



Therapia

საქართველო

ISSN 2346-8211

• ჟურნალი გამოდის 2015 წლიდან

• 4 ნომერი წელიწადში

N2 (11) 2018

- **მტკიცებითი მედიცინა**

დაბალი დოზებით ასპირინის მიღების შეწყვეტა და გულ-სისხლძარღვთა მოვლენების რისკი: შვედეთის ნაციონალური პოპულაციური კოჰორტული კვლევის შედეგები

- **კითხვები სპეციალისტთან**

ოსტეოართროზის სტრუქტურულ-მოდიფიცირებადი თერაპია: მითი თუ რეალობა?

- **ბიორეგულაციური მედიცინა**

ეფექტურობის შესაბამისი მტკიცებითი ბაზა, როგორც აუცილებელი პირობა პრეპარატის კლინიკური პრაქტიკის გაიდლაინებში ჩართვისათვის, რამდენიმე ტრადიციული მედიკამენტისა და ბიორეგულაციური თვისებების მქონე პრეპარატების მაგალითზე

- **ფარმაცევტული ბაზარი გვირჩევეს**

მილდრონატი® ნევროლოგიაში

- **ლანცეტი**

წინამდებარე ჯირკვლის კიბო

- **ჟურნალის „Therapia“ ბიულეტენი**

გერმანიის რევმატოლოგთა საზოგადოების იუბილისადმი მიძღვნილი“ გაერთიანებული კონგრესის DGRh, DGORh და GKJR აქტუალური თემები - 2017 წ.წ

- **სამეცნიერო კორესპონდენცია**

ახალი ოდიპოსი: თანამედროვე ნევროზული სუბიექტის ფსიქონალიზური თერაპია

- **რთული შემთხვევა**

ახალგაზრდა მამაკაცი ნაღვლკენჭოვანი დაავადებით, რომელიც ასოცირებულია შემავრთებელი ქსოვილის არადიფერენცირებულ დისპლაზიასთან

- **ლიტერატურის მიმოხილვა**

იმუნოსუპრესიული თერაპია რევმატოლოგიაში და ვირუსული ჰეპატიტების რეაქტივაცია: როგორ შევამციროთ რისკები

- **რთული შემთხვევა**

არტერიული ჰიპერტენზია და ინსულტი ავადმყოფებში თავის ტვინის სისხლძარღვების თანდაყოლილი ანომალიებით

ენტეროჯერმინა

No

მსოფლიოში¹ დიარეის დროს



ენტეროჯერმინა
ენტეროჯერმინა
ენტეროჯერმინა

გოქმედებს



-  არ აქვს გემო
-  არ აქვს ფერი
-  არ აქვს სუნი

დაუშვებელია ინექციის სახით გამოყენება!

ჩვილები (3 კვირის ასაკიდან)	6 წელზე უფროსი ასაკის ბავშვები	მობრძილები
1-2 ფლაკონი დღეში	1-2 ფლაკონი ან 1-2 კაფსულა დღეში	2-3 ფლაკონი 2 მლრდ, 1 ფლაკონი 4 მლრდ ან 2-3 კაფსულა დღეში

- ენტეროჯერმინა: ნაწლავური დისბაქტერიოზისა და შემდგომი ენდოგენური დევიტამინოზის მკურნალობა და პროფილაქტიკა
- ენტეროჯერმინა: ანტიბიოტიკებითა თუ ქიმიოთერაპიული საშუალებებით ჩატარებული მკურნალობის განმავლობაში გადაგარებული ნაწლავის მიკრობული ფლორის აღდგენის დასახმარებელი თერაპია
- ენტეროჯერმინა: კუჭ-ნაწლავის ფუნქციის მწვავე და ქრონიკული დარღვევების მკურნალობა ჩვილებსა და მცირე ასაკის ბავშვებში, რაც დამახასიათებელია ინტოქსიკაციისა და კუჭ-ნაწლავის დისბაქტერიოზისა და დევიტამინოზისთვის
- მოსმარებისთვის მზა სუსპენზია ფლაკონში
- ენტეროჯერმინა ფლაკონის შიგთავსი ზავდება წყალში, რძეში ან წვენში
- არ საჭიროებს შენახვის სპეციალურ პირობებს

1. QuintileIMS 03D5 (antidiarr micro-organisms), 03F1 (probiotics digest health), A7F0 (antidiarr micro-organisms), Market MAT Q4 2016

მტკიცებითი მედიცინა

- 03 დაბალი დოზებით ასპირინის მიღების შეწყვეტა და გულ-სისხლძარღვთა მოვლენების რისკი: შედეგების ნაციონალური პოპულაციური კოჰორტული კვლევის შედეგები
J. Sundström, J. Hedberg, M. Thuresson, P. Aarskog, K. Johannesen, J. Oldgren

კითხვები სპეციალისტთან

- 13 ოსტეოართროზის სტრუქტურულ-მოდიფიცირებადი თერაპია: მითი თუ რეალობა?
თ. ჩურსინა T. Chursina

ბიორეგულაციური მედიცინა

- 16 ეფექტურობის შესაბამისი მტკიცებითი ბაზა, როგორც აუცილებელი პირობა პრეპარატის კლინიკური პრაქტიკის გაიდლაინებში ჩართვისათვის, რამდენიმე ტრადიციული მედიკამენტისა და ბიორეგულაციური თვისებების მქონე პრეპარატების მაგალითზე
ნატალია სიდოროვა, ბესიკ შამუგია, N. Sydorova, B. Shamugiia

ფარმაცევტული ბაზარი გვირჩევეს

- 20 მილდრონატი® ნევროლოგიაში
ვიქტორია კენინა, ინარა ლოგინა, V. Kenina, I. Logina

ლანცეტი

- 24 წინამდებარე ჯირკვლის კიბო
G. Attard, C. Parkert, R. Eeles†, F. Schröder, S. Tomlins‡, I. Tannock, Ch. Drake, Prof J. de Bono, MB ChB

ჟურნალის „Therapia“ ბიულეტენი

- 38 გერმანიის რევმატოლოგთა საზოგადოების იუბილისადმი მიძღვნილი“ გაერთიანებული კონგრესის DGRh, DGORh და GKJR აქტუალური თემები - 2017 წ.წ
ო. პუზანოვა, O. Puzanova

სამეცნიერო კორესპონდენცია

- 45 ახალი ოდიპოსი: თანამედროვე ნევროზული სუბიექტის ფსიქონალიზური თერაპია
ს. ბორისოვა, S. Borisova

რთული შემთხვევა

- 48 ახალგაზრდა მამაკაცი ნაღვლკენჭოვანი დაავადებით, რომელიც ასოცირებულია შემაერთებელი ქსოვილის არადიფერენცირებულ დისპლაზიასთან
დ. ტრეტიაკი, ლ. პრუსკაია, ი. ხომენკო, კ. კისელევა, ნ. ბონდარჩუკი, N. Sydorova, D. Tretiak, L. Pruskaya, I. Khomenko, K. Kiseleva, N. Bondarchukk

ლიტერატურის მიმოხილვა

- 55 იმუნოსუპრესიული თერაპია რევმატოლოგიაში და ვირუსული ჰეპატიტების რეაქტივაცია: როგორ შევამციროთ რისკები
ო. იარემენკო, O. Iaremenko

რთული შემთხვევა

- 61 არტერიული ჰიპერტენზია და ინსულტი ავადმყოფებში თავის ტვინის სისხლძარღვების თანდაყოლილი ანომალიებით
ია. ლომეი, იუ. ლომეი, ტ. პარაბოკი, გ. სტოლიარი, Ia. Lomei, Iu. Lomei, T. Parabok, G. Stoliar

დამფუძნებელი ბესიკ შამუგია

საპატიო რედაქტორი
დიმიტრი ხუნდაძე

პასუხისმგებელი
რედაქტორი
კოტე თოდუა

დიზაინერი
გიორგი ინაშვილი

მთარგმნელი
გვანცა ათაბეგოვი

სტამბა
„რეზონი“

გამოცემა განკუთვნილია სამედიცინო დანერგულელებსა და სამედიცინო სფეროს მუშაკებისათვის. ვრცელდება უფასოდ, სამედიცინო ღონისძიებებზე (სემინარი, სიმპოზიუმი და ა.შ). რედაქცია ყოველთვის არ ეთანხმება პუბლიკაციის ავტორის აზრს და უფლებას იტოვებს, დაარედაქტიროს წარმოდგენილი მასალა. პუბლიკაციების გამოყენება, ნაწილობრივ ან მთლიანად, შესაძლებელია მხოლოდ ჟურნალის რედაქციის თანხმობით. სარეკლამო პუბლიკაციებზე პასუხისმგებლობას იღებს რეკლამის მომწოდებელი.

სარედაქციო კოლეგია

ალადაშვილი ალექსანდრე
(თბილისი, საქართველო)

ბეზარაშვილი ბაია
(თბილისი, საქართველო)

განკოვა-დუგანი ირინა
(მინსკი, ბელორუსია)

გორგილაძე ლევან
(ბათუმი, საქართველო)

გუბსკა ელენა
(კიევი, უკრაინა)

დარახველიძე მარინა
(თბილისი, საქართველო)

დოლუენკო მარინა
(კიევი, უკრაინა)

ვაშაკიძე ელზა
(თბილისი, საქართველო)

ვაჭარაძე კახა
(თბილისი, საქართველო)

გუპანეცი ივორი
(ხარკოვი, უკრაინა)

თავართქილაძე ალექსანდრე
(თბილისი, საქართველო)

იანუშევიჩი ანდრეი
(ვარშავა, პოლონეთი)

იარემენკო ოლეგი
(კიევი, უკრაინა)

ივერიელი მანანა
(თბილისი, საქართველო)

იმედაძე ავთანდილ
(თბილისი, საქართველო)

კარანაძე ნინო
(თბილისი, საქართველო)

კასრაძე დინარა
(თბილისი, საქართველო)

კასრაძე სოფიო
(თბილისი, საქართველო)

კაციტაძე ალექსანდრე
(თბილისი, საქართველო)

კვარაცხელია ვალერი
(თბილისი, საქართველო)

კვიტაშვილი მარინა
(თბილისი, საქართველო)

კუშნეროვი ალექსანდრე
(მინსკი, ბელორუსია)

ლობჟანიძე გია
(თბილისი, საქართველო)

ლომინაძე ზაზა
(ქუთაისი, საქართველო)

ლომიძე ლიკა
(თბილისი, საქართველო)

მაისია კონსტანტინე
(თბილისი, საქართველო)

მალდერი კრისტიან
(ამსტერდამი, ნიდერლანდები)

მანაგაძე ლაური
(თბილისი, საქართველო)

მარდალეიშვილი კონსტანტინე
(თბილისი, საქართველო)

მელია ანზორ
(თბილისი, საქართველო)

მეტრეველი დავით
(თბილისი, საქართველო)

მოროზი გალინა
(კიევი, უკრაინა)

ნარსია ნუგზარ
(თბილისი, საქართველო)

ნემსაძე ქეთევან
(თბილისი, საქართველო)

ოკუჯავა ნათელა
(თბილისი, საქართველო)

ჟორჯოლიანი ლია
(თბილისი, საქართველო)

რუმინცევა გალინა
(მოსკოვი, რუსეთი)

სიდროვა ლუდმილა
(კიევი, უკრაინა)

სიდროვა ნატალია
(კიევი, უკრაინა)

სიმონია გაიანე
(თბილისი, საქართველო)

სმიტი ალტა
(ბადენ-ბადენი, გერმანია)

სოფრომაძე ზაზა
(თბილისი, საქართველო)

ტვილდიანი ლევან
(თბილისი, საქართველო)

ქიტუაშვილი თინა
(თბილისი, საქართველო)

ყიფიანი კონსტანტინე
(თბილისი, საქართველო)

შალამბერიძე ლევან
(თბილისი, საქართველო)

შამუგია ბესიკ
(კიევი, უკრაინა)

შაქარიშვილი რომან
(თბილისი, საქართველო)

შენგელია რამამ
(თბილისი, საქართველო)

ცინცაძე ნერიმან
(ბათუმი, საქართველო)

ძიძიგური ნანა
(ქუთაისი, საქართველო)

ჭელიძე კახაბერ
(თბილისი, საქართველო)

ხოჭავა მანანა
(თბილისი, საქართველო)

ჯავახიძე მალვინა
(თბილისი, საქართველო)

ჯანაშია ჯონი
(თბილისი, საქართველო)

ჯაფარიძე შოთა
(თბილისი, საქართველო)

ჯაში რუსუდანი
(ბათუმი, საქართველო)

დაბალი დოზებით ასპირინის მიღების შეწყვეტა და გულ-სისხლძარღვთა მოვლენების რისკი: შვედეთის ნაციონალური კოჰორტული კვლევის შედეგები¹

J. Sundström*, J. Hedberg**, M. Thuresson†, P. Aarskog‡, K. Johannesen††‡‡, J. Oldgren*††

რეზიუმე

დასაბუთება. დღითიდღე უფრო აქტუალური ხდება საკითხი ასპირინის შეწყვეტასთან ასოცირებული რისკების თაობაზე, რომელიც არ არის დაკავშირებული დიდ ქირურგიულ ჩარევასთან ან სისხლდენასთან. ჩვენ შევისწავლეთ, ზრდის თუ არა გულ-სისხლძარღვთა მოვლენების რისკს ასპირინის დაბალი დოზების ხანგრძლივი მიღების შეწყვეტა ან პაუზა.

მასალა და მეთოდები. ჩვენ ჩავატარეთ 601 527 პირის მონაცემების კოჰორტული კვლევა, რომლებიც იღებდნენ ასპირინს დაბალი დოზებით პირველადი ან მეორადი პროფილაქტიკის მიზნით, აღნიშნული მონაცემები შეტანილია შვედეთის გამონერვილი პრეპარატების რეესტრში 2005–2009 წწ პერიოდში. კვლევაში ჩართული პირების ასაკი >40 წ, არ იყო მონაცემები ანამნეზში კიბოს არსებობაზე, მკურნალობისადმი დამყოლობა $\geq 80\%$ დაკვირვების პირველ წელს. გულ-სისხლძარღვთა მოვლენების იდენტიფიცირება განხორციელდა შვედეთის ჰოსპიტალიზაციისა და სიკვდილიანობის მიზეზთა რეესტრის მონაცემების მიხედვით. პირველი 3 თვე სისხლდენის ან ქირურგიული ჩარევის შემდეგ გამოირიცხა დროის ინტერვალის მანქვენებიდან.

შედეგები. დინამური დაკვირვების 3,0 წლის განმავლობაში (მედიანა) განვითარდა გულ-სისხლძარღვთა მოვლენების 62 690 შემთხვევა. პაციენტებში, რომელთაც შეწყვიტეს ასპირინის მიღება, აღინიშნა გულ-სისხლძარღვთა მოვლენების განვითარების უფრო მაღალი რისკი იმ პირებთან შედარებით, რომლებიც პრეპარატის მიღებას აგრძელებდნენ (სტანდარტიზებული რისკების ფარდობის (HR) მულტივარიანტული ანალიზით 1,37; 95% სარწმუნოების ინტერვალი (CI) 1,34–1,41), რაც შეესაბამება ერთ დამატებით გულ-სისხლძარღვთა მოვლენას ერთი წლის განმავლობაში ყოველი 74-დან ერთ პაციენტში, რომელთაც შეწყვიტეს ასპირინის მიღება. რისკი იზრდებოდა პრეპარატის შეწყვეტიდან დაუყოვნებლივ და არ ქვეითდებოდა დროთა განმავლობაში.

დასკვნები. იმ პირებს შორის, რომლებიც ხანგრძლივად იღებდნენ ასპირინს დაბალი დოზებით, პრეპარატის შეწყვეტა, რაც არ არის დაკავშირებული დიდ სისხლდენასთან ან ქირურგიულ ჩარევასთან, ასოცირდებოდა გულ-სისხლძარღვთა მოვლენების რისკის ზრდასთან >30%. მკურნალობის მნიშვნელოვან მიზანს წარმოადგენს დაბალი დოზებით ასპირინის მიღებისადმი მაღალი დამყოლობის მიღწევა, გარდა დიდი ქირურგიული ჩარევებისა და სისხლდენების შემთხვევებისა.

სამომავლო პერსპექტივები

რა არის ახალი?

- დაბალი დოზებით ასპირინის ხანგრძლივი მიღების შეწყვეტა, რაც არ არის დაკავშირებული დიდ ქირურგიულ ჩარევასთან ან სისხლდენასთან, შესაძლოა რისკის მატარებელი იყოს.
- აღნიშნული საკითხის შესწავლის მიზნით ჩვენ ჩავატარეთ 601 527 პირის მონაცემთა კვლევა, რომლებიც იღებდნენ ასპირინს დაბალი დოზებით, პირველადი ან მეორეული პროფილაქტიკის მიზნით, აღნიშნული მონაცემები აღებულია შვედეთის გამონერვილი პრეპარატების რეესტრიდან.

1 გადმოხედულია ჟურნალიდან Circulation, 2017, v. 136, p. 1183-1192. Sundström J., Hedberg J., Thuresson M., et al. Nationwide, Population-Based Cohort Study Low-Dose Aspirin Discontinuation and Risk of Cardiovascular Events: A Swedish Nationwide, Population-Based Cohort Study (აბტ. შენ.).

* Department of Medical Sciences, Uppsala Clinical Research Center, Sweden

** Department of Surgical Sciences, Uppsala University, Sweden

† Statisticon AB, Uppsala, Sweden

‡ AstraZeneca Nordic Baltic, Södertälje, Sweden

†† Linköping University, Sweden

‡‡ Вклад указанных авторов равноценный

- პაციენტებში, რომელთაც შეწყვიტეს ასპირინის მიღება, გულ-სისხლძარღვთა მოვლენების განვითარების რისკი 37%-ით მეტი იყო იმ პირებთან შედარებით, რომლებიც აგრძელებდნენ პრეპარატის მიღებას, რაც შეესაბამებოდა ერთ დამატებით გულ-სისხლძარღვთა მოვლენას ერთი წლის განმავლობაში ყოველი 74-დან ერთ პაციენტში, რომელთაც შეწყვიტეს ასპირინის მიღება.
- მითითებული რისკი იზრდებოდა ასპირინის მიღების შეწყვეტიდან დაუყოვნებლივ და არ მცირდებოდა დროთა განმავლობაში.

რა პრაქტიკული მნიშვნელობა გააჩნია?

- მკურნალობის მნიშვნელოვან მიზანს წარმოადგენს დაბალი დოზებით ასპირინის მიღებისადმი მაღალი დამყოლობის მიღწევა, გარდა დიდი ქირურგიული ჩარევებისა და სისხლდენების შემთხვევებისა.
- მილიონობით პაციენტი მთელ მსოფლიოში ყოველდღიურად იღებს ასპირინს, ამასთან არ უნდა დაუშვან მისი მიღების შეწყვეტა ცხოვრებს გარკვეულ ეტაპზე.

წინამდებარე სტატიის მიხედვით ინფორმაციამ, შესაძლოა დახმარება გაუწიოს ექიმებსა და პაციენტებს, ასპირინის შეწყვეტის საკითხის გადწყვეტაში.

დღეისათვის არსებობს დამაჯერებელი მტკიცებითი ბაზა ასპირინის დაბალი დოზებით გამოყენების სასარგებლოდ გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების მეორეული პროფილაქტიკის მიზნით, რის თაობაზეც ერთხმად თანხმდებიან სხვადასხვა გაიდლაინებში [1–3]. ამავე დროს ასპირინის გამოყენება პირველადი პროფილაქტიკისათვის მიმდინარე კვლევების საგანს წარმოადგენს [4–6]. პაციენტებს შორის, რომელთაც უახლოეს პერიოდში გადაიტანეს მიოკარდიუმის ინფარქტი (მი), 10-20% აღინიშნა ასპირინის შეწყვეტა მიოკარდიუმის ინფარქტის შემდეგ ერთიდან [7–9] სამი წლის [10] განმავლობაში. პაციენტთა შედარებით მასშტაბურ პოპულაციებში ასპირინის მიღების შეწყვეტის შემთხვევათა სიხშირემ მიაღწია 30%, ამასთან გამოკვლევულთა პრაქტიკულად ნახევარში აღინიშნა ასპირინით მკურნალობისადმი დაბალი დამყოლობა [11]. ასპირინის ხანგრძლივი გამოყენების შეწყვეტის გავლენა საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის მაჩვენებლებზე შესაძლოა არსებითი იყოს, თუმცა შეზღუდულია გვერდითი მოვლენების შესახებ თანამედროვე მონაცემები.

მეორადი პროფილაქტიკის მიზნით ასპირინის თერაპიის შეწყვეტა, რამდენიმე კვლევის მონაცემების თანახმად, ასოცირდება გულ-სისხლძარღვთა მოვლენების განვითარების უფრო მაღალი რისკით [12, 13]; ამასთან, არსებობს მონაცემები ამგვარი რისკის ზრდის თაობაზე, დაუყოვნებლივ მკურნალობის შეწყვეტისას [14–18]. ასპირინით თერაპიის შეწყვეტა ნაწილობრივ ხდება ქირურგიული ჩარევასთან ან სისხლდენასთან დაკავშირებით [14–17, 19] [14, 18], ანუ ისეთი ფაქტორების გამო, რომლებიც თავის მხრივ აძლიერებენ თრომბოციტების აგრეგაციას და ზრდის გულ-სისხლძარღვთა მოვლენების განვითარების რისკს. ასპირინის გამოყენების სხვა მიზეზებით (ქირურგია ან სისხლდენა) შეწყვეტისას კარდიოვასკულური ეფექტები, ჯერჯერობით ნაკლებადაა შესწავლილი.

ასპირინი ხელმისაწვდომია ფარმაცევტულ ბაზარზე როგორც ურეცეპტო პრეპარატი მსოფლიოს ბევრ ქვეყანაში, ამიტომაც წინამდებარე კვლევის შედეგები ძირითადად ეფუძნება, ასპირინის მიღების თაობაზე თავად პაციენტების მიერ მონოდებულ ინფორმაციას. აღნიშნული პრობლემის განხილვის კუთხით მთელი

მსოფლიოს მოცვისათვის უნიკალური შესაძლებლობაა რეესტრები, რომლებიც სრულად მოიცავს იმ ქვეყნებს, სადაც დაშვებულია ასპირინი ურეცეპტოდ დაბალი დოზით.

ჩვენი ვარაუდით, პაციენტები, რომლებიც ასპირინით თერაპიისას გარკვეულ გამოტოვებას უშვებენ, ასევე ის პირები, რომლებიც წყვეტენ ხანგრძლივ მიღებას, მიუხედავად მნიშვნელოვანი მიზეზის არარსებობისას, როგორცაა ქირურგიული ჩარევა ან სისხლდენა, უფრო მაღალი რისკის მატარებლები არიან გულ-სისხლძარღვთა მოვლენების განვითარების მხრივ, იმ პაციენტებთან შედარებით, რომელთაც მკურნალობაში ამგვარი „ჩავარდნები“ არ ახასიათებთ. ჩვენი კვლევის მიზანია ასპირინით თერაპიის უწყვეტობის პატერნების, ასევე მისი შეწყვეტის ასოციაციის შესწავლა გულ-სისხლძარღვთა მოვლენების განვითარების რისკთან, მასშტაბური პაციენტების კოჰორტის მონაცემთა ანალიზის საფუძველზე, რომლებიც ხანგრძლივად იღებდნენ ასპირინს პირველადი და მეორეული პროფილაქტიკის ჩარჩოებში.

მეთოდები

საკვლევი ჯგუფის შერჩევა უნიკალური რეგისტრაციული ნომრის გამოყენებით, რომელიც შედეგის თითოეულ მოქალაქეს აქვს მინიჭებული, ჩვენ შევძელით მოგვეხდინა გამონერილი პრეპარატების რეესტრის მონაცემების ინტეგრირება ჰოსპიტალიზაციისა და სიკვდილის მიზეზთა რეესტრთან, შედეგის ჯანმრთელობის დაცვის და კეთილდღეობის ნაციონალურ საბჭოსთან თანამშრომლობით. შედეგში ასპირინის დაბალი დოზების შექმნა რეცეპტის გარეშე არ არის შესაძლებელი.

მოცემული სამუშაოს ჩარჩოებში ჩვენ განვიხილეთ ყველა 40 წელს გადაცილებული პირის მონაცემი, რომელთაც შეიძინეს ასპირინი გამონერილი რეცეპტით კვლევის პერიოდში 2005 წლის 1 ივლისიდან 2009 წლის 31 დეკემბრამდე, რისი დადგენაც შესაძლებელი იყო გამონერილი პრეპარატების რეესტრის დახმარებით, რეცეპტი გამონერილი იყო ასპირინის დოზისათვის - 75–160 მგ. ჩვენ ასევე გავითვალისწინეთ ასპირინის დანიშვნის შემთხვევები დოზით 75–160 მგ,

რომელიც გაიცა აფთიაქის მიერ წინასწარი დაფასოების მომსახურების ჩარჩოებში, პრეპარატებისათვის მიღების მრავალდონიანი ვარიანტებით (აღნიშნულ მომსახურებას უწევს პაციენტებს, რომელთაც არ შეუძლიათ დამოუკიდებლად უსაფრთხოდ მიიღონ პრეპარატები). ასპირინის სხვა დონიანი ტაბლეტები (75-160 მგ დოზის დიაპაზონის გარეთ) გულ-სისხლძარღვთა მოვლენების პროფილაქტიკისათვის შევდეთში არ არის დაშვებული; იგივე ეხება ასევე კალციუმის კარბასალატს (B01AC08). ანალიზისათვის ჩვენ განვიხილეთ ყველა 889 655 პაციენტის მონაცემი, რომლებიც იღებდნენ ასპირინს და რომელთა ანამნეზში არ იყო მითითება კიბოს არსებობაზე (კოდები C00-C99 დაავადებათა საერთაშორისო კლასიფიკაციის მე-10 გადახედვის მიხედვით - ICD-10). ჩვენ გვინტერესებდა მკურნალობაში პეუმა, ან ასპირინით თერაპიის საბოლოო შეწყვეტა მუდმივი უწყვეტი (1 წლის განმავლობაში) მიღების შემდეგ. ამგვარად, ჩვენ გამოვრიცხეთ 207 180 პაციენტი, რომელიც იღებდა ასპირინის დადგენილ დღიურ დოზას <292, პრეპარატის პირველი დანიშნვიდან პირველი წლის განმავლობაში გაცემული (რაც ასპირინით მკურნალობის 1 წლის ექვივალენტურია $\geq 80\%$ დამყოლობით, ან მკურნალობისადმი დამყოლობის კოეფიციენტის, რომელიც ჩვეულებრივ განიხილება როგორც ადექვატური [20]). ჩვენ ასევე გამოვრიცხეთ 80 621 პაციენტი, რომელმაც გადაიტანა გულ-სისხლძარღვთა მოვლენა (რამდენადაც კვლევის ერთერთ ამოცანას წარმოადგენდა ხანგრძლივი მიღება) ან გარდაიცვალა ასპირინით თერაპიის პირველი წლის განმავლობაში, ისევე როგორც 327 პაციენტი საკვლევი პრეპარატის ზემოქმედების გარეშე (გარკვეული დროის განმავლობაში) მკურნალობის პირველი წლის დასასრულს. მთლიანობაში საბოლოო შერჩევა შეადგენდა 601 527 პაციენტს, რომლებიც ხანგრძლივად იღებდნენ ასპირინს და ჩართული იყვნენ დინამიური დაკვირვების ფაზაში.

ჩვენ ჩავატარეთ 227 135 პაციენტის მონაცემთა ანალიზი, რომელთაც ადრე არ მიუღიათ და პირველად დაენიშნათ ასპირინი, უკიდურეს შემთხვევაში კვლევის დაწყებიდან 1 წლის შემდეგ. პაციენტების აღნიშნული ქვეჯგუფი არ მოხვდა ასპირინის ხანგრძლივი მიღების განსაზღვრების ქვეშ და მათი მონაცემები არ იქნა გამოყენებული რაიმე სახის სტატისტიკური მოდელირებაში.

სტატისტიკური ანალიზის ღონისძიებათა მეორე სერიის მიზანს წარმოადგენდა გულ-სისხლძარღვთა მოვლენების განვითარებამდე დროის შესწავლა პირებში, რომელთაც შეწყვიტეს ასპირინის მიღება. ჩვენ განვსაზღვრეთ ჩართვის კრიტერიუმები პრეპარატის გაცემის დონისათვის, ასევე დროული გაცემისათვის, 0 და 10 დღეებს შორის წინა დროული გაცემიდან; აღნიშნული დროული გაცემა უნდა ყოფილიყო პრეპარატის 4 თანმიმდევრული გაცემის სერიიდან (როგორც წესი, მკურნალობის ერთი წლის ექვივალენტურია, რაც არჩეულ იქნა ჩართვის კრიტერიუმებსა და სტატისტიკურ სიძლიერეს შორის ბალანსის მიღწევისათვის). ამგვარი მკაცრი კრიტერიუმების გამოყენებამ, განაპირობა პაციენტთა მცირე ჯგუფის ფორმირება, მკურნალობისადმი სავარაუდო მაღალი დამყოლობით; მიუ-

ხედავად ამისა, ამგვარი მიდგომა გამოყენებულ იქნა ასპირინის შეწყვეტის დროის მაქსიმალური სიმუსტით განსაზღვრისათვის, ასევე რათა თავიდან ავიცილოთ მიღებული შედეგების არევა პრეპარატის დაგროვების ხარჯზე, რომლის დროსაც მონაცემები სამკურნალო-მლო საშუალების მიღების სტატუსის თაობაზე არაერთგვაროვანია. მოცემული საკვლევი ჯგუფი მოიცავდა 38 736 პაციენტს, ასპირინის 4 თანმიმდევრული დროული მიღებით.

საკვლევი ჯგუფის ფორმირების პრინციპი მოცემულია სურ. 1-ზე.

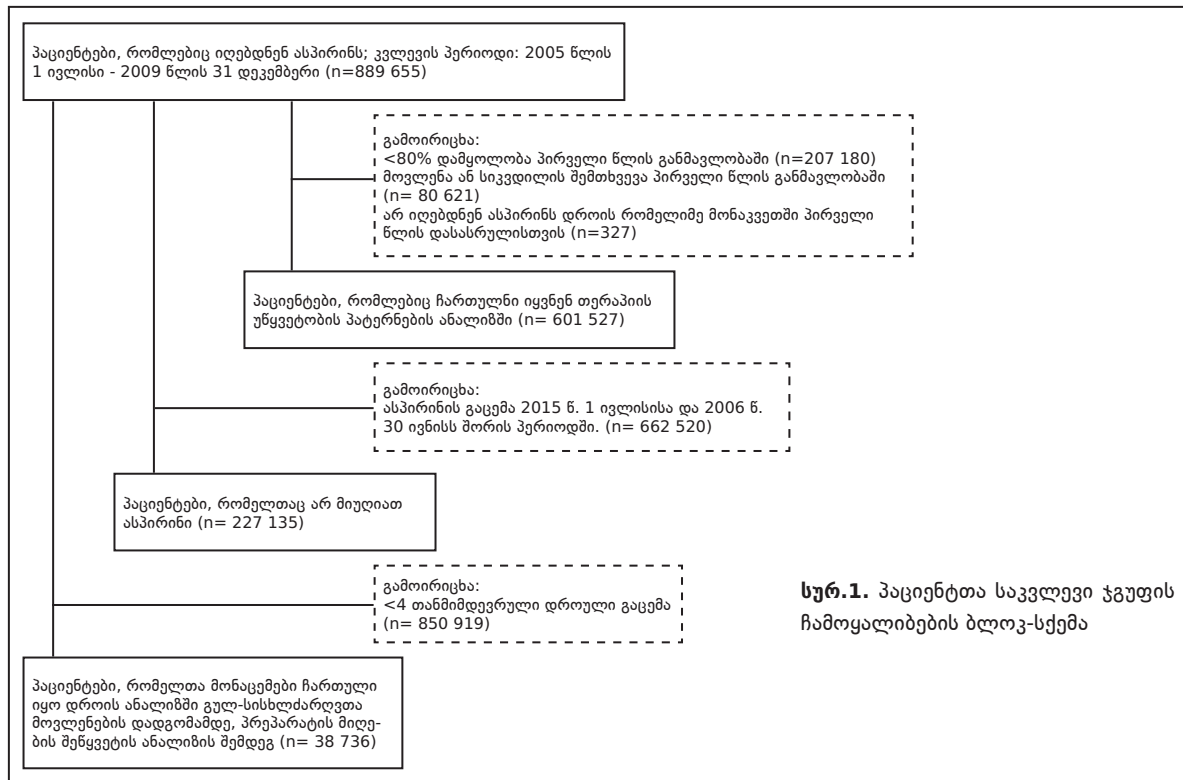
კვლევა დამტკიცებულ იქნა უფსალას (შვედეთი) ეთიკური კომიტეტის მიერ. არ მოითხოვებოდა ინფორმირებული თანხმობის ხელმოწერა.

კლინიკური მახასიათებლები

ყველა განსაზღვრება მოცემულია ორიგინალი სტატიის ონლაინ ვერსიის დანართში, ცხრილი 1-ში. ასაკი, სქესი და შაქრიანი დიაბეტის არსებობა კვლევაში ჩართვის დღეს დგინდებოდა, ანუ ასპირინით ხანგრძლივი მკურნალობის სტაბილური ერთწლიანი პერიოდის პირველ დღეს. ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებების (ასას), პერორალური გლუკოკორტიკოსტეროიდების, ანტირომბოციტული საშუალებების (ასპირინისაგან განსხვავებით) ან პერორალური ანტიკოაგულანტების გამოყენება განისაზღვრებოდა, როგორც ასპირინით მკურნალობის პერიოდის წილი, შესაბამისი სამკურნალო საშუალებით მოცული, აღნიშნული მონაცემები დინამიური დაკვირვების პროცესში განახლდა დროის მაჩვენებლის მიხედვით. თანმხლები გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები განისაზღვრებოდა, როგორც მიოკარდიუმის ინფარქტით (კოდები: I21 და I22 ICD10-ის მიხედვით) ან ინსულტით (კოდები I63 და I64 ICD10-ის მიხედვით) განპირობებული წინმსწრები ჰოსპიტალიზაცია. პაციენტები თანმხლები გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებით, განიხილებოდა როგორც პირები, რომლებიც ასპირინს იღებენ მეორადი პროფილაქტიკის მიზნით. უშვებდნენ ასევე, რომ პაციენტები თანმხლები გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების გარეშე იღებდნენ ასპირინს პირველადი პროფილაქტიკისათვის. „დიდი სისხლდენა“ განისაზღვრებოდა, როგორც ჰოსპიტალიზაცია, გამონვეული შემდეგი მიზეზებით: კუჭ-ნაწლავის ტრაქტთან დაკავშირებული, ქალასშიდა სისხლდენა, ჰემოპერიკარდიუმი, პოსტოპერაციული სისხლდენა, ვარიკოზულად გაფართოებული სისხლძარღვებიდან სისხლდენა, სასუნთქ სისტემასთან დაკავშირებული სისხლდენის ეპიზოდები, ჰემატურია, ასევე სისხლის დაკარგვის სხვა ნიშნები. ქირურგიული ჩარევების შემთხვევათა სიხშირის ანალიზისას მხედველობაში იქნა მიღებული ყველა მსგავსი ჩარევა, გარდა მცირე დიაგნოსტიკური პროცედურებისა, როგორცაა გასტროსკოპია და კორონაროანგიოგრაფია.

პრეპარატის გამოყენება

პრეპარატის გამოყენების თავისებურებების შესწავლისათვის ჩვენ ჩავატარეთ შედარების ორი სერია. პირველი სერიის ჩარჩოებში ჩამოვყალიბეთ ჯგუფები, ასპირინით მკურნალობის პერსისტენციის პატერნები-



სურ.1. პაციენტთა საკვლევი ჯგუფის ჩამოყალიბების ბლოკ-სქემა

დან გამომდინარე, რაც დროის მაჩვენებლის მიხედვით იყო კორექტირებადი. მეორე სერიის ჩარჩოებში შედარდა ასპირინის ჯგუფი იმ პირთა ჯგუფთან, რომელთაც უახლოეს პერიოდში შეწყვიტეს მისი გამოყენება. ორივე ჯგუფისათვის, სტაციონარში, კვლევის შედეგებისაგან განსხვავებული მდგომარეობების დიაგნოსტიკის მიზნით გატარებული დროს ემატებოდა კონკრეტული ჯგუფის ექსპოზიციის დროს სტაციონარში მოხვედრის დროს. ეს დაკავშირებული იყო იმასთან, რომ პაციენტები ლ იყვნენ სტაციონარული მკურნალობისათვის საჭირო ყველა პრეპარატით უფასოდ, ამიტომაც ისინი არ გამოიყენებდნენ ჰოსპიტალიზაციის პერიოდში რეცეპტით გამოწერილ ნაშალს. ჩვენ შევძელით შეგვესწავლა ასპირინის მიღების რეგულარობა (ხანგრძლივი მიღების გაგრძელება ან შეწყვეტა), მკურნალობისადმი დამყოლობისაგან განსხვავებით (გამოწერილი ტაბლეტების რაოდენობის მიღება).

ასპირინით თერაპიის უწყვეტობის მოდელები

მაქსიმალური სიზუსტისათვის, რამდენადაც ეს შესაძლებელია, დროის რეგისტრაცია, რომლის განმავლობაშიც პაციენტები იმყოფებოდნენ ასპირინით თერაპიაზე და ასევე მხედველობაში იქნა რა მიღებული, რომ პრეპარატის შეწყვეტის ზუსტი დრო გაურკვეველია, ჩვენ ჩამოვყავალიყვით ასპირინით თერაპიის (დროის მაჩვენებლის მიხედვით კორექტირებადი) უწყვეტობის 4 ჯგუფი (პატერნი), რომელთა შორის გადასვლა პაციენტებს თავისუფლად შეეძლოთ დინამიური დაკვირვების პერიოდში:

1. პერიოდი „ასპირინთან ერთად“: ასპირინის თითოეული გაცემის ნომინალური ხანგრძლივობა.
2. „პრეპარატის აკუმულირების“ პერიოდი: დროები-

თი შუალედი ასპირინის თითოეული გაცემის ნომინალური ხანგრძლივობის დასრულების შემდეგ, როდესაც პაციენტს რჩება ტაბლეტები, დაგროვილი მისი მიღების წინა ეპიზოდებიდან, ბოლო გაცემამდე პერიოდში.

3. დამატებითი დროის უზრუნველყოფის პერიოდი: „პრეპარატის აკუმულირების“ პერიოდის ბოლოდან, დამატებით „ასპირინთან ერთად“ პერიოდის საერთო ხანგრძლივობის 25%-თან (მისი შემდგომი თანმიმდევრული გაცემის პერიოდში), დამატებით 20 დღე. ეს შესაბამება თერაპიისადმი დამყოლობის 80%-ს, „ჩავარდნის“ მაქსიმალური ხანგრძლივობით პრეპარატის გაცემას შორის 1 კვირამდე.
4. პერიოდი „ასპირინის გარეშე“: დამატებითი დროის უზრუნველყოფის პერიოდის დასრულების შემდეგ.

მიუხედავად იმისა, რომ სამუშაო ჰიპოთეზის ახსნა შესაძლებელია 1 და 4 ჯგუფების გამოყენებით, დანარჩენი ორი ჯგუფი ჩართული იყო მეთი სიხვადასათვის. უწყვეტობის პატერნები შესწავლილ იქნა როგორც პაციენტებისათვის, რომელთაც არ მიუღიათ ასპირინი, ისე, იმ პირებისათვის, რომლებიც იღებდნენ ასპირინს ხანგრძლივი დროის განმავლობაში.

დროის პარამეტრები გულ-სისხლძარღვთა მოვლენების დადგომამდე ასპირინის შეწყვეტის შემდეგ

მონაცემთა ანალიზის პროცედურების მითითებული ნაკრების ჩარჩოებში, ჩვენს მიზანს წარმოადგენდა გულ-სისხლძარღვთა მოვლენების განვითარების რისკის განსაზღვრა, ასპირინით თერაპიის შეწყვეტის დროსთან მიმართებაში, პაციენტებში, რომელთაც თავის დროზე მიიღეს პრეპარატი (რაც ადრე იყო აღნიშნუ-

ლი). ჩვენ შევადარეთ პაციენტთა ჯგუფები, რომლებმაც მიიღეს ასპირინის დროული მეხუთე გაცემა, პაციენტთა იმ ჯგუფთან, რომელთაც არ მიუღიათ მეხუთე გაცემა მეოთხე დროული გაცემის შემდეგ. მონაცემთა ანალიზის პროცედურების მითითებული ნაკრების ჩარჩოებში, ერთი და იგივე პაციენტს შეეძლო რამდენიმეჯერ ჩამოეყალიბებინა რისკის ჯგუფი.

დინამიური დაკვირვება და გამოსავალი

კლინიკური გამოსავალი განისაზღვრებოდა შედეგების ჰოსპიტალური რეესტრის დახმარებით, ასევე სიკვდილის მიზეზთა რეესტრის მეშვეობით, რომელიც მოიცავს ჰოსპიტალიზაციის ყველა შემთხვევასა და ლეტალურ შემთხვევებს ICD -10 კლასიფიკატორის მიხედვით (კოდები - იხ. ცხრ.1, ორიგინალი სტატიის ონლაინ ვერსიის დანართში). შეისწავლებოდა ასეთი გამოსავალი, როგორც გულ-სისხლძარღვთა დაავადების პირველად განვითარებული შემთხვევა დინამიური დაკვირვების პერიოდის დაწყების შემდეგ, რომელიც განისაზღვრებოდა, როგორც მიოკარდიუმის ინფარქტთან, ინსულტთან დაკავშირებული და ასევე გულ-სისხლძარღვთა დაავადებით გამოწვეული სიკვდილი. გამოსავლის კლასიფიკაციისათვის გამოიყენებოდა მხოლოდ პირველადი დიაგნოზები, მითითებული განხრის ეპიკრიზში ან სიკვდილის მოწმობაში. შედეგების რეესტრი ხასიათდება დიაგნოზებთან მიმართებაში მაღალი სიზუსტით, რომელიც შესწავლილ იქნა წინამდებარე კვლევაში (დადებითი შედეგის პროგნოზული სიზუსტე შეადგენს 98–100% მიოკარდიუმის ინფარქტისათვის, ხოლო 69–8% — ინსულტისათვის) [21]. შესაძლო რისკებთან დაკავშირებით „შექცევადი მიზეზობრიობის“ ფენომენის არსებობა (ასპირინის შეწყვეტა იმ პირებში, რომლებიც შესაძლოა მალე დაიღუპონ), ჩვენ ასევე შევისწავლეთ პირველადი გამოსავლის იდენტური მეორადი არაფატალური გულ-სისხლძარღვთა მოვლენები, გარდა გულ-სისხლძარღვთა მიზეზით გამოწვეული სიკვდილისა. მსგავსი სისტემური შეცდომა შესაძლოა განვითარდეს იმ შემ-

თხვევაში, როდესაც პაციენტები წყვეტენ ასპირინის მიღებას და იწყებენ პერორალური ანტიკოაგულანტის გამოყენებას, რაც ხდება შედარებით მაღალი რისკის პროფილში გადასვლის შედეგად; ამასთან დაკავშირებით, ჩვენ ასევე შევისწავლეთ მოვლენები, რომლებიც ამომწებენ განიხილავს მონაწილეებს, პერორალური ანტიკოაგულანტებით თერაპიის დაწყების დროსთან მიმართებაში. დინამიური დაკვირვება იწყებოდა ასპირინით თერაპიის დაწყებიდან ერთი წლის შემდეგ, მაღალი დამყოლობით, რის თაობაზეც იყო ადრე მითითებული. პაციენტებზე დაკვირვება ხორციელდებოდა გულ-სისხლძარღვთა მოვლენის პირველი შემთხვევის, პირველად დიაგნოსტირებული კიბოს, არა გულ-სისხლძარღვთა სიკვდილის განვითარებამდე ან დინამიური დაკვირვების პერიოდის დასრულების მომენტამდე განვითარებამდე, ის მომენტამდე (2009 წლის 31 დეკემბერი). ასპირინის მიღების შეწყვეტის შემდეგ შედეგის დადგომამდე დროის ანალიზისას, პაციენტების გადარჩევა ხდებოდა 100 დღის შემდეგ, რამდენადაც ასეთი იყო პრეპარატის მეხუთე გაცემის მაქსიმალური ხანგრძლივობა. პაციენტებზე დაკვირვება იწყებოდა ასპირინის გაცემის შემდეგი დღიდან (ან მკურნალობაში „ჩავარდნის“ დაწყებიდან) გულ-სისხლძარღვთა გამოსავლის დადგომამდე ან ცენზურირებამდე - ადრე განვითარებული მოვლენებიდან გამომდინარე. დიდი სისხლდენა და ქირურგიული პროცედურები გავლენას ახდენენ თრომბის წარმოქმნაზე, განაპირობებენ ასპირინის მიღების შეწყვეტას, ასევე შესაძლოა დაკავშირებული იყოს გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების განვითარებასთან გაურკვეველი ხანგრძლივობით; ჩვენ დავუშვით, რომ ეს უკანასკნელი არ აღემატება რამდენიმე თვეს. ამგვარად, წინამდებარე ნაშრომში კვლევის განმავლობაში დიდი სისხლდენას ან ქირურგიული ჩარევას მოსდევდა 3 თვიანი რეფრაქტორული პერიოდი (დაწყებული რისკ ჯგუფში ყოფნის პერიოდისა), რომლის დროსაც „ადამიანი-დროის“ მაჩვენებელი არ განისაზღვრებოდა, და კლინიკურს შედეგებს არ ითვალისწინებდნენ..

ცხრილი 1. ასპირინით თერაპიის უწყვეტობის პატერნების კლინიკური მახასიათებლები				
მაჩვენებელი	პერიოდი „ასპირინთან ერთად“ (n=577 578)	„პრეპარატის დაგროვების“ პერიოდი (n=521 799)	პერიოდი დამატებითი პერიოდი (n=492 074)	პერიოდი „ასპირინის გარეშე“ (n=179 548)
ასაკი, წელი	72,7 (11,5)	72,7 (11,5)	72,7 (11,3)	72,6 (11,4)
ქალები, n (%)	311 844 (52)	308 576 (52)	279 886 (52)	266 479 (52)
ინდექსი წელი, 2005/2006/2007/2008, %	70/12/9/9	71/12/9/8	74/12/9/5	75/12/9/5
შაქრიანი დიაბეტი, n (%)	95 768 (16)	94 982 (16)	89 974 (17)	83 893 (16)
ანამნეზში გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები, n (%)	329 941 (55)	327 258 (55)	301 675 (56)	281 388 (55)
დიდი სისხლდენა, n (%)	15 644 (3)	15 313 (3)	14 774 (3)	14 336 (3)
სხვა ანტიკოაგულანტები, n (%)	23 111 (4)	23 698 (4)	9582 (2)	9992 (2)
პერორალური ანტიკოაგულანტები, n (%)	1200 (0)	1127 (0)	1462 (0)	1656 (0)
ასას, n (%)	35 870 (6)	37 544 (6)	23 184 (4)	22 992 (5)
პერორალური გლუკოკორტიკოიდები, n (%)	14 191 (2)	14 659 (2)	9286 (2)	10 626 (2)

მონაცემები სადაც აუცილებელია წარმოდგენილია საშუალო არითმეტიკულის სახით. ერთი და იგივე პაციენტების შესახებ მონაცემები შესაძლოა წარმოდგენილი იყოს ერთზე მეტ სვეტში; ყველა მაჩვენებელი განისაზღვრებოდა შესაბამის სვეტში პირველი ეპიზოდის გამოვლენით პირველი წლის განმავლობაში ასპირინის მაღალი დამყოლობით გამოყენების შემდეგ.

მონაცემთა სტატისტიკური დამუშავება

პაციენტების სანაწიხი მახასიათებლები წარმოდგენილია გამოვლენის აბსოლუტური და შედარებითი (პროცენტი) სიხშირის (კატეგორიული ნიშნები), ასევე საშუალო არითმეტიკული და სტანდარტული გადახრის (ST) სახით. აბსოლუტური რისკის სიდიდის ვიზუალიზაციისათვის გამოიყენებოდა მოვლენათა განვითარების კუმულაციური სიხშირის Nelson-Aalen-ის გრაფიკი, რომელიც ასევე გამოიყენებოდა პროპორციული რისკების შეფასებისათვის.

ასპირინით თერაპიის უწყვეტობის 4 ჯგუფის ასოციაციის შესწავლისათვის, გულ-სისხლძარღვთა მოვლენების რისკით, გამოიყენებოდა კოქსის პროპორციული რისკების მოდელი. მოდელი მინიმუმირებული სისტემური შეცდომებით გამოვლინდა მიმართული აციკლური გრაფების დახმარებით (იხ. სურ. 1 ორიგინალური სტატიის ონლაინ-ვერსიის დანართი) [22]. ყველა მოდელის სტანდარტიზება ხდებოდა ასაკის, სქესის, გულ-სისხლძარღვთა დაავადებისა და ანამნეზში შაქრიანი დიაბეტის არსებობის, ანტიაგრეგანტების, პერორალური ანტიკოაგულანტების, ასას და პერორალური გლუკოკორტიკოიდების მიღების მიხედვით. როგორც ურთიერთკავშირი ასპირინით თერაპიის უწყვეტობის ჯგუფებსა და შემდეგ მაჩვენებლებს შორის: ასაკი, სქესი, გულ-სისხლძარღვთა დაავადებისა და შაქრიანი დიაბეტის არსებობა ანამნეზში; ასას, პერორალური გლუკოკორტიკოიდების, სხვა ანტიაგრეგანტების ან პერორალური ანტიკოაგულანტების, ანამნეზში ასპირინის მიღება ან ასპირინის მიუღებლობა, წინმსწრები დიდი სისხლდენა, ასევე ასპირინის გაცემა წინასწარი დაფასოების მომსახურების ჩარჩოებში, მიღების მრავალდროიანი ვარიანტებით. პოტენციური ურთიერთქმედების ნიშნებთან დაკავშირებით, მონაცემთა ძირითადი ანალიზი ტარდებოდა ასევე ქვეჯგუფებში ანამნეზში გულ-სისხლძარღვთა დაავადების არსებობა-არარსებობით.

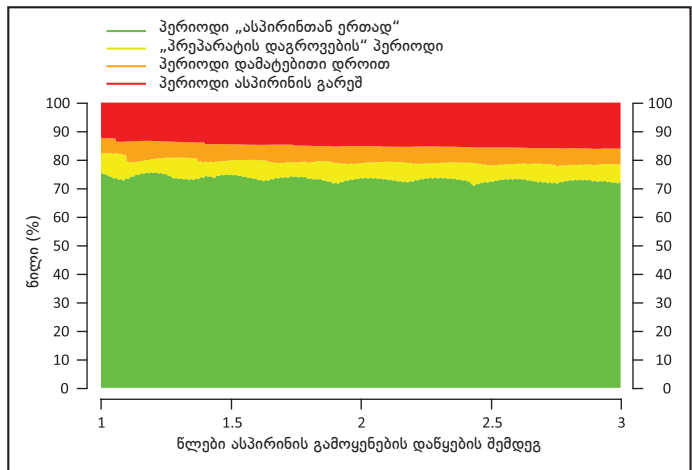
პაციენტებში, რომლებიც ჩართულნი იყვნენ დაკვირვების ერთზე მეტ პერიოდში, ასპირინის შეწყვეტის შემდეგ შედეგის დადგომამდე დროის ანალიზისათვის, გამოიყენებოდა მოდელი, მონაწილეთა მსგავსების საერთო მოწყვლადობის გათვალისწინებით. რამდენადაც ჩვენ a priori დავუშვით, რომ ასპირინის შეწყვეტისთან ასოცირებული რისკის ფუნქცია, შესაძლოა სანაწიხი ეტაპზე იყოს არამონოტონური, და რამდენადაც აუცილებელი იყო დროის კვანტილების განსაზღვრა, ჩვენ შევისწავლეთ პარამეტრული რეგრესიული მოდელები პარამეტრიზაციის შემდეგი ტიპებით: ექსპონენციალური; Gompertz; Weibull; ლოგ ლოგისტიკური; ლოგ-ნორმალური. ჩვენ გამოვიყენეთ ლოგ-ნორმალური განაწილება, რომელიც ხასიათდება ყველაზე დიდი ლოგ ალბათობით და ყველაზე მცირე ინფორმაციული კრიტერიუმის Akaike სიდიდით, ამასთან მიღებული შედეგები აისახა გრაფიკულად და წარმოდგენილი იყო „დროის უარყოფის“ მეტრულ სისტემაში. აღნიშნული ანალიზის სტანდარტიზება ხდებოდა იმავე კოვარიანტებით, რითიც კოქსის მოდელის, და ცვლადების იგივე ნაკრები იქნა კორექტირებული დროის გათვალისწინებით პრეპარატის თითოეული გაცემისას.

რამდენადაც წინამდებარე კვლევაში გამოიყენებოდა ოფიციალური რეესტრის მონაცემები, სავალდებულო ყველა მოქალაქისათვის, ჩვენ გამოტოვებული მონაცემების არ არსებობის თაობაზე გავაკეთეთ დაშვება. მონაცემთა მართვა და ანალიზი ხორციელდებოდა როგორც დამოუკიდებელი სტატისტიკური კომპანიის (Statisticon), ისე უფსალას უნივერსიტეტის თანამშრომლების მიერ; ყველა ავტორს გააჩნდა მონაცემთა სრული წვდომა. გამოიყენებოდა R (ვერსია 3.0.1) და Stata (ვერსია) სტატისტიკური პაკეტები.

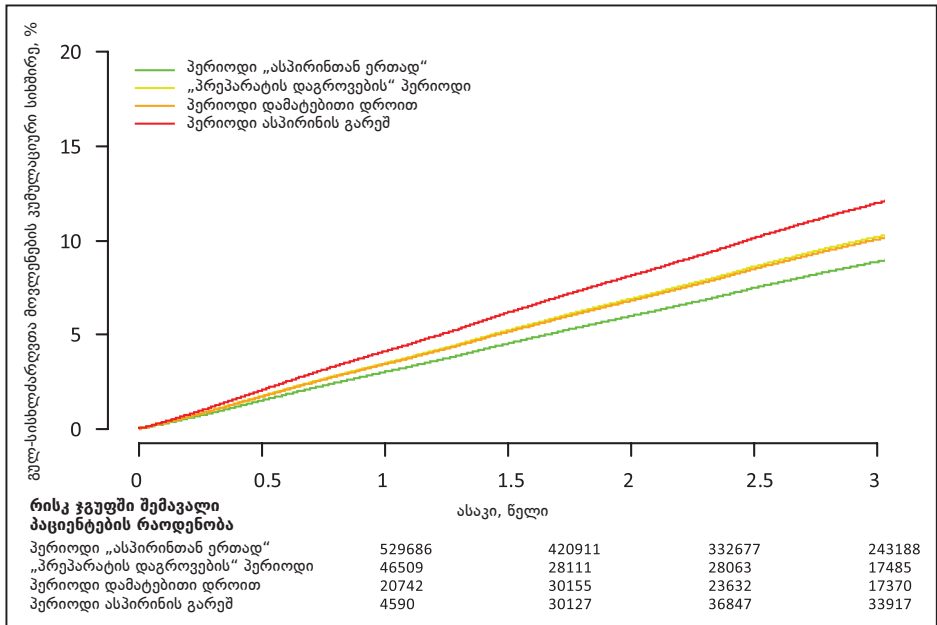
შედეგები

ასპირინით თერაპიის პერსისტენციის ჯგუფის კლინიკური მახასიათებლები მოცემულია ცხრილი 1-ში. უნდა აღინიშნოს, რომ შრჩეული ჯგუფის პაციენტების ნახევარი ქალები იყვნენ; საშუალო ასაკი შეადგენდა 73 წელს; 16%-ს აღნიშნებოდა შაქრიანი დიაბეტი, პაციენტების ნახევარი იღებდა ასპირინს; ამასთან მათ არ ქონდათ მონაცემები გულ-სისხლძარღვთა მიზმით გამოწვეული ჰოსპიტალიზაციის თაობაზე. დინამიური დაკვირვების მედიანის განმავლობაში, რომელმაც შეადგინა 3,0 წელი (დიაპაზონი 0,002–3,5 წელი), რაც შესაბამებოდა 1 491 360 ადამიანი-წელს რისკ ჯგუფში, განვითარდა 62 690 გულ-სისხლძარღვთა მოვლენა (შემთხვევათა სიხშირე შეადგენდა 42,0 1000 ადამიანი-წელზე რისკ ჯგუფში; ცალკეული შედეგები მოცემულია ცხრილი 2-ში სტატიის ონლაინ-ვერსიის დამატება). მთელი მოცემული დროის მანძილზე გარდაიცვალა 73 636 ადამიანი; 19 978 ადამიანი-წელი გამოირიცხა ანალიზიდან ქირურგიულ ჩარევასთან და დიდ სისხლდენასთან დაკავშირებით, რის თაობაზეც აღინიშნა ზევით.

მკურნალობის პატერნები ასახულია სურ.2-ზე და სურ. II სტატიის ონლაინ-ვერსიის დამატებაში. იმ პირთა შორის, რომლებიც ხანგრძლივად იღებდნენ ასპირინს დაბალი დოზებით (სურ. 2), შეინიშნებოდა პერსისტენციის თანდათანობითი, თუმცა წელი, შემცირება („კონუსისმაგვარი შევიწროების“ სახით); ჩართვიდან 3 წლის შემდეგ 4 პაციენტიდან 3 მიიღო ასპირინი წინა გაცემის დასრულებამდე, და 4 პაციენტს ხუთიდან ქო-



სურ.2. ასპირინის გამოყენების უწყვეტობის პატერნები პაციენტებში, რომლებიც სტაბილურად იღებდნენ ხანგრძლივი დროის განმავლობაში (n=601 527).



სურ.3. გულ-სისხლძარღვთა მოვლენების განვითარების კორექტირებულ კუმულაციური სიხშირე. ისეთი საწყისი მაჩვენებლების მიხედვით კორექცია, როგორცაა: ასაკი, სქესი, შაქრიანი დიაბეტი, ასევე დროის მიხედვით კორექტირებული იმ მაჩვენებლებით, როგორცაა: წინმსწრები გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები, ანტიაგრეგანტების ან პერორალური ანტიკოაგულანტების, ასას, ასევე პერორალური გლუკოკორტიკოიდების მიღება.

ნდა წვდომა დაგროვილ პრეპარატთან. 3 წლის შემდეგ პაციენტების დაახლოებით 15%-მა შეწყვიტა ასპირინის ხანგრძლივი მიღება. 227 135 პაციენტს შორის, რომელთაც არ მიუღიათ ასპირინი, დაახლოებით 20%-ს არ მიუღია პრეპარატი მეორედ (სურ. II სტატიის ონლაინ ვერსიის დამატება). გამონერვილი პრეპარატის განუსაზღვრელი მიღების პირველი წლის დასასრულს, ის პაციენტები, რომლებიც აგრძელებდნენ მკურნალობას, მიეკუთვნებოდნენ თერაპიის დაახლოებით ერთი და იგივე პატერნს, იმ პირების მსგავსად, რომლებიც ხანგრძლივად იღებდნენ ასპირინს.

გულ-სისხლძარღვთა მოვლენების განვითარების შემთხვევათა სტანდარტიზებული კუმულაციური სიხშირე, ასპირინით თერაპიის უწყვეტობის ჯგუფის მიხედვით, მოცემულია სურ. 3-ზე. პაციენტებში, რომლებიც იმყოფებოდნენ ასპირინით ხანგრძლივ თერაპიაზე, უფრო ნაკლებს სიხშირით აღინიშნებოდა გულ-სისხლძარღვთა მოვლენები. პაციენტებში, რომელთაც შეწყვიტეს ასპირინის მიღება, გულ-სისხლძარღვთა მოვლენების დონე 37%-ით მაღალი იყო (ცხრ.2), რაც შეესაბამებოდა აბსოლუტური რისკის მატებას 13,5 მოვლენით 1000 ადამიანი-წელზე, რისკ ჯგუფში. სხვა სიტყვებით რომ ვთქვათ, საშუალოდ ყოველი 74 პაციენტიდან ერთის შემთხვევაში, რომელთაც შეწყვიტეს ასპირინის გამოყენება, რეგისტრირებულ იქნა დამატებითი გულ-სისხლძარღვთა მოვლენა 1 წლის განმავლობაში.

ქვეჯგუფების შემდგომმა ანალიზმა შესაძლებლობა მოგვცა გამოგვევლინა, რომ უფროსი ასაკის პაციენტებში და ანამნეზში გულ-სისხლძარღვთა დაავადებით, პატერნი „ასპირინის გარეშე“ თან ახლდა გულ-სისხლძარღვთა მოვლენების მაღალი რისკი, მაშინ როდესაც იგივე პატერნი, პერორალური ანტიკოაგულანტების ან სხვა ანტიაგრეგანტების მიღების ფონზე ასოცირდებოდა გულ-სისხლძარღვთა შედარებით დაბალი რისკით (სურ.4). საკვლევ ჯგუფში შემავალი პაციენტების დიდი ნაწილი (54%) იყენებდნენ ასპირინს მეორადი პროფილაქტიკის მიზნით. იმ პირებს შორის, რომელთაც შეწყვიტეს ასპირინის გამოყენება, ამ პრეპარატის შეწყვე-

ტა ასოცირდებოდა გულ-სისხლძარღვთა მოვლენების სიხშირის მატებასთან 46%-ით, იმ ჯგუფთან შედარებით რომლებიც აგრძელებდნენ ასპირინის მიღებას (იხ. ცხრ. 2), რაც შეესაბამებოდა აბსოლუტური რისკის მატებას 28,0 მოვლენით 1000 ადამიანი-წელზე, ანუ დამატებით გულ-სისხლძარღვთა მოვლენას ერთი წლის განმავლობაში ყოველი 36 პაციენტიდან ერთის შემთხვევაში, რომელთაც შეწყვიტეს ასპირინის მიღება. პირების 46%-ში, რომლებიც სავარაუდოდ იღებდნენ ასპირინს პირველადი პროფილაქტიკის მიზნით, მისი შეწყვეტა ასოცირდებოდა გულ-სისხლძარღვთა მოვლენების სიხშირის მატებასთან 28%-ით იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებიც აგრძელებდნენ ასპირინის მიღებას (იხ. ცხრ.2); ეს შეესაბამებოდა აბსოლუტური რისკის მატებას 6,9 მოვლენით 1000 ადამიანი - წელზე რისკის ჯგუფში, ან დამატებით გულ-სისხლძარღვთა მოვლენას ერთი წლის განმავლობაში, ყოველი 146 პაციენტიდან ერთის შემთხვევაში, რომელთაც შეწყვიტეს ასპირინის მიღება.

ასპირინის მიღება ასევე ასოცირდებოდა არაფატალურ გულ-სისხლძარღვთა მოვლენებთან. ამგვარად, არაფატალური გულ-სისხლძარღვთა მოვლენების რისკი იყო 10%-ით მეტი პაციენტებში პატერნით „ასპირინის გარეშე“, იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებიც აგრძელებდნენ აღნიშნული პრეპარატის მიღებას (იხ. ცხრ. III სტატიის ონლაინ-ვერსიის დამატება). ცენტურირებულ მონაწილეთა შორის შედეგები პერორალური ანტიკოაგულანტებით თერაპიის დასაწყისში ძირითადი მოდელების მსგავსი იყო, ამასთან გულ-სისხლძარღვთა მოვლენების განვითარების რისკი ასპირინის მიღების შეწყვეტის ფონზე 43%-ით მაღალი იყო იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებიც აგრძელებდნენ აღნიშნული პრეპარატის მიღებას (იხ. ცხრ. IV სტატიის ონლაინ-ვერსიის დამატება).

ასპირინის შეწყვეტის შემდეგ მოვლენების განვითარებამდე დროის ანალიზში ჩართული იყო 38 736 პაციენტი (40 355 - რისკის პერიოდი), რომლის განმავლობაში განვითარდა 216 გულ-სისხლძარღვთა მოვლენა.

ცხრილი 2. გულ-სისხლძარღვთა მოვლენების განვითარების რისკი ასპირინით თერაპიის უწყვეტობის პატერნების მიხედვით

მაჩვენებელი	პერიოდი „ასპირინთან ერთად“ (n=577 578)	„პრეპარატის დაგროვების“ პერიოდი (n=521 799)	პერიოდი დამატებითი დროით (n=492 074)	პერიოდი „ასპირინის გარეშე“ (n=179 548)
მთლიანი შერჩევა				
პერიოდი „ასპირინთან ერთად“	49 521	1 209 905	1	-
„პრეპარატის დაგროვების“ პერიოდი	3957	94 643	1,16	1,12–1,20
პერიოდი დამატებითი დროით	3667	84 932	1,14	1,10–1,18
პერიოდი „ასპირინის გარეშე“	5545	101 889	1,37	1,34–1,41
პირველადი პროფილაქტიკა				
პერიოდი „ასპირინთან ერთად“	14 730	564 408	1	-
„პრეპარატის დაგროვების“ პერიოდი	1202	44 966	1,13	1,07–1,20
პერიოდი დამატებითი დროით	1170	41 920	1,13	1,07–1,20
პერიოდი „ასპირინის გარეშე“	1885	57 194	1,28	1,22–1,34
მეორადი პროფილაქტიკა				
პერიოდი „ასპირინთან ერთად“	34 791	645 498	1	-
„პრეპარატის დაგროვების“ პერიოდი	2755	49 677	1,17	1,12–1,21
პერიოდი დამატებითი დროით	2497	43 012	1,15	1,10–1,20
პერიოდი „ასპირინის გარეშე“	3660	44 695	1,46	1,41–1,51

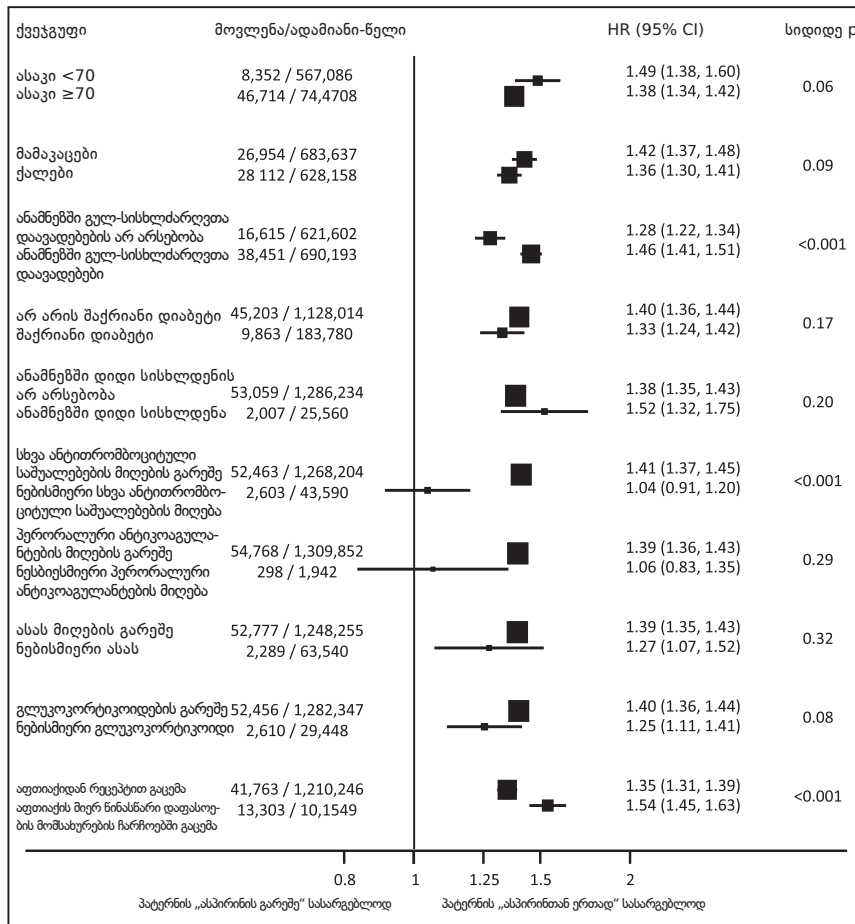
ყველა მოდელი სტანდარტიზებულია ასაკის, სქესის, შაქრიანი დიაბეტის არსებობის, ანტიაგრეგანტების მიღების, პერორალური ანტიკოაგულანტების, ასას და პერორალური გლუკოკორტიკოიდების მიხედვით. მოდელები, რომლებიც აგებულია მთლიან შერჩევაზე, ასევე სტანდარტიზებულია ანამნეზში გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების არსებობის მიხედვით.

პაციენტებში, რომლებმაც შეწყვიტეს ასპირინის გამოყენება 4 დროული მიღების პერიოდის შემდეგ, დაფიქსირდა გულ-სისხლძარღვთა მოვლენების ადრეული განვითარების რისკი, იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებიც იღებდნენ მეხუთე დროულ დოზას (სურ. 5). დროის მედიანა პირველი გულ-სისხლძარღვთა მოვლენების განვითარებამდე იმ პაციენტებში, რომელთაც არ მიუღიათ ასპირინის მეხუთე დოზა, შეადგენდა დროის მაჩვენებლის მესამედს, იმათ ჯგუფში, რომლებიც დროულად იღებდნენ პრეპარატს (დროის ფარდობა 0,31; 95% CI 0,22–0,43).

დისკუსია

მოცემული პაციენტთა მასშტაბური კოჰორტული კვლევით ნაჩვენებია იქნა, რომ ასპირინის დაბალი დოზების ხანგრძლივი მიღების შეწყვეტა ასოცირდებოდა გულ-სისხლძარღვთა მოვლენების განვითარების რისკის მომატებით >30%, რაც შესაბამისობაშია დამატებითი გულ-სისხლძარღვთა მოვლენის განვითარებას ერთი წლის განმავლობაში ყოველი 74 პაციენტიდან, რომელთაც შეწყვიტეს ასპირინის მიღება. დიდი ალბათობით, რისკის მატება დაკვირვებული იყო პაციენტების მიერ ასპირინის მიღების შეწყვეტის მომენტთან და „უსაფრთხოების პერიოდის“ არარსებობასთან. მოცემულ შერჩევიდან კვლევაში ჩართვამდე იმ პაციენტების მხოლოდ ნაწილი იქნა ჰოსპიტალიზებული გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების გამო, რომლებიც იღებდნენ ასპირინს დაბალი დოზებით; შერჩევის დარჩენილი ნახევრის წარმომადგენელთა უმეტესობა, სავარაუდოდ იტარებდა მკურნალობას, მაგალითად, სტენოკარდიის გამო ან ინსულტისა და წინაგულეების ფიბრილაციის პროფილაქტიკის მიზნით, ან პირველად

დი პროფილაქტიკის ჩარჩოებში. ასპირინის მიღების შეწყვეტა განსაკუთრებით საშიში აღმოჩნდა წინმსწრები გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებით, რაც აისახა დამატებითი გულ-სისხლძარღვთა მოვლენის განვითარებით ერთი წლის განმავლობაში ყოველი 36-დან ერთ პაციენტში, რომლებმაც შეწყვიტეს მეორადი პროფილაქტიკის მიზნით ასპირინის გამოყენება. ჩვენ დავადასტურეთ ასპირინის გამოყენების შეწყვეტის მაღალი საწყისი დონე, რაც გამოვლინდა წინამდებარე კვლევაში [7–11]: 5 პაციენტიდან, რომელთაც აქამდე არ მიუღიათ ასპირინი, ერთი არ იღებდა ასპირინის მეორე გაცემას, ამასთან მისი მიღების უწყვეტობის დარღვევა შეინიშნებოდა ძირითადად, აღნიშნული თერაპიის დანყების შემდეგ პირველი წლის განმავლობაში. პირიქით, იმ პირებს შორის, რომლებიც ასპირინის მეორე გაცემას იღებდნენ, მისი მიღების შეწყვეტის დონე ზომიერი იყო. ჩვენს მიერ მიღებული მონაცემების თანახმად, ასპირინის დაბალი დოზების მიღების შეწყვეტასთან ასოცირებული რისკების მატების დონე, მაქსიმალურად შესაბამისობაშია ადრე ჩატარებული კვლევებში მიღებულ ანალოგიურ მონაცემებს [1, 5]. თუმცა დღეისათვის არ არის მკაფიო მონაცემები ასპირინის მიღების შეწყვეტის შემდეგ გულ-სისხლძარღვთა მოვლენების დადგომის დროის თაობაზე. მიუხედავად იმისა, რომ ზემოთ ხსენებული კვლევების მონაცემთა ანალიზი მცირე რაოდენობით მოვლენებს ეფუძნებოდა, წინამდებარე კვლევაში რისკების მატება, როგორც ჩანს, აღინიშნა უშუალოდ ასპირინის მიღების შეწყვეტის შემდეგ. ცერებროვასკულური მოვლენების, იშემიური ეპიზოდებისა [15–17] და სიკვდილობის [16] რისკების მატება [14, 15], შეინიშნებოდა „შემთხვევა-კონტროლის“ ტი-



სურ.4. გულ-სისხლძარღვთა მოვლენების განვითარების რისკი ასპირინით თერაპიის უწყვეტობის პატერნის მიხედვით: ქვეჯგუფების ანალიზი. p სიდიდე მითითებულია ქვეჯგუფების ფაქტორების მრავალმხრივი ურთიერთქმედებისათვის, ასპირინით თერაპიის უწყვეტობის პატერნებით

პის კვლევაში [14, 16], პერიოპერაციული პერიოდის კვლევებში [15, 17], ასევე პირებში, სისხლდენით გართულებული წყლულის შემთხვევაში [18]. მითითებულ კვლევებში ასპირინის მიღების შეწყვეტის ძირითადი მიზეზები ქირურგიული ჩარევები [14–17] ან სისხლდენა [14, 18] წარმოადგენდა, რომლებიც per se შესაძლოა ასტიმულირებდეს თრომბოციტების აგრეგაციას. ერთერთ ახლახანს ჩატარებული კვლევით, რომელიც ეხებოდა პერიოპერაციულ პერიოდში ასპირინის მიღების შეწყვეტას არ შეინიშნებოდა გულ-სისხლძარღვთა მოვლენების რისკის მატება [19], მიუხედავად იმისა, რომ აღნიშნულ ნაშრომში პრეპარატის მიღება შეწყდა ქირურგიული ჩარევის ჩატარებამდე 24 საათით ადრე. უნდა აღინიშნოს, რომ წინამდებარე კვლევაში შესწავლილ იქნა ასპირინის მიღების შეწყვეტის ისეთი შემთხვევები, რომლებიც დაკავშირებული არ იყო ქირურგიულ ჩარევასთან ან ჰემორაგიულ მოვლენებთან. ექსპერიმენტულ კვლევებში გამოითქვა ვარაუდი „რიკოშეტის ფენომენის“ არსებობის თაობაზე ასპირინის მიღების შეწყვეტის შემდეგ, რომლის პათოგენეზში ჩართულია თრომბოქსანის დონის მატება [23, 24], რაც სავარაუდოდ, განაპირობებს პროთრომბოგენური ფაქტორების განვითარებას ასპირინის ძალიან დაბალი ნარჩენი კონცენტრაციის შედეგად [25]. „რიკოშეტის ფენომენის“ ფენომენის კლინიკური მნიშვნელობა შესაძლოა არსებითი იყოს პაციენტების დიდ რაოდენობის, რომლებიც იღებდნენ ასპირინს და მისი გამოყენების შეწყვეტის მაღალ დონის გამო. რაც შეეხება

პაციენტებს, რომლებიც გეგმავენ ქირურგიულ ჩარევას ან სხვა პროცედურებს, დღეისათვის არ არის ცნობილი, საფრთხის შემცველია თუ არა პაუზა ასპირინის მიღებისას 7 დღეზე მეტი ხანგრძლივობით ან ჩარევამდე 24 საათით ადრე [19]. ასევე არაფერია ნათქვამი იმის შესახებ, დადგება თუ არა „რიკოშეტის ფენომენი“ და თუ დადგება, როდის, პაციენტებში, რომლებმაც შეწყვეტეს ასპირინით მკურნალობა. მსგავსი მექანიზმების შესაძლებლობა დასტურდება მოცემულ კვლევაში დასტურდება დაკვირვებით იმის თაობაზე, რომ ასპირინით მკურნალობის შეწყვეტა არ ასოცირდება გულ-სისხლძარღვთა მოვლენებით პაციენტებში, რომლებიც დაცულნი არიან სხვა ანტირომბოციტარული საშუალებებით ან პერორალური ანტიკოაგულანტებით (იხ. სურ. 4), თუმცა ასეთ პაციენტებში, როგორც ჩანს, აღინიშნებოდა ზემოთ ხსენებული მოვლენების შედარებით მაღალი აბსოლუტური რისკი. უნდა აღინიშნოს მოცემული კვლევის რამდენიმე შეზღუდვა. მათ შორის ყველაზე მნიშვნელოვანია იმ ფაქტორების გემოქმედების რისკი, რომლებიც ამახინჯებენ შედეგებს, — ისევე, როგორც ყველა ობსერვაციულ კვლევაში. ჩვენ არ გვქონდა წვდომა სოციალურ-ეკონომიკური სტატუსის შესახებ ინფორმაციასთან; ფიზიკალური (მათ შორის არტერიული წნევის დონე) და ლაბორატორიულ კვლევებთან (მათ შორის სისხლში ლიპიდების დონის განსაზღვრა); ასევე ცხოვრების წესის თავისებურებები, მაგალითად, ინფორმაცია მოწვევის სტატუსის თაობაზე. მიუხედავად ამისა, ჩვენ

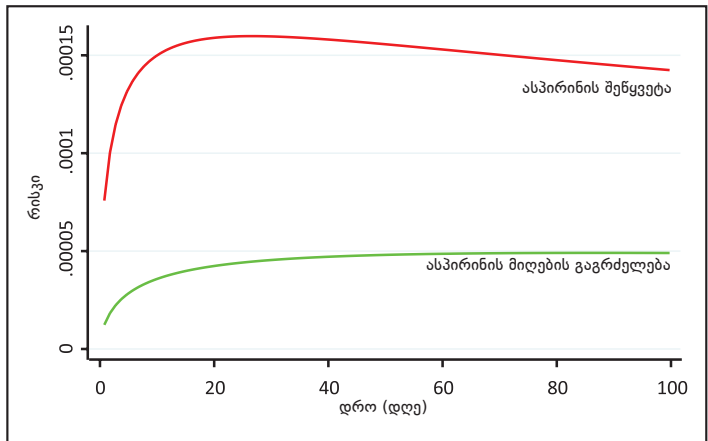
გამოვიყენეთ მიმართული აციკლური გრაფები მოდელების გამოსავლენად მინიმუმირებული სისტემური შეცდომებით, ასევე ჩავრთეთ მხოლოდ ის პაციენტები, რომლებიც კვალიფიცირებულ იქნა, როგორც პირები, რომლებიც იღებდნენ ასპირინს ხანგრძლივი დროის განმავლობაში. უფრო მეტიც, ნებისმიერი ცდომილება „ჩვენებით“, დიდი ალბათობით, მიდრეკილია „ნულოვანი“ შედეგისადმი; ეს გულისხმობს, რომ პირები გულ-სისხლძარღვთა მოვლენების მაღალი რისკით, დიდი ალბათობით იქნებიან ის პირები, რომლებიც შეწყვეტენ ასპირინით თერაპიას. არსებობს ასევე „შექცევადი მიზეზობრიობის“ რისკი, რაც გულისხმობს, რომ ტერმინალურ მდგომარეობაში მყოფი პაციენტები, წყვეტენ ასპირინის მიღებას და ნებისმიერ შემთხვევაში იღუპებიან. ასოციაციური კავშირები ასპირინის შეწყვეტასა და მეორადი არაფატალური გულ-სისხლძარღვთა მოვლენებს შორის, მსგავსი ტენდენციით გამოირჩევა, თუმცა შედარებით სუსტი, რაც შესაძლოა ადასტურებდეს „შექცევადი მიზეზობრიობის“ არსებობას, ასპირინის დამცავ ეფექტს ფატალურ მოვლენებთან მიმართებაში, ან დაბალი სტატისტიკური სიძლიერის თაობაზე მონაცემთა ანალიზის მითითებული სახეების ჩარჩოებში. მოდელების შედეგები, პერორალური ანტიკოაგულანტებით თერაპიის დაწყების დროის მიხედვით ცენზურირებული, შესაბამისობაში იყო კვლევების ძირითად შედეგებთან, რაც ადასტურებს „შექცევადი მიზეზობრიობის“ დაბალ რისკს, პაციენტებთან მიმართებაში, რომლებმაც შეწყვიტეს ასპირინის მიღება, პერორალური ანტიკოაგულანტებით თერაპიაზე გადასვლისა და რისკის შედარებით მაღალ დონეში გადასვლის გამო. მნიშვნელოვან შეზღუდვას წარმოადგენდა უზუსტობა შემოქმედების სტატუსის განსაზღვრაში, რაც შესაძლოა ასევე გამოიწვიოს ცდომილება „ნულოვანი ჰიპოთეზის“ მხარეს. ეს დასტურდება შედეგებით, რომელიც მიღებულია პაციენტების იმ ჯგუფის შესწავლიდან, რომლებიც იღებდნენ პრეპარატებს, აფთიაქის მიერ წინასწარი დაფასოების მომსახურების ჩარჩოებში, რომელთათვისაც შემოქმედების სტატუსი განისაზღვრებოდა საკმარისად ზუსტად. ამ პაციენტებში აღინიშნებოდა მკაფიო მონაცემები ასპირინის მიღების შეწყვეტის შედარებით მაღალი რისკის თაობაზე, იმ პირებთან შედარებით, რომლებიც დამოუკიდებლად იღებდნენ პრეპარატის მორიგ გაცემას. ამგვარად, ჭეშმარიტი ეფექტი, უფრო გამოხატულია ვიდრე შესწავლილი ძირითადი ეფექტი. კიდევ ერთ შეზღუდვას წარმოადგენდა დინამიური დაკვირვების დასრულება 2009 წ., რაც მოიაზრებს ასპირინით გამოყენების პატერნების შესახებ შედარებით ახალი ინფორმაციის არარსებობას, თუმცა ამავე დროს, თავიდან გვაცილებს „კოჰორტის ეფექტების“ შედეგების ცდომილებას, რამდენადაც რეკომენდაციები ასპირინით მიღების თაობაზე უცვლელი იყო დაკვირვების მთელი პერიოდის განმავლობაში.

კვლევის ძლიერი მხარეებიდან აუცილებლად უნდა აღინიშნოს შემდეგი: თანამედროვე მასშტაბური შერჩევის მონაცემთა ანალიზი, რომელიც მიღებული 60 000-ზე მეტი გულ-სისხლძარღვთა მოვლენიდან, გამოწერილი პრეპარატების რეგისტრის უნივერსალური მოცვა, და აქედან გამომდინარე ყველა იმ პირის ჩართვა,

რომლებიც ხანგრძლივად იღებდნენ ასპირინს, მთელი სახელმწიფოს მასშტაბით; მაღალი სიმუსტის მქონე რეგისტრის უნივერსალური მოცვა [21] კლინიკური შედეგების შესწავლისათვის; ასევე დინამიური დაკვირვებიდან გამორიცხვის მინიმალური დონე.

დასკვნა

პაციენტებში, რომლებიც ხანგრძლივად იღებდნენ ასპირინს დაბალი დოზებით, მისი შეწყვეტა (დიდი ქირურგიული ჩარევებისა და სისხლდენების შემთხვევების გარდა) ასოცირდება გულ-სისხლძარღვთა მოვლენების განვითარების რისკის 30%-ზე მეტი მატებით. ამასთან რისკი იზრდება პრეპარატის შეწყვეტიდან მაშინვე. ჩვენს მიერ მიღებული შედეგებმა შესაძლოა დახმარება გაუწიოს ოფიციალურ პირებს, ფოკუსირება მოახდინონ მარტივ ღონისძიებებზე, რომლებიც მიმართულია ისეთი იაფი პრეპარატების მიღების უწყვეტობის შენარჩუნებისაკენ, როგორიცაა ასპირინი, რამაც მნიშვნელოვანი სარგებელი შეიძლება მოუტანოს საზოგადოებრივ ჯანმრთელობას.



სურ.5. დრო გულ-სისხლძარღვთა მოვლენების განვითარებამდე ასპირინის შეწყვეტის შემდეგ (წითელი ხაზი), იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებიც აგრძელებდნენ ასპირინის მიღებას (მწვანე ხაზი) პრეპარატის 4 დროული გაცემის მიღების შემდეგ. პარამეტრული რეგრესიული მოდელები ლოგ-ნორმალური პარამეტრიზაციით და მონაწილეთა მსგავსების საერთო მონაცვლადობის გათვალისწინებით. მოდელები სტანდარტიზებულია საწყისი ნიშნების მიხედვით (ასაკი, სქესი და შაქრიანი დიაბეტის არსებობა), ასევე მაჩვენებლების მიხედვით, რომელიც კორექტირებულია დროის მიხედვით (გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების არსებობა, ანტითრომბოციტარული საშუალებების ან პერორალური ანტიკოაგულანტების, ასას ან პერორალური გლუკოკორტიკოიდების მიღება).

ინფორმაცია დაფინანსების წყაროების, ინტერესთა კონფლიქტის შესახებ მოცემულია სტატიის ონლაინ ვერსიაში.

ლიტერატურის ჩამონათვალი იწყება რედაქციაში (25 წყარო)

Amaryl[®] M
glimpiride/metformin

ამარილი მ
გლიმპირიდი/მეტფორმინი

**გაუმჯობესებული კომბინირებული პრეპარატი
ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტის სამკურნალოდ**



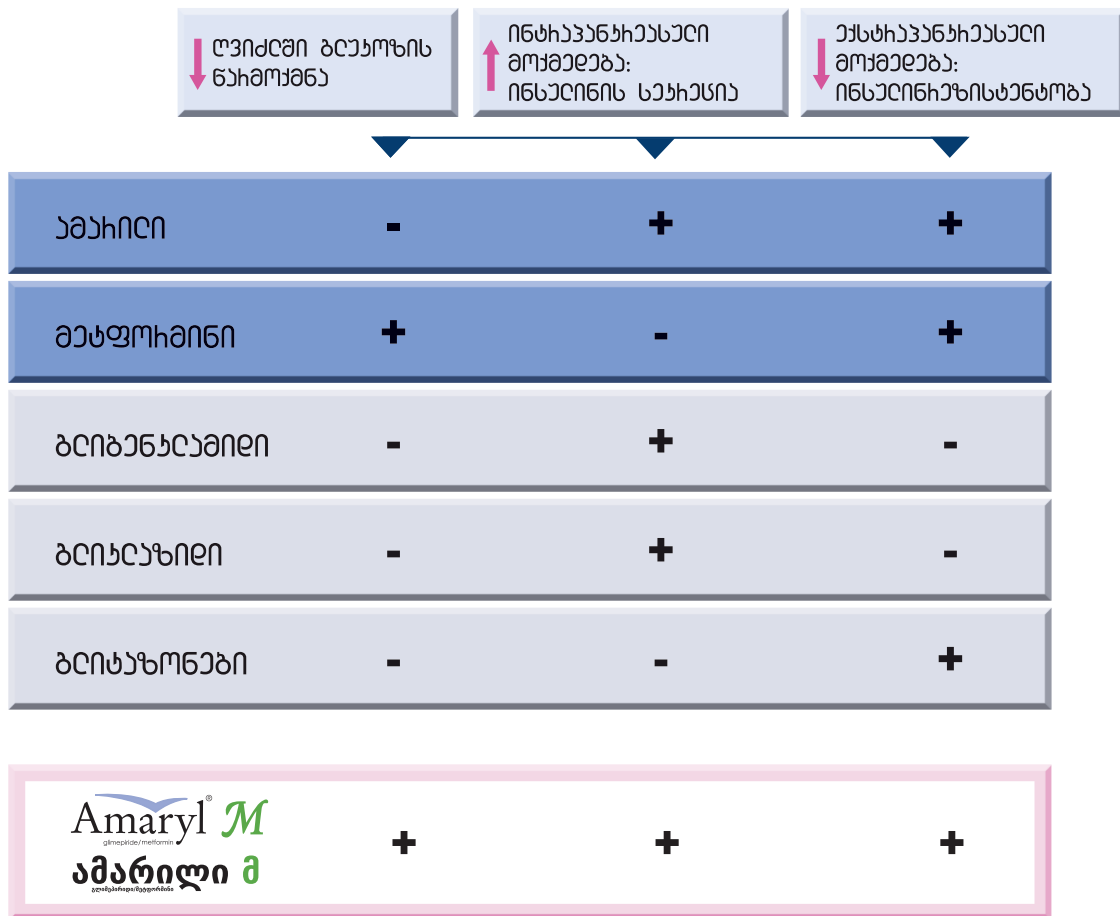
SACAW.GLME.17.03.0084

ძალა ერთობაშია

გამოყენებისას გაეცანით ინსტრუქციას, გვერდითი მოვლენების შესახებ დეტალური ინფორმაციის მისაღებად მიმართეთ ექიმს.

SANOI DIABETES
სანოფი დიაბეტი

ბიოქიმიური მონიტორინგით ხომოხს ინსულინის
 დაუწყებლობის, ასევე ინსულინის რეზისტენტობის აღმოფხვრებად¹



ამარილისა და მეტფორმინის უნიკალური თვისებების
 მოქმედების შედეგად ზრდადებით ამარილი მ
 ნაბრუნებას უზრუნველყოფს ზრდადებით მოთხოვნებზე²

გამოყენებისას გაეცანით ინსტრუქციას, გვერდითი მოვლენების
 შესახებ დეტალური ინფორმაციის მისაღებად მიმართეთ ექიმს.

1. Henry. Endocrinol Metab Clin. 1997;26:553-573; Gitlin, et al. Ann Intern Med. 1998;129:36-38; Neuschwander-Tetri, et al. Ann Intern Med. 1998;129:38-41; Goldberg, et al. Diabetes Care 21:1897-1903, 1998. Medical Management of Type 2 Diabetes. 4th ed. Alexandria, Va: American Diabetes Association; 1998:1-139; Fonseca, et al. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83:3169-3176; Bell & Hadden. Endocrinol Metab Clin. 1997;26:523-537 De Fronzo, et al. N Engl J Med. 1995;333:541-549.
 2. Krentz AJ and Bailey Antidiabetic agents : Current Role on Type 2 diabetes Mellitus. Drugs 2006;65(3):385-411.

ოსტეოართროზის სტრუქტურულ-მოდულირებადი თერაპია: მითი თუ რეალობა?

ნაწილი 1

თ. ჩურსინა, მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატი, ბუკოვინსკის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ჩერნოვიცი, უკრაინა

T. Chursina

ოსტეოართროზი (ოა) - დაავადებაა ჯგუფია, რომელიც მიმდინარეობს ერთი ტიპის ბიოქიმიური და კლინიკური გამოვლინებებით სახსრების ყველა კომპონენტის დაზიანების შედეგად (როგორც ჰიალინური ხრტილის პროგრესირებადი დაკარგვითა და სუბქონდრალური ძვლის პათოლოგიური რემოდელირებით, ისე სინოვიალური გარსის, კაფსულის, იოგებისა და სახსრის კუნთების დაზიანებით). ტკივილის სინდრომი ოსტეოართროზის დროს წარმოადგენს სამედიცინო დახმარებისადმი მიმართვიანობის ერთერთ ყველაზე ხშირ მიზეზს, ხოლო სახსრის ფუნქციური დარღვევები აღნიშნული დაავადების დროს შესაძლოა გახდეს დროებითი და მდგრადი შრომისუნარიანობის დაკარგვის მიზეზი. ოსტეოართროზით დაავადებული პაციენტების მკურნალობა ხშირ შემთხვევაში რთულ ამოცანას წარმოადგენს. ამიტომაც მკურნალობის ნებისმიერი მიდგომის შესწავლა ინვესტს ინტერესს. ოსტეოართროზის მკურნალობასთან დაკავშირებული სადაო საკითხებიდან ერთერთს წარმოადგენს პრეპარატების გამოყენება, რომელთაც გააჩნიათ სიმპტომო-მოდულირებადი მოქმედება - შენელებული მოქმედების სიმპტომური პრეპარატები (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis, SYSADOA). აღნიშნული ჯგუფის პრეპარატები უსაფრთხოების კარგი პროფილით გამოირჩევა და მათი გამოყენება შესაძლებლობას იძლევა შემცირდეს არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებების დღიური მოთხოვნა. მიუხედავად ამისა, SYSADOA ეფექტურობის თაობაზე დისკუსია გრძელდება.

როგორია ოსტეოართროზის შესახებ თანამედროვე წარმოდგენები?

ოსტეოართროზი - სახსრების ყველაზე გავრცელებული დაავადებაა, რომელიც წარმოადგენს უფროსი ასაკის პირების ინვალიდობის ერთერთ ძირითად მიზეზს. ოსტეოართროზის გავრცელება იზრდება ასაკთან ერთად: 45-დან 64 წლამდე მოსახლეობის 30%-დან იზრდება 70%-მდე, 65 წელზე ზევით ასაკის მოსახლეობაში. აღნიშნული პრობლემა ხშირია ქალბატონებში (მამაკაცთა და ქალთა თანაფარდობა მთლიანობაში შეადგენს 1:3) [1, 2].

აღნიშნული დაავადების თანამედროვე პარადიგმების ძირითადი დებულებები:

- ოა - ეს არ არის სახსრის ხრტილის უბრალო ასაკობრივი მექანიკური „გამოფიტვა“;
- ოა - სახსრების დაავადებაა ჰეტეროგენული ჯგუფია, რომელიც პათომორფოლოგიურად ხასიათდება სახსრის ხრტილის ფოკალური რღვევით, სუბქონდრალური ძვლის ცვლილებებით (მათ შორის მოტეხილობების და კისტების წარმოქმნა) და ოსტეოციტების წარმოქმნა, ასევე სახსრის სხვა კომპონენტების თანხმლები დაზიანებით (სინოვიალური გარსი, იოგები, კაფსულა და პერიარტიკულარული კუნთები) [3, 4, 8];
- ოა - ეს არის დაავადება, რომლის პათოგენეზის ძირითად რგოლს წარმოადგენს სახსრის ქსოვილის დეგენერაციული პროცესები, სინოვიალური გარსის ანთება და სახსრის ხრტილის პათოლო-

გიური პროცესები. უცხოურ ლიტერატურაში ჩვენთვის ჩვეული ტერმინის „ოსტეოართროზის“ ნაცვლად გამოიყენება „ოსტეოართროზი“, რომელიც მეტად უსვავს ხაზს დაავადების განვითარებასა და პროგრესირებაში ანთებითი კომპონენტის მნიშვნელოვან როლს [4, 5, 9, 25].

სახსრის ხრტილის რა ტიპის პისტოლოგიური, ბიოქიმიური და პათოლოგიური ცვლილებები ვითარდება ასაკთან ერთად?

ოსტეოართროზს, როგორც მულტიფაქტორულ დაავადებას, ქრონიკული სტაბილურად პროგრესირებადი მიმდინარეობით საფუძვლად უდევს ანაბოლურ და კატაბოლურ პროცესებს შორის წონასწორობის დარღვევა უპირველესად სინოვიალური სახსრების ჰიალინურ ხრტილში [6].

ხრტილოვანი ქსოვილი შედგება ქონდროციტებისაგან (ხრტილოვანი უჯრედებისაგან) და ხრტილოვანი მატრიქსისგან. ხრტილოვანი ქსოვილის ქიმიური შემადგენლობა უჯრედების სიმწირესთან დაკავშირებით პრაქტიკულად მთლიანად განისაზღვრება ხრტილოვანი მატრიქსით (უჯრედშორისი ნივთიერება).

ხრტილოვანი ქსოვილი მდიდარია წყლით (>70%). მშრალი მასა შეადგენს დაახლოებით 30%-ს, მასში 50% კოლაგენია. ნორმალურ ჰიალინურ ხრტილში მისთვის სპეციფიური II ტიპის კოლაგენი შეადგენს ძირითად მასას [23, 24].

ხრტილოვანი ქსოვილის სხვა კომპონენტები წარმოდგენილია გლიკოზამინოგლიკანებით, რომელთა ჯამური შემადგენლობა ემბრიონალურ პერიოდში მშრალი მასის 25%-ს შეადგენს, შემდგომ ასაკის მატებასთან ერთად მცირდება და ხანდაზმულ ასაკში 14%-მდე ჩამოდის. გლიკოზამინოგლიკანების მოლეკულები - ჰექსურონის მჟავასა და ამინოსაქარიდების (გალაქტოზამინი და გლუკოზამინი) განმეორებადი დიმერებია. გლიკოზამინოგლიკანების სინთეზში მონაწილეობას ღებულობს მაღალსუბსტრატული ენზიმების ოჯახი, რომლის დროსაც სულფატაზასა და გოგირდმჟავას (ფოსფორდენოზინფოსფატსულფატაზა) ნარჩენის აქტიური ფორმის მონაწილეობით მიმდინარეობს გლიკოზამინოგლიკანების სულფატირება. სულფატირებული გლიკოზამინოგლიკანები - ქონდროიტინსულფატი და კერატანსულფატი - უკავშირდება ე.წ. ძირითად ცილას და წარმოქმნის პროტეოგლიკანის მაცრომოლეკულას (პროტეინპოლისაქარიდი, ქონდრომუკოპროტეინი) [7].

ხრტილოვანი ქსოვილის თავისებურებას წარმოადგენს ის, რომ პროტეოგლიკანები ერთდება ჰიალურონის მჟავას დახმარებით. პროტეოგლიკანების აგრეგატები შეკავშირებულ მდგომარეობაში აკავებს ხრტილოვან ქსოვილში წყალსა და ელექტროლიტების ხსნარს, ოსმოსური ეფექტის წყალობით ხელს უწყობს კოლაგენის ჩონჩხის გასწორებულ მდგომარეობაში შენარჩუნებას და უზრუნველყოფს ნივთიერებათა დიფუზიას ხრტილოვან ქსოვილში, რომელსაც არ გააჩნია სისხლძარღვები. გლიკოზამინოგლიკანები და პროტეოგლიკანები ფიზიოლოგიურად მდებარეობს მუდმივი თვითგანახლების პროცესში. მაგალითისათვის, ქონდროიტინსულფატის სიცოცხლის ხანგრძლივობა არ აღემატება 9 დღეს. ეს ნიშნავს, რომ ლიზოსომებში მიმდინარეობს გლიკოზამინოგლიკანებისა და პროტეოგლიკანების დაშლა, რაც აწონასწორებს ამ შენაერთების მუდმივ სინთეზს [7].

ხრტილოვანი ქსოვილის მეტაბოლიზმის რეგულაცია მიმდინარეობს მექანიკური დატვირთვის, ნერვული და ჰორმონული ფაქტორების ზემოქმედების ქვეშ. ხრტილოვან ქსოვილს გააჩნია შექცევადი დეფორმაციის უნარი მნიშვნელოვანი მექანიკური დატვირთვის პირობებში. პერიოდული ზეწოლა და დატვირთვის შესუსტება ხრტილოვან ქსოვილზე წარმოადგენს მუდმივად მოქმედ ფაქტორებს წყალში გახსნილი საკვები ნივთიერებების, მეტაბოლიზმის პროდუქტებისა და ჰორმონო-ჰუმორალური რეგულატორების დიფუზიისათვის, ხრტილსაზრდელას კაპილარებიდან, რომელსაც გააჩნია რეცეპტორები და ეფექტორები, ან სახსრის სინოვიალური სითხიდან. გარდა ამისა, ქონდროციტებს გააჩნიათ ციტოქინეტიკური სისხლში მოციკულირე მთელი რიგი ჰორმონების მიმართ, - სომატოტროპული ჰორმონი, თიროქსინი, ინსულინი, გლუკოკორტიკოიდები, ესტროგენები და სხვა. ქონდროციტების რეაქტიულობა მათი მოქმედებისათვის დამოკიდებულია როგორც ორგანიზმის ენდოკრინული სტატუსის მდგომარეობაზე (ნორმა, ჰორმონების დეფიციტი ან სიჭარბე), ისე თვით ხრტილოვანი უჯრედების სტრუქტურულ-

ლ-ფუნქციურ მდგომარეობაზე [7, 40].

დღეისათვის სარწმუნოდ დადგენილია, რომ სახსრებში პათოლოგიური პროცესების განვითარების მექანიზმებში მნიშვნელოვან როლს თამაშობს უჯრედგარე მატრიქსის კომპონენტები (გლიკოზამინოგლიკანები, პროტეოგლიკანები, კოლაგენის ცილები). უჯრედგარე მატრიქსი განსაზღვრავს არა მხოლოდ ქსოვილების მექანიკურ და ფიზიკურ თვისებებს, არამედ არეგულირებს მასში ჩართულ ან მასთან მომიჯნავე უჯრედების მეტაბოლურ აქტივობას. ნივთიერებათა ცვლა საკმაოდ ინტენსიურია ზრდის პერიოდში, განსაკუთრებით ეპიფიზარულ ხრტილში, თუმცა შემდეგ მკვეთრად ნელდება და მომწიფებული ხრტილოვანი ქსოვილი ხასიათდება გამობატული მეტაბოლური ინერტულობით [13, 14].

ორგანიზმის დაბერების პროცესში ხრტილოვან ქსოვილში ქვეითდება პროტეოგლიკანების კონცენტრაცია, და შესაბამისად ჰიდრატირებული მატრიქსის ხარისხი. ქონდროციტებში გროვდება გლიკოგენი და ლიპიდები, მცირდება გოლჯის კომპლექსისა და ენდოპლაზმური ბადის კომპლექსის ზომები, ასევე მიტოქონდრიების რიცხვი. უჯრედები განიცდის ვაკუოლიზაციას და ილუპება, ხოლო ლაკუნები ივსება ძირითადი ნივთიერებით. მატრიქსში გროვდება კალციუმის მარილები და მცირდება წყლის შემცველობა, რაც იწვევს ხრტილოვანი ქსოვილის ელასტოინამიურობის თვისების დაკარგვას [35].

ოსტეოართრიტის განვითარებისას ნივთიერებათა ცვლისა და ქონდროციტების აქტივობის დარღვევის შედეგად ჩქარდება გლიკოზამინოგლიკანების სინთეზის პროგრესირებადი დაქვეითება, მცირდება ქონდროიტინ სულფატისა და პროტეოგლიკანების შემცველობა [31, 32]. მცირდება II ტიპის კოლაგენის სინთეზი და იზრდება I, III, X ტიპის კოლაგენის სინთეზი. ქონდროციტების კომპენსატორული აქტივაცია განაპირობებს ანთების საწინააღმდეგო ციტოკინების ექსპრესიის ზრდას (ინტერლეიკინი 1, 6, სიმსივნის ზრდის ფაქტორი-α, II ტიპის ციკლოოქსიგენაზა, აზოტის ოქსიდი), კატაბოლური აქტივობის გაძლიერებას, რასაც თან ახლავს სახსრის სხვადასხვა სტრუქტურულ ერთეულებში ანთებით-დეგენერაციული პროცესებისა და ქონდროციტების აპოპტოზის განვითარება და გაძლიერება [28-30]. ზემოთ ხსენებული ციტოკინები დიდი რაოდენობით აღინიშნება ოსტეოართრიტით დაავადებული პაციენტების სინოვიალურ სითხეში [21, 22]. სახსრის ხრტილის დეგრადაციაში მნიშვნელოვან როლს თამაშობს მატრიქსის მეტალოპროტეაზები, რომლის ძირითად სამიზნეს წარმოადგენს ექსტრაცელულური მატრიქსის სტრუქტურული კომპონენტები (პროტეოგლიკანები და II ტიპის კოლაგენი) [26, 27, 34]. კოლაგენოლიზური მატრიქსული მეტალოპროტეაზები გავლენას ახდენენ სუბქონდრიალური ძვლის უჯრედების ფუნქციურ აქტივობაზეც, აღრმავებს რა ოსტეოკლასტურ რეზორბციას. T-ჰელპერების ფუნქციის ზრდა და აუტოიმუნური პროცესების განვითარებას თან ახლავს სინოვიის სპეციფიური აუტოანტიგენების, აუტოანტის-ხეულებისა და იმუნური კომპლექსების გამოჩენა (შე-

ცვლილი პროტეოგლიკანები), ხრტილის შემდგომი დაზიანებით [38].

რა ძირითადი პათომორფოლოგიური ცვლილებები აღინიშნება სახსრებში ოსტეოართროზის დროს?

ოსტეოართროზის დროს განვითარებული პათოლოგიური ცვლილებები ხასიათდება ხრტილის დეგენერაციითა და ჭარბი ძვლოვანი ქსოვილის ჩამოყალიბებით სახსრის კიდეებზე, კაფსულური ფიბროზით. ზემოთ ხსენებული ციტოკინების, ფერმენტების, თავისუფალი რადიკალებისა და მატრიქსის დაშლის პროდუქტების ურთიერთქმედების რთული ქსელი განაპირობებს ხრტილში პროტეოგლიკანების შემცველობის შემცირებას (მოლეკულური დონე), მატრიქსის არქიტექტონიკის რღვევას (მაკრომოლეკულური დონე), მიკრონახეთქების წარმოქმნას (მიკროსკოპული დონე) და ხრტილის დეფექტებს (მაკროსკოპული დონე) [33].

როდესაც ხრტილოვანი ქსოვილის სინთეზს აჭარბებს რღვევის პროცესები (პროტეოგლიკანების დაშლა ფერმენტების ზემოქმედებით, რომელიც დაშლილი უჯრედებიდან გამოთავისუფლდება), მიმდინარეობს სახსრის ხრტილის დარბილება, გამოფიტვა და გაქრობა მაქსიმალური ზეწოლის ზონიდან. ამორტიზაციის არარსებობა სახსრის ზედაპირზე ზეწოლისას იწვევს მის გამკვრივებას (სუბქონდრიალური ოსტეოსკლეროზი) იშემიის, სკლეროზის უბნების წარმოქმნით, ხოლო ქვეშემდებარე ძვალში სინოვიალური სითხის შეღწევა სიმძიმის ძალის ზემოქმედების შედეგად - სუბქონდრალური კისტების წარმოქმნას. ამავდროულად ეპიფიზების სასახსრე ზედაპირის კიდეებზე ხრტილი კომპენსატორულად იზრდება, შემდეგ მიმდინარეობს გაძვლება - წარმოქმნება ოსტეოფიტები. სახსრის ღრუში ხრტილის ფრაგმენტების წარჩენები, ლეიკოციტების მიერ ფაგოციტირებული, ციტოკინების ლიზოსომური ფერმენტების გამოთავისუფლებით, განაპირობებს პერიოდულად სინოვიტს, ხოლო რეციდივების შემთხვევაში - სინოვიისა და სახსრის კაფსულის ფიბროზს [5, 36]. პათოლოგიური ცვლილებების რიგი განსაკუთრებული ადგილი უკავია სუბქონდრულ ძვალს. ზოგიერთი ავტორის აზრით, სუბქონდრული ოსტეოსკლეროზი ვითარდება ოსტეოართროზის სანყის სტადიაზე, და სუბქონდრული ძვლის ცვლილებები დამოუკიდებელ პრედიქტორს წარმოადგენს ოსტეოართროზის პროგრესირებისათვის [39].

აღნიშნული ცვლილებები რეგისტრირდება რენტგენოლოგიური გამოკვლევით, რომლის დროსაც ვლინდება ოსტეოართროზისათვის დამახასიათებელი ნიშნები - სასახსრე ნაპრალის შევიწროება, ოსტეოფიტოზი, სუბქონდრული სკლეროზი, კისტების წარმოქმნა და ძვლოვანი კონტურის არაერთგვაროვნება. ოსტეოართ-

როზის რენტგენოლოგიური ნიშნები აღმოჩენილია 65 წელს გადაცილებული პირების 50-80%-ში. ზრდასრული მოსახლეობის დაახლოებით 2-3%-ში აღინიშნება ოსტეოართროზის კლინიკური გამოვლინება - ტკივილი და შეზოგადობა სახსრებში, მათი დეფორმაცია (სახსრების ზომების ზრდა, კუნთების პერიარტიკულარული ატროფია) და ფუნქციის დაკარგვა (სახსარში მოძრაობის შეზღუდვა). ტკივილი ძლიერდება ფიზიკური დატვირთვისას და სუსტდება მოსვენებულ მდგომარეობაში. შეზღუდვა (ასეთის არსებობის შემთხვევაში) ხანმოკლეა (დილის პერიოდში არაუმეტეს 30 წუთისა), შესაძლოა აღინიშნებოდეს სახსრის იმობილიზაციის პერიოდების შემდეგ. მყესოვანი-იოგოვანი აპარატის შესუსტება შესაძლოა გახდეს სახსრის არასტაბილობის მიზეზი [5, 19, 20].

როგორია ოსტეოართროზის განვითარების ფაქტორები?

გამოყოფენ ოსტეოართროზის ორ ძირითად ფორმას: პირველადი (იდიოპათიური) და მეორადი, რომელიც ვითარდება სხვადასხვა დაავადების ფონზე. ასაკობრივ დეგენერაციულ პროცესებს, სახსრის ხრტილის სწრაფ და ადრეულ „დაბერებას“ აჩქარებს სხვადასხვა ეტიოლოგიური ფაქტორები [5, 15-18, 37]:

- გარეგანი:
 - სახსრის ფუნქციური გადატვირთვა (პროფესიული საყოფაცხოვრებო, სპორტული);
 - სახსრების ჰიპერმოთილობა;
 - არაბალანსირებული კვება; ინტოქსიკაცია და პროფესიული მავნე ფაქტორები (ნიტრატები, მძიმე მეტალის მარილები, ჰერბიციდები და სხვა);
 - ალკოჰოლის ბოროტად მოხმარება და ინტოქსიკაცია;
 - გადატანილი ვირუსული ინფექციები
- შინაგანი:
 - საყრდენ-მამოძრავებელი აპარატის ანატომიური დეფექტები და სტატიკის დარღვევა, რაც განაპირობებს სახსრის ზედაპირის კონგრუენტულობის ცვლილებას (ბრტყელოვანიანობა, დისპლაზია, genu varum, genu valgum, ხერხემლის სქოლიოზი);
 - სხეულის ჭარბი მასა; ენდოკრინული დარღვევები;
 - ზოგადი და ადგილობრივი სისხლის მიმოქცევის დარღვევები;
 - თანმხლები ქრონიკული დაავადებები, მათ შორის წინმსწრები ართროტი).

ლიტერატურის ჩამონათვალი ინახება რედაქციაში (40 წყარო)

დასასრული შემდეგ ნომერში

ეფექტურობის შესაბამისი მტკიცებითი ბაზა, როგორც აუსცილებელი პირობა პრეპარატის კლინიკური პრაქტიკის გაიდლაინებში ჩართვისათვის, რამდენიმე ტრადიციული მედიკამენტისა და ბიორეგულაციური თვისებების მქონე პრეპარატების მაგალითზე

ნატალია სიდოროვა, პროფესორი **ბესიკ შამუგია**, მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი, უკრაინის სამხედრო-სამედიცინო აკადემია, კიევი, უკრაინა
N. Sydorova, B. Shamugiia



რეზიუმე

სამედიცინო მეცნიერება მუდმივად განვითარების პროცესშია. შესაბამისად, რეგულარულად ჩნდება აუსცილებლობა, განახლდეს სამკურნალო პრეპარატების გამოყენების ჩვენებები/უკუჩვენებები, ასევე მათი გამოყენების ინსტრუქცია. როგორც წესი, ახალი რეკომენდაციების შემუშავება სამკურნალო საშუალების კლინიკურ გამოყენებასთან დაკავშირებით და კლინიკურ გაიდლაინებში ცვლილებების შეტანა ხორციელდება მაღალი დონის კლინიკური კვლევებისა და სისტემური მიმოხილვის საფუძველზე. რაც უფრო დამატარებელია სამკურნალო საშუალების მოქმედების, ეფექტურობისა და უსაფრთხოების შესახებ მონაცემები, მით უფრო მაღალია პაციენტებისა და ექიმების ნდობა მოცემული პრეპარატით მკურნალობისადმი და შესაბამისად, მით მეტია პრეპარატის ჩართვის ალბათობა კლინიკური პრაქტიკის გაიდლაინში, ან მის სასარგებლოდ გაცემულ რეკომენდაციებში, ავტორიტეტული ექსპერტების მხრიდან. თუმცა, მსგავსი რეკომენდაციების პრაქტიკაში დანერგვის მხრივ, გადამწყვეტ როლს სწორედ ექსპერტთა მოსაზრებები ასრულებს, რაც ეფუძნება სამკურნალო საშუალების შესახებ სხვადასხვა მონაცემებს. წინამდებარე მიმოხილვის საგანს წარმოადგენს პრობლემის კრიტიკული განხილვა ძირითადი კლინიკური გაიდლაინებისა და რეკომენდაციების საფუძველზე. მომდევნო სტატიებში წარმოდგენილია მტკიცებულებითი ბაზისა და კლინიკური კვლევების ხარისხის მიმოხილვა, რომელიც ჩატარდა ბიორეგულაციური თერაპიის პრეპარატებით, ტრაუმელი S (Traumeel S) და ვერტიგოჰეელის (Vertigoheel) მაგალითზე, შედეგების მტკიცებულებების შედარებითი დონის დემონსტრაციის მიზნით.

საკვანძო სიტყვები:

მტკიცებითი მედიცინა, გაიდლაინების შემუშავება, ექსპერტთა მოსაზრებები, მტკიცებულებების დონე, რეკომენდაციის კლასი

შენიშვნა

ავტორი მადლობას უხდის კომპანიას „ბიოლოგიშე ჰაილმიტელ ჰეელ გმბჰ“ (Biologische Heilmittel Heel GmbH) (გერმანია) მოცემული მიმოხილვის შექმნაში მხარდაჭერისათვის. კომპანიას „ბიოლოგიშე ჰეილმიტელ ჰეელ გმბჰ“-ს (Biologische Heilmittel Heel GmbH) არანაირი გავლენა არ მოუხდენია ავტორების გადანყვეტილებაზე მოცემული მიმოხილვის მომზადებასთან, ან მის შინაარსთან მიმართებით.

შესავალი

ნებისმიერი მეცნიერება მუდმივად ვითარდება და მედიცინა, მოცემულ შემთხვევაში, გამონაკლისს არ წარმოადგენს. პათოფიზიოლოგიური პროცესები კიდევ უფრო გასაგები ხდება ჩვენთვის, ჩნდება ახალი მონაცემები სამკურნალო პრეპარატების ეფექტურობისა და უსაფრთხოების შესახებ. შესაბამისად, პერიოდულად ჩნდება ჩვენებების/უკუჩვენებების, ასევე სამკურნალო პრეპარატების გამოყენების თავისებურებების აქტუალიზაციის

აუსცილებლობა. რეკომენდაციების შემუშავების საფუძველს წარმოადგენს სამკურნალო საშუალების მოქმედების, ეფექტურობისა და უსაფრთხოების მტკიცებითი ბაზა. რაც უფრო დამატარებელია გამოვლენილი მტკიცებულებები, მით მეტია ექსპერტთა ნდობა და მაღალია რეკომენდაციის კლასი. თუმცა, ნაწილობრივ, რაიმე სახის რეკომენდაციასთან მიმართებით გადანყვეტილება, დიდწილად, დამოკიდებულია ექსპერტთა მოსაზრებაზე, ვიდრე მოცემული პრეპარატის შესახებ არსებულ

მტკიცებულებით ბაზაზე. თუმცა, რანდომიზებული კლინიკური კვლევების შედეგები გამოიყენება არგუმენტაციის სახით, პროდუქტის ბაზარზე დამკვიდრებისათვის, არ შეიძლება „უარყოფითი“, ან „ნეიტრალური“ შედეგების მქონე კვლევების იგნორირება, რამდენადაც ასეთი კვლევის მონაცემები გვეხმარება თავიდან ავიცილოთ არასასურველი მკურნალობა და დავიცვათ პაციენტები უარყოფითი შემოქმედებისაგან, რაც, ზოგ შემთხვევაში, აჭარბებს პრეპარატის სარგებელს. არცთუ იშვიათია შემთხვევები, როდესაც საგულდაგულოდ ჩატარებული რანდომიზებული კლინიკური კვლევები, მეტაანალიზისა და სისტემური მიმოხილვების შედეგები იმედებს გვიცრუებენ და კონკრეტულ პრეპარატთან დაკავშირებულ ილუზიებს გვიქრობენ და განაპირობებენ მათი გამოყენების შეზღუდვას. მაგ. კარდიოლოგიაში, მსგავსი ბედი ეწია ერთბაშად რამდენიმე პრეპარატს, რომლებზეც დიდ იმედებს ამყარებდა საბჭოთა სამედიცინო სამეცნიერო საზოგადოება: დრონიდარონი¹⁻³, ივებრადინი^{4,5} და ტრიმეტაზიდინი^{6,7}.

მიუხედავად იმისა, რომ, მტკიცებითი ბაზა გადამწყვეტ როლს თამაშობს კლინიკური რეკომენდაციების შემუშავებაში, მტკიცებითი მონაცემების შეფასებასა და რეკომენდაციების ჩამოყალიბებაში დომინირებს ექსპერტთა მოსაზრებები. აღნიშნული ფაქტი არცთუ იშვიათად ხდება შემფოთების მიზეზი ამგვარი გზით შემუშავებული რეკომენდაციების ხარისხთან მიმართებით. ამგვარად, კლინიკური რეკომენდაციების ანალიზის საფუძველზე, ამერიკის კარდიოლოგთა კოლეგია (American College of Cardiology (ACC))/ამერიკის გულის ასოციაციის (American Heart Association (AHA)) Tricoci et al-ის მიერ აღინიშნა, რომ: „მოქმედ 16 გაიდლაინში მოცემული მტკიცებულებების დონეების თაობაზე ინფორმაციის გათვალისწინებით, 2711-დან მხოლოდ 314 რეკომენდაცია კლასიფიცირდება როგორც A დონის მტკიცებულება (მედიანა 11%), მაშინ როდესაც 1246 მიეკუთვნება C კლასის რეკომენდაციას (მედიანა 48%).“⁸

აღსანიშნავია, რომ რეკომენდაციების წილი, რომელთაც არ გააჩნიათ დამატებული მტკიცებულებები, მუდმივად იზრდება.⁸ გარდა ამისა, Grace სტატიაში, რომელიც ეძღვნება იმუნური თრომბოციტოპენიით დაავადებული პაციენტების მკურნალობასთან დაკავშირებული რეკომენდაციების შემუშავების საკითხებს, აღნიშნულია, რომ ბევრთა ასაკის პაციენტებისათვის განკუთვნილი რეკომენდაციების 44% და მოზრდილების შემთხვევაში 64% ეფუძნება კვლევებს, რომელთა შედეგებიც GRADE სისტემის მიხედვით მიეკუთვნება 2B/C რეკომენდაციის კლასს.⁹ ევროპის კარდიოლოგთა საზოგადოების (European Society of Cardiology (ESC)) უნიფიცირებული კლასიფიკაციის თანახმად, კლინიკური რეკომენდაციის კლასს - IIb, მიეკუთვნება რეკომენდაციები, რომლის თაობაზეც აზრთა სხვადასხვაობა აღინიშნება სამუშაო ჯგუფის წევრებს შორის, თუმცა ჭარბობს სამკურნალო ნეთოდის/რეკომენდაციის მტკიცებულებების არასაკმარისი დამატებლობის თაობაზე მოსაზრება, ასევე ურთიერთსაწინააღმდეგო შეხედულებები ჩარევის სარგებელსა და ეფექტურობის თაობაზე არსებულ მტკიცებულებებთან მიმართებაში (ცხრილი). ამგვარად, სამუშაო ჯგუფის წევრების უარყოფითი დამოკიდებულება

ჩარევის (რეკომენდაციის) სარგებლის შესახებ და აზრთა სხვადასხვაობა სარგებელისა და ეფექტურობის მტკიცებულებების ხარისხთან მიმართებით არ ეწინააღმდეგება რეკომენდაციის დამტკიცებას. ამგვარი რეკომენდაციებისათვის მოწოდებულია ფორმულირება - „შესაძლებელია განხილვა“, ანუ გამოყენება აუცილებელი არაა. შესაბამისად, სუსტი მტკიცებულების ბაზის მქონე ჩარევა შესაძლებელია ჩართული იყოს რეკომენდაციებში არა მხოლოდ ერთიანი თანხმობის მიზეზით, არამედ ექსპერტთა შორის აზრთა გაყოფის შემთხვევაშიც. ამგვარად, კლინიკურ რეკომენდაციებში ასეთი ტიპის ჩარევების დანერგვისას, ისინი აღმოჩნდებიან უკეთესი პროფილის მტკიცებულებების ბაზის მქონე პრეპარატების გვერდით, და შეძლებენ მარკეტინგული პოტენციალის რეალიზებას. განვიხილოთ კონკრეტული მაგალითები.

გულის მწვავე და ქრონიკული უკმარისობის დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის რეკომენდაციებში, რეკომენდაციების კლასიფიკაციის ESC სისტემა რთავს კვლევის შედეგების მტკიცებულებების დონეს და რეკომენდაციის კლასს, რაც უნიფიცირებულია ESC ყველა რეკომენდაციისათვის (იხ. ცხრ.).^{10,11} რამდენიმე წლის წინ β-ადრენობლოკატორი ნებივოლოლი შეიყვანეს გაიდლაინში, ყველაზე მაღალი კლასის I რეკომენდაციითა და მტკიცებულების დონით A, შემდეგი ასხნით: „... შესაძლებელია რეკომენდაცია გაენიოს მხოლოდ ბისოპროლოლს, კარვედილოლს, მეტოპროლოლის სუქცინატს და ნებივოლოლს (რეკომენდაციების კლასი I, მტკიცებულების დონე A)“.¹² თუმცა, გულის უკმარისობასთან მიმართებაში ნებივოლოლის მტკიცებითი ბაზა შემოიფარგლება მხოლოდ ერთი რანდომიზებული კვლევით, რომელშიც შესწავლილ იქნა ნებივოლოლის გავლენა გულ-სისხლძარღვთა დაავადებათა მიზეზით გამოწვეული სიკვდილიანობასა და ჰოსპიტალიზაციის რიცხვზე გულის უკმარისობის მქონე ხანდაზმულ პაციენტებში (SENIORS) (2128 პაციენტი ≥ 70 წ, 36% მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციით $>35\%$). მოცემულ კვლევაში პრეპარატის ერთადერთი სარწმუნო ეფექტი იყო პირველადი კომბინირებული საბოლოო წერტილის (გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებით გამოწვეული ჰოსპიტალიზაცია და სიკვდილიანობა) განვითარების რისკის შედარებითი დაქვეითება 14%-ით, ამასთან სიკვდილიანობის ცალკეულ მაჩვენებელზე გავლენის გარეშე.^{10,13} სულ მცირე უცნაურად ჩანს, რომ ასეთი სუსტი მტკიცებულებათა ბაზა და რაც კიდევ უფრო მნიშვნელოვანია, მიღებული მკაცრად შერჩეული პაციენტების (ხანდაზმული ასაკის პირები) ჯგუფიდან, გახდა გაუმართლებლად მაღალი კლასის რეკომენდაციებში პრეპარატის ჩართვის მიზეზი, რომელიც განკუთვნილია გულის უკმარისობის მქონე ყველა პაციენტისათვის. თუმცა, ნებივოლოლი კვლავ რჩება გულის უკმარისობის სამკურნალოდ რეკომენდებული β-ადრენობლოკატორების ჩამონათვალში, რაიმე სახის განმარტების გარეშე პოპულაციის შერჩევის თაობაზე,^{10,11} ახლახანს აღნიშნული პრეპარატისათვის დამატებულ იქნა ბმული „მკურნალობამ არ აჩვენა გულის უკმარისობით დაავადებული პაციენტებში ზოგადი ან გულ-სისხლძარღვთა მიზეზით გამოწვეული სიკვდილიანობის შემცირება (ან დადგინდა, რომ გამოირჩევა არა ნაკლები ეფექტურობით თერა-

მტკიცებულებების დონისა და რეკომენდაციების კლასის ცხრილი, უნიფიცირებული ESC11 ყველა გაიდლაინებისათვის		
1 რეკომენდაციის კლასი		
2 რეკომენდაციის კლასი	3 განსაზღვრება	4 მონოდებული ფორმულირება
კლასი I	არსებული მონაცემები და/ან ექსპერტთა საერთო მოსაზრებები ადასტურებს რომ მკურნალობა ან ჩარევა მიზანშეწონილი, სასარგებლო და ეფექტურია.	რეკომენდებულია/ნაჩვენებია
კლასი II	ურთიერთსაწინააღმდეგო მონაცემები და/ან აბრთა გამოა მკურნალობის მეთოდის ან ჩარევის სარგებლის/ეფექტურობის თაობაზე	
კლასი IIa	არსებული მონაცემები/მოსაზრებები უპირატესად ადასტურებს ჩარევის სარგებელს/ეფექტურობას	განხილულ უნდა იქნეს
კლასი IIb	სარგებელი/ეფექტურობა მტკიცებულებების/მოსაზრებების საფუძველზე ნაკლებად სარწმუნოა	შესაძლოა განხილულ იქნეს
კლასი III	არსებული მონაცემები ან ექსპერტთა საერთო მოსაზრებები ადასტურებს, რომ მკურნალობა ან პროცედურა არ არის სასარგებლო/ეფექტური და ზოგიერთ შემთხვევაში შეუძლია ზიანის მოტანა	არ არის რეკომენდებული
5 მტკიცებულებების დონე		
A	მონაცემები, რომლებიც მიღებულია რამდენიმე რანდომიზებული კლინიკური კვლევის ან მეტანალიზის შედეგად	
B	მონაცემები, რომლებიც მიღებულია ერთი რანდომიზებული კლინიკური კვლევის ან მსხვილი არარანდომიზებული კვლევის შედეგად	
C	ექსპერტთა საერთო მოსაზრება და/ან მცირე კვლევების, რეტროსპექტული კვლევების, რეგისტრის შედეგები	
შემოკლება: ESC (European Society of Cardiology) – ევროპის კარდიოლოგთა საზოგადოება, რკვ – რანდომიზებული კლინიკური კვლევა		

პიასთან შედარებით, რომელიც ამგვარი ეფექტით ხასიათდება)¹¹ მეცნიერი არ აღიარებს ნებივლოლს მტკიცებულებათა ბაზის მქონე β-ადრენოლკატორის რანგში, რაც საკმარისი იქნებოდა გულის უკმარისობით დაავადებული ყველა პაციენტის სამკურნალო რეკომენდაციისათვის.^{14,15} მსგავსი სიტუაცია შეიქმნა ივაბრადინთან მიმართებითაც, რომელიც გამოიყენება გულის უკმარისობის სამკურნალოდ.^{10,11} მოცემულ კლინიკურ სიტუაციაში მისი გამოყენების საფუძველი გახდა ორი კვლევის შედეგი: SHIFT (Ivabradine and outcomes in chronic heart failure) и BEAUTIFUL (Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction).^{16,17} SHIFT კვლევა ჩატარდა 6538 პაციენტის მონაწილეობით გულის შეგუბებითი უკმარისობით (ფუნქციური კლასი II-IV ნიუ-იორკის გულის ასოციაციის კლასიფიკაციის თანახმად (New York Heart Association [NYHA]), სინუსური რიტმი ≥ 70 დარტყმა/წთ და განდევნის ფრაქცია $\leq 35\%$). დაფიქსირდა პირველადი კომბინირებული საბოლოო წერტილის (გულ-სისხლძარღვთა სიკვდილიანობა ან გულის უკმარისობით გამოწვეული ჰოსპიტალიზაცია) განვითარების რისკის შემცირება 18%-ით ($p < 0,0001$), როგორც საერთო სიკვდილიანობის, ისე გულ-სისხლძარღვთა მიზეზით გამოწვეული სიკვდილიანობის მაჩვენებლის შემცირების გარეშე. ამგვარად, მიღებული შედეგები, სავარაუდოდ, განპირობებულია გულის უკმარისობის მიმდინარეობის გაუარესებასთან დაკავშირებული ჰოსპიტალიზაციის რისკის დაქ-

ვეითებით.^{10,16} პლაცებო-კონტროლირებადი კვლევის BEAUTIFUL (10 917 პაციენტი გულის ინფარქტი დაავადებით და განდევნის ფრაქცია $< 40\%$) მიმდინარეობისას ასევე ნაჩვენებია იქნა,^{10,17} რომ ივაბრადინი არ იწვევს ნებისმიერი პირველადი გამოსავლის განვითარების რისკის შემცირებას (გულ-სისხლძარღვთა მიზეზით გამოწვეული სიკვდილი, მიოკარდიუმის ინფარქტი ან გულის უკმარისობით გამოწვეული ჰოსპიტალიზაცია), თუმცა, გამოირჩევა კარგი ამტანობით.¹⁰ ამგვარი მტკიცებითი ბაზა დაედო საფუძვლად ორ რეკომენდაციას (კლასი IIa, მტკიცებულების დონე B; კლასი IIb, მტკიცებულების დონე C).¹⁰ ამასთან დაკავშირებით ჩნდება კითხვა: რატომ დამატაცივს მოცემულ შემთხვევაში ექსპერტებმა რეკომენდაცია «IIb, C» პრეპარატისათვის, რომელიც მხოლოდ „კარგი ამტანობით“ გამოირჩევა და არ ახდენს გავლენას სერიოზულ გამოსავალზე? სულ ახლახანს გამოქვეყნებულ იქნა SIGNIFY (Ivabradine in Stable Coronary Artery Disease without Clinical Heart Failure) კვლევის უარყოფითი შედეგები, რომელიც ჩატარდა სტენოკარდიის მქონე პაციენტთა მონაწილეობით.⁴ დაძაბვის სტენოკარდიის მქონე პაციენტების ქვეჯგუფებში (ფუნქციური კლასი $\geq II$ კანადის გულ-სისხლძარღვთა საზოგადოების (Canadian Cardiovascular Society) შკალის მიხედვით, ივაბრადინის გამოყენებისას აღინიშნა მცირე, თუმცა პირველადი საბოლოო წერტილის (გულ-სისხლძარღვთა მიზეზით გამოწვეული სიკვდილი ან მიოკარდიუმის არაფატალური ინფარქტი) განვითარების სიხშირის სტატისტიკურად

სარწმუნო მატება, პლაცებოსთან შედარებით (7,6 და 6,5% შესაბამისად; $p=0,02$). კვლევამ ასევე აჩვენა, რომ ივარადინის გამოყენებას თან ახლდა ბრადიკარდიის განვითარების რისკის ზრდა (18% პლაცებოს ჯგუფთან შედარებით - 2,3%), ასევე წინაგულების ფიბრილაციის განვითარების რისკის მატება.⁴ ამასთან დაკავშირებით 2014 წლის ნოემბერში ევროპის ნამლის სააგენტოს (European Medicines Agency) მიერ გამოქვეყნდა განცხადება (ასევე გამოქვეყნებულია ESC ვებ-გვერდზე) რამდენიმე პროფილაქტიკური შეზღუდული ღონისძიებების თაობაზე.⁵ მიუხედავად მტკიცებულებათა ბაზის არადამაჯერებლობისა, მოცემული პრეპარატი ჯერ კიდევ შედის სტაბილური სტენოკარდიისა¹⁸ და გულის უკმარისობის სამკურნალო ESC რეკომენდაციებში.^{10,11} უფრო მეტიც, ESC გაიდლაინის ბოლო ვერსიაში გულის მწვავე და ქრონიკული უკმარისობის დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის თაობაზე (2016),¹¹ მეორე რეკომენდაციის კლასი ივარადინის გამოყენების თაობაზე პაციენტებში გულის უკმარისობით, შეიცვალა „IIb“-დან „IIa“-ზე რაიმე სახის ახსნის გარეშე და მტკიცებულების იმავე დონის „C“ შენარჩუნებით, ამკარა მიზეზისა და ახალი მონაცემების გარეშე. ამგვარად, ევროპის მიმდინარე გაიდლაინებში ჩნდება წლიდან წლამდე ექსპერტთა მიერ რეკომენდებული განსაზღვრული პრეპარატები, ზოგჯერ რეალური მტკიცებითი ბაზისაგან დამოუკიდებლად. საკუთარ სტატიაში განიხილა რა ACC/AHA განახლებული გაიდლაინი გულის იშემიური დაავადების პროფილაქტიკისა და მკურნალობის მიზნით სტატინების გამოყენების თაობაზე, Hall-მა აღნიშნა არა მხოლოდ ექსპერტთა მოსაზრებებზე დაფუძნებული რეკომენდაციების (46-დან 20 რეკომენდაცია) მნიშვნელოვანი წვლილი, არამედ ის ფაქტიც, რომ „15-დან 6 ავტორი ახლა, ან წარსულში კავშირში იმყოფებოდა სტატინების მწარმოებლებთან“.¹⁹ დაავადებების მკურნალობისადმი ბიორეგულაციური სისტემური მიდგომა ახალ შესაძლებლობებს ქმნის ძირითადი და დამხმარე თერაპიის სახით.²⁰ პრეპარატები ბიორეგულაციური თვისებებით და მულტიმოდალური მოქმედებით უფრო და უფრო პოპულარული ხდება, აქტიურად მიმდინარეობს მათი შესწავლა და დანერგვა კლინიკურ პრაქტიკაში მთელი მსოფლიოს მასშტაბით.²¹⁻²³ მიუხედავად ამისა, ბუნებრივი წარმოშობის ყველა სამკურნალო საშუალება, სტატინების მსგავსად, შესაძლოა, არ იყოს ჩართული კლინიკურ გაიდლაინებში ძლიერი მტკიცებულებებითი ბაზის არსებობის შემთხვევაშიც კი. სამედიცინო საზოგადოებაში გავრცელებულია მცდარი მოსაზრება, რომ ბიორეგულაციური მკურნალობის მეთოდებს არ გააჩნია მტკიცებულებათა ბაზა, რომელიც საკმარისად სარწმუნო იქნება მსგავსი მეთოდების ფართო გამოყენებისათვის და მათი კლინიკურ გაიდლაინებში ჩართვისათვის. სისტემური მედიცინა გვთავაზობს დაავადებების მიზეზებისადმი ალტერნატიულ შეხედულებებს, მისი გამოყენება ზრდის მკურნალობის ეფექტურობას, ამცირებს აუცილებელი პრეპარატების რაოდენობას, არაკეთილსაზურველი მოვლენების განვითარების რისკს და აუმჯობესებს პაციენტების დამყოლობას მკურნალობისადმი. ამიტომაც ბიორეგულაციური სისტემური მიდგომა იმედის მომცემია არსებული თერაპიული სქემების ოპტიმიზაციისათვის ბიორეგულაციის, დემინტოქსიკაცი-

ის, იმუნური სისტემის მოდულაციის ხარჯზე. ბიორეგულაციური პრეპარატებიდან ბევრი ცნობილია უკვე 80 წელზე მეტია. ამ დროის განმავლობაში შემუშავებულ იქნა ფართო მტკიცებულებათა ბაზა, მათ შორის მაღალი ხარისხის რანდომიზებული კლინიკური კვლევები (Jadad scale >3), პლაცებო-კონტროლირებადი კვლევები, არა ნაკლები ეფექტურობის კვლევები, რომლებიც ტარდება ბიორეგულაციური თვისებების მქონე პრეპარატების და ტრადიციული მედიცინის საშუალებების შედარების მიზნით.

ბიორეგულაციური თვისებების მქონე პრეპარატები შეიცავს მცენარეული, მინერალური და ბიოლოგიური წარმოშობის კომპონენტებს, ასევე მეტაბოლიზმის ბიორეგულაციურ ფაქტორებს. გარდა ამისა, მიუხედავად აღნიშნული პრეპარატების დაბალი დოზისა, გამოყენებული კონცენტრაცია გაცილებით მეტია, ვიდრე კლასიკური ჰომოტოქსიკოლოგიური საშუალებების გამოყენებისას. მოცემული სამკურნალო საშუალებები შესწავლილ იქნა „მტკიცებითი მედიცინის პირამიდის“ ყველა დონეზე.²⁴ აუცილებელია, ასევე, აღინიშნოს კვლევების დიდი რაოდენობა და ბიორეგულაციური პრეპარატების ფართო გამოყენება ვეტერინარიაში, რაც მიუთითებს ბიორეგულაციური მკურნალობის ობიექტურ და რეალურ ეფექტურობაზე, რამდენადაც პლაცებოს ეფექტი ცხოველებში ნაკლებ სავარაუდოა.²⁵ შემდგომ მიმოხილვებში წარმოდგენილი იქნება პრეპარატების: ტრაუმებისა და ვერტიგოპრევილის მტკიცებითი ბაზა, როგორც მაღალი ხარისხის სამეცნიერო კვლევითი ნაშრომის მაგალითი, მტკიცებითი ბაზის სარწმუნოობაზე, დიზაინისა და კვლევის ჩატარების ხარისხზე აქცენტით. დასკვნა

მოცემულმა სტატიამ წარმოაჩინა, რომ გაიდლაინის შექმნის პროცესში რჩება გადაუჭრელი საკითხები: განსაკუთრებით, ეს ეხება ექსპერტთა მოსაზრებებს, რომელიც შესაძლოა საკმაოდ სუბიექტური იყოს და მხედველობაში არ იქნეს მიღებული რეკომენდაციის შესახებ ურთიერთსაინააღმდეგო მოსაზრებები. სამწუხაროდ, კლინიკური რეკომენდაციების შემუშავება ამ დრომდე, ძირითადად, ეფუძნება ექსპერტთა მოსაზრებებს და არა რანდომიზებული კლინიკური კვლევებისა და მეტანალიზის შედეგებს, რაზეც უფრო მეტად შეიძლება დაყრდნობა რეკომენდაციების შემუშავებისას. გავრცელებული მოსაზრება იმის თაობაზე, რომ ბიორეგულაციური თვისებების მქონე პრეპარატებს არ გააჩნიათ შესაბამისი მტკიცებითი ბაზა კლინიკურ რეკომენდაციებში ჩართვისათვის, არ შეესაბამება რეალობას. ამასთან ერთად, განსაზღვრულ გაიდლაინებში მოცემული მკურნალობათან დაკავშირებული რამდენიმე რეკომენდაცია ეფუძნება სუსტ მტკიცებულებებს, და აღნიშნულ რეკომენდაციებში მოცემული პრეპარატები ტრადიციული მედიცინიდან, პოპულარული ხდება, არ აქვთ რა ძლიერი მტკიცებითი ბაზა. ბიორეგულაციური თვისებების მქონე ბევრი პრეპარატი გამოირჩევა ეფექტურობის სარწმუნო მტკიცებითი ბაზით, ამიტომაც კლინიკური გაიდლაინების შექმნისას თანაბრად უნდა იქნეს განხილული ტრადიციული მედიცინის პრეპარატებთან ერთად.

ლიტერატურის ჩამონათვალი იხილეთ რედაქციაში (25 წყარო)

მილდრონატი® ნევროლოგიაში

ვიქტორია კენინია - დოცენტი, ინარა ლოგინა - პროფესორი რიგის სტრადინის უნივერსიტეტი, ნევროლოგიისა და ნეიროქირურგიის კათედრა, რიგა, ლატვია

V. Kenina, I. Logina

მილდრონატი® (მელდონიუმი - გამა-ბუთირობეტაინის სტრუქტურული ანალოგია, რომელიც წარმოადგენს კარნიტინის წინამორბედს ცხიმოვანი მჟავების მეტაბოლიზმის პროცესში) წარმოადგენს პრეპარატს, რომლის მოქმედების მექანიზმი დაფუძნებულია უჯრედის ენერგეტიკული მეტაბოლიზმის რეგულაციაზე, კარნიტინის დონის დაქვეითების გზით. მილდრონატის® გამოყენების მთავარ ინდიკაციას კლინიკურ პრაქტიკაში წარმოადგენს იშემიისა და ჰიპოქსიის მდგომარეობა, სადაც პათოლოგიის საფუძველია ცხიმოვანი მჟავების ტრანსპორტის მომატება უჯრედის მემბრანის გავლით. გულის დაავადებები (მიოკარდიუმის ინფარქტი, გულის უკმარისობა), თავის ტვინის სისხლით მომარაგების იშემიური დარღვევები, ნევროპათიები და კუნთების პათოლოგიები შეიძლება გახდეს პათოგენეტიკურად განპირობებული მარკერები პრეპარატის დასანიშნად. გარდა ამისა, მილდრონატი® გავლენას ახდენს უჯრედის სიცოცხლისუნარიანობაზე, ნეიროგენეზის პროცესში ჩართული პროტეინების კონცენტრაციის შეცვლით, ახდენს მასტიმულირებელ ზემოქმედებას აცეტილქოლინერგიულ გზებზე, კოგნიტური ფუნქციის გაუმჯობესებით ნეიროდეგენერაციული დაავადებების მქონე პაციენტებში.

შესავალი

მილდრონატი® მიეკუთვნება ცხიმოვანი მჟავების ჟანგვის ნაწილობრივ ინჰიბიტორებს და წარმოადგენს გამა-ბუთირობეტაინ-ჰიდროქსილაზის კონკურენტულ ინჰიბიტორს, რისი წყალობითაც აქვეითებს ორგანიზმში კარნიტინის დონეს [1]. კარნიტინის კონცენტრაციის დაქვეითება გავლენას ახდენს ქსოვილებში მეტაბოლურ პროცესებზე. მილდრონატს® გააჩნია, აგრეთვე, დამტკიცებული არაკარნიტინული ეფექტები, რომლებიც მნიშვნელოვანია სამკურნალო მედიკამენტის შერჩევისას, მაგალითად, ნეიროდეგენერაციული დაავადებების მკურნალობისას [2]. უკეთესად რომ გავიგოთ პრეპარატის უნიკალური მოქმედება, გავიხსენოთ ქსოვილების მიერ ენერჯის მიღების ძირითადი გზები და ნეიროგენეზის მექანიზმები.

ქსოვილების ენერგეტიკული მეტაბოლიზმი და ნეიროგენეზი

ენერჯის მიღების გზები, უმთავრესად, დამოკიდებულია კუნთის დატვირთვისა და ქსოვილებში ჟანგბადის არსებობაზე. კუნთის ზომიერი აქტიურობისას, ენერჯია წარმოიშობა, უპირატესად, ჟანგვითი ფოსფორირების გზით, და პირველი 5-10 წუთის განმავლობაში, მთავარ რესურსად ამისათვის გვემსახურება გლიკოგენი [3]. შემდეგ, დომინირებულები ხდება სისხლის მიერ მიწოდებული ენერჯის წყაროები - გლუკოზა და ცხიმოვანი მჟავები. ხანგრძლივი დატვირთვისას ჭარბობს ცხიმოვანი მჟავების უტილიზაცია, გლუკოზა კი ნაკლებად იხარჯება. აღსანიშნავია, რომ გლიკოგენის უტილიზაცია შეიძლება მოხდეს ანაერობულ პირობებშიც, იმ დროს, როდესაც ცხიმოვანი მჟავების მეტაბოლიზმისთვის აუცილებელია ჟანგბადი [4]. გლი-

კოლიზი ეხმარება მოკლე ხანში ბევრი ენერჯის გამო-მუშავებას, მოითხოვს ჟანგბადის ნაკლებ რაოდენობას და შეიძლება განიხილებოდეს როგორც მაქსიმალურად ფიზიოლოგიური ჰიპოქსიის პირობებში. ცხიმოვანი მჟავების გამოყენება უზრუნველყოფს ენერჯის მიწოდებას უფრო ხანგრძლივი დროით, მაგრამ არ უზრუნველყოფს ისეთ სიმძლავრეს, როგორც გლიკოზიდის დროს.

როგორც ცნობილია, იშემია და ჰიპოქსია წარმოადგენს მრავალი ნეიროლოგიური პათოლოგიის პათოფიზიოლოგიურ საფუძველს. ჰიპოქსიის მქონე ქსოვილების უჯრედებში გროვდება გრძელჯაჭვიანი ცხიმოვანი მჟავების აქტივირებული ფორმები, რომლებიც კატალიზირებენ საკუთარ მიტაცებას და ბლოკავენ ენერჯის წარმოების ალტერნატიულ გზას გლუკოზისა და სხვა სუბსტრატების ჟანგვის ხარჯზე [5]. კარნიტინი - ძირითადი კომპონენტია ცხიმოვანი მჟავების მეტაბოლიზმში. კარნიტინის კონცენტრაციის დაქვეითება და მეტაბოლიზმის გადართვა გლიკოგენის უტილიზირებაზე ჰიპოქსიის პირობებში, ხელს უწყობს ჟანგბადის უფრო ეკონომიურ მოხმარებას და აუმჯობესებს ქსოვილების ადაპტაციის შესაძლებლობებს.

ნეირონალური მეტაბოლური პროცესები თავის ტვინში, მეტად არის დამოკიდებული ასტროციტების ფუნქციონალურ უნარზე. ცენტრალური ნერვული სისტემის ინტენსიური დატვირთვისას, ასტროციტების გლიკოგენი გადაიქცევა ლაქტატად, რომლის ნაწილი ტრანსპორტირდება ნეირონებში, რაც წარმოადგენს თავის ტვინის მნიშვნელოვან საადაპტაციო მექანიზმს იშემიის მიმართ და მოქმედებს ტვინის აქტიურობაზე [6]. გლიკოგენების პროცესები, აგრეთვე, მჭიდროდ არის დაკავშირებული გლუტამატერგიულ და ქოლინერგიულ

მილდრონატი®

მელდონიუმი



სტაბილური დაძაბვის
სტენოკარდია, გულის
ქრონიკული უკმარისობა,
კარდიომიოპათია, გულ-სისხლძარღვთა
სისტემის მუშაობის ფუნქციონალური
დარღვევები



თავის ტვინში სისხლის მიმოქცევის
მწვავე და ქრონიკული მოუღვა



დაქვეითებული ურომისუნარიანობა
ფიზიკური და გონებრივი
ბადაბაბვის დროს

გულის, თავის ტვინისა და სისხლძარღვებისთვის!



სამკურნალო საშუალებების სამედიცინო გამოყენების ინსტრუქცია

მილდრონატი® საერთაშორისო არაპატენტური სახელწოდება: მელდონიუმი (Meldonium). **ფარმაკოთერაპიული ჯგუფი:** სხვა პრეპარატები გულის დაავადებების სამკურნალოდ. ათქ კოდი: C01EB22. **გამოყენების ჩვენებები:** კომპლექსური თერაპიის შემადგენლობაში: - გულის იშემიური დაავადება (სტენოკარდია, მიოკარდიუმის ინფარქტი), გულის ქრონიკული უკმარისობა და დისკორმონალური კარდიომიოპათია; - თავის ტვინში სისხლის მიმოქცევის მწვავე და ქრონიკული დარღვევები (თავის ტვინის ინსულტები და ცერებრო-ვასკულური უკმარისობა); - კომოტგალში და სხვადასხვა ეტიოლოგიის რეტინოპათიები (დიაბეტური,ჰიპერტონიული); - შრომის უნარიანობის დაქვეითება,ფიზიკური გადაძაბვა,მათ შორის სპორტსმენებში; აბსტინენციის სინდრომი ქრონიკული ალკოჰოლიზმის დროს (ალკოჰოლიზმის სპეციფიურ თერაპიასთან კომბინაციაში); - ბრონქული ასთმა და ქრონიკული ობსტრუქციული ბრონქიტი (როგორც იმუნომოდულატორი კომბინირებული თერაპიის შემადგენლობაში). **ვარჯისიანობის ვადა:** ვარჯისიანობის ვადა - 4 წელი. **სარეგისტრაციო მოწმობის მფლობელი:** სს "გრინდექსი", ერუსტკოლსის ქ.53,რიგა, LV-1057, ლატვია. ტელ: +371 670083205 ფაქსი: +371 67083505 ელ.ფოსტა: grindex@grindex.lv **მწარმოებელი** ს.ს. "სანტონიკა", ვეივერუს ქ. 134ბ, კაუნასი, ლიტვა. 46352

Grindex

ჯანმრთელობა, სარისხი, ბრალდობები

ინფორმაციისთვის მიმართეთ სს „გრინდექსი“-ს წარმომადგენლობას საქართველოში მისამართზე: თბილისი, 0108, ბესიკის ქ. 4, ოფისი 611, ტელ: +99532 2995805



© Grindex, 2017

ტრასპორტთან ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში. აცეტილქოლინისა და გლუტამატის ტრანსპორტი ერთ-ერთი ყველაზე მნიშვნელოვანი პროცესია, რომელიც უკავშირდება ნეიროპლასტიურობას. ნეიროტრანსმიტერის (განსაკუთრებით აცეტილქოლინის) რაოდენობის გაზრდა, რეცეპტორების აქტივაცია და იონური ტუმბოების ფუნქციების ნორმალიზაცია, ჰომოტიურად მოქმედებს კოგნიტიურ ფუნქციებზე და განსაზღვრავს ტვინის ადაპტაციის უნარს. ნეიროდეგენერაციული დაავადებების დროს, ძირითად პრობლემას წარმოადგენს ნერვული უჯრედების დაღუპვა. ნეიროდეგენერაციის მთავარ მექანიზმებს, რომლებიც იწვევენ უჯრედების დაღუპვას, წარმოადგენს იონური ჰომეოსტაზის დარღვევა უჯრედში კალციუმის იონების მომეტებული მიწოდებით, პათოლოგიური პროტეინების დაგროვება, აგრეთვე თავისუფალი რადიკალები და ოქსიდატური სტრესი [7]. ამ პროცესების საწინააღმდეგო მოქმედება საფუძვლად უდევს თანამედროვე ნეიროპროტექციას. ნეიროგენეზზე მოქმედ სხვა მნიშვნელოვან ასპექტს წარმოადგენს მეტაბოლიზმისა და გლუკოზის ტრანსპორტის რეგულაცია. გლუკოზის დონის აწევა და დაქვეითება ნეგატიურად აისახება ქსოვილების მეტაბოლიზმზე, მთელი სისტემების დისფუნქციის გამოწვევით. გლუკოზა ძალიან მნიშვნელოვანია ნეიროტრანსმიტერების ბიოსინთეზისთვის, მნიშვნელოვან როლს თამაშობს მოკლეხნიანი და ხანგრძლივი მეხსიერების ფორმირებაში. სწორედ ამიტომ, ჰიპოგლიკემიურ მდგომარეობებს გააჩნიათ გამოხატული ნეგატიური გავლენა კოგნიტიურ ფუნქციებზე. ჰიპერგლიკემია, თავის მხრივ, წარმოადგენს უფრო მნიშვნელოვან რისკ-ფაქტორს სისხლძარღვოვანი დაავადებებისთვის და ათეროსკლეროზისათვის, ნეგატიურ პროგნოზულ ფაქტორს იშემიის დროს. ეს, უმთავრესად, დაკავშირებულია იმასთან, რომ ნეირონები და ენდოთელური უჯრედები მიეკუთვნება სტრუქტურათა კლასს, რომლებსაც არ გააჩნიათ გლუკოზის უჯრედშიდა დონის ეფექტური კონტროლის უნარი და მისი რაოდენობა უჯრედშიდა სივრცეში პირდაპირ იქნება დამოკიდებული გლუკოზის დონეზე სისხლში [8]. ამგვარად, შეიძლება დავასკვნათ, რომ მეტაბოლიზმისა და გლუკოზის ტრანსპორტის რეგულაციას მნიშვნელოვანი როლი გააჩნია ვაზო და ნეიროპროტექციაში.

მილდრონატი® ნევროლოგიაში

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, მილდრონატი® ბლოკავს კარნიტინის ბიოსინთეზს, აქვეითებს მისი მეტაბოლიტების კონცენტრაციას (გრძელჯატვოვანი აცეტილკარნიტინი) და ასტიმულირებს უჯრედების ენერგეტიკული მეტაბოლიზმის გადართვას გლიკოლიტურ გზაზე, რომელიც უფრო ეკონომიური და ეფექტურია ჰიპოქსიის პირობებში. ეს უნიკალური მექანიზმი შესაძლებლობას გვაძლევს პრეპარატი გამოვიყენოთ ნერვული სისტემების ქსოვილების იშემიური დაზიანებების დროს, როგორებიცაა იშემიური ინსულტი, დიაბეტური ნევროპათიები და სხვა. როგორც ცნობილია, ინსულტის განვითარების პათოფიზიოლოგიურ საფუძველს წარმოადგენს ცხიმოვანი მჟავების ტრანსპორტის გაზრდა ნეირონალური მემბრანის გავლით, თავისუფალი კარნიტინის შემცველობის

მომატება და ცხიმოვანი მჟავების კარნიტინ-დამოკიდებული ჟანგვის აქტივაცია, რის შედეგადაც აქტიურდება თავისუფალრადიკალური ჟანგვა, რაც იწვევს მიტოქონდრიული უჯრედოვანი მემბრანების დაზიანებას [9]. სწორედ ამიტომ, მილდრონატი®, რომელიც ზღუდავს ცხიმოვანი მჟავების ჟანგვას და უჯრედების ენერგოზრუნველყოფა გადაყავს გლუკოზის ჟანგვაზე, უნდა განიხილებოდეს როგორც პათოგენეტიკური იშემიური ინსულტის დროს.

თავისუფალი რადიკალების გაზრდილი პროდუქცია ტოქსიკურია და იწვევს ნეირონების სტრუქტურულ-ფუნქციონალურ ცვლილებებს, აგრეთვე გავლენას ახდენს სისხლის რეოლოგიურ თვისებებზე. მილდრონატი® აქტიურებს ორგანიზმის ბუნებრივ ანტიოქსიდანტურ სისტემას (ფერმენტები - სუპეროქსიდდისმუტაზა, კატალაზა), აინჰიბირებს ლიპიდების თავისუფალ-რადიკალურ ჟანგვას, ამოტის ოქსიდის წარმოქმნის სტიმულირებას. ეს ამტკიცებს მილდრონატის® უნარს, ეფექტურად შეენიწაღმდეგოს თავისუფალი რადიკალების ტოქსიკურ შემოქმედებას ორგანიზმზე.

დიაბეტური ნევროპათიისას მილდრონატი®, დიაბეტის საწინააღმდეგო თერაპიასთან ერთად, გააჩნია დამტკიცებული პოზიტიური კლინიკური ეფექტი [10]. ცნობილია, რომ ნევროპათიის განვითარებაში მნიშვნელოვან როლს თამაშობს გლუკოზის მომატებული დონის არა მხოლოდ პირდაპირი ნეგატიური შემოქმედება, არამედ, წვრილ სისხლძარღვებში პათოლოგიური ცვლილებების შედეგად, პერიფერიული ნერვების სისხლის მომარაგების დარღვევაც. დამტკიცებულია, რომ მილდრონატის® გამოყენება პოზიტიურად მოქმედებს სისხლში გლუკოზის დონეზე, აგრეთვე მიკრო და მაკროანგიოპათიის გამოვლენაზე, საიდანაც შეიძლება დავასკვნათ, რომ პერიფერიული ნერვების ფუნქციის გაუმჯობესება კანონზომიერია [11]. ჟანგბადის გამოყენების ოპტიმიზირება, ლიპიდების პეროქსიდირების პროდუქტებისა და რადიკალებისგან დამცავი ფერმენტების აქტივაციის კონცენტრაციის შემცირება - მილდრონატის® მოქმედების მთავარი მექანიზმებია პერიფერიული ნერვების დაზიანების დადასტურების შემთხვევაში. მილდრონატის® ანთების საწინააღმდეგო მოქმედება დაფუძნებულია ნუკლეარული ფაქტორის (NF-kappaBp65) ექსპრესიის შემცირებაზე, აგრეთვე ლიმფოციტარულ ინფილტრაციაზე, დაზიანებულ ქსოვილებში, რასაც დიდი მნიშვნელობა გააჩნია დიაბეტური ნევროპათიისა და ანთებითი კომპონენტების მქონე სხვა მდგომარეობების დროს [12].

არ შეიძლება არ აღინიშნოს მილდრონატის® ნერვულ სისტემაზე გავლენის არაკარნიტული მექანიზმები. მილდრონატი® ზრდის ნეიროტროპული ფაქტორის ექსპრესიას თავის ტვინის სტრუქტურებში. ნეიროტროპული ფაქტორი ძალზედ მნიშვნელოვანია რეგენერაციული პროცესებისთვის ნერვულ სისტემაში, ნეიროტრანსმისიის განსახორციელებლად და ახალი რეცეპტორებისა და სინაფსების ფორმირებისთვის. ნეიროდეგენერაციის პროცესების დროს ნეიროტროპული ფაქტორის კონცენტრაცია არსებითად ეცემა თავის ტვინის ქსოვილების ადაპტაციური უნარების დაქვეითებით. მსგავსი ცვლილებები შეიმჩნევა დეპრესიის, შაქრიანი დიაბეტის, სისტემური დაავადებებისა

და სხვა სომატური პათოლოგიების დროს. სწორედ ამიტომ, მედიკამენტები, რომლებიც ასტიმულირებენ ნეიროტროპული ფაქტორის გამომუშავებას, შეიძლება გახდეს დამატებითი ფაქტორი, რომელიც აუმჯობესებს პაციენტის კოგნიტურ ფუნქციებს და ნეირონების ადაპტაციის უნარს. მილდრონატი® სწორედ ის მედიკამენტია, რომლის დანიშვნა ხელს უწყობს მემოალინიშნულ პროცესებს.

სხვა მნიშვნელოვან ფაქტორს წარმოადგენს მილდრონატი® მემოქმედების უნარი თავის ტვინის ქსოვილებში გლუტამათერგიულ და ქოლინერგიულ რეცეპტორებზე, რომლებსაც დიდი მნიშვნელობა გააჩნიათ მეხსიერების ფორმირების პროცესებში [13, 14]. მილდრონატი®, აგრეთვე, ასტიმულირებს ჰიპოკამპუსის ქოლინერგიულ აქტივობას ნერვული ბოჭკოების რიცხვის შემცირების შემთხვევით, რომლებიც მგრძობიარენი არიან აცეტილქოლინესტერაზის მიმართ, შესაბამისად კი აცეტილქოლინური რეცეპტორების მიმართაც, სინაფსების მუშაობის გაუმჯობესებით [15]. ამგვარად, მილდრონატი®, ორ მთავარ ნეიროტრანსმიტერზე მემოქმედებით, რომლებიც დაკავშირებული არიან ახალი ინფორმაციის ათვისების უნარით, წარმოადგენს ერთ-ერთ შერჩევას პრეპარატს მეხსიერების გასაუმჯობესებლად. აგრეთვე, უნდა აღინიშნოს მილდრონატი® დამტკიცებული ნეიროპროტექტული მოქმედება, რომელიც დაფუძნებულია პროტეინების ექსპრესიის რეგულაციაზე. მილდრონატი® ანესრიგებს კასპაზა-3-ის მომატებულ დონეს, აქვეითებს გლია-

ლური ფიბრილური მუჯავა ცილის პროდუქციას, ანესრიგებს c-ოქსიდაზის ციტოქრომის ცვლილებებს [16]. მილდრონატი® მოლვეკულებს, აგრეთვე, გააჩნიათ მიტოქონდრიებთან დაკავშირების უნარი, სხვადასხვა სასიგნალო მოლვეკულების პროდუქციის რეგულირებით, რაც აუმჯობესებს უკრედების ადაპტაციის შესაძლებლობას. სწორედ ამიტომ, პრეპარატის დანიშვნა ნეიროდეგენერაციული დაავადებებისას გამართლებულია.

დასკვნა

მილდრონატი® წარმოადგენს პერსპექტიულ და უნიკალურ თერაპიულ საშუალებას, რომელიც ახდენს ადამიანის ორგანიზმში მეტაბოლურ პროცესებზე პოზიტიურ გავლენას. მისი ნეიროპროტექტორული და ნეირომოდულატორული მოქმედება საშუალებას იძლევა, მილდრონატი® გამოიყენებოდეს ნეიროდეგენერაციული დაავადებების, სისხლძარღვთა პათოლოგიისა და ასევე გერიატრიულ პრაქტიკაში. ცირკულაციის გაუმჯობესების უნარი და სისხლის რეოლოგიური თვისებები, იძლევა პრეპარატის გამოყენების საშუალებას არამხოლოდ ცენტრალური ნერვული სისტემის, არამედ პერიფერიული ნერვების დამიანების დროსაც, მაგალითად დიაბეტური ნეიროპათიის. გამოხატული ანტიოქსიდატური და ანთებსანინალმდგომო მოქმედება გვაძლევს საშუალებას, რომ მილდრონატი® დაინიშნოს როგორც ნევროლოგიური პაციენტის მკურნალობაში კომპლექსური მიდგომის ეფექტური საშუალება.

2017 წ. TCT კონგრესის სიახლეები: კვლევა FAME 2

ახალი კვლევის შედეგების თანახმად 2017 წ. TCT კონგრესზე, PCI ჩატარება სისხლის ნაკადის განსაზღვრული ფრაქციული რეზერვით (FFR) მედიკამენტოზურ თერაპიასთან შედარებით მეტად აუმჯობესებს გრძელვადიან გამოსავალს პაციენტების დიდ ნაწილში სტაბილური კორონარული დაავადებით.

კვლევაში FAME2 ნაჩვენებია იქნა, რომ ძირითადი არაკეთილსაზღვრული გულ-სისხლძარღვთა მოვლენების - სიკვდილი, მწვავე მიოკარდიუმის ინფარქტი და კორონარული სისხლძარღვების გადაუდებელი რევასკულარიზაციის აუცილებლობა - კომბინირებული საბოლოო ნერტილის მიღწევის 3 წლიანი დონე შეადგენდა 10.1%-ს მედიკამენტოზური თერაპია+PCI ჯგუფში და 22% იმოლოირებული მედიკამენტოზური თერაპიის ჯგუფში ($p < 0.001$).

მოცემული შედეგები რამდენადმე ცდება კვლევის ORBITA მონაცემებს, რომელშიც ნაჩვენებია იქნა, რომ PCI არცერთი კორონარული სისხლძარღვის შემთხვევაში არ იძლევა უკეთეს შედეგს პლაყ-

ბო-პროცედურასთან შედარებით ფიზიკური დატვირთვისადმი ტოლერანტობის ან სტენოკარდიის სიმპტომების შემცირების მხრივ პაციენტებში სტაბილური კორონარული დაავადებით, მძიმე კორონარული სტენოზის დროსაც კი.

კვლევაში FAME2 სკრინინგი ჩატარდა 1220 პაციენტს სტაბილური გულის იშემიური დაავადებით, რომელთა შემთხვევაში დაგეგმილი იყო ერთი, ორი ან სამი კორონარული სისხლძარღვის PCI სისხლის ნაკადის ფრაქციული რეზერვის (FFR) განსაზღვრით, ყველა დამიანებულ უბანზე. პაციენტები $FFR > 0.80$ მაჩვენებლით, ყველა დამიანებულ არტერიაში (322 პაციენტი ან საერთო რაოდენობის 27%) არ იქნა შერჩეული, თუმცა მათი ნახევარი დარეგისტრირებული იქნა შემდგომი დაკვირვებისათვის.

დარჩენილ 888 პაციენტს, რომელთა შემთხვევაშიც მინიმუმ სტენოზის ერთ ზონაში FFR შეადგენდა < 0.80 , ან ჩატარდა PCI ოპტიმალური მედიკამენტოზურ თერაპიასთან ერთად ან მხოლოდ მედიკამენტოზური თერაპია. რის შემდეგაც

პაციენტებს იკვლევდნენ 1 და 6 თვის შემდეგ, რანდომიზაციიდან 1, 2, 3 და 5 წლის შემდეგ.

პაციენტები, რომელთაც ჩატარდათ PCI, დაენიშნათ კლოპიდოგრელის დარტყმითი დოზა 600 მგ და ასპირინი უშუალოდ პროცედურის წინ, იმ შემთხვევაში, თუ პაციენტი არ იღებდნენ აღნიშნულ პრეპარატებს. ყველა სტენოზი $FFR < 0.80$ მაჩვენებლით, აღმოფხვრილ იქნა მეორე თაობის წამლით დაფარული სტენტის იმპლანტაციის დახმარებით. მოცემული ჯგუფის ყველა პაციენტი პროცედურის შემდეგ 12 თვის განმავლობაში ასევე იღებდა 75 მგ კლოპიდოგრელს და ასევე თანამედროვე გაიდლაინებით მონოდებულ ყველა პრეპარატს.

PCI უპირატესობა დიდწილად განპირობებულია გადაუდებელი რევასკულარიზაციის დონის შემცირებით (4.3% vs 17.2% , $p < 0.001$). მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის განვითარებისა და სიკვდილის სიხშირე რიცხობრივად, თუმცა არა სარწმუნოდ, დაბალი იყო ასევე PCI ჯგუფში.

წინამდებარე ჯირკვლის კიბო

G. Attard^{*,**}, C. Parker[†], R. Eeles^{††,‡}, F. Schröder^{‡‡}, S. Tomlins[‡], I. Tannock[§], Ch. Drake[¶], Prof J. de Bono, MB ChB^{*,**}

რეზიუმე

ბოლო ათწლეულის განმავლობაში დიდი პროგრესი იქნა მიღწეული წინამდებარე ჯირკვლის შესწავლის მხრივ. გაღრმავდა ცოდნა წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს გენეტიკური საფუძვლების შესახებ, იშვიათი, თუმცა დაავადების მაღალი რისკის განმაპირობებელი მუტაციის თაობაზე, როგორცაა მაგალითად: BRCA2, HOXB13), ასევე წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს განვითარების დაბალი რისკის საერთო ალელების შესახებ (დღეისათვის მთლიანი გენომის შესწავლის დახმარებით აღმოჩენილ იქნა 77 ასეთი ალელი), რაც შესაძლებლობას იძლევა გამოვავლინოთ რისკ ჯგუფში შემავალი პაციენტები მიზნობრივი სკრინინგის ჩასატარებლად. ეს განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია, რამდენადაც წინამდებარე ჯირკვლის გამოვლენის მიზნით ჩატარებული, პროსტატ სპეციფიკური ანტიგენის (prostate-specific antigen — PSA) დონის განსაზღვრაზე დაფუძნებული სკრინინგი ერთმნიშვნელოვნად რჩება ჰიპერდი-აგნოსტიკის შემთხვევების მაღალი სიხშირისა და წინამდებარე ჯირკვლის არასაჭირო ბიოფსიის ჩატარების მიზეზი, მიუხედავად მტკიცებულებებისა, რომ აღნიშნული განაპირობებს სიკვდილიანობის შემცირებას. წინამდებარე ჯირკვლის სხვადასხვა მოლეკულურ ქვეტიპებად კლასიფიკაცია, მათ შორის ურთიერთგამომრიცხავი ვარიანტებით, ETS ოჯახის გენების შერწყმით, ასევე წინამდებარე ჯირკვლის კიბო, SPINK1 ჰიპერფესპრესიით ან CHD1 დაკარგვით, შესაძლებლობას იძლევა მოხდეს პაციენტების დაყოფა მკურნალობის სხვადასხვა სტრატეგიებისათვის. დღეისათვის ლოკალიზებული პროცესის შემთხვევაში მამაკაცებში კიბოს შესაძლოა გააჩნდეს განსხვავებული პროგნოზი და მოითხოვს არაერთგვაროვან მიდგომას მკურნალობისადმი - მარტივი დაკვირვებიდან დაწყებული რადიკალური ოპერაციული ჩარევით დამთავრებული. ხელმისაწვდომია მცირე რაოდენობით ძალიან მაღალი ხარისხის რანდომიზებული კვლევების შედეგები, რომელთა

საფუძველზეც მონოდებულება საუკეთესო თერაპიული მიდგომები. მნიშვნელოვნად გაუმჯობესდა პაციენტების გადარჩენის მაჩვენებელი წინამდებარე ჯირკვლის მეტასტაზური ფორმის დროს, რომელიც პროგრესირებს ანდროგენ-დეპრივაციულ თერაპიაზე (კასტრაციისადმი რეზისტენტული). დოცეტაქსელის დამატებით, რომელიც გამოიყენებოდა ბოლო ათწლეულის განმავლობაში, ბოლო 4 წლის მანძილზე ხუთი ახალი პრეპარატით მკურნალობისას გამოვლინდა ეფექტურობა გადარჩენის საერთო მაჩვენებლის მატების კუთხით, რამაც ხელი შეუწყო მათ დამტკიცებას პაციენტების სამკურნალოდ, კასტრაციისადმი რეზისტენტული მეტასტაზური წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს დროს. თერაპიული მიდგომების ამგვარი სწრაფი ცვლილებების შედეგად არ არსებობს საიმედო მონაცემები, რომლებიც მოგვანვდიდა ინფორმაციას პაციენტების შერჩევის თაობაზე, კასტრაციისადმი რეზისტენტული, წინამდებარე ჯირკვლის მეტასტაზური ფორმის დროს სპეციფიკური მკურნალობის ჩატარებისათვის, ან პრეპარატების გამოყენების ოპტიმალური თანმიმდევრობის განსაზღვრისათვის. უფრო მეტიც, ახალი სამკურნალო საშუალებების მაღალი ღირებულება ზღუდავს მათ ფართო გამოყენებას ზოგიერთ ქვეყანაში. უკიდურესად მნიშვნელოვანია მიმდინარე კლინიკური და ტრანსლაციური კვლევების მონაცემები მკურნალობისადმი ინდივიდუალური მიდგომის გაუმჯობესების მიზნით.

შესავალი

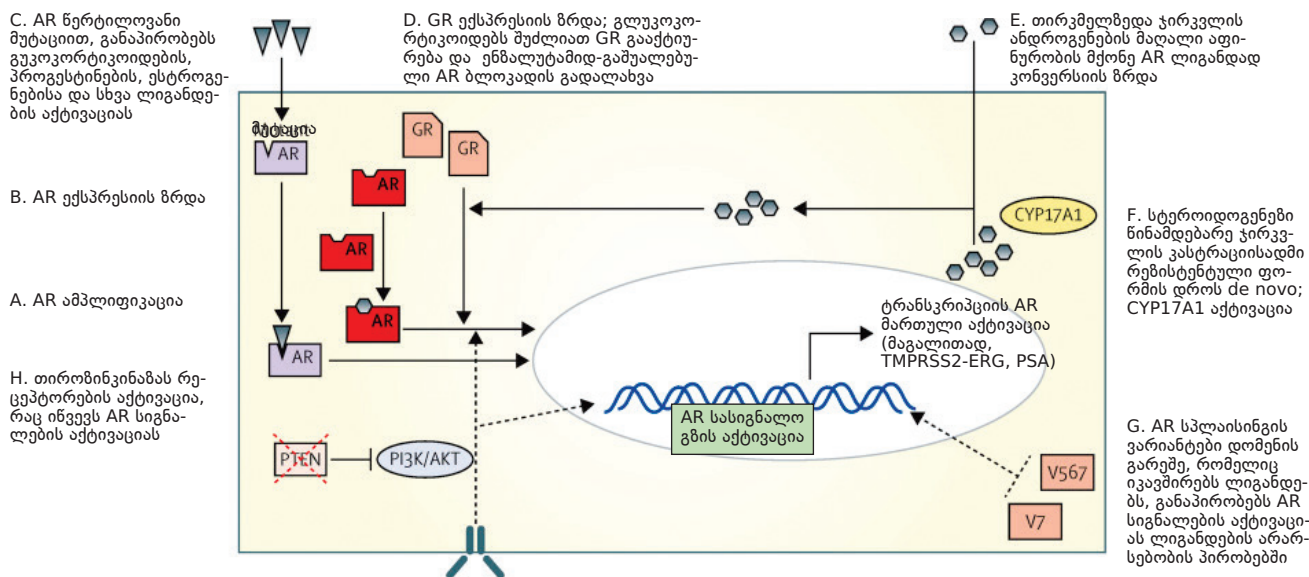
წინამდებარე ჯირკვლის კიბო შედარებით ხშირი ავთვისებიანი სიმსივნეა მამაკაცებში და კიბოთი გამოწვეული სიკვდილიანობის ძირითად მიზეზს წარმოადგენს. მისი გავრცელება განსხვავებულია სხვადასხვა ქვეყანაში, მამაკაცების PSA-სკრინინგით მოცვის მიხედვით [1], თუმცა პოპულაციებში როგორც PSA-სკრინინგით, ისე მის გარეშე, წინამდებარე ჯირკვლის კიბო წარმოადგენს მამაკაცების 1-2%-ის სიკვდილიანობის

* Division of Clinical Studies, The Institute of Cancer Research, London, UK.
 ** Prostate Cancer Targeted Therapy Group, Royal Marsden NHS Foundation Trust, Sutton, Surrey, UK.
 † Academic Urology Unit, Royal Marsden NHS Foundation Trust, Sutton, Surrey, UK.
 †† Clinical Academic Cancer Genetics Unit, Royal Marsden NHS Foundation Trust, Sutton, Surrey, UK.
 ‡ Oncogenetics Team, Division of Cancer Genetics and Epidemiology, The Institute of Cancer Research, London, UK.
 ‡‡ Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Netherlands.
 § Departments of Pathology Urology, Comprehensive Cancer Center and Michigan Center for Translational Pathology, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, MI, USA.
 § Princess Margaret Cancer Centre and University of Toronto, Toronto, ON, Canada.
 ¶ Division of Medical Oncology, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, MA, USA.

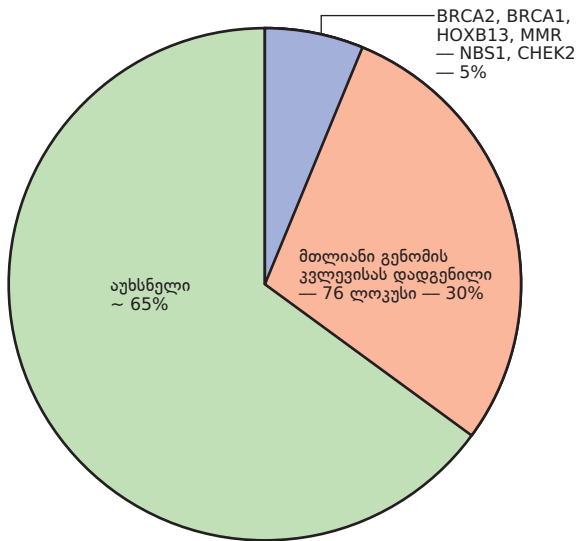
მიზმს. მოცემული დაავადების შედარებით მაღალი გავრცელება აღინიშნება დასავლეთის ქვეყნებში [2] მიგრანტთა პოპულაციაში, რაც ასახავს ცხოვრების წესს და გარემო რისკ ფაქტორებს [3]. მნიშვნელოვანი პროგრესი იქნა მიღწეული მკურნალობისა და პათოფიზიოლოგიის შესწავლის მხრივ, მათ შორის რამდენიმე ინოვაციური ეფექტური პრეპარატის დამტკიცების კუთხით, რომლებიც აუმჯობესებენ გადარჩენის მაჩვენებელს წინამდებარე ჯირკვლის გავრცელებული კიბოს დროს, ასევე მიუთითებენ ადრე გამოყენებული ტერმინების არამართებულობაზე, როგორცაა „ჰორმონოტერაპიის ტენდენციულობა“ და „ანდროგენდამოუკიდებლობა“, რამდენადაც კიბოს ფორმების უმეტესობა ჰორმონებით რეგულირებადია, მიუხედავად კასტრაციისადმი რეზისტენტულობისა (სურ. 1) [4–10]. მიუხედავად ამისა, რჩება გარკვეული საკითხები, რომლებიც სასწრაფოდ გადაწყვეტას საჭიროებს: პირველ რიგში, სკრინინგისათვის ვალიდური ბიომარკერის ძიება, PSA-თან ერთად; მეორე, დაავადების იოლად მიმდინარე და აგრესიული ფორმების კლინიკურად სასარგებლო მოლეკულური დიფერენციაცია; მესამე, მეთოდებისა და ბიომარკერი-პრედიქტორების მოლეკულური სტრუქტურული დიფერენციაცია; მეოთხე, დამატებითი თერაპიის ჩატარება მაღალი რისკის დაზიანების ადგილობრივად გავრცელების განკურნების შემთხვევების სიხშირის ზრდისათვის; მეხუთე, წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს მეტასტაზური ფორმის მქონე პაციენტების მკურნალობა; მეექვსე, ძვლოვანი მეტასტაზების ვიზუალიზაცია დაავადების სტადიის დადგენის მიზნით; მეშვიდე, სუროგატული ბიომარკერები საერთო გადარჩენის მაჩვენებლის ზრდისათვის. მოცემულ სტატიამი წარმოგიდგინთ წინამდებარე ჯირკვლის მკურნალობისა და პათოლოგიური თაობაზე უახლესი მონაცემების მიმოხილვას.

გამომწვევი მექანიზმები

ასაკსა და რასობრივ მიკუთვნებასთან ერთად წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს განვითარების ერთადერთ რისკ ფაქტორს წარმოადგენს დაავადების ოჯახური ანამნეზი. მისი განვითარების რისკი პირველი რიგის ნათესავებში ორჯერ უფრო მაღალია, ვიდრე ზოგადი პოპულაციის მამაკაცებში [11, 12]. ამასთან წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს განვითარების რისკი ოთხჯერ იზრდება იმავე პოპულაციაში, თუ პირველი რიგის ნათესავის შემთხვევაში წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს დიაგნოსტიკა მოხდა 60 წლამდე ასაკში [13]. დაავადების განვითარების შედარებით მაღალი რისკი (50%-ით) მონოზიგოტურ ტყუპებში დიზიგოტურ ტყუპებთან შედარებით, ასევე უფრო მეტად მაღალი რისკი აფროამერიკელებში (და დაბალი რისკი - აზიური წარმოშობის ამერიკელებში) ადასტურებს, რომ გენეტიკური ფაქტორები წარმოადგენს ვარიაციული რისკის განსაზღვრელ მნიშვნელოვან ფაქტორს პოპულაციურ დონეზე [17]. გენეტიკური წინასწარგანწყობა შესაძლოა იყოს მაღალი პენტეტრაციის მუტაციისა და გენეტიკური ცვლადების ან ამ ორი ფაქტორის კომბინაციის შედეგი. (სურ. 2). წინამდებარე ჯირკვლის გენელოგიის შესწავლის შედეგების საფუძველზე მკვლევარებმა აღმოაჩინეს დომინანტური, რეცესიული და X ქრომოსომასთან დაკავშირებული მოდელები [18–20]. ოჯახებში დაავადების მრავლობითი შემთხვევებით გენეტიკურ ფაქტორებთან კავშირების კვლევისას დემონსტრირებულ იქნა მრავლობითი გენეტიკური რეგიონების კოსეგრეგაცია, რომელთა შორის იდენტიფიცირებული იქნა მხოლოდ ერთი განსაზღვრული გენი, რომელიც წარმოადგენს წინასწარგანწყობა ფაქტორს წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს განვითარებისათვის, — ჰომეოპოქსური¹ გენი HOXB13 [21].



სურ.1. AR სასიგნალო სისტემის დარღვევა, რაც ასოცირებულია კასტრაციისადმი რეზისტენტული წინამდებარე ჯირკვლის კიბოსთან [4–10].
 AR — ანდროგენული რეცეპტორები; GR - ზრდის ჰორმონის რეცეპტორები;



სურ.2. წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს განვითარების მომატებული ოჯახური რისკის წინასწარგანმწყობი ფაქტორები

ვარიანტები მოიცავს იშვიათ მუტაციებს, რომელიც განაპირობებს წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს განვითარების მაღალ რისკს, იშვიათ ვარიანტებს, რომელიც ასოცირებულია ზომიერ რისკთან, და მთლიანი გენომის კვლევის პროცესში იდენტიფიცირებულ ფართოდ გავრცელებულ ალელებს და მათ კავშირებს.

მთლიანი გენომის 20-ზე მეტი კვლევის გამოქვეყნებული შედეგები, რომლებშიც მოცემულია ინფორმაცია წინამდებარე ჯირკვლის კიბოსთან ასოცირებული 77 ერთ ნუკლეოტიდური პოლიმორფიზმის (single nucleotide polymorphisms - SNP) თაობაზე [22]. პირველი იდენტიფიცირებული უბანი იყო 8q24, რომელიც წარმოადგენს (SNP უმეტესობის ანალოგიურად) არაკოდირებად უბანს [23] ონკოგენური c-MYC გენის მემობლად. ქრომატინის კონფორმაციის შესწავლით მიღებული მონაცემები მეტყველებს c-MYC გენის ექსპრესიაზე გავლენის სასარგებლოდ [23].

BRCA2 იშვიათი გენეტიკური მუტაციები მიმდინარეობს ოჯახებში სარძევე ჯირკვლისა და საკვერცხის კიბოს მაღალი სიხშირით და განაპირობებს წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს განვითარების 5--ჯერ მომატებულ რისკს [25, 26]; პაციენტების 1--2%-ში, რომელთა შემთხვევაში დაავადება დაიწყო შედარებით ახალგაზრდა ასაკში (65 წლამდე), გამოვლინდა თანდაყოლილი მუტაცია BRCA2 [27]. შეფარდებითი რისკი BRCA1 მუტაციის მატარებლებისათვის არაერთმნიშვნელოვანია, თუმცა მონაცემები ადასტურებს, რომ BRCA1 მუტაციის მატარებლების შემთხვევაში წინამდებარე ჯირკვლის განვითარების რისკი 65 წლამდე ასაკში 3,8-ჯერ მეტია, ვიდრე ზოგად პოპულაციაში [28]. მკვლევარებმა ჩაატარეს რამდენიმე სხვა დნმ-ს გენი-რეპარატორის ანალიზი, მათ შორის CHEK2, PALB2, BRIP1 და NBS1. მუტაციები CHEK2 და PALB2 და BRIP1 შეკვეცილი ასოცირებულია სარძევე ჯირკვლის კიბოს განვითარების ზომიერ რისკთან, მაშინ როდესაც NBS1 მუტაცია,

რომელიც მხოლოდ სლავური წარმოშობის პოპულაციაშია გავრცელებული, წარმოადგენს ქრომოსომული არასტაბილობის სინდრომის მიზეზს. თითოეულ შემთხვევაში ნაჩვენებია იქნა გარკვეული მტკიცებულებები წინამდებარე ჯირკვლის კიბოსთან ასოციაციის მხრივ [29--33].

შედარებით ინტენსიური ტესტირების შედეგად გამოვლინდა წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს დროს BRCA2 მუტაციის მატარებელთა დიდი რიცხვი; ამ გენეტიკური აბერაციის მქონე პირებში აღინიშნა გაცილებით მაღალი მაჩვენებელი გლისონის შკალის მიხედვით [34] და უარესი პროგნოზი, ვიდრე პირებში BRCA2 გარეშე [35]. მიზნობრივი სკრინინგი ამ ჯგუფში შესწავლილ იქნა კვლევაში IMPACT. BRCA ფუნქცია დაკარგული სიმსივნისათვის პრეპარატების შემუშავება (პოლი (ადფ-რიბოზა-) პოლიმერაზას ინჰიბიტორები [36, 37] წარმოადგენს ამგვარი პაციენტების მკურნალობას და უზრუნველყოფს BRCA ფართო ტესტირების ჩატარებას. ევროპული პოპულაციის პროფილირება წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს განვითარების რისკის აღნიშნული 77 SNP მიხედვით (სისხლის ან ნერწყვის მასალაში) შესაძლებლობას იძლევა გამოვლინდეს ყველაზე მაღალი რისკის მქონე პოპულაცია (4-7-ჯერ მაღალია ზოგად პოპულაციასთან შედარებით) [22] მიზნობრივი სკრინინგის ჩატარების მიზნით. თუმცა აღნიშნული სტრატეგიის კლინიკური მნიშვნელობის დასამტკიცებლად საჭიროა გაცილებით დიდი რაოდენობის მონაცემი.

სკრინინგი და დიაგნოსტიკა

დადგენილია, რომ PSA დონე სისხლში საშუალო ასაკის (50-70 წ.) მამაკაცებში წარმოადგენს წინამდებარე ჯირკვლის მეტასტაზების განვითარების განვითარებისა და კიბოთი გამონვეული სიკვდილის პრედიქტორს [38]. აღნიშნული მონაცემები შესაძლოა გამოყენებულ იქნეს წინამდებარე ჯირკვლის კიბოთი გამონვეული სიკვდილიანობის შესამცირებლად სკრინინგის მეშვეობით, რაც ეფუძნება PSA დონეს. ადრეულ დიაგნოსტიკასთან დაკავშირებული დისკუსია გრძელდება პოპულაციური სკრინინგისა და მოთხოვნით სკრინინგის ირგვლივ. სკრინინგის კლინიკური კვლევების შეთანხმებული საბოლოო წერტილს წარმოადგენს წინამდებარე ჯირკვლის კიბოთი გამონვეული სიკვდილიანობა; საერთო სიკვდილიანობის შეფასება ემსახურება მისი ჩატარების ხარისხის კონტროლის მიზანს. მიუხედავად იმისა, რომ სიცოცხლის ხანგრძლივობის ზრდა პოპულაციის დონეზე აღიარებულია მნიშვნელოვან საბოლოო წერტილად, არცერთ სკრინინგულ კვლევაში არაა შესაძლებელი მისი მიღწევა არასაკმარისი სიძლიერის გამო. არაერთგვაროვანია სკრინინგის გავლენა წინამდებარე ჯირკვლის კიბოთი გამონვეულ სიკვდილიანობაზე, რაც დაკავშირებულია სხვადასხვა კლინიკური კვლევებით მიღებული მტკიცებულებების დონესთან მიმართებაში არსებული განსხვავებული მოსაზრებებით [39], და რისკი-სარგებელის ადექვატური შეფასების უუნარობა-

1 კომპოზიციის შედგება ნუკლეოტიდების დაახლოებით 180 წყვილისაგან და აკოდირებს ცილოვან დომენს 60 ამინომჟავის შემადგენლობით, რომელსაც შეუძლია დაიკავშიროს დნმ (ავტ. შენიშ.)

სთან [40]. აღნიშნული ურთიერთსაწინააღმდეგო მოსაზრებების გამო მიღწეულ იქნა საერთო შეთანხმება იმის თაობაზე, რომ სკრინინგი არ შეიძლება დანერგილ იქნას პოპულაციურ დონეზე, მიუხედავად მტკიცებულებებისა, რომ ის ამცირებს წინამდებარე ჯირკვლის კიბოთი გამომწვეულ სიკვდილიანობას [41, 42]. თუმცა უარი არ უნდა ეთქვას მამაკაცებს, რომელთაც სურთ PSA ტესტის ჩატარება დაავადების ადრეული გამოვლენის მიზნით. პროფესიონალური რჩევები ეფუძნება გადაწყვეტილებებს, რომელთათვისაც გამოყენებულ იქნა ღია კითხვები და ხელმისაწვდომია უროლოგთა საერთაშორისო საზოგადოების ვებგვერდებსა და ვებგვერდზე Movember website².

სკრინინგის რანდომიზებული კვლევის მეტაანალიზი [43], რომელიც ჩართულია კოკრანოვსკის განახლებულ მიმოხილვაში [44], შეზღუდული იყო კვლევების ვარიანტული ხარისხით. მაგალითად, კრიტერიუმები, რომლებიც გამოიკვლიეს ევროპულ რანდომიზებულ კვლევაში ERSPC (European Randomised study of Screening for Prostate Cancer), არ გამოიყენეს კვლევაში PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial) [45], რომელშიც მონაწილეთა მხოლოდ 40%-ში იყო წინამდებარე ჯირკვლის ბიოფსიის ჩატარების ჩვენება [46], 44%-ში ჩატარეს PSA-ტესტირება რანდომიზაციამდე, ხოლო საკონტროლო ჯგუფში 70%-ზე მეტი PSA ტესტი კონტამინირებული იყო [47]. ERSPC კვლევის შედეგებმა აჩვენა წინამდებარე ჯირკვლის კიბოთი გამომწვეული სიკვდილიანობის სარწმუნო შემცირება [41, 42], ხოლო მამაკაცების რაოდენობა, რომელიც უნდა დაეხარებინათ სკრინინგზე და ჩატარებინათ მკურნალობა წინამდებარე ჯირკვლის კიბოთი გამომწვეული სიკვდილის თავიდან ასაცილებლად, დროთა განმავლობაში შემცირდა 2009 წელს გამოქვეყნებული პუბლიკაციის შემდეგ (1410 და 48 შესაბამისად) 2012 წლის პუბლიკაციამდე (936 და 33 შესაბამისად). მიუხედავად ამისა, ეს შედეგები მაინც წინასწარია, რამდენადაც მონაწილეთა 30%-ზე ნაკლები გარდაიცვალა, რაც შესაძლოა გახდა კიდევ უფრო დაბალი მაჩვენებლების მიზეზი გაცილებით ხანგრძლივი დაკვირვებისას.

2012 წელს გამოქვეყნებულ იქნა რისკი-სარგებლის თანაფარდობის თაობაზე მოხსენება სკრინინგის კვლევაში მონაწილეთა სიცოცხლის მოსალოდნელი ხანგრძლივობისათვის QALY-ს (ხარისხიანი სიცოცხლის წლები) მაჩვენებლის მიხედვით სიცოცხლის წლების მოდელირებისას [40]. მოდელი, რომელიც ეფუძნებოდა 11 წლიანი დაკვირვების შედეგებს კვლევაში ERSPC, იძლეოდა პროგნოზს, რომ 55-69 წლის ასაკის მამაკაცთა ყოველწლიური სკრინინგისას მიღწეულ იქნებოდა მათი სიცოცხლის გახანგრძლივება 73 წლამდე, რომელთაგან 23%-ის გამორიცხვის შემდეგ ცხოვრების ხარისხის შემცირებაზე რჩება 56 ხარისხიანი სიცოცხლის წელი. მკვლევარების მიერ ზიანის შედარებით მნიშვნელოვან მიზეზად დასახელებულ იქნა ჰიპერდიაგნოსტიკა, რომელიც განსაზღვრავს პოპულაციური სკრინინგის მიმღებლობას რისკ ჯგუფში შემა-

ვალ მამაკაცებში. თუ არ გავითვალისწინებთ ჰიპერდიაგნოსტიკის არსებობას, მაშინ ხარისხიანი სიცოცხლის წლების რაოდენობა გაიზარდა 56-დან 79-მდე. ცხადია, რომ მხოლოდ PSA-ტესტირება არ შეიძლება იყოს პრობლემის გადაწყვეტის გზა და აუცილებელია პრაქტიკაში დაინერგოს რისკების სტრატეგიკაცია.

წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს გამოვლენის ალბათობა ბიოფსიის მონაცემების მიხედვით PSA ტესტის დადებითი შედეგის (ეფუძნება ფართოდ მიღებული PSA მაჩვენებლის ზღვარს - 4ნგ/მლ) მქონე პაციენტებში, შეადგენს დაახლოებით 21%-ს. ეს მიუთითებს როგორც გადაჭარბებულ ტესტირებაზე (შემთხვევათა დაახლოებით 75%-ში), ასევე კიბოს ჰიპერდიაგნოსტიკაზე (პაციენტთა 30-50%-ში, ძირითადად ასაკის მიხედვით). რისკის სტრატეგიკაციის ხელმისაწვდომი ინსტრუმენტის მეშვეობით, რისკების კალკულატორი SWOP (იხ. დანართი სტატიის ონლაინ ვერსიაში), შესაძლოა შემცირდეს ამგვარი ალბათობა [48]. თუ პარალელურად ჩატარდება თითო რექტალური გასინჯვა და ასევე წინამდებარე ჯირკვლის ულტრაბგერითი გამოკვლევა, ბიოფსიის დადებითი შედეგების ალბათობა 8%-მდე მცირდება დაავადების აგრესიული მიმდინარეობის ნიშნებით სულ რაღაც 1% ნორმალური მაჩვენებლების დროს და წინამდებარე ჯირკვლის 50 მლ-ზე მეტი მოცულობისას. არცთუ დიდი ხნის წინ განახლებული ვებგვერდის მონაცემების თანახმად წინამდებარე ჯირკვლის მოცულობის განსაზღვრის მიზნით რექტალურმა გასინჯვამ შესაძლოა ჩაანაცვლოს ტრანსრექტალური ულტრასონოგრაფია. აღნიშნული სტრატეგიის გამოყენებამ ალბათობის ზღვრული მაჩვენებლით 12.5% შესაძლოა შეამციროს ბიოფსიის შესრულების სიხშირე 33%-ით, თუმცა არსებობს კიბოს პოტენციურად სასიკვდილო ფორმის გამორჩენის საფრთხე. ხელმისაწვდომია რისკების სტრატეგიკაციის სხვა ინსტრუმენტებიც, მონოღებული ორგანიზაციების მიერ: Foundation for Informed Medical Decision Making, American Cancer Society, American College of Physicians, National Institute for Health and Care Excellence, Canadian Task Force-Draft Statement და US Preventive Services Task Force. ნებისმიერი მეთოდის შერჩევისას მხედველობაში უნდა იქნეს მიღებული გარე ვალიდაციის დონე.

ვითვალისწინებთ რა პუბლიკაციის შემზღუდულ მოცულობას, ერთადერთი ინოვაციური დიაგნოსტიკური მარკერი, რომელიც ჩვენ შეგვიძლია განვიხილოთ მოცემულ სტატიაში, არის შარდში PCA3 (წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს ანტიგენი 3) დონე. PCA3 ანტიგენის გენის მიტოქონდრიალური რნმ (მრნმ), ადრე ცნობილი, როგორც DD3, გამოვლენილი იქნა 1999წ. და გადაჭარბებული ექსპრესია აღინიშნება 95%-ზე მეტ შემთხვევაში წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს პირველადი ფორმისა და მეტასტაზური დამიანების ქსოვილოვან ნიმუშებში [49]. PCA3 შემცველი უჯრედების აღმოჩენა შარდში ხდება წინამდებარე ჯირკვლის მასაჟის შემდეგ, ხოლო PCA3 მაჩვენებელი განისაზღვრება PCA3 მრნმ კონცენტრაციის ნორმალიზაციის ფონზე

2 მითითებული ვებგვერდები ხელმისაწვდომია: www.siu-urology.org и www.movember.com (ავტ. შენ.).

შარდში PSA მიხედვით. PCA3 ტესტირება აუმჯობესებს დადებით პრედიქტორულ ღირებულებას და ზრდის მგრძობიანობას წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს მიმართ ბიოფსიის ჩატარებისას PSA-თან შედარებით პრესკრინინგულ პოპულაციაში [50]. რამდენიმე კვლევის შედეგი არაა საკმარისი იმის გადასაწყვეტად, არის თუ არა ინფორმატიული PCA3 მარკერი წინამდებარე ჯირკვლის აგრესიული ფორმის გამოსავლენად. PCA3 დახმარებით ეფექტური დიაგნოსტიკის მახასიათებლების გაუმჯობესების ერთერთი სტრატეგია შესაძლოა იყოს აღნიშნული მეთოდის კომბინაცია ჰიბრიდული გენის TMPRSS2-ERG ანალიზთან ერთად.

მაგნიტო-რეზონანსული კვლევის (მრტ) ჩატარებამ შესაძლოა ასევე შეამციროს ჰიპერდიაგნოსტიკის შემთხვევებისა და არასაჭირო ბიოფსიის ჩატარების სიხშირე; მტკიცებულების დონე I მრტ მხარდასაჭერად არაა ხელმისაწვდომი, თუმცა რამდენიმე პატარა კვლევაში ატარებდნენ ბიოფსიას მრტ კონტროლით, რაც ეფუძნებოდა ბიოფსიის მატრიცას, რომლის დროსაც ითვალისწინებდნენ მრტ მონაცემებს ან ბიოფსიის მონაცემებს მრტ მონაცემებისა და ტრანსკრიპტალური ულტრასონოგრაფიის შედეგების გაერთიანებისას. აღნიშნული სტრატეგია ასევე შესაძლოა გამოყენებული იყოს შედარებით აგრესიული დაზიანებებისა და წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს გარდამავალი ზონის ვენტრალური მდებარეობისას [51].

კარცინოგენები და მოლეკულური სუბკლასიფიკაცია ახალი თაობის სექვენირებამ შესაძლებლობა მოგვცა დაგვეხსნათ დაზიანებული გენომის კლონური იერარქია წინამდებარე ჯირკვლის სიმსივნეების დროს გვანჯდის რა ინფორმაციას კარცინოგენებზე [52] და ასევე გენომური გარდაქმნების იდენტიფიცირების საშუალება, რომლის შედეგადაც მიმდინარეობს ETS გენის ანდროგენებით გაშუალებული ექსპრესია. აღნიშნული გარდაქმნები კლონურია, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ მიმდინარეობს ადრულ ეტაპზე და შესაძლოა იყოს ანდროგენული რეცეპტორების აქტივაციის შედეგია, თან ახლავს ტრანსკრიფციის გზით დნმ დაზიანება ანდროგენების რეცეპტორების დამაკავშირებელ უბნებზე [53]. თანხლები გენოტოქსიური ინსულტების განვითარება, რომლის შედეგადაც გვევლინება დნმ-ს ორჯაჭვიანი დაზიანება (მაგალითად, ანთება, ინფექცია) შესაძლოა გააძლიეროს აღნიშნული პროცესი დნმ-ს მაღალ ნერტილოვანი რეპარაციის გაუარესებისას [54]. თუმცა მხოლოდ ETS გენის შერწყმა არაა საკმარისი იმისათვის, რომ განვითარდეს კიბო; აუცილებელია სხვა გენომური მოვლენები, როგორცაა PI3K/AKT გზის აქტივაცია PTEN დაკარგვისას [55, 56].

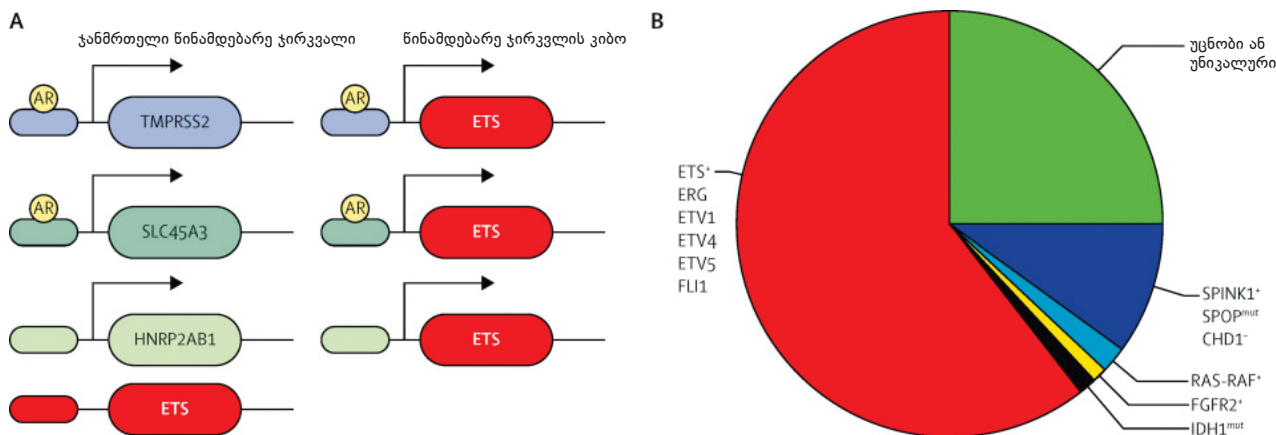
ცნობილია წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს 50-ზე მეტი სრული გენომის შესახებ, ასობით ეგზომები³ [52, 57-60]. წინამდებარე ჯირკვლის გენომი ხასიათდება ფოკალურად ქრომოსომული მიმატებისა და გამოკლების შედარებით დიდი რაოდენობით (გაცილებით ხშირად გვხვდება PTEN ფოკალური დაკარგვა) და მთლიანობაში მუტაციების ნაკლები სიხშირით (უხე-

ში გადათვლით - მეგაბაზაზე ერთი მუტაცია) [58]. SPOP, რომელიც აკოდირებს სუბსტრატის მაკავშირებელ ერთეულს, ეფუძნება უბიქვინინგობას (E3), TP53 და PTEN გადარჩევას — შედარებით ხშირად მუტირებადი გენები, რომლებიც აღმოჩენილია რამდენიმე კვლევაში ლოკალიზებული წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს დროს [57, 60-62]. წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს PSA-სკრინინგული შემთხვევების დაახლოებით 50-60%-ში თეთრი რასის პაციენტებში აღინიშნება გენების შერწყმა 5 ანდროგენ რეგულირებადი გენის არატრანსლირებადი უბნის ტიპური გაერთიანებით (მაგალითად, TMPRSS2) და ETS ოჯახის ტრანსკრიფციის ფაქტორების თითქმის სრული მაკოდირებელი თანმიმდევრობით (მაგალითად, ERG) [63]. იშვიათადაა ჩართული მრავალი „პარტნიორი“ 5-შერწყმისას, რომელთა შორის ზოგიერთი ექსპრესირდება კონსტიტუციურად და არ რეგულირდება ანდროგენებით (მაგალითად, HNRPA2B1), ასევე ETS ოჯახის სხვა წევრები (სურ.3A) [64]. ETS ოჯახის გენების შერწყმა მაღალი კლონურობით გამოირჩევა კიბოს მოცემულ ფოკუსში (თუმცა მხოლოდ წინამდებარე ჯირკვლის სამღვრებში შესაძლოა იყოს უბნები ETS-ს განსხვავებული სტატუსით) [65] და მათი გამოვლენა შესაძლებელია როგორც ფლოუორესცენციის მეთოდის დახმარებით in situ ჰიბრიდიზაციისას, ისე იმუნოჰისტოქიმიურად [66]. მთლიანი გენომის სექვენირების შედეგები ადასტურებს, რომ წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს ზოგიერთი ტიპის შემთხვევაში გაცილებით მეტია ქრომოსომული გარდაქმნების რაოდენობა (კერძოდ კი, დაავადების ადრულ დებიუტის დროს) და ბევრი მათგანი ჩართულია კიბოსთან ასოცირებულ გენებში (ხშირად ეს არის ETS ოჯახის გენები) განსაკუთრებით ჩაკეტილი პატერნით [58].

მოსაზრება იმის თაობაზე, თუ რომელი უჯრედებიდან ვითარდება წინამდებარე ჯირკვლის კიბო, არაერთგვაროვანია. არსებობს მონაცემები როგორც სადინრების უჯრედებიდან, ისე ბაზალური ეპითელიური უჯრედებიდან წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს განვითარების თაობაზე, ასევე ბაზალურუჯრედოვანი წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს ადენოკარცინომამდე ევოლუციის შესახებ სადინარშიდა უჯრედების ჩართვით [67-70]. უნდა აღინიშნოს, რომ მკაფიო ბაზალურუჯრედოვანი დიფერენციაცია წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს დროს უკიდურესად იშვიათად გვხვდება (ბაზალური უჯრედების არარსებობა წარმოადგენს წინამდებარე ჯირკვლის ტიპური ადენოკარცინომის დიაგნოსტიკურ მახასიათებელს), ხოლო კინეტიკური კვლევის შედეგები, რომელიც მიეძღვნა წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს დროს გენების ექსპრესიას, არ ადასტურებს კიბოს სადინარშიდა დიფერენციაციაზე დაფუძნებული თანდაყოლილი მოლეკულური ქვეტიპის არსებობას, განსხვავებით ბაზალური ფორმისაგან, ისევე როგორც სარძევე ჯირკვლისა და შარდის ბუშტის კიბოს დროს [71, 72].

მიუხედავად იმისა, რომ კინეტიკურ გენომებში, ეპიგენეტიკურ კვლევებში და გენების ექსპრესიის კვლე-

3 ეგზომი - გენომის ნაწილი, წარმოდგენილი ეგზონებით, თანმიმდევრობით, რომელიც ტრანსკრიპტირდება მატრიულ რნმ-ზე მას შემდეგ, რაც ინტრონები მოშორდება რნმ სპლაისინგის პროცესში (ავტ.შენ.)



სურ.3. სურ.3. ნინამდებარე ჭირკვლის კიბოს ქვეტიპები და მათი განმაპირობებელი მოლეკულური დაზიანებები
 A) ნინამდებარე ჭირკვლის კიბოს ნახევარზე მეტ შემთხვევაში, რომელიც ვითარდება სკრინინგის ჩატარების შემდეგ თეთრი რასის წარმომადგენლებში, აღინიშნა გენების 5' არატრანსლირებადი უბნის შერწყმა, რომელიც ნორმაში მალალი ექსპრესიით ვლინდება ნინამდებარე ჭირკვალში, ETS ოჯახის ტრანსკრიფციის ფაქტორებთან. 5'-შერწყმის შედეგად ხშირი „პარტნიორები“, მათ შორის TMPRSS2 და SLC45A3, დადებითად რეგულირდება ანდროგენული რეცეპტორებით (AR). სხვა 5'-„პარტნიორები“ მოიცავს უნივერსალურ ექსპრესირებად გენებს, როგორცაა HNRP2AB1. ETS ოჯახიდან შედარებით ხშირად არის ჩართული ERG. B) ნაჩვენებია ნინამდებარე ჭირკვლის მოლეკულური ქვეტიპების განაწილება თეთრი რასის წარმომადგენლებში, რომელთაც ჩაუტარდათ სკრინინგი PSA დონესთან მიმართებაში. ETS ოჯახის გენების შერწყმა (ETS-დადებითი; მოიცავს ERG, ETV1, ETV4, ETV5 და FLI1) შეუთავსებელია სიმსივნეებთან, რომელთა დროსაც აღინიშნება გენების აქტივაცია RAS და RAF ოჯახის წევრების მუტაციებით ან შერწყმით (RAS/RAF-დადებითი). ETS-უარყოფითი სიმსივნებისა და RAS/RAF ველური ტიპის სიმსივნების ქვეტიპების დროს აღინიშნებოდა SPINK1 ექსპრესია (SPINK1-დადებითი), CHD1 დესტრუქცია (CHD1-უარყოფითი), ასევე SPOP მუტაცია (SPOPmut). ნინამდებარე ჭირკვლის კიბოს შემთხვევათა დაახლოებით 25%-ში უცნობია ან უნიკალურია მამოძრავებელი ძალა.

ვებში დადასტურდა მოსაზრება, რომ სიმსივნეები ETS შერწყმით (ETS-დადებითი) განსხვავდება სიმსივნეებისაგან ETS გარეშე (ETS-უარყოფითი); გამოვლინდა ცვლილებები რამდენიმე გენში, რომლებიც მიმდინარეობს მხოლოდ ETS-უარყოფითი ნინამდებარე ჭირკვლის კიბოს დროს (სურ. 3B) [58, 66, 73]. მაგალითად, SPINK1, სერინ პროტეაზას ინჰიბიტორის მაკოდირებელი, ჰიპერექსპრესირდება ნინამდებარე ჭირკვლის კიბოს შემთხვევათა დაახლოებით 5–10%-ში, ამასთან, SPINK1-დადებითი ნინამდებარე ჭირკვლის კიბო მხოლოდ ETS-უარყოფითია [66]. ნინამდებარე ჭირკვლის კიბოს დროს (დაახლოებით 1-2% შემთხვევაში) აღმოჩენილ იქნა გენების იშვიათი შერწყმა ან ცნობილი აქტიური მუტაციები RAF, RAS და FGFR ოჯახის წევრებში; RAF-RAF-FGFR-მუტანტური სიმსივნეები ასევე მხოლოდ ETS-უარყოფითია. ანალოგიურად, SPOP მუტაციები, რომლებიც კონცენტრირდება სუბსტრატის მაკოდირებელი ცილის მკავშირებელ უბანში, აღინიშნება ნინამდებარე ჭირკვლის კიბოს შემთხვევათა 5-10%-ში, ამასთან CHD1-უარყოფითი ფორმები ასევე იყო მხოლოდ ETS-უარყოფითი [57, 60, 62, 74, 75]. SPOPmut სიმსივნეები, CHD1-უარყოფითი და SPINK1-უარყოფითი ხშირად შესაძლოა ერთდროულად განვითარდეს, თუმცა თითქმის ყოველთვის ETS-უარყოფითი სტატუსის დროს, ამასთან ხშირად გვევლინება PTEN და p53 ველური ტიპის სიმსივნეების სახით. PTEN და TP53 სიმსივნის გენი სუპრესორების დაკარგვა ან მუტაცია შედარებით ხშირი მოვლენაა ნინამდებარე ჭირკვლის კიბოს დროს და შესაძლოა გამოვლინდეს როგორც ETS-დადებითი, ისე ETS-უარყოფითი ნინამდებარე ჭირკვლის კიბოს დროს, თუმცა უფრო ხშირად ETS-დადებითი ფორმის დროს [57, 60]. აღნიშნული მონაცემები ასახავს მიახლოებით

სიხშირეს თეთრი რასის წარმომადგენლებში, სხვადასხვა ეთნიკურ ჯგუფებში განსხვავებულია განსაზღვრული მოვლენების შემთხვევათა სიხშირე [76]. არსებობს დამატებითი მეთოდები, ცვლილებების რამდენიმე განსაზღვრული ქვეჯგუფის გამოსავლენად, მათ შორის მულტიპლექსური იმუნოჰისტოქიმიური ანალიზი [77], რომელიც საფუძველს იძლევა ვივარაუდოთ, რომ ნინამდებარე ჭირკვლის ქვეტიპების განსაზღვრისათვის შესაძლოა გამოყენებულ იქნა მარტივი მოლეკულური ნაკრები (მაგალითად, სტატუსი ETS/SPINK1/SPOP/CHD1/RAS-RAF/PTEN/TP53 მიხედვით) (იხ. სურ. 3B). ERG მიხედვით იმუნოჰისტოქიმიური ანალიზის შედეგები, რომლის დახმარებითაც განისაზღვრება TMPRSS2-ERG შერწყმა, შემთხვევათა 99,9%-ში სპეციფიურია ნინამდებარე ჭირკვლის კიბოსთვის [78, 79], რაც განაპირობებს აღნიშნული ანალიზის შესრულების მიზანშეწონილობას დიაგნოსტიკისათვის ნინამდებარე ჭირკვლის კიბოს ატიპიურ შემთხვევებში [80]. შესაძლებელია სხვა ცვლილებების კლინიკური კვლევა, რომელიც ხშირად შეინიშნება ნინამდებარე ჭირკვლის კიბოს დროს, როგორცაა მაგალითად PTEN და CHD1 დაკარგვა ან SPOP მუტაცია. მხოლოდ ნინამდებარე ჭირკვალში ნინამდებარე ჭირკვლის კიბოს დროს ხშირად ვლინდება მრავლობითი ჰისტოლოგიურად განსხვავებული კერები, რომლებიც შესაძლოა გენეტიკური ჰეტეროგენობით გამოირჩეოდეს, რაც მათ განსხვავებულ კლონალურ წარმოშობაზე მიუთითებს [66, 81, 82]. განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია იმ უბნის გამოვლინება (ე.წ. „index lesion“ – „ინდექს კერა“), რომელმაც შესაძლოა გავლენა მოახდინოს პროგნოზზე; ჩვეულებრივ ძირითადი კერის არჩევის საფუძველს წარმოადგენს ყველაზე დიდი ზომა ან დაზიანების ყველაზე მაღალი ხარისხი,

თუმცა „ინდექს კერის“ განსაზღვრა ყოველთვის არაა შესაძლებელი. მოლეკულური კვლევების მონაცემების თანახმად დამტკიცებულია, რომ ლეტალური მეტასტაზური დაზიანება კლონურია [66, 83, 84], ხოლო სუბკლონალური ევოლუციის როლი წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს დროს, განსაკუთრებით პროგრესირებისას და მკურნალობაზე პასუხის მხრივ, შესწავლის პროცესშია. მიუხედავად პაციენტებს შორის მკაფიო არაერთგვაროვნებისა, უფრო დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის მქონე სიმსივნეები აგრესიული წინამდებარე ჯირკვლის კიბოსაგან განსხვავებით შედარებით ჰომოგენურია [60, 85]. კასტრაციისადმი რეზისტენტული წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს გამოკვლევისას მონოდებულ იქნა ინფორმაცია ანდროგენული რეცეპტორების მხრიდან სიგნალების ხშირი რეაქტივაციის თაობაზე, რაც მეორადია რამდენიმე მექანიზმისათვის (იხ.სურ.1), ასევე აღინიშნა დარღვევები ქრომატინისა და ჰისტონების მოდულირებისას, სიმსივნის სუპრესორების მხრივ, მათ შორის PTEN, TP53 და RB1. თუ მხედველობაში მივიღებთ სხვადასხვა თერაპიულ მიდგომებს, რომლებიც გავლენას ახდენენ ანდროგენული რეცეპტორების სასიგნალო გზაზე, ანდროგენული რეცეპტორების სასიგნალო გზების სტატუსის შესწავლამ რეალურ დროში შესაძლოა გავლენა მოახდინოს შემდგომ მკურნალობაზე [60, 86–88].

ანდროგენულ რეცეპტორებთან ერთად აქტიურად შეისწავლება გენები და გზები, რომელთა ხშირი რღვევაც აღინიშნება, როგორცაა PI3K/AKT/TOR. გარდა ამისა, კიბოს გავრცელებული ფორმების დროს გამოვლენილი იქნა რღვევის პოტენციური მიზანი, როგორცაა RAF შერწყმა, კეროვანი მაღალი დონის FGFR1 ამპლიფიკაცია, ასევე კეროვანი სომატური დარღვევა და სხვა გენების დარღვევები, რომლებიც ჩართულია დნმ-ს აღდგენაში [60, 62, 89]. აღნიშნული კვლევის შედეგების საფუძველზე შესაძლებელია ვივარაუდოთ, რომ წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს შორს წასული ფორმის დროს მკურნალობა მნიშვნელოვნად ინდივიდუალიზებული უნდა იყოს. უფრო მეტიც, ნეიროენდოკრინული წინამდებარე ჯირკვლის კიბო შესაძლოა განვითარდეს ენდოკრინული თერაპიის ჩატარების შემდეგ, თუმცა იშვიათად ხდება მისი გამოვლინება დიაგნოსტიკური ძიების პროცესში. ნეიროენდოკრინული წინამდებარე ჯირკვლის კიბო დიდი ალბათობით რეზისტენტულია ანტიანდროგენული თერაპიისადმი და მიუთითებს სხვაგვარი თერაპიის ჩატარების აუცილებლობაზე, იმ შემთხვევაშიც კი თუ წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს განვითარება ანდროგენმგრძობიარე უჯრედებიდან მოხდა. სპეციფიური მოლეკულური ცვლილებები, როგორცაა AURKA და MYCN ამპლიფიკაცია, აღწერილია ნეიროენდოკრინული წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს დროს, როგორც მიზანმიმართული თერაპიული ინტერვენციის სამიზნე [90–92].

მკურნალობა ლოკალიზებული დაზიანებისას
 პროგნოზი მამაკაცებში ლოკალიზებული დაზიანებისას შესაძლოა მნიშვნელოვნად განსხვავდებოდეს, რაც განაპირობებს მკურნალობის ვარიანტების ფართო სპექტრს. რეკომენდებულია რისკების შეფასებაზე დაფუძნებული მკურნალობა, რომელიც ხშირად მო-

ცავს პაციენტის ასაკს, სიმსივნის კლინიკურ სტადიას, პროსტატ სპეციფიური ანტიგენის (prostate-specific antigen — PSA) დონეს სისხლის შრატში, PSA სიმკვრივის გლისონის შკალის მაჩვენებელს, წინამდებარე ჯირკვლის ბიოფსიის რაოდენობა და დეფიციტითა და ავთვისებიანი ქსოვილის ცენტრალური მასით, პაციენტების შერჩევითი მკურნალობის ჩატარების მიზნით - აქტიური დაკვირვებიდან დაწყებული მულტიმოდალური თერაპიით დასრულებული. უმეტეს შემთხვევაში აღნიშნული არჩევანი არ ეფუძნება საიმედო რანდომიზებულ კვლევებს.

წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს მრავალი ლოკალიზებული ფორმა არცთუ იცე მაღალი სტადიის შემთხვევაში (≤ 6 ქულაზე გლისონის შკალის მიხედვით) საშიში არაა. აქტიური დაკვირვება იმედს აძლევს პაციენტებს, თავი აარიდონ არასაჭირო და პოტენციურად საშიშ მკურნალობას [93]. რეკომენდაციები აქტიური დაკვირვების მხრივ განსხვავებულია, თუმცა ჩვეულებრივ დაბალი რისკის შემთხვევაში პაციენტებში დიაგნოსტიკური სიმსივნეების დროს ტარდება PSA დონის კონტროლი სისხლის შრატში, ატარებენ წინამდებარე ჯირკვლის განმეორებით ბიოფსიას და მაგნიტო-რეზონანსულ გამოკვლევას. თუ ზემოთ აღნიშნული კვლევის შედეგები მიუთითებს არასაკმარის სანყის მონაცემებზე ან დაავადების პროგრესირებაზე, უნდა ჩატარდეს რადიკალური მკურნალობა. მასშტაბური კვლევებით დადგენილია, რომ მამაკაცების უმეტესობის შემთხვევაში დაბალი რისკის დაზიანებისას შესაძლებელია მკურნალობისადმი თავის არიდება, ამასთან წინამდებარე ჯირკვლით გამოწვეული სიკვდილიანობის რისკი 1%-ს შეადგენს 10 წლის განმავლობაში [94, 95], თუმცა აქტიური დაკვირვების შორეული შედეგები ცნობილი არაა.

რადიკალური პროსტატექტომია, დისტანციური (გარეგანი) სხივური თერაპია და ბრაქითერაპია წარმოადგენს წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს სტანდარტულ მკურნალობის ადგილობრივ მეთოდებს, თუმცა მათი ეფექტურობა არ არის შედარებული რანდომიზებულ კლინიკურ კვლევებში (ცხრ.1) [96–101]. ასევე გამოიყენება თერაპიის შედარებით ახალი მეთოდები, მაგალითად, კრიოთერაპია, ადგილობრივი მაღალი ინტენსივობის ულტრაბგერა, ფოტოდინამიური თერაპია. საუკეთესო შედეგები იქნა მიღებული ადგილობრივი მკურნალობის ეფექტურობისა და უსაფრთხოების თაობაზე ორი რანდომიზებული კლინიკური კვლევით, რომლებშიც რადიკალური პროსტატექტომია შედარდა აქტიურ დაკვირვებასთან. [97, 102]. კვლევაში The Scandinavian Prostate Cancer Group 4 [96] შერჩევითად იქნა ჩართული 695 მამაკაცი წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს ლოკალიზებული ფორმით 1989-1999 წ. ინტერვალში. უნდა აღინიშნოს, რომ ამ კვლევაში წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს კლინიკური დიაგნოსტიკა მოხდა მამაკაცთა 88%-ში, პალპირებადი დაზიანება გამოვლინდა რექტალური გასინჯვისას. ამიტომაც მისი შედეგები არ უნდა იქნას გავრცელებული მამაკაცებზე არაპალპირებადი ფორმის დროს, PSA დონით განსაზღვრული წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს დროს. მთლიანობაში 18 წლის განმავლობაში სიკვდილიანობის მაჩვენებელმა შეადგინა 56% რადიკალური

პროსტატექტომიის დროს და 69% აქტიური დაკვირვების დროს (რისკების თანაფარდობა (OR) 0,71; 95% სარწმუნოების ინტერვალი (CI) 0,59–0,86; $p < 0,001$) [102]. კვლევაში Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT) რანდომიზებულ იქნა 731 მამაკაცი ლოკალიზებული წინამდებარე ჯირკვლის კიბოთი 1994-2002 წწ შუალედში, PSA ტესტირების ადრეულ ეტაპზე, რისი შედეგიც იყო უპირატესად დაბალი რისკის კიბო. სიკვდილიანობის მაჩვენებელმა 12 წლის განმავლობაში შეადგინა 41% რადიკალური პროსტატექტომიის დროს აქტიურ დაკვირვებასთან შედარებით - 44% (OR 0,88; 95% CI 0,71–1,08). თუმცა რადიკალური პროსტატექტომია, ასოცირდებოდა ყველა მიზეზით გამოწვეული სიკვდილიანობის შემცირების ტენდენციით მამაკაცებში საშუალო რისკით (OR 0,69; 95% CI 0,49–0,98). დაბალი რისკის ქვეჯგუფში, რომელიც შედგებოდა 296 მამაკაცისაგან, წინამდებარე ჯირკვლის კიბოთი გამოწვეული სიკვდილის რისკი 3%-ზე დაბალი იყო არასაკმარისად სარწმუნო უპირატესობით ოპერაციულ ჩარევასთან შედარებით. OR მაჩვენებელი ყველა მიზეზით გამოწვეული სიკვდილიანობისათვის უფრო მეტად ადასტურებდა დაკვირვების უპირატესობას, ვიდრე ოპერაციული ჩარევისას, თუმცა ეს ტენდენცია არ იყო სტატისტიკურად სარწმუნო (OR

1,15; 95% CI 0,80–1,66). ოპერაციული ჩარევიდან 2 წლის შემდეგ ასოცირდებოდა შარდის შეუკავებლობის შედარებით მაღალი სიხშირით (17% vs 6%; $p < 0,001$) და ერექტილური დისფუნქციით (81% vs 44%; $p < 0,001$). ერთობლივი შეფასებისას აღნიშნული ორი კვლევის შედეგები ადასტურებს კონსერვატიული მიდგომის ეფექტურობას დაბალი რისკის წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს დროს და თერაპიულ მიდგომას შედარებით მაღალი რისკის დროს, ზოგიერთი მამაკაცის შემთხვევაში.

დისტანციური სხივური თერაპიის როლი დადგენილი იქნა ორი რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევით უპირატესად იმ მამაკაცების მონაწილეობით, რომელთაც აღნიშნებათ მაღალი რისკის წინამდებარე ჯირკვლის კიბო ლოკალურად გავრცელებული დაზიანებებით. კვლევაში SPCG-7 1996-2002წწ. ჩართული იყო 875 პაციენტი, რანდომიზებულ იქნა მხოლოდ ჰორმონალური თერაპიისათვის (3 თვე ანდროგენების ტოტალური ბლოკადა შემდგომი ფლუტამიდით მონოთერაპიით) ან ჰორმონალური თერაპია სხივურ თერაპიასთან ერთად [98]. სხივური თერაპიის შედეგად სარწმუნოდ შემცირდა ყველა მიზეზით გამოწვეული სიკვდილიანობის მაჩვენებელი 10 წლის განმავლობაში (30% vs 39%; $p = 0,004$). კვლევაში National Cancer

ცხრილი 1. მნიშვნელოვანი კვლევის III ფაზა ლოკალიზებული წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს დროს					
კვლევა	პაციენტების რაოდენობა	შედარების ჯგუფი	ზოგადი გამოსავალი გადარჩენის მხრივ	OR (95% CI)	სიდიდე p
კლინიკური კვლევები, რომელიც ეძღვნება რადიკალური პროსტატექტომიისა და დაკვირვების ეფექტურობის შედარებას					
SPCG4 [96]	695	რადიკალური პროსტატექტომია მკაცრ დაკვირვებასთან შედარებით	67% vs 60% 12 წლის შემდეგ	0,82 (0,65–1,03)	0,09
PIVOT [97]	731	რადიკალური პროსტატექტომია მკაცრ დაკვირვებასთან შედარებით	53% vs 50% 10 წლის შემდეგ	0,88 (0,71–1,08)	..
ჰორმონალური თერაპიის ეფექტურობის შეფასება დისტანციურ სხივურ თერაპიასთან ერთად და მის გარეშე					
SPCG-7 [98]	875	ჰორმონული თერაპია + დისტანციური სხივური თერაპია vs ჰორმონული თერაპია	70% vs 61% 10 წლის შემდეგ	..	0,004
NCIC PR3 [99]	1205	ჰორმონული თერაპია + დისტანციური სხივური თერაპია vs ჰორმონული თერაპია	74% vs 66% 7 წლის შემდეგ	0,77 (0,61–0,98)	0,033
დისტანციური სხივური თერაპიის ეფექტურობის კვლევა დამატებით ჰორმონულ თერაპიასთან ერთად და მის გარეშე					
EORTC 22863 [100]	415	დისტანციური სხივური თერაპია + ჰორმონული თერაპია 3 წლის განმავლობაში vs რადიკალური სხივური თერაპია	58% vs 40% 10 წლის შემდეგ	0,60 (0,45–0,80)	0,0004
RTOG 8531	977	დისტანციური სხივური თერაპია + ჰორმონული თერაპია მუდმივად vs რადიკალური სხივური თერაპია	49% vs	23 184 (4)	22 992 (5)
TROG 9601 [101]	537	დისტანციური სხივური თერაპია + ჰორმონული თერაპია 6 თვის განმავლობაში vs რადიკალური სხივური თერაპია	70,8% vs 57,5% 10 წლის შემდეგ	0,63 (0,48–0,83)	0,0008

Institute of Canada-PR3 [99] 1995-2005 წწ. რანდომიზებულ იქნა 1205 პაციენტი მუდმივი ანდროგენული დეპრევიაციისათვის (ბილატერალური ორქიექტომია ან ჰორმონის აგონისტის მიღება, რომელიც ათავისუფლებს მალუთინიზმზე ჰორმონს) სხივურ თერაპიასთან ერთად ან მის გარეშე. სხივური თერაპიის ჩართვა განაპირობებდა ყველა მიზეზით გამოწვეულ სიკვდილიანობის შემცირებას 7 წლის განმავლობაში 34-დან 26%-მდე (OR 0,77; 95% CI 0,61–0,98; p=0,033). სხივურ თერაპიასთან ასოცირებული ტოქსიკური ეფექტები, არ იყო გამოხატული არცერთ კვლევაში; PR3 კვლევაში სხივური თერაპიის შემდეგ აღინიშნა რექტალური სისხლდენა 13% შემთხვევაში ანდროგენულ დეპრევიაციასთან შედარებით, რომლის შემთხვევაშიც ეს მაჩვენებელი 6% შეადგენდა. დღეისათვის ხანგრძლივი ანდროგენული დეპრევიაცია რადიკალურ სხივურ თერაპიასთან ერთად წარმოადგენს თერაპიის სტანდარტს პაციენტებში მაღალი რისკით და წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს ლოკალური გავრცელების დროს. აღნიშნული ორი კვლევის შედეგების საფუძველზე ჰორმონალური თერაპია აღიარებულია მკურნალობის ერთადერთ მეთოდად, რომელიც არაა რეკომენდებული მამაკაცებში ლოკალიზებული ან დაზიანების ლოკალური გავრცელებით.

ანდროგენული დეპრევიაცია წარმოადგენს დისტანციური სხივური თერაპიის დამატებას მაღალი რისკის დაზიანებისას (იხ. ცხრ. 1) [103]. მაგალითად, რანდომიზებულ კვლევებში 415 პაციენტის მონაწილეობისას, დაზიანების ლოკალური გავრცელებით, 3 წლის განმავლობაში ანდროგენული დეპრევიაცია განაპირობებდა გაუმჯობესებას 10 წლიანი საერთო გადარჩენის მხრივ სხივური თერაპიის შემდეგ 40-დან 58%-მდე (OR 0,60; 95% CI 0,45–0,80; p=0,0004) [104]. დამხმარე ანდროგენული დეპრევიაციის გამოყენებისას არ იქნა ნაჩვენები გადარჩენის მაჩვენებლის გაუმჯობესება დაბალი რისკის წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს დროს [105], რაც გასაკვირი არაა, თუ გავითვალისწინებთ დაავადების კარგ პროგნოზს მკურნალობის არ ჩატარების შემთხვევაშიც. დამხმარე ანდროგენული დეპრევიაციის ოპტიმალური ხანგრძლივობა არ არის დადგენილი. კვლევაში TROG 96.01, 818 მამაკაცის მონაწილეობით, შედარდა წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს ლოკალიზებული ან დაზიანების ლოკალური გავრცელების დროს ანდროგენული დეპრევიაცია სხივური თერაპიის შემდეგ და ანდროგენული დეპრევიაციის გარეშე 3 ან 6 თვის განმავლობაში [101]. ახალი დამხმარე ანდროგენული დეპრევიაციის გამოყენებას 6 და არა 3 თვის განმავლობაში, თან ახლდა ყველა მიზეზით გამოწვეული სიკვდილიანობის შემცირება (43-დან 29%-მდე 10 წლის განმავლობაში; OR 0,63; 95% CI 0,48–0,83; p=0,0008). ამგვარად, 6 თვე უნდა ჩაითვალოს დამხმარე თერაპიისათვის მინიმალურ ხანგრძლივობად [106]. ყველა მიზეზით გამოწვეულმა სიკვდილიანობამ 5 წლის განმავლობაში შეადგინა 19 და 15% (OR 1,42; 95% CI 1,09–1,85) შესაბამისად. თუმცა აღნიშნული უპირატესობა გადარჩენის მაჩვენებელთან ერთად მიიღწევა მკურნალობასთან დაკავშირებული ავადობის ხარჯზე [107].

მკურნალობა მეტასტაზური დაზიანებისას პირველი ხაზის ჰორმონალური თერაპია

PSA მომატებული დონის მქონე ზოგიერთი პაციენტის შემთხვევაში დაავადება იძლევა რეციდივს; სისტემური თერაპიის დაწყების ოპტიმალური ვადები არაა დადგენილი. ასევე არაა განსაზღვრული დიაგნოზის დასმის მომენტში მკურნალობის საუკეთესო ვარიანტი წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს პირველადი ლოკალიზაციისას მეტასტაზებით [108]. ტესტიკულარული ანდროგენების სუპრესია კასტრაციის გზით (მედიკამენტოზური ან ქირურგიული) წარმოადგენს მკურნალობის ქვაკუთხედს მეტასტაზური დაზიანებისას. ანტიანდროგენები მონოთერაპიის სახით (როგორცაა ბიკალუტამიდი) გამოიყენებოდა იმისათვის, რომ მინიმუმამდე დაეყვანათ სექსუალური დისფუნქცია, მიუხედავად ამ პრეპარატების დაბალი ანტისიმპტომური აქტივობისა. ციპროტერონის, ფლუტამიდისა და ნილუტამიდის კომბინაციაში გამოყენება კასტრაციასთან ერთად ასოცირდებოდა არცთუ ისე მაღალი ეფექტურობით [109] და უფრო ცუდი გადარჩენის მაჩვენებლით იმ პაციენტებთან შედარებით, ვინც მხოლოდ ციპროტერონს იღებდა. მოცემულ მომენტში გრძელდება კვლევა ახალი თაობის ჰორმონებით მკურნალობის შეფასების მიზნით (მაგალითად, აბირატერონის აცეტატი) პირველი ხაზის თერაპიის რანგში მედიკამენტოზურ კასტრაციასთან ერთად ან მის გარეშე. დოცეტაქსელი ასევე შეიძლება გადამწყვეტ როლს ასრულებდეს მოცემულ პოპულაციაში: გადარჩენის მაჩვენებლის მხრივ ერთერთ კვლევაში არ აღინიშნა გაუმჯობესება [110], თუმცა მეორე შედარებით მსხვილი კვლევით (CHAARTED), აღინიშნა გამოხატული სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ზრდა მოცემული კატეგორიის პაციენტებში.

MO-დაზიანება

ბევრ პაციენტში, PSA მომატებული დონით დაავადება პროგრესირებს კასტრაციის მერე, ხშირად რენტგენოლოგიურად დადასტურებული მეტასტაზების არსებობით. ეს ეხება კასტრაციისადმი რეზისტენტულ MO წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს, თუმცა აღწერილი დაკვირვებები შესაძლოა განპირობებული იყოს ვიზუალიზაციის მეთოდების შემდუღვებით. მთლიანი სხეულის დიფუზური მაგნიტორეზონანსული კვლევა შესაძლებლობას იძლევა გამოვლინდეს მეტასტაზები ძვლებში, რაც არ ჩანს ძვლოვანი და კომპიუტერული ტომოგრაფიული სკანირებისას [111]. მკურნალობის შერჩევის გამართივებისათვის კასტრაციისადმი რეზისტენტული MO წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს დროს PSA მომატებული დონით აღინიშნება მტკიცებულებების სიმწირე. ჰორმონალურ პრეპარატებზე ბიოქიმიური პასუხის შემთხვევების სიხშირე ვარიირებს 30-დან 80%-მდე, ხოლო მულტინაციონალური კვლევების III ფაზაში მიმდინარეობს ამ კატეგორიის პაციენტების ახალი თაობის პრეპარატებით მკურნალობა (პირველადი საბოლოო წერტილი დრო მეტასტაზების აღმოჩენამდე). თუმცა ამგვარი საბოლოო წერტილის ვალიდურობასთან დაკავშირებით ჯერ კიდევ არსებობს ეჭვები.

კასტრაციისადმი რეზისტენტული, მეტასტაზური წინამდებარე ჯირკვლის კიბოთი დაავადებული პაციენტების მკურნალობა

კასტრაციისადმი რეზისტენტული პროგრესირებადი წინამდებარე ჯირკვლის კიბოთი დაავადებულ მამაკაცებში, შესაძლოა მკურნალობის რამდენიმე ვარიანტის შემოთავაზება. კვლევა COU-302 შედეგების საფუძველზე მოწოდებულ იქნა აბირატერონისა და პრედნიზოლონის კომბინაცია [112]. მსგავსი დიზაინის კვლევაში PREVAIL დადასტურდა ენზალუტამიდის ეფექტურობა ქიმიოთერაპიის დახმარებით არანამკურნალევი კასტრაციისადმი რეზისტენტული M1 წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს დროს [113]. აღნიშნული ახალი თაობის პრეპარატების ხელმისაწვდომობა შეამცირებს ნაკლებ ეფექტური კეტოკონაზოლისა და ესტროგენების გამოყენების სიხშირეს. გლუკოკორტიკოიდები მონოთერაპიის სახით, მაგალითად, პრედნიზოლონი 5 მგ 2-ჯერ დღეში ან დექსამეტაზონი 0,5 მგ ერთჯერ დღეში (ხასიათდება ნაკლები აქტივობით, როგორც მინერალკორტიკოიდების რეცეპტორების აგონისტი, შედარებით ხანგრძლივი ნახევარგამოყოფის პერიოდით და ბიოქიმიური პასუხის შედარებით მაღალი სიხშირით), კვლავ რჩება, როგორც მკურნალობის პოპულარული ვარიანტი, თუმცა გადარჩენის მაჩვენებლის გაუმჯობესების თაობაზე მტკიცებულებების არარსებობა მათ გამოყენებას ზღუდავს. პოტენციურად არასასურველი შორეული მოვლენები გლუკოკორტიკოიდების დანიშვნისას ასევე ზღუდავს მათ ხანგრძლივ გამოყენებას დაავადების პროგრესირებისას. არ არსებობს მტკიცებულებათა ბაზა ტაქსანების მუდმივი გამოყენების თაობაზე, შემდგომი თაობის ჰორმონებით თერაპიასთან შედარებით; მოცემულ ეტაპზე კლინიკური კვლევები ეძღვნება აღნიშნული პრეპარატების მუდმივ ოპტიმალურ გამოყენებას. მამაკაცთა უმეტესობაში მკურნალობის არჩევანი დაფუძნებული იქნება შედარებით დაბალი ტოქსიურობის მქონე ახალი ჰორმონალური სამკურნალო საშუალებების პროფილზე.

პაციენტებში წინამდებარე ჯირკვლის კიბოთი შესწავლილ იქნა ასევე რამდენიმე ციტოტოქსიური პრეპარატი, თუმცა მათგან მხოლოდ დოცეტაქსელისა და კაბაზიტაქსელის შემთხვევაში აღინიშნა გადარჩენის მაჩვენებლის გაუმჯობესება. მიტოქსანტრონი რეკომენდებულ იქნა პალიატიური მკურნალობის შედეგების გაუმჯობესების საფუძველზე, თუმცა დღეისათვის, მას ფართოდ არ იყენებენ. TAX-327 კვლევის III ფაზაში დოცეტაქსელი დოზით 75 მგ/მ² ერთჯერ 3 კვირის განმავლობაში განაპირობებს საერთო გადარჩენის მაჩვენებლის ზრდას მიტოქსანტრონთან შედარებით, დოზით 12 მგ/მ² 3კვირაში ერთჯერ ან დოცეტაქსელთან ერთად, დოზით 30 მგ/მ², რომელიც გამოიყენებოდა 1 კვირის განმავლობაში 6 კვირიდან ყოველი 5 კვირის შემდეგ [114]. კვლევაში TAX327, რომელშიც ჩართული იყო 1006 პაციენტი კასტრაციისადმის რეზისტენტული წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს მეტასტაზური დაზიანებით, რომლებიც არ იღებდნენ ქიმიოთერაპიულ პრეპარატებს, ნაჩვენებია იქნა გადარჩენის მაჩვენებლის მედიანა დაახლოებით 3 თვით მიტოქსანტრონით მკურნალობასთან შედარებით. კვლევაში

SWOG 9916 ასევე ნაჩვენებია იქნა გადარჩენის მაჩვენებლის გაუმჯობესება დოცეტაქსელით (60 მგ/მ² ყოველ 3 კვირაში) და ესტრამუსტინით მკურნალობისას, მიტოქსანტრონთან შედარებით, თუმცა ესტრამუსტინის გამოყენებას თან ახლდა დიდი რაოდენობით ტოქსიური გვერდითი ეფექტები. არაკეთილსაქურველი მოვლენები ხშირად აღინიშნებოდა პაციენტთა იმ ჯგუფებში, რომელთაც ეძლეოდათ დოცეტაქსელი, თუმცა მთლიანობაში მკურნალობას კარგად იტანდნენ. ფარმაკოკინეტიკური კვლევის შედეგები ადასტურებს, რომ კასტრირებულ მამაკაცებში დოცეტაქსელის ზემოქმედება შესაძლოა დაქვეითებული იყოს [115]. დოცეტაქსელით განმეორებითი მკურნალობის ეფექტურობა ტაქსან-მგრძობიარე დაავადებების დროს არ არის დამტკიცებული. კაბაზიტაქსელი წარმოადგენს მეორე თაობის პოლუსინთებურ ტაქსანს, რომელიც შემუშავებულია დოცეტაქსელისადმი რეზისტენტული ან რეფრაქტული პაციენტების მკურნალობის ეფექტურობის ასამაღლებლად. კვლევაში TROPIC რანდომიზებულ იქნა 755 პაციენტი კასტრაციისადმი რეზისტენტული მეტასტაზური წინამდებარე ჯირკვლის კიბოთი, რომლებიც ადრე იღებდნენ დოცეტაქსელს მიტოქსანტრონთან ერთად, დოზით 12 მგ/მ² ან კაბაზიტაქსელს დოზით 25 მგ/მ² ინტრავენურად ყოველ 3 კვირაში [116]. გადარჩენის მედიანამ შეადგინა 15,1 თვე (95% CI 14,1–16,3) კაბაზიტაქსელის ჯგუფში და 12,7 თვე (95% CI 11,6–13,7) მიტოქსანტრონის ჯგუფში სიკვდილიანობისათვის OR 0,70 (95% CI 0,59–0,83; p<0,0001). ქვეჯგუფების ანალიზით გამოვლინდა, რომ კაბაზიტაქსელი ეფექტურია რეფრაქტული და დოცეტაქსელისადმი რეზისტენტულ პაციენტებში. კვლევის შედეგები გვიჩვენებს, რომ ტაქსანები თრგუნავს ანდროგენების ბირთვული რეცეპტორების ტუბულინ-დამოკიდებულ ფუნქციურ მდგომარეობას [117], რაც შესაძლოა განპირობებული იყოს ჯვარედინი რეზისტენტობით ტაქსანებსა და ენდოკრინულ მკურნალობას შორის, თუმცა ეს ბოლომდე არაა დადგენილი [118], რამდენადაც კაბაზიტაქსელი ასევე ინარჩუნებს ანტისიმსივნიერ აქტივობას აბირატერონ-რეზისტენტული და ენზალუტამიდ-რეზისტენტული დაავადების დროს [119].

კეტოკონაზოლი წარმოადგენს არასპეციფიკურ სუსტ ინჰიბიტორს CYP, რომელიც გარკვეული ანტისიმსივნიერი აქტივობის წყალობით გამოიყენება ანდროგენების სინთეზის დათრგუნვისათვის [120]. აბირატერონი - CYP17A1 ძლიერი ინჰიბიტორი; კასტრაციული მკურნალობის ჩატარების დროს აღნიშნული პრეპარატი თრგუნავს ანდროგენული სტეროიდების სინთეზს [121]. CYP17A1 ბლოკადა იწვევს ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის პროდუქციის კომპენსატორულ ზრდას, რაც თავის მხრივ, თავიდან გვაცილებს თირკმელზედა ჯირკვლის უკმარისობის განვითარებას [121–123]. აბირატერონი ინიშნება პრედნიზონთან ან პრედნიზოლონთან ერთად დოზით 5 მგ ორჯერ დღეში ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონით გამოწვეული მინერალკორტიკოიდების ჭარბი პროდუქციის სუპრესიის მიზნით. ორი მსხვილი რანდომიზებული კვლევების (COU-AA-301 და COU-AA-302) შედეგებმა დაადასტურა, რომ აბირატერონი ეფექტურია პაციენტებში, რომლებიც იღებენ დოცეტაქსელს და არ იღე-

ბენ ქიმიოთერაპიულ პრეპარატებს, რამაც განაპირობა პრეპარატის მოწოდება შესაბამისი მარეგულირებელი ორგანოების მიერ 2011 წ. [112, 124]. მკვლევარებმა COU-AA-301 უმკურნალეს 1195 პაციენტს, რომელთაც უტარდებოდათ მეორე ხაზის ქიმიოთერაპია, დოცეტაქსელის ჩართვით; საერთო გადარჩენის მედიანა აბირატერონის ჯგუფში შეადგენდა 15,8 თვეს, პლაცებოს ჯგუფთან შედარებით, რომელშიც ეს მაჩვენებელი 11,2 თვეა [125]. აბირატერონი და პრედნიზონი სარწმუნოდ ზრდიდა დროის შუალედს ტკივილის პროგრესირებამდე და ძვლებში მეტასტაზურ დაზიანებასთან დაკავშირებულ მოვლენებს, განაპირობებდა სიცოცხლის ხარისხის მატებას, დადლილობის შემცირებას და ტკივილის კონტროლის გაუმჯობესებას ანალოგიურ მაჩვენებელთან შედარებით პრედნიზონით მონოთერაპიისას, რომელსაც ასევე გააჩნია ანტიისმივიზური აქტივობა [126, 127]. მეორე რანდომიზებული კვლევაში (COU-AA-302) ჩართული იყო 1088 მამაკაცი, კასტრაციისადმი რეზისტენტული მეტასტაზური წინამდებარე ჯირკვლის კიბოთი, PSA მომატებული დონით, თუმცა მინიმალურად გამოხატული სიმპტომებით, რომელთაც არ ჩატარებია ქიმიოთერაპია [112]. წინასწარ დაგეგმილი შუალედური ანალიზისას 433 სიკვდილობისა და დაკვირვების მედიანის, 22,2 თვე, დონეზე, გადარჩენის მაჩვენებელი დაავადების პროგრესირების გარეშე რადიოლოგიური მეთოდების შედეგების საფუძველზე აბირატერონისა და პრედნიზონის კომბინაციისათვის სარწმუნოდ მაღალი იყო პლაცებოსა და პრედნიზონის ჯგუფთან შედარებით [112]. ფინალური ანალიზისას საერთო გადარჩენის მაჩვენებელი ასევე სტატისტიკურად მნიშვნელოვნად გაიზარდა (OR 0,81; 95% CI 0,70–0,93; $p=0,0033$) [128]. აბირატერონის გამოყენებამ განაპირობა აღნიშნულ კვლევაში ყველა მეორადი წერტილის მაჩვენებლების გაუმჯობესება. აბირატერონისადმი რეზისტენტობის საფუძველად მდებარე მექანიზმები, დაუზუსტებელი რჩება. მკვლევარების ინფორმაციით, რემიდიკალური ლიგანდები შესაძლოა ახდენდნენ ანდროგენური რეცეპტორების სასიგნალო გზების რეაქტივაციას [129], ხოლო *in vivo* ნაჩვენები იქნა, რომ ქსენორანსპლანტატები ახდენენ CYP17A1 ექსპრესიის ზრდას დაავადების პროგრესირებისას აბირატერონის მიღების ფონზე [130, 131].

ენზალუტამიდი - შემდგომი თაობის ძლიერი ანტიანდროგენური პრეპარატი, შერჩეულია შემდგომი კლინიკური დამუშავებისათვის, რაც ეფუძნება ბიკალუტამიდისადმი რეზისტენტული, ანდროგენური რეცეპტორების მომატებული ექსპრესიით ან მუტანტური ანდროგენური რეცეპტორებით, თავგვებში ჩატარებული ექსპერიმენტებით დადგენილი ეფექტურობას [132]. პრეპარატმა აჩვენა მაღალი ეფექტურობა ადრეული ფაზის კლინიკურ ცდებში. შემდგომში კლინიკური კვლევის III ფაზაში რანდომიზებულ იქნა ენზალუტამიდის (160 მგ დღე-ღამეში ($n=800$)) ან პლაცებოს ($n=399$) ჯგუფში პაციენტები კასტრაციისადმი რეზისტენტული, მეტასტაზური წინამდებარე ჯირკვლის კიბოთი, რომელთაც ადრე ჩატარდათ ქიმიოთერაპია დოცეტაქსელით [133]. შედეგებმა აჩვენა საერთო გადარჩენის მაჩვენებლის ზრდა (მედიანა 4,8 თვე; OR 0,631; $p<0,0001$) ენზალუტამიდის ჯგუფთან უპირატესობით. აღნიშნული მო-

ნაცემების საფუძველზე ენზალუტამიდი დამტკიცებულ იქნა კასტრაციისადმი რეზისტენტული, მეტასტაზური წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს სამკურნალოდ, დოცეტაქსელის შემდეგ. კვლევაში PREVAIL, რომელიც მიეძღვნა ენზალუტამიდით წინასწარი ქიმიოთერაპიის ეფექტურობის შესწავლას, ასევე დადგენილია რადიოლოგიური კვლევების მონაცემების საფუძველზე დაავადების პროგრესირების რისკის სარწმუნო დაქვეითება (გადარჩენის მაჩვენებელი პროგრესირების გარეშე 0,19; 95% CI 0,15–0,23; $p<0,001$) და საერთო გადარჩენის სარწმუნო მატება (OR 0,71; 95% CI 0,60–0,84; $p<0,001$) [134]. ეს მონაცემები განაპირობებს ენზალუტამიდის გამოყენების ჩვენებების გაფართოებას იმ პაციენტების სამკურნალოდ, რომელთაც არ ჩატარებიათ ქიმიოთერაპია. ენზალუტამიდით აქტივირებადი მუტანტური ანდროგენური რეცეპტორების გამოჩენა [135], ან ენზალუტამიდის უპირატესობა ანდროგენების მომატებული დონისას [129] მონოდებულია რეზისტენტობის მექანიზმის სახით, რამდენადაც არსებობს სხვა ბირთვული სტეროიდული რეცეპტორების სასიგნალო გზები, როგორცაა გლუკოკორტიკოიდების რეცეპტორები [136]. წინასწარი მონაცემები ადასტურებს, რომ აბირატერონით მკურნალობაზე პასუხის შემთხვევების სიხშირე ენზალუტამიდის გამოყენების შემდეგ და პირიქით, აბირატერონის გამოყენების შემდეგ ენზალუტამიდით მკურნალობაზე პასუხი დაბალია [137–139] და არ არსებობს მკაფიო კრიტერიუმები ამა თუ იმ პრეპარატის შერჩევისათვის. ანდროგენური რეცეპტორების სპლაისინგის ვარიანტების არსებობა ლიგანდ-მაკავშირებელი დომენის გარეშე ასოცირდება აბირატერონისადმი და ენზალუტამიდისადმი რეზისტენტობით და შესაძლოა წარმოადგენდეს ჯვარედინის რეზისტენტობის ერთერთ ახსნას [140]. კლინიკური კვლევები, რომლებშიც შეისწავლიან CYP17A1 ინჰიბიტორისა და ანდროგენური რეცეპტორების აგონისტების კომბინაციას, გრძელდება, ამასთან პრეპარატების დანიშვნა ხდება როგორც კასტრაციული მკურნალობის დაწყების შემდეგ (NCT00268476), ისე და კასტრაციისადმი რეზისტენტული წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს დროს (NCT01949337).

ძვლებში მეტასტაზებისაკენ მიმართული მკურნალობა

ძვლებში მეტასტაზები შეიძლება განვითარდეს მამაკაცთა დიდ ნაწილში კასტრაციისადმი რეზისტენტული მეტასტაზური წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს დროს, რაც განაპირობებს ჩონჩხოვანი სისტემის მხრივ გართულებებს, როგორცაა ტკივილი ძვლებში, რაც სხივური თერაპიის ჩატარებას საჭიროებს, პათოლოგიური მოტეხილობები, ზურგის ტვინის კომპრესია, ორთოპედიული ქირურგიული ჩარევის აუცილებლობას. ჩონჩხთან დაკავშირებული მოვლენების თავიდან აცილებისათვის დამტკიცებულ იქნა ორი პრეპარატი. ზოლედრონის მჟავა - ბიფოსფონატი, რომელიც თრგუნავს ოსტეოკლასტებით გაშუალებულ ძვლის რეზორბციას. რანდომიზებულ კლინიკურ კვლევაში, 422 პაციენტის მონაწილეობით, ძვლების მეტასტაზური დაზიანებით, შედარდა ზოლედრონის მჟავა, დოზით 8მგ ან 4 მგ, 3 კვირაში ერთჯერ, და პლაცებო [141]. ზოლედრონის

ჯგუფში, პაციენტთა პროცენტული მაჩვენებელი, ძვლებს მხრივ მოვლენებით, შემცირდა 44-დან 33%-მდე ($p=0,021$), ამასთან საერთო გადარჩენის მაჩვენებელი არ გაუმჯობესებულა არცერთ ჯგუფში. დენოსუმაბი - ადამიანის მონოკლონური ანტი-სეული RANKL-ის წინააღმდეგ (TNFSF11), რომელიც თრგუნავს ოსტეოკლასტების ფუნქციას. რანდომიზებულ კლინიკურ კვლევაში 1904 პაციენტის მონაწილეობით, კასტრაციისადმი რეზისტენტული, მეტასტაზური წინამდებარე ჯირკვლის კიბოთი, დენოსუმაბის გამოყენებისას ნაჩვენები იქნა უფრო მაღალი ეფექტურობა ზოლედრონის მჟავასთან შედარებით, ჩონჩხთან დაკავშირებული მოვლენების პირველად განვითარებამდე დროის მაჩვენებლის მხრივ (მედიანა 20,7 vs 17,1; OR 0,82; 95% CI 0,71–0,95; $p=0,008$) [142]. დენოსუმაბის გამოყენება ასოცირდებოდა ყბის ძვლის ოსტეონეკროზისა (2% vs 1%) და ჰიპოკალცემიის (13% vs 6%) შემთხვევების უფრო მაღალი სიხშირით, ზოლედრონის მჟავას ჯგუფთან შედარებით, საერთო გადარჩენის მაჩვენებლის მხრივ განსხვავების არ არსებობით. უფრო მეტიც, ზოლედრონის მჟავა შეყავთ ინტრავენურად, ხოლო დენოსუმაბი კანქვეშ, რაც დონესუმაბს უპირატესობას ანიჭებს პრაქტიკული გამოყენების თვალსაზრისით. თუმცა აღნიშნული ორი პრეპარატის არასაკმარისი გავლენა

გადარჩენის მაჩვენებელზე ამგვარი თერაპიის რაციონალობას ეჭვქვეშ აყენებს (ცხრ. 2); მათი ნაკლები სიხშირით გამოყენებამ შესაძლოა გააუმჯობესოს მოცემული მაჩვენებელი, თუმცა ნაკლები სარგებელით. გარდა ამისა, ამ პრეპარატების შემსწავლელი ძირითადი კვლევების შედეგები მიღებულ იქნა არბირატერონის, ენზალუტამიდისა და რადიუმ-223-ის დამტკიცებამდე, რომლებიც ამცირებენ ჩონჩხოვან სისტემასთან დაკავშირებულ მოვლენების განვითარების რისკს. ამიტომაც ზოლედრონის მჟავასა და დენოსუმაბის აბსოლუტური სარგებელი დღეისათვის შესაძლოა დაბალი იყოს. რადიუმ-223 — ეს არის α -გამოსხივება, ძვლოვანი ქსოვილისკენ მიმართული რადიოიზოტოპი, რომელიც თავიდან გვაცილებს ჩონჩხოვან სისტემასთან დაკავშირებულ მოვლენებს. პრეპარატი აუმჯობესებს საერთო გადარჩენის მაჩვენებელსა და ცხოვრების ხარისხს მამაკაცებში, კასტრაციისადმი რეზისტენტული მეტასტაზური წინამდებარე ჯირკვლის კიბოთი და ძვლებში მეტასტაზებით. რადიუმ-223 ინტრავენური ინექციის შემდეგ მისი კალციუმთან ქიმიური მსგავსების წყალობით გროვდება ძვლის მეტასტაზებში და იშლება (ნახევარდაშლის პერიოდი - 11 დღე) α -ნაწილაკების გამოსხივებით, რომლებიც გამოირჩევიან ციტოტოქსიურობით პენეტრაციის ძალიან მოკლე დიაპაზონით (100 მკმ).

ცხრილი 2. მკურნალობის ღირებულება ადგილობრივად გავრცელებული კასტრაციისადმი რეზისტენტული წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს დროს					
პრეპარატი	ძირითადი კვლევა	დამატება გადარჩენის მედიანისათვის, თვე	მკურნალობის საჯარაუდო ღირებულება თვეში	დამოუკიდებელი შეფასება /QALY	კომენტარები
დოცეტაქსელი (ქიმიოთერაპიის პირველი ხაზი)	TAX-327 [114, 143]	2,9	£310*	არ არის ხელმისაწვდომი	დღეისათვის ხელმისაწვდომია პრეპარატი ჯენერიკის სახით
კაბაზიტაკი-სელი (ქიმიოთერაპიის მეორე ხაზი)	TROPIC [116]	2,4	£3670*	£82 950 [146]	უარი ეთქვა სპონსორობაზე - NICE
სიპულეი-ცილ - T	IMPACT [144]	4,1	£60 000†‡	არ არის ხელმისაწვდომი	..
არბირატერონი (დოცეტაქსელის შემდეგ)	COU-AA-301 [126]	3,9	£2630*	£46 800–50 000 [147]	მიღებულ იქნა სპონსორობისათვის NICE
ენზალუტამიდი (დოცეტაქსელის შემდეგ)	AFFIRM [133]	4,8	£4800†	არ არის ხელმისაწვდომი	..
რადიუმ-223 (დოცეტაქსელის შემდეგ)	ALSYMPCA [145]	2,8	ღირებულება უცნობია	არ არის ხელმისაწვდომი	..
ზოლედრონის მჟავა	F. Saad et al. (2002) [141]	0	£450*	£100 000 [148]	..
დენოსუმაბი	K. Fizazi et al. (2011) [142]	0	£350*	£650 000 [149]§	..

QALY — quality-adjusted life-years (ხარისხიანი სიცოცხლის წლები). NICE — National Institute for Health and Care Excellence.

*ხელმისაწვდომი პრეპარატების ღირებულება Princess Margaret Cancer Centre-ში(PMCC) 2013 წ აგვისტოს მდგომარეობით მამაკაცებისათვის სხეულის ფართობით 1,75 მ2 დონებისა და სქემების გამოყენებისას, რომლებიც შესწავლილ იქნა ძირითად კვლევებში, ღირებულება მოყვანილია ბრიტანული ფუნტი სტერლინგებში.

† აშშ-ში ფასზე დაფუძნებით (არ არის ხელმისაწვდომი არ არის ხელმისაწვდომი PMCC-ში).

‡ ფასი მოცემულია სიპულეიცილი-T კურსისათვის (სამი ინფუზია 2 კვირიანი ინტერვალებით).

§ აღნიშნული შეფასება ეფუძნება გეოგრაფიულ რაიონებს (დღეისათვის არ არის აქტუალური PMCC-ისათვის), სადაც დენოსუმაბის ფასი აღემატება ზოლედრონის მჟავას ღირებულებას.

რანდომიზებულ პლაცებო-კონტროლირებად კლინიკურ კვლევაში 921 მამაკაცის მონაწილეობით, კასტრაციისადმი რემისტენტული, მეტასტაზური წინამდებარე ჯირკვლის კიბოთი, რადიუმ-223 განაპირობა საერთო გადარჩენის მაჩვენებლის ზრდა (მედიანა 14,9 vs 11,3 თვე პლაცებოს ჯგუფში; OR 0,70; 95% CI 0,58–0,83; $p < 0,001$), ჩონჩხის მხრივ მოვლენების პირველი განვითარებამდე დროის გახანგრძლივება (მედიანა 9,8 vs 15,6 თვე; OR 0,666; 95% CI 0,52–0,83; $p < 0,001$) და ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესება [145]. პაციენტები მთლიანობაში კარგად იტანდნენ რადიუმ-223-ით მკურნალობას: აღინიშნა ზომიერი გულისრევა და დიარეა მიელოსუპრესიის განვითარების დაბალი რისკით (მაგალითად, თრომბოციტოპენიის III და IV ხარისხი 6%-ში პლაცებოს ჯგუფთან შედარებით 2%). დღეისათვის რადიუმ-223 დამტკიცდა შესაბამისი მარეგულირებელი ორგანოების მიერ. მომავალი კვლევების მიზანი - რადიუმ-223 დოზირების სქემის ოპტიმიზაცია და მისი გამოყენების შეფასება მოცემული დაავადების დროს და სხვა პრეპარატებთან კომბინაციაში.

იმუნოთერაპია

იმუნოთერაპიული მიდგომები მოიცავს CD8 (ქილერები) ლიმფოციტების გენერაციის სხვადასხვა გზებს, აღნიშნული უჯრედები ახდენენ სიმსივნის უჯრედების ლიზირებას [146–149]. სიპულეცილ-T წარმოადგენს უჯრედული თერაპიის აქტიურ პრეპარატს, რომელიც შედგება პერიფერიული სისხლის აუტოლოგიური მონონუკლეარული უჯრედებისაგან, მათ შორის ანტიგენ-წარმდგენი უჯრედები, გააქტივებული ex vivo PSA რეკომბინანტული შერწყმით. 6 კვირის განმავლობაში ტარდება სამი ინფუზია. პრეპარატის წარმოება ხდება ინდივიდუალურად და თითოეული პაციენტისათვის ცალკე. ეს არის ძვირადღირებული პროცესი, რომელიც მოითხოვს ლეიკოფერემის ჩატარებას და თითოეული ინფუზიური პროდუქტის პერსონალიზებულ გენერაციას. სიპულეცილ-T კარგად აიტანება, თუმცა შესაძლოა გამოიწვიოს გრიპის მსგავსი სიმპტომები და მიაღვია; ის უმნიშვნელო გავლენას ახდენს PSA დონეზე და დაავადების პროგრესირების სიჩქარეზე. მიუხედავად ამისა, კვლევის III ფაზის (512 პაციენტის მონაწილეობით) შედეგებმა აჩვენა გადარჩენის მაჩვენებლის ზრდა 4,1 თვით სიპულეცილ-T ჯგუფში პლაცებოს ჯგუფთან შედარებით, მამაკაცებში კასტრაციისადმი რემისტენტული მეტასტაზური წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს დროს [144]. აღნიშნული მონაცემების კრიტიკულმა შეფასებამ გამოიწვია ეჭვი, რომ პლაცებოს ჯგუფში უარესი გამოსავალი, პოტენციურად შესაძლებელია იმით აიხსნას, რომ საკონტროლო ლეიკოფერემის პროდუქტი ინახებოდა უფრო დაბალ ტემპერატურაზე, ვიდრე თვითონ პრეპარატი [150]. ProstVac VF წარმოადგენს ვაქცინას, რომელიც შექმნილია გენური ინჟინერით, მასში ვირუსები (vaccinia და fowlpox) გამოიყენება PSA ანტიგენის გადამტანი ვექტორების სახით, სამი მოლეკულა-სტიმულატორებით პირდაპირ კიბოს უჯრედებში. პრეპარატი კარგად აიტანება და ნაჩვენები იქნა იმედისმომცემი შედეგები რანდომიზებული კვლევის II ფაზით [151]; ველოდებით რანდომიზებული კვლევის III ფაზას (NCT01322490) იმუნური საკონტროლო

წერტილისაკენ მიმართული CTLA4 ანტისხეული (იპილუმობაბი) არ აღინიშნა მნიშვნელოვანი კლინიკური სარგებელი პაციენტებში კასტრაციისადმი რემისტენტული მეტასტაზური წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს გვიან სტადიებზე, კვლევი III ფაზაში (NCT00861614), თუმცა მიმდინარეობს კვლევები აღნიშნული პრეპარატის შედარებით ადრეულ სტადიებზე გამოყენების თაობაზე, პაციენტებში ნაკლები მოცულობის სიმსივნისას, რომლებიც ნაკლებად იმუნოკომპრომენტირებულია (NCT01057810).

დასკვნა

მნიშვნელოვნად გაღრმავდა ცოდნა წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს გენეტიკური საფუძვლებისა და მისი მოლეკულური პათოგენეზის თაობაზე. რამდენიმე ახალი პრეპარატის გამოყენებამ განაპირობა მკურნალობის ეფექტურობის მატება და კასტრაციისადმი რემისტენტული მეტასტაზური წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს გამოსავლის გაუმჯობესება. თუმცა ურთიერთსაწინააღმდეგო მოსაზრებებია მამაკაცებში წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს გამოვლენის მიზნით სკრინინგის ჩატარებასთან და ლოკალიზებული დაავადების მკურნალობასთან მიმართებაში. აღნიშნული საკითხების გადაწყვეტა სირთულეს წარმოადგენს განსხვავებული შედეგებისა და სიძნელეების გამო, მათ შორის პრაქტიკაში დანერგვისათვის ხანგრძლივი დრო და პაციენტების მოცემული ჯგუფის მონაწილეობით კლინიკური კვლევების ჩატარება. გენეტიკური ტესტირების კლინიკური მნიშვნელობა დაავადების მაღალი რისკის მქონე მამაკაცებისა და წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს მოლეკულური ქვეტიპების იდენტიფიკაციისათვის, ჯერ კიდევ არაა განსაზღვრული. მიუხედავად იმისა, რომ დოცეტაქსელის ღირებულება არცთუ დიდი ხნის წინ მნიშვნელოვნად შემცირდა ფარმაცევტულ ბაზარზე ჯენერიკი პრეპარატების გამოჩენასთან დაკავშირებით, გავრცელებული წინამდებარე ჯირკვლის კიბოთი დაავადებული პაციენტების სამკურნალო ყველა სხვა ახალი პრეპარატი ძვირადღირებულია და სავარაუდოდ, ჯერჯერობით პათენტის დაცვის ქვეშ დარჩება. უფრო მეტიც, მცირე ინფორმაცია მონოდედებული ახალი პრეპარატების აქტივობის შესახებ მათი მუდმივი გამოყენებისას. მსუბუქად მიმდინარე დაავადების გადაჭარბებული მკურნალობა, სკრინინგის არადექვატური გრაფიკი, განკურნების დაბალი პროცენტი და პრეპარატების მიმართ რემისტენტობა კრიტიკულ პრობლემად რჩება, რაც პირველ რიგში საჭიროებს გადაწყვეტას. საკვანძო მომენტი წინამდებარე ჯირკვლის კიბოთი დაავადებული პაციენტების მკურნალობის პერსონალიზაციისა და გაუმჯობესების მხრივ იქნება ხანგრძლივი კლინიკური და ტრანსლაციური კვლევების შედეგები.

ძიების სტრატეგია და შერჩევის კრიტერიუმები

ავტორებმა ჩაატარეს ძიება Medline, PubMed მონაცემთა ბაზაში და Cochrane Library სტატიების ბაზაში, ინგლისურ ენაზე გამოქვეყნებული 2002 წლის იანვრისა და 2014 წლის იანვრის პერიოდში. ავტორები იყენებდნენ საძიებო სიტყვებს: „წინამდებარე ჯირკვლის კიბო“, „ეტიოლოგია“, „კანცეროგენეზი“, „სკრი-

ნინგი“, „დიაგნოზი“, „დამატებითი თერაპია“, „პროგნოზის მოლეკულურ მარკერები და პრედიქტორები“, „კასტრაციისადმი რეზისტენტობა“ და „ღირებულება“. ავტორებმა შესანიშნავად გადაამოწმეს წყაროები მათ შედეგებთან მიმართებაში და სხვა კოლეგებისაგან ითხოვედნენ წყაროების რეკომენდაციას. გარდა ამისა, განსაზღვრეს პრიორიტეტული წყაროები მათი გავლენის მნიშვნელობის ან ახალი იდეების დანერგვის მიხედვით. ავტორები ციტირებენ მიმოხილვით სტატიებს, რათა მკითხველისათვის მოეწოდებინათ უფრო მეტი დეტალი და წყარო. მოცემული სტატიის წყაროების სია იცვლებოდა დამოუკიდებელი ექსპერტების კომენტარების საფუძველზე.

ავტორთა წვლილი

R. A. Eeles დანერა ეტიოლოგიური მექანიზმებისადმი მიძღვნილი ნაწილი; F. Schröder არის სკრინინგისა და დიაგნოსტიკის ნაწილაკის ავტორი. S. A. Tomlins დანერა სტატიის ნაწილი, რომელიც ეძღვნება კანცეროგენეზსა და მოლეკულურ სუბკლასიფიკაციას. C. Parker — მის მიერ დანერგილი ნაწილი ეძღვნება ლოკალიზებული დაზიანების მქონე ავადმყოფების მკურნალობის საკითხებს. J. S. de Bono, C. Parker, G. Attard, I. Tannock და Ch. G Drake არიან მეტასტაზური დაზიანების მკურნალობის საკითხთან დაკავშირებული ნაწილის თანაავტორები, ხოლო G. Attard შეიმუშავა სტატიის სტრუქტურა და მოახდინა მისი რედაქტირება. J. S. de Bono შეიმუშავა სტატიის საერთო სტრუქტურა და განსაზღვრა ძიების სტრატეგია. ფინალურ ეტაპზე სტატია რეცენზირებული და მოწონებული იქნა ყველა ავტორის მიერ, ასევე უპასუხეს ექსპერტების მიერ ნაშრომის კითხვებს.

ინტერესთა კონფლიქტი

G. Attard და J. S. de Bono წარმოადგენენ Institute of Cancer Research (ICR) თანამშრომლებს, რომელიც ეფუძნება Sutton და Fulham და გააჩნია კომერციული დაინტერესება პრეპარატებისადმი, აბირატერონის აცეტატი და PI3K/AKT სიგნალის ინჰიბიტორი. G. Attard მიიღო ჰონორარი, როგორც კონსულტანტმა და გზის ხარჯების მხრივ მხარდაჭერა კომპანიებისაგან Janssen-Cilag, Veridex, Roche-Ventana, Astellas, Novartis და Millennium Pharmaceuticals; სპიკერის ჰონორარი — კომპანიებისაგან Janssen, Ipsen, Takeda და Sanofi-Aventis; გრანტით მხარდაჭერა — კომპანიისაგან AstraZeneca და Genentech. G. Attard წარმოადგენს ICR ერთერთი ჯილდოს მფლობელს აბირატერონის აცეტატის გამომგონებლებთან სიის მიხედვით. R. A. Eeles მიიღო საგანმანათლებლო გრანტი კომპანიებისაგან Vista Diagnostics, Janssen, Illumina და GenProbe (ფორმალურად Tepnel), ასევე ჰონორარი კომპანიებისაგან Succinct Communications. S. A. Tomlins წარმოადგენს პატენტის თანაავტორს

University of Michigan წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს დროს ETS გენების შერწყმის შესახებ. დიაგნოსტიკური მოქმედების ველი ლიცენზირებულ იქნა Gen-Probe, რომელიც წარმოადგენს Ventana Medical Systems სუბლიცენზორს, ასევე S. A. Tomlins იღებს წილს ლიცენზიის შეთანხმებიდან University of Michigan მიერ. S. A. Tomlins წარმოადგენს კონსულტანტს და მიიღო ჰონორარი კომპანიისაგან Ventana Medical Systems. Ch. G Drake გააჩნია ფინანსური დაინტერესება კომპანიაში Medimmune და მიიღო ჰონორარი კომპანიისაგან Bristol-Myers Squibb, Costimm, Dendreon, Pfizer, Roche და Compugen. J. S. de Bono ჰონორარი მიიღო, როგორც კონსულტანტმა ორგანიზაციისაგან Ortho Biotech Oncology Research and Development; კონსულტანტის ჰონორარი და გზის ხარჯები ანაზღაურება კომპანიებისაგან Amgen, Astellas, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Dendreon, Enzon, Exelixis, Genentech, GlaxoSmithKline, Medivation, Merck, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Supergen და Takeda; გრანტით მხარდაჭერა კომპანიებისაგან AstraZeneca და Genentech. C. Parker ჰონორარი მიიღო კომპანიისაგან Bayer, BN ImmunoTherapeutics, Janssen, Sanofi-Aventis და Takeda.

G. Attard და J. S. de Bono მოიპოვა მხარდაჭერა Prostate Cancer Foundation, Prostate Cancer UK (PCUK) და Movember. J. S. de Bono ასევე მოიპოვა დაფინანსება Department of Defence and Cancer Research UK. G. Attard ასევე მიიღო დაფინანსება Cancer Research UK (CRUK) Clinician Scientist Fellowship. R. A. Eeles მხარდაჭერა მოიპოვა CRUK, PCUK, The Ronald and Rita McAulay Foundation და European Union Seventh Framework Programme მხრიდან. S. A. Tomlins მხარდაჭერა მოიპოვა Career Development Award of University of Michigan Prostate Cancer Specialised Programmes of Research Excellence, Prostate Cancer Foundation и SU2C. Ch. G Drake მხარდაჭერა მოიპოვა National Institutes of Health R01 CA127153, 1P50CA58236-15, Patrick C Walsh Fund, OneInSix Foundation, Koch Foundation და Prostate Cancer Foundation. ავტორებმა მხარდაჭერა მოიპოვეს Experimental Cancer Medicine Centre და National Institute for Health Research (NIHR) მხრიდან, სპონსორს წარმოადგენდა Biomedical Research Centre at The Institute of Cancer Research და Royal Marsden NHS Foundation Trust. ავტორები მადლობას უხდებიან N. Tunariu, კონსულტანტ-რადიოლოგი Royal Marsden NHS Foundation Trust, მრტ კვლევის ფირმების მიწოდებისათვის.

ლიტერატურის ჩამონათვალი ინახება რედაქციაში (151 წყარო)

გერმანიის რევმატოლოგთა საზოგადოების იუბილისადმი მიძღვნილი“ გაერთიანებული კონგრესის DGRh, DGORh და GKJR აქტუალური თემები - 2017 წ.

ო. პუზანოვა, მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, ა.ა.ბოგომოლცის სახ. ნაციონალური სამედიცინო უნივერსიტეტი, კიევი, უკრაინა

O. Puzanova

2017 წლის 6-9 სექტემბერს ქალაქ შტუტგარტში (გერმანია) შედგა გერმანიის რევმატოლოგთა საზოგადოების (45. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, DGRh), გერმანიის ორთოპედიული რევმატოლოგიის საზოგადოების (31. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Orthopädische Rheumatologie, DGORh) და ბავშვთა და მზარდთა რევმატოლოგიის საზოგადოების (27. Jahrestagung der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie, GKJR) გაერთიანებული კონგრესი, რომელშიც მონაწილეობა მიიღო 2600-ზე მეტმა ადამიანმა. სამეცნიერო პროგრამა მოიცავდა 54 სესიას, რომლის მიმდინარეობისას ოფიციალურ ენებზე (გერმანული და ინგლისური) გაუძღვრდა ნაციონალური და საერთაშორისო ექსპერტების 200 მოხსენება. ორიგინალური კვლევების შედეგების თანახმად წარმოდგენილ იქნა 300-ზე მეტი პოსტერი, რომელთა შორის რვა აღიარებულ იქნა, როგორც ყველაზე მნიშვნელოვანი. კონგრესის პრეზიდენტებად დაინიშნენ აღნიშნული საზოგადოებების ლიდერები - მედიცინის პროფესორები: B. Hellmich, L. Bause და A. Hospach. კონგრესის მონაწილეებისადმი მათ მიმართვაში აღინიშნა ქრონიკული რევმატული დაავადებების (რდ) სამედიცინო-სოციალური პრობლემის აქტუალობა, რომლითაც გერმანიაში დაავადებულია 1,5 მლნ მრდასრული პირი, მათ შორის გადაუდებელი დახმარების აუცილებლობით, სარეაბილიტაციო ღონისძიებები და სამედიცინო პრაქტიკის იურიდიული ასპექტები.

სტრატეგიულად მნიშვნელოვანია სამედიცინო და სამეცნიერო კადრების მომზადება რევმატოლოგიის განხრით (გერმანიაში 770 ექიმი-ინტერნია, რაც აუცილებელი რაოდენობის მხოლოდ ნახევარს წარმოადგენს) და მათი როლი დისციპლინათა შორის და მტკიცებით მედიცინაზე დაფუძნებული მიდგომების რეალიზაციაში მოცემული პროფილის პაციენტების მართვისას. კვლევის შედეგებმა, რომელიც ჩატარდა RISA პროექტის ჩარჩოებში 2002-2013წწ, გამოავლინა დიპლომამდელი განათლების მხრივ მთელი რიგი პრობლემები: დღეისათვის ქვეყანაში 37 სამედიცინო ფაკულტეტზე მოდის მხოლოდ სხიდი რევმატოლოგიის კათედრა, არსებული სასწავლო პროგრამები მოიცავს 14 სალექციო საათს და შვიდ პრაქტიკულ მეცადინეობას, რომლითაც გათვალისწინებულია შვი-

დი პრაქტიკული უნარ-ჩვევის გამომუშავება. DGRh ექსპრეზიდენტებიდან ერთერთის აზრით, პროფესორი H.-M. Lorenz, რევმატოლოგიური განყოფილების შექმნა ყველა საუნივერსიტეტო კლინიკაში შესაძლებლობას მოგვცემს შევავსოთ ეს სიცარიელე და საბოლოო ჯამში გავაუმჯობესოთ რევმატული დაავადებების მქონე პაციენტების სამედიცინო დახმარების ხარისხი.

გერმანიის რევმატოლოგთა საზოგადოებისათვის 2017 წელი საიუბილეოა, დაარსებიდან 90 წელი უსრულდება. პირველად ისტორიაში ასეთი მნიშვნელოვანი მოვლენა, როგორცაა აღნიშნული სამედიცინო გაერთიანებების გაერთიანებული კონგრესი, შედგა ბადენ-ვიურტემბერგში - ფედერალური მიწა, რომელიც მჭიდრო კავშირშია 1913წ ბალნეოლოგიის განვითარებასთან. პროფესორი H.-M. Lorenz სიტყვებით, აღნიშნული სამეცნიერო მიმართულების დამფუძნებლები „ვერც კი წარმოიდგენდნენ, რამდენად აქტიურად განვითარდებოდა“. შტუტგარტში, როგორც გერმანიის საავტომობილო ქალაქში, ტრადიციულად ძლიერია ორთოპედიული სამსახური. სწორედ ამიტომ, კონგრესისადმი მისასალმებელ მიმართვაში, კონცერნის ხელმძღვანელმა Daimler AG ერთობლივი მუშაობისაკენ მოუწოდა ყველას, ჰიპოდინამიისა და ხერხემლის ჯანრმთელობასთან დაკავშირებული პრობლემების აღმოსაფხვრელად.

DGRh ისტორიას ითვლის 1927 წლის 27 იანვრიდან - რევმატიზმის შესწავლისა და მკურნალობის საერთაშორისო კომიტეტის გერმანული სექციის დაფუძნების დღიდან, რომლის ბაზაზეც იმავე წლის აგვისტოში დაფუძნდა რევმატიზმთან ბრძოლის საზოგადოება (პრეზიდენტი - ე. დიტრიხი). 1929 წელს, ბერლინში მოწვეული იქნა აღნიშნული სამედიცინო გაერთიანების პირველი საკონსულტაციო საბჭო, რომელზეც აღინიშნა რევმატიული დაავადების ადრეული დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის მნიშვნელობა. დღეისათვის DGRh ითვლის 1400-ზე მეტ წევრს. პაციენტების ინტერესების დაცვის სახელით მჭიდროდ თანამშრომლობს გერმანიის რევმატოლოგთა ლიგასთან (Deutsche Rheumaliga).

DGRh ყოველწლიური კონგრესების ტრადიციას წარმოადგენს „სამეცნიერო სესიების“ ჩატარება, რომელზეც გამოდიან აზრის-ლიდერები სხვა ევროპული ქვეყნებიდან. 2017 წელს დიდი ბრიტანეთის მეცნიერებმა წარმოადგინეს საკუთარი ხედ-

ვა 2020-იან წლებში რევმატოლოგიის განვითარების თაობაზე: რევმატოიდულ ართრიტს მიეძღვნა ერთი მოხსენება - J. Isaacs (ნიუკასლი), ფსორიაზული ართრიტი - I. McInnes (გლაზგო) და L. Coates (ოქსფორდი), ვასკულიტი - R. Luqmani (ოქსფორდი), ქრონიკული ბაქტერიული ოსტეომიელიტი - C.M. Hedrich (ლივერპული). ასევე წარდგინეს ექსპერტები აშშ-დან (J.H. Stone, U. Speck, M. Kriegel), იტალიიდან (A. Martini, M. Mosca), ნიდერლანდებიდან (E. Lubberts, B. Vastert), ავსტრია (A. Haschemi, H. Juch), კანადა (R. Laxer, J. Roth), შვედეთი (A. Catrina).

ყოველდღიურად იმართებოდა დილის და პლენარული სესიები, სხდომები კლინიკური, ექსპერიმენტალური, დისციპლინათაშორისი, ორთოპედიული და პედაგოგიული რევმატოლოგიის კუთხით, კვლევის აბსტრაქტების წარდგენა, ფარმაცევტული ფირმების სიმპოზიუმები და ა.შ. ბერლინის რევმატოლოგიის აკადემიის მონაწილეობით (Rheumatologische Fortbildungsakademie) ჩატარდა მთელი რიგი სექციები და დიპლომამდელი და დიპლომამდგომი განათლების ვორქშოპები, რომელიც მიეძღვნა რევმატოიდული დაავადებების სოციალურ ასპექტებს, რევმატოლოგიაში დიაგნოსტიკის კლინიკურ და ულტრაბგერით მეთოდებს, ასევე ოსტეოლოგიის პრობლემებს. სამეცნიერო სესიის „პაციენტის დღე“ ფარგლებში გაიმართა დისკუსია ტკივილის კონტროლის, ოსტეოართრიტის, სისტემური ვასკულიტების, ბავშვებსა და მოზარდებში რევმატოიდული დაავადებების საკითხების ირგვლივ [1].

რევმატოიდული ართრიტითა და სპონდილოართრიტით დაავადებული პაციენტების მართვის პერსპექტივებსა და მიღწევებთან ერთად, მათ შორის 2017 წლის ივნისში მადრიდში ჩატარებული ევროპის ანტირევმატიული ლიგის (EULAR) 18-ე კონგრესის მასალების მიხედვით [2], დიდი ყურადღება დაეთმო პოდაგრითა და სისტემური იუვენილური ოსტეოართრიტით დაავადებული პაციენტების მართვის ეროვნულ რეკომენდაციებსა და პროტოკოლებს, ასევე ანტიბიოტიკოლოგიური ციტოპლაზმური ანტიბიოტიკების (ანცა) დიაგნოსტიკის ახალ კონცეფციას

ცნობილია, რომ გერმანიაში ძალიან გავრცელებულია ჰიპერურიკემია და პოდაგრა. კონგრესის მონაწილეები აღნიშნავენ ამგვარი პაციენტების მართვის კუთხით არადამაკმაყოფილებელ შედეგებს, რაც მნიშვნელოვანწილად განპირობებულია დაბალი კომპლაენსით. თუ აშშ-ში სისხლში შარდმჟავას შემცველობის რეფერენტული დიაპაზონი მამაკაცებისათვის შეადგენს 3,5–7,2 მგ/დლ, გერმანიაში - 3,6–8,2 მგ/დლ (214–488 მკმოლ/ლ). აღნიშნული ნორმების გამოყენება ართრულეს „სიმპტომური ჰიპერურიკემიის“ ვერიფიკაციას პაციენტ-მამაკაცებში, რომელთა შრატშიც შარდმჟავას დონეა 7,0 მგ/დლ (420 მკმოლ/ლ). არ ვლინდება ვარიანტული სამიზნე მაჩვენებელი $\leq 6,0$ მგ/დლ (≤ 360 მკმოლ/ლ), EULAR მიერ რეკომენდებული ჯერ კიდევ 2006 წელს, და მისი მიღწევა ასოცირდება ორგანიზმში ურატების დაგროვების შემცირებასთან. როგორც EULAR, ისე ზოგადი პრაქტიკის ექიმთა და საოჯახო მედიცინის გერმანული საზოგადოება DEGAM (2009),

რეკომენდაციას უწევს ალოპურინოლს სიმპტომური ჰიპერურიკემიის დროს, ხოლო ამერიკის რევმატოლოგთა კოლეგია (2012) პირველი ხაზის პრეპარატების ჯგუფს მიაკუთვნებს ასევე ფებუქსოსტატს. ამართლებენ რა ალოპურინოლით მუდმივი თერაპიის აუცილებლობას, DEGAM ექსპერტები უშვებენ რა მისი შეწყვეტის შესაძლებლობას ხანგრძლივი რემისიისას (≥ 5 лет).

გერმანელი მეცნიერების მოხსენებებში აღინიშნა სამეცნიერო პუბლიკაციების რაოდენობის მრავალპოდაგრის თემატიკასთან დაკავშირებით. მიღწევები და პერსპექტივები უკავშირდება მისი პათოგენეზური მექანიზმებისა და რისკ ფაქტორების შესწავლასა და კორექციას, დიაგნოსტიკის ვიზუალიზაციური მეთოდების, კლასიფიკაციისათვის ახალი კრიტერიუმებისა და სამკურნალო საშუალებების გამოყენებას (ფებუქსოსტატი, პეგლოტიკაზა, ლეზინურადიმ კანაკინუმაბი), ასევე „ძველი“ პრეპარატების (კოლხიცინი) ეფექტურობის შესახებ მტკიცებითი ბაზის გაძლიერებას.

DGRh (2016) რეკომენდაციებში მოწოდებულია მწვავე პოდაგრული ართრიტით დაავადებული პაციენტების მართვის ალგორითმი. პირველი ხაზის პრეპარატებად (მტკიცებულების დონე A, რეკომენდაციის კლასი 1b) დასახელებულ იქნა არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატები, გლუკოკორტიკოიდები ან კოლხიცინი. ასას დაინიშნისას გათვალისწინებულ უნდა იქნას კომორბიდულობის პროფილი, მათი გვერდითი ეფექტები და ნამალთშორისი ურთიერთქმედება; გლუკოკორტიკოიდები ნაჩვენებია პაციენტებისათვის თირკმლების ქრონიკული დაავადებებით (პრედნიზოლონი დოზით 25-30მგ/დღ შინაგანად მისაღებად); კოლხიცინი უნდა დაინიშნოს დაბალი დოზებით (0.5 მგ ოდენობით სამჯერ დღეში). მკურნალობის არაეფექტურობის შემთხვევაში (მაგ. წელიწადში პოდაგრის ≥ 3 შეტევის განვითარებისას) ნაჩვენებია 2 ხაზის პრეპარატი - კანაკინუმაბი (კეთდება კანქვეშ, უკუნაჩვენებია ინფექციების არსებობისას; მდB, რკ1b).

რეკომენდაციების თანახმად პოდაგრის ძირითადი მკურნალობა ცხოვრების წესის მოდიფიკაციაა, რაც პოტენციურად უზრუნველყოფს სისხლში შარდმჟავას დონეს შემცირებას 10-15%-ით. იგი მოიცავს ფარმაკოთერაპიის მოდიფიკაციას (დიურეტიკების, სალიცილატების, ბეტა-ადრენობლოკატორების, ციკლოსპორინი A-ს შეწყვეტას, უპირატესად ლოსარტანის, ფენოფიბრატის, კალციუმის არხების ანტაგონისტების გამოყენებას) კვების მოდიფიკაციას (პურინებით მდიდარი პროდუქტების შეზღუდულ გამოყენებას, - ცხიმოვანი ხორცი, შპროტი, ქაშაყი, სარდინი, ლუდი, სხვა ალკოჰოლური სასმელები და ფრუქტოზის შემცველი სასმელები; რძის პროდუქტების, ყავის, ვიტამინი C, ალუბლის მოხმარების მრავალი, სითხეების საკმარისი გამოყენება, სხეულის მასის წელიწადში, ზომიერი ფიზიკური აქტივობა. თუმცა DGRh ექსპერტები ადასტურებენ, რომ არ არსებობს კლინიკური კვლევები, რომელიც შეისწავლიდა პოდაგრით დაავადებულ პაციენტთა პოპულაციაში ხორცისა და ალკოჰოლის გამოყენების ეფექტებს.

ჰიპერურიკემიის ფარმაკოლოგიური კორექციის ჩვენებებს, DGRh რეკომენდაციების თანახმად

მიეკუთვნება: პოდაგრის სავარაუდო დიაგნოზი (ჰირველი შეტევის შემდეგაც კი), ქრონიკული პოდაგრული ართრიტის, ტოფუსების, ურატული ნეფროლითიაზის გამოვლენა ან გორგლოვანი ფილტრაციის სიჩქარის დაქვეითება <90 მლ/წთ. პოდაგრის ბაზისური თერაპიის ჰირველი ხაზის პრეპარატებს მიეკუთვნება ქსანთინოქსიდაზას ინჰიბიტორები (მდA; რკ1b), ამასთან აღნიშნა ფებუქსოსტატის მთელი რიგი უპირატესობები ალოპურინოლთან შედარებით, მათ შორის უფრო კეთილსასურველი ეფექტურობისა და უსაფრთხოების პროფილი, განსაკუთრებით ხანდაზმულ პირებში და პაციენტებში თირკმლის უკმარისობით: ფებუქსოსტატის დოზის კორექციის აუცილებლობა დგება მხოლოდ კრეატინინის კლირენსის დაქვეითებისას ≤ 30 მლ/წთ.

ქსანთინოქსიდაზას ინჰიბიტორების არასაკმარისი ეფექტურობის ან მისი დანიშნის შეუძლებლობისას DGRh მიერ მოწოდებული 2 ხაზის პრეპარატები - ურიკოზული პრეპარატი ბენზბრომარონი, პრობენეციდი ან ლეზინურადი (URAT1 სატრანსპორტო სისტემის ინჰიბიტორი, რომელიც პასუხისმგებელია თირკმლებში შარდმჟავას რეაბსორბციაზე, და OAT-4 სატრანსპორტო სისტემა, რომელიც პასუხისმგებელია ჰიპერურიკემიის განვითარებაზე დიურეტიკების მიღებისას). აღნიშნული პრეპარატების გამოყენების ეფექტურობის მტკიცებითი ბაზა - მდB, რკ2b. გერმანელი ექსპერტების შედარებით მაღალი შეფასება მიიღო კოლხიციინის დაბალი დოზებით ხანგრძლივი (3-6 თვე) პრევენციული მიღების ეფექტურობის მტკიცებულებებმა.

ურიკოსტატური და ურიკოზურიული პრეპარატებისადმი რეზისტენტობის განვითარებისას, მძიმე ტოფუსური პოდაგრის გამოვლენისას და ა.შ. ნაჩვენებია 3 ხაზის თერაპია - ურიკაზას ინტრავენური შეყვანა (პეგლოტიკაზა; მდB, რკ1b) კოლხიციინის დაბალი დოზებით ხანგრძლივი (3-6 თვე) პროფილაქტიკური მიღების ფონზე (მდA, რკ1b). ამგვარი მკურნალობის შედეგად სისხლში შარდმჟავას დონე სწარფად ქვეითდება 35-42%-ით, მიუხედავად, პროფილაქტიკის აღნიშნული ღონისძიებებისა, პოდაგრის შეტევები ხშირად ვითარდება. ინფორმური რეაქციები ვითარდება 20-40% შემთხვევაში ანტისხეულების წარმოქმნა პეგლოტიკაზას მიმართ შეინიშნება პაციენტთა 40%-ში.

ჰიპერურიკემიის მედიკამენტოზური კორექციის ძირითად პრინციპებს წარმოადგენს [3]:

- 1) მკურნალობის დროული დაწყება («Treat early»), მათ შორის გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების მიმდინარეობაზე სავარაუდო პოზიტიური გავლენის გათვალისწინებით გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების მიმდინარეობაზე;
- 2) პოდაგრის შეტევის დროს მკურნალობის დაწყების შესაძლებლობა;
- 3) მკურნალობის გაგრძელება ახალი შეტევების განვითარებისას;
- 4) ასას ან კოლხიციინის პროფილაქტიკური მიღება 3-6 თვის განმავლობაში («Pill in the pocket» – «Таблетка в кармане»);
- 5) სისხლში შარდმჟავას სამიზნე დონის მიღწევა («Treat to target», ან T2T). დღეისათვის EULAR, ACR, DGRh მოსაზრებით ასეთი დონეა <6,0 მგ/დლ (<360 მკმოლ/ლ), ხოლო „მნიშვნელოვანი

დატვირთვისას შარდმჟავა“ <5,0 მგ/დლ (<300 მკმოლ/ლ).

პოდაგრისას დაბალი კომპლანენსის განხილვისას (გერმანიაში ალოპურინოლის მიღების დაწყებიდან ერთი წლის შემდეგ მის მიღებას აგრძელებს არა უმეტეს პაციენტთა 30%), კონგრესის მონაწილეებმა განსაკუთრებული ყურადღება მიაქციეს ამ მოვლენის „ექიმთან დაკავშირებულ“ მიზეზებს, მათ შორის ცოდნის დონე, პაციენტებთან კომუნიკაციისა და ინფორმაციული მუშაობის ხარისხი, შარდმჟავას დონის ცუდი მონიტორინგი, და ბოლოს, „რეკომენდაციებისადმი ძალიან დაბალი დამყოლობა“.

რაც შეეხება სისტემური ვასკულიტის მქონე პაციენტების მართვას, ტუბინგენის უნივერსიტეტის პროფესორებმა და სამედიცინო ცენტრის, Vaskulitiszentrum Süd E.Csernok და B.Hellmich წარმომადგენლებმა წარმოადგინეს ანტინეიტროფილური ციტოპლაზმური ანტისხეულების დიაგნოსტიკის ახალი კონცეფცია და შესაბამისი ვასკულიტის ევროპული საზოგადოების EUVAS (2017) საერთაშორისო რეკომენდაციები, რომელსაც საფუძვლად უდევს მულტიცენტრული კლინიკური კვლევები შედეგები, ხოლო საბოლოო დებულება ფორმულირებულ იქნა ოთხ კონტინენტზე მომუშავე 12 ექსპერტის მიერ [4].

საერთაშორისო კონსენსუსის შესაბამისად, 1999/2003 წწ, ასევე ერთი მულტიცენტრული კვლევის შედეგების საფუძველზე შედგენილი (Hagen E.C. et al., 1998), დღევანდელ პერიოდამდე ანტინეიტროფილური ციტოპლაზმური ანტისხეულების დიაგნოსტიკის სტანდარტად გვევლინებოდა არაპირდაპირი იმუნოფლუოროსცენცია (indirect immunofluorescence, IIF), რომლის პოზიტიური შედეგები უნდა დადსტურებულიყო იმუნოფერმენტული ანალიზით (იფა; enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA), რომელიც შესაძლებლობას იძლევა დაზუსტდეს აუტოანტისხეულის სპეციფიურობა - პროტეინაზა -3 ან მიელოპეროქსიდაზას მიმართ.

მოცემული ორეტაპიანი დიაგნოსტიკური სტრატეგიის მიზანშეწონილობა წამოიჭრა Choi H.K. და მისი კოლეგების მეტაანალიზის გამოქვეყნების შემდეგ (2001), რომელმაც აჩვენა მაღალი მგრძობელობა და სპეციფიურობა იშვიათი ANCA-ასოცირებული დაავადებასთან მიმართებაში ციტოპლაზმურ ლუმინესცენციასთან ერთად (c-ANCA IIF-იც მონაცემების მიხედვით), პროტეინაზა-3 (PR-3) მიმართ ანტისხეულების არსებობით და პერინუკლეარული ლუმინესცენციით (p-ANCA) მიელოპეროქსიდაზას (MPO) მიმართ ანტისხეულების არსებობით. აღნიშნული ეჭვები გაძლიერდა ახალი დიაგნოსტიკური ტესტების გამოჩენის შემდეგ ანტი-PR-3 და ანტი-MPO აღმოსაჩენად საუკეთესო ანალიზური პარამეტრებით (უფრო ემტი მგრძობელობითა და სპეციფიურობით) პაციენტებში ANCA-ასოცირებული ვასკულიტით (AAV). იმუნოფლუორესცენციის, როგორც ANCA დიაგნოსტიკის აუცილებელი ეტაპის საწინააღმდეგოდ გარკვეული არგუმენტები არსებობს მის ხელმისაწვდომობასთან, შედეგების სიზუსტესთან დაკავშირებით:

- 1) დროის დანაკარგი და ტესტის ღირებულება და

შემდგომი იმუნოლოგიური გამოკვლევა ზრდის მკურნალობის დაგვიანების რისკს, რაც განსაკუთრებით სახიფათოა პაციენტებისათვის პულმონარული სინდრომებით;

2) არ არის ფართოდ ხელმისაწვდომი სამუშაო პროცესის ნაწილობრივი ავტომატიზაცია კი;

3) IIF-ის დახმარებით ANCA გამოვლენის შედეგის პოზიტიური პროგნოზული ღირებულება სისტემური მანევრომბელ ვასკულიტების დიაგნოსტიკისას უფრო დაბალია ანალოგიური მიზნით ჩატარებული ტესტის ELISA-ს შედეგებთან შედარებით;

4) ANCA სადიაგნოსტიკო ტესტების შედეგების სწორი ინტერპრეტაციის პრობლემა აქტუალურია გამოცდილი ლაბორატორიებისთვისაც კი და ტექნიკური ფაქტორების გავლენაზე უფრო მეტ მნიშვნელობას ანიჭებენ

პროფესორი E.Csernok და B.Hellmich მიერ აღინიშნა „ANCA დიაგნოსტიკის მეთოდოლოგიის განვითარების სიძლიერე“ 2003 წლის შემდეგ. IIF მეთოდი სრულად ხელმისაწვდომი გახდა; გარდა ELISA, პრაქტიკაში დაინერგა ახალი იმუნოლოგიური ტესტები – ALBIA (Addressable Laser Bead Immunoassay), CLIA (Chemiluminoscent Immunoassay), FEIA (Fluorescent-Enzyme Immunoassay), LIA/DIA (Line/Dot Immunoassay). აღნიშნული მეთოდების სიმუსტის შედარებითი ანალიზის არარსებობას ექსპერტები უკავშირებენ მეთოდოლოგიურ სიძნელეებს.

ზემოთ აღნიშნულმა განაპირობა ANCA გამოვლენის ახალი სტრატეგიის აუცილებლობა, რაც მოიცავს მეთოდოლოგიურ და ტექნიკურ შეცდომებს, შედეგების რეპროდუცირებას და სადიაგნოსტიკო ტესტების მაღალ დანახარჯებს. ბოლო წლებში შემოთავაზებულ იქნა ANCA დიაგნოსტიკის ორეტა-პიანი პარადიგმების მთელი რიგი ალტერნატიული ვარიანტები, ბევრ ლაბორატორიაში მთლიანად უარი თქვა IIF-ის გამოყენებაზე, თუმცა ერთ ეტა-პიანი დიაგნოსტიკის ეფექტურობის მტკიცებულებები არ არის მოპოვებული.

საბოლოო ჯამში, ეგიდით ჩატარებული და 2016 წელს დასრულებული მულტიცენტრული კლინიკური კვლევის შედეგები დაადასტურა ანტიგენს-სპეციფიკური იმუნოლოგიური მეთოდების დიდი დიაგნოსტიკური ღირებულება (უპირველს ყოვლისა, სპეციფიურობა) IIF-თან შედარებით და მათ საფუძველზე შექმნილი EUVAS რეკომენდაციები მხარს უჭერს PR-3 და MPO პირველადი იმუნოლოგიური ტესტების გამოყენებას AAV დიაგნოსტიკისათვის „IIF კატეგორიული გამოყენების აუცილებლობის გარეშე“ [5].

ცნობილია, რომ ANCA გამოვლენის მნიშვნელობა განსაკუთრებით მაღალია წვრილი სისხლძარღვების ვასკულიტის დიაგნოსტიკისათვის. სისტემური ვასკულიტების ნომენკლატურის თანახმად, რომელიც გამოქვეყნდა 2013 წელს, მე-2 საერთაშორისო კონსენსუს-კონფერენციის შედეგების მიხედვით (Chapel-Hill, 2012), AAV მიეკუთვნება გრანულომატოზი პოლიანგიითით (გპა, ვეგენერის გრანულომატოზი), მიკროსკოპული პოლიანგიითით (მპა) და ეოზინოფილური გრანულომატოზი პოლიანგიითით (ეგპა, ჩარჯ-სტროსის სინდრომი). სწორედ კლინიკური მონაცემები წარმოადგენს AAV დიაგნოსტიკის საფუძველს, რომელსაც ამყარებს

ვიზუალიზაციური და ლაბორატორიული მეთოდები, ამასთან დიაგნოსტიკის ოქროს სტანდარტს წარმოადგენს ასევე ქსოვილების ბიოფსია და ANCA სადიაგნოსტიკო ტესტებიც.

ანტისხეულები PR-3 და MPO მიმართ გვხვდება ბევრი სხვა დაავადებებისა და სინდრომების დროს - არასპეციფიკური წყლულოვანი კოლიტი, კრონის დაავადება, ინფექციური ენდოკარდიტი, ღვიძლის აუტოიმუნური დაავადებები, ცხვირის ძვიდის, მაგარი სასის კოკაინ-ინდუცირებული დესტრუქცია და სხვ. თუმცა დღეისათვის კლინიკურ პრაქტიკაში ANCA ტესტირება განპირობებულია სწორედ AAV ეჭვით, რაც შეესაბამება 1999/2003 წწ. კონსენსუსს. კლინიკური გამოვლინებები, რომელიც ეჭვს ბადებს AAV არსებობაზე, მოიცავს პულმონარულ სინდრომს, გლომერულონეფრიტს, სასუნთქი გზების ქრონიკული დესტრუქციული დაავადებების, ხრისარქველზედა სტენოზი, ფილტვებში კეროვანი დაზიანებები, კანის ვასკულიტი, რეტროორბიტალური გრანულომა. აღნიშნული სიმპტომების დროს რეკომენდებულია AAV ვასკულიტისა და შესაბამისად, ANCA ტესტირება.

პროფესორების E.Csernok და B.Hellmich მოსაზრებით კლინიკურ პრაქტიკაში ANCA იდენტიფიცირება დაკავშირებულია მთელ რიგ პრობლემებთან:

1) ANCA ტესტები შემუშავებულ იქნა პოპულაციებში დაავადების მაღალი გავრცელებით, თუმცა გამოყენება კპოვა დაბალი ალბათობის შემთხვევებში. თავის მხრივ ბოლო წლებში ე.წ. „ANCA-სკრინინგის“ ფართო გამოყენებამ განაპირობა ცრუ დადებითი შედეგების რაოდენობის ზრდა, და მიღებული შედეგების ინტერპრეტაციის გაძნელება;

2) ახალი მეთოდებისა და დიაგნოსტიკის ავტომატიზირებული პროგრამების შემუშავებამ გავლენა მოახდინა საერთაშორისო რეკომენდაციების აქტუალობაზე, გააძლიერა რეგიონალური ადაპტაციის აუცილებლობა, ახალი სამედიცინო სტანდარტების შემუშავება და ANCA იდენტიფიცირების არსებული სტრატეგიების გადახედვა.

მომსენებლებმა აღნიშნეს, რომ ANCA შემცველობის თანმიმდევრული გამოვლების გამოყენება პაციენტების მონიტორინგის ფარგლებში კვლავ განხილვის საგანი რჩება. გარდა ამისა, გროვდება მნიშვნელოვანი მტკიცებულებები ANCA სპეციფიურობის განსაზღვრის თაობაზე (ანუ მათი ანტი-PR3- და ანტი-MPO მიკუთვნების თაობაზე) შედეგების პროგნოზისათვის პაციენტების ჰომოგენურ ჯგუფებში, ვიდრე AAV კლინიკური ქვეტიპების დიაგნოსტიკისათვის (ვეგენერის გრანულომატოზი და მიკროსკოპული პოლიანგიითით), რამდენადაც ანტი-PR-3 ანტი-MPO გააჩნია განსხვავებული გენეტიკური და ეპიდემიოლოგიური ასოციაციები. EUVAS ექსპერტების შეფასების თანახმად, ახალი სტრატეგიის გამოყენება შესაძლებლობას მოგვცემს განვსაზღვროთ ანტისხეულები PR-3 და MPO მიმართ ყველა პაციენტში ვეგენერის გრანულომატოზისა და მიკროსკოპული პოლიანგიითით და ვეგენერის გრანულომატოზის მშლედული ფორმების შემთხვევათა 60%-ში.

ამგვარად, EUVAS (2016) ახალი რეკომენდაციებით მტკიცდება ანტიგენსპეციფიკური იმუნოლოგი-

რი მეთოდის გამოყენების შესაძლებლობა, როგორც AAV დიაგნოსტიკის დამოუკიდებელი მეთოდი, თუმცა არა ნაწლავების ქრონიკული ანთებითი დაავადებების, ღვიძლის აუტოიმუნური დაავადებების ან ნარკოტიკების მოხმარებასთან ან სამკურნალო საშუალებებთან დაკავშირებული სინდრომების დროს. ძირითადი რეკომენდაციები შემდეგნაირი [4]:

აუცილებელია გაკონტროლდეს ANCA ტესტების ჩატარებაზე მოთხოვნა, შეიზღუდოს რა მათი გამოყენება პაციენტების კოჰორტაში, რომელთაც აღენიშნებათ AAV პოტენციურად დაკავშირებული კლინიკური გამოვლინებები. სავალდებულოა ტესტირების კლინიკური აუცილებლობის თაობაზე რეკომენდაციების დაცვა.

სისხლის შრატის ანალიზი ANCA-ზე შესაძლოა შეიზღუდოს ანტიგენსპეციფიკური მეთოდის გამოყენებით PR-3 და MPO მიმართ ანტისხეულების განსაზღვრით.

ანტიგენსპეციფიკური იმუნოლოგიური ანალიზის შედეგები წარმოდგენილი უნდა იყოს, როგორც PR-3-ANCA და MPO-ANCA შემცველობა.

ANCA განსაზღვრის შედეგებს თან უნდა ახლდეს გაფრთხილება თერაპიის შესახებ გადაწყვეტილების მიღებისათვის არასაკმარისი მონაცემების არსებობის თაობაზე.

რეკომენდაციებში ნაჩვენებია ANCA ტესტების გამოყენების შემზღუდვის უპირატესობა AAV ეჭვის შემთხვევაში (მათ შორის კოკაინის ან ნარკოტიკული საშუალებების ნარევის მოხმარებისას ან AAV დაკავშირებული ინფექციების გამოვლენისას).

კონგრესის მონაწილეთა ყურადღება ასევე მიიპყრო რამდენიმე პრაქტიკულად მნიშვნელოვანმა დებულებამ [4-5]:

ANCA გამოვლენა შესაბამისი კლინიკური სურათის გარეშე არ არის საკმარისი გპა, მპა და ეგპა დიაგნოსტიკისა და აქტივობის შესაფასებლად;

ანტიგენსპეციფიკური იმუნოლოგიური მეთოდის სტატუსი განხილულ იქნა ANCA განსაზღვრის იმუნოფლორესცენციული მეთოდის დაბალი დიაგნოსტიკური ღირებულების გათვალისწინებით (მათ შორის, AAV სავარაუდო მაღალი ალბათობის შემთხვევებში):

PR-3 და MPO ანტისხეულების იმუნოლოგიური ტესტები, როგორც AAV სადიაგნოსტიკო ტესტი დღეისათვის ხასიათდება უფრო მეტი მგრძობელობითა და სპეციფიკობით.

იმუნოფლორესცენცია აღარ ითვლება „შერჩევის სკრინინგულ ტესტად“ ANCA გამოვლენისათვის და AAV დიაგნოსტიკისათვის, უპირატესობა ენიჭება „მაღალი ხარისხის“ ანტიგენსპეციფიკური იმუნოლოგიურ ტესტებს.

ბავშვთა და მოზარდთა რევმატოლოგიის საზოგადოების (GKJR) წარმომადგენლებმა კონგრესის მონაწილეთა ყურადღება მიაპყრეს SJIA პრობლემას - დაავადება, რომლის დროსაც სხვადასხვა კომბინაციაში აღინიშნება სისტემური ანთების ნიშნები (ჰექტიური ცხელება, კანის გამონაყარი, სეროზიტები, სპლენომეგალია, ლიმფადენოპათია, მწვავე ფაზის რეაქციის ლაბორატორიული ნიშნები), ასევე ვითარდება ქრონიკული ართრიტი. აღნიშნული დაავადებები დაკავშირებულია მტკიცებითი ნოზოლოგიური დიაგნოსტიკის გამოხატულ

პრობლემასთან: არასაკმარისი მგრძობელობის გამო კრიტიკას ექვემდებარება რევმატოლოგთა ასოციაციის საერთაშორისო ლიგის კლასიფიკაციური კრიტერიუმები ILAR (1997, 2001); გარდა ამისა, პრაქტიკაში გამოიყენება ზრდასრულთა სტილის დაავადების რიგი კრიტერიუმები (Adult-Onset Still's Disease, AOSD), მათ შორის Yamaguchi M. et al. (1992) და Fautrel B. et al. (2001) შემოთავაზებული.

SJIA დროს სამკურნალო-დიაგნოსტიკური ჰარმონიზაციის მიზნით ბავშვთა და მოზარდთა რევმატოლოგიის საზოგადოების GKJR მიერ 2015 წელს შემოთავაზებულ იქნა PRO-KIND ინიციატივა, რაც მიმართული იყო გერმანიაში ასეთი პაციენტების მართვის პროტოკოლის კონსენსუსის საფუძველზე. პროტოკოლის შემუშავება ეფუძნებოდა PRO-KIND სამუშაო ჯგუფის მიერ პრაქტიკაში არსებული SJIA მართვის მიდგომებისა და მათი მტკიცებითი და კონსენსუსის მიდგომებთან ჰარმონიზაციის შესწავლის საფუძველზე.

პროექტის ავტორები მიუთითებდნენ, რომ „რევმატიული დაავადებების მქონე ბავშვები ასეთი მაღალინოვაციური ჯანდაცვის სისტემის მქონე ქვეყანაში, როგორც გერმანია, იღებენ დავიანებით ან არაეფექტურ სამედიცინო დახმარებას“ [6]. არ აღინიშნება მტკიცებულებებზე დაფუძნებული შესაბამისი ეროვნული რეკომენდაციების (GKJR, 2012) მკაცრად შესრულება, მიუხედავად „შესაძლებლობების ფანჯრის“ არსებობის შესახებ არსებული ჰიპოთეზისა და გრძელვადიანი პროგნოზის გაუმჯობესებისა, SJIA დაავადებულ პაციენტებში მკურნალობის დასაწყისში [7].

შემუშავებული პროტოკოლის კონსენსუსის დებულებები, რომელიც ეხება გერმანიაში SJIA დაავადებული პაციენტების დიაგნოსტიკასა და მკურნალობას, წარმოდგენილია ცხრილებში 1 და 2, შესაბამისად [6]. შვიდივე დებულების მტკიცებულებების დონე და რეკომენდაციების სიძლიერე მოცემულია მტკიცებითი მედიცინის ოქსფორდის ცენტრის კლასიფიკაციის შესაბამისად [8]. №3 დებულებაში მოცემულია პაციენტების მართვის რეკომენდაციების ბმული, უცნობი გენების ცხელებისას GKJR/GKJM (2013) [9].

კონგრესზე წარმოდგენილი იყო ეპიდემიოლოგიური მტკიცებულებები და კლინიკურ პრაქტიკაში რიგი ბიოლოგიური ბამისური ანტირევმატიული პრეპარატების გამოყენების შედეგები, როგორცაა:

აპრემილასტი, რომელიც გამოიყენება ფსორიაზული ართრიტის დროს სხვა ბბპ კომბინაციაში არასაკმარისი ეფექტურობის ან ცუდი ამტანობისას, ასევე ზრდასრულ პაციენტებში ფსორიაზის მძიმე მიმდინარეობისას, რომლებიც არ პასუხობენ ან აღენიშნებათ ცუდი ამტანობა მეთოტრექსატი, ციკლოსპორინით ან პსორალენით მკურნალობას PIVA-თერაპიასთან კომბინაციაში;

ბარიციტინი, გამოიყენება ზრდასრულ პაციენტებში რევმატიული ართრიტის დროს ტრადიციულ სინთეზურ ბბპ-ზე არასაკმარისი პასუხის დროს, როგორც მონოთერაპიის, ისე მეთოტრექსატთან კომბინაციაში;

ბელიმუმაბი და მეპოლიზუმაბი - სისტემური წითელი მგლურას და ეგპას დროს, შესაბამისად.

ცხრილი 1. სისტემური იუვენალური იდიოპათიური ართრიტის (SJIA) დიაგნოსტიკის თაობაზე შეთანხმებული დებულებები [6]		
დებულება	კონსენსუსი	მდ,რკ
დებულება 1		
PRO-KIND ჯგუფის პროტოკოლები, ისეთი პაციენტებისათვის, რომელთაც პირველად განუვითარდათ სისტემური იუვენალური იდიოპათიური ართრიტი		
კრიტერიუმების შესაბამისად SJIA მქონე პაციენტები = განსაზღვრული SJIA	100%	1a, A
(B) პაციენტები SJIA ვჭვით, რომლებიც არ აკმაყოფილებენ ILAR კრიტერიუმებს = სავარაუდო SJIA	100%	4, D
დებულება 2		
(A) ანთების აქტივობის მაჩვენებლების (ჩვეულებრივ C რეაქტიული ცილის, ედს-ის, ლეიკოციტების, ფერიტინის დონის მატება) განსაზღვრა აუცილებელია დიაგნოზის დადგენის მიზნით SJIA პირველი გამოვლინების დროს.	100%	1b, A
(B) სპეციფიური ანტისხეულების განსაზღვრას შესაძლოა გააჩნდეს დიაგნოსტიკური მნიშვნელობა სხვა დაავადებების გამოსარიცხად	100%	5, D
(C) SJIA და სხვა ცხელებით მიმდინარე დაავადებებს შორის დიფერენციალური დიაგნოსტიკისათვის შესაძლოა სასარგებლო იყოს სპეციფიური ფაგოციტარული S100-პროტეინების გამოვლენა. IL-18 და პროკალციტონინის განსაზღვრა SJIA დიაგნოსტიკისათვის არ არის საკმარისი	100%	2b-4, C
დებულება 3		
(A) ონკოლოგიური დაავადებები წარმოადგენს მნიშვნელოვან ასპექტს SJIA დიფერენციალური დიაგნოსტიკისათვის. ონკოლოგიურ დაავადებაზე ეჭვის მიტანისას უნდა გათვალისწინდეს დიაგნოსტიკური ძიება, ჩატარდეს გულმკერდის ღრუს ორგანოების რენტგენოგრაფია, მუცლის ღრუს ორგანოებისა და ლიმფური კვანძების სონოგრაფიული კვლევა, ძვლის ტვინის პუნქცია, ლიმფური კვანძებისა და პროცესში ჩართული სხვა ორგანოების ბიოპსიების გამოკვლევა. ძვლის ტვინის პუნქციის ჩვენება უნდა განისაზღვროს გლუკოკორტიკოიდებით მკურნალობის დაწყებამდე. ორიენტირი შესაძლოა იყოს ლაქტატდეჰიდროგენაზა, შარდმჟავა, ასევე ციტოპენია	100%	5, D
(B) ინფექციური დაავადებები შედის SJIA დიფერენციალური დიაგნოსტიკის წრეში. პრაქტიკაში უნდა იყოს ჩატარებული „კლინიკური ადაპტირებული ფოკუსური ძიება“ (იხ. ეროვნული რეკომენდაციები)	100%	5, D
(C) თანდაყოლილი აუტოიმუნური სინდრომები მნიშვნელოვან ასპექტს წარმოადგენს SJIA დიფერენციალურ დიაგნოსტიკისას. აღნიშნულ სინდრომზე კლინიკური ეჭვის შემთხვევაში უნდა ჩატარდეს შესაბამისი მოლეკულურ-გენეტიკური ტესტი	91,7%	5, D
(D) არ არის კონტროლირებადი კვლევების მონაცემები, რომლებიც დაადასტურებს SJIA დროს ვიზუალიზაციური მეთოდების (მრტ, უბკ, პეტი) დიაგნოსტიკური ღირებულებას. დამტკიცებულია მრტ და უბკ ღირებულება, როგორც სახსრებისა და შინაგანი ორგანოების დამიანების სადიაგნოსტიკო მეთოდი, მათ შორის დიფერენციალური დიაგნოზისა და დაავადების აქტივობის ასპექტში	100%	5, D
(E) პრინციპულად მიზანშეწონილია SJIA დიაგნოზის კრიტიკული გადახედვა მკურნალობაზე არასაკმარისი პასუხის დროს	100%	5, D

ცხრილი 2. კონსენსუსის დებულებები, რომლებიც ეხება SJIA მკურნალობას [6]		
დებულება	კონსენსუსი	მდ,რკ
დებულება 4 – თერაპიული მიზანი		
(A) ზოგად თერაპიულ მიზანს წარმოადგენს „კლინიკურად არააქტიური დაავადების“ მიღწევა - გლუკოკორტიკოიდების გამოყენების გარეშე და, საბოლოო ჯამში, კლინიკური რემისიის მიღწევა. „კლინიკურად არააქტიური დაავადების“ მიღწევას უნდა შევეცადოთ (Wallace კრიტერიუმების თანახმად) 6-12 თვის განმავლობაში	100%	2A
(B) უნდა შევეცადოთ ისეთი შუალედური მიზნების მიღწევას, როგორიცაა: ცხელების არარსებობა მკურნალობის დაწყებიდან პირველი კვირის განმავლობაში; CRP დონის დაქვეითება სულ მცირე 50% მკურნალობის დაწყებიდან პირველი კვირის განმავლობაში; დაავადების აქტივობის შემცირება მკურნალობის დაწყებიდან 4 კვირის განმავლობაში, რაც გულისხმობს ექიმის მიერ გლობალური შეფასების მაჩვენებლების გაუმჯობესებას სულ მცირე 50% და/ან ანთებადი სახსრების რაოდენობის რედუქციას 50%-ით და/ან JADAS-10 მიხედვით < 5,4 მიღწევას	100%	2A

დებულება 5 - ხელმისაწვდომი სამკურნალო საშუალებები		
(A) ასასა და ბბაპ. SJIA დაავადებული პაციენტების მკურნალობისას შესაძლოა გამოყენებულ იქნას ასას, ნაპროქსენი, იბუპროფენი, თუმცა შესაბამისი რანდომიზებული კლინიკური კვლევის მონაცემები არ არსებობს. ერთადერთი ბბაპ, რომელიც დამტკიცებულია SJIA დაავადებული პაციენტების სამკურნალოდ, არის მეთოტრექსატი	92%	4B
(B) ბიოლოგიური აგენტები. არსებობს დადებითი მონაცემები SJIA დროს IL-1 (ანაკინები და კანაკინუმაბი), IL-6 ბლოკატორების (ტოცილიზუმაბი) გამოყენების და შემზღვევით – TNF-ბლოკატორების (ეტანერცეპტი) გამოყენების შესახებ	90%	1A
(C) გლუკოკორტიკოიდები. გლუკოკორტიკოიდების სისტემური გამოყენება მაღალ დოზებში გამოიჩენს ეფექტურობის და პრაქტიკაში დამტკიცებული თერაპიული ვარიანტი SJIA დროს.	100%	1A
(D) გლუკოკ SJIA ორტიკოიდები. ართრიტის მკურნალობის შესაძლო ვარიანტი SJIA დროს - სახსარშია ინექციის სახით	91%	4C
დებულება 6 – მკურნალობა სავარაუდო SJIA დროს		
(A) ინიციალური თერაპია. გადაუდებელი დახმარებისას სავარაუდო SJIA/სტილის სინდრომის დროს შესაძლოა გამოყენებულ იქნას გლუკოკორტიკოიდების ინტრავენური პულს-თერაპია ან გლუკოკორტიკოიდების მაღალი დოზები ყოველდღიურად - დოზის შემდგომი შემცირებით ან ანაკინი (მათ შორის მონოთერაპიის სახით - გლუკოკორტიკოიდების გამოყენების გარეშე). კანაკინუმაბისა და ტოცილიზუმაბის გამოყენების შესაძლებლობა დღეისათვის განხილვის სტადიაში	100%	2A
(B) არაეფექტური ინიციალური თერაპიის დროს (შუალედური მიზნის მიუღწევლობა) შესაძლებელია გლუკოკორტიკოიდების განმეორებითი პულს თერაპიის ჩატარება ან 6A-ში მითითებული პრეპარატების დოზის გაზრდა. გლუკოკორტიკოიდებით ინიციალური მონოთერაპიის შემთხვევაში მისი გაძლიერება IL-1 ან IL-6 ბლოკატორებით. ანაკინრათი ინიციალური თერაპიის ჩატარებისას შესაძლოა დაემატოს გლუკოკორტიკოიდები ან სხვა ბბაპ ჩანაცვლება	100%	1A/2A
(C) სისტემური აქტივობის სიმპტომების შენარჩუნების ან კვლავ განვითარების დროს სწორი მიდგომაა შემდეგი: ადრე მხოლოდ გლუკოკორტიკოიდების გამოყენებისას ან გლუკოკორტიკოიდებზე დამოკიდებულების განვითარებისას ნაჩვენებია IL-1 და IL-6. თუ ბბაპ უკვე გამოყენებულია, განხილულ უნდა იქნას მისი დოზის გაზრდის შესაძლებლობა ან სხვა ბბაპ გამოყენება	91,7%	1A/2A
(D) აქტივირებული მაკროფაგების ან ართრიტის გამწვავების სინდრომის განვითარებისას პაციენტის მართვა უნდა განხორციელდეს რელევანტური კლინიკური პროტოკოლის შესაბამისად	100%	4B
დებულება 7 – განსაზღვრული SJIA მკურნალობა		
დებულება 7 – განსაზღვრული SJIA მკურნალობა		
(A) ინიციალური თერაპია. SJIA ართრიტთან ერთად გადაუდებელი დახმარებისას ნაჩვენებია გლუკოკორტიკოიდებით ინტრავენური პულს თერაპია ან გლუკოკორტიკოიდების მაღალი დოზები - დოზის შემდგომი შემცირებით. შესაძლო ვარიანტებია - ასას, მეთოტრექსატი და გლუკოკორტიკოიდების სახსარშია გამოყენება	100%	2A
(B) ალტერნატიული ინიციალური თერაპია. SJIA ართრიტთან ერთად გადაუდებელი დახმარებისათვის შესაძლებელია გამოყენებულ იქნას IL-1- ან IL-6-ბლოკატორები, მათ შორის გლუკოკორტიკოიდებთან და/ან მეთოტრექსატთან კომბინაციაში	100%	1A
(C) ინიციალური თერაპიის არაეფექტურობის დროს (შუალედური მიზნის მიუღწევლობა) შესაძლებელია განმეორებითი ჩატარდეს გლუკოკორტიკოიდებით პულს თერაპია ან 7A, B-ში მითითებული პრეპარატების დოზის გაზრდა. გლუკოკორტიკოიდებით სანყისი თერაპია შესაძლოა გაძლიერდეს IL-1 და IL-6 ბლოკატორებით. შემოთ ადინიშნული ბბაპ ინიციალური მონოთერაპიის შემთხვევაში ერთერთი შესაძლო ვარიანტია დაემატოს გლუკოკორტიკოიდები (სისტემური ან ადგილობრივი), ჩანაცვლდეს სხვა ბბაპ ან მეთოტრექსატის დამატება	100%	1A
(D) ართრიტის კლინიკური სურათისას ან IL-1 ან IL-6 ბლოკატორებით ბიოლოგიური თერაპიის არაეფექტურობისას მე-2 ხაზის პრეპარატებს წარმოადგენს TNF-ბლოკატორები (ეტანერცეპტი ან ადალიზუმაბი) ან აბატანცენტი. მეთოტრექსატი ეფექტურია უპირველეს ყოვლისა პოლიართრიტის დროს; გარდა ამისა, შესაძლებელია სახსარშია გლუკოკორტიკოიდების ინექცია	100%	2B
(E) აქტივირებული მაკროფაგების სინდრომის განვითარებისას პაციენტების მართვა უნდა განხორციელდეს რელევანტური კლინიკური პროტოკოლის შესაბამისად	100%	4C

ინფორმაცია ჯანდაცვის
სპეციალისტებისათვის

კლექსანი
CLEXANE



- ყველაზე ფართოდ გამოყენებული დაბალ მოლეკულური ჰეპარინი (დმპ) მსოფლიოს მასშტაბით!
- მაღალი ეფექტურობა და უსაფრთხოება, რაც დამტკიცებულია კლინიკური კვლევებით¹
- ყველა დმპ შორის ჩვენებათა ყველაზე ფართო სპექტრი²
- მრავალჯერადი დოზირების ფლაკონი³



¹ MAT May 2009, Retail, IMS Worldwide, 2009.

² Anticoagulants. A Guide through Acronyms and Major Clinical Trials. Second edition, 2012,245

³ პრეპარატ კლექსანის სამედიცინო გამოყენების ინსტრუქცია.

გამოყენებისას გაეცანით ინსტრუქციას, გვერდითი მოვლენების შესახებ დეტალური ინფორმაციის მისაღებად მიმართეთ ექიმს.



ღრმა ვენების თრომბოზის (ღთ) რისკის შეფასების შკალა
ქირურგიული პროფილის პაციენტებში

(J.A. Caprini, 2005)¹

(შეარჩიეთ რისკის ფაქტორები, რომელიც აქვს პაციენტს)

რისკის ყოველი ფაქტორი შეფასდება 1 ქულით	
<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ასაკი 41-60 წელი <input type="checkbox"/> ქვედა კიდურების შეშუპება (ამჟამად) <input type="checkbox"/> ვარიკოზული ვენები <input type="checkbox"/> სიმსუქნე (სმი > 25) <input type="checkbox"/> დაგეგმილი მცირე ოპერაცია <input type="checkbox"/> სეფსისი (<1 თვე) <input type="checkbox"/> მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტი <input type="checkbox"/> გულის შეგუბებითი უკმარისობა (<1 თვე) <input type="checkbox"/> ფილტვის სერიოზული დაავადებები, პნევმონიის ჩათვლით (<1 თვე) <input type="checkbox"/> პერორალური კონტრაცეპტივების ან ჰორმონალური ჩანაცვლებითი თერაპიის გამოყენება <input type="checkbox"/> ორსულობა და მშობიარობის შემდგომი პერიოდი (<1 თვე) <input type="checkbox"/> აუხსნელი მიზეზით ბავშვის მკვდრად დაბადება, ორსულობის ჩვეული სპონტანური შეწყვეტა (> 3), ნადრევი მშობიარობა ტოქსემიით ან საშვილოსნოს შიდა ზრდის შეზღუდვა ანამნეზში <input type="checkbox"/> რისკის სხვა ფაქტორები <input type="checkbox"/> ამჟამად ავადმყოფს აქვს წოლითი რეჟიმი <input type="checkbox"/> ნაწლავის ანთებითი დაავადება ანამნეზში <input type="checkbox"/> მნიშვნელოვანი ოპერაციის ისტორია წარსულში (<1 თვე) <input type="checkbox"/> ფილტვის ფუნქციის დარღვევა (ფილტვის ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადებები) 	<p>შუალედური შეჯამება:</p>
რისკის ყოველი ფაქტორი შეფასდება 5 ქულით	
<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ინსულტი (< 1 თვე) <input type="checkbox"/> ქვედა კიდურების ელექტიური დიდი ართროპლასტიკა <input type="checkbox"/> ბარძაყის, მენჯის ან ფეხის მოტეხილობა (< 1 თვე) <input type="checkbox"/> მრავლობითი ტრავმა (< 1 თვე) 	<p>შუალედური შეჯამება:</p>

რისკის ყოველი ფაქტორი შეფასდება 2 ქულით	
<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ასაკი 61-74 წელი <input type="checkbox"/> ართროსკოპიული ოპერაცია <input type="checkbox"/> ავთვისებიანი სიმსივნეები (ამჟამად ან წარსულში) <input type="checkbox"/> ლაპარასკოპიული ოპერაცია (> 45 წუთი) <input type="checkbox"/> მწოლიარე ავადმყოფი <input type="checkbox"/> ფიქსირებული თაბაშირის სახვევი (<1 თვე) <input type="checkbox"/> კათეტერი ცენტრალურ ვენაში <input type="checkbox"/> დიდი ოპერაცია (< 45 წუთი) 	<p>შუალედური შეჯამება:</p>
რისკის ყოველი ფაქტორი შეფასდება 3 ქულით	
<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ასაკი 75 წელი და უფროსი <input type="checkbox"/> ღვთ / ფე ანამნეზში <input type="checkbox"/> დადებითი ლეიდენის V-ფაქტორი <input type="checkbox"/> შრატში ჰომოცისტინის მომატებული კონცენტრაცია <input type="checkbox"/> შეპარინით გამოწვეული თრომბოციტოპენია (HIT) (არ გამოიყენებოთ შეპარინი ან ნებისმიერი დმჰ) <input type="checkbox"/> ანტიკარდიოლიპინის ანტისხეულების მომატებული კონცენტრაცია <input type="checkbox"/> სხვა თანდაყოლილი ან შექმნილი თრომბოფილია თუ პასუხი არის დიახ: ტიპი 	<p>შუალედური შეჯამება:</p>
<p>* რისკის ფაქტორი, რომელიც ყველაზე ხშირადაა გამოტოვებული.</p> <p>რისკ-ფაქტორების ქულების საერთო ჯამი:</p>	

თრომბოზების განვითარების რისკების სტრატეფიცირება²

პერიფერიული არტერიების მძიმე დაავადებების, გულის შეგუბებითი უკმარისობის, მწვავე ზედაპირული ღრმა ვენების თრომბოზის მქონე ავადმყოფები		
რისკ-ფაქტორების საერთო ქულა	რისკის დონე	პროფილაქტიკური რეჟიმი სისხლდენების მაღალი რისკის გარეშე **
0	ძალიან დაბალი	ადრეული აქტივაცია ან მექანიკური პროფილაქტიკა
1-2	დაბალი	მხოლოდ მექანიკური პროფილაქტიკა
3-4	ზომიერი	დაბალმოლეკულური შეპარინი (დმჰ), ან არაფრაქციული შეპარინი (აფჰ) დაბალი დოზით, ან მექანიკური პროფილაქტიკა
5 ან უფრო მაღალი	მაღალი	დაბალმოლეკულური შეპარინი (დმჰ), ან არაფრაქციული შეპარინი (აფჰ) და დამატებით მექანიკური პროფილაქტიკა. ონკოლოგიური პაციენტებისათვის რეკომენდებულია გახანგრძლივებული პროფილაქტიკა (4 კვირა)

1. Joseph A. Caprini, Dis Mon 2005;51:70-78
 2. ACCP 9 edition (2012) CHEST 2012; 141(2)(Suppl):e227S-e277S
 ** მნიშვნელოვანი სისხლდენების მაღალი რისკის მქონე პაციენტებში რეკომენდებულია მექანიკური პროფილაქტიკა

ახალი თიდიპოსი: თანამედროვე ნეკროზული სუბიექტის ფსიქოანალიზური თერაპია

ს. ბორისოვა, ფსიქოანალიზური ცენტრი «Со-бытие» კიევი, უკრაინა
S. Borisova

თანამედროვე სამყაროში ნეკროზის კლინიკური გამოვლინება ყველაზე უცნაურ ფორმებს იღებს. ეს შეიძლება იყოს სიმპტომები სხეულის მხრივ, რომელიც გავრთიანებულია ტერმინით „ფსიქოსომატიკა“. ამ შემთხვევაში ფსიქოთერაპია უნდა ჩატარდეს მკურნალობის სხვა სახეებთან ერთად. თანამედროვე ნეკროზის კიდევ ერთ სახეს წარმოადგენს შფოთვის მდგომარეობა, რომელშიც თანამედროვე მეგაპოლისის მცხოვრები მუდმივად იმყოფება. ვლინდება ფობიები, შფოთვითი დარღვევები, პანიკური შეტევები, კვებისა და ძილის დარღვევები. ასევე ნეკროზი შეიძლება გამოვლინდეს აკვიატებული ქმედებებითა და აზრებით, რაც განაპირობებს გონებრივი შესაძლებლობების გამოფიტვას, სიძნელეებს ურთიერთობაში, სწავლის მხრივ, პროფესიული რეალიზაციის კუთხით.

ფსიქოანალიზური თერაპია ეფუძნება XIX–XX სს. ავსტრიელი ნეკროლოგის, ზიგმუნდ ფროიდის მიერ შემუშავებულ თეორიას. 1900 წ. გამოვიდა მისი წიგნი „სიზმრების ინტერპრეტაცია“, რომელიც წარმოადგენდა ფსიქოანალიზის მანიფესტს. მოაზროვნე ამტკიცებდა, რომ ადამიანი ვერ მართავს საკუთარ ფსიქიკას („... ჩვენ არ ვართ საკუთარ სახლის პატრონები...“), ხოლო ადამიანის ფსიქიკური პროცესების ლომის წილი მისი ცნობიერების გარეთ მიმდინარეობს. ძალა, რომელიც ადამიანის ცხოვრებას მართავს, გაუცნობიერებელია, როგორც ფსიქიკური ინსტანცია. ეს მტკიცება ეხება არა მხოლოდ ჩვენი სხეულის ფუნქციონირებას - ჩვენ დავდივართ, ვინაობა საკვებს ინტელექტის გამოყენების გარეშე. მ.ფროიდის აზრით, ჩვენი პრიორიტეტები, მიდრეკილებები, შემოქმედებითი საქმიანობა, შიშები, განცდები და სურვილები გაუცნობიერებელი ბუნებისაა. თვით აზროვნების დიდი ნაწილიც კი გაუცნობიერებელია. რეპრესიული ხაზის უკან, რომელიც წარმოიქმნება ცნობიერისა და არაცნობიერის საზღვარზე ადრეულ ბავშვობაში, აღმოჩნდება ჩვენი გრძნობების მიზეზები. სიყვარული, სიძულვილი სირცხვილი, შიში, შური - ეს არის ის, რაც გვაძლავს და აყალიბებს ჩვენს ცხოვრებისეულ გზას.

დღეისათვის ფსიქოანალიზი წარმოადგენს სამეცნიერო-კულტურულ პარადიგმას, ინტერპრეტაციის მეთოდს, რომელიც მდებარეობს ფსიქოლოგიის, ფილოსოფიისა და ხელოვნების მიჯნაზე. ანტიკური ტრადიციებიდან გამომდინარე „შეიცან თავი შენი“, ფსიქოანალიზი არ

იძლევა უნივერსალურ პასუხებს, არ უბიძგებს საერთო სიკეთის გაგებისაკენ. ის საშუალებას გვაძლევს გავიგოთ რაღაც უცხო ჩვენს შესახებ, ჩვენი სურვილებისა და მოთხოვნილებების შესახებ, მიუთითებს რა კაცობრიობის არსებობის ყველაზე მნიშვნელოვან თვისებაზე: ერთის მხრივ, გაუცნობიერებელი სწრაფვა მოაქციოს საკუთარი ხატი წარმოსახვით იდეალში, რომელიც შედგება სხვისი აზრების მრავლობითი ანარეკლისაგან, მეორეს მხრივ - სიყვარული ნამდვილი საკუთარი თავისადმი და ჭეშმარიტების ძიება.

ფროიდის ერთერთი ცნობილი აღმოჩენა იყო თიდიპოსის კომპლექსი, რომელიც წარმოადგენს არაცნობიერში არსებული წარმოდგენების ერთობლიობას, ბავშვის მშობლებისადმი მიმართულ გრძნობებს, აფექტებს, ინსტიქტებს. 3-6 წლის ასაკი პატარა სუბიექტისათვის სერიოზულ გამოცდას წარმოადგენს - ის ხვდება თავისებურ სასიყვარულო სამკუთხედში. ამ განცდების აღწერისათვის ფსიქონალიზის შემქმნელმა მეტაფორის სახით გამოიყენა თიდიპოსის შესახებ მითი, თეგეს მითური მეფე, რომელიც საკუთარი ბედის ტყვეობაში აღმოჩნდა. დელფოს ორაკულის წინასწარმეტყველების თანახმად, მას უნდა მოეკლა საკუთარი მამა და გამხდარიყო დედის მეუღლე. სოფოკლეს ტრაგედიაში „მეფე თიდიპოსი“ წარმოდგენილია მითის ყველაზე დრამატული ნაწილი - თიდიპოსი იკვლევს მისი წინამორბედი მეფის, ლაოსის, თავისი მეუღლის, იოკასტის პირველი ქმრის სიკვდილს. „ტრაგედიის მოქმედება - წერს ფროიდი „სიზმრების ინტერპრეტაციაში, - სხვა არაფერია, თუ არა თანდათანობითი, ხელოვნურად შენელებული გამოაშკარავება, ფსიქონალიზის პროცესის მსგავსად - ის, რომ თავად თიდიპოსი გვევლინება ლაოსის მკვლელად და ამავე დროს მოკლულისა და იოკასტის შვილად. საკუთარი დანაშაულით შეძრწუნებული, თიდიპოსი თავს იბრძავს და ტოვებს სამშობლოს“.

დაბრმავება და გადასახლება ემსგავსება ბავშვურ ამნეზიას (ნამდვილი მოგონებების მცირედი თუ გვრჩება ადრეული ბავშვობიდან) და მშობლებისგან შემდგომ იზოლაციას. სოციალიზაციის პროცესში ბავშვი, საზოგადოებრივი მორალისათვის მიუღებელ გაუცნობიერებელ სურვილებს აძევებს და განვითარების ახალ ეტაპზე გადადის.

წარმოდგენების კომპლექსის სრული გაძევების საუკეთესო ბედი - მისი სრული განადგურებაა. ასეთ შემთხვე-

ვაში ენერჯია, რომელიც მის არაცნობიერში შეკავებას ემსახურება, მიმართულია სწავლის, შემოქმედების, თანატოლებთან მეგობრობის სიყვარულისაკენ და ა.შ. თუმცა ხშირად აკრძალულმა სურვილებმა შესაძლოა მუხტი შეინარჩუნოს და ეცადოს ცნობიერში დაბრუნება. მსგავსი კონფლიქტი სურვილებსა და აკრძალვებს შორის გვევლინება ნევროზის ჩამოყალიბების მიზეზად.

ადამიანი, რომელიც ფსიქოანალიზს მიმართავს, ბოროტი ბედისწერის ტყვედ გრძნობს თავს. ოიდიპოსის მსგავსად, ის რკინის ჯაჭვითაა დაკავშირებული ადრეული ბავშვობის მოვლენებსა და განცდებთან. ის - მსხვერპლია, რომელიც იძულებულია მუდმივად ებრძოდეს ერთი და იგივე მდგომარეობას. ერთი და იგივე სცენარის უსასრულო განმეორება ადასტურებს ე.წ. ბედისწერის ნევროზს. ადამიანი მრავალი წლის განმავლობაში გაუცნობიერებლად ისევ და ისევ ცდილობს დაამარცხოს წარუმატებელი რომანი. ნაწილობრივ, სხვადასხვა ემოციონალურ და სხეულის მხრივ ტანჯვასთან, ხასიათობრივ დარღვევებთან, სოციალურ სიძნელებებთან დაკავშირებული ჩივილები, გამოხატავს სასურველის მიუღწევლობის თავისებურ ჩივილს.

ერთერთი წამყვანი თანამედროვე ევროპელი ფსიქოანალიტიკოსის ვიქტორ მაზინის აზრით თანამედროვე ადამიანისათვის შედარებით აქტუალური თვისება - ურთიერთობის აწყობის უუნარობაა. „...XXI საუკუნის ადამიანი, ახალი მედია და სოციალური ქსელების წარმოქმნის მიუხედავად, სოციუმის დაშლის მონაწილეა. შესაბამისად, ადამიანებს აწუხებთ ურთიერთობის პრობლემები.

ჩვენი საზოგადოებისათვის დამახასიათებელი კიდევ ერთი პრობლემა, აგრესიის გამოყენება სხვებთან დისტანციის დასაკავებლად, სხვა გზები თანამედროვე ოიდიპოსის მიერ არ არის ათვისებული. ამასთან, აგრესია შესაძლოა მიმართული იყოს როგორც სხვისი, ისე საკუთარი თავის მიმართ.

ფსიქოანალიზის გმირი - ეს არის ის, ვინც ცდილობს ფარდა ახადოს საიდუმლოს, რათა გათავისუფლდეს ტანჯვისაგან, არ იცის თუ რაოდენ მოულოდნელი შეიძლება აღმოჩნდეს ის. თითოეული ადამიანის შემთხვევაში ეს საიდუმლო საკუთარი და განსხვავებულია. ამიტომაც ფსიქოანალიზის თერაპია ყოველთვის დაკავშირებულია ინდივიდთან, განსხვავებულია სხვებისგან - ზოგადი ლეგალიზებულია, კერძო ცხრაკლიტულშია გამოკეტილი. თუმცა სწორედ ეს კერძო გვაქცევს ჩვენ ადამიანებად. საზოგადოება აყალიბებს ნორმას. ნორმა ამარტივებს ჩვენს წარმოსახვით იდეალს. ფსიქოანალიზური თერაპიის შედეგია შეცდომების, შეუსაბამობების, მარცხის გაგება, ეს ხომ ნაწილობრივ წარმატებაა, წარმატება, რომელსაც მოაქვს ბედნიერება. როგორც წესი, ადამიანი ფსიქოთერაპიას მიმართავს ჩივილებით, რომ მის ცხოვრებაში ყველაფერი „ისე არაა“ თუმცა კონკრეტულად რა არ იცის. ჩვენ ხშირად არ ვუფიქრდებით, რომ „ისე არაა“ სწორედ ეს არის სიამოვნება. მაგალითად, ზოგჯერ მარცხის შედეგად მოდის გონებამახვილობა. გონებამახვილობა - ეს არის როდესაც ამბობ „ისე არაა“. მაგალითად, გვინდოდა გვეთქვა ერთი, თუმცა ვთქვით მეორე, და ეს სასაცილოა, ეს სიამოვნებას ანიჭებს ენა-

მოსწრებულ მთქმელსაც და მის თანამოსაუბრესაც.

XX საუკუნის შუა პერიოდში ფრანგმა მოაზროვნემ ჟაკ ლაკანმა განაცხადა, რომ არაცნობიერი სტრუქტურირებულია, როგორც ენა, და ეს ენა შესაძლოა ჩვენთვის გასაგები გახდეს, თუ ჩვენ ყურადღებას მივაქცევთ მის ნაკვალევს ჩვენს მეტყველებაში. ეს არის განსხვავებული პაროქსიზმები: შეცდომით გაგება, წარმოთქმა, წერა, მცდარი ქმედება, დავინწყება, დაგვიანება და რა თქმა უნდა სიზმრები და ნევროზული სიმპტომები, რომელსაც სუბიექტი გაუცნობიერებლად იყენებს საკუთარი სურვილების გამოსათქმელად. ამგვარად, ფსიქოანალიზური თერაპია მიმართულია სუბიექტის არაცნობიერისაკენ და ხორციელდება მეტყველების მეშვეობით. ეს არის სამუშაო ადამიანთან, რომელიც საუბრობს, მათ შორის სისულელეებს სხვისი თანდასწრებით.

ფსიქოანალიზის ძირითადი მეთოდი - ეს ე.წ. თავისუფალი ასოციაციებია. ანალიზანტი (ასე უწოდებენ ფსიქოანალიზში მას, ვინც გადის ფსიქოანალიზს) ლაპარაკობს ყველაფერს, რაც თავში მოსდის, გაურბის რა ნათქვამის რაიმე სახის „ფილტრაციას“, იმ შემთხვევაშიც კი, თუ მისი ნათქვამი უაზროდ, უმნიშვნელოდ ეჩვენება და არ ეხება განსახილველ თემას და იმ შემთხვევაშიც კი, თუ ამას შეუძლია უხერხულობის ან სირცხვილის გრძნობა გამოიწვიოს. ის ვინც ატარებს ანალიზს (ანალიტიკოსი, ფსიქოთერაპევტი), უსმენს, განსაკუთრებულ ყურადღებას აქცევს ანალიზანტის საუბრის გაუცნობიერებელ პროდუქტებს, და თანამოსაუბრეს სთავაზობს აღნიშნულ მასალას ფიქრისათვის. ფსიქოანალიტიკოსის ერთერთი ფუნქციაა, კითხვები წამოიჭრას იქ, სადაც ჯერ არ ყოფილა. ეს ადამიანს აძლევს შესაძლებლობას გაიგოს ის, რაც არც თვითონ და არც მისმა ანალიტიკოსმა არ იცოდა.

ძირითადი ანალიტიკური წესის შესრულება არცთუ იშვიათად იწვევს წინააღმდეგობას უჩვეულო სიტუაციის გამო - თემისადმი გულგრილობა, თანამოსაუბრის ცხადი მხარდაჭერის არ არსებობა, წარმოქმნილი აზრებში სიმართლის ასახვის მოთხოვნა. ასევე არსებობს სპეციფიური წინააღმდეგობა ანალიზური პროცესისადმი „მემე“ და „იდეალური-მე“-ს მხრიდან, რომელიც ნორმის შესახებ არსებული წარმოდგენების საკუთარგონე დგას. ასეთი წინააღმდეგობები შესაძლოა განსხვავებულად გამოვლინდეს: ეს არის ფსიქოთერაპევტთან პირველი ვიზიტის მრავაჯერადი გადადება, უკვე დანიშნული ვიზიტის ბოლო ნუთში გადადება, ზოგჯერ ფიზიკურად შეუძლოდ ყოფნა, ძილიანობა, სესიამდე და სესიის შემდეგ გულისრევის შეგრძნება. შემდგომში რეგულარულად ვლინდება წინააღმდეგობის განსხვავებული ფორმები ფსიქოანალიზის მთელი პერიოდის განმავლობაში. წინააღმდეგობა შესაძლოა გაცნობიერებულად ან გაუცნობიერებლად გამოვლინდეს ემოციის, ურთიერთობის, იდეების, დამოკიდებულებების, აზრების, ფანტაზიის, მოქმედების სახით. ნევროზის საზღვრებში ის დამცავ ფუნქციას ასრულებს. თერაპიის დროს რაც უფრო ვუახლოვდებით გაუცნობიერებელი წარმოდგენების კომპლექსის პათოლოგიურ ბირთვს, მით უფრო ძლიერია წინააღმდეგობა. თუმცა ეს სიძნელებები შესაძლოა გადაილახოს სპეციალური წესებისა და ტექნიკის

მეშვეობით, რომელსაც იყენებს სპეციალისტი. ფსიქონალიზმისაგან განსხვავებით ფსიქონალიზური თერაპიაში დიდი ყურადღება ეთმობა ანალიზანტის მხარდაჭერას. გამოცდილი თერაპევტი მუშაობას იწყებს პაციენტისათვის სასიამოვნო თემებით, რამდენიმე სესია, როგორც წესი, ეძღვნება იმას, რომ ადამიანი მოყვეს ის რაც იცის საკუთარი თავის შესახებ. თანდათანობით ანალიტიკოსი და ანალიზანტი ქმნიან ალიანსს და ერთად იწყებენ „გამოძიებას“.

თერაპიული ალიანსის თაობაზე საუბრისას, აუცილებლად უნდა ვახსენოთ ასევე ისეთი მოვლენა ანალიზანტისა და ანალიტიკოსის ურთიერთობისას, როგორცაა ტრანსფერი (გადატანა). ეს ფსიქიკური ფენომენი წარმოადგენს გაუცნობიერებელი წარმოდგენებს ერთი ობიექტიდან მეორეში, შორეული წარსულიდან აწმყოში გადატანას. ეს არის გამეორების თავისებური ფორმა, როდესაც აწმყოში კონკრეტულ სიტუაციაში კონკრეტულ ადამიანთან მიმართებაში შორეული წარსულის განცდების რაღაც ფრაგმენტი დაკარგულია და მის შესახებ მოგონება მხოლოდ არაცნობიერში ინახება. ტრანსფერი წარმოადგენს ფსიქონალიზური თერაპიის ძლიერ ინსტრუმენტს, თუმცა ამასთან ერთად ის ხშირად დაბრკოლებად იქცევა. ჯერ კიდევ ფროიდმა შეამჩნია, რომ განსაზღვრულ მომენტამდე პაციენტი თვისუფლად იქცევა, გულახდილია თერაპევტთან, არაფერს მალავს. თუმცა უცებ მისი ქცევა იცვლება: მეტყველება სტერილური ხდება, პაციენტი ყველაფერს აკეთებს რათა ანალიტიკოსმა არ გაუგოს მისი ქცევების, აზრებისა და სურვილების ჭეშმარიტი მიზეზი. ეს შესაძლოა გამოვლინდეს სიყვარულის, აგრესიის, დადანაშაულების, უსაფუძვლო მოთხოვნების სახით და ა.შ. გაუცნობიერებელი ტრანსფერული დამოკიდებულება ანალიტიკოსისადმი შესაძლოა ნეგატიური თერაპიული რეაქციის მიზეზი გახდეს: ძლიერდება სიმპტომები და წარმოიქმნება ახალი სიმპტომები ტრავმულ სიტუაციაზე საპასუხოდ; ფიგურა, რომელსაც ანალიზანტი ხედავს ტრანსფერის დროს. ჩვეულებრივ დასაწყისში ფსიქოთერაპევტი საშუალებას აძლევს ტრანსფერის ჩამოყალიბებას, რათა შემდეგში ინტერპრეტაციის მეშვეობით ნათელი გახადოს პაციენტისათვის, ასევე აჩვენოს ამ წარმოდგენებისა და განცდების წარმოსახვითი ხასიათი. ტრანსფერის დროს, როგორც სარკეში, შესაძლებელია დავინახოთ, რომ ადამიანი მიეჩვია წარუმატებლობასთან დაკავშირებულ,

რთულ სიტუაციებში მოქმედებას.

ფსიქონალიზური თერაპიის ერთერთი ყველაზე ამაღლებელი ელემენტია - სიმრებთან მუშაობა. ფსიქონალიზის დამფუძნებელმა სიმარს არაცნობიერისაკენ მიმავალი სამეფო გზა უწოდა. ფსიქონალიტიკოსის კაბინეტში მოთხრობილი სიმარსი იძენს დაშიფრული გზავნილის მნიშვნელობას, რებუსის, რომლის გამოცნობასაც გამოცდილი თერაპევტი ანალიზანტთან ერთად ცდილობს. ისინი აანალიზებენ როგორც სიმრებების ცალკეულ ელემენტებს, ისე მის მთლიან სტრუქტურას, ამასთან სამუშაოს ფსიქონალიზური აზრი განსხვავდება ჩვენთვის ჩვეული მაგიური მიდგომისაგან, როდესაც სიმრებების აზრის გაგება სიტყვასიტყვით ხდება.

ჩვენი ფსიქიკის ცენზურა მხოლოდ ცნობიერებისათვის „უსაფრთხო“ მოგონებებს უშვებს, თუმცა არაცნობიერს ძალუძს ცენზურის მოტყუება, ასეთია, ჯერ კიდევ ფროიდის მიერ აღმოჩენილი, აფექტის გადატანა ერთი სატიდან მეორეზე, მისი საპირისპიროდ ქცევა, საკუთარი არაცნობიერი სურვილების, გრძობების, წარმოდგენების გადატანა საკუთარ სიმრებების გმირებზე, საკუთარი ზრახვების მათზე მიწერა და ა.შ. ცალკე უნდა აღინიშნოს, სიმარში წარმოთქმული სიტყვები, ფრაზები, მელოდიები - მათთან ასოციაციების შექმნის გზით შესაძლებელია მოყოლილი სიმრის პირველადი სცენიდან კარდინალურად განსხვავებული სურათი მივიღოთ. ბევრი ფსიქოთერაპევტი რეკომენდაციას აძლევს საკუთარ პაციენტს მისდინ ცნობილი გერმანელი ფსიქოლოგის კ.გ.იუნგის რჩევას და ჩაინერონ საკუთარი სიმრები იმისათვის, რომ შემდეგში ჩაატარონ მისი ანალიზი, შეიძინონ საკუთარი არაცნობიერისადმი მგრძობელობის უნარი.

ამგვარად, ნევროზის თანამედროვე ფსიქონალიზური ფსიქოთერაპია გვთავაზობს უარი ვთქვათ მედიკამენტოზურ ჩარევაზე ნევროზის მკურნალობის პროცესში, რამდენადაც პრეპარატები მხოლოდ შინაგანი ფსიქიკური კონფლიქტის ხედვის უნარს გვართმევს. ფსიქოთერაპიის გზაზე დადგომისას, ადამიანი სწავლობს საკუთარ თავზე ნამდვილ ზრუნვას. ეს ნიშნავს მისწრაფებას გახდეს საკუთარი ცხოვრების გმირი და არა მსხვერპლი, გადახედო მთელს შენს ცოდნას და რწმენას, გაანალიზო და მოაწყო შენი ყოველდღიური ცხოვრება ისე, რომ არ იყოს საჭირო დასასვენებლად მისგან სადმე „გაქცევა“, დაავადებაში, ადიქციაში, მართლობასა თუ აგრესიაში.

ახალგაზრდა მამაკაცი ნაღვლკენჭოვანი დაავადებით, რომელიც ასოცირებულია შემავრთებელი ქსოვილის არადიფერენცირებულ დისპლაზიასთან



ნ. სიდოროვა, პროფესორი, უკრაინის სამხედრო-სამედიცინო აკადემია,
დ. ტრეტიაკი, **ლ. პრუსკაია**, **ი. ხომენკო**, **კ. კისელევა**, **ნ. ბონდარჩუკი**,
ნაციონალური სამხედრო-სამედიცინო კლინიკური ცენტრი „მთავარი სამხედრო
კლინიკური ჰოსპიტალი“ კიევი, უკრაინა
N. Sydorova, D. Tretiak, L. Pruskaya, I. Khomenko, K. Kiseleva,
N. Bondarchuk

შემავრთებელი ქსოვილის დისპლაზია წარმოადგენს გავრცელებულ, თუმცა არცთუ კარგად შეფასებულ მდგომარეობას. აღნიშნული პათოლოგიური მდგომარეობის კლინიკურად მანიფესტირებული ფორმები ახალგაზრდა პირებში სხვადასხვა მონაცემებით 15-85%-მდე მერყეობს [1, 2]. კლინიციკების ყურადღება ხშირად ფოკუსირებულია კლასიკურ ფენომენებზე, როგორცაა მარფანისა და ელერს-დანლოს სინდრომი, ნაკლებად მანიფესტირებული, მათ შორის არადიფერენცირებული ფორმები, შესაძლოა ამოუცნობი დარჩეს. ამავე დროს შემავრთებელი ქსოვილის დისპლაზიის დროს ორგანიზმში განვითარებული დარღვევების შეფასება სირთულეებთანაა დაკავშირებული. ცნობილია, რომ შემავრთებელი ქსოვილი ორგანიზმში სხეულის მასის დაახლოებით 50%-ს შეადგენს და უზრუნველყოფს თავისებურ სტრუქტურულ ჩონჩხს [3]. ასეთი საყრდენის რღვევა იწვევს ორგანოებისა და სისტემების ფუნქციის მოშლას, ასევე შესაძლოა გახდეს სერიოზული გართულებების განვითარების მიზეზი. მიუხედავად იმისა, რომ აღნიშნული მდგომარეობა კეთილსაიმედო მიმდინარეობით გამოირჩევა, ლიტერატურაში აღწერილია შემავრთებელი ქსოვილის დისპლაზიასა და შინაგან ორგანოების პათოლოგიას შორის კავშირი (ცხრ.1), რასაც არცთუ იშვიათად თან ახლავს მძიმე და ფატალური შედეგებიც კი. ამავე დროს კლინიციკები, ყოველთვის არ არიან მზად, ერთი შეხედვით მოულოდნელი პათოლოგია დაუკავშირონ შემავრთებელი ქსოვილის დისპლაზიას. რამდენადაც მთელი შემავრთებელი ქსოვილის 80% ლოკალიზებულია საჭმლის მომნელებელ სისტემასთან დაკავშირებულ ორგანოებში [3], საინტერესოა, თუმცა ნაკლებად არის შესწავლილი აღნიშნული პათოლო-

გიის გასტროენტეროლოგიური გამოვლინებები. კერძოდ კი, ლიტერატურაში აღწერილია პათოლოგიური ცვლილებები შემავრთებელი ქსოვილის დისპლაზიის დროს, რაც განაპირობებს ნაღვლკენჭოვანი სისტემის დარღვევებს, კერძოდ კი ნაღვლკენჭოვანი დაავადების განვითარებას, რომელიც მოცემულ შემთხვევაში დაკავშირებულია ოდის სფინქტერის დისფუნქციასთან და სანაღვლე გზების განვითარების ანომალიასთან, რასაც ხშირად თან ახლავს ნაღვლის ბუშტის კედლის გასქელება, ნაღვლის შეგუბება, დისპანკრეატიზმის მოვლენები [4]. წინამდებარე სტატიაში მოცემულია ახალგაზრდა მამაკაცის შემთხვევა, ნაღვლკენჭოვანი დაავადებით, არადიფერენცირებული შემავრთებელი ქსოვილის დისპლაზიითა და სახსრების გამოხატული ჰიპერმობილობით. პაციენტი კ. 21 წლის, მიმართა ნაციონალური სამხედრო-სამედიცინო კლინიკური ცენტრის, „მთავარი სამხედრო-კლინიკური ჰოსპიტალი“, ზოგადთერაპიულ კლინიკას 2017 წ. 8 თებერვალს სამხედრო სამედიცინო კომისიისათვის დიაგნოზით: **მარჯვენა მხრის ქრონიკული წინა-ქვედა არასტაბილურობა კლასიკური ბანკარტისა და პილ-საქსის დაზიანება. მდგომარეობა ოპერაციის შემდეგ (21.09.2016): მარჯვენა მხრის სახსრის წინა კაფსულურ-ლაბრალური კომპლექსის ართროსკოპიული პლასტიკა ბანკარტის მიხედვით ტიტანის ორი ანკერული ფიქსატორის გამოყენებით.** ჰოსპიტალიზაციის მომენტში პაციენტი მაქსიმალური ამპლიტუდით მოძრაობისას უჩიოდა ტკივილს მარჯვენა მხარში და კისრის მიდამოში. დაავადების ანამნეზი: კიდურების ძვლების განმე-

ცხრილი 1. ორგანოებისა და სისტემების დაზიანება შემაერთებული ქსოვილის პათოლოგიის დროს	
სისტემა	პათოლოგია
გულ-სისხლძარღვთა სისტემა	გული: ვალვულური (გულის სარქველების კარდების პროლაფსი, კარდების დაგრძელება, ასიმეტრია, მიქსომატომური დევენერაცია და გართულებები, მათ შორის თრომბოზული); ქორდული (ქორდების ანომალური განლაგება, ანომალური ტრანსველუები); პაპილარული (დვრილისებრი კუნთების ფორმისა და რაოდენობრივი ანომალიები, დვრილისებრი კუნთების დისფუნქცია); ძგიდისმხრივი (ძგიდის ანომალური ფორმა, ანომალური მოძრაობა, ძგიდის ანევრიზმა). სხვა დარღვევები (დამატებითი გამტარი გზები, იონური ტრანსპორტის დარღვევები, მიოკარდიუმის მეტაბოლიზმის, გულის გამტარობისა და რიტმის დარღვევები, რეპოლარიზაცია). სისხლძარღვები: აორტული (აორტის ფუძისა და შესართავის დილატაცია, აორტული სარქველის შედარებით უკმარისობა, ვალსალვას სინუსის ანევრიზმა, ვალსალვას სინუსის ანევრიზმის/აორტის გასკდომა, განშრევება, მათ შორის გზელ-ერდჰიმის სინდრომი, ელერს-დანლოს სინდრომი); ცერებრული (ცერებრული სისხლძარღვების ანევრიზმები, ცერებროვასკულური არტერიოვენოზური მალფორმაცია). სხვა (კანის წვრილი კაპილარებისა და ვენების გაფართოება, „სისხლძარღვოვანი ბადე“. ტელეანგიექტაზიები, ჰემანგიომები, ვენების ვარიკოზული გაგანიერება, ჰემოროი, ვარიკოცელე, თირკმლის არტერიის ფიბრომუსკულური დისპლაზია და ვამორენული არტერიული ჰიპერტენზია)
სასუნთქი ორგანოები	სპონტანური პნევმოთორაქსი, ტრაქეობრონქული დისკინეზია, ჰიპერვენტილაციური სინდრომი, ბრონქების ჰიპერაქტიურობა, ფილტვების პოლიკისტოზი, ფილტვების პირველადი ემფიზემა, თანდაყოლილი ბრონქოექტაზიები, აპიკალური ბულები
საჭმლის მომწელებელი ორგანოები	კუჭისა და ნაწლავების ლორწოვანი გარსის მიდრეკილება ანთებითი დაავადებებისადმი, საჭმლის მომწელებელი ტრაქტის მოტორიკის დარღვევები (გასტროეზოფაგალური რეფლუქსური დაავადება), ნაღვლის ბუშტის დეფორმაცია, მუცლის ღრუს გრძელი ჰიპოპლასტიური ნაწლავი, ვისცეროფტოზი, ნაღვლკენჭოვანი დაავადება (ნვდ)
შარდ-სასქესო სისტემა	თირკმლების მენჯ-ფიალოვანი სისტემის ანომალიები და ატონია, კალიკოექტაზია, პიელოექტაზია, შარდსაწვეთების ანომალიები, უროდინამიკის დარღვევა, ორთოსტატიური და ფიზიკური აქტივობით გამოწვეული პროტეინურია თირკმლის გორგლოვანი აპარატის ანგიოდისპლაზიის შედეგად, ნეფროფტოზი, თირკმლების მომატებული მოძრაობა, სასქესო ორგანოების ანომალიები, მენჯის ორგანოების პროლაფსი
ცენტრალური ნერვული სისტემა	თერმორეგულაციის დარღვევები, მცესოვანი რეფლექსების ასიმეტრია, პირამიდული დარღვევები, spina bifida
საყრდენ-მამოძრავებელი სისტემა	კისრის ნაწილის არასტაბილურობა, იუვენილური ოსტეოქონდროზი, ხერხემლის გულმკერდისა და კისრის ნაწილის სქოლიოზი, კისრის მალეების ამოვარდნილობა, სახსრების ჰიპერმოთილობა, მალთაშუა დისკების პროტრუზია

ორებითი მოტეხილობები უმნიშვნელო ტრავმების დროს, რომელთა რიცხვიც განსაკუთრებით დიდი იყო 15-16 წლის ასაკში. პაციენტის სიტყვებით რომ ვთქვათ, ექიმებმა აღნიშნულის მიზეზად „კალციუმის ნაკლებობა“ დაასახელეს. ბოლო წლებში მოტეხილობები არ აღინიშნებოდა, თუმცა განვითარდა ამოვარდნილობები მხრისა და კოჭ-წვივის სახსრებში (4 სახსარი). აღნიშნავდა ასევე, რომ კანი იოლად მიაწვდებდა უმნიშვნელო მექანიკური ზემოქმედების შედეგად. პოსტიტალიზაციამდე სამი წლის განმავლობაში ძიუდოს სექციაში ვარჯიშისას მიიღო მარჯვენა მხრის სახსრის ტრავმა.

ტუმერკულოზი, ვირუსული ჰეპატიტი, სხვა ქრონიკულ დაავადებებს უარყოფს. ალერგიული ანამნეზით არაა დატვირთული, ბოლო ერთი წლის განმავლობაში მონიშნულ თამბაქოს დღეში ერთ კოლოფზე ნაკლებს. ოჯახური ანამნეზი: პაციენტის გადმოცემით, მამის მხრიდან ნათესავები ძირითადად გამხდრები და მალეები არიან. დედის მხრიდან: დედა, ბებია და ბაბუა ნაოპერაციებია ნაღვლკენჭოვანი დაავადების გამო. ამ მხრიდან ნათესავები ასევე მალეები და გამხდრები არიან. როგორც პაციენტი აღნიშნავს, ნათესავებს ალე-

ნიშნებოდათ „ძვლებში კალციუმის ნაკლებობა“ (პრობლემის არსის უფრო ზუსტად დადგენა შეუძლებელია). პოსტიტალიზაციის მომენტში პაციენტის მდგომარეობა შეფასდა დამაკმაყოფილებლად.

სხეულის აგებულება სწორი, სიმაღლე - 180 სმ, სხეულის მასა - 80 კგ, სხეულის მასის ინდექსი 24,7 კგ/მ². სხეულის ტემპერატურა - 36,6 °C, არტერიული წნევა 120/80 მმ.ვწყ.სვ., პულსი - 76 წუთში, რიტმული, სუნთქვითი მოძრაობის სისძირე - 17 წუთში.

კანი ფერმკრთალი, თხელი, ხავერდოვანი. ხილული ლორწოვანი გარსები თავისებურებების გარეშე. პოსტოპერაციული ნაწიბურები მარჯვენა მხრის მიდამოში თავისებურებების გარეშე.

მარჯვენა მხრის სახსრის დათვალეფრებისას აღინიშნა მარჯვენა მხრის კუნთების ჰიპოტონია და ჰიპოტროფია, ზემო მესამედში - ერთი და იგივე ადგილას მარჯვენა და მარცხენა მხრის გარშემოწერილობას შორის სხვაობა შეადგენდა - 1.5 სმ. მარჯვენა სახსრის წინა და უკანა ზედაპირზე აღინიშნა სამი პოსტოპერაციული ნაწიბური, მოვარდისფრო შეფერილობის, ზომით 1x0,5 სმ ანთების ნიშნების გარეშე. Jobe-ს ქედმედა კუნთის ტესტისა და მარჯვენა ხელის 0°-დან განზიდვის

ტესტი უარყოფითია. უარყოფითია მარჯვენა მხრის სა-
სხრის წინა და უკანა „უჭრის“ სიმპტომები. აქტიური და
პასიური მოძრაობა მარჯვენა მხრის სახსარში: გაშლა
30°, მოხრა 115°, განზიდვა 115°, მკვეთრად მტკივნე-
ულია კიდურა მდგომარეობაში.

კლინიკურად მნიშვნელოვანი ცვლილებები ხერხემლის
ან გულმკერდის კედლის მხრივ ფიზიკალური გამოკ-
ვლევისას არ გამოვლენილა.

ფარისებრი ჭირკვალი პალპატორულად არ არის გა-
დიდებული, პალპაციით ლიმფური კვანძები პათოლო-
გიური ცვლილებების გარეშე.

გულის მოყრუების საზღვრები არ არის შეცვლილი. გუ-
ლისცემა რიტმული, I ტონი დომინირებს მწვერვალზე,
მჟღერი გულის ტონები, აუსკულტაციური ტონის გაო-
რება აუსკულტაციისასა მწვერვალზე და ტრიკუსპიდური
სარქველის პროექციაზე, პათოლოგიური ხმიანობა არ
აღინიშნება.

ფილტვების პერკუსიით ნათლი ფილტვის ხმიანობა,
ფილტვების ქვედა საზღვრის დადგენისას აღინიშნე-
ბა ნორმასთან შედარებით ქვევით გადანაცვლება,

აუსკულტაციისას მოისმინება ვეზიკულური სუნთქვა.
ენა სველი, სუფთა, გოთური ენის, თანდაყოლილი პი-
რხახის ანომალიებისა და თანკბილვის დარღვევები არ
აღინიშნებოდა. მუცლის ფორმა არ არის შეცვლილი.
ზედაპირული პალპაცია უმტკივნეულოა. ღრმა პალპა-
ციისას აღინიშნება მგრძობელობა მარჯვენა ნეკნქვე-
შა და ეპიგასტრალურ მიდამოებში. მსხვილი ნაწლავის
უბნები პალპაციით თავისებურებების გარეშე. ღვიძლის
ქვედა კიდე პალპირდება ნეკნთა რკალიდან 1.5 სმ-ზე,
ლავენშუა ხაზზე. ელენთის ქვედა პოლუსი პალპაციით
არ ისინჯება.

პერიფერიული შეშუპებები, ქვემო კიდურების ვარიკო-
ზული გაგანიერება არ აღინიშნება.

სამხედრო სამედიცინო კომისიაზე გაშვებისას პაციენტმა
ჩაიტარა გაღრმავებული კვლევები.

შარდის საერთო ანალიზი: თავისებურებების გარეშე.
ემოფაგოგასტროდუოდენოსკოპია: შემოფარგლული
ფიბრინოზული ემოფაგიტი, კარდიის უკმარისობა, ერი-
თემატოზური გასტროპათია.

მარჯვენა მხრის სახსრის რენტგენოგრაფიის შედეგები:

ცხრილი 2. შემოთავაზებული პრეპარატების ჩვენებები და უკუჩვენებები	
მაჩვენებელი	უკუჩვენებები/სიფრთხილე
სისხლის საერთო ანალიზი (9.02.2017)	
ლეიკოციტები, ·10 ⁹ /ლ	7,0
ერიტროციტები, ·10 ¹² /ლ	5,32
თრომბოციტები, ·10 ⁹ /ლ	256
ჰემოგლობინი, გ/ლ	153
ჰემატოკრიტი, %	0,45
MCV,	85
MCHC, გ/ლ	339
ნეიტროფილური გრანულოციტები, %	61,4
ლიმფოციტები, %	34,3
მონოციტები, %	4,3
სისხლის ბიოქიმიური ანალიზი	
ALT, ერთ/ლ	28,0
AST, ერთ/ლ	23,5
საერთო ბილირუბინი, მკმოლ/ლ	14,6
კრეატინინი, მკმოლ/ლ	88,6
გლუკოზა, მმოლ/ლ	4,21
შარდოვანა, მმოლ/ლ	4,04
ნარჩენი აზოტი, მმოლ/ლ	18,8
საერთო ქოლესტერინი, მმოლ/ლ	3,89
HDL, მმოლ/ლ	0,99
ტრიგლიცერიდები, მმოლ/ლ	1,41
LDL, მმოლ/ლ	2,3
VLDL, მმოლ/ლ	0,65
ათეროგენობის ინდექსი	3
სხვა კვლევები	
HIV ანტისხეულები	არ გამოვლინდა
Helicobacter pylori ტესტი	უარყოფითი
MCV — ერიტროციტების საშუალო მოცულობა; MCHC — ერიტროციტებში ჰემოგლობინის საშუალო კონცენტრაცია; ALT — ალა- ნინ ამინოტრანსფერაზა; AST — ასპარტატ ტრანსამინაზა; HDL — მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები; LDL — დაბალი სიმკვ- რივის ლიპოპროტეინები; VLDL — ძალიან დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები; HIV — ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსი	

პირდაპირ პროექციაში მწვავე ტრავმული და ძვლოვანი დესტრუქცია არ გამოვლენილა. ბეჭის ძვლის ყელის ნანაზარდის ლატერალურ პროექციაში, ვიზუალიზირდა ორი ანვერსული ფიქსატორი. სასახსრე ნაპრალი, სახსრის ზედაპირი და მისი ფორმა პათოლოგიური ცვლილებების გარეშე. მხრის ძვლის თავის კონტური სწორია, მკაფიო. სახსარში შემავალი ძვლის სტრუქტურა, არ არის შეცვლილი.

ხერხემლის კისრისა და გულმკერდის ზედა ნაწილის მაგნიტო-რეზონანსული ტომოგრაფია: ლორდოზის გასწორება, დისკების პროტრუზია CII-CIII მალეების დონეზე - 0,28 სმ, CVI-CVII - 0,24 სმ, მარჯვნივ და CIII-CIV მარცხნივ - 0,3 სმ. ზურგის ტვინი არ არის შეცვლილი.

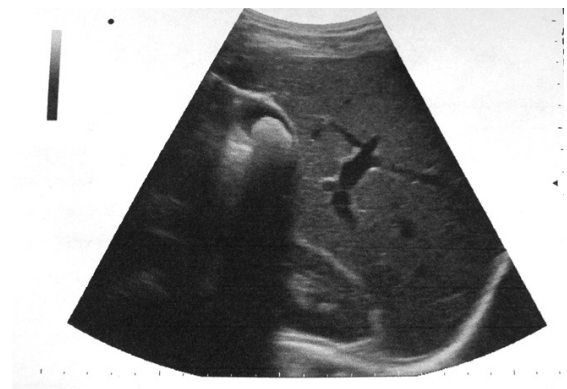
მუცლის ღრუს ულტრაბგერითი გამოკვლევის (უბკ): ღვიძლის კონტურები სწორია, მარჯვენა წილი 140 მმ, მარცხენა 62 მმ. ექოგენობა უმნიშვნელოაა მომატებული. ნაღვლის ბუშტის ზომები 71x29 მმ ყელის მიდამოსთან ახლოს ნაკვეცი, თ კედლის სისქე 2 მმ, ღრუში „მცურავი“ კონკრემენტი დიამეტრით 18 მმ. ქოლედოქი 4მმ. ღვიძლშიდა სადინრები, ღვიძლის ვენები, ქვემო ღრუ ვენა არ არის გაფართოებული. პორტული ვენა 7 მმ, ელენთის ვენა 3 მმ. კუჭქვეშა ჯირკვალი: კონტურები სწორი, თავი 18 მმ, სხეული 9 მმ, კუდი 13 მმ, ქსოვილის ექოგენობა ჩვეულებრივი. აორტის მუცლის ნაწილი არ არის გაფართოებული. თირკმლები ტიპური მდებარეობის, კონტურები სწორი, მენჯ-ფიალოვანი სისტემა არ არის გაფართოებული. მარჯვენა თირკმლის ზომა 108x40 მმ, პარენქიმა 18 მმ, მარცხენა 108x48 მმ, პარენქიმა 16 მმ. ფიალებში აღმოჩნდა კენჭები. წინამდებარე ჯირკვლის ზომა 31x32x29 მმ, მოცულობა 11 სმ³, ერთგვაროვანი.

ფარისებრი ჯირკვლის უბკ: კონტურები სწორი, მარჯვენა წილის ზომა 11x14x40, მარცხენა - 13x13x40 მმ, ხიდაკი - 2,5 მმ. ჯირკვლის სტრუქტურა ჩვეულებრივი, ქსოვილი ერთგვაროვანი. ვასკულარიზაცია ჩვეულებრივი.

ნაღვლის ბუშტის (ნბ) უბკ მონაცემების თანახმად ელასტოგრაფიის გამოყენებით: ნბ ზომა 57x17 მმ, კედლის სისქე 3 მმ. ნბ კედელი მომატებული ექოგენობის. ღრუში აღინიშნება კონკრემენტი ზომით 21 მმ (სურათი). ნაღვლის ბუშტი დეფორმირებული პროქსიმალურ ნაწილში. ღვიძლშიდა სადინრები და ვენები, ქოლედოქი არ არის გაფართოებული.

აუდიოგრაფიის მონაცემები: თავისებურებების გარეშე. ელექტროკარდიოგრაფიული კვლევის შედეგები: რიტმი სინუსური, სწორი, ელექტრული ღერძი არ არის გადახრილი. P-Q ინტერვალის ხანგრძლივობა - 0,16 წმ, QRS - 0,08 წმ, Q-T - 0,32 წმ. გულის შეკუმშვათა სიხშირე 76 წთ-ში.

ექოკარდიოგრაფიის მონაცემები: აორტა 3,24-3,0 სმ, არ არის გაფართოებული, არ არის გამკვრივებული. მარცხენა წინაგული 3,21 სმ, მისი ფართობი 15 სმ², მარჯვენა წინაგულის ფართობი 14 სმ², მარცხენა პარკუჭის საბოლოო-დიასტოლური მოცულობა 98 მლ, საბოლოო - სისტოლური მოცულობა 37 მლ. განდევნის ფრაქცია 62%. ჰიპო- და აკინეზიის ზონები არ გამო-



სურ. ნაღვლის ბუშტის უბკ ელასტოგრაფიის გამოყენებით

ვლენილა. პარკუჭთაშუა ძვიდის სისქე 0,9 სმ, მარცხენა პარკუჭის კედლის სისქე 0,86 სმ. მარჯვენა პარკუჭის წინა-უკანა ზომა 2,3 სმ. ტრიკუსპიდური სარქვლის უკმარისობა I სტ. მიტრალური სარქვლის უკმარისობა I სტ. მარცხენა პარკუჭის დიასტოლური ფუნქცია არ არის შეცვლილი. ტრიკუსპიდური სარქვლის კარედების პროლაფსი, მარცხენა პარკუჭის ანომალურად განლაგებული ქორდა.

პაციენტი კონსულტირებულ იქნა გასტროენტეროლოგის (რომელმაც დასვა გასტროემოთაგალური რეფლუქსური დაავადების დიაგნოზი), ადომინალური ქირურგისა და ოფთალმოლოგის (ასთენოპია) მიერ.

ამგვარად, პაციენტის გამოკვლევისას დაავადებაზე მნიშვნელოვანი მინიშნება ძირითადად ნაღვლის ბუშტში ქვების გამოვლენა იყო, რომლის არსებობის ფაქტიც, ისევე როგორც მისი ზომა, პაციენტის ასაკის გათვალისწინებით, მოულოდნელი აღმოჩნდა მკურნალი ექიმისთვის. ინსტრუმენტული გამოკვლევების შედეგების დეტალური ანალიზისას, გამოვლინდა რიგი ცვლილებები, რომელიც შემაერთებული ქსოვილის დისპლაზიის არსებობაზე მიუთითებდა. ასეთებს მიეკუთვნება: ტრიკუსპიდური სარქვლის კარედების პროლაფსი; მარცხენა პარკუჭის ღრუში ქორდის ანომალური მდებარეობა; ხერხემლის კისრის ნაწილის დისკების პროტრუზია და ლორდოზის გასწორება; კარდის უკმარისობა, გასტროპათია, გასტროენტეროლოგის დასკვნის მხიედვით - გასტროემოთაგალური რეფლუქსური დაავადება.

არსებობს მხრის არასტაბილობისა და ჩვეული ამოვარდნილობის სამი ძირითადი ტიპი [5-7]:

- 1) ტრავმული - სახსრის მწვავე ტრავმის შედეგად;
- 2) არატრავმული - სახსარშიდა სტრუქტურების დეგენერაციულ-დისტროფიული დაზიანებების შედეგად;
- 3) კუნთოვანი სისტემის სისუსტის შედეგად.

პაციენტთან საწყის ეტაპზე დადგინდა მარჯვენა მხრის ქრონიკული წინაქვედა არასტაბილობის დიაგნოზი ბანკარტისა და ჰილ-საქსის კლასიკური დამიანების შედეგად. ბანკარტის დამიანება ხასიათდება სასახსრე ბაგის დაშორებით, რაც ქმნის დამატებით სახსარშიდა სივრცეს, რომელსაც სახსრის მოზიდვისას და გარეთ როტაციისას თან ახლავს მხრის ძვლის თავის წანა-

პანელი 1. ბეიტონის კრიტერიუმები [8]	
5 ტესტი ორივე მხარეს, ქულათა მაქსიმალური რაოდენობა - 9	
ინტერპრეტაცია: 1-2 ქულა — ფიზიოლოგიური ნორმის ვარიანტი 3-5 ქულა — ზომიერი ჰიპერმობილობა 6-9 ქულა — სახსრების გამოხატული ჰიპერმობილობა	
მარჯვნივ	მარცხნივ
V თითის პასიური მოხრა $\geq 90^\circ$ ორივე მხარეს - 1 ბალი	V თითის პასიური მოხრა 90° -ით ორივე მხარეს - 1 ბალი
I თითის პასიური მოხრა წინამხრის მხარეს სხივ-მაჯის სახსარში მოხრისას - 1 ბალი	I თითის პასიური მოხრა წინამხრის მხარეს სხივ-მაჯის სახსარში მოხრისას - 1 ბალი
ორივე იდაყვის სახსრის გადახრა 10° -ით - 1 ბალი	ორივე იდაყვის სახსრის გადახრა 10° -ით - 1 ბალი
ორივე მუხლის სახსრის გადახრა 10° -ზე მეტად - 1 ქულა	ორივე მუხლის სახსრის გადახრა 10° -ზე მეტად - 1 ქულა
წინ დახრისას ფიქსირებული მუხლის სახსრისას პაციენტის ხელისგულები მოლიანად ეხება იატაკს - 1 ბალი	

ცვლება. ჰილ-საქსის დაზიანებისას მხრის ამოვარდნილობის მომენტში, ვითარდება მხრის ძვლის თავის ზიგზაგისებური მოტეხილობა, რამაც მნიშვნელოვანი დეფექტის დროს შესაძლოა გამოიწვიოს მორეციდივე არასტაბილურობა მხრის მოზიდვისა და გარეთა როტაციისას.

პაციენტში მარჯვენა მხრის ტრავმამ განაპირობა სახსრის არასტაბილურობა, თუმცა ეს არ უნდა ჩაითვალოს აღნიშნული მდგომარეობის ერთადერთ მიზეზად.

სახსრების შესაძლო ჰიპერმობილობის სინდრომის შესაფასებლად მოწოდებულია ბეიტონის შკალა - საერთო მაჩვენებელმა შეადგინა 7 ქულა (პანელი 1). რამდენადაც პაციენტის მდგომარეობა არ ჯდება არცერთ კლასიკურ ფენოტიპში (მარფანის სინდრომი, ელერს-დანლოს სინდრომი), ჩვენ გამოვიყენეთ შემაერთებული ქსოვილის დისპლაზიის სინდრომის სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმები (პანელი 2).

არსებობს გაურკვევლობა შემაერთებული ქსოვილის დისპლაზიის დიაგნოსტიკურ კრიტერიუმებთან მიმართებაში. თუმცა საფუძვლად აღებულ იქნა 1987 წ.

ტ.მილკოვის მიერ შემოთავაზებული კრიტერიუმების სისტემა [10], ბევრმა ავტორმა, განსაკუთრებით პოსტსაბჭოთა სივრცის ტერიტორიებიდან, შექმნა შემაერთებული ქსოვილის დიაგნოსტიკის საკუთარი კრიტერიუმები [11]. შემაერთებული ქსოვილის დისპლაზიის სინდრომის დიაგნოსტიკის მიზნით სხვადასხვა ავტორების მიერ შემოთავაზებულ იქნა „ფენოტიპების სხვადასხვა ნაკრები“, თუმცა ყველაზე ხშირად შეფასებას ახდენენ გარეგანი ფენოტიპური კრიტერიუმების მიხედვით. კლასიფიკაციის სხვადასხვა სისტემების მიხედვით 3-ზე მეტი გარეგანი ფენოტიპის არსებობისას (მკაცრი კრიტერიუმები >6) შემაერთებული ქსოვილის დისპლაზიის დიაგნოზი დადასტურებულად ითვლება [12]. მიუხედავად იმისა, რომ თითოეული მათგანი თავისებურად საინტერესოა და აღიარებულია შემუშავებლის მიერ, არცერთი არ არის ვალიდირებული შესაბამისი გზით და არ არის საზოგადოდ მიღებული. ეს დაკავშირებულია პირველ რიგში სინდრომის ვარიაციულობასთან, რაც თავის მხრივ განაპირობებს მრავალრიცხოვან და საკმაოდ რთულ კლასიფიკაციას [12].

პანელი 2. შემაერთებული ქსოვილის დისპლაზიის საზოგადოდ მიღებული კრიტერიუმები * [9]	
ანამნეზი	ჭრილობისა და ნაწიბურის შენელებული შესორცება ტკივილი სახსრებში ტკივილი ხერხემლის არეში კარდიალგია ჰაერის უკმარისობის შეგრძნება მომატებული დაღლილობის შეგრძნება ცხვირიდან სისხლდენა, სისხლძარღვოვანი-თრომბოციტული ტიპის სისხლდენა, სილურჯების გამოვლენა
ზოგადი მიმოხილვა	სიმაღლე >95 ცენტრილი გამწვანებული ხელების სიგანის ფარდობა სიმაღლესთან მიმართებაში >1,03 თიაქარი, კუნთების დიასტაზა ასთენიური აღნაგობა კუნთოვანი და ცხიმოვანი ქსოვილის ჰიპოპლაზია
კანი	ატროფიული სტრიები, ხილული სისხლძარღვოვანი ბადე, კანის მომატებული წელვადობა დეპიგმენტაციის კერები ჰიგმენტური ლაქები ჰიპერტრიქოზი ჰემანგიომები, ანგიექტაზიები ექკიმოზი მშრალი დანაოჭებული კანი მუცელზე გასწვრივი ნაოჭები

თავი	დოლიქოცეფალია, ქალას ასიმეტრია გრძელი ან მოკლე კისერი ყურის ნიჟარების ანომალია (დაბალი მდებარეობა და ასიმეტრია; ყურის ჭავლის არასწორი განვითარება; პატარა და შემრდილი ბიბილოები; დიდი, პატარა ან წინ წამოწეული ყურები) მაღალი ან გოთური სასა ნაქის გაყოფა თანკბილვის ანომალიები დაღარული ენა კბილების ზრდის დარღვევა და მისი ანომალიები ცხვირის ძგიდის გამრუდება
სხეული	გულმკერდის კედლის დეფორმაცია (მენაღის გულმკერდი, ნანეტებული „ქათმის გულმკერდი, წინა-უკანა ზომის შემცირება), სქოლიოზი, იოგოვანი აპარატის დისპლაზიის ხარჯზე გულმკერდის ლორდოზი
სახე	თვალეების ახლოს ან შორს განლაგება მოკლე და ვიწრო თვალის ნაპრალი თვალის პათოლოგიები (ბროლის ამოვარდნილობა, კერატოკონუსი, ცისფერი სკლერები, კოლოზომა) ნიკაპის ასიმეტრია პატარა ან დიდი პირი
ხელები	სახსრების ჰიპერმობილურობა (მოდრაობის ზედმეტი სიფართოვე, დიდი თითის დადებითი სიმპტომი) გრძელი თითები, დიდი თითის დადებითი სიმპტომი თითის ფალანგების გამსხვილება, სინ- და პოლიდაქტილია, ფრჩხილების ზრდის დარღვევა მოკლე ან გამრუდებული V თითი IV თითი მოკლეა II-თან შედარებით
ფეხები	ტერფის სიგრძის მატება, ბრტყელტერფიანობა სახსრების ჰიპერმობილობა (მუხლის სახსრის მოძრაობის ზედმეტი სიფართოვე, ტერფის მოხრა >45 °) ვენების გაფართოება, ვენური სარქველების უკმარისობა სახსრების ჩვეული ამოვარდნილობები და ქვეამოვარდნილობები ტერფის I და II მერვე თითებს შორის ნაპრალი X- და O-მსგავსი ფეხების გამრუდება

*გამოთვლისას ფასდება მხოლოდ ის ქულები, რომლებიც ობიექტური დათვალეირების შედეგად მიიღება. თითოეული ფენოტიპი ფასდება 0-დან 3 ქულამდე გამოხატვის ხარისხის მიხედვით (0 — ფენოტიპის არ არსებობა; 1 — უმნიშვნელო; 2 — საშუალო; 3 — ფენოტიპური ნიშან-თვისების მნიშვნელოვანი გამოხატულება). ქულათა ჯამი 50-ზე მეტი საფუძველს გვაძლევს ვივარაუდოთ დიფერენცირებული შემავრთებელი ქსოვილის დისპლაზიის არსებობა. 30-ზე მეტი ქულათა რაოდენობის შემავრთებელი ქსოვილის დისპლაზიის ნიშნების დიაგნოსტიკური კომპლექსი განიხილება როგორც მნიშვნელოვანი. გამუქებული შრიფტით გამოყოფილია პაციენტთან გამოვლენილი კრიტერიუმები.

არადიფერენცირებული შემავრთებელი ქსოვილის დისპლაზია განიხილება როგორც გარეგანი და შინაგანი ფენოტიპის განუსაზღვრელი ნაკრები [13]. ყურადღება უნდა მიექცეს, რომ შემავრთებელი ქსოვილის დისპლაზიის კრიტერიუმების ყველა არსებული სისტემა შემუშავებულია პირველ რიგში ბავშვებისათვის და არ არის ვალიდობის მქონე მოზრდილებისათვის. ჩვენს შემთხვევაში საზოგადოდ მიღებული კრიტერიუმების მიხედვით პაციენტმა დააგროვა 21 ქულა, რაც მთლიანობაში არ არის საკმარისი შემავრთებელი ქსოვილის დისპლაზიის დამაჯერებელი ვერიფიკაციისათვის, თუმცა მასთან გამოვლენილი იყო წარმოდგენილი ფენოტიპებიდან 11. ლ.ნ.აბაკუშვილს მიერ შემოთავაზებული სისტემის მიხედვით [11], პაციენტმა ასევე 21 ქულა დააგროვა, რასაც მოცემული კლასიფიკატორის ავტორი განიხილავს როგორც მეტად ზღვარს, შემავრთებელი ქსოვილის დისპლაზიის ზომიერი გამოხატულებისას.

წარმოდგენილ კლინიკურ შემთხვევაში პაციენტის გარეგანი ფენოტიპური ნიშნები არ იყო დამაჯერებელი, რამდენადაც, სავარაუდოდ, შემავრთებელი ქსოვილის დისპლაზია არ იყო დიაგნოსტირებული ბავშვობისა და მოზარდობის ასაკში, მიუხედავად სახსრების ჰიპერმობილობის მკაფიო სურათისა. თუმცა გულის მცირე ანომალიებისა და საჭმლის მომნელებელი სისტემის ანო-

მალიების ე.წ. ერთობლიობა შესაძლებლობას იძლევა ცვლილებების სისტემურობა, ძირითადად კი, ნკდ ნაღვლის ბუშტში დიდი ზომის ქვების არსებობით, დავაკავშიროთ შემავრთებელი ქსოვილის დისპლაზიასთან. მთელ რიგ ნაშრომებში აღწერილია შემავრთებელი ქსოვილის დისპლაზიის დროს ცვლილებები ნაღვლკვანძოვანი სისტემის მხრივ ქოლელითიაზიცი კი [3, 11, 14–17]. უბკ მონაცემების თანახმად, ბავშვებში შემავრთებელი ქსოვილის დისპლაზიით, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით უფრო ხშირად აღინიშნა ნაღვლის ბუშტის ნაკვებები, დუბლიკატურა, არცთუ იშვიათად დიაგნოსტირებულია ქოლელითიაზი, კისტები და ღვიძლის ანომალიები [18]. ნაღვლის ბუშტის ფორმის ცვლილებები შემავრთებელი ქსოვილის დისპლაზიის დროს აღინიშნება ასევე ა.ა.ტერ-გალსტიანისა და თანავტორები ნაშრომებში, რომელთაც აღწერეს U-, S-მსგავსი დეფორმაცია და ფუძის მიდამოში ნაკვები [19].

ს.ე.ჰუმენიაციისა და მისი თანავტორების მიერ 2013 წ. გამოქვეყნებულ ნაშრომში მოცემულია ნკდ მქონე, 29-77 წ. ასაკის 132 პაციენტის კვლევის შედეგები. 63 (47,7%) შემთხვევაში აღმოჩენილია არადიფერენცირებული შემავრთებელი ქსოვილის დისპლაზიის კლინიკური ნიშნები [3]. 24,8%-ში გამოვლინდა ნაღვლის ბუშტის ანომალური ფორმები ან მდებარეობა, რამაც

შესაძლოა გამოიწვიოს ბილიარული ნალექისა და კონკრეტების წარმოქმნა. აღნიშნული ნაშრომის ავტორებმა შემოგვთავაზეს ნკდ პათოგენეზის კონცეფცია შემაერთებელი ქსოვილის დისპლაზიის დროს, გამოხატული შემდეგი სახით: „ნაღვლის ბუშტის განვითარების ანომალია - ბილიარული დისფუნქცია - ქრონიკული უკუნჭო ქოლეცისტიტი - ბილიარული ნალექი - ნკდ - ქოლეცისტექტომია - ქოლეცისტექტომიის შედეგები“. პაციენტები, შემაერთებელი ქსოვილის დისპლაზიით ნაღვლკუნჭოვან დაავადებასთან კომბინაციაში მიეკუთვნება ქირურგიული პროფილის სხვა დაავადებების (სხვადასხვა ლოკალიზაციის თიაქარი, ჰემორთი, ქვემო კიდურის ვარიკოზი) განვითარების მომატებულ რისკის ჯგუფს, რაც ხსნის შემაერთებელი ქსოვილის სისტემურ დაზიანებას.

საინტერესოა ხ.ნასუსა და მისი თანაავტორების ნაშრომი, რომელშიც აღწერილია 103 ბავშვის კლინიკური თავისებურებები, შემაერთებელი ქსოვილის დისპლაზიასთან დაკავშირებული მიოპიით [20]. აღნიშნულ კვლევაში პაციენტების 96%-ში აღმოჩენილი იქნა ბილიარული სისტემის დარღვევები ნაღვლის ბუშტის ანომალიის სახით (40%) და/ან ბილიარული ტრაქტის დისფუნქციით (72%), ქრონიკული ანთებითი (7%) და მეტბოლური დაავადებების (5%) სახით. საკონტროლო ჯგუფში შემავალი ბავშვების შემთხვევაში ბილიარული სისტემის პათოლოგია გამოვლინდა 20%-ში (ძირითადად - სანაღვლე გზების დისკინეზია). აღინიშნა, რომ შემაერთებელი ქსოვილის დისპლაზიის ფონზე მიოპიით დაავადებულ ბავშვებში ტკივილის სინდრომი ხასიათდებოდა გამოხატულების მაღალი ხარისხით, რასაც ავტორები უკავშირებდნენ როგორც ნაღვლგამომყოფი სისტემის მოტორული ფუნქციის დარღვევას, ისე ტკივილის მგრძობელობის დაბალ მდვარს, ნევროტიზაციის მომატებული დონისას ბავშვებში შემაერთებელი ქსოვილის დისპლაზიით. ხ.ნასუსა და თანაავტორების მიერ ჩატარებულ კვლევაში, აღინიშნა ბილიარული ნალექის სხვადასხვა ვარიანტები (70%), რაც ავტორთა მოსაზრებით, ქმნიდა ასეთი პაციენტების შემთხვევაში ნკდ ადრეული ჩამოყალიბების საფრთხეს. ნაღვლის ბუშტში ფორმირებული ქვები აღმოჩენილ იქნა ძირითადი ჯგუფის ბავშვთა 5%-ში და არ გამოვლენილა საკონტროლო ჯგუფში შემავალ არცერთი ბავშვის შემთხვევაში. პაციენტის დასკვნითი დიაგნოზი:

ნკდ, ქრონიკული კალკულოზური ქოლეცისტიტი რე-

მისიის ფაზაში. გასტროენტოგაგალური რეფლუქსური დაავადება, II სტადია. ქრონიკული გასტროდუოდენიტი რემისიის ფაზაში. ტრიკუსპიდური სარქვლის კარდების პროლაფსი. ტრიკუსპიდური და მიტრალური სარქვლის I ხარისხის რეგურგიტაცია. მარცხენა პარკუჭის ანომალური მდებარეობის ქორდა. გულის უკმარისობის სტადია O, ფუნქციური კლასი O, მარცხენა პარკუჭის შენარჩუნებული სისტოლური ფუნქცია. მარჯვენა მხრის სახსრის მდგრადი კომბინირებული კონტრაქტურა (მოხრითი-მოზიდვის) ფუნქციის უმნიშვნელო დარღვევისას. მდგომარეობა ოპერაციის შემდგომ (21.09.2016): მარჯვენა მხრის სახსრის წინა კაფსულურ-ლაბრალური კომპლექსის ართროსკოპიული პლასტიკა ბანკარტის მიხედვით ორი ტიტანის ანკერული ფიქსატორის გამოყენებით ქრონიკული წინა-უკანა არასტაბილურობასთან დაკავშირებული. ქრონიკული ვერტებროგენური ცერვიკალგია არამდგრადი რემისიის ფაზაში.

ცალკე მოცემულია მითითება, რომ დიაგნოზში აღნიშნული ცვლილებები მაღალი ალბათობით შესაძლოა ასოცირებული იყოს არადიფერენცირებულ შემაერთებელი ქსოვილის დისპლაზიასთან.

ნაღვლის ბუშტში კონკრემენტის გამოვლენის შემდეგ პაციენტისათვის შეთავაზებულ იქნა ოპერაციული ჩარევა, რომელზეც განაცხადა უარი. პაციენტი გაენერა შემდგომინ დაკვირვების რეკომენდაციით.

მოცემული შემთხვევის თავისებურებას წარმოადგენდა შემაერთებელი ქსოვილის დისპლაზიის გარეგანი ფენოტიპების უმნიშვნელო გამოხატულება, დიდი რაოდენობით ვისცერული გამოვლინებების ფონზე, რომელთა შორის ყველაზე უფრო გამოხატულია ნაღვლგამომყოფი გზების სისტემის პათოლოგია ნაღვლის ბუშტის ღრუში მნიშვნელოვანი ზომის ქვების ჩამოყალიბებით. აღნიშნული შემთხვევა გვიჩვენებს შემაერთებელი ქსოვილის დისპლაზიის დროული დიაგნოსტიკის მნიშვნელობას პროფილაქტიკური ხასიათის ღონისძიებების ჩატარების მიზნით, რომელსაც მოცემულ კლინიკურ სიტუაციაში შესაძლოა შეემცირებინა საყრდენ-მამოძრავებელი აპარატისა და საჭმლის მომენელებელი ტრაქტის პათოლოგიების ალბათობა.

ლიტერატურის ჩამონათვალი ინახება რედაქციაში (20 წყარო)

იმუნოსუპრესიული თერაპია რევმატოლოგიაში და ვირუსული ჰეპატიტების რეაქტივაცია: როგორ შევამციროთ რისკები



ო. იარემენკო, მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი ა.ა.ბოგომოლევცის სახ. ნაციონალური სამედიცინო უნივერსიტეტი, კიევი, უკრაინა

O. Iaremko

სისტემური რევმატიული დაავადებების უმეტესობის მკურნალობა თანამედროვე ეტაპზე მოიცავს ხანგრძლივ იმუნოსუპრესიულ თერაპიას. ამასთან, მიდგომები ბოლო წლებში თანდათან უფრო აგრესიული ხდება: რიგი დაავადებებისათვის (რევმატიოიდი ართრიტი (რა), აქსიალური და პერიფერიული სპონდილოართრიტი, ფსორიაზული ართრიტი, პოდაგრა, სისტემური ნითელი მგლურა და სხვ.) შემუშავებულია და რეკომენდებულია პრაქტიკული ქმედების სტრატეგია treat-to-target (T2T) — მკურნალობა მიზნის მიღწევამდე (რემისია ან დაავადების დაბალი აქტივობა). ამგვარი მიდგომა მოითხოვს მკურნალობის საფეხურებრივ (2-3 თვის ინტერვალით) ინტენსიფიკაციას, ხდება რა დომისა და უმუნოსუპრესიული თვისებების მქონე სამკურნალო-მლო საშუალების რაოდენობის ზრდა (გარდა პოდაგრის სამკურნალო პრეპარატებისა). ერთის მხრივ, სასვებით გამართლებულია სასურველი მიზნის მისაღწევად - რაც შეიძლება მოკლე დროში მივაღწიოთ კლინიკურ-იმუნოლოგიურ რემისიას და შევინარჩუნოთ ხანგრძლივი დროის განმავლობაში, რაც უზრუნველყოფს მაქსიმალურად შესაძლო ორგანოშემანარჩუნებელ ეფექტს და თავიდან გვაცილებს ფუნქციურ დარღვევებს. მეორეს მხრივ, ხანგრძლივი აქტიური (სელექციური ან არასელექციური) იმუნოსუპრესიის შესაძლოა თან ახლდეს ინფექციის ქრონიკული ვერების აქტივაცია ან პირველადი ინფიცირებისაკენ მიდრეკილების ზრდა, რაც განპირობებულია პირველი რიგის დამცავი უჯრედულ-ჰუმორული ბარიერის ფუნქციონირების ეფექტურობის ზრდას. ბოლო დრომდე ყურადღების საგანს წარმოადგენდა ძირითადად ზემო სასუნთქი გზებისა და ბრონქული სისტემის, თირკმლებისა და შარდგამომყოფი გზების, კანის ინფექცია, რაც ასახულია იმუნოსუპრესიული სამკურნალო საშუალებების გამოყენების ინსტრუქციაში. იმუნოლოგიური პრეპარატების შემთხვევაში, უპირველეს ყოვლისა, ზრდის ნეკროზის ფაქტორი (TNF), განსაკუთრებული ყურადღება ეთმობა ე.წ. ოპორტუნისტულ ინფექციებს. მათ ქვეშ მოიაზრებენ პირობით პათოგენური მიკროორგანიზმებით (ბაქტერიები, ვირუსები, სოკოები, უმარტივესები) გამონეულ დაავადებებს,

რომლებიც ჩვეულებრივ შესაძლოა არსებობდნენ ადამიანის ორგანიზმში ან გარემოში და იმუნური სისტემის ნორმალური ფუნქციონირების შემთხვევაში არ ინვეცივ დაავადება. დაავადება ვითარდება მხოლოდ პირებში, სხვადასხვა მიზეზით განპირობებული იმუნოდეფიციტით, მაგალითად, აივ-ინფექციისას ან იმუნოსუპრესიული პრეპარატებით მკურნალობის შედეგად, იშვიათად აღნიშნულის მიზეზი შეიძლება იყოს იმუნური სისტემის მნიშვნელოვანი დასუსტება, არასაკმარისი კვების, იმუნური სისტემის გენეტიკურად დეტერმინირებული დეფექტების, ანტიბიოტიკებით უკონტროლო მკურნალობის, იმუნური სისტემისადმი ტროპული ვირუსების - C ჰეპატიტის, ებშტეინ-ბარის ვირუსის, ზოგიერთი ტიპის სიმსივნის დროს. ოპორტუნისტულ ინფექციებს შორის ყველაზე ხშირად მოიხსენიება, ტუბერკულოზი, მიკობაქტერიული ინფექციები, სოკოთი გამონეული ინფექციები, პნევმოციუსტური პნევმონია, კრიპტოკოკოზი, კანდიდოზი, ასპერგილოზი, ჰერპესის ჯგუფის ვირუსები - ებშტეინ-ბარი, მარტივი ჰერპესი, Varicella zoster (სარტყლისებრი ლიქენი), ციტომეგალოვირუსი, ასევე არა-ჰერპესული ადამიანის პაპილომა ვირუსი, უმარტივესები - ტოქსოპლაზმოზი, კრიპტოსპორიდიოზი (ქრონიკული დიარეა). ზოგიერთი ოპორტუნისტული ინფექციებისათვის შემუშავებულია პრევენციული ღონისძიებები, როგორცაა მაგალითად, ანტი-TNF-აგენტებით მკურნალობისას ტუბერკულოზის აქტივაციის პროფილაქტიკისათვის, 0,3 გ იზონიაზიდის მიღება წელიწადში 6 თვე, Herpes zoster პროფილაქტიკისათვის - ვაქცინა Zostavax (დამტკიცებულია ევროპის წამლის სააგენტოს მიერ - European Medicines Agency (EMA); რეკომენდებულია ყველა რევმატოლოგიური პაციენტისათვის, იმუნოსუპრესიისას >50 წ მვეთ პაციენტებისათვის, თუმცა არა ანტი-TNF-აგენტების აქტიური გამოყენების დროს). ბოლო წლებში კლინიკისტებისა და მეცნიერების ყურადღება მიიპყრო B ჰეპატიტის ვირუსის (HBV) რეაქტივაციის პრობლემამ რევმატოლოგიური პაციენტებში, რომლებიც იტარებენ იმუნოსუპრესიულ თერაპიას. ნაჩვენებია, რომ რიგი ანტირევმატული პრეპარატებისა, მაღალი იმუნოსუპრესიული პოტენციალით, მათ შორის

TNF ინჰიბიტორები, რიტუქსიმები, ტოცილიზუმები, უსტეკინუმაბი, თიროზინკინაზას ინჰიბიტორები, განაპირობებს ქრონიკული HBV ინფექციის სერიოზულ გამწვავებას ელვისებური ჰეპატიტის განვითარებით, ღვიძლის უკმარისობითა და სიკვდილით [1–4]. ამავე დროს არსებობს დამაჯერებელი მტკიცებულებები იმის თაობაზე, რომ პროფილაქტიკური ანტივირუსული თერაპია, მაღალი რისკის მქონე პაციენტებში, თავიდან აგვაცილებს HBV რეაქტივაციას და ამგვარად, შესაძლებელს გახდის გაიზარდოს იმუნოსუპრესიული თერაპიის შესაძლებლობები და უზრუნველყოს მათი უსაფრთხოება [2, 4, 5]. აღნიშნული პრობლემისადმი ინტერესის ახალი ტალღა დაკავშირებულია (Food and Drug Administration) FDA საიტზე 2016 წ. 8 ოქტომბერს გამოქვეყნებულ სტატიებთან, რომელიც ეხება B ჰეპატიტის რეაქტივაციის რისკს, პაციენტებში, რომლებიც იღებენ C ჰეპატიტის სამკურნალო ანტივირუსულ პრეპარატებს, კონკრეტულად კი - პირდაპირი მოქმედების ახალ მაღალეფექტურ პრეპარატებს (DAAs — direct-acting antivirals: სოფოსბუვირი, დაკლასავირი, სიმეპრევირი და სხვ.).

რაც შეეხება იმუნოსუპრესიული აგენტების გამოყენებას რევმატიული დაავადებების მქონე პაციენტებში, თანხლებები C ჰეპატიტით, სიტუაცია გაცილებით ოპტიმისტურია. ბოლო წლების პუბლიკაციებში მოცემულია, რომ ანტი-TFN პრეპარატების უსაფრთხოების პროფილი ვირუსული ჰეპატიტი C (HCV) მიმართებაში, მისაღებაა, ამგვარ თერაპიას არ ახლავს ვირუსის აქტივაცია, და თუ მაინც მოხდება, ჩვეულებრივ არ მიმდინარეობს ღვიძლის სიცოცხლისათვის საშიში დაზიანებით, ყოველ შემთხვევაში არახანგრძლივი მკურნალობისას (1-2 წელი) [2, 37]. ამასთან დაკავშირებით უნივერსალური HCV სკრინინგი ანტი-TNF თერაპიის დაწყებამდე აუცილებლობას არ წარმოადგენს, ხოლო თანხლებები HCV არ წარმოადგენს ამგვარი თერაპიის უკუჩვენებას, გარდა ციროზით დაავადებული პაციენტებისა, როდესაც რისკი/სარგებლის თანაფარდობა ინდივიდუალურად ფასდება [38]. გარდა ამისა, ვარაუდობენ, რომ TNF ინჰიბიტორები, კერძოდ კი ეტანერცეპტი, შესაძლოა სასარგებლოც კი იყოს, რამდენადაც TNF-დამოკიდებული მექანიზმები ჩართულია ღვიძლის ანთებითი დაზიანებისა და ციროზის პროგრესირებაში HCV ინფექციის დროს [5].

მულტიცენტრული რანდომიზებული კლინიკური კვლევის დროს, პაციენტები რევმატიული ართრიტითა და ქრონიკული HCV ინფექციით, არამძიმე ჰეპატიტით, შესაძლოა წარმატებით იქნენ ნამკურნალები ეტანერცეპტით და მეთოტრექსატით ჰეპატოქსიურობისა და HCV რეპლიკაციის რისკის მატების გარეშე [39]. ანტი-TNF პრეპარატებით მკურნალობისას, HCV ინფექციის მქონე პაციენტებში რეკომენდებულია ღვიძლის ფუნქციების მონიტორინგი 3 თვეში ერთხელ [38]. ანტი-HCV ვირუსული თერაპიის ჩატარებს აუცილებლობის შემთხვევაში იმუნოსუპრესიული პრეპარატების გამოყენების ფონზე, ითვლება ეფექტურად და უსაფრთხოდ [40]. ამასთან ერთად, ურყევია პოსტულატი, რომ C ჰეპატიტის მწვავე ფორმის ან ქრონიკული ფორმის გამწვავების შემთხვევაში თავი უნდა ავარიდოთ როგორც ტრადიციული, ისე

იმუნობიოლოგიური იმუნოსუპრესიული პრეპარატების დანიშვნას. კლინიკური სიტუაციებისას, როდესაც სახეგება HBV და HCV კონინფექცია და C ჰეპატიტის მკურნალობისათვის გამოიყენება პირდაპირი მოქმედების ანტივირუსული პრეპარატები (DAAs), როგორც შემოთიყოს აღნიშნული, ცალკე განხილვის საგანია.

რამდენადაც ჩვენს ქვეყანაში უფრო და უფრო აქტიურად გამოიყენება საერთაშორისო პროფესიული ორგანიზაციების მიერ რეკომენდებული სისტემური აუტომიუნური დაავადებების აგრესიული მკურნალობის სტრატეგია, T2T და უკვე გამოიყენება C ჰეპატიტის მკურნალობაში DAAs, ბოლო სამეცნიერო მონაცემებისა და რეკომენდაციების განხილვა B ჰეპატიტის ვირუსის რეაქტივაციის პროფილაქტიკის თაობაზე, უშუალო პრაქტიკული ღირებულებისაა.

HBV რეაქტივაციის ქვეშ მოიაზრება კლინიკური სინდრომი, რომელიც ხასიათდება სისხლში HBV დნმ-სა და ასპარტატამინოტრანსფერაზას (AST) ან ალანიამინოტრანსფერაზას (ALT) დონის მატებით, კლინიკური სიმპტომების ან სიყვითლის თანხლებით ან მის გარეშე. აღნიშნული სინდრომი შესაძლოა აღინიშნოს პაციენტებში აქტიური ინფექციით - რომელთაც სისხლში ვლინდება B ჰეპატიტის ვირუსის ზედაპირული ანტიგენი — HBsAg (HBsAg+), ასევე ვირუსული ჰეპატიტი B განკურნებული პაციენტების სისხლში HbsAg არ არსებობისა, თუმცა B ჰეპატიტის ვირუსის ბირთვული ანტიგენისადმი სუმარული ანტისხეულების გამოვლენისას (HB-core) (HBsAg-, anti-HBc+). შეგახსენებთ, რომ anti-HBc ჩნდება მწვავე B ჰეპატიტის დროს სისხლში HbsAg გამოჩენის შემდეგ, პერსისტირებს მის გაქრობამდე და ანტი-HBs-ანტისხეულების (anti-HBs) წარმოქმნამდე და რჩება ხანგრძლივი დროის განმავლობაში გამოჯანმრთელების შემდეგაც, მთელი სიცოცხლის მანძილზეც კი. anti-HBc არსებობა შესაძლებლობას იძლევა ვივარაუდოთ, რომ ადამიანი შეიძლება იყოს აქტიური ინფექციის მატარებელი ან წარსულში გადატანილი აქვს ვირუსული ჰეპატიტი B და გააჩნია იმუნოტიტი მის მიმართ. HBV რეაქტივაციის სინდრომის კლინიკური გამოვლინებების სპექტრი საკმაოდ ფართოა და ვარირებს უსიმპტომო მიმდინარეობიდან ღვიძლის უკმარისობამდე. ის შესაძლოა განვითარდეს სხვადასხვა იმუნოსუპრესიული პრეპარატებით მკურნალობისას ასევე ასეთი მკურნალობის დასრულებიდან 12 თვის განმავლობაშიც კი. პრინციპული მნიშვნელობისაა, რომ HBV რეაქტივაცია თავიდან იქნეს აცილებული ანტივირუსული პროფილაქტიკის მეშვეობით [6, 7].

როგორც შემოთიყოს აღინიშნა, HBV რეაქტივაციის განსაზღვრისათვის აუცილებელია 2 კომპონენტი - ვირუსოლოგიური, რომელიც ადასტურებს ვირუსული რეპლიკაციის გაძლიერებას, და ბიოქიმიური, რაც მოიცავს სისხლში ALT და AST დონის მატებას. ვირუსოლოგიური კომპონენტის არსებობის კრიტერიუმებს წარმოადგენს ქვემოთ მოცემული სიიდან ერთერთი მაინც:

1. HBV დნმ-ს დონის როგორც მინიმუმ 10-ჯერადი განსაზღვრა ($>1 \log_{10} \text{ ME/ML}$) სისხლის შრატში (ყველაზე საიმედო კრიტერიუმი);
2. HBV დნმ de novo ან B ჰეპატიტის ვირუსის ძირი-

თადი ანტიგენის — HBeAg აღმოჩენა (აღინიშნება სისხლში ვირუსემიის პერიოდში, HbsAg არსებობის პარალელურად, ინკუბაციური პერიოდის დასაწყისიდან; სისხლში ცირკულირებს უფრო მოკლე პერიოდი, ვიდრე HBsAg, მწვავე ჰეპატიტის დროს ქრება იქტერიული პერიოდის დასასრულს);

3. HBV დნმ-ს დონე დასაშვებზე მაღალია გაუარესების ბიოქიმიური ნიშნებით;
4. შექცევადი HBsAg სეროკონვერსია (HBsAg გამოვლენა სისხლის შრატში მის მიმართ ანტისხეულების არსებობისას — anti-HBs).

ბიოქიმიური კომპონენტის არსებობის კრიტერიუმებს წარმოადგენს სისხლში ALT დონის სულ მცირე სამჯერადი მატება საწყის დონესთან შედარებით [8–11]. აუცილებლად უნდა გვახსოვდეს, რომ სისხლში ვირუსების რაოდენობის მატება ჩვეულებრივ წინ უსწრებს სისხლის შრატში ALT დონის მატებას 3-4 კვირით ადრე. აქედან გამომდინარე, ბიოქიმიური კომპონენტის არ არსებობა ვირუსოლოგიური კრიტერიუმების აღმოჩენის მომენტში შესაძლოა საჭირო გახდეს ALT/AST დონის განმეორებით განსაზღვრა.

იმუნოსუპრესიული თერაპიის დაგეგმვისას რეგმატიული დაავადების მქონე პაციენტში, ექიმს აუცილებლად უნდა გააჩნდეს პასუხი შემდეგ კითხვებზე:

1. შედის თუ არა პაციენტი HBV რეაქტივაციის რისკ-ჯგუფში? თუ შედის;
2. რამდენად მაღალია HBV რეაქტივაციის რისკი?
3. უნდა ჩატარდეს თუ არა HBV რეაქტივაციის პროფილაქტიკა?
4. რა საშუალებები უნდა იქნეს გამოყენებული?
5. ხომ არ არის HBV და HCV კოინფექცია? თუ არის;
6. ხომ არ ტარდება C ჰეპატიტის მკურნალობა თანამედროვე DAAS მეშვეობით? თუ კი;
7. რა ქმედებები უნდა განხორციელდეს ექიმ-ინფექციონისტთან ერთად HBV რეაქტივაციის თავიდან აცილებისათვის და სიტუაციის ადექვატური მონიტორინგისათვის?

თანამედროვე ლიტერატურულ მონაცემებსა და საერთაშორისო რეკომენდაციებზე დაყრდნობით შესაძლებელია ალგორითმის შემუშავება, რათა მივიღოთ პასუხები აღნიშნულ კითხვებზე.

1. იმისათვის, რომ განისაზღვროს იმყოფება თუ არა პაციენტი HBV რეაქტივაციის რისკ-ჯგუფში, იმუნოსუპრესიული თერაპიის დაწყებამდე უნდა ჩატარდეს HBV-ინფექციის სკრინინგი. აშშ დაავადებათა კონტროლის ცენტრის (CDC), ევროპის ღვიძლის კვლევის ასოციაციის (EASL) რეკომენდაციების თანახმად, HBV-სკრინინგი აუცილებლად უნდა ჩატარდეს ყველა პაციენტს, რომლებმაც იგეგმებოდა იმუნოსუპრესიული თერაპიის ჩატარება [12–14]. ამერიკის ღვიძლის დაავადებების კვლევის ასოციაციის (AASLD), ამერიკის გასტროენტეროლოგიური ასოციაციის (AGA) და კლინიკური ონკოლოგიის ამერიკის საზოგადოების (ASCO) რეკომენდაციები ნაკლებად კატეგორიულია: მიზანშეწონილად ითვლება სკრინინგის ჩატარება HBV რეაქტივაციის რისკის შეფასების ფონზე, კერძოდ კი, როგორც ქვევით იქნება გა-

ნხილული, პრეპარატების იმუნოსუპრესიული პოტენციალის გათვალისწინებით [4, 15, 16]. უპირატესად ითვლება იმუნოსუპრესიული თერაპიის კანდიდატი პაციენტების ტოტალური სკრინინგი, იმ პაციენტებთან შედარებით, რომელთაც ანამნეზში აღნიშნებათ გადატანილი B ჰეპატიტი, რამდენადაც HBV მქონე პაციენტების 35–65% შესაძლოა არ ქონდეს ინფიცირების შესახებ ინფორმაცია [17–20]. ყველა შემთხვევაში ჩამოთვლილი პროფესიული საზოგადოების ერთიანი მოსაზრებით, HBV-სკრინინგი უნდა მოიცავდეს სისხლში HBsAg და anti-HBc განსაზღვრას; ზოგიერთი ორგანიზაცია (EASL, APASL, AGA, ASCO) მიზანშეწონილად თვლის დამატებით განისაზღვროს HBV დნმ დონე.

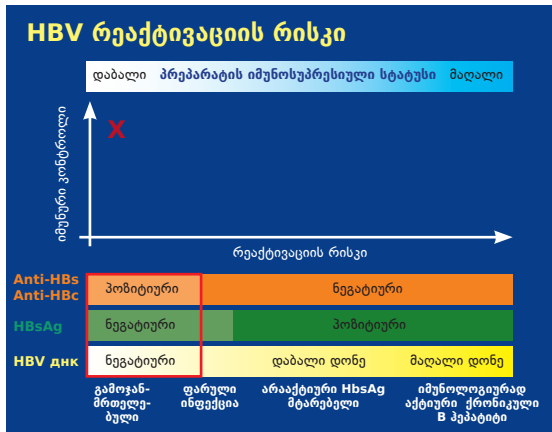
2. თუ პაციენტი შედის რისკ-ჯგუფში - ვლინდება HBsAg ან anti-HBc, HBV რეაქტივაციის ხარისხი ფასდება აღნიშნული მარკერებისა და დაგეგმილი პრეპარატების იმუნოსუპრესიული პოტენციალის არსებობის გათვალისწინებით. სურ.1-5 მოცემულია HBV რეაქტივაციის რისკის შეფასების ნიმუშები შემთხვევით აღნიშნული პარამეტრების მიხედვით [7, 21]. როგორც ნაჩვენებია სურ 1 და 2, პრეპარატის იმუნოსუპრესიული პოტენციალისაგან დამოუკიდებლად, დაბალია რისკი იმ პაციენტებში, რომელთაც გადაიტანეს B ჰეპატიტი (anti-HBs+ და/ან anti-HBc+ HBsAg- და HBV დნმ-), მაღალია — HBsAg+, HBV დნმ- დროს. HBV რეაქტივაციის მაქსიმალურად მაღალი რისკი აღინიშნება HBsAg+, HBV დნმ მაღალი დონის დროს და მაღალი იმუნოსუპრესიული პოტენციალის მქონე პრეპარატების გამოყენებისას (იხ.სურ.3). დაბალი იმუნოსუპრესიული პოტენციალის მქონე ანტირევმატიული სამკურნალო საშუალებების დროს HBsAg+ და HBV დნმ მაღალი დონის შემთხვევაშიც კი რეაქტივაციის რისკი ვარირებს დაბალიდან ზომიერ დონემდე. (იხ.სურ.4). ამავე დროს პრეპარატის მაღალი იმუნოსუპრესიული პოტენციალი განსაზღვრავს HBV რეაქტივაციის მაღალ რისკს, მათ შორის გამოჯანმრთელებულ პაციენტებში (anti-HBs+ და/ან anti-HBc+ HBsAg- და HBV დნმ- დროს) (იხ.სურ.5). რისკის ხარისხის შესაბამისად მკურნალობის პროცესში რეკომენდებულია იმუნოლოგიური და ბიოქიმიური ტესტების მეტ-ნაკლებად ინტენსიური/ხშირი კონტროლი. ცხრილში მოცემულია HBV რეაქტივაციის რისკის გრადაცია (მაღალი, საშუალო, დაბალი) HBV სეროლოგიური სტატუსისა და კონკრეტული პრეპარატების იმუნოსუპრესიული პოტენციალის გათვალისწინებით, მათ შორის გლუკოკორტიკოიდების განსხვავებული დოზები [7, 21].

3. CDC, EASL, APASL, AASLD, AGA და ASCO ერთიანი მოსაზრების თანახმად, HBV რეაქტივაციის პროფილაქტიკა უნდა ჩატარდეს ყველა პაციენტს - HBsAg+, ასევე პირებს HBsAg-/anti-HBc+, თუ: ა) იმუნოსუპრესიული მკურნალობა დაკავშირებულია HBV რეაქტივაციის მაღალ რისკთან (იხ. ზემოთ რისკის შეფასება), ბ) აღმოჩენილია HBV დნმ. HBV რეაქტივაციის პროფილაქტიკა უნდა ჩატარდეს იმუნოსუპრესიული თერაპიის დროს

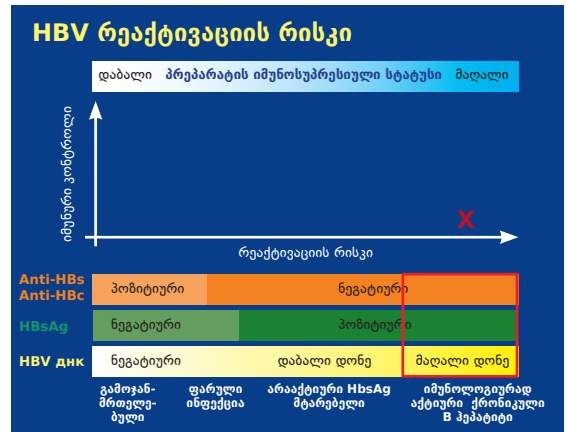
და მის დანყებამდე. პროფილაქტიკის ჩატარების ხანგრძლივობასთან დაკავშირებით არ არსებობს ერთიანი მოსაზრება მტკიცებითი მონაცემების არ არსებობის გამო, თუმცა ნებისმიერ შემთხვევაში საჭიროა გაგრძელდეს არანაკლებ 6 თვისა იმუნოსუპრესიული თერაპიის დასრულების შემდეგ. AASLD სპეციალისტთა მოსაზრებით, უნდა გაგრძელდეს იმუნოსუპრესიული თერაპიის დასრულებიდან 6 თვის განმავლობაში, თუ HBV დნმ <2000 ME ან მანამ, სანამ მკურნალობის მიზანი (არააქტიური მტარებელის სტატუსი დაბალი ვირუსემიით ან გამოჯანმრთელების სტატუსი) არ იქნება მიღწეული, თუ HBV დნმ >2000 ME. AGA და ASCO თვლის, რომ HBV რეაქტივაციის პროფილაქტიკა მიზანშეწონილია გაგრძელდეს იმუნოსუპრესიული თერაპიის შემდეგ 6 თვე ან არანაკლებ 12 თვე, თუ გამოიყენებოდა ანტი-B-უჯრედული საშუალებები [4, 15, 16]. EASL და APASL რეკომენდაციას იძლევა პროფილაქტიკა ჩატარდეს იმუნოსუპრესიული თერაპიის დასრულების შემდეგ 12 თვის განმავლობაში მიუხედავად მისი შემცველობისა [13, 14].

4. რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევების მონაცემები HBV რეაქტივაციის პროფილაქტიკის თაობაზე იმუნოსუპრესიული თერაპიის ჩატარებისას (ძირითადად, სისხლისა და ღვიძლის ავთვისებიანი სიმსივნეების დროს) ადასტურებს HBV-ანტივირუსული თერაპიის ეფექტურობას. ანტივირუსული თერაპიის შერჩევისას უპირატესობა ენიჭება პრეპარატებს რემისტენტობის განვითარების მაღალი გენეტიკური ბარიერით (ტენოფოვირი, ენტეკავირი) [4]. ნაჩვენებია, რომ ენტეკავირით პროფილაქტიკა ასოცირდება HBV რეაქტივაციის მნიშვნელოვნად დაბალი დონით, ლამივუდინთან შედარებით, ხოლო ადენოფოვირი ნაკლებად ძლიერია, ვიდრე ტენოფოვირი HBV მკურნალობისას [22, 23]. ლამივუდინი განიხილება თერაპიის შესაძლო ვარიანტის სახით [24].
5. თუ პაციენტი არ იძლევა ინფორმაციას C ჰეპატიტის არსებობის შესახებ, იმის განსაზღვრისათვის, ხომ არ არის HBV და HCV კონინფექცია, პირველ ეტაპზე საკმარისია განისაზღვროს სუბარული ანტისხეულები HCV მიმართ [25-27].
6. თუ HCV მიმართ ანტისხეულების განსაზღვრის შედეგების მიხედვით პაციენტს გამოუვლინდება C ჰეპატიტი, საჭიროა ინფექციონისტი კონსულტაცია, შემდგომი კვლევების ჩატარება (კერძოდ კი, HCV რნმ, ვირუსის გენოტიპის განსაზღვრა) და სპეციფიური ანტივირუსული თერაპიის ჩატარების აუცილებლობის თაობაზე გადაწყვეტილების მიღება. იმ შემთხვევაში, თუ ექიმი-ინფექციონისტი მიზანშეწონილად თვლის ჰეპატიტის მკურნალობას DAAS პრეპარატებით, ან უკვე ცნობილია, რომ პაციენტი აღნიშნულ თერაპიას იტარებს, ასეთი HBV/HCV-კონინფიცირებული ავადმყოფი ხვდება HBV რეაქტივაციის მომატებული რისკის კატეგორიაში. აღნიშნული საკითხისადმი მიძღვნილ FDA რელიზში (FDA საიტი, 2016წ. 8 ოქტომბერი), მითითებულია, რომ ნებისმიერი პაციენტის შემთხვევაში,

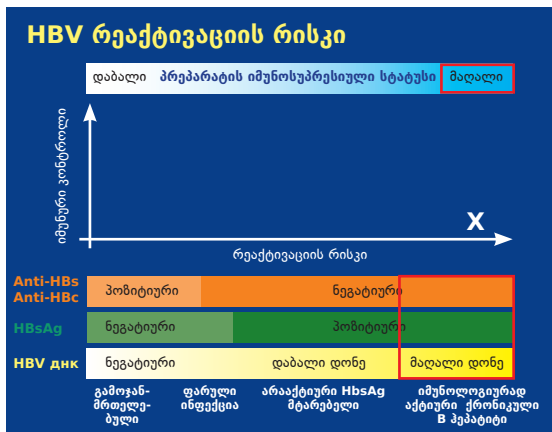
- არსებული ან გადატანილი HBV, რომლებიც C ჰეპატიტის მკურნალობის მიზნით ზოგიერთ DAAS პრეპარატს, გააჩნია HBV რეაქტივაციის რისკი. განსაზღვრულ შემთხვევებში ასეთ რეაქტივაციასთან ახლავს ღვიძლის სერიოზული პათოლოგიის განვითარება ან პაციენტის სიკვდილი. DAAS მიეკუთვნება სოფოსბუვირი, დაკლასავირი, ლედიპასვირი, სიმეპრევირი, სოფოსბუვირი/ველპატასვირი (ეს უკანასკნელი წარმოადგენს HCV ყველა გენოტიპის (1-6) სამკურნალო პირველ უნივერსალურ პრეპარატს). ამასთან დაკავშირებით, FDA რეკომენდაციას იძლევა განხორციელდეს HBV მონიტორინგი აღნიშნული პრეპარატებით მკურნალობის მიმდინარეობისას და მისი დასრულების შემდეგ. ადრე ამის თაობაზე არ იყო ინფორმაცია, რამდენადაც პაციენტები HBV კონინფექციით გამოირიცხებოდა DAAS შესწავლისადმი მიძღვნილი რანდომიზებული კლინიკური კვლევებიდან. ჩინელი პაციენტების ობსერვაციული კვლევის შედეგების თანახმად, რომლებიც იღებდნენ DAAS, და ლედისპავირის/სოფოსბუვირის კვლევის ღია ფაზის მონაცემების მიხედვით, HBV რეაქტივაციის შემთხვევები აღნიშნებოდა მხოლოდ პაციენტებში, HBsAg არსებობით [28, 29]. პირებში, HBsAg/anti-HBc+ სტატუსით რეაქტივაციის მტკიცებულებები არ იქნა მიღებული.
7. პაციენტებში, რომლებიც იტარებენ HCV-ინფექციის სანინაალმდეგო მკურნალობას DAAS პრეპარატებით, HBV რეაქტივაციის თავიდან აცილებისათვის საჭირო ღონისძიებების თაობაზე არ არსებობს ყოვლისმომცველი რეკომენდაციები. ზემოთ მოყვანილი მონაცემების გათვალისწინებით, სავარაუდოდ მიზანშეწონილია შეძლებისდაგვარად თავი შევიკავოთ მაღალი და საშუალო იმუნოსუპრესიული პოტენციალის მქონე პრეპარატების დანიშნვისაგან, თუ ვლინდება HBsAg. AASLD 2016 წ. რეკომენდაციებში აღნიშნულია, რომ HBV-ინფექციასთან დაკავშირებული საწყისი შეფასება ყველა პაციენტში, რომელთაც დანყებული აქვთ C ჰეპატიტის მკურნალობა DAAS პრეპარატებით, უნდა მოიცავდეს HBsAg, anti-HBs და anti-HBc განსაზღვრას [30]. პირებში HBsAg+ უნდა ჩატარდეს HBV დნმ-ს შეფასება, აღნიშნული პრეპარატებით მკურნალობამდე, მისი მიმდინარეობისას და მკურნალობის შემდეგ. HBV აქტიური ინფექციის დროს რეკომენდებულია დანყებულ იქნას მისი მკურნალობა HCV DAAS პრეპარატებით მკურნალობასთან ერთდროულად ან მანამდე. HBV დნმ დაბალი ან განუსაზღვრელი დონის შემთხვევაში საკმარისია HBV რეაქტივაციის მონიტორინგი HCV თერაპიის დროს. ავტორები თვლიან, რომ მონაცემები არასაკმარისია HBsAg- და anti-HBc+ ან anti-HBs+/anti-HBc+ პაციენტებისათვის რეკომენდაციების მოსაწოდებლად.
- განხილული ალგორითმი HBV-ინფექციის რეაქტივაციის თავიდან აცილების თაობაზე, რევატოლოგიური პროფილის პაციენტებში, რომელთა შემთხვევაშიც იგეგმება იმუნოსუპრესიული თერაპია, წარმოადგენს მრავალი პროფესიული, უპირველეს ყოვლისა კი, ჰე-



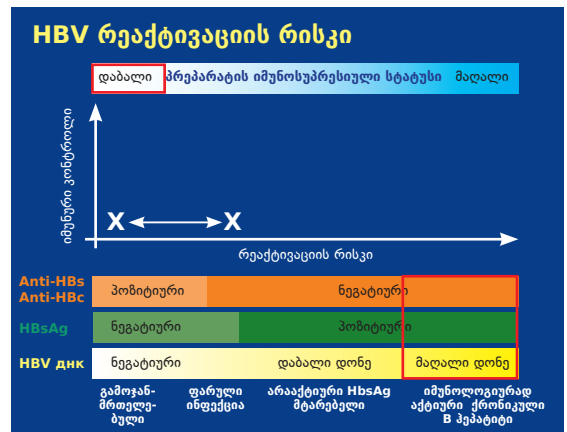
სურ.1. HBV რეაქტივაციის რისკის შეფასება HBV-სე-როლოგიური სტატუსისა და პრეპარატების იმუნოსუპრესიული პოტენციალის მიხედვით. რეაქტივაციის დაბალი რისკი [7, 21]



სურ.2. HBV რეაქტივაციის რისკის შეფასება HBV-სე-როლოგიური სტატუსისა და პრეპარატების იმუნოსუპრესიული პოტენციალის მიხედვით. რეაქტივაციის მაღალი რისკი [7, 21]



სურ.3. HBV რეაქტივაციის რისკის შეფასება HBV-სე-როლოგიური სტატუსისა და პრეპარატების იმუნოსუპრესიული პოტენციალის მიხედვით. რეაქტივაციის მაქსიმალურად მაღალი რისკი [7, 21]



სურ.4. HBV რეაქტივაციის რისკის შეფასება HBV-სე-როლოგიური სტატუსისა და პრეპარატების იმუნოსუპრესიული პოტენციალის მიხედვით. რეაქტივაციის დაბალი და ზომიერი რისკი [7, 21]

პათოლოგიური ასოციაციების ერთობლივ მოსაზრებას, პოზიციას, რასთან დაკავშირებითაც თითქმის არ არსებობს აზრთა სხვაობა (სურ.6). ამასთან ერთად, ავტორები აცენტს აკეთებენ იმაზე, რომ რიგ შემთხვევაში აუცილებელია ინდივიდუალური მიდგომა, დიდი მნიშვნელობა ენიჭება გამოცდილი ინფექციონისტის მოსაზრებას და ლაბორატორიულ მონიტორინგს, ბევრ პრეპარატთან დაკავშირებით მონაცემები არასაკმარისი ან ურთიერთსაინანაღმდეგოა. როგორც ჩანს, სწორედ ამიტომ ცალკეული რევმატიული დაავადებების სამკურნალო რეკომენდაციებში აღნიშნული საკითხები ან საერთოდ არ განიხილება ან მოკლედ არის გაშუქებული. მაგალითად, ამერიკის რევმატოლოგიის კოლეგიის რევმატიულ ართრიტის თაობაზე ბოლო (2016წ) გაიდლაინებში არ არის მოცემული HBV სკრინინგთან დაკავშირებული სპეციფიკური რეკომენდაციები, თუმცა მითითებულია, რომ აქტიური HBV-ინფექციის დროს იმუნოსუპრესიული თერაპია უნდა დაინიშნოს HBV თანმხლები მკურნალობის პირობებში, პაციენტებში HBsAg+ უნდა ჩატარდეს HBV რეაქტივაციის პროფილაქტიკა იმუნოსუპრესიული თერაპიის დაწყებამდე, ხოლო პირებში HBsAg-/anti-HBc+ მიზანშეწონილია

HBV დნმ მონიტორინგი [31]. ყველა იმუნოსუპრესიულ პრეპარატებს შორის, რომლებიც გამოიყენება რევმატოლოგიაში, ყველაზე უსაფრთხო HBV რეაქტივაციის თვალსაზრისით, იმუნოლოგიური აგენტებია. ვირუსული B ჰეპატიტის



სურ.5. HBV რეაქტივაციის რისკის შეფასება HBV-სე-როლოგიური სტატუსისა და პრეპარატების იმუნოსუპრესიული პოტენციალის მიხედვით. რეაქტივაციის მაღალი რისკი [7, 21]

ცხრილი. HBV რეაქტივაციის რისკი HBV-სეროლოგიური სტატუსისა და რევმატოლოგიაში გამოყენებული პრეპარატების იმუნოსუპრესიული პოტენციალის მიხედვით		
რისკის დონე	სეროლოგიური რისკის სტატუსი	პრეპარატის იმუნოსუპრესიული რისკის სტატუსი
მაღალი	HBsAg+, მაღალი HBV დნმ ან HBeAg+	<ul style="list-style-type: none"> • აგენტები, რომლებიც ინჰიბიტორები B-უჯრედების რღვევას • გლუკოკორტიკოიდების საშუალო/მაღალი დოზები*
საშუალო	HBsAg-, anti-HBc+, anti-HBs-	<ul style="list-style-type: none"> • TNF ინჰიბიტორები • თიროზინკინაზას ინჰიბიტორები • ციტოკინებისა და ინტეგრინების სხვა ინჰიბიტორები • გლუკოკორტიკოიდების დაბალი/საშუალო/მაღალი დოზები #
დაბალი	HBsAg-, anti-HBc+, anti-HBs+	<ul style="list-style-type: none"> • მეთოტრეფსატი • აზათიოპრინი • 6-მერკაპტოპურინი • გლუკოკორტიკოიდების დაბალი დოზები §

შენიშვნა. * ≥ 10 მგ (პრედნიზოლონის ორალური მიღების მიხედვით) ≥ 4 კვირა - HBsAg+/anti-HBc+; # < 10 მგ, ≥ 4 კვირა - HBsAg+/anti-HBc+; ≥ 10 მგ ≥ 4 კვირა - HBsAg-/anti-HBc+; § < 1 კვირა - HBsAg \pm /anti-HBc+; < 10 მგ ≥ 4 კვირა - HBsAg-/anti-HBc+.

რეაქტივაციის პროფილაქტიკის თაობაზე იმუნოსუპრესიული თერაპიის ფონზე, AGA რეკომენდაციების თანახმად, HBV რეაქტივაციის (>10%) გაცილებით მაღალი რისკი დამახასიათებელია ანტი-B-უჯრედული პრეპარატებისათვის (მაგალითად, რიტუქსიმაბი), და ასევე გლუკოკორტიკოიდებისათვის (გვ) დოზებით 10–20 მგ/დღ და მეტი პრედნიზოლონის ექვივალენტის მიხედვით ≥ 4 კვირის განმავლობაში, პაციენტებში HBsAg+ და anti-HBc+ [4]. პრეპარატებს HBV რეაქტივაციის (1-10%) ზომიერი რისკით, მიეკუთვნება TNF, უსტეკინუმაბი, თიროზინკინაზას ინჰიბიტორები და გლუკოკორტიკოიდები დაბალი (<10 მგ/დღ პრედნიზოლონის მიხედვით) და საშუალო დოზებით (10-20 მგ/დღ პრედნიზოლონის მიხედვით) ≥ 4 კვირა და მეტი ხანგრძლივობით. დაბალი რისკის ჯგუფს (<1%) მიეკუთვნება მეთოტრეფსატი, აზათიოპრინი, გლუკოკორტიკოიდები, როგორც სახსარშიდა ინექციების სახით, ისე პერორალურად მიღებისას ნებისმიერი დოზით არაუმეტეს ერთი კვირისა. ზომიერი და დაბალი რისკის ჯგუფში გამოიყოფა ქვეჯგუფები სეროლოგიური სტატუსის მიხედვით ზოგადი კანონზომიერების გათვალისწინებით: რისკი მაღალია HBsAg+/anti-HBc+ დროს, დაბალია HBsAg-/anti-HBc+ დროს. აღსანიშნავია, რომ უახლეს პერიოდში გამოქვეყნებული ნაშრომი ადასტურებს, რომ მეთოტრეფსატის ხანგრძლივი გამოყენების შემთხვევაშიც კი რევმატოლოგიური პროფილის პაციენტებში, არ აღინიშნება B კეპატიტის რეაქტივაცია [32]. აუტოიმუნური დაავადებების მქონე პაციენტების შემთხვევების მსხვილმა ანალიზმა, რომელთაც აღინიშნებათ HBsAg+ ან anti-HBc+, და იტარებენ TNF ინჰიბიტორებით მკურნალობას (n=257), აჩვენა, რომ HBsAg+ მქონე პაციენტებს შორის, HBV რეაქტივაცია შეინიშნება 39% შემთხვევაში, anti-HBc+ პაციენტებს შორის — მხოლოდ 5%-ში [33]. ამასთან, HbsAg პაციენტებში, HBV რეაქტივაცია სარწმუნოდ ხშირად რეგისტრირდება პირებში, რომელთაც ჩაიტარეს იმუნოსუპრესიული თერაპია, იმათთან შედარებით, ვინც არ იტარებდა მსგავს მკურნალობას (96% vs 70%), და გვხვდებოდა 2,7-ჯერ იშვიათად, ანტივირუსული პროფილაქტიკის ჩატარებისას. პაციენტებში anti-HBc+, რომლებიც იტარებდნენ ანტივირუსულ პროფილაქტიკას, HBV რეაქტივაციის შემთხვევები არ აღინიშნებოდა. რიტუქსიმაბის გამოყენებისას HBV რეაქტივაცია ასევე შესაძლოა თავიდან იქნეს აცილებული პროფილაქტიკური ანტივირუსული თერაპიით [34]. რაც შეეხება აბატაცეპტს, მონაცემები ურთიერთსაინააღმდეგოა: თუ რამდენიმე წლის წინ HBV რეაქტივაციის რისკი, მისი გამოყენებისას უთანაბრდებოდა TNF ინჰიბიტორებს, უახლეს შრომებში ნაჩვენებია იქნა პრეპარატის უსაფრთხოება რევმატიული ართრიტით დაავადებულ პაციენტებში მიმდინარე ან გადატანილი HBV-ინფექციის სეროლოგიური ნიშნებით [35, 36]. ტოცილიზუმაბის ხანმოკლე კურსიც (3 დოზა) შესაძლოა ზრდიდეს HBV რეაქტივაციის რისკს რევმატიული ართრიტით დაავადებულ პაციენტებში ქრონიკული HBV-ინფექციით, თუმცა პაციენტები რჩებოდნენ ასიმპტომურები და ხასიათდებოდნენ კეთილსაიმედო გამოსავლით ანტივირუსული თერაპიის შემდეგ [3].

დასკვნის სახით უნდა აღინიშნოს, რომ არსებული რეკომენდაციების შესრულება HBV-ინფექციის თავიდან აცილების მიზნით წარმოადგენს სავსებით რეალურ, პრაქტიკული მნიშვნელობის ამოცანას და სხვა ცნობილ პროფილაქტიკურ ღონისძიებებთან ერთად შესაძლებლობას იძლევა მიღწეულ იქნას მთავარი მიზანი, შენარჩუნდეს გონივრული ბალანსი სისტემური აუტოიმუნური რევმატიული დაავადებების მქონე პაციენტებში იმუნოსუპრესიული თერაპიის ეფექტურობასა და უსაფრთხოებას შორის.

ლიტერატურის ჩამონათვალი ინახება რედაქციაში (40 წყარო)

არტერიული ჰიპერტენზია და ინსულტი ავადმყოფებში თავის ტვინის სისხლძარღვების თანდაყოლილი ანომალიებით

ია. ლომეი, იუ. ლომეი, ტ. პარაბოკი, „სკოლეს ცენტრალური რაიონული საავადმყოფო“,
 გ. სტოლიარი, ლვოვის რეგიონული პათოლოგანატომიური ბიურო, უკრაინა
 Ia. Lomei, Iu. Lomei, T. Parabok, G. Stoliar

იმ ფაქტორებს შორის, რომლებიც ჯანმრთელობის მდგომარეობასა და სიცოცხლის ხანგრძლივობაზე ახდენს გავლენას, მნიშვნელოვნად ითვლება მემკვიდრეობა, ცხოვრების წესი და გარემო. ავადობისა და სიკვდილიანობის სტრუქტურაში წამყვანი ადგილი უკავია გულ-სისხლძარღვთა სისტემის პათოლოგიურ მდგომარეობებს: არტერიული ჰიპერტენზია, სისხლძარღვთა ათეროსკლეროზი, მიოკარდიუმის ინფარქტი, ინსულტი და ა.შ. [1]. არტერიული ჰიპერტენზია - ერთერთი ყველაზე გავრცელებული და სოციალურად მნიშვნელოვანი დაავადებაა კლინიკურ მედიცინაში. მისი გავრცელება ზოგად პოპულაციაში 40%-ს აღწევს, ხანდაზმულ პირებში კი 60-70%-მდე იზრდება.

არტერიული ჰიპერტენზიის დროს თავის ტვინი წარმოადგენს ერთერთ სამიზნეს [2], ხოლო მისი დაზიანების ერთერთი გართულება არტერიული ჰიპერტენზიის შედეგად თავის ტვინის ინსულტია, რომელიც კაცობრიობის გლობალურ პრობლემად იქცა და იმ დაავადებათა სიის თავშია მოქცეული, რომლებიც განაპირობებს შრომისუნარობასა და ინვალიდობას. ჯანმოს მონაცემებით, ათას მოსახლეზე აღინიშნება ინსულტის 1,5-7,4 შემთხვევა. ამ დაავადების სიხშირე იზრდება ასაკთან ერთად და მაქსიმუმს აღწევს 60-70 წლის ასაკში (20 შემთხვევა ათას მოსახლეზე). იშემიური და ჰემორაგიული ინსულტის სიხშირის თანაფარდობა შეადგენს 4:1. ინსულტით გამოწვეული სიკვდილობა მესამე ადგილზეა ონკოლოგიური დაავადებებისა და მიოკარდიუმის ინფარქტის შემდეგ, თავის ტვინის სისხლისმიმოქცევის მწვავე მოშლის შემდგომ ავადმყოფთა 30% რჩება ინვალიდი, ხოლო მათგან 20% საჭიროებს მომვლელს. ინსულტის შემდგომ მხოლოდ 20% ინარჩუნებს შრომისუნარიანობას, უბრუნდება სამუშაოს და ცხოვრების ძველ წესს [3].

სხვადასხვა ხარისხის ხერხემლის არტერიის ჰიპოპლასია აღინიშნება მოსახლეობის დაახლოებით 10%-ში. ეს თანდაყოლილი დეფექტი შესაძლოა არსებით გავლენას ახდენდეს გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებისა და მისი ცერებროვასკულური გართულებების მიმდინარეობაზე. წარმოგიდგინთ შემთხვევას პირადი პრაქტიკიდან, რომლის თავისებურებასაც წარმოადგენს ფატალური თავის ტვინის სისხლისმიმოქცევის მწვავე მოშლა ვერტებრობაზილარულ აუზში (a. Basilaris მწვავე ათეროთრომბოზი), პაციენტში არტერიული ჰიპერტენზიით, რომელსაც აღენიშნებოდა მარჯვენა ხერხემლის არტერიის ჰიპოპლასია.

„სკოლეს ცენტრალური საავადმყოფოს თერაპიულ განყოფილებაში 2017 წლის 4 თებერვალს ჰოსპიტალიზებულ იქნა ავადმყოფი, K, 48 წლის, რაიონის მკვიდრი, სამედიცინო მუშაკი. პაციენტი უჩიოდა თავის ტკივილს (განსაკუთრებით კეფის მიდამოში), ყურებში

ხმაურს, პერიოდულად თავლებში „ციმციმს“, ზოგადი სისუსტის შეტევებს, ოფლიანობას.

ანამნეზიდან ცნობილია, რომ ჯანმრთელობის მდგომარეობა გაუარესდა ფსიქოემოციური და ფიზიკური დატვირთვის შემდგომ. 1989 წ. გადაიტანა ვირუსული ჰეპატიტი A. ტუბერკულოზი, ვენერიული დაავადებები, შაქრიანი დიაბეტის უარყოფს. ალერგიული და მედიკამენტოზური ანამნეზი დატვირთული არაა. ეწეოდა ნახევარ კოლოფამდე სიგარეტს დღეში, ეპიზოდურად მოიხმარდა ალკოჰოლურ სასმელებს.

არტერიული წნევის მომატებული დონეს აღნიშნავს ბოლო რვა წელია. პერიოდულად ვითარდებოდა თავის ტკივილი, თავბრუსხვევა, მხედველობის, მოძრაობის კოორდინაციისა და სივრცეში ორიენტაციის ხანმოკლე დარღვევა, ხასიათის ცვლილებები, ძილიანობა. მკურნალობდა ამბულატორიულად, ანტიჰიპერტენზიულ პრეპარატებს იღებდა მხოლოდ ჯანმრთელობის მდგომარეობის გაუარესებისას.

ჰოსპიტალიზაციის მომენტში ავადმყოფის ზოგადი მდგომარეობა შეფასდა, როგორც საშუალო სიმძიმის: ცნობიერება ოდნავ შეფერხებულია, კითხვებზე პასუხობს არსებითად, თვითკრიტიკულია, ორიენტირებულია დროსა და სივრცეში.

სხეულის ტემპერატურა 36,7°C. სიმაღლე 185 სმ, სხეულის მასა 92 კგ, სხეულის მასის ინდექსი 26,9 კგ/მ². სუნთქვის სიხშირე - 18 წთ-ში, არტერიული წნევა 165/100 მმ.ვწყ.სვ. ორივე ხელზე. პულსი რიტმული, დამაკმაყოფილებელი, 72 დარტყმა წთ-ში. ჟანგბადის სატურაცია (SaO₂) 96%.

გუგები S = D, ფოტორეაქცია შენარჩუნებულია. კანის საფარველი, ხილული ლორწოვანი გარსები ჩვეულებრივი შეფერილობის.

კანქვეშა ცხიმოვანი ქსოვილი საკმარისად განვითარებულია. ქსოვილების ტურგორი შენარჩუნებულია. პალპაციით ლიმფური კვანძები არ არის გადიდებული, უმტკივნეულო.

ფარისებრი ჯირკვალი არ არის გადიდებული.

გულის მოყრუების საზღვრები გაფართოებულია მარცხნივ. გულის ტონები მოყრუებული, რიტმული. მოისმინება სისტოლური ხმიანობა მწვერვალსა და აორტაზე. II ტონის აქცენტი აორტაზე.

ფილტვების პერკუსიით - ფილტვის ნათლი ხმიანობა, აუსკულტაციით - სუნთქვა მკვირივი, რამდენადმე შესუსტებული ქვედა უკანა უბნებში ორივე მხარეს.

ენა სველი, დაფარული თეთრი ნადებით. ნეშურები ჩვეულებრივი ზომის. პირის ღრუში რამდენიმე კარიესული კბილი.

მუცელი რბილი, უმტკივნეულო, სიმეტრიული, მონანილევობს სუნთქვის აქტში. პერიტონეუმის გაღიზიანების

ნიშნები არ აღინიშნება, ნაწლავის პერისტალტიკა თანაბარია მის მთელ სიგრძეზე. დარტყმის სიმპტომი წელის მიდამოში უარყოფითია ორივე მხარეს.

პერიფერიული შემუშვებები არ აღინიშნება, ფიზიოლოგიური დინება არაა დარღვეული.

სისხლის საერთო ანალიზში: ერითროციტები 4,2·10¹²/ლ, ჰემოგლობინი 168 გ/ლ, ლეიკოციტები 6,7 · 10⁹/ლ (ე. 3%, ჩ. 6%, ს. 66%, ლ. 23%, მ. 2%). ჰემატოკრიტი 0,52 ერთ. ედსი 4 მმ/სთ.

სისხლის ბიოქიმიური ანალიზი: საერთო ბილირუბინი 5,6 მკმოლ.ლ, საერთო ცილა 65 გ/ლ, გლუკოზა 4,6 მმოლ/ლ, ALT 32 მ.ერთ/ლ, AST 22 მ. ერთ/ლ, საერთო ქოლესტერინი 6,2 მმოლ/ლ, თიმოლის სინჯი 3,6 ერთ, შარდოვანი 7,1 მმოლ/ლ, კრეატინინი 142 მკმოლ/ლ; K+ 5,1 მმოლ/ლ, Na+ 138 მმოლ/ლ. პროთრომბინის ინდექსი 94%, პლანზის რეკალციფიკაციის დრო 68წმ. საერთო ფიბრინოგენი 2,6 გ/ლ.

ვასერმანის რეაქცია უარყოფითია. სისხლის ჯგუფი, რეზუსი A (II), Rh (+).

შარდის საერთო ანალიზი: ხვედრითი წონა: 1015; ცილა, გლუკოზა არ აღინიშნება; ბრტყელი ეპითელიუმი 2-3, ლეიკოციტები 8-10, შუცვლელი ერითროციტები 0-1 მხედვლობის არეში.

გულმკერდის ღრუს ორგანოების რენტგენოლოგიური გამოკვლევის (ფლუოროგრაფიის) შედეგები: ფილტვის ფესვები გაფართოებული.

ელექტროკარდიოგრაფიაზე (ეკგ): რიტმი სინუსური, გულის შეკუმშვათა სიხშირე 76 დარტყმა წთ-ში. გულის ელექტრული ღერძი გადახრილია მარცხნივ. მარცხენა პარაკუსის ჰიპერტროფია, რეპოლარიზაციის დარღვევა. ექოკარდიოგრაფიული კვლევის შედეგები: აღმაავალი აორტის დიამეტრი 5,8 სმ, პარაკუსთაშუა ძვიდის - 1,5 სმ, მარცხენა პარაკუსის უკანა კედელი - 1,4 სმ, მარცხენა წინაგული - 4,5 სმ, მიტრალური და აორტალური სარქველის კარედების გამკვრივება. მარცხენა პარაკუსის განდევნის ფრაქცია 64%. დიასტოლური დისფუნქცია II ტიპის.

ავადმყოფი კონსულტირებულ იქნა ოტოლარინგოლოგის (მწვავე მარცხენამხრივი ოტიტი) და ოფთალმოლოგის (Vis OD = OS 1,0; ტონომეტრია OD / OS 17,0 / 16,0 მმ.ზწყ.სვ. ქალამიდა შეგუბებითი მოვლენები. ბადურის სისხლძარღვების გენერალიზებული შევიწროება. მაკულოპათია).

ავადმყოფს დაესვა დიაგნოზი:

არტერიული ჰიპერტენზია, II სტადია, II ხარისხი. ჰიპერტენზიული გული. ბადურის არტერიების გენერალიზებული შევიწროება. ზომიერი რისკი. გულის უკმარისობა (გუ) IIa სტადია შენარჩუნებული სისტოლური ფუნქციით. დიასტოლური დისფუნქცია, II ტიპი.

დანიშნული მკურნალობა არტერიული ჰიპერტენზიით დაავადებული ავადმყოფების მართვის უნიფიცირებული კლინიკური პროტოკოლის შესაბამისად.

სტაციონარში მკურნალობის პერიოდში ავადმყოფს უნარჩუნდებოდა თავის ტკივილი, პერიოდულად აღინიშნებოდა თავბრუსხვევა. აღინიშნა მარცხენა თვალის „თამაში“, თვალის მოჭუტვა, მარცხენა ყურში ხმის მოყრუება, მარცხენა ლოყის მიდამოში ტკივილის მგრძობელობის დაქვეითება და დაბუჟება, სისუსტე მარცხენა კიდურებში.

7 თებერვალს დილით ავადმყოფი უჩიოდა თვალელები დაბნელებას, მხედველობის მკვეთრად დაქვეითებას ორივე თვალში. განვითარდა მეტყველების დარღვევა, გამოხატული სისუსტე მარცხენა კიდურში.

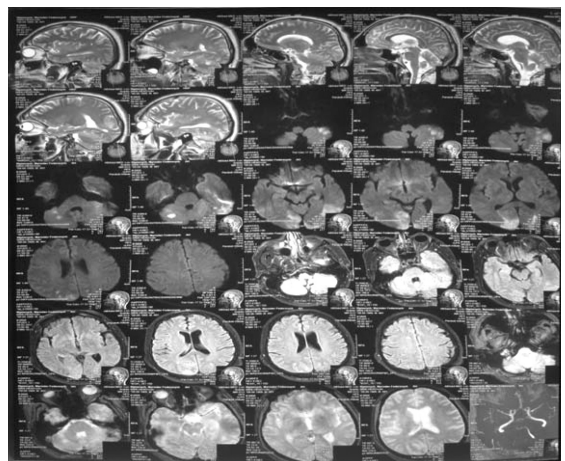
ავადმყოფი განმეორებით კონსულტირდა ოფთალმოლოგის მიერ: გუგები OD = OS. გუგების ფოტორეაქცია

დაქვეითებული. თვალის კაკლების მოძრაობა სრული სიფართით. Vis OD / OS = 0. მხედველობის ნერვის დისკი ფერმკთალი-ვარდისფერი, კიდეები მსუბუქად მქრქალი, OS > OD. სისხლძარღვები: ვენები გაფართოებული და სისხლსასვს; არტერიები - დეგენერაციული კერები. დადგინდა დიაგნოზი: ცენტრალური სიბრმავე, გამოწვეული თავის ტვინის იშემიით. შეგუბებითი ქალასშიდა მოვლენები, OS > OD, მაკულოპათია OS. ბადურის ანგიოსკლეროზი.

ნევროლოგის რეკომენდაციით დიაგნოზის დაზუსტების მიზნით (თავის ტვინის სისხლისმიმოქცევის მწვავე მოშლა, სიმსივნე ან თავის ტვინის სისხლძარღვების ანევრიზმა) გადაუდებელი დახმარების ბრიგადის მიერ პაციენტი 8 თებერვალს გადაყვანილ იქნა მაგნიტორეზონანსული ტომოგრაფიის ჩასატარებლად ლვოვის რეგიონულ კლინიკურ საავადმყოფოში. კვლევის ჩატარებისას პაციენტმა დაკარგა გონება (განვითარდა კომა).

მრტ კვლევის შედეგები: ნათხემის ორივე ნახევარსფეროში, პარენქიმაში, უმეტესად მარცხნივ, კვდის წილებში ბილატერალურად, ასევე ქერქქვეშა მიდამოში მარჯვნივ ვიზუალიზებულ იქნა მომატებული მრ-სიგნალის ინტენსივობა T2/FLAIR შეზღუდული დიფუზიონი DWI-ზე, მკვეთრი კონტურების გარეშე, ზომით 5-40 მმ. შუბლის წილში მარჯვნივ სუპრავენტრიკულურად ვიზუალიზირდა სოლიტარული ჰიპერინტენსიური გლიომური კერა T2/FLAIR-ზე, ზომით 7 მმ. ტვინის სტრუქტურების შერევა შუა ხაზზე არ აღინიშნებოდა. პარაკუსთაშუა სისტემა არ არის დილატირებული, გვერდითი პარაკუსები სიმეტრიული. თავის ტვინის ცისტერნები არ არის გაფართოებული და დეფორმირებული. სუბარაქნოიდალური კონვექსიტალური სივრცეები თავისუფალი, უმნიშვნელოდ გაფართოებული მთელს სიგრძეზე.

მრტ-ანგიოგრაფიის შედეგები: ვილიზის წრე არ არის ჩაკეტილი. მრ-სიგნალის გამოხატული შესუსტება ტვინის ორივე უკანა არტერიაში სიგნალის თითქმის სრული დაკარგვით მის შუა და დისტალურ სეგმენტებში. მარჯვენა ხერხემლის არტერიის დიამეტრი შემცირებული იქნა მხოლოდ ტვინის ღეროს ტოტებს. ძირითადი არტერია ყალიბდება მარცხენა ხერხემლის არტერიისაგან. წინა, შუა ტვინის არტერიის ვიზუალიზაცია შენარჩუნებულია. შიგნითა საძილე არტერიები მხედველობის არეში თავისებურებების გარეშე. ანევრიზმა, სისხლძარღვოვანი მალფორმაცია არ გამოვლენილა. ავადმყოფი მოთავსდა ლვოვის რეგიონული კლინიკური საავადმყოფოს რენანიმაციისა და ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში კომატოზურ მდგომარეობაში.



სურ 1. პაციენტის მრტ

ან 130/70 მმ.ვწყ.სვ. ორივე მკლავზე, პულსი 64 და-რტემა/წთ, რიტმული, გშს 22/წთ, SaO2 92%.

ნევროლოგის მიერ დათვალეირების შედეგი: გუგები D>S. ფოტორეაქცია Фотореакции დუნე. ტკივილის გამღიზიანებელზე რეაგირებს კიდურების მოძრაობით. მესოვანი და პერიოსტალური რეფლექსები ზედა და ქვედა კიდურებზე, S>D. მენინგეალური ნიშნები: კერ-ნინგის სიმპტომი ორივე მხარეს, S> D. კეფის კუნთების რიგიდულობა + 3-4 სმ.

დაისვა დიაგნოზი:

აპ, III სტადია, II ხარისხი, 4 რისკი. ვერტებრობაზილურ აუზში თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის მწვავე მოშ-ლა, იშემიური ტიპის. თავის ტვინის ინფარქტი ნათხე-მის მარჯვენა და მარცხენა ნახევარსფეროში, კეფის ნი-ლეებში ორივე მხარეს ჰემორაგიული ტრანსფორმაცია, გართულებული თავის ტვინის შეშუპებით. ტვინოვანი კომა III ხარ. ვიტალური ფუნქციების მოშლა.

ორმხრივი შეგუბებითი ბრონქოპნევმონია ქვემო წი-ლებში.

ორივე თვალის ბადურის ჰიპერტონული ანგიოპათია, მწვავე ორმხრივი კატარული შუა ოტიტი.

დანყებულ იქნა ინტენსიური თერაპია დიაგნოზის შე-საბამისად, თუმცა 8 თებერვალს 23:00-დან იმატა სუნთქვის მწვავე უკმარისობამ (გშს - 96 დარტემა/წთ, სუნთქვის სისხიერ - /წთ, SaO2 90%, სუნთქვის აქტში მონაწილეობს გულმკერდის დამატებითი კუნთები), ავადმყოფი გადაყვანილ იქნა ფილტვების ხელოვნურ ვენტილაციამ (ფხვ), თუმცა 9 თებერვალს 13:00 და-დგა ავადმყოფის სიკვდილი.

აუტოფსიის შედეგები:

ფილტვები: განაკვეთზე ქსოვილი ერთგვაროვანია, სის-ხლსავსე, მოჭერისას გამოიყოფა დიდი რაოდენობით ქაფიანი სითხე. ბრონქების კედელი რამდენადმე გასქე-ლებულია, სანათურიდან შიგთავსი არ გამოიყოფა.

გულის ზომები გადიდებულია, მასა 490გ. მარცხენა პარკუჭის კედლის სისქე - 20მმ, მიოკარდიუმი შემაე-რთებელი ქსოვილის ნაცრისფერი შრეებით, მონითა-ლო-მოყავისფრო. მარცხენა პარკუჭის წინა კედელზე მოთეთრო ნაწიბური. კორონარული არტერიები: სანა-თური თავისუფალი, კედელი გასქელებული მოყვითა-ლო-მოთეთრო და კალციფიცირებული ბალთების ხარ-ჯზე სისხლძარღვის სანათურის შევიწროებით: მარჯვენა კორონარული არტერია 25%-ით, მარცხენა კორონა-რული არტერია - 25%-ით, მარცხენა წინა დაღმავალი არტერია - 90%, შემომხვევი არტერია - 50%.

აორტა: ბალთების ზომიერი რაოდენობა, უპირატესად მუცლის ნაწილში.

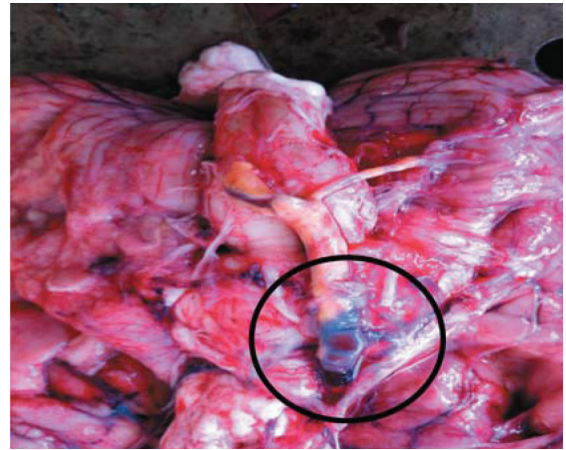
ღვიძლი: თიხისფერი ელფერით და წვრილმარცვლო-ვანი სურათით, სისხლძარღვთა სანათური თავისუფა-ლია. ნაღვლის ბუბტი ცილინდრული, კედელი 4მმ, ლორწოვანი გარსი ხავერდისფერი, შიგთავსი - სქელი ნაღველი და სხვადასხვა ზომის (1-2 სმ) მრავალრი-ცხოვანი კონკრემენტები.

კუჭქვეშა ჭირკვალი: კეროვანი ლიპომატოზი.

თირკმლები: ზომები რამდენადმე შემცირებული, კაფ-სულა ძნელად სცილდება. ორგანოს ზედაპირი წვრი-ლმარცვლოვანი, ქსოვილი შეგუბებული-ციანოზური ფერის.

თავისა და ქალას ძვლების რბილი საფარველი ხილუ-ლი პათოლოგიური ცვლილებებისა და დაზიანების გა-რეშე.

თავის ტვინი (სურ.2): რბილი გარსები თხელი, ვენოზუ-რი ჰიპერემიით. თავის ტვინის ქსოვილი ნოტიო. ტვინის ფუძის არტერიები: მარჯვენა ხერხემლის არტერიის დი-



სურ 2. ბაზილარული არტერიის ათეროთრომბოზი (პაციენტის მაკროპრეპარატი)

ამეტრი 2მმ მთელს სიგრძეზე, მარცხენა - 5მმ ბალთებით სტენოზირებული და თრომბოზით დახშული. ბალთები ძირი-თადი არტერიის ბიფურკაციის მიდამოში, ტვინის უკანა, შუა და შიგნითა არტერიების კედლებზე. თავის ტვინის ნა-ხევასფეროები განაკვეთზე დიაპედმური ჰემორაგიებით, განაკვეთის ზედაპირიდან ჟონავს გამჭვირვალე სითხე. ტვინის პარკუჭები ზომიერად დილატირებულია. კეფის წილები, საფეთქლის ქვემო ხვეულები, ნათხემი და ტვი-ნის ღეროს ნაწილი ნეკროზული, ფაშარი კონსისტენციის. ჰისტოლოგიური კვლევების შედეგები:

გული: ჰიპერტროფირებული კარდიომიოციტები, წვრილკეროვანი სკლეროზი.

ფილტვები: ალვეოლების სანათურებში შეშუპებითი სითხე, სისხლჩაქცევები. ბრონქების კედლის ზომიერი ლიმფოიდური ინფილტრაცია ცალ მხარეს, ჩირქოვანი პნევმონიის წვრილი კერები ორმხრივად.

ღვიძლი: ჰეპატოციტების კეროვანი ცხიმოვანი დის-ტროფია.

კუჭქვეშა ჭირკვალი: არტერიოლების ჰიალინოზი.

თირკმლები: ცალკეული გლომერულების სკლეროზი და ჰიალინოზი, ინტერსტიციის, არტერიების სკლერო-ზი, არტერიოლების ჰიალინოზი.

თავის ტვინი (კეფისა და საფეთქლის წილები, ნათხემი, ტვინის ღერო): ხშირი ნეკროზი, წვრილი სისხლჩაქცე-ვები, გამოხატული პერივასკულური და პერიცელულუ-რი შეშუპება, სკლეროზი და არტერიოლების ჰიალი-ნოზი. გარსები: სისხლსავსე, წვრილი ჰემორაგიები, შეშუპება, ლოკალური პლიმორფულუჯრედოვანი ინ-ფილტრაცია. ძირითადი არტერია: მასტენოზირებული ათეროსკლეროზული ბალთა. საძილე არტერიები: ექ-სცენტრული ფიბროზულ-ათერომატოზული ბალთები. პათოლოგანატომიური დიაგნოზი:

ნათხემის ნახევარსფეროს, კეფის წილების, საფეთ-ქლის ქვემო ხვეულების, ტვინის ღეროს იშემიური ინ-ფარქტი. ცერებრული ათეროსკლეროზი (3 ხარისხი, IV стадия, 50%) ძირითადი არტერიის თრომბოზი. თავის ტვინის შეშუპება.

არტერიული ჰიპერტენზია: მარცხენა პარკუჭის მიოკა-რდიუმის ჰიპერტროფია, თავის ტვინის, თირკმლების, კუჭქვეშა ჭირკვლის არტერიოლოჰიალინოზი.

მარჯვენა ხერხემლის არტერიის ჰიპოპლაზია.

ფხვ (08.02.2017, 23.30-დან). წვრილკეროვანი ორ-მხრივი ჩირქოვანი პნევმონია.

პოსტინფარქტული (მარცხენა პარკუჭის წინა კედლის) და წვრილკეროვანი კარდიოსკლეროზი. კორონარული სის-

ხლადრღვების ათეროსკლეროზი (3 ხარისხი, IV სტადია, მარცხენა წინა დაღმავალი არტერიის სტენოზი 90%). აორტის ათეროსკლეროზი (2 ხარისხი, IV სტადია). ქრონიკული კატარული ბრონქიტი. ქოლელითიაზი.

არტერიული ჰიპერტენზიის დროს თავის ტვინის სუბკლინიკური დაზიანება აღინიშნება ავადმყოფთა 44%-ში, რაც დაახლოებით ორჯერ აღემატება გულისა და თირკმლების, როგორც სამიზნე ორგანოების დაზიანებას. ბოლო პერიოდში გამოიყენება ტერმინი: „ტვინის მცირე სისხლძარღვების დაავადება (ტმსდ)“, რომლის ქვეშაც მოიაზრება თავის ტვინის მცირე არტერიებში, არტერიოლებში, ვენებსა და კაპილარებში მიმდინარე პათოლოგიური პროცესების ერთობლიობა. ტმსდ კლინიკური გამოვლინება მოიცავს ინსულტის დასაწყისისათვის ტიპური სიმპტომებისა და ნიშნების ფართო სპექტრს, ნევროლოგიური დეფიციტი, ზომიერიდან პროგრესირებად კოგნიტიურ დარღვევებამდე, დემენცია, დეპრესია და ფიზიკური უკმარისობა. აღნიშნული დამატებით კლინიკური მდგომარეობები ცვლის ძირითადი დაავადების მიმდინარეობას და ნეგატიურ გავლენას ახდენს პაციენტისა და მისი ნათესავების ცხოვრების ხარისხზე, აძნელებს თანხლები დაავადებების მკურნალობას და რეაბილიტაციური ღონისძიებების ჩატარებას. თავის ტვინის მდგომარეობის შეფასება ასეთ შემთხვევაში ძალზედ მნიშვნელოვანია ძირითადი დაავადების მკურნალობის ეფექტურობის განსაზღვრის მიზნით და თერაპიული ტაქტიკის შესარჩევად [2].

ჯანმრთელ ადამიანში თავის ტვინის სისხლმომარაგებას, რომლის მასაც შეადგენს დაახლოებით მთლიანი სხეულის მასის 2%-ს, ხმარდება მორიცკულირე სისხლის 20% [3]. თავის ტვინი, როგორც ყველაზე მეტი ენერჯის საჭიროების მქონე ორგანო, მოსვენების მდგომარეობაში ორგანიზმის მთლიანი ენერჯის დაახლოებით 20-22%-ს მოიხმარს, ხოლო დატვირთვისას იზრდება 30-33%-მდე [4]. ის იღებს სისხლს ორი წყვილი სისხლძარღვოვანი აუზიდან - შიგნითა საძილე და ხერხემლის არტერიები, რომელთა საბოლოო ტოტების შეერთება ქმნის ვილიზიის წრეს რაც უზრუნველყოფს სისხლის ნაკადის კომპენსაციას ერთერთი მათგანის დაზიანების შემთხვევაში. ხერხემლის არტერია სისხლით ამარაგებს ქალას უკანა ფოსოს სტრუქტურებს (ნათხემი, მოგრძო ტვინი, თავის ტვინის ნახევასფეროს კეფის წილი). ხერხემლის არტერიის მეშვეობით სისხლის მომარაგების დარღვევა ვლინდება განსაზღვრული ნევროლოგიური დეფიციტით, გამოხატულების სხვადასხვა ხარისხით. მარჯვენა ხერხემლის არტერიის ჰიპოპლაზია (თანდაყოლილი განუვითარებლობა, დიამეტრის შევიწროება) უფრო მეტადაა გავრცელებული მოსახლეობაში, ვიდრე მარცხენა არტერიის.

ხერხემლის არტერიის სისხლძარღვოვანი ანომალიების განვითარება შესაძლოა გამოიწვიოს გარემომცველი სამყაროს ეტიოლოგიურმა ფაქტორების ზემოქმედებამ ნაყოფზე საშვილოსნოსშიდა განვითარების ეტაპზე: მაიონებელი და მაღალი სიხშირის ელექტრომაგნიტური გამოსხივება და რადიაცია, ვირუსულ-ბაქტერიული ინფექციები, ტოქსიკური ნივთიერებები და ქიმიკატები, ზოგიერთი სამკურნალწამლო პრეპარატები, მაკვნი ჩვევები, ტრავმები ორსულობის პერიოდში და ა.შ. დიდი მნიშვნელობა აქვს ხერხემლის არტერიის ჰიპოპლაზიის განვითარებაში მემკვიდრულ ფაქტორს - პათოლოგია ხშირად აღინიშნება ნათესავებში, განსაკუთრებით პირველი ხაზის შემთხვევაში.

ძალიან ხშირად ჰიპოპლაზია კლინიკურად ვლინდება ბავშვებში. პაციენტის ზრდასთან ერთად ხერხემლის

არტერიის კლინიკური სურათი შესაძლოა უფრო გამოხატული გახდეს. ეს დაკავშირებულია ასაკობრივ ცვლილებებთან სისხლძარღვებში და თანხლები პათოლოგიების განვითარებაზე, რომელმაც შეიძლება გავლენა მოახდინოს:

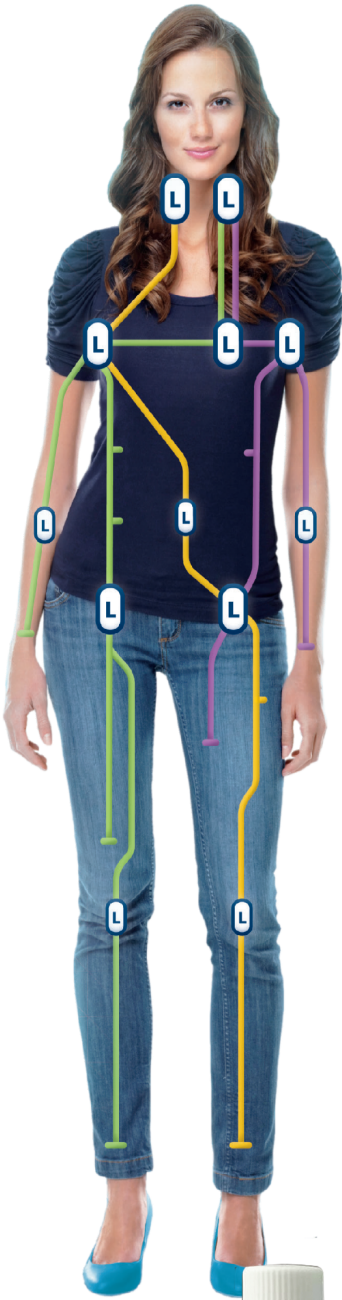
- გარედან - ხერხემლის არტერიის კომპრესია ხერხემლის კისრის მიდამოს ოსტეოქონდროზის დროს (პაციენტი K. რენტგენოლოგიურად დიაგნოსტირებული იყო 10 წლის წინ). ოსტეოფიტებით, სპონდილოლისთემი, ხერხემლის არხის დეფორმაცია, ხერხემლის კისრის ნაწილის ტრავმები;
- შიგნიდან - ათეროსკლეროზისა და თრომბოზის განვითარების შედეგად.

ათეროსკლეროზმა შესაძლოა დააზიანოს როგორც თვითონ ხერხემლის არტერია, კიდევ უფრო შეავიწროვოს მისი სანათური, ასევე მისი კოლატერალები, ამასთან გააუარესოს თავის ტვინის შესაბამისი უბნების, ისედაც არასრულფასოვანი სისხლისმიმოქცევა. სისხლისმიმოქცევის დარღვევის შემთხვევაში განსაზღვრულ სისხლძარღვოვან აუზში ვითარდება კომპენსატორული მექანიზმები, მიმართული სისხლის ნაკადის გაზრდისაკენ შესაბამის ორგანოებსა და სისტემებთან (კოლატერალები, ანასტომოზები და ა.შ). არტერიული წნევის მატება ასეთ შემთხვევაში შესაძლოა ნაწილობრივ განვიხილოთ, როგორც კომპენსატორული რეაქცია, რომელიც უზრუნველყოფს უფრო მეტი სისხლის მიწოდებას შევიწროებული სისხლძარღვის მეშვეობით. მარჯვენა ხერხემლის არტერიის ჰიპოპლაზიის სიმპტომები დროებითი, ინტერმისიული ხასიათისაა, პერიოდულად მწვავდება დატვირთვის შემთხვევაში და თავის მდებარეობის მკვეთრი ცვლილებისას. ამგვარი მიმდინარეობა სხვა დაავადებებით (ვენეტოსისხლძარღვოვანი დისტონია, დისცირუკულაციური ენცეფალოპათია და ა.შ) ნიღბავს ნადვილ პრობლემას. არტერიული ჰიპერტენზიის არსებობა განაპირობებს სისხლძარღვებს ათეროსკლეროზის განვითარებას, რომელიც თავის მხრივ, კიდევ უფრო აუარესებს ტვინის სისხლისმიმოქცევას.

მარჯვენა ხერხემლის არტერიის ანომალიის მიზეზის დადგენა ავადმყოფთან შეუძლებელია: მშობლები უკვე გარდაცვლილები არიან. მსგავსი კლინიკური გამოვლინება არ აღნიშნულა მისი ორი შვილისა და დების შემთხვევაში. თუმცა ნათესავებში ამგვარი პათოლოგიის არსებობის ალბათობის გათვალისწინებით, მიეცათ თავისა და კისრის სისხლძარღვების სონოგრაფიული კვლევის ჩატარების რეკომენდაცია, სკრინინგის სახით, ხოლო აუცილებლობის შემთხვევაში - მრტ. ეს უკანასკნელი საშუალებას იძლევა მოხდეს არტერიების ვიზუალიზაცია და დადგინდეს მორფოლოგიის დიაგნოზი. ხერხემლის არტერიის ჰიპოპლაზიის დიაგნოსტიკურ კრიტერიუმებს წარმოადგენს მისი სანათურის შევიწროება 2 მმ-მდე (ნორმალური დიამეტრი - 3,6-3,8 მმ). მოცემულ შემთხვევაში უჩვეულოა ის ფაქტი, რომ პათოლოგანატომიური კვლევისას აღმოჩენილი ნაწიბუროვანი ცვლილებები მარცხენა პარაკუსის წინა კედლის მიდამოში არ გამოვლენილა ეკგ კვლევით, პათოლოგიური Q კბილის, QR ან R კბილის ამპლიტუდის დაქვეითებით გულმკვრის განხრებში; ეკგ-მონაცემების მიხედვით არ აღინიშნებოდა ჰიპო- და აკინეზიის ზონები. ასევე არ იყო მონაცემები სტენოკარდიული ხასიათის ტკივილის თაობაზე.

ლიტერატურის ჩამონათვალი ინახება რედაქციაში (4 წყარო)

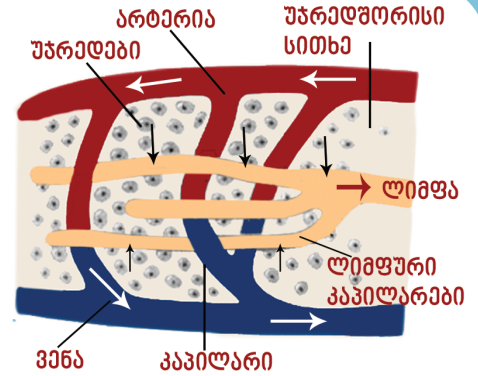
ლიმფოლოგოტი



ჩვენება

- სხვადასხვა გენეზის ინტოქსიკაცია
- ლიმფოსტაზი, ლიმფადენოპათია, მეზოადენიტი, ლიმფატიზმი
- იშულოდენიტიური მდგომარეობა
- ალერგიული ექსუდაციური დიათეზი
- ლიმფატური შეშუპება (პოსტრავმული, პოსტოპერაციული, პოსტმასტექტომია)
- ქრონიკული ტონილიტი, ტონილების და ადენოიდების ჰიპერტროფია
- ღიაბაბური პოლინეიტრია (პარინეფრალური შეშუპება)
- თირკმლისმიერი და გულისმიერი შეშუპება
- ავთვისებიანი და კეთილთვისებიანი წარმონაქმნები (კომპლექსურ თერაპიაში)
- ნებისმიერი გენეზის დაავადებების შემდგომი რეაბილიტაცია

მოქმედება



- აუმჯობესებს უბრალო სითხის სივრციდან ტოქსინების გამოსვლას
- აუმჯობესებს მატრიქსის საბრუნავო ფუნქციას
- აუმჯობესებს ლიმფური სისტემის ბარიერულ ფუნქციას
- არაგულირებს ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციას (ჰიპოთირეოზისას)
- აუმჯობესებს მკურნალობის ეფექტს



გამოყენებისას გაეცანით ინსტრუქციას, გვერდითი მოვლენების შესახებ დეტალური ინფორმაციის მისაღებად მიმართეთ ექიმს დამატებითი ინფორმაციისთვის მიმართეთ კომპანია Heel -ის ექსკლუზიურ წარმომადგენელს საქართველოში შპს "ბიომედიკას".
 ტელ/ფაქსი +995 32 215 91 15
 nfo@heel.ge
 www.heel.ge

CoPlavix
Clopidogrel 75mg/Aspirin 100mg

კოპლავიქსი

კლოპიდოგრელი 75 მგ/ასეზილსალიცილის მჟავა 100 მგ

1 ტაბლეტი
დღეში
წელი

SACAW.ACC.16.11.0395

SANOFI  **სანოფი**

გამოყენებისას გაეცანით ინსტრუქციას, გვერდითი მოვლენების შესახებ დეტალური ინფორმაციის მისაღებად მიმართეთ ექიმს.