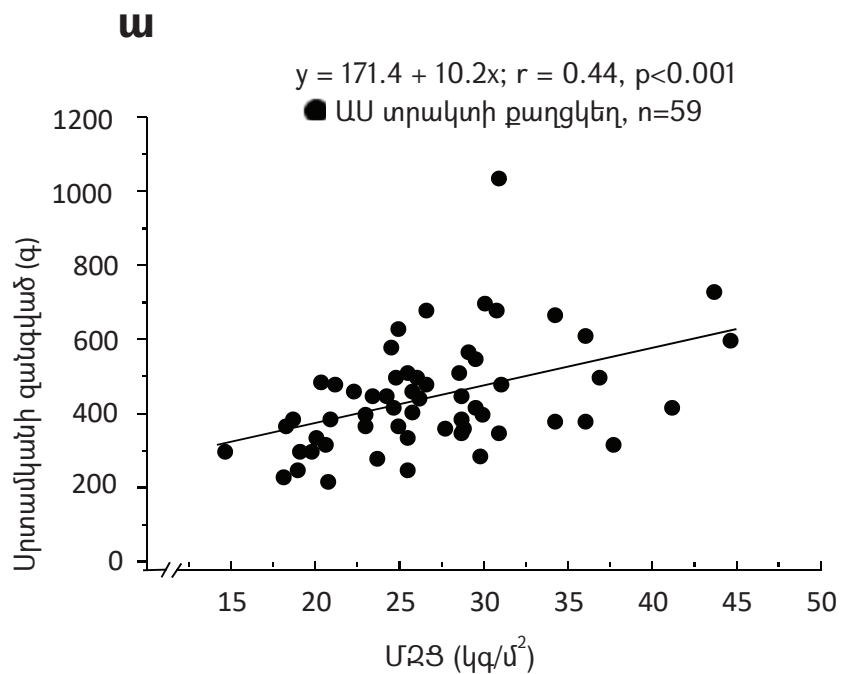


Նկար 7. Մարմնի զանգվածի ցուցանիշի (ՄՁՑ) և սրտամկանի զանգվածի (ՍՁ) միջև պարզ ռեգրեսիոն վերլուծությունը կախեկտիկ (ա), ոչ-կախեկտիկ (բ) և ստուգիչ (գ) խմբերում

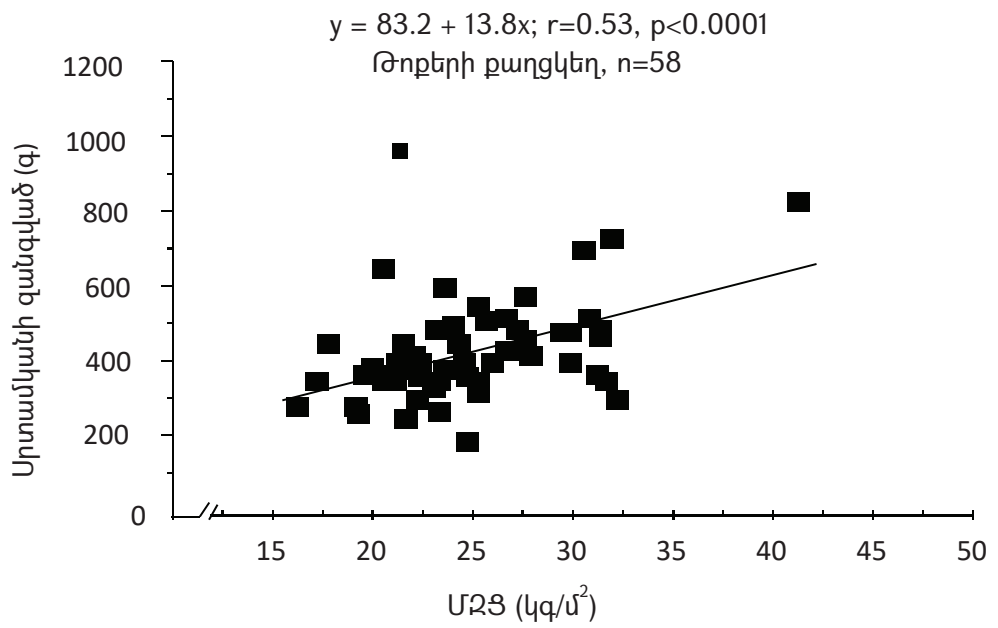




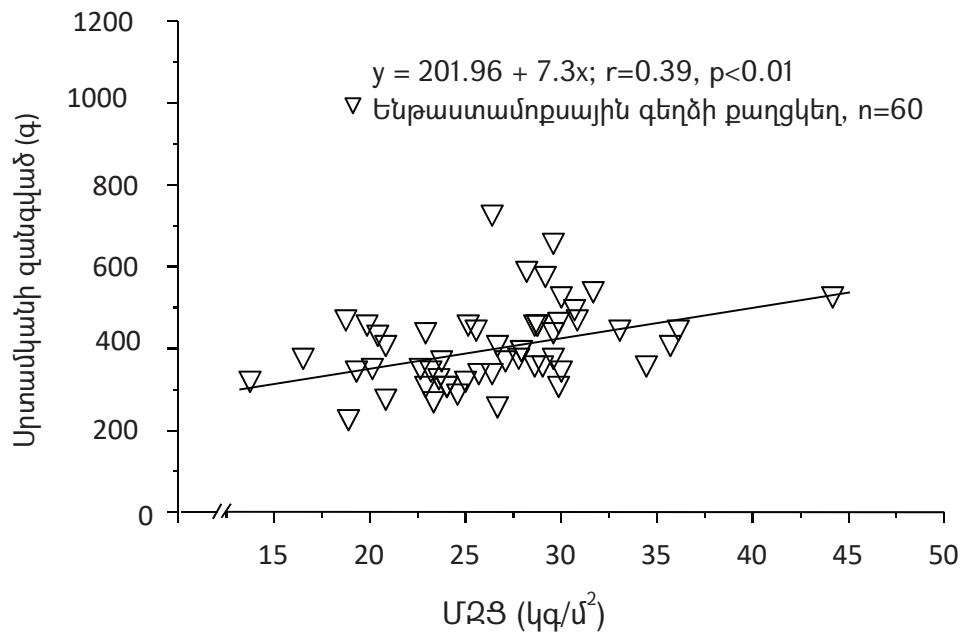
Նկար 8. Մարմնի զանգվածի ցուցանիշի (ՄՁՑ) և սրտամկանի զանգվածի (ՍՁ) միջև պարզ ռեգրեսիոն վերլուծություն ԱՍ տրակտի (ա), թոքերի (բ) և ենթաստամոքսային գեղձի (գ) քաղցկեղի դեպքերում



բ



գ



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

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 պատերի 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 2):

Այն քաղցկեղով հիվանդների մոտ, որոնց մոտ անկախ քաղցկեղի տեսակից, զարգացել է ՔԿ, բացահայտվել է ՍՁ-ի նվազում: Թոքերի, ենթաստամոքսային գեղձի և աղետամոքսային տրակտի քաղցկեղով կախսկտիկ անհատների ՍՁ-ն եղել է ավելի ցածր, ի համեմատ ոչ-կախսկտիկ և ստուգիչ անհատների:

Բոլոր ՔԿ-ով հիվանդների մոտ դիտվել է նույն օրինաչափությունը: Քաղցկեղով հիվանդների մարմնի քաշի աստիճանական նվազումը ուղեկցվել է սրտամկանի ապաճմամբ, որը դրսևորվել է կախսկտիկ և ոչ-կախսկտիկ 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 պատի հաստության, իսկ թոքերի քաղցկեղով հիվանդների՝ ՄՁՑ-ի և ՁՓ-ի պատի

հաստության տվյալների միջև: Այսպիսով, թոքերի, ենթաստամոքսային գեղձի և աղեստամոքսային տրակտի քաղցկեղով հիվանդների պաթանատոմիական հետազոտությունների արդյունքում ՄՁՑ-ի և ՍՁ-ի ցուցանիշների միջև հավաստի հարաբերակցության բացահայտումը վկայում է մարմնի քաշի նվազմանը զուգընթաց սրտամկանի ատրոֆիայի զարգացման մասին:

ՔԿ-ով հիվանդների ախտորոշումը հիմնականում կատարվել է հիվանդության վաղ փուլում, երբ նրանց մոտ դեռևս չէր հասցրել զարգանալ նշանակալի մարմնի քաշի կորուստ: Ի հակառակ ՔԿ-ով հիվանդների, ոչ-կախեկտիկ հիվանդների մեծամասնության մոտ (63.4%) քաղցկեղը ախտորոշվել է հիվանդության ուշ փուլում (մահվանից 1-6 ամիս առաջ) և/կամ նրանք մահացել են շուտ՝ հիվանդության սկզբնական կլինիկական դրսևորումներից հետո:

Քաղցկեղի ուշ ախտորոշման դեպքում, այս հիվանդների մոտ ենթադրաբար կարող էր զարգանալ մարմնի քաշի կորուստ նախքան հոսպիտալացումը: Սակայն, մարմնի քաշի տվյալները, նախքան հիվանդանոց ընդունվելը, հասանելի չեն եղել, հետևաբար անհնարին էր պատկերացում կազմել նախկինում քաշի կորուստի դինամիկայի մասին:

Չնայած ոչ-կախեկտիկ հիվանդների մեծ մասի մոտ քաղցկեղը ուշ էր ախտորոշվել, սակայն հոսպիտալացումից մինչև մահը ընկած ժամանակահատվածում մարմնի քաշի նվազումը չի եղել բավարար նշանակալի (<5.0%), որպեսզի այն թույլ տար ենթադրելու, որ այս հիվանդների մոտ ախտորոշվել է կախեքսիա:

Այս երևույթի պատճառներից մեկը կարող է լինել նաև այն հանգամանքը, որ ուսումնասիրվող հիվանդները վաղ են մահացել քաղցկեղի հետևանքով զարգացած բարդությունների արդյունքում: Մարմնի քաշի ամենավաղ տվյալները գրանցվել են կախեկտիկ և ոչ-կախեկտիկ հիվանդների հիվանդության պատմագրերից՝ ստացիոնար բուժման ընթացքում մարմնի քաշի կորուստը գրանցելու նպատակով:

Այն հիպոթեզը, որ քաղցկեղով հիվանդների մոտ զարգանում է սրտամկանի ապաճում, դեռևս բավարար ուսումնասիրված չէ: Այդ գործընթացի օգտին են վկայում ՔԿ-ով հիվանդների մոտ խրոնիկ սրտային անբավարարության կլինիկական

ախտանիշների՝ դյուրահոգնածություն, հևոց և ֆիզիկական տուլերանտության իջեցում, դրսևորումը [Schünemann et al., 2008]:

Նախկինում, այս հիպոթեզը փորձարկվել է կենդանիների վրա իրականացված մի շարք փորձարարական հետազոտություններում: Կենդանիների վրա իրականացված հետազոտությունները բացահայտել են, որ ուռուցքակիր առնետների մոտ մարմնի քաշի կորուստը ուղեկցվել է բացարձակ ՍՁ-ի, ՁՓ-ի զանգվածի և սրտամկանի կծկողականության նվազմամբ, որը գնահատվել է ՁՓ-ի արտամղման ֆրակցիայով և ֆրակցիոն կրճատմամբ (ՖԿ) [Springer et al., 2008; 2010; 2014]:

Քաղցկեղից մահացած հիվանդների սրտամկանում, անկախ կախեքսիայի առկայությունից, բացի ՍՁ-ի և ՁՓ-ի զանգվածի նվազումից, հայտնաբերվել է նաև ֆիբրոզ [Springer et al., 2014]: Հեղինակները ցույց են տվել, որ ՁՓ-ի զանգվածի կորուստն ավելի զգալի է եղել (>50%), ի համեմատ մարմնի զանգվածի կորուստի (մոտավորապես 35%): Այս տվյալներից կարելի է եզրակացնել, որ սրտամկանը ավելի ընկալունակ է կատաբոլիկ ազդակների նկատմամբ, քան կմախքային մկանը [Springer J et al., 2014]: Հետևաբար, սրտամկանի ռեմոդելավորման գործընթացը որոշ չափով նմանվում է առնետի մոդելին և ՔԿ-ի հետևանքով մահացած քաղցկեղով հիվանդների մոտ նկարագրված գործընթացին:

Սրտամկանի դիսֆունկցիան հանդիսանում է սրտամկանի ատրոֆիայի և ֆիբրոզի մոլեկուլային փոփոխությունների ֆիզիոլոգիական հետևանք: Սրտամկանում կծկողական բջիջների քանակի և որակի նվազման հետևանքով զարգանում է սիստոլիկ դիսֆունկցիա, իսկ կարդիոմիոցիտների փոխարինումը ֆիբրոտիկ հյուսվածքով հանգեցնում է սրտամկանի դիաստոլիկ ռելաքսացիայի վատթարացմանը [Sweeney M et al., 2017]: Բացահայտվել է, որ քաղցկեղի հետևանքով զարգանում է սրտամկանի հիպոտրոֆիա, որը տարբերվում է ՍԱ-ն արդյունքում զարգացած սրտային կախեքսիայից, որը բնորոշվում է ՁՓ-ի հիպերտրոֆիայով և դիլատացիայով [Swynghedauw, 1999; Von Haehling et al., 2009; Springer et al., 2014]:

Իրականացված փորձարարական հետազոտության արդյունքներն առաջ են բերում մի շարք հարցադրումներ: Սուր ատրոֆիան ազդում է բոլոր ուսումնասիրված օրգանների վրա, ներառյալ բոլոր կմախքային մկանների խմբերը, ճարպային

հյուսվածքը և լյարդը: Նման բազմաօրգան ատրոֆիայի դիտարկումը բարձրացնում է հավանականությունը, որ մյուս օրգանների դիսֆունկցիան, այլ ոչ ինքնին ուռուցքը, նպաստում է սրտամկանի դիսֆունկցիային [Groarke JD et al., 2013]:

Առնետի հեպատոմայի մոդելում կախեքսիայի սուր սկիզբը և արագ զարգացումը [Springer J et al., 2014] պարտադիր նման չէ խրոնիկ հյուսվածքին, որը դիտվում է ՔԿ-ով հիվանդների մոտ [Johns N et al., 2013]: Բացի դրանից, այս մոդելները չեն կարող արտացոլել ուռուցքային հիվանդների կլինիկական բարդությունը, որը հաճախ պայմանավորված է տարիքով, ուղեկցող հիվանդություններով և նախորդող, ինչպես նաև միաժամանակյա ցիտոտոքսիկ թերապիայով [Groarke JD et al., 2013]:

Քաղցկեղի փորձարարական մոդելներում նշված բարդությունների դերը գնահատելու հնարավորության պակասը սրտամկանի ատրոֆիայի և դիսֆունկցիայի զարգացման գործընթացում, սահմանափակում է նախակլինիկական հետազոտությունների արդյունքների իմաստավորված ու լիարժեք ընդհանրացումը [Groarke JD et al., 2013]:

ՔԿ-ի ազդեցությունը սրտամկանի ֆունկցիայի և կառուցվածքի վրա հետազոտվել է արու CD2F1 մկների մոտ, պատվաստված հաստ աղու-26 ադենոկարցինոմայի (C26) բջիջներով [Tian M et al., 2010; 2011]: Արդյունքները ցույց են տվել, որ սրտի ֆունկցիան, որը չափվել է ֆրակցիոն կրճատմամբ *in vivo* տրանսթորակալ էխոՍԳ-ն միջոցով, սրտի ռիթմի հաճախականությունը և ՁՓ-ի պատի հաստության ցուցանիշները նշանակալիորեն նվազել են, ի համեմատ ստուգիչ մկների: Շարժահաղորդվող էլեկտրոնային մանրադիտակի օգնությամբ հեղինակները նաև հայտնաբերել են ֆիբրոզի առկայություն ուռուցքակիր մկների սրտամկանում և միոկարդի կառուցվածքի վնասում:

ՔԿ-ով մկների մոտ սրտամկանի ատրոֆիան դրսևորվել է սրտային միոֆիբրիլյար սպիտակուցների, միոզինային ծանր շղթայի (MHC) և տրոպոնին I-ի նվազած քանակությամբ, ավելացած սպիտակուցի ուբիկվիտինացիայով և MHC սպիտակուցի մակարդակների կազմի փոփոխությամբ, որը բացահայտվել է MHC α (մեծահասակների իզոմեր) նվազեցմամբ և MHC β (պտղի իզոմեր) ցուցանիշների ավելացմամբ, որն ասոցացվում է ՍԱ-ն հետ [Tian M et al., 2011]: Կախեկտիկ մկների մոտ հեղինակները

նաև նկատել են սրտամկանի ռեմոդելավորման գենի էքսպրեսիա, ներառյալ ուղեղային նատրիուրետիկ պեպտիդի (ՈՒՆՊ) ավելացում և c-fos, պերօքսիսոմ պրոլիֆերատոր-ակտիվացված ռեցեպտոր ալֆա-ի (PPAR α) և նրա պատասխան գենի՝ կարնիտին պալմիտոյլտրանսֆերազա I β -ի (CPT1 β) նվազում:

Քսյուլի և համահեղինակների [Xu H et al., 2011] համանման հետազոտության մեջ, սպիտակուցի քայքայման բիոմարկերների էքսպրեսիան բարձրացել է հաստ աղու-26 ուռուցքով էզ CD2F1 մկների սրտամկանում, որը պատճառ է դարձել էխոսրտագրությամբ գնահատված ՁՓ-ի սիստոլիկ դիսֆունկցիայի և դիաստոլիկ հետին պատի հաստության նվազեցման: Ուռուցքային աճը բացասաբար է ազդել սրտամկանի վրա, որը դրսևորվել է բջիջների կծկման և թուլացման ժամանակ կարդիոմիոցիտների ֆունկցիայի վնասմամբ:

3.2. Կլինիկական տվյալների վերլուծություն և քննարկում

3.2.1. Լաբորատոր ցուցանիշներ

Քաղցկեղով և ստուգիչ խմբի հիվանդների լաբորատոր ցուցանիշները ներկայացված են Աղյուսակ 3-ում:

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 (Աղյուսակ 3):

Կրեատինինի մակարդակը կախեկտիկ հիվանդների մոտ զգալիորեն ցածր է եղել ի համեմատ առողջ ստուգիչ խմբի (1.04 ± 0.97 մգ/դլ, ի համեմատ 1.52 ± 1.15 մգ/դլ, $p < 0.01$):

Պլազմայի ալբումինի մակարդակը ստուգիչ սուբյեկտների մոտ ավելի ցածր է եղել, ի համեմատ կախեկտիկ (2.95 ± 0.62 գ/դլ, ի համեմատ 2.38 ± 0.82 գ/դլ, $p < 0.05$) և ոչ-կախեկտիկ անհատների (3.14 ± 0.67 գ/դլ, ի համեմատ 2.38 ± 0.82 գ/դլ, $p < 0.001$):

Նմանապես, պլազմայի ընդհանուր սպիտակուցի մակարդակը զգալիորեն ավելի բարձր է եղել կախեկտիկ (6.78 ± 1.03 գ/դլ, ի համեմատ 4.93 ± 1.46 գ/դլ, $p < 0.001$) և ոչ-

կախետիկ հիվանդների մոտ (6.08 ± 1.27 գ/դլ, ի համեմատ 4.93 ± 1.46 գ/դլ, $p < 0.01$) ի համեմատ ստուգիչ խմբի (Նկար 9ա, բ):

Բացահայտվել է թրոմբոցիտների զգալիորեն ավելի ցածր մակարդակ ստուգիչ անհատների մոտ, ի համեմատ կախետիկ (166.78 ± 109.59 նլ⁻¹, ի համեմատ 297.84 ± 176.1 նլ⁻¹, $p < 0.01$) և ոչ-կախետիկ (ի համեմատ 258.18 ± 151.12 նլ⁻¹, $p < 0.05$) հիվանդների:

Արյան պլազմայում գամմա-գլյուտամիլ տրանսֆերազա ֆերմենտի (ԳԳՏ) մակարդակը նույնպես տարբերվել է ոչ-կախետիկ և ստուգիչ խմբերի միջև (324.4 ± 239.91 Մ/լ, ի համեմատ 132.96 ± 200.00 Մ/լ, $p < 0.05$):

Կախետիկ հիվանդների մոտ բացահայտվել է զգալիորեն ավելի ցածր էրիթրոցիտների բաշխման լայնություն (RDW) ի համեմատ ոչ-կախետիկ դեպքերի ($15.94 \pm 2.35\%$, ի համեմատ $17.1 \pm 2.98\%$, $p < 0.05$):

Կախետիկ և ոչ-կախետիկ ենթախմբերի հիվանդների մնացած լաբորատոր ցուցանիշների միջև որևէ տարբերություններ չեն հայտնաբերվել (Աղյուսակ 3):

Աղյուսակ 3

Կախետիկ, ոչ-կախետիկ և ստուգիչ հիվանդների լաբորատոր տվյալները

Լաբորատոր ցուցանիշ	Ստուգիչ խումբ (n=32)	Կախետիկ խումբ (n=54)	Ոչ-կախետիկ խումբ (n=123)
Տարիք (տ.)	56.26 ± 15.8	$64.66 \pm 10.79^{**}$	$63.86 \pm 16.14^{**}$
Սեռ (Տ/Կ)	24/18	36/18	75/48
ՄՋՑ (կգ/մ ²)	28.41 ± 5.86	$21.81 \pm 4.03^{***}$	$27.82 \pm 5.60^{†††}$
Նատրիում (մմոլ/լ)	138.17 ± 6.58 (28)	134.12 ± 5.08 (40)*	136.21 ± 5.36 (61)
Կալիում (մմոլ/լ)	4.13 ± 0.65 (29)	3.99 ± 0.57 (40)	4.1 ± 0.62 (63)
Կրեատինին (մգ/դլ)	1.52 ± 1.15 (31)	1.04 ± 0.97 (44)##	1.18 ± 0.90 (78)
Միզանյութ (մգ/դլ)	72.32 ± 53.11 (31)	52.6 ± 31.6 (34)	65.6 ± 58.87 (61)

Աղյուսակ 3
(շարունակություն)

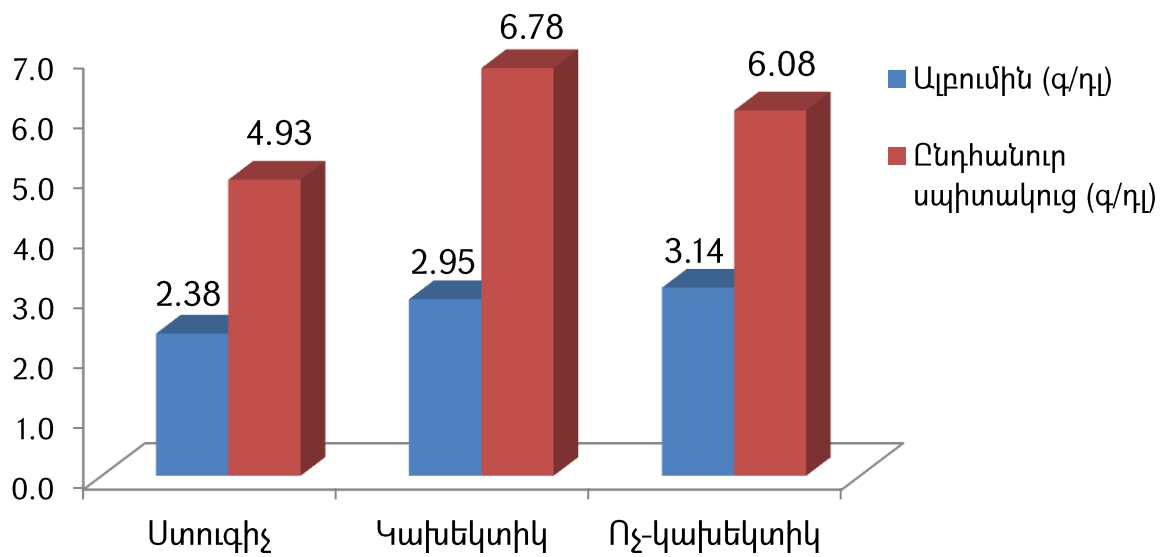
Միզաթթու (մգ/դլ)	5.56 ± 4.81 (8)	4.57 ± 3.58 (13)	6.41 ± 3.06 (15)
Բիլիռուբին (մգ/դլ)	2.43 ± 5.86 (24)	3.62 ± 5.18 (24)	2.57 ± 3.89 (55)
Ալբումին (գ/դլ)	2.38 ± 0.82 (22)	2.95 ± 0.62 (22)*	3.14 ± 0.67 (34)***
Ընդհանուր սպիտակուց (գ/դլ)	4.93 ± 1.46 (24)	6.78 ± 1.03 (20)***	6.08 ± 1.27 (40)**
CRP (մգ/լ)	12.72 ± 12.05 (29)	10.08 ± 7.35 (34)	8.35 ± 7.34 (61)
ԱլԱՏ (Մ/լ)	408.36 ± 1295.23 (28)	41.37 ± 37.7 (38)	106.79 ± 334.6 (61)
ԱսԱՏ (Մ/լ)	770.62 ± 2488.11 (26)	72.7 ± 95.79 (40)	96.82 ± 130.78 (62)
ԹԽՀ (մՄ/լ)	1.23 ± 1.20 (20)	1.59 ± 1.39 (16)	1.19 ± 1.18 (27)
Հեմոգլոբին (գ/դլ)	10.78 ± 2.60 (32)	10.73 ± 1.97 (45)	11.05 ± 1.90 (76)
Հեմատոկրիտ (լ/լ)	0.33 ± 0.071 (32)	0.32 ± 0.06 (45)	0.34 ± 0.052 (76)
Էրիթրոցիտներ (պլ ⁻¹)	3.58 ± 0.71 (32)	3.64 ± 0.69 (45)	3.76 ± 0.63 (76)
Լեյկոցիտներ (նլ ⁻¹)	14.62 ± 13.99 (32)	11.46 ± 6.12 (45)	11.07 ± 5.44 (76)
Թրոմբոցիտներ (նլ ⁻¹)	166.78 ± 109.59 (32)	297.84 ± 176.1 (45)**	258.18 ± 151.12 (76)*
RDW (%)	15.66 ± 3.50 (31)	15.94 ± 2.35 (20)#	17.1 ± 2.98 (29)
ԳԳՏ (Մ/լ)	132.96 ± 200.00 (24)	216.8 ± 251.09 (18)	324.4 ± 239.91 (18)*

ԹԽՀ-թիրոիդ խթանող հորմոն; *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001, ի համեմատ ստուգիչ խմբի; #p<0.05, ##p<0.01 կախեկտիկ, ոչ-կախեկտիկ և ստուգիչ խմբերի միջև; †††p<0.001 կախեկտիկ, ի համեմատ ոչ-կախեկտիկ խմբի. P-ի արժեքները վերաբերում են ANOVA թեստին երեք խմբերի միջև

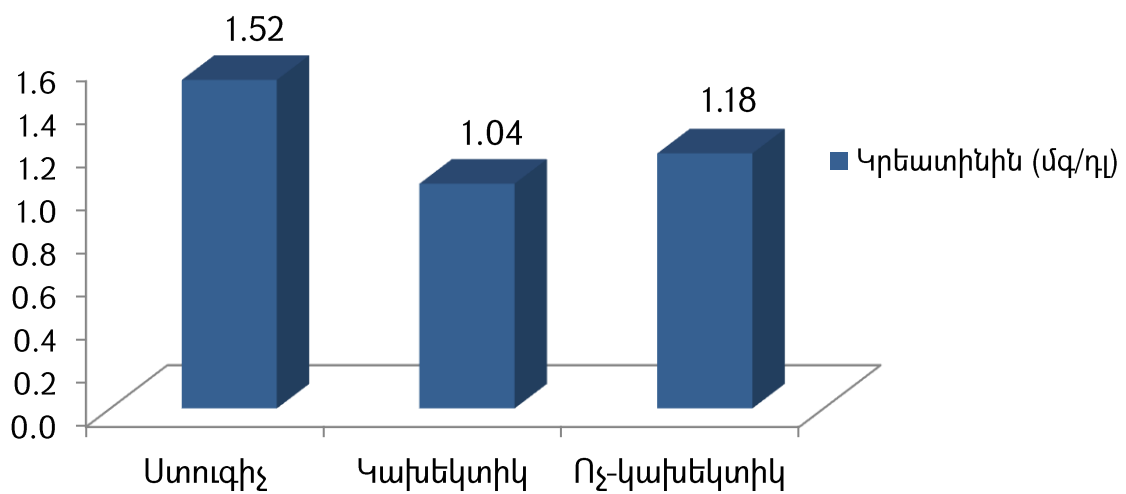
Ավելին, ուսումնասիրությունների ընթացքում հնարավոր չի եղել ձեռք բերել բոլոր խմբերի արյան լաբորատոր հետազոտության տվյալները մահվանից հավասար ժամանակահատված առաջ, քանի որ ստուգիչ անհատների համար հասանելի են եղել

միայն վերջին ներհիվանդանոցային բուժման կլինիկական տվյալները՝ մահվանից մեկ շաբաթից մինչև մի քանի ամիս առաջ: Որոշ ցուցանիշների բացակայությունը պայմանավորված է եղել նաև այն հանգամանքով, որ դրանք չեն որոշվել լաբորատոր հետազոտությունների ժամանակ:

Նկար 9 ա. Ալբումինի և ընդհանուր սպիտակուցի մակարդակը արյան պլազմայում կախեկտիկ, ոչ-կախեկտիկ և ստուգիչ անհատների մոտ



Նկար 9 բ. Կրեատինինի մակարդակը արյան պլազմայում կախեկտիկ, ոչ-կախեկտիկ և ստուգիչ անհատների մոտ



3.2.2. Սիրտ-անոթային դեղորայքային բուժում

Հետազոտվող բոլոր հիվանդների ստացած սիրտ-անոթային դեղորայքային բուժման տվյալները ներկայացված են Աղյուսակ 4-ում: Վերլուծության արդյունքում բացահայտվել է զգալի տարբերություն քաղցկեղով և ստուգիչ խմբերի անհատների բուժման միջև:

Դեղորայքային բուժումը β -պաշարիչներով (26.6%, ի համեմատ 53.1%, $p < 0.01$), Ca-ական անցուղիների ներհակորդներով (10.7%, ի համեմատ 28.1%, $p < 0.01$), միզամուղներով (32.2%, ի համեմատ 81.2%, $p < 0.0001$), սրտային գլիկոզիդներով (7.9%, ի համեմատ 21.9%, $p < 0.05$) և գլյուկոկորտիկոիդներով (26.6%, ի համեմատ 78.1%, $p < 0.0001$) հավաստիորեն տարբերվել է երկու խմբերի միջև (Աղյուսակ 4):

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 ($p < 0.0001$), գլյուկոկորտիկոիդներով ($p < 0.0001$) և α_1 -ընկալիչների անտագոնիստներով ($p < 0.05$) բուժման հետ (Աղյուսակ 4):

Սրտային գլիկոզիդներով և ոչ-ստերոիդային հակաբորբոքային դեղերով (ՈՍՀԲ) բուժման տվյալները տարբերվել են կախեկտիկ և ստուգիչ խմբերի միջև (երկու դեպքում, $p < 0.01$): Կախեկտիկ և ոչ-կախեկտիկ հիվանդների միջև սիրտ-անոթային դեղորայքային բուժման հետ կապված որևէ տարբերություն չի հայտնաբերվել (Աղյուսակ 4):

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 (Նկար 10):

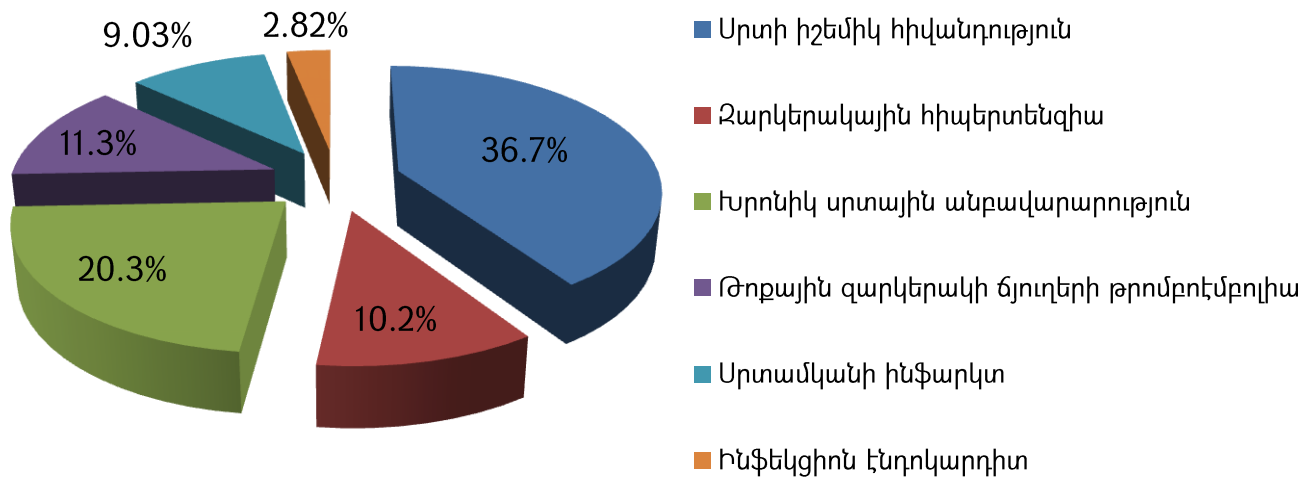
Հայտնի է, որ սիրտ-անոթային ռիսկի գործոնները, ինչպես նաև նախապես գոյություն ունեցող ՍԱ-ը, կարող են մեծացնել կախեքսիայի նկատմամբ սրտամկանի զգայնությունը և բարձրացնել սրտային կախեքսիայի դրսևորման հաճախականությունը [Kazemi-Bajestani SM et al., 2014]:

Քաղցկեղով և ստուգիչ խմբերի հիվանդների սիրտ-անոթային դեղորայքային բուժման տվյալները

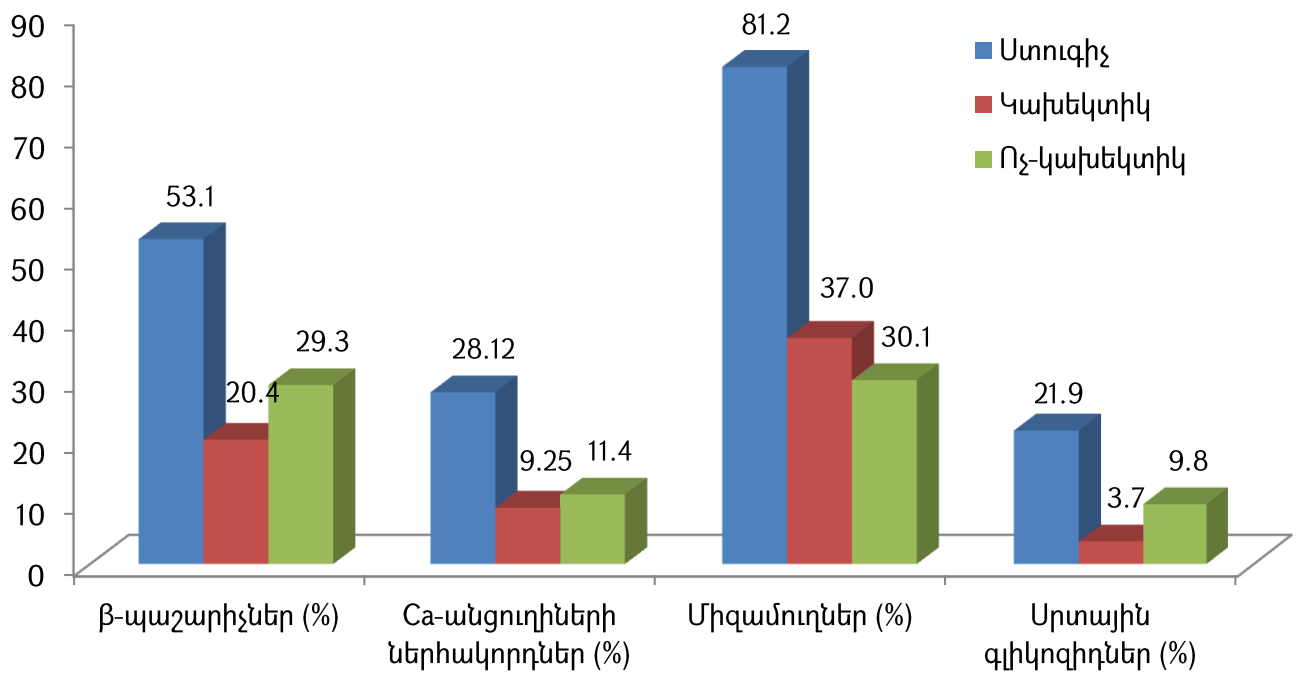
Դեղորայքի խումբ N (%)	Ստուգիչ խումբ (n= 32)	Քաղցկեղի դեպքեր (n = 177)	Ոչ- կախեկտիկ դեպքեր (n = 123)	Կախեկտիկ դեպքեր (n= 54)
ԱՓՖ-ի պաշարիչներ	10 (31.2)	35 (19.8)	25 (20.3)	10 (18.5)
ԱՏ II ընկալիչների պաշարիչներ	1(3.12)	18 (10.2)	15 (12.2)	3 (5.6)
β-պաշարիչներ	17 (53.1)	47 (26.6)**	36 (29.3)†	11 (20.4)##
Ca-ական անցուղիների ներհակորդներ	9 (28.12)	19 (10.7)**	14 (11.4)†	5 (9.25)‡
Միզամուղներ	26 (81.2)	57 (32.2)****	37 (30.1)†††	20 (37.04)####
Ալդոստերոնի անտագոնիստներ	1 (3.12)	14 (7.9)	7 (5.7)	7 (12.96)
Նիտրատներ	5 (15.6)	12 (6.8)	7 (5.7)	5 (9.26)
Սրտային գլիկոզիդներ	7 (21.9)	14 (7.9)*	12 (9.8)	2 (3.70)##
ՈՍՀԲ	9 (28.12)	74 (41.8)	43 (34.9)	31 (57.4)##
Գլյուկոկորտիկոստերոիդներ	25 (78.1)	47 (26.6)****	29 (23.6)†††	18 (33.3)####
Կենտր. α ₂ - ընկալիչների ազոնիստներ	1 (3.125)	6 (3.4)	3 (2.4)	3 (5.6)
α-ընկալիչների պաշարիչներ	-	1 (0.56)	-	1 (1.85)
α ₁ -ադրենոլինկալիչների անտագոնիստներ	3 (9.4)	1 (0.56)***	1 (0.8)††	-

Chi-քառակուսի P-ի արժեքները վերաբերում են *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001, ****p<0.0001 բոլոր քաղցկեղի դեպքերը, ի համեմատ ստուգիչ խմբի; #p<0.05, ##p<0.01, ###p<0.001, ####p<0.0001 կախեկտիկ անհատները, ի համեմատ ստուգիչ խմբի; †p<0.05, ††p<0.01, †††p<0.001, ††††p<0.0001 ոչ-կախեկտիկ, ի համեմատ ստուգիչ անհատների

Նկար 10. Ուղեկցող սիրտ-անոթային հիվանդությունները քաղցկեղով հիվանդների մոտ



Նկար 11. Քաղցկեղով և ստուգիչ անհատների սիրտ-անոթային դեղորայքային բուժումը



Քաղցկեղով հիվանդների սիրտ-անոթային դեղորայքային բուժման տվյալները տարբերվել են առողջ՝ ստուգիչ խմբի անհատների տվյալներից: Վերջիններս, ի համեմատ կախսեկտիկ և ոչ-կախսեկտիկ հիվանդների, ստացել են ավելի մեծ թվով դեղամիջոցներ, որը պայմանավորված է եղել հիվանդների մահվանից առաջ սիրտ-

անոթային դեղերով և ստերոիդներով ներհիվանդանոցային սիմպտոմատիկ բուժմամբ, որը չէր կարող էական ազդեցություն ունենալ սրտամկանի ֆունկցիայի վրա (Նկար 11):

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, կարելի է եզրակացնել, որ քաղցկեղով հիվանդների մոտ ուղեկցող խրոնիկ սիրտ-անոթային հիվանդությունների դեղորայքային բուժումը չի կանխարգելել քաղցկեղի հետևանքով սրտամկանի ատրոֆիայի զարգացման գործընթացը:

Ուսումնասիրված աղեստամոքսային տրակտի քաղցկեղով հիվանդների մոտ նախկինում 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]:

Աղեստամոքսային տրակտի քաղցկեղով ուսումնասիրված հիվանդների մոտ հետազոտվել են սիրտ-անոթային ֆունկցիայի ցուցանիշները և համեմատվել խրոնիկ ՍԱ-մբ և ստուգիչ խմբի հիվանդների համանման ցուցանիշների հետ [Cramer et al., 2014]:

Բացահայտվել է, որ ՁՓ-ի արտամղման ֆրակցիան (59.4%, ի համեմատ 62.5%) և ֆիզիկական տոլերանտության մակարդակը՝ գնահատված թթվածնի առավելագույն սպառմամբ (peak VO_2) (21.8 մլ/կգ/ր, ի համեմատ 28.0 մլ/կգ/ր), ինչպես նաև սրտի ռիթմի փոփոխականության ցուցանիշները նվազել են կոլոռեկտալ քաղցկեղով հիվանդների մոտ, ի համեմատ ստուգիչ խմբի: Այս հիվանդների մոտ հայտնաբերվել է նաև էնդոթելին կախյալ C-տերմինալ պրո-էնդոթելին-1-ի (CT-proET-1) բարձր մակարդակ [Cramer et al., 2014]: Այս հիվանդների էխոկարդիոգրաֆիկ հետազոտության ընթացքում գնահատվել է ՁՓ-ի արտամղման ֆրակցիան, ՁՓ-ի վերջնասիստոլիկ և վերջնադիաստոլիկ ծավալը, իսկ ՁՓ-ի զանգվածը հաշվարկվել է համաձայն Ամերիկյան էխոսրտագրության Ասոցիացիայի ուղեցույցների [Lang RM et al., 2005]:

Էխոկարդիոգրաֆիկ ցուցանիշները և սրտային բիոմարկերները խրոնիկ ՍԱ-մբ, կոլոռեկտալ քաղցկեղով և ստուգիչ հիվանդների մոտ [ըստ Cramer et al., 2014]

Հետազոտված ցուցանիշներ	Ստուգիչ խումբ (n=51)	Կոլոռեկտալ քաղցկեղ (n=50)	Խրոնիկ ՍԱ (n=51)	P-արժեք*
Տարիք	61.3 ± 11.2	59.9 ± 12.0	63.5 ± 10.9	0.26
Մարմնի զանգվածի ցուցանիշ (կգ/մ ²)	24.9 ± 3.3	25.5 ± 5.2§	27.5 ± 5.0	0.02
Սրտի զարկերի հաճախականություն (րոպե ⁻¹)	64.7 ± 12.3	73.0 ± 10.9†‡	64.6 ± 11.2	0.0002
ՁՓ-ի վերջնադիաստոլիկ ծավալի ինդեքս, մլ/մ ²	41.4 (32.3–56.4)	46.7 (39.8–56.3)#	70.8 (49.7–97.3)¶	<0.0001
ՁՓ-ի վերջնասիստոլիկ ծավալի ինդեքս, մլ/մ ²	16.4 (10.6–23.0)	19.6 (13.4–25.6)‡#	45.5 (32.8–71.9)¶	<0.0001
ՁՓ-ի զանգվածի ինդեքս, գ/մ ²	84.8 (71.8–112.5)	87.5 (70.9–97.6)	143.7 (113.6–175.9)§	0.0006
CT-proET-1, պմոլ/լ	42.7 ± 14.6	55.7 ± 22.7	—	0.005
Կոպեպտին, պմոլ/լ	4.1 (2.9–6.3)	5.7 (3.9–11.1)	—	0.01
hsCRP, մգ/լ	—	5.4 (1.8–13.4)	2.9 (1.4–4.4)	0.01
hsTnT, պգ/մլ	5.0 (4.0–5.7)	6.0 (4.0–8.2)#	17 (11–23)¶	<0.001

CT-proET-1-C-տերմինալ պրո-էնդոթելին-1; hsCRP-գերզգայուն C-ռեակտիվ սպիտակուց; hsTnT-գերզգայուն տրոպոնին T. †p<0.001 vs. խրոնիկ ՍԱ-մբ հիվանդների. ‡p<0.001 vs. ստուգիչ հիվանդների. §p<0.05 vs. խրոնիկ ՍԱ-մբ հիվանդների. ||p<0.01 ի համեմատ ստուգիչ խմբի. ¶p<0.05 vs. ստուգիչ խմբի. #p<0.01 vs. խրոնիկ ՍԱ-մբ հիվանդների. *P-ի արժեքները վերաբերում են ANOVA թեստին կամ Chi-քառակուսի գործակցին

Ինչ վերաբերվում է ՁՓ-ի զանգվածի ինդեքսին, ապա այն հաշվարկվել է ՁՓ զանգվածի և մարմնի մակերեսի հարաբերակցությամբ: Ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության թեստն իրականացվել է ըստ Բոյուսի պրոտոկոլի և գնահատվել թթվածնի առավելագույն սպառումը (մլ/կգ/րոպե) [Cramer et al., 2014]:

Կոլոռեկտալ քաղցկեղով հիվանդների մոտ հանգիստ պայմաններում գրանցվել է սրտի զարկերի հաճախականության նշանակալի ավելացում (73.0 ± 10.9 ռոպե $^{-1}$), ի համեմատ խրոնիկ ՍԱ-մբ և ստուգիչ խմբի հիվանդների (Աղյուսակ 5ա):

Այս հիվանդների մոտ հայտնաբերվել է նաև գերզգայուն C-ռեակտիվ սպիտակուցի (hsCRP) բարձր մակարդակ՝ ի համեմատ խրոնիկ ՍԱ-մբ հիվանդների և CT-proET-1 և կոպեպտին բիոմարկերների մակարդակների նշանակալի բարձրացում՝ ի համեմատ ստուգիչ խմբի: Քիմիաթերապիա ստացած քաղցկեղով հիվանդների մոտ հայտնաբերվել է նաև գերզգայուն տրոպոնին T (hsTnT) մակարդակի բարձրացում [7.0 (4.0–10.5) պգ/մլ] ի համեմատ ստուգիչի [5.0 (4.0–5.7) պգ/մլ] (Աղյուսակ 5բ):

Բացահայտվել է նաև, որ կոլոռեկտալ քաղցկեղով և խրոնիկ ՍԱ-մբ հիվանդների մոտ ՁՓ-ի արտամղման ֆրակցիան զգալիորեն նվազել է [Cramer et al., 2014]: Խրոնիկ ՍԱ-մբ հիվանդների մոտ ավելացել է ՁՓ-ի վերջնասիստոլիկ ծավալի ինդեքսը [45.5 (32.8–71.9)], ի համեմատ ստուգիչ խմբի [16.4 (10.6–23.0)], իսկ ՁՓ-ի զանգվածի ինդեքսը՝ ի համեմատ ստուգիչ և քաղցկեղով հիվանդների (Աղյուսակ 5ա):

Կոլոռեկտալ քաղցկեղով և ստուգիչ հիվանդների ՁՓ-ի դիաստոլիկ ֆունկցիայի ցուցանիշների միջև որևէ տարբերություն չի հայտնաբերվել [Cramer et al., 2014]:

Խրոնիկ ՍԱ-մբ և կոլոռեկտալ քաղցկեղով հիվանդները ցուցաբերել են ֆիզիկական տոլերանտության զգալիորեն ավելի ցածր մակարդակ, ի համեմատ ստուգիչի [Cramer et al., 2014]: Քաղցկեղով այն հիվանդների մոտ, որոնք չեն ստացել քիմիաթերապիա, բացահայտվել է peak $\dot{V}O_2$ -ի և ՁՓ-ի արտամղման ֆրակցիայի նշանակալի նվազում (համապատասխանաբար՝ 23.4 ± 4.3 մլ/կգ/ր և $58.9 \pm 4.5\%$)՝ ի համեմատ ստուգիչ խմբի (28.0 ± 7.0 մլ/կգ/ր և $62.5 \pm 5.7\%$) (Աղյուսակ 5բ):

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

Հետազոտված ցուցանիշներ	Ստուգիչ խումբ (n=51)	Քիմիաթերապիա չստացած հիվանդներ (n=24)	Քիմիաթերապիա 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. քիմիաթերապիա ստացած հիվանդների. §p<0.05 vs. ստուգիչ խմբի. ||p<0.05 vs. ստուգիչ խմբի. ¶p<0.05 vs. քիմիաթերապիա ստացող հիվանդների. *P-ի արժեքները վերաբերում են ANOVA թեստին կամ Chi-քառակուսի գործակցին

Ստացված տվյալները ցույց են տալիս, որ կոլոռեկտալ քաղցկեղով հիվանդների ֆիզիկական ակտիվության մակարդակը զգալիորեն նվազում է, ի համեմատ նույն տարիքային խմբի ստուգիչ հիվանդների: Ավելին, նրանց մոտ հայտնաբերվել է նաև ՁՓ-ի արտամղման ֆրակցիայի չափավոր, բայց վիճակագրորեն հավաստի նվազում, որը վկայում է սրտամկանի սիստոլիկ դիսֆունկցիայի զարգացման մասին:

Անկախ քիմիաթերապիայի առկայությունից, կոլոռեկտալ քաղցկեղով հիվանդների մոտ բացահայտվել է սպիրոէրգոմետրիայով գնահատված ֆիզիկական

տողերանտության նշանակալի նվազում: Այն կարող է պայմանավորված լինել մի շարք ախտաբանական գործընթացներով. ՁՓ-ի արտամղման ֆրակցիայի և սրտի ռիթմի փոփոխականության նշանակալի նվազմամբ, բորբոքային պրոցեսների ակտիվացմամբ և էնդոթելիալ դիսֆունկցիայով, որը դրսևորվել է CT-proET-1-ի մակարդակի բարձրացմամբ [Cramer et al., 2014]: Վերջինս հանդիսանում է հզոր անոթասեղմիչ պեպտիդ, որը հիմնականում արտադրվում է էնդոթելիալ բջիջների կողմից [Brunner F et al., 2006; Marasciulo FL et al., 2006]:

Այսպիսով, չնայած կոլոռեկտալ քաղցկեղով հիվանդների մոտ, անկախ քիմիաթերապիայի առկայությունից, հայտնաբերվել է սիրտ-անոթային ֆունկցիայի ցուցանիշների վատթարացում, էխոկարդիոգրաֆիկ ցուցանիշների նշանակալի փոփոխություններ չեն գրանցվել: Նրանց մոտ առավել արտահայտված փոփոխություններ դիտվել են քիմիաթերապևտիկ բուժումը սկսելուց հետո: Ավելին, այս հիվանդների մոտ, հանգստի վիճակում, դիտվել է սրտի զարկերի հաճախականության ավելացում՝ ի համեմատ խրոնիկ ՍԱ-մբ կամ ստուգիչ հիվանդների, որը ՁՓ-ի նորմալ սիստոլիկ ֆունկցիայի առկայության դեպքում, կարող է հանդիսանալ սրտամկանի վնասման առաջին ախտանիշ [Senkus E, Jassem], 2011; Cramer et al., 2014]:

Կլինիկական տեսանկյունից, ստացված արդյունքները թույլ են տվել հեղինակներին մեկնաբանել կոլոռեկտալ քաղցկեղով հիվանդների ֆիզիկական տողերանտության նվազումը: Այսպես, թե՛ քաղցկեղով և թե՛ խրոնիկ ՍԱ-մբ հիվանդների մոտ զարգանում է համակարգային բորբոքում և էնդոթելիալ դիսֆունկցիա, որը կարող է հանգեցնել սիրտ-անոթային ֆունկցիայի վատթարացման: Ի հակադրություն խրոնիկ ՍԱ-մբ հիվանդների, կոլոռեկտալ քաղցկեղով հիվանդների մոտ դիտվում է ՁՓ-ի արտամղման ֆրակցիայի չափավոր նվազում, մինչդեռ ֆիզիկական ակտիվության և սրտի ռիթմի փոփոխականության նվազում դիտվում է երկու խմբերի մոտ: Այստեղից բխում է, որ խրոնիկ ՍԱ-մբ և կոլոռեկտալ քաղցկեղով հիվանդների մոտ կարող են զարգանալ համանման կլինիկական ախտանիշներ, ինչպիսին են հևոցը և դյուրիոզնացությունը: Այսպիսով, քիմիաթերապիայով բուժված և չբուժված կոլոռեկտալ քաղցկեղով հիվանդների մոտ զարգանում է ֆիզիկական

տողերանտության, ՁՓ-ի արտամղման ֆրակցիայի և սրտի ռիթմի փոփոխականության ցուցանիշների վատթարացում, որը վկայում է սիրտ-անոթային ֆունկցիայի ախտահարման մասին: Առաջարկվում է հետազայում ուսումնասիրել քաղցկեղով հիվանդների բուժումը β -պաշարիչներով կամ ԱՓՖ-ի պաշարիչներով, որոնք կարող են դրական ազդեցություն ունենալ սրտի ռիթմի փոփոխականության և էնդոթելիալ ֆունկցիայի վրա [Cramer et al., 2014]:

3.2.3. Հակաքաղցկեղային բուժում

Քաղցկեղով հիվանդների քիմիաթերապևտիկ և ճառագայթային բուժման տվյալները ամփոփված են Աղյուսակ 6-ում:

Կապված ընդհանուր քիմիաթերապիայի (81.5% vs. 42.3%, $p < 0.0001$), ճառագայթային բուժման (33.3%, ի համեմատ 17.1%; $p < 0.05$), և կոմբինացված ռադիո- և քիմիաթերապիայի (29.6%, ի համեմատ 13.0%; $p < 0.01$) հետ կախեկտիկ անհատների թիվը, ի համեմատ ոչ-կախեկտիկ հիվանդների, եղել է ավելի բարձր (Աղյուսակ 6ա):

Աղյուսակ 6ա

Ուսումնասիրվող հիվանդների հակաքաղցկեղային բուժման սխեման

Քաղցկեղի բուժում	Քաղցկեղի դեպքեր (n=177)	Կախեկտիկ խումբ (n=54)	Ոչ-կախեկտիկ խումբ (n=123)	P-արժեք ¹
Քիմիաթերապիա, 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-քիմիաթերապիա, n (%)	32 (18.1%)	16 (29.6%)	16 (13.0%)	<0.01

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

Յուրաքանչյուր դեղորայքային խմբի համար, կախեկտիկ հիվանդների թիվը եղել է բարձր, ի համեմատ ոչ-կախեկտիկ հիվանդների, մասնավորապես տոպոիզոմերազայի պաշարիչներով (20.4%, ի համեմատ 7.32%, $p < 0.05$), նուկլեոզիդային մետաբոլիկ պաշարիչներով (44.4%, ի համեմատ 21.9%, $p < 0.01$),

պլատին պարունակող դեղերով (55.6%, ի համեմատ 14.6%, $p < 0.0001$), տաքսաններով (14.8%, ի համեմատ 3.25%, $p < 0.01$), անտրացիկլինի տոպոիզոմերազային պաշարիչներով (9.26%, ի համեմատ 2.44%, $p < 0.05$) և սոմատոստատինի անալոգով (5.6%, ի համեմատ 0.81%, $p = 0.05$) բուժման դեպքերում (Աղյուսակ 6բ):

Մի շարք հեղինակների կողմից իրականացված փորձերի արդյունքում ենթադրվել է, որ ՔԿ-ն բերում է սրտամկանի ատրոֆիայի և ՍԱ-ն զարգացմանը, որն իր հերթին կարող է հանգեցնել սրտային կախեքսիայի՝ նպաստելով հիվանդության ծանրության խորացմանը [Kazemi-Bajestani SM et al., 2014]: Նրանք նշում են, որ ուղեկցող հիվանդությունները և քիմիաթերապևտիկ բուժումը համարվում են կարևոր գործոններ, որոնք կարող են նպաստել կախեկտիկ հիվանդների մոտ սրտամկանի դիսֆունկցիայի զարգացմանը: Վերջիններիս մոտ, կարդիոտոքսիկ քիմիաթերապևտիկ կարող է իր հերթին բերել սրտամկանի դիսֆունկցիայի և ՍԱ-ն զարգացման: Այս դեպքում, սրտամկանի ֆունկցիայի վնասումը առաջանում է կախեքսիայի և քիմիաթերապևտիկ դեղերի կարդիոտոքսիկության արդյունքում [Kazemi-Bajestani SM et al., 2014]:

Ճառագայթային բուժումը, որը նույնպես հաճախ կիրառվում է քաղցկեղի բուժման նպատակով, ունի կարդիոտոքսիկ ազդեցություն և կարող է պոտենցիալ մեծացնել քիմիաթերապևտիկ դեղերի կարդիոտոքսիկությունը [Tan TC, Scherrer-Crosbie M, 2014]:

Կարդիոտոքսիկության կլինիկական դրսևորումները տարբերվում են, կախված կիրառվող քիմիաթերապևտիկ դեղի տեսակից: Կանգային ՍԱ-ը և ՁՓ-ի դիսֆունկցիան ասոցացվում են անտրացիկլինների կիրառության հետ, անամնեզում սրտային հիվանդություններ ունեցողների մոտ և միջնորմի ճառագայթումից հետո [Yeh ET et al., 2004]: Կարդիոտոքսիկությունը նույնպես դիտվել է 5-fu-ի կիրառությունից հետո [Balloni L et al., 2000], հիմնականում որպես իշեմիկ կարդիոմիոպաթիա, ինչպես նաև որպես ՍԱ-ն [Robben NC et al., 1993]: Այս դեղը կարող է առաջացնել սրտամկանի իշեմիա և ԷՍԳ-ի վերաբևեռացման փուլի փոփոխություն [Albini A et al., 2010]:

Հակամիկրոտուբուլյար մոլեկուլները, ինչպիսիք են վինկա ալկալոիդները կամ տաքսանները, նույնպես կարող են առաջացնել ՍԱ-ն, սրտի ռիթմի, հաղորդականության խանգարումներ և իշեմիա [Yeh ET et al., 2004]:

Քաղցկեղով հիվանդների քիմիաթերապևտիկ դեղամիջոցների տվյալները
հակաքաղցկեղային բուժման ընթացքում

Դեղորայքի խումբ N (%)	Քաղցկեղի դեպքեր (n = 177)	Կախեկտիկ դեպքեր (n = 54)	Ոչ-կախեկտիկ դեպքեր (n = 123)	P-արժեք ¹
Տոպոիզոմերազայի պաշարիչ	20 (11.3)	11 (20.4)	9 (7.32)	<0.05
Նուկլեոզիդային մետաբոլիկ պաշարիչ	51 (28.8)	24 (44.4)	27 (21.9)	<0.01
Ալկիլացնող դեղանյութեր	12 (6.78)	6 (11.1)	6 (4.88)	0.13
Պլատին պարունակող դեղեր	48 (27.1)	30 (55.6)	18 (14.6)	<0.0001
Ֆոլատի անալոգ մետաբոլիկ պաշարիչ	7 (3.95)	2 (3.70)	5 (4.06)	0.91
Ալկալոիդներ	13 (7.34)	7 (12.96)	6 (4.88)	0.06
Ֆոլինաթթու	25 (14.1)	15 (27.8)	10 (8.13)	<0.001
ԷԱԳԸ-անտագոնիստ	4 (2.26)	2 (3.70)	2 (1.63)	0.39
ԱԷԱԳ-ուղղված հակամարմին	5 (2.82)	2 (3.70)	3 (2.44)	0.64
Տաքսաններ	12 (6.78)	8 (14.8)	4 (3.25)	<0.01
Պրոտեին կինազայի պաշարիչներ	6 (3.39)	3 (5.56)	3 (2.44)	0.29
Անտրացիկլին տոպոիզոմերազայի պաշարիչներ	8 (4.52)	5 (9.26)	3 (2.44)	<0.05
CD20-ուղղված ցիտոլիտիկ հակամարմին	1 (0.56)	-	1 (0.81)	-
Սոմատոստատինի անալոգ	4 (2.26)	3 (5.56)	1 (0.81)	0.05
Հականեոպլաստիկ հակաբիոտիկ	3 (1.69)	2 (3.70)	1 (0.81)	0.17
Անհայտ դեղորայք	19 (10.7)	3 (5.56)	16 (13.01)	0.14

ԱԷԱԳ- անոթային էնդոթելիալ աճի գործոն, ԷԱԳԸ- Էպիդերմալ աճի գործոնի ընկալիչ;
¹Chi-քառակուսի P-ի արժեքները կախեկտիկ և ոչ-կախեկտիկ խմբերի միջև

Յույց է տրվել, որ թիրոզին-կինազայի պաշարիչները, ինչպիսիք են սունիտինիբը, կարող են ՁՓ-ի դիսֆունկցիայի պատճառ դառնալ [Tan TC, Scherrer-Crosbie M, 2014]:

Սակայն, խրոնիկ կարդիոտոքսիկության ամենաբնորոշ կողմնակի ազդեցությունը համարվում է ՁՓ-ի անախտանիշ սիստոլիկ և/կամ դիաստոլիկ դիսֆունկցիան, որը բերում է ծանր կանգային կարդիոմիոպաթիայի զարգացմանը, ի վերջո հանգեցնելով մահվան [Dimos AK et al., 2012]:

Հետազոտվող քաղցկեղով հիվանդները հիմնականում հոսպիտալացվել են քիմիաթերապիա և ճառագայթային կուրսային բուժում ստանալու նպատակով: Հակաքաղցկեղային 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:

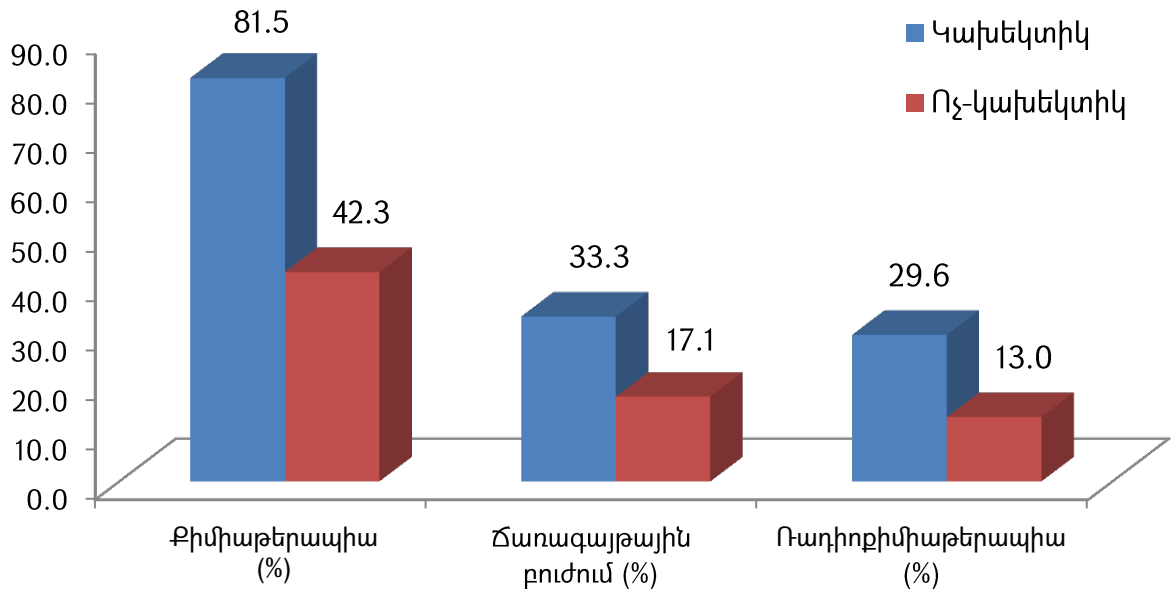
Կախեկտիկ հիվանդների մեծամասնության կյանքի տևողությունը, քաղցկեղի ախտորոշումից հետո, եղել է ավելի երկար, որի ընթացքում զարգացել է ՔԿ: Ինչպես ակնկալվում էր, ավելի մեծ թվով կախեկտիկ հիվանդներ ստացել են քիմիաթերապիա և ճառագայթային բուժում, ի համեմատ ոչ-կախեկտիկ ենթախմբի (Նկար 12, 13):

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:

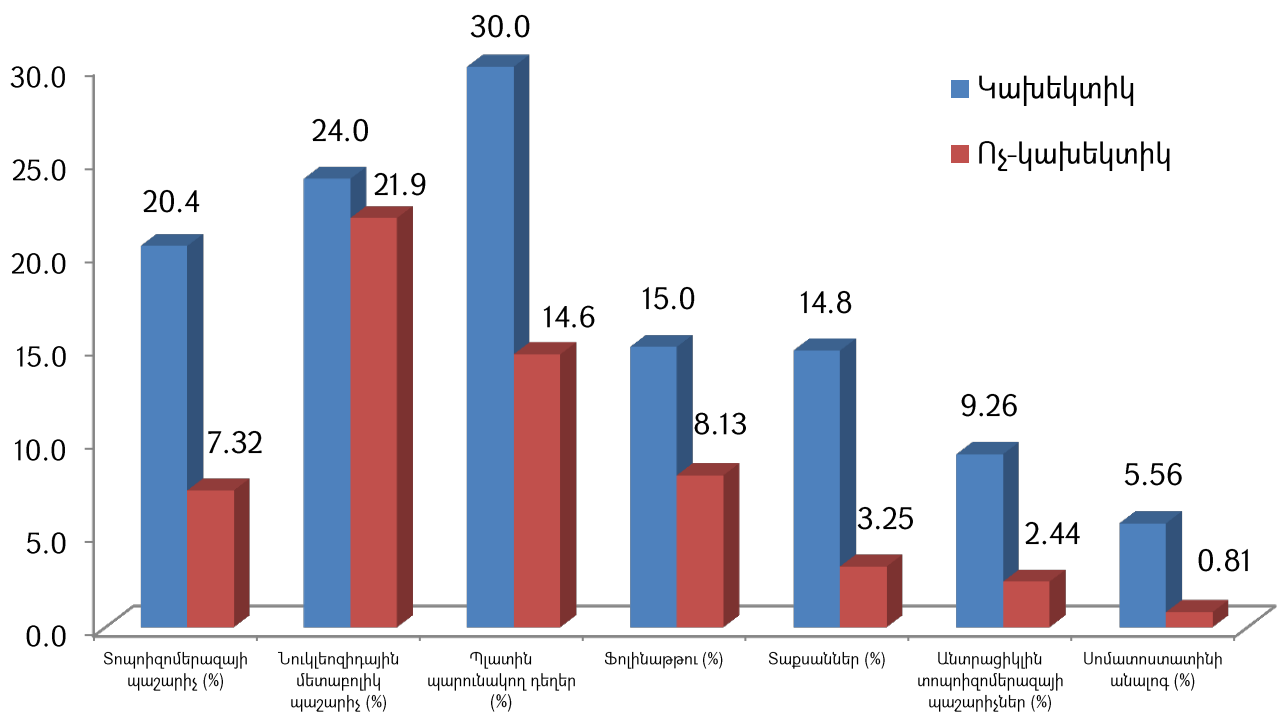
Ի հակառակ այս տվյալների, ոչ-կախեկտիկ հիվանդների կեսից ավելին (52.03%) որևէ բուժում չեն ստացել, քաղցկեղի ուշ ախտորոշման պատճառով (70.3%) և մահացել են մինչև ՔԿ-ի զարգանալը: Հետևաբար, ճառագայթային բուժման, քիմիաթերապիայի

և ուռուցքային հիվանդության կողմնակի ազդեցությունները նրանց սրտամկանի ֆունկցիայի վրա չէին կարող արտահայտված լինել:

Նկար 12. Կախեկտիկ և ոչ-կախեկտիկ հիվանդների հակաքաղցկեղային բուժումը



Նկար 13. Քաղցկեղով հիվանդների քիմիաթերապևտիկ դեղամիջոցներով բուժումը



Քանի որ կախեկտիկ հիվանդները ավելի ընկալունակ են հակաքաղցկեղային դեղերով պայմանավորված տոքսիկության նկատմամբ [Antoun et al., 2010], ապա կարելի է ենթադրել, որ այն կարող է պատճառ հանդիսանալ սրտի առավել կարդիոտոքսիկ վնասման, ի հավելումս կախեքսիայով պայմանավորված սրտամկանի դիսֆունկցիայի: Այս երևույթը կախեկտիկ հիվանդների մոտ դրսևորվել է սրտամկանի արտահայտված ատրոֆիայով և փորոքների պատերի հաստության նվազմամբ, ի համեմատ ոչ-կախեկտիկ և ստուգիչ անհատների: Այսպիսով, ՔԿ-ն ասոցացվում է սրտամկանի ատրոֆիայի զարգացման հետ, որը կարող է նպաստել ուռուցքային հիվանդության ախտանիշների խորացմանը, վատթարացնել կլինիկական վիճակը և բարձրացնել հիվանդների մահացությունը:

Ինչպես նշվեց, քաղցկեղով հիվանդներից շատերն ունեն սրտային ախտահարումների բարձր ռիսկ, որոնք նվազեցնում են բուժման հանդեպ նրանց տոլերանտությունը, կյանքի որակը և սահմանափակում ապրելիությունը:

Այս խմբի հիվանդները ներկայումս չեն անցնում սրտի ախտորոշիչ հետազոտություններ, ինչը կարող է հանգեցնել նրանց մոտ ուղեկցող սրտային հիվանդությունների թերախտորոշմանը:

Հետևաբար, քաղցկեղով հիվանդների մոտ, մասնավորապես ուղեկցող հիվանդությունների և սիրտ-անոթային ռիսկի գործոնների առկայությամբ, անհրաժեշտ է իրականացնել սրտամկանի ֆունկցիայի շարունակական գնահատում:

Հաշվի առնելով քաղցկեղով հիվանդների մոտ սրտամկանի ֆունկցիայի և չափսի նորմալ արժեքների մեծ տատանումները, դժվար է գնահատել քիմիաթերապիայի ընթացքում այս ցուցանիշների փոփոխությունները: Որոշ կլինիկական իրավիճակներում, սրտամկանի չափսի նվազումը միշտ չէ ուղեկցվում սրտամկանի դիսֆունկցիայի զարգացման հետ: Այս երևույթը նկարագրվել է մի հետազոտության մեջ, որը ներառել է մանկական տարիքում դոքսոռուբիցինով բուժված քաղցկեղից վերապրածներ, որոնց մոտ զարգացել է ռեստրիկտիվ կարդիոմիոպաթիա՝ քաղցկեղի բուժումից ավելի քան 15 տարի անց: Չնայած ՁՓ-ի արտամղման ֆրակցիան եղել է նորմայի սահմաններում, ՁՓ-ի զանգվածը և խոռոչի չափսը նվազել են, որը հանգեցրել

է այս հիվանդների մոտ “Գրինչի համախտանիշի” զարգացմանը [Lipshultz SE et al., 2014]:

Ներկայումս, մշակվել են հակաքաղցկեղային թերապիայով պայմանավորված սրտամկանի դիսֆունկցիայի կանխարգելման և բուժման հետևյալ ժամանակակից մոտեցումները [Zamorano JL et al., 2016]: Նախապես գոյություն ունեցող ՍԱ-մբ կամ զգալի ՁՓ-ի դիսֆունկցիայով քաղցկեղով հիվանդները պետք է հետազոտվեն սրտաբանի կողմից, իսկ քիմիաթերապևտիկ դեղամիջոցների ընտրությունը, դիսկի և արդյունավետության տեսանկյունից, պետք է քննարկվի ուռուցքաբանների հետ [Albini A et al., 2010; Barac A et al., 2015; Clarke E, Lenihan D, 2015; Okwuosa TM, Barac A, 2015]:

Բուժման հնարավոր տարբերակներ կարող են դիտվել այլընտրանքային ոչ-կարդիոտոքսիկ քիմիաթերապևտիկ դեղերը, ավելի ցածր կարդիոտոքսիկությամբ օժտված անտրացիկլինային պրեպարատները, օրինակ լիպոսոմալ դոքսոռուբիցինը, նվազեցված դոզայով բուժման սխեմաները և/կամ լրացուցիչ կարդիոպրոտեկտոր դեղամիջոցների՝ ԱՓՖ-ի պաշարիչների, β-պաշարիչների, ալդոստերոնի անտագոնիստների կամ դեքսրազոքսանի կիրառումը [Zamorano JL et al., 2016]:

Հետազոտվել է բարձր դոզայով քիմիաթերապիա ստացող 114 քաղցկեղով հիվանդների մոտ էնալապրիլով բուժման ազդեցությունը, որոնց մոտ դիտվել է վաղ՝ յուրաքանչյուր բուժման ցիկլից 72 ժ հետո տրոպոնինի քանակի ավելացում: Արդյունքները ցույց են տվել, որ էնալապրիլով բուժման 12 ամիսների ընթացքում դիտվել է սրտային ախտահարումների զգալի նվազում, ներառյալ ՍԱ-ը և ՁՓ-ի անախտանիշ դիսֆունկցիան, ի համեմատ պլացեբոյի [Cardinale D et al., 2006]:

Քաղցկեղով հիվանդների մոտ β-պաշարիչների ազդեցությունը ուսումնասիրվել է մի շարք կլինիկական հետազոտություններում [Barron TI et al., 2011; Wang HM et al., 2013; Choi CH et al., 2014]: Ոչ-փոքր բջջային կարցինոմայով հիվանդների մոտ β-պաշարիչների կիրառումը ասոցացվել է ապրելիության բարելավման հետ [Wang HM et al., 2013]: Այս դեղամիջոցի դրական ազդեցությունն ավելի արտահայտված է եղել քաղցկեղի վաղ փուլում գտնվող կամ վիրահատված հիվանդների մոտ ի համեմատ պրոգրեսիվող քաղցկեղով և չվիրահատված հիվանդների [Choi CH et al., 2014]:

Ուսումնասիրվել է էսպինդոլի՝ կենտրոնական 55-HT1a և մասնակի β_2 -ադոնիստ ոչ-սելեկտիվ β -պաշարիչի ազդեցությունը կոլոռեկտալ կամ թոքերի ոչ-փոքր բջջային քաղցկեղով հիվանդների մոտ: Բացահայտվել է, որ էսպինդոլի 10 մգ-ի կիրառումը կանխել է մարմնի քաշի նվազումը և պահպանել ճարպային զանգվածը՝ կոլոռեկտալ և թոքերի ոչ-փոքր բջջային քաղցկեղով կախեկտիկ հիվանդների մոտ, որոնց մոտ դիտվել է նաև ձեռքի սեղման ուժի ավելացում [Stewart Coats AJ et al., 2016]:

Պրոգրեսիվող հաստ աղու քաղցկեղով հիվանդների բուժումը ԱՓՖ-ի պաշարիչներով և β -պաշարիչներով բարելավվել է ապրելիությունը, նվազեցրել ուռուցքի զարգացումը և հոսպիտալացման դեպքերի թիվը: Հետագա ուսումնասիրություններն ուղղված կլինեն հիվանդության ելքի վրա այս դեղերի հնարավոր ազդեցության հայտնաբերմանը [Engineer DR et al., 2013]:

Համաձայն ուղեցույցների առաջարկվում է ՁՓ-ի արտամղման ֆրակցիայի իջեցումով հիվանդների մոտ կիրառել մեկ կամ ավելի ՍԱ-ն դեղորայքային բուժում [Facemire CS et al., 2009; Yancy CW et al., 2013]:

Ուսումնասիրվել է նաև էնալապրիլի և կարվեդիլոլի ազդեցությունը բարձր դոզայով անտրացիկլինային քիմիաթերապիայի արդյունքում զարգացած ՁՓ-ի արտամղման ֆրակցիայի $\leq 45\%$ քաղցկեղով հիվանդների մոտ: Նշված ցուցանիշի լրիվ վերականգնումը տեղի է ունեցել 42% հիվանդների մոտ: Կարևոր է նշել, որ քիմիաթերապիայի ավարտից 6 ամսվա ընթացքում կարդիոսպեցիֆիկ բուժումը մեծացրել է ՁՓ-ի ֆունկցիայի վերականգման հավանականությունը [Cardinale D et al., 2010]:

Առաջարկվում է, որ կլինիկորեն արտահայտված ՍԱ-մբ քաղցկեղով հիվանդները հակաքաղցկեղային թերապիայի ընթացքում կամ հետո բուժվեն համաձայն Սրտաբանների Եվրոպական Ասոցիացիայի ՍԱ-ն ներկայիս ուղեցույցների [Harris L et al., 2002; Facemire CS et al., 2009]: Բուժման ընթացքում մինչև հիվանդի կլինիկական վիճակի կայունացումը հնարավոր է հակաքաղցկեղային թերապիայի դադարեցում: Եթե պլանավորվում է բուժումը վերսկսել նախկինում կարդիոտոքսիկություն առաջացրած դեղով, ապա խորհուրդ է տրվում այն շարունակել կարդիոպրոտեկտոր դեղամիջոցներով, օրինակ ԱՓՖ-ի պաշարիչներով և β -պաշարիչներով [Cardinale D et

al., 2015; Clarke E, Lenihan D, 2015]: Որպես այլընտրանքային բուժման տարբերակ դիտարկվում է ցածր կարդիոտոքսիկությամբ օժտված պրեպարատներով (լիպոսոմալ դոքսոռուբիցին [Harris L et al., 2002; O'Brien ME et al., 2004; van Dalen EC et al., 2010]) կամ հնարավորինս ցածր կարդիոտոքսիկ (դեքսրազոքսան) դեղերով բուժումը, եթե առկա է նշանակման ցուցում [Swain SM et al., 1997; van Dalen EC et al., 2011]:

Ոչ դեղորայքային բուժումը՝ կանոնավոր ֆիզիկական մարզանք, առողջ ապրելակերպ և սնունդ, ծխելու դադարեցում, մարմնի քաշի կարգավորում անհրաժեշտ է կիրառել քաղցկեղով հիվանդների մոտ: Քիմիաթերապիայով պայմանավորված կարդիոտոքսիկությունը կանխելու և/կամ բուժելու նպատակով առանձնակի նշանակություն ունեն ֆիզիկական վարժությունները [Zamorano JL et al., 2016]:

Քաղցկեղից վերապրածների մոտ, որոնց թիվը վերջին տասնամյակի ընթացքում զգալիորեն աճել է, նույնպես անհրաժեշտ է իրականացնել սրտի ֆունկցիայի դինամիկ հսկողություն [Lenihan DJ et al., 2013; McCabe MS et al., 2013]: Կախված քաղցկեղի տեսակից և բուժման սխեմայից, այս հիվանդների մոտ կարող են զարգանալ մի շարք սիրտ-անոթային բարդություններ՝ սրտամկանի դիսֆունկցիա, անոթների ախտահարում, փականային հիվանդություններ և այլն [Zamorano JL et al., 2016]:

Անտրագիկլինային քիմիաթերապիա ստացած քաղցկեղով վերապրածների մոտ բարձր է ՁՓ-ի դիսֆունկցիայի և ՍԱ-ն զարգացման ռիսկը [Steinherz LJ et al., 1991; Swain SM et al., 2003; Hequet O et al., 2004]: Ընդ որում, այն կարող է զարգանալ հակաքաղցկեղային բուժման ավարտից 10 տարի անց [de Azambuja E et al., 2015]:

Այսպիսով, դեղերի բարձր կուտակային դոզայով բուժված կամ ՁՓ-ի դարձելի դիսֆունկցիայով քաղցկեղից վերապրածների մոտ անհրաժեշտ է իրականացնել լաբորատոր՝ սրտային բիոմարկերների և գործիքային ախտորոշիչ հետազոտություններ [Mitani I et al., 2003; Ledwidge ME et al., 2013]:

Սրտի իշեմիկ հիվանդության և անոթային ախտաբանության գնահատումը խորհուրդ է տրվում միջնորմի ճառագայթում ստացած, նույնիսկ անախտանիշ հիվանդների մոտ, հակաքաղցկեղային բուժման ավարտից 5 տարի հետո և այնուհետև յուրաքանչյուր 5 տարին մեկ անգամ [Ewer MS, Lenihan DJ, 2008; Lenihan DJ, Cardinale

DM, 2012]: Անոթների ախտահարումը կարող է տեղակայվել ճառագայթվող օջախի դիստալ հատվածում, այն դեպքերում երբ քաղցկեղով հիվանդներն ի լրացում ճառագայթային բուժման ստացել են նաև քիմիաթերապիա [Koppelmans V et al., 2015]:

Ճառագայթային թերապիայով պայմանավորված փականային հիվանդությունները հաճախ են հայտնաբերվում միջնորմի ճառագայթումից միջինը 22 տարի անց [Glanzmann C et al., 1994]: Միայն փոքրաթիվ հիվանդների մոտ է, որ չի հայտնաբերվում աորտալ փականի ախտահարում:

Մանկական տարիքի քաղցկեղից վերապրածների մոտ դիտվում են եռփեղկ փականի անբավարարության մեծաքանակ դեպքեր, որի բացատրությունը դեռևս հայտնի չէ [Armstrong GT et al., 2013]: Այս հիվանդներին խորհուրդ է տրվում իրականացնել էխոՍԳ և սրտի ՄՌՏ հետազոտություն՝ փականների կառուցվածքային փոփոխությունները գնահատելու նպատակով:

Այսպիսով, սրտաբանների առջև խնդիր է դրված կարդիոտոքսիկ քիմիաթերապիան սկսելուց առաջ իրականացնել քաղցկեղով հիվանդների նախնական հետազոտություն, նախորդող սիրտ-անոթային ռիսկի գործոնների հսկողություն, որին պետք է հաջորդի կարդիոտոքսիկության վաղ կլինիկական նշանների մոնիտորինգ և կանխարգելիչ կամ թերապևտիկ միջոցների նշանակում [Speyer JL et al., 1992; Okwuosa TM, Barac A, 2015]:

Ներկայումս, առաջնային և երկրորդային կանխարգելիչ միջոցառումների ընտրությունը նույնպես հանդիսանում է կարևորագույն խնդիր [Khoury MG et al., 2012]: Մինչ այժմ պարզ չէ, արդյո՞ք առաջնային կանխարգելումը միայն վերաբերում է բարձր սիրտ-անոթային ռիսկի գործոններով հիվանդներին, թե՞ այն կարող է կիրառվել բարձր կարդիոտոքսիկ ազդեցությամբ թերապիայի դեպքում [Zamorano JL et al., 2016]:

Եթե կարդիոտոքսիկության առաջնային կանխարգելումը դեռևս հետազոտվում է, ապա երկրորդային կանխարգելումը, չնայած մի շարք հարցադրումների, արդեն ընդգրկված է հիվանդների վարման ուղեցույցներում [Saif MW et al., 2009]: Այսպես, երկրորդային կանխարգելման ներկա մեթոդներից մեկի՝ ՁՓ-ի արտամղման ֆրակցիայի հաջորդական գնահատման զգայնությունը բավարար չէ [Heidenreich PA et al., 2003]:

Սրտային բիոմարկերների և գործիքային ախտորոշիչ մեթոդների զուգակցված կիրառումը ևս ունի մի շարք սահմանափակումներ [Sawaya H et al., 2012]: Նախկին հետազոտությունները ցույց են տվել, որ տրոպոնին I-ն և ՌԻՆՊ-ը կարող են օգտակար լինել հակաքաղցկեղային թերապիայի արդյունքում զարգացող սրտամկանի դիսֆունկցիայի և ՍԱ-ն վաղ ախտորոշման համար [Yoon G] et al., 2010; Ledwidge M et al., 2013; Ky B et al., 2014]: Սակայն, անհրաժեշտ են վերջնական տվյալներ քաղցկեղի բուժման կլինիկորեն նշանակալի ուշ հետևանքները բիոմարկերների միջոցով կանխատեսելու համար [Zamorano JL et al., 2016]:

Հայաստանում օնկոսրտաբանության հետագա զարգացման նպատակով ակրնկալվում է սրտաբանների և ուռուցքաբանների սերտ համագործակցությունը: Այսօր կարևոր է հստակ պատկերացնել, թե ինչպիսի՞ քաղցկեղով հիվանդների համար է անհրաժեշտ սրտային թերապիայի իրականացումը այն հնարավորինս կազմակերպելու նպատակով: Ապագա կլինիկական հետազոտությունները պետք է ընդգրկեն մասնավորապես ռիսկի գործոններ ունեցող հիվանդներ, քանի որ նրանց կյանքի որակը և ապրելիությունը կարող են զգալիորեն տուժել սրտային հիվանդության բուժման անտեսման հետևանքով:

Այսպիսով, օնկոսրտաբանության ոլորտում հետագա 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. Թոքերի, 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, համապատասխանել են կախեքսիայի սահմանմանը, սակայն հավաստիորեն չեն տարբերվել կախեկտիկ և ոչ-կախեկտիկ խմբերի միջև և չէին կարող լիարժեք 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 ապաճման զարգացման գործընթացը:
5. Սրտամկանի վրա հակաքաղցկեղային բուժման և ուռուցքի կողմնակի ազդեցություններն առավել արտահայտված են եղել կախեկտիկ հիվանդների մոտ, ինչը հաստատվել է նրանց սրտամկանի զանգվածի և փորոքների չափսերի պաթանատոմիական նվազագույն 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 ռիսկի գործոններ և/կամ կարդիոտոքսիկ քիմիաթերապիա ստացող հիվանդների վարման ուղեցույցներում հատկապես անհրաժեշտ է ընդգրկել սրտի ֆունկցիայի լաբորատոր և գործիքային ախտորոշիչ հետազոտություններ:
4. Ապագա կլինիկական հետազոտություններում առաջարկվում է ուսումնասիրել ներքին սիմպաթոմիմետիկ ակտիվությամբ օժտված β -պաշարիչների ազդեցությունը քաղցկեղով հիվանդների ապրելիության և մահացության աստիճանի վրա:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Acharyya S, Guttridge DC. Cancer cachexia signaling pathways continue to emerge yet much still points to the proteasome. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 1356-1361.
2. Acharyya S, Ladner KJ, Nelsen L, Damrauer J, Reiser PJ, Swoap S, Guttridge DC. Cancer cachexia is regulated by selective targeting of skeletal muscle gene products. *J Clin Invest* 2004; 114: 370–378.
3. Ahlberg K, Ekman T, Gaston-Johansson F, Mock V. Assessment and management of cancer-related fatigue in adults. *Lancet* 2003; 362: 640–650.
4. Albin A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 14-25.
5. Ali S, Garcia JM. Sarcopenia, cachexia and aging: diagnosis, mechanisms and therapeutic options—a mini-review. *Gerontology* 2014; 60: 294-305.
6. Alves CR, da Cunha TF, da Paixao NA, Brum PC. Aerobic exercise training as therapy for cardiac and cancer cachexia. *Life Sci* 2015; 125: 9–14.
7. Antoun S, Baracos VE, Birdsell L, Escudier B, Sawyer MB. Low body mass index and sarcopenia associated with dose-limiting toxicity of sorafenib in patients with renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2010; 21: 1594–1598.
8. Argiles J.M., Busquets S., Lopez-Soriano F.J. Cytokines as mediators and targets for cancer cachexia. *Cancer Treat Res* 2006; 130: 199-217.
9. Argilés JM, Busquets S, Lopez-Soriano FJ, Costelli P, Penna F. Are there any benefits of exercise training in cancer cachexia? *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2012; 3: 73–76.
10. Argiles JM, Busquets S, Stemmler B, Lopez-Soriano FJ. Cancer cachexia: understanding the molecular basis. *Nat Rev Cancer* 2014; 14: 754-762.
11. Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, Chen MH, Constine LS, Dwyer M, Nathan PC, Tissing WJ, Shankar S, Sieswerda E, Skinner R, Steinberger J, van Dalen EC, van der Pal H, Wallace WH, Levitt G, Kremer LC, International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. Recommendations for cardiomyopathy

- surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol* 2015; 16: e123–136.
12. Armstrong GT, Joshi VM, Zhu L, Srivastava D, Zhang N, Ness KK, Stokes DC, Krasin MT, Fowler JA, Robison LL, Hudson MM, Green DM. Increased tricuspid regurgitant jet velocity by Doppler echocardiography in adult survivors of childhood cancer: a report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 774 – 781.
 13. Armstrong GT, Plana JC, Zhang N, Srivastava D, Green DM, Ness KK, Daniel Donovan F, Metzger ML, Arevalo A, Durand JB, Joshi V, Hudson MM, Robison LL, Flamm SD. Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2876 – 2884.
 14. Asp ML, Tian M, Wendel AA, Belury MA. Evidence for the contribution of insulin resistance to the development of cachexia in tumor-bearing mice. *Int J Cancer* 2010; 126: 756-763.
 15. Athar M, Back JH, Kopelovich L, Bickers DR, Kim AL. Multiple molecular targets of resveratrol: anti-carcinogenic mechanisms. *Arch Biochem Biophys* 2009; 486: 95–102.
 16. Balloni L, Porta C, Rossi S, Gola A, Pugliese P, Ferrari S, Bovio A, Danova M, Riccardi A. Left ventricular function in colon cancer patients receiving adjuvant fluoro-folate chemotherapy: an echocardiographic study. *Oncol Rep* 2000; 7: 887–890.
 17. Barac A, Murtagh G, Carver JR, Chen MH, Freeman AM, Herrmann J, Iliescu C, Ky B, Mayer EL, Okwuosa TM, Plana JC, Ryan TD, Rzeszut AK, Douglas PS. Cardiovascular health of patients with cancer and cancer survivors: a roadmap to the next level. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2739–2746.
 18. Barkhudaryan A, Scherbakov N, Springer J, Doehner W. Cardiac muscle wasting in individuals with cancer cachexia. *ESC Heart Failure* 2017; 4:458-467.

19. Barron TI, Connolly RM, Sharp L, Bennett K, Visvanathan K. Beta-blockers and breast cancer mortality: a population-based study. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 2635–2644.
20. Bello CL, Mulay M, Huang X, Patyna S, Dinolfo M, Levine S, Van Vugt A, Toh M, Baum C, Rosen L. Electrocardiographic characterization of the QTc interval in patients with advanced solid tumors: pharmacokinetic-pharmacodynamics evaluation of sunitinib. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 7045–7052.
21. Benny Klimek ME, Aydogdu T, Link MJ, Pons M, Koniaris LG, Zimmers TA. Acute inhibition of myostatin-family proteins preserves skeletal muscle in mouse models of cancer cachexia. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 391: 1548–1554.
22. Bossola M, Pacelli F, Tortorelli A, Doglietto, GB. Cancer cachexia: it's time for more clinical trials. *Annals of Surgical Oncology* 2006; 14:276–285.
23. Bossola M., Pacelli F., Doglietto G.B. Novel treatments for cancer cachexia. *Expert Opin Investig Drugs* 2007; 16: 1241-1253.
24. Brunner F, Brás-Silva C, Cerdeira AS, Leite-Moreira AF. Cardiovascular endothelins: essential regulators of cardiovascular homeostasis. *Pharmacol Ther* 2006; 2: 508–531.
25. Burch GE, Phillips JH, Ansari A. The cachectic heart. A clinicopathologic, electrocardiographic and roentgenographic entity. *Dis Chest*. 1968; 54: 403–409.
26. Busquets S, Figueras MT, Fuster G, Almendro V, Moore-Carrasco R, Ametller E, Argilés JM, Lopez-Soriano FJ. Anticachectic effects of formoterol: a drug for potential treatment of muscle wasting. *Cancer Res* 2004; 64: 6725–6731.
27. Busquets S, Fuster G, Ametller E, Oliván M, Figueras M, Costelli P, Carbo N, Argilés JM, Lopez-Soriano FJ. Resveratrol does not ameliorate muscle wasting in different types of cancer cachexia models. *Clin Nutr* 2007; 26: 239–244.
28. Butler J, Ezekowitz JA, Collins SP, Givertz MM, Teerlink JR, Walsh MN, Albert NM, Westlake Canary CA, Carson PE, Colvin-Adams M, Fang JC, Hernandez AF, Hershberger RE, Katz SD, Rogers JG, Spertus JA, Stevenson WG, Sweitzer NK, Tang WH, Stough WG, Starling RC. Update on aldosterone antagonists use in heart failure

- with reduced left ventricular ejection fraction. Heart Failure Society of America Guidelines Committee. *J Card Fail* 2012; 18: 265–281.
29. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, Civelli M, Lamantia G, Colombo N, Curigliano G, Fiorentini C, Cipolla CM. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015; 131: 1981–1988.
 30. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomi G, Rubino M, Veglia F, Fiorentini C, Cipolla CM. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 213–220.
 31. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, Martinelli G, Veglia F, Fiorentini C, Cipolla CM. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 2006; 114: 2474–2481.
 32. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, Civelli M, Peccatori F, Martinelli G, Fiorentini C, Cipolla CM. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004; 109: 2749–2754.
 33. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Tricca A, Civelli M, Lamantia G, Cinieri S, Martinelli G, Cipolla CM, Fiorentini C. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 517–522.
 34. Cersosimo E, Pisters PW, Pesola G, Rogatko A, Vydellingum NA, Bajorunas D, Brennan MF. The effect of graded doses of insulin on peripheral glucose uptake and lactate release in cancer cachexia. *Surgery* 1991; 109: 459–467.
 35. Chen JL, Walton KL, Winbanks CE, Murphy KT, Thomson RE, Mankanji Y, Qian H, Lynch GS, Harrison CA, Gregorevic P. Elevated expression of activins promotes muscle wasting and cachexia. *FASEB J* 2014; 28: 1711–1723.

36. Chen MH, Kerkela R, Force T. Mechanisms of cardiac dysfunction associated with tyrosine kinase inhibitor cancer therapeutics. *Circulation* 2008; 118: 84–95.
37. Cho DC, Puzanov I, Regan MM, Schwarzborg T, Seery V, Lee MY, Liu V, Bhatt R, Koon H, Mier JW, Sosman JA, Atkins MB, McDermott DF. Retrospective analysis of the safety and efficacy of interleukin-2 after prior VEGF-targeted therapy in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Immunother* 2009; 32: 181–185.
38. Choi CH, Song T, Kim TH, Choi JK, Park JY, Yoon A, Lee YY, Kim TJ, Bae DS, Lee JW, Kim BG. Meta-analysis of the effects of beta-blocker on survival time in cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014; 140: 1179–1188.
39. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, Dallabrida SM, Zurakowski D, Nguyen L, Woulfe K, Pravda E, Cassiola F, Desai J, George S, Morgan JA, Harris DM, Ismail NS, Chen JH, Schoen FJ, Van den Abbeele AD, Demetri GD, Force T, Chen MH. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007; 370: 2011–2019.
40. Clarke E, Lenihan D. Cardio-oncology: a new discipline in medicine to lead us into truly integrative care. *Future Cardiol* 2015; 11: 359–361.
41. Cochet A, Quilichini G, Dygai-Cochet I, Touzery C, Toubreau M, Berriolo-Riedinger A, Coudert B, Cottin Y, Fumoleau P, Brunotte F. Baseline diastolic dysfunction as a predictive factor of trastuzumab-mediated cardiotoxicity after adjuvant anthracycline therapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2011; 130(3): 845-854.
42. Cohen S, Nathan JA, Goldberg AL. Muscle wasting in disease: molecular mechanisms and promising therapies. *Nat Rev Drug Discov* 2015; 14: 58–74.
43. Copur MS, Obermiller A. An algorithm for the management of hypertension in the setting of vascular endothelial growth factor signaling inhibition. *Clin Colorectal Cancer* 2011; 10: 151–156.
44. Cosentino F, Savoia C, De Paolis P, Francia P, Russo A, Maffei A, Venturelli V, Schiavoni M, Lembo G, Volpe M. Angiotensin II type 2 receptors contribute to vascular responses in spontaneously hypertensive rats treated with angiotensin II type 1 receptor antagonists. *Am J Hypertens* 2005; 18: 493–499.

45. Cospers PF, Leinwand LA. Cancer causes cardiac atrophy and autophagy in a sexually dimorphic manner. *Cancer Res.* 2011; 71: 1710–1720.
46. Costelli P, Baccino FM. Mechanisms of skeletal muscle depletion in wasting syndromes: role of ATP-ubiquitin dependent proteolysis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; 6: 407–412.
47. Costelli P, De Tullio R, Baccino FM, Melloni E. Activation of Ca²⁺-dependent proteolysis in skeletal muscle and heart in cancer cachexia. *Br J Cancer* 2001; 84: 946–950.
48. Costelli P, Muscaritoli M, Bonetto A, Penna F, Reffo P, Bossola M, Bonelli G, Doglietto GB, Baccino FM, Fanelli FR. Muscle myostatin signalling is enhanced in experimental cancer cachexia. *Eur J Clin Invest* 2008; 38: 531–538.
49. Costelli P, Muscaritoli M, Bossola M, Moore-Carrasco R. Skeletal muscle wasting in tumor-bearing rats is associated with MyoD down-regulation. *Int J Oncol.* 2005; 26(6): 1663-1668.
50. Cramer L, Hildebrandt B, Kung T, Wichmann K, Springer J, Doehner W, Sandek A, Valentova M, Stojakovic T, Scharnagl H, Riess H, Anker S, von Haehling S. Cardiovascular function and predictors of exercise capacity in patients with colorectal cancer. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 1310-1319.
51. Cramer L, Kung T, Hildebrandt B, Nicolaou A, Doehner W, Anker SD, Von Haehling S. Common cardiac symptoms in chronic diseases: a comparison between patients with heart failure and colorectal cancer concerning heart rate variability, cardiac function and exercise capacity. Abstracts of the 6th Cachexia Conference, Milan, Italy, December 8–10, 2011 (Part 2). *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2012; 3: 57–58.
52. Daneryd P, Hafstrom L, Svanberg E, Karlberg I. Insulin sensitivity, hormonal levels and skeletal muscle protein metabolism in tumour-bearing exercising rats. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 97–103.
53. De Azambuja E, Ameye L, Diaz M, Vandebossche S, Aftimos P, Bejarano Hernandez S, Shih-Li C, Delhaye F, Focan C, Cornez N, Vindevoghel A, Beauduin M, Lemort M, Paesmans M, Suter T, Piccart-Gebhart M. Cardiac assessment of early breast cancer

- patients 18 years after treatment with cyclophosphamide-, methotrexate-, fluorouracil- or epirubicin-based chemotherapy. *Eur J Cancer* 2015; 51: 2517 – 2524.
54. DeJong CH, Busquets S, Moses AG, Schrauwen P, Ross JA, Argiles JM, Fearon KC. Systemic inflammation correlates with increased expression of skeletal muscle ubiquitin but not uncoupling proteins in cancer cachexia. *Oncol Rep* 2005; 14: 257–263.
 55. Der Sarkissian S, Grobe JL, Yuan L, Narielwala DR, Walter GA, Katovich MJ, Raizada MK. Cardiac overexpression of angiotensin converting enzyme 2 protects the heart from ischemia-induced pathophysiology. *Hypertension* 2008; 51: 712–718.
 56. Deuster PA, Morrison SD, Ahrens RA. Endurance exercise modifies cachexia of tumor growth in rats. *Med Sci Sports Exerc* 1985; 17: 385–392.
 57. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, Cohen MH, Douglass Ho Jr, Engstrom PF, Ezdinli EZ, Horton J, Johnson GJ, Moertel CG, Oken MM, Perlia C, Rosenbaum C, Silverstein MN, Skeel RT, Sponzo RW, Tormey DC. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med* 1980; 69: 491-497.
 58. Di Lisi D, Bonura F, Macaione F, Cuttitta F, Peritore A, Meschisi M, Novo G, D'Alessandro N, Novo S. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: role of the conventional echocardiography and the tissue Doppler. *Minerva Cardioangiol* 2011; 59: 301–308.
 59. Di Lisi D, Bonura F, Macaione F, Peritore A, Meschisi M, Cuttitta F, Novo G, D'Alessandro N, Novo S. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: role of the tissue Doppler in the early diagnosis of left ventricular dysfunction. *Anticancer Drugs* 2011; 22: 468–472.
 60. Di Lorenzo G, Autorino R, Bruni G, Carteni G, Ricevuto E, Tudini M, Ficorella C, Romano C, Aieta M, Giordano A, Giluliano M, Gonnella A, De Nunzio C, Rizzo M, Montesarchio V, Ewer M, De Placido S. Cardiovascular toxicity following sunitinib therapy in metastatic renal cell carcinoma: a multicenter analysis. *Ann Oncol* 2009; 20: 1535–1542.

61. Dimos AK, Stougiannos PN, Trikas AG. "First, do no harm": chemotherapy or healthy heart? *Hellenic J Cardiol* 2012; 53: 127-136.
62. Dodesini AR, Benedini S, Terruzzi I, Sereni LP, Luzi L. Protein, glucose and lipid metabolism in the cancer cachexia: A preliminary report. *Acta Oncol* 2007; 46: 118-120.
63. Dodson S, Baracos VE, Jatoi A, Evans WJ, Cella D, Dalton JT, Steiner MS. Muscle wasting in cancer cachexia: clinical implications, diagnosis, and emerging treatment strategies. *Annu Rev Med* 2011; 62: 265–279.
64. Dong B, Yu QT, Dai HY, Gao YY, Zhou ZL, Zhang L, Jiang H, Gao F, Li SY, Zhang YH, Bian HJ, Liu CX, Wang N, Xu H, Pan CM, Song HD, Zhang C, Zhang Y. Angiotensin-converting enzyme-2 overexpression improves left ventricular remodeling and function in a rat model of diabetic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 739–747.
65. Elkina Y, Haehling S, Anker SD, Springer J. The role of myostatin in muscle wasting: an overview. *J Cachex Sarcopenia Muscle* 2011; 2: 143-151.
66. Engineer DR, Burney BO, Hayes TG, Garcia JM. Exposure to ACEI/ARB and β -Blockers Is Associated with Improved Survival and Decreased Tumor Progression and Hospitalizations in Patients with Advanced Colon Cancer. *Transl Oncol* 2013; 6(5): 539-545.
67. Evans JP, Sutton PA, Winiarski BK, Fenwick SW, Malik HZ, Vimalachandran D, Tweedle EM, Costello E, Palmer DH, Park BK, Kitteringham NR. From mice to men: murine models of colorectal cancer for use in translational research. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 98: 94-105.
68. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, Jatoi A, Kalantar-Zadeh K, Lochs H, Mantovani G, Marks D, Mitch WE, Muscaritoli M, Najand A, Ponikowski P, Rossi Fanelli F, Schambelan M, Schols A, Schuster M, Thomas D, Wolfe R, Anker SD. Cachexia: A new definition. *Clinical Nutrition* 2008; 27: 793-799.
69. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:620.

70. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7: 564–575.
71. Ewer MS, Lenihan DJ. Left ventricular ejection fraction and cardiotoxicity: is our ear really to the ground? *J Clin Oncol* 2008; 26: 1201–1203.
72. Facemire CS, Nixon AB, Griffiths R, Hurwitz H, Coffman TM. Vascular endothelial growth factor receptor 2 controls blood pressure by regulating nitric oxide synthase expression. *Hypertension* 2009; 54: 652– 658.
73. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, Jatoi A, Loprinzi C, MacDonald N, Mantovani G, Davis M, Muscaritoli M, Ottery F, Radbruch L, Ravasco P, Walsh D, Wilcock A, Kaasa S, Baracos VE. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011; 12: 489-495.
74. Fearon K. The mechanisms and treatment of weight loss in cancer. *Proc Nutr Soc* 1992; 51: 251–265.
75. Feola M, Garrone O, Occelli M, Francini A, Biggi A, Visconti G, Albrile F, Bobbio M, Merlano M. Cardiotoxicity after anthracycline chemotherapy in breast carcinoma: effects on left ventricular ejection fraction, troponin I and brain natriuretic peptide. *Int J Cardiol* 2011; 148: 194–198.
76. Florea VG, Henein MY, Rauchhaus M, Koloczek V, Sharma R, Doehner W, Poole-Wilson PA, Coats AJ, Anker SD. The cardiac component of cardiac cachexia. *Am Heart J* 2002; 144: 45–50.
77. Florea VG, Moon J, Pennell DJ, Doehner W, Coats AJ, Anker SD. Wasting of the left ventricle in patients with cardiac cachexia: a cardiovascular magnetic resonance study. *Int J Cardiol* 2004; 97:15–20.
78. Freeman LM. The pathophysiology of cardiac cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care* 2009; 3:276–281.
79. Fukuda T, Sumi T, Nobeyama H, Yoshida H, Matsumoto Y, Yasui T, Honda K, Ishiko O. Multiple organ failure of tumor-bearing rabbits in cancer cachexia is caused by apoptosis of normal organ cells. *Int J Oncol* 2009; 34: 61–67.

80. Fülster S, Tacke M, Sandek A, Ebner N, Tschöpe C, Doehner W, Anker SD, von Haehling S. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure(SICA-HF). *Eur Heart J* 2013; 34: 512–519.
81. George I, Bish LT, Kamalakkannan G, Petrilli CM, Oz MC, Naka Y, Sweeney HL, Maybaum S. Myostatin activation in patients with advanced heart failure and after mechanical unloading. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 444–453.
82. Gibney E, Elia M, Jebb SA, Murgatroyd P, Jennings G. Total energy expenditure in patients with non-small cell lung cancer: results of a validated study using the bicarbonate-urea method. *Metabolism* 1997; 46: 1412–1417.
83. Gillespie HS, McGann CJ, Wilson BD. Noninvasive diagnosis of chemotherapy related cardiotoxicity. *Curr Cardiol Rev* 2011; 7: 234–244.
84. Glanzmann C, Huguenin P, Lutolf UM, Maire R, Jenni R, Gumpfenberg V. Cardiac lesions after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *Radiother Oncol* 1994; 30:43– 54.
85. Goh J, Endicott E, Ladiges WC. Pre-tumor exercise decreases breast cancer in old mice in a distance-dependent manner. *Am J Cancer Res* 2014; 4: 378–384.
86. Gould DW, Lahart I, Carmichael AR, Koutedakis Y, Metsios GS. Cancer cachexia prevention via physical exercise: molecular mechanisms. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2013; 4: 111-124.
87. Groarke JD, Cheng S, Jones LW, Moslehi J. Cancer cachexia: getting to the heart of the matter. *Eur Heart J* 2013.[Epub ahead of print].
88. Grothues F, Smith GC, Moon JC, Bellenger NG, Collins P, Klein HU, Pennell DJ. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 2002; 90(1): 29-34.
89. Gulati A, Jabbour A, Ismail TF, Guha K, Khwaja J, Raza S, Morarji K, Brown TD, Ismail NA, Dweck MR, Di Pietro E, Roughton M, Wage R, Daryani Y, O'Hanlon R, Sheppard MN, Alpendurada F, Lyon AR, Cook SA, Cowie MR, Assomull RG, Pennell DJ, Prasad

- SK. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA* 2013; 309: 896–908.
90. Guttridge DC, Mayo MW, Madrid LV, Wang CY, Baldwin AS Jr. NF- κ B-induced loss of MyoD messenger RNA; possible role in muscle decay and cachexia. *Science* 2000; 289: 2363–2366.
91. Hardee JP, Mangum JE, Gao S, Sato S, Hetzler KL, Puppa MJ, Fix DK, Carson JA. Eccentric contraction-induced myofiber growth in tumor-bearing mice. *J Appl Physiol* 2015; 120: 29–37.
92. Harris L, Batist G, Belt R, Rovira D, Navari R, Azarnia N, Welles L, Winer E, TLC D-99 Study Group. Liposome-encapsulated doxorubicin compared with conventional doxorubicin in a randomized multicenter trial as first-line therapy of metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 25–36.
93. Hawley JA, Hargreaves M, Joyner MJ, Zierath JR. Integrative biology of exercise. *Cell* 2014; 159: 738–749.
94. Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK, Mariscal CS, Schnittger I. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 743–749.
95. Heineke J, Auger-Messier M, Xu J, Sargent M, York A, Welle S, Molkentin JD. Genetic deletion of myostatin from the heart prevents skeletal muscle atrophy in heart failure. *Circulation* 2010; 121: 419–425.
96. Hequet O, Le QH, Moullet I, Pauli E, Salles G, Espinouse D, Dumontet C, Thieblemont C, Arnaud P, Antal D, Bouafia F, Coiffier B. Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1864–1871.
97. Hering D, Faber L, Horstkotte D. Echocardiographic features of radiation-associated valvular disease. *Am J Cardiol* 2003; 92: 226–230.
98. Hilgers KF, Mann JF. ACE inhibitors versus AT1 receptor antagonists in patients with chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1100–1108.
99. Hinch EC, Sullivan-Gunn MJ, Vaughan VC, McGlynn MA, Lewandowski PA. Disruption of pro-oxidant and antioxidant systems with elevated expression of the ubiquitin

- proteasome system in the cachectic heart muscle of nude mice. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2013; 4: 287–293.
100. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, Mendenhall NP. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA* 2003; 290: 2831–2837.
 101. Johns N, Stephens NA, Fearon KC. Muscle wasting in cancer. *Int J Biochem Cell Biol* 2013; 45: 2215–2229.
 102. Kambadur R, Sharma M, Smith TP, Bass JJ. Mutations in myostatin (GDF8) in double-muscled Belgian Blue and Piedmontese cattle. *Genome Res* 1997; 7: 910–916.
 103. Kazemi-Bajestani SM, Becher H, Butts C, Basappa NS, Smylie M, Joy AA, Sangha R, Gallivan A, Chu Q, Baracos V. Development of cancer cachexia-associated cardiac atrophy over time in advanced non-small cell lung cancer: First report in human patients. In: Stefan D. Anker, Stephan von Haehling, editors. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2015; 4(6): 462. 8th Int. Conference on Cachexia, Sarcopenia and Muscle Wasting; 2015 Dec 4-6; Paris, France.
 104. Kazemi-Bajestani SM, Becher H, Fassbender K, Chu Q, Baracos VE. Concurrent evolution of cancer cachexia and heart failure: bilateral effects exist. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2014; 5: 95-104.
 105. Khan S, Tisdale M. Catabolism of adipose tissue by a tumor-produced lipid mobilising factor. *Int J Cancer* 1999; 29: 444–447.
 106. Khouri MG, Douglas PS, Mackey JR, Martin M, Scott JM, Scherrer-Crosbie M, Jones LW. Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues. *Circulation* 2012; 126: 2749– 2763.
 107. Knox LS. Nutrition and cancer. *Nursing Clin N Am* 1983; 18: 97–109.
 108. Koid SS, Ziogas J, Campbell DJ. Aliskiren reduces myocardial ischemia- reperfusion injury by a bradykinin B₂ receptor- and angiotensin AT₂ receptor-mediated mechanism. *Hypertension* 2014; 63: 768–773.
 109. Kongbundansuk S, Hundley WG. Noninvasive imaging of cardiovascular injury related to the treatment of cancer. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(8):824-838.

110. Koppelmans V, Vernooij MW, Boogerd W, Seynaeve C, Ikram MA, Breteler MM, Schagen SB. Prevalence of cerebral small-vessel disease in long-term breast cancer survivors exposed to both adjuvant radiotherapy and chemotherapy. *J Clin Oncol* 2015; 33: 588– 593.
111. Kotler DP. Cachexia. *Ann Intern Med* 2000; 133: 622–634.
112. Ky B, Putt M, Sawaya H, French B, Januzzi JL Jr, Sebag IA, Plana JC, Cohen V, Banchs J, Carver JR, Wieggers SE, Martin RP, Picard MH, Gerszten RE, Halpern EF, Passeri J, Kuter I, Scherrer-Crosbie M. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 809–816.
113. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, Bergler-Klein J, Bogaert J, Davin L, Cosyns B, Coucke P, Dulgheru R, Edvardsen T, Gaemperli O, Galderisi M, Griffin B, Heidenreich PA, Nieman K, Plana JC, Port SC, Scherrer-Crosbie M, Schwartz RG, Sebag IA, Voigt JU, Wann S, Yang PC, European Society of Cardiology Working Groups on Nuclear Cardiology and Cardiac Computed Tomography and Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, Society of Cardiovascular Computed Tomography. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; 14: 721–740.
114. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28:1– 39.e14.
115. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart

- WJ. Recommendations for chamber quantification: a Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18(12): 1440–1463.
116. Laviano A, Meguid MM, Rossi Fanelli F. Cancer anorexia: clinical implications, pathogenesis and therapeutic strategies. *Lancet Oncol* 2003; 4: 686–694.
 117. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, Tallon E, O'Connell E, Dawkins I, Watson C, O'Hanlon R, Bermingham M, Patle A, Badabhagni MR, Murtagh G, Voon V, Tilson L, Barry M, McDonald L, Maurer B, McDonald K. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA* 2013; 310: 66–74.
 118. Lenihan DJ, Cardinale DM. Late cardiac effects of cancer treatment. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3657–3664.
 119. Lenihan DJ, Oliva S, Chow EJ, Cardinale D. Cardiac toxicity in cancer survivors. *Cancer* 2013; 119(Suppl 11): 2131–2142.
 120. Lenk K, Schuler G, Adams V. Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: molecular pathophysiology and impact of exercise training. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2010; 1: 9–21.
 121. Li H, Xia N, Forstermann U. Cardiovascular effects and molecular targets of resveratrol. *Nitric Oxide* 2012; 26: 102–110.
 122. Lieffers JR, Bathe OF, Fassbender K, Winget M, Baracos VE. Sarcopenia is associated with postoperative infection and delayed recovery from colorectal cancer resection surgery. *Br J Cancer* 2012; 107: 931–936.
 123. Lipshultz SE, Scully RE, Stevenson KE, Franco VI, Neuberg DS, Colan SD, Silverman LB, Moslehi JJ, Cheng S, Sallan SE. Hearts too small for body size after doxorubicin for childhood ALL: Grinch syndrome. *J Clin Oncol* 2014; 32: 10021.

124. Liu CM, Yang Z, Liu CW, Wang R, Tien P, Dale R, Sun LQ. Myostatin antisense RNA-mediated muscle growth in normal and cancer cachexia mice. *Gene Ther* 2008; 15: 155–160.
125. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, Tendera M, Waagstein F, Kjekshus J, Lechat P, Torp-Pedersen C. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 1454–1470.
126. Lubrano V, Pingitore A, Carpi A, Lervasi G. Relationship between triiodothyronine and proinflammatory cytokines in chronic heart failure. *Biomed Pharmacother* 2010; 64: 165–169.
127. Lynch GS, Ryall JG. Role of β -adrenoreceptor signaling in skeletal muscle: implications for muscle wasting and disease. *Physiol Rev* 2008; 88: 729–767.
128. Malhotra A, Bath S, Elbarbry F. An organ system approach to explore the antioxidative, anti-inflammatory, and cytoprotective actions of resveratrol. *Oxid Med Cell Longev* 2015: 803971.
129. Mamidanna R, Nachiappan S, Bottle A, Aylin P, Faiz O. Defining the timing and causes of death amongst patients undergoing colorectal resection in England. *Colorectal Dis* 2016; 18(6): 586-593.
130. Mantke R, Schmidt U, Wolff S, Kube R, Lippert H. Incidence of synchronous liver metastases in patients with colorectal cancer in relationship to clinico-pathologic characteristics. Results of a German prospective multicentre observational study. *Eur J Surg Oncol* 2012; 38: 259–265.
131. Mantovani G. The Current Management of Cancer Cachexia. Mantovani G, Anker SD, Inui A, Morley JE, Fanelli FR, Scevola D, Schuster MW, Yeh SS, editors. *Cachexia and wasting: a modern approach*. Milan: Springer; 2006: 563–579.
132. Marasciulo FL, Montagnani M, Potenza MA. Endothelin-1: the yin and yang on vascular function. *Curr Med Chem* 2006; 14: 1655–1665.

133. Marcell TJ. Sarcopenia: causes, consequences, and preventions. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58: M911–916.
134. Matsubara H. Pathophysiological role of angiotensin II type 2 receptor in cardiovascular and renal diseases. *Circ Res* 1998; 83: 1182–1191.
135. McCabe MS, Bhatia S, Oeffinger KC, Reaman GH, Tyne C, Wollins DS, Hudson MM. American Society of Clinical Oncology statement: achieving high quality cancer survivorship care. *J Clin Oncol* 2013; 31: 631– 640.
136. McFarlane C, Sharma M, Kambadur R. Myostatin is a pro-cachectic growth factor during postnatal myogenesis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008; 11(4): 422-427.
137. McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-superfamily member. *Nature* 1997; 387: 83–90.
138. Mego M, Reckova M, Obertova J, Sycova-Mila Z, Brozmanova K, Mardiak J. Increased cardiotoxicity of sorafenib in sunitinib-pretreated patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2007; 18: 1906–1907.
139. Menna P, Paz OG, Chello M, Covino E, Salvatorelli E, Minotti G. Anthracycline cardiotoxicity. *Expert Opin Drug Saf* 2012; 11 Suppl 1: S21–36.
140. Mijan-de-la-Torre A. Recent insights on chronic heart failure, cachexia and nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12: 251–257.
141. Mitani I, Jain D, Joska TM, Burtness B, Zaret BL. Doxorubicin cardiotoxicity: prevention of congestive heart failure with serial cardiac function monitoring with equilibrium radionuclide angiocardiology in the current era. *J Nucl Cardiol* 2003; 10: 132–139.
142. Miyata S, Minobe W, Bristow MR, Leinwand LA. Myosin heavy chain isoform expression in the failing and nonfailing human heart. *Circ Res* 2000; 86: 386–390.
143. Mühlfeld C, Das SK, Heinzl FR, Schmidt A, Post H, Schauer S, Papadakis T, Kummer W, Hoefler G. Cancer induces cardiomyocyte remodeling and hypoinnervation in the left ventricle of the mouse heart. *PLoS One*. 2011; 6: e20424.

144. Murphy KT, Chee A, Gleeson BG, Naim T, Swiderski K, Koopman R, Lynch GS. Antibody-directed myostatin inhibition enhances muscle mass and function in tumor-bearing mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011; 301: R716–R726.
145. Murphy KT, Chee A, Trieu J, Naim T, Lynch GS. Inhibition of the renin-angiotensin system improves physiological outcomes in mice with mild or severe cancer cachexia. *Int J Cancer* 2013; 133: 1234–1246.
146. Murphy KT, Lynch GS. Update on emerging drugs for cancer cachexia. *Informa Healthcare* 2009; 14: 619-632.
147. Murphy KT, Struk A, Malcontenti-Wilson C, Christophi C, Lynch GS. Physiological characterization of a mouse model of cachexia in colorectal liver metastases. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2013; 304: R854–R864.
148. Murphy KT. The pathogenesis and treatment of cardiac atrophy in cancer cachexia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016; 310: H466-477.
149. Muscaritoli M, Bossola M, Aversa Z, Bellantone R, Rossi Fanelli F. Prevention and treatment of cancer cachexia: new insights into an old problem. *Eur J Cancer* 2006; 42: 31–41.
150. Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr* 2013; 26: 493– 498.
151. Neilan TG, Coelho-Filho OR, Pena-Herrera D, Shah RV, Jerosch-Herold M, Francis SA, Moslehi J, Kwong RY. Left ventricular mass in patients with a cardiomyopathy after treatment with anthracyclines. *Am J Cardiol* 2012; 110(11): 1679-1686.
152. O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, Rosso R, Grischke E, Santoro A, Catane R, Kieback DG, Tomczak P, Ackland SP, Orlandi F, Mellars L, Alland L, Tendler C, CAELYX Breast Cancer Study Group. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 440–449.

153. Oishi Y, Ozono R, Yoshizumi M, Akishita M, Horiuchi M, Oshima T. AT₂ receptor mediates the cardioprotective effects of AT₁ receptor antagonist in post-myocardial infarction remodeling. *Life Sci* 2006; 80: 82–88.
154. Okwuosa TM, Barac A. Burgeoning cardio-oncology programs: challenges and opportunities for early career cardiologists/faculty directors. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 1193–1197.
155. Oldervoll LM, Loge JH, Lydersen S, Paltiel H, Asp MB, Nygaard UV, Oredalen E, Frantzen TL, Lesteberg I, Amundsen L, Hjermstad MJ, Haugen DF, Paulsen O, Kaasa S. Physical exercise for cancer patients with advanced disease: a randomized controlled trial. *Oncologist* 2011; 16: 1649–1657.
156. Op den Kamp CM, Langen RC, Minnaard R, Kelders MC, Snepvangers FJ, Hesselink MK, Dingemans AC, Schols AM. Pre-cachexia in patients with stages I-III non-small cell lung cancer: systemic inflammation and functional impairment without activation of skeletal muscle ubiquitin proteasome system. *Lung Cancer* 2012; 76: 112–117.
157. Oyakawa T, Muraoka N, Yamada A, Iida K, Kusuhara M, Naito T, Takahashi T, Mori K. Electrocardiographic finding change in advanced non-small cell lung cancer patients. In: Stefan D. Anker, Stephan von Haehling, Eds. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2015; 4(6): 462. 8th Int. Conference on Cachexia, Sarcopenia and Muscle Wasting; 2015 Dec 4–6; Paris, France.
158. Padrão AI, Moreira-Gonçalves D, Oliveira PA, Teixeira C, Faustino-Rocha AI, Helguero L, Vitorino R, Santos LL, Amado F, Duarte JA, Ferreira R. Endurance training prevents TWEAK but not myostatin-mediated cardiac remodelling in cancer cachexia. *Arch Biochem Biophys* 2015; 567: 13–21.
159. Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf* 2000; 22: 263–302.
160. Palus S, von Haehling S, Flach VC, Tschirner A, Doehner W, Anker SD, Springer J. Simvastatin reduces wasting and improves cardiac function as well as outcome in experimental cancer cachexia. *Int J Cardiol* 2013; 168: 3412–3418.

161. Palus S, von Haehling S, Springer J. Muscle wasting: an overview of recent developments in basic research. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2014; 5: 193–198.
162. Parry TL, Hayward R. Exercise training does not affect anthracycline antitumor efficacy while attenuating cardiac dysfunction. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2015; 309: R675–R683.
163. Penna F, Busquets S, Argilés JM. Experimental cancer cachexia: Evolving strategies for getting closer to the human scenario. *Semin Cell Dev Biol* 2016; 54: 20–27.
164. Penugonda N. Cardiac MRI in infiltrative disorders: a concise review. *Curr Cardiol Rev* 2010; 6: 134–136.
165. Piepoli MF, Kaczmarek A, Francis DP, Davies LC, Rauchhaus M, Jankowska EA, Anker SD, Capucci A, Banasiak W, Ponikowski P. Reduced peripheral skeletal muscle mass and abnormal reflex physiology in chronic heart failure. *Circulation* 2006; 114: 126–134.
166. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, Ganame J, Sebag IA, Agler DA, Badano LP, Banchs J, Cardinale D, Carver J, Cerqueira M, DeCara JM, Edvardsen T, Flamm SD, Force T, Griffin BP, Jerusalem G, Liu JE, Magalhaes A, Marwick T, Sanchez LY, Sicari R, Villarraga HR, Lancellotti P. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014; 15: 1063–1093.
167. Prado CM, Antoun S, Sawyer MB, Baracos VE. Two faces of drug therapy in cancer: drug-related lean tissue loss and its adverse consequences to survival and toxicity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011; 14: 250–254.
168. Prado CM, Sawyer MB, Ghosh S, Lieffers JR, Esfandiari N, Antoun S, Baracos VE. Central tenet of cancer cachexia therapy: do patients with advanced cancer have exploitable anabolic potential? *Am J Clin Nutr* 2013; 98: 1012–1019.
169. Puppa MJ, Murphy EA, Fayad R, Hand GA, Carson JA. Cachectic skeletal muscle response to a novel bout of low-frequency stimulation. *J Appl Physiol* 2014; 116: 1078–1087.

170. Puppa MJ, White JP, Velazquez KT, Baltgalvis KA, Sato S, Baynes JW, Carson JA. The effect of exercise on IL-6-induced cachexia in the *Apc^{Min/L}* mouse. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2012; 3: 117–137.
171. Reisz-Porszasz S, Bhasin S, Artaza JN, Shen R, Sinha-Hikim I, Hogue A, Fielder TJ, Gonzalez-Cadavid NF. Lower skeletal muscle mass in male transgenic mice with muscle-specific overexpression of myostatin. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285: E876–E888.
172. Robben NC, Pippas AW, Moore JO. The syndrome of 5-fluorouracil cardiotoxicity. An elusive cardiopathy. *Cancer* 1993; 71: 493–509.
173. Ryden M, Arvidsson E, Blomqvist L, Perbeck L, Dicker A, Arner P. Targets for TNF-alpha-induced lipolysis in human adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 318: 168-175.
174. Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, Coats AJ, Dalal HM, Lough F, Rees K, Singh S, Taylor RS. Exercise-based rehabilitation for heart failure: systematic review and meta-analysis. *Open Heart* 2015; 2: e000163.
175. Saif MW, Shah MM, Shah AR. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity: revisited. *Expert Opin Drug Saf* 2009; 8: 191–202.
176. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, Cohen V, Banchs J, Carver JR, Wieggers SE, Martin RP, Picard MH, Gerszten RE, Halpern EF, Passeri J, Kuter I, Scherrer-Crosbie M. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; 5: 596–603.
177. Schieszer J. The underreported cardiac toxicity of anticancer drugs. *Solid Tumors* 2012; 07: 06.
178. Schulze PC, Linke A, Schoene N, Winkler SM, Adams V, Conradi S, Busse M, Schuler G, Hambrecht R. Functional and morphological skeletal muscle abnormalities correlate with reduced electromyographic activity in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004; 11: 155–161.

179. Schunemann M, Anker SD, Rauchhaus M. Cancer fatigue syndrome reflects clinically non-overt heart failure: an approach towards oncocardiology. *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5: 632–633.
180. Scott JM, Khakoo A, Mackey JR, Haykowsky MJ, Douglas PS, Jones LW. Modulation of anthracycline-induced cardiotoxicity by aerobic exercise in breast cancer: current evidence and underlying mechanisms. *Circulation* 2011; 124: 642–650.
181. Senkus E, Jassem J. Cardiovascular effects of systemic cancer treatment. *Cancer Treat Rev* 2011; 4: 300–311.
182. Serrano C, Cortes J, De Mattos-Arruda L, Bellet M, Gomez P, Saura C, Pérez J, Vidal M, Muñoz-Couselo E, Carreras MJ, Sánchez-Ollé G, Tabernero J, Baselga J, Di Cosimo S. Trastuzumab-related cardiotoxicity in the elderly: a role for cardiovascular risk factors. *Ann Oncol* 2012; 23: 897–902.
183. Shadfar S, Couch ME, McKinney KA, Weinstein LJ, Yin X, Rodriguez JE, Guttridge DC, Willis M. Oral resveratrol therapy inhibits cancer-induced skeletal muscle and cardiac atrophy in vivo. *Nutr Cancer* 2011; 63: 749–762.
184. Shi Y, Moon M, Dawood S, McManus B, Liu PP. Mechanisms and management of doxorubicin cardiotoxicity. *Herz* 2011; 36: 296–305.
185. Sjostrom M, Wretling ML, Karlberg I, Eden E, Lundholm K. Ultrastructural changes and enzyme activities for energy production in hearts concomitant with tumor-associated malnutrition. *J Surg Res* 1987; 42: 304–313.
186. Speyer JL, Green MD, Zeleniuch-Jacquotte A, Wernz JC, Rey M, Sanger J, Kramer E, Ferrans V, Hochster H, Meyers M. ICRF-187 permits longer treatment with doxorubicin in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 117–127.
187. Springer J, Palus S, Rauchhaus M, Anker S. Experimental cancer cachexia severely impairs heart function. *J Cardiac Fail* 2008; 14(6) :200-201.
188. Springer J, Tschirner A, Grzesiak A, Kaschina E, Von Haehling S, Anker S. Cancer cachexia therapy: a matter of helping the heart? *J Cardiac Fail* 2010; 16(8): Suppl: S12.

189. Springer J, Tschirner A, Haghikia A, von Haehling S, Lal H, Grzesiak A, Kaschina E, Palus S, Pötsch M, von Websky K, Hoher B, Latouche C, Jaisser F, Morawietz L, Coats AJ, Beadle J, Argiles JM, Thum T, Földes G, Doehner W, Hilfiker-Kleiner D, Force T, Anker SD. Prevention of liver cancer cachexia-induced cardiac wasting and heart failure. *Eur Heart J* 2014; 35: 932-941.
190. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT, Heller G, Murphy ML. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA* 1991; 266: 1672-1677.
191. Stevens SC, Velten M, Youtz DJ, Clark Y, Jing R, Reiser PJ, Bicer S, Devine RD, McCarthy DO, Wold LE. Losartan treatment attenuates tumor-induced myocardial dysfunction. *J Mol Cell Cardiol* 2015; 85: 37-47.
192. Stewart Coats AJ, Ho GF, Prabhash K, von Haehling S, Tilson J, Brown R, Beadle J, Anker SD. Espindolol for the treatment and prevention of cachexia in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer or colorectal cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled, international multicentre phase II study (the ACT-ONE trial). *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016; 7(3): 355-365.
193. Stoodley PW, Richards DA, Boyd A, Hui R, Harnett PR, Meikle SR, Clarke JL, Thomas L. Altered left ventricular longitudinal diastolic function correlates with reduced systolic function immediately after anthracycline chemotherapy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; 14: 228-234.
194. Stoodley PW, Richards DA, Meikle SR, Clarke J, Hui R, Thomas L. The potential role of echocardiographic strain imaging for evaluating cardiotoxicity due to cancer therapy. *Heart Lung Circ* 2011; 20: 3-9.
195. Strassburg S, Springer J, Anker SD. Muscle wasting in cardiac cachexia. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 37: 1938-1947.
196. Sukhanov S, Semprun-Prieto L, Yoshida T, Michael Tabony A, Higashi Y, Galvez S, Delafontaine P. Angiotensin II, oxidative stress and skeletal muscle wasting. *Am J Med Sci* 2011; 342: 143-147.
197. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003; 97: 2869-2879.

198. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, Weisberg S, York M, Spicer D, Jones SE, Wadler S, Desai A, Vogel C, Speyer J, Mittelman A, Reddy S, Pendergrass K, Velez-Garcia E, Ewer MS, Bianchine JR, Gams RA. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1318–1332.
199. Sweeney M, Yiu A, Lyon AR. Cardiac atrophy and heart failure in cancer. *Cardiac Failure Review* 2017; 3(1): 62-65.
200. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiol Rev* 1999; 79: 215–262.
201. Tan TC, Scherrer-Crosbie M. Cardiac complications of chemotherapy: role of imaging. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2014; 16: 296.
202. Telli ML, Hunt SA, Carlson RW, Guardino AE. Trastuzumab-related cardiotoxicity: calling into question the concept of reversibility. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3525–3533.
203. Telli ML, Witteles RM, Fisher GA, Srinivas S. Cardiotoxicity associated with the cancer therapeutic agent sunitinib malate. *Ann Oncol* 2008; 19: 1613–1618.
204. Thakur A, Witteles RM. Cancer therapy-induced left ventricular dysfunction: interventions and prognosis. *J Card Fail* 2014; 20: 155–158.
205. Thavendiranathan P, Wintersperger BJ, Flamm SD, Marwick TH. Cardiac MRI in the assessment of cardiac injury and toxicity from cancer chemotherapy: a systematic review. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 1080–1091.
206. Thomas D. Loss of skeletal muscle mass in aging: Examining the relationship of starvation, sarcopenia and cachexia. *Clinical Nutrition* 2007; 26: 389–399.
207. Tian M, Nishijima Y, Asp ML, Stout MB, Reiser PJ, Belury MA. Cardiac alterations in cancer-induced cachexia in mice. *Int J Oncol* 2010; 37(2): 347-353.
208. Tian M, Asp ML, Nishijima Y, Belury MA. Evidence for cardiac atrophic remodeling in cancer-induced cachexia in mice. *Int J Oncol* 2011; 39(5): 1321-1326.
209. Tisdale MJ. Cachexia in cancer patients. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 862-871.
210. Tisdale MJ. Clinical anticachexia treatments. *Nutr Clin Pract* 2006; 21: 168-174.
211. Tisdale MJ. Mechanisms of Cancer Cachexia. *Physiol Rev* 2009; 89: 381-410.

212. Tisdale MJ. The cancer cachectic factor. *Support Care Cancer* 2003; 11: 73–78.
213. Toledo M, Springer J, Busquets S, Tschirner A, Lopez-Soriano FJ, Anker SD, Argilés JM. Formoterol in the treatment of experimental cancer cachexia: effects on heart function. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2014; 5: 315–320.
214. Trobec K, Palus S, Tschirner A, von Haehling S, Doehner W, Lainscak M, Anker SD, Springer J. Rosiglitazone reduces body wasting and improves survival in a rat model of cancer cachexia. *Nutrition* 2014; 30: 1069–1075.
215. Tsutsumi Y, Matsubara H, Ohkubo N, Mori Y, Nozawa Y, Murasawa S, Kijima K, Maruyama K, Masaki H, Moriguchi Y, Shibasaki Y, Kamihata H, Inada M, Iwasaka T. Angiotensin II type 2 receptor is upregulated in human heart with interstitial fibrosis, and cardiac fibroblasts are the major cell type for its expression. *Circ Res* 1998; 83: 1035–1046.
216. Van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 6: CD003917.
217. Van Dalen EC, Michiels EM, Caron HN, Kremer LC. Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 5: CD005006.
218. Viganó A, Bruera E, Jhangri GS, Newman SC, Fields AL, Suarez-Almazor ME. Clinical survival predictors in patients with advanced cancer. *Arch Intern Med* 2000; 160: 861–868.
219. Von Haehling S, Anker SD. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2010; 1: 1–5.
220. Von Haehling S, Doehner W, Anker SD. Nutrition, metabolism and the complex pathophysiology of cachexia in chronic heart failure. *Cardiovasc Res* 2007; 73: 298–309.
221. Von Haehling S, Lainscak M, Springer J, Anker SD. Cardiac cachexia: a systematic overview. *Pharmacol Ther* 2009; 121: 227–252.

222. Von Haehling S, Lainscak M, Doehner W, Ponikowski P, Rosano G, Jordan J, Rozentryt P, Rauchhaus M, Karpov R, Tkachuk V, Parfyonova Y, Zaritskey AY, Shlyakhto EV, Cleland JG, Anker SD. Diabetes mellitus, cachexia and obesity in heart failure: rationale and design of the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2010; 1: 187–194.
223. Von Haehling S, Lainscak M, Kung T, Cramer L, Fülster S, Pelzer U, Hildebrandt B, Sandek A, Schefold JC, Rauchhaus M, Doehner W, Anker SD. Non-invasive assessment of cardiac hemodynamics in patients with advanced cancer and with chronic heart failure: a pilot feasibility study. *Arch Med Sci.* 2013; 9: 261–267.
224. Wang HM, Liao ZX, Komaki R, Welsh JW, O'Reilly MS, Chang JY, Zhuang Y, Levy LB, Lu C, Gomez DR. Improved survival outcomes with the incidental use of beta-blockers among patients with non-small-cell lung cancer treated with definitive radiation therapy. *Ann Oncol.* 2013; 24: 1312–1319.
225. Wang J, Khoury DS, Thohan V, Torre-Amione G, Nagueh SF. Global diastolic strain rate for the assessment of left ventricular relaxation and filling pressures. *Circulation* 2007; 115: 1376–1383.
226. Wheeler MT, Snyder EC, Patterson MN, Swoap SJ. An E-box within the MHC IIB gene is bound by MyoD and is required for gene expression in fast muscle. *Am J Physiol* 1999; 276: C1069–1078.
227. Wilens SL, Dische MR, Henderson D. The low incidence of terminal myocardial infarction and the reversibility of cardiac hypertrophy in cachexia. *Am J Med Sci* 1967; 253: 651–660.
228. Wilson MG, Ellison GM, Cable NT. Basic science behind the cardiovascular benefits of exercise. *Heart* 2015; 101: 758–765.
229. Wysong A, Couch M, Shadfar S, Li L, Rodriguez JE, Asher S, Yin X, Gore M, Baldwin A, Patterson C, Willis MS. NF- κ B inhibition protects against tumor-induced cardiac atrophy in vivo. *Am J Pathol* 2011; 178: 1059–1068.

230. Xu H, Crawford D, Hutchinson KR, Youtz DJ, Lucchesi PA, Velten M, McCarthy DO, Wold LE. Myocardial dysfunction in an animal model of cancer cachexia. *Life Sci* 2011; 88: 406-410.
231. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL, American College of Cardiology Foundation, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/ AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: e147–e239.
232. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, Yusuf SW, Swafford J, Champion C, Durand JB, Gibbs H, Zafarmand AA, Ewer MS. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis and management. *Circulation* 2004; 109: 3122-3131.
233. Yoon GJ, Telli ML, Kao DP, Matsuda KY, Carlson RW, Witteles RM. Left ventricular dysfunction in patients receiving cardiotoxic cancer therapies are clinicians responding optimally? *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1644-1650.
234. Yu AF, Steingart RM, Fuster V. Cardiomyopathy associated with cancer therapy. *J Card Fail* 2014; 20: 841-852.
235. Yusuf SW, Razeghi P, Yeh ET. The diagnosis and management of cardiovascular disease in cancer patients. *Curr Probl Cardiol* 2008; 33: 163-196.
236. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GY, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM; Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG):. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2016; 37: 2768-2801.
237. Zhao YX, Yin HQ, Yu QT, Qiao Y, Dai HY, Zhang MX, Zhang L, Liu YF, Wang LC, Liu de S, Deng BP, Zhang YH, Pan CM, Song HD, Qu X, Jiang H, Liu CX, Lu XT, Liu B,

- Gao F, Dong B. ACE2 overexpression ameliorates left ventricular remodeling and dysfunction in a rat model of myocardial infarction. *Hum Gene Ther* 2010; 21: 1545–1554.
238. Zhou X, Wang JL, Lu J, Song Y, Kwak KS, Jiao Q, Rosenfeld R, Chen Q, Boone T, Simonet WS, Lacey DL, Goldberg AL, Han HQ. Reversal of cancer cachexia and muscle wasting by ActRIIB antagonism leads to prolonged survival. *Cell* 2010; 142: 531–543.