

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი
მედიცინის ფაკულტეტი

დოქტორანტურის საგანმანათლებლო პროგრამა „კლინიკური და ტრანსლაციური
მედიცინა“

თეა ჩიტაძე

ანტისიმსივნური თერაპიის განსხვავებული რეჟიმებით ინდუცირებული
კარდიოტოქსიურობის შეფასება ძუძუს კიბოს მქონე
პოსტმენოპაუზურ ქალებში

კლინიკური და ტრანსლაციური მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის
მოსაპოვებლად წარმოდგენილი დისერტაცია

სამეცნიერო ხელმძღვანელი: ნინო შარაშიძე
მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი
სამეცნიერო ხელმძღვანელი: თამარ რუხაძე
მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი

თბილისი
2025 წელი

აბსტრაქტი

ბოლო წლებში, ახალი ეფექტური თერაპიული სქემების გამოყენების პირობებში, ძუძუს კიბოს მქონე გადარჩენილ პაციენტთა რიცხვის ზრდის პარალელურად იმატა სიმსივნის თერაპიასთან დაკავშირებულმა გვერდითი მოვლენების რიცხვმა, მათ შორის კარდიოტოქსიკურობამ, რომელიც ლიდერობს ანტისიმსივნური თერაპიის ფატალურ გართულებებს შორის. ზემოაღნიშნულმა განაპირობა კარდიოტოქსიკურობის ადრეული გამოვლენის შესაძლებლობათა კვლევის აქტუალიზაცია.

სადისერტაციო ნაშრომის ძირითად მიზანს წარმოადგენს ძუძუს კიბოს მქონე პოსტმენოპაუზურ ქალებში, კარდიოტოქსიკურობის პრედიქციის და ნაადრევი გამოვლენისათვის, მარცხენა პარკუჭის ექოკარდიოსკოპიული პარამეტრებისა და გულის ბიომარკერების შესაძლებლობების კვლევა.

მეთოდები: ორწლიანი პროსპექტული კვლევით შევისწავლეთ დოქსორუბინ-ტრასტუზუმაბის რეჟიმებზე მყოფი 74 პოსტმენოპაუზური ქალი ძუძუს კიბოს ადრეული სტადიით (საშუალო ასაკი 62.3წ, SD-8.6). საკვლევ პოპულაციაში შეფასდა მარცხენა პარკუჭის სისტოლურ-დიასტოლური ექო-პარამეტრები (მათ შორის GLS, EF, S', E/e') და გულის ბიომარკერები (hs cTnI, NT pro-BNP). სერიული შეფასებები ჩატარდა საწყის ეტაპზე და 6 შემდგომ სტადიაზე. გამოსავალ ცვლადებზე სხვადასხვა ფაქტორებისა და თანაფაქტორების ერთობლივი ეფექტის შესაფასებლად გამოყენებული იყო მრავლობითი რეგრესიის მოდელი. კარდიოტოქსიკურობა შეფასდა გადარჩენის ანალიზის მეთოდების გამოყენებით (კაპლან-მაიერის მრუდები და კოქსის პროპორციული მოდელი).

შედეგები: სულ 27(36.5%) პაციენტს განუვითარდა კარდიოტოქსიკურობა (ყველა ასიმპტომური). GLS დაიწყო კლება და აჩვენა კარდიოტოქსიკურობის პროგნოზირებადი მნიშვნელობა ანტრაციკლინის პირველი დოზის ექსპოზიციიდან ერთი თვეში კოჰორტის 13.5%-ში და კარდიოტოქსიკური ჯგუფის 37.0%-ში ($p < 0.000$). მესამე თვიდან პაციენტთა 10.8%-ს აღენიშნებოდა EF-ის შემცირება, მათ შორის კარდიოტოქსიკურობის მქონე პაციენტების 29.6%-ს ($p < 0.000$). 2-წლიანი შემდგომი დაკვირვებისას მხოლოდ კარდიოტოქსიკურობის მქონე პაციენტებმა აჩვენეს S'-ის დაქვეითება. $E/e' > 15$ პირველად აღინიშნა ტრასტუზუმაბის პირველი დოზის ექსპოზიციიდან პირველ შემდგომ ვიზიტზე მხოლოდ მაღალი რისკის

ჯგუფის პაციენტებში (4.1%, n=3, P=.056), მატების პიკით 9 თვეზე (10.8%, n=8, P<0.000), თუმცა მრავლობითი რეგრესიით მხოლოდ IVRT ასოცირდა გვიან (P=0.008), ხოლო DT ადრეულ კარდიოტოქსიკურობასთან (P=0.002). კიბოსსაწინააღმდეგო თერაპიაზე რეგიონებიდან განსაკუთრებით დაზარალდა წინა-ლატერალურ რეგიონი, ხოლო სეგმენტებიდან ბაზალური სეგმენტები. ყველაზე რეზისტენტული იყო აპიკალური სეგმენტები. კიბოსსაწინააღმდეგო თერაპიის უდიდესი ზეგავლენა გამოვლინდა სეგმენტებზე: წინა-ლატერალური შუა- კარდიოტოქსიური ქვეჯგუფის 100% და საკვლევი პოპულაციის 93.2% (n=69) დაქვეითდა, წინა-ლატერალური ბაზალური-CTRCD ქვეჯგუფის 96.6% და საკვლევი პოპულაციის 95.5% (n=71), ქვედა-მგიდის ბაზალური-CTRCD ქვეჯგუფის 100%-ში და საკვლევი პოპულაციის 94.6% (n=70). ადრეული კარდიოტოქსიურობისთვის პრედიქტორული როლი გამოავლინეს: წინა-მგიდის (p<0.001), ქვედა-მგიდის (p=0.035), ქვედა-ლატერალური (p<0.001) და ქვედა (p=0.009) ბაზალური სეგმენტების და წინა-ლატერალური აპიკალური (p<0.001) სეგმენტის სეგმენტურმა სიგრძივმა დეფორმაციებმა, ხოლო გვიანი კარდიოტოქსიურობისთვის: წინა-მგიდის ბაზალური (p<0.001), წინა-მგიდის აპიკალური (p=0.030), ქვედა-მგიდის აპიკალური (p=0.028) და ქვედა შუა (p=0.047) სეგმენტების სიგრძივმა დეფორმაციებმა. ტრასტუზუმაბის პირველი დოზის ექსპოზიციიდან პირველ შემდგომ ვიზიტზე აღინიშნა hs cTnI მატება >5ng/l მთლიანი პოპულაციის 17.6% (n=13), აქედან 16.2% (n=12) განეკუთვნებოდა კარდიოტოქსიურ ჯგუფს (p=0.000). NTpro-BNP სტატისტიკურად სარწმუნო მატება იწყება ქიმიოთერაპიის მეორე დოზიდან (T2, p<0.005) მთელი პოპულაციის 9.5% (n=7), აქედან 6.8% (n=5) მიეკუთვნებოდა CTRCD ჯგუფს.

დასკვნები: ძუძუს კიბოს მქონე პოსტმენოპაუზურ ქალებში, 2 წლიანი პროსპექტული შესწავლით ჩვენ დავასკვნით: 1. EF-ის მიხედვით კარდიოტოქსიურობა ვლინდება ქიმიოთერაპიის კურსის ბოლოს, მაშინ როდესაც GLS ავლენს ცვლილებას და აღწევს კარდიოტოქსიურობის კრიტერიუმს უკვე ქიმიოთერაპიის პირველი დოზის ექსპოზიციაზე. 2. კვლევის ყველა ეტაპზე GLS-ის მიხედვით გამოვლენილი კარდიოტოქსიურობის სიხშირე აღემატება EF%-ის მიხედვით იდენტიფიცირებულ რაოდენობას. 3. GLS აღემატება ყველა კარდიოექსკოპიურ პარამეტრს თავისი პროგნოზული მნიშვნელობით და კარდიოტოქსიკურობის დიაგნოსტიკური უნარით. 4. მრავლობითი რეგრესიით

გამოვლინა EF% პრედიქტორული როლი მხოლოდ გვიანი კარდიოტოქსიურობისთვის, ხოლო GLS როგორც ადრეული, ისე გვიანი კარდიოტოქსიურობისთვის. 5. GLS-ის $\geq 15\%$ საწყისიდან ცვლლება უფრო მაღალი სიზუსტით ავლენს კარდიოტოქსიურობას, ვიდრე GLS-ის აბსოლუტური მნიშვნელობა $< -16\%$ მაჩვენებლით. 6. კარდიოტოქსიურობის იდენტიფიცირებაში S' არის მაღალდიაგნოსტიკური მნიშვნელობის. 7. ჩვენმა კვლევამ აჩვენა LV-ის სიგრძივი დეფორმაციის რეგიონალური და სეგმენტური განსხვავებები და მრავლობითი რეგრესიით მათი პრედიქტორული როლი ადრეული და გვიანი კარდიოტოქსიურობისთვის. 8. E/e'-ის პროგნოზირებადი კავშირი კარდიოტოქსიურობასთან მრავლობითი რეგრესიით არ გამოვლინდა, თუმცა შესაძლოა სასარგებლო იყოს როგორც კარდიოტოქსიურობის სუროგატი ინდიკატორი. 9. მრავლობითი რეგრესიით გამოვლინდა ტროპონინის პრედიქტორული როლი როგორც გვიან, ისე ადრეულ კარდიოტოქსიურობასთან, ხოლო NT proBNP-ის პროგნოზული მნიშვნელობა კარდიოტოქსიურობაში არ დასტურდება. 10. ჩვენი კვლევით დროულად დაწყებული ოპტიმალური კარდიოპროტექტორულ თერაპია სავარაუდოდ აუმჯობესებს გულის ფუნქციას. 11. კარდიოტოქსიურობის საფრთხე სტატისტიკურად სარწმუნოდ აღემატება 65 წელზე უფროსი ასაკის ჯგუფში, კარდიოტოქსიურობის მაღალი რისკის ჯგუფში, ანტრაციკლინის მაღალი დოზებით მკურნალობისას და ანტრაციკლინ-ტრასტუზუმაბის კომბინირებულის თერაპიული რეჟიმების არსებობისას.

Abstract

In recent years, the number of breast cancer survivors has increased due to effective therapeutic regimens, leading to a rise in therapy-related side effects, including cardiotoxicity. This life-threatening complication has highlighted the need for early detection methods. **This study aims to** investigate the potential of left ventricular echocardiographic parameters and cardiac biomarkers for predicting and detecting cardiotoxicity in postmenopausal women with breast cancer.

Methods: A two-year prospective study was conducted with 74 postmenopausal women (mean age 62.3, SD 8.6) with early-stage breast cancer undergoing doxorubicin-trastuzumab regimens. Left ventricular echocardiographic parameters (including GLS, EF, S', E/e') and cardiac biomarkers (hs cTnI, NT pro-BNP) were assessed at baseline and six subsequent stages. The effects of various factors on outcomes were analyzed using multiple regression models. Cardiotoxicity was evaluated using Kaplan-Meier curves and the Cox proportional hazards model.

Results: A total of 27 (36.5%) patients developed asymptomatic cardiotoxicity. GLS showed predictive significance for cardiotoxicity one month after the first exposure to anthracyclines, in 13.5% of the cohort and 34.5% of CTRCD-group ($p < 0.000$). By the third month, 10.8% of patients exhibited a reduction in EF, including 27.6% in the CTRCD-group ($p < 0.000$). S' only declined in patients with cardiotoxicity during the two-year follow-up. E/e' > 15 was first observed after Herceptin in the high-risk group (4.1%, $n = 3$, $p = 0.056$), peaking at 9 months ($p < 0.000$). Multiple regression analysis identified IVRT as associated with late cardiotoxicity ($p = 0.008$) and DT with early cardiotoxicity ($p = 0.002$). The anterior-lateral region and basal segments were most affected, with apical segments showing the least change. Significant segmental longitudinal deformations were predictive for early cardiotoxicity in the anterior-lateral ($p < 0.001$), infero-lateral-basal ($p = 0.035$), infero-lateral-basal ($p < 0.001$), infero-basal ($p = 0.009$) and anterior-lateral-apical ($p < 0.001$) segments, and for late cardiotoxicity in the anterior-lateral-basal ($p < 0.001$), anterior-lateral-apical ($p = 0.030$), infero-lateral-apical ($p = 0.028$), and inferior-mid ($p = 0.047$) segments. The greatest impact of anticancer therapy was found on the following segments: anterior-lateral-mid—100% in CTRCD and 93.2% in the

sample(n=69),anterior-lateral-basal—96.6% in the CTRCD and 95.5% in the sample (n=71),inferior-basal CTRCD subgroup—96.6% and 94.6% in the sample(n=70).At the first dose of Herceptin, 17.6%(n-13) of the cohort showed an increase in hs cTnI>5 ng/l, with 16.2%(n-12) of these in the cardiotoxic group(p<0.000).NT pro-BNP increase was significant from the second dose(p<0.005), with 9.5%(n-7) of the total population and 6.8%(n-5) of the cardiotoxic group showing an increase.

Conclusions: This two-year prospective study found that: 1. cardiotoxicity, as indicated by EF,is evident at the end of chemotherapy,while GLS shows significant changes and reaches cardiotoxicity criteria after the first dose. 2.GLS identifies cardiotoxicity more frequently than EF at all stages.3.GLS surpasses other echocardiographic parameters in prognostic significance and diagnostic ability for cardiotoxicity.4.Multiple regression analysis revealed that EF% predicts late cardiotoxicity,while GLS predicts both early and late cardiotoxicity.5.A≥15% change in GLS provides higher precision in detecting cardiotoxicity than the absolute value of GLS at <-16%.6.S' also holds high diagnostic value.7.Regional and segmental differences in LV longitudinal deformation were observed, with distinct predictive roles for early and late cardiotoxicity.8.No predictive correlation was found between E/e' and cardiotoxicity,though it may act as a surrogate indicator.9.Troponin was predictive for both early and late cardiotoxicity,while NT pro-BNP was not.10.Early initiation of cardioprotective therapy may improve heart function.11.The risk of cardiotoxicity is significantly higher in patients over 65,those in high-risk groups,and those receiving high doses of anthracyclines or combined anthracycline-trastuzumab therapy.

სარჩევი

აბსტრაქტი	გვ	1
Abstract	გვ	4
სარჩევი	გვ	6
ცხრილების, გრაფიკებისა და სხვა ილუსტრაციების ჩამონათვალი	გვ	7
შემოკლებები-აბრევიატურების ჩამონათვალი	გვ	13
I . შესავალი - კვლევითი თემის აქტუალობა	გვ	15
II. სამეცნიერო ლიტერატურის მიმოხილვა	გვ	19
1. კარდიოტოქსიურობის დეფინიცია და კლასიფიკაცია	გვ	19
2. კარდიოტოქსიურობის მაღალი პოტენციალის მქონე ანტინეოპლაზური მედიკამენტების მოქმედების მექანიზმი და CTRCD-ის კლასიფიკაცია.....	გვ	20
3. კარდიოტოქსიურობის რისკ-ფაქტორები	გვ	22
4. კარდიოტოქსიურობის ადრეული დიაგნოსტიკა და მართვა.....	გვ	23
5. გულ-სისხლძარღვთა ვიზუალიზაცია	გვ	25
5.1 ტრანსთორაკალური ექოკარდიოგრაფია	გვ	26
5.1.1 GLS კარდიოტოქსიურობის დიაგნოზტირებაში	გვ	28
5.1.2 სეგმენტური სიგრძივი დეფორმაცია	გვ	42
5.1.3 მიტრალური ანულარული პიკური სისტოლური სიჩქარე (S')	გვ	46
5.1.4 მარცხენა პარკუჭის დიასტოლური ფუნქცია	გვ	49
5.2 გულის მაგნიტურ რეზონანსული ტომოგრაფია	გვ	53
6. კარდიოიომარკერები (NT-pro BNP და hsTcI) კარდიოტოქსიურობის დიაგნოსტირებაში	გვ	54
III. კვლევის მეთოდოლოგია, მეთოდიკები და მეთოდები	გვ	61
IV. კვლევის ეთიკის საკითხები	გვ	70
V. კვლევის შედეგები და მათი ანალიზი.....	გვ	71
შედეგები	გვ	71
შედეგების ანალიზი	გვ	133
VI. დასკვნები და რეკომენდაციები	გვ	153
დასკვნები.....	გვ	153
პრაქტიკული რეკომენდაციები.....	გვ	155
შემდგომი კვლევის პერსპექტივა და პაციენტთა შეფასება	გვ	155
VII. გამოყენებული ლიტერატურა - ბიბლიოგრაფია	გვ	156
VIII. გამოქვეყნებული ნაშრომების სია	გვ	180
IX. მოხსენებები ნაშრომის თემაზე	გვ	181

ცხრილების, გრაფიკებისა და სხვა ილუსტრაციების ჩამონათვალი

ცხრილი 1.	საკვლევი პოპულაციის მახასიათებელი	გვ	64
ცხრილი 2.	პაციენტების განაწილება რისკის ფაქტორების მიხედვით	გვ	66
ცხრილი 3.	კვლევის თითოეულ ვიზიტზე CTRCD-ის დადგომის სიხშირეები დაბალი (n=33) და მაღალი+ზომიერი (n=41) რისკის ჯგუფებში.....	გვ	74
ცხრილი 4.	CTRCD-ის დაწყებისგან გადარჩენის ცხრილი დოქსორუბიცინის (ანტრაციკლინის) დოზებით 24 თვის მანძილზე	გვ	77
ცხრილი 5.	მოყვანილია EF-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე	გვ	80
ცხრილი 6.	ბაზალური მაჩვენებლიდან EF-ის ცვლილების მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე	გვ	81
ცხრილი 7.	კვლევის თითოეულ ვიზიტზე EF-ის აბსოლუტური მაჩვენებლისა ($EF < 50\%$) და ინიციალური მაჩვენებლიდან მისი ცვლილების ($\Delta EF \geq 10\%$) მიხედვით გამოვლენილი კარდიოტოქსიურობის შემთხვევათა რაოდენობა.....	გვ	81
ცხრილი 8.	GLS-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე.....	გვ	82
ცხრილი 9.	ბაზალური მაჩვენებლიდან GLS-ის ცვლილების მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე.....	გვ	83
ცხრილი 10.	კვლევის თითოეულ ვიზიტზე GLS-ის აბსოლუტური მაჩვენებლისა ($GLS < (-) 16\%$) და ბაზალური მაჩვენებლიდან მისი ცვლილების ($\Delta GLS \geq 15\%$) მიხედვით გამოვლენილი CTRCD-ის შემთხვევათა რაოდენობა.....	გვ	83
ცხრილი 11.	მოყვანილია S'-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე.....	გვ	85
ცხრილი 12.	ბაზალური მაჩვენებლიდან S'-ის ცვლილების მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე.....	გვ	86
ცხრილი 13.	S'-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე CTRCD-ის მიხედვით დაყოფილ ქვეჯგუფებში CTRCD-Yes (n=10) vs. CTRCD - No (n=64)	გვ	86
ცხრილი 14.	S'-ის მაჩვენებლები კვლევის მე-7-ე ვიზიტზე CTRCD-ის მიხედვით დაყოფილ ჯგუფებში	გვ	87
ცხრილი 15.	ANT-LAT Basal SLS-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე	გვ	89
ცხრილი 16.	ANT-LAT Mid SLS-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე.....	გვ	90
ცხრილი 17.	ANT-LAT Apical SLS-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე	გვ	91
ცხრილი 18.	INF-LAT Basal SLS-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე	გვ	92

ცხრილი 19.	INF-LAT Mid SLS-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე.....	გვ	93
ცხრილი 20.	INF-LAT Apical SLS-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე	გვ	94
ცხრილი 21.	ANT-SEP Basal SLS-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე	გვ	95
ცხრილი 22.	ANT-SEP Mid SLS-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე.....	გვ	96
ცხრილი 23.	ANT-SEP Apical SLS-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე	გვ	97
ცხრილი 24.	INF-SEP Basal SLS-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე	გვ	98
ცხრილი 25.	INF-SEP Mid SLS-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე.....	გვ	99
ცხრილი 26.	INF-SEP Apical SLS-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე	გვ	100
ცხრილი 27.	ANT Basal SLS-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე..	გვ	101
ცხრილი 28.	ANT Mid SLS-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე...	გვ	102
ცხრილი 29.	ANT Apical SLS-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე	გვ	103
ცხრილი 30.	INF Basal SLS-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე....	გვ	104
ცხრილი 31.	INF Mid SLS-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე.....	გვ	105
ცხრილი 32.	INF Apical SLS-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე.	გვ	106
ცხრილი 33.	ვიზიტი 1 – 1 თვის შემდეგ CTRCD – Yes (n=10) vs. CTRCD – No (n=64)	გვ	108
ცხრილი 34.	ვიზიტი 2 – 2 თვის შემდეგ CTRCD – Yes (n=15) vs. CTRCD – No (n=59)	გვ	108
ცხრილი 35.	ვიზიტი 3 – 3 თვის შემდეგ CTRCD – Yes (n=17) vs. CTRCD – No (n=57)	გვ	110
ცხრილი 36.	ვიზიტი 4 – 6 თვის შემდეგ CTRCD – Yes (n=17) vs. CTRCD – No (n=57)	გვ	110
ცხრილი 37.	ვიზიტი 5 – 9 თვის შემდეგ CTRCD – Yes (n=21) vs. CTRCD – No (n=53)	გვ	111
ცხრილი 38.	ვიზიტი 6 – 12 თვის შემდეგ CTRCD – Yes (n=24) vs. CTRCD – No (n=50)	გვ	112
ცხრილი 39.	ვიზიტი 7 – 24 თვის შემდეგ CTRCD – Yes (n=27) vs. CTRCD – No (n=47)	გვ	113
ცხრილი 40.	SLS-ის შემცირების სიხშირე მთლიან საკვლევ კოჰორტაში(n=74) და 24 თვეზე დამდგარი CTRCD-ის მიხედვით გამოყოფილ ქვეჯგუფებში CTRCD-Yes(n=27).....	გვ	114
ცხრილი 41.	კვლევის თითოეულ ვიზიტზე Antero-Lateral Basal SLS-ის შემცირების სიხშირე მთლიან საკვლევ კოჰორტაში (n=74) და 24 თვეზე დამდგარი CTRCD-ის მიხედვით გამოყოფილ ქვეჯგუფებში CTRCD-Yes(n=27).....	გვ	116

ცხრილი 42.	კვლევის თითოეულ ვიზიტზე Antero-Lateral Mid SLS-ის შემცირების სიხშირე მთლიან საკვლევ კოჰორტაში(n-74) და 24 თვეზე დამდგარი CTRCD-ს მიხედვით გამოყოფილ ქვეჯგუფებში CTRCD-Yes (n-27)	გვ	116
ცხრილი 43.	კვლევის თითოეულ ვიზიტზე Antero-Lateral Apical SLS-ის შემცირების სიხშირე მთლიან საკვლევ კოჰორტაში (n-74) და 24 თვეზე დამდგარი CTRCD-ის მიხედვით გამოყოფილ ქვეჯგუფებში CTRCD-Yes(n-27).....	გვ	117
ცხრილი 44.	კვლევის თითოეულ ვიზიტზე Infero-Septale Basal SLS-ის შემცირების სიხშირე მთლიან საკვლევ კოჰორტაში (n-74) და 24 თვეზე დამდგარი CTRCD-ის მიხედვით გამოყოფილ ქვეჯგუფებში CTRCD-Yes (n-27).....	გვ	117
ცხრილი 45.	კვლევის თითოეულ ვიზიტზე Infero-Septale Mid SLS-ის შემცირების სიხშირე მთლიან საკვლევ კოჰორტაში (n-74) და 24 თვეზე დამდგარი CTRCD-ის მიხედვით გამოყოფილ ქვეჯგუფებში CTRCD – Yes (n-27)	გვ	118
ცხრილი 46.	კვლევის თითოეულ ვიზიტზე Infero-Septale Apical SLS-ის შემცირების სიხშირე მთლიან საკვლევ კოჰორტაში (n-74) და 24 თვეზე დამდგარი CTRCD-ის მიხედვით გამოყოფილ ქვეჯგუფებში CTRCD – Yes (n-27)	გვ	119
ცხრილი 47.	კვლევის თითოეულ ეტაპზე Inferior mid SLS-ის შემცირების სიხშირე მთლიან საკვლევ კოჰორტაში (n-74) და 24 თვეზე დამდგარი CTRCD -ის მიხედვით გამოყოფილ ქვეჯგუფებში CTRCD – Yes (n-27)	გვ	119
ცხრილი 48.	E/e' დინამიკა 2 წლიანი დაკვირვების განმავლობაში	გვ	120
ცხრილი 49.	E/e'>15-ის ზრდა 2 წლიანი დაკვირვების განმავლობაში	გვ	120
ცხრილი 50.	hs-TI-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე.....	გვ	121
ცხრილი 51.	ბაზალური მაჩვენებლიდან hs-TI-ის ცვლილების მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე	გვ	122
ცხრილი 52.	hs cTn I (>5ng/l) დინამიკა თითოეულ თვეზე მიღებული კარდიოტოქსიურობის მიხედვით დაყოფილ ქვეჯგუფებში	გვ	123
ცხრილი 53.	CTRCD vs. hs Troponin I მომატებული დონე (>5 ng/l)	გვ	123
ცხრილი 54.	ვიზიტი 4 – 6 თვე ქიმიოთერაპიის დაწყებიდან. CTRCD vs. hs Troponin I მომატებული დონე (>5 ng/l)	გვ	124
ცხრილი 55.	ვიზიტი 5 – 9 თვე ქიმიოთერაპიის დაწყებიდან. CTRCD vs. hs Troponin I მომატებული დონე (>5 ng/l)	გვ	124
ცხრილი 56.	hs-TI-ის კორელაციური ანალიზი EF-თან, GLS-თან და S'-თან კვლევის ყველა ვიზიტზე	გვ	125
ცხრილი 57.	NT-proBNP-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე....	გვ	125

ცხრილი 58.	მოყვანილია ბაზალური მაჩვენებლიდან NT-proBNP-ის ცვლილების მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე.....	გვ	126
ცხრილი 59.	NT-proBNP-ის >125 ნგ/ლ მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე	გვ	126
ცხრილი 60.	NT-proBNP-ის>300ნგ/ლ მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე.....	გვ	127
ცხრილი 61.	ვიზიტი 2 – 2 თვე ქიმიოთერაპიის დაწყებიდან. CTRCD vs. NT-proBNP მომატებული დონე (125 pcg/ml)	გვ	127
ცხრილი 62.	ვიზიტი 3 -3 თვე ქიმიოთერაპიის დაწყებიდან. CTRCD vs. NT-proBNP მომატებული დონე (>125 pcg/ml)	გვ	127
ცხრილი 63.	ვიზიტი 4 – 6 თვე ქიმიოთერაპიის დაწყებიდან. CTRCD vs. NT-proBNP მომატებული დონე (>125 pcg/ml)	გვ	128
ცხრილი 64.	CTRCD vs. NT-proBNP-ის მომატებული მაჩვენებლები (>125 ნგ/ლ) კვლევის ყველა ვიზიტზე.....	გვ	129
ცხრილი 65.	NT-proBNP-ის კორელაციური ანალიზი EF-თან, GLS-თან და S'-თან კვლევის ყველა ვიზიტზე	გვ	129
ცხრილი 66.	35 th Iteration	გვ	130
ცხრილი 67.	36 th Iteration	გვ	132
გრაფიკი 1.	საკვლევ ჯგუფებში პაციენტების პროცენტული განაწილება<65 წელი, 51.4%(n-38) და ≥65 წელი, 48.6%(n-36)	გვ	65
გრაფიკი 2.	საკვლევ ჯგუფებში პაციენტების განაწილება დოქსორუბიცინის (ანტრაციკლინის) დოზების მიხედვით (Dox1≤250 მგ/მ2 (n-44, 59.5%) და Dox2>250 მგ/მ2 (n-30, 40.5%)	გვ	65
გრაფიკი 3.	საკვლევ ჯგუფებში პაციენტების განაწილება რისკის ფაქტორების მიხედვით (High-moderate risk group (n-33), 44.6% და Low risk group (n-41), 55.4%)	გვ	66
გრაფიკი 4.	კაპლან-მაიერის მრუდი CTRCD გადარჩენისთვის (n=74)	გვ	73
გრაფიკი 5.	კაპლან-მაიერის მრუდები CTRCD-ის დაწყებისთვის რისკის მიხედვით დაყოფილი ჯგუფებისთვის: ჯგუფი 1 (დაბალი რისკი/Low risk; n=33) ჯგუფის 2-ის წინააღმდეგ (მაღალი + ზომიერი რისკი/High and Moderate Risk; n=41)	გვ	74
გრაფიკი 6.	კაპლან-მაიერის მრუდები ასაკის მიხედვით დაყოფილი ჯგუფებისთვის : ჯგუფი 1 (Age ≥ 65y/65+; n=36) ჯგუფის 2-ის წინააღმდეგ (Age <65y; n=38).....	გვ	75
გრაფიკი 7.	კაპლან-მაიერის მრუდები დოქსორუბიცინის მიხედვით დაყოფილი ჯგუფებისთვის: Dox2 (>250mg/m2; n=30) Dox1 (≤250mg/m2; n=44) წინააღმდეგ.....	გვ	76

გრაფიკი 8.	კაპლან-მეიერის მრუდები ანტი-ჰერ2 თერაპიის არსებობის მიხედვით დაყოფილი ჯგუფებისთვის: ჯგუფი 1(anti-HER2 therapy - Yes; n=15) ჯგუფის 2-ის (anti-HER2 therapy - No; n=59) წინააღმდეგ	გვ	78
გრაფიკი 9.	კვლევის თითოეულ ეტაპზე ან EF ან GLS მაჩვენებლების მიხედვით გამოვლენილი კარდიოტოქსიურობის შემთხვევათა რაოდენობა	გვ	79
გრაფიკი 10.	EF-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე.....	გვ	80
გრაფიკი 11.	კვლევის თითოეულ ვიზიტზე EF-ის აბსოლუტური მაჩვენებლისა (EF<50%) და/ან საწყისი მაჩვენებლიდან მისი ცვლილების ($\Delta EF \geq 10\%$) მიხედვით გამოვლენილი CTRCD-ის შემთხვევათა დადგომის კაპლან-მეიერის მრუდი	გვ	81
გრაფიკი 12.	GLS-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე	გვ	83
გრაფიკი 13.	კვლევის თითოეულ ვიზიტზე გლობალური სიგრძივი დეფორმაციის აბსოლუტური მაჩვენებლისა (GLS< (-)16%) და საწყისი მაჩვენებლიდან მისი ცვლილების ($\Delta GLS \geq 15$) მიხედვით გამოვლენილი CTRCD-ის შემთხვევათა დადგომის კაპლან-მეიერის მრუდი.....	გვ	84
გრაფიკი 14.	S'-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე.....	გვ	85
გრაფიკი 15.	S'-ის მაჩვენებლები კვლევის მე-7-ე ვიზიტზე CTRCD-ის მიხედვით დაყოფილ ჯგუფებში.....	გვ	88
გრაფიკი 16.	ANT-LAT Basal სეგმენტის SLS-ის დინამიკა 24 თვიანი დაკვირვების განმავლობაში	გვ	89
გრაფიკი 17.	ANT-LAT Mid სეგმენტის SLS-ის დინამიკა 24 თვიანი დაკვირვების განმავლობაში	გვ	90
გრაფიკი 18.	ANT-LAT Apical სეგმენტის SLS-ის დინამიკა 24 თვიანი დაკვირვების განმავლობაში.....	გვ	91
გრაფიკი 19.	INF-LAT Basal სეგმენტის SLS-ის დინამიკა 24 თვიანი დაკვირვების განმავლობაში	გვ	92
გრაფიკი 20.	INF-LAT Mid სეგმენტის SLS-ის დინამიკა 24 თვიანი დაკვირვების განმავლობაში	გვ	93
გრაფიკი 21.	INF-LAT Apical სეგმენტის SLS-ის დინამიკა 24 თვიანი დაკვირვების განმავლობაში.....	გვ	94
გრაფიკი 22.	ANT-SEP Basal სეგმენტის SLS-ის დინამიკა 24 თვიანი დაკვირვების განმავლობაში.....	გვ	95
გრაფიკი 23.	ANT-SEP Mid სეგმენტის SLS-ის დინამიკა 24 თვიანი დაკვირვების განმავლობაში	გვ	96
გრაფიკი 24.	ANT-SEP Apical სეგმენტის SLS-ის დინამიკა 24 თვიანი დაკვირვების განმავლობაში.....	გვ	97
გრაფიკი 25.	INF-SEP Basal სეგმენტის SLS-ის დინამიკა 24 თვიანი დაკვირვების განმავლობაში.....	გვ	99

გრაფიკი 26.	INF-SEP Mid სეგმენტის SLS-ის დინამიკა 24 თვიანი დაკვირვების განმავლობაში.....	გვ	100
გრაფიკი 27.	INF-SEP Apical სეგმენტის SLS-ის დინამიკა 24 თვიანი დაკვირვების განმავლობაში.....	გვ	101
გრაფიკი 28.	ANT Basal სეგმენტის SLS-ის დინამიკა 24 თვიანი დაკვირვების განმავლობაში.....	გვ	102
გრაფიკი 29.	ANT Mid სეგმენტის SLS -ის დინამიკა 24 თვიანი დაკვირვების განმავლობაში.....	გვ	103
გრაფიკი 30.	მოცემულია ANT Apical სეგმენტის SLS-ის დინამიკა 24 თვიანი დაკვირვების განმავლობაში.....	გვ	104
გრაფიკი 31.	INF Basal სეგმენტის SLS-ის დინამიკა 24 თვიანი დაკვირვების განმავლობაში.....	გვ	105
გრაფიკი 32.	INF Mid სეგმენტის SLS-ის დინამიკა 24 თვიანი დაკვირვების განმავლობაში.....	გვ	106
გრაფიკი 33.	INF Apical სეგმენტის SLS-ის დინამიკა 24 თვიანი დაკვირვების განმავლობაში.....	გვ	107
გრაფიკი 34.	hs-TI-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე.....	გვ	122
გრაფიკი 35.	NT-proBNP-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე....	გვ	126
გრაფიკი 36.	მრავალბიითი რეგრესიის ანალიზი - მოდელი 1. დამოკიდებული ცვლადი - Y (შედეგი) – CTRCD-ის არსებობა მე-7 სტადიაზე (ქიმიოთერაპიის დაწყებიდან 24 თვე).....	გვ	131
გრაფიკი 37.	მრავალბიითი რეგრესიის ანალიზი - მოდელი 2. დამოკიდებული ცვლადი - Y (შედეგი) - კარდიოტოქსიკურობის არსებობა მე-4 სტადიაზე (ქიმიოთერაპიის დაწყებიდან 6 თვე).....	გვ	133
სურათი 1.	GLS გამოთვლის ტექნიკა.....	გვ	69
სურათი 2.	T1 და T3 ვიზიტებს შორის SLS-ს დინამიკა (ერთი პაციენტის შემთვევის მაგალითი კვლევის სხვადასხვა ვიზიტზე)	გვ	109

შემოკლებები-აბრევიატურების ჩამონათვალი

CTRCD	კიბოს თერაპიასთან დაკავშირებული გულის დისფუნქცია (Cancer therapy-related cardiac dysfunction)
STE	ე.წ. „speckle tracking” ექოკარდიოგრაფია
GLS	გლობალური სიგრძივი დეფორმაცია (Global Longitudinal Strain)
SLS	სეგმენტური სიგრძივი დეფორმაცია (segmental longitudinal strain)
RLS	რეგიონული სიგრძივი დეფორმაცია (regional longitudinal strain)
GCS	გლობალური ცირკულარული დეფორმაციის (Global Circumferential Strain)
GRS	გლობალური რადიალური დეფორმაციის (global radial strain)
GAS	გლობალური ფართობის დეფორმაციის (global global area strain)
CMR	გულის მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია (Cardiac Magnetic-Resonance)
2D	ორგანზომილებიანი (Two Dimensional)
3D	სამგანზომილებიანი (Three Dimensional)
LV	მარცხენა პარკუჭი (Left Ventrivule)
EF	განდევნის ფრაქცია(Ejection Fraction)
HF	გულის უკმარისობა (Heart Failure)
HFpEF	გულის უკმარისობა შენარჩუნებული განდევნის ფრაქციით(Heart Failure preserved ejection fraction)
hs cTn (I/T)	მაღალი მგრძნობელობის ტროპონინი (high sensitiv troponine)
TDI	ქსოვილოვანი დოპლერის გამოსახულება (Tissue Doppler imaging)
PW	იმპულსურტალღოვანი (pulsed wave)
e'	მიტრალური რგოლის ადრეული დიასტოლურ სიჩქარე (early diastolic peak velocity of mitral valve annulus)
IVRT	იზოვოლუმეტრული რელაქსაციის დრო (isovolumetric relaxation time)
A	მიტრალური სარქველის გვიანი დიასტოლური პიკური სიჩქარის (late diastolic flow peak velocity of the mitral valve)
E	მიტრალური სარქველის ადრეული დიასტოლური პიკური სიჩქარის (Early diastolic flow peak velocity of the mitral valve)
DT	E-ტალღის (ადრეული მიტრალური შემოდინება) შენელების დრო(The E-wave(early mitral inflow) deceleration time)
NT-proBNP	B-ტიპის ნატრიურეზული პეპტიდის ტერმინალური პრო-BNP
BNP	ტვინის ნატრიურეზული პეპტიდი brain natriuretic peptide
A4C	აპიკალური 4 კამერიანი ჭრილი(apical 4 chamber view)
A3C	აპიკალური 3 კამერიანი ჭრილი(apical 3 chamber view)
A2C	აპიკალური 2 კამერიანი ჭრილი(apical 2 chamber view)
A5C	აპიკალური 5 კამერიანი ჭრილი(apical 5 chamber view)
ANT-LAT	წინა-ლატერალური სეგმენტი
INF-LAT	ქვედა-ლატერალური სეგმენტი
ANT-SEP	წინა-მგიდის სეგმენტი

INF-SEP	ქვედა-ძგიდის სეგმენტი
ANT	წინა სეგმენტი
INF	ქვედა სეგმენტი
Basal	ბაზალური
Mid	შუა
Apical	აპიკალური
ჰერ2	ადამიანის ეპიდერმალური ზრდის ფაქტორ-2(Human epidermal growth factor-2)

I შესავალი - კვლევითი თემის აქტუალობა

ავთვისებიანი სიმსივნეები რჩება მოსახლეობის ჯანმრთელობის ერთ-ერთ ძირითად პრობლემად მსოფლიოს უმეტეს ნაწილში და მოსახლეობის ავადობის, სიკვდილიანობისა და ინვალიდობის მიზეზთა შორის პირველობას მხოლოდ კარდიო-ვასკულურ დაავადებებს უთმობს. მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის და საქართველოს კიბოს რეგისტრის მონაცემებით ძუძუს კიბო ყველაზე ხშირად დიაგნოზირებული კიბოა ქალებში, ყველა ახალი შემთხვევის 32%-ს შეადგენს (Anker, M. S., et al., 2018), (Bracun, V., et al., 2020), (Bray, F., et al., 2024), (Ferlay, J., et al., 2018), (Giaquinto, A. N., et al., 2022), (Łukasiewicz, S., et al., 2021) (Momenimovahed, Z., et al., 2019), (Negishi, T., et al., 2023), (Siegel, R. L., et al., 2024), (Sung, H., et al., 2021), (Wilkinson, L., et al., 2022). ძუძუს კიბო რჩება ავთვისებიან სიმსივნეთა შორის სიკვდილის მთავარ მიზეზად ყველა ასაკის ქალებში (Wilkinson, L., et al., 2022), (Gradishar, W. J., et al., 2022), (Pilleron, S., et al., 2019). საქართველოს კიბოს რეგისტრის მონაცემებით, 2018 წელს 100 000 ქალზე ძუძუს კიბოს შემთხვევა იყო 82,8%, ხოლო 2015-2019 წლებში რეგიონებისა და მუნიციპალიტეტების მიხედვით საქართველოში რეგისტრირებულია ქალის ძუძუს კიბოს 18432 (62,9%) შემთხვევა. სიხშირე პროპორციულად იზრდება ასაკთან ერთად, ახალი შემთხვევების 60%-ზე მეტი ხდება 50-70 ასაკობრივ ჯგუფში (პოსტმენოპაუზური ქალები) (Araujo-Gutierrez, R., et al., 2021), (Bray, F., et al., 2021), (Contaldi, C., et al., 2023), (Ferlay, J., et al., 2018), (Wilkinson, L., et al., 2022). ბოლო წლებში მნიშვნელოვანი წარმატებები იქნა მიღწეული ონკოლოგიური დაავადებების მკურნალობაში, რაც განპირობებულია ახალი, ეფექტური თერაპიული სქემების შემუშავებით, ტრადიციულ ქიმიო და სხივურ თერაპიასთან ერთად ინოვაციური თარგეთული და იმუნოთერაპიული საშუალებების ფართო გამოყენებით, ასევე გაუმჯობესებულია კიბოს ადრეული გამოვლენის პროგრამები. მათი წარმატებული გამოყენების შედეგად ეფექტურად მატულობს ნამკურნალები და გადარჩენილი პაციენტთა რიცხვი, მოიმატა სიცოცხლის ხანგრძლივობამ (Bracun, V., et al., 2020), (Giaquinto, A. N., et al., 2022), (Sung, H., et al., 2021). ამასთანავე, აღნიშნული პოზიტიური ტენდენციების პარალელურად გამოიკვეთა მნიშვნელოვანი, მზარდად აქტუალური პრობლემა -

სიმსივნის საწინააღმდეგო ძლიერი პოტენციალის მქონე თერაპიული რეჟიმებით გამოწვეული გვერდითი ეფექტები. კიბოს საწინააღმდეგო თერაპიის ხანმოკლე და გრძელვადიანი გვერდითი ეფექტებიდან ყველაზე ხშირად გვხვდება და უმნიშვნელოვანესია გულის დისფუნქცია ანუ კარდიოტოქსიურობა (Cancer therapy-related cardiac dysfunction-CTRD), რომელიც არსებითად აუარესებს პროგნოზს და ანტისიმსივნური თერაპიით გამოწვეულ ფატალურ გართულებათა შორის პირველ ადგილს იკავებს (Bohdan, M., et al., 2021), (Sławiński, G., et al., 2023), (Valiyaveetil, D., et al., 2023). ამგვარად, ძუძუს კიბოთი გადარჩენილ პაციენტთა რაოდენობის ზრდასთან ერთად მატულობს კარდიოტოქსიურობის მქონე ინდივიდთა რიცხვიც, განსაკუთრებით პოსტმენოპაუზურ ქალებში, რაც გამოწვეულია როგორც ასაკთან ერთად კიბოს განვითარებისა და გულ-სისხლძარღვთა რისკის ზრდით (Ioffe, D., et al., 2024), (Pilleron, S., et al., 2019), ისე კიბოს თერაპიის ხანმოკლე და გრძელვადიანი გვერდითი მოვლენებით (Bray, F., et al., 2024), (Zamorano, J. L., et al., 2016).

ხანგრძლივმა კარდიოტოქსიურობამ შეიძლება გამოიწვიოს სიკვდილი პაციენტთა დაახლოებით ერთ მესამედში (Dempke, W. C., et al., 2023). კიბოს საწინააღმდეგო თერაპიით გამოწვეული კარდიოტოქსიურობის რისკის მატების განმაპირობებელ ფაქტორთა შორის ერთ-ერთი ძირითადია არსებული კარდიოვასკულური დაავადებები და მათი რისკ-ფაქტორები, რომელთა მატება ქალებში აღინიშნება მენოპაუზის შემდეგ, განსაკუთრებით 65 წ.-დან (Ioffe, D., et al., 2024), (Pilleron, S., et al., 2019). STEPS -2016 კვლევამ აჩვენა, რომ საქართველოში ქალთა 43.4%-ს უვლინდება 3 და მეტი კარდიო-ვასკულური რისკ-ფაქტორი 45-69 ასაკობრივ ჯგუფში. ამასთანავე მაღალი რისკის განმსაზღვრელია, როგორც რისკ-ფაქტორთა რაოდენობა, აგრეთვე მათი სიმძიმე. როგორც ავლნიშნეთ ასაკის მატების პარალელურად მატულობს ასევე კიბოს განვითარების რისკი.

ყოველზე ზემოაღნიშნულმა განაპირობა კარდიოტოქსიურობის ადრეული გამოვლენის, პრევენციისა და მკურნალობის შესაძლებლობათა კვლევის აქტუალიზაცია პოსტმენოპაუზურ ქალებში.

გულის დისფუნქციის დიაგნოსტიკების ჩვეული კრიტერიუმები დამოკიდებულია გულის უკმარისობის (Heart failure-HF) სიმპტომების ან/და მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის (Ejection fraction -EF) ცვლილებებთან. თუმცა სიმპტომებს აქვს

შეზღუდვა გარკვეული კარდიოლოგიური და ონკოლოგიური ჩივილების გადაფარვის გამო. ექოკარდიოგრაფიული მარკერებიდან, გაიდლაინის დონეზე, დღესდღეობით გულის სისტოლური ფუნქციის მარკერად მოწოდებულია EF-ის განსაზღვრა, მაგრამ ბოლოდროინდელი არაერთი კვლევა ამტკიცებს რომ მას აქვს გულის დისფუნქციის დიაგნოსტიკის არასათანადო მგრძნობელობა, რამაც მიგვიყვანა „გულის უკმარისობა შენარჩუნებული განდევნის ფრაქციის“ (heart failure with preserved ejection fraction-HFpEF) ცნებამდე, ამავდროულად გლობალური სიგრძივი დეფორმაცია (Global longitudinal strain-GLS) არის უფრო ძლიერი და მგრძნობიარე მარკერი, რომელიც პროგნოზირების შესაძლებლობით აღემატება EF-ს და ინფორმატიულია ასიმპტომურ პაციენტებში (როდესაც EF ჯერ კიდევ შენარჩუნებულია), როგორც სისტოლური დისფუნქციის, ასევე სიკვდილობის პრედიქციის თვალსაზრისით. (Čelutkienė J. e., 2020), (Chen, J., et al, 2023), (Cocco, L. D., et al., 2022), (Henson, 2020), (Laufer-Perl, M., et al., 2020), (Lyon, A. R., et al., 2022), (McGregor, 2021), (Moonen, 2017), (Oikonomou, E. K., et al., 2019), (Perez, 2019), (Potter, 2018), (Sławiński, 2023), (Thavendiranathan, P., et al., 2018), (Thavendiranathan, P., et al., 2021), (Medvedofsky, D., et al., 2018), (Santoro, C., et al., 2017), (Thavendiranathan, P., et al., 2018), (Chen, W., et al., 2022). ასევე GLS-ის გაზომვის უპირატესობა არის ის, რომ შეგვიძლია გამოვიყენოთ როგორც HF-ის პირდაპირი მარკერი, მაშინ როცა მაგალითად ბიომარკერები (ნატრიურეზული პეპტიდები), ზომავენ წინაგულთა გაჭიმვის და ავსების გაზრდილი წნევის ჰორმონალურ შედეგს.

კარდიოტოქსიურობის ადრეულ ეტაპზე გამოვლენა გადამწყვეტი მნიშვნელობისაა, რამდენადაც შესაძლებელს ხდის გულის დაზიანების პროგრესირების შეჩერებისა და შეუქცევადი მძიმე დარღვევების თავიდან აცილების.

ამდენად CTRCD-ის ეფექტური მართვისათვის, განსაკუთრებით სიმსივნის საწინააღმდეგო თერაპიის ჩვენების მქონე ძუძუს კიბოთი დაავადებულ პოსტმენოპაუზურ ქალებში, რომელნიც წარმოადგენენ კარდიოტოქსიურობის მაღალი რისკის ჯგუფს, სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვანია ეფექტური სასკრინინგო-სადიანოსტიკო-პრევენციული მეთოდებისა და ალგორითმების შემუშავება, რომელიც შესაძლებლობას მოგვცემს ნაადრევ ეტაპზე გამოვავლინოთ გულის სტრუქტურულ-ფუნქციური დარღვევები, ასევე ვაწარმოოთ ხანგრძლივი მეთვალყურეობა საბოლოო გამოსავლის გაუმჯობესების მიზნით. ამ

მიმართულებით, ჩვენი ჰიპოთეზით, ერთ-ერთ იმედის მომცემ მეთოდს წარმოადგენს GLS შეფასება.

ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე, სადისერტაციო ნაშრომის ძირითად მიზანს წარმოადგენს: ძუძუს კიბოს მქონე პოსტმენოპაუზურ ქალებში 2-წლიანი შემდგომი პერიოდის განმავლობაში, ანტრაციკლინით ან ანტრაციკლინ-ტრასტუზუმაბის შემცველი თერაპიული რეჟიმების პირობებში, CTRCD-ის პრედიქციისათვის და ნაადრევი გამოვლენის მიზნით LV-ის მოწინავე (GLS) და ტრადიციული ექოკარდიოსკოპიული პარამეტრებისა და გულის ბიომარკერების შესაძლებლობების კვლევა.

ძირითადი მიზნიდან გამომდინარე, ჩვენი კვლევის ამოცანებს წარმოადგენდა 2 წლიანი პროსპექტული კვლევის განმავლობაში ძუძუს კიბოს მქონე პოსტმენოპაუზურ ქალებში:

ა) კარდიოტოქსიურობის განვითარების სიხშირის შეფასება:

- ანტრაციკლინის სხვადასხვა კუმულაციური დოზის (მაღალი, დაბალი) შემცველი თერაპიული სქემების გამოყენების დროს.
- ანტრაციკლინისა და კომბინირებული ანტრაციკლინ-თარგეტული თერაპიის (ანტი ჰერ2) შემცველი თერაპიული სქემების გამოყენების დროს.
- სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფებში(<65 წელი და $\geq$ 65 წელი).
- სხვადასხვა რისკის ჯგუფებში (მაღალი და დაბალი).

ბ) 2 წლიანი დაკვირვების ბოლოს და კვლევის თითოეულ ეტაპზე:

- GLS ცვლილების დინამიკის გამოვლენა საკვლევ პოპულაციაში და მისი გამოყენების შესაძლებლობის კვლევა კარდიოტოქსიურობის პრედიქციასა და ადრეულ გამოვლენაში.
- LV-ის კონვენციური ექოკარდიოგრაფიული სისტოლურ-დიასტოლური პარამეტრების ცვლილებების შეფასება და მათი როლის კვლევა კარდიოტოქსიურობის პრედიქციასა და ადრეულ გამოვლენაში.
- კარდიომარკერების შესაძლებლობის კვლევა კარდიოტოქსიურობის პრედიქციასა და ადრეულ გამოვლენაში .
- საკვლევი პარამეტრების ცვლილებათა კორელაციის დადგენა კარდიოტოქსიურობასთან

➤ LV-ის სეგმენტის ან სეგმენტთა კომპოზიციის სიგრძევი დეფორმაციის დაქვეითების პრედიქტორული როლი კარდიოტოქსიურობის განვითარებისათვის.

II ლიტერატურის მიმოხილვა - სამეცნიერო ლიტერატურის მიმოხილვა

1. კარდიოტოქსიურობის დეფინიცია და კლასიფიკაცია

ამჟამად ცნობილია, რომ კიბოს მკურნალობის განსხვავებულმა რეჟიმმა შეიძლება გამოიწვიოს გულ-სისხლძარღვთა სხვადასხვა დარღვევები (Alam S. a., 2019), (Bergler-Klein, 2022), (Chang H. M., 2017), (Chang H. e., 2017), (Contaldi, 2023), (Florescu, D. R., et al, 2019), (Onishi T. e., 2021), (Park, Y. S., et al., 2010), თუმცა კარდიოტოქსიურობა ძირითადად განიხილება როგორც სიმპტომური გულის უკმარისობა ან მარცხენა პარკუჭის სუბკლინიკური დისფუნქცია (Alam S. a., 2019), (Lopez-Sendon, J., et al., 2020), (Bergler-Klein, 2022), (Liu, Z., et al., 2023), (Lyon, A. R., et al., 2022), (Zamorano, J. L., et al., 2016)

ასიმპტომური კიბოს თერაპიასთან დაკავშირებული გულის დისფუნქცია (Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction -CTRCD) 2022 წლის ESC გაიდლაინით, რომელიც შექმნილია EHA, ESTRO და IC-OS თანამშრომლობით, კლასიფიცირდება როგორც: ა) მძიმე -თუ აღნიშნა ახალი EF შემცირება 40%-მდე. ბ) ზომიერი- ახალი EF შემცირება $\geq 10\%$ -ით EF 40-49%-მდე ან ახალი EF შემცირება 10 % EF 40-49%-მდე და/ან ახალი შედარებითი შემცირება GLS-ის 15%-ით საწყისიდან ან გულის ბიომარკერების ახალი ზრდა. გ) მსუბუქი-EF $\geq 50\%$ და GLS-ის ახალი ფარდობითი შემცირება 15%-ით საწყისიდან და/ან გულის ბიომარკერების ახალი ზრდა ((Lyon, A. R., et al., 2022).

ექსპოზიციის შემდეგ კლინიკურად გამოვლენის დროის მიხედვით განასხვავებენ მწვავე და ქრონიკულ კარდიოტოქსიურობას, ქრონიკული შემდგომში იყოფა ადრეულ (გამოვლენილი მიღებიდან პირველი წლის განმავლობაში) და გვიან (1 წლის შემდეგ გამოვლენილი) კარდიოტოქსიურობად (Adão, 2013), (Bikiewicz, 2021), (Cardinale, D., et al., 2020), (Chang H. M., 2017), (Dempke, 2023), (Hahn, 2021), (Marwick, 2022), (Murtagh, 2016), (Nabati, 2022), (Pai, 2010), (Perez, 2019), (Rawat, 2021), (Serrano, 2023), (Wallace, 2020), (Zhang, 2018). ადრეული CTRCD არის ძირითადად ასიმპტომური, სუბკლინიკური დაზიანება, თუმცა სიმპტომური გულის უკმარისობა შესაძლოა განვითარდეს ადრეულ სტადიაზეც, რამაც შეიძლება უარყოფითად იმოქმედოს ონკოლოგიურ თერაპიაზე (Bohdan, 2021), (Chang H. M., 2017), (Zhang,

2018). გვიანი CTRCD შეიძლება განვითარდეს ათწლეულების შემდეგაც როგორც მიოციტების ადრეული დაზიანების გვიანი შედეგი გულის პროგრესირებადი რემოდელირების გამო (Adão, 2013).

2. კარდიოტოქსიურობის მაღალი პოტენციალის მქონე ანტინეოპლაზური მედიკამენტების მოქმედების მექანიზმი და CTRCD-ის კლასიფიკაცია

პათოფიზიოლოგიური მექანიზმის მიხედვით განასხვავებენ CTRCD-ის ორ ტიპს: ტიპი I-შეუქცევადი და ტიპი II-შექცევადი კარდიოტოქსიურობა. ანტრაციკლინები ყველაზე ხშირად იწვევენ CTRCD-ს, ხოლო პათოგენები მულტიფაქტორულია და მოიცავს: თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნას, ოქსიდაციურ სტრესს, ტოპოიზომერაზა II ბეტას ინჰიბირებას, რკინის მეტაბოლიზმის ცვლილებას, კალციუმის ჰომეოსტაზის დისრეგულაციას, სარკომერული სტრუქტურის ცვლილებებს, აპოპტოზსა და ნეკროზს (Adhikari, 2021), (Cardinale, D., et al., 2020), (Huang, 2022), (Lopez-Sendon, 2020), (Ma, 2020), (Mehta, L. S., et al, 2018), (Murabito A. e., 2020), (Nicolazzi, 2018), (Onishi, T., et al, 2021), (Rawat, 2021), (Tadokoro, 2020), (Wallace, 2020), (Zamorano, J. L., et al., 2016). ანტრაციკლინით გამოწვეული CTRCD არის დოზადამოკიდებული (გავლენას ახდენს კუმულაციური დოზა) და ვლინდება მიოკარდიუმის დაზიანების სხვადასხვა ხარისხით (Alam S. a., 2019), (Araujo-Gutierrez, 2021), (Bhagat, A. A., et al., 2023), (Bohdan, 2021), (Cardinale, D., et al., 2020), (Chang H. M., 2017), (Fourati e. a., 2021), (Huang, 2022), (Lo, 2017), (Murabito A. e., 2020), (Murtagh, 2016), (Nicolazzi, 2018), (Onishi T. a., 2021), (Volkova, M., et al., 2011), (Wallace, 2020), (Wu, J., et al., 2021), ხოლო მისი დაწყების დრო ვარიაბელურია. თუმცა დოქსორუბიცინის ჩვეული (250მგ/მ²) დოზაც შეიძლება იყოს კარდიოტოქსიურობის გამომწვევი (Armenian, 2017), (Nicolazzi, 2018), (Caballero, R. M., et al., 2022), (Volkova, M., et al., 2011), (Walker, 2019). მიოციტების რეგენერაციის შეზღუდული უნარის გამო დაზიანება შეუქცევადია და პროგრესირებს კარდიოტოქსიურობამდე (Onishi T. e., 2021), რომელიც შეიძლება გამოვლინდეს სიმპტომური ან ასიმპტომური ფორმით. ხანგრძლივ, პროგრესირებად დაზიანებას მივყავართ ავადობისა და სიკვდილიანობის გაზრდილ სიხშირესთან (Cardinale, D., et al., 2020), (Gradishar, 2022), (Habibian, M., et al., 2019), (Huang, 2022), (Lopez-Sendon, 2020), (Lyon, A. R., et al.,

2022), (Force, T., et al, 2022), (Murabito A. e., 2020), (Pilleron, 2019), (Tadokoro, 2020), (Wallace, 2020), (Zamorano, J. L., et al., 2016). გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე ქიმიოთერაპიული აგენტების ეფექტებს შორის ყველაზე ხშირი და სერიოზულია გულის უკმარისობა სისტოლური დისფუნქციით (Adão, 2013), (Bohdan, 2021), აქვს უფრო ცუდი პროგნოზი, ვიდრე სხვა გენების კარდიომიოპათიებსა და გულის უკმარისობას და პაციენტების დაახლოებით 60% იღუპება ქიმიოთერაპიასთან დაკავშირებული გულის უკმარისობით ამ მედიკამენტების მიღებიდან 2 წლის განმავლობაში (Adhikari, 2021) (Alam S. a., 2019), (Bergler-Klein, 2022), (Lopez-Sendon, 2020), (Tadokoro, 2020), (Wallace, 2020). ხანგრძლივმა კარდიოტოქსიკურობამ შეიძლება გამოიწვიოს სიკვდილი პაციენტების დაახლოებით ერთ მესამედში (Dempke, 2023). უხშირესად ანტრაციკლინების პირველი გამოყენება იწვევს გულის დაზიანებას (Alam S. a., 2019), ამასთანავე გულის დისფუნქციის შექცევადობა უკუპროპორციულია ქიმიოთერაპიის დაწყების შემდგომ დროსთან (Ohtani, 2019). ბოლო მონაცემებით ანტრაციკლინები იწვევენ მიოკარდიუმის კუმშვადობის დაქვეითებას, იმ პაციენტებშიც კი, რომლებსაც არ აქვთ CTRCD-ის რისკ-ფაქტორები, მეთვალყურეობის 12 თვის შემდეგ დაფიქსირდა EF-ის მხოლოდ არასრული აღდგენა (Voß, 2024), ტიპი II-შექცევადი კარდიოტოქსიურობა ხასიათდება შექცევადი დოზადამოუკიდებელი მიოკარდიუმის დაზიანებით (მაგ. ტრასტუზუმაბი) (Adão, 2013), (Onishi T. a., 2021). თარგეთული თერაპია/ ტრასტუზუმაბი CTRCD სიხშირით მეორე ადგილზეა ((Armenian, 2017), (Chang H. e., 2017), (Onishi T. a., 2021). CTRCD-ის მნიშვნელოვანი კორელაციები მოიცავს ტრასტუზუმაბითა და პერტუზუმაბით მკურნალობას საბაზისო რისკ-ფაქტორების მიუხედავად (Laufer-Perl, 2020). თარგეთული თერაპია/ტრასტუზუმაბი იწვევს კარდიომიოციტის დისფუნქციას, რის გამოც პროცესი შექცევადია (Onishi T. e., 2021), როგორც წესი, ვლინდება მისი მიღების დროს და კარდიოტოქსიური ეფექტები ხშირად უკუგანვითარდება ტრასტუზუმაბის მკურნალობის შეწყვეტის შემდგომ (Bohdan, 2021), (de Azambuja, 2020), (Lin, 2022). კვლევებმა დაადასტურეს ტრასტუზუმაბის შემცველი კომბინირებული რეჟიმების გამოყენებით განპირობებული CTRCD-ის რისკის მნიშვნელოვანი ზრდა. ასევე აღწერილია შემთხვევები, როდესაც თარგეთული თერაპიის შემცველი კომბინირებული თერაპიული სქემები იწვევენ ხანგრძლივად გამოხატულ კარდიულ დარღვევას, რაც შეიძლება გახდეს გვიან განვითარებული

CTRCD-ის განვითარების რისკის ზრდის მიზეზი (Balduzzi, 2014), (Banke, 2019), (Bohdan, 2021), (191, (Henry, 2018), (de Azambuja, 2020), (Lin, 2022), (Ma, 2020), (Nicolazzi, 2018), (Anthony, 2020). სხივური თერაპია ასევე იწვევს კარდიო-ვასკულარულ დაავადებებს (Bohdan, 2021), (Chang H. M., 2017), (Tuohinen, 2019). თანამედროვე ტექნიკა უმეტეს შემთხვევაში იძლევა რადიოთერაპიისას გულისა და ფილტვების გაუმჯობესებულ დაცვას, თუმცა ცნობილია CTCRD, განსაკუთრებით მარცხენა ძუძუს სხივური თერაპიის დროს. არახელსაყრელი ანატომიის მქონე პაციენტებში რადიაციის საშუალო და დაბალი დოზების მიუხედავად გულის ზოგიერთი სტრუქტურები, როგორიცაა მარცხენა პარკუჭის აპიკალური რეგიონი და მარცხენა წინა დასწვრივი არტერია იღებენ მაღალ დოზებს (Piroth, 2019), (Tuohinen, 2019), (Walker, V., et al., 2019). გულის რადიაციული დაზიანება მოიცავს უჯრედულ, მეტაბოლურ და სტრუქტურულ გართულებებს გულის რადიომგრძნობიარე ქსოვილებში და მოიცავს გულის სარქველოვან დაავადებას, კორონარულ პათოლოგიებს, არითმიებს, ავტონომიურ დისფუნქციას, პერიკარდიუმის დაავადებებს და გულის უკმარისობას (Díaz-Gavela, 2021), (Henson, 2020), (Locquet, 2022). კლინიკურმა კვლევებმა გამოავლინა სხვადასხვა ანტისიმსივნური თერაპიით განპირობებული გულ-სისხლძარღვთა დაზიანების ახალი მექანიზმები (Bikiewicz, 2021), (Chaar, 2018), (Curigliano, G., et al., 2020), (Dobbin, 2018), 124,189), (Hahn, 2021), (Lopez-Sendon, 2020), (Meo, 2023), (Perez, 2019), (Zamorano, J. L., et al., 2016). სხივურ თერაპიას ასევე ახასიათებს საერთო კუმულაციურ დოზაზე დამოკიდებული კარდოტოქსიურობა (Alam S. a., 2019), (Bhagat, A. A., et al., 2023), (Huang, 2022), (Fourati N. e., 2021), (Lo, 2017), (Murabito A. e., 2020), (Murtagh, 2016), (Nicolazzi, 2018) (Onishi T. e., 2021), (Tadokoro, 2020), (Volkova, 2011), (Wallace, 2020).

3 . კარდოტოქსიურობის რისკ-ფაქტორები

ანტისიმსივნური თერაპიით გამოწვეული CTCRD-ის რისკის მატების განმაპირობებელ ფაქტორთა შორის ერთ-ერთი ძირითადია არსებული კარდიო-ვასკულური დაავადება და კარდიო-ვასკულარული რისკ-ფაქტორები (Chang H. M., 2017), (Habibian, M., et al., 2019), (Lyon, 2020), (Lyon, A. R., et al., 2022), (Force, T., et al, 2022), (Pai, 2000), (Zamorano, J. L., et al., 2016), ამასთანავე მაღალი რისკის და

სიკვდილიანობის განმსაზღვრელია, როგორც რისკ-ფაქტორთა რაოდენობა, აგრეთვე მათი სიმძიმე (Bergler-Klein, 2022), (Mehta L. S., 2018), (Prabakaran, 2021), (Romann, 2024). ცნობილია, რომ კარდიოვასკულური დაავადებები და მათი რისკ-ფაქტორები ქალებში მატულობს მენოპაუზის შემდეგ (Prabakaran, 2021). პაციენტის ბაზისური რისკი ეფუძნება დემოგრაფიულ, მკურნალობასთან და კიბოსთან დაკავშირებულ ფაქტორებს, რისკზე გავლენას ახდენს როგორც გამოყენებული მკურნალობის ტიპი, ისე კუმულაციური დოზა (ანტრაციკლინი), თერაპიის კომბინირებული რეჟიმების გამოყენება (როგორცაა ანტრაციკლინი და თარგეთული თერაპია ან ორმაგი იმუნოთერაპიის აგენტების გამოყენება) (Cardinale, D., et al., 2020), (Dempsey, N., et al., 2021), (Rassaf, 2020), (Volkova, 2011), (Wallace, 2020). დაჩქარებული ინტენსიური რეჟიმები პაციენტს აყენებს გულის გართულებების უფრო მაღალ რისკის ქვეშ. სიმსივნის ტიპი და მდებარეობა არის მნიშვნელოვანი. მაგალითად, სიმსივნეების დროს, რომლებიც საჭიროებენ რადიოთერაპიას იზრდება გულისმხრივ გვერდითი ეფექტების სიხშირე, თუ გული რადიაციულ ველშია (მაგ. შუასაყრის სიმსივნე) (Habibian, M., et al., 2019).

ლიტერატურაში კარდიოტოქსიურობის შესაფასებლად ხელმისაწვდომია რამოდენიმე ქულათა სისტემა, მათ შორის HFA-ICOS Cardio-Oncology cardiovascular risk assessment tool (Di Lisi, 2022) და CardTox-Score (Öztürk, 2020). CardTox-Score შემოთავაზებული იქნა არა-ანტრაციკლინის ქიმიოთერაპიით გამოწვეული კარდიოტოქსიურობის პროგნოზირებისთვის. CardToxScore > 6 ქულა იყო იდენტიფიცირებული, როგორც ძლიერი დამოუკიდებელი პროგნოზური ინდიკატორი შემდგომი CTRCD-ის განვითარებისათვის (მგრძნობელობის მაჩვენებელი 100% და სპეციფიკურობის მაჩვენებელი 84.2%). ქულათა ეს სისტემა, როგორც ჩანს, სასარგებლო ინსტრუმენტია ქიმიოთერაპიით გამოწვეული CTRCD-ის რისკის პროგნოზირებისთვის ონკოლოგიურ პაციენტებში, რომლებიც გადიან არაანტრაციკლინურ ანტისიმსივნურ რეჟიმებს, კიბოს ტიპისგან დამოუკიდებლად (Öztürk, 2020).

4. კარდიოტოქსიურობის ადრეული დიაგნოსტიკა და მართვა

ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტები იღებენ სხვადასხვა თერაპიულ სქემებს, რომელთა ურთიერთქმედების პოტენციალი და შესაბამისად კარდიოტოქსიური ეფექტები განსხვავებულია (Bohdan, 2021), (Chang H. M., 2017), (Contaldi, 2023), ამიტომ სხვადასხვა თერაპიული სქემების კომბინირებით გამოწვეული კარდიოტოქსიურობის გრძელვადიანი პროგნოზირება არის ხშირად რთული (Contaldi, 2023). საჭიროა პერსონალიზებული მიდგომა პაციენტების კარდიოტოქსიურობის საწყისი რისკის გათვალისწინებით (Čelutkienė J. e., 2020), (Chang H. M.). საწყისი რისკის ფაქტორები უნდა შეფასდეს ყველა პაციენტში პოტენციურად კარდიოტოქსიური სიმსივნის საწინააღმდეგო თერაპიის დაწყებამდე (Cardinale, D., et al., 2020), (Lyon, 2020). თერაპიასთან და პაციენტთან დაკავშირებულ ფაქტორებზე დამოკიდებულებით შემოთავაზებულია რისკის სტრატეფიკაციის კატეგორიები: დაბალი, საშუალო, მაღალი ან ძალიან მაღალი რისკის მქონე პაციენტები (Lyon, 2020) (Lyon, A. R., et al., 2022). ინდივიდებს, რომელთაც უტარდებათ კარდიოტოქსიურობის მაღალი პოტენციალის მქონე თერაპია, უნდა ჩაითვალოს გულის უკმარისობის A სტადიის პაციენტებად (Awadalla, 2017), (Curigliano, G. et al., 2020). CTRCD გამოვლენა-პროგნოზირება დღესაც მრავალ ქვეყანაში დაფუძნებულია გულის უკმარისობის სიმპტომების მანიფესტირებაზე, კარდიომარკერების და, განსაკუთრებით, მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის (Left Ventricular Ejection Fraction-EF) ცვლილებებზე (Contaldi, 2023), (Lyon, A. R., et al., 2022), (Negishi, 2018), (Zamorano, J. L., et al., 2016). თუმცა სიმპტომებს აქვს შეზღუდვა გულის უკმარისობის და კიბოს სიმპტომების გადაფარვის გამო. ორგანოზომილებიანი (2D) ექოკარდიოგრაფიით EF განსაზღვრა არის ყველაზე ხშირად გამოყენებული პარამეტრი მარცხენა პარკუჭის სისტოლური ფუნქციის და CTRCD-ის შესაფასებლად, მისი ფართო ხელმისაწვდომობის, დაბალი ღირებულებისა და უსაფრთხოების გამო (Armenian, 2017), (Sartorio, 2025), (Curigliano, G. et al., 2020), (Ichikawa, N., et al., 2024), (Jacobse, 2020), (Correale, 2012), (Zamorano, J. L., et al., 2016), მაგრამ არაერთი კვლევა მიუთითებს, რომ CTRCD-ის დროული დიაგნოსტიკისთვის უნდა განხორციელდეს სერიული მონიტორინგი ექოკარდიოგრაფიით, მათ შორის უნდა შეფასდეს EF (3D თუ შესაძლებელია) და GLS

(თუ შესაძლებელია). აგრეთვე რეკომენდებულია ბიომარკერების დინამიური შეფასება (ნატრიურული პეპტიდი NT-proBNP და ტროპონინი) (Zamorano, J. L., et al., 2016), (Lyon, 2020), (Čelutkienė J. e., 2020), (Curigliano, G. et al., 2020), (Pudil, R., et al., 2020). მეთვალყურეობის სიხშირე დამოკიდებულია საწყის რისკ-ფაქტორებზე და გულის ინდექსების ცვლილებების დინამიკაზე (Čelutkienė J. e., 2020), (Frey, 2021). დაბალ, საშუალო ან მაღალი რისკის პაციენტებში მნიშვნელოვანია ექოკარდიოგრაფიული კონტროლი განსხვავებული სიხშირით (Lopez-Sendon, 2021). მაღალი რისკის მქონე პაციენტებში ექოკარდიოგრაფია და ბიომარკერების კვლევა უნდა ჩატარდეს ყოველ 3 თვეში (ტრასტუზუმამის ყოველ 4 ციკლზე) (Čelutkienė J. e., 2020), (Curigliano, G. et al., 2020), (Zamorano, J. L., et al., 2016). მაღალი რისკის მქონე პაციენტებში რეკომენდირებულია ხშირი ექოკარდიოგრაფიული მონიტორინგი და ბიომარკერების კვლევა ყოველ 2-3 ციკლში (დაახლოებით 6-9 კვირაში). EF-ის შემცირება $>10\%$, GLS-ის დაქვეითების $> 15\%$ და/ან ბიომარკერის ზრდის შემთხვევაში, რეკომენდებულია გულის უკმარისობის მკურნალობის სწრაფი დაწყება (Force, T., et al, 2022), (Zamorano, J. L., et al., 2016), (Pudil, R., et al., 2020), (Thavendiranathan, P., et al., 2021). გვიანი კარდიოტოქსიურობის რისკის არსებობის გამო რეკომენდებულია გრძელვადიანი მეთვალყურეობა, განსაკუთრებით ინდივიდებში, ვისაც აღენიშნა ადრეულ კარდიოტოქსიურობა (Nicolazzi, 2018). კარდიოტოქსიური მკურნალობის შემდეგ ექოკარდიოგრაფია რეკომენდებულია ყველა პაციენტში 3-დან 12 თვემდე ვადაზე, ოპტიმალური დრო დამოკიდებულია ცალკეული პაციენტის რისკზე (Pieske, 2019). დროულად დაწყებულმა კარდიოპროტექციამ შესაძლოა მნიშვნელოვნად გააუმჯობესოს გამოსავალი (Cardinale, D., et al., 2020), (Dempsey, 2021).

5. გულ-სისხლძარღვთა ვიზუალიზაცია

გულ-სისხლძარღვთა ვიზუალიზაციას განსაკუთრებული ადგილი უკავია კიბოს თერაპიის ადრეული და გვიანი კარდიოტოქსიური ეფექტების განსაზღვრასა და სუბკლინიკური კარდიოვასკულური უკმარისობის იდენტიფიცირებაში, საბაზისო კარდიოვასკულური რისკის შეფასებაში, წინასწარ არსებული გულის თანმხლები დაავადების ხარისხის განსაზღვრაში კიბოს თერაპიასთან დაკავშირებით

გადაწყვეტილების მიღებამდე. გულ-სისხლძარღვთა ვიზუალიზაცია მკურნალობის სწორედ შერჩევა-მოდულიზაციის საშუალებას იძლევა, სასარგებლოა გრძელვადიანი შემდგომი დაკვირვებისთვის და კარდიოპროტექტორული ჩარევის ეფექტურობის შესაფასებლად (Čelutkienė J. e., 2020), (Curigliano, G., et al., 2020), (Keramida, 2020), (Lyon, 2020), (Lyon, A. R., et al., 2022), (Plana, 2018), (S Stankovic, 2021). შეუძლია იდენტიფიცირება როგორც სიმპტომური, ასევე ასიმპტომური CTRCD-ის (Čelutkienė J. e., 2020), (Pudil, R., et al., 2020).

5.1 ტრანსთორაკალური ექოკარდიოგრაფია

ტრანსთორაკალური ექოკარდიოგრაფია არის ვიზუალიზაციის ქვაკუთხედი ავთვისებიანი სიმსივნის მქონე პაციენტებში მკურნალობის ყველა ეტაპზე - სკრინინგში, თერაპიის მიმდინარეობისას და პოსტთერაპიულ ეტაპზე (Lyon, A. R., et al., 2022), (Dobson, 2021), (Kang, 2019). როგორც ზემოთ ავღნიშნეთ მარცხენა პარკუჭის სისტოლური ფუნქციის და CTRCD-ის შესაფასებლად ყველაზე ხშირად გამოყენებული პარამეტრია 2D ექოკარდიოგრაფიით განსაზღვრული EF -ი, თუმცა არაერთი კვლევა ამტკიცებს, რომ ის არ არის საკმარისად მგრძნობიარე გულის ფუნქციის ადრეული და ნატიფი ცვლილებების გამოსავლენად (Sartorio, 2025), (Contaldi, 2023), (Coutinho Cruz, 2020), (Ichikawa, N., et al., 2024), (Marwick, 2022), (Santoro, C., et al., 2017), რამდენადაც EF გააჩნია დაბალი მგრძნობელობა LV საწყისი ცვლილებებისათვის, მისი შესამჩნევი შემცირება ხშირად გვიანი ფენომენია, რომელიც ვლინდება მხოლოდ მიოკარდიუმის ქსოვილის ფართო დაზიანებისას და წარმოადგენს გულის უკმარისობის საწყის ნიშანს (Contaldi, 2023), (Habibian, M., et al., 2019), (Mehta, L. S., et al, 2018), (Santoro, C., et al., 2017), (Wallace, 2020), (Zhang, L., et al., 2022). შესაბამისად, გვიანი დიაგნოსტიკების გამო კარდიოპროტექტორული ჩარევის დროული დაწყება იზღუდება და სისტოლური ფუნქციის აღდგენა ვერ ხერხდება პაციენტთა დაახლოებით 58% (Contaldi, 2023), (Thavendiranathan, P., et al., 2021). ამ მიმართულებით ერთ-ერთ იმედის მომცემ მეთოდს წარმოადგენს ორგანზომილებიანი ე.წ. „speckle tracking“ ექოსკოპია(2D STE), რომელიც იძლევა: სიგრძივი, ცირკულარული და რადიალური დეფორმაციის პარამეტრების რაოდენობრივი განსაზღვრის შესაძლებლობას (Thavendiranathan, P., et al., 2018).

აზრთა სხვაობის მიუხედავად, კვლევების უმრავლესობის საფუძველზე, კარდიოტოქსიკურობის პროგნოზირებისთვის ოპტიმალურ პარამეტრად შემოთავაზებულია სწორედ აღნიშნული მეთოდის მიხედვით შეფასებული გლობალური სიგრძივი დეფორმაცია (Global Longitudinal Strain-GLS) (Banke A. e., 2019), (Brady, 2023), (Čelutkienė J. e., 2020), (Curigliano, G. et al., 2020), (Coutinho Cruz, M., et al., 2020), (Habibian, M., et al., 2019), (Thavendiranathan, P., et al., 2018). ამასთანავე არსებობს მონაცემები, რომელიც ხაზს უსვავს ექოსკოპიის ვიზუალიზაციის ხარისხზე. კერძოდ Iida Noriko et al. (n=67) კვლევაში ექოკარდიოგრაფის გამოსახულების ხარისხი 52% იყო ოპტიმალური, 42%-ში არაოპტიმალური და 6%-ში არაადეკვატური. შემდგომი დაკვირვების დროს ოპტიმალურმა ჯგუფმა აჩვენა პროგრესირებადი დარღვევა ორივე მარკერში, GLS-ში ($p = 0.001$) და EF-ში ($p < 0.001$), ხოლო სუბოპტიმალურმა ჯგუფმა აჩვენა EF-ის პროგრესირებადი შემცირება ($p = 0.006$), მაგრამ არა GLS-ში ($p = 0.13$) (Iida, 2022). თუმცა კვლევათა უმრავლესობა აღნიშნავს, რომ გამოსახულების ხარისხი არანაკლებ მნიშვნელოვანია EF-ის გამოთვლის დროსაც, როგორც 2D, ისე 3D მოდალობაში (Dobbin, 2018), (Mitchell, 2019), (Robinson, 2020). აღსანიშნავია, რომ სიგრძივი დეფორმაციის ერთჭრილიანმა გაზომვამ პაციენტების 22%-მდე შეიძლება გამოიწვიოს უთანხმოება CTRCD-ის დიაგნოზში, ამიტომ სამ აპიკალურ ჭრილზე დაფუძნებული GLS შეფასება, უნდა დარჩეს სასურველ მეთოდად CTRCD-ის გამოვლენა-პროგნოზირებისთვის (Thavendiranathan, P., et al., 2018).

რეპროდუქტიულობითა და სიზუსტით 3D EF აღემატება 2D EF, თუმცა EF-ის შეფასების ყველა მეთოდი დამოკიდებულია ჰემოდინამიკურ მდგომარეობაზე და მგრძნობელობით ჩამორჩება მიოკარდიუმის დეფორმაციის გაზომვებს (Negishi, 2018), (Thavendiranathan, P., et al., 2021), (Thavendiranathan, P., et al., 2018). 3D STE პარამეტრებს ზომავს ერთი მოცულობითი მონაცემთა ნაკრებიდან, შესაბამისად შეიძლება კიბოს პაციენტებში ჰქონდეს პოტენციური უპირატესობა CTRCD-ის დიაგნოსტიკასა და პროგნოზირებაში (Contaldi, 2023), (Coutinho Cruz, 2020), (Cobarro Galvez, 2022), (Muraru, 2018), (Potter, E., et al., 2018), (Santoro, C., et al., 2017), (Zhang K. W., 2018) (Zhang, K. W., et al., 2022), თუმცა გარკვეული კვლევების შედეგებიდან გამომდინარე კიბოს საწინააღმდეგო თერაპიის პირობებში 3D STE-ის აშკარა უპირატესობა 2D STE-ზე ჯერ კიდევ არ არის დადგენილი (Murabito A. e., 28

2020). კვლევათა ნაწილი აღნიშნავს 3D STE არაოპტიმალურ მიზანშეწონილობას ანტრაციკლინების შემდგომ ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტებში სუბკლინიკური CTRCD-ის დიაგნოსტიკაში და აჩვენებს, რომ 2D STE მიზანშეწონილობა აღემატება 3D STE, კერძოდ : 3D STE - 60%, 2D STE – 90%, 3D EF 66%-ში (Santoro, C., et al., 2017), (Zhang K. W., 2018). ხოლო Yosuke Nabeshima et al მეტა-ანალიზით, სადაც ნიმუშების ზომები აღემატებოდა 100 პაციენტს, გამოავლინეს 2D GLS-ის მიზანშეწონილობის - 91% (95% CI: 88-93%) უპირატესობა 3D GLS-სთან მიმართებაში- 85% (95%CI: 79- 89%), ასევე მათ აჩვენეს 3D GLS-ის მიზანშეწონილობის განსხვავებები სხვადასხვა ეთნიკურ ჯგუფებს შორის, კერძოდ ის უკეთესია აზიელ პაციენტებში, ვიდრე ამერიკელ ან ევროპელ პაციენტებში (Nabeshima, 2020). კიბოს პაციენტებში 3DSTE-ის უფრო დაბალი მიზანშეწონილობა (66-78%) შეიძლება დაკავშირებული იყოს გულმკერდის რადიოთერაპიის, მასტექტომიის და მკერდის პროთეზის ქირურგიის გამო სუბოპტიმალურ აკუსტიკურ ფანჯრებთან (Muraru D. e., 2018) (Zhang K. W., 2018). მითითებულია სქესის გარკვეული ეფექტი GLS-ზე, კერძოდ იყო უფრო დაბალი მნიშვნელობები მამაკაცებში, როგორც საწყის ეტაპზე, ასევე 3 თვეში ქალ პაციენტებთან შედარებით (de Azambuja, 2020). 3D სხვა შეზღუდვები ეხება კომერციულ პროგრამულ უზრუნველყოფებს.გამოყენებული ალგორითმებისა და განმარტებების და ნორმატიული მნიშვნელობების დიდი ცვალებადობა მომწოდებლებს შორის არის მთავარი ბარიერი 3DSTE-ის უფრო ფართო გამოყენების წინააღმდეგ (Muraru D. e., 2018).

არის ვარაუდი, რომ სამომავლოდ ხელოვნური ინტელექტი (AI) უზრუნველყოფს LV GLS სრულად ავტომატიზირებულ გაზომვას, რითაც შეუძლია შეამციროს მომხმარებელთან დაკავშირებული ცვალებადობა და მიკერძოება, რითაც გააუმჯობესებს ექოკარდიოგრაფიის კლინიკურ სარგებლობას. სიზუსტისა და განმეორებადობის გაუმჯობესებით, AI-მა შეიძლება სამომავლოდ გაზარდოს 3DSTE-ის კლინიკური სარგებლობა (Baron, 2019), (Voigt, 2019).

5.1.1. GLS კარდიოტოქსიკურობის დიაგნოზტიკაში

კიბოს მეორე პაციენტებში GLS აღმოჩნდა VL-ის სუბკლინიკური დისფუნქციის და კარდიოტოქსიკურობის ადრეული გამოვლენის მძლავრი და მგრძნობიარე ახალი მარკერი (Čelutkienė J. e., 2020), (Chen, J., et al, 2023), (Cocco, L. D., et al., 2022), (Henson, 2020), (Laufer-Perl, M., et al., 2020), (Lyon, A. R., et al., 2022), (McGregor, 2021), (Moonen, 2017), (Oikonomou, E. K., et al., 2019), (Perez, 2019), (Potter, 2018), (Sławiński, 2023), (Thavendiranathan, P., et al., 2018), (Thavendiranathan, P., et al., 2021), (Robinson, 2020), ზემოაღნიშნული აქცენტირებულია ASE/EACVI ექსპერტთა კონსენსუსის ბოლო დოკუმენტში, აგრეთვე 2022 ESC გაიდლაინი კარდიო-ონკოლოგიის შესახებ, რომელიც შემუშავებულია მოცემული საზოგადოების კარდიოონკოლოგიის სამუშაო ჯგუფის ევროპის ჰემატოლოგიის ასოციაციასთან (EHA), ევროპის თერაპიული რადიოლოგიისა და ონკოლოგიის საზოგადოებასთან (ESTRO) და კარდიო-ონკოლოგიის საერთაშორისო საზოგადოებასთან (IC-OS) თანამშრომლობით, მტკიცედ უჭერს მხარს ანტისიმსივნური თერაპიის GLS-ზე დაფუძნებულ მეთვალყურეობას, როგორც მკურნალობის მიმდინარეობისას, ისე მისი დასრულების შემდეგ (Zamorano, J. L., et al., 2016), (Lyon, A. R., et al., 2022). კლინიკურად მნიშვნელოვანია GLS-ის აბსოლუტური მაჩვენებელი, თუმცა უნდა აღინიშნოს, რომ მწარმოებლებსა და პროგრამული უზრუნველყოფის ცვალებადობის გამო, განსაკუთრებული ყურადღება ექცევა მისი ფარდობითი ინტერვალის ცვლილებას. საწყის მაჩვენებლიდან $\geq 15\%$ მეტი კლება შემოთავაზებულია, როგორც კლინიკურად მნიშვნელოვანი პარამეტრი (Habibian, M., et al., 2019), (Lyon, A. R., et al., 2022), (Stone, 2021). თუმცა (Li, L., et al., 2023) მიერ 13 კვლევის მეტანალიზში(n=1007), ქიმიოთერაპიაზე CTRCD-ის პროგნოზირებისთვის აბსოლუტურმა GLS ცვლილებამ მკურნალობის დროს აჩვენა გაერთიანებული მგრძნობელობა 84% (95% CI 74% 91%) და გაერთიანებული სპეციფიურობა 77% (95% CI 68% 84%), ხოლო GLS-ის ფარდობითი ცვლილებისთვის, დაფიქსირდა გაერთიანებული მგრძნობელობა 76% (95% CI 56% 89%) და გაერთიანებული სპეციფიურობა 83% (95% CI 73% დან 90%). GLS-ის აბსოლუტური ცვლილებისთვის დადებითი ალბათობის კოეფიციენტს იყო 4, ხოლო უარყოფითი იყო 0.21. არის მონაცემები, რომ GLS კორელირებს დიფუზურ და ფოკალურ

ფიბროზთან (Potter, 2018). თუმცა (Mele, D., et al., 2016) კვლევაში აჩვენეს, რომ CTRCD-ის დაბალი რისკის მქონე პაციენტებში, GLS ცვლილებები შეიძლება იყოს შექცევადი.

რიგი კვლევები ვარაუდობენ რომ GLS-ს გამოყენებამ შესაძლოა ხელი შეუწყოს რისკებთან და სარგებელთან დაკავშირებით პერსონალიზებული გადაწყვეტილების მიღებას. კვლევების უმეტესობა მიიჩნევს, რომ GLS-ით მართული კარდიოპროტექტორული თერაპია პოტენციურად ამცირებს EF-ის შემდგომ დაქვეითებას, რაც თავისთავად შესაძლოა ეფექტური აღმოჩნდეს კარდიოპროტექტორული სტრატეგიების ოპტიმალური გამოყენებისათვის გულის უკმარისობის მანიფესტირებული შორსწასული ფორმების თავიდან ასაცილებლად (Demissei, et al., 2021), (Perez, I. E., et al, 2019), (Thavendiranathan, P.,et al., 2018). SUCCOUR-ის პირველი საერთაშორისო მულტიცენტრული პროსპექტული რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევით(n-331) პირველ წელს Thavendiranathan et al აჩვენეს, რომ პაციენტებში CTRCD დიაგნოზით, რომელთაც უტარდებოდათ კარდიოპროტექციული თერაპია, EF-ით მართულ ჯგუფში EF უფრო მეტად მცირდებოდა შემდგომი დაკვირვებისას, ვიდრე GLS -მართულ ჯგუფში. GLS-ით მართულ ჯგუფში 1 წლის შემდეგ EF მნიშვნელოვნად ნაკლებად დაქვეითდა და GLS-ით მართულმა კარდიოპროტექციამ მნიშვნელოვნად შეამცირა EF-ის პათოლოგიური დაქვეითება (Thavendiranathan, P., et al., 2021), თუმცა იგივე SUCCOUR-ის 3 წლიან შედეგში აღარ გამოვლინდა მნიშვნელოვანი განსხვავებები EF-ის ცვლილების პირველად შედეგში ორ სხვადასხვა საკვლევ ჯგუფს შორის(კარდიოპროტექციის ეფექტზე).ამის მიუხედავად, მნიშვნელოვანია იმის აღიარება, რომ GLS-ის ხელმძღვანელობით მიდგომამ განაპირობა კარდიოპროტექტორული თერაპიის უფრო დიდი გამოყენება, საბოლოო EF-ის მაღალი დონე და CTRCD-ის დაბალი სიხშირე. აღსანიშნავია რომ SUCCOUR -ის კოჰორტა იყო შედარებით უფრო ახალგაზრდა(54 ± 12 წელი), 95% ქალი, 93% ძუძუს კიბო, 84% ანტრაციკლინ-ტრასტუზუმაბის შემცველი სქემები და CTRCD-ის განსაზღვრისთვის გამოყენებულ იქნა უფრო მსუბუქი კრიტერიუმი($GLS > 12\%$ -ით) (Negishi, 2018) (Thavendiranathan, P.,et al., 2018). (Yamada, K., et al., 2022) აჩვენეს, რომ GLS-ით მართული კარდიოპროტექცია მნიშვნელოვნად ამცირებს ტრასტუზუმაბის შეწყვეტის სიხშირეს. ამასთანავე EF შემდგომი შემცირების სიხშირე უფრო დაბალი

იყო GLS-ით მართული ინტერვენციის ჯგუფში. ადიუვანტურ და/ან ნეoadიუვანტურ ქიმიოთერაპიის პირობებში (Guerra, F., et al., 2016) ნახეს, რომ კარდიოპროტექტორული პრეპარატების შეყვანის შემდეგ EF დინამიკაში გაუმჯობესდა, ხოლო GLS-ის ცვლილებები შენარჩუნდა 1 წლის შემდგომი დაკვირვების დროსაც.

(Díaz-Antón, B., et al., 2022) და (Posch, F., et al., 2022) აღნიშნეს, რომ საბაზისო EF პროგნოზირებდა CTRCD, ამის საპირისპიროდ იტალიის კარდიოლოგთა საზოგადოების კვლევაში არცერთ პაციენტს არ განუვითარდა კარდიოტოქსიურობა EF 2 კრიტერიუმის მიხედვით ქიმიოთერაპიის ტიპის მიუხედავად (Zito, C., et al., 2021). არაერთი კვლევა აღიარებს რომ სენსიტურობით, მგრძნობელობით და პროგნოზული შესაძლებლობით GLS-ი აღემატება როგორც 2D, ასევე 3D EF და კონვენციური ექოს სხვა პარამეტრებს (Sartorio, 2025), (Chen J. e., 2023), (Gripp, E. D. A., et al., 2018), (Robinson, 2022), (Santoro, C., et al., 2017), (Thavendiranathan, P., et al., 2018), (Chen, W., et al., 2022). ასევე კიბოს განსხვავებული თერაპიული რეჟიმების დროს GLS-ის შემცირება იძლევა EF შედგომი შემცირების პროგნოზირების შესაძლებლობას გულის უკმარისობის მქონე როგორც სიმპტომურ , ასევე ასიმპტომურ პაციენტებში (Thavendiranathan, P., et al., 2021), (Brady B. e., 2023), (Contaldi, 2023), (Laufer-Perl e. a., 2020), (Laufer-Perl M. e., 2018), (Mehta, L. S., et al., 2018), (Muckiene, 2023) (Voigt, 2019). GLS არის უფრო გამეორებადი საზომი EF-თან შედარებით და GLS-ის ცვლილება ინფორმატიულია ასიმპტომურ პაციენტებში, როდესაც EF ჯერ კიდევ შენარჩუნებულია, მხოლოდ მოგვიანებით ხდება გულის უკმარისობის სიმპტომების განვითარება, ამასთანავე GLS ინფორმატიულია როგორც დაბალი რისკის, ისე განსაკუთრებით საშუალო და მაღალი რისკის მქონე პაციენტებში (Sartorio, 2025), (Čelutkienė J. e., 2020), (Curigliano, G. et al., 2020) (Coutinho Cruz, M., et al., 2020), (Esmailzadeh, M., et al., 2023), (Chen, W., et al., 2022), (Lambert, 2020), (Marwick, 2022), (McGregor, 2021), (Ruane, 2023). Diego Medvedofsky et al (n=416, 60± 18 წ) კოქსის რეგრესიით აჩვენეს, რომ EF და GLS და რეგიონალური ინდექსები (მგიდის და ქვედა კედლის დეფორმაცია) დამოუკიდებლად იყო დაკავშირებული კარდიო-ვასკულარული სიკვდილიანობის გაზრდილ რისკთან, ხოლო GLS იყო ამ სიკვდილიანობის ყველაზე ძლიერი პროგნოზული მარკერი, რომელიც აღემატებოდა როგორც 2D, ასევე 3D EF-ს. GLS-ის 1%-ით შემცირება დაკავშირებული

იყო კარდიო-ვასკულარული სიკვდილიანობის რისკის 11.3%-ით ზრდასთან (Medvedofsky, D., et al., 2018). ხოლო (Laufer-Perl, M., et al., 2020) ისრაელის კარდიო-ონკოლოგიური პროსპექტული რეესტრის (n-291) მონაცემების საფუძველზე GLS-ის ყოველი 1 ერთეული გაუმჯობესებისას CTRCD-ის რისკი მცირდება 16% (OR 0.84, 95%CI 0.73-0.95, $p = 0.007$), ხოლო საბაზისო მახასიათებლების(რისკ-ფაქტორების) კორექტირების შემდეგ, ყოველი 1 ერთეული გაუმჯობესება ამცირებს რისკს 19%-ით (OR 0.81, 95%CI 0.67-0.98, $p = 0.032$). საბაზისო მახასიათებლების კორექტირების შემდეგ GLS პროგნოზირებს CTRCD განვითარებას(OR -0.11, 95%($p < 0.001$) . (Li, L., et al., 2023) 21 კვლევის მეტა-ანალიზში (n-1782),ანტრაციკლინ-ტრასტუმაბის რეჟიმებზე , შემცირებული GLS დაკავშირებული იყო CTRCD-ის 12-ჯერ მაღალ რისკთან.

რამდენადმე განსხვავებული მონაცემები არსებობს CTRCD-ის სიხშირესთან და გამოვლენის ვადებთან დაკავშირებით. სხვადასხვა კვლევების მიხედვით ანტრაციკლინების გამოყენებასთან დაკავშირებული ნაადრევი (1 წლამდე) კარდიოტოქსიურობა აღწევს 1-27% -ს (Adhikari, 2021),(Alam S. a., 2019), (Banke, A., et al, 2021), (Ichikawa, N., et al., 2024), (iveta, 2022), (Balduzzi, 2014) (Wallace, 2020). (Allam, H., et al., 2023) ხანმოკლე (12 კვირიანი) პროსპექტული კვლევის ბოლოს თანმიმდევრულ 80 ზრდასრულ პაციენტზე CTRCD გამოვლინდა 12.5%, -ში თუმცა მათი კოჰორტა შედარებით ახალგაზრდა იყო (51 ± 11 წ.) და მხოლოდ 68.8% იყო ქალი. მსგავს კოჰორტაში იგივე შედეგი მიიღეს (Saijo, Y., et al., 2020) რეტროსპექტულ კვლევაში, ქიმიოთერაპიის შემდგომ 13%-ს განუვითარდა CTRCD(63% ქალი, 58 ± 14 წ. აღსანიშნავია, რომ CTRCD განისაზრვრა მხოლოდ EF-ის მიხედვით $\geq 10\%$ -ით შემცირება საწყისიდან $< 53\%$ -მდე). აღსანიშნავია, რომ (Santoro, C., et al., 2017) კვლევაში ქიმიოთერაპიის პირველი დოზიდან 4 თვეზე პაციენტების 17%-მა მიაღწია სუბკლინიკური CTRCD-ას ASE/EACVI კრიტერიუმებს მიხედვით, მიუხედავდ იმისა, რომ კოჰორტა იყო პრაქტიკულად რისკ-ფაქტორების გარეშე და ახალგაზრდა (საშუალო ასაკი 48.6წ.). (Kim, M. N., et al., 2022) და (Zhang, W., et al, 2022) მიხედვით ანტრაციკლინების გამოყენებიდან 6 თვის ვადაზე CTRCD შეადგენდა 19% და 23.5% შესაბამსად. ანტრაციკლინ-პაკლიტაქსელის რეჟიმზე (Bhagat, A. A., et al., 2023) 6 თვიან პროსპექტულ კვლევაში (n-31) EF-ის შედარებითი შემცირება $\geq 10\%$ - ით ჰქონდა ქიმიოთერაპიის შემდგომ 17%, ხოლო 26%-ს 6 თვეზე. GLS-ის მიხედვით კი

27% განუვითარდა სუბკლინიკური კარდიოტოქსიკურობა, რაც განისაზღვრა როგორც GLS-ის შედარებითი შემცირება $\geq 10\%$. ხოლო 38%-ს 6 თვეზე. მოცემულ კვლევაში ცხადია, რომ GLS-ის დაბალი კრიტერიუმის ფონზე GLS-ით გამოვლენილი CTRCD აღემატებოდა EF-ით გამოვლენილს. ანტრაციკლინ-ტრასტუზუმაბის თერაპიულ რეჟიმზე (van der Linde, D., et al., 2023) რეტროსპექტულად ნახეს, რომ GLS-ის შემცირებამ მნიშვნელოვნად იწინასწარმეტყველა EF შემდგომი შემცირება. ამის საპირისპიროდ, EF-ს არ ჰქონდა პროგნოზული მნიშვნელობა GLS შემდგომ გაუარესებაზე, შესაბამისად დაასკვნეს, რომ GLS სუბკლინიკური დისფუნქციის უფრო საიმედო ადრეული პროგნოზული მაჩვენებელია, ვიდრე ვიდრე 2D და 3D EF. (Esmaeilzadeh, M., et al., 2023) 12 თვიან პროსპექტულ კოჰორტულ კვლევაში (n=160, SD -51.1 და 56% თეთრკანიანი), GLS მგრძნობელობით აღემატებოდა 2D ან 3D EF, ხოლო 3D EF-ს ჰქონდა უფრო მაღალი მგრძნობელობა და სპეციფიურობა, ვიდრე 2D EF-ს CMR-ის მაჩვენებელთან CTRCD-გამოვლენისათვის. ასევე (Wu, J., et al., 2021) კვლევაში არ იყო მნიშვნელოვანი განსხვავება ჩვეულებრივი 2D ექოკარდიოგრაფიის სტრუქტურულ და ფუნქციურ პარამეტრებში ანტრაციკლინის სხვადასხვა ციკლში ($P>0.05$), მაშინ როცა საწყისთან შედარებით GLS მნიშვნელოვნად შემცირდა ქიმიოთერაპიის მესამე ციკლის შემდეგ ($P<0.05$). (Chen, W., et al., 2022) ტრასტუზუმაბის თერაპიაზე დაასკვნეს, რომ 2D - და CMR გაზომვებს შორის სუსტი კორელაციების მიუხედავად ადრეული პროგნოზული მნიშვნელობით GLS აღემატებოდა EF და კონვენციური ექოს სხვა პარამეტრებს ტრასტუზუმაბის მკურნალობის დაწყებიდან 6 თვეზე.

სხვადასხვა კვლევების მიხედვით ანტრაციკლინების შემცველი სქემების გამოყენებისას 12 თვის ბოლოსათვის კარდიოტოქსიურობის განვითარების სიხშირე ასევე მნიშვნელოვნად ვარირებს. საინტერესოა (Esmaeilzadeh, M., et al., 2023) 1 წლიანი პროსპექტული კოჰორტული კვლევის შედეგები, სადაც შედარებით ახალგაზრდა კოჰორტაში GLS-ით გამოვლენილი CTRCD იყო 42%, 2-D EF -ით 23%, 3-D EF-ით 22%, CMR-ით 27% შესაბამისად. მოცემული კოჰორტის საშუალო ასაკი იყო 51.1წ., ამასთანავე 56% იყო თეთრკანიანი, 37%-აზიელი, დანარჩენი შავკანიანები, რისკფაქტორებიდან არცერთ პაციენტს არ ჰქონდა გიდ, ხოლო ჰიპერტენზია და დიაბეტი ნაკლებად იყო წარმოდგენილი. (Bouwer, N. I., et al., 2019) (n=135, საშუალო

ასაკი 54 წელი, მერყეობა 47-61) ერთწლიანი პროსპექტული კვლევით შეისწავლეს ტრასტუზუმაბით გამოწვეული CTRCD (განისაზღვრებოდა, როგორც EF < 45% და/ან EF-ის აბსოლუტური დაქვეითება > 10%-ით და/ან ნებისმიერ ჰოსპიტალიზაცია კარდიული მოვლენის გამო) მიუხედავად იმისა, რომ CTRCD განიხილებოდა მხოლოდ EF-ს მიხედვით, საერთო ჯამში, 33%-ს განუვითარდა CTRCD 1 წლის განმავლობაში. აქედან 98%-მა განიცადა EF-ის აბსოლუტური დაქვეითება > 10%. ხოლო 36%-მა აჩვენა EF < 45% . არ გამოვლინდა განსხვავება CTRCD ქვეჯგუფში ადრეულ და მოგვიანებით სტადიის კარდიოტოქსიურობის მქონე პაციენტებს შორის ($p = 0,805$). ერთწლიან ვადაში შედარებით ნაკლები იყო CTRCD-ის განვითარების სიხშირე (Guerra, F., et al., 2016) კვლევაში ($n=69$) ადიუვანტურ და/ან ნეოადიუვანტურ ქიმიოთერაპიაზე, 1 წელზე 27%-ს განუვითარდა გულის დისფუნქცია, საშუალო დაწყების დრო იყო კვლევაში ჩართვიდან 6.8 თვე. უფრო მცირე სიხშირით გამოვლინდა (Ichikawa, N., et al., 2024) კვლევაში ($n=279$), სადაც CTRCD განუვითარდა 22%, თუმცა მათი საკვლევი პოპულაცია შედარებით ახალგაზრდაა და არ განეკუთვნება მაღალი რისკის ჯგუფს. კიდევ უფრო დაბალი აღმოჩნდა CTRCD -ის სიხშირე (Posch, F., et al., 2022) კვლევის მონაცემებით-10%, სადაც CTRCD განისაზღვრა მხოლოდ EF-ის მიხედვით. (Andersson, A. E., et al., 2021) 1 წლიან პროსპექტული კვლევაში ($n=136$) ადიუვანტურ, ნეოადიუვანტურ ან პალიატიურ ქიმიოთერაპიასა და ჰერ 2 ინჰიბიტორებით თერაპიაზე 12 თვის განმავლობაში მხოლოდ 4.4%-ს განუვითარდა CTRCD. აღსანიშნავია, CTRCD განისაზღვრა მხოლოდ EF-ის მიხედვით, კონტროლთან შედარებით CTRCD პაციენტები უფრო ხანდაზმულები იყვნენ (68.3 ± 1.1 წელი .vs 56.2 ± 1.4 წელი, $p < .01$), უფრო ხშირად აღენიშნებოდათ თანმხლები დაავადებები, ხოლო საწყისი EF ჰქონდათ ნორმის ქვედა დიაპაზონში ($p < .001$). (Sawaya, H., et al., 2012) 15 თვიან პროსპექტულ კვლევაში ანტრაციკლინ-ტრასტუზუმაბ-ტაქსნების რეჟიმზე ($n=81$) 32% განუვითარდა CTRCD, აქედან 6% იყო სიმპტომური. განსხვავებული შედეგი მიიღეს ასევე 15 თვიანი პროსპექტული კვლევით (Kridis, W. B., et al., 2020) ტრასტუზუმაბის თერაპიის პირობებში. სულ 14% განუვითარდა კარდიოტოქსიურობა, რაც მიუთითებს მკურნალობის რეჟიმის მნიშვნელობაზეც. გვიანი CTRCD შესწავლისას (Lopez-Sendon, J., et al., 2021) 24 თვიანი პროსპექტული მულტიცენტრული კვლევაში,

„CARDIOTOX რეესტრი“, CTRCD გამოვლინდა 37.5% - ში, ასევე მათ მიიღეს 31.6% მსუბუქი, 2.8% ზომიერი და 3.1% მძიმე CTRCD. აღსანიშნავია, რომ კვლევაში არ არის ნახსენები ოპტიმალური კარდიოპროტექციული თერაპიის მიმდინარეობა. საინტერესოა ეპირუბიცინზე დაფუძნებულ სქემებზე (Ben Abdallah, I., et al., 2020) 2 წლიანი პროსპექტული კვლევა შედარებით ახალგაზრდა საკვლევ პოპულაციაზე (47 ± 9 წ.), გულ-სისხლძარღვთა რისკ-ფაქტორებისა და თანმხლები დაავადებების გარეშე, 71% იყო პრემენოპაუზური. CTRCD დაფიქსირდა მხოლოდ შემთხვევების 7.6%-ში, თუმცა აქედან 3% იყო სიმპტომური (ადრეული დაწყებით). ეპირუბიცინის კუმულაციურმა დოზამ მნიშვნელოვნად იმოქმედა კარდიოლოგიურ შედეგებზე ($p=0.001$). ამასთანავე ავტორებმა მიიღეს რამდენადმე განსხვავებული შედეგი, კერძოდ ასაკი და გულმკერდის მარცხენა მხარის დასხივება არ ზრდიდა კარდიოტოქსიკურობის რისკს. ასევე (Fallah-Rad, N., et al., 2011) 2 წლიან პროსპექტულ კვლევაში ($n=42$, 47 ± 9 წ.) ტრასტუზუმაბით ადიუვანტურ გარემოში 25% განუვითარდა ტრასტუზუმაბთან ასოცირებული კარდიომიოპათია, კოჰორტა იყო ახალგაზრდა. (Arnold, J. H., et al., 2021) კვლევაში ($n=190$) მედიანური დაკვირვების დროს 243 დღის განმავლობაში 33% განუვითარდა სისტოლური დისფუნქცია, ხოლო 789 დღის განმავლობაში გარდაიცვალა 15%. სხვა კვლევებისგან განსხვავებით მათ ჰქონდათ CTRCD განსხვავებული კრიტერიუმი - EF შემცირება $>10\%$ -ით 53%-ზე ქვემოთ ან GLS შემცირება $>10\%$ -ით პირველ და მესამე ექოკარდიოგრაფიულ გამოკვლევებს შორის, ასევე მხოლოდ 78% იყო ქალი, იყო საშუალო ხანდაზმულობის კოჰორტა. უფრო ხანგრძლივ, 4.5 წლიან პროსპექტულ კვლევაში (Caballero, R. M., et al., 2022) CTRCD პიკი აღინიშნა კვლევის ბოლოს, ამასთანავე 1 წლიდან შემდეგი ერთი წლის განმავლობაში CTRCD სიხშირე იყო მხოლოდ 1%, და დაკვირვების ბოლოს შეადგინა 16.5%. აღსანიშნავია, რომ მათ ჰქონდათ CTRCD განსხვავებული კრიტერიუმი (GLS არ იყო გათვალისწინებული), საკვლევი კონტინგენტი იყო უფრო ახალგაზრდა, ამასთანავე არ იყო მჭიდრო მონიტორინგის ვადები. (Upshaw, J. N., et al, 2020) 6.5 წლიან კვლევაში ახალგაზრდა კოჰორტაში CTRCD ასევე დაფიქსირდა მთელი კოჰორტის 17%-ში, ამასთანავე დოქსორუბიცინის ჯგუფიდან 14% - ში, ტრასტუზუმაბის ჯგუფიდან 15% - ში და 32% - ში კომბინირებულ დოქსორუბიცინ-ტრასტუზუმაბის ჯგუფში, აღსანიშნავია,

რომ მოცემულ კვლევაში CTRCD დიაგნოსტიკა ასევე მხოლოდ EF - ს მიხედვით (ჰქონდათ რამდენადმე განსხვავებული მონიტორინგის ვადები და ექოკარდიოგრაფია ჩატარდა Vivid 7, E9 ან E95). წინა კვლევის მსგავსად (Lin, M., et al., 2022) მიმოხილვის მიხედვით ანტრაციკლინზე ადიუვანტური ტრასტუმაბის დამატებამ 6 წლის განმავლობაში ასევე მნიშვნელოვნად გაზარდა კარდიული სიკვდილიანობის კუმულაციური სიხშირე და შეადგინა 3.4%, ხოლო ტრასტუმაბთან დაკავშირებული რისკი 5.7 - ჯერ გაიზარდა. ამავე ვადაში გულის უკმარისობის კუმულაციური სიხშირე იყო 2.8%, ხოლო ტრასტუმაბთან დაკავშირებული რისკი 4.7 - ჯერ გაიზარდა. ტრასტუმაბზე EF-ის შემცირების რისკი 1.6 - ჯერ გაიზარდა. 1 და 2 წლის განმავლობაში გულის მძიმე უკმარისობის სიხშირე იყო 0.8% ორივე ვადაზე, თუმცა EF-ის ასიმპტომური ვარდნის სიხშირე მნიშვნელოვნად მაღალი იყო ტრასტუმაბის 2 წლიან თერაპიაზე (7.2 %), ვიდრე 1 წლიანისას (4.1 %). ტრასტუმაბის ჯგუფის 15.5 % -მა შეწყვიტა პრეპარატი კარდიული მიზეზების გამო, აქედან ტრასტუმაბით გამოწვეული CTRCD -ის გამო 1 წლის განმავლობაში 5.2% და 2 წლის განმავლობაში 9.4%. გარდა ამისა, კვლევის თერთმეტწლიანმა დაკვირვებამ აჩვენა, რომ CTRCD-ის უმეტესი ნაწილი განვითარდა პაციენტების დოზირების პერიოდში და არ გამოვლენილა დაგვიანებული კარდიოტოქსიკურობა. (Blancas López-Barajas, M. I., et al., 2020) რეტროსპექტულ კვლევაში(n=66) 27.3%-ს განუვითარდა CTRCD ტრასტუმაბით მკურნალობის დროს. თუმცა სხვა კვლევებისგან განსხვავებით შემთხვევების 66.7% დიაგნოზირებული იყო კარდიოლოგიური სიმპტომების გამოვლენის მიხედვით. CTRCD-ის სიხშირის დადგენისას განსხვავებული შედეგი დაიდო ლიმფომის მქონე პაციენტებშიც. კერძოდ კარდიოტოქსიურობის დაბალი სიხშირე დაფიქსირდა (Kumar, L., et al., 2024) მიერ დოქსორუბინზე დაფუძნებული სქემით. კიბოს განსხვავებული ფორმის გარდა , იყო ახალგაზრდა კოჰორტა(მედიანური ასაკი 42წ.) და ორივე სქესის. ქიმიოთერაპიის ბოლოს მხოლოდ 7.5% განუვითარდა CTRCD, ამასთანავე CTRCD-ის მქონე პაციენტებს ჰქონდათ მნიშვნელოვნად მაღალი საშუალო ასაკი ($P = .045$) და ჰიპერტენზიის უფრო მაღალი სიხშირე ($P = 0 .012$) . ასევე საწყის ეტაპზე ნორმალური EF-ის მქონე პაციენტებზე(n=73) ანტრაციკლინის ქიმიოთერაპიის შემდეგ, (Hatazawa, K., et al., 2018) გამოავლინეს LV დისფუნქცია

13.7%-ში. ეს კვლევა ჩატარდა ასევე ორივე სქესის პაციენტებში (34/39), თუმცა უფრო ხანდაზმულ კოჰორტაში (64 ± 15).

(Locquet, M., et al, 2022) სხივურთერაპიაზე MEDIRAD-ის ევროპული პროექტის ფარგლებში(2017–2022), პროსპექტული მულტიცენტრულ EARLY-HEART კვლევაში (n-186) გულის ყველა დოზა მტკიცედ იყო დაკავშირებული LV-ის სუბკლინიკურ დისფუნქციასთან რადიოთერაპიიდან 6 თვის შემდეგ, ხოლო ავტორთა მითითებით GLS-მა შეიძლება მოახდინოს რადიოთერაპიიდან 24 თვის შემდეგ განვითარებული CTRCD-ს ადრეული პროგნოზირება. BACCARAT-ის 6 თვიანმა პროსპექტულმა კოჰორტულმა კვლევამ (n-79) აჩვენა GLS-ის მნიშვნელოვანი შემცირება სხივური თერაპიიდან 14 თვის განმავლობაში სხვადასხვა ვადაზე, როცა EF-ის არანაირი ცვლილება არ აღინიშნებოდა. ასევე მოცემულ კვლევაში საშუალო გულის დოზასა და GLS-ს შორის მნიშვნელოვანი ასოციაცია ვერ ინახა (Walker, V., et al., 2019).

კარდიოტოქსიურობის სიხშირის და განვითარების ვადების ეს შეუსაბამოებები შეიძლება განპირობებული იყოს საკვლევი პოპულაციის განსხვავებული ხანდაზმულობით, CTRCD-ის დიაგნოსტიკების კრიტერიუმებით, მონიტორინგის ვადებით, მკურნალობის განსხვავებული რეჟიმებით, რისკ-ფაქტორების არსებობით და მათი სიმძიმით.

GLS-ის მიერ კარდიოტოქსიურობის დიაგნოსტიკა-პროგნოზირების ვადები სხვადასხვა კვლევის მხედვით განსხვავებულია. ქიმიოთერაპიის პირველი დოზის ექსპოზიციიდან უკვე 3 კვირაში (Astuti, A., et al., 2021) მიერ იდენტიფიცირებულ იყო GLS-ის მნიშვნელოვნად შემცირება საბაზისო მონაცემთან შედარებით, მისგან განსხვავებით EF არ შეცვლილა. ხოლო ამავე ვადაზე (Allam, H., et al., 2023) 12 კვირიან პროსპექტულ კვლევაში შემცირებულმა GLS ($\leq -14.5\%$) იწინასწარმეტყველა კარდიოტოქსიურობის გამოვლენა მაღალი მგრძნობელობით (Se-83-94%) და სპეციფიურობით (Sp-77-92%). (Liu, W., et al., 2022), (Anqi, Y., et al., 2019) და (Guan, J., et al., 2021) კვლევებში ანტრაციკლინის სტანდარტულ და დაბალ დოზებზე GLS-მა შემცირება აჩვენა ქიმიოთერაპიის მეორე ციკლზე (პირველი შემდგომი დაკვირვების ვადა, $P < 0.05$) და მოცემულ ვადაზე ცვლილების მაჩვენებელი იყო CTRCD-ის დამოუკიდებელი პროგნოზური მარკერი. აღსანიშნავია, რომ ტრასტუზუმამის ჯგუფში GLS შემცირდა მხოლოდ მეოთხე ციკლზე ($P < 0.05$) (Liu, W., et al., 2022).

(Anqi, Y., et al., 2019) ქიმიოთერაპიის შემდეგ ასევე EF მნიშვნელოვნად შემცირდა მხოლოდ მეოთხე ციკლზე ($P < 0.05$). (Kumar, L., et al., 2024), (Fawzy, A. A., et al., 2024), (Kim, M. N., et al., 2022), (Ben Abdallah, I., et al., 2020) და (Zito, C., et al., 2021) კვლევების მიხედვით ანტრაციკლინების პირველი დოზის ექსპოზიციიდან 3 თვეზე GLS ცვლილება იყო ძლიერი, ყველაზე მგრძნობიარე პარამეტრი ქიმიოთერაპიით გამოწვეული CTRCD გამოსავლენად. ხუთივე კვლევისათვის მოცემული ვადა შეესაბამებოდა პირველ ექოკარდიოგრაფიულ კონტროლს. იტალიის კარდიოლოგთა საზოგადოების მულტიცენტრულ ერთწლიან კვლევაში, ($n=146$, $SD=56 \pm 11$ წ., 98.6% ქალი) GLS-ის შემცირება დაფიქსირდა პაციენტების 61.6%-ში ქიმიოთერაპიის შემდეგ, რაც გაცილებით მაღალი მაჩვენებელია ვიდრე EF-ის მიერ გამოვლენილი რიცხვი. GLS-ის დაქვეითება იყო უფრო ნაადრევი და გამოხატული EF-თან მიმართებაში, ამასთანავე გულის ფუნქცია შემდგომში გაუარესდა ტრასტუზუმაბის მიღებიდან 6 თვის შემდეგ. მთელ პოპულაციაში, EF აჩვენებდა ზომიერ და სტაბილურ შემცირებას ყველა ეტაპზე საწყისთან შედარებით. EF-ის $\geq 10\%$ ვარდნა საწყისთან შედარებით მიღწეული იყო 23.3%-ში 3 თვეში და 25.3% 6 თვეში, თუმცა, EF აბსოლუტური მნიშვნელობები რჩებოდა $>50\%$ (პაციენტებს არ განუვითარდა CTRCD EF-ის 2 კრიტერიუმის მიხედვით ქიმიოთერაპიის ტიპის მიუხედავად) (Zito, C., et al., 2021). (Gripp, E. D. A., et al., 2018) 1 წლიან პროსპექტული კვლევაში (49.7 ± 12.2 წ.) ანტრაციკლინ-ტრასტუზუმაბის თერაპიულ ექსპოზიციაზე ასევე მესამე თვეზე CTRCD ჯგუფში GLS-ის საშუალო მაჩვენებელი მნიშვნელოვნად შემცირებული იყო, ხოლო GLS-ის განსხვავება საბაზისო მნიშვნელობასთან-მკვეთრად გაზრდილი. ამასთანავე აშკარა განსხვავება შეინიშნებოდა საწყისიდან მესამე თვემდე CTRCD-ს მქონე და გარეშე პაციენტებს შორის. ამავე ვადაზე EF განსხვავდებოდა ჯგუფებს შორის, თუმცა მისი ცვლილება საბაზისო მნიშვნელობიდან იგივე ტენდენციას არ ავლენდა. მეექვსე თვეში EF და LV მნიშვნელოვან დაქვეითებასთან ერთად დაფიქსირდა S' და E/e' ცვლილებები, შესაბამისად მათ ივარაუდეს, რომ GLS მგრძნობელობით აღემატება დანარჩენ სისტოლურ პარამეტრებს და, ასევე, E/e' . (van der Linde, D., et al., 2023), (Esmaeilzadeh, M., et al., 2023) და (Houbois, C. P., et al., 2021) გრძელვადიანი (1-1.5 წელი) დაკვირვებით, ხოლო (Sulaiman, L., et al., 2021) 6 კვირიანი კვლევით აჩვენეს, რომ GLS

სუბკლინიკური დისფუნქციის უფრო საიმედო ადრეული პროგნოზული მაჩვენებელია, ვიდრე 2D და 3D EF. (Houbois, C. P., et al., 2021) მიხედვით ანტრაციკლინ / ტრასტუზუმაბის თანმიმდევრულ ექსპოზიციაზე დეფორმაციის ყველა ექოპარამეტრს შორის GLS უზრუნველყოფდა დისკრიმინაციული მნიშვნელობის ყველაზე მაღალ ზრდას საბაზისო კლინიკურ რისკ-ფაქტორებთან შედარებით შემდგომი CTRCD-ის გამოვლენისთვის. მათ დასკვნეს რომ 2D GLS არის კარდიოტოქსიურობის ოპტიმალური პროგნოზული პარამეტრი, თუმცა 2D EF ან LVESVi-ს და დეფორმაციის კომბინაციამ უზრუნველყო მრუდის ქვეშ არსებული ფართობის უფრო დიდი ზრდა შემდგომი CTRCD გამოვლენაში, ვიდრე CMR EF ან LVESVi და დეფორმაციამ ცალ-ცალკე (18% - 22% vs. 9% - მდე 14%).

კვლევათა უმრავლესობა ადასტურებს, რომ LV-ის ადრეული დისფუნქციის დასადგენად და შემდგომი CTRCD-ის პროგნოზირებისთვის, GLS უპირატესია LV-ის სისტოლური ფუნქციის შეფასების პარამეტრებიდან და ყველაზე შესაფერისია კლინიკური გამოყენებისთვის ცალკეულ პაციენტებში, განსაკუთრებით ქიმიოთერაპიის პიოებში. კერძოდ (Liu, W., et al., 2022) აჩვენეს, რომ ანტრაციკლინის ჯგუფში GLS შემცირდა მეორე ციკლზე და GCS შემცირდა მეოთხეზე ($P < 0.05$), ხოლო ტრასტუზუმაბის ჯგუფში GLS და GCS ორივე შემცირდა მეოთხე ციკლზე ($P < 0.05$). ასევე (Guan, J., et al., 2021) კვლევაში ($n=79$) ანტრაციკლინს და/ან ტრასტუზუმაბის თერაპიაზე საწყის მაჩვენებელთან მიმართებაში 3D დეფორმაციის ყველა პარამეტრი მნიშვნელოვნად შემცირდა, თუმცა 3D-GLS და 3D-GCS შემცირება ტრასტუზუმაბის შემცველ სქემებზე უფრო აშკარა იყო, ვიდრე მხოლოდ ანტრაციკლინზე და სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ცვლილებები გამოვლინდა 6 ციკლზე, ხოლო 3D-GAS და 3D-GRS მნიშვნელოვნად შეიცვალა მხოლოდ 8 ციკლზე. ცვლილებები 3D-GLS, 3D-GAS და 3D-GRS ანტრაციკლინის ჯგუფში მნიშვნელოვნად მაღალი იყო, ვიდრე ტრასტუზუმაბის ან მათი კომბინირებული თერაპიის ჯგუფებში ($p < 0.05$), ხოლო 3D-GCS-ის შემცირების ხარისხი ყველაზე გამოხატული იყო იზოლირებულად ტრასტუზუმაბის ჯგუფში და ყველაზე ნაკლები იზოლირებულად ანტრაციკლინების ჯგუფში. ასევე (Sawaya, H., et al., 2012) 15 თვიან პროსპექტულ კვლევაში ($n=81$) შეფასებული პარამეტრებიდან (EF, GLS, GRS და GCS) ანტრაციკლინების მკურნალობის ბოლოს მხოლოდ GLS იწინასწარმეტყველა CTRCD-ის შემდგომი განვითარება. (Zhang, K. W., et al, 2022) დოქსორუბიცინ (240

მგ/მ2)-ტრასტუზუმაბის რეჟიმის პირობებში GLS -სთან ერთად აღნიშნეს EF და GCS-ის შემცირებაც, შემდგომი ზომიერი გაუმჯობესებით, თუმცა 2 წლის განმავლობაში ეს მნიშვნელობები დარჩა საწყის მაჩვენებელთან მიმართებაში გაუარესებული, მოცემულ კვლევაში, GCS არ აღემატება GLS -ის კარდიოტოქსიურობის პროგნოზულ შესაძლებლობას. ამასთანავე GCS, RVGLS და LAGLS ცვლილების მაჩვენებელი ასევე არ იყო GLS-ზე უპირატესი (Anqi, Y., et al., 2019), (Guan, J., et al., 2021). ავტორთა შედარებით მცირე ნაწილს გააჩნია განსხვავებული მოსაზრება დეფორმაციის პარამეტრების შორის CTRCD-ის დიაგნოსტიკა-პროგნოზირებაში უპირატეს მარკერთან დაკავშირებით. მაგ. (Chen, J., et al., 2019) მიერ ჩატარებულ კვლევაში (n=89) გამოავლინეს: GAS, GLS, GCS და E/A მნიშვნელოვანი შემცირება ქიმიოთერაპიის შუა პერიოდში და ბოლოს(მგრძნობელობა-81,9%, სპეციფიკა-80,3%). მათ აღნიშნეს მნიშვნელოვანი უარყოფითი კორელაცია GAS და ანტრაციკლინის დოზებს შორის, რაც არ დააფიქსირეს დანარჩენებთან მიმართებაში. აღსანიშნავია, რომ მოცემულ კვლევაში მონაცემები გაანალიზდა ეპირუბიცინ-ციკლოფოსფამიდის რეჟიმზე. ხოლო (Piveta, R. B., et al., 2022) ქიმიოთერაპიის პირობებში (n=51) დაასკვნეს, რომ დოქსორუბიცინის 240 მგ/მ2 კუმულაციური დოზის შემდეგ შემცირდა 2D GLS (-17,8%-დან -17,1% -მდე, $p < 0,001$) და ყველა 3D დეფორმაციის პარამეტრი, ხოლო EF უცვლელი დარჩა ($p = 0.178$), ხოლო დოქსორუბიცინის ძალიან დაბალი დოზების (120 - 240 მგ/მ2 კუმულაციური დოზის) პირობებში როგორც ჩვეულებრივი ექოკარდიოგრაფიული, ისე დეფორმაციის პარამეტრებიდან GAS ($p < 0.001$) იყო ერთადერთი პარამეტრი, რომელიც შეიცვალა და ასოცირდებოდა EF-ის შემდგომ შემცირებასთან. აღსანიშნავია, რომ მოცემულ კვლევაში CTRCD განისაზღვრა მხოლოდ EF-ის მიხედვით ($\geq 10\%$ -ით შემცირება $< 53\%$ -მდე), იყო შედარებით ახალგაზრდა კოჰორტა. თუმცა მსგავს კოჰორტაზე, და უფრო დიდ ნიმუშში(n=105) (Coutinho Cruz, M., et al., 2020) CTRCD-ის განსაზღვრებაზე 2D GLS $> 15\%$ შედარებითი შემცირების კრიტერიუმის დამატებისას, ავტორებმა ნახეს, რომ 3D დეფორმაციის ყველა პარამეტრი, მათ შორის GAS და GLS, ქიმიოთერაპიის დროს საწყის მნიშვნელობასთან მიმართებაში საგრძნობლად იყო გაუარესებული, თუმცა CTRCD-ის უფრო მაღალი სიხშირე დაფიქსირდა GRS და GCS ვარიაციებით, ამასთანავე GRS ვარიაციები იყო CTRCD-ის დამოუკიდებელი პროგნოზული მარკერი.

აღსანიშნავა, რომ GLS ასახავს სიგრძივი ბოჭკოების შეკუმშვას ენდოკარდიუმის ქვეშ, შესაბამისად წარმოადგენს მიოკარდიუმის დეფორმაციას ფუძიდან მწვერვალამდე, ანუ LV-ის შეკუმშვისას ცენტრალური მიოკარდიუმის გრძივი მოძრაობას. GCS წარმოადგენს LV-ის მიოკარდიუმის ბოჭკოების ცირკულარულ დამოკლებას მოკლე ღერძზე. GRS ასახავს დეფორმაციას LV-ის ღრუს ცენტრისკენ, რაც მიუთითებს LV-ის კედლის გასქელებასა და გათხელებაზე გულის ციკლის დროს. რადგან LV-ის ენდოკარდიუმის ზედაპირი დეფორმირდება სისტოლისა და დიასტოლის დროს, GAS ასახავს ფარდობითი ფართობის ცვლილებას ანუ არის სიგრძივი და ცირკულარული დეფორმაციის პროდუქტი, მათი შემცირებების ეფექტი (Zhang, L., et al., 2022).

(Liu, Z., et al., 2023) 2 წლიანი პროსპექტული კვლევით შეისწავლეს გვიანი CTRCD-ის პროგნოზირებისთვის LV დეფორმაციისა და კონტრასტით გაძლიერებული ექოკარდიოგრაფიის როლი. GLS შემცირდა დინამიკაში და 12 თვეზე GLS კომბინირებულ თერაპიაზე ანტრაციკლინ + სამიზნე ჯგუფში უფრო დაბალი იყო, ვიდრე მხოლოდ ანტრაციკლინის ჯგუფში. ხოლო 24 თვეზე როგორც სისტოლური, ისე დიასტოლური ფუნქცია გაუარესდა (GLS, კონტრასტით მიღებული EF და E/e'). EF-ის საწყისი დაბალი მაჩვენებელი იყო მთავარი ფაქტორი გვიანი CTRCD -ში. მხოლოდ GLS-მა 3 თვეზე შეძლო სტატისტიკურად სარწმუნოდ როგორც 1 წლამდე, ისე გვიანი CTRCD-ის პროგნოზირება ($AUC = 0.745$, $p < 0.001$), EF იწინასწარმეტყველა მხოლოდ გვიანი CTRCD. E/e'-მა 3 თვეზე ვერ გამოავლინა გვიანი CTRCD ($p > 0.05$). ამასთანავე GLS-ისა და კონტრასტით მიღებული EF-ის კომბინაციას 3 თვეზე ჰქონდა CTRCD-ის პროგნოზირების უფრო მაღალ უნარი, ვიდრე რომელიმეს ცალ-ცალკე ($AUC = 0.929$, 95% CI : 0,863 - 0,970).

ანტრაციკლინ-ტრასტუზუმაბის რეჟიმზე არაერთმა ავტორმა სცადა, მათშორის მეტაანალიზებით, დაედგინა GLS-ის მაჩვენებელი რომელიც შეიძლება მიუთითებდეს CTRCD-ის არსებობაზე. სხვადასხვა კვლევები კარდიოტოქსიურობის დეტექციისთვის მიუთითებენ GLS-ის სხვადასხვა მაჩვენებელს. ნაწილმა აღნიშნა GLS-ს საწყის მაჩვენებლის როლი CTRCD პროგნოზირებაში (Esmaeilzadeh, M., et al., 2023), (Robinson, 2020). ასევე რისკ-ფაქტორების კორეგირების შემდეგ (Araujo-Gutierrez, R., et al., 2021) გამოავლინეს,

რომ საბაზისო GLS ან დაქვეითებული საწყისი GLS იყო CTRCD-ის განვითარების პროგნოზული მაჩვენებელი. რიგი ავტორების მიერ შემოთავაზებულ იქნა 10-15%-იანი ფარდობითი ცვლილებები სუბკლინიკური CTRCD-ის ადრეული იდენტიფიცირებისთვის 83-94% მგრძნობელობით და 77-92% სპეციფიკურობით (Allam, H., et al., 2023), (Cocco, L. D., et al., 2022), (Gripp, E. D. A., et al., 2018), (Kumar, L., et al., 2024), (Oikonomou, E. K., et al., 2019). (Cocco, L. D., et al., 2022) მიერ სისტემურ მიმოხილვასა და მეტაანალიზში GLS-ის შემცირებას საწყისთან შედარებით $\geq 14.13\%$ -ით გაააჩნდა CTRCD-ის გამოვლენის და სათანადო პროგნოზირების უნარი. (Oikonomou, E. K., et al., 2019) 21 კვლევის მეტა-ანალიზით მნიშვნელოვნად მიუთითეს GLS-ის აბსოლუტური ცვლილებები 2%-დან 3%-მდე. (Arciniegas Calle, M. C., et al., 2018) კვლევაში (n= 66, SD 52 ± 9 წ.) GLS ანტრაციკლინის პირველივე ციკლზე, $(-14.06\%$ ათვლის მნიშვნელობით, იყო შემდგომი CTRCD-ის ყველაზე ძლიერი მაჩვენებელი 91% მგრძნობელობით და 83% სპეციფიკით ($P=0.003$). საწყისთან შედარებით GLS მნიშვნელოვნად შემცირდა ანტრაციკლინის პირველ და მეორე ციკლებზე CTRCD-ის მქონე პაციენტებში ($P < 0.05$). ადიუვანტურ და/ან ნეoadიუვანტურ ქიმიოთერაპიის პირობებში (Guerra, F., et al., 2016) ერთწლიანი პროსპექტული კვლევით (n=69) დაასკვნეს, რომ ქიმიოთერაპიის პირველი დოზის ექსპოზიციიდან 3 თვეში (ანუ პირველ კონტროლზე) GLS-ის $\leq (-)16\%$ ზარიერს შეედლო ეწინასწარმეტყველებინა სისტოლური დისფუნქციის შემდგომი განვითარება მაღალი მგრძნობელობით (80%), სპეციფიკურობით (90%) და უარყოფითი პროგნოზირების მნიშვნელობით (92%). (Gripp, E. D. A., et al., 2018) მიერ CTRCD-ის პროგნოზულ მაჩვენებლად შემოთავაზებულ იქნა GLS- $(-16.6\%$ აბსოლუტური მნიშვნელობა. გვიანი CTRCD-ის პრედიქციისთვის GLS-ის ვარიაციის ოპტიმალური ათვლის მნიშვნელობა იყო 9% (Se = 100%, SP = 88%, OR = 8), ხოლო 3 თვეზე მისი ოპტიმალური ათვლის წერტილი იყო $(-16.4\%$ (Se = 67, SP = 66%; OR = 48). აღსანიშნავია, რომ ამ კვლევით CTRCD განისაზღვრა მხოლოდ EF-ის მიხედვით ($>10\%$ -იანი დაქვეითება $<53\%$ -მდე), იყო ახალგაზრდა კოჰორტა თანმხლები დაავადების გარეშე, 71% პრემენოპაუზური პაციენტი და მოიცავდა ჩრდილო-აფრიკულ სეგმენტს). CTRCD -ის იმავე განსაზღვრებით (Charbonnel, C., et al., 2016) ნახეს, რომ GLS მეორე ვიზიტზე (ანტრაციკლინების დაბალი, 150 მგ/მ2 კუმულაციური დოზის მიღწევის შემდეგ) ($P = 0.042$) და ქიმიოთერაპიის ბოლოს ($P = 0.01$) CTRCD ჯგუფში

იყო მნიშვნელოვნად დაბალი კონტროლთან შედარებით. მეორე ვიზიტზე GLS $<(-)$ 17.45% ზღურბლისთვის იყო დამოუკიდებელი უძლიერესი პროგნოზული მარკერი 1 წელზე განვითარებული CTRCD-ისთვის 67% (95% CI-33-100) მგრძნობელობით და 97% (95% CI 94-100) სპეციფიურობით. კიდევ განსხვავებული, მაღალი ზღურბლი შემოგვთავაზეს (Hatazawa, K., et al., 2018), მათ მიხედვით ანტრაციკლინით ქიმოთერაპიის შემდეგ GLS $\leq(-)$ 19% იყო CTRCD პროგნოზირებისთვის ოპტიმალური მაჩვენებელი ($P=0.008$). გარდა ამისა, კაპლან-მაიერის მრუდი მიუთითებდა, რომ GLS $>19\%$ ქვეჯგუფიდან პაციენტები ნაკლებად იყო ჰოსპიტალიზირებული HF-სთვის, ვიდრე GLS $\leq 19\%$ ქვეჯგუფიდან ($P=0.02$). აქამდე გამოქვეყნებულმა კვლევებმა აჩვენა მნიშვნელოვანი სტატისტიკური ჰეტეროგენულობა. საჭიროა უფრო ფართო პროსპექტული მულტიცენტრული კვლევები ამ თემაზე (Oikonomou, E. K., et al., 2019).

5.1.2. სეგმენტური სიგრძივი დეფორმაცია

ზოგიერთი ავტორი ცდილობდა დაედგინა სეგმენტური სიგრძივი დეფორმაციის (Segmental longitudinal strain-SLS) სარგებელი ანტრაციკლინ-ტრასტუზუმაბის ექსპოზიციასთან დაკავშირებულ CTRCD-ში ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტებში. კვლევებმა აჩვენეს, რომ დეფორმაციის ანალიზს შეუძლია რაოდენობრივად გააანალიზოს LV-ის გლობალური, რეგიონალური და სეგმენტური ფუნქციები. გამოვლინდა, რომ SLS-ის გაუარესება ხშირია, თუმცა განსხვავებული შედეგები იქნა მიღებული CTRCD-ის სპეციფიკურ პროგნოზულ მარკერად რომელიმე სეგმენტის გამოვლენისას, ვინაიდან SLS-ის პროგრესირებადი შემცირება სხვადასხვა ხარისხით, მათ შორის მნიშვნელოვანი შემცირებით, დაფიქსირდა LV-ის სეგმენტების უმრავლესობაში (Portugal, G., et al., 2017) (Zito, C., et al., 2021). (Medvedofsky, D., et al., 2018) რეტროსპექტულად სტაციონარულ პაციენტებზე ($n=416; 60 \pm 18$ წ) კოქსის რეგრესიით აჩვენეს, რომ ძგიდის და ქვედა კედლის სეგმენტური დეფორმაცია დამოუკიდებლად იყო დაკავშირებული კარდიო-ვასკულარული სიკვდილიანობის გაზრდილ რისკთან. ასევე ქვედა და ძგიდის რეგიონებში და დამატებით წინა რეგიონში (Coutinho Cruz, M., et al., 2020) ქიმოთერაპიისას აჩვენეს

SLS-ის მნიშვნელოვანი გაუარესება. ანტრაციკლინებზე (Portugal, G., et al., 2017) აღნიშნეს, რომ (n-158) კუმშვადობის დარღვევა ძირითადად მოიცავდა ძგიდის (6-დან 6) და წინა (3-დან 2) სეგმენტებს, ხოლო (Mahjoob, M. P., et al., 2020) სპეციფიკურ მარკერებად თავის მხრივ შემოგვთავაზეს ქვედა-სეპტალური რეგიონის დაქვეითებული სიგრძივი დეფორმაცია, თუმცა დამატებით დაასახელეს ლატერალური რეგიონის სიგრძივი დეფორმაციაც. ძგიდის, კერძოდ მისი აპიკალური სეგმენტის როლზე მიუთითებენ ასევე (Anqi, Y., et al., 2019) (ჩინური პოპულაცია, n-40), რომლის SLS ანტრაციკლინის დაბალი დოზების მე-2-ე ციკლზე (პირველი შემდგომი დაკვირვება) მნიშვნელოვნად შემცირდა ($P < 0.05$), ხოლო წინა კედლის აპიკალური და ბაზალური სეგმენტების SLS მნიშვნელოვანი შემცირება აღინიშნა მოგვიანებით მე-4-ე ციკლზე ($P < 0.05$). ამით მათ ივარაუდეს, რომ LV სეგმენტების დეფორმაცია, რომლებიც მომარაგებულია მარცხენა წინა დაღმავალი კორონარული არტერიით, უფრო მგრძნობიარეა ანტრაციკლინებით კარდიოტოქსიკურობის მიმართ. ამასთანავე (Saijo, Y., et al., 2020) (n-87, 58 ± 14 წ.) აღნიშნეს, ანტრაციკლინის საწყისი ექსპოზიციის შემდეგ, ბაზალური SLS ($21.9\% \pm 2.5\%$ vs $19.9\% \pm 2.4\%$, $p < 0.001$) მნიშვნელოვანი შემცემა საწყისთან შედარებით CTRCD-ის განვითარებამდე და კოქსის საშიშროების მოდელში საწყისიდან ცვლილების უარესი შედეგი მნიშვნელოვნად იყო დაკავშირებული CTRCD-თან, ხოლო კაპლან-მაიერის ანალიზით პაციენტებს, ვისაც SLS დაუქვეითად (-)9.7%-ზე მეტად, ჰქონდათ მნიშვნელოვნად უარესი გადარჩენა კარდიოლოგიური მოვლენების გარეშე ($p=0.015$), აღსანიშნავია, რომ კვლევა იყო რეტროსპექტული, მხოლოდ 63% იყო ქალი და კარდიოტოქსიურობა განისაზღვრა მხოლოდ EF-ის მიხედვით ($\geq 10\%$ შემცირება, $< 53\%$ -ზე ნაკლები). ანტრაციკლინ-ტრასტუზიმამბის თერაპიულ ექსპოზიციაზე (Dempsey, N., et al., 2021) (n-202) 24 თვიან კვლევაში საწყისი მაჩვენებლიდან დოქსირუბცინის დასრულებამდე SLS გაუარესდა LV-ის ბაზალურ და შუა სეგმენტებში, ხოლო აპიკალურ სეგმენტებში ძირითადად შენარჩუნებული იყო. სეგმენტური სიგრძივი დეფორმაციის გაუარესება უფრო გამოხატული იყო და ასევე წარმოადგენდა მთავარ პროგნოზირებად მახასიათებელს : ქვედა-ძგიდის ბაზალურ , წინა ბაზალურ , წინა-ლატერალურ ბაზალურ და ლატერალურ აპიკალურ სეგმენტებში. მათ შორის ქვედა - ძგიდის ბაზალურმა

სეგმენტმა აჩვენა SLS-ის მახასიათებლის მნიშვნელობის უდიდესი შეფასება. პროგნოზირებადი სეგმენტის მაჩვენებლებზე ისეთი კრიტერიუმების დამატებამ, როგორიცაა: ასაკი, კიბოს თერაპიის რეჟიმი, ჰიპერტენზია და EF გამოიწვია CTRCD-ის პროგნოზირებისთვის მრუდის ქვეშ არსებული ფართობის (AUC) ზრდა 0.70-დან (95% ნდობის ინტერვალი (CI) 0.60-0.80) 0.87-მდე (95% CI 0.81-0.92), DAUC = 0.18 (95% CI 0.08-0.27). ამის საწინააღმდეგოდ, (Zito, C., et al, 2021) იტალიის კარდიოლოგთა საზოგადოების მულტიცენტრულ კვლევაში (n=146, 56±11წ) ქვედა-ძგიდის და ქვედა-გვერდითი კედლის ბაზალური და შუა სეგმენტები აღმოჩნდა შედარებით დაცული ქიმიოთერაპიასთან დაკავშირებული მიოკარდიუმის რეგიონალური ზეგავლენისადმი. ხოლო მეტად რეზისტენტული იყო ქვედა კედლის ბაზალური და შუა სეგმენტები. SLS ყველაზე დიდ დარღვევებს აჩვენებდა წინა-ძგიდის ყველა სეგმენტი და მწვერვალი (ქიმიოთერაპიის შემდეგ საშუალო მაჩვენებლები შესაბამისად იყო -14.8±2.3%; mean>-4% და -16.5%±2.6%. mean>-4%). ანტრაციკლინზე (Lange, S. A., et al., 2017) (n=27) აჩვენეს SLS-ის მნიშვნელოვანი შემცირება განსაკუთრებით სუბტალურ, ანტეროსუბტალურ, ანტეროლატერალურ და აპიკალურ სეგმენტებში. აღსანიშნავია, რომ დამხმარე ტრასტუზუმაბით მკურნალობის დროს არ აღინიშნა გაუარესება.

რამდენიმე ბოლოდროინდელ კვლევაში შეაფასეს მიოკარდიუმის ფენის სპეციფიკური დეფორმაციის სერიული ცვლილებები და მათი განსხვავებები კიბოს თერაპიით გამოწვეული CTRCD-სას, ასევე მათი განვითარების დრო. მათ აჩვენეს, რომ მიოკარდიუმის შრის (ეპიკარდიუმი, მიოკარდიუმი, ენდოკარდიუმი) სპეციფიკური დეფორმაციის შეფასებამ შეიძლება დაუშვას კიბოს თერაპიაზე გულის ადრეული სუბკლინიკური დისფუნქციის გამოვლენა, მათ შორის ანტრაციკლინის დაბალი დოზით თერაპიის შემდეგ ნორმალური EF-ის მიუხედავად. ამასთანავე სიგრძვი დეფორმაციის სეგმენტურ განაწილებებს აქვს გრადიენტური მახასიათებლები. ენდოკარდიუმის და მიოკარდიუმის დეფორმაციის შემცირება აღინიშნება ყველა პაციენტში, თუმცა CTRCD ჯგუფში ცვლილება უფრო დიდია (Anqi, Y., et al., 2019), (Chen, J., et al, 2023), (Kim, M. N., et al., 2022) (Wu, J., et al., 2021). ამასთანავე (Kim, M. N., et al., 2022) მონაცემით ყველაზე დაუცველია ენდოკარდიული შრე, რაც ვლინდა ანტრაციკლინების თერაპიაზე მისი სიგრძვი დეფორმაციის მკვეთრი შემცირებით 3 თვეზე. დაქვეითება უფრო გამოხატულია

თანმიმდევრული ანტრაციკლინ-ტრასტუზუმაბის რეჟიმზე , კერძოდ CTRCD ჯგუფში ტრასტუზუმაბზე აღინიშნა ენდოკარდიუმის სიგრძივი დეფორმაციის შემდგომი შემცირება 6-თვეზე, ხოლო (Wu, J., et al., 2021) დაბალი რისკის პაციენტებზე აჩვენეს საწყისთან შედარებით LV-ის GLS და სიგრძივი დეფორმაციის მნიშვნელოვანი შემცირება შუა და აპიკალურ ენდოკარდიუმში, ბაზალურ და აპიკალურ მიოკარდიუმში და აპიკალურ პერიკარდიუმში ქიმიოთერაპიის მესამე ციკლის შემდეგ ($P<0.05$), ხოლო ბაზალური ეპიკარდიუმის სიგრძივი დეფორმაცია მნიშვნელოვნად შემცირდა ქიმიოთერაპიის მეექვსე ციკლის შემდეგ ($P<0.05$). ავტორებმა აგრეთვე აჩვენეს, რომ შრეების სპეციფიური სიგრძივი დეფორმაცია დროის პროპორციულად მცირდება ფენა-ფენა შიგნიდან გარეთ-ენდოდან-ეპიკარდიუმისკენ, ხოლო აპიკალური სეგმენტები უფრო მგრძნობიარეა ქიმიოთერაპიული პრეპარატების მიმართ, ბაზალური კი ყველაზე დაცული. ყოვლისმომცველმა ანალიზმა ასევე აჩვენა ანტრაციკლინის დოზადამოკიდებული ეფექტი, კერძოდ 360 მგ/მ²-ზე სეგმენტების უმეტესობის სიგრძივი დეფორმაცია შემცირდა, განსაკუთრებით აპიკალური სეგმენტების. ხოლო 480 მგ/მ² დოზის მიღწევისას ჩართულობის დიაპაზონი გაფართოვდა ბაზალური და შუა სეგმენტების გარე შრემდე. მართალია მათ ვერ დაადგინეს კონკრეტულად პირველად დაზიანებული ფენა,რაც, სავარაუდოდ, დაკავშირებული იყო ქიმიოთერაპიის ციკლის განსხვავებულ შერჩევასთან, თუმცა გამოავლინეს სიგრძივი დეფორმაციის ადრეული შემცირება ცირკულარულ და რადიალურ დეფორმაციასთან მიმართებაში. წინა კვლევისგან განსხვავებით (Chen, J., et al, 2023) აღნიშნეს ანტრაციკლინებზე ბაზალური სეგმენტების უფრო გამოხატული დაზიანება სიგრძივი დეფორმაციის დაქვეითებით. აპიკალური სეგმენტები კი ავლენდნენ ყველაზე მაღალ რეზისტენტობას. ასევე წინა კვლევისგან განსხვავებით სუბეპიკარდიალური შრის დეფორმაცია იყო ყველაზე დაბალი, ხოლო სუბენდოკარდიული შრის- ყველაზე მაღალი ($p<0,05$), თუმცა განსხვავება არ იყო მნიშვნელოვანი ($p>0.05$). აღსანიშნავია, რომ კვლევა ჩატარდა ჰემატოონკოლოგიური ბავშვების მცირე ნიმუშზე($n=23$).

ასევე ცნობილია რადიოთერაპიის დიფერენციალური სეგმენტური დისფუნქცია. მარცხენამხრივი ძუძუს კიბოს მქონე ქალებში. (Trivedi, S. J., et al., 2021), (Lo, Q., et al., 2017) და (Fourati, N., et al., 2021) 1 წლიან კვლევებში სეგმენტური დეფორმაციის

მნიშვნელოვანი პროცენტული გაუარესება საწყისთან შედარებით დაფიქსირდა რადიოთერაპიის შემდგომ 6 კვირაში, დოზა - პასუხის კავშირით დეფორმაციის უდიდეს დარღვევას აჩვენებდნენ რადიაციის უმაღლესი დოზის მიმღები სეგმენტები, კერძოდ აპიკალური სეგმენტები და წინა სეგმენტები, რასაც მოჰყვა ანტეროსეპტალური და ანტეროლატერალური კედლები, მსგავსი ტენდენცია გაგრძელდა 12 თვის განმავლობაში (Fourati, N., et al., 2021), (Trivedi, S. J., et al., 2021). (Tuohinen, S. S., et al., 2019) 3 წლიან კვლევაში კი დამატებით შემოგვთავაზეს დეფორმაციის დაქვეითების $3.2 \pm 5.5\%$ -იანი ნიშნული ($p < 0.001$).

ზ/ა მონაცემები მიუთითებს, რომ ქიმიოთერაპიის, თარგეთული თერაპიის და რადიოთერაპიის კარდიოტოქსიურობა კომპლექსური პრობლემაა და საჭიროა მეტი კვლევა სეგმენტის ან სეგმენტთა კომპოზიციის იდენტიფიცირებისთვის, რომლებშიც რეგიონული სიგრძივი დეფორმაციის შემცირება იქნება ონკოლოგიურ პაციენტებში კარდიოტოქსიურობის დამოუკიდებელი პრედიქტორი. კვლევებს შორის განსხვავებების მიზეზი შესაძლოა იყოს: CTRCD-ის განსაზღვრება, რასა, სქესი, მონიტორინგის ვადები, საკვლევი პოპულაციის ხანდაზმულობა, მკურნალობის რეჟიმი, რისკ-ფაქტორები, ასევე მიოკარდიუმის სტრუქტურული თავისებურებები (სხვადასხვა ფენების განსხვავებული გამრუდების რადიუსებით განპირობებული დეფორმაცია, სისტოლის დროს ფენების განლაგების მიმართულებების სპეციფიკიდან გამომდინარე LV-ის კედლის გასქელების სიჩქარეში ენდოკარდიული შეკუმშვის წამყვანი კომპონენტის არსებობით-ეპიკარდიუმის შეკუმშვა წამოდგენილია მხოლოდ $1/3$. მიზეზი შეიძლება იყოს ასევე LV-ის გეომეტრიული ცენტრი მდებარეობით გულის მწვერვალზე).

5.1.3. მიტრალური ანულარული პიკური სისტოლური სიჩქარე (S')

მიოკარდიუმის ადრეული დაზიანება ხშირად მოიცავს სუბენდოკარდიულ ბოჭკოებს, სიგრძივი ღერძის შეკუმშვის დაქვეითებით, რაც აშკარად გამოხატულია მოკლე ღერძის ფუნქციის ცვლილებამდე ნორმალური EF-ის პირობებშიც კი (Duzenli, M. A., et al., 2008). TDI -ის გამოყენებით გაზომილი S' არის დეფორმაციის ანალოგი სიგრძივი სისტოლური ფუნქციის პარამეტრი, რომლიც მოხსენებულია სხვადასხვა კარდიოლოგიურ მდგომარეობებში LV-ის სისტოლური ფუნქციის

მარკერის ვალიდაციით (Nikitin, N. P., et al., 2006). S' დაკავშირებულია EF-თან და არის LV-ის სისტოლური ფუნქციის კარგი და საიმედო საზომი (Gulati, V. K., et al., 1996), (Hameed, A. K., et al., 2008), (Nikitin, N. P., et al., 2003), (Thorstensen, A., et al., 2011). ნაჩვენებია, რომ სხვადასხვა კარდიოლოგიური მდგომარეობა ცვლის სუბენდოკარდიული ბოჭკოების ფუნქციას, რაც გამოიხატება S' სიჩქარის შემცირებით, შესაბამისად S' სასარგებლოა მიოკარდიუმის, მათ შორის ნატიფი დისფუნქციის გამოსავლენად შენარჩუნებული EF-ის შემთხვევებშიც. შეიძლება გამოყენებულ იქნას სხვადასხვა კარდიოლოგიურ პირობებში როგორც დიაგნოსტიკისთვის, ასევე გრძელვადიანი პროგნოზისთვის (Alam, M., et al., 2006), (Duzenli, M. A., et al., 2008), (Agarwal, R., et al., 2012), (Correale, M., et al., 2012), (Fang, Z. Y., et al., 2005), (Hershenson, J. A., et al., 2008), (Kadappu, K. K., et al., 2015), (Mogelvang, R., et al., 2009), (Mogelvang, R., et al., 2015), (Onishi, T., et al., 2021). ავტორთა ნაწილის მიხედვით S' მიოკარდიუმის ადრეული, სუბკლინიკური ცვლილებების სკრინინგისა და გამოვლენისთვის, ასევე თერაპიული ჩარევების ეფექტურობის შესაფასებლად ჩვეულებრივ ექოკარდიოგრაფიაზე უფრო მგრძნობიარე და სასარგებლო მარკერია, როგორც მიოკარდიუმის პირველადი, ისე მეორადი დარღვევებისას, აქვს LV-ის გლობალური ფუნქციის სწრაფად შეფასების პოტენციალი, ამასთანავე აჩვენებს გონივრულ კორელაციას როგორც ნორმალური EF-ის, ისე სისტოლური დისფუნქციის მქონე პაციენტებისთვის (Agarwal, R., et al., 2012), (Kitaoka, H., et al., 2013), (Masada, K., et al., 2017), (Nikitin, N. P., et al., 2006), (Yu, C. M., et al., 2007). გულის უკმარისობის მქონე პაციენტთა თითქმის ნახევარს აქვს HFpEF, (Masada, K., et al., 2017) მიხედვით S' -მ შეიძლება ხელი შეუწყოს რისკის სტრატეფიკაციას HFpEF-ის მქონე პაციენტებში. (Fang, Z. Y., et al., 2005) 101 უსიმპტომო პაციენტზე აჩვენეს, რომ სუბკლინიკური LV სისტოლური დისფუნქცია 24%-ში აღინიშნა შემცირებული S'-ით. უფრო მეტიც (Alam, M., et al., 2006) აჩვენეს, რომ პაციენტებს ჰქონდათ მნიშვნელოვნად შემცირებული S' ნორმალური დიასტოლური ფუნქციის პირობებშიც კი. ხოლო (Correale, M., et al., 2012) აჩვენეს, რომ S' პროგნოზირებს სიკვდილიანობას ან გულ-სისხლძარღვთა მოვლენებს. ასევე (Chawla, S., et al., 2023) მრავლობითი რეგრესიით აჩვენეს, რომ S' ასოცირებული იყო როგორც 28 დღიანი ინტენსიურ განყოფილებაში ჰოსპიტალიზაციასთან (OR-1.04, 95%

CI: 1.01 - 1.08, $p=0.02$), ასევე ინტერჰოსპიტალური სიკვდილიანობის მატებასთან (OR-1.04, 95%CI: 1.01-1.07, $p=0.02$). მნიშვნელოვანია, რომ S' შეიძლება გაიზომოს LV-ის ენდოკარდიუმის სუბოპტიმალური ვიზუალიზაციის პირობებშიც.

კიბოს მქონე პაციენტებში S' -ის მნიშვნელობასთან დაკავშირებული კვლევების სიმწირის მიუხედავად, სადღეისოდ ხელმისაწვდომი მონაცემებით ვლინდება მისი სარგებლიანობა კარდიომონიტორინგში და CTRCD პროგნოზირებაში (Banke, A., et al., 2021), (Habibian, M., et al., 2019; Ichikawa, N., et al., 2024; Zhang, W., et al., 2022). რამდენიმე კვლევამ აჩვენა ანტრაციკლინების ფონზე S' -ის ადრეული შემცირება, რაც შენარჩუნდა რამდენიმე წლის შემდეგაც, მათშორის შენარჩუნებული EF -ის პირობებში (Kang, Y., et al., 2019), (Lange, S. A., et al., 2016). ასევე გამოვლენილია S' -ის აბსოლუტური მნიშვნელობის დადებითი კავშირი GLS - თან, მათშორის HFpEF პირობებში (Kraigher-Krainer, E., et al., 2014), (Peverill, R. E., et al., 2020), (Shah, A. M., et al., 2015). მეტიც, (Ichikawa, N., et al., 2024) რეტროსპექტულმა კვლევამ ანტრაციკლინ-ტრასტუზუმაბის სქემებზე ($n=279$, საშუალო ასაკი 50.2 ± 11 წ), აჩვენა S' -ის უფრო მაღალი დიაგნოსტიკური უნარი CTRCD-ის გამოსავლენად GLS-თან შედარებით, ამასთანავე S' -ის ათვლის მნიშვნელობად შემოგვთავაზა 6.85 სმ/წმ ($AUC = 0.81$, $p < 0.001$; Se- 74%; Sp-73%), ამაზე მაღალი მნიშვნელობის არცერთ შემთხვევას არ ჰქონდა $GLS \leq 15\%$ მაჩვენებელი. ასევე სექტალური S' შემცირდა იმავე ვადაზე ან უფრო ადრე, ვიდრე GLS და აჩვენა CTRCD-ის უფრო მაღალი დიაგნოსტიკური უნარი GLS-თან შედარებით. აღსანიშნავია, რომ მოცემული კოჰორტა მოიცავდა პოსტოპერაციულ პაციენტებს, რაც არ გამორიცხავს ვიზუალიზაციის სუბოპტიმალური კომპონენტის ზეგავლენას, ასევე მონიტორინგის ვადების გავლენას, პირველი შემდგომი ვიზიტი გნხორციელდა მხოლოდ 6 თვეზე. მნიშვნელოვანია ასევე (Fallah-Rad, N., et al., 2011) პროსპექტული 2 წლიანი კვლევა ($n=42$) ტრასტუზუმაბით ადიუვანტურ გარემოში (47 ± 9 წ). 3 თვის განმავლობაში ლატერალური S' და GLS შემდირდა და აჩვენა მნიშვნელოვანი განსხვავება ნორმალურ კოჰორტასა და CTRCD ჯგუფს შორის ($p < 0.05$). თუმცა მხოლოდ S' -მა შეძლო ყველა CTRCD პაციენტის იდენტიფიცირება (GLS და GRS შედარებით). EF შემცირდა მხოლოდ 6 თვის შემდეგ ყველა CTRCD პაციენტში, რაც საჭიროებდა პრეპარატის შეწყვეტას. ხოლო (Park, Y. S., et al., 2010) დაადგინეს S' -ის მნიშვნელოვანი წრფივი კორელაცია 3D EF - თან ($r = 0.688$, $p < 0.001$). (Florescu, D. R.,

et al, 2019) კვლევაში ეპირუბიცინის მესამე ციკლის შემდეგ, მთელ საკვლევ პოპულაციაში დაფიქსირდა დიასტოლური და სიგრძივი ფუნქციის შემცირება, მაგრამ CTRCD ჯგუფში პაციენტებს ჰქონდათ მნიშვნელოვნად დაბალი S' . ხოლო (Zhang, W., et al, 2022) აჩვენეს საბაზისო მაჩვენებლიდან S' -ის ცვლილების ($\Delta S'$) საკმაოდ კარგი სიზუსტე, მგრძნობელობა და უარყოფითი პროგნოზული მნიშვნელობები ანტრაციკლინით გამოწვეულ სუბკლინიკურ CTRCD-სთან. მათ დაასკვნეს, რომ S' შეიძლება იყოს სკრინინგის ინსტრუმენტი სუბკლინიკური ანტრაციკლინით გამოწვეული CTRCD-ის გამოსავლენად რესურსების შეზღუდულ პირობებში. (Banke, A., et al, 2021) ტრასტუზუმაბით თერაპიას (n=45) 9 თვიანი პროსპექტული კოჰორტული კვლევით, მჭიდრო მონიტორინგის პირობებში, აჩვენეს S' დაქვეითება 9 თვეში, რასაც წინ უძღოდა ამ პარამეტრის მნიშვნელოვანი ცვლილებები პირველი 14 დღის განმავლობაში ($p < 0,0001$).

ძუძუს კიბოს გარდა (Zhang, C. J., et al., 2017) ლიმფომის მქონე პაციენტებზე (n=80) ჩატარებული რეტროსპექტული კვლევით შემოგვთავაზეს, რომ S' , შრატის hs-cTnT დონესთან ერთად, შეიძლება მიღებულ იქნას ამბულატორიულ პირობებში ანტრაციკლინით გამოწვეული ადრეული CTRCD-ის მონიტორინგისთვის.

5.1.4. მარცხენა პარკუჭის დიასტოლური ფუნქცია

ზოგად პოპულაციაში დიასტოლური დისფუნქცია თამაშობს ფუნდამენტურ როლს HFpEF დიაგნოზსტირებაში (Force, T., et al, 2022), (Pieske, B., et al., 2019). ანტრაციკლინ- ტრასტუზუმაბით სქემებში სხვადასხვა კვლევებიდან არსებული მონაცემები დიასტოლურ ფუნქციაზე მწირი და ურთიერთწინააღმდეგობრივია (Honda, K., et al., 2017). კვლევების ნაწილი ვარაუდობს, რომ კიბოს მკურნალობის დროს დიასტოლური ფუნქციის ინდექსების ცვლილებებმა შეიძლება იწინასწარმეტყველოს შემდგომი სისტოლური დისფუნქცია, ამასთანავე ეს ცვლილებები ნაკლებად ვლინდება ტრასტუზუმაბით მონოთერაპიისას (Potter, E., et al., 2018). ასევე რამდენადმე წინააღმდეგობრივია არსებული მონაცემები GLS-ის უპირატესობის შესახებ LV-ის დიასტოლურ დისფუნქციაზე. მიუხედავად იმისა, რომ დიასტოლური დისფუნქცია შეიძლება წინ უსწრებდეს EF-ის ცვლილებებს, ის

მაინც არ შედის კარდიოტოქსიკურობის თანამედროვე განმარტებაში (Pudil, R., et al., 2020), (Zamorano, J. L., et al., 2016). ავტორთა ნაწილმა ივარაუდა კიბოს მკურნალობის დროს დიასტოლური ფუნქციის პარამეტრების იზოლირებული, ადრეული და მდგრადი ცვლილებების არსებობა, თუმცა დიასტოლური ფუნქციის ინდექსების ცვლილება, განსაკუთრებით დინამიკაში, ასევე მათი პროგნოზული მნიშვნელობა სისტოლურ დისფუნქციასა და CTRCD-სთან დაკავშირებით მაინც ცუდად არის შესწავლილი. წინა კვლევების უმეტესობის ლიმიტაციაა დიასტოლური დისფუნქციის მეორად საბოლოო წერტილად შესწავლა, ძირითადად ანტრაციკლინებზე ფოკუსირება, შეზღუდული დაკვირვების დრო, საკვლევი ჯგუფის მცირე ნიმუში, სისტოლური ფუნქციის შემდგომ დაქვეითებასთან არასოცირება, არარანდომიზირებულობა და მეტწილად დიასტოლური დისფუნქციის შესაფასებლად ძველი რეკომენდაციებით სარგებლობა, სადაც დიასტოლური დისფუნქციის პრევალენტობა შეიძლება არსებითად განსხვავდებოდეს ექოკარდიოგრაფიის თანამედროვე რეკომენდაციებისგან (Boyd, A., et al., 2017) (Calabrese, V., et al., 2018) (Anqi, Y., et al., 2019), (Nagiub, M., et al., 2018). ზოგიერთი კვლევის მიხედვით ექო-დოპლერის სტანდარტულ პარამეტრებს შორის E/A -თანაფარდობის შემცირებას და E/e'-ის ზრდას EF-ზე მეტად შეუძლია გამოავლინოს LV ადრეული ფუნქციური ცვლილებები (Tkeshelashvili, V., et al., 2018) (Santoro, C., et al., 2017). (Liu, W., et al., 2022) და (Santoro, C., et al., 2017) კვლევაში E/e' იყო ერთადერთი კონვენციური ექოკარდიოგრაფიული პარამეტრი, რომელსაც ჰქონდა მატება CTRCD პაციენტებში, თუმცა დარჩა ნორმის დაპაზონში. ასევე (Arnold, J. H., et al., 2021) მრავალვარიანტული ანალიზის გამოყენებით აჩვენეს ლატერალური E/e' და e' -ის მნიშვნელოვანი ასოციაცია სისტოლური დისფუნქციის განვითარებასთან და ყველა მიზეზით სიკვდილიანობასთან ($P = 0.015$) (58 ± 15 წ., 78% ქალი და CTRDC განსხვავებული განსაზღვრება : EF აბსოლუტური შემცირება $>10\%$ -ით $<53\%$ -მდე ან GLS შედარებით შემცირება $>10\%$ -ით პირველ და მესამე ექოკარდიოგრაფიის გამოკვლევებს შორის), ხოლო (Zhang, K. W., et al, 2022) დოქსორუბინის (240 მგ/მ2) ტრასტუზუმაბთან ერთად ან მის გარეშე ეფექტების შესწავლით (n=142) ივარაუდეს, რომ 3D EF და 3D დეფორმაციის პარამეტრები დაკავშირებული იყო თანმხლებ, მაგრამ არა შემდგომ E/e'-თან.

ზემო აღნიშნულის მიუხედავად უშუალოდ E/e' თანაფარდობის უპირატესობა სისტოლურ პარამეტრებზე და /ან CTRCD დიაგნოსტიკა-პროგნოზირებისთვის მრავალი კვლევების შედეგებით არ დასტურდება. (Upshaw, J. N., et al, 2020) ჩაატარეს ყველაზე დიდი პროსპექტული, მკაცრად ფენოტიპური გრძელი კოჰორტის კვლევა (n=362) 6,5 წლიანი მაქსიმალური დაკვირვების პერიოდით, სადაც კოქსის რეგრესიით აჩვენეს დინამიკაში საწყისი მაჩვენებლებთან დიასტოლური ფუნქციის ზომიერი, სტაბილური გაუარესება ძირითადად E/e' თანაფარდობის ზრდით და ასევე, E/A და e' (სეპტალური და ლატერალური) თანაფარდობის შემცირებით ($p < 0.01$). დოქსორუბინის შემცველი სქემები ასოცირებული იყო $E/e' > 14$ -ის უფრო დიდ რისკთან, ამასთანავე e' და E/e' თანაფარდობის გაზრდა აშკარა იყო 6 თვეზე და გაგრძელდა 3 წლის განმავლობაში. საინტერესოა, რომ დოქსორუბინის ჯგუფში დაფიქსირდა E/A თანაფარდობის მდგრადი, მოკრძალებული შემცირება საწყისიდან, ხოლო დოქსორუბინ+ტრასტუზუმაბის ჯგუფში შემცირება აღინიშნა საწყისი მატების შემდეგ. მკურნალობის მიხედვით დაყოფილ 3 ჯგუფს შორის დინამიკაში არ იყო DT ან IVRT-ის თანმიმდევრული ცვლილებები. აღსანიშნავია, რომ დიასტოლური ფუნქციის ცვლილებები არ გამოვლენილა ტრასტუზუმაბით მონოთერაპიისას. მნიშვნელოვანია, რომ ამ კვლევაში მკურნალობამდე არსებული საწყისი დიასტოლური დისფუნქცია არ იყო დაკავშირებული EF-ის მნიშვნელოვან ცვლილებასთან (ბეტა=-0.2, 95% -1.4 1.0, $p=0.748$) ან CTRCD-ის რისკთან (HR 1.2, 95% CI 0.6, 2.3, $p=0.647$), ხოლო ახლად განვითარებული დიასტოლური დისფუნქცია ასოცირებული იყო CTRCD-ის 2 ჯერ გაზრდილ რისკთან (HR -2.2, 95% CI: 1.1-4.3, $p=0.028$) და სისტოლურ დისფუნქციასთან: EF (beta =-2.1%; 95% CI: 3.1-1.2, $p < 0.001$) და GLS (beta =0.6%, 95% CI: 0.1-1.1, $p < 0.013$) შემდგომ შემცირებასთან. კერძოდ EF-ის საწყისიდან 1.4%-ით შემცირებასთან ($p=0.006$). თუმცა არც საწყისი E/e' თანაფარდობა და არც შემდგომი ვიზიტის E/e' თანაფარდობა არ იყო დაკავშირებული EF-ის ან CTRCD-ის შემდგომ შემცირებასთან, თუმცა იყო ზომიერი კავშირი E/e' თანაფარდობის ცვლილებებთან და შემდგომ ვიზიტზე GLS-ის გაუარესებასთან (0.1%; 95% CI: 0.0-0.2, $p = 0.022$). საყურადღებოა, რომ 6,5 წლიანი მაქსიმალური შემდგომი დაკვირვების დროს დიასტოლური დისფუნქცია განვითარდა სულ საკვლევი ჯგუფის 71%-ში, ხოლო მხოლოდ სულ 5% -ს (n = 18)

განუვითარდა $E/e' > 14$. გარდა ამისა, მათ კვლევაში, კაპლან-მაიერის ანალიზზე დაყრდნობით, დიასტოლური დისფუნქცია დაფიქსირდა 60% -ში 1 წლის განმავლობაში, 70% -ში 2 წლის განმავლობაში და 80% -ში 3 წლის განმავლობაში. დიასტოლური დისფუნქციის სიხშირის ცვალებადობა მიუთითებს ზოგიერთ პაციენტში გარდამავალი დიასტოლური დისფუნქციის არსებობაზე. მოცემულ კვლევაში პაციენტებს ჰქონდათ CTRCD-ის განვითარების რისკის ფაქტორები (ჭარბი წონა და ყოველ მესამეს ჰქონდა ჰიპერტენზია ან დიაბეტი), CTRCD განისაზღვრა მხოლოდ EF-ის მიხედვით (EF დაქვეითება $\geq 10\%$ -ით $< 50\%$ -მდე). იყო ახალგაზდრა კოჰორტა (საშუალო ასაკი- 48წ , მერყეობა 41-57წ.წ.), ჰქონდა მონიტორინგის რამდენადმე განსხვავებული ვადები და თერაპიის განსხვავებული რეჟიმები, ჩატარდა განსხვავებულ აპარატებზე (Vivid 7, E9 ან E95). დოქსორუბინის ჯგუფთან შედარებით, მონაწილეები, რომლებიც იღებდნენ ტრასტუზუმაბს, უფრო ხანდაზმულები იყვნენ და უფრო მეტად იყვნენ კავკასიელები, ხოლო დოქსორუბინ+ტრასტუზუმაბის ჯგუფში მონაწილეები უფრო ახალგაზრდა იყვნენ ნაკლები თანმხლები რისკ-ფაქტორებით. ასევე (Bhagat, A. A., et al., 2023) კვლევაში E და e' -ის ცვლილებები იყო სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ქიმიოთერაპიის ბოლოს და 6 თვის შემდეგ საწყისთან შედარებით ($p < 0.007$) ხოლო E/e' და A მნიშვნელოვნად არ შეცვლილა ($p = 0,52$). ხოლო (Calabrese, V., et al., 2018)-ის მიერ ქიმიოთერაპიაზე ($n=68$, საშუალო ასაკი 49) ჩატარებულ ადრეული დიასტოლური დისფუნქციის პირველ მულტიცენტრულ კვლევაში ქიმიოთერაპიიდან 1 კვირაში გამოვლინდა I ხარისხის დიასტოლური დისფუნქცია E/A და DT მონაცემებით($n=14$), მაგრამ EF და E'/e დარჩა ნორმის ფარგლებში. მხოლოდ 5% აღენიშნებოდა $E/e' > 14$. (Mincu, R. I., et al., 2021) 13 კვლევის ანალიზით (ძუძუს კიბო, $n=892$) დაასკვნეს, რომ EF -ისა და GLS -ის ზომიერი შემცირება დაფიქსირდა ანტრაციკლინებით თერაპიის ბოლოს, ხოლო მოცემულ ვადაზე e' , E/e' და DT არ აჩვენა მნიშვნელოვანი ცვლილება. E/A თანაფარდობა იყო ერთადერთი დიასტოლური პარამეტრი, რომელიც მნიშვნელოვნად შემცირდა ქიმიოთერაპიის ბოლოს. (Honda, K., et al., 2017) ტრასტუზუმაბის რეტროსპექტულ კვლევაში ($n=129$) მრავლობითი რეგრესიის ანალიზით აჩვენეს, რომ LV -ის დიასტოლური ფუნქციის მონიტორინგი E/e' თანაფარდობის საფუძველზე საწყის ეტაპზე ან 3 თვის შემდეგ ნაკლებად სავარაუდოდ პროგნოზირებს EF შემცირებას, თუმცა, არსებობს

პოტენციური ქრონოლოგიური კავშირი E/e' მატებასა და EF -ის შემცირებას შორის. ანტრაციკლინ-ტრასტუზუმაბის თერაპიულ ექსპოზიციაზე ჩატარდა უფრო თანამედროვე, 1 წლიანი პროსპექტული ობსერვაციული კვლევა (Gripp, E. D. A., et al., 2018) მიერ ($n=49$ 49.7 ± 12.2 წ), წინამორბედი ანტინეოპლასტიკური მკურნალობის და პარკუჭოვანი დისფუნქციის გარეშე. მათ დაასკვნეს, რომ LV დისფუნქციის ყველაზე ინფორმატიული პარამეტრია GLS (მესამე თვეში), ხოლო დიასტოლური პარამეტრები, მათ შორის E/e' ცვლილებები ვლინდება მხოლოდ მეექვსე თვეზე. (Zhang K. W., 2018) ანტრაციკლინ-ტრასტუზუმაბის ექსპოზიციაზე 1 წლიანი პროსპექტული ობსერვაციული კვლევით ნახეს, რომ 3D EF და დეფორმაციის მაჩვენებლები დაკავშირებული იყო თანმხლებ და შემდგომ სისტოლურ და მხოლოდ თანმხლებ დიასტოლურ დისფუნქციასთან.

E/e' კვლევების ლიმიტაციაა ისაც, რომ არ გაანალიზებულა შუალედური მნიშვნელობები 8-15-ს შორის, რომელთაგან ნაწილს შესაძლოა ჰქონდეს დიასტოლური დისფუნქცია. ისევე როგორც E-ის გაზომვის შეუძლებლობა გარკვეულ კლინიკურ გარემოში (მიტრალური სარქველის მკვეთრი კალციფიკაცია, ქირურგიული რგოლები, მიტრალური პროთეზი, მიტრალური სტენოზი). ასევე TDI ზომავს ქსოვილის სიჩქარეს უფრო მეტად ტრანსდუსერთან მიმართებაში და არა მიმდებარე მიოკარდიუმთან მიმართებაში.

5.2. გულის მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია

არის საუკეთესო გამოსახულების მეთოდი გულის ფუნქციის, ანატომიის და სხვადასხვა პათოლოგიების შესაფასებლად. თუმცა აქვს რიგი შეზღუდვები, მათ შორის ბოლოდროინდელი ვარაუდები ორგანიზმში გადოლინიუმის შეკავებასთან დაკავშირებით და მისი გრძელვადიანი და კუმულაციური ეფექტი სხეულსა და თავის ტვინზე (Awadalla, M., et al., 2018) (Habibian, M., et al., 2019). ევროპის სამედიცინო ონკოლოგიის საზოგადოების (ESMO) კონსენსუსის რეკომენდაციები და BSE -სა და BCOS -ის ერთობლივი გაიდლაინები, რეკომენდაციას უწევენ CMR -ის გამოყენებას, თუ მნიშვნელოვანი და აუხსნელი შეუსაბამოებები არსებობს EF -ისა და GLS -ის ექოლოგიურად მიღებულ მონაცემებში, ასევე გარკვეულ მდგომარეობებში

(Dobson, R., et al., 2021), (Dobson, R., Ghosh, A. K., et al., 2021), (Curigliano, G. et al., 2020). GLS კორელაციაშია CMR-თან LV -ის დისფუნქციის შეფასებისას და აქვს რიგი უპირატესობები. კონკრეტულად (Bouwer, N. I., et al., 2019) ტრასტუზუმაბ-ანტრაციკლინის რეჟიმზე გამოავლინა, რომ ცვლილება 2D GLS -ში 3 თვეში იყო CMR-EF -ის ცვლილების პროგნოზირებადი 6 თვეში, მაშინ როდესაც 2D EF ცვლილებამ იგივე ქცევა არ გამოავლინა. მნიშვნელოვანია, რომ 11 პაციენტს, რომლებსაც განუვითარდათ CTRCD (28%) ჰქონდათ ორგანოზომილებიანი GLS-ის უფრო დიდი ცვლილება 3 თვეზე, ვიდრე არაკარდიოტოქსიურ ჯგუფში.

6. კარდიომარკერები (NT-pro BNP და hsTcI) კარდიოტოქსიურობის დიაგნოსტიკაში

CTRCD-სთან დაკავშირებული კიბოს თერაპია უწყვეტი პროცესია და ასევე აისახება გაზრდილი გულის სპეციფიური ბიომარკერებით (Lopez-Sendon, J., et al., 2020), (Pudil, R., et al., 2020). კარდიომარკერებზე არსებობს აზრთა სხვაობა, ნაწილი ექოკარიოსკოპიის გარდა გულის ფუნქციის შეფასებისა და CTRCD-ის ადრეული დეტექციისთვის რეკომენდაციას უწევს მაღალი მგრძნობელობის ტროპონინის (TnI/TnT) და ნატრიურული პეპტიდების (BNP/NT-proBNP) განსაზღვრას, მათ შორის ბოლო გაიდლაინი (Michel, L., et al., 2020), (Lyon, A. R., et al., 2022), (Mehta, L. S., et al., 2018), (Tkeshelashvili, V., et al., 2022), (Pudil, R., et al., 2020), (Sorodoc, V., et al., 2022). (Romann, S. W., et al., 2024) აჩვენებს, რომ hs-cTnT ან NT-proBNP-ის მომატებული დონე ასევე ასოცირდება ყველა მიზეზით სკვდილიანობასთან. ამასთანავე გასათვალისწინებია ადგილობრივი ლაბორატორიების მაჩვენებლები და/ან ზოგიერთი ფაქტორის ზეგავლენა (Ananthan, K., et al., 2020), (Bracun, V., et al., 2020), (Prabakaran, S., et al., 2021).

ავტორთა ნაწილი ვარაუდობს, რომ hs-cTn კიბოს თერაპიით გამოწვეული მიოკარდიუმის დაზიანების ყველაზე მგრძნობიარე და სპეციფიკური მარკერია (Bikiewicz, A., et al., 2021), (Curigliano, G., et al., 2020), (Cardinale, D., et al., 2020), (Tkeshelashvili, V., et al., 2022), (Volkova, M., et al., 2011). hs-cTn -ის კონცენტრაციის მატება 3-5 ნგ / ლ - ით შეესაბამება 10-20 მგ მიოკარდიუმის ქსოვილის ნეკროზს,

რომელიც შეიძლება ვერ გამოვლინდეს გულის ვიზუალიზაციის ტექნიკით (Meo, L., et al., 2021), ამასთანავე ტროპონინ I-ის სტაბილური მატება, ადრეულ გარდამავალ მატებასთან შედარებით, ასოცირდება LV დისფუნქციის უფრო მაღალ ხარისხთან, EF-ის უფრო დიდ შემცირებასთან და გულის მოვლენების უფრო მაღალ სიხშირესთან (Ananthan, K., et al., 2021), (Zhang, W., et al., 2022). მისი გაზომვა არის მინიმალურად ინვაზიური, ვიზუალიზაციის ტესტებთან შედარებით იაფი, სტანდარტიზებული, მაღალი უარყოფითი პროგნოზული მნიშვნელობის და შედეგი არ არის დამოკიდებული CTRCD-ის მექანიზმზე (Curigliano, G., et al., 2020). ანტრაციკლინებით მკურნალობის პირობებში რამდენიმე კვლევამ აჩვენა CTRCD-ის გამოვლინის შესაძლებლობა ტროპონინების მიერ (Cardinale, D., et al., 2020). ავტორთა ნაწილის მიხედვით hs-cTn-ის დონის მატება, სკრინინგის გარდა, შეიძლება იყოს ინფორმატიული: კიბოს პაციენტებში სიკვდილიანობის რისკის სტრატეგიკაციისთვის ქიმიოთერაპიის დაწყებამდე, შეუქცევადი შემთხვევების პროგნოზირებისთვის, შემდგომი მჭიდრო მონიტორინგის საჭიროების მქონე პაციენტების იდენტიფიცირებისთვის, კარდიოპროტექტორული სტრატეგიების დაწყების აუცილებლობის გამოსავლენად (Curigliano, G., et al., 2020), (Finke, D., et al., 2021), (Michel, L., et al., 2020), (Tkeshelashvili, V., et al., 2022), (Zhang, C. J., et al., 2017). TnI ასევე შესაფერისია გულ-სისხლძარღვთა მოვლენების დაბალი რისკის მქონე პაციენტების იდენტიფიცირებისთვისაც (Cardinale, D., et al., 2020). თუმცა კიბოს მკურნალობის პირობებში ტროპონინის შემოწმების იდეალური დრო (ტროპონინის პიკური დონის მიღწევის დრო) ჯერ კიდევ დაუზუსტებელია, ძალიან ადრე ან ძალიან გვიან ჩატარებული კვლევებით, შეიძლება ვერ მოხდეს დროებით მომატებული ტროპონინის გამოვლენა და მაღალი რისკის მქონე პაციენტებში კარდიოპროტექტორული თერაპიის დროული დაწყება. ორმა კვლევამ, რომელიც იკვლევდა ტროპონინის მონიტორინგს, აჩვენა, რომ ტროპონინ I-ის ნორმის დიაპაზონიდან ცვლილებების უმეტესობა მოხდა მაღალი დოზით ქიმიოთერაპიის ინფუზიის დასრულებისთანავე (33%-53%), ამჟამინდელი არსებული მტკიცებულებებით, ტროპონინის რეგულარული შემოწმება ქიმიოთერაპიის ყოველი ციკლის შეყვანის დროს ან პირველი 2 -3 დღის განმავლობაში არის გონივრული მიდგომა (S Stankovic, I., et al., 2021). დოქსორუბიცინის მაღალი დოზის

ექსპოზიციიდან 12-72 სთ -ის შემდეგ $hs-TnI \geq 0.5$ ნგ/მლ მაჩვენებელი ასოცირდებოდა EF-ის უფრო დიდი შემცირებასთან 7 თვის შემდეგ (Zhang, W., et al, 2022).

კიბოს საწინააღმდეგო თერაპიისას ტროპონინის პროგნოზულ ღირებულებას და სკრინინგულ ტესტად გამოყენებას მხარს უჭერს არაერთი კვლევა (Advani, P., et al., 2017), (Michel, L., et al., 2020), (Sawaya, H., et al., 2012). (Michel, L., et al., 2020)-ის მიერ ჩატარებულ 61 კვლევის მეტა-ანალიზში ($n > 5500$) EF-ის დაქვეითების შანსები უფრო მაღალი იყო პაციენტებში, რომლებსაც აღენშნებოდათ ტროპონინის მატება, 93% უარყოფითი პროგნოზირებადი მნიშვნელობით. შანსები ყველაზე მაღალი იყო მაღალი დოზების და ანტრაციკლინ-ტრასტუზუმაბით კომბინირებული რეჟიმებით. ხოლო (Advani, P., et al., 2017) აჩვენებს, რომ $hs-TnT$ -ს მნიშვნელობა მკურნალობამდე და შემდგომი შეფასებისას შეიძლება იყოს ქიმიოთერაპიის მიმდინარეობისას მიოკარდიუმის კუმულაციური დაზიანების რაოდენობრივი განსაზღვრის საშუალება. ხოლო (Lv, X., et al., 2023) 8 კვლევის მეტა-ანალიზით ($n=1294$) ივარაუდეს, რომ CTRCD-ის გაჩენა დაკავშირებული იყო $hs-cTnT$ -ის მომატებასთან, რომელსაც ექოკარდიოგრაფიასთან შედარებით უფრო ადრეული დიაგნოსტიკური მნიშვნელობას აქვს (3-6 თვეში). თუმცა, მოცემულ ანალიზში კარდიოტოქსიურობის ადრეული დიაგნოსტიკის ოპტიმალური ათვლის მნიშვნელობის დადგენა $hs-cTnT$ -ით ვერ მოხერხდა. (Allam, H., et al., 2023) კვლევაში GLS-ის კომბინაციას ბიომარკერებთან ჰქონდა მაღალი დიაგნოსტიკური მნიშვნელობა 85%-ზე მეტი სავარაუდო დიაგნოსტიკური სიზუსტით. ერთწლიანი კვლევებით (Díaz-Antón, B., et al., 2022) და (Simoes, R., et al., 2021) დაახლოებით მსგავს საკვლევ ნიმუშზე აჩვენებს, რომ $cTnI$ -ის მომატებულმა დონემ ანტრაციკლინზე აჩვენა დამოუკიდებელი კავშირი კარდიოტოქსიურობის გამოვლენასთან. (Díaz-Antón, B., et al., 2022) ასევე ივარაუდეს, რომ ანტრაციკლინით მკურნალობის დასრულებიდან ერთი თვე არის ოპტიმალური დრო კარდიოტოქსიურობის გამოსავლენად და ტროპონინის მაქსიმალური ზრდის დასადგენად ($P < 0.001$, 62.5%-ს აღენიშნებოდა გაზრდილი მნიშვნელობები მკურნალობის დროს). თუმცა რიგი კვლევების მიხედვით ტრასტუზუმაბით მკურნალობასა და $hs-cTn$ შორის კავშირი ვერ ინახა (Banke, A., et al, 2021), (Díaz-Antón, B., et al., 2022), (Posch, F., et al, 2022), (Rüger, A. M., et al., 2020), (Simoes, R., et al., 2021). გამოქვეყნებული კვლევების ნაწილი არ ადასტურებს $hs-cTn$ -ის გაზომვების პროგნოზულ ღირებულებას და კარდიოტოქსიკურ რეაქციებთან

კავშირს (Rüger, A. M., et al., 2020). ასევე (Hassan, M. Z., et al., 2023) 2 თვიანი პროსპექტული ობსერვაციული ერთცენტრიანი კვლევის მიხედვით 70 ქალზე (საშუალო ასაკი 46 ± 11 წელი) პროტონ-რადიოთერაპიამ არ იმოქმედა მარცხენა პარკუჭის ფუნქციაზე და არ იყო დაკავშირებული ბიომარკერების ზრდასთან.

დღესდღეობით არ არის დაზუსტებული პროგნოზულ მაჩვენებელად მიღებული ტროპონინის დონე და/ან ვადა. (Finke, D., et al., 2021) კოჰორტულ კვლევაში შეაფასეს კიბოს მქონე 930 პაციენტი. აქედან 48.4% აღენიშნებოდა ძუძუს კიბო ($n = 450$). არჩეულ კოჰორტაზე დაყრდნობით, ავტორებმა დაასკვნეს, რომ კარდიოონკოლოგიურ პაციენტებში hs-cTnT-ს შეუძლია სიკვდილიანობის მაღალი რისკის მქონე პაციენტების იდენტიფიცირება დაბალი შეზღუდვის გამოყენებით 7 ნგ/ლ, ქიმიოთერაპიის დაწყებამდე hs-cTnT $\text{mean} \geq 7$ ნგ/ლ იყო დამოუკიდებელი პროგნოზირებადი მარკერი ყველა მიზეზით გამოწვეული სიკვდილიანობის დასადგენად (OR: 2.21, $P = 0.0038$). (Allam, H., et al., 2023) 12 კვირიანი პროსპექტული კოჰორტული კვლევით ($n=80$, საშუალო ასაკი 51 ± 11 წელი; 68.8% ქალი) ნახეს, რომ საწყის ეტაპზე hs-Troponin-I-ის > 11 ნგ/ლ, ისევე როგორც 3-კვირიაზე hs-Troponin-I > 13.1 ნგ/ლ დონეებმა იწინასწარმეტყველეს CTRCD-ის გამოვლინება მაღალი მგრძნობელობით (83-94%) და სპეციფიკით (77-92%). ანალიზმა ასევე აჩვენა, რომ საწყისი მნიშვნელობები და 3 კვირაზე მიღებული მაჩვენებლები CTRCD ჯგუფში იყო მნიშვნელოვნად მაღალი არაკარდიოტოქსიურ პაციენტებთან შედარებით. ტროპონინის უფრო მაღალი მაჩვენებელი შემოგვთავაზეს (Demissei, B. G., et al., 2020) ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტზე ($n=323$) 3.7 წლიანი პროსპექტული კვლევის ფარგლებში, რომლებიც მკურნალობდნენ ანტრაციკლინებით და/ან ტრასტუზუმაბით. მათი მონაცემებით hs-cTnT > 14 ნგ/ლ ანტრაციკლინის დასრულებისას დაკავშირებული იყო CTRCD-ის 2-ჯერ გაზრდილ რისკთან (HR-2.01, 95% CI: 1.00–4.06), აღსანიშნავია, რომ CTRCD განისაზღვრა მხოლოდ EF-ის მიხედვით ($\geq 10\%$ -იანი დაქვეითება $< 50\%$ -მდე). ამასთავანე კოქსის რეგრესიით ყველა ბიომარკერის ადრეული ზრდა დაფიქსირდა ანტრაციკლინზე დაფუძნებული სქემებით.

(Michel, L., et al., 2020)-ის მეტა-ანალიზში კარდიოპროტექტორული თერაპია ასოცირებული იყო ტროპონინების დონის შემცირებასთან ანგიოტენზინ-გარდამქმნელი ფერმენტის ინჰიბიტორებით (OR 4.1, 95% CI 1.7-9.8; $n = 466$).

არსებობს ახრთა სხვაობა ასევე BNP/NT-proBNP თაობაზე. კვლევათა ნაწილი მხარს უჭერს NT-proBNP დონის მატებას და კავშირს კარდიოტოქსიკურ რეაქციებთან (Díaz-Antón, B., et al., 2022), (Rüger, A. M., et al., 2020). ESC პოზიციის დოკუმენტი და მიმდინარე გაიდლაინი კიბოს მკურნალობისა და გულ-სისხლძარღვთა ტოქსიკურობის ადრეული გამოვლენისთვის ასევე რეკომენდაციას უწევს NT-proBNP-ს განსაზღვრას (Lyon, A. R., et al., 2022), (Zamorano, J. L., et al., 2016). (Allam, H., et al., 2023) 12 კვირიანი პროსპექტულ კვლევაში (n=80, საშუალო ასაკი 51 ± 11 წ, 68.8% ქალი) NT-proBNP საწყისი მნიშვნელობები, ისევე როგორც მაჩვენებლები 3 კვირიაზე, CTRCD ჯგუფში იყო მნიშვნელოვნად მაღალი არაკარდიოტოქსიურ პაციენტებთან შედარებით. საბაზისო ათვლის მნიშვნელობამ NT-proBNP > 90.1 პგ/მლ, ისევე როგორც 3-კვირიაზე NT-proBNP > 118.1 პგ/მლ იწინასწარმეტყველა კარდიოტოქსიკურობის გამოვლინება მაღალი მგრძნობელობით (83-94%) და სპეციფიურობით (77-92%). (Advani, P., et al., 2017) აჩვენეს, რომ NT-proBNP დონის შრატში გაზომვა ანტრაციკლინებით ნამკურნალებ პაციენტში სასარგებლოა როგორც მწვავე, ასევე გვიანი ტოქსიკურობისთვის. როგორც დოქსორუბიკინი, ისე ტრასტუზუმაბი მკვეთრად არღვევს NT-proBNP-ს დონეს. ანტრაციკლინებით თერაპიისას შედარებით ახალგაზრდა(46-55წლის) კოჰორტაზე 6 თვიანი პროსპექტული კვლევით (Bhagat, A. A., et al., 2023) დაასკვნეს, რომ საწყისი NT-proBNP იყო EF-ის ყველაზე ძლიერი პროგნოზული მარკერი ($\rho = -0.45$; $p = 0.019$), თერაპიის შემდგომი NT-proBNP მნიშვნელობებიც ასახავდა მსგავს პროგნოზირებულ მნიშვნელობას ($\rho = -0.40$; $p = 0.038$). საინტერესო კვლევა შემოგვთავაზეს (Sulaiman, L., et al., 2021) არამეტასტაზირებულ ასიმპტომურ ძუძუს კიბოს მქონე ქალებზე, რისკ-ფაქტორების გარეშე (n=74). მათ კვლევაში NT-proBNP-ის შედარებითი მატება წარმატებული იყო სუბკლინიკური CTRCD-ის განსაზღვრაში ქიმიოთერაპიული აგენტის პირველი შეყვანიდან 6 კვირის შემდეგ. მედიანური NT-proBNP რჩებოდა ნორმალურ დიაპაზონში, მაგრამ თითქმის გაორმაგდა შემდგომი დაკვირვებისას. შემდგომი ვიზიტის დროს 3D EF იყო მნიშვნელოვნად დაბალი, თუმცა დარჩა ნორმალურ დიაპაზონში. გამოვლინდა ძლიერი პოზიტიური კორელაცია 2D GLS-ის და NT-proBNP პლაზმური დონის შედარებით ცვლილებებს შორის ($r = 0.833$, $p < 0.001$). NT - proBNP-ის მედიანური დონეები მნიშვნელოვნად

მაღალი იყო პაციენტებში GLS -ის უფრო დიდი (>15%) შედარებითი შემცირებით (137.2 vs 66.0, $p < 0.001$). NT- proBNP -ის 2.2 ფარდობითმა მატებამ შეძლო განესაზღვრა LV-GLS > 15% შედარებითი შემცირება 100% მგრძნობელობით და 81.8% სპეციფიკურობით. მათ დაასკვნეს, რომ GLS -ის კომბინირებული შედარებითი შემცირება და NT-proBNP კონცენტრაციის შედარებითი მატება საშუალებას იძლევა განისაზღვროს ანტრაციკლინით გამოწვეული სუბკლინიკური კარდიოტოქსიურობა მისი პირველი დოზის ექსპოზიციიდან უკვე 6 კვირაში. (Andersson, A. E., et al., 2021)

1 წლიან პროსპექტულ კვლევაში NT-pro BNP ≥ 276.5 pcg / ml და საწყისი წერტილიდან NT- pro BNP -ის 75.8 pcg/ml -ით მატება 100% მგრძნობელობით და 95% სპეციფიურობით ავლენდა CTRCD-ს (CTRCD განისაზღვრა მხოლოდ EF-ის მიხედვით). (Demissei, B. G., et al., 2020)

3.7 წლიან პროსპექტულ კვლევაში(n-323) გამოვლინდა მოკრძალებული კავშირი NT-pro BNP-სა და EF-ის ცვლილებებს შორის მთლიან საკვლევ კოჰორტაში, თუმცა ყველაზე გამოხატული იყო თანმიმდევრული ანტრაციკლინ-ტრასტუზუმაბის დროს, ამასთანავე EF -ის 1.1% დაქვეითება შეესაბამებოდა NT- pro BNP გაორმაგებას (95% CI: 1.8-0.4). NT- pro BNP- ის ზრდა ასევე დაკავშირებული იყო CTRCD -თან (HR-1.56, 95% CI: 1.32-1.84). მოცემულ კვლევაშიც CTRCD განისაზღვრა მხოლოდ EF -ის მიხედვით ($\geq 10\%$ -იანი დაქვეითება < 50%-მდე). ასევე (Dong, Y., et al., 2022) აჩვენეს, რომ NT- pro BNP -ის დონეები ორივე ჯგუფის პაციენტებში მნიშვნელოვნად მაღალი იყო ქიმიოთერაპიის 3 ციკლის შემდეგ და ქიმიოთერაპიის დასრულებისას, ვიდრე ქიმიოთერაპიამდე. ამასთანავე NT- pro BNP-ის დონეები CTRCD ჯგუფში უფრო მაღალი იყო, ვიდრე ნორმალურ საკონტროლო ჯგუფში იმავე დროის შუალედში ($P < 0.05$). NT-pro BNP -ს ჰქონდა უარყოფითი კორელაცია EF-თან ($r = -0.549$, $P < 0.001$). NT- pro BNP-ის AUC EF-თან ერთად კარდიოტოქსიურობის პროგნოზირებისთვის იყო 0.898 (95% CI : 0.829 - 0.966). შესაბამისად მათ დაასკვნეს, რომ მათ დასკვნეს, რომ NT-pro BNP-ს ექოკარდიოგრაფიასთან ერთად აქვს კლინიკური მნიშვნელობა ანტრაციკლინებით გამოწვეული კარდიოტოქსიურობის გამოვლენაში და მას შეუძლია ადრეული პროგნოზირება ანტრაციკლინებით გამოწვეული მიოკარდიუმის ადრეული დაზიანების. კვლევათა ნაწილი მიიჩნევს, რომ BNP უფრო მგრძნობიარეა ვიდრე cTn ტრასტუზუმაბის, სისხლძარღვთა ენდოთელური ზრდის

ფაქტორის ინჰიბიტორებისა და იმუნოთერაპიის დროს LV დისფუნქციის ადრეული გამოვლენა-პროგნოზირებისთვის (Habibian, M., et al., 2019).

ავტორთა ნაწილი მხარსუჭერს ტრასტუმუმებით მკურნალობის პირობებში NT-proBNP-ის ინფორმატიულობას კარდიოტოქსიურობის პროგნოზირებისთვის (აღსანიშნავა, რომ მოცემულ კვლევებში CTRCD განსაზღვრა ხდებოდა EF-ის ან გულის შეგუბებითი უკმარისობის კლინიკური გამოვლინებით, ან უტარდებოდათ წინამორბედი ქიმიოთერაპია ანტრაციკლინით, ან იყო უფრო ხანდაზმული კოჰორტა, ან უფრო ხშირად განეკუთვნებოდნენ მაღალი რისკის ჯგუფს, ან ხშირი იყო ეკგ-ზე გამოვლენილი ცვლილებები (Andersson, A. E., et al., 2021), (Blancas López-Barajas, M. I., et al., 2020), (Kridis, W. B., et al., 2020)). იმავედროულად ავტორთა ნაწილი აღნიშნავს NT-pro BNP კავშირს CTRCD-ის მაღალ რისკთან ქიმიოთერაპიის პირობებში და არ ადასტურებს ტრასტუმუმებით მკურნალობისას (Bouwer, N. I., et al., 2019) (Simoes, R., et al., 2021). (Zamorano, J. L., et al., 2016) კვლევაში მიუხედავად იმისა, რომ საშუალო BNP / NT- pro BNP დონეები გაიზარდა პაციენტებში კიბოს თერაპიის შემდგომ, ეს ბიომარკერები თანმიმდევრულად არ წინასწარმეტყველებდნენ LV-ის დისფუნქციას.

ავტორთა ნაწილი უარყოფს NT- pro BNP -ის დიაგნოსტიკურ და/ან პროგნოზულ კავშირს CTRCD -თან (Finke, D., et al., 2021), (Michel, L., et al., 2020), (Posch, F., et al., 2022), (Rüger, A. M., et al., 2020), (Simoes, R., et al., 2021).

III. კვლევის მეთოდოლოგია, მეთოდიკები და მეთოდები

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის (თსუ) სამედიცინო ცენტრის ულტრაბგერით ლაბორატორიაში ჩატარდა პროსპექტული ერთცენტრიანი კვლევა 24 თვიანი შემდგომი დაკვირვების ფარგლებში. კვლევა მოიცავდა რეფერალის საფუძველზე 100 მიმდევრობით მდედრობითი სქესის(100%) პაციენტს ახლად დიაგნოზირებული ძუძუს კიბოთი. კვლევის მონაცემები შეგროვდა 2019 წლის დეკემბრიდან 2024 წლის მარტის ჩათვლით. ჩართვის კრიტერიუმები იყო: პირველადი ძუძუს კიბო, ანტისიმსივნური თერაპიის ჩვენება ანტრაციკლინ-ტრასტუზუმაბის შემცველი სქემებით და პოსტმენოპაუზური სტატუსი. კვლევიდან გამორიცხვის კრიტერიუმები მოიცავდა: ორსულობას, ინფორმირებული თანხმობის მიწოდების შეუძლებლობას, წინამორბედი ქიმიოთერაპიის ან რადიოთერაპიის ანამნეზს, შემცირებულ EF<50%, სუბოპტიმალურ ექოსკოპიურ ჭრილებს, ნებისმიერ სამედიცინო დაავადებების ისტორიას, რომლებიც გავლენას ახდენენ მარცხენა პარკუჭის ფუნქციაზე (მძიმე სარქველოვან დაავადებები, პირველრიგში მკვეთრი მიტრალური სტენოზი, წინაგულების ფიბრილაცია-თრთოლვა, იმპლანტირებული მუდმივი კარდიოსტიმულატორები, პირველად კარდიომიოპათია).

საწყის ვიზიტზე ყველა პაციენტთან მოხდა ანამნეზის საფუძვლიანი შეკრება, მათ შორის დემოგრაფიული მონაცემების და კარდიოტოქსიურობის რისკ-ფაქტორების, რომელთაგან ეს უკანასკნელი შეირჩა 2022 ევროპის კარდიოლოგთა საზოგადოების (ESC) გაიდლაინების მიხედვით კარდიო-ონკოლოგიაზე, შემუშავებული ევროპის კარდიოლოგთა საზოგადოების კარდიოონკოლოგიის სამუშაო ჯგუფის მიერ, ევროპის ჰემატოლოგიის ასოციაციასთან (EHA), თერაპიული რადიოლოგიისა და ონკოლოგიის ევროპის საზოგადოებასთან(ESTRO) და კარდიოონკოლოგიის საერთაშორისო საზოგადოებასთან(IC-OS) თანამშრომლობით. კარდიოტოქსიურობის მაღალპოტენციური კიბოს საწინააღმდეგო თერაპიის გარდა, პაციენტებს ჰქონდათ კარდიოტოქსიურობის განვითარების მინიმუმ ერთი სხვა რისკ-ფაქტორი (ჰიპერტენზია, დიაბეტი, სიმსუქნე, დისლიპიდემია, მოწევა, დოკუმენტირებული კარდიო-ვასკულარული დაავადებები: კორონარული

არტერიების დაავადება, ჰიპერტენზიული გულის დაავადება). ზემოხსენებული კრიტერიუმების საფუძველზე რეკრუტირებული იყო 79 პაციენტი, ორწლიანი კვლევის შედეგები შემდგომ გაანალიზდა 74 რეკრუტირებულ ქალში. სამი პაციენტის კვლევიდან დაკარგვის მიზეზი იყო პირადი გადაწყვეტილება, ხოლო ორი პაციენტის-სუბოპტიმალური ექოსკოპიური ჭრილი.

საკვლევი პოპულაციის საბაზისო საშუალო ასაკი იყო (Mean)- 62.3 წ., სტანდარტული დევიაცია (SD)-8.6 წ., მედიანური ასაკი იყო (Median)-64 წ. მერყეობა 46-76 წწ. ყველა პაციენტი (n=74) მკურნალობდა დოქსორუბიცინით, ხოლო ადამიანის ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორ 2 (ჰერ2) დადებითმა პაციენტებმა (n=15) მიიღეს დოქსორუბიცინი, რასაც მოჰყვა ტრასტუზუმაბი. პაციენტთა ნაწილს ჩაუტარდა რადიოთერაპია (n=12). მკურნალი კარდიოლოგის მიერ CTRCD-ის მაღალი რისკის მქონე ყველა პაციენტში თავიდანვე და დანარჩენთან სისტოლური მაჩვენებლების (GLS ან EF) გაუარესების შემთხვევაში შემდგომში, დაწყებული იქნა კარდიოპროტექტორული თერაპია (ბეტა ბლოკატორები და ანგიოტენზინ გარდამქმნელი ფერმენტის ინჰიბიტორები ან ანგიოტენზინის რეცეპტორების ბლოკატორები, ასევე სტატინები და მინერალოკორტიკოიდური რეცეპტორების ანტაგონისტები (იხ. ცხრილი1).

ცხრილი1. საკვლევი პოპულაციის მახასიათებელი

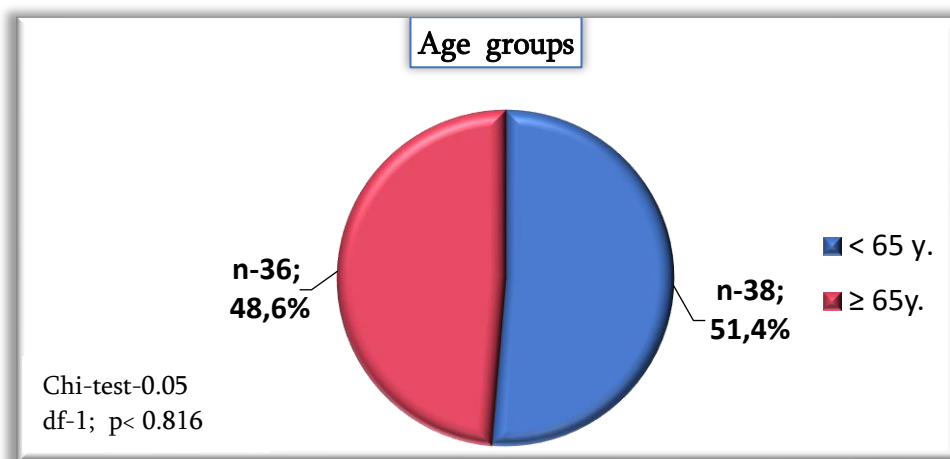
საბაზისო საშუალო საწყისი ასაკი	62.3 წელი
სტანდარტული გადახრა (SD)	8.6 წ.
მედიანური ასაკი (Median)	64 წ
მერყეობა	46 წ.-76 წ.
ყველა პაციენტი (n=74)	დოქსორუბიცინი
ჰერ2 დადებითი(n=15)	დოქსორუბიცინი თანმდევი ტრასტუზუმაბით
n=12	რადიოთერაპია
კარდიოტოქსიურობის მაღალი რისკი	კარდიოპროტექტორული თერაპია*
GLS და /ან EF გაუარესებისას	კარდიოპროტექტორული თერაპია*

*-ბეტა ბლოკატორები და ანგიოტენზინ გარდამქმნელი ფერმენტის ინჰიბიტორები ან ანგიოტენზინის რეცეპტორების ბლოკატორები. ასევე სტატინები და მინერალოკორტიკოიდური რეცეპტორების ანტაგონისტები.

საკვლევი მონაცემები გაანალიზდა სხვადასხვა ქვეჯგუფებში. პაციენტების პროცენტული განაწილების ანალიზი მიუთითებს, რომ რომელიმე ქვეჯგუფი არ პრევალირებს შესაბამის მეორე ქვეჯგუფთან შედარებით.

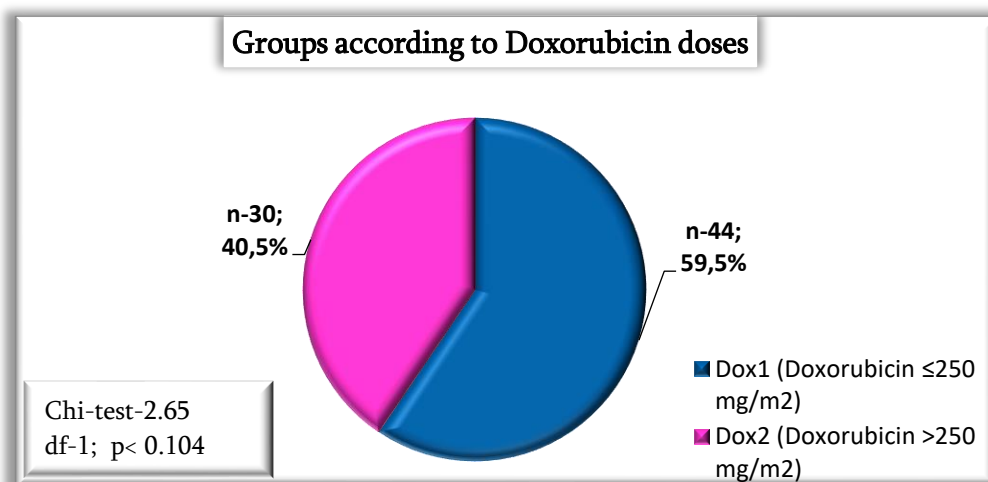
მონაცემები გაანალიზდა ორ ასაკობრივ ქვეჯგუფში (გრაფიკი 1.) : < 65 წელი, 51.4% (n-38) და ≥ 65 წელი, 48.6% (n-36). (Chi2-ტესტი-0.05, df-1, P=0.816).

გრაფიკი 1. საკვლევ ჯგუფებში პაციენტების პროცენტული განაწილება < 65 წელი, 51.4% (n-38) და ≥ 65 წელი, 48.6% (n-36).



ჩვენ გავანალიზეთ ჯგუფები დოქსორუბიცინის (ანტრაციკლინის) დოზების მიხედვით დაყოფილ ქვეჯგუფებში (Dox1≤250 მგ/მ2 (n-44, 59.5%) და Dox2>250 მგ/მ2 (n-30, 40.5%) (Chi2-ტესტი-2.65, df-1, P=0.104). (იხ. გრაფიკი 2.).

გრაფიკი 2. საკვლევ ჯგუფებში პაციენტების განაწილება დოქსორუბიცინის (ანტრაციკლინის) დოზების მიხედვით (Dox1≤250 მგ/მ2 (n-44, 59.5%) და Dox2>250 მგ/მ2 (n-30, 40.5%).



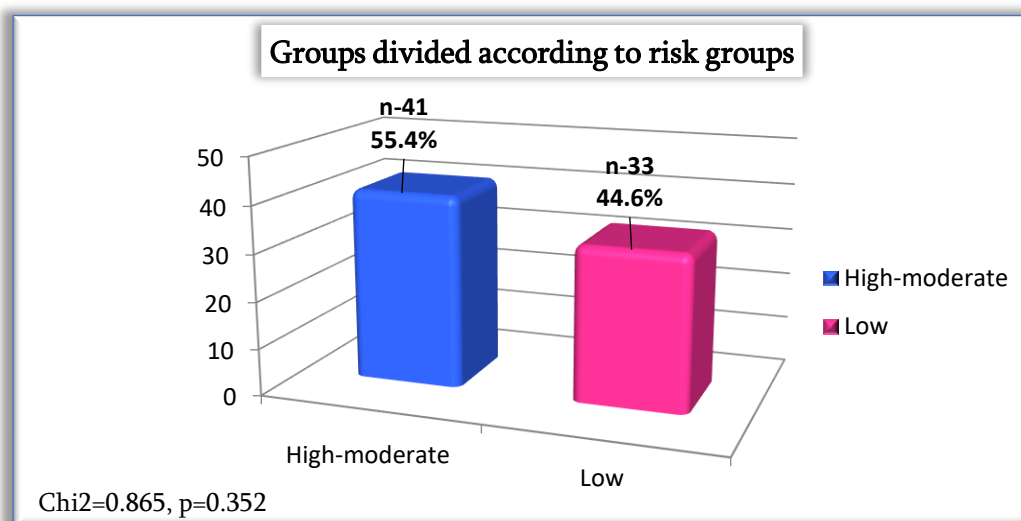
ჩვენი კვლევის ნიმუში მოიცავდა: 13.5% (n-10) მაღალი რისკის პაციენტებს, 41.9% (n-31) საშუალო რისკის მქონე პაციენტებს და 44.6% (n-33) დაბალი რისკის მქონე პაციენტებს (იხ. ცხრილი 2).

ცხრილი 2: პაციენტების განაწილება რისკის ფაქტორების მიხედვით

		n=	%
1	High risk-factor – CAD	6	8.1%
	Moderate risk factors with a total of ≥ 5 points		
	6 points	1	1.3%
	5 points	3	4.1%
	Subtotal 1	10	13.5%
2	Moderate risk factors with a total of 2-4 points		
	4	7	9.5%
	3	15	20.3%
	2	9	12.2%
	Subtotal 2	31	41.9%
3	no risk factors OR one moderate1 risk factor		
	1	16	21.6%
	0	17	23.0%
	Subtotal 3	33	44.6%

გაანალიზდა პაციენტები რისკის ჯგუფების მიხედვით. ჩვენ გავაერთიანეთ მაღალი და ზომიერი რისკის ჯგუფები ($\chi^2=0.865$, $p=0.352$), კვლევის პარამეტრები და მათი დინამიკა შეფასდა CTRCD რისკის ჯგუფების მიხედვით: მაღალი+საშუალო (n-41) და დაბალი რისკის (n-33) (Risk Scores Descriptive Statistics, Mean(SD)-2.4(2.2); Median-2, Min-0, Max-9. მერყეობა 0-9) (იხ. გრაფიკი 3.)

გრაფიკი 3. საკვლევ ჯგუფებში პაციენტების განაწილება რისკის ფაქტორების მიხედვით (High-moderate risk group (n-33), 44.6% და Low risk group (n-41), 55.4%)



საკვლევი პოპულაცია ჩვენ ასევე გავაანალიზეთ მკურნალობის რეჟიმის საფუძველზე (ანტრაციკლინი (n-59) და ანტრაციკლინი + ტრასტუშუმაბი (n-15).

კარდიოტოქსიკურობად ჩვენ განვსაზღვრეთ: განდევნის ფრაქციის მიხედვით, როგორც EF-ის შემცირება საბაზისო მაჩვენებლიდან 10%-ით ან/და $EF < 50\%$ ან/და გლობალური სიგრძივი დეფორმაციის მიხედვით, GLS-ის შემცირება საწყისი მდგომარეობიდან 15%-ით ან/ და $GLS < (-)16\%$.

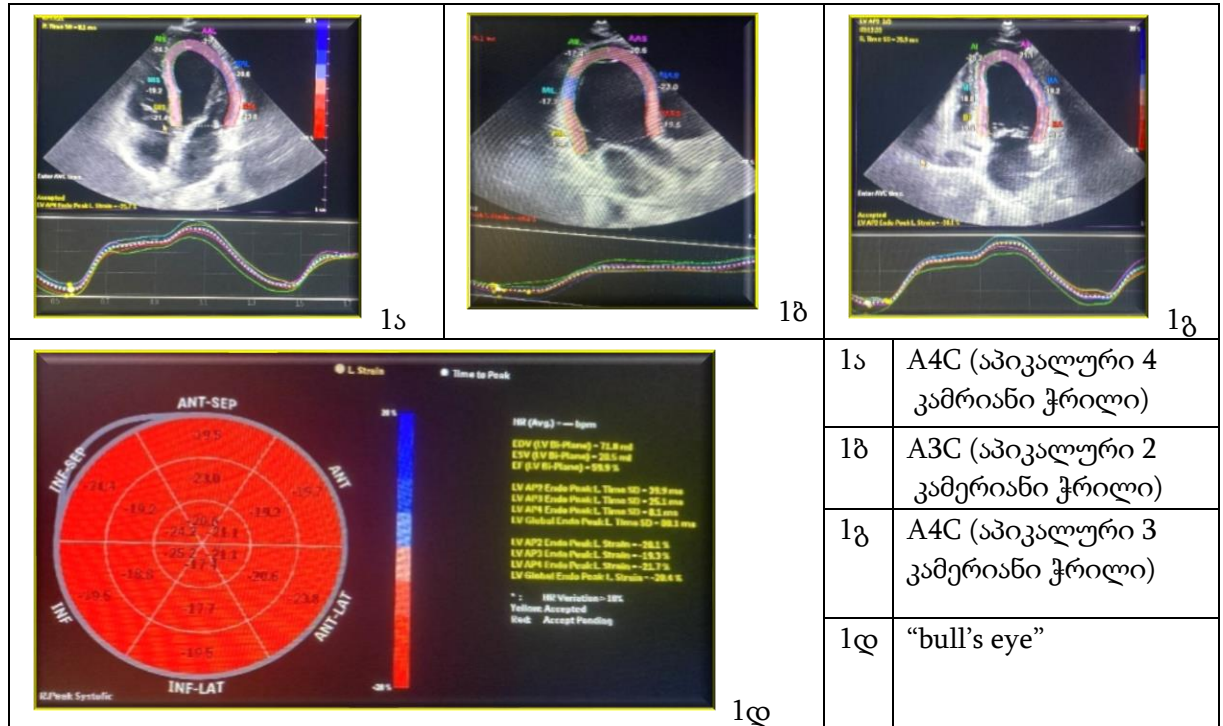
საკვლევ ჯგუფებში ჩატარდა პროსპექტული სერიული შეფასება განსაზღვრულ ინტერვალებში(მჭიდრო მონიტორინგით), ყველა შეფასება ჩატარებული იყო კიბოს საწინააღმდეგო თერაპიის დაწყებამდე (აღნიშნულია როგორც T0), ანტრაციკლინით თერაპიის დაწყებიდან პირველ(T1), მე-2-ე(T2), მე-3-ე(T3) , მე-6-ე(T4), მე-9-ე(T5), მე-12-ე (T6) და 24-ე თვეს(T7). აღსანიშნავია, რომ ჰერ2 პოზიტიურ ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტებში T4 ვიზიტი შეესაბამებოდა იმავდროულად ტრასტუშუმაბის პირველი დოზიდან მე-3-ე თვეს(პირველ შემდგომ ვიზიტს). საკვლევ ჯგუფებში სრულად შეფასდა გულის სტრუქტურული და ფუნქციური სისტოლურ/ დიასტოლური ულტრაბგერითი პარამეტრები (მათ შორის მარცხენა პარკუჭის EF, GLS , SLS, RLS, S', E/e'), ასევე შეფასდა ბიომარკერები (High-sensitivity Cardiac Troponin I -hs cTn I; N-terminal pro-B-type natriuretic peptide -NT pro-BNP) ყოველ ვიზიტზე.

ექო-გამოსახულებები მიღებულ იქნა კომერციულად ხელმისაწვდომ PHILIPS elite EPIQ 7G-ის გამოყენებით X5-1 გადამწოდით. ექოკარდიოსკოპიული კვლევა ტარდებოდა ნორმოტენზიისა და ნორმოსისტოლიის პირობებში. მიღებულ იქნა ეკგ-ს კონტროლი, მისი ოპტიმალური სიგნალით და გულისცემის მინიმალური ცვალებადობით, გულის 4 თანაბარი სიგრძის ციკლის განმავლობაში. ორგანოზომილებიანი ტრანსთორაკალური კონვენციური და „Speckle tracking” ექოკარდიოგრაფია ჩატარდა ამერიკის ექოკარდიოგრაფიის საზოგადოების და ბრიტანეთის ექოკარდიოგრაფიის საზოგადოების პრაქტიკული სახელმძღვანელო გაიდლაინების რეკომენდაციების შესაბამისად, მათი მითითებების სრული დაცვით (Dobson, R., et al., 2021), (Mitchell, C., et al., 2019), (Robinson, S., et al., 2020).

თანმიმდევრულად, სწორედ იყო შერჩეული ყველა სტანდარტული ჭრილი, სამი აპიკალური ჭრილის ჩათვლით(A4C; A2C; A3C). GLS და ყველა ექოკარდიოსკოპიული პარამეტრი გამოითვლებოდა ზ/ა ექო გაიდლაინების მიხედვით.

„Speckle tracking“-ის წამოებისთვის გამოყენებული იქნა ტრასირების ნახევრადავტომატური მექანიზმი, სანდოობისა და რეპროდუქტიულობის მაქსიმალიზაციისთვის მოხდა გამოსახულების ოპტიმიზაცია უშუალოდ ინტერესის რეგიონზე ფოკუსირებით, როდესაც მხედველობის არედან გამოვარდნილი იყო ორი და მეტი სეგმენტი, ასეთი პაციენტები გამოირიცხა კვლევიდან. არტეფაქტების თავიდან აცილების მიზნით გამოსაულება მიღებულ იქნა ოპტიმალური “gain“-ის პარამეტრებით, სუნთქვის შეკავების მომენტში, ამოსუნთქვის ბოლოს. კადრების სიხშირე იყო 40-90 წამში. თითოეულ რეგიონში მოხდა 2 საკონტროლო წერტილის ზუსტი განსაზღვრა (მიოკარდიუმის კუმშვადობის დაწყების და დამთავრების).მოხდა ენდოკარდიუმის ზუსტი ტრასირება. A4C-ში ტრასირება დაიწყო მიტრალური სარქვლის სეპტალურ კიდესთან, გავრცელდა მწვერვალისკენ და დამთავრდა მიტრალური სარქვლის ლატერალურ კიდესთან. A2C-ში ტრასირება დაიწყო მიტრალური სარქვლის უკანა კედელთან მიმაგრების ადგილიდან, გავრცელდა მწვერვალისკენ და დამთავრდა მიტრალური სარქვლის წინა კედელთან მიმაგრების ადგილთან. ხოლო A3C ჭრილში: მიტრალური სარქვლის უკანა კედელთან მიმაგრების ადგილიდან, გავრცელდა მწვერვალისკენ და დამთავრდა სეპტალური კედლის ფუზეძე. LV დაიყო 6 რეგიონად და 18 სეგმენტად: ქვედა, წინა, ქვედა-სეპტალური, წინა-სეპტალური, ქვედა-გვერდითი, წინა-გვერდითი რეგიონები, რომელთაგან თითოეულს აქვს აპიკალური, შუა და ბაზალური სეგმენტები. ინტეგრაციით საბოლოოდ მიღებულ იქნა ე.წ. „ხარის თვალი“(bull’s eye); გამოითვალა სიგრძივი დეფორმაციის მნიშვნელობები თითოეული სეგმენტისთვის (სეგმენტური სიგრძივი დეფორმაცია/ segmental longitudinal strain - SLS) და GLS გამოითვალა, როგორც A4C, A3C და A2C ჭრილებიდან LV-ის ყველა SLS-ის პიკური მნიშვნელობების საშუალო მაჩვენებელი (იხ. სურათი 1).

სურათი1. GLS გამოთვლის ტექნიკა



EF გამოთვლა მოხდა სიმპსონის მოდიფიცირებული დისკების მეთოდით (Simpson biplane) A4C და A2C ჭრილებიდან. მონაცემები, რომელიც 3% და მეტით განხსავადებოდა, გამოირიცხა გამოთვლებიდან. მონაცემები გასაშუალოვდა.

მიტრალური ანულარული სისტოლური სიჩქარე (S'), ისევე როგორც მიტრალური რგოლის ადრეული დიასტოლურ სიჩქარე (e'), მიღებულ იქნა A4C ჭრილიდან იმპულსურტალლოგანი ქსოვილოვანი დოპლერით (PW TDI). ჭრილი ორიენტირდა რგოლის მოძრაობისა და სხივის პარალელურ ურთიერთგანლაგებაზე. მიღებულ იქნა სუნთქვის შეკავების დროს ამოსუნთქვის ბოლოს. „ნიმუშის მოცულობა“ მოთავსდა მიოკარდიუმის კედელში მიტრალურ რგოლთან LV-ის გვერდით და სეპტალურ ბაზალურ სეგმენტებში, ენდოსისტოლის დროს, რის შემდეგაც გამოვითვალეთ S' საშუალო და e' საშუალო (ძგიდის და გვერდითი მაჩვენებლების საშუალო). ნორმის ვარიანტად მიჩნეულ იქნა $S' \geq 9.5 \text{ cm/sec}$.

იმპულსურტალლოგანი დოპლერი (PW) გამოიყენებოდა მიტრალური სარქველის (MV) ადრეული დიასტოლური პიკური სიჩქარის (E) (სმ/წმ), გვიანი დიასტოლური პიკური სიჩქარის (A) (სმ/წმ) და E-ტალღის შენელების დროის (DT) გამოსათვლელად. A4C -ში „ნიმუშის მოცულობა“ განლაგებული იყო უშუალოდ

მიტრალური სარქველის კარედების მწვერვალებს შორის, მათი ბოლოებიდან 1-3 მმ-ში. იზოვოლუმეტრული რელაქსაციის დრო (IVRT) ასევე გაზომილი იყო PW დოპლერის გამოყენებით აპიკალური ხუთკამერიანი ჭრლიდან (A5C), ნიმუშის მოცულობა მოთავსებული იყო აორტის და მიტრალურ სარქველებს შორის.

E/e' აღიარებულია, როგორც ერთ-ერთი მთავარი ექოკარგიოგრაფიული მარკერი LV დიასტოლური ფუნქციის შესაფასებლად. ის გამოითვალა როგორც ადრეული დიასტოლური (E) ტრანსმიტრალური სიჩქარის და ადრეული რგოლური დიასტოლურ სიჩქარის (საშუალო e') თანაფარდობა. პათოლოგიურ მომატებად მიჩნეულ იქნა $E/e' \geq 15$.

NT-proBNP ჩატარდა კომერციულად ხელმისაწვდომ Abbott ანალიზატორზე ელექტროქიმილუმინესცენციის იმუნოანალიზის გამოყენებით, ნორმის ვარიანტად მიჩნეულ იქნა $<125 \text{ pg/ml}$. ამასთანავე, ვინაიდან 300 pg/ml -ზე მეტად მომატებული NT-proBNP ასაკზე გათვლილ გულის უკმარისობის სადიაგნოსტიკო დონემდე მიეკუთვნება ზღვრული მნიშვნელობებს (ე.წ. „რუხ ზონას“), გულის უკმარისობის სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმად მიჩნეულ იქნა $> 300 \text{ pg/ml}$. hs cTn I ჩატარდა Architect Abbott, ნორმის ვარიანტი $<5 \text{ ng/ml}$.

სტატისტიკა: მიღებული შედეგების სტატისტიკური ანალიზისთვის გამოყენებული იქნა SPSSv პროგრამული უზრუნველყოფა (IBM SPSS, ჩიკაგო, IL, აშშ; 23.0, 26.0). რაოდენობრივი ანუ რიცხვითი ცვლადები წარმოდგენილ იქნა როგორც საშუალო $\pm$ სტანდარტული გადახრის (SD) სახით. ჯგუფების შესადარებლად გამოყენებული იქნა დამოუკიდებელი t-ტესტები და ფიშერის ზუსტი ტესტები. ცალმხრივი ANOVA გამოყენებული იყო გარკვეულ შემთხვევებში. დაწყვილებული t-ტესტები გამოყენებული იყო საბაზისო და შემდგომი მონაცემების გასაანალიზებლად. კატეგორიული ცვლადები წარმოდგენილია პროცენტების სახით და მათი შედარება ჯგუფებს შორის განხორციელდა ფიშერის ზუსტი და Chi2-ტესტების გამოყენებით.

მრავლობითი რეგრესიის მოდელი გამოიყენებოდა შედეგის ცვლადებზე (დამოკიდებული ცვლადები) ერთობლივი ზემოქმედების შესასწავლად ანუ პროგნოზირებისთვის სხვადასხვა ფაქტორებზე და კოფაქტორებზე (დამოუკიდებელ ცვლადებზე). დამოკიდებული ცვლადი, Y (გამოსავალი), მოიცავდა კარდიოტოქსიურობის არსებობას მე-4-ე ვიზიტზე (ქიმიოთერაპიის

დაწყებიდან 6 თვე) და მე-7-ე ვიზიტზე (ქიმიოთერაპიის დაწყებიდან 24 თვე). დამოუკიდებელი ცვლადები მოიცავდა: ა) ყველა შესწავლილ და გამოთვლილ საბაზისო ცვლადს: ასაკი, კარდიოტოქსიკურობის რისკი (ქულა), ჰიპერტენზია (HT), შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2 (DM2), კორონარული არტერიის დაავადება (CAD), მოწვევა (SM), სიმსუქნე (OB), ქიმიოთერაპიის რეჟიმი, ანტი-ჰერ2-თერაპია, რადიოთერაპია, (EF0), (GLS0), (S'0), (E/e'0), E/A0, D /T0, IVRT0, hs-cTn0, NT-proBNP0, წინა-ძგიდის სამივე სეგმენტი (ANT-SEP basal, mid and apical), ქვედა-ძგიდის სამივე სეგმენტი (INF-SEP basal, mid and apical), ქვედა-გვერდითი სამივე სეგმენტი (INF-LAT basal, mid and apical), წინა-გვერდითი სამივე სეგმენტი (ANT-LAT basal, mid and apical), წინა რეგიონის სამივე სეგმენტი (ANT0 basal, mid and apical), ქვედა რეგიონის სამივე სეგმენტი (INF0 basal, mid and apical). ბ) შემდეგი საკვლევი პარამეტრების ცვლილება საბაზისო მნიშვნელობიდან ერთი თვის შემდეგ: EF (Delta_EF1), GLS (Delta_GLS1), E/e' (Delta_E/e'1), E/A (Delta_E/A1), D/T (Delta_D/T1), IVRT (Delta_IVRT1), S' (Delta_S'1), hs-cTn (Delta_hs-cTn1), NT-pro BNP (Delta_NT-proBNP1). მრავლობითი რეგრესიის ანალიზის მოდელების შედეგების მოხსენება მოხდა ამერიკული ფსიქოლოგიური ასოციაციის სტილში. კარდიოტოქსიკურობის ნაკრების შესაფასებლად, გადარჩენის მრუდები შეიქმნა კაპლან-მაიერის მეთოდის გამოყენებით და საშიშროების ფუნქცია შეფასდა კოქსის მოდელის გამოყენებით. საშიშროების კოეფიციენტის (HR) გამოთვალა მოხდა 95% ნდობის ინტერვალებთან ერთად (95% CI) ინტერესის ცვლადებსა და კარდიოტოქსიკურობის რისკს შორის კავშირის სიძლიერის რაოდენობრივ დასადგენად. კრიტერიუმი $p < 0.05$ გამოყენებული იქნა ნულოვანი ჰიპოთეზის უარყოფისა და შესწავლილი ცვლადების მნიშვნელოვანი განსხვავებების შესაფასებლად.

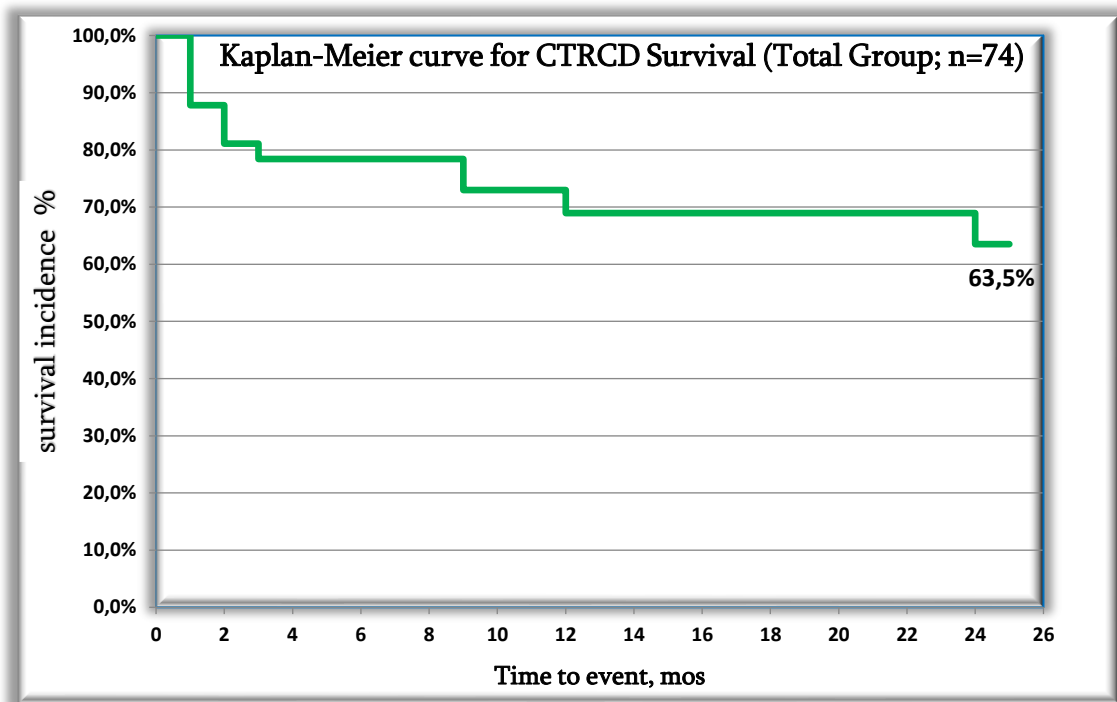
IV კვლევის ეთიკის საკითხები

კვლევა დამტკიცებული იყო თსუ-ს მედიცინის ფაკულტეტის ეთიკური კომიტეტის მიერ (ოქმი#1, 6/07/2019). კვლევის დაწყებამდე მონაწილეებს მიეწოდათ ინფორმაცია კვლევის შესახებ. ყველა პაციენტმა უზრუნველყო წერილობითი ინფორმირებული თანხმობა.

V კვლევის შედეგები და მათი ანალიზი

შედეგები: 2 წლიანი კვლევის განმავლობაში ჩვენ გავაანალიზეთ კარდიოტოქსიურობის დადგომის შემთხვევები. გრაფიკ 4.-ზე მოყვანილია კარდიოტოქსიურობის მოვლენის დადგომისგან გადარჩენის კაპლან-მეიერის მრუდი მთელი საკვლევი ჯგუფისათვის (n=74). გრაფიკიდან ნათლად ჩანს, რომ კარდიოტოქსიურობის დადგომისგან გადარჩენის მაჩვენებელი შეადგენს 63.5%-ს. სულ 27 (36.5%) პაციენტს განუვითარდა კარდიოტოქსიურობა, თუმცა არცერთ პაციენტს არ აღენიშნებოდა სიმპტომური გულის უკმარისობა.

გრაფიკი 4. კაპლან-მეიერის მრუდი CTRCD გადარჩენისთვის (n=74)

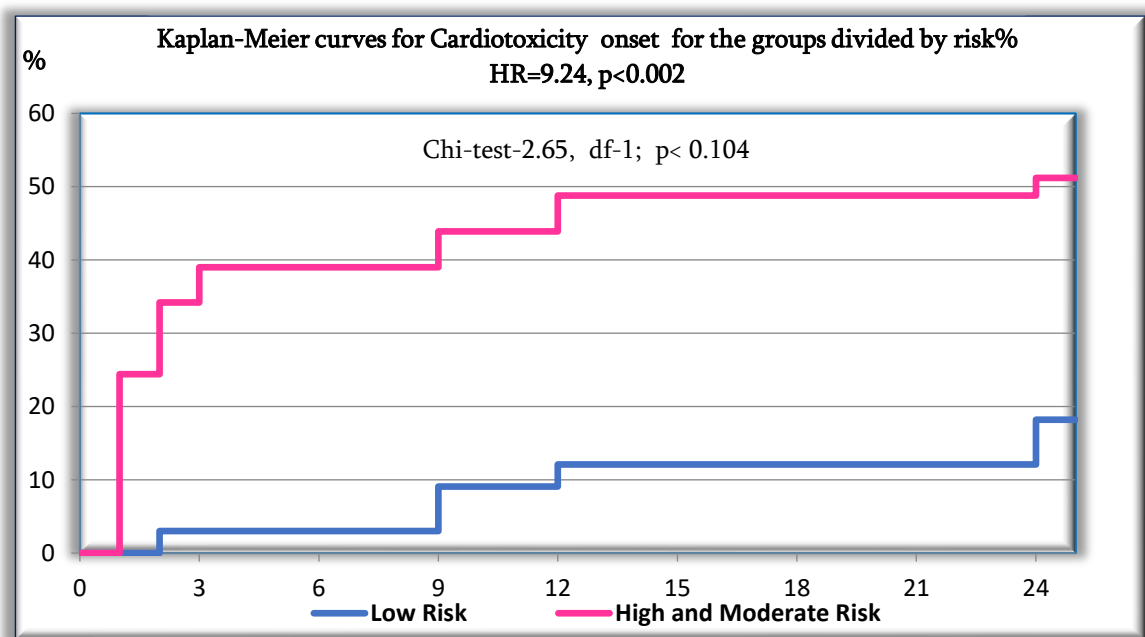


კაპლან-მეიერის მრუდებით შეფასდა გადარჩენა კარდიოტოქსიურობის დადგომისგან, ასევე მისი დადგომის საფრთხეთა ფარდობები სხვადასხვა ფაქტორების გათვალისწინებით. ჩვენ გავაანალიზეთ კვლევის თითოეულ ეტაპზე კარდიოტოქსიურობის დადგომის სიხშირეები დაბალი (n=33) და მაღალი+ზომიერი (n=41) რისკის ჯგუფებში. (იხ. ცხრილი 3, ასევე გრაფიკი 5.)

ცხრილი 3: კვლევის თითოეულ ვიზიტზე CTRCD-ის დადგომის სიხშირეები დაბალი (n=33) და მაღალი+ზომიერი (n=41) რისკის ჯგუფებში.

Visits	Low risk group (n=33)	High+moderate risk group (n=41)	Chi2, p
T 1 (1 month)	0 (0.0%)	10 (24.4%)	9.31, 0.002
T 2 (2 months)	1 (3.0%)	14 (34.2%)	10.95, 0.001
T3 (3 months)	1 (3.0%)	16 (39.0%)	13.39, 0.000
T 4 (6 months)	1 (3.0%)	16 (39.0%)	13.39, 0.000
T5 (9 months)	3 (9.1%)	18 (43.9%)	10.90, 0.001
T6 (12 months)	4 (12.1%)	20 (48.8%)	11.21, 0.001
T 7 (24 months)	6 (18.2%)	21 (51.2%)	8.61, 0.003

გრაფიკი 5. კაპლან-მეიერის მრუდები CTRCD-ის დაწყებისთვის რისკის მიხედვით დაყოფილი ჯგუფებისთვის: ჯგუფი 1 (დაბალი რისკი/Low risk; n=33) ჯგუფის 2-ის წინააღმდეგ (მაღალი + ზომიერი რისკი/High and Moderate Risk; n=41).

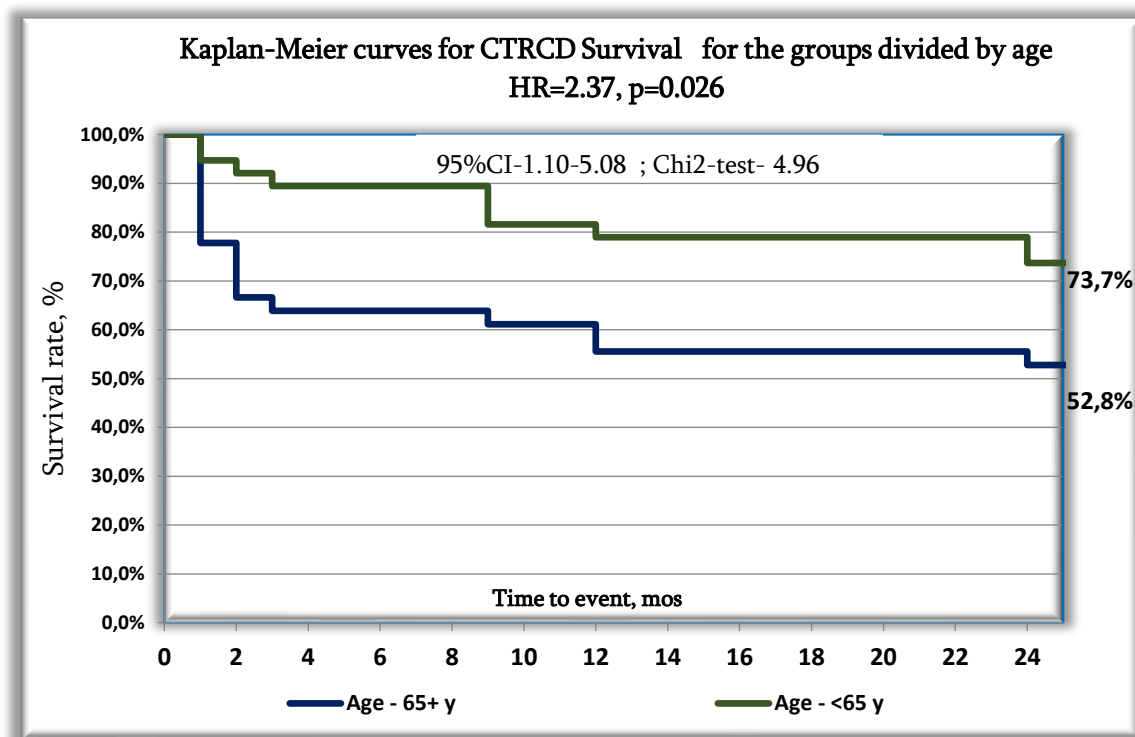


Cox-ის პროპორციულობის მოდელით შეფასებული საფრთხეთა ფარდობა აჩვენებს, რომ მაღალი+ზომიერი რისკის ჯგუფში კარდიოტოქსიურობის საფრთხე სტატისტიკურად სარწმუნოდ 9.24-ჯერ აღემატება დაბალი რისკის ჯგუფში კარდიოტოქსიურობის საფრთხეს (HR=9.24, p<0.001).

გრაფიკი 6.-ზე. მოყვანილია კარდიოტოქსიურობის მოვლენისგან გადარჩენის კაპლან-მეიერის მრუდები ასაკის მიხედვით დაყოფილ ქვეჯგუფებში - ჯგუფი-1 (≥ 65 წ.; n=36) და ჯგუფი 2 (< 65 წ.; n=38). გრაფიკიდან ნათლად ჩანს, რომ 65 წელზე

ნაკლებ ასაკობრივ ჯგუფში კარდიოტოქსიურობისგან გადარჩენა არის 73.7%, შესაბამისად კარდიოტოქსიურობის დადგომა არის 26.3%, ხოლო 65 წლის და ზემოთ ასაკობრივ ჯგუფში კარდიოტოქსიურობისგან გადარჩენა არის 52.8%, შესაბამისად კარდიოტოქსიურობის დადგომა არის 47.2%.

გრაფიკი 6. კაპლან-მაიერის მრუდები ასაკის მიხედვით დაყოფილი ჯგუფებისთვის : ჯგუფი 1 (Age $\geq$ 65y/65+; n=36) ჯგუფის 2-ის წინააღმდეგ (Age <65y; n=38)

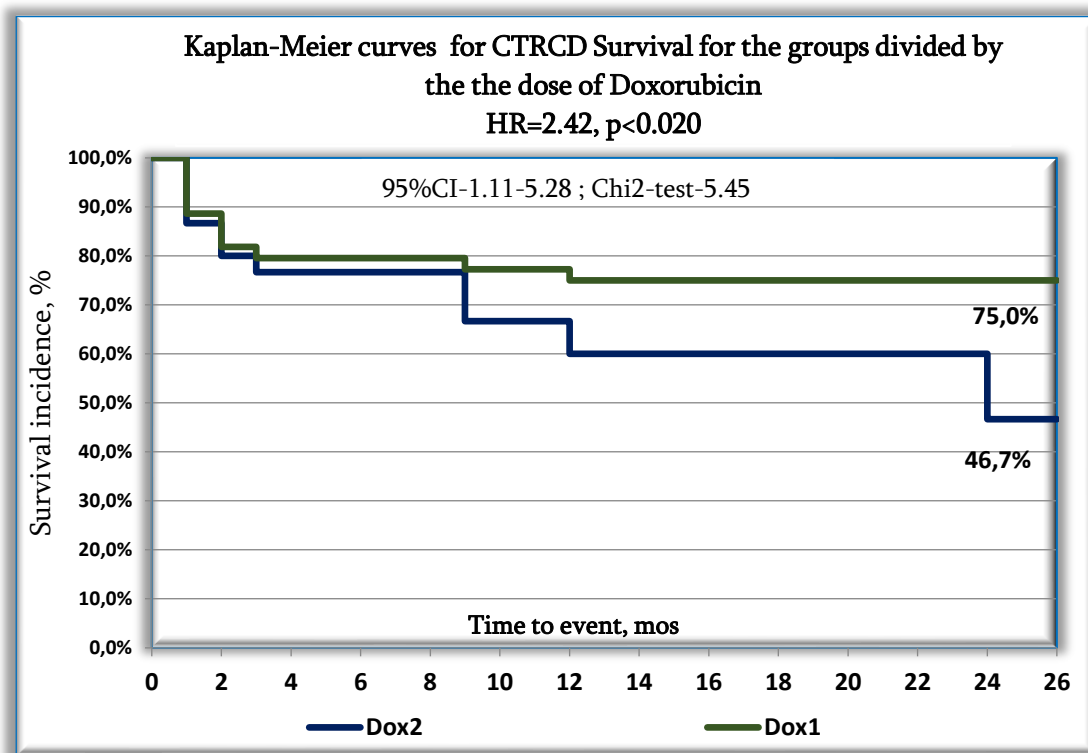


Cox-ის პროპორციულობის მოდელით შეფასებული საფრთხეთა ფარდობა აჩვენებს, რომ 65 წლიდან ზემოთ უფროსი ასაკის ჯგუფში მიღებული კარდიოტოქსიურობის საფრთხე სტატისტიკურად სარწმუნოდ 2.37-ჯერ აღემატება 65 წელზე ნაკლები ასაკის ჯგუფში მიღებულ კარდიოტოქსიურობის საფრთხეს (HR=2.37, p=0.026).

გრაფიკი 7.-ზე მოყვანილია კარდიოტოქსიურობის მოვლენისგან გადარჩენის კაპლან-მაიერის მრუდები დოქსორუბიცინის (ანტრაციკლინის) დოზის მიხედვით დაყოფილ ქვეჯგუფებში - Dox1 (Doxorubicin $\leq$ 250 mg/m²; n=44) და Dox2 (Doxorubicin >250 mg/m²; n=30). გრაფიკიდან ნათლად ჩანს, რომ დოქსორუბიცინის $\leq$ 250 mg/m² დოზის ჯგუფში კარდიოტოქსიურობისგან გადარჩენა არის 75.0%, შესაბამისად კარდიოტოქსიურობის დადგომა არის 25.0%, ხოლო დოქსორუბიცინის >250 mg/m²

დოზის ჯგუფში კარდიოტოქსიურობისგან გადარჩენა არის 46.7%, შესაბამისად კარდიოტოქსიურობის დადგომა არის 53.3%.

გრაფიკი 7. კაპლან-მაიერის მრუდები დოქსორუბიცინის მიხედვით დაყოფილი ჯგუფებისთვის: Dox2 (>250 mg/m² Doxorubicin; n=30) Dox1 (≤250 mg/m² Doxorubicin; n=44) წინააღმდეგ



Cox-ის პროპორციულობის მოდელით შეფასებული საფრთხეთა ფარდობა აჩვენებს, რომ ანტრაციკლინის მაღალი დოზებით მკურნალობისას მიღებული კარდიოტოქსიურობის საფრთხე სტატისტიკურად სარწმუნოდ 2.42-ჯერ აღემატება ანტრაციკლინის დაბალი დოზებით მკურნალობისას მიღებული კარდიოტოქსიურობის საფრთხეს (HR=2.42, p=0.020).

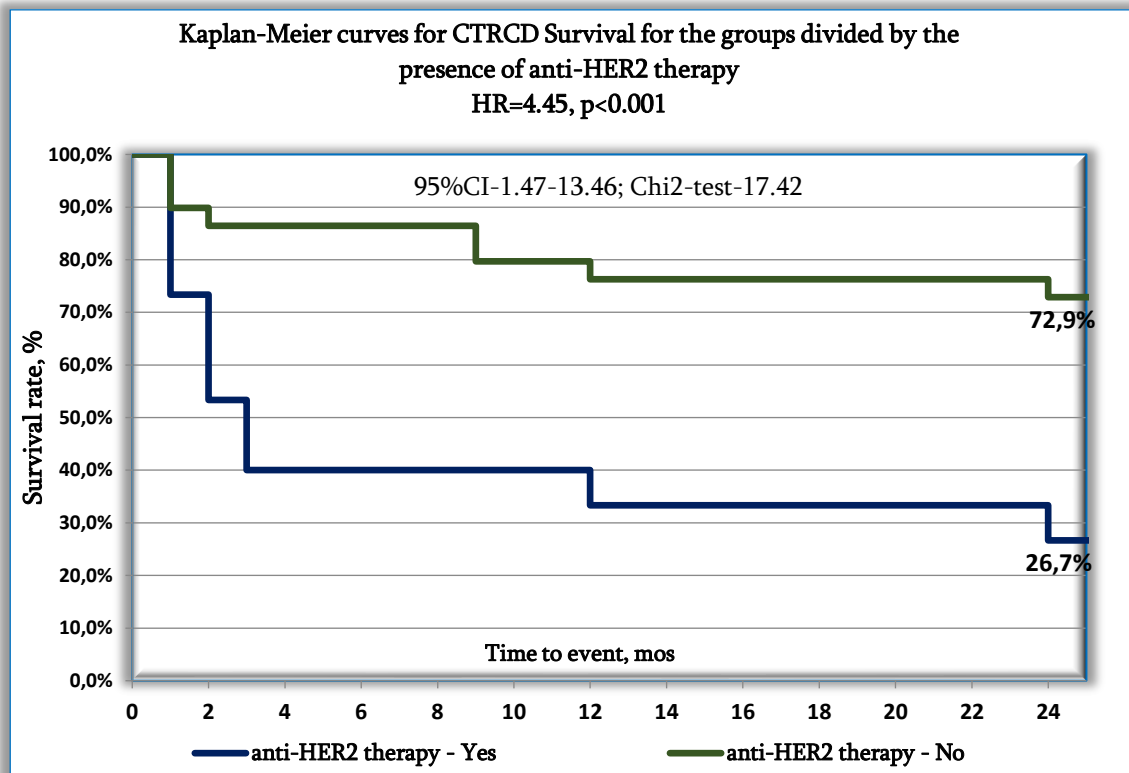
ცხრილი 4.-ში წარმოდგენილია კარდიოტოქსიურობის დადგომის და მისგან გადარჩენის ანალიზის მაჩვენებლები, როგორც მთლიან ჯგუფში, ისე დოქსორუბიცინის (ანტრაციკლინის) დოზის მიხედვით დაყოფილ ქვეჯგუფებში.

ცხრილი 4. CTRCD-ის დაწყებისგან გადარჩენის ცხრილი დოქსორუბიცინის (ანტრაციკლინის) დოზებით 24 თვის მანძილზე

Month	Total			Dox2-Doxorubicin>250mg/m2			Dox1- Doxorubicin≤250mg/m2		
	CTRCD	Survived	%	CTRCD	Survived	%	CTRCD	Survived	%
0	0	74	100	0	30	100	0	44	100
1	10	64	86.5	6	24	80.0	4	40	90.1
2	5	59	79.9	3	21	70.0	2	38	86.4
3	2	57	77.0	1	20	66.7	1	37	84.1
4	0	57	77.0	0	20	66.7	0	37	84.1
5	0	57	77.0	0	20	66.7	0	37	84.1
6	2	55	77.0	2	18	60.0	0	37	84.1
7	0	55	77.0	0	18	60.0	0	37	84.1
8	0	55	77.0	0	18	60.0	0	37	84.1
9	2	53	71.6	2	16	53.3	0	37	84.1
10	0	53	71.6	0	16	53.3	0	37	84.1
11	0	53	71.6	0	16	53.3	0	37	84.1
12	3	50	67.6	2	14	46.7	1	36	81.8
13	0	50	67.6	0	14	46.7	0	36	81.8
14	0	50	67.6	0	14	46.7	0	36	81.8
15	0	50	67.6	0	14	46.7	0	36	81.8
16	0	50	67.6	0	14	46.7	0	36	81.8
17	0	50	67.6	0	14	46.7	0	36	81.8
18	0	50	67.6	0	14	46.7	0	36	81.8
19	0	50	67.6	0	14	46.7	0	36	81.8
20	0	50	67.6	0	14	46.7	0	36	81.8
21	0	50	67.6	0	14	46.7	0	36	81.8
22	0	50	67.6	0	14	46.7	0	36	81.8
23	0	50	67.6	0	14	46.7	0	36	81.8
24	4	46	63.5	4	10	33.3	0	36	81.8

გრაფიკი 8.-ზე მოყვანილია CTRCD-ის მოვლენის დადგომის კაპლან-მაიერის მრუდები ანტი-ჰერ2 თერაპიის არსებობის მიხედვით დაყოფილ ქვეჯგუფებში - ჯგუფი-1, რომელსაც უტარდებოდა ჰერ2 თერაპია (anti-HER2 therapy - Yes; n=15) და ჯგუფი-2, ჰერ2 თერაპიის გარეშე (anti-HER2 therapy - No; n=59). გრაფიკიდან ნათლად ჩანს, რომ მხოლოდ დოქსორუბიცინის ჯგუფში CTRCD-სგან გადარჩენა არის 72.9%, შესაბამისად კარდიოტოსიურობის დადგომა არის 27.1%, ხოლო დოქსორუბიცინისა და ჰეცეპტინის ჯგუფში კარდიოტოსიურობისგან გადარჩენა არის 36.7%, შესაბამისად კარდიოტოსიურობის დადგომა არის 63.3%.

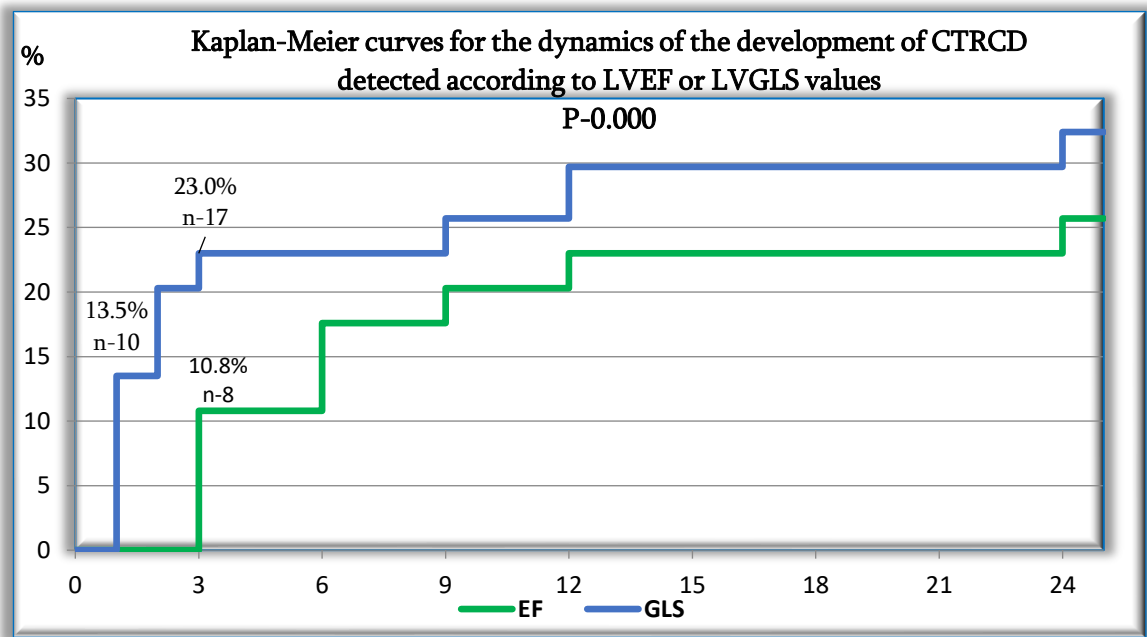
გრაფიკი 8. კაპლან-მაიერის მრუდები ანტი-ჰერ2 თერაპიის არსებობის მიხედვით დაყოფილი ჯგუფებისთვის: ჯგუფი-1(anti-HER2 therapy - Yes; n=15) ჯგუფის-2-ის (anti-HER2 therapy - No; n=59) წინააღმდეგ



Cox-ის პროპორციულობის მოდელით შეფასებული საფრთხეთა ფარდობა აჩვენებს, რომ ანტი-HER2 თერაპიის არსებობისას მიღებული კარდიოტოქსიურობის საფრთხე სტატისტიკურად სარწმუნოდ 4.45-ჯერ აღემატება ასეთ თერაპიის არარსებობისას მიღებული კარდიოტოქსიურობის საფრთხეს (HR=4.45, p<0.001).

ჩვენ შევაფასეთ კვლევის თიეთოეულ ეტაპზე განდევნის ფრაქციის აბსოლიტური მაჩვენებლისა (EF<50%) და საწყისი მაჩვენებლიდან მისი ცვლილების (Δ EF $\geq$ 10%) მიხედვით გამოვლენილი კარდიოტოქსიურობის შემთხვევათა რაოდენობა და/ან გლობალური სიგრძივი დეფორმაციის აბსოლიტური მაჩვენებლისა (GLS<-16%) და საწყისი მაჩვენებლიდან მისი ცვლილების (Δ GLS $\geq$ 15%) მიხედვით გამოვლენილი კარდიოტოქსიურობის შემთხვევათა რაოდენობა (იხ. გრაფიკი 9.).

გრაფიკი 9. კვლევის თიეთოეულ ეტაპზე ან EF ან GLS მაჩვენებლების მიხედვით გამოვლენილი კარდიოტოქსიურობის შემთხვევათა რაოდენობა



მოცემულ გრაფიკზე EF-ის მიხედვით კარდიოტოქსიურობა ვლინდება ქიმიოთერაპიის ბოლოს (T3) (10.8%, n-8), ხოლო GLS ავლენს ცვლილებას და აღწევს კარდიოტოქსიურობის კრიტერიუმს უკვე ანტრაციკლინის პირველი დოზის ექსპოზიციაზე (T1) (13.5%, n-10). T3-ზე GLS-ის მიხედვით CTRCD-ის გამოვლენილი შემთხვევების რაოდენობა (23.0%, n-17) 2-ჯერ აღემატება ამავე ვიზიტზე EF-ის მიერ იდენტიფიცირებული შემთხვევების რაოდენობას. კვლევის ყველა ვიზიტზე GLS-ის მიხედვით გამოვლენილი CTRCD სიხშირე აღემატება EF-ის მიხედვით იდენტიფიცირებულ რაოდენობას.

ჩვენ გავაანალიზეთ სისტოლური მაჩვენებლების დინამიკა (GLS, EF, S') საკვლევი პოპულაციის მთელ კონტინგენტში 2 წლიანი დაკვირვების პერიოდში. ყველა პაციენტს საწყის ვიზიტზე ჰქონდა მათი ნორმალური მაჩვენებლები.

ცხრილი 5.-ში მოყვანილია EF-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე. 24 თვიანი დაკვირვების ბოლოსათვის მთლიან საკვლევ ჯგუფში გამოვლინდა EF-ის კლება საწყისი მონაცემიდან 5.05-ით და საშუალოდ შეადგინა 56.8% (SD-4.2). დოქსორუბიცინის პირველი დოზის ექსპოზიციის შემდეგ (T1) EF mean არსებითი დინამიკა არ აღინიშნა. ქიმიოთერაპიის ბოლოს (T3) მთლიან კოჰორტაში გამოვლინდა EF mean-ის კლება საწყისი მონაცემიდან 1.91-ით და საშუალოდ შეადგინა 60% (SD-4.1). კვლევის განმავლობაში EF mean პროგრესულად დაქვეითდა

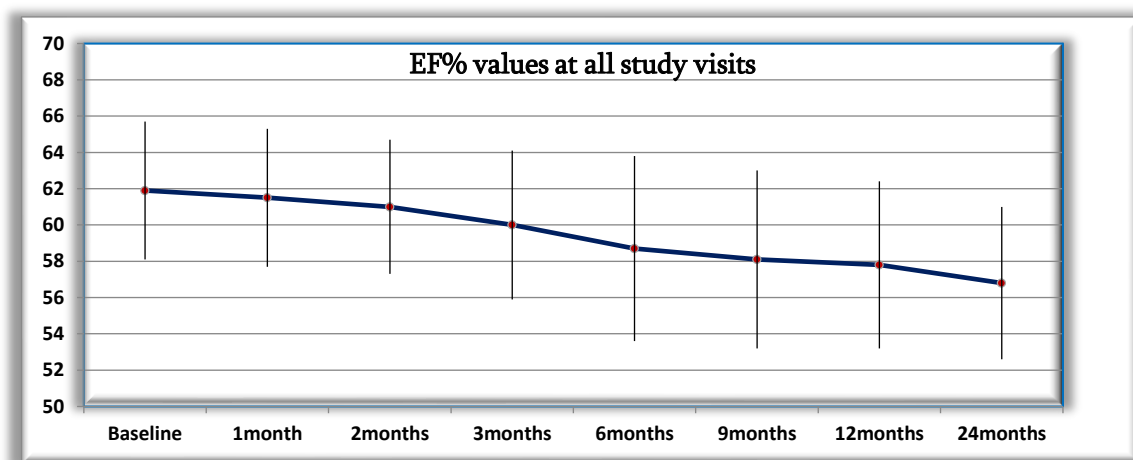
პიკით T7-ზე, თუმცა კვლევის ყველა ვიზიტზე დარჩა ნორმის დიაპაზონში. ამასთანავე EFmin. საწყის ვიზიტზე იყო ნორმის ფარგლებში (EFmin-55.7%), ქიმიოთერაპიის ბოლოს მიაღწია პათოლოგიურ შემცირებას (T3-49.2%), ხოლო პიკი აღინიშნა 6 თვეზე (T4), ანუ ტრასტუმაბის პირველი დოზის ექსპოზიციიდან პიკელ შემდგომ კონტროლზე (EFmin-41.8%), შემდგომში აღინიშნა გაუმჯობესების ტენდენცია, რაც სავარაუდოდ უკავშირდება დროულად დაწყებულ ოპტიმალურ კარდიოპროტექტორულ თერაპიას, თუმცა კვლევის ბოლოს (T7) დარჩა პათოლოგიურ დიაპაზონში (EFmin-45.3%. $P<0.001$).

ცხრილი 5. მოყვანილია EF-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე.

EF,	Baseline	1mth	2 mths	3 mths	6 mths	9 mths	12 mths	24 mths
Mean	61.9	61.5	61.0	60.0	58.7	58.1	57.8	56.8
SD	3.8	3.8	3.7	4.1	5.1	4.9	4.6	4.2
Median	61.6	61.0	60.3	59.7	59.0	58.2	57.3	56.1
Min	55.7	55.4	55.0	49.2	41.8	44.8	47.3	45.3
Max	68.9	68.8	68.3	67.9	67.6	67.1	67.0	66.5
Comparison with Baseline Value								
Difference		0.4	0.83	1.91	3.13	3.77	4.05	5.05
95CI Lower		0.27	0.65	1.41	2.25	2.85	3.22	4.14
95CI Upper		0.44	1.01	2.41	4.01	4.69	4.89	5.96
Paired t-test		8.13	9.06	7.60	7.08	8.19	9.70	11.10
Df		73	73	73	73	73	73	73
Sig (2-tailed)		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

გრაფიკი 10.-ში, ასევე მოყვანილია EFmean-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე.

გრაფიკი 10. EF-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე.



ცხრილში 6.-ში მოყვანილია ბაზალური მაჩვენებლიდან EF-ის ცვლილების მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე.

ცხრილი 6. ბაზალური მაჩვენებლიდან EF-ის ცვლილების მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე.

Change from basal value	1mth	2 mths	3 mths	6 mths	9 mths	12 mths	24 mths
Mean	0.35	0.83	1.91	3.13	3.77	4.05	0.35
SD	0.38	0.79	2.17	3.80	3.96	3.60	0.38
Median	0.30	0.60	1.00	1.60	2.10	2.85	0.30
Min	-0.40	0.00	0.00	0.20	0.10	-0.10	-0.40
Max	1.90	4.80	10.10	20.10	18.40	16.30	1.90

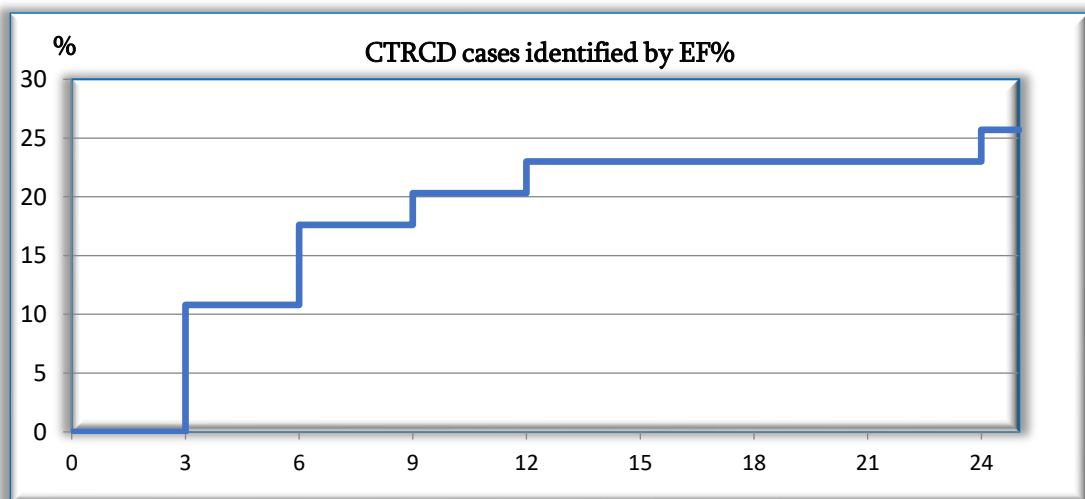
ცხრილი 7.-ში მოყვანილია კვლევის თიეთოეულ ვიზიტზე EF-ის აბსოლიტური მაჩვენებლისა ($EF < 50\%$) და ბაზალური მაჩვენებლიდან მისი ცვლილების ($\Delta EF \geq 10\%$) მიხედვით გამოვლენილი კარდიოტოქსიურობის შემთხვევათა რაოდენობა

ცხრილი 7. კვლევის თიეთოეულ ვიზიტზე EF-ის აბსოლიტური მაჩვენებლისა ($EF < 50\%$) და ინიციალური მაჩვენებლიდან მისი ცვლილების ($\Delta EF \geq 10\%$) მიხედვით გამოვლენილი კარდიოტოქსიურობის შემთხვევათა რაოდენობა

Cardiotoxicity cases	1mth	2 mths	3 mths	6 mths	9 mths	12 mths	24 mths
n=	0	0	8	13	15	17	19
	0.0	0.0	10.8%	17.6%	20.3%	23.0%	25.7%

2 წლიანი კვლევის განმავლობაში ჩვენ შევისწავლეთ კვლევის თიეთოეულ ვიზიტზე EF-ის მიხედვით გამოვლენილი CTRCD-ის შემთხვევათა დადგომის კაპლან-მაიერის მრუდი, რომელზეც ნათლად ჩანს, რომ EF-ის მიხედვით CTRCD-ის გამოვლენა იწყება ქიმიოთერაპიის პირველი დოზის ექსპოზიციიდან მესამე თვეზე, პიკით 2 წელზე (იხ. გრაფიკი 11.).

გრაფიკი 11. კვლევის თიეთოეულ ვიზიტზე EF-ის აბსოლიტური მაჩვენებლისა ($EF < 50\%$) და/ან საწყისი მაჩვენებლიდან მისი ცვლილების ($\Delta EF \geq 10\%$) მიხედვით გამოვლენილი CTRCD-ის შემთხვევათა დადგომის კაპლან-მაიერის მრუდი



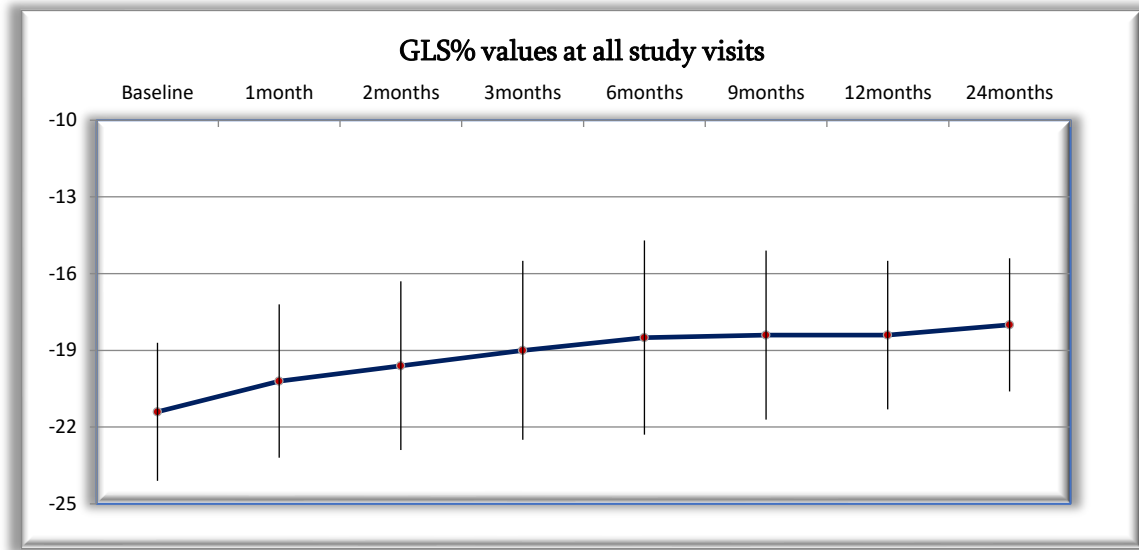
ჩვენ გავანალიზეთ GLS-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე. GLS საწყისი მაჩვენებლები საკვლევ პოპულაციაში იყო ნორმის დიაპაზონში. 24 თვიანი დაკვირვების ბოლოსათვის გამოვლინდა GLS-ის საშუალო ჯგუფური მაჩვენებლის კლება საწყისი მონაცემიდან 3.34-ით და საშუალოდ შეადგინა -18.0%(SD-2.6), ხოლო ქიმოთერაპიის პირველი დოზის ექსპოზიციაზე (T1)- კლება საწყისი მონაცემიდან 1.21-ით და საშუალოდ შეადგინა -20.2%(SD-3.0). GLS-ის საშუალო ჯგუფური მაჩვენებელი 2 წლიანი კვლევის განმავლობაში ყველა ვიზიტზე დარჩა ნორმის დიაპაზონში. ამასთანავე, GLS -ის მინიმალური ჯგუფური მაჩვენებლის შემცირება პათოლოგიურ ნიშნულამდე აღინიშნა უკვე T1-ზე GLS min- (-)10.2%, პიკური შემცირება გამოვლინდა T4-ზე GLS min - (-) 7.8%, რის შემდეგაც აღინიშნა დადებითი დინამიკა, რაც სავარაუდოდ უკავშირდება დროულად დაწყებულ ოპტიმალურ კარდიოპროტექციულ თერაპიას, თუმცა კვლევის ბოლოს მაინც დარჩა პათოლოგიურ დიაპაზონში GLS min - (-)11.9% (იხ. ცხრილი 8.).

ცხრილი 8. GLS-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე.

GLS,	Baseline	1mth	2 mths	3 mths	6 mths	9 mths	12 mths	24 mths
Mean	-21.4	-20.2	-19.6	-19.0	-18.5	-18.4	-18.4	-18.0
SD	2.7	3.0	3.3	3.5	3.8	3.3	2.9	2.6
Median	21.3	19.9	19.7	19.1	18.8	18.4	18.4	17.6
Min	16.2	10.2	8.9	9.5	7.8	8.0	10.6	11.9
Max	25.9	24.9	24.5	24.0	23.8	23.9	23.8	22.7
Comparison with Baseline Value								
Difference		1.21	1.76	2.40	2.92	2.93	2.95	3.34
95CI Lower		0.94	1.39	1.94	2.33	2.48	2.60	2.98
95CI Upper		1.48	2.14	2.85	3.50	3.39	3.30	3.70
Paired t-test		8.99	9.38	10.53	9.91	12.76	16.87	18.54
Df		73	73	73	73	73	73	73
Sig (2-tailed)		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

გრაფიკი 12. -ში მოცემულია GLS mean-ის საშუალო ჯგუფური მაჩვენებლის დინამიკა 2 წლიანი კვლევის განმავლობაში

გრაფიკი 12. GLS-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე.



GLS-ის საერთო ჯგუფური მაჩვენებლების ცვლილებები ბაზალური მაჩვენებლიდან კვლევის ყველა ვიზიტზე პროგრესირებდა (იხ.ცხრილი 9.).

ცხრილი 9. ბაზალური მაჩვენებლიდან GLS-ის ცვლილების მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე.

Change from basal value	1mth	2 mths	3 mths	6 mths	9 mths	12 mths	24 mths
Mean	1.2	1.8	2.4	2.9	2.9	3.0	3.3
SD	1.2	1.6	2.0	2.5	2.0	1.5	1.5
Median	1.0	1.3	1.7	2.0	2.3	2.5	3.1
Min	0.1	0.1	0.5	0.6	0.8	0.4	-0.2
Max	7.8	9.1	9.9	12.3	9.5	7.3	9.2

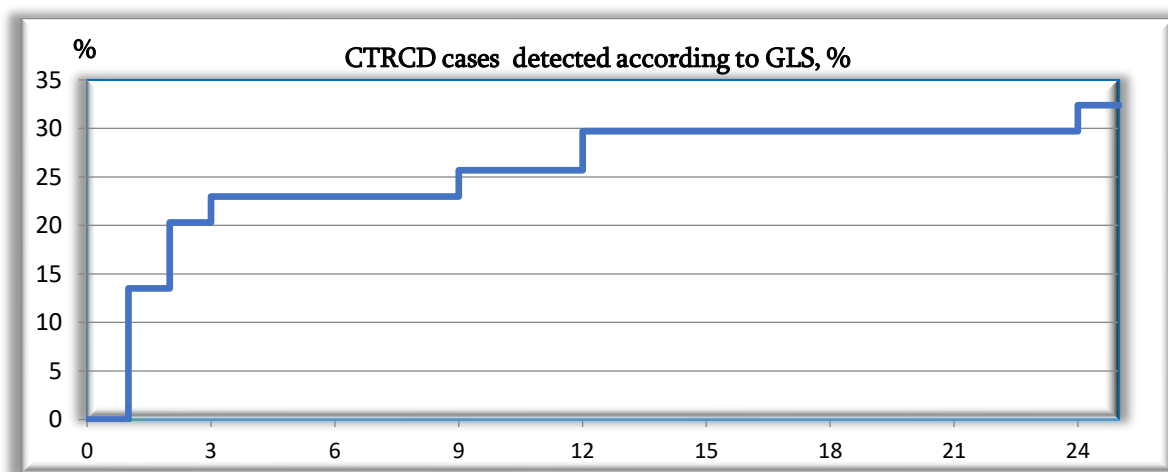
GLS-მა დაიწყო დაქვეითება და კარდიოტოქსიურობის მაჩვენებელს მიაღწია ანტრაციკლინის პირველი დოზის ექსპოზიციიდან ერთი თვის შემდეგ (T1) კოჰორტის 13.5%-ში (n=10), რაც წარმოადგენდა კვლევის საბოლოო ვიზიტზე გამოვლენილი CTRCD-ის მქონე პაციენტების 37%-ს ($p<0.000$). GLS-ის მაჩვენებლის ცვლილებები(კლება) პროგრესულად მატულობდა მთელი კვლევის განმავლობაში, პიკს მიაღწია კვლევის ბოლოს (იხ. ცხრილი 10.).

ცხრილი 10. კვლევის თითოეულ ვიზიტზე GLS-ის აბსოლიტური მაჩვენებლისა ($GLS<(-)16\%$) და ბაზალური მაჩვენებლიდან მისი ცვლილების ($\Delta GLS \geq 15\%$) მიხედვით გამოვლენილი CTRCD-ის შემთხვევათა რაოდენობა

Cardiotoxicity cases	1mth	2 mths	3 mths	6 mths	9 mths	12 mths	24 mths
n=	10	15	17	19	21	24	27
%	13.5%	20.3%	23.0%	25.6%	28.4%	32.4%	36.5%

2 წლიანი კვლევის განმავლობაში ჩვენ შევისწავლეთ კვლევის თითოეულ ვიზიტზე GLS-ის აბსოლუტური მაჩვენებლისა ($GLS < (-)16\%$) და ბაზალური მაჩვენებლიდან მისი ცვლილების ($\Delta GLS \geq 15\%$) მიხედვით გამოვლენილი კარდიოტოქსიურობის შემთხვევათა დადგომის კაპლან-მაიერის მრუდი, რომლის მიხედვით GLS-ის მიხედვით კარდიოტოქსიურობის გამოვლენა იწყება ქიმიოთერაპიის პირველი დოზის ექსპოზიციიდან პირველივე თვეზე, პიკით 2 წელზე (იხ. გრაფიკი 13.).

გრაფიკი 13. კვლევის თითოეულ ვიზიტზე გლობალური სიგრძივი დეფორმაციის აბსოლუტური მაჩვენებლისა ($GLS < (-)16\%$) და საწყისი მაჩვენებლიდან მისი ცვლილების ($\Delta GLS \geq 15\%$) მიხედვით გამოვლენილი CTRCD-ის შემთხვევათა დადგომის კაპლან-მაიერის მრუდი



მიტრალური ანულარული პიკური სისტოლური სიჩქარე (S') შეიძლება გაიზომოს LV-ის ენდოკარდიუმის სუბოპტიმალური ვიზუალიზაციის დროსაც, ამიტომ 2 წლიანი დაკვირვების განმავლობაში დავინტერესდით S'-ის ანალიზით LV-ის სისტოლური ცვლილების შესაფასებლად. 24 თვიანი დაკვირვების ბოლოსათვის მთლიან საკვლევ ჯგუფში გამოვლინდა S'mean-ის კლება საწყისი მონაცემიდან 1.95-ით და საშუალოდ შეადგინა 10.8cm/sec(SD-2.5). ქიმიოთერაპიის პირველ დოზაზე აღინიშნა S'mean-ის კლება საწყისი მონაცემიდან 0.40-ით და საშუალოდ შეადგინა 12.3cm/sec(SD-2.7). ხოლო ქიმიოთერაპიის ბოლოს S'mean-ის კლება საწყისი მონაცემიდან 1.32-ით და საშუალოდ შეადგინა 11.4cm/sec(SD-2.8). მთლიან საკვლევ ჯგუფში აღინიშნა S'mean ბაზალური მაჩვენებლიდან პროგრესული კლება პიკით 1 წელზე. S'-ის საშუალო ჯგუფური მაჩვენებელი 2 წლიანი კვლევის განმავლობაში ყველა ვიზიტზე დარჩა ნორმის დიაპაზონში. ხოლო S'-ის მინიმალური მაჩვენებლის

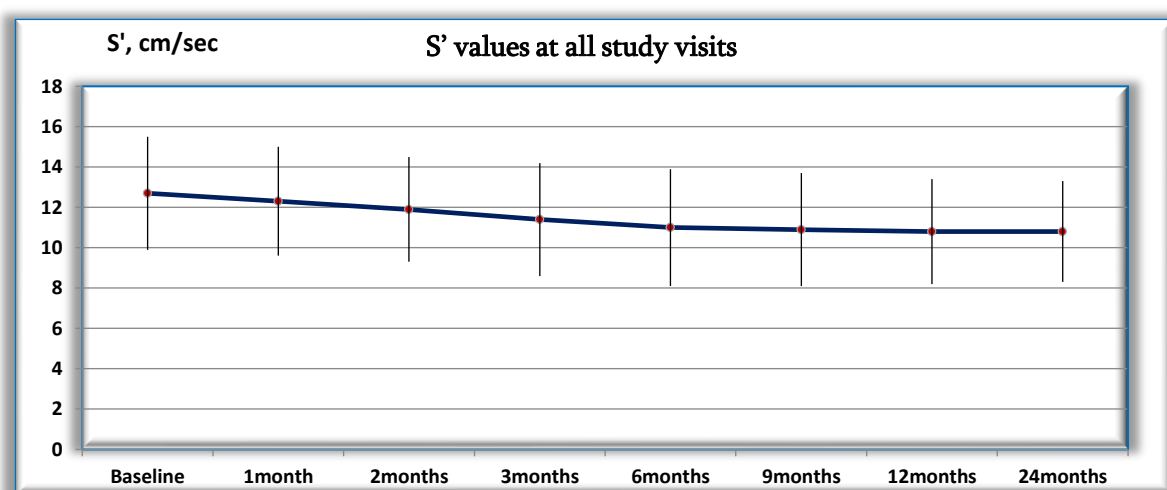
შემცირება ნორმის ქვემოთ აღინიშნა უკვე T1-ზე და შეადგნა 9.4cm/sec. პიკური პათოლოგიური შემცირება გამოვლინდა T3-ზე 4.4cm/sec, რის შემდეგაც აღინიშნა დადებითი დინამიკა, რაც სავარაუდოდ უკავშირდება დროულად დაწყებულ ოპტიმალურ კარდიოპროტექციულ თერაპიას, თუმცა კვლევის ბოლოს მაინც დარჩა პათოლოგიურ დიაპაზონში 5.8cm/sec (იხ. ცხრილი 11.)

ცხრილი 11. მოყვანილია S'-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე.

S', cm/sec	Baseline	1mth	2 mths	3 mths	6 mths	9 mths	12 mths	24 mths
Mean	12.7	12.3	11.9	11.4	11.0	10.9	10.8	10.8
SD	2.8	2.7	2.6	2.8	2.9	2.8	2.6	2.5
Median	11.5	10.8	10.5	10.0	9.9	9.8	9.7	9.8
Min	9.5	9.4	8.8	4.4	4.7	4.6	5.8	5.8
Max	17.3	16.7	16.5	16.2	15.9	16.6	16.7	16.9
Comparison with Baseline Value								
Difference		0.40	0.80	1.32	1.74	1.83	1.91	1.95
95%CI Lower		0.27	0.57	0.98	1.29	1.38	1.47	1.52
95%CI Upper		.53	1.02	1.65	2.19	2.27	2.35	2.38
Paired t-test		6.20	7.09	7.87	7.71	8.17	8.73	9.05
df		73	73	73	73	73	73	73
Sig (2-tailed)		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

გრაფიკი 14.-ში მოცემულია S' mean-ის დინამიკა კვლევის ყველა ვიზიტზე

გრაფიკი 14. S'-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე



ცხრილში 12.-ში მოყვანილია ბაზალური მაჩვენებლიდან S'-ის ცვლილების მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე.

ცხრილი 12. ბაზალური მაჩვენებლიდან S'-ის ცვლილების მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე.

Change from basal value	1mth	2 mths	3 mths	6 mths	9 mths	12 mths	24 mths
Mean	0.4	0.8	1.3	1.7	1.8	1.9	1.9
SD	0.6	1.0	1.4	1.9	1.9	1.9	1.9
Median	0.2	0.6	0.9	1.2	1.3	1.5	1.7
Min	0.0	0.0	0.1	0.0	-0.3	-0.3	-0.4
Max	3.2	5.8	8.0	10.8	10.5	10.1	8.4

საკვლევ პოპულაციაში ჩვენ ასევე გავანალიზეთ S'-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე გამოვლენილი კარდიოტოქსიურობის მიხედვით დაყოფილ ქვეჯგუფებში (CTRCD–Yes(n=10)vs.CTRCD–No(n=64)).კვლევის თითოეულ ვიზიტზე S'-ის მაჩვენებლები ჯგუფებს შორის სარწმუნოდ განსხვავდებიან ერთმანეთისგან ($p<0.05$). არაკარდიოტოქსიურ პაციენტებში S'-მა მთელი კვლევის განმავლობაში აჩვენა კლების ტენდენცია, პიკით 2 წელზე, თუმცა დარჩა ნორმის დიაპაზონში. ქიმიოთერაპიის პირველი დოზის ექსპოზიციაზე(T1) ორივე ჯგუფში S' დარჩა ნორმის ფარგლებში,თუმცა CTRCT პაციენტებში უფრო დაბალი იყო. ქიმიოთერაპიის ბოლოს მხოლოდ CTRCT ჯგუფში აღინიშნა S'-ის პათოლოგიური შემცირება, პიკს მიაღწია T4-ზე, შემდგომი მცირე დადებითი დინამიკით, რაც სავარაუდოდ უკავშირდება დროულად დაწყებულ ოპტიმალურ კარდიოპროტექტორულ თერაპიას, თუმცა კვლევის ბოლომდე S' დარჩა ნორმის ქვემოთ(იხ. ცხრილი 13.).

ცხრილი 13. S'-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე CTRCD-ის მიხედვით დაყოფილ ქვეჯგუფებში CTRCD – Yes (n=10) vs. CTRCD– No (n=64)

Visits	CTRCD–Yes	CTRCD – No	Levene's test for equality of variances F-test	p	Independent t-test	p
	Mean (SD) n=10	Mean (SD) n=64				
T1 (1 month)	10.35 (1.93) n=10	12.63 (2.63) n=64	10.53	.002	2.63	.011
T2 (2 months)	9.91 (1.29) n=15	12.63 (2.55) n=59	29.95	.000	3.70	.000
T3 (3 months)	8.69 (1.79) n=17	12.21 (2.51) n=57	12.78	.001	5.39	.000
T4 (6 months)	7.67 (1.69) n=17	11.96 (2.39) n=57	8.49	.005	6.89	.000
T5 (9 months)	8.38 (2.17) n=21	11.89 (2.42) n=53	4.11	.046	5.79	.000
T6 (12months)	8.61 (1.69)	11.86 (2.34)	10.58	.002	6.08	.003

	n=24	n=50				
T7 (24months)	9.14 (1.74)	11.71 (2.33)	9.20	.003	4.98	.000
	n=27	n=47				

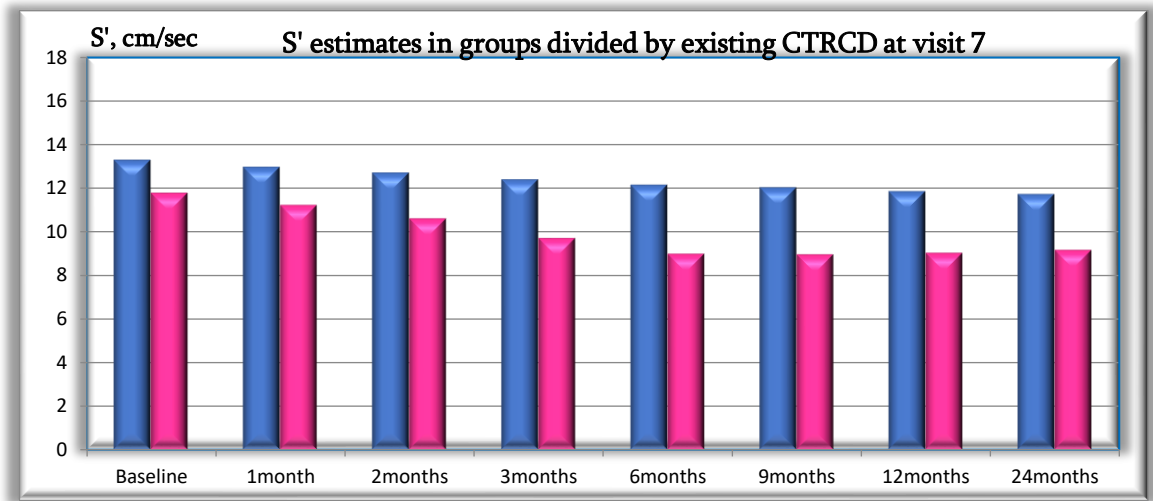
მე-7-ე ვიზიტზე საკვლევი ჯგუფი დაიყო ორ ქვეჯგუფად (კარდიოტოქსიურობის არსებობის მიხედვით) და შედარდა კვლევის ყველა ვიზიტზე S'-ის მაჩვენებლების დინამიკა ამ ქვეჯგუფებში. კვლევის ვიზიტებზე S'-ის მაჩვენებლები ჯგუფებს შორის სარწმუნოდ განსხვავდებიან ერთმანეთისგან ($p<0.05$). არაკარდიოტოქსიურ პაციენტებში S'-მა მთელი კვლევის განმავლობაში აჩვენა კლების ტენდენცია, პიკით 2 წელზე, თუმცა დარჩა ნორმის დიაპაზონში. S'-ის პათოლოგიური შემცირება აღინიშნა მხოლოდ CTRCT ჯგუფში და პირველად გამოვლინდა ქიმიოთერაპიის ბოლოს(T3), პიკს მიაღწია T4-ზე, შემდგომი მცირე დადებითი დინამიკით, რაც სავარაუდოდ უკავშირდება დროულად დაწყებულ ოპტიმალურ კარდიოპროტექტორულ თერაპიას, თუმცა კვლევის ბოლომდე S' დარჩა ნორმის ქვევით (იხ. ცხრილი 14.).

ცხრილი 14. S'-ის მაჩვენებლები კვლევის მე-7-ე ვიზიტზე CTRCD-ის მიხედვით დაყოფილ ჯგუფებში

Visits	CTRCD-Yes (n=27)	CTRCD-No (n=47)	Levene's test for equality of variances F-test	p	Indepe ndent t- test	p
	Mean (SD)	Mean (SD)				
ბაზალური	11.75 (2.49)	13.28 (2.79)	3.80	.055	2.35	.021
T1(1თვის შემდეგ)	11.20 (2.11)	12.96 (2.74)	12.39	.001	2.89	.005
T 2 (2 თვის შემდეგ)	10.58 (1.73)	12.69 (2.65)	23.90	.000	3.69	.000
T 3 (3 თვის შემდეგ)	9.68 (2.20)	12.39 (2.61)	11.76	.001	4.55	.000
T 4 (6 თვის შემდეგ)	8.97 (2.42)	12.13 (2.48)	3.45	.067	5.31	.000
T 5 (9 თვის შემდეგ)	8.93 (2.25)	12.02 (2.50)	3.70	.058	5.29	.000
T 6(12თვის შემდეგ)	9.01 (1.94)	11.84 (2.43)	7.12	.009	5.16	.000
T 7(24თვის შემდეგ)	9.14 (1.74)	11.71 (2.33)	9.20	.003	4.98	.000

გრაფიკი 15.-ზე მოცემულია კვლევის მე-7-ე ვიზიტზე CTRCD არსებობის მიხედვით დაყოფილ ქვეჯგუფებში S'-ის მაჩვენებლების დინამიკა კვლევის ყველა ვიზიტზე.

გრაფიკი 15. S'-ის მაჩვენებლები კვლევის მე-7-ე ვიზიტზე CTRCD-ის მიხედვით დაყოფილ ჯგუფებში



GLS არის LV-ის ყველა სეგმენტის სიგრძივი დეფორმაციის პიკური მნიშვნელობების საშუალო მაჩვენებელი, ამიტომ ჩვენ დავინტერესდით სეგმენტური სიგრძივი დეფორმაციის (SLS) შესწავლითაც. 24 თვიანი კვლევის განმავლობაში ჩვენ გავაანალიზეთ LV-ის 18-ვე სეგმენტის SLS ცვლილებების დინამიკა როგორც მთლიან საკვლევ კოჰორტაში (n=74), ასევე CTRCD-ის მიხედვით გამოყოფილ ქვეჯგუფებში. ჩვენმა კვლევამ აჩვენა სიგრძივი დეფორმაციის რეგიონალური და სეგმენტური განსხვავებები.

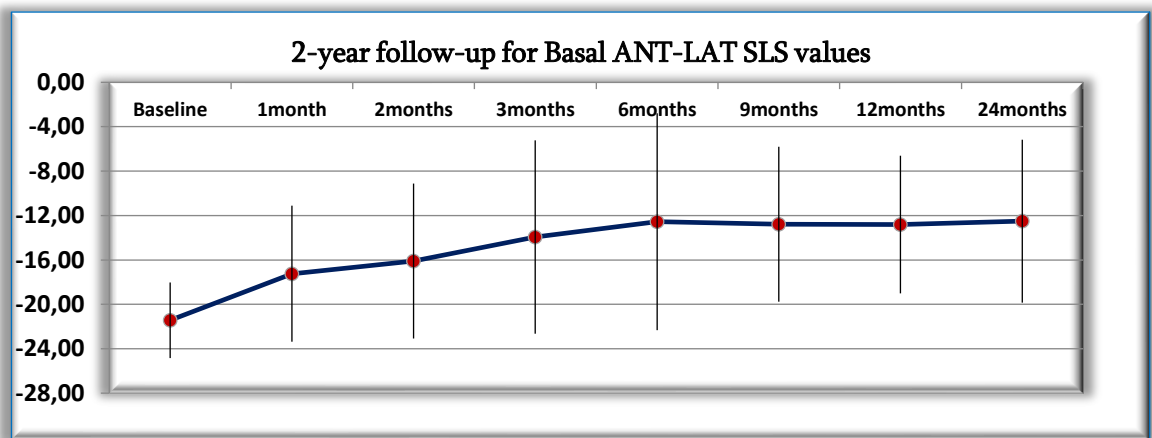
24 თვიანი დაკვირვების ბოლოსათვის მთლიან საკვლევ ჯგუფში გამოვლინდა წინა-ლატერარული ბაზალური(ANT-LAT Basal) სეგმენტის SLS-ის საშუალო მაჩვენებლების კლება საწყისი მონაცემიდან 8.93-ით და საშუალოდ შეადგინა (-)12.50%(SD-7.34). ხოლო T1-ზე განიცადა კლება საწყისი მონაცემიდან 4.19-ით და საშუალოდ შეადგინა (-)17.24% (SD-6.12). მისმა საშუალო ჯგუფურმა მაჩვენებელმა 2 წლიანი კვლევის განმავლობაში უკვე ქიმიოთერაპიის პირველივე დოზაზე განიცადა 15%-იანი შემცირება, ხოლო ქიმიოთერაპიის ბოლოს მიაღწია აბსოლიტურ პათოლოგიურ დიაპაზონს(-)13.94%, პიკით 2 წელზე. მინიმალური მაჩვენებლის შემცირება აბსოლიტურ პათოლოგიურ ნიშნულამდე აღინიშნა უკვე T1-ზე (-)10.90%, პიკური პათოლოგიური შემცირება გამოვლინდა T3-ზე (-) 3.08%, რის შემდეგაც აღნიშნა დადებითი დინამიკა, თუმცა კვლევის ბოლოს მაინც დარჩა პათოლოგიურ დიაპაზონში (-) 10.6% (იხ. ცხრილი 15.).

ცხრილში 15. ANT-LAT Basal SLS-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე

ANT-LAT Basal	Baseline	1mth	2 mths	3 mths	6 mths	9 mths	12 mths	24 mths
Mean	-21.43	-17.24	-16.11	-13.94	-12.56	-12.78	-12.82	-12.50
SD	3.41	6.12	6.98	8.72	9.77	6.98	6.20	7.34
Median	-21.20	-17.55	-16.95	-16.05	-15.40	-15.00	-14.65	-14.80
Min	-16.80	-10.90	-7.5	-3.80	-7.60	-9.60	-12.60	-10.60
Max	-28.40	-28.40	-28.40	-24.80	-24.80	-24.00	-24.00	-23.00
Comparison with Baseline Value								
Difference		4.19	5.33	7.49	8.88	8.66	8.62	8.93
95CI Lower		3.02	3.93	5.69	6.78	7.17	7.23	7.21
95CI Upper		5.37	6.72	9.29	10.97	10.14	10.00	10.65
Paired t-test		7.11	7.61	8.30	8.45	11.60	12.41	10.35
df		73	73	73	73	73	73	73
Sig (2-tailed)		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

გრაფიკი 16.-ში მოცემულია წინა-ლატერალური ბაზალური სეგმენტის SLS-ის დინამიკა 24 თვიანი დაკვირვების განმავლობაში.

გრაფიკი 16. ANT-LAT Basal სეგმენტის SLS-ის დინამიკა 24 თვიანი დაკვირვების განმავლობაში



ცხრილში 16. მოყვანილია წინა-ლატერალური შუა (ANT-LAT Mid) სეგმენტის სიგრძივი დეფორმაციის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე. გამოვლინდა მისი საშუალო ჯგუფური მაჩვენებლის კლება საწყისი მონაცემიდან 10.84-ით და საშუალოდ შეადგინა -10.77(SD-9.23). მისმა საშუალო ჯგუფურმა მაჩვენებელმა 2 წლიანი კვლევის განმავლობაში უკვე ქიმიოთერაპიის პირველივე დოზაზე განიცადა 15%-იანი შემცირება, ხოლო ქიმიოთერაპიის მეორე დოზაზე მიაღწია აბსოლუტურ პათოლოგიურ დიაპაზონს(-)15.42%, პიკით 1 წელზე. მინიმალური მაჩვენებლის შემცირება პათოლოგიურ ნიშნულამდე აღინიშნა უკვე T1-ზე (-)15.10%, პიკური 89

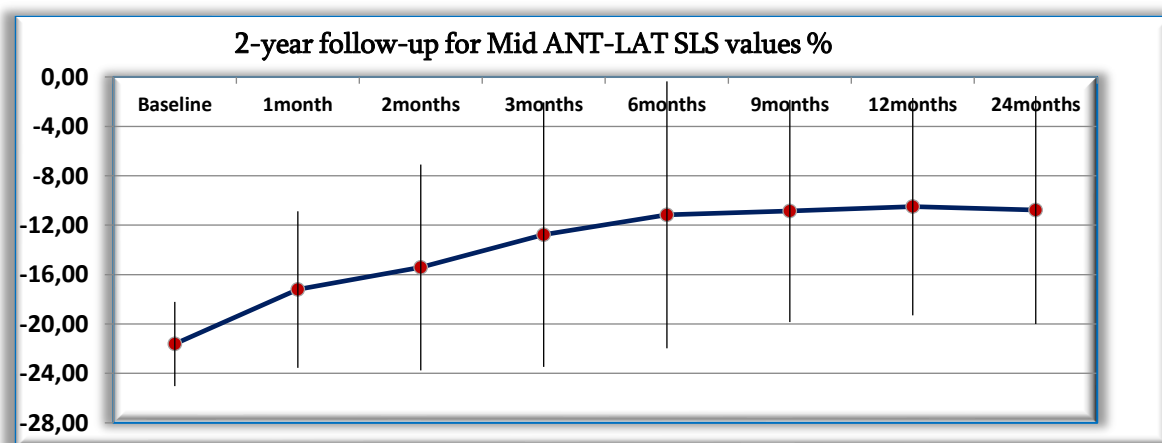
პათოლოგიური შემცირება გამოვლინდა T3-ზე (+)3.8%, რის შემდეგაც აღნიშნა დადებითი დინამიკა, თუმცა კვლევის ბოლოს მაინც დარჩა პათოლოგიურ დიაპაზონში (-)10.77% .

ცხრილი 16. ANT-LAT Mid SLS-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე

ANT-LAT Mid	Baseline	1mth	2 mths	3 mths	6 mths	9 mths	12 mths	24 mths
Mean	-21.61	-17.21	-15.42	-12.75	-11.16	-10.84	-10.49	-10.77
SD	3.41	6.32	8.33	10.70	10.80	8.99	8.79	9.23
Median	-21.10	-16.80	-16.25	-15.30	-14.30	-12.75	-12.00	-12.85
Min	-26.20	-15.10	-4.90	3.8	3.7	1.4	1.52	-1.5
Max	-31.10	-29.00	-27.00	-26.30	-24.80	-23.10	-22.30	-22.50
Comparison with Baseline Value								
Difference		4.40	6.19	8.86	10.45	10.77	11.12	10.84
95CI Lower		3.09	4.40	6.50	7.95	8.66	9.02	8.61
95CI Upper		5.71	7.98	11.21	12.95	12.88	13.21	13.08
Paired t-test		6.69	6.88	7.49	8.33	10.16	10.57	9.68
df		73	73	73	73	73	73	73
Sig (2-tailed)		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

გრაფიკი17.-ში მოცემულია წინა-ლატერალური შუა სეგმენტის SLS-ის დინამიკა 24 თვიანი დაკვირვების განმავლობაში.

გრაფიკი 17. ANT-LAT Mid სეგმენტის SLS-ის დინამიკა 24 თვიანი დაკვირვების განმავლობაში



24 თვიანი დაკვირვების ბოლოსათვის მთლიან საკვლევ ჯგუფში გამოვლინდა წინა-ლატერალური აპიკალური (ANT-LAT Apical) სეგმენტის SLS-ის საშუალო ჯგუფური მაჩვენებლის კლება საწყისი მონაცემიდან 1.61-ით და საშუალოდ შეადგინა (-) 20.01%(SD-3.98). მისი საშუალო ჯგუფური მაჩვენებლი მთელი 2 წლიანი კვლევის

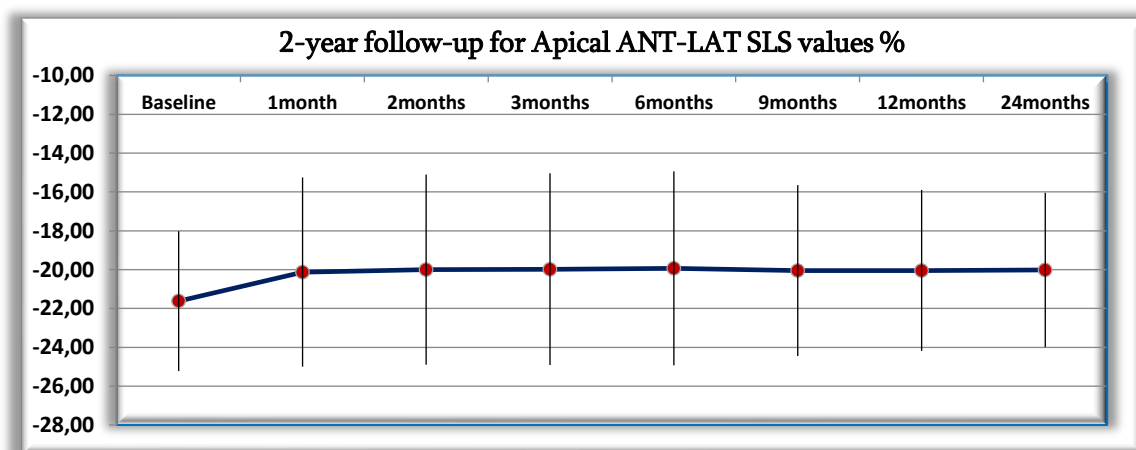
განმავლობაში დარჩა ნორმის დიაპაზონში. წინა-ლატერალური აპიკალური სეგმენტის მინიმალური მაჩვენებლი შემცირება პათოლოგიურ ნიშნულამდე აღინიშნა უკვე T1-ზე (-)15.22%, პიკური პათოლოგიური შემცირება გამოვლინდა T4-ზე (-)14.94%, რის შემდეგაც აღნიშნა დადებითი დინამიკა, თუმცა კვლევის ბოლოს დაუბრუნდა ნორმალურ დიაპაზონს (-)16.03%(იხ. ცხრილი 17.).

ცხრილი 17. ANT-LAT Apical SLS-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე.

ANT-LAT Mid	Baseline	1mth	2 mths	3 mths	6 mths	9 mths	12 mths	24 mths
Mean	-21.62	-20.12	-20.00	-19.98	-19.93	-20.05	-20.04	-20.01
SD	3.60	4.88	4.89	4.94	5.00	4.41	4.15	3.98
Median	-21.05	-20.20	-20.20	-20.05	-20.05	-20.10	-20.00	-19.85
Max	-30.90	-25.90	-30.90	-30.70	-30.97	-30.70	-30.60	-30.60
Min	-16.00	-15.22	-15.10	-15.10	-14.94	-15.64	-15.89	-16.03
Comparison with Baseline Value								
Difference		1.50	1.62	1.64	1.69	1.57	1.58	1.61
95CI Lower		.66	.72	.74	.78	.83	.90	.95
95CI Upper		2.33	2.53	2.55	2.59	2.31	2.25	2.27
Paired t-test		3.56	3.58	3.61	3.70	4.24	4.66	4.86
df		73	73	73	73	73	73	73
Sig (2-tailed)		0.001	0.001	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

გრაფიკი 18.-ში მოცემულია წინა-ლატერალური აპიკალური სეგმენტის SLS-ის საშუალო ჯგუფური მაჩვენებლის დინამიკა 24 თვიანი დაკვირვების განმავლობაში.

გრაფიკი 18. ANT-LAT Apical სეგმენტის SLS-ის დინამიკა 24 თვიანი დაკვირვების განმავლობაში



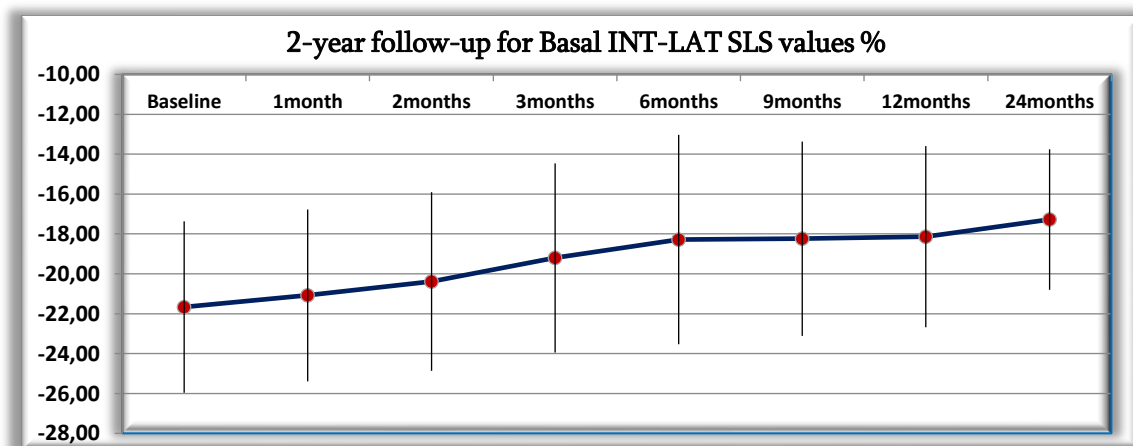
24 თვიანი დაკვირვების ბოლოსათვის მთლიან საკვლევ ჯგუფში გამოვლინდა ქვედა-ლატერარული ბაზალური (INF-LAT Basal) SLS-ის საშუალო მაჩვენებლის კლება საწყისი მონაცემიდან 4.39-ით და საშუალოდ შეადგინა (-)17.28%(SD-3.52), მთელი 2 წლიანი კვლევის განმავლობაში საშუალო ჯგუფური მაჩვენებელი განიცდიდა კლების ტენდენციას, თუმცა დარჩა ნორმის დიაპაზონში. მინიმალური მაჩვენებლის შემცირება აბსოლიტურ პათოლოგიურ ნიშნულამდე აღინიშნა უკვე T1-ზე (-)13.30%, პიკური პათოლოგიური შემცირება გამოვლინდა T4-ზე (-)2.30%, რის შემდეგაც აღნიშნა დადებითი დინამიკა, თუმცა კვლევის ბოლოს მაინც დარჩა პათოლოგიურ დიაპაზონში (-)10.6% (იხ. ცხრილი 18.).

ცხრილი 18. INF-LAT Basal SLS-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე

INF-LAT Basal	Baseline	1mth	2 mths	3 mths	6 mths	9 mths	12 mths	24 mths
Mean	-21.66	-21.08	-20.38	-19.20	-18.28	-18.24	-18.14	-17.28
SD	4.30	4.31	4.48	4.74	5.25	4.88	4.55	3.52
Median	-20.75	-20.45	-20.15	-19.20	-18.05	-18.30	-17.90	-16.35
Max	-34.20	-32.20	-31.80	-31.60	-31.60	-31.60	-31.60	-28.90
Min	-16.10	-13.30	-9.20	-5.30	-2.30	-8.90	-8.90	-9.80
Comparison with Baseline Value								
Difference		0.58	1.28	2.46	3.38	3.43	3.53	4.39
95CI Lower		.20	.73	1.76	2.47	2.62	2.72	3.59
95CI Upper		.97	1.83	3.17	4.29	4.23	4.33	5.19
Paired t-test		3.03	4.62	7.00	7.40	8.47	8.76	10.93
df		73	73	73	73	73	73	73
Sig (2-tailed)		0.003	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

გრაფიკი 19.-ში მოცემულია ქვედა-ლატერარული ბაზალური სეგმენტის SLS-ის საშუალო ჯგუფური მაჩვენებლის დინამიკა 24 თვიანი დაკვირვების განმავლობაში.

გრაფიკი 19. INF-LAT Basal სეგმენტის SLS-ის დინამიკა 24 თვიანი დაკვირვების განმავლობაში.



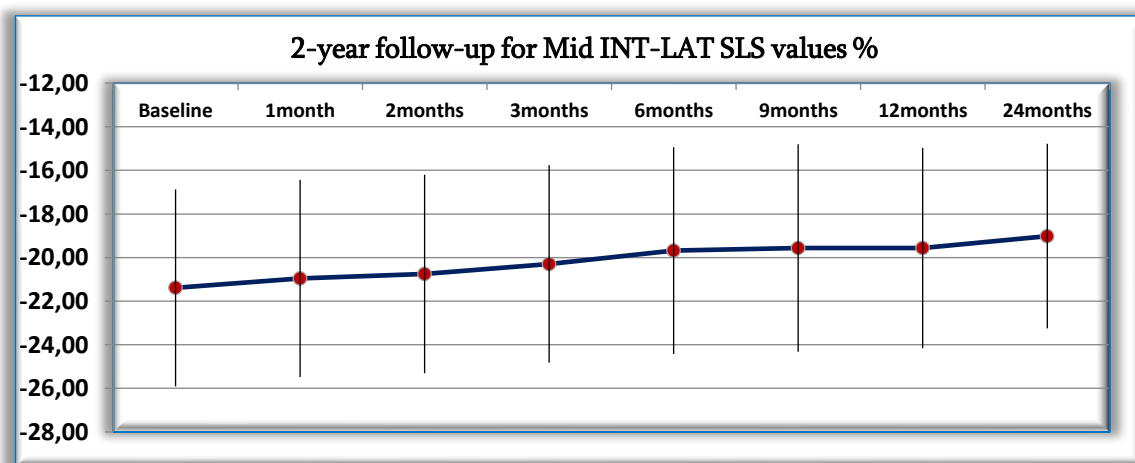
2 წლიანი დაკვირვების ბოლოსათვის მთლიან საკვლევ ჯგუფში გამოვლინდა ქვედა-ლატერალური შუა SLS-ის საშუალო ჯგუფური მაჩვენებლის კლება საწყისი მონაცემიდან 2.37-ით და საშუალოდ შეადგინა (-)19.02% (SD-4.24). მინიმალურმა მაჩვენებლმა პათოლოგიურ ნიშნულს მიაღწია T2-ზე (-)12.00%, პიკური პათოლოგიური შემცირება გამოვლინდა T5-ზე (-)8.20%, რის შემდეგაც აღინიშნა დადებითი დინამიკა, თუმცა კვლევის ბოლოს მაინც დარჩა პათოლოგიურ დიაპაზონში (-)11.50% (იხ. ცხრილი 19.).

ცხრილი 19. INF-LAT Mid -ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე.

INF-LAT Mid	Baseline	1mth	2 mths	3 mths	6 mths	9 mths	12 mths	24 mths
Mean	-21.39	-20.96	-20.75	-20.29	-19.67	-19.57	-19.56	-19.02
SD	4.52	4.52	4.55	4.53	4.74	4.76	4.60	4.24
Median	-20.85	-20.60	-20.05	-20.00	-19.20	-19.05	-18.75	-18.30
Max	-33.50	-33.50	-33.50	-33.50	-33.30	-33.00	-33.00	-33.00
Min	-16.80	-12.00	-12.00	-11.50	-9.70	-8.20	-9.60	-11.50
Comparison with Baseline Value								
Difference		0.43	0.64	1.10	1.71	1.82	1.83	2.37
95%CI Lower		.21	.35	.76	1.16	1.25	1.27	1.86
95%CI Upper		.65	.93	1.43	2.27	2.39	2.39	2.88
Paired t-test		3.91	4.37	6.46	6.14	6.34	6.52	9.29
df		73	73	73	73	73	73	73
Sig (2-tailed)		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

გრაფიკი 20. ასახავს უკანა-ლატერალური შუა სეგმენტის SLS-ის დინამიკა 24 თვიანი დაკვირვების განმავლობაში.

გრაფიკი 20. INF-LAT Mid სეგმენტის SLS-ის დინამიკა 24 თვიანი დაკვირვების განმავლობაში



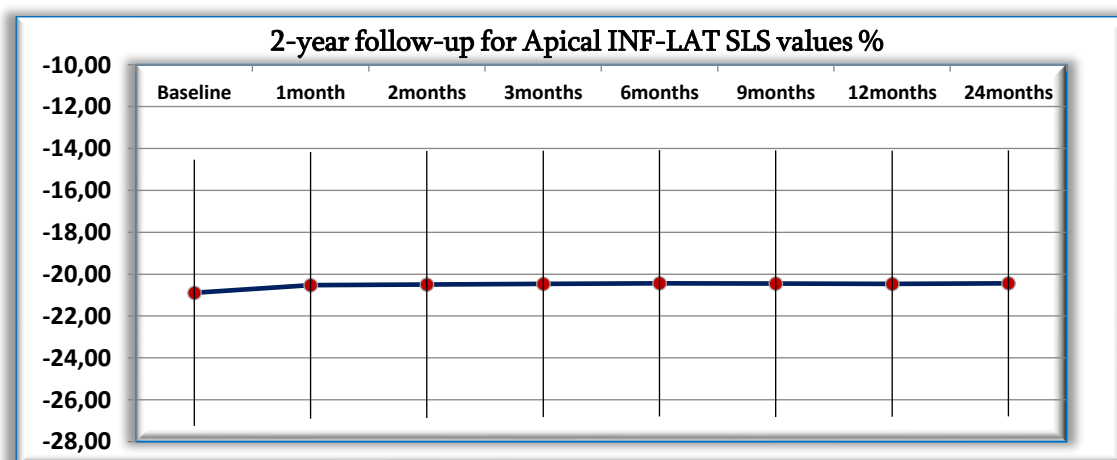
2 წელზე მთელ საკვლევ კოჰორტაში გამოვლინდა უკანა-ლატერალური აპიკალური სეგმენტის SLS-ის საშუალო ჯგუფური მაჩვენებლის კლება საწყისი მონაცემიდან 0.45-ით, საშუალოდ შეადგინა -20.46%(SD-6.36). საწყისი მაჩვენებლიდან ცვლილება ყველა ვიზიტზე იყო მინიმალური, ხოლო 2 წლის განმავლობაში მისი ყველა მაჩვენებელი საკვლევ პოპულაციაში დარჩა ნორმის ფარგლებში (იხ ცხრილი 20.).

ცხრილი 20. INF-LAT Apical SLS-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე

INF-LAT Apical	Baseline	1mth	2 mths	3 mths	6 mths	9 mths	12 mths	24 mths
Mean	-21.32	-20.89	-20.53	-20.50	-20.46	-20.44	-20.46	-20.46
SD	4.68	6.36	6.37	6.37	6.37	6.36	6.37	6.36
Median	-20.45	-20.45	-20.10	-20.10	-20.05	-20.05	-20.05	-20.10
Max	-32.70	-32.70	-32.70	-32.70	-32.70	-32.70	-32.70	-32.70
Min	-16.10	-16.00	-16.00	-16.00	-16.00	-16.00	-16.00	-16.00
Comparison with Baseline Value								
Difference		0.36	0.36	0.40	0.43	0.45	0.43	0.45
95CI Lower		.12	.12	.13	.16	.18	.17	.19
95CI Upper		.59	.59	.66	.69	.72	.69	.71
Paired t-test		3.05	3.05	2.95	3.19	3.36	3.28	3.42
df		73	73	73	73	73	73	73
Sig (2-tailed)		0.003	0.003	0.004	0.002	0.001	0.002	0.001

გრაფიკი 21. ასახავს უკანა-ლატერალური აპიკალური სეგმენტის SLS-ის დინამიკას 24 თვიანი დაკვირვების განმავლობაში.

გრაფიკი 21. INF-LAT Apical სეგმენტის SLS-ის დინამიკა 24 თვიანი დაკვირვების განმავლობაში



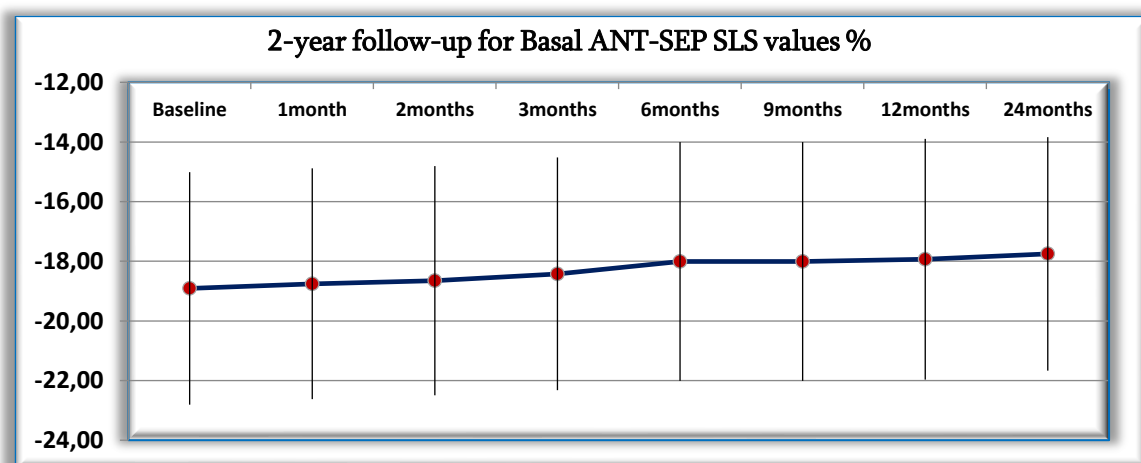
2 წელზე მთლიან საკვლევ ჯგუფში გამოვლინდა წინა-მგიდის ბაზალური SLS-ის საშუალო ჯგუფური მაჩვენებლის კლება საწყისი მონაცემიდან 1.16-ით და საშუალოდ შეადგინა -17.75(SD-3.91). მინიმალურმა ჯგუფურმა მაჩვენებლმა პათოლოგიურ ნიშნულს მიაღწია T1-ზე (-)15.00%, პიკით T4-ზე (-)14.20%, რის შემდეგაც აღნიშნა დადებითი დინამიკა, კვლევის ბოლოს მიაღწია ნორმალურ დიაპაზონს (-)16.30% (იხ. ცხრილი 21.).

ცხრილი 21. ANT-SEP Basal SLS-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე.

ANT-SEP Basal	Baseline	1mth	2 mths	3 mths	6 mths	9 mths	12 mths	24 mths
Mean	-18.91	-18.76	-18.65	-18.42	-18.01	-18.00	-17.94	-17.75
SD	3.90	3.87	3.84	3.90	4.00	4.01	4.04	3.91
Median	-18.85	-18.65	-18.40	-18.00	-17.55	-17.60	-17.80	-17.25
Max	-27.10	-27.10	-27.10	-27.10	-27.10	-27.40	-27.40	-27.40
Min	-16.10	-15.00	-15.00	-15.00	-14.20	-14.20	-14.20	-16.30
Comparison with Baseline Value								
Difference		0.15	0.26	0.49	0.90	0.91	0.98	1.16
95CI Lower		.04	.13	.31	.55	.56	.61	.76
95CI Upper		.27	.39	.67	1.25	1.26	1.34	1.55
Paired t-test		2.71	3.88	5.31	5.13	5.18	5.32	5.82
df		73	73	73	73	73	73	73
Sig (2-tailed)		0.008	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

გრაფიკი 22.-ში მოცემულია წინა-მგიდის ბაზალური სეგმენტის SLS-ის დინამიკა 24 თვიანი დაკვირვების განმავლობაში. საშუალო ჯგუფურმა მაჩვენებელმა განიცადა კლების ტენდენცა მთელი კვლევის განმავლობაში, თუმცა ყველა ვიზიტზე დარჩა ნორმის დიაპაზონში.

გრაფიკი 22. ANT-SEP Basal სეგმენტის SLS-ის დინამიკა 24 თვიანი დაკვირვების განმავლობაში



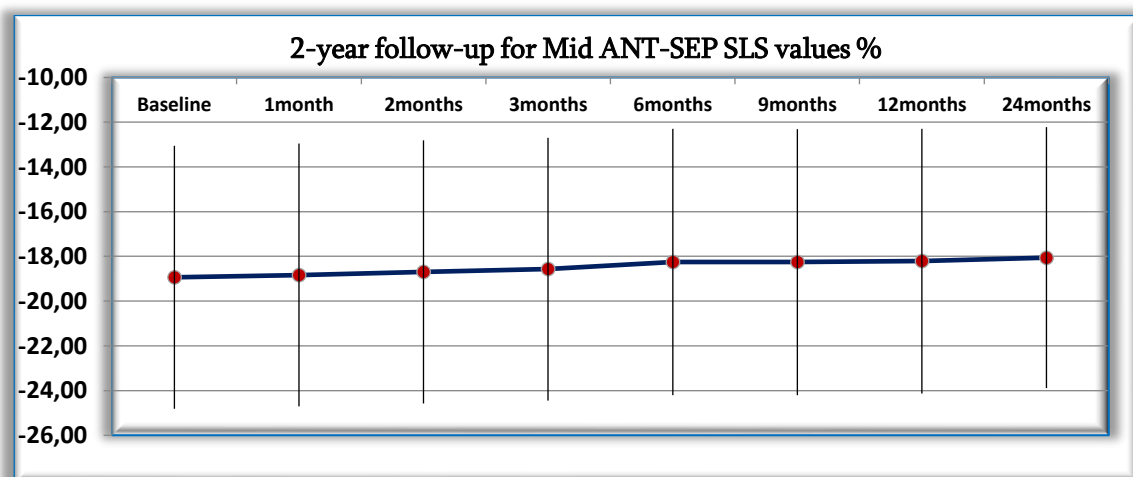
2 წელზე საკვლევ კოჰორტაში გამოვლინდა წინა-ძგიდის შუა სეგმენტის SLS-ის საშუალო ჯგუფური მაჩვენებლის კლება საწყისი მონაცემიდან 0.88-ით და საშუალოდ შეადგინა (-) 18.06% (SD-5.84). მისი ყველა მონაცემი კვლევის ყველა ვიზიტზე დარჩა ნორმის დიაპაზონში(იხ. ცხრილი 22.).

ცხრილი 22. ANT-SEP Mid SLS-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე

ANT-SEP Mid	Baseline	1mth	2 mths	3 mths	6 mths	9 mths	12 mths	24 mths
Mean	-18.94	-18.83	-18.69	-18.57	-18.25	-18.25	-18.21	-18.06
SD	5.88	5.88	5.88	5.87	5.95	5.95	5.92	5.84
Median	-18.65	-18.60	-18.30	-18.30	-18.15	-18.20	-18.15	-18.10
Max	-28.91	-28.78	-28.64	-28.47	-28.40	-28.20	-28.20	-28.20
Min	-21.87	-21.42	-21.40	-21.00	-21.23	-21.40	-21.48	-21.56
Comparison with Baseline Value								
Difference		0.10	0.24	0.36	0.68	0.68	0.72	0.88
95CI Lower		.04	.12	.23	.38	.40	.45	.60
95CI Upper		.16	.36	.50	.98	.96	1.00	1.15
Paired t-test		3.32	3.89	5.43	4.51	4.84	5.30	6.30
df		73	73	73	73	73	73	73
Sig (2-tailed)		0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

წინა-ძგიდის შუა სეგმენტის SLS-ის საშუალო ჯგუფურმა მაჩვენებელმა განიცადა კლების ტენდენცა მთელი კვლევის განმავლობაში, პიკით 2 წელზე, თუმცა ყველა ვიზიტზე დარჩა ნორმის დიაპაზონში (იხ.გრაფიკი 23.).

გრაფიკი 23. ANT-SEP Mid სეგმენტის SLS-ის დინამიკა 24 თვიანი დაკვირვების განმავლობაში.



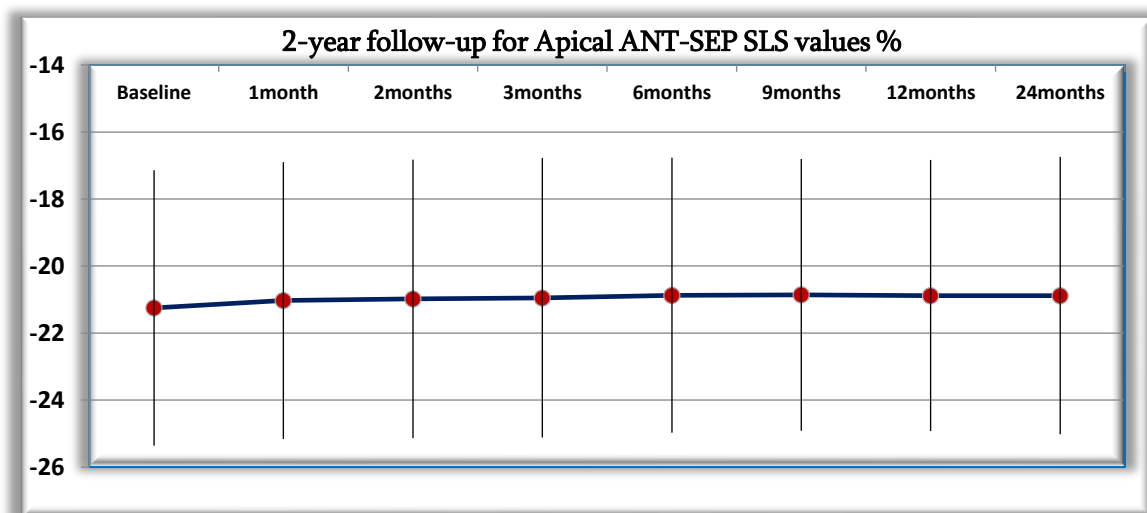
24 თვიანი დაკვირვების ბოლოსათვის მთლიან საკვლევ ჯგუფში გამოვლინდა წინამგიდის აპიკალური სეგმენტის SLS-ის საშუალო ჯგუფური მაჩვენებლის კლება საწყისი მონაცემიდან 0.37-ით და საშუალოდ შეადგინა (-)20.88%(SD-4.14). საწყისი მაჩვენებლიდან მისი ცვლილება ყველა ვიზიტზე მცირეა. მინიმალურმა მაჩვენებლმა პათოლოგიურ ნიშნულს მიაღწია T1-ზე (-)15.90%, პიკით T4-ზე (-)10.00%, რაც შენარჩუნდა კვლევის ბოლომდე (იხ. ცხრილი 23.)

ცხრილი 23. ANT-SEP Apical SLS-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე

ANT-SEP Apical	Baseline	1mth	2 mths	3 mths	6 mths	9 mths	12 mths	24 mths
Mean	-21.25	-21.03	-20.98	-20.95	-20.87	-20.86	-20.88	-20.88
SD	4.11	4.13	4.16	4.17	4.10	4.06	4.05	4.14
Median	-20.50	-20.40	-20.30	-20.25	-20.25	-20.15	-20.00	-20.00
Max	-35.30	-35.00	-35.00	-35.00	-33.00	-32.00	-32.00	-33.00
Min	-16.50	-15.90	-10.50	-10.50	-10.00	-10.00	-10.00	-10.00
Comparison with Baseline Value								
Difference		0.22	0.27	0.30	0.38	0.38	0.37	.37
95CI Lower		.03	.07	.10	.17	.16	.15	.14
95CI Upper		.40	.47	.50	.59	.60	.59	.60
Paired t-test		2.30	2.74	2.94	3.56	3.49	3.34	3.25
df		73	73	73	73	73	73	73
Sig (2-tailed)		0.024	0.008	0.004	0.001	0.001	0.001	0.002

გრაფიკი 24.-ში მოცემულია წინამგიდის შუა სეგმენტის SLS-ის დინამიკა 24 თვიანი დაკვირვების განმავლობაში.

გრაფიკი 24. ANT-SEP Apical სეგმენტის SLS-ის დინამიკა 24 თვიანი დაკვირვების განმავლობაში.



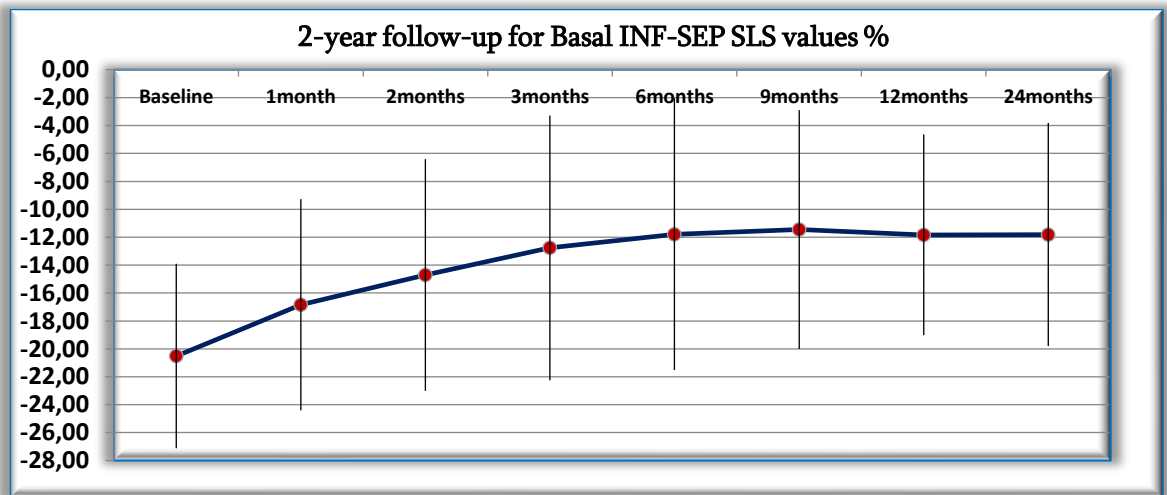
24 თვიანი დაკვირვების ბოლოსათვის მთლიან საკვლევ ჯგუფში გამოვლინდა ქვედა-მგიდის ბაზალური სეგმენტის SLS-ის საშუალო ჯგუფური მაჩვენებლის კლება საწყისი მონაცემიდან 8.71-ით და საშუალოდ შეადგინა -11.81%(SD-7.99), ხოლო უკვე ქიმიოთერაპიის პირველივე დოზის ექსპოზიციაზე განიცადა 15%-იანი შემცირება და ქიმიოთერაპიის მეორე დოზის ექსპოზიციაზე მიაღწია აბსოლუტურ პათოლოგიურ დიაპაზონს(-)14.71%, პიკით T5 (-)11.45%. საწყისი მაჩვენებლიდან T1-ზე მისმა ცვლილებამ საწყისიდან შეადგინა 3.68, რაც ქიმიოთერაპიის ბოლოს გაორმაგდა და შეადგინა 7.75. ქვედა-მგიდის ბაზალური სეგმენტის SLS-ს მინიმალური ჯგუფური მაჩვენებლის შემცირება აბსოლუტურ პათოლოგიურ ნიშნულამდე აღინიშნა უკვე T1-ზე (-)15.48%, ხოლო მისი პიკური პათოლოგიური შემცირება გამოვლინდა ქიმიოთერაპიის ბოლოს, T3-ზე (-)0.18%, რის შემდეგაც აღნიშნა დადებითი დინამიკა, თუმცა კვლევის ბოლოს მაინც დარჩა პათოლოგიურ დიაპაზონში (-)12.80% (იხ. ცხრილი 24.) .

ცხრილი 24. INF-SEP Basal SLS-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე.

INF-SEP Basal	Baseline	1mth	2 mths	3 mths	6 mths	9 mths	12 mths	24 mths
Mean	-20.52	-16.84	-14.71	-12.77	-11.79	-11.45	-11.83	-11.81
SD	6.60	7.58	8.30	9.49	9.73	8.55	7.19	7.99
Median	-20.15	-18.55	-16.35	-16.00	-15.65	-14.15	-14.25	-15.00
Max	-34.50	-30.40	-30.20	-26.40	-22.70	-22.70	-22.30	-23.00
Min	-18.50	-18.50	-18.00	-17.30	-17.20	-14.90	-10.20	-12.80
Comparison with Baseline Value								
Difference		3.68	5.81	7.75	8.73	9.07	8.68	8.71
95%CI Lower		2.47	4.34	5.84	6.74	7.21	6.91	6.59
95%CI Upper		4.88	7.28	9.65	10.71	10.93	10.46	10.83
Paired t-test		6.09	7.87	8.10	8.77	9.73	9.76	8.19
df		73	73	73	73	73	73	73
Sig (2-tailed)		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

გრაფიკი 25.-ში მოცემულია ქვედა-მგიდის ბაზალური SLS-ის დინამიკა 24 თვიანი დაკვირვების განმავლობაში, სადაც ქიმიოთერაპიაზე დინამიკა აშკარად მეტად გამოხატულია.

გრაფიკი 25. INF-SEP Basal სეგმენტის SLS-ის დინამიკა 24 თვიანი დაკვირვების განმავლობაში

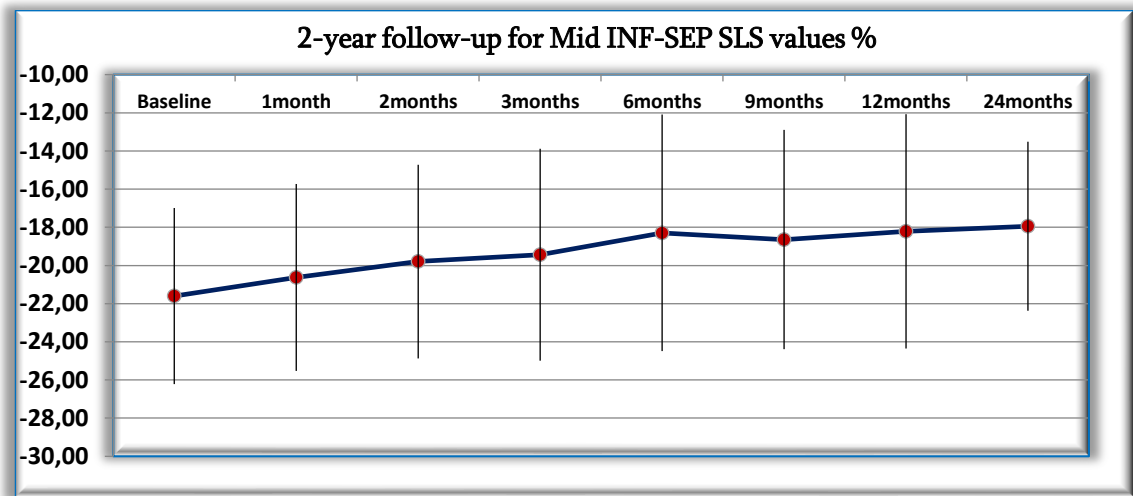


24 თვიანი დაკვირვების ბოლოსათვის გამოვლინდა ქვედა-მგიდის შუა (INF-SEP Mid) სეგმენტის SLS-ის საშუალო ჯგუფური მაჩვენებლის კლება საწყისი მონაცემიდან 3.66-ით და საშუალოდ შეადგინა (-)17.95%(SD=4.43). მიუხედავად იმისა, რომ მთელი კვლევის განმავლობაში ის ავლენდა პროგრესირებად შემცირებას, პიკით 2 წელზე, ყველა ვიზიტზე მაინც დარჩა ნორმის დიაპაზონში. ამის საპირისპიროდ, მოცემული სეგმენტის SLS-ს მინიმალური ჯგუფური მაჩვენებელი, საკვლევ ნიმუშში, შემცირდა აბსოლიტურ პათოლოგიურ ნიშნულამდე უკვე T1-ზე (-)14.90%, პიკით T3-ზე (-)7.11%, რის შემდეგაც აღნიშნა დადებითი დინამიკა, თუმცა კვლევის ბოლოს მაინც დარჩა პათოლოგიურ დიაპაზონში (-)14.20% (იხ. ცხრილი 25. , ასევე გრაფიკი 26.).

ცხრილი 25. INF-SEP Mid SLS-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე.

INF-SEP Mid	Baseline	1mth	2 mths	3 mths	6 mths	9 mths	12 mths	24 mths
Mean	-21.60	-20.62	-19.80	-19.43	-18.29	-18.65	-18.22	-17.95
SD	4.61	4.90	5.08	5.55	6.19	5.74	6.14	4.43
Median	-20.75	-20.00	-19.30	-19.25	-18.75	-18.40	-18.25	-17.40
Max	-35.50	-31.90	-30.10	-29.80	-29.60	-29.60	-29.60	-29.60
Min	-16.70	-14.90	-10.00	-7.11	-9.30	-8.09	-12.73	-14.20
Comparison with Baseline Value								
Difference		0.98	1.81	2.17	3.31	2.95	3.39	3.66
95CI Lower		.58	1.26	1.45	2.20	2.08	2.19	2.78
95CI Upper		1.38	2.36	2.90	4.43	3.83	4.58	4.53
Paired t-test		4.87	6.55	5.97	5.91	6.73	5.65	8.33
df		73	73	73	73	73	73	73
Sig (2-tailed)		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

გრაფიკი 26. მოცემულია INF-SEP Mid სეგმენტის SLS-ის დინამიკა 24 თვიანი დაკვირვების განმავლობაში.

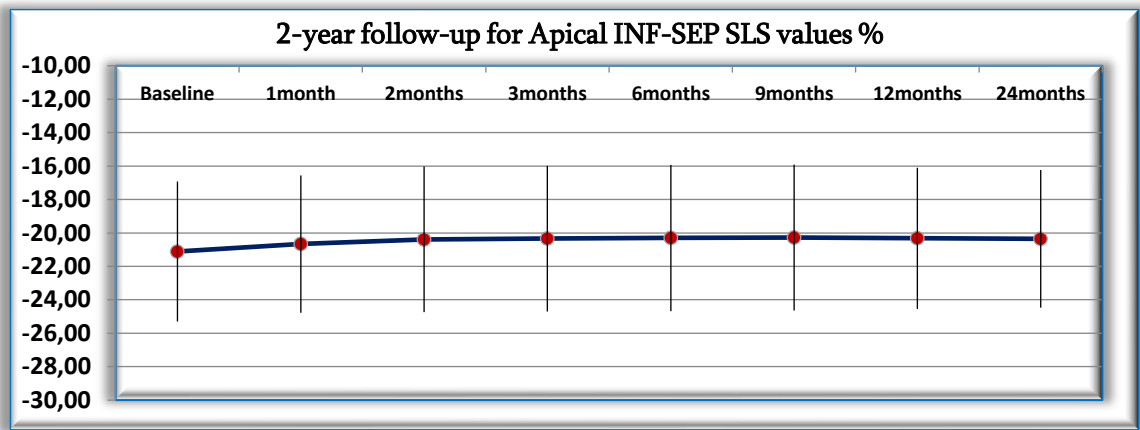


2 წლიანი დაკვირვების ბოლოსათვის მთლიან საკვლევ ჯგუფში ქვედა-მგიდის აპიკალური (INF-SEP Apical) სეგმენტის SLS-ის საშუალო ჯგუფური მაჩვენებელი შემცირდა საწყისი მონაცემიდან 1.76-ით და საშუალოდ შეადგინა (-)20.35% (SD-4.48). მთელი კვლევის განმავლობაში აღინიშნა საშუალო ჯგუფური მაჩვენებლის კლების ტენდენცია, პიკით T4-ზე, თუმცა ყველა ვიზიტზე დარჩა ნორმის დიაპაზონში. მინიმალური ჯგუფური მაჩვენებელი T3-ზე შემცირა ნორმის ქვემოთ, პიკით T5-ზე (-)15.91% (იხ. ცხრილი 26., ასევე გრაფიკი 27.).

ცხრილი 26. INF-SEP Apical SLS-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე.

INF-SEP Apical	Baseline	1mth	2 mths	3 mths	6 mths	9 mths	12 mths	24 mths
Mean	-21.11	-20.67	-20.38	-20.34	-20.30	-20.28	-20.32	-20.35
SD	4.19	4.11	4.36	4.36	4.38	4.36	4.22	4.48
Median	-20.85	-20.30	-20.15	-20.15	-20.15	-20.15	-20.15	-20.15
Max	-34.20	-34.00	-34.00	-34.00	-34.00	-34.00	-34.00	-34.00
Min	-16.92	-16.55	-16.02	-15.98	-15.93	-15.91	-16.11	-16.24
Comparison with Baseline Value								
Difference		0.44	0.73	0.77	0.81	0.83	0.79	-1.76
95CI Lower		.18	.32	.36	.39	.42	.44	.41
95CI Upper		.71	1.14	1.18	1.22	1.25	1.13	1.11
Paired t-test		3.33	3.55	3.75	3.90	4.02	4.57	4.37
df		73	73	73	73	73	73	73
Sig (2-tailed)		0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

გრაფიკი 27. მოცემულია INF-SEP Apical სეგმენტის SLS-ის დინამიკა 24 თვის დანაკვირვების განმავლობაში.



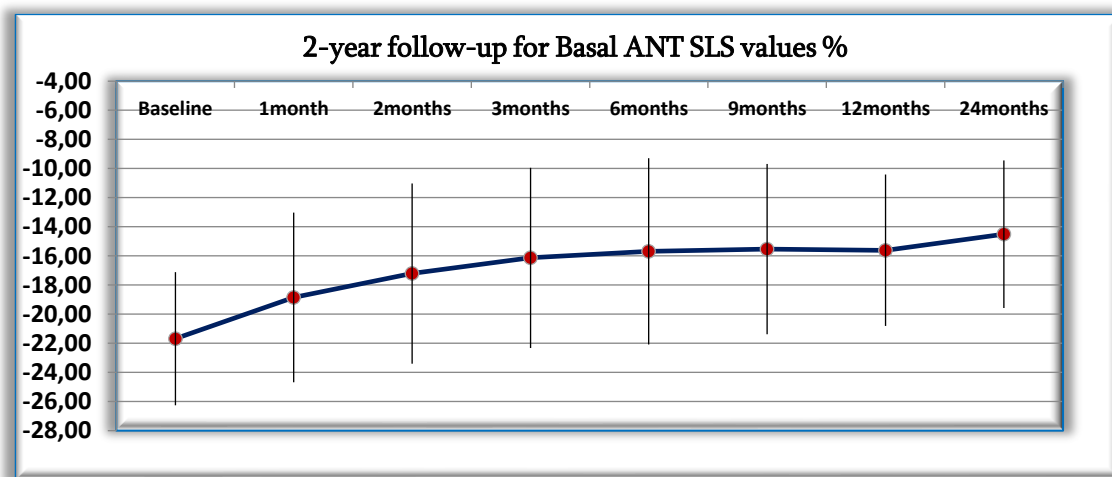
24 თვეზე მთლიან საკვლევ ჯგუფში გამოვლინდა წინა ბაზალური(ANT Basal) სეგმენტის SLS-ის საშუალო ჯგუფური მაჩვენებლის კლება საწყისი მონაცემიდან 7.17-ით და საშუალოდ შეადგინა (-)13.31% (SD-4.83). საწყისი მაჩვენებლიდან 15%-იანი კლება აღინშნა მხოლოდ T2-ზე, აბსოლუტურ პათოლოგიურ მაჩვენებელს მიაღწია T4-ზე(-15.68%) და კვლევის ბოლომდე დარჩა პათოლოგიურ დიაპაზონში, პიკით T7-ზე(-13.31%). ხოლო მინიმალურმა ჯგუფურმა მაჩვენებელმა CTRCD-ს ნიშნულს მიაღწია უკვე ქიმიოთერაპიის პირველი დოზის ექსპოზიციაზე (-10.02%), პიკით T4-(-)1.00% (იხ. ცხრილი 27.).

ცხრილი 27. ANT Basal SLS-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე

ANT Basal	Baseline	1mth	2 mths	3 mths	6 mths	9 mths	12 mths	24 mths
Mean	-21.68	-18.85	-17.21	-16.14	-15.68	-15.53	-15.61	-13.31
SD	4.58	5.83	6.19	6.19	6.39	5.85	5.20	4.83
Median	-20.85	-18.40	-17.25	-16.45	-16.00	-15.90	-15.95	-14.05
Max	-33.60	-32.70	-28.60	-28.10	-28.10	-28.10	-28.10	-22.30
Min	-16.76	-10.02	-5.00	-3.00	-1.00	-2.30	-3.80	-7.79
Comparison with Baseline Value								
Difference		2.84	4.47	5.55	6.00	6.15	6.07	7.17
95CI Lower		1.97	3.43	4.46	4.79	5.06	5.13	6.14
95CI Upper		3.70	5.51	6.63	7.21	7.24	7.01	8.21
Paired t-test		6.53	8.54	10.19	9.88	11.25	12.86	13.85
df		73	73	73	73	73	73	73
Sig (2-tailed)		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

გრაფიკი 28.-ში აშკარაა, რომ მთელი კვლევის განმავლობაში აღინიშნება წინა ბაზალური სეგმენტის SLS-ის პროგრესული შემცირება, პიკით 2 წელზე.

გრაფიკი 28. ANT Basal სეგმენტის SLS-ის დინამიკა 24 თვიანი დაკვირვების განმავლობაში

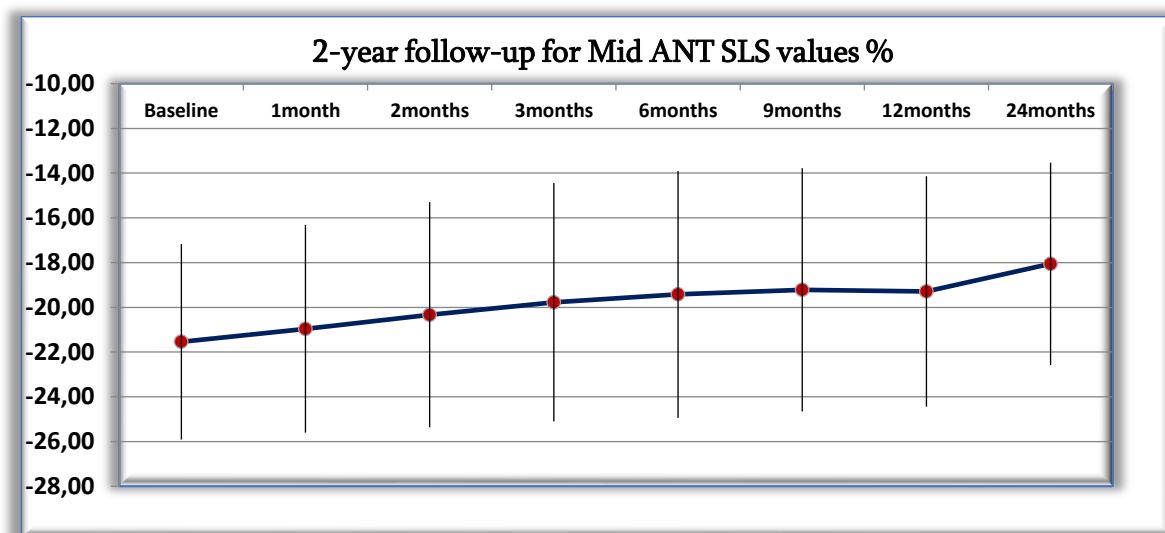


24 თვეზე მთლიან საკვლევ ჯგუფში გამოვლინდა წინა შუა(ANT Mid) სეგმენტის SLS-ის საშუალო ჯგუფური მაჩვენებლის ცვლილება საწყისი მონაცემიდან 3.49-ით და საშუალოდ შეადგინა (-)18.05%(SD-4.52). მთელი კვლევის განმავლობაში აღინიშნა მისი პროგრესული კლების ტენდენცია, პიკით 2 წელზე, თუმცა კვლევს ყველა ვიზიტზე დარჩა ნორმის ფარგლებში. ხოლო მინიმალური ჯგუფური მაჩვენებელი საწყისი მაჩვენებლიდან შემცირდა >15%-ით და პათოლოგიურ ნიშნულს მიაღწია უკვე T1-ზე (-11.90% და), პიკით T5- (-)2.10%. პათოლოგიურ დიაპაზონში დარჩა T7-ზეც (-)6.70% (იხ. ცხრილი 28., ასევე გრაფიკი 29.).

ცხრილი 28. ANT Mid SLS-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე

ANT Mid	Baseline	1mth	2 mths	3 mths	6 mths	9 mths	12 mths	24 mths
Mean	-21.54	-20.96	-20.33	-19.78	-19.43	-19.22	-19.29	-18.05
SD	4.37	4.65	5.03	5.33	5.52	5.45	5.15	4.52
Median	-20.35	-19.85	-19.30	-19.15	-19.15	-18.85	-19.05	-17.50
Max	-33.20	-31.60	-31.60	-31.60	-31.60	-28.90	-28.90	-28.80
Min	-16.41	-11.90	-7.30	-2.60	-2.60	-2.10	-3.70	-6.70
Comparison with Baseline Value								
Difference		0.58	1.21	1.77	2.12	2.32	2.25	3.49
95CI Lower		.22	.72	1.10	1.36	1.47	1.56	2.77
95CI Upper		.94	1.71	2.43	2.88	3.18	2.95	4.21
Paired t-test		3.22	4.90	5.28	5.56	5.43	6.48	9.70
df		73	73	73	73	73	73	73
Sig (2-tailed)		0.002	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

გრაფიკი 29. ANT Mid სეგმენტის SLS-ის დინამიკა 24 თვიანი დაკვირვების განმავლობაში



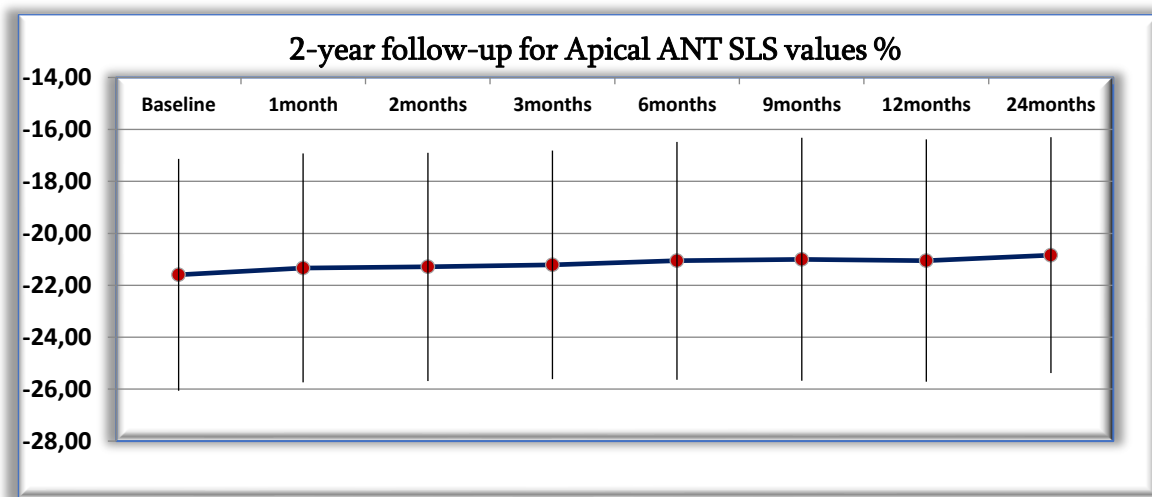
2 წელზე საკვლევ კოჰორტაში წინა აპიკალური(ANT Apical) სეგმენტის SLS-ის საშუალო ჯგუფური მაჩვენებელი შემცირდა საწყისი მონაცემიდან 0.75-ით და საშუალოდ შეადგინა (-)20.84%(SD-4.54). საწყისი მაჩვენებლიდან ცვლილება ყველა ვიზიტზე იყო მცირე, 0.26-0.75 დიაპაზონში. ხოლო მინიმალურმა ჯგუფურმა მაჩვენებელმა პათოლოგიურ ნიშნულს მიაღწია T3-ზე (-)15.20%, პიკით T5- (-)9.30%. პათოლოგიურ დიაპაზონში დარჩა T7-ზეც (-)12.93% (იხ. ცხრილი 29.).

ცხრილი 29. ANT Apical SLS-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე

ANT Apical	Baseline	1mth	2 mths	3 mths	6 mths	9 mths	12 mths	24 mths
Mean	-21.60	-21.34	-21.29	-21.21	-21.06	-21.00	-21.05	-20.84
SD	4.47	4.41	4.40	4.40	4.58	4.68	4.67	4.54
Median	-20.75	-20.75	-20.70	-20.70	-20.70	-20.60	-20.55	-20.45
Max	-33.90	-31.90	-31.90	-31.00	-31.00	-31.00	-31.00	-30.90
Min	-18.50	-17.06	-16.20	-15.20	-10.30	-9.30	-10.09	-12.93
Comparison with Baseline Value								
Difference		0.26	0.30	0.38	0.54	0.59	0.55	0.75
95CI Lower		.08	.11	.17	.24	.23	.19	.37
95CI Upper		.44	.49	.59	.84	.96	.90	1.14
Paired t-test		2.85	3.18	3.62	3.60	3.22	3.09	3.89
df		73	73	73	73	73	73	73
Sig (2-tailed)		0.006	0.002	0.001	0.001	0.002	0.003	<0.001

მთელი კვლევის განმავლობაში აღინიშნა წინა აპიკალური SLS-ის საშუალო ჯგუფური მონაცემის კლების ტენდენცია, პიკით 2 წელზე, თუმცა კვლევს ყველა ვიზიტზე დარჩა ნორმის ფარგლებში (იხ. გრაფიკი 30.)

გრაფიკი 30. მოცემულია ANT Apical სეგმენტის SLS-ის დინამიკა 24 თვიანი დაკვირვების განმავლობაში.

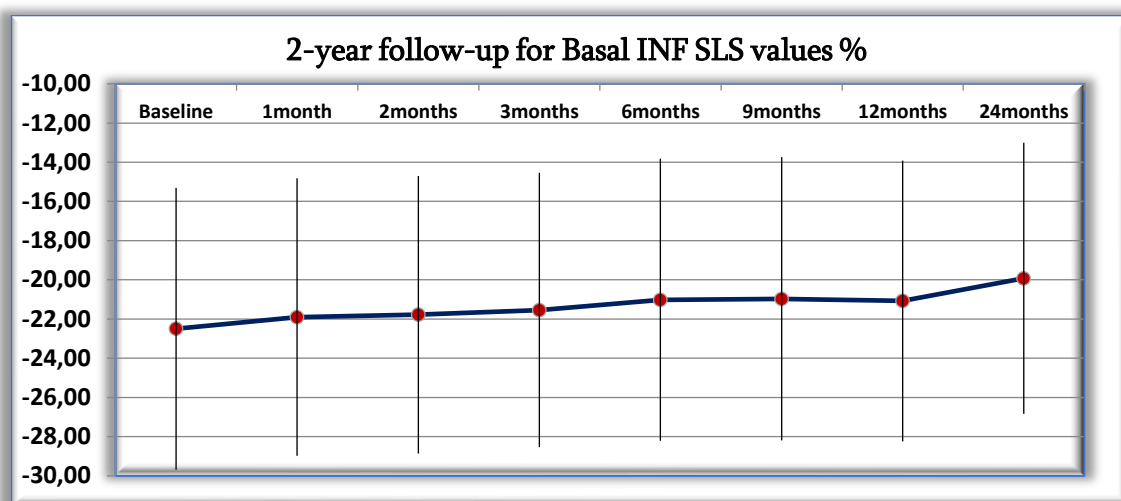


24 თვეზე მთლიან საკვლევ ჯგუფში გამოვლინდა ქვედა ბაზალური(INF Basal) სეგმენტის SLS-ის საშუალო ჯგუფური მაჩვენებლის კლება საწყისი მონაცემიდან 2.57-ით და საშუალოდ შეადგინა (-)19.92%(SD-6.92), მთელი კვლევის განმავლობაში პროგრესული კლების ტენდენციის მიუხედავად (პიკი 2 წელზე), კვლევს ყველა ვიზიტზე დარჩა ნორმის ფარგლებში. ასევე მთელი კვლევის განმავლობაში მინიმალური ჯგუფური მაჩვენებელი დარჩა ნორმის დიაპაზონში (იხ. ცხრილი 30., ასევე გრაფიკი 31.).

ცხრილი 30. INF Basal SLS-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე.

INF Basal	Baseline	1mth	2 mths	3 mths	6 mths	9 mths	12 mths	24 mths
Mean	-22.50	-21.90	-21.78	-21.54	-21.02	-20.97	-21.08	-19.92
SD	7.19	7.08	7.08	7.00	7.20	7.22	7.16	6.92
Median	-22.60	-22.25	-22.05	-21.95	-21.70	-21.25	-21.25	-19.90
Max	-34.90	-33.60	-33.60	-33.60	-33.60	-33.60	-33.60	-33.60
Min	-26.90	-26.80	-26.74	-26.72	-26.79	-26.82	-26.90	-26.90
Comparison with Baseline Value								
Difference		0.59	0.72	0.96	1.48	1.53	1.42	2.57
95%CI Lower		.23	.35	.57	.93	.95	.95	1.90
95%CI Upper		.96	1.09	1.34	2.03	2.11	1.89	3.24
Paired t-test		3.21	3.83	4.96	5.41	5.25	6.02	7.65
df		73	73	73	73	73	73	73
Sig (2-tailed)		0.002	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

გრაფიკი 31. INF Basal სეგმენტის SLS-ის დინამიკა 24 თვიანი დაკვირვების განმავლობაში



24 თვიანი დაკვირვების ბოლოსათვის მთლიან საკვლევ ჯგუფში გამოვლინდა ქვედა შუა (INF Mid) სეგმენტის SLS-ის საშუალო ჯგუფური მაჩვენებლის კლება საწყისი მონაცემიდან 1.53-ით და საშუალოდ შეადგინა (-)21.68%(SD-4.88). როგორც საშუალო, ისე მინიმალური ჯგუფური მაჩვენებელი დარჩა ნორმის დიაპაზონში (იხ. ცხრილი 31.).

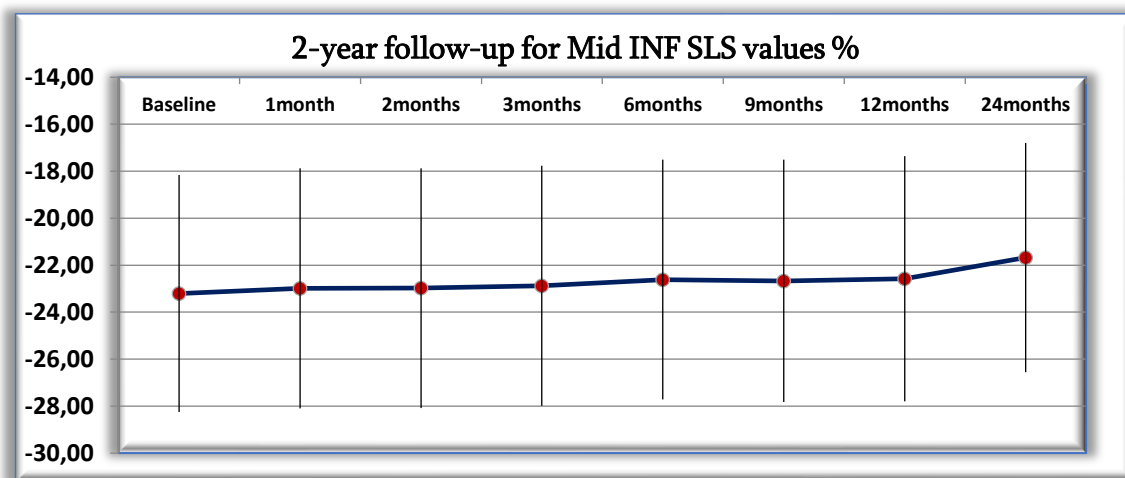
ცხრილი 31. INF Mid SLS-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე.

INF Mid	Baseline	1mth	2 mths	3 mths	6 mths	9 mths	12 mths	24 mths
Mean	-23.21	-22.99	-22.98	-22.88	-22.61	-22.67	-22.58	-21.68
SD	5.04	5.11	5.11	5.11	5.11	5.16	5.23	4.88
Median	-23.05	-23.25	-23.15	-23.05	-22.70	-22.90	-23.00	-21.45
Max	-35.40	-35.40	-35.40	-34.90	-34.90	-34.90	-34.90	-34.90
Min	-18.17	-17.87	-17.87	-17.77	-17.50	-17.51	-17.25	-16.80
Comparison with Baseline Value								
Difference		0.22	0.23	0.33	0.60	0.54	0.63	1.53
95CI Lower		-.03	-.04	.05	.23	.20	.25	.99
95CI Upper		.48	.50	.61	.96	.88	1.01	2.07
Paired t-test		1.73	1.70	2.32	3.26	3.13	3.30	5.67
df		73	73	73	73	73	73	73
Sig (2-tailed)		0.088*	0.093*	0.023	0.002	0.003	0.002	<0.001

* non-significant

მთელი კვლევის განმავლობაში აღინიშნა საშუალო ჯგუფური მონაცემის კლების ტენდენცია პიკით 2 წელზე, თუმცა კვლევს ყველა ვიზიტზე დარჩა ნორმის ფარგლებში (იხ.გრაფიკი 32.).

გრაფიკი 32. INF Mid სეგმენტის SLS-ის დინამიკა 24 თვიანი დაკვირვების განმავლობაში.



24 თვიანი დაკვირვების ბოლოსათვის მთლიან საკვლევ ჯგუფში გამოვლინდა ქვედა აპიკალური (INF Apical) სეგმენტის SLS-ის საშუალო ჯგუფური მაჩვენებლის კლება საწყისი მონაცემიდან 0.48-ით და საშუალოდ შეადგინა (-)22.77% (SD-4.88). კვლევს ყველა ვიზიტზე როგორც საშუალო, ისე მინიმალური ჯგუფური მაჩვენებლები დარჩა ნორმის დიაპაზონში (იხ. ცხრილი 32.).

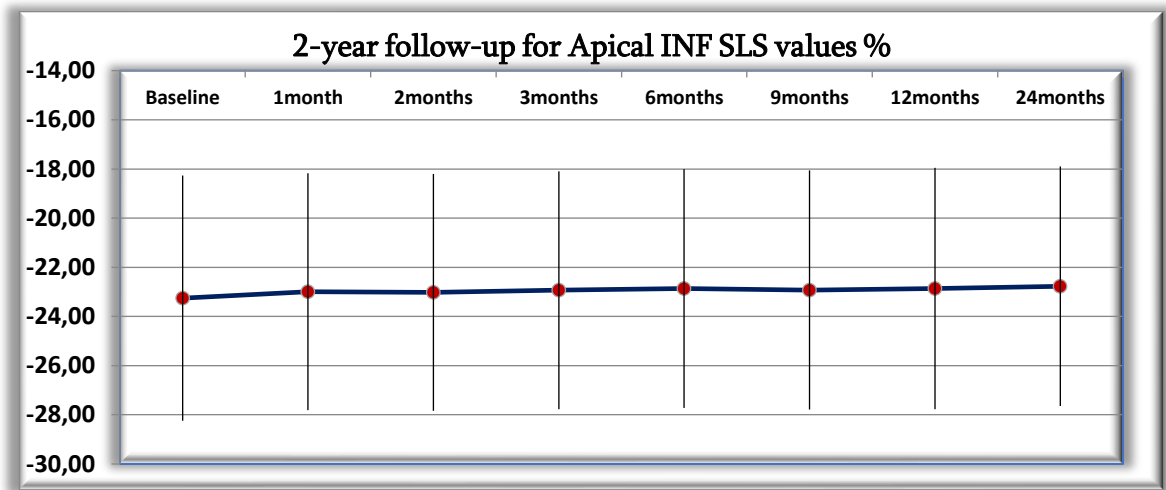
ცხრილი 32. INF Apical SLS-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე.

INF Apical	Baseline	1mth	2 mths	3 mths	6 mths	9 mths	12 mths	24 mths
Mean	-23.26	-23.00	-23.02	-22.93	-22.86	-22.92	-22.86	-22.77
SD	4.99	4.82	4.82	4.84	4.85	4.86	4.91	4.88
Median	-22.60	-22.25	-22.55	-22.25	-22.00	-22.25	-22.25	-22.25
Max	-35.80	-35.80	-35.00	-35.00	-35.00	-35.00	-34.90	-34.90
Min	-16.80	-16.80	-16.80	-16.80	-16.80	-16.70	-16.70	-16.70
Comparison with Baseline Value								
Difference		0.26	0.23	0.32	0.39	0.33	0.40	0.48
95CI Lower		-.02	-.07	.02	.08	.02	.07	.15
95CI Upper		.54	.53	.63	.70	.64	.72	.81
Paired t-test		1.86	1.55	2.10	2.52	2.14	2.43	2.90
Df		73	73	73	73	73	73	73
Sig (2-tailed)		0.066*	0.125*	0.039	0.014	0.036	0.018	0.005

* non-significant

მთელი 24 თვიანი დაკვირვების განმავლობაში აღინიშნა ქვედა აპიკალური სეგმენტის SLS-ის კლების ტენდენცია, პიკით 2 წელზე (იხ. გრაფიკი 33).

გრაფიკი 33. INF Apical სეგმენტის SLS-ის დინამიკა 24 თვიანი დაკვირვების განმავლობაში



ჩვენ ასევე შევადარეთ კვლევის თითოეულ ვიზიტზე SLS-ის მაჩვენებლებში განსხვავება კარდიოტოქსიურობის მიხედვით დაყოფილ ქვეჯგუფებში (სტატისტიკურად შემოწმდა One Way ANOVA მეთოდით). ყველა ვიზიტზე თითოეული სეგმენტის SLS-ის აბსოლუტური მაჩვენებლები კარდიოტოქსიურ პაციენტებში უფრო დაბალი იყო, არაკარდიოტოქსიური ჯგუფის თანამოსახელე სეგმენტებთან მიმართებაში. სეგმენტთა აბსოლუტური უმრავლესობისთვის მონაცემები იყო სტატისტიკურად სარწმუნო ($p < 0.05$). საკონტროლო ჯგუფში ყველა სეგმენტში SLS ქიმიოთერაპიის ბოლომდე დარჩა ნორმის დიაპაზონში, ხოლო CTRCD ჯგუფში უკვე ქიმიოთერაპიის პირველი დოზის ექსპოზიციაზე (T1), 18 -დან 10 სეგმენტში, სხვადასხვა ხარისხით, აღინიშნა SLS საშუალო ჯგუფური მაჩვენებლის შემცირება აბსოლუტურ პათოლოგიურ მაჩვენებლამდე. ქიმიოთერაპიაზე განსაკუთრებით მგრძნობიარე აღმოჩნდნენ: ქვედა ძგიდის ბაზალური, წინა-ლატერალური ბაზალური და შუა სეგმენტები, რაც გამოვლინა როგორც საწყისი მაჩვენებლიდან მათი SLS-ის მკვეთრი შემცირებით, ისე გამოვლენის სიხშირით. შემდგომ ვიზიტებზე სისტოლური ფუნქციის დაქვეითებისას, გამოვლენილ კარდიოტოქსიურ პაციენტებში, დაწყებულ იქნა კარდიოპროტექცია (იხ. ცხრილი 33).

ცხრილი 33. ვიზიტი 1 – 1 თვის შემდეგ CTRCD – Yes (n=10) vs. CTRCD– No (n=64)

Region		CTRCD - Yes	CTRCD - No	F-test	P
		Mean (SD)	Mean (SD)		
ANT-SEP	Basal	-15.17 (4.90)	-19.32 (3.40)	11.34	.001
	Mid	-16.38 (3.95)	-19.22 (6.06)	2.04	.157*
	Apical	-17.10 (2.79)	-21.64 (3.98)	12.02	.001
INF-SEP	Basal	-8.70 (5.79)	-18.11 (7.04)	16.11	.000
	Mid	-14.61 (3.25)	-21.56 (4.44)	22.56	.000
	Apical	-17.11 (2.48)	-21.22 (4.05)	9.67	.003
INF-LAT	Basal	-17.05 (2.25)	-21.71 (4.23)	11.55	.001
	Mid	-17.32 (3.15)	-21.52 (4.46)	8.20	.005
	Apical	-12.88 (10.37)	-21.73 (4.58)	21.31	.000
ANT-LAT	Basal	-9.84 (8.49)	-18.40 (4.81)	21.66	.000
	Mid	-9.40 (8.07)	-18.43 (5.08)	22.93	.000
	Apical	-15.21 (8.12)	-20.89 (3.70)	13.79	.001
ANT	Basal	-11.50 (4.68)	-19.99 (5.13)	24.21	.000
	Mid	-16.71 (1.70)	-21.63 (4.61)	11.03	.001
	Apical	-17.03 (1.46)	-22.01 (4.33)	12.83	.001
INF	Basal	-17.82 (2.34)	-22.54 (7.37)	4.00	.049
	Mid	-19.57 (6.77)	-23.52 (4.65)	5.48	.022
	Apical	-20.92 (5.80)	-23.32 (4.61)	2.18	.144*

* non-significant – $p > 0.05$

კვლევის მეორე ვიზიტზე, ქიმიოთერაპიის მეორე დოზის ექსპოზიციაზე(T2), კარდიოტოქსიურ პაციენტებში 18 სეგმენტიდან 8 სეგმენტში აღინიშნა SLS-ს შემცირება აბსოლუტურ პათოლოგიურ მაჩვენებლამდე. შემდგომი გაუარესება აღინიშნა ქვედა ძგიდის რეგიონში, განსაკუთრებით ბაზალურ სეგმენტში, წინა-ლატერალურ ბაზალურ და შუა, ასევე წინა ბაზალურ და შუა სეგმენტებში. ახალი გაუარესება აღინიშნა წინა შუა სეგმენტში. დანარჩენი სეგმენტების აბსოლუტურ უმრავლესობაში ოპტმალური კარდიოპროტექციის ფონზე აღინიშნა მცირედ დადებითი დინამიკა(იხ. ცხრილი 34).

ცხრილი 34. ვიზიტი 2 – 2 თვის შემდეგ CTRCD – Yes (n=15) vs. CTRCD – No (n=59)

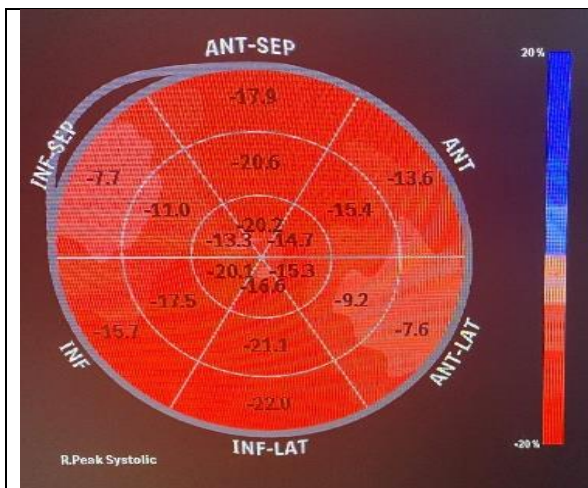
Region		CTRCD - Yes	CTRCD - No	F-test	p
		Mean (SD)	Mean (SD)		
ANT-SEP	Basal	-16.49 (4.77)	-19.20 (3.40)	6.38	.014
	Mid	-16.75 (3.65)	-19.19 (6.25)	2.05	.153*
	Apical	-18.36 (3.72)	-21.64 (4.03)	8.16	.006
INF-SEP	Basal	-5.60 (7.24)	-17.02 (6.86)	32.43	.000
	Mid	-13.86 (4.06)	-21.29 (4.13)	39.13	.000
	Apical	-16.11 (2.90)	-21.47 (4.00)	23.63	.000
INF-LAT	Basal	-16.99 (3.19)	-21.25 (4.37)	12.50	.001
	Mid	-17.53 (3.74)	-21.57 (4.40)	10.65	.002
	Apical	-15.91 (9.90)	-21.66 (4.54)	11.08	.001

ANT-LAT	Basal	-6.73 (8.12)	-18.49 (4.12)	62.52	.000
	Mid	-4.11 (9.64)	-18.29 (4.84)	65.08	.000
	Apical	-15.66 (6.59)	-21.10 (3.68)	18.26	.000
ANT	Basal	-9.51 (5.95)	-19.17 (4.53)	47.61	.000
	Mid	-15.21 (3.42)	-21.63 (4.53)	26.20	.000
	Apical	-17.89 (2.81)	-22.16 (4.32)	13.12	.001
INF	Basal	-19.49 (4.60)	-22.36 (7.51)	1.98	.163*
	Mid	-21.19 (6.68)	-23.43 (4.58)	2.36	.129*
	Apical	-22.11 (5.57)	-23.26 (4.63)	.68	.413*

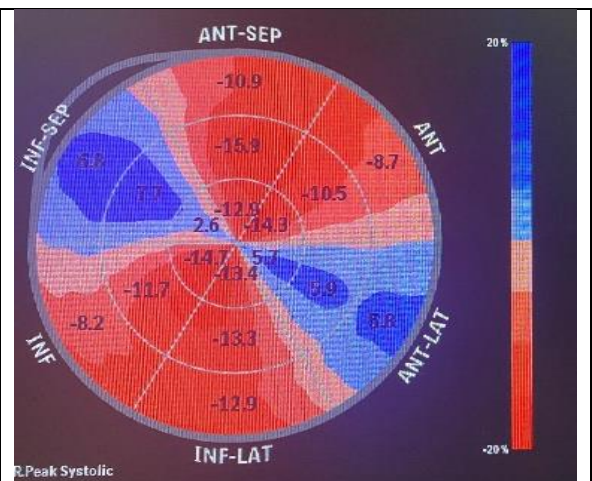
* non-significant – $p > 0.05$

სურათი 2.-ზე თვალსაჩნოების სახით წარმოდგელია T1 და T3 ვიზიტებს შორის SLS-ს დინამიკის ერთი შემთხვევა.

სურათი 2. T1 და T3 ვიზიტებს შორის SLS-ს დინამიკა (ერთი პაციენტის შემთხვევის მაგალითი კვლევის სხვადასხვა ვიზიტზე)



2ა. T1 ვიზიტი



2ბ. T3 ვიზიტი

კვლევის მესამე ვიზიტზე, ქიმიოთერაპიის მესამე დოზის ექსპოზიციაზე(T3), კარდიოტოქსიურ პაციენტებში 18 -დან 7 სეგმენტში აღინიშნა SLS-ს შემცირება აბსოლიტურ პათოლოგიურ მაჩვენებლამდე. შემდგომი გაუარესება აღინიშნა წინა-ლატერალურ ბაზალურ სეგმენტში, ასევე მცირედ ნეგატიური დინამიკა გამოვლინდა ქვედა-ლატერალურ და წინა ბაზალურ სეგმენტებში. დანარჩენი სეგმენტების აბსოლიტურ უმრავლესობაში ოპტიმალური კარდიოპროტექციის ფონზე აღინიშნა დადებითი დინამიკა (იხ. ცხრილი 35).

ცხრილი 35. ვიზიტი 3 – 3 თვის შემდეგ CTRCD – Yes (n=17) vs. CTRCD – No (n=57)

Region		CTRCD – Yes	CTRCD – No	F-test	p
		Mean (SD)	Mean (SD)		
ANT-SEP	Basal	-16.63 (4.64)	-18.96 (3.53)	4.91	.030
	Mid	-17.24 (3.70)	-18.97 (6.35)	1.15	.288*
	Apical	-19.81 (5.59)	-21.29 (3.65)	1.65	.203*
INF-SEP	Basal	-5.58 (9.91)	-16.75 (4.37)	107.40	.000
	Mid	-14.42 (7.21)	-20.93 (3.93)	23.49	.000
	Apical	-17.01 (3.73)	-21.34 (4.05)	15.44	.000
INF-LAT	Basal	-16.06 (4.33)	-20.13 (4.48)	10.94	.001
	Mid	-17.59 (5.69)	-21.10 (4.47)	8.64	.004
	Apical	-16.37 (9.35)	-21.69 (4.61)	10.29	.002
ANT-LAT	Basal	-5.52 (9.95)	-17.35 (4.40)	77.68	.000
	Mid	-4.71 (11.99)	-17.07 (5.09)	88.66	.000
	Apical	-15.90 (4.24)	-21.19 (3.76)	18.66	.000
ANT	Basal	-9.41 (6.26)	-18.14 (4.58)	39.98	.000
	Mid	-15.69 (6.27)	-20.99 (4.38)	15.56	.000
	Apical	-18.25 (3.12)	-22.10 (4.36)	11.48	.001
INF	Basal	-20.24 (4.90)	-21.93 (7.50)	.77	.384*
	Mid	-22.41 (7.23)	-23.02 (4.36)	.19	.667*
	Apical	-22.90 (6.06)	-22.94 (4.47)	.00	.976*

* non-significant – $p > 0.05$

კვლევის მეოთხე ვიზიტზე, ქიმიოთერაპიის პირველი დოზის ექსპოზიციიდან 6 თვეზე და ტრასტუზუმაბის პირველი დოზის მიღებიდან 3 თვეზე (T4), ყველა რეგიონში აღინიშნა უარყოფითი დინამიკის ტენდენცია. კარდიოტოქსიურ პაციენტებში 18 -დან 11 სეგმენტში სხვადასხვა ხარისხით აღინიშნა SLS-ს შემცირება აბსოლიტურ პათოლოგიურ მაჩვენებლამდე. აღსანიშნავია, ამ ვიზიტზე, არაკარდიოტოქსიურ პაციენტებში ქვედა ძგიდის ბაზალური(-15.86) და წინა-ლატერალური ბაზალური(-15.49) სეგმენტების SLS-ის დაქვეითება აბსოლიტურ პათოლოგიურ მაჩვენებლამდე (იხ. ცხრილი 36.).

ცხრილი 36. ვიზიტი 4 – 6 თვის შემდეგ CTRCD – Yes (n=17) vs. CTRCD – No (n=57)

Region		CTRCD – Yes	CTRCD – No	F-test	P
		Mean (SD)	Mean (SD)		
ANT-SEP	Basal	-15.39 (4.41)	-18.79 (3.56)	10.65	.002
	Mid	-15.98 (3.60)	-19.68 (3.31)	3.31	.073*
	Apical	-19.58 (5.30)	-21.25 (3.64)	2.23	.140*
INF-SEP	Basal	-5.85 (10.86)	-15.86 (4.06)	105.25	.000
	Mid	-10.18 (5.31)	-20.71 (4.01)	77.45	.000
	Apical	-16.85 (3.66)	-21.34 (4.05)	16.74	.000
INF-LAT	Basal	-13.38 (5.08)	-19.75 (4.37)	25.79	.000
	Mid	-15.71 (3.41)	-20.86 (4.45)	19.33	.000
	Apical	-16.24 (9.28)	-21.69 (4.61)	10.92	.001

ANT-LAT	Basal	-5.38 (5.67)	-16.42 (4.42)	81.25	.000
	Mid	-5.37 (11.67)	-15.49 (5.08)	86.94	.000
	Apical	-15.49 (12.26)	-21.20 (3.77)	20.24	.000
ANT	Basal	-7.76 (5.30)	-18.05 (4.53)	62.46	.000
	Mid	-14.38 (5.92)	-20.93 (4.43)	24.40	.000
	Apical	-17.56 (3.55)	-22.10 (4.36)	15.34	.000
INF	Basal	-18.25 (5.26)	-21.84 (7.53)	3.36	.071*
	Mid	-21.53 (7.16)	-22.94 (4.35)	.99	.323*
	Apical	-22.62 (6.12)	-22.94 (4.47)	.05	.817*

* non-significant – $p>0.05$

კვლევის მეხუთე ვიზიტზე, ქიმიოთერაპიის პირველი დოზის ექსპოზიციიდან 9 თვეზე და ტრასტუმაბის მეორე დოზიდან 3 თვეზე(T5), კარდიოტოქსიურ პაციენტებში მხოლოდ ორმა სეგმენტმა, ქვედა-მგიდის ბაზალურმა და წინა-ლატერალურის შუა სეგმენტებმა, განიცადეს SLS-ს შემდგომი გაუარესება, დანარჩენ სეგმენტებში, სავარაუდოდ ოპტიმალური კარდიოპროტექტორული თერაპიის ფონზე, აღინიშნა დადებითი დინამიკა, თუმცა 18-დან 7 სეგმენტში SLS-ს დარჩა აბსოლუტურ პათოლოგიურ დიაპაზონში. არაკარდიოტოქსიურ პაციენტებში ზ/ა 2 სეგმენტს დაემატა წინა-ლატერალური ბაზალური სეგმენტის(-15.58%) უარყოფითი დინამიკაც (იხ. ცხრილი 37.).

ცხრილი 37. ვიზიტი 5 – 9 თვის შემდეგ CTRCD – Yes (n=21) vs. CTRCD– No (n=53)

Region		CTRCD - Yes	CTRCD - No	F-test	P
		Mean (SD)	Mean (SD)		
ANT-SEP	Basal	-16.78 (4.77)	-18.49 (3.60)	2.82	.097*
	Mid	-17.26 (4.46)	-18.65 (6.44)	.81	.370*
	Apical	-20.26 (5.00)	-21.10 (3.65)	.65	.423*
INF-SEP	Basal	-2.95 (10.84)	-14.81 (4.09)	47.27	.000
	Mid	-14.32 (7.16)	-20.36 (4.01)	21.20	.000
	Apical	-17.96 (4.09)	-21.19 (4.15)	9.18	.003
INF-LAT	Basal	-15.80 (5.65)	-19.20 (4.21)	8.03	.006
	Mid	-16.77 (4.71)	-20.68 (4.34)	11.60	.001
	Apical	-17.34 (8.66)	-21.69 (4.75)	7.67	.007
ANT-LAT	Basal	-5.70 (7.52)	-15.58 (4.29)	50.63	.000
	Mid	-1.86 (10.57)	-14.40 (4.99)	48.30	.000
	Apical	-17.00 (4.30)	-21.26 (3.86)	17.20	.000
ANT	Basal	-10.77 (6.54)	-17.42 (4.34)	26.07	.000
	Mid	-15.28 (5.66)	-20.78 (4.53)	19.17	.000
	Apical	-18.36 (4.18)	-22.05 (4.48)	10.60	.002
INF	Basal	-18.95 (5.25)	-21.76 (7.76)	2.32	.132*
	Mid	-22.25 (6.78)	-22.84 (4.42)	.19	.660*
	Apical	-23.05 (5.57)	-22.87 (4.61)	.02	.887*

* non-significant – $p>0.05$

კვლევის მეექვსე ვიზიტზე, ქიმიოთერაპიის პირველი დოზის ექსპოზიციიდან 12 თვეზე(T6), ოპტიმალური კარდიოპროტექტორული თერაპიის ფონზე,CTRCD პაციენტებში ყველა სეგმენტმა, განიცადა დადებითი დინამიკა, თუმცა 18-დან 5 სეგმენტში SLS მაინც დარჩა აბსოლუტურ პათოლოგიურ დიაპაზონში. არაკარდიოტოქსიურ პაციენტებში ზ/ა 3 სეგმენტის SLS დარჩა პათოლოგიურ დიაპაზონში (მონაცემების შეფასებისას აღმოჩნდა, რომ აღნიშნულ პაციენტებთან კარდიოპროტექტორული თერაპია არ მიმდინარეობდა) (იხ. ცხრილი 38.).

ცხრილი 38. ვიზიტი 6 – 12 თვის შემდეგ CTRCD– Yes (n=24) vs. CTRCD – No (n=50)

Region		CTRCD - Yes	CTRCD- No	F-test	p
		Mean (SD)	Mean (SD)		
ANT-SEP	Basal	-17.07 (4.46)	-18.35 (3.80)	1.64	.204*
	Mid	-17.50 (4.09)	-18.55 (3.80)	.51	.478*
	Apical	-20.27 (4.79)	-21.17 (3.66)	.78	.379*
INF-SEP	Basal	-5.77 (8.90)	-14.74 (3.65)	37.92	.000
	Mid	-14.61 (8.08)	-19.95 (4.02)	14.48	.000
	Apical	-18.60 (3.68)	-21.15 (4.24)	6.37	.014
INF-LAT	Basal	-17.37 (5.04)	-18.50 (4.30)	1.01	.319*
	Mid	-17.98 (4.73)	-20.32 (4.38)	4.37	.040
	Apical	-17.82 (8.20)	-21.73 (4.86)	6.58	.012
ANT-LAT	Basal	-6.92 (6.00)	-15.65 (3.90)	56.37	.000
	Mid	-2.84 (10.55)	-14.17 (4.53)	42.07	.000
	Apical	-17.69 (3.86)	-21.17 (3.82)	13.39	.000
ANT	Basal	-13.05 (5.71)	-16.84 (4.49)	9.64	.003
	Mid	-16.61 (5.49)	-20.57 (4.50)	10.87	.002
	Apical	-19.10 (4.46)	-21.99 (4.51)	6.72	.012
INF	Basal	-20.32 (5.02)	-21.44 (8.00)	.40	.531*
	Mid	-22.35 (6.30)	-22.69 (4.69)	.07	.798*
	Apical	-23.61 (5.44)	-22.50 (4.65)	.84	.363*

* non-significant – p>0.05

კვლევის მეშვიდე ვიზიტზე, ქიმიოთერაპიის პირველი დოზის ექსპოზიციიდან 24 თვეზე(T7), ოპტიმალური კარდიოპროტექტორული თერაპიის ფონზე, კარდიოტოქსიურ პაციენტებში პრაქტიკულად ყველა სეგმენტის SLS-მა განიცადა დადებითი დინამიკა, თუმცა კვლევის ბოლოს 18-დან 6 სეგმენტის SLS-ის ნორმალიზაცია ვერ მოხერხდა(იხ. ცხრილი 39.).

ცხრილი 39. ვიზიტი 7 – 24 თვის შემდეგ CTRCD – Yes (n=27) vs. CTRCD – No (n=47)

Region		CTRCD - Yes	CTRCD- No	F-test	P
		Mean (SD)	Mean (SD)		
ANT-SEP	Basal	-16.68 (4.15)	-18.37 (3.68)	3.31	.073*
	Mid	-17.44 (3.92)	-18.41 (6.71)	.47	.497*
	Apical	-20.30 (4.38)	-21.21 (4.00)	.81	.370*
INF-SEP	Basal	-6.31 (10.42)	-14.96 (3.46)	27.39	.000
	Mid	-15.26 (3.66)	-19.49 (4.11)	19.60	.000
	Apical	-19.01 (3.51)	-21.12 (4.27)	4.72	.033
INF-LAT	Basal	-16.82 (3.31)	-17.54 (3.65)	.70	.405*
	Mid	-18.21 (4.08)	-19.48 (4.30)	1.54	.218*
	Apical	-18.38 (7.73)	-21.63 (5.13)	4.72	.033
ANT-LAT	Basal	-7.53 (9.32)	-15.35 (3.68)	26.20	.000
	Mid	-5.06 (12.20)	-14.04 (4.60)	20.58	.000
	Apical	-18.45 (3.12)	-20.91 (4.16)	7.08	.010
ANT	Basal	-12.56 (5.93)	-15.63 (4.15)	6.81	.011
	Mid	-15.97 (4.52)	-19.25 (4.12)	10.14	.002
	Apical	-19.25 (4.13)	-21.79 (4.54)	5.93	.017
INF	Basal	-19.50 (4.60)	-20.16 (7.99)	.15	.696*
	Mid	-21.33 (4.94)	-21.88 (4.89)	.22	.644*
	Apical	-23.29 (4.87)	-22.47 (4.91)	.48	.491*

* non-significant – $p > 0.05$

CTRCD პაციენტებში SLS უფრო მკვეთრად შემცირდა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით და T1-ზე პათოლოგიურ მნიშვნელობას მიაღწია 8 სეგმენტში ($p < 0.05$) (INF-SEP basal(-8.70%, $p < 0.000$), ANT-LAT რეგიონი:basal (-9.84%, $p < 0.001$), mid(-9.40%, $p < 0.000$),apical(-15.21%, $p < 0.001$),ANT basal(- 11.50%, $p < 0.000$),ANT-SEP basal(-15.17%, $p < 0.001$), INF-LAT apical (-12.88%, $p < 0.000$)). არაკარდიოტოქსიურ პაციენტებში SLS ქიმიოთერაპიის ბოლომდე ყველგან დარჩა ნორმის დიაპაზონში, T4-დან მხოლოდ 4 სეგმენტის SLS შემცირდა ნორმის ქვემოთ. მონაცემების გადახედვისას მოცემულ პაციენტებთან კარდიოპროტექტორული თერაპია აღნიშნულ ვიზიტებამდე არ მიმდინარეობდა (ANT-LAT mid(T4,-15.49%, $p < 0.000$), ANT-LAT basal (T5,-14.04%, $p < 0.000$), INF-SEP basal (T5,-14.96%, $p < 0.000$), ANT basal (T5,-15.63%, $p < 0.011$)).

SLS კლების დინამიკა მკვეთრად იყო გამოხატული დოქსორუბუცუნის ექსპოზიციაზე. SLS-ზე უმძლავრეს ზემოქმედებას ავლენდა დოქსორუბუცუნის პირველი დოზა. მნიშვნელოვანია, რომ ტრასტუზუმაბი აგრეთვე ზემოქმედებდა SLS-ზე, თუმცა ჩამორჩებოდა დოქსორუბუცუნის ეფექტს. ტრასტუზუმაბზე SLS ნეგატიური დინამიკა ვლინდებოდა თანდათანობით, ყოველ მომდევნო დოზაზე.

2 წელზე მიღებული შედეგების მიხედვით ჩვენ ასევე შევაფასეთ SLS-ის შემცირების სიხშირე მთლიან საკვლევ კოჰორტაში (n=74) და 24 თვეზე დამდგარი CTRCD-ის

მიხედვით გამოყოფილ ქვეჯგუფებში (n=27). 2 წლიანი კვლევის განმავლობაში SLS ანალიზმა გამოავლინა LV-ის 18-ვე სეგმენტის სიგრძივი დეფორმაციის პროგრესირებადი შემცირების ტენდენცია. აქედან 10 სეგმენტში SLS-ის დაქვეითება (>15%-ზე ან/და < (-)16%) სხვადასხვა სიხშირით გამოვლინდა მთელი საკვლევი პოპულაციის ერთმესამედზე მეტში (36.5-95.5%). მთელი კვლევის განმავლობაში ბაზალური სეგმენტები განიცდიდნენ უფრო მეტ ზეგავლენას კიბოსაწინააღმდეგო თერაპიაზე, ხოლო ყველაზე რეზისტენტული იყო აპიკალური სეგმენტები. აპიკალური სეგმენტების SLS-ის შემცირება გამოვლინდა მხოლოდ მთლიანი პოპულაციის 8.1-12.2%, გამონაკლისს წარმოადგენდა წინა-გვერდითი აპიკალური სეგმენტი, რომელიც დაუქვეითდა მთელი საკვლევი ჯგუფის 23.0% და CTRCD პაციენტების 37.9%, ხოლო აღნიშნული სეგმენტის SLS ვისაც დაუქვეითდა, აქედან 64.7% იყო კარდიოტოქსიური პაციენტი (p=0.023).

ცხრილი 40.-დან ნათელია, რომ კიბოსაწინააღმდეგო თერაპიის უდიდესი ზეგავლენა, SLS-ს დაქვეითებით, ვლინდება შედეგ სეგმენტებზე: ა) წინა-ლატერალური შუა- დაქვეითდა CTRCD ქვეჯგუფის 100% და საკვლევი პოპულაციის 93.2% (n=69), ამასთანავე ვისაც დაუქვეითდა 42.0% იყო CTRCD პაციენტი. ბ) წინა-ლატერალური ბაზალური- CTRCD ქვეჯგუფის 96.6% და საკვლევი პოპულაციის 95.5% (n=71), ხოლო ვისაც დაუქვეითდა აქედან 39.4% იყო კარდიოტოქსიური. გ) ქვედა-მგიდის ბაზალური-CTRCD ქვეჯგუფის 100% -ში და საკვლევი პოპულაციის 94.6% (n=70), ხოლო ვისაც დაუქვეითდა აქედან 40.0% იყო კარდიოტოქსიური. აღსანიშნავია, რომ საწყისი მაჩვენებლიდან ყველაზე დიდი დინამიკა გამოავლინეს იგივე სეგმენტებმა.

ცხრილი 40. SLS-ის შემცირების სიხშირე მთლიან საკვლევ კოჰორტაში(n=74) და 24 თვეზე დამდგარი CTRCD-ის მიხედვით გამოყოფილ ქვეჯგუფებში CTRCD-Yes (n=27)

Region		From CTRCD (n=27)	CTRCD from Decreased	Total (n=74)	p
ANT-SEP	Basal	44.8 %	44.8%	39.2%	.471*
	Mid	27.6%	57.1%	18.9%	.142*
	Apical	13.8	66.7%	8.1%	.202*
INF-SEP	Basal	100%	40.0%	94.6%	1.000*
	Mid	79.3%	54.8%	56.8%	.002
	Apical	37.0%	83.3%	16.2%	.001
INF-LAT	Basal	72.4%	37.5%	75.5%	.782*
	Mid	58.6%	45.9%	50%	.341*
	Apical	13.8%	44.4%	12.2%	.731*

ANT-LAT	Basal	96.6%	39.4%	95.5%	1.000*
	Mid	100.0%	42.0%	93.2%	.150*
	Apical	37.9%	64.7%	23.0%	.023
ANT	Basal	89.7%	39.4%	89.2%	1.000*
	Mid	69.0%	45.5%	59.9%	.229*
	Apical	20.7%	66.7%	12.2%	.141*
INF	Basal	37.0%	40.7%	36.5%	1.000*
	Mid	29.6%	66.7%	16.2%	.047
	Apical	10.3%	50.0%	8.1%	.673*

* non-significant – $p>0.05$

საყურადღებოა, რომ 2 წელზე მიღებული შედეგების მიხედვით კვლევის ბოლოს CTRCD-სთან მოცემული სეგმენტების სტატისტიკური არასარწმუნოების მიუხედავად, როდესაც ჩვენ გავანალიზეთ თითოეული სეგმენტის SLS-ის შემცირების სიხშირე კვლევის თითოეულ ვიზიტზე, მთლიან საკვლევ პოპულაციაში ($n=74$) და 24 თვეზე დამდგარი კარდიოტოქსიურობის მიხედვით გამოყოფილ ქვეჯგუფებში ($n=27$), აღმოჩნდა, რომ აღნიშნული სეგმენტების სტატისტიკური სარწმუნოება გრძელდებოდა ქიმიოთერაპიის ბოლომდე. 18-დან 8 სეგმენტი სხვადასხვა ვიზიტზე ავლენს სტატისტიკურ სარწმუნოებას.

წინა-ლატერალური რეგიონის სამივე სეგმენტმა კიბოსაწინაარმდეგო თერაპიაზე მნიშვნელოვანი ცვლილებები განიცადა. მისი ბაზალური სეგმენტი სტატისტიკურად სარწმუნოდ შემცირდა ქიმიოთერაპიის პირველივე დოზის ექსპოზიციაზე, საერთო პოპულაციის 50.0% ($n=37$), ხოლო კვლევის ბოლოს გამოვლენილი CTRCD პაციენტების 77.8%-ში ($n=21$, $p=0.002$). სტატისტიკური სარწმუნოება გაგრძელდა ქიმიოთერაპიის ბოლომდე, T3-ზე მისი ცვლილება (შემცირება) გამოვლინდა საერთო პოპულაციის 64.8% ($n=48$), ხოლო კვლევის ბოლოს გამოვლენილი CTRCD ჯგუფის 92.6%-ში ($n=25$, $p=0.003$), ამის შემდეგ სტატისტიკური სარწმუნოება იკარგება, თუმცა SLS დაქვეითების სიხშირე პიკს აღწევს T6-ზე, საერთო პოპულაციის 95.9% ($n=71$), ხოლო T7-ზე გამოვლენილი CTRCD პაციენტების 96.6%-ში ($n=27$) (იხ. ცხრილი 41.).

ცხრილი 41. კვლევის თითოეულ ვიზიტზე Antero-Lateral Basal SLS-ის შემცირების სიხშირე მთლიან საკვლევ კოჰორტაში(n=74) და 24 თვეზე დამდგარი CTRCD-ის მიხედვით გამოყოფილ ქვეჯგუფებში CTRCD – Yes (n=27)

ANT-LAT Basal Region	From CTRCD (n=27)	CTRCD from Decreased	Total (n=74)	p
	%, n	%, n	%, n	
T1 (1 month)	77.8%, n-21	56.8%, n-21	50.0%, n-37	.004
T 2 (2 months)	81.5%, n-22	52.4%, n-22	56.8%, n-42	.009
T 3 (3 months)	92.6%, n-25	52.1%, n-25	64.9%, n-48	.003
T 4 (6 months)	96.3%, n-26	44.1%, n-26	79.7%, n-59	.138*
T 5 (9 months)	92.6%, n-25	40.3%, n-25	83.8%, n-62	.754*
T 6 (12 months)	96.6%, n-27	40.9%, n-27	95.9%, n-66	.469*
T 7 (24 months)	85.2%, n-23	36.5%, n-23	85.1%, n-63	.322*

წინა-ლატერალური რეგიონის შუა სეგმენტის SLS სტატისტიკურად სარწმუნოდ შემცირდა ქიმიოთერაპიის პირველივე დოზის ექსპოზიციაზე(T1) საერთო პოპულაციის 40.5%(n=30), ხოლო კვლევის ბოლოს გამოვლენილი CTRCD-ის ჯგუფში 63.0% (n=17, p=0.015). სტატისტიკური სარწმუნოება გაგრძელდა მთელი ქიმიოთერაპიის განმავლობაში და შენარჩუნდა T4-ზეც, საერთო პოპულაციის 77.0%(n=57), ხოლო კვლევის ბოლოს გამოვლენილი CTRCD პაციენტების 100%-ში (n=27, p=0.010), ამის შემდეგ სტატისტიკური სარწმუნოება იკარგება,თუმცა საერთო პოპულაციაში პიკი აღინიშნება T6-ზე, 93.2% (n=68) (იხ. ცხრილი 42.).

ცხრილი 42. კვლევის თითოეულ ვიზიტზე Antero-Lateral Mid -ის SLS-ის სიხშირე მთლიან საკვლევ კოჰორტაში(n=74) და 24 თვეზე დამდგარი CTRCD-ის მიხედვით გამოყოფილ ქვეჯგუფებში CTRCD – Yes (n=27)

ANT-LAT Mid Region	From CTRCD (n=27)	CTRCD from Decreased	Total (n=74)	p
	%, n	%, n	%, n	
T1 (1 month)	63.0%, n-17	56.7%, n-17	40.5%, n-30	.015
T 2 (2 months)	96.3%, n-26	56.5%, n-26	62.2%, n-46	.000
T 3 (3 months)	96.3%, n-26	52.0%, n-26	67.6%, n-50	.001
T 4 (6 months)	100%, n-27	47.4%, n-27	77.0%, n-57	.010
T 5 (9 months)	100%, n-27	42.9%, n-27	85.1%, n-63	.183*
T 6 (12 months)	100%, n-27	42.4%, n-28	89.2%, n-68	.138*
T 7 (24 months)	92.6%, n-25	38.5%, n-25	87.8%, n-65	.731*

* non-significant – p>0.05

ზემოთ აღნიშნული სეგმენტებისგან განსხვავებით წინა-ლატერალური რეგიონის აპიკალური სეგმენტის SLS სტატისტიკურად სარწმუნო ხდება T4-დან (საერთო პოპულაციის 20.3%(n=15), ხოლო კვლევის ბოლოს გამოვლენილი CTRCD პაციენტების 37%-ში (n=10, p=0.020) და ნარჩუნდება კვლევის ბოლომდე. პიკი

აღინიშნება T6-ზე, საერთო პოპულაციის 23.0%(n-17), ხოლო კვლევის ბოლოს გამოვლენილი CTRCD პაციენტების 37%-ში (n-10, p-0.045) (იხ. ცხრილი 43.).

ცხრილი 43. კვლევის თითოეულ ვიზიტზე Antero-Lateral Apical -ის SLS-ის შემცირების სიხშირე მთლიან საკვლევ კოჰორტაში(n-74) და 24 თვეზე დამდგარი CTRCD-ის მიხედვით გამოყოფილ ქვეჯგუფებში CTRCD – Yes (n-27)

ANT-LAT Apical Region	From CTRCD (n=27)	CTRCD from Decreased	Total (n=74)	p
	%, n	%, n	%, n	
T1 (1 month)	29.6%, n-8	61.5%, n-8	17.6%, n-13	.115*
T 2 (2 months)	33.3%, n-9	64.3%, n-9	18.9%, n-14	.065*
T 3 (3 months)	33.3%, n-9	64.3%, n-9	18.9%, n-14	.065*
T 4 (6 months)	37.0%, n-10	66.7%, n-10	20.3%, n-15	.020
T 5 (9 months)	37.0%, n-10	66.7%, n-10	20.3%, n-15	.020
T 6 (12 months)	37.0%, n-10	62.5%, n-10	23.0%, n-17	.045
T 7 (24 months)	37.0%, n-10	62.5%, n-10	21.6%, n-16	.044

* non-significant – p>0.05

ქვედა-პგიდის ბაზალური სეგმენტის SLS ქიმიოთერაპიის პირველივე დოზის ექსპოზიციაზე(T1), სტატისტიკურად სარწმუნოდ, მცირდება საერთო პოპულაციის 48.6%(n-36), ხოლო კვლევის ბოლოს გამოვლენილი CTRCD პაციენტების 77.8%-ში (n-21, p-0.002) . სტატისტიკური სარწმუნოება შენარჩუნდა T4-ის ჩათვლით საერთო პოპულაციის 81.1%(n-60), ხოლო კვლევის ბოლოს გამოვლენილი CTRCD-ის ჯგუფის 100%-ში (n-27, p-0.038), ამის შემდეგ სტატისტიკური სარწმუნოება იკარგება, თუმცა პიკი აღინიშნება T6-ზე, საერთო პოპულაციის 94.6%(n-70) (იხ. ცხრილი 44.).

ცხრილი 44. კვლევის თითოეულ ვიზიტზე Infero-Septale Basal SLS-ის შემცირების სიხშირე მთლიან საკვლევ კოჰორტაში(n-74) და 24 თვეზე დამდგარი CTRCD-ის მიხედვით გამოყოფილ ქვეჯგუფებში CTRCD – Yes (n-27)

INF-SEP Basal Region	From CTRCD (n=27)	CTRCD from Decreased	Total (n=74)	P
	%, n	%, n	%, n	
T1 (1 month)	77.8%, n-21	58.3%, n-21	48.6%, n-36	.002
T 2 (2 months)	88.8%, n-24	55.8%, n-24	58.1%, n-43	.001
T 3 (3 months)	96.3%, n-26	50.0%, n-26	70.3%, n-52	.004
T 4 (6 months)	100%, n-27	45.0%, n-27	81.1%, n-60	.038
T 5 (9 months)	100%, n-27	40.3%, n-27	90.5%, n-67	.697*
T 6 (12 months)	100%, n-27	40.3%, n-27	94.6%, n-70	.235*
T 7 (24 months)	88.9%, n-24	38.1%, n-24	85.1%, n-63	.782*

* non-significant – p>0.05

პრაქტიკულად მთელი კვლევის განმავლობაში სტატისტიკურ სარწმუნოებას ინაჩუნებდა ქვედა-მგიდის შუა სეგმენტი. ქიმიოთერაპიის პირველივე დოზის ექსპოზიციაზე მისი SLS შემცირდა საერთო პოპულაციის 16.2%(n-12), ხოლო კვლევის ბოლოს გამოვლენილი CTRCD პაციენტების 34.5%-ში (n-10, p=0.001) . ქიმიოთერაპიის ბოლოს (T3) რაოდენობა გაორმაგდა, აღინიშნა საერთო პოპულაციის 33.8%(n-25), ხოლო კვლევის ბოლოს გამოვლენილი CTRCD პაციენტების 69.6%-ში (n-20, p=0.012). ტრასტუზუმაბის დოზებზე CTRCD ჯგუფში აღინიშნა SLS-ის შემცირების გამოვლენის სიხშირის კლების ტენდენცია, ხოლო საერთო პოპულაციაში უმნოშვნელო მატების (არაკარდიოტოქსიური პაციენტების ხარჯზე). პიკს მიაღწია კვლევის ბოლოს(T7), საერთო პოპულაციის 56.8%(n-42), ხოლო კვლევის ბოლოს გამოვლენილი CTRCD პაციენტების 79.3%-ში(n-21, p=0.033)(იხ.ცხრილი 45.)

ცხრილი 45. კვლევის თითოეულ ვიზიტზე Infero-Septale Mid-ის SLS-ის შემცირების სიხშირე მთლიან საკვლევ კოჰორტაში(n-74) და 24 თვეზე დამდგარი CTRCD-ის მიხედვით გამოყოფილ ქვეჯგუფებში CTRCD – Yes (n=27)

INF-SEP Mid Region	From CTRCD (n=27)	CTRCD from Decreased	Total (n=74)	P
	%, n	%, n	%, n	
T1 (1 month)	34.5%, n-10	83.3%, n-10	16.2%, n-12	.001
T 2 (2 months)	51.7%, n-15	71.4%, n-15	28.4%, n-21	.001
T 3 (3 months)	69.6%, n-20	60.0%, n-15	33.8%, n-25	.012
T 4 (6 months)	62.1%, n-18	62.1%, n-18	39.2%, n-29	.002
T 5 (9 months)	55.2%, n-16	55.2%, n-16	39.2%, n-29	.030
T 6 (12 months)	58.6%, n-17	53.1%, n-17	43.2%, n-32	.054
T 7 (24 months)	79.3%, n-21	51.3%, n-20	56.8%, n-42	.033

მთელი კვლევის განმავლობაში სტატისტიკურ სარწმუნოებას ინაჩუნებდა ასევე ქვედა-მგიდის აპიკალური სეგმენტი. ქიმიოთერაპიის პირველივე დოზის ექსპოზიციაზე მოცემული სეგმენტის SLS შემცირდა საერთო პოპულაციის 12.2%(n-9), ხოლო კვლევის ბოლოს გამოვლენილი CTRCD პაციენტების 29.6%-ში (n-8, p=0.002). კარდიოტოქსურ პაციენტებში პიკი აღინიშნა T2-ზე 37.0% (n-10, p<0.000), ხოლო საკვლევ პოპულაციაში T3-ზე 16.2%(n-12) (იხ. ცხრილი 46.).

ცხრილი 46. კვლევის თითოეულ ვიზიტზე Infero-Septale Apical-ის SLS-ის შემცირების სიხშირე მთლიან საკვლევ კოჰორტაში(n=74) და 24 თვეზე დამდგარი CTRCD-ის მიხედვით გამოყოფილ ქვეჯგუფებში CTRCD – Yes (n=27)

INF-SEP Apical Region	From CTRCD (n=27)	CTRCD from Decreased	Total (n=74)	P
	%, n	%, n	%, n	
T1 (1 month)	29.6%, n-8	88.9%, n-8	12.2%, n-9	.002
T 2 (2 months)	37.0%, n-10	90.9%, n-10	14.9%, n-11	.000
T 3 (3 months)	37.0%, n-10	83.3%, n-10	16.2%, n-12	.001
T 4 (6 months)	37.0%, n-10	83.3%, n-10	16.2%, n-12	.001
T 5 (9 months)	33.3%, n-9	81.8%, n-9	14.9%, n-11	.003
T 6 (12 months)	33.3%, n-9	81.8%, n-9	14.9%, n-11	.003
T 7 (24 months)	29.6%, n-8	80.0%, n-8	13.5%, n-10	.011

ქვედა შუა სეგმენტის SLS-ის შემცირების სტატისტიკური სარწმუნოება აღინიშნა მხოლოდ T6-T7-ზე, ხოლო პიკს მიაღწია T7-ზე (იხ. ცხრილი 47.).

ცხრილი 47. კვლევის თითოეულ ვიზიტზე Inferior mid -ის SLS-ის შემცირების სიხშირე მთლიან საკვლევ კოჰორტაში(n=74) და 24 თვეზე დამდგარი CTRCD-ის მიხედვით გამოყოფილ ქვეჯგუფებში CTRCD– Yes (n=27)

INF Mid Region	From CTRCD (n=27)	CTRCD from Decreased	Total (n=74)	P
	%, n	%, n	%, n	
T1 (1 month)	7.4%, n-2	50.0%, n-2	5.4%, n-4	.642*
T 2 (2 months)	7.4%, n-2	50.0%, n-2	5.4%, n-4	.642*
T 3 (3 months)	7.4%, n-2	50.0%, n-2	5.4%, n-4	.642*
T 4 (6 months)	18.5%, n-5	71.4%, n-5	9.5%, n-7	.103*
T 5 (9 months)	18.5%, n-5	71.4%, n-5	9.5%, n-7	.103*
T 6 (12 months)	22.2%, n-6	75.0%, n-6	10.8%, n-8	.050
T 7 (24 months)	29.6%, n-8	66.7%, n-8	16.2%, n-12	.051

* non-significant – p>0.05

მთელ საკვლევ კოჰორტაში, სიგრძივი დეფორმაციის შემცირების სიხშირე რეგიონებიდან განსაკუთრებით მაღალი იყო წინა-ლატერალურ რეგიონში. მთელი კვლევის განმავლობაში მისი სამივე სეგმენტის SLS, თანამოსახელე სეგმენტებთან მიმართებაში, საკვლევ პოპულაციაში უფრო მეტ პროცენტს დაუქვეითდა, ამასთანავე საწყისი მონაცემიდან მეტი მაჩვენებლით შეიცვალა. ყველაზე რეზისტენტული რეგიონები იყო წინა-მგიდის და ქვედა რეგიონები. წინა-მგიდის რეგიონის SLS საწყისი მაჩვენებელიდან ყველაზე ნაკლებად შეიცვალა , ხოლო ქვედა რეგიონის SLS ყველაზე ნაკლები სიხშირით დაქვეითდა საკვლევ პოპულაციაში. საინტერესოა, რომ მოცემული ორი რეგიონის ბაზალურმა და აპიკალურმა სეგმენტებმა მრავლობითი რეგრესიით გამოავლინეს CTRCD პრედიქტორული როლი.

2 წლიანი კვლევის განმავლობაში ჩვენ გავაანალიზეთ დიასტოლური პარამეტრები. მთელი კვლევის მანძილზე E/e'-ს საშუალო მაჩვენებელი გაიზარდა მთელ კოჰორტაში, თუმცა დარჩა ნორმალურ დიაპაზონში, უფრო დიდი ზრდა დაფიქსირდა კარდიოტოქსიურ პაციენტებში (იხ. ცხრილი 48.)

ცხრილი 48. E/e' დინამიკა 2 წლიანი დაკვირვების განმავლობაში

E/e'	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7
CTRCD-Yes n=27								
Mean	6.448	6.779	7.028	7.910	9.845	11.128	10.631	9.686
Median	6.900	6.800	7.400	7.800	8.000	8.700	8.900	9.900
CTRCD-No n=64								
Mean	6.304	6.553	6.778	7.016	7.313	7.489	7.653	7.613
Median	6.000	6.700	6.800	7.000	7.400	7.500	7.700	7.700

2 წლიანი შემდგომი დაკვირვების დროს ჩვენ ასევე გავაანალიზეთ E/e' > 15 მატება კვლევის ბოლოს მიღწეული კარდიოტოქსიკურობის მიხედვით დაყოფილ ქვეჯგუფებში (CTRCD ჯგუფი (n=27) და არა-CTRCD ჯგუფი (n=47). E/e'-ის ზრდა დაფიქსირდა მხოლოდ CTRCD ჯგუფში. ჩვენს კვლევაში ანტრაციკლინ-ტრასტუზუმაბის რეჟიმზე E/e' > 15 პირველად გამოვლინდა ტრასტუზუმაბის პირველი დოზის ექსპოზიციიდან პირველ შემდგომ კონტროლზე (T4) (4.1%, n=3, p=0.056), სამივე პაციენტი მიეკუთვნებოდა მაღალი რისკის ჯგუფს. პიკი აღინიშნა T5-ზე (10.8%, n=8, p=0.000), აქედან 6 პაციენტი მიეკუთვნებოდა მაღალი რისკის ჯგუფს. 1 წელზე (T6) შემთხვევების რაოდენობა განახევრდა (5.4%, n=4, P=.02), დარჩენილი ოთხივე პაციენტი მიეკუთვნებოდა მაღალი რისკის ჯგუფს. E/e' სტატისტიკურად სარწმუნო ზრდა გაგრძელდა 1 წლამდე (იხ. ცხრილი 49.).

ცხრილი 49. E/e' > 15-ის ზრდა 2 წლიანი დაკვირვების განმავლობაში

E/e' > 15 elevated cases	1mth	2 mths	3 mths	6 mths	9 mths	12 mths	24 mths
P				.056	.000	.021	.392
CTRCD cases							
n=	0	0	0	3	8	4	1
	0.0	0.0	0.0	4.1	10.8	5.4	1.4
Non- CTRCD cases							
n=	0	0	0	0	0	0	0
	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

E/e' > 15 აღინიშნა მხოლოდ CTRCD პაციენტებში და უპირატესად მაღალი რისკის ჯგუფში. E/e' > 15 ქიმიოთერაპიაზე არ დაფიქსირებულა. E/e' ვერ იწინასწარმეტყველა სისტოლური პარამეტრების გაუარესება. დიასტოლური დისფუნქციის შექცევადობა სავარაუდოდ იყო ოპტიმალური კარდიოპროტექციის შედეგი

იმის დასაზუსტებლად, თუ რომელი ექოკარდიოსკოპიური პარამეტრები ავლენდნენ უფრო ადრეულ ცვლილებას და კარდიოტოქსიურობისთვის პრედიქტორულ როლს, ჩვენ გავანალიზეთ საკვლევი პარამეტრები T1 და T2-ზე კვლევის ბოლოსთვის გამოვლენილი CTRCD-ის მიხედვით დაყოფილ ქვეჯგუფებში. T1-ზე CTRCD კოჰორტაში, გაანალიზებული პარამეტრებიდან, მხოლოდ GLS აჩვენებდა შემცირებას და იყო სტატისტიკურად სარწმუნო ($p=0.000$). T2-ზე CTRCD ჯგუფში, GLS-სთან ერთად, უკვე აღინიშნა S' შემცირება ($P=0.000$).

2 წლიან პროსპექტულ კვლევაში ჩვენ შევისწავლეთ გულის ბიომარკერები. 24 თვიანი დაკვირვების ბოლოსათვის მთლიან საკვლევ ჯგუფში გამოვლინდა hs-cTn I მატება საწყისი მონაცემიდან 0.84-ით და საშუალოდ შეადგინა 2.27ng/l (SD-1.24). მთლიან საკვლევ პოპულაციაში პიკი აღინიშნა ტრასტუზუმაბის პირველ დოზიდან შემდგომ პირველ ვიზიტზე (T4) -5.32ng/l, რაც აღემატება აბსოლიტური ნორმის ვარიანტს, ყველა დანარჩენ ვიზიტზე დარჩა ნორმის დიაპაზონში. ამასთანავე ქიმიოთერაპიის ბოლოს აბსოლიტური საშუალო ჯგუფური მაჩვენებლი 2.5-ჯერ მეტად იყო მომატებული საწყისი მაჩვენებლიდან. ჩვენი ყურადღება მიიქცია მაქსიმალური ჯგუფური მაჩვენებლის აბსოლიტურმა მნიშვნელობამ, ქიმიოთერაპიის ბოლომდე ბაზალური მნიშვნელობიდან ცვლილება (მატება) ყოველ ვიზიტზე გაორმაგდა. ასევე T2-ზე მაქსიმალური ჯგუფური მაჩვენებლის აბსოლიტური მნიშვნელობა აღემატებოდა ნორმის ვარიანტს (6.02 ng/l) , ხოლო ქიმიოთერაპიის ბოლოს ნორმალურ მაჩვენებელზე პრაქტიკულად სამჯერ მოიმატა (14.89 ng/l), პიკი აღინიშნა T4-ზე (15.99 ng/l) (იხ. ცხრილი 50).

ცხრილი 50. hs-TI-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე

hs-TI, ng/l	Baseline	1mth	2 mths	3 mths	6 mths	9 mths	12 mths	24 mths
Mean	1.42	1.98	2.47	3.77	5.32	3.37	2.63	2.27
SD	0.44	0.72	0.94	2.34	4.15	1.82	0.85	1.25
Median	1.27	1.85	2.03	2.97	3.98	2.93	2.23	1.97
Min	1.00	1.12	1.29	1.78	1.89	1.21	1.20	1.02
Max	3.02	4.67	6.02	14.89	15.99	14.39	4.32	4.23
Comparison with Baseline Value								
Difference		0.55	1.05	2.35	3.90	1.94	1.21	0.84
95CI Lower		0.40	0.84	1.82	2.94	1.51	1.00	0.54
95CI Upper		0.70	1.26	2.87	4.85	2.38	1.41	1.14
Paired t-test		7.39	9.90	8.85	8.14	8.88	11.55	5.55
Df		73	73	73	73	73	73	73
Sig (2-tailed)		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

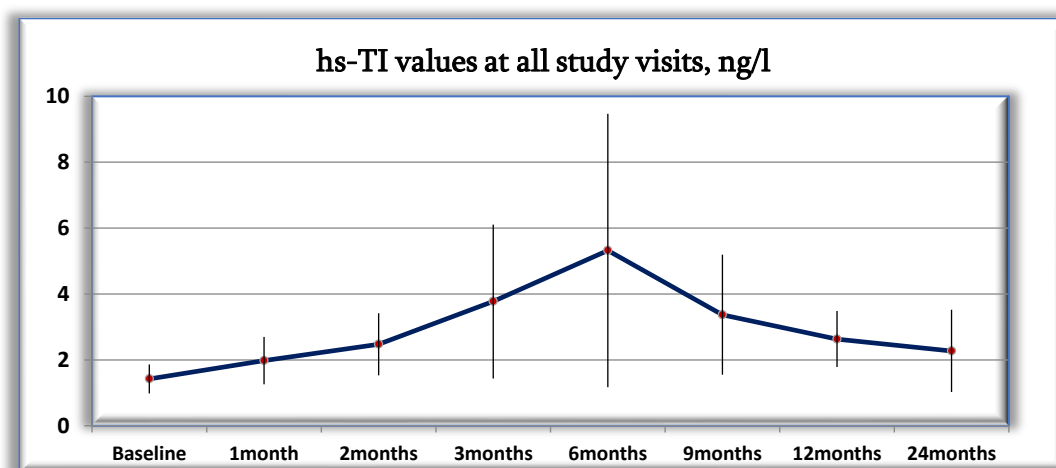
ცხრილში 51. მოყვანილია ბაზალური მაჩვენებლიდან hs-TI-ის ცვლილების მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე.

ცხრილი 51. ბაზალური მაჩვენებლიდან hs-TI-ის ცვლილების მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე

Change from basal value	1mth	2 mths	3 mths	6 mths	9 mths	12 mths	24 mths
Mean	0.6	1.1	2.4	3.9	1.9	1.2	0.8
SD	0.7	0.9	2.3	4.1	1.9	0.9	1.3
Median	0.31	0.75	1.52	2.30	1.51	0.95	0.54
Min	0.05	0.10	0.32	0.64	-0.19	-0.48	-1.08
Max	3.52	4.87	13.08	14.69	13.31	3.10	6.56

გრაფიკი 34.-ზე მოცემულია hs-cTn I-ის მაჩვენებლების დინამიკა კვლევის ყველა ვიზიტზე

გრაფიკი 34. hs-TI-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე.



ჩვენ შევადარეთ კვლევის თითოეულ ვიზიტზე გამოვლენილი კარდიოტოქსიურობის მიხედვით დაყოფილ ქვეჯგუფებში hs-cTnI > 5.00ng/l მატების დინამიკა. მატება იწყება მხოლოდ ქიმიოთერაპიის ბოლოს ერთ კარდიოტოქიურ პაციენტში, რაც სტატისტიკურად არასარწმუნოა ($p=0.450$). T4(ტრასტუზუმაბით თერაპიის დაწყებიდან შემდგომი პირველი ვიზიტი) სტატისტიკურად სარწმუნოდ აღინიშნება ტროპონინის მატება >5ng/l მთლიანი პოპულაციის 17.6% (n=13), აქედან 16.2%(n=12) განეკუთვნება CTRCD ჯგუფს ($p=0.000$). პიკი აღინიშნა ტრასტუზუმაბის მეორე დოზაზე (T5), კერძოდ მთლიანი საკვლევი პოპულაციის 20.3% (n=15), აქედან 18.9% (n=14) განეკუთვნებოდა CTRCD ჯგუფს ($p=0.000$), კვლევის ბოლოს(T7) არცერთ პაციენტს არ აღინიშნებოდა ტროპონინის მატება(იხ. ცხრილი 52.).

ცხრილი 52. hs cTn I (>5 ng/l) დინამიკა თითოეულ ვიზიტზე მიღებული კარდიოტოქსიურობის მიხედვით დაყოფილ ქვეჯგუფებში

Hs cTn I (>5 ng/l)	1mth	2 mths	3 mths	6 mths	9 mths	12 mths	24 mths
CTRCD=yes	13.5% n=10	20.3% n=15	23.0% n=17	23.0% n=17	28.4% n=21	32.4% n=24	36.5% n=27
%	0	0	1.4%	16.2%	18.9%	0	0
N	0	0	1	12	14	0	0
CTRCD=no	86.5% n=64	79.7% n=59	77.0% n=57	77% n=57	71.6% n=53	67.6% n=50	63.5% n=47
%	0	0	0	1.4%	1.4%	0	0
N	0	0	0	1	1	0	0
P			0.450	0.000	0.000	0.075	

ჩვენ აგრეთვე გავანალიზეთ კვლევის თითოეულ ვიზიტზე როგორც საერთო საკვლევ ჯგუფში, ისე კვლევის ბოლოს გამოვლენილი კარდიოტოქსიურობის მიხედვით გამოყოფილ CTRCD ჯგუფში, Troponin I >5 ng/l- ის გამოვლენის სიხშირე. მატება მთელ საკვლევ პოპულაციაში დაიწყო ქიმიოთერაპიის ბოლოს (1.4%, n=1, p=0.392) და 100% განეკუთვნებოდა კარდიოტოქსიურ პაციენტებს, თუმცა მონაცემი იყო სტატისტიკურად არასარწმუნო. სტატისტიკურად სარწმუნო მატება აღინიშნა T4-ზე(p=0.000) საერთო პოპულაციის 16.2% (n=13), აქედან CTRCD ჯგუფს განეკუთვნებოდა 91.7%(n=12) და წამოადგენდა სრული CTRCD ქვეჯგუფის 40.7%. T6-T7-ზე მატება აღარ აღინიშნა (იხ ცხრილი 53.).

ცხრილი 53. CTRCD vs. hs Troponin I მომატებული დონე (>5 ng/l)

TnI>5 ng/l	From CTRCD (n=27)	CTRCD from Decreased	Total (n=74)	p
	%,n	%, n	%,n	
T1 (1 month)	0%, n=0	0%, n=0	0%, n=0	
T 2 (2 months)	0%, n=0	0%, n=0	0%, n=0	
T 3 (3 months)	3.7%, n=1	100%, n=1	1.4%, n=1	.392*
T 4 (6 months)	44.4%, n=12	92.3%, n=12	17.6%, n=13	.000
T 5 (9 months)	51.9%, n=14	93.3%, n=14	20.3%, n=15	.000
T 6 (12 months)	0%, n=0	0%, n=0	0%, n=0	
T 7 (24 months)	0%, n=0	0%, n=0	0%, n=0	

ჩვენ ვაწარმოეთ ქროსტაბულაციები კარდიოტოქსიურობასა და მაღალი მგრძნობელობის ტროპონინ I > 5 ნგ/ლ დონეს შორის. სტატისტიკურად სარწმუნო კავშირი ვლინდება ქიმიოთერაპიის პირველი დოზის ექსპოზიციიდან 6 თვეში, რაც ასევე ჰერ2 პაციენტებში შეესაბამება ტრასტუზუმაბის პირველი დოზის შემდგომ პირველ ვიზიტს (იხ. ცხრილი 54).

ცხრილი 54. ვიზიტი 4 – 6 თვე ქიმიოთერაპიის დაწყებიდან. CTRCD vs. hs Troponin I მომატებული დონე (>5 ng/l)

	High sensitivity Troponin I abnormal level (5 ng/l)		Total
CTRCD	No	Yes	
No	56 (75.7)	1 (1.4)	57 (77.0)
Yes	5 (4.1)	12 (16.2)	17 (23.0)
Total	61 (71.7)	13 (17.6)	74 (100.0)
Test	Value	df	p(2-tailed)
Chi2	42.84	1	.000
Likelihood Ratio	38.12	1	.000
Fisher's Exact Test Continuity Correction	38.22	1	.000
Linear-by-Linear Association	42.26	1	.000

*Sensitivity – 91.8 (95CI 81.9-97.3), Specificity – 92.3 (95CI 64.0-99.8), Positive Likelihood Ratio (PLR) – 11.93 (95CI 1.81-78.57), Negative Likelihood Ratio (PLR) – 0.09 (95CI 0.04-0.21), Positive Predictive Ratio (PPR) – 98.3 (95CI 89.5-99.7), Negative Predictive Ratio (NPR) – 70.6 (95CI 50.5-84.9), Accuracy – 91.9 (95CI 83.2-97.0)

მაღალი მგრძნობელობის ტროპონინ I >5 ნგ/ლ მატების პიკი აღინიშნა T5-ზე, საკვლევი პოპულაციის 20.3%-ში (n-15), აქედან კარდიოტოქსიურ ქვეჯგუფს განეკუთვნება 18.9% (n-14) (იხ. ცხრილი 55).

ცხრილი 55. ვიზიტი 5 – 9 თვე ქიმიოთერაპიის დაწყებიდან. CTRCD vs. Hs Troponin I მომატებული დონე (>5 ng/l)

	High sensitivity Troponin I abnormal level (5 ng/l)		Total
CTRCD	No	Yes	
No	52 (70.3)	1 (1.4)	53 (71.6)
Yes	7 (9.5)	14 (18.9)	21 (28.4)
Total	59 (79.7)	15 (20.3)	74 (100.0)
Test	Value	df	p (2-tailed)
Chi2	39.05	1	.000
Likelihood Ratio	37.96	1	.000
Fisher's Exact Test Continuity Correction	35.15	1	.000
Linear-by-Linear Association	38.53	1	.000

* Sensitivity – 88.1 (95CI 77.1-95.1), Specificity – 85.7 (95CI 68.1-99.8), Positive Likelihood Ratio (PLR) – 13.22 (95CI 2.0-88.0), Negative Likelihood Ratio (PLR) – 0.13 (95CI 0.06-0.26), Positive Predictive Ratio (PPR) – 98.1 (95CI 88.7-99.7), Negative Predictive Ratio (NPR) – 66.7 (95CI 49.6-80.2), Accuracy – 89.2 (95CI 79.8-95.2).

ცხრილი 56.-ზე მოცემულია hs-TI-ის კორელაციური ანალიზი EF-თან, GLS-თან და S'-თან კვლევის ყველა ვიზიტზე. ყველა სარწმუნო კორელაციური კავშირი უარყოფით ხასიათს ატარებს, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ ერთი პარამეტრის მატებით, მეორე მცირდება, და პირიქით.

ცხრილი 56. hs-TI-ის კორელაციური ანალიზი EF-თან, GLS-თან და S'-თან კვლევის ყველა ვიზიტზე.

	Pearsonr-hs-TIvs.EF	Pearson r - hs-TI vs. GLS	Pearson r -hs-TI vs. S'
Basal	-0.26; p=0.026	-0.15; p=0.217	-0.26; p=0.025
T1 (1 month)	-0.04; p=0.759	-0.05; p=0.648	-0.14; p=0.228

T 2 (2 months)	-0.08; p=0.488	-0.19; p=0.097	-0.25; p=0.029
T 3 (3 months)	-0.43; p<0.001	-0.56; p<0.001	-0.51; p<0.001
T 4 (6 months)	-0.66; p<0.001	-0.70; p<0.001	-0.64; p<0.001
T 5 (9 months)	-0.54; p<0.001	-0.49; p<0.001	-0.49; p<0.001
T 6 (12 months)	-0.50; p<0.001	-0.41; p<0.001	-0.53; p<0.001
T 7 (24 months)	-0.38; p=0.001	-0.23; p=0.048	-0.30; p=0.009

* statistically significant (p<0.05)

2 წლიანი დაკვირვების ბოლოსათვის მთლიან საკვლევ ჯგუფში გამოვლინდა NT-proBNP მატება საწყისი მონაცემიდან 19.30-ით და საშუალოდ შეადგინა 64.2 pcg /ml (SD-25.0). მისი საშუალო ჯგუფური მაჩვენებელი ავლენდა საწყისი მაჩვენებელიდან პროგრესული მატების ტენდენციას პიკით T3-ზე (151.9pcg/ml), შემდგომი შემცირებით, თუმცა დარჩა <300pcg/ml კვლევის მთელი პერიოდის განმავლობაში, ხოლო აბსოლიტური ნორმის დიაპაზონში T4 და T5-ის გარდა. როდესაც გავანალიზეთ მაქსიმალური მაჩვენებლები, T1-ზე აღინიშნა აბსოლიტური ნორმის დიაპაზონის ზემოთ მატება (280.30 pcg/ml), T2 -ზე მიაღწია პათოლოგიურ ნიშნულს (424.40 pcg/ml), პიკით T3-ზე (897.9 pcg/ml). პათოლოგიურ დიაპაზონში დარჩა ტრასტუზუმაბით თეარპიის დაწყებიდან პირველ (803.80pcg/ml) და მეორე(441.20pcg/ml) ვიზიტებზე, კვლევის ბოლოს აღინიშნა ნორმალიზაციის ტენდენცია(T7-156.80pg/ml) (იხ. ცხრილი 57.).

ცხრილი 57. NT-proBNP-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე.

NT-proBNP, pcg/ml	Baseline	1mth	2 mths	3 mths	6 mths	9 mths	12 mths	24 mths
Mean	44.9	85.1	104.6	151.9	141.4	112.1	82.3	64.2
SD	15.5	47.6	70.7	167.5	151.8	90.7	40.1	25.0
Median	42.15	79.20	87.90	112.00	100.30	84.45	71.70	54.50
Min	19.50	34.60	37.60	44.50	42.70	40.50	39.90	31.20
Max	92.30	280.30	424.40	897.9	803.80	441.20	273.20	156.80
Comparison with Baseline Value								
Difference		40.18	59.67	106.99	96.53	67.18	37.37	19.30
95CI Lower		30.04	43.96	69.06	62.01	46.64	28.78	14.55
95CI Upper		50.31	75.38	144.92	131.05	87.71	45.96	24.05
Paired t-test		7.90	7.57	5.62	5.57	6.52	8.67	8.09
Df		73	73	73	73	73	73	73
Sig (2-tailed)		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

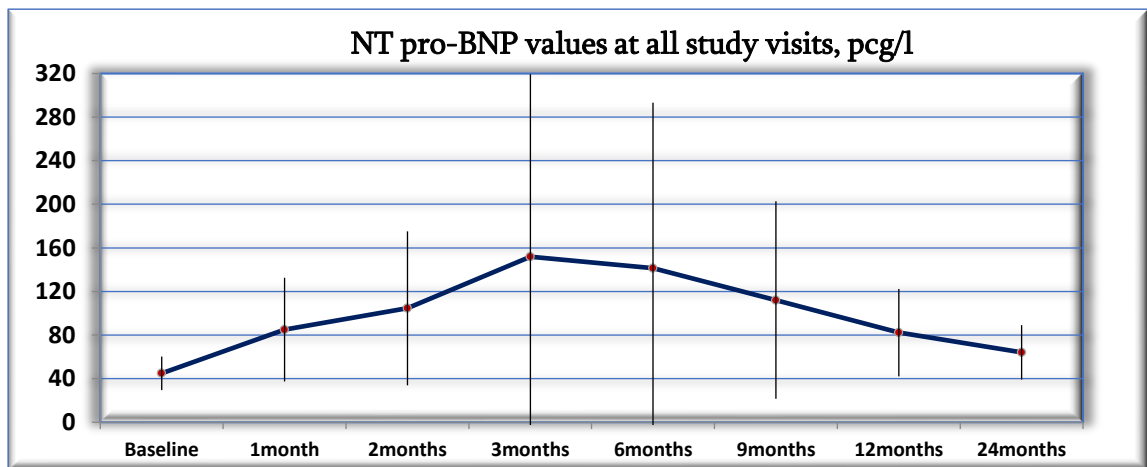
ცხრილი 58.-ში მოყვანილია ბაზალური მაჩვენებლიდან NT-proBNP-ის ცვლილების მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე.

ცხრილი 58. მოყვანილია ბაზალური მაჩვენებლიდან NT-proBNP-ის ცვლილების მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე.

Change from basal value	1mth	2 mths	3 mths	6 mths	9 mths	12 mths	24 mths
Mean	40.18	59.7	107.0	96.5	67.2	37.4	19.3
SD	47.6	70.7	167.5	151.8	90.7	40.1	25.0
Median	37.1	55.8	69.9	58.2	42.3	29.6	12.4
Min	15.1	18.1	25	23.2	21	20.4	11.7
Max	188	332.1	805.6	711.5	348.9	180.9	64.5

გრაფიკი 35.-ში მოყვანილია NT-proBNP-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე.

გრაფიკი 35. NT-proBNP-ის მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე.



ვინაიდან აბსოლიტურ ნორმის ვარიანტს წარმოადგენს NTproBNP <125pg/ml, ჩვენ შევისწავლეთ კვლევის თითოეულ ვიზიტზე NT proBNP >125pg/ml მატების დინამიკა საკვლევ პოპულაციაში (იხ. ცხრილი 59.)

ცხრილი 59. NT-proBNP-ის >125 pg/ml მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე.

NT-proBNP (>125 pg/ml)	1mth	2 mths	3 mths	6 mths	9 mths	12 mths	24 mths
n=	1	7	11	21	14	10	7
%	1.4%	9.5%	14.9%	28.4%	18.9%	13.5%	9.5%

გულის უკმარისობის სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმად მიჩნეულ იქნა > 300 pg/ml. შესაბამისად ჩვენ ასევე შევაფასეთ NT proBNP >300pg/ml მატების დინამიკა 2 წლის მანძილზე. საკვლევ პოპულაციაში პირველი მატება გამოვლინდა ქიმიოთერაპიის მეორე დოზის ექსპოზიციაზე ერთ პაციენტში, 1.4% (T2, n-1), ქიმიოთერაპიის ბოლოს გამოვლინდა 4.1% (T3, n-3), პიკს მიაღწია T4-ზე 9.5%(n-7), კვლევის ბოლოს (T7) არცერთ პაციენტს არ აღენიშნებოდა >300pg/ml პათოლოგიური მაჩვენებელი (იხ. ცხრილი 60.) .

ცხრილი 60. NT-proBNP-ის > 300 pcg/ml მაჩვენებლები კვლევის ყველა ვიზიტზე.

NT-proBNP (>300 pcg/ml)	1mth	2 mths	3 mths	6 mths	9 mths	12 mths	24 mths
n=	0	1	3	9	7	0	0
%	0.0%	1.4%	4.1%	12.2%	9.5%	0.0%	0.0%

ჩვენ ასევე ვაწარმოეთ ქროსტაბულაციები კარდიოტოქსიკურობასა და NT proBNP >125pg/ml დონეს შორის. სტატისტიკურად სარწმუნო მატება იწყება ქიმიოთერაპიის მეორე დოზიდან (T2) მთელი პოპულაციის 9.5% (n-7), აქედან 6.8%(n-5) მიეკუთვნება CTRCD ჯგუფს და ამ ვიზიტზე გამოვლენილი კარდიოტოქსური შემთხვევების (n-15) 33.3%-ს წარმოადგენს($p<0.005$) (იხ. ცხრილი 61.)

ცხრილი 61. ვიზიტი 2 – 2 თვე ქიმიოთერაპიის დაწყებიდან CTRCD vs. NT-proBNP მომატებული დონე (>125 pcg/ml)

CTRCD	NT-proBNP abnormal level (125 pcg/ml)		Total	
	No	Yes		
No	57 (77.0%)	2 (2.7%)	59 (79.7%)	
Yes	10 (13.5%)	5 (6.8%)	15 (20.3%)	
Total	67 (90.5%)	7 (9.5%)	74 (100.0%)	
Test		Value	Df	p (2-tailed)
Chi2		12.52	1	.000
Likelihood Ratio		9.77	1	.002
Fisher's Exact Test Continuity Correction		9.27	1	.002
Linear-by-Linear Association		12.35	1	.000

* Sensitivity –85.1% (95%CI 74.3%-92.6%), pecificity –71.4% (95%CI 29.0%-96.3%), Positive Likelihood Ratio (PLR) –2.98 (95%CI 0.92-9.65), Negative Likelihood Ratio (PLR) –0.21 (95%CI 0.10-0.44), Positive Predictive Ratio (PPR) –96.6% (95%CI 89.8%-98.9%), Negative Predictive Ratio (NPR) –33.3% (95%CI 19.3%-51.2%), Accuracy –83.8% (95%CI 73.4%-91.3%)

ქიმიოთერაპიის ბოლოს აღინიშნა NT proBNP >125pg/ml მატების შემთხვევები და შეადგინა მთლიანი საკვლევი პოპულაციის 14.9% (n-11), აქედან 10.8% (n-8) განეკუთვნებოდა CTRCD ჯგუფს და ამ ვიზიტზე გამოვლენილი კარდიოტოქსური შემთხვევების (n-17) 64.7%-ს წარმოადგენდა ($p=0.000$) (იხ. ცხრილი 62.).

ცხრილი 62. ვიზიტი 3 -3 თვე ქიმიოთერაპიის დაწყებიდან. CTRCD vs. NT-proBNP მომატებული დონე (125 pcg/ml).

CTRCD	NT-pro BNP abnormal level (125 pcg/ml)		Total	
	No	Yes		
No	54 (73.0%)	3 (4.0%)	57 (77.0%)	
Yes	9 (12.2%)	8 (10.8%)	17 (23.0%)	
Total	63 (85.1%)	11 (14.9%)	74 (100.0%)	
Test		Value	df	p (2-tailed)
Chi2		18.08	1	.000
Likelihood Ratio		15.20	1	.000
Fisher's Exact Test Continuity Correction		14.92	1	.000
Linear-by-Linear Association		12.35	1	.000

*Sensitivity – 85.7% (95%CI 74.6%-93.3%), Specificity –72.7% (95%CI 39.0%-94.0%), Positive Likelihood Ratio (PLR) – 3.14 (95%CI 1.19-8.29), Negative Likelihood Ratio (PLR) – 0.20 (95%CI 0.10-0.40), Positive Predictive Ratio (PPR) – 94.7% (95%CI 87.2%-97.9%), Negative Predictive Ratio (NPR) – 47.1% (95%CI 30.5%-64.3%), Accuracy – 83.8% (95%CI 73.4%-91.3%)

NT proBNP >125pg/ml მატების სიხშირის პიკი აღინიშნა T4-ზე (ტრასტუზუმაბის პირველი დოზის ექსპოზიციიდან პირველი შემდგომი ვიზიტი) და შეადგინა მთლიანი საკვლევი პოპულაციის 28.4% (n=21), აქედან 18.9% (n=14) განეკუთვნებოდა CTRCD ჯგუფს და ამ ვიზიტზე გამოვლენილი კარდიოტოქსიური შემთხვევების (n=17) 82.4%-ს წარმოადგენდა (p=0.000) (იხ. ცხრილი 63.).

ცხრილი 63. ვიზიტი 4 -6 თვე ქიმიოთერაპიის დაწყებიდან. CTRCD vs. NT-proBNP მომატებული დონე (>125 pcg/ml)

CTRCD	NT-pro BNP abnormal level (125 pcg/ml)		Total	
	No	Yes		
No	50 (67.6%)	7 (9.5%)	57 (77.0%)	
Yes	3 (4.1%)	14 (18.9%)	17 (23.0%)	
Total	53 (71.7%)	21 (28.4%)	74 (100.0%)	
Test		Value	df	p (2-tailed)
Chi2		31.63	1	.000
Likelihood Ratio		29.97	1	.000
Fisher's Exact Test Continuity Correction		28.28	1	.000
Linear-by-Linear Association		31.21	1	.000

* Sensitivity – 94.3% (95%CI 84.3%-98.8%), Specificity – 66.7% (95%CI 43.0%-85.4%), Positive Likelihood Ratio (PLR) – 2.83 (95%CI 1.54-5.20), Negative Likelihood Ratio (PLR) – 0.08 (95%CI 0.03-0.27), Positive Predictive Ratio (PPR) – 87.7% (95%CI 79.5%-92.9%), Negative Predictive Ratio (NPR) – 82.4% (95%CI 59.9%-93.4%), Accuracy – 86.5% (95%CI 76.6%-93.3%)

ჩვენ აგრეთვე გავაანალიზეთ NT-proBNP>125pg/ml-ის მატების დინამიკა კვლევის თოთოეულ ვიზიტზე როგორც საერთო საკვლევ ჯგუფში ისე კვლევის ბოლოს გამოვლენილი კარდიოტოქსიურობის მიხედვით გამოყოფილ კარდიოტოქსიურ ჯგუფში. პირველი მატება გამოვლინდა T2-ზე საკვლევი პოპულაციის 9.5% (n=7), მომატებული შემთხვევების 71.4% (n=5) მიეკუთვნებოდა ამავე ეტაპზე გამოვლენილ CTRCD ჯგუფს, რომელიც იმავდროულად T2-ზე გამოვლენილი CTRCD შემთხვევების (n=15) 33.3%-ს, ხოლო კვლევის ბოლოს გამოვლენილი CTRCD შემთხვევების 18.5%-ს წარმოადგენდა. მონაცემი იყო სტატისტიკურად სარწმუნო (p<0.005). ქიმიოთერაპიის ბოლოს (T3) აღინიშნა მთლიანი საკვლევი პოპულაციის 14.9%(n=11), მომატებული შემთხვევების 47.1% (n=8) მიეკუთვნებოდა ამავე ეტაპზე გამოვლენილ CTRCD ჯგუფს, რომელიც იმავდროულად კვლევის ბოლოს გამოვლენილი CTRCD შემთხვევების 29.6%-ს წარმოადგენდა. მონაცემი იყო სტატისტიკურად სარწმუნო (p=0.003). NT pro BNP> >125pcg/ml მატების სიხშირემ პიკს მიაღწია T4-ზე, კერძოდ გამოვლინდა საკვლევი პოპულაციის 28.4%(n=21), მომატებული შემთხვევების 73.7% (n=14) მიეკუთვნებოდა ამავე ეტაპზე გამოვლენილ CTRCD ჯგუფს, ხოლო კვლევის ბოლოს გამოვლენილი CTRCD

შემთხვევების 51.9%-ს წარმოადგენდა. მონაცემი იყო სტატისტიკურად სარწმუნო ($p=0.000$). შემდგომ ვიზიტებზე, CTRCD შემთხვევების მატების მიუხედავად, აღინიშნა NT proBNP $>125\text{pg/ml}$ შემთხვევების კლება, ამასთანავე T6-T7-ზე ყველა შემთხვევა გამოვლინდა უკვე მხოლოდ კარდიოტოქსიურ პაციენტებში და იმავდროულად იყო 300 pg/ml -ზე ნაკლები. T6-ზე NT proBNP $>125\text{pg/ml}$ გამოვლინდა მთლიანი პოპულაციის 13.5% (n-10), აქედან ყველა 100% (n-10) განეკუთვნებოდა CTRCD ჯგუფს და კვლევის ბოლოს გამოვლენილი CTRCD შემთხვევების 37.0%-ს წარმოადგენდა, მონაცემი იყო სტატისტიკურად სარწმუნო ($p=0.000$). 2 წლიანი კვლევის ბოლოს (T7) NT proBNP $>125\text{pg/ml}$ გამოვლინდა მთლიანი პოპულაციის 9.5% (n-7), აქედან ყველა 100% (n-7) განეკუთვნებოდა CTRCD ჯგუფს და კვლევის ბოლოს გამოვლენილი CTRCD შემთხვევების 25.9%-ს წარმოადგენდა, თუმცა ამ ვიზიტზე შედეგებმა სტატისტიკური სარწმუნოობა ვერ დააკმაყოფილეს ($p=0.392$) (იხ. ცხრილი 64.).

ცხრილი 64. CTRCD vs. NT-proBNP-ის მაჩვენებლები ($>125\text{ ნგ/ლ}$) კვლევის ყველა ვიზიტზე.

NT-pro BNP $>125\text{pg/ml}$	From CTRCD(n=27)	CTRCD at visit from Decreased	Total (n=74)	p
	%, n	%, n	%, n	
T1 (1 month)	0.0%, n-0	0.0%, n-0	0.0%, n-0	
T 2 (2 months)	18.5%, n-5	71.4%, n-5	9.5%, n-7	.001
T 3 (3 months)	29.6%, n-8	47.1%, n-8	14.9%, n-11	.003
T 4 (6 months)	51.9%, n-14	73.7%, n-14	28.4%, n-21	.000
T 5 (9 months)	44.4%, n-12	57.1%, n-12	18.9%, n-14	.000
T 6 (12 months)	37.0%, n-10	100%, n-10	13.5%, n-10	.000
T 7 (24 months)	25.9%, n-7	100%, n-7	9.5%, n-7	.392

ჩვენ ჩავატარეთ NT-proBNP-ის კორელაციური ანალიზი EF-თან, GLS-თან და S'-თან კვლევის ყველა ვიზიტზე. ყველა სარწმუნო კორელაციური კავშირი უარყოფით ხასიათს ატარებს, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ ერთი პარამეტრის მატებით, მეორე მცირდება, და პირიქით(იხ. ცხრილი 65).

ცხრილი 65. NT-proBNP-ის კორელაციური ანალიზი EF-თან, GLS-თან და S'-თან კვლევის ყველა ვიზიტზე.

	Pearson r-hs-TIvs.EF	Pearson r-hs-TIvs.GLS	Pearson r-hs-TIvs. S'
Basal	-0.27; $p=0.021$	-0.31; $p=0.008$	-0.33; $p=0.005$
T1 (1 month)	-0.10; $p=0.419$	-0.29; $p=0.012$	-0.22; $p=0.061$
T 2 (2 months)	-0.16; $p=0.187$	-0.43; $p<0.001$	-0.26; $p=0.027$
T 3 (3 months)	-0.40; $p<0.001$	-0.55; $p<0.001$	-0.48; $p<0.001$
T 4 (6 months)	-0.51; $p<0.001$	-0.58; $p<0.001$	-0.53; $p<0.001$

T 5 (9 months)	-0.51; p<0.001	-0.53; p<0.001	-0.54; p<0.001
T 6 (12 months)	-0.45; p<0.001	-0.34; p=0.003	-0.49; p<0.001
T 7 (24 months)	-0.46; p<0.001	-0.34; p=0.003	-0.47; p<0.001

*statistically significant (p<0.05)

განალიზებული საკვლევი პარამეტრების შედეგების დინამიკით, სავარაუდოდ ოტპიმალური, დროულად დაწყებული კარდიოპროტექციის ფონზე აღინიშნებოდა დადებითი დინამიკის ტრენდი.

2 წლიანი დაკვირვების ბოლოს ჩვენ ჩავატარეთ მრავლობითი რეგრესიის ანალიზი. მოდელი-ში დამოკიდებული ცვლადი (Y-შედეგი) იყო CTRCD-ის არსებობა მე-7 ვიზიტზე (ქიმიოთერაპიის დაწყებიდან 24 თვე). არამნიშვნელოვანი ცვლადები გამოირიცხა მოდელიდან ე.წ. „Backward Stepwise Exclusion“ მეთოდით. მნიშვნელოვანი ცვლადები იხ. ცხრილი 66.-ში

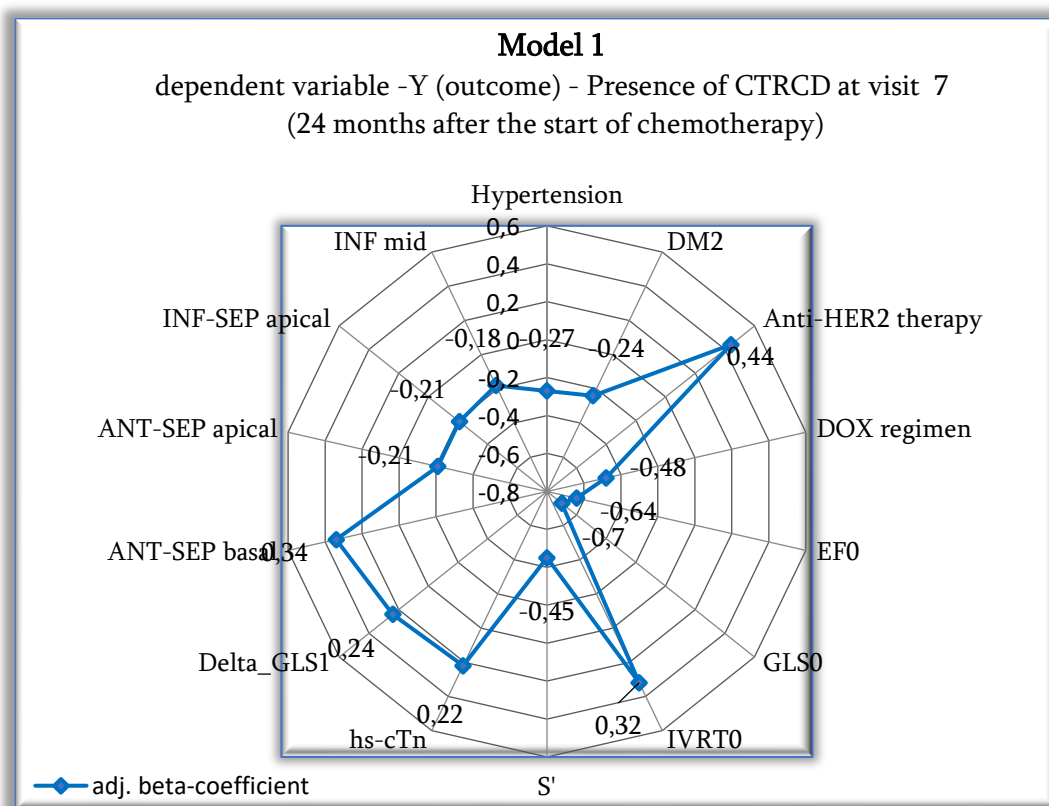
ცხრილი 66. 35th Iteration

Variable	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t-test	p(Sig.)
	Beta	Std. Error	Beta		
Constant	-1.94	.92	.00	-2.10	.040
Hypertension (HT)	-.26	.08	-.27	-3.13	.003
DiabetesMellitus type2	-.35	.12	-.24	-2.79	.007
Chetherapy regimen	.43	.08	.44	5.28	.000
Anti-HER2- therapy	-.58	.09	-.48	-6.17	.000
EF0	-.08	.01	-.64	-5.52	.000
GLS0	-.13	.03	-.70	-4.66	.000
IVRT0	.01	.00	.32	2.73	.008
S'0	-.08	.02	-.45	-4.13	.000
hs-cTn0	.92	.33	.22	2.76	.008
ΔGLS1	.10	.03	.24	3.20	.002
ANT-SEP basal	.04	.01	.34	3.95	.000
ANT-SEP apical	-.03	.01	-.21	-2.23	.030
INF-SEP apical	-.02	.01	-.21	-2.25	.028
INF mid	-.02	.01	-.18	-2.03	.047

24 თვეზე არსებულ კარდიოტოქსიურობასთან მრავლობითი წრფივი რეგრესიის შედეგებით გამოვლენილი ძლიერი კოლექტიური მნიშვნელოვანი ეფექტის მქონე ფაქტორებიდან ($\{F(14, 59) = 25.20, p < 0.001, R^2 = 0.74, R^2_{adjusted} = 0.67\}$., შემდგომში იქნა შესწავლილი ცალკეული პროგნოზული ფაქტორები და მითითებულია, რომ მოცემულ მოდელში მნიშვნელოვანი პროგნოზული როლი გამოავლინეს: 1.რისკ-

ფაქტორებიდან:ჰიპერტენზიამ (adj. beta-coefficient=-0.27; t = -3.13, p=0.003), შაქრიანმა დიაბეტმა(adj. beta-coefficient=-0.24; t = -2.79, p=0.007), ჰერ2 თერაპიამ (adj. beta-coefficient=-0.48; t = -6.17, p<0.001), ქიმიოთერაპიის რეჟიმმა(adj. beta-coefficient= 0.44; t = 5.28, p<0.001). 2. ერთ თვეზე საკვლევი პარამეტრების ცვლილებმა:ΔGLS (adj. beta-coefficient= 0.24; t = 3.20, p=0.002). 3. საკვლევი პარამეტრების საწყისმა მაჩვენებლებმა: GLS (adj. beta-coefficient=-0.70; t = -4.66, p<0.001), EF (adj. beta-coefficient= 0.64; t = 5.52, p<0.001), IVRT (adj. beta-coefficient= 0.32; t = 2.73, p=0.008), S' (adj. beta-coefficient= -0.45; t = -4.13, p<0.001), hs-cTn(adj. beta-coefficient= 0.22; t = 2.76, p=0.008), წინა-დგიდის ბაზალური სეგმენტის SLS-მა (adj.beta-coefficient=0.34; t=3.95, p<0.001), წინა-დგიდის აპიკალური სეგმენტის SLS-მა (adj.beta-coefficient=-0.21; t =2.23, p=0.030), ქვედა-დგიდის აპიკალური სეგმენტის SLS-მა (adj.beta-coefficient=-0.21; t = 2.25, p=0.028), ქვედა შუა სეგმენტის SLS-მა (adj. beta-coefficient=-0.18;t=2.03,p=0.047)(იხ.გრაფიკი 36.).

გრაფიკი 36. მრავლობითი რეგრესიის ანალიზი – მოდელი 1. დამოკიდებული ცვლადი – Y (შედეგი) – CTRCD-ის არსებობა მე-7 სტადიაზე (ქიმიოთერაპიის დაწყებიდან 24 თვე)



მრავლობითი რეგრესიული ანალიზის მოდელი2-ში დამოკიდებული ცვლადი- Y(შედეგი) იყო CTRCD-ის არსებობა მე-4 ვიზიტზე (ქიმიოთერაპიის დაწყებიდან 6

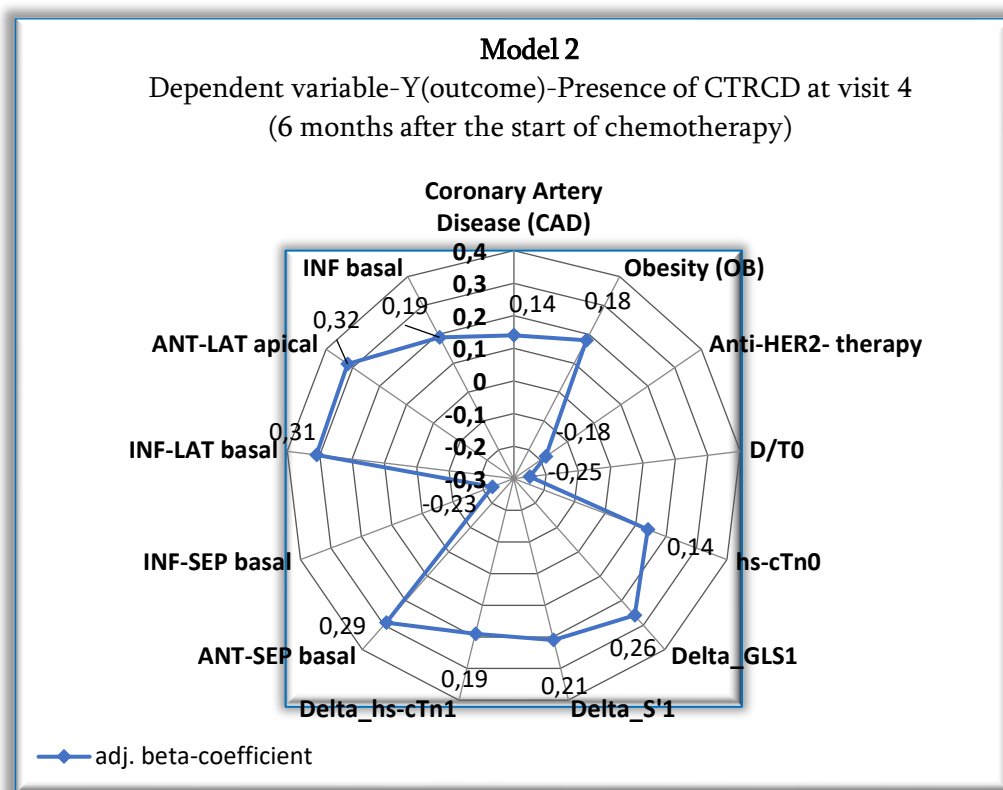
თვე). არამნიშვნელოვანი ცვლადები გამოირიცხა მოდელიდან ე.წ. „Backward Stepwise Exclusion“ მეთოდით. მნიშვნელოვანი ცვლადები იხ. ცხრილი 67.-ში.

ცხრილი 67. 36th Iteration

Variable	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t-test	p (Sig.)
	Beta	Std. Error	Beta		
Constant	2.70	.46	.00	1.32	.000
Coronary Artery Disease	.22	.10	.14	2.27	.027
Obesity (OB)	.17	.07	.18	2.34	.023
Anti-HER2- therapy	-.19	.07	-.18	-2.51	.015
D/T0	.00	.00	-.25	-3.31	.002
hs-cTn0	.52	.24	.14	2.17	.034
Δ GLS1	.10	.02	.26	3.93	.000
Δ S'1	.16	.05	.21	3.04	.003
Δ hs-cTn1	.13	.05	.19	2.79	.007
ANT-SEP basal	.03	.01	.29	4.29	.000
INF-SEP basal	-.03	.01	-.23	-2.30	.025
INF-LAT basal	.03	.01	.31	4.21	.000
ANT-LAT apical	.04	.01	.32	3.63	.001
INF basal	.02	.01	.19	2.69	.009

ცალკეული პროგნოზული ფაქტორები შემდგომში იქნა შესწავლილი და მითითებულია, რომ მოცემულ მოდელში მნიშვნელოვანი პროგნოზული როლი გამოავლინეს შემდეგმა პარამეტრებმა: 1. რისკ-ფაქტორებიდან : კად (adj. beta-coefficient=-0.14; t = 2.27, p=0.027), სიმსუქნე (adj. beta-coefficient= 0.18; t = 2.34, p=0.023), ჰერ2 თერაპია (adj. beta-coefficient=-0.18; t = -2.51, p=0.015). 2. ერთ თვეზე საკვლევი პარამეტრების ცვლილებიდან: Δ GLS (adj. beta-coefficient= 0.26; t = 3.93, p<0.001), Δ S' (adj. beta-coefficient= 0.21; t = 3.04, p=0.003), Δ hs-cTn (adj. beta-coefficient= 0.19; t = 2.79, p=0.007). 3. საკვლევი პარამეტრების საწყისმა მაჩვენებლებმა: DT0 (adj. beta-coefficient= -0.25; t = -3.31, p=0.002), hs-cTn (adj. beta-coefficient= 0.14; t = 2.17, p=0.034), წინა-მგიდის ბაზალური SLS (adj. beta-coefficient= 0.29; t = 4.29, p<0.000), ქვედა-მგიდის ბაზალური SLS (adj. beta-coefficient= -0.23; t = -2.30, p=0.025), ქვედა-ლატერალური ბაზალური SLS (adj. beta-coefficient= 0.31; t = 4.21, p<0.000), წინა-ლატერალური აპიკალური SLS (adj. beta-coefficient= 0.32; t = 3.63, p=0.001), ქვედა ბაზალური SLS (adj. beta-coefficient= .19; t = 2.69, p=0.009) (იხ.გრაფიკი 37.)

გრაფიკი 37. მრავლობითი რეგრესიის ანალიზი – მოდელი 2. დამოკიდებული ცვლადი – Y (შედეგი) – CTRCD-ის არსებობა მე-4 სტადიაზე (ქიმიოთერაპიის დაწყებიდან 6 თვე)



კვლევის შედეგების ანალიზი

პროსპექტული ორ-წლიანი კვლევის ფარგლებში ჩვენ შევისწავლეთ LV-ის სისტოლურ-დიასტოლური ფუნქციური პარამეტრების ცვლილებათა დინამიკა და CTRCD განვითარების სიხშირე ძუძუს პირველადი კიბოს მქონე პოსტმენოპაუზურ ქალებში, ანტრაციკლინ-ტრასტუზუმაბის შემცველი თერაპიული სქემების გამოყენების პირობებში, მკურნალობის დაწყებიდან განსხვავებულ ვადებზე. CTRCD-ის დადგომისაგან გადარჩენის მაჩვენებელმა შეადგინა 63.5%-ს, შესაბამისად საკვლევ პერიოდში CTRCD განვითარდა სულ 27(36,5%) პაციენტს (არცერთ პაციენტს არ აღენიშნებოდა სიმპტომური გულის უკმარისობა), რაც რამდენადმე აღემატება სხვა ანალოგიური კვლევების მონაცემებს (Ichikawa, N., et al., 2024), (Posch, F., et al., 2022) და შეიძლება აიხსნას ჩვენი საკვლევი კონტინგენტის შედარებით მაღალი რისკით (პოსტმენოპაუზური პერიოდი, მაღალი საშუალო ასაკი და შესაბამისად კარდიო-ვასკულური რისკის მომატებული დონე).

სხვადასხვა კვლევების მიხედვით ანტრაციკლინების გამოყენებასთან დაკავშირებული ნაადრევი (1 წლამდე) კარდიოტოქსიურობა აღწევს 1-27% -ს (Adhikari, 2021), (Alam S. a., 2019), (Banke, A., et al, 2021), (Ichikawa, N., et al., 2024), (iveta, 2022), (Balduzzi, 2014) (Wallace, 2020). (Allam, H., et al., 2023). (Allam, H., et al., 2023) ხანმოკლე (12 კვირიანი) პროსპექტული კვლევის ბოლოს CTRCD გამოვლინდა 12.5%, -ში თუმცა მათი კოჰორტა შედარებით ახალგაზრდა იყო და მხოლოდ 68.8% იყო ქალი. მსგავს კოჰორტაში იგივე შედეგი მიიღეს (Saijo, Y., et al., 2020) რეტროსპექტულ კვლევაში, ქიმიოთერაპიის შემდგომ 13%-ს განუვითარდა CTRCD (63% ქალი), აღსანიშნავია, რომ CTRCD განისაზღვრა მხოლოდ EF-ის მიხედვით $\geq 10\%$ -ით შემცირება საწყისიდან $< 53\%$ -მდე. ხოლო (Santoro, C., et al., 2017) კვლევაში ქიმიოთერაპიის პირველი დოზიდან 4 თვეზე პაციენტების 17%-მა მიაღწია სუბკლინიკურ CTRCD-ს ASE/EACVI კრიტერიუმებს მიხედვით, მიუხედავდ იმისა, რომ კოჰორტა იყო პრაქტიკულად რისკ-ფაქტორების გარეშე და ახალგაზრდა (საშუალო ასაკი 48.6წ.). (Kim, M. N., et al., 2022) და (Zhang, W., et al, 2022) მიხედვით ანტრაციკლინების პირველი დოზის ექსპოზიციიდან 6 თვის ვადაზე CTRCD შეადგენდა 19% და 23.5% შესაბამისად, რაც უახლოვდება ჩვენს მონაცემებს (22 %). კიდევ უფრო ნაკლები აღმოჩნდა CTRCD -ის სიხშირე (Posch, F., et al, 2022) კვლევის მონაცემებით (10%), სადაც კარდიოტოქსიურობა განისაზღვრა მხოლოდ EF-ის მიხედვით. ჩვენი მონაცემებით 1 წლის ბოლოსათვის კარდიოტოქსიურობის სიხშირემ შეადგენდა 32 %. სხვადასხვა კვლევების მიხედვით ანტრაციკლინების შემცველი სქემების გამოყენებისას 12 თვის ბოლოსათვის კარდიოტოქსიურობის განვითარების სიხშირე მნიშვნელოვნად ვარირებს. საინტერესოა (Esmaeilzadeh, M., et al., 2023) 1 წლიანი პროსპექტული კოჰორტული კვლევის შედეგები, სადაც ახალგაზრდა კოჰორტაში გამოვლენილი CTRCD იყო 42% GLS-ით, 23% 2D EF -ით, 22% 3D EF-ით და 27% CMR-ით შესაბამისად. იგივე ვადაზე ჩვენს კვლევაში GLS-ით გამოვლენილი CTRCD ასევე აღემატებოდა EF%-ის მიხედვით შეფასებულ მაჩვენებელს (32% და 20% შესაბამისად). ჩვენს კვლევაში GLS -ით გამოვლენილი CTRCD ყველა ვიზიტზე აღემატება EF-ით გამოვლენილს. ასევე ანტრაციკლინ-პაკლიტაქსელის რეჟიმზე (Bhagat, A. A., et al., 2023) 6 თვიან პროსპექტულ კვლევაში (n=31) GLS-ით გამოვლენილი CTRCD აღემატებოდა EF-ით გამოვლენილს, GLS-ის დაბალი კრიტერიუმის მიუხედავად (GLS-ის ინიციალური მაჩვენებლიდან

შედარებითი შემცირება $\geq 10\%$). კერძოდ ქიმიოთერაპიის შემდგომ სუბკლინიკური კარდიოტოქსიკურობა განუვითარდა 17% EF-ის მიხედვით და 27%-ს GLS-ის მიხედვით, ხოლო 6 თვეზე 26%-ს EF-ის მიხედვით და 38%-ს GLS-ის მიხედვით. (Bhagat, A. A., et al., 2023) (n=279) კვლევაში CTRCD განუვითარდა სულ 22%, რაც ჩამორჩება ჩვენს მონაცემებს, თუმცა ჩვენი საკვლევი პოპულაცია უფრო ხანდაზმულია და განეკუთვნება მაღალი რისკის ჯგუფს.

გვიანი CTRCD შესწავლისას (Lopez-Sendon, J., et al., 2021) 24 თვიან პროსპექტულ მულტიცენტრულ კვლევაში, „CARDIOTOX რეესტრი“, ჩვენი კვლევის მსგავსად CTRCD გამოვლინდა 37.5%-ში, თუმცა მათ მიიღეს 31.6% მსუბუქი, 2.8% ზომიერი და 3.1% მძიმე CTRCD. ამისაგან განსხვავებით, ჩვენს კვლევაში სიმპტომური გულის უკმარისობა არ გამოვლენილა, რაც სავარაუდოდ ოპტიმალური კარდიოპროტექციული თერაპიის დამსახურებაა. (Caballero, R. M., et al., 2022) პროსპექტულ 4.5 წლიან კვლევაში CTRCD პიკი ჩვენი კვლევის მსგავსად აღინიშნა კვლევის ბოლოს, ამასთანავე ჩვენი კვლევისაგან განსხვავებით 1 წლის განმავლობაში CTRCD სიხშირე იყო მხოლოდ 1%, და დაკვირვების ბოლოს შეადგინა 16.5%. ჩვენი მონაცემებით 1 წლის ბოლოსათვის კარდიოტოქსიურობის სიხშირემ შეადგენდა 32 %-ს და შემდგომი 1 წლის განმავლობაში (2 წლის ბოლოსათვის) მოიმატა 4.1%-ით. აღსანიშნავია, რომ მათ ქონდათ CTRCD განსხვავებული კრიტერიუმი (GLS არ იყო გათვალისწინებული), საკვლევი კონტინგენტის ასაკობრივი დიაპაზონი იყო დიდი (18-დან 80 წლამდე), ხოლო საშუალო ასაკი უფრო ახალგაზრდა და დაბალი რისკ-ფაქტორებით ჩვენს საკვლევ ჯგუფთან შედარებით, რითაც შესაძლოა აიხსნას კვლევთა შორის არსებული განსხვავებები.

Cox-ის პროპორციულობის მოდელით ჩვენმა კვლევამ ასაკის მიხედვით დაყოფილ ქვეჯგუფებში აჩვენა, რომ 65 წელზე უფროსი ასაკის ჯგუფში კარდიოტოქსიურობის განვითარების საფრთხე სტატისტიკურად სარწმუნოდ 2.37-ჯერ აღემატება 65 წელზე ნაკლების ასაკის ჯგუფში კარდიოტოქსიურობის საფრთხეს. ჩვენი ინფორმაციით, რომელიმე სხვა კვლევაში უშუალოდ ორ ასაკობრივ ჯგუფს შორის შედარება არ გაკეთებულა.

ჩვენი კვლევის მიხედვით CTRCD გამოვლენა იწყება დოქსორუბიცინის პირველი დოზის შეყვანიდან 1 თვის განმავლობაში (13,5%, n=10) და პიკს აღწევს 24-ე თვეზე (36,5%, n=27). ჰერ2 პოზიტიურ პაციენტებში (n=15) თარგეტული თერაპიის დაწყება

უკავშირდება კარდიოტოქსიურობის გამოვლენის სიხშირის 4.45-ჯერ შემდგომ ზრდას (72.9% vs 26,7%). ჩვენი კვლევის მსგავსად (Lin, M., et al., 2022) მიმოხილვის მიხედვით ანტრაციკლინზე ადიუვანტური ტრასტუზუმაბის დამატებამ 6 წლის განმავლობაში გულის უკმარისობის ტრასტუზუმაბთან დაკავშირებული რისკი 4.7-ჯერ გაზარდა და კუმულაციური სიხშირე იყო 2.8%. მათ ასევე დაადგინეს, რომ ამავე ვადაში კარდიული სიკვდილიანობის ტრასტუზუმაბთან დაკავშირებული რისკი 5.7-ჯერ გაიზარდა და კუმულაციური სიხშირე იყო (3.4%). ტრასტუზუმაბზე EF-ის შემცირების რისკი 1.6-ჯერ გაიზარდა. (Lin, M., et al., 2022) კვლევაში ანტრაციკლინის ჯგუფში GLS-მა შემცირება აჩვენა ქიმიოთერაპიის მეორე ციკლზე ($P < 0.05$), ხოლო ტრასტუზუმაბის ჯგუფში მეოთხეზე ($P < 0.05$),

ჩვენმა კვლევამ აჩვენა, რომ GLS ქიმიოთერაპიის პირველი დოზის ექსპოზიციის შემდეგ (T1-პირველი შემდგომი კონტროლი) უკვე ავლენს ცვლილებას და აღწევს CTRCD ფარგლებს (13.5%, n=10). ჩვენი კვლევის მსგავსად არაერთმა კვლევამ აჩვენა GLS-ის უფრო ადრეული შემცირება ვიდრე EF-ის. კერძოდ (Astuti, A., et al., 2021) კვლევაში, ჩვენი კვლევის მსგავსად, ქიმიოთერაპიის შემდგომ GLS მნიშვნელოვნად შემცირდა საბაზისო მონაცემთან შედარებით უკვე 3 კვირაში, ხოლო EF არ შეცვლილა პირველი ციკლის ქიმიოთერაპიის შემდეგ. ასევე (Thavendiranathan, P., et al., 2018)-მა SUCCOUR-ის მულტიცენტრული პროსპექტული რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევით აჩვენეს, რომ პირველ წელს პაციენტებში CTRCD დიაგნოზით EF-ით მართულ მკლავში EF უფრო მეტად მცირდებოდა შემდგომი დაკვირვებისას, ვიდრე GLS -მართულ ჯგუფში. (van der Linde, D., et al., 2023), (Esmailzadeh, M., et al., 2023) და (Houbois, C. P., et al., 2021) გრძელვადიანი (1-1.5 წელი) დაკვირვებით, ხოლო (Sulaiman, L., et al., 2021) 6 კვირიანი კვლევით აჩვენეს, რომ GLS სუბკლინიკური დისფუნქციის უფრო საიმედო ადრეული პროგნოზული მაჩვენებელია, ვიდრე 2D და 3D EF. ხოლო ამავე ვადაზე (Allam, H., et al., 2023) 12 კვირიან პროსპექტულ კვლევაში შემცირებულმა GLS ($\leq (-)14.5\%$) იწინასწარმეტყველა CTRCD-ის გამოვლენა მაღალი მგრძნობელობით (83-94%) და სპეციფიურობით (77-92%). (Liu, W., et al., 2022), (Anqi, Y., et al., 2019) და (Guan, J., et al., 2021) კვლევებში ანტრაციკლინის სტანდარტულ და დაბალ დოზებზე GLS-მა შემცირება აჩვენა ქიმიოთერაპიის მეორე ციკლზე (პირველი შემდგომი დაკვირვების ვადა, $P < 0.05$) და მოცემულ ვადაზე ცვლილების მაჩვენებელი იყო CTRCD-ის დამოუკიდებელი

პროგნოზური მარკერი. აღსანიშნავია, რომ ტრასტუმაბის ჯგუფში GLS შემცირდა მხოლოდ მეოთხე ციკლზე ($P < 0.05$). ქიმიოთერაპიის შემდეგ EF მნიშვნელოვნად შემცირდა მხოლოდ მეოთხე ციკლზე ($P < 0.05$). (Houbois, C. P., et al., 2021) მიხედვით ანტრაციკლინ /ტრასტუმაბის თანმიმდევრულ ექსპოზიციაზე დეფორმაციის ყველა ექოპარამეტრს შორის GLS უზრუნველყოფდა დისკრიმინაციული მნიშვნელობის ყველაზე მაღალ ზრდას საბაზისო მონაცემებთან შედარებით შემდგომი CTRCD-ის გამოვლენისთვის. (Kumar, L., et al., 2024), (Fawzy, A. A., et al., 2024), (Kim, M. N., et al., 2022), (Ben Abdallah, I., et al., 2020) და იტალიის კარდიოლოგთა საზოგადოების მულტიცენტრული (Zito, C., et al., 2021) კვლევების მიხედვით ანტრაციკლინების პირველი დოზის ექსპოზიციიდან 3 თვეზე GLS ცვლილება იყო ძლიერი, ყველაზე მგრძნობიარე პარამეტრი ქიმიოთერაპიით გამოწვეული CTRCD გამოსავლენად. ხუთივე კვლევისათვის მოცემული ვადა შეესაბამებოდა პირველ ექოკარდიოგრაფიულ კონტროლს. ჩვენ კვლევაში მრავლობითმა რეგრესიამ აჩვენა, რომ Δ GLS 1 თვის ბოლოს (პირველი შემდგომი ვიზიტი) არის პროგნოზური მნიშვნელობის როგორც ადრეული ($p=0,001$), ისე გვიანი (2 წელი) CTRCD -ისთვის ($P=0,002$), ხოლო GLS-ის საწყისი მნიშვნელობა - გვიანი CTRCD-ისთვის. (Araujo-Gutierrez, R., et al., 2021) გულ-სისხლძარღვთა და კიბოს თერაპიასთან დაკავშირებული რისკ-ფაქტორების კორეგირების შემდეგ, ჩვენი კვლევის მსგავსად გამოავლინეს, რომ საბაზისო GLS ან დაქვეითებული საწყისი GLS იყო CTRCD-ის განვითარების პროგნოზური მაჩვენებელი.

ჩვენ კვლევაში ქიმიოთერაპიის ბოლოს (T3) GLS-ის მიხედვით CTRCD-ის გამოვლენილი შემთხვევების რაოდენობა (23.0%, n=17) 2 ჯერ აღემატება ამ ვიზიტზე EF%-ის მიერ გამოვლენილი შემთხვევების რაოდენობას (10.8%, n=8). კვლევის ყველა ვიზიტზე GLS-ის მიხედვით გამოვლენილი CTRCD სიხშირე აღემატება EF%-ის მიხედვით იდენტიფიცირებულს. ჩვენ კვლევაში ყველა პაციენტს საწყის ვიზიტზე ჰქონდა ნორმალური EF%. დოქსორუბიცინის პირველი დოზის ექსპოზიციის შემდეგ (T1) EF% საშუალო ჯგუფურ მაჩვენებელში და EF-ის საწყისი მნიშვნელობიდან ცვლილებაში არსებითი დინამიკა არ აღინიშნა. კვლევის განმავლობაში EF% პროგრესულად დაქვეითდა პიკით T7-ზე, თუმცა EF საშუალო ჯგუფური მაჩვენებელი დარჩა ნორმის დიაპაზონში. როდესაც გავანალიზეთ EF მინიმალური ჯგუფური მაჩვენებლები, საწყის ვიზიტზე იყო ნორმის ფარგლებში

(EF%min-55.7%), პათოლოგიურ შემცირებას მიაღწია T3 (ქიმიოთერაპიის ბოლოს-49.2%), ხოლო პიკი აღინიშნა ქიმიოთერაპიის პირველი დოზის ექსპოზიციიდან 6 თვის შემდეგ (T4), რაც ასევე შეესაბამებოდა ტრასტუზუმაბის პირველი დოზის ექსპოზიციიდან პირველ შემდგომ ვიზიტს (EF%min-41.8%). შემდგომში აღინიშნა გაუმჯობესების ტენდენცია, რაც სავარაუდოდ უკავშირდება დროულად დაწყებულ ოპტიმალურ კარდიოპროტექციას, თუმცა კვლევის ბოლოს (T7) მანც დარჩა პათოლოგიურ დიაპაზონში (EF%min-45.3%. $P=0.001$). EF%-ის მიხედვით CTRCD პირველად ვლინდება მხოლოდ ქიმიოთერაპიის დასრულებისას (T3) (10.8%, $n=8$), შემდგომში პროგრესირებს და პიკს აღწევს 2 წელზე (T7) (25.7%, $n=27$). ჩვენ კვლევაში მრავლობითი რეგრესიის ანალიზმა გამოავლინა ინიციალური EF%-ის პრედიქტორული როლი 24 თვის შემდეგ CTRCD განვითარებისათვის. (Díaz-Antón, B., et al, 2022) და (Posch, F., et al, 2022) ასევე აღნიშნეს, რომ საბაზისო EF პროგნოზირებდა CTRCD. ხოლო იტალიის კარდიოლოგთა საზოგადოების კვლევაში (Zito, C., et al, 2021) არცერთ პაციენტს არ განუვითარდა კარდიოტოქსიურობა EF 2 კრიტერიუმის მიხედვით ქიმიოთერაპიის ტიპის მიუხედავად.

2 წლიანი დაკვირვების განმავლობაში სისტოლური ფუნქციის ცვლილების შესაფასებლად ჩვენ გავაანალიზეთ S' . მთლიან საკვლევ ჯგუფში აღინიშნა S' საშუალო ჯგუფური ბაზალური მაჩვენებლიდან პროგრესული კლება პიკით 1 წელზე. თუმცა S' საშუალო ჯგუფური მაჩვენებელი კვლევის ყველა ვიზიტზე დარჩა ნორმის ფრაგლებში. მაგრამ, როდესაც შევადარეთ S' -ის მაჩვენებლების დინამიკა CTRCD მიხედვით დაყოფილ 2 ქვეჯგუფში (ჯგუფები დაიყო როგორც თოთოეულ ვიზიტზე არსებული CTRCD მიხედვით, ისე კვლევის საბოლოო ვიზიტზე მიღებული CTRCD მიხედვით) კარდიოტოქსიურ და არაკარდიოტოქსიურ ჯგუფებში S' -ის დინამიკა განსხვავდებოდა. არაკარდიოტოქსიურ პაციენტებში S' აჩვენა მცირე კლების დინამიკა პიკით 2 წლის შემდეგ, თუმცა დარჩა ნორმის დიაპაზონში. ქიმიოთერაპიის პირველი კურსის შემდეგ (T1) ორივე ჯგუფში S' დარჩა ნორმის ფარგლებში, თუმცა CTRCT პაციენტებში უფრო დაბალი იყო. ხოლო ქიმიოთერაპიის ბოლოს მხოლოდ CTRCT ჯგუფში აღინიშნა S' -ის პათოლოგიური შემცირება. პიკი აღინიშნა T4-ზე, შემდგომი მცირე დადებითი დინამიკით (რაც სავარაუდოდ უკავშირდება დროულად დაწყებულ ოპტიმალურ

კარდიოპროტექციას), თუმცა კვლევის ბოლომდე S' დარჩა ნორმის ქვევით. მრავლობითი რეგრესიის ანალიზმა აჩვენა, რომ S'-ის ცვლილება 1 თვის შემდეგ იყო დამოუკიდებელი პრედიქტორი ადრეული (6 თვის ბოლოს გამოვლნილი) CTRCD განვითარებისათვის ($p=0.003$).

კიბოს მქონე პაციენტებში S' -ის მნიშვნელობასთან დაკავშირებული კვლევების სიმწირის მიუხედავად, სადღეისოდ ხელმისაწვდომი მონაცემებით ჩვენი კვლევის მსგავსად ვლინდება S' -ის სარგებლიანობა CTRCD პროგნოზირებაში (Banke, A., et al., 2021), (Habibian, M., et al., 2019; Zhang, W., et al., 2022). მეტიც, (Ichikawa, N., et al., 2024) კვლევამ აჩვენა S' -ის უფრო მაღალი დიაგნოსტიკური უნარი CTRCD-ის გამოსავლენად LV GLS-თან შედარებით. ჩვენს კვლევაში S' ჩამორჩებოდა GLS-ს, თუმცა იყო EF-ზე ეფექტური.

GLS არის LV-ის ყველა სეგმენტის სიგრძივი დეფორმაციის პიკური მნიშვნელობების საშუალო მაჩვენებელი. ქიმიოთერაპიის პირველი დოზის ექსპოზიციიდან პირველ შემდგომ ვიზიტზე (T1) ჩვენ შევნიშნეთ რომ, პაციენტების ნაწილში ნორმოსისტოლია-ნორმოტენზიის პირობებში EF იყო ნორმალური, აგრეთვე GLS ჯერ კიდევ რჩებოდა მართალია დაბალი ნორმის, მაგრამ მაინც ნორმის დიაპაზონში, ხოლო გარკვეული სეგმენტებს სიგრძივი დეფორმაცია იყო დაქვეითებული (იხ. სურათი 2.), ამიტომ ჩვენ დავინტერესდით სეგმენტური სიგრძივი დეფორმაციის (SLS) შესწავლითაც. 24 თვიანი კვლევის განმავლობაში ჩვენ გავაანალიზეთ LV-ის 18-ვე სეგმენტის SLS ცვლილებების დინამიკა როგორც მთლიან საკვლევ კოჰორტაში ($n=74$), ასევე CTRCD-ის მიხედვით გამოყოფილ ქვეჯგუფებში. ჩვენმა კვლევამ აჩვენა სიგრძივი დეფორმაციის რეგიონალური და სეგმენტური განსხვავებები.

მთელი კვლევის განმავლობაში SLS ანალიზმა გამოავლინა LV-ის 18-ვე სეგმენტის სიგრძივი დეფორმაციის პროგრესირებადი გაუარესება, აქედან 10 სეგმენტში SLS-ის დაქვეითება სხვადასხვა სიხშირით ($>15\%$ -ზე ან/და $< (-)16\%$) გამოვლინდა მთელი საკვლევი პოპულაციის ერთმესამედზე მეტში ($36.5-95.5\%$). ჩვენი კვლევის მსგავსად (Portugal, G., et al., 2017) (Zito, C., et al., 2021) კვლევებმა ასევე აჩვენეს SLS-ის პროგრესირებადი შემცირება სხვადასხვა ხარისხით, მათშორის მნიშვნელოვანი შემცირებით, LV-ის სეგმენტების უმრავლესობაში.

მთელი კვლევის განმავლობაში ბაზალური სეგმენტები განიცდიდნენ უფრო მეტ ზეგავლენას კიბოსაწინააღმდეგო თერაპიაზე, ხოლო ყველაზე რეზისტენტული იყო აპიკალური სეგმენტები. აპკალური სეგმენტების SLS-ის შემცირება გამოვლინდა მხოლოდ მთლიანი პოპულაციის 8.1-12.2%, გამონაკლისს წარმოადგენდა წინა-გვერდითი აპიკალური სეგმენტი, რომელიც დაუქვეითდა მთელი საკვლევი ჯგუფის 23.0% და CTRCD პაციენტების 37.9%, ხოლო აღნიშნული სეგმენტის SLS ვისაც დაუქვეითდა, აქედან 64.7% იყო კარდიოტოქსიური პაციენტი ($P=0.023$). ჩვენი კვლევისგან განსხვავებით ძგიდის აპიკალური სეგმენტის ადრეულ დაზიანებაზე მიუთითებენ (Anqi, Y., et al., 2019), თუმცა მათი საკვლევი პოპულაცია იყო უფრო ახალგაზრდა და მცირე ნიმუშის ჩინური პოპულაცია, დაბალი რისკის ჯგუფის, ანტრაციკლინის დაბალ დოზებზე. ამასთანავე, ჩვენი კვლევის მსგავსად, ანტრაციკლინის საწყისი ექსპოზიციის შემდეგ (Saijo, Y., et al., 2020) ($n=87$, 58 ± 14 წ.) აღნიშნავენ ბაზალური SLS ($p<0.001$) მნიშვნელოვნ შემცებას და კოქსის საშიშროების მოდელში საწყისიდან ცვლილების უარესი შედეგი მნიშვნელოვნად იყო დაკავშირებული CTRCD-თან, ხოლო კაპლან-მაიერის ანალიზით პაციენტებს, ვისაც SLS დაუქვეითად (-)9.7%-ზე მეტად, ჰქონდათ მნიშვნელოვნად უარესი გადარჩენა კარდიოლოგიური მოვლენების გარეშე ($p=0.015$). ანტრაციკლინ-ტრასტუზიმამის თერაპიულ ექსპოზიციაზე (Dempsey, N., et al., 2021) 24 თვიან კვლევაში ($n=202$) SLS საწყისი მაჩვენებლიდან დოქსირუბცინის დასრულებამდე ასევე გაუარესდა LV-ის ბაზალურ და შუა სეგმენტებში, ხოლო აპიკალურ სეგმენტებში ძირითადად შენარჩუნებული იყო. საკვლევი პოპულაცია იყო ჩვენი კვლევის მსგავსი. ასევე (Chen, J., et al., 2023) აღნიშნეს ანტრაციკლინებზე ბაზალური სეგმენტების უფრო გამოხატული დაზიანება სიდრძივი დეფორმაციის დაქვეითებით და აპიკალური სეგმენტებს ყველაზე მაღალი რეზისტენტობა.

ჩვენი კვლევისგან განსხვავებით ასევე (Wu, J., et al., 2021). კვლევაში აპიკალური სეგმენტები უფრო მგრძნობიარეა ქიმიოთერაპიული პრეპარატების მიმართ, ბაზალური კი ყველაზე დაცული (მაგრამ ეს იყო შრეობრივი კვლევა-ენდო-მოი-ეპიკარდიუმის). ამასთანავე იყო დოზადამოკიდებული ეფექტი.

ჩვენი კვლევის მიხედვით ქვედა-ძგიდის აპიკალურმა ($p=0.001$), წინა-ლატერალურმა აპიკალურმა ($p=0.023$) და ქვედა შუა სეგმენტებმა 2 წელზე მიღწეული მაჩვენებლებით სტატისტიკურად სარწმუნოდ მოახდინეს CTRCD-ის

დიაგნოსტიკა. მრავლობითი წრფივი რეგრესიით CTRCD-სთან მნიშვნელოვანი პროგნოზული როლი გამოავლინეს: წინა-მგიდის ბაზალურმა და აპიკალურმა სეგმენტებმა (წინა-მგიდის ბაზალური (გვიანი CTRCD, $p<0.001$ და ადრეული CTRCD $p<0.000$), წინა-მგიდის აპიკალურმა (გვიანი CTRCD, $p=0.030$)), ქვედა-მგიდის ბაზალურმა (ადრეული CTRCD, $p=0.025$), ქვედა-მგიდის აპიკალურმა (გვიანი CTRCD, $p=0.028$)), ქვედა ბაზალურმა და შუა სეგმენტებმა (ქვედა ბაზალური (ადრეული CTRCD, $p=0.009$) , ქვედა შუა (გვიანი CTRCD, $p=0.047$). ქვედა-ლატერალურმა ბაზალურმა (ადრეული CTRCD, $p<0.000$) და წინა-ლატერალურმა აპიკალურმა (ადრეული CTRCD, $p=0.001$) სეგმენტებმა. ასევე (Medvedofsky, D., et al., 2018) რეტროსპექტულად სტაციონარულ პაციენტებზე ($n=416$; 60 ± 18 წ) კოქსის რეგრესიით აჩვენეს, რომ მგიდის და ქვედა კედლის სეგმენტური დეფორმაცია დამოუკიდებლად იყო დაკავშირებული კარდიო-ვასკულარული სიკვდილიანობის გაზრდილ რისკთან. ხოლო (Mahjoob, M. P., et al., 2020) სპეციფიკურ მარკერებად თავის მხრივ შემოგვთავაზეს ქვედა-სეპტალური რეგიონის დაქვეითებული სიგრძივი დეფორმაცია, თუმცა დამატებით დაასახელეს ლატერალური რეგიონის სიგრძივი დეფორმაცია. ჩვენი კვლევის მსგავსად მგიდის, კერძოდ მისი აპიკალური სეგმენტის როლზე მიუთითებენ ასევე (Anqi, Y., et al., 2019), (ჩინური პოპულაცია, $n=40$), რომლის SLS ანტრაციკლინის დაბალი დოზების მე-2-ე ციკლზე (პირველი შემდგომი დაკვირვება) მნიშვნელოვნად შემცირდა ($P < 0.05$), ხოლო წინა კედლის აპიკალური და ბაზალური სეგმენტების SLS მნიშვნელოვანი შემცირება აღნიშნა მოგვიანებით მე-4-ე ციკლზე ($P < 0.05$). ასევე (Coutinho Cruz, M., et al., 2020) ქვედა და მგიდის რეგიონებში და დამატებით წინა რეგიონში ქიმოთერაპიისას აჩვენეს SLS-ის მნიშვნელოვანი გაუარესება. ანტრაციკლინებზე (Portugal, G., et al., 2017) აღნიშნეს ჩვენი კვლევის მსგავსად, რომ კუმშვადობის დარღვევა ძირითადად მოიცავდა მგიდეს, თუმცა 6-დან 6-ვე სეგმენტს, ხოლო ჩვენგან განსხვავებით აღნიშნეს წინა (3-დან 2) სეგმენტების ჩართულობა. ჩვენს კვლევაში კიბოსაწინააღმდეგო თერაპიის უდიდესი ზეგავლენა, SLS-ს დაქვეითებით, ვლინდება შედეგ სეგმენტებზე: ა) ქვედა-მგიდის ბაზალური-CTRCD ქვეჯგუფის 100% -ში და საკვლევი პოპულაციის 94.6% ($n=70$), ხოლო ვისაც დაუქვეითდა აქედან 40.0% იყო კარდიოტოქსიური. ბ) წინა-ლატერალური შუა- დაქვეითდა CTRCD ქვეჯგუფის 100% და საკვლევი პოპულაციის 93.2% ($n=69$), ამასთანავე ვისაც დაუქვეითდა 42.0% იყო CTRCD პაციენტი. გ) წინა-

ლატერალური ბაზალური- CTRCD ქვეჯგუფის 96.6% და საკვლევი პოპულაციის 95.5% (n=71), ხოლო ვისაც დაუქვეითდა აქედან 39.4% იყო კარდიოტოქსიური. საწყისი მაჩვენებლიდან ყველაზე დიდი დინამიკა გამოავლინეს იგივე სეგმენტებმა, ასევე აღნიშნული სეგმენტების სტატისტიკური სარწმუნოობა გრძელდებოდა ქიმიოთერაპიის ბოლომდე. ანტრაციკლინ-ტრასტუზიმამის თერაპიულ ექსპოზიციაზე (Dempsey, N., et al., 2021) (n=202) 24 თვიან კვლევაში SLS-ის გაუარესება უფრო გამოხატული იყო და ასევე წარმოადგენდა მთავარ პროგნოზირებად მახასიათებელს: ქვედა-მგიდის ბაზალურ, წინა ბაზალურ, წინა-ლატერალურ ბაზალურ და ლატერალურ აპიკალურ სეგმენტებში. მათ შორის ქვედა-მგიდემ აჩვენა SLS-ის მახასიათებლის მნიშვნელობის უდიდესი შეფასება. (Zito, C., et al., 2021) მულტიცენტრულ კვლევაში (n=146, 56±11წ) ქვედა-მგიდის ბაზალური და შუა სეგმენტები და ქვედა-გვერდითი კედლის ბაზალური და შუა სეგმენტები აღმოჩნდა შედარებით დაცული ქიმიოთერაპიასთან დაკავშირებული მიოკარდიუმის რეგიონალური ზეგავლენისადმი. ყველაზე დიდ დარღვევებს აჩვენებდა წინა-მგიდის ყველა სეგმენტი და მწვერვალი (ქიმიოთერაპიის შემდეგ საშუალო მაჩვენებლები შესაბამისად იყო $-14.8 \pm 2.3\%$; $\text{mean} > -4\%$ და $-16.5\% \pm 2.6\%$. $\text{mean} > -4\%$). მეტად რეზისტენტული იყო ქვედა კედლის ბაზალური და შუა სეგმენტების SLS. ანტრაციკლინზე (Lange, S. A., et al., 2017)(n=27) აჩვენეს SLS-ის მნიშვნელოვანი შემცირება განსაკუთრებით სუბტალურ, ანტეროსუბტალურ, ანტეროლატერალურ და აპიკალურ სეგმენტებში, თუმცა არ გაუარესდა დამხმარე ტრასტუზუმაბით მკურნალობის დროს. ჩვენს კვლევაში ტრასტუზუმაბზე აღინიშნა SLS-ის შემდგომი გაუარესება, თუმცა ანტრაციკლინის ეფექტი იყო უფრო გამოხატული.

ჩვენს 2 წლიანი კვლევის განმავლობაში, მთელ საკვლევ კოჰორტაში, SLS-ს შემცირების სიხშირე რეგიონებიდან განსაკუთრებით მაღალი იყო წინა-ლატერალურ რეგიონში, საკვლევ პოპულაციაში მისი სამივე სეგმენტი, თანამოსახელე სეგმენტებთან მიმართებაში, უფრო მაღალ პროცენტში დაქვეითდა. ამასთანავე ინიციალური მაჩვენებლიდან აჩვენეს უფრო დიდი ცვლილება.

დაკვირვების 2 წლის განმავლობაში, ჩვენს კვლევაში E/e' საშუალო ჯგუფური მნიშვნელობა მთელ კოჰორტაში გაიზარდა, მაგრამ დარჩა ნორმალურ დიაპაზონში, უფრო დიდი ზრდა დაფიქსირდა CTRCD-ის მქონე პაციენტებში. (Liu, W., et al., 2022)

და (Santoro, C., et al., 2017) მითითებული E/e' ასევე იყო ერთადერთი ჩვეულებრივი ექოკარდიოგრაფიული პარამეტრი, რომელსაც ჰქონდა ზრდა, მაგრამ დარჩა ნორმის ფარგლებში. ამის საპირისპიროდ, (Mincu, R. I., et al., 2021) კვლევის მიხედვით E/e' თანაფარდობა არ აჩვენებდა მნიშვნელოვან განსხვავებებს ანტრაციკლინით მკურნალობის დროს. (Calabrese, V., et al., 2018) მიერ ჩატარებულ ადრეული დიასტოლური დისფუნქციის პირველ მულტიცენტრულ კვლევაში ქიმიოთერაპიის შემდეგ 1 კვირაში შეფასებული იქნა დიასტოლური პარამეტრები, E/e' ჩათვლით. სადაც E/e' ნორმიდან გადახრა არ შეინიშნებოდა, ასევე ჩვენს კვლევაში E/e' -ის განსხვავება იყო მინიმალური ამ ადრეულ ვიზიტზე (E/e' საწყის ვიზიტზე 6.448 vs. E/e' T1- 6.779). როდესაც ჩვენ გავაანალიზეთ $E/e' > 15$ მაჩვენებლები დაკვირვების 2 წლის განმავლობაში CTRCD-ის მიხედვით დაყოფილ ჯგუფებში (პაციენტები, რომლებსაც განუვითარდათ და არ განუვითარდათ CTRCD), E/e' -ის ზრდა დაფიქსირდა მხოლოდ კარდიოტოქსიკურ პაციენტებში ყველა სტადიაზე. (Santoro, C., et al., 2017) ასევე გამოვლინდა E/e' თანაფარდობის მაღალი მაჩვენებელი CTRCD ჯგუფში.

2 წლის ბოლოს ჩვენს კვლევაში E/e' კარდიოტოქსიკურობის პროგნოზირების უნარი მრავლობითი რეგრესიით არ იყო გამოვლენილი, თუმცა E/e' -ის მატება დაფიქსირდა ტრასტუზუმაბით თერაპიისას და ყველა სტადიაზე იყო მომატებული მხოლოდ კარდიოტოქსიკურ პაციენტებში და უპირატესად მაღალი რისკის ჯგუფში, რაც მიუთითებს E/e' -ის, როგორც CTRCD-ის სუროგატი ინდიკატორის გამოყენების სარგებლიანობაზე. მსგავსი შედეგი მიიღეს (Honda, K., et al., 2017) რეტროსპექტულ კვლევაში (n=129) ტრასტუზუმაბის რეჟიმზე. მრავლობითი რეგრესიის ანალიზის საშუალებით, მათ აჩვენეს, რომ E/e' საწყის ვიზიტზე ან 3 თვის შემდეგ ნაკლებად სავარაუდოა, რომ იწინასწარმეტყველოს EF-ის შემცირება, თუმცა, არსებობდა პოტენციური ქრონოლოგიური კავშირი E/e' ზრდასა და LV ფუნქციას შორის.

ჩვენ დავინახეთ გარკვეული მსგავსება ჩვენს კვლევასა და (Upshaw, J. N., et al, 2020) კვლევას შორის, რომელიც იყო ყველაზე დიდი 6,5-წლიანი პროსპექტული მკაცრად ფენოტიპური გრძელი კოჰორტის კვლევა (n=362). ჩვენი კვლევის მსგავსად, პაციენტები ასევე იმყოფებოდნენ ანტრაციკლინის ტრანსტუზუმაბის შემცველ რეჟიმზე და ჰქონდათ CTRCD-ის განვითარების რისკის ფაქტორები (ჭარბი წონა და ყოველი მესამეს ჰქონდა ჰიპერტენზია ან დიაბეტი). მათ კვლევაში, კოქსის

პროპორციულმა საშიშროების მოდელებმა 2.1 წლიანი მედიანური პერიოდის განმავლობაში აჩვენეს სტაბილური გაუარესება E/A თანაფარდობის, გვერდითი და სეპტალური e' სიჩქარის და E/e' ზრდის ($p < 0.01$). დოქსორუბიცინის შემცველი სქემები ასოცირებული იყო $E/e' > 14$ -ის უფრო დიდ რისკთან, რაც აშკარა იყო 6 თვეში და გაგრძელდა 3 წლის განმავლობაში, თუმცა ეს არ იყო სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი. ჩვენ კვლევაში, E/e' ცვლილებები დაფიქსირდა 6 თვეზე ($T4$), იყო სტატისტიკურად სარწმუნო და გაგრძელდა 1 წელი, რასაც მოჰყვა გაუმჯობესება. დიასტოლური დისფუნქციის შექცევადობა დიდი ალბათობით იყო ოპტიმალური კარდიოპროტექციის შედეგი. მათ კვლევაში არ იყო მნიშვნელოვანი ცვლილებები e' ან E/e' თანაფარდობაში ტრასტუზუმამის მონოთერაპიის დროს. ჩვენს კვლევაში ანტრაციკლინ-ტრასტუზუმამის რეჟიმზე მყოფ პაციენტებში, $E/e' > 15$ პიკი აღინიშნა $T4$ -ზე. გარდა ამისა, მათ კვლევაში, კაპლან-მაიერის ანალიზზე დაფუძნებული, პათოლოგიური დიასტოლური ფუნქციის ხარისხი იყო 60% 1 წელიწადში, 70% 2 წელიწადში და 80% 3 წლის განმავლობაში. სულ 5%-ს ($n=18$) განუვითარდა $E/e' > 14$ შემდგომი დაკვირვების დროს. თუმცა, 6,5 წლის მაქსიმალური შემდგომი დაკვირვების დროს, პაციენტების 71%-ს განუვითარდა დიასტოლური დისფუნქცია, რაც კიდევ უფრო მიუთითებს ზოგიერთ პაციენტში გარდამავალი დიასტოლური დისფუნქციის არსებობაზე. ჩვენი კვლევისგან განსხვავებით, ამ კვლევაში დიასტოლური დისფუნქციის ხარისხი დაკავშირებული იყო EF-ის შემდგომ შემცირებასთან, ასევე ზომიერად იყო დაკავშირებული GLS-ის შემდგომ დაქვეითებასთან, უფრო მეტიც, დიასტოლური დისფუნქციის გაუარესება დამოუკიდებლად დაკავშირებული იყო CTRCD-ის განვითარების 2-ჯერ გაზრდილ რისკთან. ჩვენს კვლევაში E/e' ვერ იწინასწარმეტყველა სისტოლური პარამეტრების გაუარესება. ეს სხვაობა შესაძლოა აიხსნას მონიტორინგის განსხვავებული ვადებით, ასევე მათ კვლევა მოიცავდა 2010 წლის მონაცემებსაც, CTRCD განსაზღვრეს მხოლოდ EF-ის მიხედვით, ასევე მიღებული შედეგების სტატისტიკური ანალიზისთვის გამოყენებული იქნა განსხვავებული პროგრამული უზრუნველყოფა. E/e' ცვლილება არ გამოვლინდა ასევე (Zhang, K. W., et al., 2018) კვლევაში. (Mincu, R. I., et al., 2021) გაანალიზეს 892 პაციენტი 13 კვლევიდან. ჩვენი კვლევის მსგავსად ამ ანალიზში E/e' თანაფარდობამ ასევე არ აჩვენა მნიშვნელოვანი ცვლილება ანტრაციკლინების შემდეგ, ხოლო EF-ის და GLS ზომიერი შემცირება დაფიქსირდა ანტრაციკლინით

თერაპიის ბოლოს. ანტრაციკლინს ჰქონდა მოკრძალებული ადრეული გავლენა E/A თანაფარდობაზე ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტებში გულის დაავადების გარეშე, ჩვენი კვლევისგან განსხვავებით DT-მ ამ კვლევაში არ აჩვენა ცვლილება. (Sartorio, A., et al., 2025), (Banke, A., et al, 2021) კვლევების მიხედვით ექო-დოპლერის სტანდარტულ პარამეტრებს შორის E/A -თანაფარდობის შემცირებას და E/e'-ის ზრდას 2D EF-ზე მეტად შეუძლია გამოავლინოს LV ადრეული ფუნქციური ცვლილებები. ასევე (Arnold, J. H., et al., 2021) აქტიური კიბოს მქონე 190 პაციენტზე პროსპექტულად (მედიანური დრო 243 დღე) შეისწავლეს დიასტოლური დისფუნქციის გავლენა სისტოლურ დისფუნქციაზე და სიკვდილიანობაზე. მრავალვარიანტული ანალიზის გამოყენებით მათ აჩვენეს, ლატერალური E/e' და ლატერალური e'-ს მნიშვნელოვანი ასოცირება სისტოლური დისფუნქციის განვითარებასთან და ყველა მიზეზით სიკვდილიანობასთან ($P = 0.015$). შესაბამისად მათ ივარაუდეს, რომ დიასტოლური ფუნქციის შეფასება აქტიურ ონკოლოგიურ პაციენტებში შეიძლება იყოს ადრეული მარკერი სისტოლური დისფუნქციის განვითარებისთვის და ყველა მიზეზით სიკვდილიანობის. მაგრამ ეს კვლევა ჩატარდა შედარებით ახალგაზრდა ჯგუფში, ქალები იყო მხოლოდ 78% და გულის უკმაროსბის განსაზღვრება, განსაკუთრებით GLS-ისთვის, იყო განსხვავებული: EF აბსოლუტური შემცირება $>10\%$ -ით $<53\%$ -მდე ან GLS შედარებით შემცირება $>10\%$ პირველ და მესამე ექოკარდიოგრაფიის გამოკვლევებს შორის. ჩვენ კვლევაში მრავლობითი რეგრესიით დიასტოლური ფუნქციებიდან E/e' ასოციაცია კარდიოტოქსიურობასთან არ გამოვლინდა. სარწმუნო ასოციაცია გამოვლინდა მხოლოდ IVRT-ის საწყისი მნიშვნელობის გვიან CTRCD-სთან(T7) (adj.beta-coefficient=0.32;t=2.73, p=0.008), ხოლო ადრეულ CTRCD-სთან (T4) DT-ს საწყისი მნიშვნელობის (adj. beta-coefficient= -0.25; t = -3.31, p=0.002). იმის დასაზუსტებლად, თუ ექოსკოპიური რომელი პარამეტრები ავლენდნენ უფრო ადრეულ ცვლილებას, გავანალიზეთ T1 და T2-ზე ექოპარამეტრები კვლევის ბოლოსთვის გამოვლენილი კარდიოტოქსიურობის მიხედვით დაყოფილ ჯგუფში. T1 -ზე CTRCD კოჰორტაში (13.5% ,n=10) გაანალიზებული პარამეტრებიდან მხოლოდ GLS ავლენდა სტატისტიკურად სარწმუნო შემცირებას (24 თვეზე CTRCD ჯგუფის 60%, n=6, p=0.000), T2-ზე CTRCD ჯგუფში(20.3% ,n=15) GLS-თან ერთად უკვე აღინიშნა S' შემცირება (CTRCD კოჰორტის 80.0%, n=12 და 33.3%, n=5 შესაბამისად. p=0.000). ასევე (Gripp, E. D. A., et al., 2018) 1 წლიან პროსპექტული კვლევაში($49.7 \pm$

12.2წ.) ანტრაციკლინ-ტრასტუზუმაბის თერაპიულ ექსპოზიციაზე მესამე თვეზე CTRCD ჯგუფში GLS-ის საშუალო მაჩვენებელი მნიშვნელოვნად შემცირებული იყო, ხოლო GLS-ის განსხვავება საბაზისო მნიშვნელობასთან-მკვეთრად გაზრდილი.ამასთანავე აშკარა განსხვავება შეინიშნებოდა საწყისიდან მესამე თვემდე CTRCD-ს მქონე და გარეშე პაციენტებს შორის. ამავე ვადაზე EF განსხვავდებოდა ჯგუფებს შორის, თუმცა მისი ცვლილება საბაზისო მნიშვნელობიდან იგივე ტენდენციას არ ავლენდა. მეექვსე თვეში აღინიშნა EF მნიშვნელოვან დაქვეითება და ასევე დაფიქსირდა S' და E/e' ცვლილებები, შესაბამისად მათ ივარაუდეს, რომ GLS მგრძნობელობით აღემატება როგორც დანარჩენ სისტოლურ პარამეტრებს ისე E/e'-ს.

ჩვენს კვლევაში კარდიოპროტექციაზე (ძირითადად მისი დაწყების ადრეული მარკერი იყო გაუარესებული GLS) აღინიშნა დადებითი დინამიკის ტრენდი. ისევე როგორც (Yamada, K., et al., 2022) აჩვენეს, რომ GLS-ით მართული კარდიოპროტექცია მნიშვნელოვნად ამცირებს ტრასტუზუმაბის შეწყვეტის სიხშირეს. ასევე (Guerra, F., et al., 2016) ნახეს, რომ კარდიოპროტექტორული პრეპარატების შეყვანის შემდეგ EF დინამიკაში გაუმჯობესდა. ასევე (Michel, L., et al., 2020)-ის მეტა-ანალიზში კარდიოპროტექტორული თერაპია ასოცირებული იყო ტროპონინების დონის შემცირებასთან ანგიოტენზინ-გარდამქმნელი ფერმენტის ინჰიბიტორებით (OR 4.1, 95% CI 1.7-9.8; n = 466).თუმცა (Thavendiranathan, P., et al., 2021) SUCCOUR-ის 3-წლიანმა მონაცემებმა აჩვენა,რომ პოტენციურ კარდიოტოქსიურ ქიმიოთერაპიაზე მყოფ პაციენტებში არ ვლინდებოდა განსხვავება EF%-ის ცვლილების მიხედვით GLS-ითა და EF--ით მართულ კარდიოპროტექციას შორის. აღსანიშნავია რომ SUCCOUR -ის კოჰორტა უფრო ახალგაზრდაა, 95% ქალი, მხოლოდ 93% ჰქონდა ძუძუს კიბო, ანტრაციკლინ-ტრასტუზუმაბის შემცველი სქემებით მკურნალობის რეჟიმი იყო 84% და CTRCD განსაზღვრებისთვის გამოყენებული იქნა უფრო მსუბუქი კრიტერიუმი GLS > 12%-ით.

24 თვიანი დაკვირვების ბოლოსათვის გამოვლინდა hs-cTn I საშუალოო ჯგუფური მაჩვენებელის მატება საწყისი მონაცემიდან 0.84-ით და საშუალოდ შეადგინა 2.27ng/l (SD-1.24). მთლიან საკვლევ პოპულაციაში პიკი აღინიშნა ტრასტუზუმაბით თერაპიის დაწყებიდან პირველ შემდგომ ვიზიტზე(T4) -5.32ng/l, რაც აღემატება აბსოლიტური ნორმის ვარიანტს. ყველა დანარჩენ ვიზიტზე დარჩა ნორმის

დიაპაზონში, თუმცა საწყისი მაჩვენებლიდან ქიმიოთერაპიის ბოლომდე, თითოეულ ვიზიტზე, წინა კვლევასთან მიმართებაში ცვლილება პრაქტიკულად გაორმაგდა (T1-0.6, T2-1.1, T3-2.3), საწყისი მაჩვენებლიდან ცვლილების პიკი აღინიშნა ასევე T4-ზე. ჩვენ შევადარეთ როგორც კვლევის თითოეულ ვიზიტზე გამოვლენილი, ისე კვლევის ბოლოს გამოვლენილი CTRCD-ის მიხედვით დაყოფილ ქვეჯგუფებში hs-cTnI > 5.00ng/l მატების დინამიკა. მატება იწყება მხოლოდ ქიმიოთერაპიის ბოლოს ერთ კარდიოტოქიურ პაციენტში და სტატისტიკურად სარწმუნოა (1.4%, n=1, p=0.045). T4-ზე (p=0.000) აღინიშნა საერთო პოპულაციის 17.6% (n=13), აქედან CTRCD ჯგუფს განეკუთვნებოდა 92.3% (n=12) და წამოადგენდა სრული CTRCD ქვეჯგუფის 44.4% (p=0.000). პიკი აღინიშნა ტრასტუზუმაბით თერაპიის დაწყებიდან 6 თვეზე, მეორე შემდგომ ვიზიტზე (T5), კერძოდ მთლიანი საკვლევი პოპულაციის 20.3% (n=15), აქედან 18.9% (n=14) განეკუთვნება CTRCD ჯგუფს (p=0.000), კვლევის ბოლოს (T7, ასევე T6-ზე) არცერთ პაციენტს აღარ აღენიშნებოდა ტროპონინის მატება. ჩვენი კვლევის მსგავსად ერთწლიანი კვლევებით (Díaz-Antón, B., et al., 2022) და (Simoes, R., et al., 2021) დაახლოებით მსგავს საკვლევ ნიმუშზე აჩვენეს, რომ cTnI -ის მომატებულმა დონემ ანტრაციკლინზე აჩვენა დამოუკიდებელი კავშირი CTRCD-ის გამოვლენასთან. (Allam, H., et al., 2023) ასევე აჩვენეს, რომ საწყისი მნიშვნელობები და 3 კვირაზე მიღებული მაჩვენებლები CTRCD ჯგუფში იყო მნიშვნელოვნად მაღალი არაკარდიოტოქიურ პაციენტებთან შედარებით. (Allam, H., et al., 2023) 3.7 წლიანი პროსპექტული კვლევის ფარგლებში (n=323), რომლებიც მკურნალობდნენ ანტრაციკლინებით და/ან ტრასტუზუმაბით, ანტრაციკლინის დასრულებისას hs-cTnT > 14 ნგ/ლ დაკავშირებული იყო CTRCD-ის 2-ჯერ გაზრდილ რისკთან (HR=2.01, 95% CI: 1.00–4.06), აღსანიშნავია, რომ CTRCD განისაზღვრა მხოლოდ EF-ის მიხედვით ($\geq 10\%$ -იანი დაქვეითება <50%-მდე). ამასთანავე კოქსის რეგრესიით ყველა ბიომარკერის ადრეული ზრდა დაფიქსირდა ანტრაციკლინზე დაფუძნებული სქემებით. (Romann, S. W., et al., 2024) აჩვენეს, რომ hs-cTnT მომატებული დონე ასევე ასოცირდება ყველა მიზეზით სკვდილიანობასთან. ჩვენ კვლევაში hs-cTn მატება განსაკუთრებით ტრასტუზუმაბით თერაპიაზე აღინიშნა, ამისგან განსხვავებით (Díaz-Antón, B., et al., 2022) 14 თვიან კვლევაში (n=72) (52 ± 9.8 წელი), რომლებიც მკურნალობდნენ ანტრაციკლინ-ტუზუმაბით, საკვლევი პოპულაციის 62.5%-ს აღენიშნებოდა გაზრდილი მნიშვნელობები მკურნალობის დროს. hs-cTn დონე

თანდათან გაიზარდა და მიაღწია პიკს 96 ± 13 დღის შემდეგ ქიმიოთერაპიის დაწყებიდან ($P < 0.001$). თუმცა ტრასტუზუმაბი არ ცვლიდა შრატის ბიომარკერებს. ასევე ჩვენგან განსხვავებით არ პროგნოზირებდა CTRCD-ს. აღსანიშნავია რომ მოცემული კოჰორტა იყო ჩვენთან შედარებით ახალგაზრდა და CTRCD-ი განსაზღვრა მხოლოდ EF-ის მიხედვით. (Rüger, A. M., et al., 2020) 18 კვირიან კვლევაში ($n=853$). საწყისი მაჩვენებლიდან hs-cTn T გაიზარდა 6 კვირამდე CTRCD ჯგუფში. საერთო hs-cTn T მნიშვნელობამ მომატება 7.39% 6 კვირის შემდეგ და 5.9% თერაპიის ბოლოს. hs-cTn T აჩვენა მნიშვნელოვანი განსხვავებები თერაპიის დასასრულსა და საწყის შორის. ჩვენ კვლევაში 3 თვეზე hs-cTnI მომატებული ჰქონდა ერთადერთ CTRCD პაციენტს, ხოლო T3-ზე საწყისიდან ცვლილება თითქმის 4ჯერ აღემატებოდა T1-ზე ცვლილებას. საყურადღებოა წინა კვლევაში ჩვენგან განსხვავებული თერაპიული რეჟიმი, ახალგაზრდა კოჰორტა, დაბალი რისკის ჯგუფი. საწყის ვიზიტზე ჩვენგან განსხვავებით 3 პაციენტს ჰქონდა $hs-cTn T \geq 146$ ნგ/ლ, ასევე საშუალო ჯგუფური hs-cTn T იყო შედარებით მაღალი 3.40 ± 1.41 ნგ/ლ.

ჩვენი 2 წლიანი დაკვირვების ბოლოს, მრავლობითი რეგრესიით, მნიშვნელოვანი პროგნოზული როლი გამოავლინა გვიან კარდიოტოქსიურობასთან (T7) hs-cTn საწყისმა მაჩვენებლებმა ($p=0.008$), ხოლო ადრეულ კარდიოტოქსიურობასთან (T4) როგორც hs-cTn საწყისმა მაჩვენებლებმა ($p=0.034$), ისე ერთ თვეზე ცვლილებამ (საშუალო მაჩვენებლით 0.6-ით) Δ hs-cTn ($p=0.007$). უფრო მაღალი მაჩვენებელი აჩვენეს (Finke, D., et al., 2021) კოჰორტული კვლევით ($n=930$). მათ დაასკვნეს, რომ hs-cTnT-ს შეუძლია ქიმიოთერაპიის დაწყებამდე დაბალი შეზღუდვის გამოყენებით hs-cTnT $_{mean} \geq 7$ ნგ/ლ იყოს დამოუკიდებელი პროგნოზირებადი მარკერი ყველა მიზეზით გამოწვეული სიკვდილიანობისთვის (OR: 2.21, $P = 0.0038$). ჩვენს კვლევაში საკვლევი ჯგუფის საწყისი საშუალო მაჩვენებელი დაბალი იყო, თუმცა ჩვენგან განსხვავებით მათი კოჰორტის მხოლოდ 48.4% აღენიშნებოდა ძუძუს კიბო. ასევე (Advani, P., et al., 2017) აჩვენეს, რომ hs-TnT-ს მნიშვნელობა მკურნალობამდე და შემდგომი შეფასებისას შეიძლება იყოს ქიმიოთერაპიის მიმდინარეობისას მიოკარდიუმის კუმულაციური დაზიანების რაოდენობრივი განსაზღვრის საშუალება. (Allam, H., et al., 2023) 12 კვირიანი პროსპექტული კოჰორტული კვლევით ($n=80$, საშუალო ასაკი 51 ± 11 წელი; 68.8% ქალი) ნახეს, რომ საწყის ვიზიტზე, ისევე როგორც 3-კვირიაზე hs-TnI წინასწარმეტყველებს CTRCD-ის

გამოვლინებას მაღალი მგრძნობელობით(83-94%) და სპეციფიურობით(77-92%), თუმცა ჩვენი კვლევისგან განსხვავებით ასევე მაღალი დონეები შემოგვთავაზეს. (Díaz-Antón, B., et al., 2022) ივარაუდეს, რომ ანტრაციკლინით მკურნალობის დასრულებიდან ერთი თვე არის ოპტიმალური დრო CTRCD გამოსავლენად და ტროპონინის მაქსიმალური ზრდის დასადგენად ($P < 0.001$, 62.5%-ს მომატებული). ჩვენი კვლევისგან განსხვავებით (Rüger, A. M., et al., 2020) არ ადასტურებს hs-cTn-ის გაზომვების პროგნოზულ ღირებულებას და კარდიოტოქსიკურ რეაქციებთან კავშირს.

2 წლიანი დაკვირვების ბოლოსათვის მთლიან საკვლევ ჯგუფში გამოვლინდა NT proBNP მატება საწყისი მონაცემიდან 19.30-ით და საშუალოდ შეადგინა 64.2ng/l (SD-25.0). მისი საშუალო მაჩვენებელი ავლენდა საწყისი მაჩვენებლიდან პროგრესული მატების ტენდენციას პიკით T3-ზე (151.9pg/ml), შემდგომი შემცირებით, თუმცა დარჩა <300pg/ml მთელი პერიოდის განმავლობაში, ხოლო აბსოლიტური ნორმის დიაპაზონში T4 და T5-ის გარდა. როდესაც გავანალიზეთ მაქსიმალური მაჩვენებლები, T1-ზე აღინიშნა აბსოლიტური ნორმის დიაპაზონის ზემოთ მატება (280.30 pg/ml), T2 -ზე მიაღწია პათოლოგიურ ნიშნულს (424.40 pg/ml), პიკით T3-ზე (897.9 pg/ml). პათოლოგიურ დიაპაზონში დარჩა ტრასტუზუმაბით თერაპიის დაწყებიდან პირველ (803.80pg/ml) და მეორე(441.20pg/ml) შემდგომ ვიზიტებზე, კვლევის ბოლოს ნორმალიზაციის ტენდენციით (T7-156.80pg/ml). საწყისი მაჩვენებლიდან T1-ზე მაჩვენებელი გაორმაგდა, თუმცა დარჩა ნორმის ფარგლებში. T3-ზე იყო საწყისიდან სამჯერ მომატებული და შეადგინა 151.9pg/ml. ჩვენ ასევე ვაწარმოეთ ქროსტაბულაციები კარდიოტოქსიკურობასა და NT proBNP >125pg/ml დონეს შორის. სტატისტიკურად სარწმუნო მატება იწყება ქიმიოთერაპიის მეორე დოზიდან (T2) მთელი საკვლევი პოპულაციის 9.5% (n-7), მომატებული შემთხვევების 71.4% (n-5) მიეკუთვნებოდა ამავე ეტაპზე გამოვლენილ CTRCD ჯგუფს, რომელიც იმავდროულად T2-ზე გამოვლენილი CTRCD შემთხვევების (n-15) 33.3%-ს, ხოლო კვლევის ბოლოს გამოვლენილი CTRCD შემთხვევების 18.5%-ს წარმოადგენდა. მონაცემი იყო სტატისტიკურად სარწმუნო ($p < 0.005$), 85.1% სენსიტიურობით, 71.4% სპეციფიურობით. 2.98-იანი დადებითი ალბათობის თანაფარდობით, 0,21 უარყოფითი ალბათობის კოეფიციენტით, 96.6%-იანი პოზიტიური პროგნოზირებადი თანაფარდობით, უარყოფითი

პროგნოზირებადი თანაფარდობით – 33.3% და 83.8% სიზუსტით). ქიმიოთერაპიის ბოლოს (T3) აღინიშნა მთლიანი საკვლევი პოპულაციის 14.9%(n-11), მომატებული შემთხვევების 47.1% (n-8) მიეკუთვნებოდა ამავე ეტაპზე გამოვლენილ CTRCD ჯგუფს, რომელიც იმავდროულად კვლევის ბოლოს გამოვლენილი CTRCD შემთხვევების 29.6%-ს წარმოადგენდა. მონაცემი იყო სტატისტიკურად სარწმუნო ($p=0.003$), 94.3% სენსიტიურობით 66.7% სპეციფიურობით, 2.83-იანი დადებითი ალბათობის თანაფარდობით, 0.08 უარყოფითი ალბათობის კოეფიციენტი. 87.7% პოზიტიური პროგნოზირებადი თანაფარდობით, 82.4% უარყოფითი პროგნოზირებადი თანაფარდობით. 86.5% სიზუსტით. NT pro BNP > >125pg/ml მატების სიხშირემ პიკს მიაღწია T4-ზე, კერძოდ გამოვლინდა საკვლევი პოპულაციის 28.4%(n-21), მომატებული შემთხვევების 73.7% (n-14) მიეკუთვნებოდა ამავე ეტაპზე გამოვლენილ CTRCD ჯგუფს, ხოლო კვლევის ბოლოს გამოვლენილი CTRCD შემთხვევების 51.9%-ს წარმოადგენდა. მონაცემი იყო სტატისტიკურად სარწმუნო ($p=0.000$). აღსანიშნავია, რომ მოცემულ ვადაზე T2-თან მიმართებაში >125pg/ml სიხშირე 2-3 ჯერ გაზრდილია (T4-28.4% (n-21) vs. T2 -9.5% (n-7); $p=0.000$). შემდგომ ვიზიტებზე, CTRCD შემთხვევების მატების მიუხედავად, აღინიშნა NT proBNP >125pg/ml შემთხვევების კლება, ამასთანავე T6-T7-ზე ყველა შემთხვევა გამოვლინდა უკვე მხოლოდ კარდიოტოქსიურ პაციენტებში და იმავდროულად იყო 300 pg/ml-ზე ნაკლები. 2 წლიანი კვლევის ბოლოს სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი NT-proBNP>125pg/ml მატება აღარ აღინიშნა. გულის უკმარისობის სადიაგნოსტიკო მაჩვენებლის გათვალისწინებით ჩვენ ასევე შევაფასეთ NT proBNP >300pg/ml მატების დინამიკა 2 წლის მანძილზე, საკვლევ პოპულაციაში პირველი მატება გამოვლინდა ქიმიოთერაპიის მეორე დოზის ექსპოზიციაზე ერთ პაციენტში, 1.4% (T2, n-1), ქიმიოთერაპიის ბოლოს გამოვლინდა 4.1% (T3, n-3), პიკს მიაღწია T4-ზე 9.5%(n-7), კვლევის ბოლოს (T7) არცერთ პაციენტს არ აღენიშნებოდა >300pg/ml პათოლოგიური მაჩვენებელი.

ჩვენ ჩავატარეთ NT-proBNP-ის კორელაციური ანალიზი EF-თან, GLS-თან და S'-თან კვლევის ყველა ვიზიტზე. ყველა სარწმუნო კორელაციური კავშირი უარყოფით ხასიათს ატარებს, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ ერთი პარამეტრის მატებით, მეორე მცირდება, და პირიქით. თუმცა მრავლობითი რეგრესიით NT-proBNP-ის პროგნოზული როლი CTRCD-სთან არ დადასტურდა.

ჩვენ კვლევაში საშუალო ჯგუფური მაჩვენებელი ავლენდა საწყისი მაჩვენებლიდან პროგრესულ მატების ტენდენციას პიკით T3-ზე. ხოლო (Allam, H., et al., 2023) 12 კვირიანი პროსპექტულ კვლევაში (n=80) აღინიშნა NT-proBNP მაჩვენებლების პიკი უფრო ადრეულ ვადაზე (3 კვირიაზე), CTRCD ჯგუფში იყო მნიშვნელოვნად მაღალი არაკარდიოტოქსიურ პაციენტებთან შედარებით, თუმცა ჩვენი კვლევისგან განსხვავებით საბაზისო ათვლის მნიშვნელობამ, ისევე როგორც 3-კვირაზე იწინასწარმეტყველა კარდიოტოქსიურობის გამოვლინება მაღალი მგრძნობელობით (83-94%) და სპეციფიურობით (77-92%), თუმცა მოცემულ კვლევაში იყო მხოლოდ 68.8% ქალი და უფრო ახალგაზრდა კოჰორტა. ასევე ჩვენგან განსხვავებით (Advani, P., et al., 2017) აჩვენეს, რომ NT-proBNP დონის შრატში გაზომვა ანტრაციკლინებით ნამკურნალებ პაციენტში სასარგებლოა როგორც მწვავე, ასევე გვიანი ტოქსიურობისთვის. ამასთანავე ეფექტურია ტრასტუზუმამბის პირობებშიც. ჩვენ კვლევაში ცვლილება ტრასტუზუმამბზე უფრო იყო გამოხატული. ანტრაციკლინებით თერაპიისას ასევე შედარებით ახალგაზრდა კოჰორტაზე 6 თვიანი პროსპექტული კვლევით (Bhagat, A. A., et al., 2023) დაასკვნეს, რომ NT-proBNP მნიშვნელობები, განსაკუთრებით საწყისი NT-proBNP იყო EF-ის ყველაზე ძლიერი პროგნოზული მარკერი. ხოლო (Andersson, A. E., et al., 2021) 1 წლიან პროსპექტულ კვლევაში NTproBNP $\geq$ 276.5pg/ml და საწყისი წერტილიდან NT-proBNP-ის 75.8 pg/ml-ით მატება 100% მგრძნობელობით და 95% სპეციფიურობით ავლენდა CTRCD-ს, თუმცა CTRCD განისაზღვრა მხოლოდ EF-ის მიხედვით. (Demissei, B. G., et al., 2020) 3.7 წლიან პროსპექტულ კვლევაში (n=323) გამოვლინდა მოკრძალებული კავშირი NT-proBNP-სა და EF-ის ცვლილებებს შორის მთლიან საკვლევ კოჰორტაში, NT-proBNP-ის ზრდა ასევე დაკავშირებული იყო CTRCD-თან (HR-1.56, 95% CI: 1.32-1.84). მოცემულ კვლევაშიც CTRCD განისაზღვრა ასევე მხოლოდ EF-ის მიხედვით ($\geq$ 10%-იანი დაქვეითება <50%-მდე).

საინტერესო კვლევა შემოგვთავაზეს (Sulaiman, L., et al., 2021) კოჰორტაში რისკ-ფაქტორების გარეშე (n=74). ჩვენი კვლევის მსგავსად მედიანური NT-proBNP რჩებოდა ნორმალურ დიაპაზონში, მაგრამ თითქმის გაორმაგდა შემდგომი დაკვირვებისას. გამოვლინდა ძლიერი პოზიტიური კორელაცია 2D GLS-ის და NT-proBNP პლაზმური დონის შედარებით ცვლილებებს შორის ($r = 0.833$, $p < 0.001$), თუმცა ჩვენს კვლევაში მრავლობითი რეგრესიით პროგნოზული როლი არ

გამოვლინდა. ჩვენ კვლევაში NT-proBNP საშუალო ჯგუფური მაჩვენებლის პიკი იყო მესამე თვეზე და ასევე პათოლოგიურ დიაპაზონში დარჩა 6 თვეზე. ასევე (Dong, Y., et al., 2022) აჩვენეს, რომ ჩვენი კვლევის მსგავსად NT-proBNP-ის დონეები ორივე ჯგუფის პაციენტებში მნიშვნელოვნად მაღალი იყო ქიმიოთერაპიის 3 ციკლის შემდეგ და ქიმიოთერაპიის დასრულებისას, ვიდრე ქიმიოთერაპიამდე. ჩვენი კვლევის მსგავსად NT-proBNP-ს ჰქონდა უარყოფითი კორელაცია EF-თან ($r = -0.549$, $P < 0.001$). ამ კვლევის მსგავსად ჩვენ ვვარაუდობთ, რომ NT-proBNP-ს ექოკარდიოგრაფიასთან ერთად აქვს კლინიკური მნიშვნელობა ანტრაციკლინებით გამოწვეული კარდიოტოქსიკურობის გამოვლენაში, თუმცა პროგნოზული როლი მრავლობითი რეგრესიით ჩვენს კვლევაში არ გამოვლინდა. ჩვენი კვლევის მსგავსად (Simoes, R., et al., 2021) ტრასტუზუმაბით დამატებითი მკურნალობისას NT-proBNP-ის პროგნოზული როლი არ დადასტურდა. ასევე (Zamorano, J. L., et al., 2016) კვლევაში მიუხედავად იმისა, რომ საშუალო BNP/NT-proBNP დონეები გაიზარდა პაციენტებში კიბოს თერაპიის შემდგომ, ეს ბიომარკერები თანმიმდევრულად არ წინასწარმეტყველებდნენ LV-ის დისფუნქციას. გარდა ამისა (Díaz-Antón, B., et al., 2022) 14 თვიანი პროსპექტული (n=72), (Sawaya, H., et al., 2012) 15 თვიანი პროსპექტული (n=81) და (Posch, F., et al., 2022) რეტროსპექტული კვლევებით (n=185) NT-proBNP-ის დიაგნოსტიკურ და/ან პროგნოზული კავშირი CTRCD-თან არ დადასტურდა. (Michel, L., et al., 2020) 61 კვლევის მონაცემებიდან (n=5691) ჩვენი კვლევის მსგავსად BNP/NT-proBNP საშუალო ჯგუფური დონეები გაიზარდა (სტანდარტიზებული საშუალო განსხვავება 0.6, 95%CI:0.3-0.9;n=912), მაგრამ არსებული მტკიცებულება არ მიუთითებდა თანმიმდევრულად LV დისფუნქციის პროგნოზირებაზე (OR :1.7, 95% CI: 0.7-4.2 ,n = 197).

VI დასკვნები და რეკომენდაციები

ანტრაციკლინ-ტრასტუზუმაბის შემცველ სქემებზე მყოფ პირველადი ძუძუს კიბოს მქონე პოსტმენოპაუზურ ქალებში, 2 წლიანი პროსპექტული შესწავლით ჩვენ დავასკვნით:

- GLS -ის მიხედვით კარდიოტოქსიურობა ვლინდება უფრო ადრეულ ვიზიტზე, ვიდრე EF-ის მიხედვით. EF-ის მიხედვით კარდიოტოქსიურობა ვლინდება ქიმიოთერაპიის კურსის ბოლოს, მაშინ როდესაც GLS ავლენს ცვლილებას და აღწევს კარდიოტოქსიურობის კრიტერიუმს უკვე ქიმიოთერაპიის პირველი დოზის ექსპოზიციაზე.
- კვლევის ყველა ვიზიტზე GLS-ის მიხედვით გამოვლენილი CTRCD სიხშირე აღემატება EF%-ის მიხედვით იდენტიფიცირებულ რაოდენობას.
- GLS აღემატება ყველა კარდიოექსკოპიურ პარამეტრს თავისი პროგნოზული მნიშვნელობით და კარდიოტოქსიურობის დიაგნოსტიკური უნარით
- მრავლობითი რეგრესიით გამოვლინდა EF%-ის ინიციალური მაჩვენებლის პრედიქტორული როლი გვიანი კარდიოტოქსიურობისთვის, თუმცა EF%-ის პრედიქტორული როლი ადრეულ კარდიოტოქსიურობისთვის ვერ დადასტურდა
- GLS-ის ცვლილება საწყისიდან $>15\%$ -ით უფრო მაღალი სიზუსტით ავლენს კარდიოტოქსიურობას, ვიდრე $GLS < (-)16\%$ აბსოლიტური მაჩვენებელი.
- მრავლობითი რეგრესიით გამოვლინდა 1 თვის შემდეგ GLS-ის ცვლილების (ΔGLS) პრედიქტორული როლი როგორც ადრეული, ისე გვიანი კარდიოტოქსიურობისთვის, ხოლო GLS-ს საწყისი მაჩვენებელი პროგნოზულ მნიშვნელობას ავლენს გვიანი კარდიოტოქსიურობისთვის.
- კარდიოტოქსიურობის იდენტიფიცირებაში S' არის მაღალდიაგნოსტიკური მნიშვნელობის.
- ჩვენმა კვლევამ აჩვენა LV-ის სიგრძივი დეფორმაციის რეგიონური და სეგმენტური განსხვავებები.
- მრავლობითი რეგრესიის ანალიზით პრედიქტორული მნიშვნელობა ადრეულ კარდიოტოქსიურობასთან გამოავლინა: წინა-მგიდის, ქვედა-მგიდის, ქვედა-ლატერალური და ქვედა ბაზალური სეგმენტების SLS-ის საწყისმა მაჩვენებლებმა. ასევე წინა-ლატერალური აპიკალური სეგმენტის SLS-ის საწყისმა მაჩვენებლებმა.

- გვიანი კარდიოტოქსიურობასთან პროგნოზული მნიშვნელობა გამოავლინა: წინა-მგიდის ბაზალური, წინა-მგიდის აპიკალური, ქვედა-მგიდის აპიკალური და ქვედა შუა სეგმენტების SLS-ის საწყისმა მაჩვენებლებმა.
- E/e'-ის პროგნოზირებადი კავშირი კარდიოტოქსიურობასთან მრავლობითი რეგრესიით არ გამოვლინდა, თუმცა E/e'-ის მატება დაფიქსირდა მხოლოდ კარდიოტოქსიურ პაციენტებში და უპირატესად მაღალი რისკის ჯგუფში, რაც შესაძლოა მიუთითებს E/e'-ის, როგორც კარდიოტოქსიურობის სუროგატი ინდიკატორის გამოყენების სარგებლიანობაზე.
- DT საბაზისო მნიშვნელობა ავლენს სარწმუნო კავშირს ადრეულ კარდიოტოქსიურობასთან.
- IVRT საბაზისო მნიშვნელობა ავლენს სარწმუნო კავშირს გვიან კარდიოტოქსიურობასთან.
- მრავლობითი რეგრესიით გამოვლინდა ტროპონინის საბაზისო მაჩვენებლის პრედქტორული მნიშვნელობა როგორც გვიან, ისე ადრეულ კარდიოტოქსიურობასთან. ხოლო 1 თვის მანძილზე ტროპონინის ცვლილება არის ადრეული კარდიოტოქსიურის პროგნოზული მაჩვენებელი.
- მრავლობითი რეგრესიით NT proBNP-ის პროგნოზული მნიშვნელობა კარდიოტოქსიურობასთან არ დადასტურდა.
- დროულად დაწყებული ოპტიმალური კარდიოპროტექტორულ თერაპია სავარაუდოდ აუმჯობესებს გულის ფუნქციას.
- კარდიოტოქსიურობის საფრთხე სტატისტიკურად სარწმუნოდ აღემატება: 65 წელზე უფროსი ასაკის ჯგუფში, კარდიოტოქსიურობის მაღალი რისკის ჯგუფში, ანტრაციკლინის მაღალი დოზებით მკურნალობისას და კომბინირებული ანტრაციკლინ-ტრასტუზუმამის თერაპიული რეჟიმების პირობებში.

პრაქტიკული რეკომენდაციები:

- რეკომენდებულია GLS-ის მჭიდრო მონიტორინგი, კარდიოექსკოპიის კონვენციურ მეთოდებთან ერთად.
- GLS-ის დინამიური შეფასება პრიორიტეტული უნდა იყოს გულის სისტოლური დისფუნქციის ადრეული გამოვლენისთვის
- მარცხენა პარკუჭის SLS ანალიზმა შეიძლება უზრუნველყოს დამატებითი დიაგნოსტიკური შესაძლებლობა CTRCD-ის პროგნოზირებისთვის პოსტმენოპაუზურ ძუძუს კიბოს პაციენტებში (საჭიროა შემდგომი კვლევების ჩატარება).
- LV-ის სისტოლურ-დიასტოლური ფუნქციის მჭიდრო მონიტორინგმა და ოპტიმალური სამედიცინო კარდიოპროტექციული სტრატეგიების განხორციელებამ შეიძლება შეამციროს მაღალი კარდიოტოქსიური პოტენციალის მქონე კიბოსსაწინააღმდეგო თერაპიასთან დაკავშირებული რისკები და ხელი შეუწყოს გულის მძიმე გართულებების თავიდან აცილებას.

შემდგომი კვლევის პერსპექტივა და პაციენტთა შეფასება:

- გულის ვიზუალიზაციის სხვადასხვა არაინვაზიური მეთოდებით და გაფართოებული მოდალობის პირობებით (CMR, 3D) პაციენტთა შეფასება
- უფრო ხანგრძლივი შემდგომი დაკვირვება
- ფართომასშტაბიანი კვლევები
- სეგმენტური დეფორმაციისთვის თერაპიის საწყის პერიოდში უფრო ადრეული და მჭიდრო მონიტორინგი
- მრავალფეროვანი თერაპიული რეჟიმებით პაციენტთა შეფასება
- კარდიოპროტექტორული თერაპიის როლის დეტალური შესწავლა კარდიოტოქსიკურობის პრევენციისთვის

VII გამოყენებული ლიტერატურა - ბიბლიოგრაფია:

1. Adhikari, A., Asdaq, S. M. B., Al Hawaj, M. A., Chakraborty, M., Thapa, G., Bhuyan, N. R., ... & Sreeharsha, N. (2021). Anticancer drug-induced cardiotoxicity: insights and pharmacogenetics. *Pharmaceuticals*, 14(10), 970. doi: 10.3390/ph14100970
2. Advani, P., Hoyne, J., Dubin, M., Brock, S., Harlow, C., Chumsri, S., Suter, T., & Blackshear, J. L. (2017). High-Sensitivity Troponin T and NT-proBNP Kinetics in Breast Cancer Chemotherapy. *Chemotherapy* (0009-3157), 62(6). doi: 10.1159/000477797
3. Alam, S., Chandra, S., Saran, M., Chaudhary, G., Sharma, A., Bhandhari, M., ... & Narain, V. S. (2019). To study the usefulness and comparison of myocardial strain imaging by 2D and 3D echocardiography for early detection of cardiotoxicity in patients undergoing cardiotoxic chemotherapy. *Indian Heart Journal*, 71(6), 468-475. doi: 10.1016/j.ihj.2019.11.253
4. Alam, M., Witt, N., Nordlander, R., & Samad, B. A. (2007). Detection of abnormal left ventricular function by Doppler tissue imaging in patients with a first myocardial infarction and showing normal function assessed by conventional echocardiography. *European Journal of Echocardiography*, 8(1), 37-41. doi: 10.1016/j.euje.2005.12.012
5. Allam, H., Kamal, M., Bendary, M., Osama, A., El Eleimy, H. A., & Bendary, A. (2023). The diagnostic value of global longitudinal strain combined with cardiac biomarkers on early detection of anthracycline-related cardiac dysfunction. *Journal of Echocardiography*, 21(4), 165-172. doi:10.1007/s12574-023-00618-8.
6. Ananthan, K., & Lyon, A. R. (2020). The role of biomarkers in cardio-oncology. *Journal of cardiovascular translational research*, 13(3), 431-450. doi: 10.1007/s12265-020-10042-3.
7. Andersson, A. E., Linderholm, B., & Giglio, D. (2021). Delta NT-proBNP predicts cardiotoxicity in HER2-positive breast cancer patients treated with trastuzumab. *Acta Oncologica*, 60(4), 475-481. doi: 10.1080/0284186X.2020.1842904.
8. Anker, M. S., von Haehling, S., Landmesser, U., Coats, A. J., & Anker, S. D. (2018). Cancer and heart failure—more than meets the eye: common risk factors and co-morbidities. *European journal of heart failure*, 20(10), 1382-1384. doi: 10.1002/ejhf.1252
9. Anqi, Y., Yu, Z., Mingjun, X., Xiaoli, K., Mengmeng, L., Fangfang, L., & Mei, Z. (2019). Use of echocardiography to monitor myocardial damage during anthracycline chemotherapy. *Echocardiography*, 36(3), 495-502. doi: 10.1111/echo.14252.

10. Araujo-Gutierrez, R., Chitturi, K. R., Xu, J., Wang, Y., Kinder, E., Senapati, A., ... & Trachtenberg, B. H. (2021). Baseline global longitudinal strain predictive of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cardio-Oncology*, 7, 1-8. doi:10.1186/s40959-021-00090-2
11. Armenian, S. H., Lacchetti, C., Barac, A., Carver, J., Constine, L. S., Denduluri, N., ... & Lenihan, D. (2017). Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 35(8), 893-911. doi : 10.1200/JCO.2016.70.5400
12. Arnold, J. H., Rozenbaum, Z., Hochstadt, A., Rosen, R., Sherez, C., Sivan, A., ... & Laufer-Perl, M. (2021). Diastolic function as an early marker for systolic dysfunction and all-cause mortality among cancer patients. *Echocardiography*, 38(4), 540-548. doi: 10.1111/echo.15012.
13. Agarwal, R., Gosain, P., Kirkpatrick, J. N., Alyousef, T., Doukky, R., Singh, G., & Umscheid, C. A. (2012). Tissue Doppler imaging for diagnosis of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular ultrasound*, 10, 1-9. doi:10.1186/1476-7120-10-47
14. Adão, R., de Keulenaer, G., Leite-Moreira, A., & Brás-Silva, C. (2013). Cardiotoxicidade associada à terapêutica oncológica: mecanismos fisiopatológicos e estratégias de prevenção. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 32(5), 395-409. doi: 10.1016/j.repc.2012.11.002
15. Astuti, A., Erwinanto, E., Akbar, M. R., Martanto, E., & Badudu, D. F. (2021). Global and regional longitudinal strain reduction in breast cancer patients after first chemotherapy cycle with fluorouracil, adriamycin, and cyclophosphamide regimen. *Cardiology Research*, 12(4), 238. doi: 10.14740/cr1229
16. Awadalla, M., Hassan, M. Z., Alvi, R. M., & Neilan, T. G. (2018). Advanced imaging modalities to detect cardiotoxicity. *Current problems in cancer*, 42(4), 386-396. doi: 10.1016/j.currproblcancer.2018.05.005.
17. Arciniegas Calle, M. C., Sandhu, N. P., Xia, H., Cha, S. S., Pellikka, P. A., Ye, Z., ... & Villarraga, H. R. (2018). Two-dimensional speckle tracking echocardiography predicts early subclinical cardiotoxicity associated with anthracycline-trastuzumab chemotherapy in patients with breast cancer. *BMC cancer*, 18, 1-8. doi:10.1186/s12885-018-4935-z.

18. Ben Abdallah, I., Ben Nasr, S., Chourabi, C., Boukhris, M., Ben Abdallah, I., Zribi, A., ... & Haddaoui, A. (2020). The predictive value of 2D myocardial strain for Epirubicin-induced cardiotoxicity. *Journal of Oncology*, 2020(1), 5706561. doi: 10.1155/2020/5706561
19. Balduzzi, S., Mantarro, S., Guarneri, V., Tagliabue, L., Pistotti, V., Moja, L., & D'Amico, R. (2014). Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6). doi: 10.1002/14651858.CD006242.pub2
20. Banke, A., Schou, M., Ewertz, M., Dahl, J., Frederiksen, P. H., Videbæk, L., ... & Møller, J. E. (2021). Immediate evaluation of global longitudinal strain at initiation of trastuzumab treatment in breast cancer patients. *Echocardiography*, 38(10), 1702-1710. doi: 10.1111/echo.15190
21. Banke, A., Fosbøl, E. L., Ewertz, M., Videbæk, L., Dahl, J. S., Poulsen, M. K., ... & Møller, J. E. (2019). Long-term risk of heart failure in breast cancer patients after adjuvant chemotherapy with or without trastuzumab. *JACC: Heart Failure*, 7(3), 217-224. doi: 10.1016/j.jchf.2018.09.001
22. Baron, T., Berglund, L., Hedin, E. M., & Flachskampf, F. A. (2019). Test–retest reliability of new and conventional echocardiographic parameters of left ventricular systolic function. *Clinical Research in Cardiology*, 108, 355-365. doi: 10.1007/s00392-018-1363-7.
23. Bergler-Klein, J., Rainer, P. P., Wallner, M., Zaruba, M. M., Dörler, J., Böhmer, A., ... & Fürst, U. M. (2022). Cardio-oncology in Austria: Cardiotoxicity and surveillance of anti-cancer therapies: Position paper of the Heart Failure Working Group of the Austrian Society of Cardiology. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 134(17), 654-674. doi: 10.1007/s00508-022-02031-0
24. Bhagat, A. A., Kalogeropoulos, A. P., Baer, L., Lacey, M., Kort, S., Skopicki, H. A., ... & Bloom, M. W. (2023). Biomarkers and Strain Echocardiography for the Detection of Subclinical Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients Receiving Anthracyclines. *Journal of Personalized Medicine*, 13(12), 1710. doi: 10.3390/jpm13121710.
25. Bhagat, A., & Kleinerman, E. S. (2020). Anthracycline-induced cardiotoxicity: causes, mechanisms, and prevention. *Current Advances in Osteosarcoma: Clinical Perspectives: Past, Present and Future*, 181-192. doi: 10.1007/978-3-030-43032-0_15.
26. Bikiewicz, A., Banach, M., von Haehling, S., Maciejewski, M., & Bielecka-Dabrowa, A. (2021). Adjuvant breast cancer treatments cardiotoxicity and modern methods of detection

and prevention of cardiac complications. *ESC Heart Failure*, 8(4), 2397-2418. doi: 10.1002/ehf2.13365.

27. Blancas López-Barajas, M. I., Martín-Pérez, F. J., Garrido Jiménez, J. M., & Rodríguez Serrano, F. (2020). NT-proBNP as predictor factor of cardiotoxicity during trastuzumab treatment in breast cancer patients. doi: 10.1016/j.breast.2020.09.001.

28. Bohdan, M., Kowalczyk, A., Mickiewicz, A., Gruchała, M., & Lewicka, E. (2021). Cancer therapy-related cardiovascular complications in clinical practice: current perspectives. *Journal of Clinical Medicine*, 10(8), 1647. doi: 10.3390/jcm10081647

29. Bouwer, N. I., Liesting, C., Kofflard, M. J., Sprangers-van Campen, S. M., Brugts, J. J., Kitzen, J. J., ... & Boersma, E. (2019). NT-proBNP correlates with EF decline in HER2-positive breast cancer patients treated with trastuzumab. *Cardio-Oncology*, 5, 1-10. doi: 10.1186/s40959-019-0039-4.

30. Bouwer, N. I., Liesting, C., Kofflard, M. J., Brugts, J. J., Kock, M. C., Kitzen, J. J., ... & Boersma, E. (2021). 2D-echocardiography vs cardiac MRI strain: a prospective cohort study in patients with HER2-positive breast cancer undergoing trastuzumab. *Cardiovascular ultrasound*, 19, 1-11. doi: 10.1186/s12947-021-00266-x.

31. Boyd, A., Stoodley, P., Richards, D., Hui, R., Harnett, P., Vo, K., ... & Thomas, L. (2017). Anthracyclines induce early changes in left ventricular systolic and diastolic function: A single centre study. *PloS one*, 12(4), e0175544. doi: 10.1371/journal.pone.0175544.

32. Bracun, V., Aboumsallem, J. P., van der Meer, P., & de Boer, R. A. (2020). Cardiac biomarkers in patients with cancer: considerations, clinical implications, and future avenues. *Current oncology reports*, 22, 1-11. doi: 10.1007/s11912-020-00930-x

33. Brady, B., King, G., Murphy, R. T., & Walsh, D. (2023). Myocardial strain: A clinical review. *Irish Journal of Medical Science (1971-)*, 192(4), 1649-1656. doi: 10.1007/s11845-022-03210-8.

34. Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 74(3), 229-263. doi: 10.3322/caac.21834.

35. Caballero, R. M., Antolín, J. M. S., Hernández, R. M. J., Calle, P. T., Ruigómez, A. C., del Castillo Arrojo, S., ... & Martín, J. J. A. (2022). Incidence of long-term cardiotoxicity and

evolution of the systolic function in patients with breast cancer treated with anthracyclines. *Cardiology Journal*, 29(2), 228-234. doi: 10.5603/CJ.a2020.0062.

36. Calabrese, V., Menna, P., Annibali, O., Armento, G., Carpino, A., Cerchiara, E., ... & Minotti, G. (2018). Early diastolic dysfunction after cancer chemotherapy: primary endpoint results of a multicenter cardio-oncology study. *Chemotherapy*, 63(2), 55-63. doi: 10.1159/000486761.

37. Cobarro Galvez, L., Arbas Redondo, E., Contreras Lorenzo, C., & Lopez Fernandez, T. (2022). Advanced Echocardiographic Techniques in Cardio-Oncology: the Role for Early Detection of Cardiotoxicity. *Current Cardiology Reports*, 24(9), 1109-1116. doi: 10.1007/s11886-022-01728-y.

38. Cardinale, D., Iacopo, F., & Cipolla, C. M. (2020). Cardiotoxicity of anthracyclines. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 7, 26. doi:10.3389/fcvm.2020.00026

39. Čelutkienė, J., Pudil, R., López-Fernández, T., Grapsa, J., Nihoyannopoulos, P., Bergler-Klein, J., ... & Lyon, A. R. (2020). Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *European journal of heart failure*, 22(9), 1504-1524. doi: 10.1002/ejhf.1957.

40. Chaar, M., Kamta, J., & Ait-Oudhia, S. (2018). Mechanisms, monitoring, and management of tyrosine kinase inhibitors-associated cardiovascular toxicities. *OncoTargets and therapy*, 6227-6237. doi: 10.2147/OTT.S170138

41. Chang, H. M., Moudgil, R., Scarabelli, T., Okwuosa, T. M., & Yeh, E. T. (2017). Cardiovascular complications of cancer therapy: best practices in diagnosis, prevention, and management: part 1. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(20), 2536-2551. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.10962

42. Chang, H. M., Okwuosa, T. M., ...&Scarabelli, (2017). Cardiovascular complications of cancer therapy: best practices in diagnosis, prevention, and management: part 2. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(20), 2552-2565. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.10952

43. Chawla, S., Sato, R., Duggal, A., Alwakeel, M., Hasegawa, D., Alayan, D., ... & Dugar, S. (2023). Correlation between tissue Doppler-derived left ventricular systolic velocity (S') and

left ventricle ejection fraction in sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. *Journal of Intensive Care*, 11(1), 28. doi: 10.1186/s40560-023-00678-z.

44. Chen, W., Jiao, Z., Li, W., & Han, R. (2022). Two-dimensional speckle tracking echocardiography, a powerful method for the evaluation of anthracyclines induced left ventricular insufficiency. *Medicine*, 101(42), e31084. doi: 10.1097/MD.00000000000031084.

45. Chen, J., Wang, L., Wu, F. F., & Sun, G. (2019). Early detection of cardiotoxicity by 3D speckle tracking imaging of area strain in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Echocardiography*, 36(9), 1682-1688. doi: 10.1111/echo.14467

46. Chen, J., Cheng, C., Fan, L., Xu, X., Chen, J., Feng, Y., ... & Yang, C. (2023). Assessment of left heart dysfunction to predict doxorubicin cardiotoxicity in children with lymphoma. *Frontiers in Pediatrics*, 11, 1163664. doi: 10.3389/fped.2023.1163664.

47. Charbonnel, C., Convers-Domart, R., Rigau, S., Taksin, A. L., Baron, N., Lambert, J., ... & Livarek, B. (2016, November). Assessment of global longitudinal strain at low-dose anthracycline-based chemotherapy for the prediction of subsequent cardiotoxicity. In *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* (Vol. 65, No. 5, p. 380). Elsevier Masson. doi: 10.1016/j.ancard.2016.09.033

48. Cocco, L. D., Chiapparini, A. F., Saffi, M. A. L., & Leiria, T. L. L. (2022). Global longitudinal strain for the early detection of chemotherapy-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Oncology*, 34(8), 514-525. doi: 10.1016/j.clon.2022.05.001

49. Contaldi, C., Montesarchio, V., Catapano, D., Falco, L., Caputo, F., D'Aniello, C., ... & Pacileo, G. (2023). Multimodality cardiovascular imaging of cardiotoxicity due to cancer therapy. *Life*, 13(10), 2103. doi: 10.3390/life13102103.

50. Correale, M., Totaro, A., Ieva, R., Ferraretti, A., Musaico, F., & Di Biase, M. (2012). Tissue Doppler imaging in coronary artery diseases and heart failure. *Current cardiology reviews*, 8(1), 43-53. doi: 10.2174/157340312801215755.

51. Curigliano, G., Lenihan, D., Fradley, M., Ganatra, S., Barac, A., Blaes, A., ... & ESMO Guidelines Committee. (2020). Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Annals of Oncology*, 31(2), 171-190. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.023

52. Coutinho Cruz, M., Moura Branco, L., Portugal, G., Galrinho, A., Timóteo, A. T., Rio, P., ... & Cruz Ferreira, R. (2020). Three-dimensional speckle-tracking echocardiography for the

global and regional assessments of left ventricle myocardial deformation in breast cancer patients treated with anthracyclines. *Clinical Research in Cardiology*, 109, 673-684. doi: 10.1007/s00392-019-01556-1.

53. Demissei, B. G., Fan, Y., Qian, Y., Cheng, H. G., Smith, A. M., Shimamoto, K., ... & Ky, B. (2021). Left ventricular segmental strain and the prediction of cancer therapy-related cardiac dysfunction. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, 22(4), 418-426. doi: 10.1093/ehjci/jeaa288.

54. Demissei, B. G., Hubbard, R. A., Zhang, L., Smith, A. M., Sheline, K., McDonald, C., ... & Ky, B. (2020). Changes in cardiovascular biomarkers with breast cancer therapy and associations with cardiac dysfunction. *Journal of the American Heart Association*, 9(2), e014708. doi: 10.1161/JAHA.119.014708.

55. Dempke, W. C., Zielinski, R., Winkler, C., Silberman, S., Reuther, S., & Priebe, W. (2023). Anthracycline-induced cardiotoxicity—are we about to clear this hurdle?. *European Journal of Cancer*, 185, 94-104. doi :10.1016/j.ejca.2023.02.019

56. Dempsey, N., Rosenthal, A., Dabas, N., Kropotova, Y., Lippman, M., & Bishopric, N. H. (2021). Trastuzumab-induced cardiotoxicity: a review of clinical risk factors, pharmacologic prevention, and cardiotoxicity of other HER2-directed therapies. *Breast Cancer Research and Treatment*, 188, 21-36. doi:10.1007/s10549-021-06280-x. Epub 2021 Jun 11

57. Díaz-Antón, B., Madurga, R., Zorita, B., Wasniewski, S., Moreno-Arciniegas, A., López-Melgar, B., ... & Fernández-Friera, L. (2022). Early detection of anthracycline-and trastuzumab-induced cardiotoxicity: value and optimal timing of serum biomarkers and echocardiographic parameters. *ESC Heart Failure*, 9(2), 1127-1137. doi: 10.1002/ehf2.13782.

58. Díaz-Gavela, A. A., Figueiras-Graillet, L., Luis, Á. M., Salas Segura, J., Ciérvide, R., del Cerro Penalver, E., ... & Lopez-Fernandez, T. (2021). Breast radiotherapy-related cardiotoxicity. When, how, why. Risk prevention and control strategies. *Cancers*, 13(7), 1712. doi: 10.3390/cancers13071712

59. Di Lisi, D., Madaudo, C., Alagna, G., Santoro, M., Rossetto, L., Siragusa, S., & Novo, G. (2022). The new HFA/ICOS risk assessment tool to identify patients with chronic myeloid leukaemia at high risk of cardiotoxicity. *ESC Heart Failure*, 9(3), 1914-1919. doi: 10.1002/ehf2.13897

60. Dobbin, S. J., Cameron, A. C., Petrie, M. C., Jones, R. J., Touyz, R. M., & Lang, N. N. (2018). Toxicity of cancer therapy: what the cardiologist needs to know about angiogenesis inhibitors. *Heart*, 104(24), 1995-2002. doi: 10.1136/heartjnl-2018-313726
61. Dobson, R., Ghosh, A. K., Ky, B., Marwick, T., Stout, M., Harkness, A., ... & Augustine, D. X. (2021). British Society for Echocardiography and British Cardio-Oncology Society guideline for transthoracic echocardiographic assessment of adult cancer patients receiving anthracyclines and/or trastuzumab: Guidelines and Recommendations. *Echo Research & Practice*, 8(1), G1-G18. doi: 10.1530/ERP-21-0001.
62. Dobson, R., Ghosh, A. K., Ky, B., Marwick, T., Stout, M., Harkness, A., ... & British Society of Echocardiography (BSE) and the British Society of Cardio-Oncology (BCOS). (2021). BSE and BCOS guideline for transthoracic echocardiographic assessment of adult cancer patients receiving anthracyclines and/or trastuzumab. *Cardio Oncology*, 3(1), 1-16. doi: 10.1016/j.jaccao.2021.01.011.
63. Dong, Y., Wu, Q., & Hu, C. (2022). Early Predictive Value of NT-proBNP Combined with Echocardiography in Anthracyclines Induced Cardiotoxicity. *Frontiers in Surgery*, 9, 898172. doi: 10.3389/fsurg.2022.898172.
64. Duzenli, M. A., Ozdemir, K., Aygul, N., Altunkeser, B. B., Zengin, K., & Sizer, M. (2008). Relationship between systolic myocardial velocity obtained by tissue Doppler imaging and left ventricular ejection fraction: systolic myocardial velocity predicts the degree of left ventricular dysfunction in heart failure. *Echocardiography*, 25(8), 856-863. doi: 10.1111/j.1540-8175.2008.00694.x.
65. de Azambuja, E., Ponde, N., Procter, M., Rastogi, P., Cecchini, R. S., Lambertini, M., ... & Suter, T. (2020). A pooled analysis of the cardiac events in the trastuzumab adjuvant trials. *Breast cancer research and treatment*, 179, 161-171. doi: 10.1007/s10549-019-05453-z
66. Esmailzadeh, M., Fresno, C. M. U., Somerset, E., Shalmon, T., Amir, E., Fan, C. P. S., ... & Thavendiranathan, P. (2022). A combined echocardiography approach for the diagnosis of cancer therapy-related cardiac dysfunction in women with early-stage breast cancer. *JAMA cardiology*, 7(3), 330-340. doi: 10.1001/jamacardio.2021.5881
67. Fang, Z. Y., Schull-Meade, R., Leano, R., Mottram, P. M., Prins, J. B., & Marwick, T. H. (2005). Screening for heart disease in diabetic subjects. *American heart journal*, 149(2), 349-354. doi: 10.1016/j.ahj.2004.06.021.

68. Fawzy, A. A., El-Menyawi, K. A., Sallam, W. M., & Zahran, M. E. (2024). Two-dimensional speckle tracking echocardiography in chemotherapy-induced cardiotoxicity in females with breast cancer. *Cardio-Oncology*, 10(1), 13. doi:10.1186/s40959-024-00209-1. 2024.
69. Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Dyba, T., Randi, G., Bettio, M., ... & Bray, F. (2018). Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *European journal of cancer*, 103, 356-387. doi: 10.1016/j.ejca. 2018. 07.
70. Finke, D., Romann, S. W., Heckmann, M. B., Hund, H., Bougatf, N., Kantharajah, A., ... & Lehmann, L. H. (2021). High-sensitivity cardiac troponin T determines all-cause mortality in cancer patients: a single-centre cohort study. *ESC heart failure*, 8(5), 3709-3719. doi: 10.1002/ehf2.13515.
71. Florescu, D. R., & Nistor, D. E. (2019). Therapy-induced cardiotoxicity in breast cancer patients: a well-known yet unresolved problem. *Discoveries*, 7(1). doi: 10.15190/d.2019.2.
72. Florescu, M., Magda, L. S., Enescu, O. A., Jinga, D., & Vinereanu, D. (2014). Early detection of epirubicin-induced cardiotoxicity in patients with breast cancer. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 27(1), 83-92. doi: 10.1016/j.echo.2013.10.008.
73. Force, T., McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., ... & Kathrine Skibelund, A. (2022). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Journal of Heart Failure*, 24(1). doi: 10.1002/ejhf.2333
74. Fourati, N., Charfeddine, S., Chaffai, I., Dhouib, F., Farhat, L., Boukhris, M., ... & Daoud, J. (2021). Subclinical left ventricle impairment following breast cancer radiotherapy: Is there an association between segmental doses and segmental strain dysfunction?. *International Journal of Cardiology*, 345, 130-136. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.10.026.
75. Frey, M. K., & Bergler-Klein, J. (2021). Echocardiographic evaluation of patients undergoing cancer therapy. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, 22(4), 375-382. doi: 10.1093/ehjci/jeaa341

76. Fallah-Rad, N., Walker, J. R., Wassef, A., Lytwyn, M., Bohonis, S., Fang, T., ... & Jassal, D. S. (2011). The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy. *Journal of the American College of Cardiology*, 57(22), 2263-2270. doi: 10.1016/j.jacc.2010.11.063.
77. Guerra, F., Marchesini, M., Contadini, D., Menditto, A., Morelli, M., Piccolo, E., ... & Capucci, A. (2016). Speckle-tracking global longitudinal strain as an early predictor of cardiotoxicity in breast carcinoma. *Supportive Care in Cancer*, 24, 3139-3145. doi: 10.1007/s00520-016-3137-y
78. Gripp, E. D. A., Oliveira, G. E. D., Feijó, L. A., Garcia, M. I., Xavier, S. S., & Sousa, A. S. D. (2018). Global longitudinal strain accuracy for cardiotoxicity prediction in a cohort of breast cancer patients during anthracycline and/or trastuzumab treatment. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 110(2), 140-150. doi: 10.5935/abc.20180021.
79. Giaquinto, A. N., Sung, H., Miller, K. D., Kramer, J. L., Newman, L. A., Minihan, A., ... & Siegel, R. L. (2022). Breast cancer statistics, 2022. *CA: a cancer journal for clinicians*, 72(6), 524-541. doi: 10.3322/caac.21754
80. Gradishar, W. J., Moran, M. S., Abraham, J., Aft, R., Agnese, D., Allison, K. H., ... & Kumar, R. (2022). Breast cancer, version 3.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 20(6), 691-722. doi: 10.6004/jnccn.2022.0030.
81. Guan, J., Bao, W., Xu, Y., Yang, W., Li, M., Xu, M., ... & Zhang, M. (2021). Assessment of myocardial work in cancer therapy-related cardiac dysfunction and analysis of CTRCD prediction by echocardiography. *Frontiers in pharmacology*, 12, 770580. doi: 10.3389/fphar.2021.770580.
82. Gulati, V. K., Katz, W. E., Follansbee, W. P., & Gorcsan III, J. (1996). Mitral annular descent velocity by tissue Doppler echocardiography as an index of global left ventricular function. *The American journal of cardiology*, 77(11), 979-984. doi: 10.1016/s0002-9149(96)00033-1.

83. Habibian, M., & Lyon, A. R. (2019). Monitoring the heart during cancer therapy. *European Heart Journal Supplements*, 21(Supplement_M), M44-M49. doi: 10.1093/eurheartj/suz230
84. Hahn, V. S., Zhang, K. W., Sun, L., Narayan, V., Lenihan, D. J., & Ky, B. (2021). Heart failure with targeted cancer therapies: mechanisms and cardioprotection. *Circulation research*, 128(10), 1576-1593. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318223
85. Hameed, A. K., Gosal, T., Fang, T., Ahmadie, R., Lytwyn, M., Barac, I., ... & Jassal, D. S. (2008). Clinical utility of tissue Doppler imaging in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Cardiovascular Ultrasound*, 6, 1-6. doi: 10.1186/1476-7120-6-11.
86. Hassan, M. Z., Awadalla, M., Tan, T. C., Scherrer-Crosbie, M., Bakar, R. B., Drobni, Z. D., ... & Jimenez, R. B. (2023). Serial measurement of global longitudinal strain among women with breast cancer treated with proton radiation therapy: A prospective trial for 70 patients. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 115(2), 398-406. doi: 10.1016/j.ijrobp.2022.08.036.
87. Hatazawa, K., Tanaka, H., Nonaka, A., Takada, H., Soga, F., Hatani, Y., ... & Hirata, K. I. (2018). Baseline global longitudinal strain as a predictor of left ventricular dysfunction and hospitalization for heart failure of patients with malignant lymphoma after anthracycline therapy. *Circulation Journal*, 82(10), 2566-2574. doi:10.1253/circj.CJ-18-0333
88. Henry, M. L., Niu, J., Zhang, N., Giordano, S. H., & Chavez-MacGregor, M. (2018). Cardiotoxicity and cardiac monitoring among chemotherapy-treated breast cancer patients. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 11(8), 1084-1093. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.06.005
89. Henson, K. E., McGale, P., Darby, S. C., Parkin, M., Wang, Y., & Taylor, C. W. (2020). Cardiac mortality after radiotherapy, chemotherapy and endocrine therapy for breast cancer: Cohort study of 2 million women from 57 cancer registries in 22 countries. *International Journal of Cancer*, 147(5), 1437-1449. doi: 10.1002/ijc.32908.
90. Hershenson, J. A., Zaidi, A. N., Texter, K. M., Moiduddin, N., Stefaniak, C. A., Hayes, J., & Cua, C. L. (2010). Differences in tissue Doppler imaging between single ventricles after the fontan operation and normal controls. *The American journal of cardiology*, 106(1), 99-103. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.02.020.

91. Honda, K., Takeshita, K., Murotani, K., Mitsuma, A., Hayashi, H., Tsunoda, N., ... & Ando, Y. (2017). Assessment of left ventricular diastolic function during trastuzumab treatment in patients with HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer*, 24, 312-318. doi: 10.1007/s12282-016-0705-4.
92. Houbois, C. P., Nolan, M., Somerset, E., Shalmon, T., Esmailzadeh, M., Lamacie, M. M., ... & Thavendiranathan, P. (2021). Serial cardiovascular magnetic resonance strain measurements to identify cardiotoxicity in breast cancer: comparison with echocardiography. *Cardiovascular Imaging*, 14(5), 962. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.09.039.
93. Huang, J., Wu, R., Chen, L., Yang, Z., Yan, D., & Li, M. (2022). Understanding anthracycline cardiotoxicity from mitochondrial aspect. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 811406. doi: 10.3389/fphar.2022.811406
94. Iida, N., Tajiri, K., Ishizu, T., Sasamura-Koshizuka, R., Nakajima, H., Kawamatsu, N., ... & Ieda, M. (2022). Echocardiography image quality of global longitudinal strain in cardio-oncology: A prospective real-world investigation. *Journal of Echocardiography*, 20(3), 159-165. doi: 10.1007/s12574-022-00567-8.
95. Ichikawa, N., Nishizaki, Y., Miyazaki, S., Nojima, M., Kataoka, K., Kasahara, R., ... & Komiyama, N. (2024). Efficacy of mitral annular velocity as an alternative marker of left ventricular global longitudinal strain to detect the risk of cancer therapy-related cardiac disorders. *Echocardiography*, 41(7), e15877. doi: 10.1111/echo.15877.
96. Ioffe, D., Bhatia-Patel, S. C., Gandhi, S., Hamad, E. A., & Dotan, E. (2024). Cardiovascular Concerns, Cancer Treatment, and Biological and Chronological Aging in Cancer: JACC Family Series. *Cardio Oncology*, 6(2), 143-158. doi: 10.1016/j.jacc.2024.02.001.
97. Jacobse, J. N., Steggink, L. C., Sonke, G. S., Schaapveld, M., Hummel, Y. M., Steenbruggen, T. G., ... & van Leeuwen, F. E. (2020). Myocardial dysfunction in long-term breast cancer survivors treated at ages 40–50 years. *European journal of heart failure*, 22(2), 338-346. doi: 10.1002/ejhf.1610.
98. Kadappu, K. K., & Thomas, L. (2015). Tissue Doppler imaging in echocardiography: value and limitations. *Heart, Lung and Circulation*, 24(3), 224-233. doi: 10.1016/j.hlc.2014.10.003.
99. Kumar, L., Vijayvergiya, R., Jain, A., Singh, C., Jain, A., Prakash, G., Khadwal, A., & Malhotra, P. (2024). Incidence, Risk Factors and Early Prediction of Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity by Global Longitudinal Strain and Cardiac Biomarkers in Indian Patients

With Lymphoma: A Prospective Observational Study. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. doi: 10.1016/j.clml.2024.10.008

100. Kang, Y., & Scherrer-Crosbie, M. (2019). Echocardiography imaging of cardiotoxicity. *Cardiology Clinics*, 37(4), 419-427. doi: 10.1016/j.ccl.2019.07.006

101. Keramida, K., Farmakis, D., López Fernández, T., & Lancellotti, P. (2020). Focused echocardiography in cardio-oncology. *Echocardiography*, 37(8), 1149-1158. doi: 10.1111/echo.14800.

102. Kim, M. N., Kim, S. R., Kim, H. D., Cho, D. H., Jung, S. P., Park, K. H., & Park, S. M. (2022). Serial changes of layer-specific myocardial function according to chemotherapy regimen in patients with breast cancer. *European Heart Journal Open*, 2(4), oeac008. doi: 10.1093/ehjopen/oeac008

103. Kitaoka, H., Kubo, T., Hayashi, K., Yamasaki, N., Matsumura, Y., Furuno, T., & Doi, Y. L. (2013). Tissue Doppler imaging and prognosis in asymptomatic or mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *European Heart Journal–Cardiovascular Imaging*, 14(6), 544-549. doi: 10.1093/ehjci/jes200.

104. Kraigher-Krainer, E., Shah, A. M., Gupta, D. K., Santos, A., Claggett, B., Pieske, B., ... & Paramount Investigators. (2014). Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(5), 447-456. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.052.

105. Kridis, W. B., Sghaier, S., Charfeddine, S., Toumi, N., Daoud, J., Kammoun, S., & Khanfir, A. (2020). A prospective study about trastuzumab-induced cardiotoxicity in HER2-positive breast cancer. *American Journal of Clinical Oncology*, 43(7), 510-516. doi: 10.1097/COC.0000000000000699.

106. Lambert, J., Lamacie, M., Thampinathan, B., Altaba, M. A., Esmaeilzadeh, M., Nolan, M., ... & Thavendiranathan, P. (2020). Variability in echocardiography and MRI for detection of cancer therapy cardiotoxicity. *Heart*, 106(11), 817-823. doi: 10.1136/heartjnl-2019-316297.

107. Lange, S. A., Jung, J., Jaeck, A., Hitschold, T., & Ebner, B. (2016). Subclinical myocardial impairment occurred in septal and anterior LV wall segments after anthracycline-embedded chemotherapy and did not worsen during adjuvant trastuzumab treatment in breast cancer patients. *Cardiovascular toxicology*, 16(2), 193-206. doi: 10.1007/s12012-015-9328-9.

108. Laufer-Perl, M., Arnold, J. H., Mor, L., Amrami, N., Derakhshesh, M., Moshkovits, Y., ... & Rozenbaum, Z. (2020). The association of reduced global longitudinal strain with cancer therapy-related cardiac dysfunction among patients receiving cancer therapy. *Clinical Research in Cardiology*, 109, 255-262. doi: 10.1007/s00392-019-01508-9.
109. Laufer-Perl, M., Derakhshesh, M., Milwidsky, A., Mor, L., Ravid, D., Amrami, N., ... & Arbel, Y. (2018). Usefulness of global longitudinal strain for early identification of subclinical left ventricular dysfunction in patients with active cancer. *The American Journal of Cardiology*, 122(10), 1784-1789. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.08.019.
110. Laufer-Perl, M., Arnold, J. H., Mor, L., Amrami, N., Derakhshesh, M., Moshkovits, Y., ... & Rozenbaum, Z. (2020). The association of reduced global longitudinal strain with cancer therapy-related cardiac dysfunction among patients receiving cancer therapy. *Clinical Research in Cardiology*, 109, 255-262. doi: 10.1007/s00392-019-01508-9.
111. Li, L., Jiang, X., & Xie, Q. (2023). Prognostic value of left ventricular global longitudinal strain on speckle echocardiography for predicting chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Echocardiography*, 40(4), 306-317. doi: 10.1111/echo.15548.
112. Liu, W., Li, W., Li, H., Li, Z., Zhao, P., Guo, Z., ... & Wang, Z. (2022). Two-dimensional speckle tracking echocardiography help identify breast cancer therapeutics-related cardiac dysfunction. *BMC Cardiovascular Disorders*, 22(1), 548. doi: 10.1186/s12872-022-03007-8.
113. Liu, Z., Liu, M., Zhong, X., Qin, Y., Liang, T., Luo, T., ... & Huang, H. (2023). Global longitudinal strain at 3 months after therapy can predict late cardiotoxicity in breast cancer. *Cancer Medicine*, 12(12), 13374-13387. doi: 10.1002/cam4.6039.
114. Lopez-Sendon, J., Alvarez-Ortega, C., Zamora Auñon, P., Buño Soto, A., Lyon, A. R., Farmakis, D., ... & López Fernández, T. (2020). Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry. *European heart journal*, 41(18), 1720-1729. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa006
115. Lo, Q., Hee, L., Batumalai, V., Allman, C., MacDonald, P., Lonergan, D., ... & Thomas, L. (2017). Strain imaging detects dose-dependent segmental cardiac dysfunction in the acute phase after breast irradiation. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 99(1), 182-190. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.05.030

116. Locquet, M., Spoor, D., Crijns, A., van der Harst, P., Eraso, A., Guedea, F., ... & Jacob, S. (2022). Subclinical left ventricular dysfunction detected by speckle-tracking echocardiography in breast cancer patients treated with radiation therapy: a six-month follow-up analysis (MEDIRAD EARLY-HEART study). *Frontiers in oncology*, 12, 883679. doi: 10.3389/fonc.2022.883679.
117. Lin, M., Xiong, W., Wang, S., Li, Y., Hou, C., Li, C., & Li, G. (2022). The research progress of trastuzumab-induced cardiotoxicity in HER-2-positive breast cancer treatment. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 8, 821663. doi: 10.3389/fcvm.2021.821663.
118. Łukasiewicz, S., Czezelewski, M., Forma, A., Baj, J., Sitarz, R., & Stanisławek, A. (2021). Breast cancer—epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies—an updated review. *Cancers*, 13(17), 4287. doi: 10.3390/cancers13174287
119. Lv, X., Pan, C., Guo, H., Chang, J., Gao, X., Wu, X., ... & Li, Y. (2023). Early diagnostic value of high-sensitivity cardiac troponin T for cancer treatment-related cardiac dysfunction: a meta-analysis. *ESC Heart Failure*, 10(4), 2170-2182. doi: 10.1002/ehf2.14373
120. Lyon, A. R., Dent, S., Stanway, S., Earl, H., Brezden-Masley, C., Cohen-Solal, A., ... & Lenihan, D. (2020). Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *European journal of heart failure*, 22(11), 1945-1960. Doi: 10.1002/ejhf.1920
121. Lyon, A. R., Lopez-Fernandez, T., Couch, L. S., Asteggiano, R., Aznar, M. C., Bergler-Klein, J., ... & Van Der Pal, H. J. (2022). 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, 23(10), e333-e465. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.
122. Ma, W., Wei, S., Zhang, B., & Li, W. (2020). Molecular mechanisms of cardiomyocyte death in drug-induced cardiotoxicity. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 434. doi: 10.3389/fcell.2020.00434

123. Marwick, T. H. (2022). Global longitudinal strain monitoring to guide cardioprotective medications during anthracycline treatment. *Current Oncology Reports*, 24(6), 687-694. doi: 10.1007/s11912-022-01242-y.
124. Masada, K., Hidaka, T., Harada, Y., Kinoshita, M., Itakura, K., Higashi, A., ... & Kihara, Y. (2017). Mitral systolic velocity at peak exercise predicts impaired exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Echocardiography*, 34(2), 217-225. doi: 10.1111/echo.13440.
125. Medvedofsky, D., Maffessanti, F., Weinert, L., Tehrani, D. M., Narang, A., Addetia, K., ... & Lang, R. M. (2018). 2D and 3D echocardiography-derived indices of left ventricular function and shape: relationship with mortality. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 11(11), 1569-1579. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.08.023.
126. Mehta, L. S., Watson, K. E., Barac, A., Beckie, T. M., Bittner, V., Cruz-Flores, S., ... & Volgman, A. S. (2018). Cardiovascular disease and breast cancer: where these entities intersect: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 137(8), e30-e66. doi: 10.1161/CIR.0000000000000556.
127. Mele, D., Malagutti, P., Indelli, M., Ferrari, L., Casadei, F., Da Ros, L., ... & Ferrari, R. (2016). Reversibility of left ventricle longitudinal strain alterations induced by adjuvant therapy in early breast cancer patients. *Ultrasound in medicine & biology*, 42(1), 125-132. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.09.008.
128. Meo, L., Savarese, M., Munno, C., Mirabelli, P., Ragno, P., Leone, O., & Alfieri, M. (2023). Circulating Biomarkers for Monitoring Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity in Children . *Pharmaceutics*, 15(12), 2712. doi: 10.3390/pharmaceutics15122712.
129. Mahjoob, M. P., Sheikholeslami, S. A., Dadras, M., Mansouri, H., Haghi, M., Naderian, M., ... & Khaheshi, I. (2020). Prognostic value of cardiac biomarkers assessment in combination with myocardial 2D strain echocardiography for early detection of anthracycline-related cardiac toxicity. *Cardiovascular & Haematological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Cardiovascular & Hematologic al Disorders)*, 20(1), 74-83. doi: 10.2174/1871529X19666190912150942.
130. McGregor, P. C., Moura, F. A., Banchs, J., & Aragam, J. R. (2021). Role of myocardial strain imaging in surveillance and management of cancer therapeutics-related cardiac

- dysfunction: a systematic review. *Echocardiography*, 38(2), 314-328. doi: 10.1111/echo.14944.
131. Mincu, R. I., Lampe, L. F., Mahabadi, A. A., Kimmig, R., Rassaf, T., & Totzeck, M. (2021). Left ventricular diastolic function following anthracycline-based chemotherapy in patients with breast cancer without previous cardiac disease—a meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 10(17), 3890. doi: 10.3390/jcm10173890
 132. Mitchell, C., Rahko, P. S., Blauwet, L. A., Canaday, B., Finstuen, J. A., Foster, M. C., ... & Velazquez, E. J. (2019). Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults: recommendations from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 32(1), 1-64. doi: 10.1016/j.echo.2018.06.004.
 133. Michel, L., Mincu, R. I., Mahabadi, A. A., Settelmeier, S., Al-Rashid, F., Rassaf, T., & Totzeck, M. (2020). Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis. *European journal of heart failure*, 22(2), 350-361. doi: 10.1002/ejhf.1631.
 134. Momenimovahed, Z., & Salehiniya, H. (2019). Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 151-164. doi: 10.2147/BCTT.S176070
 135. Moonen, M., Oury, C., & Lancellotti, P. (2017). Cardiac imaging: multimodality advances and surveillance strategies in detection of cardiotoxicity. *Current Oncology Reports*, 19, 1-12. doi: 10.1007/s11912-017-0622-5.
 136. Mogelvang, R., Sogaard, P., Pedersen, S. A., Olsen, N. T., Marott, J. L., Schnohr, P., ... & Jensen, J. S. (2009). Cardiac dysfunction assessed by echocardiographic tissue Doppler imaging is an independent predictor of mortality in the general population. *Circulation*, 119(20), 2679-2685. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.793471.
 137. Mogelvang, R., Biering-Sørensen, T., & Jensen, J. S. (2015). Tissue Doppler echocardiography predicts acute myocardial infarction, heart failure, and cardiovascular death in the general population. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, 16(12), 1331-1337. doi: 10.1093/ehjci/jev180.

138. Muckiene, G., Vaitiekus, D., Zaliaduonyte, D., Zabiela, V., Verseckaite-Costa, R., Vaiciulienė, D., ... & Jurkevicius, R. (2023). Prognostic Impact of Global Longitudinal Strain and NT-proBNP on Early Development of Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients Treated with Anthracycline-Based Chemotherapy. *Medicina*, 59(5), 953. doi: 10.3390/medicina59050953.
139. Murabito, A., Hirsch, E., & Ghigo, A. (2020). Mechanisms of anthracycline-induced cardiotoxicity: is mitochondrial dysfunction the answer?. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 7, 35. Doi: 10.3389/fcvm.2020.00035
140. Muraru, D., Niero, A., Rodriguez-Zanella, H., Cherata, D., & Badano, L. (2018). Three-dimensional speckle-tracking echocardiography: benefits and limitations of integrating myocardial mechanics with three-dimensional imaging. *Cardiovascular diagnosis and therapy*, 8(1), 101. doi: 10.21037/cdt.2017.06.01.
141. Murtagh, G., Lyons, T., O'Connell, E., Ballot, J., Geraghty, L., Fennelly, D., ... & Walshe, J. M. (2016). Late cardiac effects of chemotherapy in breast cancer survivors treated with adjuvant doxorubicin: 10-year follow-up. *Breast cancer research and treatment*, 156, 501-506. doi: 10.1007/s10549-016-3781-4.
142. Nabati, M., Janbabai, G., Najjarpor, M., & Yazdani, J. (2022). Late consequences of chemotherapy on left ventricular function in women with breast cancer. *Caspian Journal of Internal Medicine*, 13(3), 511. doi: 10.22088/cjim.13.3.511
143. Nabeshima, Y., Seo, Y., & Takeuchi, M. (2020). A review of current trends in three-dimensional analysis of left ventricular myocardial strain. *Cardiovascular ultrasound*, 18, 1-21. doi: 10.1186/s12947-020-00204-3.
144. Nagiub, M., Nixon, J. V., & Kontos, M. C. (2018). Ability of nonstrain diastolic parameters to predict doxorubicin-induced cardiomyopathy: a systematic review with meta-analysis. *Cardiology in review*, 26(1), 29-34. doi: 10.1097/CRD. 0000000000000161.
145. Negishi, T., Thavendiranathan, P., Penicka, M., Lemieux, J., Murbræch, K., Miyazaki, S., ... & Marwick, T. H. (2023). Cardioprotection using strain-guided management of potentially cardiotoxic cancer therapy: 3-year results of the SUCCOUR trial. *Cardiovascular Imaging*, 16(3), 269-278. doi: 10.1016/j.jcmg.2022.10.010.
146. Negishi, T., Thavendiranathan, P., Negishi, K., Marwick, T. H., Aakhus, S., Murbræch, K., ... & Santoro, C. (2018). Rationale and design of the strain surveillance of chemotherapy

for improving cardiovascular outcomes. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 8(11), 1098-1105. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.03.019.

147. Tkeshelashvili, V., Gvazava, T., Beruchashvili, T., & Shvelidze, E. (2022). Breast cancer incidence and mortality in Georgia by regions and municipalities in 2015-2019. *European Journal of Public Health*, 32(Supplement_3), ckac131-012. doi: 10.1093/eurpub/ckac131.012.

148. Nicolazzi, M. A., Carnicelli, A., Fuorlo, M., Scaldaferrri, A., Masetti, R., Landolfi, R., & Favuzzi, A. M. R. (2018). Anthracycline and trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, 22(7). doi:10.26355/eurev_201804_14752

149. Nikitin, N. P., Witte, K. K., Thackray, S. D., de Silva, R., Clark, A. L., & Cleland, J. G. (2003). Longitudinal ventricular function: normal values of atrioventricular annular and myocardial velocities measured with quantitative two-dimensional color Doppler tissue imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 16(9), 906-921. doi: 10.1016/S0894-7317(03)00279-7.

150. Nikitin, N. P., Loh, P. H., de Silva, R., Ghosh, J., Khaleva, O. Y., Goode, K., ... & Cleland, J. G. (2006). Prognostic value of systolic mitral annular velocity measured with Doppler tissue imaging in patients with chronic heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction. *Heart*, 92(6), 775-779. doi: 10.1136/hrt.2005.067140.

151. Oikonomou, E. K., Kokkinidis, D. G., Kampaktsis, P. N., Amir, E. A., Marwick, T. H., Gupta, D., & Thavendiranathan, P. (2019). Assessment of prognostic value of left ventricular global longitudinal strain for early prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *JAMA cardiology*, 4(10), 1007-1018. doi: 10.1001/jamacardio.2019.2952.

152. Ohtani, K., Fujino, T., Ide, T., Funakoshi, K., Sakamoto, I., Hiasa, K. I., ... & Tsutsui, H. (2019). Recovery from left ventricular dysfunction was associated with the early introduction of heart failure medical treatment in cancer patients with anthracycline-induced cardiotoxicity. *Clinical Research in Cardiology*, 108, 600-611. doi:10.1007/s00392-018-1386-0

153. Onishi, T., Fukuda, Y., Miyazaki, S., Yamada, H., Tanaka, H., Sakamoto, J., ... & Guideline Committee of the Japanese Society of Echocardiography. (2021). Practical

guidance for echocardiography for cancer therapeutics-related cardiac dysfunction. *Journal of Echocardiography*, 19, 1-20. doi: 10.1007/s12574-020-00502-9

154. Öztürk, C., Validyev, D., Becher, U. M., Weber, M., Nickenig, G., & Tiyerili, V. (2021). A novel scoring system to estimate chemotherapy-induced myocardial toxicity: Risk assessment prior to non-anthracycline chemotherapy regimens. *IJC Heart & Vasculature*, 33, 100751. doi: 10.1016/j.ijcha.2021.100751 .

155. Pai, V. B., & Nahata, M. C. (2000). Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug safety*, 22, 263-302. Doi: 10.2165/00002018-200022040-00002.

156. Park, Y. S., Park, J. H., Ahn, K. T., Jang, W. I., Park, H. S., Kim, J. H., ... & Seong, I. W. (2010). Usefulness of mitral annular systolic velocity in the detection of left ventricular systolic dysfunction: comparison with three dimensional echocardiographic data. *Journal of cardiovascular ultrasound*, 18(1), 1-5. doi: 10.4250/jcu.2010.18.1.1.

157. Perez, I. E., Taveras Alam, S., Hernandez, G. A., & Sancassani, R. (2019). Cancer therapy-related cardiac dysfunction: an overview for the clinician. *Clinical Medicine Insights: Cardiology*, 13, 1179546819866445. doi: 10.1177/1179546819866445

158. Peverill, R. E., Cheng, K., Cameron, J., Donelan, L., & Mottram, P. M. (2020). Relationships of global longitudinal strain with s, long-axis systolic excursion, left ventricular length and heart rate. *PLoS One*, 15(7), e0235791. doi: 10.1371/journal.pone.0235791.

159. Pieske, B., Tschöpe, C., De Boer, R. A., Fraser, A. G., Anker, S. D., Donal, E., ... & Filippatos, G. (2019). How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*, 40(40), 3297-3317. doi: 10.1093/eurheartj/ehz641.

160. Pilleron, S., Sarfati, D., Janssen-Heijnen, M., Vignat, J., Ferlay, J., Bray, F., & Soerjomataram, I. (2019). Global cancer incidence in older adults, 2012 and 2035: a population-based study. *International journal of cancer*, 144(1), 49-58. Doi: 10.1002/ijc.31664

161. Piroth, M. D., Baumann, R., Budach, W., Dunst, J., Feyer, P., Fietkau, R., ... & Sauer, R. (2019). Kardiale Toxizität durch Strahlentherapie bei Brustkrebs: Aktuelle Ergebnisse,

- Bewertung und Prävention. Strahlentherapie und Onkologie, 195, 1-12.doi: 10.1007/s00066-018-1378-z
162. Plana, J. C., Thavendiranathan, P., Bucciarelli-Ducci, C., & Lancellotti, P. (2018). Multi-modality imaging in the assessment of cardiovascular toxicity in the cancer patient. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 11(8), 1173-1186. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.06.003.
 163. Posch, F., Niedrist, T., Glantschnig, T., Firla, S., Moik, F., Kolesnik, E., ... & Rainer, P. P. (2022). Left ventricular ejection fraction and cardiac biomarkers for dynamic prediction of cardiotoxicity in early breast cancer. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9, 933428. doi: 10.3389/fcvm.2022.933428.
 164. Portugal, G., Branco, L. M., Galrinho, A., Carmo, M. M., Timóteo, A. T., Feliciano, J., ... & Ferreira, R. C. (2017). Global and regional patterns of longitudinal strain in screening for chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)*, 36(1), 9-15. doi: 10.1016/j.repc.2016.06.009.
 165. Potter, E., & Marwick, T. H. (2018). Assessment of left ventricular function by echocardiography: the case for routinely adding global longitudinal strain to ejection fraction. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 11(2 Part 1), 260-274. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.11.017.
 166. Prabakaran, S., Schwartz, A., & Lundberg, G. (2021). Cardiovascular risk in menopausal women and our evolving understanding of menopausal hormone therapy: risks, benefits, and current guidelines for use. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*, 12, 20420188211013917.doi: 10.1177/20420188211013917
 167. Pudil, R., Mueller, C., Čelutkienė, J., Henriksen, P. A., Lenihan, D., Dent, S., ... & Lyon, A. R. (2020). Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *European journal of heart failure*, 22(11), 1966-1983. doi: 10.1002/ehjhf.2017. Epub 2020 Oct 20.
 168. Rassaf, T., Totzeck, M., Backs, J., Bokemeyer, C., Hallek, M., Hilfiker-Kleiner, D., ... & Committee for Clinical Cardiovascular Medicine of the German Cardiac Society. (2020). Onco-cardiology: consensus paper of the German cardiac society, the German society for pediatric cardiology and congenital heart defects and the German society for hematology

- and medical oncology. *Clinical Research in Cardiology*, 109, 1197-1222. doi: 10.1007/s00392-020-01636-7.
169. Rawat, P. S., Jaiswal, A., Khurana, A., Bhatti, J. S., & Navik, U. (2021). Doxorubicin-induced cardiotoxicity: An update on the molecular mechanism and novel therapeutic strategies for effective management. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 139, 111708. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111708.
170. Robinson, S., Rana, B., Oxborough, D., Steeds, R., Monaghan, M., Stout, M., ... & Daniel X, A. (2020). A practical guideline for performing a comprehensive transthoracic echocardiogram in adults: the British Society of Echocardiography minimum dataset. *Echo Research & Practice*, 7(4), G59-G93. doi: 10.1530/ERP-20-0026.
171. Romann, S. W., Finke, D., Heckmann, M. B., Hund, H., Giannitsis, E., Katus, H. A., ... & Lehmann, L. H. (2024). Cardiological parameters predict mortality and cardiotoxicity in oncological patients. *ESC Heart Failure*, 11(1), 366-377. doi: 10.1002/ehf2.14587.
172. Piveta, R. B., Rodrigues, A. C. T., Vieira, M. L., Fischer, C. H., Afonso, T. R., Daminello, E., ... & Morhy, S. S. (2022). Early change in area strain detected by 3D speckle tracking is associated with subsequent cardiotoxicity in patients treated with low doses of anthracyclines. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9, 842532. Doi: 10.3389/fcvm.2022.842532
173. Ruane, L., Prasad, S., & Atherton, J. (2023). Straining for More Evidence. *Cardio Oncology*, 5(5), 711-714. doi: 10.1016/j.jaccao.2023.06.005.
174. Rüger, A. M., Schneeweiss, A., Seiler, S., Tesch, H., van Mackelenbergh, M., Marmé, F., ... & von Haehling, S. (2020). Cardiotoxicity and cardiovascular biomarkers in patients with breast cancer: data from the GeparOcto-GBG 84 trial. *Journal of the American Heart Association*, 9(23), e018143. doi: 10.1161/JAHA.120.018143.
175. Saijo, Y., Kusunose, K., Okushi, Y., Yamada, H., Toba, H., & Sata, M. (2020). Relationship between regional left ventricular dysfunction and cancer-therapy-related cardiac dysfunction. *Heart*, 106(22), 1752-1758. doi: 10.1136/heartjnl-2019-316339.
176. Sartorio, A., Cristin, L., Dal Pont, C., Farzaneh-Far, A., & Romano, S. (2025). Global longitudinal strain as an early marker of cardiac damage after cardiotoxic medications, a state of the art review. *Progress in Cardiovascular Diseases*. Doi: 10.1016/j.pcad.2025.01.001

177. Santoro, C., Arpino, G., Esposito, R., Lembo, M., Paciolla, I., Cardalesi, C., ... & Galderisi, M. (2017). 2D and 3D strain for detection of subclinical anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients: a balance with feasibility. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, 18(8), 930-936. Doi: 10.1093/ehjci/jex0332
178. Sawaya, H., Sebag, I. A., Plana, J. C., Januzzi, J. L., Ky, B., Tan, T. C., ... & Scherrer-Crosbie, M. (2012). Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 5(5), 596-603. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.973321.
179. Shah, A. M., Claggett, B., Sweitzer, N. K., Shah, S. J., Anand, I. S., Liu, L., ... & Solomon, S. D. (2015). Prognostic importance of impaired systolic function in heart failure with preserved ejection fraction and the impact of spironolactone. *Circulation*, 132(5), 402-414. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015884.
180. Serrano, J. M., Mata, R., González, I., Del Castillo, S., Muñiz, J., Morales, L. J., ... & Alonso, J. J. (2023). Early and late onset cardiotoxicity following anthracycline-based chemotherapy in breast cancer patients: Incidence and predictors. *International Journal of Cardiology*, 382, 52-59. doi: 10.1016/j.ijcard.2023.04.026
181. Siegel, R. L., Giaquinto, A. N., & Jemal, A. (2024). Cancer statistics, 2024. *CA: a cancer journal for clinicians*, 74(1), 12-49. doi: 10.3322/caac.21820.
182. Simoes, R., Silva, L. M., de Oliveira, A. N., Alves, M. T., Pestana, R. M. C., de Souza, I. D. P., ... & Gomes, K. B. (2021). Identification of clinical and laboratory variables associated with cardiotoxicity events due to doxorubicin in breast cancer patients: a 1-year follow-up study. *Cardiovascular Toxicology*, 21, 106-114. doi: 10.1007/s12012-020-09600-7
183. Sławiński, G., Hawryszko, M., Liżewska-Springer, A., Nabiałek-Trojanowska, I., & Lewicka, E. (2023). Global longitudinal strain in cardio-oncology: A review. *Cancers*, 15(3), 986. doi: 10.3390/cancers15030986 .
184. Sorodoc, V., Sirbu, O., Lionte, C., Haliga, R. E., Stoica, A., Ceasovschih, A., ... & Sorodoc, L. (2022). The value of troponin as a biomarker of chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Life*, 12(8), 1183. doi: 10.3390/life12081183 .

185. S Stankovic, I., Dweck, M. R., Marsan, N. A., Bergler-Klein, J., Holte, E., Manka, R., ... & Haugaa, K. H. (2021). The EACVI survey on cardiac imaging in cardio-oncology. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, 22(4), 367-371. doi: 10.1200/OP.20.00924.
186. Stone, J. R., Kanneganti, R., Abbasi, M., & Akhtari, M. (2021). Monitoring for chemotherapy-related cardiotoxicity in the form of left ventricular systolic dysfunction: a review of current recommendations. *JCO Oncology Practice*, 17(5), 228-236. doi: 10.3322/caac.21660.
187. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209-249. doi: 10.1016/j.breast.2021.07.004
188. Sund, M., Garcia-Argibay, M., Garmo, H., Ahlgren, J., Wennstig, A. K., Fredriksson, I., ... & Valachis, A. (2021). Aromatase inhibitors use and risk for cardiovascular disease in breast cancer patients: A population-based cohort study. *The Breast*, 59,157-164.
189. Sulaiman, L., Hesham, D., Abdel Hamid, M., & Youssef, G. (2021). The combined role of NT-proBNP and LV-GLS in the detection of early subtle chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer female patients. *The Egyptian Heart Journal*,73,1-11. doi: 10.1186/s43044-021-00142-z.
190. Tadokoro, T., Ikeda, M., Ide, T., Deguchi, H., Ikeda, S., Okabe, K., ... & Tsutsui, H. (2020). Mitochondria-dependent ferroptosis plays a pivotal role in doxorubicin cardiotoxicity. *JCI insight*, 5(9).doi: 10.1172/jci.insight.132747
191. Thavendiranathan, P., Negishi, T., Somerset, E., Negishi, K., Penicka, M., Lemieux, J., ... & SUCCOUR investigators. (2021). Strain-guided management of potentially cardiotoxic cancer therapy. *Journal of the American College of Cardiology*, 77(4), 392-401. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.020.
192. Thavendiranathan, P., Negishi, T., Côté, M. A., Penicka, M., Massey, R., Cho, G. Y., ... & Marwick, T. H. (2018). Single versus standard multiview assessment of global longitudinal strain for the diagnosis of cardiotoxicity during cancer therapy. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 11(8), 1109-1118. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.03.003.

193. Thorstensen, A., Dalen, H., Amundsen, B. H., & Støylen, A. (2011). Peak systolic velocity indices are more sensitive than end-systolic indices in detecting contraction changes assessed by echocardiography in young healthy humans. *European Journal of Echocardiography*, 12(12), 924-930. doi: 10.1093/ejechocard/jer178.
194. Tuohinen, S. S., Skytta, T., Huhtala, H., Virtanen, V., Kellokumpu-Lehtinen, P. L., & Raatikainen, P. (2019). Left ventricular speckle tracking echocardiography changes among early-stage breast cancer patients three years after radiotherapy. *Anticancer research*, 39(8), 4227-4236. Doi: 10.21873/anticancer.13584
195. Trivedi, S. J., Tang, S., Byth, K., Stefani, L., Lo, Q., Otton, J., ... & Thomas, L. (2021). Segmental cardiac radiation dose determines magnitude of regional cardiac dysfunction. *Journal of the American Heart Association*, 10(7), e019476. doi:10.1161/JAHA.120.019476.
196. Upshaw, J. N., Finkelman, B., Hubbard, R. A., Smith, A. M., Narayan, H. K., Arndt, L., ... & Ky, B. (2020). Comprehensive assessment of changes in left ventricular diastolic function with contemporary breast cancer therapy. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 13(1 Part 2), 198-210. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.07.018
197. Valiyaveetil, D., Joseph, D., & Malik, M. (2023). Cardiotoxicity in breast cancer treatment: Causes and mitigation. *Cancer Treatment and Research Communications*, 37, 100760. doi: 10.1016/j.ctarc.2023.100760.
198. van der Linde, D., van Hagen, I., Veen, K., Zuetenhorst, H., & van Dalen, B. (2023). Global longitudinal strain: an early marker for cardiotoxicity in patients treated for breast cancer. *Netherlands Heart Journal*, 31(3), 103-108. doi: 10.1007/s12471-022-01734-3.
199. Voß, F., Nienhaus, F., Pietrucha, S., Ruckhäberle, E., Fehm, T., Melz, T., ... & Bönner, F. (2024). Anthracycline therapy induces an early decline of cardiac contractility in low-risk patients with breast cancer. *Cardio-Oncology*, 10(1), 43. doi: 10.1186/s40959-024-00244-y.
200. Volkova, M., & Russell, R. (2011). Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment. *Current cardiology reviews*, 7(4), 214-220. doi: 10.2174/157340311799960645
201. Voigt, J. U., & Cvijic, M. (2019). 2-and 3-dimensional myocardial strain in cardiac health and disease. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 12(9), 1849-1863. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.01.044.

202. Wilkinson, L., & Gathani, T. (2022). Understanding breast cancer as a global health concern. *The British journal of radiology*, 95(1130), 20211033. doi: 10.1259/bjr.20211033
203. Walker, V., Lairez, O., Fondard, O., Pathak, A., Pinel, B., Chevelle, C., ... & Jacob, S. (2019). Early detection of subclinical left ventricular dysfunction after breast cancer radiation therapy using speckle-tracking echocardiography: association between cardiac exposure and longitudinal strain reduction (BACCARAT study). *Radiation Oncology*, 14, 1-11. doi:10.1186/s13014-019-1408-8
204. Wallace, K. B., Sardão, V. A., & Oliveira, P. J. (2020). Mitochondrial determinants of doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Circulation research*, 126(7), 926-941. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.314681
205. Wu, J., Ni, Y., Gu, C., Gu, X., Ji, H., Li, L., ... & Qiao, Z. (2021). Study of effects of anthracycline drugs on myocardial function in breast cancer patients by quantitative analysis of layer-specific strain via 2D-STI technology. *American Journal of Translational Research*, 13(3), 1184. eCollection 2021.
206. Wolf, C. M., Reiner, B., Kühn, A., Hager, A., Müller, J., Meierhofer, C., ... & Weil, J. (2020). Subclinical cardiac dysfunction in childhood cancer survivors on 10-years follow-up correlates with cumulative anthracycline dose and is best detected by cardiopulmonary exercise testing, circulating serum biomarker, speckle tracking echocardiography, and tissue doppler imaging. *Frontiers in Pediatrics*, 8, 123. doi: 10.3389/fped.2020.00123.
207. Xu, X., Wang, D., Yin, Y., Wang, Q., Dai, H., Chen, L., ... & Li, Q. (2023). Role of global longitudinal strain in evaluating radiotherapy--induced early cardiotoxicity in breast cancer: A meta-analysis. *Polish Heart Journal (Kardiologia Polska)*, 81(1), 58-60. doi: 10.33963/KP.a2022.0274.
208. Yamada, K., Tamura, Y., Taniguchi, H., Furukawa, A., Iwasawa, J., Yada, H., ... & Tamura, Y. (2022). Usefulness of global longitudinal strain-guided management in preventing human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) inhibitor-induced myocardial damage. *Circulation Reports*, 4(11), 526-532. Doi: 10.1253/circrep.CR-22-0094
209. Anthony, F. Y., Flynn, J. R., Moskowitz, C. S., Scott, J. M., Oeffinger, K. C., Dang, C. T., ... & Steingart, R. M. (2020). Long-term cardiopulmonary consequences of treatment-induced cardiotoxicity in survivors of ERBB2-positive breast cancer. *JAMA cardiology*, 5(3), 309-317. doi: 10.1001/jamacardio.2019.5586

210. Yu, C. M., Sanderson, J. E., Marwick, T. H., & Oh, J. K. (2007). Tissue Doppler imaging: a new prognosticator for cardiovascular diseases. *Journal of the American College of Cardiology*, 49(19), 1903-1914. doi: 10.1016/j.jacc.2007.01.078.
211. Zamorano, J. L., Lancellotti, P., Rodriguez Munoz, D., Aboyans, V., Asteggiano, R., Galderisi, M., ... & Suter, T. M. (2016). 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*, 37(36), 2768-2801. doi: 10.1002/ejhf.654
212. Zamorano, J. L., Gottfridsson, C., Asteggiano, R., Atar, D., Badimon, L., Bax, J. J., ... & Minotti, G. (2020). The cancer patient and cardiology. *European journal of heart failure*, 22(12), 2290-2309. doi: 10.1002/ejhf.1985.
213. Zhang, C. J., Pei, X. L., Song, F. Y., Guo, Y., Zhang, Q. L., Shu, X. H., ... & Cheng, L. L. (2017). Early anthracycline-induced cardiotoxicity monitored by echocardiographic Doppler parameters combined with serum hs-cTnT. *Echocardiography*, 34(11), 1593-1600. doi: 10.1111/echo.13704.
214. Zhang, K. W., Finkelman, B. S., Gulati, G., Narayan, H. K., Upshaw, J., Narayan, V., ... & Ky, B. (2018). Abnormalities in 3-dimensional left ventricular mechanics with anthracycline chemotherapy are associated with systolic and diastolic dysfunction. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 11(8), 1059-1068. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.01.015.
215. Zhang, L., Zhang, R., Shuai, P., Chen, J., & Yin, L. (2022). A global case meta-analysis of three-dimensional speckle tracking for evaluating the cardiotoxicity of anthracycline chemotherapy in breast cancer. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9, 942620. doi: 10.3389/fcvm.2022.942620.
216. Zhang, W., Azibani, F., Libhaber, E., Nankabirwa, J., Okello, E., Kayima, J., ... & Sliwa, K. (2022). The role of conventional echocardiographic parameters on detecting subclinical anthracycline therapy related cardiac dysfunction—The SATRACD study. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9, 966230. doi: 10.3389/fcvm.2022.966230.
217. Zito, C., Manganaro, R., Cusmà Piccione, M., Madonna, R., Monte, I., Novo, G., ... & Tocchetti, C. G. (2021). Anthracyclines and regional myocardial damage in breast cancer

patients. A multicentre study from the Working Group on Drug Cardiotoxicity and Cardioprotection, Italian Society of Cardiology (SIC). *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, 22(4), 406-415. doi:10.1093/ehjci/jeaa339

VIII გამოქვეყნებული ნაშრომების სია

- Evaluation of left ventricular systolic function in postmenopausal women with breast cancer receiving adjuvant anthracycline and trastuzumab therapy: a 2-year follow-up study. Georgian medical news. No 7-8 (352-353) 2024. Tea Chitadze, Nino Sharashidze, Tamar Rukhadze, Nino Lomia, Giorgi Saatashvili.
- Left Ventricular Ultrasound Diastolic Parameters in Postmenopausal Breast Cancer Patients Treated with Adjuvant Anthracycline and Trastuzumab. Cardiology and Angiology: An International Journal. Volume 13, Issue 4, Page 169-180, 2024; Article no.CA.126342 ISSN: 2347-520X, NLM ID: 101658392. Tea Chitadze, Nino Sharashidze, Nino Lomia, Maia tsiklauri
- Evaluation of cardiotoxicity induced by different regimens of cancer therapy in women with breast cancer. TCM-GMJ December 2022; 7 (4): P6-P9). Tea Chitadze, Nino Sharashidze

IX მოხსენებები ნაშრომის თემაზე

- 2024 წელი -IC-OS/ინტერნაციონალური კარდიოონკოლოგიის საზოგადოების კონფერენციაზე (Global Cardio Oncology Summit 2024) აბსტრაქტის ავტორი
- 2024 წელი - საქართველოს ულტრაბგერითი საზოგადოების მიერ ორგანიზებულ კონფერენციაზე „ულტრაბგერითი დიაგნოსტიკის თანამედროვე მიღწევები“ მომხსენებელი (12 უპგ ქულა)