



Therapia

საქართველო

ISSN 2346-8211

• ჟურნალი გამოდის 2015 წლიდან

• 4 ნომერი წელიწადში

N4 (17) 2019

● **ბტკიზაბითი მედიცინა**

პერორალური ანტიჰიპერტენზიული სქემები (გვიანი მოქმედების ნიფედინი, ლაბეტალოლი, და მეთილდოფა) ორსულობისას მძიმე ჰიპერტენზიის მართვისთვის: ღია ეტიკეტისანი, რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევა

გრძელვადიანი კავშირი 20 წლის მანძილზე D ვიტამინის მიღებასა და ჰიპერტენზიის პრეპარატების მიღებას შორის მოგვიანებით: კვლევა CARDIA

ადალიმუმაბით მკურნალობის ეფექტები სისხლში ლიპიდების დონეებსა და ათეროსკლეროზზე, რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებში

ურსოდეოქსიქოლის მჟავა პლაცებოს წინააღმდეგ, ორსულობის დროს ინტრაჰეპატური ქოლესტაზის მქონე ქალებში (PITCHES): რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევა

● **ბიორეგულაციური თერაპია**

ბიორეგულაციური მიდგომა მრვი-ისა და გრიპის გართულებების კომპლექსური თერაპიისადმი

● **დიფერენციალური დიაგნოზი**

ქრონიკული დიარეის დიფერენციალური დიაგნოსტიკა აივ-ინფექციის მქონე ავადმყოფებში

გავრცელებული და ადგილობრივი შეშუპების დიფერენციალური დიაგნოსტიკა

● **პროტოკოლები და გაიდლაინები**

AGA-ის კლინიკური პრაქტიკის გაიდლაინები ფუნქციონალური დიარეისა და უპირატესად დიარეით მიმდინარე გაღიზიანებული ნაწლავის სინდრომის ლაბორატორიული შემოწმებისთვის ზრდასრულებში (IBS-D)

Amaryl[®] M
glimepiride/metformin

ამარილი მ
გლიმეპირიდი/მეტფორმინი

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



SACAW.GLME.19.03.0063

ძალა ერთობაშია

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

SANOFI
სანოფი 

მტკიცებითი მედიცინა

- 3 პერორალური ანტიჰიპერტენზიული სქემები (გვიანი მოქმედების ნიფედინი, ლაბეტალოლი, და მეთილდოფა) ორსულობისას მძიმე ჰიპერტენზიის მართვისთვის: ღია ეტიკეტისანი, რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევა
თომას ისტერლინგი, სუშიტა მუნდლი, ჰილარი ბრეკენი, სიმა პარვეკარი, სულაბა მული, ლაურა ა. მაგი, პიტერ ვონ დადელსენი, ტარა შოხეტი, ბევერლი ვინიკოფი
Thomas Easterling, Shuchita Mundle, Hillary Bracken, Seema Parvekar, Sulabha Mool, Laura A Magee, Peter von Dadelszen, Tara Shochet, Beverly Winikoff
- 18 გრძელვადიანი კავშირი 20 წლის მანძილზე D ვიტამინის მიღებასა და ჰიპერტენზიის პრეპარატების მიღებას შორის მოგვიანებით: კვლევა CARDIA
კევინ მ. რაისი, კრის ჯილეთი, სინთია ბ. ჯონსი, ერიკ რ. ბლოუი
Kevin M Rice, Chris Gillette, Cynthia B Jones, Eric R Blough

ბიორეგულაციური მედიცინა

- 22 ბიორეგულაციური მიდგომა მრვი-ისა და გრიპის გართულებების კომპლექსური თერაპიისადმი ბესიკ შამუგია, ს. პოპოვიჩი
B. Shamugii, S. Popovich

მტკიცებითი მედიცინა

- 25 ადალიმუმაბით მკურნალობის ეფექტები სისხლში ლიპიდების დონეებსა და ათეროსკლეროზზე, რევმატიკული ართრიტის მქონე პაციენტებში
ულფ ბერგსტრომი, სტეფან იოვინგი, ჯეკერ პერსონი, ლენარტ ტ.ჰ. იაკობსონი, კარლ ტურესონი
Ulf Bergström, Stefan Jovinge, Jerker Persson, Lennart T.H. Jacobsson, Carl Turesson

დიფერენციალური დიაგნოზი

- 32 ქრონიკული დიარეის დიფერენციალური დიაგნოსტიკა აივ-ინფექციის მქონე ავადმყოფებში
ი. ევსტიგნევი
I. Evstigneev

მტკიცებითი მედიცინა

- 37 უროდეოქსიქოლის მჟავა პლაცებოს წინააღმდეგ, ორსულობის დროს ინტრაპეპატური ქოლესტაზის მქონე ქალებში (PITCHES): რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევა
ლუსი ს. ჩაპელი, ჯენიფერ ლ. ბელი, ენ სმიტი, ლუიზ ლინსელი, ედმუნდ იუსჯაკი, პიტერ ჰ. დიქსონი, ჯენი ჩამბერსი, რეიჩელ პანთერი, ჯონ დორლინგი, კეთრინ ვილიამსონი, ჯიმ ჯ. თორნტონი
Lucy C Chappell, Jennifer L Bell, Anne Smith, Louise Linsell, Edmund Juszcak, Peter H Dixon, Jenny Chambers, Rachael Hunter, Jon Dorling, Catherine Williamson, Jim G Thornton

დიფერენციალური დიაგნოზი

- 52 გაზრცელებული და ადგილობრივი შეშუპების დიფერენციალური დიაგნოსტიკა
ლ. კონოპლიოვა
L. Konopliova

პროტოკოლები და გაიდლაინები

- 61 AGA-ის კლინიკური პრაქტიკის გაიდლაინები ფუნქციონალური დიარეისა და უპირატესად დიარეით მიმდინარე გაღიზიანებული ნაწლავის სინდრომის ლაბორატორიული შემონშებისთვის მრდასრულეებში (IBS-D)
ვალტერ სმული, კორინა ფალკ-იტიერი, ალონსო კარასკო-ლაბრა, საჩინ ვანი, ლიუბოვ ლიტვინი, ინგვე ფალკ-იტიერი
Walter Smalley, Corinna Falck-Ytter, Alonso Carrasco-Labra, Sachin Wani, Lyubov Lytvyn, Yngve Falck-Ytter

სარედაქციო კოლეგია

დამფუძნებელი
ბესიკ შამუგია

საპატიო რედაქტორი
დიმიტრი ხუნდაძე

პასუხისმგებელი
რედაქტორი
ემილ ავდალიანი

დიზაინერი
გიორგი ინაშვილი

მთარგმნელი
ანა ჟულიანა

სტამბა
„რეზონი“

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

ალადაშვილი ალექსანდრე
(თბილისი, საქართველო)

ბეზარაშვილი ბაია
(თბილისი, საქართველო)

განკოვა-დუგანი ირინა
(მინსკი, ბელორუსია)

გორგილაძე ლევან
(ბათუმი, საქართველო)

გუბსკა ელენა
(კიევი, უკრაინა)

დაზახველიძე მარინა
(თბილისი, საქართველო)

დოლჟენკო მარინა
(კიევი, უკრაინა)

ვაშაკიძე ელზა
(თბილისი, საქართველო)

ვაჭარაძე კახა
(თბილისი, საქართველო)

ზუპანცი იგორი
(ხარკოვი, უკრაინა)

თავართქილაძე ალექსანდრე
(თბილისი, საქართველო)

ინაშვილი 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)

კვიციანი მარინა
(თბილისი, საქართველო)

კუშნეროვი ალექსანდრე
(მინსკი, ბელორუსია)

ლობჯანიძე გიო
(თბილისი, საქართველო)

ლომინაძე ზაზა
(ქუთაისი, საქართველო)

ლომიძე ლიკა
(თბილისი, საქართველო)

მაისაია კონსტანტინე
(თბილისი, საქართველო)

მალდერი კრისტიან
(ამსტერდამი, ნიდერლანდები)

მანაგაძე ლაური
(თბილისი, საქართველო)

მარდალაშვილი კონსტანტინე
(თბილისი, საქართველო)

მელია ანზორ
(თბილისი, საქართველო)

მეტრეველი დავით
(თბილისი, საქართველო)

მიქელაძე თემურ
(თბილისი, საქართველო)

მოროზი გალინა
(კიევი, უკრაინა)

ნარსია ნუგზარ
(თბილისი, საქართველო)

ნემსაძე ქეთევან
(თბილისი, საქართველო)

ოკუჯავა ნათელა
(თბილისი, საქართველო)

ჟორჟოლიანი ლია
(თბილისი, საქართველო)

რიკოვი სერგეი
(კიევი, უკრაინა)

რუმიანცევა გალინა
(მოსკოვი, რუსეთი)

სიდოროვა ლუდმილა
(კიევი, უკრაინა)

სიდოროვა ნატალია
(კიევი, უკრაინა)

სიმონია გაიანე
(თბილისი, საქართველო)

სმიტი ალტა
(ბადენ-ბადენი, გერმანია)

სოფროშაძე 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 რამაზ
(თბილისი, საქართველო)

ცინცაძე ნერიმან
(ბათუმი, საქართველო)

ძიძიგური ნანა
(ქუთაისი, საქართველო)

ჭელიძე კახაბერ
(თბილისი, საქართველო)

ხერხეულიძე მაია
(თბილისი, საქართველო)

ხოჭავა მანანა
(თბილისი, საქართველო)

ჯავახიძე მალვინა
(თბილისი, საქართველო)

ჯანაშია ჯონი
(თბილისი, საქართველო)

ჯაფარიძე შოთა
(თბილისი, საქართველო)

ჯაში რუსუდან
(ბათუმი, საქართველო)

პერორალური ანტიჰიპერტენზიული სქემები (გვიანი მოქმედების ნიფედინი, ლაბეტალოლი, და მეთილდოფა) ორსულობისას მძიმე ჰიპერტენზიის მართვისთვის: ღია ეტიკეტისანი, რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევა

თომას ისტერლინგი, სუჩიტა მუნდლი, ჰილარი ბრეკენი, სიმა პარვეკარი, სულაბა მული, ლაურა ა. მაგი, პიტერ ვონ დადელსენი, ტარა შოხეტი, ბევერლი ვინიკოფი

Thomas Easterling, Shuchita Mundle, Hillary Bracken, Seema Parvekar, Sulabha Mool, Laura A Magee, Peter von Dadelszen, Tara Shochet, Beverly Winikoff

შეჯამება

მიმოხილვა ჰიპერტენზია ორსულობაში ყველაზე გავრცელებული სამედიცინო აშლილობაა, რომელიც ართულებს ათიდან ერთ ორსულობას. მძიმედ მომატებული სისხლის წნევის მკურნალობა ფართოდა რეკომენდებული, რათა მოხდეს დედათა გართულებების რისკის შემცირება. მწვავე მძიმე ჰიპერტენზიის მკურნალობის სქემები, როგორც წესი, მოიცავს ინტრავენურ პრეპარატებს. მიუხედავად ეფექტურობისა, ეს პრეპარატები საჭიროებენ ვენურ წვდომას დაა ნაყოფის ყურადღებით მონიტორინგს, და შეიძლება არ იყოს განხორციელებადი დაკავებულ ან ნაკლები რესურსების მქონე გარემოში. ამგვარად, ჩვენი მიზანი იყო პერორალური პრეპარატების ეფექტურობისა და უსაფრთხოების, ლაბეტალოლის, გვიანი მოქმედების ნიფედინის, და მეთილდოფას შედარება, ორსულობისას მძიმე ჰიპერტენზიის მართვისთვის.

მეთოდები ამ მულტიცენტრულ, პარალელურ ჯგუფებში მიმდინარე, ღია ეტიკეტისანი, რანდომიზებულ კონტროლირებად კვლევაში, ჩვენ შევადარეთ ეს პერორალური ანტიჰიპერტენზიული საშუალებებში ნაგურის, ინდოეთის ორ საჯარო ჰოსპიტალში. ორსული ქალები კვლევაში დაიშვებოდნენ, თუკი მათი ასაკი მინიმუმ 18 წელი იყო; ისინი ორსულად იყვნენ ნაყოფებზე, რომლებმაც მიაღწიეს მინიმუმ 28 კვირის გესტაციურ ვადას; ისინი საჭიროებდნენ სისხლის წნევის ფარმაკოლოგიურ კონტროლს, მძიმე ჰიპერტენზიის გამო (სისხლის სისტოლური წნევა ≥ 160 მმ.ვრცხ.სვ. ან სისხლის დიასტოლური წნევა ≥ 110 მმ.ვრცხ.სვ.); და შეეძლოთ პერორალური პრეპარატების გადაყლაპვა. ქალებს მიეცათ რანდომული დანიშნულება, რათა მიეღოთ 10 მგ პერორალური ნიფედინი, 200 მგ პერორალური ლაბეტალოლი (საათობრივ, როდესაც ორივე შემთხვევაში, დოზის მომატება შესაძლებელი იყო, თუკი ჰიპერტენზიის შენარჩუნება ხდებოდა), ან 1000 მგ მეთილდოფა (ერთჯერადი დოზა, დოზის მომატების გარეშე). მონაწილეების, მკვლევარებისა და მოვლის პროვაიდერების შენიღბვა ჯგუფური ალოკაციისთვის არ იყო შესაძლებელი, საკვლევ ჯგუფებში დოზის მომატების განსხვავებული პროტოკოლების გამო. პირველადი გამოსავალი იყო სისხლის წნევის კონტროლი (განი-საზღვრებოდა, როგორც 120–150 მმ.ვრცხ.სვ. სისხლის სისტოლური წნევა ან 70–100 მმ.ვრცხ.სვ. სისხლის დიასტოლური წნევა) 6 სთ-ის მანძილზე, არასასურველი გამოსავლების გარეშე. ეს კვლევა რეგისტრირებულია ClinicalTrials.gov-ზე, ნომრით NCT01912677, და კლინიკური კვლევის რეესტრში, ინდოეთი, ნომრით ctri/2013/08/003866.

აღმოჩენები 2015 წლის 1-ელ აპრილსა და 2017 წლის 21 აგვისტოს შორის პერიოდში, ჩვენ მოვახდინეთ 2307 ქალის სკრინინგი, კვლევაში მათი ჩართვის მიზნით. გამოვრიცხეთ 1413 (61%) ქალი, რომლებიც არ შეესაბამებოდნენ, უარი თქვეს მონაწილეობაზე, ჰქონდათ საშიში ეკლამპსია, იყვნენ მშობიარობის აქტიურ ფაზაში, ან ჰქონდათ ამ ფაქტორების კომბინაცია. 11 (4%) ქალი ნიფედინის ჯგუფში, ათი (3%) ქალი ლაბეტალოლის ჯგუფში, და 11 (4%) ქალი მეთილდოფას ჯგუფში არ იყო დასაშვები მკურნალობისთვის (ვინაიდან მათ ჰქონდათ სისხლის წნევის გაზომვის მხოლოდ ერთი მაკვალიფიცირებული) ან შეწყვიტეს მკურნალობა (მშობიარობის ან სხვაგან გადაყვანის გამო). 894 (39%) ქალს მიეცა საკვლევ ჯგუფის რანდომული დანიშნულება და ჩაერთო მკურნალობის განხრახვის ანალიზში: 298 (33%) ნიფედინის მისაღებად განაწილებული ქალები, 295 (33%) ქალი განაწილდა ლაბეტალოლის მისაღებად, და 301 (33%) მეთილდოფას მისაღებად განაწილებული ქალები. პირველადი გამოსავალი მნიშვნელოვნად უფრო გავრცელებული იყო ნიფედინის ჯგუფში მყოფ ქალებში, მათთან შედარებით, ვინც მეთილდოფას ჯგუფში იყო (249 [84%] ქალი vs 230 [76%] ქალი; $p=0,03$). თუმცა, პირველადი გამოსავალი არ განსხვავებოდა ნიფედინისა და ლაბეტალოლის ჯგუფებს შორის (249 [84%] ქალი vs 228 [77%] ქალი; $p=0,05$), ან ლაბეტალოლისა და მეთილდოფას ჯგუფებს შორის ($p=0,80$). შვიდი სერიოზული არასასურველი მოვლენა (მშობიარობების %) მოხსენდა კვლევის მიმდინარეობის მანძილზე: ერთ (<1%) ქალს ლაბეტალოლის ჯგუფში ჰქონდა მუცლად ყოფნის პერიოდში პაროქსიზმი და ექვს (1%) ახალშობილს (ერთი [<1%] ახალშობილი ნიფედინის ჯგუფში, ორი [1%] ახალშობილი

ლაბეტალოლის ჯგუფში, და სამი [1%] ახალშობილი მეთილდოფას ჯგუფში) დაიბადნენ მკვდრები. არც ერთ მშობიარობას არ ჰქონდა ერთზე მეტი არასასურველი მოვლენა.

ინტერპრეტაცია ყველა პერორალური ანტიჰიპერტენზიული საშუალება ამცირებდა სისხლის წნევას საცნობარო დიაბოლომდე, ქალების უმრავლესობაში. როგორც ერთადერთი პრეპარატი, გვიანი მოქმედების ნიფედისინის გამოყენება იწვევდა პირველადი გამოსავლის თავიდან აცილების უფრო მაღალ სიხშირეს, ლაბეტალოლის ან მეთილდოფას გამოყენებასთან შედარებით. სამივე პერორალური პრეპარატი—მეთილდოფა, ნიფედისინი, და ლაბეტალოლი—წარმოადგენს მისაღებ საწყის ვარიანტს, მძიმე ჰიპერტენზიის მკურნალობისთვის, მცირე რესურსების მქონე დაწესებულებებში.

დაფინანსება PREEMPT (ბრიტანული კოლუმბიის უნივერსიტეტი, ვანკუვერი, BC, კანადა; Bill & Melinda Gates-ის ფონდის გრანტიორი).

საავტორო უფლებები © 2019 ავტორ(ებ)ი. გამოქვეყნდა Elsevier Ltd.-ის მიერ. ეს არის ღია წვდომის სტატია, CC BY 4.0 ლიცენზიის ფარგლებში.

შესავალი

ჰიპერტენზია ორსულობაში ყველაზე გავრცელებული სამედიცინო აშლილობაა, და ეს მდგომარეობა ართულებს ათიდან ერთ ორსულობას [1]. ორსულობისას ჰიპერტენზიული დარღვევები მოიცავს ქრონიკულ ჰიპერტენზიას (მაგ., გესტაციის 20 კვირამდე დიაგნოსტირებული ჰიპერტენზია), პრე-ეკლამფსიას და ეკლამფსიას, პრეეკლამფსიით დამძიმებულ ქრონიკულ ჰიპერტენზიას

(ქრონიკული ჰიპერტენზიის დიაგნოზი ორსულობის მიღმა ან გესტაციის 20 კვირამდე და ჰიპერტენზიის უცაბედი დამძიმება ან ენდორგანული ჩართვის მანიფესტაციები, როგორებიცაა ახალი ან მომატებული პროტეინურია, ღვიძლის ფერმენტების მომატებული დონე, თრომბოციტოპენია, ფილტვების შეშუპება, თირკმლის უკმარისობა, ან სიმპტომები, როგორებიცაა მძიმე თავის ტკივილი ან კივილი ზედა მარჯვენა კვადრანტში), და გესტაციური

კვლევის კონტექსტი

მტკიცებულება მოცემულ კვლევამდე ჩვენი კვლევის დიზაინის შექმნამდე, მოვახდინეთ ძებნა PubMed-სა და კოჰრეინის კლინიკური კვლევების მონაცემთა ბაზაში, საძიებო ტერმინებით “პერორალური ანტი-ჰიპერტენზიული საშუალება”, “ მძიმე ჰიპერტენზია ორსულობისას”, “ნიფედისინი”, “მეთილდოფა”, და “ლაბეტალოლი”. ჩვენ გამოვიყენეთ MeSH-ის ტერმინები და შესაბამისი ვარიაციები, რათა მოგვეძიებინა სტატიები 1980 წლის 1-ლი იანვრიდან 2013 წლის 31 ივლისამდე, ენობრივი შეზღუდვების გარეშე. ხარისხის კონტროლის შესაფასებლად, მოხდა კოჰრეინის სტანდარტული მეთოდების გამოყენება. 2014 წელს, ავტორებიდან ორმა (PvD, LAM) გამოაქვეყნდა რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევების სისტემური მიმოხილვა, რომლებიც ახასიათებდა მინიმუმ ერთ ჯგუფს, რომელთა მკურნალობაც ხდებოდა ერთი პერორალური ანტიჰიპერტენზიული პრეპარატით ორსულობაში და პოსტ-სამშობიარო პერიოდში, რათა მომხდარიყო სისხლის სისტოლური წნევის გაზომვების შემცირება, მინიმუმ, 160 მმ.ვრცხ. სვ.-ით, სისხლის დიასტოლური წნევის, მინიმუმ, 110 მმ.ვრცხ.სვ.-ით, ან ორივე. ამ სისტემურმა მიმოხილვამ განსაზღვრა ორსულობის 14 კვლევა. კვლევების უმრავლესობა ადარებდა პერორალური ან სუბლინგვალური ნიფედისინის კავსულებს სხვა პრეპარატთან, როგორც წესი, პარენტერალურ ჰიდრალაზინთან ან ლაბეტალოლთან. 2018 წლის ქსელური მეტა-ანალიზი გვატყობინებდა მსგავსი ეფექტურობის შესახებ ნიფედისინს, ინტრავენურ ჰიდრალაზინსა, და ინტრავენურ ლაბეტალოლს შორის, ორსულობისას მძიმე ჰიპერტენზიის მკურნალობაში. ვერ აღმოვაჩინეთ კვლევები, რომლებიც პირდაპირ ადარებდა სამ ყველაზე ფართოდ გამოყენებად პერორალურ ანტი-ჰიპერტენზიულ საშუალებას: ლაბეტალოლს, მეთილდოფასა, და ნიფედისინს. ორსულობის დროს სისხლის ძალიან მაღალი წნევის

მკურნალობისთვის საჭირო პრეპარატების კოჰრეინის მიმოხილვაში, ასევე ვერ ინახა საკმარისი მონაცემები, რათა მომხდარიყო კონკრეტული პრეპარატის რეკომენდირება და დაასკვნეს, რომ ანტიჰიპერტენზიული საშუალების არჩევა უნდა ყოფილიყო დამოკიდებული კლინიკოსის გამოცდილებაზე და პრეპარატის ცოდნაზე, ცნობილ არასასურველ ეფექტებსა, და ქალთა გამოცდილებებზე. ჯანმო რეკომენდაციას უწევს ანტიჰიპერტენზიული პრეპარატის გამოყენებას ორსულობისას მძიმე ჰიპერტენზიის მკურნალობისთვის, მაგრამ არ იძლევა რეკომენდაციას კონკრეტულ პერორალურ პრეპარატზე.

მოცემული კვლევის დამატებითი ღირებულება ჩვენი კვლევა პირდაპირ ადარებს სამ ყველაზე გამოყენებად პერორალურ ანტიჰიპერტენზიულ პრეპარატს, რომლებიც ჯანმოს მიერ რეკომენდებულია ორსულობისას მძიმე ჰიპერტენზიის მკურნალობისთვის: ნიფედისინი, ლაბეტალოლი, და მეთილდოფა. ჩვენი აღმოჩენები აჩვენებს, რომ მძიმე ჰიპერტენზიის მქონე ორსული ქალებისთვის, გვიანი მოქმედების პერორალური ნიფედისინი უფრო ეფექტური იყო, ვიდრე მეთილდოფა, სისხლის წნევის კონტროლის პირველადი გამოსავლის მიღწევისთვის, 6 სთ-ის მანძილზე არასასურველი მოვლენების გარეშე, როდესაც ხდებოდა დამატებითი პრეპარატების გამოყენება. გვიანი მოქმედების პერორალური ნიფედისინი და ლაბეტალოლი, როგორც ერთადერთი პრეპარატი, მნიშვნელოვნად მეტად ეფექტური იყო, ვიდრე მეთილდოფა. პირველადი გამოსავლის მიღწევის სიხშირე მაღალი, ხოლო დედათა არასასურველი მოვლენები დაბალი იყო სამივე სამკურნალო ჯგუფში. თუმცა, მეტი ახალშობილი, რომლებიც დაიბადნენ ნიფედისინის ჯგუფში განაწილებული ქალების მიერ, გადაყვანილ იქნა ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში, ძირითადად, primarily დაბადებისას დაბალი ან ძალიან დაბალი წონის გამო, ნიფედისინის ჯგუფში მყოფ დედებთან შედარებით.

ყველა ხელმისაწვდომი მტკიცებულების შედეგები ჩვენი კვლევა წარმოადგენს დამატებით ინფორმაციას მეთილდოფას და პერორალური პრეპარატების შედარებით ეფექტურობაზე, რომლებიც ფართოდ და ხელმისაწვდომი მრავალ დაწესებულებაში. შედეგები გვამცნობენ, რომ სამივე პერორალური პრეპარატი - მეთილდოფა, ნიფედიპინი, და ლაბეტალოლი—წარმოადგენს მისაღებ სანაყის ვარიანტს ორსულობისას მძიმე ჰიპერტენზიის მკურნალობისთვის, მცირე რესურსების მქონე დაწესებულებებში. ჩვენი აღმოჩენები წარმოადგენს მნიშვნელოვან სარწმუნოებას, მრავალ დაწესებულებაში ხელმისაწვდომი პრეპარატების გამოყენების შესახებ, განსაკუთრებით, პერორალური ანტიჰიპერტენზიული პრეპარატების მრავალფეროვნების ხელმისაწვდომობაზე, დაბალი და საშუალო შემოსავლების მქონე ქვეყნებში. ჩვენი აღმოჩენები ასევე წარმოადგენს სტრუქტურირებული მიდგომის დასაბუთებას პერორალური ანტიჰიპერტენზიული პრეპარატების გამოყენებაზე, სამედიცინო დაწესებულებების ფართო სპექტრში, რომლებშიც შესაძლებელია მკურნალობის გადადების შემცირება. ჩვენი

კვლევის შედეგები, ასევე, გვამცნობენ პერორალური ანტიჰიპერტენზიული პრეპარატების ხელმისაწვდომობისა და გამოყენების ზრდის საჭიროებას, მძიმე ჰიპერტენზიის მკურნალობისთვის. ჯანმომ, ორსულობისას მძიმე ჰიპერტენზიის მკურნალობისთვის, ესენციური პრეპარატების უახლეს ნუსხაში წარმოადგინა მხოლოდ ინტრავენური ჰიდრალაზინი და მეთილდოფა; ნიფედიპინი ჩართულია მხოლოდ დღენაკულთა მკურნალობისთვის. ჩვენს კვლევაში, მხოლოდ ერთმა პაციენტმა მიიღო დამატებითი მკურნალობა ინტრავენური პრეპარატით. მეთილდოფა, მოცემულ კვლევაში ყველაზე ნაკლებად ეფექტური პრეპარატი, შეიძლება ერთადერთი პრეპარატი იყოს, რომელიც ხელმისაწვდომის ზოგ დაწესებულებაში. ამ ახალი მტკიცებულების საფუძველზე, უნდა განხორციელდეს ძალისხმევა, რათა ნიფედიპინი ან ლაბეტალოლი ჩაერთოს ესენციური პრეპარატების ნუსხაში, ორსულობისას მძიმე ჰიპერტენზიის მკურნალობისთვის, განსაკუთრებით, მისი შემლუდული გამოყენების პირობებში, დღენაკულთა მკურნალობაში.

ჰიპერტენზია. ჰიპერტენზია ორსულობაში უკავშირდება არასასურველ მოვლენებს დედისა და ბავშვისთვის, ნაყოფი ზრდის შეზღუდვა, დღენაკული მშობიარობის, და დედათა, ნაყოფისა, და ნეონატალური ავადობისა და სიკვდილობის ჩათვლით [1]. ჯანმოს 2013 წლის საერთაშორისო ჰოსპიტალურმა გამოკითხვამ [2] დედათა და ნეონატალურ ჯანმრთელობაზე აღმოაჩინა პრე-ეკლამფიის ინციდენტობა 2,5% და ეკლამფიის ინციდენტობა 0,3%, 314 623 ქალში აზიიდან, აფრიკიდან და ლათინური ამერიკიდან. ორსულობისას ჰიპერტენზიული დარღვევები ქალებს ასევე აქვთ კარდიოვასკულარული რისკის ფაქტორების (ჰიპერტენზია, დიაბეტი ტიპი2, და სიმსუქნე), თირკმლის ქრონიკული დაავადების, ნაადრევი კარდიოვასკულარული დაავადების (კარდიალური, ცერებროვასკულარული, და პერიფერიული არტერიების), და კარდიოვასკულარული სიკვდილობის განვითარების მომატებული რისკი [3]. ორსულობისას მძიმე ჰიპერტენზია განისაზღვრება სისხლის სისტოლური წნევით, მინიმუმ, 160 მმ.ვრცხ.სვ. ან სისხლის დიასტოლური წნევა, მინიმუმ, 110 მმ.ვრცხ.სვ., და ამ კლინიკური ნიშნებიდან ნებისმიერი მიიჩნევა, როგორც სამედიცინო გადაუდებელი მდგომარეობა, როგორც დედის, ისე ნაყოფისთვის; რეკომენდებულია გადაუდებელი ანტიჰიპერტენზიული მკურნალობა [4-7]. მძიმე ჰიპერტენზიის მართვა უპირველესს მიმართულია კარდიოვასკულარული ან ცერებროვასკულარული მოვლენების რისკის შესამცირებლად. არ არსებობს კონსენსუსი იმ პრეპარატების შედარებით ეფექტურობასა და უსაფრთხოებაზე, რომლებიც განსაზღვრულია ორსულობისას მძიმე ჰიპერტენზიის სამკურნალოდ, და კოპრინის უახლეს მიმოხილვაში [7] არასაკმარისი რაოდენობის მონაცემებია ნანახი კონკრეტული პრეპარატის რეკომენდებისთვის, ასკვნის რა, რომ ანტიჰიპერტენზიული საშუალების არჩევისას უნდა მოხდეს ხელმძღვანელობა კლინიკოსის გამოცდილებითა და პრეპარატის ცნობით, ცნობილი არასასურველი ეფექტებითა, და ქალთა გამოცდილებებით.

კლინიკურ კვლევებში, როგორც წესი, ხდებოდა იმ პრეპარატების შეფასება, რომლებიც ინტრავენურადაა გამოყენებული (როგორებიცაა ჰიდრალაზინი ან ლაბეტალოლი) [8]. მიუხედავად იმისა, რომ ეს სქემები ეფექტურია სისხლის წნევის დასაწევად, ისინი საჭიროებენ ინტრავენურ წვდომას, აქვთ სისხლის წნევის სწრაფი დაწევის პოტენციალი და საჭიროებენ ნაყოფის ყურადღებით მონიტორინგს. თუმცადა, პერორალური პრეპარატები შეიძლება მიწოდებული იყოს ზოგიერთ ჯანდაცვის დაწესებულებაში, არ საჭიროებენ ცივად შენახვას, არ საჭიროებენ სპეციალურ აღჭურვილობასა და პერსონალს, რომელიც ინტრავენური პრეპარატის გამოყენებაშია მომზადებული და ხელმისაწვდომია დაბალი და საშუალო შემოსავლების მქონე ქვეყნებში [9]. სამ პერორალურ ანტიჰიპერტენზიულ პრეპარატს (ნიფედიპინი [კალციუმის არხების ბლოკატორი], ლაბეტალოლი [კომბინირებული α და β ბლოკატორი], და მეთილდოფა [CNS α-ის აგონისტი]) აქტიურად იყენებენ ორსულობაში და აჩვენებენ სამედიცინო გართულებების დაბალ ინციდენტობას. მოხდა პერორალური სქემების შეთავაზება და მხოლოდ მათი მცირე რაოდენობა იყო აღწერილი კლინიკურ პრაქტიკაში [10, 11]. ჩატარდა ორსულობისას მძიმე ჰიპერტენზიის პერორალური ანტიჰიპერტენზიული თერაპიის ხუთი კვლევა [12-16], ამ სამი პრეპარატის კვლევების ჩათვლით. მიუხედავად იმისა, რომ პერორალური პრეპარატი ოპტიმალური ჩანს, შენახვისა და გამოყენების თვალსაზრისით, არსებობს ორსულობისას მწვავე მძიმე ჰიპერტენზიის მართვისთვის ჯანმოს მიერ რეკომენდებული სამი პერორალური პრეპარატის მცირე რაოდენობით პირდაპირი შედარებები, მცირე რესურსების მქონე დაწესებულებებში გამოყენებისთვის. ამგვარად, ჩვენი მიზანი იყო პერორალური ლაბეტალოლის, გვიანი მოქმედების ნიფედიპინისა, და მეთილდოფას ეფექტურობისა და უსაფრთხოების შედარება, ორსულობისას მძიმე ჰიპერტენზიის მართვისთვის.

მეთოდები

კვლევის დიზაინი და მონაწილეები

ამ მულტიცენტრულ, პარალელურ ჯგუფებში მიმდინარე, ღია ეტიკეტის, რანდომიზებულ კონტროლირებად კვლევაში, ჩვენ შევადარეთ ეს პერორალური ანტიჰიპერტენზიული საშუალებები, ინდოეთის ქალაქ ნაგპურის ორ საჯარო ჰოსპიტალში: სახელმწიფო სამედიცინო კოლეჯი, ნაგპური და დაგას მემორიალური ქალითა სამთავრობო ჰოსპიტალი. სახელმწიფო სამედიცინო კოლეჯი, ნაგპური, წარმოადგენს საუნივერსიტეტო ჰოსპიტალს და მესამეული დონის რეფერალურ ცენტრს, რომელიც პასუხისმგებელია წლიურად 13 000 მშობიარობის მიღებაზე; ეს საავადმყოფო უხეშად მძიმე პრე-ეკლამსიის 8%-იან ინციდენტობას და ეკლამსიის 1,7%-იან ინციდენტობას. დაგას არის რაიონული დონის ჰოსპიტალი, რომელიც რომელიც მოსახლეობას აწვდის საბაზისო და გადაუდებელ სამედიცინო მოვლას და პასუხისმგებელია წლიურად დაახლოებით 15 000 მშობიარობის მიღებაზე, მას აქვს სისხლის ბანკი, მაგრამ არ აქვს შესაძლებლობა, გაუმკლავდეს გართულებულ ორსულობებსა და მძიმე ავადმყოფ ქალებს. ამგვარი ქალები, როგორც წესი, გადაამისამართდებიან სახელმწიფო სამედიცინო კოლეჯში, ნაგპური.

ორსული ქალები კვლევაში დაიშვებოდნენ თუკი მათი ასაკი მინიმუმ 18 წელი იყო; ისინი ორსულად იყვნენ ნაყოფებზე, რომლებმაც მიღწიეს მინიმუმ 28 კვირის გესტაციურ ვადას; ისინი საჭიროებდნენ სისხლის წნევის ფარმაკოლოგიურ კონტროლს, მძიმე ჰიპერტენზიის გამო, განისაზღვრებოდა, როგორც სისხლის სისტოლური წნევა, მინიმუმ, 160 მმ.ვრცხ.სვ. ან სისხლის დიასტოლური წნევა, მინიმუმ, 110 მმ.ვრცხ.სვ. (როდესაც ხდებოდა ორჯერ გაზომვა, 15-წუთიანი შუალედით, რამდენიმე წუთის მანძილზე წყნარად მჯდომ ქალზე, სამკლავურით გულის დონეზე, ერთი წუთის შუალედით, და სისხლის დიასტოლური წნევად მიჩნეული იყო კოროტოკოვის მეხუთე ხმოვანება, ვერცხლისწყლის სფინგომანომეტრზე); და შეეძლოთ პერორალური პრეპარატების გადაყლაპვა. ქალები, რომლებსაც არ შეეძლოთ თანხმობის განცხადება; რომლებსაც ჰქონდათ გადაუდებელი საკეისრო კვეთის ჩვენება ან ნაყოფის ცნობილი ანომალია; რომლებსაც მიღებული ჰქონდათ ანტიჰიპერტენზიული პრეპარატი წინა 12 საათის განმავლობაში; რომლებსაც ჰქონდათ აქტიური ქოშინი; ან რომლებსაც ანამნეზში ჰქონდათ ასთმის გართულებები, კორონარული არტერიების ცნობილი დაავადება, დიაბეტი ტიპი 1, მიროვასკულარული გართულებებით, გულის უკმარისობის ნიშნები ან აორტის კლინიკური აშრევაბა, არ დაიშვებოდნენ. ამ კვლევაში მონაწილეობისთვის ქალების სკრინინგი მოხდა მათი ექიმების მიერ, როდესაც ანტენატალურ კლინიკაში ან სამშობიარო პალატაში გამოვლინდა სისხლის წნევის ფარმაკოლოგიური მკურნალობის საჭიროება, ასევე, რუტინულ ვიზიტებზე, ან მეორეული მოვლის დროს, როდესაც ხდებოდა ნიშნებისა და სიმპტომების გამოვლენა. დასაშვები ქალების ჩართვა ხდებოდა სამედიცინო პალატის კვლევითი პერსონალის მიერ.

ყველა ჩართულმა ქალმა წარმოადგინა ინფორმირებული წერილობითი თანხმობა. კვლევა დამტკიცდა სახელმწიფო სამედიცინო კოლეჯის, ნაგპურის (# 430EC/

Pharmac/GMC/NGP/2013), NKP სამედიცინო მეცნიერებათა სალვე ინსტიტუტის და ნაგპურის ლატა მანგემკარის საავადმყოფოს (Pharmac/82/2013), ინდოეთის სამედიცინო კვლევის საბჭოს (5/7/1026/13-RCH), და პრეპარატების ინდოეთის მთავარი მაკონტროლებლის (CT/17/14-DCG [I]) ინსტიტუციური ეთიკის კომიტეტების მიერ. პროტოკოლის ასლი ხელმისაწვდომია ონლაინ.

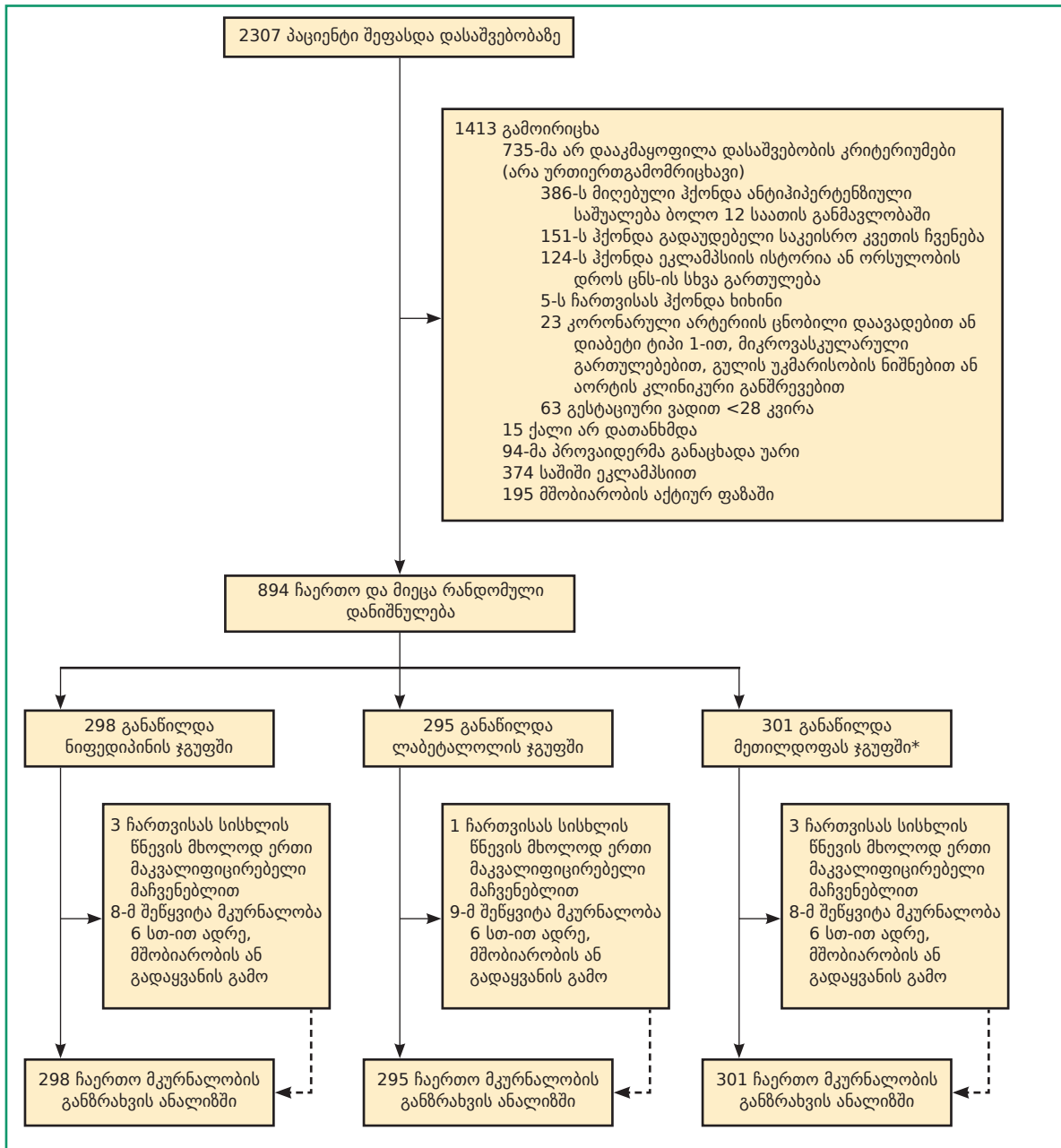
რანდომიზაცია და შენიღბვა

ჩვენ ქალებს მივეცით რანდომული დანიშნულება ნიფედინის, ლაბეტალოლის, ან მეთილდოფას მისაღებად. ეს დანიშნულება განხორციელდა მას შემდეგ, რაც ქალებმა განაცხადეს ინფორმირებული თანხმობა მონაწილეობაზე. ჩართვის კვლევითმა პერსონალმა გასხნა თანმიმდევრულად დანომრილი, დალუქული, გაუმჭვირვალე კონვერტი, რომელშიც წარმოდგენილი იყო ჯგუფი, რომლებშიც მოხვდნენ მონაწილეები. ამ კონვერტების გენერირება მოხდა Gynuity-ის ჯანდაცვის პროექტების პერსონალის მიერ, რანდომიზაციის კოდით, რომელიც ეფუძნებოდა კომპიუტერიზებულ ფსევდორანდომული ნომრის გენერატორს. რანდომიზაციის სტრატეგიის მიხედვით მოხდა ცენტრის მიერ და ბლოკავდა ცხრა და ათ ზომებს. მონაწილეების, მკვლევარებისა და მოვლის პროვაიდერების შენიღბვა ჯგუფური ალოკაციისთვის არ იყო შესაძლებელი, კვლევის სამივე ჯგუფში დოზის მომატების განსხვავებული პროტოკოლების გამო.

პროცედურები

ქალებს, რომლებსაც მიეცათ რანდომული დანიშნულება ნიფედინის მისაღებად, თავდაპირველად ეძლეოდათ 10 მგ პერორალური ნიფედინის დოზა (10 მგ გვიანი მოქმედების ნიკარდია [Nifedipine] [JB Chemicals and Pharmaceuticals, მუმბაი, ინდოეთი]); თუ 1 სთ-ის შემდეგ მათი სისხლის სისტოლური წნევა აღემატებოდა 155 მმ.ვრცხ.სვ.-ს ან მათი სისხლის დიასტოლური წნევა აღემატებოდა 105 მმ.ვრცხ.სვ.-ს, დამატებით შესაძლებელი იყო 10 მგ-იანი დოზის მიწოდება ყოველ საათში, ორი დამატებითი დოზის სახით (ჯამში 30 მგ). ქალებს, რომლებსაც მიეცათ რანდომული დანიშნულება ლაბეტალოლის მისაღებად, თავდაპირველად ეძლეოდათ 200 მგ პერორალური ლაბეტალოლის დოზა (100 მგ ლაბელეტი [Sun Pharma Laboratories, მუმბაი, ინდოეთი]); თუ 1 სთ-ის შემდეგ მათი სისხლის სისტოლური წნევა აღემატებოდა 155 მმ.ვრცხ.სვ. ან მათი სისხლის დიასტოლური წნევა აღემატებოდა 105 მმ.ვრცხ.სვ.-ს, შესაძლებელი იყო დამატებით 200 მგ-იანი დოზის მიწოდება ყოველ საათში, ორი დამატებითი დოზის სახით (ჯამში 600 მგ). ქალებს, რომლებსაც მიეცათ რანდომული დანიშნულება მეთილდოფას მისაღებად, ეძლეოდათ 1000 მგ მეთილდოფას ერთჯერადი დოზა (500 მგ ალფადოფა [Wockhardt, მუმბაი, ინდოეთი]), დოზის მომატების გარეშე, კვლევის 6 სთ-იანი პერიოდისთვის.

სამივე ჯგუფში მყოფი ქალებისთვის, ჩვენ ვახდენდით პულსისა და სისხლის წნევის მონიტორინგსა და ჩაწერას ყოველ 20 წთ-ში, ავტომატური ციფრული სისხლის წნევის აპარატით. სისხლის წნევის გაზომვები დასტურდ-



ნახატი: კვლევის პროფილი

*ჩართვიდან 6 თვის შემდეგ, კვლევის საორგანიზაციო კომიტეტმა მოითხოვა მონაწილეთა რიცხვის გაზრდა მეთილდოფას ჯგუფში, ვინაიდან დიდი ზომის კოჰორტული კვლევა გვამცნობდა, რომ პრეპარატი იმაზე ეფექტური იყო, ვიდრე პირველადი ვარაუდისას [17]. ამგვარად, ჩვენ გავზარდეთ რაოდენობა მეთილდოფას ჯგუფში 75 ქალიდან 298-მდე.

ბოლო ვერცხლისწნის სფინგომანომეტრით, როდესაც ავტომატური გამოშვება ასახავდა კვლევაში მაკვალიფიცირებელ სისხლის წნევას. ჟანგბადის სატურაცია გაიზომა და ჩაიწერა დასაწყისში და მე-2, მე-4 და მე-6 სთ-ებზე. გლამგოს კომის შკალის შეფასება ხორციელდებოდა კლინიკოსის მიერ დასაწყისში, მე-2, მე-4 და მე-6 სთ-ზე. ასპარატ ტრანსამინაზა, თრომბოციტები, და შრატის კრეატინინის კონცენტრაცია გაიზომა დასაწყისში და მე-6 სთ-ზე. დედათა გვერდითი ეფექტები შეფასდა დასაწყისში, მე-2, მე-4 და მე-6 სთ-ზე. ნაყოფი პულსის მონიტორინგი მოხდა დასაწყისში და მე-6 სთ-ზე. პოსპიტალის პროტოკოლების თანახმად, პროვადიდე-

რის გადაწყვეტილებით, მაგნიუმის სულფატი გამოყენებული იყო მონაწილეებში, რომლებსაც ჰქონდათ მძიმე პრე-ეკლამპსია. მონაწილეთა მონაცემები, დემოგრაფიული მახასიათებლების, სამედიცინო და ორსულობის ისტორიისა და მშობიარობის მიმდინარეობისა და გამოსავლის ჩათვლით, შეგროვდა კვლევითი პერსონალის მიერ. კვლევის შემდეგ, მოვახდინეთ ქალების ინტერვიუება, მას შემდეგ, რაც ისინი დასტაბილურდნენ და კვლევითი საავადმყოფოდან გაეწერებოდნენ. მათ ჰკითხეს ტკივილის, გვერდითი ეფექტებისა, და მკურნალობის სქემის მისაღებობის შესახებ

გამოსავლები

პირველადი გამოსავალი იყო სისხლის წნევის კონტროლი (განისაზღვრებოდა, როგორც 120-150 მმ.ვრცხ.სვ. სისხლის სისტოლური წნევა და 70-100 მმ.ვრცხ.სვ. სისხლის დიასტოლური წნევა) 6 სთ-ის მანძილზე არასასურველი გამოსავლების გარეშე. ეს არასასურველი გამოსავლები მოიცავდა ჰიპოტენზიას (სისხლის სისტოლური წნევა <120 მმ.ვრცხ.სვ., სისხლის დიასტოლური წნევა <70 მმ.ვრცხ.სვ., ან ორივე, დაა ნაყოფი დისტრესი), საკეისრო კვეთას, ფეტალური დისტრესის გამო, საკვლევი პერიოდის დასრულებიდან 2 სთ-მდე პერიოდში, მძიმე თავის ტკივილს, მძიმე თავის ტკივილს, რომელიც საჭიროებდა პრეპარატის მოხსნას, ან ეკლამფსიას. მეორეული გამოსავლები საჭირო იყო პრეპარატის სქემის ცვლილების ან დამატებითი პრეპარატების მიწოდებისთვის; პლაცენტის ამრეველა; დედათა გვერდითი ეფექტები, რომლებიც უკავშირდებოდა დედათა პრე-ეკლამფსიის გაუარესებას (მკერდის ტკივილის, დისპნოეს, თავის ტკივილი, რომელიც საჭიროებდა მკურნალობის შეცვლას, ვიზუალური სიმპტომები, როგორებიცაა ნაპერწკლები ან დიპლოპია, მუცლის ტკივილი ეპიგასტრიუმში ან მუცლის ზედა მარჯვენა კვადრანტში, და გულისრევა ან ღებინება); დედათა სიკვდილობა (ეკლამფსია ან პაროქსიზმი, ცნს-ის არასასურველი გამოსავლები, როგორებიცაა ინსულტი ან კორტიკალური სიბრმავე, HELLP სინდრომი, ფილტვების შეშუპება [განისაზღვრება ჟანგბადის სატურაციით <90% და გულ-მკერდის პათოლოგიური რენტგენტოგრაფიით], ოლიგურია [<25 მლ/სთ, 2 სთ-ის მანძილზე], და დისემინირებული ინტრავასკულარული კოაგულაცია); დედათა სიკვდილი; მშობიარობა საკეისრო კვეთით და ინტერვალი ჩართვასა და მშობიარობას შორის.

გარდა წინასწარ განსაზღვრული დედათა საბოლოო წერტილებისა, ჩვენ ასევე შევავსეთ საავადმყოფოში დაყოვნების ხანგრძლივობა, გადაყვანა ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში ან მაღალდამოკიდებულ განყოფილებაში, და დიალიზის ან მექანიკური ვენტილაციის ნებისმიერი გამოყენება. ასევე, შევავსეთ ნაყოფის ან ნეონატალური გართულებები, ნეონატალური ავადობა (რესპირატორული დისტრესის სინდრომი, რომელიც საჭიროებს ჟანგბადის დამატებას, პათოლოგიური ცერებრალური ექსკოპია, კონვულსიები, ბრადიკარდია [მაგ., მდგრადი პულსი <100 დარტყმა/წთ], გარდა რენალიზაციისა და ინტერვენციის საჭიროებისა); ნეონატალური გადაყვანა ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში, ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში დაყოვნების ხანგრძლივობის ჩათვლით, ჟანგბადის გამოყენება, და მექანიკური ვენტილაცია; მკვდრადშობალობა; და ნეონატალური სიკვდილი.

სტატისტიკური ანალიზი

ნიმუშის ზომის განსაზღვრა მოხდა წინასწარ, პირველადი გამოსავლის საფუძველზე, ვივარაუდეთ რა ნიფედინის 75%-იანი, ლაბეტალოლის 62,5%-იანი, და მეთილდოფას 50%-იანი პრევალენტობა, გამოქვეყნებული მონაცემების საფუძველზე [16]. ნიფედინის ჯგუფში მყოფი მონაწილეები წარმოადგენდნენ შესაძარებელ ჯგუფს როგორც ლაბეტალოლის, ისე მეთილდოფას სქემებისთვის; ლაბეტალოლისა და ნიფედი-

პინის შედარება საჭიროებდა ამონარჩევის ზომას 261 პაციენტის ოდენობით თითოეულ ჯგუფში, ორმხრივი ტესტის, $\alpha=0,05$ და 80%-იანი სიმძლავრის, და ბონფერონის კორექციის საფუძველზე. იმავე სტატისტიკური მახასიათებლების საფუძველზე, ნიფედინის ამონარჩევის ზომა იყო 261 პაციენტი, მეთილდოფას ჯგუფმა მოითხოვა 59 პაციენტი. დინამიკაში დაკარგვის გასათვალისწინებლად, ამონარჩევის თავდაპირველი ზომა მოიცავდა 671 ქალს (ნიფედინი, 298 ქალი; ლაბეტალოლი, 298 ქალი; მეთილდოფა, 75 ქალი).

2015 წლის ოქტომბერში, ჩართვიდან 6 თვის შემდეგ, კვლევის საორგანიზაციო კომიტეტმა მოითხოვა მეთილდოფას ჯგუფის ზომის გაზრდა, დიდი კოპორტული კვლევის გამო [17], რომელიც გვამცნობდა, რომ ეს პრეპარატი თავდაპირველად ნავარაუდევზე უფრო ეფექტური იყო. კვლევის საორგანიზაციო კომიტეტი მიიჩნევდა, რომ ამონარჩევის თავდაპირველი ზომა არასაკმარისი იყო, მეთილდოფას ეფექტურობის შესახებ სასარგებლო მტკიცებულების მოწოდებისთვის. ამგვარად, მეთილდოფას ჯგუფში ამონარჩევის ზომა გაიზარდა 75-დან 298 ქალამდე. ამგვარად, ამონარჩევის ახალი ზომა მოიცავდა 298 ქალს, თითოეულ სამკურნალო ჯგუფში. 2016 წლის იანვარში, ჩვენ მოვახდინეთ ახალი რანდომიზაციის თანმიმდევრობის იმპლემენტაცია, რომელმაც შეცვალა ჩართვის თანაფარდობა (ნიფედინი: ლაბეტალოლი: მეთილდოფა) ორი პერიოდის მანძილზე: 4:4:1-დან 1-ელ ფაზაში, შედგებოდა რა პაციენტებისგან 1-265, 3:3:4-მდე მე-2 ფაზაში, შედგებოდა რა პაციენტებისგან 266-894.

მონაცემთა და უსაფრთხოების მონიტორინგის საბჭომ ჩაატარა ერთი დაგეგმილი შუალედური ანალიზი მას შემდეგ, რაც ქალებისა საერთო რაოდენობის ნახევარი ჩართო ($n=447$), სისხლის წნევის კონტროლით 6 სთ-ის მანძილზე, პირველადი არასასურველი გამოსავლის გარეშე, და მათ დაასკვნეს, რომ კვლევის გაგრძელება შეიძლებოდა.

ყველა ანალიზი წარმოადგენდა მკურნალობის განზრახვას. გენერალიზირებული წრფივი მოდელირების (რეგრესიის) მეთოდები გამოიყენებოდა, როცა შესაძლებელი ხდებოდა ეფექტის ზომის სავარაუდო მნიშვნელობის დადგენა, მათ სათანადო 95%-იან CI-ებთან ერთად. ბინომინალური რეგრესიის გამოყენება ხდებოდა პირველადი გამოსავლის გამოშვასა და სხვა ბინარული კატეგორიული გამოშვებისთვის. ხოლო მულტინომინალური რეგრესია გამოიყენებოდა მრავალკატეგორიანი ცვლადებისთვის; ფიშერის დამამუსტებელი ტესტები გამოიყენებოდა ნულის ან ძალიან მცირე რიცხვების შემთხვევაში. მუდმივი გამოშვების გაანალიზება ხდებოდა წრფივი რეგრესიის გამოყენება, საშუალო განსხვავებებით ან Mann-Whitney-ის U ტესტებით, მედიანური განსხვავებებით, მათი განაწილების მიხედვით. ანალიზები ჩატარდა Stata/SE-ში, ვერსია 12.1. სტატისტიკური მნიშვნელობა პირველადი გამოსავლებისთვის იყო 5%, ხოლო მეორეული გამოსავლებისთვის - 1%.

კვლევის მონიტორინგი ხდებოდა მონაცემთა მონიტორინგის დამოუკიდებელი კომიტეტების მიერ, და რეგისტრირებულია ClinicalTrials. Gov-სა (NCT01912677) და ინდოეთის კლინიკური კვლევების რეესტრში (ctri/2013/08/003866).

ცხრილი 1. საწყისი მახასიათებლები			
	ნიფედიპინი (n=298)	ლაბეტალოლი (n=295)	მეთილდოფა (n=301)
კვლევითი ცენტრი			
სახელმწიფო სამედიცინო კოლეჯი	150 (50%)	151 (51%)	151 (50%)
დაგას ქალთა საავადმყოფო	148 (50%)	144 (49%)	150 (50%)
დედათა დემოგრაფიული მაჩვენებლები			
დედის ასაკი, წლები	25·6 (4·0)	25·5 (4·2)	25·5 (4·2)
სხეულის მასის ინდექსი, კგ/მ ²	27·1 (4·3; 16·4-43·2)	27·4 (4·3; 17·8-43·7)	27·3 (4·3; 16·2-39·2)
ორსულობის მახასიათებლები			
გესტაციური ვადა, კვირა	36·5 (2·9)	36·5 (2·7)	36·7 (2·6)
მრავლობითი ორსულობა	12 (4%)	7 (2%)	9 (3%)
ცოცხალი ნაყოფი კვლევაში ჩართვისას	298 (100%)	295 (100%)	301 (100%)
კლინიკური გამოშვები			
სისხლის საშუალო სისტოლური წნევა, მმ.ვრცხ. სვ.	158 (11·1; 130-200)	158 (11·5; 130-200)	157 (11·7; 130-200)
სისხლის უმაღლესი სისტოლური წნევა კვლევაში ჩართვისას, მმ.ვრცხ.სვ.*			
<160	109 (37%)	102 (35%)	109 (36%)
160-169	112 (38%)	125 (42%)	129 (43%)
>170	77 (26)	68 (23%)	63 (21%)
სისხლის საშუალო დიასტოლური წნევა, მმ.ვრცხ.სვ.	109 (7·6; 87-165)	108 (7·1; 87-140)	108 (6·8; 90-130)
სისხლის უმაღლესი დიასტოლური წნევა კვლევაში ჩართვისას, მმ.ვრცხ.სვ.			
<110	56 (19%)	64 (22%)	73 (24%)
110-119	202 (68%)	186 (63%)	199 (66%)
≥120	40 (13%)	45 (15%)	29 (10%)
შარდის ღერძოვანი პროტეინურია			
წული ან კვალი	108 (36%)	98 (33%)	105 (35%)
1+	93 (31%)	91 (31%)	104 (35%)
2+	69 (23%)	70 (24%)	60 (20%)
>3+	28 (9%)	36 (12%)	32 (11%)
ჟანგბადის სატურაცია <95%	0	1 (<1%)	0
საშუალო პულსი, დარტყმა/წთ	95·7 (13·9; 55-141)	97·4 (12·6; 62-134)	97·2 (14·8; 56-142)
მიღების ფორმა			
რეფერალი	79 (27%)	83 (28%)	100 (33%)
ამბულატორიული დეპარტამენტი	180 (60%)	179 (61%)	173 (58%)
ცოცხალი რიგი	39 (13%)	33 (11%)	28 (9%)
კვლევაში ჩართვამდე 12 სთ-ით ადრე მიიღო მაგნიუმის სულფატი	16 (5%)	7 (2%)	15 (5%)
მიიღო ანტიჰიპერტენზიული პრეპარატი კვლევაში ჩართვამდე მინიმუმ 12 სთ-ით ადრე	63 (21%)	65 (22%)	61 (20%)
მეთილდოფა	12 (4%)	16 (5%)	13 (4%)
ნიფედიპინი	35 (12%)	30 (10%)	29 (10%)
ლაბეტალოლი	21 (7%)	22 (8%)	20 (7%)
მშობიარობის გეგმა კვლევაში ჩართვის მომენტში			
დაგეგმილი იყო მშობიარობის ინდუცირება	118 (40%)	128 (43%)	114 (38%)
დაგეგმილი იყო მშობიარობის მართვა	180 (60%)	167 (57%)	187 (62%)

ლაბორატორიული მანვენებლები, n (%) / N			
თრომბოციტები <1 x 10 ⁵ /ლ	16 (6%)/287	12 (4%)/286	17 (6%)/295
შრატის კრეატინინი ≥1.0	22 (8%)/294	23 (8%)/294	20 (7%)/300
ასპარტატ ტრანსამინაზა >80 სე/ლ	10 (3%)/293	12 (4%)/293	20 (7%)/301
ასპარტატ ტრანსამინაზა >80 სე/ლ და თრომბოციტები <1 x 10 ⁵ /ლ	1 (<1%)/285	1 (<1%)/285	3 (1%)/295

მონაცემები არის n-ში (%), n (%) / N, საშუალო (SD), ან საშუალო (SD; დიაპაზონი). *შვიდმა ქალმა არ დააკმაყოფილა სისხლის წნევის დასაშვებობის კრიტერიუმი კვლევაში ჩართვის მომენტისთვის; სამი ქალი ნიფედისინის ჯგუფში, ერთი ქალი ლაბეტალოლის ჯგუფში, და სამი ქალი მეთილდოფას ჯგუფში.

ცხრილი 2. კვლევის დასრულება და მკურნალობის ერთგულება						
	ნიფედი- პინი (n=298)	ლაბეტა- ლოლი (n=295)	მეთილ- დოფა (n=301)	აბსოლუტური განსხვავება, ნიფედიპინი ლაბეტალო- ლის წინააღ- მდეგ (95% CI)	აბსოლუტური განსხვავება, ნიფედიპინი მეთილდო- ფას წინააღ- მდეგ (95% CI)	აბსოლუტური განსხვავება, ლაბეტალოლი მეთილდოფას წინააღმდეგ (95% CI)
მედიანური დრო რანდომიზაციიდან მკურნალობის დაწყებამდე, წთ	10 (0 to 55)	10 (0 to 77)	10 (0 to 45)	0 (-1.7 to 1.7)	0 (-1.7 to 1.7)	0 (-1.7 to 1.7)
გადაყვანილია სხვა კვლევით ცენტრში ან იმშობიარა 6 სთ-მდე ვადაში	8 (3%)	9 (3%)	8 (3%)	-0.4 (-3.1 to 2.3)	0.03 (-2.6 to 2.6)	0.4 (-2.3 to 3.1)
მიიღო დანიშნული პრეპარატის მინიმუმ ერთი დოზა	298 (100%)	9 (3%)	301 (100%)
მიიღო დანიშნული პრეპარატის მეორე დოზა	131 (44%)	142 (48%)	0	-4.1 (-12.1 to 3.9)*
მედიანური დრო რანდომიზაციის შემდეგ, წთ	85 (60 to 365)	130 (60 to 370)	0	-45 (-78 to -12)
მიიღო დანიშნული პრეპარატის მესამე დოზა	45 (15%)	64 (22%)	0	-6.6 (-12.8 to 0.4)†
მედიანური დრო რანდომიზაციის შემდეგ, წთ	175 (120 to 360)	190 (125 to 330)	0	-15 (-66 to 36)
მიიღო სხვა ანტიჰიპერტენზიული პრეპარატი კვლევის პერიოდის განმავლობაში	2 (1%)	9 (3%)	56 (19%)	-2.4 (-4.6 to 0.2)	-17.9 (-22.4 to -13.4)	-15.6 (-20.4 to 10.7)
ნიფედიპინი	0	8 (3%)	47 (16%)	-2.7 (-4.5 to 0.9)	-15.6 (-19.7 to -11.5)	-12.9 (-17.4 to -8.4)
ლაბეტალოლი (პერორალურად)¶	1 (<1%)	0	10 (3%)	0.3 (-0.3 to 0.9)	-3.0 (-5.1 to -0.9)	-3.3 (-5.3 to -1.3)
ლაბეტალოლი (ინტრავენურად)	0	1 (<1%)	0	-0.3 (-0.9 to 0.3)	..	0.3 (-0.3 to 0.9)
მეთილდოფა	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0.3 (-0.3 to 0.9)	0.003 (-0.9 to 0.9)	-0.3 (-0.9 to 0.3)

მონაცემები მედიანა (დიაპაზონი) ან n (%), თუკი სხვაგვარად არაა მითითებული. მეთილდოფას ჯგუფში, ერთმა ქალმა მიიღო როგორც ნიფედიპინის, ისე ლაბეტალოლის დოზები, ერთმა ქალმა მიიღო ნიფედიპინის დოზა და მეთილდოფას დამატებითი დოზა, და ოთხმა ქალმა მიიღო თუი ნიფედიპინის ორი დოზა. *p=0.01. †p=0.04. ‡ნიფედიპინი ლაბეტალოლის წინააღმდეგ: p=0.04; ნიფედიპინი მეთილდოფას წინააღმდეგ: p<0.0001; ლაბეტალოლი მეთილდოფას წინააღმდეგ: p<0.0001. §ნიფედიპინი ლაბეტალოლის წინააღმდეგ: p=0.004; ნიფედიპინი მეთილდოფას წინააღმდეგ: p<0.0001; ლაბეტალოლი მეთილდოფას წინააღმდეგ: p=0.002. ¶ნიფედიპინი მეთილდოფას წინააღმდეგ: p=0.01; ლაბეტალოლი მეთილდოფას წინააღმდეგ: p=0.01.

დაფინანსების წყაროს როლი
 კვლევის დამფინანსებელს არ მიუღია მონაწილეობა კვლევის დიზაინში, მონაცემთა შეგროვებაში, მონაცემთა ანალიზში, მონაცემთა ინტერპრეტაციაში ან მოცე-

მული ანგარიშის დაწერაში. სათანადო ავტორს ჰქონდა ამ კვლევის მონაცემებზე სრული წვდომა და საბოლოო პასუხისმგებლობა გამოსაქვეყნებლად გაგზავნის გადაწყვეტილების მიღებაზე.

შედეგები

2015 წლის 1-ელ აპრილსა და 2017 წლის 21 აგვისტოს შორის პერიოდში, ორ კვლევით ცენტრში ჩვენ მოვახდინეთ 2307 ქალის სკრინინგი, კვლევაში მათი ჩართვის მიზნით. გამოვრიცხეთ 1413 (61%) ქალი რომლებიც არ შეესაბამებოდნენ, უარი თქვეს მონაწილეობაზე, ჰქონდათ საშიში ეკლამპსია, იყვნენ მშობიარობის აქტიურ ფაზაში, ან ჰქონდათ ამ ფაქტორების კომბინაცია (ნახატი). საშიში ეკლამპსიისა და მშობიარობის აქტიურ ფაზაში მყოფი ქალები გამოირიცხნენ ჩამრთველი პროვაიდერების მიერ, ვინაიდან ისინი საჭიროებდნენ დაუყოვნებლივ მშობიარობას და ამგვარად, ნავარაუდები იყო, რომ ისინი ვერ შეასრულებდნენ კვლევის 6 სთ-იან პერიოდს. საკვლევი ჯგუფის 894 (39%) ქალს მიეცა რანდომული დანიშნულება და ჩაერთო მკურნალობის განზრახვის ანალიზში: 298 (33%) ნიფედიპინის მისაღებად განაწილებული ქალები, 295 (33%) ქალი განაწილდა ლაბეტალოლის მისაღებად, და 301 (33%) მეთილდოფას მისაღებად განაწილებული ქალები. რანდომიზებულიდან, სამ (1%) ქალს ნიფედიპინის ჯგუფში, ერთ (<1%) ქალს ლაბეტალოლის ჯგუფში, და სამ (1%) ქალს მეთილდოფას ჯგუფში ჰქონდა სისხლის წნევის გაზომვის მხოლოდ ერთი მაკალოფიცირებული მარკინგული (მაგ., სისხლის სისტოლური წნევის გაზომვა ≥ 160 მმ.ვრცხ. სვ. ან სისხლის დიასტოლური წნევის გაზომვა ≥ 110 მმ.ვრცხ.სვ.) კვლევაში ჩართვის მომენტისთვის და შესაბამისად, არ იყო დასაშვები მკურნალობისთვის. რვა (3%) ქალმა ნიფედიპინის ჯგუფში, ცხრა (3%) ქალმა ლაბეტალოლის ჯგუფში, და რვა (3%) ქალმა მეთილდოფას ჯგუფში შეწყვიტა მკურნალობა კვლევის პერიოდის დასრულებამდე (6 სთ) მშობიარობის ან სხვა დაწესებულებაში გადაყვანის გამო.

ამ ქალებისთვის, ჩვენ გამოვიყენეთ სისხლის წნევის ბოლო ჩანაწერი გადაყვანამდე ან მშობიარობამდე, პირველადი გამოსავლის ანალიზისთვის. ჩვენ არ გვქონდა მონაცემები 14 ქალის მშობიარობის სახის ან გამოსავლის შესახებ (სამი [1%] ქალი ნიფედიპინის ჯგუფში, ხუთი [2%] ქალი ლაბეტალოლის ჯგუფში, და ექვსი [2%] ქალი მეთილდოფას ჯგუფში), ვინაიდან მათი გაწერა მოხდა მშობიარობამდე ან იმშობიარეს სხვა დაწესებულებაში.

სამ ჯგუფში ქალების საწყისი მახასიათებლები მსგავსი იყო, რაიმე მნიშვნელოვანი განსხვავებით ჯგუფებს შორის (ცხრილი 1). კვლევაში ჩართვისას, სისხლის საშუალო უმაღლესი სისტოლური წნევის გაზომვა იყო 160 მმ.ვრცხ.სვ. (SD 11.5) და უმაღლესი საშუალო სისხლის დიასტოლური წნევის გაზომვა იყო 110 მმ.ვრცხ.სვ. (SD 6.8).

ქალების დაახლოებით ერთ მესამედს კვლევაში ჩართვისას ჰქონდა პროტეინურია, 2+ ან მეტი. თუმცა, 894 ქალიდან მხოლოდ 38 (4%) იღებდა მაგნიუმის სულფატით თერაპიას კვლევაში ჩართვამდე 12 სთ-ის მანძილზე. 189 (21%) ქალს მიღებული ჰქონდა ანტი-ჰიპერტენზიული პრეპარატი კვლევაში ჩართვამდე მინიმუმ 12 სთ-ით ადრე. მედიანური დრო რანდომიზაციიდან პერორალური ანტიჰიპერტენზიული საშუალებით თერაპიის დაწყებამდე იყო 10 წთ ყველა ჯგუფისთვის, 77 წთ-ზე მეტი დაყოვნების გარეშე (ცხრილი 2). ყველა

ჩართულმა ქალმა მიიღო მათთვის გაკუთვნილი პრეპარატის მინიმუმ ერთი დოზა.

პირველადი გამოსავალი - სისხლის წნევის კონტროლი 6 სთ-იანი საკვლევი პერიოდის მანძილზე, არასასურველი გამოსავლების გარეშე - მნიშვნელოვნად უფრო გავრცელებული იყო ნიფედიპინის ჯგუფში მყოფ ქალებში მათთან შედარებით, ვინც მეთილდოფას ჯგუფში იყო (249 [84%] ქალი vs 230 [76%] ქალი; $p=0.03$; ცხრილი 3). თუმცა, პირველადი გამოსავალი არ განსხვავებოდა ნიფედიპინისა და ლაბეტალოლის ჯგუფებს შორის (248 [84%] ქალი vs 228 [77%] ქალი; $p=0.05$) ან ლაბეტალოლისა და მეთილდოფას ჯგუფებს შორის ($p=0.80$).

ქალების ნახევარზე მცირედ ნაკლებმა რაოდენობამ ნიფედიპინის და ლაბეტალოლის ჯგუფებში მიიღო გამოწერილი პრეპარატის მეორე დოზა, მედიანური დროის 85 წთ (ნიფედიპინი) და 130 წთ-ის შემდეგ (ლაბეტალოლი; $p=0.01$; ცხრილი 2). ლაბეტალოლის ჯგუფში მყოფი ქალები უფრო ხშირად იღებდნენ საკვლევი მკურნალობის მესამე დოზას, ნიფედიპინის ჯგუფში მყოფებთან შედარებით (45 [15%] ქალი vs 64 [22%] ქალი; $p=0.04$). ქალები, რომლებიც განაწილდნენ მეთილდოფას მისაღებად, კვლევის პერიოდის განმავლობაში უფრო მეტად სავარაუდოდ იღებდნენ დამატებით ან მეორე ჰიპერტენზიულ პრეპარატს, მათთან შედარებით, ვინც ნიფედიპინს ან ლაბეტალოლს იღებდა (56 [19%] ქალი vs ორი [1%] ქალი, და vs ცხრა [3%] ქალი; $p<0.0001$ ორიგენსის); მეთილდოფას ჯგუფში ყველაზე გავრცელებული მეორე პრეპარატი იყო ნიფედიპინი. თითქმის ყველა ქალში, ვინც კიდევ ერთი ჰიპერტენზიული პრეპარატი მიიღო (67 ქალიდან 65 [97%]), მათი სისხლის წნევა სამიზნე დიაპაზონზე მეტი იყო, მეორე პრეპარატის მიღების მომენტისთვის. მხოლოდ ერთმა მონაწილემ მიიღო ინტრავენური პრეპარატი (ლაბეტალოლი).

პლაცენტის აშრევა მოხდა მხოლოდ ერთ (<1%) ქალში, ლაბეტალოლის ჯგუფში (ცხრილი 3; დანართი). ქალები ნიფედიპინის ჯგუფში უფრო ხშირად გვამცნობდნენ თავის ტკივილს 2 სთ-ის შემდეგ, ვიდრე იმ ქალებთან შედარებით, ვიდრე ლაბეტალოლის ან მეთილდოფას ჯგუფში განაწილებულები (15% vs 10% vs 6%; $p=0.03$ და $p<0.001$), რომელიც გრძელდებოდა კვლევის დასრულებამდე. ჯგუფებს შორის თავის ტკივილები მსგავსი სიმძიმით იყო მოხსენებული.

ნიფედიპინის მისაღებად განაწილებულ ქალებში უფრო ხშირად იყო ნაანხი ტაქიკარდია (მაგ., პულსი 115 დარტყმა/წთ) მონიტორინგის ერთ ან მეტ ვიზიტზე, იმ ქალებთან შედარებით, რომლებიც იღებდნენ ლაბეტალოლს ან მეთილდოფას (31% vs 14% vs 17%; $p<0.0001$ ორიგენსის); დანართი). გლაზგოს კომის შკალის ქულები არ განსხვავდებოდა ჯგუფებს შორის. ერთ (<1%) ქალს ლაბეტალოლის ჯგუფში ჰქონდა პაროქსიზმი ორსულობის პერიოდში; მას კონვულსია დაემართა იმის მიუხედავად, რომ იღებდა მაგნიუმის სულფატს. გვერდითი ეფექტების მოხსენებული მისაღებობა მნიშვნელოვნად არ განსხვავდებოდა მკურნალობის სამ ჯგუფს შორის. არც ერთი ქალი არ მომკვდარა კვლევის პერიოდის განმავლობაში.

მშობიარობის გამოსავლები არ განსხვავდებოდა ჯგუ-

ცხრილი 3. დედათა გამოსავლები						
	ნიფედი- პინი (n=298)	ლაბეტა- ლოლი (n=295)	მეთილ- დოფა (n=301)	აბსოლუტური განსხვავება, ნიფედიპინი ლაბეტალო- ლის წინააღ- მდეგ (95% CI)	აბსოლუტური განსხვავება, ნიფედიპინი მეთილდო- ფას წინააღ- მდეგ (95% CI)	აბსოლუტური განსხვავება, ლაბეტალოლი მეთილდოფას წინააღმდეგ (95% CI)
პირველადი გამოსავალი*						
მიღწეული პირველადი გამოსავალი	249 (84%)	228 (77%)	230 (76%)	6.3 (-0.1 to 12.6)	7.1 (0.8 to 13.5)	0.9 (-5.9 to 7.6)
პირველადი გამოსავლის განმარტებითი შედეგები						
მიღწეული პირველადი გამოსავალი, დამატებითი ანტიჰიპერტენზიული თერაპიის საჭიროების გარეშე †	247 (83%)	227 (77%)	190 (63%)	6.0 (-0.4 to 12.4)	19.8 (12.9 to 26.7)	13.8 (6.5 to 21.1)
მიღწეული იქნა სისხლის წნევის სამიზნე მანევრებელი	254 (85%)	231 (78%)	232 (77%)	6.9 (0.7 to 13.1)	8.2 (1.9 to 14.4)	1.2 (-5.5 to 7.9)
ნებისმიერი არასასურველი გამოსავალი‡	7 (2%)	4 (1%)	3 (1%)	1.0 (-1.2 to 3.2)	1.4 (-0.7 to 3.4)	0.4 (-1.4 to 2.1)
იღებდა დამატებით ანტიჰიპერტენზიული პრეპარატებს	2 (1%)	9 (3%)	56 (19%)	-2.4 (-4.6 to -0.2)	-17.9 (-22.4 to -13.4)	-15.6 (-20.4 to -10.7)
მიღწეული პირველადი გამოსავალი 3 სთ-ზე	219 (74%)	212 (72%)	185 (62%)	1.6 (-5.5 to 8.8)	12.0 (4.6 to 19.5)	10.4 (2.9 to 17.9)
კვლევის პერიოდის მანძილზე იღებდა მაგნიუმის სულფატს	31 (10%)	40 (14%)	34 (11%)	-3.2 (-8.4 to 2.1)	-0.9 (-5.9 to 4.1)	2.3 (-3.0 to 7.6)
მშობიარობის გამოსავლები						
მშობიარობის გზა (n=295 vs n=290 vs n=295)						
ვაგინალური მშობიარობა	104 (35%)	104 (36%)	116 (39%)	-0.6 (-8.4 to 7.2)	-4.0 (-11.8 to 3.8)	-3.4 (-11.2 to 4.4)
მშობიარობა მაშბით	1 (<1%)	0	0	0.3 (-0.3 to 0.9)	0.3 (-0.3 to 0.9)	0 (0 to 0)
საკეისრო კვეთა	190 (64%)	186 (64%)	179 (61%)	0.3 (-7.5 to 8.1)	3.7 (-4.1 to 11.5)	3.4 (-4.4 to 11.2)
ჩვენება საკეისრო კვეთისთვის (n=188 vs n=179 vs n=178)§						
ჯღომითი მდებარეობა	1 (1%)	0	2 (1%)	0.5 (-0.5 to 1.5)	-0.6 (-2.4 to 1.2)	-1.1 (-2.6 to 0.4)
ტყუპები	2 (1%)	0	0	1.1 (-0.4 to 2.6)	1.1 (-0.4 to 2.6)	0 (0 to 0)
ნაყოფის პულისის პათოლოგიები	25 (13%)	24 (13%)	22 (12%)	-0.1 (-7.1 to 6.9)	0.9 (-6.0 to 7.8)	1.0 (-6.0 to 8.0)
ნაყოფის სხვა ჩვენებები	3 (2%)	3 (2%)	4 (2%)	-0.1 (-2.7 to 2.5)	-0.6 (-3.4 to 2.2)	-0.5 (-3.4 to 2.4)
სისხლის არაკონტროლირებადი წნევა	4 (2%)	13 (7%)	10 (6%)	-5.2 (-9.5 to -0.9)	-3.5 (-7.5 to 0.5)	1.7 (-3.4 to 6.8)
წინა საკეისრო კვეთა	24 (13%)	27 (15%)	21 (12%)	-2.3 (-9.4 to 4.8)	1.0 (-5.7 to 7.7)	3.3 (-3.8 to 10.4)
საშვილოსნოს ყელის არასასურველი მდგომარეობა	20 (11%)	29 (16%)	22 (12%)	-5.6 (-12.6 to 1.4)	-1.8 (-8.3 to 4.7)	3.8 (-3.4 to 11.1)
მშობიარობის ინდეციერების წარუმატებლობა	66 (35%)	61 (34%)	62 (35%)	1.0 (-8.7 to 10.7)	0.3 (-9.5 to 10.1)	-0.7 (-10.6 to 9.2)
6 სმ-იანი დილატაციის შემდეგ პროგრესის შეჩერება	14 (7%)	5 (3%)	7 (4%)	4.6 (0.1 to 9.1)	3.5 (-1.2 to 8.2)	-1.1 (-4.8 to 2.6)
სხვა	10 (5%)	5 (3%)	10 (6%)	2.5 (-1.5 to 6.5)	-0.3 (-5.0 to 4.4)	-2.8 (-7.0 to 1.4)
მედიანური დრო რანდომიზაციიდან მშობიარობამდე (IQR), სთ (n=295 vs n=290 vs n=295)	24.5 (14.5-49.4)	23.6 (14.3-44.7)	22.8 (13.5-46.1)	0.9 (-2.8 to 4.5)	1.8 (-1.7 to 5.2)	0.9 (-2.5 to 4.3)

არასასურველი დედათა გამოსავლები ¶						
პაროქსიზმი	0	1 (<1%)	0	-0.3 (-0.9 to 0.3)	0 (0 to 0)	0.3 (-0.3 to 0.9)
ცნს-ის არასასურველი გამოსავალი (ინსულტი ან კორტიკალური სიბრმავე)	0	0	0
ცნს-ის არასასურველი გამოსავალი (ინსულტი ან კორტიკალური სიბრმავე)	0	0	0
ოლიგურია (<25 სმ ³ /სთ 2 სთ-ის განმავლობაში) 2 სთ-მდე, საკვლევი პერიოდის დასრულების შემდეგ	0	0	0
დისემინირებული ინტრავასკულარული კოაგულაცია, მკურნალი ექიმის დიაგნოსტირებული	0	0	0
ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში გადაყვანა	0	0	0
დიალიზი	0	0	0
მექანიკური ვენტილაცია	0	0	0
მშობიარობის გართულებები						
პლაცენტის აშრევა	0	1 (<1%)	0	-0.3 (-0.9 to 0.3)	0 (0 to 0)	0.2 (-0.5 to 0.9)
მშობიარობის შემდეგი პემორაცია	2 (1%)	1 (<1%)	0	0.4 (-0.7 to 1.5)	0.7 (-0.2 to 1.6)	0.2 (-0.5 to 0.9)
სისხლის პროდუქტების მიღება კვლევაში ჩართვის შემდეგ	10 (3%)	5 (2%)	3 (1%)	1.7 (-0.8 to 4.2)	2.4 (0.1 to 4.7)	0.7 (-1.2 to 2.6)
დედათა სიკვდილი	0	0	0	0 (0 to 0)	0 (0 to 0)	0 (0 to 0)
<p>მონაცემები არის n-ში (%), თუკი სხვაგვარად არაა მითითებული. *განისაზღვრება რა სისხლის წნევის სამიზნის მიღწევით (120-150 მმ.ვრცხ.სვ. სისტოლური და 70-100 მმ.ვრცხ.სვ. დიასტოლური) 6 სთ-ის შემდეგ, არასასურველი გამოსავლის გარეშე (სისხლის სისტოლური წნევა <120 მმ.ვრცხ.სვ., სისხლის დიასტოლური წნევა <70 მმ.ვრცხ.სვ., ან ორივე; ფეტალური კომპრომისი; ან საკეისრო კვეთა, ფეტალური დისტრესის, მძიმე თავის ტკივილის, ან ეკლამპსიის გამო) კვლევის პერიოდის განმავლობაში. †კვლევის 6 სთ-იანი პერიოდის განმავლობაში, ან თუკი კვლევის პერიოდის განმავლობაში მოხდა მშობიარობა, სისხლის წნევის ბოლო გაზომვა დაბადებამდე. ‡ჩართულია სისხლის დაბალი წნევა და ფეტალური კომპრომისი (ნიფედინი, n=2; ლაბეტალოლი, n=0; მეთილდოფა, n=0); საკეისრო კვეთა, ფეტალური დისტრესის გამო (ნიფედინი, n=3; ლაბეტალოლი, n=1; მეთილდოფა, n=1); მძიმე თავის ტკივილი (განისაზღვრება, როგორც ტკივილის ქულა ≥ 5 ვიზუალური ანალოგის 7-ქულიან შკალაზე), საკვლევი პერიოდის განმავლობაში ან მისი დამთავრებიდან 2 სთ-მდე, რამაც გამოიწვია მკურნალობის ცვლილება (ნიფედინი, n=2; ლაბეტალოლი, n=2; მეთილდოფა, n=2); ან პაროქსიზმი საკვლევი პერიოდის განმავლობაში ან მისი დამთავრებიდან 2 სთ-მდე (ნიფედინი, n=0; ლაბეტალოლი, n=1; მეთილდოფა, n=0). §ქალებს შეიძლება ჰქონოდათ ერთზე მეტი ჩვენება. ¶კვლევის დაწყებასა და გაწერას შორის, თუკი სხვაგვარად არაა მითითებული.</p>						

ფებს შორის. თითოეულ ჯგუფში ქალების დაახლოებით ორმა მესამედმა იმშობიარა საკეისრო კვეთით (295 ქალიდან 190 [64%] ნიფედინის ჯგუფში; 290 ქალიდან 186 [64%] ლაბეტალოლის ჯგუფში; და 295 ქალიდან 179 [61%] მეთილდოფას ჯგუფში), უპირატესად იმიტომ, რომ ვერ მოხერხდა მშობიარობის ინდუცირება ან იყო ნაყოფის პულსის პათოლოგიები (ცხრილი 3). მედიანური დრო ჩართვიდან მშობიარობამდე დაახლოებით 24 სთ იყო. მკვდრადშობადობის, ნეონატალური სიკვდილის, და ნეონატალური ავადობის ინციდენტობა არ განსხვავდებოდა ჯგუფებს შორის (ცხრილი 4). თუმცა, ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში ნეონატალური გადაყვანის სიხშირე მნიშვნელოვნად მაღალი იყო იმ ჩვილებში, რომლებიც დაიბადნენ ნიფედინის ჯგუფში განაწილებული ქალებისგან, ლაბეტალოლისა ($p=0,009$) და მეთილდოფასგან ($p=0,004$) განსხვავებით, უპირატესად იმიტომ, რომ დაბადებისას ჰქონდათ

დაბალი ან ძალიან დაბალი წონა. ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში დაყოვნების საშუალო ხანგრძლივობა (ნაკლები vs მინიმუმ, 24 h) არ განსხვავებოდა ჯგუფებს შორის. კვლევის მიმდინარეობის მანძილზე შვიდი სერიოზული არასასურველი მოვლენა (მშობიარობების %) მოხსენდა. არც ერთ მშობიარობას არ ჰქონდა ერთზე მეტი არასასურველი მოვლენა. იმ ერთი ქალის გარდა, რომელსაც ჰქონდა მუცლად ყოფნის პერიოდში პაროქსიზმი, ჩვენ ჩავინიშნეთ ექვსი (1%) მკვდრადშობადობა, კვლევაში ჩართვის დასრულებიდან 24 სთ-ის მანძილზე (ერთი [$<1\%$] მკვდრადშობადობა ნიფედინის ჯგუფში, ორი [1%] მკვდრადშობადობა ლაბეტალოლის ჯგუფში, და სამი [1%] მკვდრადშობადობა მეთილდოფას ჯგუფში). 17 (2%) დამატებითი მკვდრადშობადობა განვითარდა კვლევაში ჩართვის დასრულებიდან 24 სთ-ის შემდეგ და არ მოგვისხსენებია, როგორც მძიმე არასასურველი მოვლენა. 41 (5%) ახალშობილი (16

ცხრილი 4. ნეონატალური გამოსავლები						
	ნიფედი- პინი (n=298)	ლაბეტა- ლოლი (n=295)	მეთილ- დოფა (n=301)	აბსოლუტური განსხვავება, ნიფედიპინი ლაბეტალო- ლის ნინაალ- მდეგ (95% CI)	აბსოლუტური განსხვავება, ნიფედიპინი მეთილდო- ფას ნინაალ- მდეგ (95% CI)	აბსოლუტური განსხვავება, ლაბეტალოლი მეთილდოფას ნინაალმდეგ (95% CI)
მშობიარობის მახასიათებლები						
გესტაციური ვადა მშობიარობისას, კვირა	36.9	36.9	37.1	-0.003 (-0.4 to 0.4)	-0.2 (-0.6 to 0.2)	-0.2 (-0.6 to 0.2)
(n=305 vs n=295 vs n=302)	(2.8; 28.7-40.8)	(2.5; 29.2-41.1)	(2.5; 29.3-41.1)			
მშობიარობის გამოსავალი						
ცოცხლადშობადობა	299 (97%)	290 (96%)	295 (95%)	0.5 (-2.5 to 3.5)	1.6 (-1.6 to 4.8)	1.1 (-2.2 to 4.4)
მკვდრადშობადობა	8 (3%)	7 (2%)	8 (3%)	0.3 (-2.1 to 2.7)	0.0 (-2.5 to 2.5)	-0.3 (-2.7 to 2.1)
უცნობია*	3 (1%)	5 (2%)	8 (3%)	-0.7 (-2.5 to 1.1)	-1.6 (-3.7 to 0.5)	-0.9 (-3.2 to 1.4)
წონა დაბადებისას, გრ (n=307 vs n=297 vs n=303)	2300 (661; 574-4200)	2366 (623; 900-4100)	2383 (637; 650-3700)	-65.1 (-167.8 to 37.7)	-82.8 (-186.0 to 20.4)	-17.7 (-118.8 to 83.4)
ნეონატალური გამოსავლები ცნობილ ცოცხლადშობადობათა შორის						
ნეონატალური ავადობა						
აპგარის ქულა <7 5 წთ-ზე	1 (<1%)/297	2 (1%)/280	1 (<1%)/298	-0.4 (-1.6 to 0.8)	0.0 (-0.9 to 0.9)	0.4 (-0.8 to 1.6)
მშობიარობის ადგილას მოხდა ინტუბაცია	0/297	0/280	1 (<1%)/298	0 (0 to 0)	-0.3 (-0.9 to 0.3)	-0.3 (-0.9 to 0.3)
ნეონატალური კონველსიები	1 (<1%)/298	2 (1%)/280	0/298	-0.4 (-1.6 to 0.8)	0.3 (-0.3 to 0.9)	0.7 (-0.3 to 1.7)
პათოლოგიური ცერებრალური ექსკოპია	0/298	0/280	0/298	0 (0 to 0)	0 (0 to 0)	0 (0 to 0)
სეპტიცემია	3 (1%)/297	3 (1%)/280	3 (1%)/298	-0.1 (-1.8 to 1.6)	0.0 (-1.6 to 1.6)	0.1 (-1.6 to 1.8)
ბრადიკარდია (პულსი <110 დარტყმა/წთ)	0/297	0/280	0/298	0 (0 to 0)	0 (0 to 0)	0 (0 to 0)
რესპირატორული დისტრესის სინდრომი, რომელიც საჭიროებს ჟანგბადის დამატებას	10 (3%)/297	4 (1%)/280	6 (2%)/298	2.0 (-0.5 to 4.5)	1.4 (-1.2 to 4.0)	-0.6 (-2.7 to 1.5)
ბავშვი გადაყვანილ იქნა ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში †	54 (18%)/298	30 (10%)/290	29 (10%)/294	7.8 (2.2 to 13.4)	8.3 (2.7 to 13.8)	0.5 (-4.4 to 5.4)
ასფიქსია დაბადებისას	1 (<1%)/298	1 (<1%)/290	0/294	0.0 (-0.9 to 0.9)	0.3 (-0.3 to 0.9)	0.3 (-0.3 to 0.9)
თანდაყოლილი ანომალიები	1 (<1%)/298	0/290	0/294	0.3 (-0.3 to 0.9)	0.3 (-0.3 to 0.9)	0 (0 to 0)
ზრდის შეზღუდვა	3 (1%)/298	3 (1%)/290	1 (<1%)/294	0.0 (-1.6 to 1.6)	0.7 (-0.6 to 2.0)	0.7 (-0.6 to 2.0)
ჰიპოგლიკემია	1 (<1%)/298	0/290	0/294	0.3 (-0.3 to 0.9)	0.3 (-0.3 to 0.9)	0 (0 to 0)
აპგარის დაბალი ქულა	1 (<1%)/298	1 (<1%)/290	0/294	0.0 (-0.9 to 0.9)	0.3 (-0.3 to 0.9)	0.3 (-0.3 to 0.9)
დაბალი ან ძალიან დაბალი წონა დაბადებისას	37 (12%)/298	17 (6%)/290	20 (7%)/294	6.5 (1.9 to 11.1)	5.6 (0.9 to 10.3)	-0.9 (-4.9 to 3.1)
მეკონიუმის სითხე ან ასპირაცია	0/298	3 (1%)/290	0/294	-1.0 (-2.1 to 0.1)	0 (0 to 0)	1.0 (-0.1 to 2.1)
მრავლობითი მშობიარობა	8 (3%)/298	2 (1%)/290	5 (2%)/294	2.0 (-0.1 to 4.1)	1.0 (-1.4 to 3.4)	-1.0 (-2.8 to 0.8)

ნაზოგასტრალური კვება	9 (3%)/298	3 (1%)/290	4 (1%)/294	2.0 (-0.3 to 4.3)	1.6 (-0.8 to 4.0)	-0.4 (-2.2 to 1.4)
ნეონატალური კონველსია	1 (<1%)/298	3 (1%)/290	1 (<1%)/294	-0.7 (-2.0 to 0.6)	0.0 (-0.9 to 0.9)	0.7 (-0.6 to 2.0)
ნეონატალური სიყვითლე	1 (<1%)/298	0/290	1/294 (<1%)	0.3 (-0.3 to 0.9)	0.0 (-0.9 to 0.9)	-0.3 (-0.9 to 0.3)
დაკვირვება ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში ან პროვაიდერის მხრიდან მეტი ზედამხედველობა	3 (1%)/298	2 (1%)/290	1 (<1%)/294	0.3 (-1.2 to 1.8)	0.7 (-0.6 to 2.0)	0.4 (-0.7 to 1.5)
ოქსიგენიზაცია	1 (<1%)/298	1 (<1%)/290	1 (<1%)/294	0.0 (-0.9 to 0.9)	0.3 (-0.3 to 0.9)	0.0 (-0.9 to 0.9)
დღენაკალული	21 (7%)/298	12 (4%)/290	12 (4%)/294	2.9 (-0.8 to 6.6)	2.9 (-0.8 to 6.6)	0.0 (-3.2 to 3.2)
უარი კვებაზე	0/298	1 (<1%)/290	0/294	-0.3 (-0.9 to 0.3)	0 (0 to 0)	0.3 (-0.3 to 0.9)
რესპირატორული პრობლემა ან დისტრესი	11 (4%)/298	3 (1%)/290	4 (1%)/294	2.7 (0.3 to 5.1)	2.3 (-0.2 to 4.8)	-0.4 (-2.2 to 1.4)
სეფსისი	1 (<1%)/298	4 (1%)/290	0/294	-1.1 (-2.6 to 0.4)	0.3 (-0.3 to 0.9)	1.4 (0.05 to 2.8)
მცირე ზომის გესტაციური ვადასთან შედარებით	1 (<1%)/298	0/290	0/294	0.3 (-0.3 to 0.9)	0.3 (-0.3 to 0.9)	0 (0 to 0)
უცნობი ჩვენება	2 (1%)/298	3 (1%)/290	1 (<1%)/294	-0.3 (-1.8 to 1.2)	0.4 (-0.7 to 1.5)	0.7 (-0.6 to 2.0)
ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში დაყოვნების საშუალო ხანგრძლივობა (n=53 vs n=29 vs n=29)	207.0 (225.5; 0.0 to 1048.2)	181.7 (171.9; 0.0 to 609.5)	273.9 (393.9; 0.0 to 1329.0)	25.2 (-70.5 to 121.0)	-66.9 (-202.8 to 68.9)	-92.2 (-252.0 to 67.7)
<24 სთ	6 (11%)/53	7 (24%)/29	2 (7%)/29	-12.8 (-30.6 to 4.9)	4.4 (-8.1 to 17.0)	17.2 (-0.9 to 35.3)
≥24 სთ	47 (89%)/53	22 (76%)/29	27 (93%)/29	12.8 (-4.9 to 30.6)	-4.4 (-17.0 to 8.1)	-17.2 (-35.3 to 0.9)
ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში დაყოვნების მედიანური ხანგრძლივობა, სთ	111.7 (42.9 to 266.6)	163.9 (26.6 to 609.5)	112.7 (64.1 to 262.0)	-52.2 (-154.8 to 50.3)	-1.0 (-95.7 to 93.7)	51.2 (-58.9 to 161.4)
მოხდა ბავშვის ვენტილაცია	12 (4%)/287	14 (5%)/281	10 (4%)/288	-0.8 (-4.2 to 2.6)	0.7 (-2.4 to 3.8)	1.5 (-1.8 to 4.8)
ნეონატალური სიკვდილი განურამდე	16 (6%)/287	12 (4%)/283	13 (5%)/288	1.3 (-2.2 to 4.9)	1.1 (-2.5 to 4.6)	-0.3 (-3.6 to 3.1)
თანდაყოლილი მალფორმაცია	0/299	0/290	0/295	0 (0 to 0)	0 (0 to 0)	0 (0 to 0)
ასფიქსია	2 (1%)/299	0/290	3 (1%)/295	0.7 (-0.2 to 1.6)	-0.3 (-1.8 to 1.2)	-1.0 (-2.1 to 0.1)
სეპტიცემია	4 (1%)/299	9 (3%)/290	4 (1%)/295	-1.8 (-4.2 to 0.6)	-0.1 (-2.0 to -1.8)	1.7 (-0.7 to 4.1)
მოუმწიფებლობა	12 (4%)/299	7 (2%)/290	10 (3%)/295	1.6 (-1.2 to 4.4)	0.6 (-2.4 to 3.6)	-1.0 (-3.7 to 1.7)
დაბალი წონა დაბადებისას	2 (1%)/299	1 (<1%)/290	2 (1%)/295	0.4 (-0.7 to 1.5)	0.0 (-1.3 to 1.3)	-0.4 (-1.5 to 0.7)
სხვა	7 (2%)/299	1 (<1%)/290	4 (1%)/295	2.0 (0.2 to 3.8)	0.9 (-1.3 to 3.1)	-1.1 (-2.6 to 0.4)
მონაცემები საშუალო (SD; დიაპაზონი), n (%), n (%)/N, ან მედიანა (IQR). *გამოსავალი უცნობია, ვინაიდან მშობიარობამდე მოხდა დედის განურამდე სხვა დანესებულებაში. †მესაძლებელია ერთზე მეტი ჩვენების ან მიზეზის ჩამოთვლა.						

ნიფედიპინის ჯგუფში, 12 ლაბეტალოლის ჯგუფში, 13 მეთილდოფას ჯგუფში) განურამდე გარდაიცვალა; 29 (3%) ახალშობილი დაიღუპა, ვინაიდან დღენაკალი იყო და 17 (2%) ახალშობილი დაიღუპა სეპტიცემიის გამო. პერინატალური სიკვდილის მიზეზები არ განსხვავებულა ჯგუფებს შორის. დამატებითი პრეპარატების გამოყენების გარეშე, ნი-

ფედიპინისა და ლაბეტალოლის გამოყენება იწვევდა პირველადი გამოსავლის მეტ ინციდენტობას, ვიდრე მეთილდოფას გამოყენება (ნიფედიპინი მეთილდოფას წინააღმდეგ, 19.8% [12.9-26.7]; ლაბეტალოლი მეთილდოფას წინააღმდეგ, 10.4% [2.9-17.9]; ცხრილი 3). ნიფედიპინის მისაღებად განაწილებული ქალები უფრო მეტად სავარაუდოდ აღწევდნენ სისხლის წნევის

სამიზნე მაჩვენებელს 6 სთ-ზე, ვიდრე ისინი, ვინც განაწილდა ლაბეტალოლის ($p=0,03$) ან მეთილდოფას ($p=0,01$) მისაღებად. ნიფედინის ან ლაბეტალოლის მისაღებად განაწილებული ქალები უფრო მეტად სავარაუდოდ აღწევდნენ სისხლის წნევის სამიზნე მაჩვენებლებს 3 სთ-ზე, არასასურველი მოვლენების გარეშე, მეთილდოფას მისაღებად განაწილებულ ქალებთან შედარებით ($p=0,002$ და $p=0,007$).

წინასწარგანსაზღვრულ ქვეჯგუფოვან ანალიზში, აღმოვაჩინეთ, რომ ქალები დაგას ქალთა საავადმყოფოში (vs სახელმწიფო სამედიცინო კოლეჯი, ნაგპური) ორსულობის მნიშვნელოვნად გვიან ვადაზე რეკურტირდნენ; კვლევაში ჩართვისას ჰქონდათ სისხლის მნიშვნელოვნად დაბალი სისტოლური და დიასტოლური წნევის გაზომვები; კვლევაში ჩართვამდე მინიმუმ 12 სთ-ით ადრე ნაკლებ სავარაუდოდ იღებდნენ ანტიჰიპერტენზიულ პრეპარატებს ან მაგნიუმის სულფატით თერაპიას, ან პათოლოგიური ლაბორატორიული შედეგები მკურნალობის დაწყების მომენტში; და უფრო მეტად სავარაუდოდ აღწევდნენ პირველად გამოსავალს 6 სთ-ის მანძილზე, სამივე სამკურნალო ჯგუფში (დანართი). სისხლის სისტოლური ან დიასტოლური წნევა გაზომვების მქონე ქალები, პათოლოგიური ლაბორატორიული შედეგების მტკიცებულებით, რომლებიც მანამდე იღებდნენ ანტიჰიპერტენზიულ საშუალებებს, რომლებმაც უფრო ადრეულ გესტაციურ ვადაზე იშობიარეს, ან რომლებიც გადამისამართდნენ ცენტრში, რომელმაც ისინი კვლევაში ჩართო, ნაკლებად სავარაუდოდ აღწევნენ პირველად გამოსავალს 6 სთ-ის მანძილზე (დანართი). დანარჩენი ქვეჯგუფების ანალიზი არაინფორმატიული იყო.

კვლევის დაწყების შემდეგ ნიშნის ზომის შეცვლამ გამოიწვია პაციენტების პროპორციის მატება, რომლებიც ამ კვლევაში მოგვიანებით მეთილდოფას ჯგუფში განაწილდნენ. ამგვარად, ჩვენ ჩავატარეთ ქვეჯგუფოვანი ანალიზი ჩართვის ფაზების მიხედვით (მაგ., ფაზა 1 vs ფაზა 2). აღმოვაჩინეთ, რომ ამ კვლევის ფაზა 2-ში ჩართული ქალები მნიშვნელოვნად მეტად სავარაუდოდ აღწევდნენ პირველად გამოსავალს 6 სთ-ის მანძილზე, ვიდრე ის ქალები, რომლებიც ჩაერთვნენ კვლევის პირველი ფაზის განმავლობაში.

დისკუსია

ჩვენი კვლევის სიძლიერე ისაა, რომ იგი წარმოადგენს სამი ყველაზე ფართოდ გამოყენებად პერორალური ანტიჰიპერტენზიული პრეპარატის ეფექტურობისა და უსაფრთხოების პირდაპირ შედარებას, რომლებიც გამოიყენება ორსულობისას მძიმე ჰიპერტენზიის მკურნალობისთვის. სისხლის წნევა მაღალი პროპორციით მცირდებოდა ქალში და დედათა არასასურველი მოვლენები არც ისე ხშირი იყო სამივე სამკურნალო ჯგუფში. გვიანი მოქმედების პერორალური ნიფედინი მნიშვნელოვნად მეტად ეფექტური იყო სისხლის წნევის დასაწევად 6 სთ-ის მანძილზე, პერორალურ მეთილდოფასთან შედარებით. თუმცა, ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში გადაყვანა მნიშვნელოვნად უფრო ხშირი იყო ნიფედინის ჯგუფში. უფრო მეტი ახალშობილი, რომლებიც დაიბადნენ ნიფედინის ჯგუფში მყოფი ქალებისგან, გადაყვანილი იქნა ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში, ვინაიდან მათ ჰქონდათ დაბა-

ლი ან ძალიან დაბალი წონა დაბადებისას, იმ ჩვილებთან შედარებით, რომლებიც დაიბადნენ მეთილდოფას ან ლაბეტალოლის ჯგუფებში მყოფი ქალებისგან. ამის საწინააღმდეგოდ, კვლევაში ჩართვისას არ ყოფილა განსხვავება გესტაციურ ვადაში (ცხრილი 1) და დაბადებისას ახალშობილთა წონის პროპორციებში 1,5 კგ-ით ან ნაკლებით, სამ განსხვავებულ სამკურნალო ჯგუფებში.

2018 წლის ქსელური მეტა-ანალიზი [8] გვამცნობს ნიფედინი ჰიდრალაზინის, და ლაბეტალოლის მსგავს ეფექტურობას, ორსულობისას მძიმე ჰიპერტენზიის მკურნალობისთვის. ჩვენი შედეგები გვამცნობენ, რომ სამივე პერორალური პრეპარატი წარმოადგენს მისაღებად საწყის ვარიანტს ორსულობისას მძიმე ჰიპერტენზიის მკურნალობისთვის, სადაც დამატებითი ანტიჰიპერტენზიული ვარიანტები ხელმისაწვდომია. ჩვენი კვლევა ასევე გვანვდის დამატებით ინფორმაციას მეთილდოფას შედარებით ეფექტურობაზე, პერორალურ პრეპარატის, რომელიც ფართოდაა ხელმისაწვდომი მრავალ დაწესებულებაში.

თუმცა, როდესაც მხოლოდ ერთი პრეპარატი ხელმისაწვდომი, ნიფედინი ან ლაბეტალოლი უპირატესად მიიჩნევა მეთილდოფასთან შედარებით. აღმოჩენებმა უნდა დაარწმუნოს პროვაიდერები, რათა გამოიყენონ მათ დაწესებულებებში ხელმისაწვდომი პრეპარატები, განსაკუთრებით, მონოდების მოცემული ჯაჭვის და კლინიკურ დაწესებულებებს შორის სალიცენზიო მრავალფეროვნების პირობებში [9].

ჩვენს კვლევას გარკვეული შეზღუდვები აქვს. იგი არაა შენიღბული, პლაცებოთი კონტროლირებადი კვლევის ეთიკური და ლოჯისტიკური სირთულეების გამო, რომელიც იწვევს მიკერძობების რისკს. პროვაიდერებს შეიძლება ჰქონდეთ ჩამოყალიბებული აზრი, სხვადასხვა პრეპარატის შედარებით ეფექტურობაზე, ასევე, მათმა მოსაზრებებმა შეიძლება გავლენა იქონიონ დანიშნული პრეპარატის დამატებითი დოზის ან მეორე პრეპარატის დანიშნაზე, განსაკუთრებით, მეთილდოფას შემთხვევაში. ჩვენს ანალიზში გამოვლინდა, რომ შემთხვევათა უმრავლესობაში, პროვაიდერები მიჰყვებოდნენ კვლევის პროტოკოლს და ქალებს არ ჰქონდათ სისხლის წნევის სამიზნე დიაპაზონი, როდესაც ხდებოდა მათთვის დამატებითი დოზის მიცემა.

ამგვარად, გვნამს, რომ ღია ეტიკეტიანი დიზაინი უსამართლო გავლენას არ ახდენდა გამოსავლებზე. კვლევის დაწყების შემდეგ ამონარჩევის ზომის გაზრდის გადანაცვტილებამ გამოიწვია მეთილდოფას ჯგუფში განაწილებული და ნამკურნალები ქალების პროპორცია კვლევის მეორე ნაწილში. ჩვენმა ქვეჯგუფოვანმა ანალიზმა აჩვენა დროებითი კავშირი მონაცემებში, იმ ქალებისთვის, რომლებიც მოგვიანებით იქნენ რეკურტირებული (ამონარჩევის ზომის შეცვლის შემდეგ), რომლებსაც უფრო მეტად სავარაუდოდ ჰქონდათ სისხლის წნევის გაზომვა სამიზნე დიაპაზონში. გამოცდილებამ და კვლევის პროტოკოლის ცოდნამ გამოიწვია უფრო მეტი წარმატება, ვინაიდან პროვაიდერები უფრო თავდაჯერებულად ნიშნავდნენ მკურნალობის სქემებს. ეს ეფექტი უფრო სასარგებლო იყო მეთილდოფას მისაღებად განაწილებული ქალების შემთხვევაში, რომლებიც ჭარბად იყვნენ წარმოდგენილნი კვლევის მეორე ფაზაში.

ჩვენ ვნახეთ ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში გადაყვანის მნიშვნელოვანი ზრდა იმ ახალშობილებს შორის, რომლებიც დაიბადნენ ნიფედიპინის მისაღებად განაწილებული ქალების მიერ. გესტაციური ვადა მშობიარობისას, რომელიც დაბადებისას წონის უძლიერეს დეტერმინანტს წარმოადგენს, ჯგუფებს შორის მსგავსი იყო. სარწმუნოა, რომ არ ყოფილა განსხვავებები ინტუბაციის, გადარჩენადობის სიხშირეებს და ახალშობილების დაყოვნების ხანგრძლივობებს შორის. მიუხედავად იმისა, რომ ეს დასკვნა მთლიანად არ უნდა დავტოვოთ უყურადღებოდ, იგი მაინც უნდა წარმოადგენდეს დამატებითი კვლევის საგანს, მოვლაში ჩართვამდე.

ჩვენ ჩართეთ მძიმე ჰიპერტენზიის მქონე 894 ორსული ქალი მცირე რესურსების მქონე დაწესებულებებიდან. ამ კოჰორტაში, მკურნალობის ჯგუფის მიუხედავად, დედათა გამოსავლები ძალიან კარგი იყო, მოსალოდნელზე კარგიც კი. არ ყოფილა დედათა სიკვდილის, ცნს-ის არასასურველი გამოსავლები, დედათა გადაყვანა კრიტიკულ განყოფილებაში ან დიალიზის საჭიროება. ქალების 12%-ში იყო მხოლოდ ერთი (<1%) ქალი ეკლამფსიით, მიუხედავად მაგნიუმის სულფატის მიღებისა (რომელიც ანახევრებს ეკლამფსიის რისკს) [18]. ჩვენი აზრით, ხშირი შეფასების მძიმე და ჰიპერტენზიის სწრაფი მართვის ორგანიზებული სტრუქტურა, ხელახალი მკურნალობის ჩათვლით, სისხლის წნევის სათანადო კონტროლის მისაღებად, ამოსავალ წერტილს წარმოადგენდა. მძიმე ჰიპერტენზიის მქონე ქალების იდენტიფიცირება და მათთვის ხელმისაწვდომი პერორალური ანტიჰიპერტენზიული პრეპარატის მიწოდება სათანადო დოზით, სისხლის წნევის დაკვირვებით კონტროლთან ერთად, წარმოადგენს მოვლის ეფექტურ სტანდარტს. გარდა ამისა, ჩვენი კვლევა წარმოადგენდა რესურსებს პროტოკოლის მხარდასაჭერად, რამეთუ ხაზს უსვამდა სისხლის წნევის დროულ და მჭიდრო კონტროლს, დედათა გამოსავლების ოპტიმიზაციისთვის. მკურნალობის მკურნალობა და სისხლის წნევის კონტროლის მოლოდინი მნიშვნელოვანია ამ ტიპის ორსული ქალების მოვლაში, ვიდრე ის განსხვავებები, რომლებიც ნანახი იქნა მედიკამენტებს შორის.

ჩვენი კვლევა გვამცნობს პერორალური ანტიჰიპერტენზიული პრეპარატების წვდომისა და მოხმარების გაფართოებას ორსულობისას მძიმე ჰიპერტენზიის მკურნალობაში. დედათა სიკვდილის მოცემულმა სამი დაყოვნების მოდელმა [19], ადვილად გამოყენებადი პერორალური პრეპარატების მიწოდებამ შეიძლება შეამციროს გადადების ტვირთი სათანადო მოვლის მიღებაში, როგორც თემის, ისე დაწესებულების დონეზე. მიუხედავად იმისა, რომ ჯანმომ ესენციური მედიკამენტების უახლეს ნუსხაში ორსულობისას მძიმე ჰიპერტენზიის მკურნალობისთვის წარმოადგინა მხოლოდ ინტრავენური ჰიდრალაზინი და მეთილდოფა, ჩვენს კვლევაში მხოლოდ ერთ (<1%) ქალს დასჭირდა ინტრავენური პრეპარატი.

თანავტორები

TE-მ, ShM-მ, HB-მ, და BW-მ წარმოადგინეს კვლევის ორიგინალური იდეა. TE-მ, ShM-მ, HB-მ, LAM-მ, Pvd-მ, და BW-მ ჩამოაყალიბეს კვლევის მართვის გუნდი, სხვა თანავტორებისგან, საჭიროებისამებრ, დახმარების გათვალისწინებით. TE-მ, ShM-მ, HB-მ, და TS-მ ჩაატარეს ძირითადი ანალიზი და HB-მ დაწერა ხელნაწერის პირველი პროექტი. ყველა ავტორმა გაგზავნა მდე განიხილა და დაადასტურა სტატია.

განაცხადი ინტერესთა კონფლიქტის შესახებ

Pvd გვამცნობს გრანტების შესახებ კანადის ჯანდაცვის კვლევის და გაერთიანებული სამეფოს კვლევისა და ინოვაციის ინსტიტუტებისგან, გაგზავნილი ნაშრომის მიღმა. LAM გვამცნობს წილების შესახებ Lions Gate Technologies-ში. ყველა სხვა ავტორმა განაცხადა, რომ არ ჰქონიათ ინტერესთა კონფლიქტი.

მონაცემთა გამიარება

ამ კვლევისთვის შეგროვებული მონაცემები, ინდივიდუალური მონაწილეების დე-იდენტიფიცირებული მონაცემებისა და მონაცემთა ლექსიკონის ჩათვლით, რომელიც განსაზღვრავს თითოეულ ნაკრებს, ხელმისაწვდომი გახდება გამოქვეყნების შემდეგ, სათანადო ავტორთან დაკავშირების საფუძველზე. მონაცემები გამიარდება წინადადებაზე კვლევის ავტორების თანხმობის განცხადების შემდეგ, წვდომის ხელმოწერილ ხელშეკრულებასთან ერთად.

მადლიერება

მონაცემთა მონიტორინგის ჯგუფში შედიოდნენ ნენსი სლოუნი [Nancy Sloan] (თავმჯდომარე; ნიუ-იორკი, NY, აშშ), ჯიმს ვან ჰუკი [James Van Hook] (ცინცინატის უნივერსიტეტი, ცინცინატი, ოჰაიო, აშშ), და სავიტა მეჰენდალე [Savita Mehendale] (ბჰარატი ვიდიპეტის სამედიცინო კოლეჯი, პუნი, ინდოეთი). მადლობას ვუხდით ყველა ექიმსა და კვლევის ასისტენტს ნაგპურში, რომლებმაც მოახდინეს ქალების რეკრუტირება კვლევაში, რომლებმაც მონაწილეობა მიიღეს კვლევის მართვის კომიტეტებში და მონაწილეებს, რომლებმაც თანხმობა განაცხადეს ამ კვლევაში მონაწილეობაზე. ასევე, კიდევ ერთხელ ვუხდით მადლობას პრანიტა ვაგს [Pranita Wagh] და პუშპა იენგარს [Pushpa Iyengar], რომლებმაც ადმინისტრაციული მხარდაჭერა განიეს ნაგპურში და ელენა ელიუკინსა [Yelena Elyukin] და ტატანია ლოტარევიჩს [Tatanya Lotarevich], რომლებმაც კლინიკური კვლევის მხარდაჭერა განახორციელეს ნიუ-იორკში. ჩვენი კვლევები დაფინანსდა ბრიტანული კოლუმბიის უნივერსიტეტის, ვანკუვერი (BC, კანადა), Gynuity ჯანდაცვის პროექტების გრანტით, რომელიც, თავის მხრივ, წარმოადგენს Bill & Melinda Gates-ის ფონდის გრანტიორს (ნომერი OPP1017337).

ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში

გრძელვადიანი კავშირი 20 წლის მანძილზე D ვიტამინის მიღებასა და ჰიპერტენზიის პრეპარატების მიღებას შორის მოგვიანებით: კვლევა CARDIA

კევინ მ. რაისი [1, 2, 3, 4]*, კრის ჯილეთი [5], სინთია ბ. ჯონსი [6], ერიკ რ. ბლოუი [1, 3, 6, 7]
Kevin M Rice, Chris Gillette, Cynthia B Jones, Eric R Blough

აბსტრაქტი

ჩინა კვლევებმა აჩვენა, რომ არის კარდიოვასკულარული დაავადებების მაღალი სიხშირეები პაციენტებში, რომლებსაც D ვიტამინის დაბალი დონეები აქვთ. ეს არის რეტროსპექტული კვლევა, რომელიც იყენებდა CARDIA-ს მონაცემებს, რათა შეემოწმებინა კავშირი პაციენტის მიერ მოხსენებული D ვიტამინისა და ანტიჰიპერტენზიული მედიკამენტების მიღებას შორის, 20 წლის შემდეგ, 1985 წლიდან 2006 წლამდე. მონაცემთა ანალიზისთვის მოხდა მულტივარიანტული ლოგარითმული რეგრესიის გამოყენება. აღმოვაჩინეთ, რომ პაციენტების თითქმის 12% (n=150) იტყობინებოდა ჰიპერტენზიის მინიმუმ ერთი პრეპარატის მიღების შესახებ 2005-2006 წლებში. ანტიჰიპერტენზიული მედიკამენტის მიღება უკავშირდებოდა სხეულის მასის ინდექსის (BMI) მაღალ სანყის დონეს, სანყის უფრო დიდ ასაკს, არათეთრკანიანობას, სანყისზე D ვიტამინის დაბალი დონეების მიღებას, 20 წლის შემდეგ გაზრდილ BMI-ის, და იტყობინებოდნენ D ვიტამინის დაქვეითებას 20 წლის მანძილზე. ამგვარად, პრაქტიკოსებისთვის შეიძლება სასარგებლო იყოს D ვიტამინი დონეების შემოწმება პაციენტებში, რომლებსაც სისხლის წნევის მაღალი დონის განვითარების რისკი აქვთ.

საკვანძო სიტყვები: ჰიპერტენზია; პრეპარატები; D ვიტამინი

შესავალი

ჰიპერტენზია ადამიანებში გავრცელებული ერთ-ერთი ყველაზე მდგომარეობაა, რომელიც ამიანებს სამიდან დაახლოებით ერთ ზრდასრულ ადამიანს, შეერთებული შტატების მასშტაბით, და წარმოადგენს ერთ-ერთ ყველაზე გავრცელებულ დიაგნოზს ამერიკაში [1-2]. ჰიპერტენზიის პირდაპირი ხარჯები დაახლოებით \$50 მილიარდი, ხოლო არაპირდაპირი ხარჯები დაახლოებით \$4 მილიარდია [1]. ყველაზე გავრცელებული მკურნალობა კი ცხოვრების წესის მოდიფიკაცია და ანტიჰიპერტენზიულ მედიკამენტებია [1]. მიუხედავად იმისა, რომ წნევის კონტროლი გონივრული სამიზნეა, პაციენტების უმრავლესობა საჭიროებს, მინიმუმ, ორ ანტიჰიპერტენზიულ მედიკამენტს, რათა მოხდეს კონტროლი [2].

სისხლის წნევის სათანადო კონტროლი უკავშირდება ჰიპერტენზიასთან დაკავშირებული ავადობისა და სიკვდილობის შემცირებას [2].

კვლევამ აჩვენა, რომ ჰიპერტენზია რთული დაავადებაა და კვება საკვანძო ფაქტორია, რომელიც ხელს უწყობს სისხლის წნევის კონტროლს. ამასთან, კვლევამ აჩვენა, რომ D ვიტამინი შეიძლება საკვანძო როლს თამაშობდეს ჰიპერტენზიაში, რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემის რეგულირების გზით [3-4]. მეტიც, D ვიტამინის ნაკლებობა მსოფლიო ფენომენია [5]. მიუხედავად მრავალი ჩატარებული კვლევისა, რათა შემოწმებულიყო კავშირი D ვიტამინის ნაკლებობასა და კარდიოვასკულარულ დაავადებას შორის, გვატყობინებენ შერეულ შედეგებს, რომლებიც შემლუღულია ხანგრძლივობაში, ან ფოკუსირებულია

* [1] დიავნოსტიკური ნაწილის ტემპების ცენტრი, მარშალის უნივერსიტეტი [Marshall University], პანტინგტონი, დასავლეთ ვირჯინია [Huntington, WV], აშშ
[2] შინაგანი მედიცინის დეპარტამენტი, ჯოან ს. ედვარდის სახელობის მედიცინის სკოლა [Joan C. Edwards School of Medicine], მარშალის უნივერსიტეტი [Marshall University], პანტინგტონი, დასავლეთ ვირჯინია [Huntington, WV], აშშ
[3] დასავლეთ ვირჯინიის უნივერსიტეტის ბიოტექნოლოგიის საბაკალავრო პროგრამა, ინსტიტუტი [Institute], დასავლეთ ვირჯინია [WV]
[4] ჯანდაცვისა და ადამიანური სერვისების დეპარტამენტი, კინეზოლოგიის სკოლა [School of Kinesiology], მარშალის უნივერსიტეტი [Marshall University], პანტინგტონი, დასავლეთ ვირჯინია [Huntington, WV]
[5] ვეიქ ფორესტის მედიცინის სკოლის სტიპენდია და კვლევა
[6] ფარმაცევტული მეცნიერებისა და კვლევის დეპარტამენტი, ფარმაციის სკოლა, მარშალის უნივერსიტეტი [Marshall University], პანტინგტონი, დასავლეთ ვირჯინია [Huntington, WV], აშშ
[7] ფარმაცოლოგიის, ფიზიოლოგიისა და ტოქსიკოლოგიის დეპარტამენტი, ჯოან ს. ედვარდის სახელობის მედიცინის სკოლა [Joan C. Edwards School of Medicine], მარშალის უნივერსიტეტი [Marshall University], პანტინგტონი, დასავლეთ ვირჯინია [Huntington, WV], აშშ

კონკრეტულ ქვეჯგუფებზე [4, 6-10]. ჩვენი ცოდნით, ეს არის პირველი კვლევა, რომელიც ამოწმებს კავშირს D ვიტამინის მიღებასა და ანტი-ჰიპერტენზიული მედიკამენტების მიღებას შორის, პაციენტებზე ლოგიტუდურად, 20 წლის მანძილზე დინამიკაში დაკვირვების გზით. ამ კვლევის მიზანია, მოხდეს ლოგიტუდური კავშირის შემოწმება D ვიტამინის თვითშეტყობინებად მიღებასა და მინიმუმ, ერთი ანტიჰიპერტენზიული მედიკამენტის მიღების სიხშირეს შორის, 20 წლის შემდეგ. ჩვენ ვივარაუდებთ, რომ პაციენტები, რომლებიც D ვიტამინის დაბალ დონეებს იღებდნენ, უფრო მეტად სავარაუდოდ იღებდნენ ანტი-ჰიპერტენზიულ მედიკამენტებს 20 წლის შემდეგ.

მეთოდები
მიმოხილვა

მარშალის უნივერსიტეტის ინსტიტუციური განხილვის საბჭომ დაამტკიცა ეს კვლევა. ეს კვლევა წარმოადგენდა იმ მონაცემთა ლოგიტუდურ მეორეულ ანალიზს, რომლებიც შეგროვდა CARDIA-ში, რომელშიც 5,115 სუბიექტს 20 წლის მანძილზე აკვირდებოდნენ დინამიკაში, 1985 წლიდან 2005-2006 წლებამდე. კვლევის ორიგინალი პოპულაცია შემლუდული იყო ჯანმრთელი, არაინსტიტუციური ზრდასრული პირებისგან, რომლებიც შეერთებულ შტატებში ცხოვრობენ და ჰქონდა იმგვარი დიზაინი, რომ თანაბრად ყოფილიყო წარმოდგენილი ასაკის, რასისა და სქესის მიხედვით. პაციენტების ჩართვა ხდებოდა ბირმინგჰემიდან, ჩიკაგოდან, მინეაპოლისიდან და ოკლენდიდან.

მონაწილეები

სუბიექტები დასაშვებნი იყვნენ ანალიზისთვის, თუკი დასაწყისში მათ არ ჰქონდათ დიაგნოსტირებული ჰიპერტენზია და არ ჰქონდათ ჰიპერტენზიის რაიმე მეორეული მიზეზი (დიაბეტი, თირკმლის ქრონიკური დაავადება, ჰიპერთიროიდოზი და სხვ.). საწყისად, ჩვენ გამოვიყენეთ 1985-1986 წლების მონაცემები (CARDIA-ს საკვლევი წელი 00) და მონაცემები 2005-2006 წლებიდან (მე-20 წელი), დინამიკაში დაკვირვების მონაცემებისთვის. კვლევის ამონარჩევი მოიცავს 1,290 სუბიექტს.

გამომკვები

დემოგრაფიული მანჩვენებლები

შემდეგი ცვლადების შეგროვება მოხდა თვითშეტყობინებით: ასაკი წლებში, რასა და სქესი. რასა დიქტომური იყო (თეთრკანიანი, არათეთრკანიანი). წონა იზომებოდა Detecto model 439-ის სასწორით და იწერებოდა 0.2 ფუნტამდე დამრგვალებით. სიმაღლე იზომებოდა ვერტიკალური დანაყოფებიანი სანტიმეტრული სახაზავით და ჩაიწერა 0.5 სანტიმეტრამდე დამრგვალებით. სხეულის მასის ინდექსის (BMI) გამოთვლა მოხდა სუბიექტის წონის, კილოგრამებში, გაყოფით სიმაღლის კვადრატზე, მეტრებში. ყველა მოდელებში, BMI იზომებოდა როგორც მუდმივა. BMI-ში ცვლილება იზომებოდა მე-20 წლის BMI-დან საწყისი BMI-ის გამოკლებით და მისი გამოყენება ხდებოდა როგორც მუდმივი ცვლადის. როგორც დასაწყისში, ისე მე-20 წელს, სუბიექტს ეკითხებოდნენ, იღებდნენ თუ არა ანტიჰიპე-

რტენზიულ მედიკამენტს. სუბიექტის პასუხი ანტიჰიპერტენზიული მედიკამენტის მიღების შესახებ იზომებოდა როგორც დიქტომური ცვლადი (დიახ/არა).

კვება

კვლევა CARDIA აანალიზებდა საკვები ნივთიერებების მიღებას, სუბიექტის მიერ მოხსენებული 28-დღიანი კვებითი ისტორიის საფუძველზე, რასაც იყენებდნენ კვების ისტორიის დასავლეთის ელექტრონული ფორმატის გამოყენებით. კვლევაში CARDIA, საკვები ნივთიერებების მონაცემთა ბაზის შერჩევა ხდებოდა კვების მონაცემთა მონაცემთა ანალიზისთვის, რომელიც შემუშავდა ნუტრიციის კოდირების ცენტრის მიერ. მონაცემთა ბაზა არის ცხრილი, რომელიც მოიცავს 60 საკვები ნივთიერების მანჩვენებლებს, 1,300 ელემენტისთვის. ნუტრიციის ისტორია შედგებოდა ორი ნაწილისგან. პირველი ნაწილი შედგებოდა 18 კითხვისგან, რომელიც სუბიექტს ეკითხებოდა ცხიმების გამოყენებაზე, სწრაფი კვებისა და მარილის მოხმარებაზე. მეორე ნაწილი შედგებოდა კითხვებისგან, რომლებიც ეხებოდა სხვადასხვა ელემენტის ჩვეულებრივ მიღებას, რომელსაც თან სდევდა საკვები ელემენტების ნუსხა. ყველა საკვები იყოფოდა საკვებ ჯგუფებად, რათა მიღებულიყო პაციენტის პასუხი. საკვები ჯგუფები მოიცავდა: კვარცხს, რძის პროდუქტებს, მარცვლეულს/ბურღულეულს, ხილს, ეთნიკურ საკვებს, წვნიანებს, ნახევარფაბრიკატებს, ხორცს, ფრინველის ხორცს, თევზს/ზღვის პროდუქტებს, პარკოსნებს, ბოსტნეულს, დესერტებს, კაკლეულს/თესლეულს, წასახმსებლებს, სასმელებს, ალკოჰოლს, ვიტამინების/მინერალების დანამატებს, დანამატებს (მაგ., კარაქი, მარგარინი, ჟელე, მდოგვი და კეტჩუპი).

კითხვარებიდან ამოღებული იყო D ვიტამინის, ალკოჰოლის, ბოჭკოს, სუკროზას, სპილენძის, თუთიის, საერთო ნახშირწყლების, საერთო ცხიმებისა და თიამინის მიღება. ალკოჰოლის მოხმარება იზომებოდა მილილიტრებში, როგორც მუდმივი ცვლადი. D ვიტამინი იზომებოდა მიკროგრამებში, როგორც მუდმივი ცვლადი. საკვები ბოჭკო, საქაროზა, საერთო ნახშირწყლები და საერთო ცხიმები იზომებოდა გრამებში, როგორც მუდმივი ცვლადები. სპილენძი და თუთია იზომებოდა მილიგრამებში, როგორც მუდმივი ცვლადები. D ვიტამინი მიღებაში ცვლილება იზომებოდა 20 წლის შემდეგ გამოიღო D ვიტამინის მიღებას გამოკლებული საწყისი მანჩვენებელი და მისი გაანალიზება ხდებოდა, როგორც მუდმივი ცვლადისა.

სტატისტიკური ანალიზი

ყველა ანალიზი ტარდებოდა SAS v9.3-ის გამოყენებით. პირველ რიგში, ჩვენ წარმოვადგინეთ დესკრიპტიული სტატისტიკა დემოგრაფიული და საკვები ნივთიერებების ცვლადებისთვის. გამოვიყენეთ მულტივარიანტული ლოგარითმული რეგრესიის მოდელები, რათა შეგვემოწმებინა, როგორ უკავშირდებოდა პაციენტისა და საკვები მახასიათებლები სუბიექტთან, რომელიც იტყობინებოდა ანტიჰიპერტენზიული მედიკამენტის მიღების შესახებ. სტატისტიკური მნიშვნელობისთვის ხდებოდა ალფა დონის 0.05 შეფასებისთვის.

შედეგები

ცხრილი 1 წარმოადგენს ჩვენი სანჯის ამონარჩევის პაციენტთა დემოგრაფიულ მახასიათებლებს. სანჯისზე სუბიექტთან საშუალო ასაკი იყო 25.22 (SD=3.55, დიაპაზონი: 18-30) წელი. სუბიექტთა უმრავლესობა იყო თეთრკანიანი (56.43%, n=728) და მამრობითი სქესის (64.96%, n=838). სანჯისზე, საშუალო BMI იყო 24.00 (SD=3.92, დიაპაზონი: 17.03-45.35). D ვიტამინის საშუალო მიღება საკვებით იყო 7.20 (SD=6.30, დიაპაზონი: 0.05-71.85) მკგ.

დინამიკაში 20-წლიანი დაკვირვების მომენტისთვის, სუბიექტთა 11.63% (n=150) იტყობინებოდა მინიმუმ ერთი ანტიჰიპერტენზიული მედიკამენტის მიღების შესახებ. საშუალო BMI დინამიკაში 20-წლიანი დაკვირვების მომენტისთვის იყო 28.79 (SD=5.76, დიაპაზონი: 18.79-51.70). BMI-ის საშუალო ცვლილება იყო 4.79 (SD=4.00, დიაპაზონი: -15.88-24.25), რაც ნიშნავდა, რომ საშუალოდ, 20 წლის მანძილზე, თითოეულ პაციენტზე, BMI იზრდებოდა თითქმის 5 ერთეულით. D ვიტამინის საშუალო მიღება საკვებით, დინამიკაში დაკვირვების მომენტისთვის, მოხსენებული იყო როგორც 5.90 (SD=5.08, დიაპაზონი: 0.35-73.56) მკგ. D ვიტამინი მიღების საშუალო ცვლილება იყო -1.29 (SD=6.99, დიაპაზონი: -66.29-69.85) მკგ, რაც ნიშნავდა, რომ საშუალოდ, D ვიტამინის მიღება მცირდებოდა დაახლოებით 1.29მკგ-დე, თითოეულ პაციენტზე. D ვიტამინი მიღება სანჯის და მე-20 წლებში მნიშვნელოვნად იყო ურთიერთკავშირში ($p=0.29$, $p<0.0001$).

მულტივარიანტული შედეგები

ცხრილი 1. სანჯისი ამონარჩევის დემოგრაფიული მახასიათებლები (N=1,290)	
	პროცენტი (n) - სანჯისი
ასაკი	
საშუალო (SD), დიაპაზონი	25.22 (3.55), 18-30
მამრობითი სქესი	
რასა - თეთრკანიანი	56.43 (728)
BMI	
საშუალო (SD), დიაპაზონი	24.00 (3.92), 17.03-45.35
D ვიტამინი (მკგ)	
საშუალო (SD), დიაპაზონი	7.20 (6.30), 0.05-71.85

ცხრილი 2 წარმოგივადგენს მულტივარიანტული ლოგარითმული რეგრესიის შედეგებს, რომლებიც ამოწმებენ, რამდენად იყო პაციენტის მიერ მოხსენებული D ვიტამინი დონეები, დემოგრაფიულ მახასიათებლებთან ერთად, კავშირში, მინიმუმ, ერთი ანტიჰიპერტენზიული მედიკამენტის მიღებასთან, 20 წლის შემდეგ. მეტი ალბათობით, სუბიექტები იტყობინებოდნენ, მინიმუმ, ერთი ანტიჰიპერტენზიული მედიკამენტის მიღების შესახებ, როდესაც მათ: დასანჯისში ჰქონდათ უფრო მაღალი BMI (OR=1.10, 95% CI=1.06-1.15), დასანჯისში იყვნენ უფროსი ასაკის (OR=1.08, 95% CI=1.02-1.15), იყვნენ არათეთრკანიანები (OR=0.48, 95% CI=0.32-0.72), დასანჯისში იტყობინებოდნენ D ვიტამინის და-

ბალი დონეების შესახებ (OR=0.92, 95% CI=0.87-0.99), 20 წლის მანძილზე ჰქონდათ BMI-ის მატება (OR=1.10, 95% CI=1.06-1.15), და იტყობინებოდნენ 20 წლის მანძილზე D ვიტამინი დონეების დაქვეითების შესახებ (OR=0.94, 95% CI=0.90-0.99).

დისკუსია

ცხრილი 2. მულტივარიანტული ლოგარითმული რეგრესია, რომელიც პროგნოზირებს, რომ პაციენტები მიიღებენ ანტიჰიპერტენზიულ მედიკამენტებს 20 წლის შემდეგ (N=1,290)			
ცვლადი	OR	95% CI	p-მნიშვნელობა
სანჯისი BMI	1.10	1.06-1.15	<0.0001
ასაკი	1.08	1.02-1.15	0.01
რასა-თეთრკანიანი	0.48	0.32-0.72	0.00
სქესი-მამრობითი	0.84	0.55-1.28	0.41
D ვიტამინი-დასანჯისში	0.92	0.87-0.99	0.02
ბოჭკო-დასანჯისში	1.05	0.97-1.12	0.23
საქარობა-დასანჯისში	1.01	1.00-1.01	0.06
სპილენძი-დასანჯისში	1.16	0.91-1.48	0.23
თუთია-დასანჯისში	0.96	0.90-1.03	0.24
ალკოჰოლი (მლ)-დასანჯისში	1.00	1.00-1.01	0.47
საერთო ნახშირწყლები-დასანჯისში	1.00	1.00-1.00	0.17
საერთო ცხიმი-დასანჯისში	1.01	1.00-1.01	0.15
თიამინი-დასანჯისში	1.07	0.87-1.30	0.53
BMI-ის ცვლილება 20 წლის მანძილზე	1.10	1.06-1.15	<0.0001
D ვიტამინის დონის ცვლილება 20 წლის მანძილზე	0.94	0.90-0.99	0.02

ჩვენს მაგალითში, D ვიტამინის მიღება სანჯისში დაბალი იყო და კიდევ უფრო შემცირდა 20 წლის მანძილზე. ჯანმრთელობის ეროვნულმა ინსტიტუტმა განაცხადა, რომ D ვიტამინის მიღების ოპტიმალური მაჩვენებლები უნდა იყოს 15მკგ-20მკგ დღეში [11]. D ვიტამინის წყაროები მოიცავს მზის სინათლეს, D ვიტამინით გაზდილებულ რძის პროდუქტებს, ვიტეგზას ღვიძლის ქონს და ცხიმოვან თევზს [11]. D ვიტამინის ნაკლებობას მრავალი შედეგი აქვს ადამიანის ჯანმრთელობაზე, რაც მერყეობს სხვადასხვა კიბოდან შიმოფრენიამდე და დეპრესიამდე [12]. კვლევამ აჩვენა შრატში D ვიტამინის დაბალ დონეებსა და კოლორექტარული კიბოში სისტემური ანთების მაღალ დონეს შორის [13] და D ვიტამინის ნაკლებობა იწვევდა M. Tuberculosis-ის უკრეფიდა ზრდის გაუმართავ კონტროლს, დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში [14]. Lally et. al.-მ მოახსენეს კავშირის შესახებ D ვიტამინის ნაკლებობასა და ფსიქოზს შორის, მათი საკვლევი ამონარჩევის ნახევარზე მეტში [15]. უთვალავმა კვლევამ წარმოადგინა მტკიცებულება ორსულებსა და მეძუძურ ქალებში D ვიტამინის

ნაკლებობასა და ნეონატალურ ჰიპოკალცემიას, რაქიტის ნაადრევ დაწყებასა და შთამომავალში ძვლის განვითარების გრძელვადიან შედეგებს შორის, რამაც ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაცია შთააგონა (WHO), ჩაეტარებინათ სიმპტომური, რათა მომხდარიყო D ვიტამინის გლობალური კვლევის პრიორიტეტიზაცია [16]. ერთი კვლევა გვატყობინებდა, რომ D ვიტამინის პრენატალური სტატუსი მონაწილეობდა საშვილოსნოსშიდა შემზღვეულ წრფივ ზრდაში, ისეთში, რომ ჭიპლარის სისხლში D ვიტამინის კონცენტრაცია, როგორც ბოლო ტრიმესტრში დედაში D ვიტამინის სტატუსის ინდიკატორი, უკავშირდება ნაყოფის უფრო მცირე სიგრძეს [17]. სხვა მკვლევარებმა აჩვენეს, რომ ორსულობის დროს D ვიტამინის ნაკლებობა უკავშირდებოდა იმუნურ გამონეგვას და ნაყოფში პლაცენტის სქეს-სპეციფიკურ დისრეგულირებულ ანთებით საპასუხო რეაქციას, რასაც შეიძლება უარყოფითი ეფექტები შეიძლება ჰქონდეს ჯანმრთელობასა და ბავშვის სიცოცხლისუნარიანობაზე [18].

მრავალმა კვლევამ აჩვენა, რომ უფრო მაღალი BMI, ასაკი და რასა უკავშირდება სიცოცხლის მანძილზე ჰიპერტენზიის განვითარებას [2, 19-20]. თუმცა, ეს კვლევა აჩვენებს, რომ D ვიტამინი მიღება შეიძლება ასევე უკავშირდებოდეს ჰიპერტენზიის განვითარებასა და მკურნალობის საჭიროებას. იყო კვლევები, რომლებიც უყურებდნენ D ვიტამინის დამატებით მიღებასა და კარდიოვასკულარული დაავადების განვითარებას, და აღმოაჩინეს, რომ დამატებით მიღება არ უკავშირდებოდა ჰიპერტენზიის ან კარდიოვასკულარული დაავადების განვითარების ნაკლებ რისკს [6, 21-22]. მეტიც, კვლევა აჩვენებს, რომ D ვიტამინის უფრო მაღალი დონეები ხელს არ უშლის ამ დაავადების განვითარებას, მაგრამ დაბალი დონეები შეიძლება წარმოადგენდეს შეუძლოდ ყოფნის შედეგს [8]. ამგვარად, სამომავლო კვლევებისთვის მნიშვნელოვანია, შემოწმდეს საკვებში D ვიტამინის პრევალენტობის გაზრდის გზები. სამომავლო კვლევებმა უნდა გამოიკვლიონ, რამდენად ეფექტურია D ვიტამინის ნაკლებობის სკრინინგი კარდიოვასკულარულ დაავადების მაღალი რისკის მქონე პირების იდენტიფიცირებისთვის.

ჩვენი კვლევა ადასტურებს სხვა კვლევებს, რომლებმაც აღმოაჩინეს კავშირები D ვიტამინის მიღებასა და

ჰიპერტენზიის რისკს შორის [3-4, 7, 9-10]. სამედიცინო პროვაიდერებმა უნდა განიხილონ სიცოცხლის წესის ინტერვენციების მნიშვნელობა, როგორცაა მზის შუქის მომატებული ზეგავლენა, ნაკლებად ცხიმიანი პროდუქტები და ცხიმიანი თევზი საკვებში, თითოეულ პაციენტს დაეხმარება სისხლის წნევის კონტროლში, მსოფლიოს მასშტაბით, D ვიტამინის დაბალი დონეების გათვალისწინებით.

კვლევის გენერალიზება შემზღვეულია რამდენიმე ფაქტორის გამო. პირველ რიგში, კვლევა CARDIA არ იყენებდნენ შრატში D ვიტამინის დონეებს, გათვალისწინებული იყო მხოლოდ თვითმოსხენებული საკვების მიღება და ვიტამინის დანამატები. მიუხედავად იმისა, რომ გახსენების მიკერძოებულობის რისკი მნიშვნელოვან გავლენას შეიძლება ახდენდეს ჩვენს აღმოჩენებზე. ამასთან, ჩვენ არ ვიცით, რამდენ დროს ატარებდა თითოეული სუბიექტი მზეზე, რასაც შეიძლება გავლენა მოეხდინა ჩვენს აღმოჩენებზე. ასევე, კვლევა CARDIA იყენებდა ანტიჰიპერტენზიული მედიკამენტების თვითმოსხენებულ გამოყენებას, რაც შეიძლება მოწყვლადი იყოს გახსენებასთან დაკავშირებული მიკერძოებულობის მიმართ, ვინაიდან ზოგიერთმა პაციენტმა შეიძლება არ იცოდეს, რატომ იღებენ ამა თუ იმ პრეპარატს, რამაც შეიძლება მოახდინოს მათი ზედმეტი ან ნაკლები შეფასება, რომლებიც რეალურად იღებენ ანტიჰიპერტენზიულ მედიკამენტებს, დასაწყისში და მე-20 წელს.

კვლევის შემზღვევების მიუხედავად, ეს კვლევა ერთ-ერთი პირველია, რომელიც ამოწმებს კავშირს საკვებით D ვიტამინის ხანგრძლივ მიღებასა და ანტიჰიპერტენზიული მედიკამენტების მიღებას შორის. ჩვენმა კვლევამ აღმოაჩინა, რომ სუბიექტები, რომლებიც დასაწყისში D ვიტამინის დაბალ დონეს იღებენ და ისინი, რომლებმაც D ვიტამინის მიღება 20 წლის მანძილზე დააქვეითეს, უკავშირდებოდნენ ანტიჰიპერტენზიული მედიკამენტების მიღებას. პროვაიდერებმა იმ პაციენტებთან უნდა განიხილონ კვების მოდიფიკაციების მნიშვნელობა, რომლებსაც ჰიპერტენზიის განვითარების მაღალი რისკი აქვთ ან უკვე აქვთ ჰიპერტენზია.

ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში

ბიორეგულაციური მიდგომა მრვი-ისა და გრიპის გართულებების კომპლექსური თერაპიისადმი

ბესიკ შამუგია,

უკრაინის სამხედრო-სამედიცინო აკადემია, კიევი, უკრაინა

ს. პოპოვიჩი

უკრაინის ბიოლოგიური მედიცინის აკადემია, კიევი, უკრაინა

B. Shamugiia, S. Popovich



კლინიკური კვლევების მიმოხილვის საფუძველზე, წარმოდგენილია კომპლექსური ბიორეგულაციური პრეპარატების (კბპ) - ტრაუმელი S, ლიმფომიოზოტი, მუკოზა კომპოზიტუმის, გამოყენების შესაძლებლობები მრვი-ისა და გრიპის ზედა და ქვედა სასუნთქი გზების გართულებების მკურნალობისთვის. მანამდე, ლიტერატურაში ამ პრეპარატებთან დაკავშირებით (წარმოებულა კომპანია HEEL -ის მიერ, გერმანია), გამოიყენებოდა ტერმინი „ანტიპოტოტოქსიკური პრეპარატები“. მოცემული კბპ-ების ჩართვა მრვი-ისა და გრიპის მკურნალობის სტანდარტულ პროტოკოლურ სქემებში, განსაკუთრებით, ზედა და ქვედა სასუნთქი გზების ბაქტერიული ინფექციების დროს, საშუალებას იძლევა, გაიზარდოს თერაპიის ეფექტურობა, მისი უსაფრთხოების პროფილი, შეამციროს მკურნალობის ხანგრძლივობა და ტრადიციული პრეპარატების მიღება [4, 6-18].

ადამიანში სპეციფიკური იმუნიტეტის არარსებობის გამო, რესპირატორული ვირუსები სწრაფად ვრცელდება პოპულაციაში, ინვევენ რა არა მხოლოდ მომატებულ ავადობას, არამედ, არც თუ ისე იშვიათად, გართულებებს, განსაკუთრებით, არასწორი მკურნალობისა და რეჟიმის დარღვევისას [2, 3]. მრვი-ის ხშირ გართულებებს წარმოადგენს ზედა და ქვედა სასუნთქი გზების დაავადებები, მეორეული ბაქტერიული ინფექციების თანდართვით (სინუსიტები, ლარინგიტი, ბრონქიტი, პნევმონია და სხვ.) [4]. მათგან განსაკუთრებით საშიშ გართულებებს მიეკუთვნება პოსტგრიპოზული პნევმონიები, რომელთა ნაწილიც მთავრდება ლეტალური გამოსავლით. გართულებებისას, უკრაინის ჯანდაცვის სამინისტროს კლინიკური პროტოკოლების თანახმად, ინიშნება ანტიბაქტერიული საშუალებები, მუკოლიტიკები, არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატები და სხვ. [5]. სამკურნალო საშუალებების (სს) მოცემული ჯგუფები ეფექტურად წყვეტენ ეტიოტროპული და სიმპტომური თერაპიის ამოცანებს. თუმცა, როგორც პრაქტიკა გვჩვენებს, აქტუალური და ღია რჩება ეფექტური პათოგენური თერაპიის საკითხი (დეტოქსიკაციური, იმუნომაკორეგირებელი, ენერგოტროპული და სხვ.), რომელიც საშუალებას იძლევა, მოხდეს დაავადების მიმდინარეობის მოდიფიცირება. ასევე, პრობლემურად რჩება ზემოთ ჩამოთვლილი სს-ების მთელი რიგი შეზღუდვები და უკუჩვენებები, პაციენტების მიერ მათი ცუდი ამტანიანობა. მოცემული საკითხების წარმატებით გადაწყვეტა შეუძლია ბიორეგულაციურ მიდგომას და მისი პრინციპების საფუძველზე შექმნილ კომპლექსურ ბიორეგულაციურ პრეპარატებს (კბპ). ისინი საშუალებას იძლევიან გაზარდონ არა მხოლოდ პათოგენეტიკური თერაპიის პრო-

ფილი, ასევე, მისი უსაფრთხოების პროფილი, კომპონენტების ზემოთ დოზების გამოყენების წყალობით. ისინი ხელს უწყობენ დეტოქსიკაციის აქტივაციას და თვითრეგულაციის პროცესების აღდგენას. კბპ-ის მნიშვნელოვანი თვისება ფარმაკოკინეტიკის არარსებობაა. ეს იმას უკავშირდება, რომ მოქმედი ნივთიერებების ზემოთ დოზები არ მეტაბოლირდება ორგანიზმში. თავისი არსით, ეს სხვაგვარი ფარმაკოლოგიაა - მცირე/ზემცირე დოზების ფარმაკოლოგია, განსხვავებით ტრადიციული სამკურნალო საშუალებებისგან, რომლებიც დიდი დოზების ფარმაკოლოგიას წარმოადგენენ. უნდა აღინიშნოს, რომ ეს ორი ფარმაკოლოგია შესანიშნავად თავსებადია და ავსებს ერთმანეთს, დროული და სწორი მოხმარებისა და შეთავსების პირობებში [6-8, 9-18].

სტატიაში განიხილება კბპ-ების — ტრაუმელი S, ლიმფომიოზოტი, მუკოზა კომპოზიტუმის, გამოყენება, რომლებიც ხელს უწყობს ზემოთ წარმოდგენილი ამოცანების გადაწყვეტას.

ტრაუმელი S (საინექციო ხსნარი) — ცნობილია ანთებითი პროცესების დროს კომპლექსური მოქმედებით. მისი და სხვა კბპ/აპკპ-ის მოქმედების მექანიზმია დამხმარე იმუნოლოგიური რეაქციების გააქვება, რაც გერმანიაშია დამტკიცებული და დაპატენტებული (1998 წ.). კბპ-ის პოტენციური კომპონენტების ზემოთ დოზები ახდენენ რეგულაციური Th3-ლიმფოციტების წარმოქმნას, რომლებიც მართავენ ანთებითი პროცესის მიმდინარეობას. ამის წყალობით, ტრაუმელი S ხელს უწყობს პრო- და ანთების საწინააღმდეგო მედიატორებისა და ციტოკინების ბალანსის აღდგენას და შემდგომში ანთებითი პროცესის სრულფასოვან დასრულებას, ქსოვილების სტრუქტურისა და ფუნქცი-

ცხრილი 1. რეკომენდაციები კომპლექსური ბიორეგულაციური პრეპარატების დოზირებასა და მიღების სისხირებზე			
კბპ	გამოშვების ფორმა	მწვავე პერიოდში (გამოხატული სიმპტომებისას, პირველი 3-5 დღის განმავლობაში)	ქვემწვავე პერიოდში (ზომიერი სიმპტომები ავადმყოფობის მე-4-მე-6 დღიდან)
ტრაუმელი S	საინექციო ხსნარი, ამპ. 2,2 მლ	რვდ (ზრდასრულებში 1 ამპ.), კუნთში, კანქვეშ, ყოველდღიურად	რვდ (ზრდასრულებში 1 ამპ.), კუნთში, კანქვეშ, დღეგამოშვებით #3-5
ლიმფომიოზოტი	წვეთები, 30 მლ	მიღების 2 საათის მანძილზე - რვდ (ზრდასრულებში 10 წვ.), ყოველ 15 წუთში	რვდ (ზრდასრულებში 10 წვ.), 3-ჯერ დღეში
მუკოზა კომპოზიტუმი	საინექციო ხსნარი, ამპ. 2,2 მლ	რვდ (ზრდასრულებში 1 ამპ.), კუნთში, კანქვეშ, დღეგამოშვებით	რვდ (ზრდასრულებში 1 ამპ.), კუნთში, კანქვეშ, კვირაში 2-ჯერ, #2-3

ის აღდგენითურთ [9, 10]. მოქმედების მოცემული მექანიზმით, ტრაუმელი S მნიშვნელოვნად განსხვავდება ტრადიციული არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებებისგან (აასს), რომლებიც თრგუნავენ მწვავე ანთებით პროცესს, ცოგ-1-ისა და -2-ის ინჰიბირების გზით. უკუჩვენებებისა და გვერდითი ეფექტების არარსებობა, რომლებიც დამახასიათებელია ტრადიციული აასს-ებისთვის, საშუალებას იძლევა, მოხდეს მისი ფართო გამოყენება პრობლემურ პაციენტების კატეგორიებში (ალერგიის მქონენი, მცირეწლოვანი ბავშვები, ხანდაბმულები, ორსულები და მეძუძურებში).

ასევე, ტრაუმელ S-ს აქვს ანტიექსუდაციური, რეგენერაციული, ტკივილგამაყუჩებელი და იმუნომაკორეგირებელი მოქმედება. კომპლექსური მოქმედების ამგვარი სპექტრი უზრუნველყოფილია მცენარეული და მინერალური წარმოშობის 14 კომპონენტის ზემოქმედების მიერ, რომლებიც დამზადებულია ჰომეოპათიური ტექნოლოგიით.

პრეპარატ ტრაუმელ S-ის წარმატებული და ეფექტური გამოყენება ანთებითი დაავადებების, მ.შ. ზედა და ქვედა სასუნთქი გზების, დროს დამტკიცებულია მრავალი კლინიკური კვლევით [11, 12].

კვლევაში „კომპლექსური ანტიჰომოტოქსიკოლოგიური პრეპარატები მწვავე ჩირქოვანი სინუსიტების მკურნალობაში“, ბელორუსი სპეციალისტების კოლექტივმა (ვ.ვ. ნიკოლაევი და თანაავტორები) შეადარეს მწვავე ცალმხრივი ჩირქოვანი პაიმორიტის მკურნალობის შედეგები კომპლექსური ანტიჰომოტოქსიკოლოგიური პრეპარატების (აპტპ) (ტრაუმელი S და სხვ.) და კლასიკური თერაპიის (ანტიბიოტიკები, ანტიჰისტამინური, სისხლძარღვთა შემავიწროვებელი საშუალებები, ვიტამინები) გამოყენებასთან. ორივე ჯგუფში ხდებოდა ღრუს პუნქცია და მისი გამორეცხვა ფიზიოლოგიური ხსნარით. კვლევაში ნაჩვენებია, რომ სქემა აპტპ-ის გამოყენებით ტოლს არ უდებს ანტიბიოტიკებით კლასიკურ მკურნალობას.

ინფორმაცია განკუთვნილია სამედიცინო და ფარმაცევტული მუშაკებისთვის. სამკურნალო საშუალებების შესახებ სრულყოფილი ინფორმაციის და გვერდითი ეფექტების სრული ჩამონათვალი მითითებულია პრეპარატების სამედიცინო მოხმარების ინსტრუქციებში.

ტრაუმელი S (საინექციო ხსნარი, 2,2 მლ). შემადგენლობა: *Achillea millefolium D3, Acntitum napellus D2, Arnica montana D2, Atropa belladonna D2, Bellis perennis D2, Calendula officinalis D2, Echinacea D2, Echinacea purpurea D2, Hamamelis virginiana D1, Hep-ar sulfuris D6, Hypericum perforatum D2, Matricaria recutita D3, Mercurius solubilis Hahnemanni D6, Sumphytum officinale D6.* გვერდითი მოვლენები: ძალიან იშვიათად, მრავალფეროვანი მცენარეების მიმართ მომატებული მგრძობელობის მქონე პირებში შეიძლება გამოვლინდეს ჰიპერმგრძობელობის რეაქციები; გაჩნდეს რეაქციები ინექციის ადგილას; ჰიპერსალივაცია; ალერგიული რეაქციები.

ლიმფომიოზოტი (წვეთები, 30 მლ): შემადგენლობა: *Myosotis arvensis D3, Veronica officinalis D3, Teucrium scorodonia D3, Pinus silvestris D4, Gentiana lutea D5, Equisetum hiemale D4, Sarsaparilla D6, Scrophularia nodosa D3, Juglans regia D3, Calcium phosphoricum D12, Natrium sulphuricum D4, Fumaria officinalis D4, Levothuraxinum D12, Araneus diadematus D6, Geranium robertianum D4, Nasturtium aquaticum D4, Ferrum jodatum D12.* გვერდითი მოვლენები: ერთეულ შემთხვევებში, შესაძლებელია ჰიპერმგრძობელობის რეაქციები, კანზე გამონაყარის, ქავილის ჩათვლით.

მუკოზა კომპოზიტუმი (საინექციო ხსნარი; 2,2 მლ): შემადგენლობა: *Mucosa nasalis suis D8, Mucosa oris suis D8, Mucosa pulmonis suis D8, Mucosa oculi suis D8, Mucosa vesicae felleae suis D8, Mucosa vesicae urinariae suis D8, Mucosa pulory suis D8, Mucosa duodeni suis D8, Mucosa oesophagi suis D8, Mucosa jejuni suis D8, Mucosa ilei suis D8, Mucosa coli suis D8, Argentum nitricum D6, Atropa belladonna D10, Oxalis acetosella D6, Semecarpus anacardium D6, Phosphorus D8, Lachesis mutus D10, Cephaelis upecacuanha D8, Strychnos nux-vomica D13, Veratrum album D4, Pulsatilla pratensis D6, Kreosotum D10, Sulfur D8, Natrium diethyloxalaceticum D8, Bacterium coli-Nosode D28, Marsdenia cundurango D6, Kalium bichromicum D8, Hydrastis Canadensis D4, Mandragora e redicesiccata D10, Momordica balsamina D6, Ceanothus americanus D4.* გვერდითი მოვლენები: ერთეულ შემთხვევებში, შესაძლებელია ალერგიული რეაქციები, ცვლილებები შეყვანის ადგილას.

მწარმოებელი: „ბიოლოგიუმე ჰაიმლიტელ ჰეულ გმპ“, გერმანია

ამასთან, იგი ხელს უწყობს ცხვირის ლორწოვანი გარსის თერმოსიმეტრიის მაჩვენებლების უფრო ჩქარ რეგრესიას, ცხვირის სეკრეტის pH-ის ნორმალიზაციას, პუნქციების რაოდენობის შემცირების ფონზე, რაც მეტყველებს მის უდავო უპირატესობებზე [11].

კოლეგებმა სუმის სახელმწიფო უნივერსიტეტიდან და პ.ლ. შუპიკის სახელობის პოსტიდოლოგიური განათლების ეროვნული სამედიცინო აკადემიიდან (ო. სმიანი, ო. მოშიჩი და თანაავტორები, 2016) გამოიკვლიეს მწვავე ბრონქიტის მქონე ბავშვების მკურნალობის გაუმჯობესება, კბ ტრაუმელი S-ის გამოყენების გზით, სტანდარტული თერაპიის ფონზე. კვლევაში მონაწილეობა მიიღო 7-დან 18 წლის ასაკის 50-მა პაციენტმა, რომლებიც დაყოფილნი იყვნენ 25 ბავშვისგან შესდგარ 2 ჯგუფად. ძირითად ჯგუფში, სტანდარტული თერაპიის მიღმა, დანიშნული იყო პრეპარატი ტრაუმელი S (საინექციო ხსნარი). შესადარებელი ჯგუფის ბავშვები იღებდნენ სტანდარტულ თერაპიას. ავადმყოფთა ჯგუფში, რომლებიც ტრაუმელ S-ს იღებდნენ, უკვე მე-7 დღეს მნიშვნელოვნად გაუმჯობესდა ლაბორატორიული და კლინიკური მაჩვენებლები, მაშინ, როცა შესადარებელ ჯგუფში, მნიშვნელოვანი ცვლილებები ფიქსირდებოდა მკურნალობის მხოლოდ მე-14 დღეს. კლინიკური ეფექტურობის გარდა, ტრაუმელ S-მ აჩვენა კარგი ამტანობა. გაკეთდა დასკვნა, რომ პრეპარატი ტრაუმელ S-ს ჩართვა ბავშვებში მწვავე ბრონქიტის მკურნალობაში, ხელს უწყობს ნორმალური იმუნური წონასწორობის უფრო ადრეულ აღდგენას და ანთებითი პროცესის დასრულებას [12].

ლიმფომიოზოტი — საკვანძო სადრენაჟო და დეტექსიკაციური კბ, რომელსაც აქვს ლიმფოდრენაჟული მოქმედება. ლიმფის გამოდინების აქტივაცია ხელს უწყობს ჰომოტოქსინების გამოდევნას უჯრედთორისი სივრციდან. ასევე, პრეპარატს აქვს იმუნომოდულაციური მოქმედება, ახდენს რა ლიმფური სისტემის ბარიერული ფუნქციის ნორმალიზებას [13, 14].

ლიმფომიოზოტის უნარი, მოახდინოს სხვა სს-ების ბიოშელწვევადობის მომატება, მათი გამოყენების ხანგრძლივობის შემცირება, მათი გვერდითი მოქმედების მინიმალიზაცია, თერაპიის სტანდარტული სქემების ოპტიმიზაცია, მოუმატოს მკურნალობის ეფექტურობა, დამტკიცებულია რანდომიზებულ კვლევაში უკრაინის მედიცინის მეცნიერებათა აკადემიის ფთიზიატრიისა და პულმონოლოგიის ინსტიტუტის რანდომიზებული კვლევით (კოტრომინა და თანაავტორები, 2006). აპტპ-ს იყენებდნენ არაპოსპიტალური პნევმონიის მქონე ბავშვების მკურნალობაში. საკონტროლო ჯგუფი იღებდა სტანდარტულ თერაპიას, ხოლო ძირითადი ჯგუფი - დამატებით იღებდა ლიმფომიოზოტსა და ორ სხვა აპტპ-ს. აღინიშნა, რომ იმ ბავშვებში, რომლებიც აპტპ-ს იღებდნენ, ტრაქეობრონქიალურ ხეში ანთების ჩაქრობის დადებითი დინამიკა, ხველის და გამონაყოფის შემცირება, აუსკულტაციური პარამეტრების შემცირება იყო ნანახი უფრო მცირე ვადებში, მცირდებოდა

ინტოქსიკაციის გამოვლენა, უმჯობესდებოდა პაციენტის შერბილებების და მცირდებოდა სტაციონარში დაყოვნების ხანგრძლივობა [15].

მუკოზა კომპოზიტუმი (საინექციო ხსნარი) წარმოადგენს საკვანძო კბ-ს, ორგანიზმის ლორწოვანი გარსების ფუნქციების აღდგენისთვის. მისი დანიშნულების ჩვენებას წარმოადგენს ლორწოვანი გარსებში სხვადასხვა ლოკალიზაციის, მორფოლოგიის, კლინიკური სურათის, მ.შ. ზედა და ქვედა სასუნთქი გზების, ანთებითი, ეროზიული, წყლულოვანი და/ან ინფექციური დარღვევები [16].

გერმანელი ექიმი და მეცნიერი ა. სმიტი, მრავალწლიანი გამოცდილების საფუძველზე, გვთავაზობს სინუსიტის კომპლექსურ მკურნალობაში კბ-ის გამოყენებას, მ.შ. მუკოზა კომპოზიტუმის — ცხვირისა და ღრუების ლორწოვანი გარსების შენარჩუნებისა და აღდგენის, ლიმფომიოზოტის — სადრენაჟო საშუალების ტრაუმელი S-ის — ანთების მოსაცილებლად და იმუნოკორექციისთვის [17].

მულტიცენტრულ კვლევაში, რომელიც გერმანიაში მიმდინარეობდა (მ. ბორნერი და თანაავტორები), შეისწავლიდნენ კბ მუკოზა კომპოზიტუმის გავლენას ლორწოვანი გარსებზე, სხვადასხვა დაავადებების, მ.შ. სასუნთქი სისტემის, დროს. ამავდროულად, ხდებოდა მოცემული პრეპარატის ამტანობისა და ეფექტურობის შემოწმება. კვლევაში მონაწილეობა მიიღო 830-მა პაციენტმა, მათგან 430-ს ჰქონდა სასუნთქი გზების დაავადებები. კვლევის მიმდინარეობისას ინიშნებოდა ტრადიციული მკურნალობა, ფიზიოთერაპიული პროცედურები. ამასთან, შემთხვევათა 30%-ში ხდებოდა მუკოზა კომპოზიტუმით მონოთერაპია. კვლევის შედეგები შეფასდა, როგორც „კარგი“ და „ძალიან კარგი“. პრეპარატმა მუკოზა კომპოზიტუმმა აჩვენა კარგი ამტანობა და უსაფრთხოების კეთილსასურველი პროფილი [18]. ამგვარად, კბ ტრაუმელი S-ის, ლიმფომიოზოტის, მუკოზა კომპოზიტუმის ჩართვა მრვი-ისა და გრიპის, კერძოდ, ზედა და ქვედა სასუნთქი გზების ინფექციების (სინუსიტები, მწვავე ბრონქიტი, არაპოსპიტალური პნევმონია) სტანდარტულ პრეპარატულ მკურნალობაში, საშუალებას იძლევა:

- გაიზარდოს თერაპიის ეფექტურობა;
- შემცირდეს მედიკამენტური მკურნალობის ვადები და შესაბამისად, შემცირდეს ორგანიზმის დატვირთვა;
- შემცირდეს სტაციონარში დაყოვნების ვადები;
- გაიზარდოს თერაპიის უსაფრთხოების პროფილი [4, 6-18].

ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში

ადალიმუმაბით მკურნალობის ეფექტები სისხლში ლიპიდების დონეებსა და ათეროსკლეროზზე, რეკომენდებული ართრიტის მქონე პაციენტებში

ულფ ბერგსტრომი [1, 2], სტეფან იოვინგი [3, 4], ჯაკერ პერსონი [5], ლენარტ ტ.პ. იაკობსონი [6], კარლ ტურესონი [1, 2]

[1] კლინიკური მეცნიერებების დეპარტამენტი, მალმო, ლუნდის უნივერსიტეტი, მალმო, შვედეთი;

[2] რევმატოლოგიის დეპარტამენტი, შკანის საუნივერსიტეტო ჰოსპიტალი, მალმო, შვედეთი;

[3] ფრედ და ლენა მეიერების გულისა და სისხლძარღვთა ინსტიტუტი, სპექტრული ჯანმრთელობა, გრანდ რაპიდსი, მიჩიგანი;

[4] ვან ანდელის ინსტიტუტი, გრანდ რაპიდსი, მიჩიგანი;

[5] მედიცინის დეპარტამენტი, საპლგრენსკას საუნივერსიტეტო ჰოსპიტალი, მოლნდალი, შვედეთი;

[6] რევმატოლოგიისა და ანთების კვლევის დეპარტამენტი, საპლგრენსკას აკადემია გოტენბურგის უნივერსიტეტში, გოტენბურგი, შვედეთი.

Ulf Bergström, Stefan Jovinge, Jerker Persson, Lennart T.H. Jacobsson, Carl Turesson

აბსტრაქტი

მიმოხილვა: რევმატოლოგიური ართრიტის მკურნალობა სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორის ინჰიბიტორებით ობსერვაციულ კვლევებში უკავშირდება გულ-სისხლძარღვთა დაავადების დაქვეითებულ რისკს. არსებობს ურთიერთსაინააღმდეგო მონაცემები სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორის ინჰიბიტორების გავლენაზე ლიპიდების დონეებზე.

ამოცანები: ადალიმუმაბით მკურნალობის ეფექტის შეფასება სისხლში ლიპიდების, ლიპოპროტეინების, და საძილე არტერიის ათეროსკლეროზის დონეებზე.

მეთოდები: აქტიური რევმატოლოგიური ართრიტის მქონე თოთხმეტი პაციენტი (11 ქალი და 3 მამაკაცი; საშუალო ასაკით 63.7 წელი; დაავადების საშუალო მიმდინარეობა 9.0 წელი; და 78%-იანი რევმატოლოგიური ფაქტორი დადებითი) მკურნალობდა 40 მგ. ადალიმუმაბით კანქვეშ, ყოველ 2 კვირაში ერთხელ და დინამიკაში აკვირდებოდნენ 3 თვის მანძილზე. პაციენტები მანამდე არ იყვნენ ადალიმუმაბით ნამკურნალები და არ მიუღიათ სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორის სხვა ინჰიბიტორები ბოლო 3 თვის მანძილზე ან საშუალო/მაღალი დოზის კორტიკოსტეროიდები ბოლო 2 კვირის განმავლობაში. შეფასდა საძილე არტერიის ინტიმა-მედიის სისქე B მოდალობის ულტრასონოგრაფიის გამოყენებით. მოხდა ტრიგლიცერიდების, საერთო ქოლესტეროლის, LDL ქოლესტეროლისა, და HDL ქოლესტეროლის დონეების განალიზება სისხლის ახალ ნიმუშებში უზმოზე, სადაც მოხდა B აპოლიპოპროტეინისა და A1 აპოლიპოპროტეინის (apoA1) დონეების განსაზღვრა, პლაზმის გამღვალ ნიმუშებში, სტანდარტული ტურბიდიმეტრული იმუნოანალიზების გამოყენებით.

შედეგები: საერთო ქოლესტეროლის (საშუალო = 5.36 vs 5.96 მმოლ/ლ; $P = 0.005$), LDL ქოლესტეროლის (საშუალო = 3.33, 3.77 მმოლ/ლ-ის წინააღმდეგ; $P = .005$), HDL ქოლესტეროლის (საშუალო = 1.43, 1.55 მმოლ/ლ-ის წინააღმდეგ; $P = 0.048$), B აპოლიპოპროტეინის (საშუალო = 1.04, 1.13 გრ/ლ-ის წინააღმდეგ; $P = .012$), და apoA1-ის (საშუალო = 1.42, 1.58 გრ/ლ; $P = 0.005$ -ის წინააღმდეგ) დონეები მომატებული იყო, მაგრამ არ ყოფილა რაიმე მნიშვნელოვანი ცვლილება LDL-ისა და HDL ქოლესტეროლის თანაფარდობაში (მედიანა = 2.56, 2.35; $P = 0.27$ -ის წინააღმდეგ) ან B აპოლიპოპროტეინისა და apoA1-ის თანაფარდობაში (საშუალო = 0.7, 0.74; $P = 0.46$ -ის წინააღმდეგ). არ ყოფილა რაიმე ცვლილება ტრიგლიცერიდების დონეებში ($P = 0.55$). დაავადების აქტივობა საწყისიდან მნიშვნელოვნად დაქვეითდა 3 თვის შეფასებამდე (დაავადების აქტივობის ქულა 28 სახსრის საფუძველზე, საშუალო = 5.6, 4.1; $P = 0.007$ -ის წინააღმდეგ). apoA1-ის ზრდა უკავშირდებოდა პაციენტის გლობალურ შეფასებაში დაავადების სიმძიმის ($r = 0.79$; $P = 0.001$) და C-რეაქტიული ცილის დონის ($r = 0.74$; $P = 0.003$) დაქვეითებას. ცვლილებები B აპოლიპოპროტეინისა და apoA1-ის თანაფარდობაში უკავშირდებოდა ცვლილებებს ერთი თვის ცილების დალევის სიჩქარეში ($r = 0.54$; $P = 0.046$). არ ყოფილა რაიმე მნიშვნელოვანი ცვლილება საძილე არტერიის ინტიმა-მედიის სისქეში (საშუალო = 0.78, 0.80 მმ-ის წინააღმდეგ; $P = 0.48$).

დასკვნები: მიუხედავად იმისა, რომ ეს შედეგები გვამცნობს, რომ ანთების კონტროლს შეიძლება სასარგებლო ეფექტი ჰქონდეს ლიპიდურ პროფილზე, HDL ქოლესტეროლის დონეების ზრდის მიუხედავად, სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორის ბლოკატორების ნანახი დამცველობითი ეფექტი გულ-სისხლძარღვთა დაავადებაზე, მეტად სავარაუდოდ, აისხნება სხვა მექანიზმებით, ვიდრე ესაა ცვლილებების ლიპიდურ დონეებში ან მოკლევადიანი ეფექტები საძილე არტერიის ათეროსკლეროზზე.

©2018 ავტორები. გამოქვეყნდა Elsevier Inc.-ის მიერ. ეს არის ღია წვდომის სტატია, CC BY-NC-ND ლიცენზიის საფუძველზე. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

1. შესავალი

რევმატიოიდი ართრიტი (RA) არის სისტემური ანთებითი დაავადება, რომელსაც ახასიათებს ქრონიკული პოლიართრიტი, სახსრების პროგრესირებადი, ეროზიული დაზიანებითა და გავრცელებული შრომისუნარობით. ასევე, RA-ის მქონე პაციენტებში მომატებულია სიკვდილობა, ზოგად პოპულაციასთან შედარებით, კერძოდ, გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების (CVD) გამო [1]. ეს მომატებული რისკი ვერ განიმარტება CVD-ის რისკის ტრადიციული ფაქტორებით [1]. კვლევების დიდმა რაოდენობამ აჩვენა კარდიოვასკულარული მოვლენების მომატებული სიხშირე RA-ის მქონე პაციენტებში [2]. RA-ის მქონე პაციენტებში CVD-ის მაცნეები მოიცავს დაავადების სიმძიმის საზომებს, როგორცაა ანთების მომატებული შრატის მარკერები [3], მძიმე შრომისუნარობა [4] და სისტემური არასახსროვანი დაავადების მანიფესტაციები [5]. მიუხედავად იმისა, რომ CVD-ის საერთო მაჩვენებლები შემცირდა მრავალ ქვეყანაში, მათ შორის შედეგში, ბოლო წლებში, მომატებული რისკის დონე RA-ის მქონე პაციენტებში, დროთა მანძილზე, სტაბილურად დემონსტრირდება [6, 7]. სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორის (TNF) ინჰიბიტორებით მკურნალობა ეფექტურია RA-ისთვის [8-11]. TNF-ის ინჰიბიტორები ამჟამად რეკომენდებულია აქტიური დაავადების მქონე პაციენტების მკურნალობისთვის, მიუხედავად თანამედროვე სინთეზური დაავადების მამოდიფიცირებელი ანტი-რევმატიოიდიური პრეპარატებით (DMARDs) მონოთერაპიისა [12, 13], კერძოდ, მათში, ვისაც არაკეთილსაიმედო ფაქტორების პროგნოზი აქვთ [12]. RA-ის უფრო ეფექტური მკურნალობის ერაში, სიცოცხლის ხარისხი მრავალ პაციენტშია გაუმჯობესებული [14, 15]. აქტიური ანტირევმატიოიდიური მკურნალობა შეიძლება ასევე უწყობდეს ხელს CVD-ის რისკის შემცირებას. ობსერვაციულმა კვლევამ აჩვენა CVD-სთან დაკავშირებული სიკვდილობის შემცირება, RA-ის მქონე პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობდნენ მეთოტრექსატით (MTX) [16]. კავშირი CVD-ის ნაკლებ რისკსა და ანტი-TNF მკურნალობას შორის ნაჩიხი იყო მრავალ ობსერვაციულ კვლევაში [17, 18]. კერძოდ, TNF-ის ინჰიბიტორებზე ადეკვატური კლინიკური საპასუხო რეაქციის მქონე პაციენტებში ნაჩიხი იყო CVD-ის შემცირებული რისკი [19, 20], გვამცნობს რა, რომ ანთების კონტროლმა შეიძლება თავიდან აგვაცილოს RA-სთან დაკავშირებული კარდიოვასკულარული მოვლენები. თუმცა, ამ კავშირის საფუძვლად არსებული მექანიზმები ჯერ არაა სრულად გაგებული. ობსერვაციულ კვლევებში, მოხდა შრატში ლიპიდების დონის ზრდის დემონსტრირება, TNF-ის ინჰიბიტორებით ნამკურნალე პაციენტებში [21-23]. ეს უკავშირდება ანთების კატაბოლური ეფექტის შეზღუდვას, რომელიც, ცნობილია, რომ გავლენას ახდენს შრატის ლიპიდები დონეებზე, RA-ის დროს [24]. ამის საპირისპიროდ, რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევების (RCTs) მეტა-ანალიზში, ჰიპერლიპიდემიის რისკი მნიშვნელოვნად არ იყო გაზრდილი პაციენტებში, რომლებიც TNF-ის ინჰიბიტორებით მკურნალობდნენ, საკონტროლო RA პაციენტებთან შედარებით [25]. შემთხვევათა შერჩევას შორის განსხვავებებმა RCT-ებსა და ობსერვაციულ კვლევებს შორის, შეიძლე-

ბა ახსნას ამგვარი შეუსაბამობები. ტოცილიზუმებით, მონოკლონური ანტისხეულით, რომელიც მიმართულია ინტერლეიკინ-6 რეცეპტორის სანინალმდეგოდ, მკურნალობამ ასევე აჩვენა ლიპიდების დონეების მატება RA-ის მქონე პაციენტებში [26]. პირდაპირ შედარებაში, შრატის ქოლესტეროლის დონეების ზრდა მეტი იყო იმ RA-ის მქონე პაციენტებში, რომლებიც ტოცილიზუმებით მკურნალობდნენ, ადალიმუმებით ნამკურნალე პაციენტებთან შედარებით [27]. იანუს კინაზას (JAK) ინჰიბიტორებით მკურნალობა, ასევე, იტყობინებოდა ლიპიდების დონეების ზრდის შესახებ [28]. ამ ეფექტების კლინიკური შესაბამისობა ჯერ კიდევ არაა ნათელი. მთელმა რიგმა კვლევებმა შეაფასა ათეროსკლეროზული ვასკულარული დაავადების მარკერები RA-ის მქონე პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობდნენ TNF-ის ინჰიბიტორებით. ამგვარ კვლევებში, საძილე არტერიის ინტიმა-მედიას სისქე (IMT), რომელიც წარმოადგენდა ადრეული ათეროსკლეროზის ვალიდურ და აღდგენად საზომს [29], გაუმჯობესდა [30, 31] ანდა ჰქონდა პროგრესირების შემცირებული სიჩქარე, RA-ის მქონე საკონტროლო პაციენტებთან შედარებით [32, 33]. ეს ანგარიშები მოიცავდა პაციენტებს, რომლებიც მკურნალობდნენ სხვადასხვა TNF-ის ინჰიბიტორების მიქსით, და ვერ ხდებოდა ინდივიდუალურ პრეპარატებს შორის დიფერენცია. რამდენად განსხვავდებიან TNF-ის ინჰიბიტორები CVD-ზე რისკის ეფექტით, უცნობია. ადალიმუმებით მკურნალობის დროს IMT-ში ცვლილებების შესახებ ინფორმაცია შემზღულია. ამ კვლევის მიზანია, გამოვიკვლიოთ ადალიმუმებით, სრულიად ადამიანური, მონოკლონური ანტი-TNF ანტისხეულით, მკურნალობის ეფექტი სისხლში ლიპიდების ლიპოპროტეინებისა და ათეროსკლეროზის დონეებზე, RA-ის მქონე პაციენტების IV ფაზის კლინიკურ კვლევებში.

პაციენტები და მეთოდები კვლევის დიზაინი

ეს იყო ადალიმუმების ერთცენტრიანი, ღია ეტიკეტისანი, მე-4 ფაზის კლინიკური კვლევა, RA-ის მკურნალობისთვის. მიზანი იყო ადალიმუმების ეფექტის შეფასება სისხლძარღვოვან მარკერებსა და სისხლში ლიპიდების დონეებზე, მკურნალობის 3 თვის შემდეგ. კვლევა ჩატარდა მსოფლიო მედიცინის ასოციაციის ეთიკის კოდის (ჰელსინკის დეკლარაცია) მიხედვით. ყველა მონაწილე პაციენტმა წარმოადგინა წერილობითი ინფორმირებული თანხმობა მონაწილეობაზე. კვლევა დამტკიცდა სამხრეთ შვედეთის რეგიონალური ეთიკური მიმოხილვის საბჭოს (ლუნდი, შვედეთი) მიერ, ასევე, დამტკიცდა, როგორც კლინიკური კვლევა, შვედეთის სამედიცინო პროდუქტების სააგენტოს მიერ. კვლევის მონიტორინგი ხდებოდა სტანდარტული პროტოკოლის მიხედვით, დამოუკიდებელი აგენტის მიერ. ეს კვლევა დარეგისტრირდა ClinicalTrials.gov-ზე (საიდენტიფიკაციო # NCT01270087). ამ კვლევაში ჩონჩხის კუნთების სისხლძარღვოვანი ენდოთელიური მარკერების [34] და შრატის ციტოკინური პროფილების [35] შეფასების შედეგები ადრეც ყოფილა გამოქვეყნებული.

ჩართვისა და გამორიცხვის კრიტერიუმები

RA-ის კლინიკური დიაგნოზის მქონე შემდეგი 36 პაცი-

ენტი, რომლებიც აკმაყოფილებდნენ ამერიკის რევმატოლოგიის კოლეჯის 1987 წლის კლასიფიკაციის კრიტერიუმებს RA-ისთვის, განისაზღვრნენ რევმატოლოგის მიერ. მათ არ ჰქონდათ საპასუხო რეაქცია მინიმუმ 1 DMARD-ისთვის. ჩართვის დამატებითი კრიტერიუმები იყო, მინიმუმ, 6 შეშუპებული სახსარი, 28 სახსრის მაჩვენებელში [37] და C-რეაქტიული ცილის (CRP) დონე > 8 მგ/ლ, ბოლო 3 თვის მანძილზე ≥ 1 შემთხვევა მაინც. პაციენტები გაირიცხებოდნენ, თუ ისინი მკურნალობდნენ ანტი-TNF პრეპარატებით, ჩართვამდე 3 თვის განმავლობაში, იღებდნენ კორტიკოსტეროიდებს, ჩართვამდე 14 დღის განმავლობაში და ჰქონდათ მიმდინარე მკურნალობა პერორალური საშუალოდან მაღალი-დოზის კორტიკოსტეროიდებით (რომელიც შეესაბამებოდა ≥ 20 მგ პრედნიზოლონს დღიურად) ან დაასრულეს ამგვარი მკურნალობა ჩართვამდე < 15 დღით ადრე. ამ კვლევის პროტოკოლი მოიცავდა კუნთის ბიოფსიას საწყისზე და 3 თვის შეფასებაზე. ამ პროცედურებისა და ქსოვილების შეფასების კვლევების და ამ ანალიზების შედეგების დეტალები ცალკე ანგარიშშია აღწერილი [34]. პაციენტები, რომლებსაც კუნთის ბიოფსიის უკუჩვენება ჰქონდათ, როგორცაა სისხლდენის მწვავე დარღვევა, ფეხების განგრძობითი ან რეფრაქტორული წყლულები ან მძიმე პერიფერიული სისხლძარღვოვანი დაავადება, არ დაიშვებოდნენ კვლევაში.

მკურნალობა

ყველა პაციენტმა დაიწყო ადალიმუმების მიღება, რომელიც შეჰყავდათ 40 მგ. კანქვეშა ინექციების სახით, ყოველ 14 დღეში ერთხელ. DMARD-ებით, გლუკოკორტიკოსტეროიდებითა და არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატებით მკურნალობა კვლავ გრძელდებოდა. ამ პრეპარატების დოზირებაში ცვლილებები არ იყო დაშვებული კვლევის პერიოდის განმავლობაში.

კლინიკური შეფასება

საწყისზე და 3 თვის შემდეგ პაციენტები შეფასდნენ RA-ის დაავადების აქტივობაზე, სტანდარტული კლინიკური საზომების (მ.შ. შეშუპებული სახსრების რაოდენობა და მგრძობიარე სახსრების რაოდენობა, 28 სახსრის ინდექსის გამოყენებით [37]), და პაციენტის მიერ მოხსენებული გამოსავლების (ჯანმრთელობის შეფასების კითხვარის [HAQ] შრომისუნარობის მაჩვენებელი [38]), პაციენტის მიერ ტკივილის შეფასების (ვიზუალური ანალოგიის შკალა 0-დან 100-მდე) და დაავადების აქტივობის პაციენტის გლობალური შეფასების (ვიზუალური ანალოგიის შკალა 0-დან 100-მდე) გამოყენებით. გამოითვალა დაავადების აქტივობის კომპოზიტური ქულა, 28 სახსრის (DAS28) საფუძველზე, ისე, როგორც ზემოთაა აღწერილი [37]. ცვლილებები დაავადების აქტივობაში (DAS28) საწყისიდან 3 თვეზე დინამიკაში დაკვირვებამდე კატეგორიზებული იყო ევროპის რევმატიზმის საწინააღმდეგო ლიგის საპასუხო კრიტერიუმების თანახმად [39]. კლინიკური რემისია განისაზღვრა, როგორც DAS28 < 2.6 [37]. ამასთან, ჩატარდა სტანდარტული ზოგადი ფიზიკალური შემოწმება და მონაცემების შეგროვება პრეპარატებსა და კარდიოვასკულარულ რისკებზე, როგორებიცაა

მოწვევა, ამჟამინდელი ჰიპერტენზია და კარდიოვასკულარული მოვლენების ანამნეზი, სტრუქტურული კლინიკური ინტერვიუს სახით. სისხლის წნევა გაიზომა ვერცხლისწყლის სფიგომანომეტრის გამოყენებით, 5 მმ.ვრცხ.სვ.-ის მიახლოებით, პაციენტის მჯდომარე მდგომარეობაში, 10-წუთიანი დასვენების შემდეგ.

ლაბორატორიული კვლევები

კლინიკური შეფასების დღესვე ხდებოდა უზმომე სისხლის ნიმუშების აღება, ჩართვისას და მკურნალობიდან 3 თვის შემდეგ. შრავი და პლაზმა ინახებოდა -70°C -ზე. ციკლური ციტრულინირებული პეპტიდების მიმართ ანტისხეულები განისაზღვრებოდა ELISA-ის მეორე თაობის ტესტით (Eurodiagnostica, მალმო [Malmö], შვედეთი), როდესაც რევმატოიდული ფაქტორი და CRP კვანტიფიცირებული იყო ნეფელომეტრიის გამოყენებით (Beckman Image; Beckman Coulter, ფულერტონი [Fullerton], კალიფორნია). ერთთროციტების დალექვის სიჩქარე (ESR) განისაზღვრებოდა Westergren-ის მეთოდის გამოყენებით. ტრიგლიცერიდების, საერთო ქოლესტეროლის, LDL ქოლესტეროლისა, და HDL ქოლესტეროლის დონეების ანალიზდებოდა შრავის ნედლი ნიმუშებით, სტანდარტული მეთოდების გამოყენებით, კლინიკური ქიმიის დეპარტამენტში, მალმოს უნივერსიტეტში. B აპოლიპოპროტეინისა (apoB) და A1 აპოლიპოპროტეინის (apoA1) დონეები განისაზღვრებოდა პლაზმის გამლვალი ნიმუშებიდან, დროის ერთეულ წერტილში, კვლევის დასრულების შემდეგ, სტანდარტული ტურბიდომეტრული იმუნოანალიზების გამოყენებით, კლინიკური ქიმიის დეპარტამენტში, მალმოს საუნივერსიტეტო ჰოსპიტალი.

ულტრასონოგრაფია

კლინიკური შეფასების დღესვე, ხდებოდა საერთო საძილე არტერიის (CCA) IMT-ის შეფასება, B მოდალობის ულტრასონოგრაფიის გამოყენებით. ამ კვლევისთვის გამოყენებული იყო Acuson-ის [128] კომპიუტერული სონოგრაფიის სისტემა (Acuson, Mountain View, კალიფორნია), 7 მჰც ტრანსდუსერით. გამოკვლევის პროცედურა და გამოსახულების საანალიზო სისტემები ზემოთაა აღწერილი [29, 40, 41]. მოკლედ, სტანდარტიზებული პროცედურის გამოყენებით, ლონგიტუდური გამოსახულებები, რომლებიც აჩვენებენ ინტიმა-მედიას კომპლექსს, CCA-ის პროქსიმალური ბიფურკაციიდან მინიმუმ 1 სმ-ზე, ჩანერილი იყო ოფლაინ ანალიზისთვის. გამოსახულებები დაფიქსირდა ენდ-დიასტოლაზე, ელექტროკარდიოგრამის ჩანერის R-ტრიგერირებით. გამოსახულებების გაანალიზება მოხდა ოფლაინ, ექოსკოპისტის მიერ, მკაცრი პროტოკოლის მიხედვით და გამოსახულების კომპიუტერიზებული ანალიზის სისტემის მეშვეობით [40]. მოხდა კედლის გამოკვეთილი შრეების კიდების ექობის მონაზვა დაპაუზებულ გამოსახულებას, ციფრული კალმის მეშვეობით. კომპიუტერი ითვლიდა IMT-ის საშუალო სისქეს, სისხლძარღვის კედლიდან 1 სმ-იანი პორციებით. განმეორებითი შემოწმებები ჩატარდა წინა გამოკვლევის შედეგების ცოდნის გარეშე. ყველა პაციენტის იდენტობა და კვლევის დრო (საწყისი თუ კვლევის დასასრული) კოდირებული იყო, რათა მომხდარიყო

დამკვირვებლის მიკერძოებულობის მინიმალიზაცია. მოხდა მარცხენა და მარჯვენა CCA-ის 3 შემოწმების საშუალო მაჩვენებლების გამოთვლად და თითოეული პაციენტის საშუალო CCA-IMT მაჩვენებლის განსაზღვრა. CCA-IMT-ში ცვლილებების წინა კვლევების უმრავლესობაში გამოყენებული იყო 3 თვეზე მეტი პერიოდი დინამიკაში დაკვირვებისთვის. თუმცა, რამდენიმე კვლევამ, რომლებიც იკვლევდნენ ანტიდიამეტური მკურნალობის ეფექტებს, 42 მგ პიოგლიტამონის ან დიპეპტიდილ პეპტიდაზა-4-ის ინჰიბიტორების გამოყენებით [43], მნიშვნელოვანი ცვლილებები CCA-IMT-ში უკვე 3 თვეში აჩვენეს.

სტატისტიკური ანალიზი

საწყისა და დინამიკაში დაკვირვებისთვის და დროთა განმავლობაში ცვლილებებისთვის პარამეტრების განაწილების ნორმალურობა შემოწმდა შაპირო-ვილკის ტესტით. საწყისა და მკურნალობის 3 თვის შემდეგ აღმოჩენების შედარებისთვის, მოხდა დაწყვილებული t ტესტის გამოყენება პარამეტრებისთვის, ცვლილებების ნორმალური განაწილების დემონსტრირებისთვის (მაგ., apoB-ისა და apoA1-ის თანაფარდობა და CCA-IMT). პარამეტრებისთვის, რომლებსაც ცვლი-

ცხრილი 1. რევმატოიდული ართრიტის მქონე ჩართული პაციენტების საბაზისო მახასიათებლები	
მახასიათებელი	შედეგი
ამონარჩევის ზომა	14
სქესი	11 მდედრობითი / 3 მამრობითი
ასაკი ჩართვისას, წ*	63.7 (8.9)
დაავადების ხანგრძლივობა, წ†	9.0 (2.6-11.6)
დადებითი რევმატოიდული ფაქტორი ‡	11 (78)
დადებითი ციკლური ციტრულინრე-ბული პეპტიდების ანტისხეულების მიმართ ‡	13 (93)
მეთოტრექსატით მკურნალობა ჩართვისას ‡	8 (57)
პრედნიზოლონით მკურნალობა ჩართვისას ‡	9 (64)
ამჟამად მწველი ‡	7 (50)
სისხლის სისტოლური წნევა, მმ.ვრცხ. სვ. *	134 (14)
სისხლის დიასტოლური წნევა, მმ.ვრცხ. სვ. *	77 (12)
* წარმოდგენილია საშუალო მაჩვენებლები (SD).	
† წარმოდგენილია მედიანური მაჩვენებლები (ინტერკვარტილური დიაპაზონი).	
‡ წარმოდგენილია ი მაჩვენებლები (%).	

ლების ნორმალური განაწილება არ ჰქონდათ (მაგ., CRP-ის დონე და LDL-ისა HDL ქოლესტეროლის თანაფარდობა), გამოყენებული იყო Wilcoxon-ის ნიშნულ-რანჟირების ტესტი. საწყისიდან 3 თვემდე პერიოდში სხვადასხვა პარამეტრებს შორის წყვილური კორელაციების შეფასება მოხდა Pearson-ის ტესტისა და Spearman-ის ტესტის მეშვეობით, რომელიც უფრო შესაბამისი იყო.

შედეგები

კლინიკური საბაზისო მახასიათებლები მოხდა აქტიური RA-ის მქონე 14-ვე პაციენტის (79% ქალი) ჩართვა (ცხრილი 1). მათგან 8 იღებდა MTX-ს, საშუალო დოზით 18.75 მგ/კვირა (დიაპაზონი = 10-25 მგ/კვირა). დანარჩენი 6 მანამდე იყო ნამკურნალები MTX-ით. ცხრა პაციენტი იღებდა პრედნიზოლონს (მედიანური დოზირება = 5 მგ/დღე, დიაპაზონი = 5-10 მგ). ორი პაციენტი წარსულში ნამკურნალები იყო ანტი-TNF პრეპარატებით. ერთმა პაციენტმა შეწყვიტა მისი ერთადერთი ანტი-TNF მკურნალობა კვლევის დაწყებამდე 3 თვეზე მეტი ხნით ადრე. მეორე მათგანი მანამდე იღებდა TNF-ის 2 ინჰიბიტორს, რომელთაგანაც უკანასკნელმა პრეპარატის მიღება შეწყვიტა ჩართვამდე 18 თვეზე მეტი ხნით ადრე. ორივე ამ პაციენტმა შეწყვიტა ანტი-TNF მკურნალობა, არასასურველი მოვლენების გამო. არც ერთი პაციენტი არ მკურნალობდა რაიმე სხვა ბიოლოგიური DMARD-ებით, TNF-ის ინჰიბიტორების ან JAK ინჰიბიტორების გარდა. ათი პაციენტი წარსულში ნამკურნალები იყო 1 ან მეტი სტანდარტული სინთეზური DMARD-ებით, ძირითადად, სულფასალაზინით (n = 7) და ანტიმალარიული აგენტებით (n = 5). პაციენტთა უმრავლესობა დადებითი იყო რევმატოიდული ფაქტორის და/ან ციკლური ციტრულინრებული პეპტიდების ანტისხეულების მიმართ (ცხრილი 1). კვლევაში ჩართვის დროს, ოთხ პაციენტს ჰქონდა არასასხროვანი გამოვლინებები, რევმატოიდული კვანძების სახით, თუმცა არ აღნიშნულა ამჟამინდელი ვასკულიტი ან რაიმე სხვა მნიშვნელოვანი მანიფესტაციები. ერთ პაციენტს ანამნეზში ჰქონდა სისტემური რევმატოიდული ვასკულიტი. ჩართვისას, ყველა პაციენტს ჰქონდა აქტიური, მძიმე RA, რაც დემონსტრირებული იყო DAS28-ისა და HAQ-DI-ის მაღალი დონეებით (ცხრილი 2).

კარდიოვასკულარული რისკის პროფილი

შვიდი პაციენტი იმჟამად მწველი იყო, 3 მათგანი წარსულში ეწეოდა და 4-ს არასოდეს მოუწვია. ორმა პაციენტმა ანამნეზში აღნიშნა კარდიოვასკულარული შემთხვევები და 2-ს დაუდგინდა ჰიპერტენზია. მიუხედავად იმისა, რომ სისხლის საშუალო სისტოლური და დიასტოლური წნევა ნორმალური დიაპაზონის ფარგლებში იყო (ცხრილი 1), 6 პაციენტს სისხლის წნევა 140/80 მმ.ვრცხ.სვ.-ზე მაღალი ჰქონდა ჩართვის მომენტში. სამი პაციენტი იყენებდა ანტიჰიპერტენზიულ პრეპარატებს. არც ერთ პაციენტში არ მომხდარა დიაბეტის ან ჰიპერლიპიდემიის დიაგნოსტიკა. არც ერთი მათგანი არ იყო ნამკურნალები სტატინებით ან ლიპიდების და-მწვევი სხვა პრეპარატებით.

ლიპიდები

ყველა პაციენტმა დაასრულა კვლევაში მონაწილეობა. საერთო ქოლესტეროლის (საშუალო ცვლილება = 0.59 მმოლ/ლ), LDL ქოლესტეროლის (საშუალო ცვლილება = 0.44 მმოლ/ლ), და HDL ქოლესტეროლის (საშუალო ცვლილება = 0.12 მმოლ/ლ) დონეები მნიშვნელოვნად გაიზარდა, მაგრამ არ ყოფილა რაიმე მნიშვნელოვანი ცვლილებები LDL-ისა და HDL ქოლესტეროლის თანაფარდობაში (მედიანური ცვლილება = 0.06) (ცხრილი 2). არ იყო ცვლილება

ცხრილი 2. დაავადების მახასიათებლები, სისხლში ლიპიდების დონეები და CCA-IMT, სანყისზე (ადალიმუმების დანყებამდე) და მკურნალობის 3 თვის შემდეგ.*

მახასიათებელი	სანყისი	დინამიკაში დაკვირვება 3 თვეში	P მანყვნებელი
DAS28	5.6 (1.3)	4.0 (1.4)	0.007 †
HAQ-DI	1.48 (0.73)	1.30 (0.81)	0.22 †
პაციენტის გლობალური შეფასება ‡	55 (25)	42 (29)	0.17 †
CRP, მგ/ლ	22 (9-39)	8 (2-22)	0.055 §
ESR, მმ/სთ	30 (18-47)	18 (9-31)	0.096 §
ქოლესტეროლი, მმოლ/ლ	5.36 (0.98)	5.96 (1.10)	0.005 †
LDL, მმოლ/ლ	3.33 (1.00)	3.77 (1.14)	0.005 †
HDL, მმოლ/ლ	1.43 (0.43)	1.55 (0.48)	0.048 †
LDL-სა და HDL-ის თანაფარდობა	2.56 (1.50-3.50)	2.35 (1.54-4.05)	0.27 §
ტრიგლიცერიდები, მმოლ/ლ	1.38 (0.70)	1.40 (0.93)	0.55 §
B აპოლიპოპროტეინი, გრ/ლ	1.04 (0.27)	1.13 (0.28)	0.012 †
A1 აპოლიპოპროტეინი, გრ/ლ	1.42 (0.24)	1.58 (0.21)	0.005 †
B აპოლიპოპროტეინი to A1 აპოლიპოპროტეინი თანაფარდობა	0.76 (0.25)	0.74 (0.26)	0.46 †
CCA-IMT, მმ	0.78 (0.16)	0.80 (0.16)	0.48 †

CCA-IMT = საძილე არტერიის საერთო ინტიმა-მედიის სისქე; CRP = C-რეაქტიული ცილა; DAS28 = დაავადების აქტივობა ქულა, 28 სახსრის ქულების საფუძველზე; ESR = ერთითროციტების დალექვის სიჩქარე; HAQ-DI = ჯანმრთელობის შეფასების კითხვარის შრომისუნარობის მანყვნებელი.
 * წარმოდგენილია საშუალო მანყვნებლები (SD), გარდა CRP-ის, ESR-ის, და LDL-ისა და HDL თანაფარდობისა, რომლებიც წარმოდგენილია მედიანით (ინტერკვარტილური დიაპაზონი).
 † დაწყებულული t ტესტი.
 ‡ ფუქნება ვიზუალური ანალოგიის შკალას 0-დან 100-მდე.
 § Wilcoxon-ის ნიშნულიანი რანყირების ტესტი.

ტრიგლიცერიდების დონეებში (მედიანური ცვლილება = -0.05 მმოლ/ლ) (ცხრილი 2). apoB (საშუალო = 1.04 გრ/ლ, 1.13 გრ/ლ-ის წინააღმდეგ; P = 0.012) და apoA1-ის (საშუალო = 1.42 გრ/ლ, 1.58 გრ/ლ-ის წინააღმდეგ; P = 0.005) პლაზმის დონეები გაიზარდა ადალიმუმებით მკურნალობის პირველი 3 თვის განმავლობაში (ცხრილი 2). apoB-ისა და apoA1-ის საშუალო ცვლილებები, შესაბამისად, იყო 0.09 გრ/ლ (95% CI, 0.02-0.15) და 0.16 გრ/ლ (95% CI, 0.05-0.25). თუმცა, apoB/apoA1-ის საშუალო თანაფარდობა დროის მანძილზე სტაბილური იყო (საშუალო = 0.76 ჩართვისას, 0.74-ის წინააღმდეგ, მე-3 თვეზე; P = 0.46) (ცხრილი 2). ApoA1-ის მატება უკავშირდებოდა პაციენტის დაავადების სიმძიმის გლობალური შეფასების (r = 0.79; P = 0.001) და CRP-ის (r = 0.74; P = 0.003) დაქვეითებას. ცვლილებები apoB-ისა და apoA1-ის თანაფარდობაში უკავშირდებოდა ცვლილებებს ESR-ში (r = 0.54; P = 0.046); ამგვარად, პაციენტებს, ESR-ის მკვეთრი დაქვეითებით, ადალიმუმების დანყების შემდეგ, მეტად სავარაუდოდ ექნებათ apoB-ისა და apoA1-ის შემცირებული თანაფარდობა. კავშირი CRP-ისა და apoB-ისა და apoA1-ის თანაფარდობაში ცვლილებები სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი არ იყო (r = 0.53; P = 0.052).

CCA-IMT

საშუალო CCA-IMT ჩართვისას იყო 0.78 მმ და 0.80 მმ - მე-3 თვეზე (P = 0.48) (ცხრილი 2). CCA-IMT-ის

საშუალო ცვლილება ჩართვისას და მე-3 თვეზე დინამიკაში დაკვირვებას შორის იყო 0.02 მმ (95% CI, -0.03 to 0.06).

კლინიკური გამოსავლები

დაავადების აქტივობა დაქვეითდა სანყისიდან 3 თვის შეფასებამდე პერიოდში (DAS28 საშუალო = 5.6, 4.1-ის წინააღმდეგ; P = 0.007). ევროპის რევმატიზმის საწინააღმდეგო ლიგის კარგი ან საშუალო საპასუხო რეაქცია იყო 14-დან 8 პაციენტში. HAQ-DI-ით გამოძილი შრომისუნარობა და CRP-ით და ESR-ით გამოძილი ანთება ასევე შემცირდა 3 თვის შემდეგ, მაგრამ სანყისიდან განსხვავებები მაინც არ აღწევდა სტატისტიკურ მნიშვნელობას (ცხრილი 2). ორმა პაციენტმა მიაღწია კლინიკურ რემისიას (DAS28 < 2.6), მე-3 თვეს დინამიკაში დაკვირვების დროისთვის.

დისკუსია

RA-ის საწინააღმდეგოდ ადალიმუმების მიმღები პაციენტების ამ კვლევაში, ლიპიდების დონეები და აპოლიპოპროტეინები მნიშვნელოვნად იყო გაზრდილი, მაგრამ არ ყოფილა რაიმე მნიშვნელოვანი ცვლილებები LDL-ისა და HDL ქოლესტეროლის თანაფარდობაში ან apoB-ისა და apoA1-ის თანაფარდობაში. ანთების შემცირებული დონე უკავშირდებოდა apoA1-ის მატებას, apoB-ისა და apoA1-ის გაუმჯობესებულ თანაფარდობას, მიუხედავად იმისა, რომ უფრო დიდი კვლევების საჭირო, ამ კავშირების ბუნების შესაფასებ-

ლად. ათეროსკლეროზი, რომელიც იზომება როგორც CCA-IMT, მნიშვნელოვნად არ იცვლება ადალიმუმებით მკურნალობის 3 თვის განმავლობაში. იყო CCA-IMT-ის სავარაუდო ზრდა 0.02 მმ-ით, რომელმაც არ მიაღწია სტატისტიკურ მნიშვნელობას. შედარებისთვის, TNF-ის ინჰიბიტორებით არანამკურნალევი RA-ის მქონე პაციენტების წინა კვლევებმა მოახდინეს CCA-IMT-ის ზრდის დემონსტრირება, დაახლოებით 0.02 მმ/წ-ით [31, 32]. დინამიკაში დაკვირვების მოკლე პერიოდისა და ამონარჩევის მცირე ზომის გამო, ამ კვლევაში სავარაუდო ზრდის შესაბამისობა არაა ნათელი. TNF-ის ინჰიბიტორებით ნამკურნალევი RA-ის მქონე პაციენტებში ლიპიდების ცვლილებების წინა კვლევების უმრავლესობაში, ძირითადად, ჩართულები იყვნენ ინფლიქსიმაბითა და ეტანერცეპტით ნამკურნალევი პაციენტები [21]. ობსერვაციული კვლევების უმრავლესობაში აღმოჩენილი იყო როგორც საერთო ქოლესტეროლის, ისე HDL ქოლესტეროლის დონეების ზრდა, ათეროსკლეროზული ინდიკატორების ცვლილებების გარეშე (LDL-სა და HDL-ის თანაფარდობა ან საერთო ქოლესტეროლის HDL-თან თანაფარდობა) [21]. თუმცა, ცვლილებები შრატის ლიპიდების დონეებში ასევე შეფასდა ადალიმუმებით ან ტოცილიზუმებით ნამკურნალევი პაციენტებში, ადალიმუმების ACTemRA (ADACTA) RCT-ში [27]. იმ კვლევაში, საერთო ქოლესტეროლის, LDL ქოლესტეროლის, და HDL ქოლესტეროლის დონეები მნიშვნელოვნად იზრდებოდა იმ პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობდნენ ტოცილიზუმებით. ტოცილიზუმების ჯგუფში საერთო ქოლესტეროლის HDL ქოლესტეროლთან თანაფარდობის მნიშვნელოვანი ზრდა იყო, თუმცა, ეს არ აღნიშნულა ადალიმუმების ჯგუფში [27]. ეს გვამცნობს, რომ მიუხედავად იმისა, რომ ანთების კონტროლი ზოგადად იწვევს ლიპიდების დონეების ზრდას RA-ის მქონე პაციენტებში, TNF-ისა და ინტერლეიკინ-6-ის ინჰიბიცია, ამ ასპექტში, განსხვავებულია. ობსერვაციული კვლევების [21] და RCT-ების მეტა-ანალიზების [25] უმეტესობის საწინააღმდეგოდ, აღმოვაჩინეთ LDL ქოლესტეროლის დონეების მნიშვნელოვანი ზრდა. მოცემულ კვლევაში საერთო ქოლესტეროლის დონეების ზრდა, ასევე, უფრო მეტი იყო, ვიდრე ობსერვაციული კვლევების უმრავლესობაში (საშუალო = 0.59 მმოლ/ლ, სავარაუდო საშუალო 0.27 მმოლ/ლ-თან შედარებით, მეტა-ანალიზში) [21]. ამ ცვლილებების მაგნიტუდა გვამცნობს, რომ ისინი შეიძლება კლინიკურად მნიშვნელოვანი იყოს. მეორე მხრივ, არ არსებობს რაიმე მნიშვნელოვანი ზრდა HDL ქოლესტეროლის დონეებში, რომელიც შეესაბამება წინა აღმოჩენებს [21].

HDL ქოლესტეროლსა და მის ძირითად აპოლიპოპროტეინს, apoA1-ს, აქვს რამდენიმე სავარაუდო ათეროპროტექციული ფუნქცია [44]. apoA1-ის ზრდა ამ კვლევაში შეესაბამება წინა ანგარიშს პაციენტზე, რომელიც მკურნალობდა ადალიმუმებით [45]. ჩვენ ვერ განვსაზღვრავთ იმას, რომ ანთების გრძელვადიანმა კონტროლმა შეიძლება გამოიწვიოს გაუმჯობესებული ათეროგენული ინდექსები და შეამციროს ათეროსკლეროზი და ეს შეიძლება ითარგმნოს CVD მოვლენების შემცირებაში. თუმცა, მოცემულ კვლევაში არსებული მნიშვნელოვანი ცვლილებების ნაკლებობა apoB-ისა

და apoA1-ის თანაფარდობასა და CCA-IMT-ში, მეტად სავარაუდოა, რომ სხვა მექანიზმები უწყობენ ხელს CVD-ის შემცირებულ რისკს იმ პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობენ TNF-ის ინჰიბიტორებით. წინა ჯერზე მოვასხენეთ ვასკულარული ენდოთელიური აქტივაციის მარკეტების დაქვეითების შესახებ, ადალიმუმებით მკურნალობის 3 თვის შემდეგ, მოცემულ საკვლევ ნიმუშში [34]. მეტიც, ადალიმუმების დაწყება RA-ის მქონე პაციენტებში, რომლებიც მანამდე არ ექვემდებარებოდნენ TNF-ის სხვა ინჰიბიტორით მკურნალობას (მ.შ., ინფლიქსიმაბი), უკავშირდებოდა გაუმჯობესებულ ენდოთელიურ ფუნქციას [46]. ამგვარი სისხლძარღვოვანი ცვლილებები შეიძლება უფრო შესაბამისი იყოს ანტი-TNF მკურნალობის CVD-ზე მოკლევადიანი ეფექტების მიმართ. RA-ის მქონე პაციენტებში კარდიოვასკულარული რისკის მართვის გაიდლაინები რეკომენდაციას უწევენ რისკის შეფასების ალგორითმებს, CVD-ის ტრადიციული რისკის ფაქტორების საფუძველზე, შრატის ლიპიდების დონეების ჩათვლით [47]. ამგვარი ალგორითმები სასარგებლო ჩანდა RA-ის მქონე პაციენტებში [48]. თუმცა, CVD-ის პრევენციისთვის ანტირევმატოიდული მკურნალობით ანთების სათანადო კონტროლის მნიშვნელობა, ასევე ხაზგასმულია ამჟამინდელ რეკომენდაციებში [47]. ამ კვლევის შეზღუდვა, ძირითადად, უკავშირდება ამონარჩევის მცირე ზომას, RA-ის მქონე პაციენტებში იმ საკონტროლო ჯგუფის ნაკლებობას, რომელიც არაა ნამკურნალევი TNF-ის ინჰიბიტორებით და დინამიკაში დაკვირვების შედარებით ხანმოკლე პერიოდს. სამი თვე შეიძლება საკმაოდ მცირე დრო იყოს CCA-IMT-ში ცვლილების აღმოსაჩინად და შესაბამისად, ამ გამოსავლისთვის აღმოჩენები მოულოდნელია. RA-ის მქონე პაციენტებში ანტი-TNF მკურნალობის დროს CCA-IMT-ის ცვლილებების წინა კვლევებთან შედარებით [30-33], მოცემული კვლევის მონაწილეები უფრო ასაკოვანი იყვნენ, მწვევლთა უფრო მაღალი პროპორციითა და უფრო მეტი პაციენტით, რომლებიც გლუკოკორტიკოსტეროიდებით მკურნალობს. ძლიერი მხარეები მოიცავს პაციენტების მიერ სტანდარტიზებული მეთოდების უფრო გულდასმით შეფასებას. შესაძლოა, ამან ნაწილობრივ ახსნას მოცემულ კვლევაში არსებული განსხვავებები ლიპიდების ცვლილებების შედეგებში, RCT-ებთან შედარებით, რომლებშიც უფრო დეტალურად არიან შერჩეული პაციენტები [25]. მოცემულ კვლევაში წარმოდგენილი პაციენტები კლინიკურ პრაქტიკაში RA-ს მკურნალობდნენ ადალიმუმებით, მაგრამ ასევე ექვემდებარებოდნენ სტრუქტურულ დინამიკაში დაკვირვებას, წინასწარ განსაზღვრული პროტოკოლის გამოყენებით. ამგვარად, მოცემული კვლევა წინა RCT-ებსა და კოპორტულ კვლევებს უმატებს ინფორმაციას.

დასკვნები

მძიმე RA-ის მქონე პაციენტებში, რომლებიც იწყებენ მკურნალობას ადალიმუმებით, 3 თვის განმავლობაში, შრატის ლიპიდებისა და აპოლიპოპროტეინის დონეები იზრდება, რაიმე მნიშვნელოვანი ცვლილებების გარეშე ათეროგენულ პროფილში ან CCA-IMT-ში. მიუხედავად იმისა, რომ ანთების შემცირებული დონე უკავშირდებოდა პოტენციურად სასარგებლო apoA1-ის ზრდას, სხვა

მექანიზმებმა შეიძლება ახსნას უარყოფითი კავშირი ანტი-TNF მკურნალობასა და CVD მოვლენებს შორის, ობსერვაციულ კვლევებში.

მადლიერება

ექ. ულფ ბერგსტრომმა [Ulf Bergström] თავისი წვლილი შეიტანა კვლევის დიზაინში, იმუშავა მონაცემთა უდიდესი ნაწილის შეგროვებაში, მონაწილეობა მიიღო სტატისტიკურ ანალიზსა და მონაცემთა ანალიზსა და ინტერპრეტაციაში. ასევე ხელნაწერის რედაქტირებაში. ექ. სტეფან იოვინგმა [Stefan Jovinge] თავისი წვლილი შეიტანა მონაცემთა ანალიზსა და ინტერპრეტაციაში. ასევე ხელნაწერის რედაქტირებაში. ექ. ჯერკერ პერსონმა [Jerker Persson] თავისი წვლილი შეიტანა მონაცემთა შეგროვებაში, მონაცემთა ანალიზსა და ინტერპრეტაციაში. ასევე ხელნაწერის რედაქტირებაში. ექ. ლენარტ იაკობსონმა [Lennart Jacobsson] თავისი წვლილი შეიტანა კვლევის დიზაინში, მონაცემთა ანალიზსა და ინტერპრეტაციაში. ასევე ხელნაწერის რედაქტირებაში. ექ. კარლ ტურესონმა [Carl Turesson] თავისი წვლილი შეიტანა კვლევის დიზაინში, იმუშავა მონაცემთა შეგროვებაზე, მონაწილეობა მიიღო სტატისტიკურ ანალიზსა და მონაცემთა ანალიზსა და ინტერპრეტაციაში. ასევე დაწერა ხელნაწერის პროექტი. ამ კვლევას მხარს უჭერდა Abbvie-ის შეუმღუდავი გრანტი (იხ ქვევით). ამასთან, კვლევას მხარს უჭერდა ლუნდის უნივერსიტეტი (გრანტის # ALFSKANE-446501, ექ. კარლ ტურესონს [Carl Turesson]), შვედეთის რეგულაციების ასოციაცია (გრანტის # R-481821, ექ. კარლ ტურესონს [Carl Turesson]) და შვედეთის კვლევითი საბჭო (გრანტის # 2015- 02228, ექ. კარლ ტურესონს [Carl Turesson]). მოცემული კვლევის მანძილზე გენერირებული ან/და გაანალიზებული მონაცემთა ნაკრებები არაა საჯაროდ ხელმისაწვდომი, შვედური კანონმდებლობის გამო (აქტი პერსონალური მონაცემების შესახებ), მაგრამ შეზღუდული და სრულიად ანონიმური მონაცემთა კრებული, რომელიც შეიცავს მონაცემებს ინდივიდუალური პაციენტების შესახებ, შეიძლება ხელ-

მისაწვდომი იყოს შესაბამის ავტორთან, სათანადო დასაბუთების შემთხვევაში. ავტორები მადლობას უხდებიან გერდ ოსტლინგსა [Gerd Östling] და ბირგიტა ფრიდს [Birgitta Frid] მათ მიერ განხორციელებული სამუშაოებისთვის ულტრასონოგრაფიული შეფასებების დროს, კათ ნილსონს [Käth Nilsson] - ნიმუშებისა და კლინიკური მონაცემების შეგროვებისთვის, ექ. ლიდა მარსალს [Lida Marsal] - ღირებული დახმარებისთვის პაციენტთა რეკრუტირებისას და ექ. გორან ბერგლუნდს [Göran Berglund] - ამ კვლევის ჩატარების დროს ღირებული რჩევებისთვის.

ინტერესთა კონფლიქტი

ექ. ლენარტმა [Lennart], ტ.პ. იაკობსონმა [T.H. Jacobsson] მიიღეს საკონსულტაციო ანაზღაურება ან/და სპიკერის ჰონორარი Abbvie-ის, MSD-ის, Pfizer-ისა და UCB-ისგან. ექ. კარლ ტურესონმა [Carl Turesson] მიიღო საკონსულტაციო ანაზღაურება ან/და სპიკერის ჰონორარი Abbvie-ის, Bristol-Myers Squibb-ის, Janssen-ის, MSD-ის, Pfizer-ის, Roche-ისა, და UCB-ისგან და შეუმღუდავი კვლევითი გრანტები Abbvie-ის, Pfizer-ის, და Roche-ისგან. ეს კვლევა დაფინანსდა AbbVie-ის შეუმღუდავი გრანტით. AbbVie არ იყო ჩართული ამ კვლევის განხორციელებაში, მონაცემთა ანალიზში, ხელნაწერის მომზადებაში ან ამ ხელნაწერის გაგზავნის შესახებ გადაწყვეტილების მიღებაში. გაგზავნამდე, AbbVie-ის ჰქონდა შესაძლებლობა, გაეკეთებინა კომენტარები მოცემულ ხელნაწერზე. ავტორებმა მიუთითეს, რომ მათ არ ჰქონიათ ინტერესთა რაიმე სხვა კონფლიქტი, მოცემული სტატიის შინაარსთან დაკავშირებით.

დამატებითი მასალები

ამ სტატიასთან კავშირში მყოფი დამატებითი მასალები შეიძლება მოიძებნოს ონლაინ ვერსიის სახით, doi: 10.1016/j.curtheres.2018.07.001.

ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში

გადამდებ დაავადებათა მართვისა და ზედამხედველობის სისტემა

2019 წლის 11-15 ნოემბერს ევროპის დაავადებათა კონტროლის ცენტრის და დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრის კოორდინირებით საქართველოში ევროასოციაციის ფარგლებში მიმდინარეობს გადამდებ დაავადებათა მართვისა და ზედამხედველობის სისტემის შეფასების პროცესი. 11 ნოემბერს დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნულ ცენტრში გაიმართა მისიის გახსნა. შეხვედრას ესწრებოდნენ ოკუპირებული ტერიტორიებიდან დევნილთა, შრომის ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის მინისტრის მოადგილე, დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის

ეროვნული ცენტრის ხელმძღვანელი პირები, ევროკავშირის წარმომადგენლები და ექსპერტები. ასევე, დარგის ექსპერტები. ცენტრში ვიზიტი მოიცავდა პლენარულ და ინტერვიუს ფორმატის შეხვედრებს შეფასების პროცესი მოიცავს ექვს კომპონენტს: ჯანდაცვის სისტემის მართვა, ადამიანური რესურსების შესაძლებლობების განვითარება, ზედამხედველობა, საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის საფრთხეებზე მზადყოფნა და რეაგირება, საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის მიკრობიოლოგიური ლაბორატორიების ეროვნული სისტემა, სახელმწიფო პროგრამები. მისიის ფარგლებში დაგეგმილია რეგიონულ ცენტრებში და სხვა სტრუქტურულ ერთეულებთან შეხვედრები.

ქრონიკული დიარეის დიფერენციალური დიაგნოსტიკა აივ-ინფექციის მქონე ავადმყოფებში

ი. ვესტიგნევი

მედ. მეცნ. კანდიდატი, დნებროპეტროვსკის სახელმწიფო სამედიცინო აკადემია, უკრაინა

I. Evstigneev

ბოლო წლების განმავლობაში, აღინიშნა იმ ავადმყოფების რაოდენობის მნიშვნელოვანი ზრდა, რომლებიც ინფიცირებულნი არიან ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსით (აივ), დაავადების ბოლო სტადიაში, როდესაც გამოხატულია იმუნოდეფიციტი და მძიმე ოპორტუნისტული ინფექციები [2, 4, 7]. აივ-ინფიცირებულებში დიარეის განვითარება, რომელიც გამოწვეულია ოპორტუნისტული გამომწვევებით, წარმოადგენს გენერალიზირებული პათოლოგიური პროცესის კრიტერიუმს და მონაწილეობს აივ-ინფექციის გვიან სტადიაზე. აივ-ინფექციის გამოვლენა, ძირითადი სინდრომის - ქრონიკული დიარეის არსებობისას, საჭიროებს ექიმის დაკვირვებულობას, ვინაიდან პათოგენომიური კლინიკური სიმპტომები და კვლევების საინფორმაციო რუტინული ლაბორატორიული მეთოდები პრაქტიკულად არ არსებობს [6, 11, 13]. ამასთან, ლეტალური გამოსავალი აივ-ინფიცირებულებში მეთრეული დაავადებების, მათ შორის, დიარეისას, განპირობებულია არა მხოლოდ მძიმე მიმდინარეობით, ხშირი რეციდივებით, ასევე, გვიანი დიაგნოსტიკითა და არადროული ჰოსპიტალიზაციით [3, 10, 12].

დიარეა მიეკუთვნება შექნილი იმუნოდეფიციტის სინდრომის (შიდსი) ხშირ კლინიკურ გამოვლინებას და როგორც წესი, ვლინდება CD4 ლიმფოციტების რიცხვის შემცირებით (100 უჯრედზე ნაკლები, პერიფერიული სისხლის 1 მკლ-ში).

დიარეა -- ნაწლავების გახშირებული (დღე-ღამეში 2-3 ჯერზე ხშირად) მოქმედებაა, თხევადი ან ფაფისებრი განავლის გამოყოფით. დიარეის ძირითად მიზეზს წარმოადგენს ნორმაზე უფრო მაღალი შემცველობა განავალში, რომელიც იზრდება 60-70%-დან (მყარი ან ფორმირებული განავლის შემთხვევაში) 85-95%-მდე. ამასთან, განავლის მასა დღე-ღამეში 200 გრ-ს აღემატება. დიარეა ქრონიკულად ითვლება, თუკი მისი ხანგრძლივობა აჭარბებს 4 კვირა. შიდს-ის მქონე პაციენტებში იგი შეიძლება განპირობებული იყოს ინფექციით, პრეპარატების გვერდითი მოქმედებით, რომლებსაც ანტირეტროვირუსული თერაპიის, ოპორტუნისტული ინფექციების პროფილაქტიკისა და მკურნალობისას დროს იყენებენ, ასევე, საჭმლის მომწელებელი ტრაქტის ნეოპლასტიკური დაზიანების და სხვა მიზეზების გამო [14, 16, 17].

ხშირად დგინდება დიარეის ინფექციური მიზეზები. დი-

არეის განვითარება შიდს-ის დროს შეიძლება უკავშირდებოდეს აივ-ის უშუალო ზემოქმედებას ნაწლავებზე, ვითარდება რა აივ-ასოცირებული ენტეროპათია, ეპითელური უჯრედების ატროფიით, მალაბსორბციის სინდრომის პროგრესირება და სხეულის მასის შემცირება [1, 15].

შიდს-ის მქონე პაციენტებში დიარეის განვითარების განმაპირობებელი მიზეზები, მრავალფეროვანია.

I. ინფექციური მიზეზები:

1. გამომწვევები, რომლებიც იწვევენ დიარეის განვითარებას, სისხლში CD4 ლიმფოციტების ნებისმიერი რაოდენობისას:
 - ა) ბაქტერიები: Shigella spp., Salmonella spp., Escherichia coli-ის ენტეროპათოგენური შტამები, Campylobacter spp., Yersinia enterocolica; ასევე, Clostridium difficile, რომელიც წარმოქმნის A და B ენტეროტოქსინებს;
 - ბ) უმარტივესები (Giardia lamblia).
2. ოპორტუნისტული ინფექციების გამომწვევები (იწვევენ დიარეას გამოხატული იმუნოდეფიციტური მდგომარეობისას, რომლის დროსაც, სისხლში CD4 ლიმფოციტების რაოდენობა შეადგენს 100 უჯრედზე ნაკლებს 1 მკლ-ში):
 - ა) უმარტივესები: Cryptosporidium parvum; მიკროსპორიდიები (Enterocytozoon bienersi); Isospora belli;
 - ბ) ბაქტერიები (M. avium-intracellulare);
 - გ) ვირუსები (Cytomegalovirus).

II. საჭმლის მომწელებელი ტრაქტის ნეოპლასტიკური დაზიანება:

- ა) კაპოშის სარკომა;
- ბ) აივ-ასოცირებული არაჰოჯკინის ლიმფომები.

III. სხვა მიზეზები:

- ა) გარესეკრეციული ფუნქციის დაქვეითება ქრონიკული პანკრეატიტის დროს;
- ბ) ლაქტაზის უკმარისობა;
- გ) დიარეა, რომელიც უკავშირდება იმ პრეპარატების მიღებას, რომლებსაც იყენებენ ანტირეტროვირუსული თერაპიის, ოპორტუნისტული ინფექციების პროფილაქტიკის ან მკურნალობისას.

ინფექციური მიზეზებით გამოწვეული დიარეა

დიარეა, რომელიც გამოწვეულია ტრადიციული გამომწვევებით (შიგელები, სალმონელები, იერსინიები, კამპილობაქტერიები), აივ-ინფექციის მქონე ავადმყოფებში მიმდინარეობს უფრო მძიმედ და უფრო ცუდად ექვემდებარება მკურნალობას, ვიდრე ოპორტუნისტული ინფექციებით გამოწვეული. შიდს-ის კლინიკური სურათის მქონე პაციენტებში სალმონელოზი იწვევს მძიმე ენტეროკოლიტის განვითარებას, მძიმე გამომწვევით დიარეით, მორეციდივირე ან მუდმივი ბაქტერიემიით. ქრონიკული ოპორტუნისტული ინფექციებისთვის, გამოხატული იმუნოდეფიციტის მდგომარეობისას, დამახასიათებელია გამომწვევების სახეობრივი და ვარიანტული შემადგენლობის ცვლილებები [5, 9, 19]. ოპორტუნისტული ინფექციების გამომწვევებს არ გააჩნია მკაცრი ორგანული ტროპიზმი, ერთსა და იმავე სახეობას შეუძლია გამოიწვიოს სხვადასხვა ორგანოს დაზიანება. თავის მხრივ, ნებისმიერი პირობითი პათოგენური გამომწვევი შეიძლება გახდეს დაავადების ერთი და იმავე ნოზოლოგიური ფორმის მიზეზი. ოპორტუნისტული ინფექციები ხასიათდებიან გენერალიზაციითა და სეპტიკემიით. პირობითი პათოგენური გამომწვევის კულტურის გამოწვევა აივ ინფექციის დაავადებულისგან არ ადასტურებს მის მონაწილეობას პათოლოგიური პროცესის განვითარებაში, ვინაიდან პირობითი პათოგენური მიკროორგანიზმის უმრავლესობა შეიძლება აღმოჩნდეს ჯანმრთელ ადამიანებშიც. ამიტომ, ოპორტუნისტული ინფექციების დიაგნოსტიკისას გასათვალისწინებელია რაოდენობრივი კრიტერიუმის გათვალისწინება - მიკროორგანიზმის გამოყოფილი სახეობის მაკოლონიზირებული უჯრედების რაოდენობა 1 მლ გამოსაკვლევ მასალაში [19].

თუკი სისხლში CD4 ლიმფოციტების რაოდენობა აჭარბებს 100 უჯრედს 1 მკლ-ში, ოპორტუნისტული ინფექციის ეტიოლოგიური როლი ქრონიკული დიარეის განვითარებაში ნაკლებად სავარაუდოა. გამონაკლისს წარმოადგენს კრიპტოსპორიდიოზი, რომლის განვითარებაც შესაძლებელია, თუკი CD4 ლიმფოციტების რაოდენობა შეადგენს 150 უჯრედზე ნაკლებს 1 მკლ-ში. მათი გამოხატული შემცირების არსებობისას, საჭიროა განავლის გამოკვლევის ჩატარება უფრო ვირულენტური გამომწვევების არსებობაზე, რომლებიც იწვევენ დიარეის განვითარებას CD4-ის ნებისმიერი რაოდენობისას: *Shigella* spp., *Salmonella* spp., ენტერობათოგენური შტამები *Escherichia coli*, *Campylobacter* spp., *Yersinia enterocolica*. სისხლის დათესვა სალმონელოზის გამოსარიცხად, დიაგნოსტიკურად მნიშვნელოვან კვლევას წარმოადგენს, ზომიერად გამოხატული ქრონიკული დიარეის, ცხელებისა და კოლიტის თანმხლები კლინიკური გამოხატულებისას.

Clostridium difficile-ის ენტეროტოქსინები A და B იწვევს კოლონოციტების უშუალო დაზიანებას, ფსევდომემბრანული კოლიტის ფორმირებით, რომელიც, როგორც წესი, მიმდინარეობს მუცელში შეტევითი ტკივილით, კუჭის ხშირი თხიერი მოქმედებით (დღეში 20-30-ჯერ) და ცხელებით (38-39 °C). განავლის მიკროსკოპული გამოკვლევისას აღმოაჩენენ ლეიკოციტების დიდ რაოდენობას. სწორი და სიგმოიდური ნაწლავის

ლორწოვანი გარსის ენდოსკოპიური გამოკვლევისას განსაზღვრენ კრემისფერ ნადებს, დიამეტრით 3-8 მმ, რომლებიც შედგება ფიბრინის, ლეიკოციტების, ნეკროზული ეპითელიუმისა და ლორწოსგან. *Clostridium difficile*-ით ინფექციის დასადასტურებლად იყენებენ იმუნოფერმენტულ ანალიზს (იფა), A და B ტოქსინების განსასაზღვრად.

აივ-ინფიცირებულებში ლამბლიოზის კლინიკური სურათი ჰგავს ამ პარაზიტოზის გამოვლინებას აივ-ით არა-ინფიცირებულ პირებში. კოლიკური ტკივილი მუცელში, მეტეორიზმი, ქრონიკული დიარეა, სხეულის მასის შემცირება - წარმოადგენს ამ დაავადების ძირითად კლინიკურ სიმპტომებს. განავალში უმარტივესების არსებობას ადასტურებენ პრეპარატების სამფერი შეღებვის მეთოდით, ასევე, იფა-ის და პირდაპირი იმუნოფლუორესცენციის (პიფ) გამო. *Giardia lamblia* შეიძლება აღმოჩნდეს თორმეტგოჯა ნაწლავის დისტალური ნაწილის ბიოპტატში.

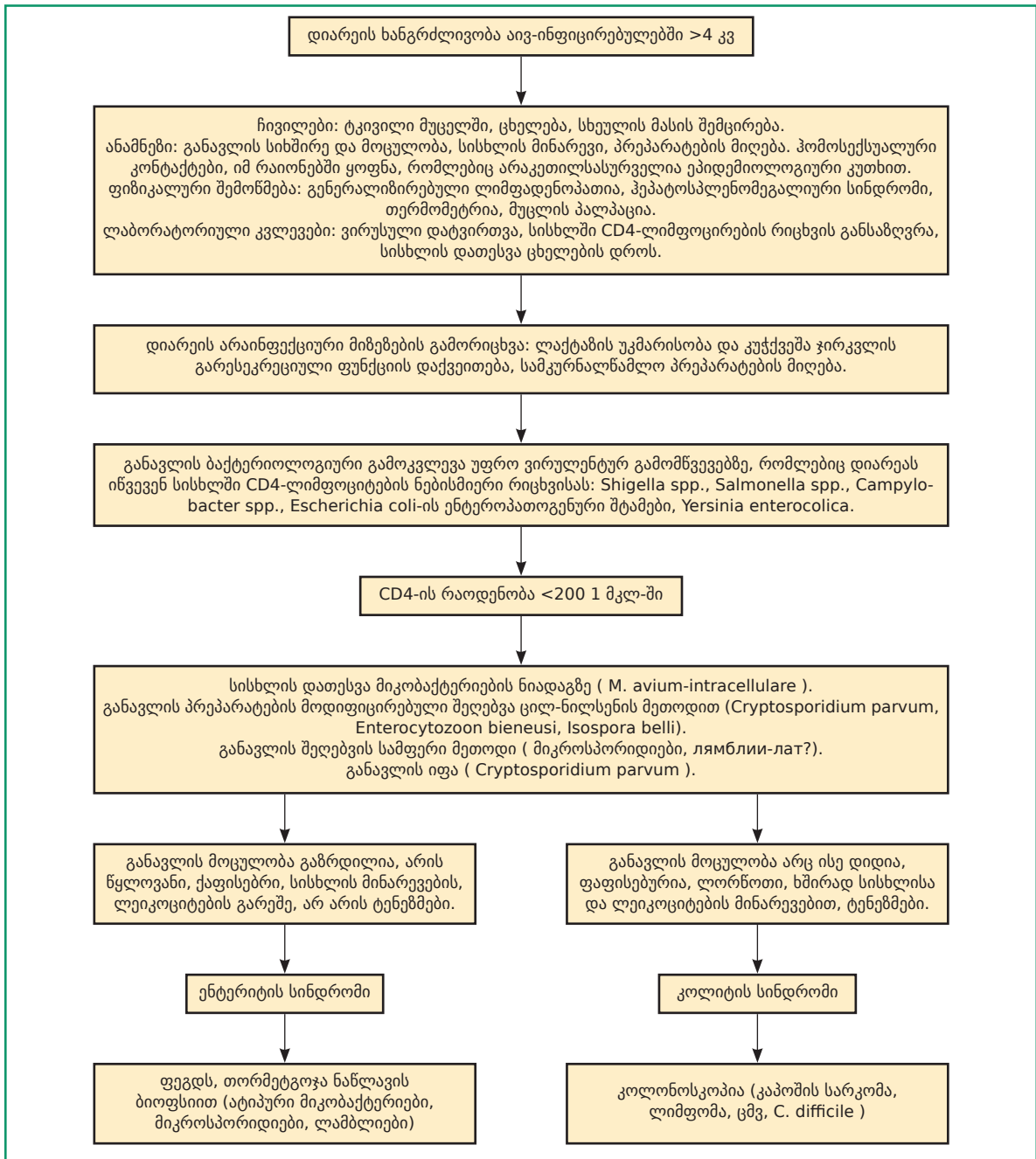
კრიპტოსპორიდიოზი აივ-ინფიცირებულებში ვითარდება სისხლში CD4-ის რაოდენობის შემცირებისას 1 მკლ-ში 150-ზე ნაკლებ დონეზე. *Cryptosporidium parvum* მრავლდება წვრილი ნაწლავის ეპითელიუმში, იწვევს რა ქრონიკულ თხიერ დიარეას, ცხელების გარეშე. განავალში გამომწვევის არსებობას ადასტურებს მრგვალი, მჭავის მიმართ მდგრადი ოციტების აღმოჩენით, ზომით 4-6 მკმ, ცილ-ნილსონის მოდიფიცირებული შეღებვის მეთოდის გამოყენებით. განავლის გამოკვლევისთვის, ასევე, იყენებენ იფა და პიფ მეთოდებს. *Cryptosporidium parvum*-ის გამოვლენა შესაძლებელია თორმეტგოჯა ნაწლავის დისტალური ნაწილის ბიოპტატებში, ცილ-ნილსონის მოდიფიცირებული შეღებვის მეთოდის გამოყენებით.

უმარტივესებს, რომლებიც აივ-ინფიცირებულებში ქრონიკულ დიარეას ხშირად იწვევენ, *Cryptosporidium parvum*-ის გარდა, მიეკუთვნებიან მიკროსპორიდიები (*Enterocytozoon bieneusi*) - უჯრედშიდა პარაზიტი, რმელიც ხშირად აზიანებს წვრილ ნაწლავს. მიკროსპორიდიოზი ვითარდება, თუკი CD4-ის რაოდენობა სისხლში შეადგენს 1 მკლ-ში 50-ზე ნაკლებს და თანახლავს ჭარბი დიარეა ცხელების გარეშე, სხეულის მასის შემცირება და დეჰიდრატაცია. მიკროსპორიდიოზის დიაგნოზს ადასტურებენ განავალში *Enterocytozoon bieneusi*-ის წვრილი სპორების აღმოჩენით, შეღებვის სამფერი მეთოდის გამოყენების გზით. პრეპარატებს ასევე ღებავენ ფლუორესცენტული საღებავით კალკოფლუორი.

თუკი *Cryptosporidium parvum* წარმოადგენს დიარეის მიზეზს 10-30%-ში, *Enterocytozoon bieneusi* -- აივ-ინფიცირებულების 15-30%-ში, მაშინ *Isospora belli* (იზოსპოროზის გამომწვევი) -- 1-3%-ში. *I. belli* მიეკუთვნება *Coccidia*-ს ოჯახის უმარტივესებს, რომელთა სასიცოცხლო ციკლი მიმდინარეობს წვრილი ნაწლავის ეპითელიუმში. გამომწვევი გადაეცემა დაბინძურებული საკვები პროდუქტებისა და წყლის მეშვეობით. აივ-ინფიცირებულებში დიარეა იზოსპოროზის დროს განგრძობითი და პროფუზულია, თანახლავს შეტევითი ტკივილი მუცელში და ცხელება. იზოსპორებს აღმოაჩენენ ფეკალურ მასებში, ცილ-ნილსონის მოდიფიცირებული შეღებვის მეთოდით, უმჯობესია, წინასწარი

დაგროვების (ფლოტაციის) პირობებში. ატიპური მიკობაქტერიული ინფექცია ვითარდება CD4 ლიმფოციტების რაოდენობის შემცირებისას 1 მკლ-ში 50 უჯრედამდე და ნაკლები, და ახასიათებს გაშლილი კლინიკური სურათი ქრონიკული დიარეით, ცხელებით, მუცელში ტკივილით, ღამის ოფლიანობით, ღვიძლის, ელენთის, ლიმფური კვანძებისა და ძვლის ტვინის დაზიანებით. *M. avium-intracellulare*-ით გამოწვეული ინფექციების დადასტურება ხდება შიდსთან ასოცირებული ქრონიკული დიარეის მქონე ავადმყოფების 10-20%-ში. გამოკვლევისას ხშირად გამოავლენენ მკერდისშიდა და მუცლის ღრუს ლიმფური კვანძების გადიდებას, პეპატოსპლენომეგალიას, ასევე, ვინაიდან ზიანდება ძვლის ტვინი, პერიფერიულ სისხლში განსაზღვრავენ ანემიასა და პანციტოპენიას. დიაგნოზის დადასტურება ხდება სისხლის დათესვით თხიერ ნიადაგებზე მიკობაქტერიებისთვის, კოლონიის აღმოჩენით 7-14 დღის შემდეგ. ასევე, თესვენ ძვლის ტვინსაც. განავლის დათესვა დიაგნოზის დასადასტურებლად არ ხდება. გამოყოფილი კულტურების იდენტიფიცირება სისხლის ან ძვლის ტვინის დათესვის შემდეგ, ხდება კულტურული და ბიოქიმიური ტესტების და სხვადასხვა ტემპერატურულ დიაპაზონებში (22-დან 52 °C-მდე) ზრდის მონაცემების საფუძველზე. შიდსის მქონე ავადმყოფების 20-40%-ში, რომლებიც არ იღებენ ანტირეტროვირუსულ თერაპიას, ადასტურებენ კლინიკურად გამოხატულ ციტომეგალოვირუსულ ინფექციას (ცმვი), რომელიც სიკვდილის უშუალო მიზეზს წარმოადგენს შემთხვევათა 10-15%-ში [18]. ცმვი -- ვირუსული დიარეის უფრო ხშირი მიზეზია შიდს-ის მქონე პაციენტებში. დაავადება ვითარდება სისხლში CD4 ლიმფოციტების რაოდენობის შემცირებისას 1 მკლ-ში 50 უჯრედამდე. აივ-ინფიცირებულებში ცმვის მანიფესტაციისას, საჭმლის მომწელებელი სისტემის ორგანოების გარდა, ზიანდება ფილტვები და თვალის ბადურა. ხშირად ხდება მსხვილი ნაწლავის ჩათრევა. ქრონიკულ დიარეას, განავლის მცირე რაოდენობით, თან ახლავს ხანგრძლივი რემისიული ცხელება, გამოხატული შეტევითი ტკივილი მუცელში, შებერილობა და ტენემები. მსხვილი ნაწლავის დაზიანებას აქვს ეროზიულ-წყლულოვანი ან მკვეთრად ნეკროზული ხასიათი, საჭმლის მომწელებელი ტრაქტის სისხლძარღვების ეპითელიუმის დაზიანების თავისებური მორფოლოგიური ნიშნებით. ინფექციის პროგრესირებისას ჩნდება ნაწლავის დაზიანებული უბნის ოკლუზიები, სტენოზები და ქრონიკული იშემია [18]. დამახასიათებელია ცმვის მიერ საჭმლის მომწელებელი ტრაქტის დაზიანების შემდეგი დინამიკა: ვასკულიტი → მიკროცირკულაციური ქსელის ეტაპობრივი დაზიანება → სეგმენტური იშემია, ნეკროზი ანთებითი ინფილტრაციით და უჯრედების ციტომეგალოვირუსული ტრანსფორმაცია → ფიბროზირება → დაზიანებული ორგანოს კედლის ნაწიბუროვანი ტრანსფორმაცია. კოლონოსკოპია წარმოადგენს დიაგნოზის ვერიფიკაციის ძირითად მეთოდს. გამოავლენენ ჰიპერემიულ ლორწოვან გარსს წყლულებით. ბიოფსიურ მასალაში ციტომეგალოვირუსის (ცმვ) უჯრედების ნახვა იშვიათად ხდება, რაც უკავშირდება ბიოპტატებში ნეკროზული

დეტრიტის, მრავალფენოვანი ბრტყელი ეპითელიუმის უპირატესი არსებობით, ქვედა ქსოვილების გარეშე, მაშინ, როცა ცმვ-ის უჯრედები (გიგანტური უჯრედები, რომლებიც ბუს თვალს ჰგავს, ციტოპლამური და ბირთვული ჩანართებით) ხშირად ვლინდება ნაწლავების ლორწოვანქვეშა და კუნთოვანი შრეების სისხლძარღვების ენდოთელიუმში. შიდს-ის მქონე პაციენტებში სისხლის მინარევის მქონე დიარეისას აუცილებლად უნდა გამოირიცხოს კოლიტი, რომელიც გამოწვეულია ინვაზიური ბაქტერიებით (*Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter*). პროქტიტის განვითარებას, რომელსაც თან ახლავს განავალთან ერთად სისხლის გამოყოფა, იწვევს სწორი ნაწლავის დაზიანება *N. Gonorrhoeae*-ით და *Chlamydia trachomatis*-ით. ასევე, უნდა გამოირიცხოს სწორი ნაწლავის დაზიანება *Herpes simplex type 2*-ით (HSV-2) და ანორექტალური სიფილისით. აივ-ინფექციის მქონე პაციენტებში დიარეული სინდრომის არსებობისას, ტენემებითა და გამოხატული პროქტალგიით, აუცილებლად უნდა გამოირიცხოს ვირუსული პროქტიტი, რომელიც გამოწვეულია HSV-2-ით. ვირუსული პროქტიტის ფორმა უფრო ხშირად გვხვდება ჰომოსექსუალ მამაკაცებში. HSV-პროქტიტის კლინიკურ სიმპტომებს წარმოადგენს ტკივილი ანორექტალურ არეში, ტენემები, ცხელება, გამონადენი სწორი ნაწლავიდან სისხლის მინარევებით, საზარდულის ლიმფადენიტი და შარდის გამოყოფის გაძნელება [8, 20]. დათვალეიერებისას, პერიანალურ უბანში შეიძლება გამოვლინდეს ვეზიკულური გამონაყარი, რექტომანოსკოპიის დროს გახსნილ ბუშტუკებში ვეზიკულები და ეროზიები განისაზღვრება სწორი ნაწლავის დისტალური ნაწილის ლორწოვან გარსზე, მოშორებით, როგორც წესი, ანუსიდან 10 სმ-მდე მანძილზე. სწორი ნაწლავის უფრო პროქსიმალური ნაწილები ზიანდება, ძირითადად, *Campylobacter jejuni*-ის, *Chlamydia trachomatis*-ის, *Clostridium difficile*-ის გამო, უფრო ხშირად, სიგმოიდური ნაწლავის ლორწოვან გარსთან ერთად. HSV-2-ით გამოწვეული ინფექციის დიაგნოსტიკის ძირითად მეთოდებად გამოიყენება პოლიმერულ ჯაჭვური რეაქცია (PCR), პიფ, ციტოლოგიური მეთოდი, კომპლემენტის შებოჭვის რეაქცია (კპრ) და ელექტრონული მიკროსკოპია. პიფ მარტივი მეთოდია, რომელსაც საკმარისი სპეციფიკურობა ახასიათებს, მაშინ, როდესაც ციტოლოგიური მეთოდი მართალია ნაკლებად სპეციფიკურია, მაგრამ უფრო სწრაფი და ხელმისაწვდომია. PCR-ს, უჯრედების კულტურაში ვირუსის გამოყოფასა და ელექტრონულ მიკროსკოპიას გააჩნიათ მაღალი სპეციფიკურობა. კპრ ითვლება HSV-2-ით გამოწვეული ინფექციის დიაგნოსტიკის სტანდარტულ მეთოდად. ქრონიკული დიარეის სინდრომისა და სწორი ნაწლავიდან ლორწოვან-ჩირქოვანი გამონადენის მქონე პროქტიტის კლინიკური გამოვლინებისას, აივ-ინფიცირებულ ჰომოსექსუალ მამაკაცებში უნდა გამოირიცხოს ასევე გონორეული ინფექცია. გრამ-უარყოფითი დიპლოკოკები კარგად გამოვლინდება ლეიკოციტებში, რომლებიც აღებულია ანალური არხიდან, რექტომანოსკოპიის ჩატარების დროს.



ნახატი: აივ-ინფიცირებულებში ქრონიკული დიარეის დიაგნოსტიკური ალგორითმი

საჭმლის მომწელებელი ტრაქტის ნეოპლასტიკური დაზიანება

კაპოშის სარკომით საჭმლის მომწელებელი ტრაქტის დაზიანების კლინიკურ გამოვლინებას შეიძლება წარმოადგენდეს დიარეა, სხეულის მასის შემცირება და სწორი ნაწლავიდან ღორწოს მუდმივი გამოყოფა. კაპოშის სარკომა საჭმლის მომწელებელ ტრაქტში ისევე ხშირად ლოკალიზდება, როგორც კანში. ნაწლავის ლონგვანისქვეშა შრეში კვანძების დიაგნოსტიკა, ენდოსკოპიის გამოყენებით, გართულებულია. ნაწლავის კედლის ლიმფური კვანძების ზრდის გამო, შესაძლებელი ხდება მათი ვიზუალიზაცია კომპიუტერული ტომოგრაფიის (კტ) მეშვეობით. თუკი შესაძლებელია ბიოპტატის მიღება, მაშინ ჰისტოლოგიური კვლევიით

განისაზღვრება თითისტარისებრი უჯრედების პროლიფერაცია, რომლებშიც, იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდით კვლევისას ნახულობენ CD34 და CD31 ანტიგენებს. PCR მეთოდის მეშვეობით, ენდოთელიურ უჯრედებში შეიძლება გამოვლინდეს Herpesvirus type 8 (HSV-8). დიფერენციული დიაგნოზი უნდა გატარდეს ჰემანგიომასთან, ანგიომასთან, ანგიოსარკომასთან და ლიმფომასთან. კაპოშის სარკომის პროგნოზი დამოკიდებულია კლინიკურ გამოვლინებებზე, იმუნოსუპრესიის დონესა და ავადმყოფში ოპორტუნისტული ინფექციების არსებობაზე. აივ-ასოცირებული არაჰოჯკინის ლიმფომები მიეკუთვნება აივ-ინფექციის გვიანდელ გამოვლინებას. უფრო ხშირად გვხვდება დიფუზური B-უჯრედოვანი ლიმფომა,

ბერკიტის ლიმფომა და ცენტრალური ნერვული სისტემის პირველადი ლიმფომა.

გამოყოფენ აივ-ასოცირებული ლიმფომების 3 მორფოლოგიურ ქვეტიპს:

- 1) მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის მქონე ბერკიტისმაგვარი სიმსივნეები მცირე უჯრედებისგან, დაუზიანებელი ბირთვებით;
- 2) მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის მქონე იმუნობლასტური სარკომები;
- 3) ზომიერად ავთვისებიანი დიფუზური სიმსივნეები დიდი ზომის უჯრედებისგან.

პირველი მორფოლოგიური ქვეტიპი, რომელიც დამახასიათებელია ბერკიტის ლიმფომისთვის, გვხვდება დაავადების ადრეულ სტადიებზე (სისხლში CD4-ის რაოდენობა >200 უჯრედი 1 მკლ-ში). ლიმფომის მეორე და მესამე მორფოლოგიური ქვეტიპი ვლინდება აივ-ინფექციის გვიანდელ სტადიებზე (1 მკლ-ში 100-ზე ნაკლები CD4). საჭმლის მომწელებელი სისტემის დაზიანებისას, ავადმყოფები უჩივიან ტკივილს მუცელში, ხშირად გვხვდება ქრონიკული დიარეის სინდრომი.

ლიმფომის მქონე ავადმყოფების გამოკვლევა ხდება გულ-მკერდისა და მუცლის, მენჯის ღრუს ორგანოების კტ-კვლევით და ძვლის ტვინის ბიოპსიით. დიაგნოზი დასტურდება კტ ან მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფიის შედეგებით. ლიმფომის მქონე პაციენტებში მნიშვნელოვან საპროგნოზო კრიტერიუმებს წარმოადგენს სისხლში CD4 ლიმფოციტების რაოდენობა, ლიმფომის მორფოლოგიური ქვეტიპი და ოპორტუნისტული ინფექციის არსებობა ან არარსებობა. იმუნოფერმენტების ჩატარება საშუალებას იძლევა, მოხდეს ლიმფომის და დაბალი დიფერენციაციის მქონე კარცინომის დიფერენციაცია, ასევე, განისაზღვროს ავთვისებიანი ლიმფური პროლიფერაცია.

აივ-ინფიცირებულებში დიარეა შეიძლება განვითარდეს

იმ პრეპარატების დანიშვნისას, რომლებსაც იყენებენ ოპორტუნისტული ინფექციის მკურნალობის ან პროფილაქტიკისთვის, უკუტრანსკრიპტაზას ინჰიბიტორების ან აივ-ის პროტეაზას ინჰიბიტორების დანიშვნისას.

აივ-ინფიცირებულებში დიარეის სხვა მიზეზებს შორის, აუცილებლად უნდა გავითვალისწინოთ კუჭქვეშა ჰირაკვლის გარესეკრეციული ფუნქციის უნარის დაქვეითება ქრონიკული პანკრეატიტის დროს და ლაქტაზის უკმარისობა.

ამგვარად, ქრონიკული დიარეის სინდრომი აივ-ინფიცირებულებში ადასტურებს დაავადების გვიან სტადიებს და როგორც წესი, ვითარდება CD4-ის რაოდენობის შემცირებისას 100 უჯრედი 1 მკლ-ში დონემდე. მისი უშუალო მიზეზის გამოვლენა (ოპორტუნისტული ინფექციები, საჭმლის მომწელებელი ტრაქტის ნეოპლასტიკური დაზიანება და სხვ.) შეიძლება რთული იყოს, პათოგნომური კლინიკური სიმპტომების არარსებობის, ორგანიზმის სხვადასხვა სისტემის დაზიანების თანხვედრის სისშირის და ლაბორატორიული და ინსტრუმენტული დადასტურების სირთულეების გამო. აივ-ინფიცირებულ პაციენტში ქრონიკული დიარეის არსებობისას შეიძლება დიაგნოსტიკური ალგორითმის გამოყენება, რომელიც წარმოდგენილია სურათზე. ასევე, უნდა აღინიშნოს როგორც ექიმის, ისე ავადმყოფის ყურადღებიანი დამოკიდებულება აივ-ინფექციის მიმართ, თუკი დიარეის ხანგრძლივობა აჭარბებს 4 თვეს. ამ შემთხვევებში, დიარეის უშუალო მიზეზის გარკვევის გარდა, უნდა გამოირიცხოს აივ-ინფექცია, როგორც ოპორტუნისტული ინფექციების, საჭმლის მომწელებელი ტრაქტის ნეოპლასტური დაზიანების ან სხვა ფაქტორების გამოწვევი, ვინაიდან აივ-ინფექციის მხოლოდ ადრეულმა დიაგნოსტიკამ და პროფილაქტიკური ღონისძიებების დროულმა დაწყებამ შეიძლება გააუმჯობესოს ამ სოციალურად მნიშვნელოვანი დაავადების პროგნოზი.

ტყვიის მსოფლიო კვირეულისადმი მიძღვნილი სამეცნიერო კონფერენცია

2019 წლის 24 ოქტომბერს ოკუპირებული ტერიტორიებიდან დევნილთა, შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის სამინისტროს ლ. საყვარელიძის სახელობის დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრის ორგანიზებით და გაეროს ბავშვთა ფონდის მხარდაჭერით გაიმართა.

ტყვიის მსოფლიო კვირეულისადმი მიძღვნილი სამეცნიერო კონფერენცია

კონფერენციას დაესწრნენ ოკუპირებული ტერიტორიებიდან დევნილთა, შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის სამინისტროს, გარემოსა და სოფლის მეურნეობის სამინისტროს, საქართველოს პარლამენტის ჯანმრთელობის დაცვისა და სოციალურ საკითხთა კომიტეტის, ლ.საყვარელიძის სახელობის დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის

ეროვნული ცენტრის ხელმძღვანელი პირები, გაეროს ბავშვთა ფონდის საქართველოს ოფისის ხელმძღვანელი, ჯანმრთელობის მსოფლიო ორგანიზაციის, სხვა საერთაშორისო ორგანიზაციების, სამედიცინო საზოგადოების და სამთავრობო და არასამთავრობო ორგანიზაციების წარმომადგენლები. ასევე, დარგის ექსპერტები.

კონფერენციაზე განიხილეს შემდეგი საკითხები: MICS კვლევის შედეგები, ტყვიის წყაროების კვლევა, ბავშვებში ტყვიის ტოქსიკური გემოქმედების ადრეული გამოვლენისა და მართვის სახელმწიფო პროგრამის პირველადი შედეგები, ტყვიის კვირეული და ბავშვების ტყვიისადმი ექსპოზიციისა და ჯანმრთელობაზე მავნე გემოქმედების შემცირების მულტისექტორული სამოქმედო გეგმა. ღონისძიების ბოლოს გაიმართა დისკუსია

ურსოდეოქსიქოლის მჟავა პლაცებოს წინააღმდეგ, ორსულობის დროს ინტრაპეპატური ქოლესტაზის მქონე ქალებში (PITCHES): რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევა

ლუსი ს. ჩაპელი, ჯენიფერ ლ. ბელი, ენ სმიტი, ლუიზ ლინსელი, ედმუნდ იუსჯაკი, პიტერ ჰ. დიქსონი, ჯენი ჩამბერსი, რეიჩელ პანთერი, ჯონ დორლინგი, კეთრინ ვილიამსონი, ჯიმ ჯ. თორნტონი

PITCHES-ის საკვლევი ჯგუფისთვის†

Lucy C Chappell, Jennifer L Bell, Anne Smith, Louise Linsell, Edmund Juszcak, Peter H Dixon, Jenny Chambers, Rachael Hunter, Jon Dorling, Catherine Williamson, Jim G Thornton

შეჯამება

მიმოხილვა ორსულობისას ინტრაპეპატური ქოლესტაზი, რომელსაც ახასიათებს დედებში ქავილი და შრატში ნალვლის მჟავას კონცენტრაციების მომატებული დონე, უკავშირდება მკვდრადშობადობის, ნაადრევად დაბადების, და ნეონატალურ განყოფილებაში გადაყვანა გადაყვანის მომატებულ რისკს. ურსოდეოქსიქოლის მჟავა ფართოდ გამოიყენება მკურნალობისთვის, მტკიცებულების რაიმე სათანადო ბაზისის გარეშე. ჩვენი მიზანი იყო, შეგვეფასებინა, რამდენად ამცირებს ურსოდეოქსიქოლის მჟავა არასასურველ პერინატალურ გამოსავლებს ორსულობისას ინტრაპეპატური ქოლესტაზის მქონე ქალებში.

მეთოდები ჩვენ ჩავატარეთ ორმაგად ბრმა, მულტიცენტრული, რანდომიზებული პლაცებოთი კონტროლირებული კვლევა 33 საავადმყოფოს სამშობიარო განყოფილებაში ინგლისსა და უელსში. ჩვენ მოვახდინეთ ორსულობისას ინტრაპეპატური ქოლესტაზის მქონე ქალების რეკრუტირება, ასაკით 18 წელი და უფროსი და გესტაციური ვადით 20 კვირასა და 40 კვირა და 6 დღეს შორის, ერთნაყოფიანი ან ტყუპებზე ორსულობით და ნაყოფის ცნობილი ლეტალური ანომალიის გარეშე. მონაწილეებს რანდომულად დაენიშნათ ურსოდეოქსიქოლის მჟავა ან პლაცებო, 1:1 თანაფარდობით, ეძლეოდათ რა დღეში ორი პერორალური ტაბლეტი, ექვივალენტური დოზით 500 მგ, დღეში ორჯერ. დოზის გაზრდა ან შემცირება შესაძლებელია კლინიკოსის გადაწყვეტილების შედეგად, დღეში მაქსიმუმ ოთხ და მინიმუმ ერთ ტაბლეტამდე. რეკომენდაციას ვიძლევი, რომ მკურნალობა უნდა გაგრძელდეს კვლევაში ჩართვიდან ბავშვის დაბადებამდე. პირველადი გამოსავალი წარმოადგენდა პერინატალური სიკვდილის (რანდომიზაციის შემდეგ ნაყოფის სიკვდილი საშვილოსნოში ან ცნობილი ნეონატალური სიკვდილი, დაბადებიდან 7 დღემდე ვადამი), ნაადრევი მშობიარობის (<37 კვირის გესტაცია), ან ნეონატალურ განყოფილებაში გადაყვანის კომპოზიტს, მინიმუმ 4 საათით (დაბადებიდან საავადმყოფოდან განუწამდე). მოცემულ კომპოზიტში თითოეული ჩვილი ერთხელ უნდა ჩაითვალოს. ყველა ანალიზი ჩატარდა მკურნალობის განზრახვის პრინციპის თანახმად. კვლევა პროსპექტულად დარეგისტრირდა ISRCTN რეესტრში, ნომერი 91918806.

აღმონიშნები 2015 წლის 23 დეკემბრიდან 2018 წლის 7 აგვისტომდე პერიოდში მოხდა 605 ქალის ჩართვა და რანდომულად განაწილება კვლევაში, რათა მიეღოთ ურსოდეოქსიქოლის მჟავა (n=305) ან პლაცებო (n=300). პირველადი გამოსავლის ანალიზი მოიცავდა 304 ქალსა და 322 ჩვილს ურსოდეოქსიქოლის მჟავას ჯგუფში, და 300 ქალსა და 318 ჩვილს პლაცებოს ჯგუფში (თანხმობა მონაცემების გამოყენებაზე გატანილი იყო 1 ქალისა და 2 ჩვილისგან). პირველადი კომპოზიტური გამოსავალი დადგა 322 ჩვილიდან 74-ში (23%) ურსოდეოქსიქოლის მჟავას ჯგუფში და 318 ჩვილიდან 85-ში (27%) პლაცებოს ჯგუფში (რისკების დარეგულირებული თანაფარდობა 0,85 [95% CI 0,62-1,15]). ორი სერიოზული არასასურველი მოვლენა მოხსენდა ურსოდეოქსიქოლის მჟავას ჯგუფში და ექვსი სერიოზული არასასურველი მოვლენა - პლაცებოს ჯგუფში; სერიოზული არასასურველი მოვლენები არ უკავშირდებოდა მკურნალობას.

ინტერპრეტაცია ურსოდეოქსიქოლის მჟავით მკურნალობა არ ამცირებს ორსულობისას არასასურველ პერინატალურ გამოსავლებს ინტრაპეპატური ქოლესტაზის მქონე ქალებში. ამგვარად, უნდა მოხდეს მისი რუტინული გამოყენების გადახედვა ამ მდგომარეობის სამკურნალოდ.

დაფინანსება ჯანდაცვის კვლევის ეროვნული ინსტიტუტის ეფექტურობისა და მექანიზმის შეფასების პროგრამა.

საავტორო უფლებები © 2019 ავტორ(ებ)ი. გამოყენდა Elsevier Ltd.-ის მიერ. ეს არის ღია წვდომის სტატია, CC BY 4.0 ლიცენზიის თანახმად.

შესავალი

ორსულობისას ინტრაპეპატური ქოლესტაზი, ასევე ცნობილი, როგორც სამეანო ქოლესტაზი, ყველაზე გავრცელებული ღვიძლის დაავადებაა, რომელიც ორსულობაშია დამახასიათებელი. დაავადებას ახასიათებს დედებში ქავილი და შრატში ნალვლის მჟავას კონცენტრაციების მომატებული დონე, დედათა სიმპტომებისა და ბიოქიმიური ტესტის პათოლოგიური შედეგების ტიპურად ალაგებით მშობიარობის შემდეგ.

2019 წლის სისტემატიურმა მიმოხილვამ და ინდივიდუალური პაციენტების მონაცემების მეტა-ანალიზმა [1] აჩვენა, რომ ორსულობისას ინტრაპეპატური ქოლესტაზი უკავშირდება სპონტანური და იატროგენული ნაადრევად დაბადების, მეკონიუმით შეღებილი ამნიონური სითხისა და ნეონატალურ განყოფილებაში გადაყვანის მომატებულ რისკს. ამასთან, მკვდრადშობადობის რისკი იზრდებოდა მხოლოდ იმ ქალებში, რომლებშიც შრატში ნალვლის მჟავას პიკური კონცენტრაციები იყო 100 ნმოლი/ლ ან მეტი [1], მანამდე არსებული რწმენის საწინააღმდეგოდ, რომლის თანახმადაც, მკვდრადშობადობის რისკი იზრდებოდა ორსულობისას ინტრაპეპატური ქოლესტაზის მქონე ყველა ქალისთვის [2]. ურსოდეოქსიქოლის მჟავა, რომელსაც ორსულობის მიღმა იყენებენ პირველადი ბილიარული ქოლანგიოტის და სხვა ჰეპატობილიარული დარღვევების სამკურნალოდ, გამოიყენება ორსულობისას ინტრაპეპატური ქოლესტაზის სამკურნალოდ [3]. ურსოდეოქსიქოლის მჟავა ბუნებრივი ნალვლის მჟავაა, რომელიც ადამიანებში მცირე რაოდენობით გვხვდება. მას რამდენიმე მოქმედება აქვს, რომლებიც იწვევს ქოლესტაზის გაუმჯობესებას, ბილიარული ნალვლის მჟავას ექსკრეციას, ღვიძლის მეტაბოლური ფერმენტებისა და ნალვლის მჟავას ტრანსპორტირების რეგულირების, გაუმართავი ჰეპატოციტულური სეკრეციის სტიმულაციის გზით,

პოსტ-ტრანსკრიპციული მექანიზმების, პლაზმური მემბრანის სტაბილიზაციისა და ბილიარული ეპითელიუმის ქოლანგიოციტების დაცვის გზით, ნალვლის მჟავების ციტოტოქსიკურობის წინააღმდეგ, და ჰეპატოციტების დაცვის გზით, ნალვლის მჟავით ინდუცირებული აპოპტოზის წინააღმდეგ [4, 5]. ურსოდეოქსიქოლის მჟავა რეკომენდებულია ექვსი ეროვნული გაიდლაინით, ორსულობისას ინტრაპეპატური ქოლესტაზის მართვისთვის [6]. დედათა სიმპტომებისა და ბიოქიმიური ტესტის შედეგების გასაუმჯობესებლად.

პრაქტიკის კვლევებმა აღმოაჩინეს, რომ დიდ ბრიტანეებში მეანების 97% იყენებს ურსოდეოქსიქოლის მჟავას ორსულობისას ინტრაპეპატური ქოლესტაზის სამკურნალოდ [7]. ორსულობისას ინტრაპეპატური ქოლესტაზის მკურნალობისთვის ურსოდეოქსიქოლის მჟავას ფართო რეკომენდაციების მიუხედავად, მისი გამოყენების მტკიცებულება საკმაოდ მწირია.

ჩვენს კვლევამდე ცოტა ხნით ადრე ჩატარდა ორი მეტა-ანალიზი [8, 9]. ერთმა მეტა-ანალიზმა დაადგინა, რომ ურსოდეოქსიქოლის მჟავა ეფექტურია ქავილის შემცირებისა და ღვიძლის ანალიზების შედეგების გაუმჯობესებისთვის, ორსულობისას ინტრაპეპატური ქოლესტაზის მქონე ქალებში, და შეიძლება გააუმჯობესოს ნაყოფთან დაკავშირებული გამოსავლები; თუმცა, ყველაზე დიდი რანდომიზებული კონტროლირებული კვლევა მოიცავდა მხოლოდ 84 მონაწილეს [8]. ორსულობისას ინტრაპეპატური ქოლესტაზის დროს ურსოდეოქსიქოლის მჟავას ეფექტურობის კოპრეინის შემდგომმა სისტემატიურმა მიმოხილვამ დაასკვნა, რომ მას შეუძლია მცირედით გააუმჯობესოს ქავილი, მაგრამ განსაზღვრული მტკიცებულება პერინატალური გამოსავლების გაუმჯობესებაზე არ არსებობს და საჭიროა ურსოდეოქსიქოლის მჟავას უფრო ფართო კვლევები, რათა მოხდეს ნაყოფისთვის სარგებლის ან რისკების

კვლევის კონტექსტი

კვლევამდე არსებული მტკიცებულებები

მოცემულ საკითხზე კოპრეინის სისტემატიურმა მიმოხილვამ, რომელიც განახმად 2013 წლის 20 თებერვალს, დაასკვნა, რომ „ნაყოფის დისტრესის/ასფიქსიური მოვლენების უფრო მცირე მაგალითები იყო ნანახი ურსოდეოქსიქოლის მჟავას ჯგუფში, პლაცენტოსთან შედარებით, თუმცა, განსხვავებები არ ყოფილა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი“ და უფრო დიდი კვლევები იყო საჭირო.

კვლევის დამატებითი ღირებულება

მოცემული კვლევა ხუთჯერ დიდია ყველაზე დიდ წინა კვლევასთან შედარებით, და თითქმის სამჯერ დიდი, ვიდრე ყველა წინა კვლევა ჯამში. ქალების მართვა ხდებოდა მაღალშემოსავლიან ჯანდაცვის დაწესებულებაში, მოვლაზე უფასო წვდომითა და რეგულარული ზედამხედველობით (ნალვლის მჟავას განმეორებითი გაზომვებით), იმგვარად, რომ კვლევა წარმოადგენს ამ მდგომარეობის ამჟამინდელი მართვის მაგალითს.

ყველა არსებული მტკიცებულების შედეგები

განახლებულ სისტემურ მიმოხილვასა და მეტა-ანა-

ლიზში, მოცემული კვლევის ჩათვლით, კოპრეინის შემვეობით ჩატარებული კვლევით ორსულობისა და მშობიარობის ჯგუფისთვის (განახლდა 2018 წლის 5 დეკემბერს), აღმოაჩინა, რომ ურსოდეოქსიქოლის მჟავა არ ამცირებს მკვდრადშობადობის ინციდენტობას (ურსოდეოქსიქოლის მჟავას ერთ ჯგუფში პლაცენტოს ოთხ ჯგუფთან შედარებით, ინციდენტობის შედარებითი რისკი [RR] 0,39 [95% CI 0,08–1,93]; ხუთი კვლევა, 891 მონაწილე; მტკიცებულების დაბალი დონე) ან სპონტანურ ნაადრევად დაბადებას, გესტაციის 37 კვირამდე (RR 0,78 [95% CI 0,49–1,23]; სამი კვლევა, 749 მონაწილე; მტკიცებულების მაღალი ხარისხი). თუმცა, ურსოდეოქსიქოლის მჟავას შეუძლია შეამციროს საერთო (სპონტანური და იატროგენული) ნაადრევად დაბადება (RR 0,68 [95% CI 0,52–0,89]; სამი კვლევა, 819 მონაწილე, ერთი დაბალი ხარისხის კვლევის ჩათვლით). ურსოდეოქსიქოლის მჟავა არ ამცირებს ნეონატალურ განყოფილებაში გადაყვანას (RR 0,77 [95% CI 0,55–1,08]; ორი კვლევა, 764 მონაწილე; მტკიცებულების მაღალი ხარისხი). ურსოდეოქსიქოლის მჟავას არ აქვს რაიმე მნიშვნელოვანი კლინიკური სარგებელი, როდესაც მისი რუტინულად გამოყენება ხდება ქალებში ორსულობისას ინტრაპეპატური ქოლესტაზით.

განსაზღვრა [9]. კოპრინის მიმოხილვამ აჩვენა, რომ მრავალ კვლევას ჰქონდა მიკერძობის ზომიერიდან მაღალი რისკი და ყველაზე დიდი კვლევა მოიცავდა მხოლოდ 111 ქალს [10].

ჩვენ ჩავატარეთ რანდომიზებული, პლაცებოთი კონტროლირებული კვლევა, რათა შეგვეფასებინა, რამდენად ამცირებს უროდეოქსიქოლის მჟავა არასასურველ ორსულობისას პერინატალურ გამოსავლებს ინტრაპეპატური ქოლესტაზის მქონე ქალებში, და რათა შეგვესწავლა უროდეოქსიქოლის მჟავას ეფექტები დედათა და ჩვილთა სხვა მოკლევადიან გამოსავლებზე, და ჯანდაცვის რესურსების გამოყენებაზე.

მეთოდები

კვლევის დიზაინი

ჩვენ ჩავატარეთ პარალელურ ჯგუფებში მიმდინარე, ორმაგად ბრმა, მულტიცენტრული, რანდომიზებული პლაცებოთი კონტროლირებული კვლევა, უროდეოქსიქოლის მჟავას ან პლაცებოს ინდივიდუალური რანდომიზაციით, ალოკაციის თანაფარდობით 1:1. კვლევა ჩატარდა 33 საავადმყოფოს სამშობიარო განყოფილებაში, ინგლისსა და უელსში. კვლევა დამტკიცდა აღმოსავლეთ ინგლისის-ესექსის კვლევის ეთიკური კომიტეტის მიერ (15/EE/0010). კვლევის პროტოკოლი მანამდე გამოქვეყნდა [11]. კვლევის დასრულების შემდეგ არ განხორციელებულა რაიმე ძირეული ცვლილებები კვლევის დიზაინში ან მეთოდებში.

მონაწილეები

ქალები დაიშვებოდნენ, თუკი მათი მკურნალი ექიმი მიიჩნევდა, რომ მათ ჰქონდათ ორსულობისას ინტრაპეპატური ქოლესტაზის დიაგნოზი (რომელიც განისაზღვრება, როგორც დედებში ქავილი, რანდომულ შეფასებაზე ადგილობრივ ლაბორატორიაში განსაზღვრული შრატში ნალვლის მჟავას მომატებული კონცენტრაციით, ნორმის ზედა ზღვარის ზემოთ) [12] და რანდომიზაციის დღეს ისინი იყვნენ ორსულობის 20 კვირასა და 40 კვირა და 6 დღეს შორის ვადაზე, ერთნაყოფიანი ან ტყუპებზე ორსულობით, ნაყოფის ცნობილი ლეტალური ანომალიის გარეშე, 18 წლის ან უფროსი ასაკის და გასცეს წერილობითი ინფორმირებული თანხმობა. სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმები ეფუძნებოდა გაერთიანებული სამეფოს მეანებისა და გინეკოლოგების სამეფო კოლეჯის სტანდარტული მოვლის გაიდლაინს, რომელიც ორსულობისას ინტრაპეპატური ქოლესტაზს განსაზღვრავს, როგორც „როდესაც სხვაგვარად განუმარტავი ქავილი ჩნდება ორსულობაში და არის ღვიძლის პათოლოგიური ფუნქციური ტესტები და/ან ნალვლის მჟავების მომატებული დონე და ორივე ალაგდა მშობიარობის შემდეგ“ [12]. თუმცა, ჩვენ მოვითხოვეთ უფრო მკაცრი კრიტერიუმი, რომ ყველა ქალს უნდა ჰქონოდა ნალვლის მჟავას მომატებული კონცენტრაციები. გაერთიანებული სამეფოს გაიდლაინის თანახმად, ყველა მონაწილე ერთეული იყენებდა რანდომულ დროს აღებულ ნალვლის მჟავას კონცენტრაციებს, დიაგნოსტიკისა და მართვის მიზნებისთვის. ვინაიდან ჩვენ ვახდენდით კვლევაში პროსპექტულ რეკრუტირებას, ჩვენ ჩართვის მომენტისთვის ვერ დავადასტურებთ გამოსავალს მშობიარობის შემდეგ. ქალები კვლევაში არ დაიშვებოდნენ, თუკი გადაწყვეტილება მიღებული იყო მომდევნო 48 საათის განმავლობაში დაუყოვნებლივ მშობიარობაზე, თუკი მათ ჰქონდათ ნებისმიერი სახის ცნობილი ალერგია უროდეოქსიქოლის მჟავას ან პლაცებოს ტაბლეტების ნებისმიერ კომპონენტზე, ან ჰქონდათ სამი ან მეტნაყოფიანი ორსულობა. 33 სამშობიარო განყოფილებიდან 17 იყენებდა 14 ნმოლი/ლ-იან ზღვარს, როგორც ნორმის ზედა ზღვარს, მაშინ, როცა სხვა განყოფილებები იყენებდნენ ზღვრულ მაჩვენებლებს 10 ნმოლი/ლ-სა და 13 ნმოლი/ლ-ს შორის, ადგილობრივი ლაბორატორიული დიაგნოზის თანახმად. თითოეულ კვლევაში ცენტრში კვლევის გუნდები ქალებს ამოწმებდნენ დასაშვებობის დასადასტურებლად და ახდენდნენ სიტყვიერ და წერილობით ინფორმირებას. მომზადებული კლინიკოსი ახდენდა წერილობითი ინფორმირებული თანხმობის მიღებას.

ტილება მიღებული იყო მომდევნო 48 საათის განმავლობაში დაუყოვნებლივ მშობიარობაზე, თუკი მათ ჰქონდათ ნებისმიერი სახის ცნობილი ალერგია უროდეოქსიქოლის მჟავას ან პლაცებოს ტაბლეტების ნებისმიერ კომპონენტზე, ან ჰქონდათ სამი ან მეტნაყოფიანი ორსულობა. 33 სამშობიარო განყოფილებიდან 17 იყენებდა 14 ნმოლი/ლ-იან ზღვარს, როგორც ნორმის ზედა ზღვარს, მაშინ, როცა სხვა განყოფილებები იყენებდნენ ზღვრულ მაჩვენებლებს 10 ნმოლი/ლ-სა და 13 ნმოლი/ლ-ს შორის, ადგილობრივი ლაბორატორიული დიაგნოზის თანახმად. თითოეულ კვლევაში ცენტრში კვლევის გუნდები ქალებს ამოწმებდნენ დასაშვებობის დასადასტურებლად და ახდენდნენ სიტყვიერ და წერილობით ინფორმირებას. მომზადებული კლინიკოსი ახდენდა წერილობითი ინფორმირებული თანხმობის მიღებას.

რანდომიზაცია და შენიღბვა

მონაწილეები რანდომულად განაწილდნენ, რათა მიეღოთ უროდეოქსიქოლის მჟავა ან პლაცებო. რანდომიზაცია ჩატარდა სავარაუდო მინიმუმაციის ალგორითმის გამოყენებით, რათა უზრუნველყოფილიყო მიახლოებითი ბალანსი შემდეგ ჯგუფებს შორის: კვლევაში ცენტრი, გესტაციური ვადა რანდომიზაციისას (<34 კვირის გესტაცია, 34-დან <37 კვირის გესტაცია, ≥37 კვირის გესტაცია), ერთნაყოფიანი ორსულობა ტყუპებზე ორსულობის წინააღმდეგ, და შრატში ნალვლის მჟავას უმაღლესი კონცენტრაცია რანდომიზაციამდე (<40 ნმოლი/ლ, ≥40 ნმოლი/ლ). მინიმუმაციის ალგორითმი დანერგულია MedSciNet-ის მონაცემთა ბაზის პროგრამისტის მიერ, კვლევის მანძილზე ბალანსისა და პროგნოზირების შემოწმებით ეროვნული პერინატალური ეპიდემიოლოგიის განყოფილების კლინიკური კვლევის დამოუკიდებელი სტატისტიკოსის მიერ. რანდომიზაცია მართული იყო დაცული ვებ-რანდომიზაცია პროგრამით.

უროდეოქსიქოლის მჟავას და პლაცებოს ტაბლეტები წარმოებული იყო Dr Falk Pharma-ის მიერ (ფრეიბურგი ბრეიგსაუში, გერმანია). ტაბლეტების ორივე ტიპი იდენტური იყო ზომით, ფორმითა და ფერით. უროდეოქსიქოლის მჟავას ან პლაცებოს იდენტური შეფუთვები წარმოებული იყო Guy-ის და ნმ. Thomas-ის საავადმყოფოს (ლონდონი, გაერთიანებული სამეფო) საწარმო განყოფილების მიერ და მოხდა მათი ტრანსპორტირება კვლევაში ცენტრების ავთიაქებში.

ტაბლეტები დაფასებული იყო პერორალური გამოყენებისთვის და არ საჭიროებდა შენახვის განსაკუთრებულ პირობებს. შეფუთვები ეტიკეტირებული იყო შეფუთვის უნიკალური მაიდენტიფიცირებლებით, რანდომულად გენერირებული თანმიმდევრობის თანახმად, რომელიც ცნობილი იყო მხოლოდ მწარმოებლისა და კვლევის პროგრამისტებისთვის. კვლევაში გუნდის წევრს, კვლევაში შესვლის მომენტისთვის, შეჰყავდა საწყისი მონაცემები მონაცემთა ვებ-ბაზაში და ახდენდა პაკეტის ნომრის ალოკაციას, ვებ-რანდომიზაციის პროგრამის გამოყენებით, რომელიც შეესაბამებოდა ავთიაქის მიერ გაცემულ შეფუთვას. თუკი საჭირო იყო დამატებითი შეფუთვები, რანდომიზაციის პროგრამა ახდენდა შემდეგი შეფუთვების ალოკაციას, რომლებიც იმავე ალოკაციას შეიცავდა. ქალები, რომლებიც

კვლევაში ჩართვამდე იღებდნენ ურსოდეოქსიქოლის მჟავას, დასთანხმდნენ პრეპარატის მიღების შეწყვეტას რანდომიზაციისას. კვლევის მონაწილის, კლინიკური მოვლის პროვაიდერების, გამოსავლის შემფასებლებისა და მონაცემთა ანალიტიკოსებისთვის დაფარული იყო ალოკაცია.

პროცედურები

ურსოდეოქსიქოლის მჟავას თითოეული მყარი გარსის მქონე ტაბლეტი შეიცავდა 500 მგ ურსოდეოქსიქოლის მჟავას (აქტიური ინგრედიენტი) და შემდეგ არააქტიურ ინგრედიენტებს: მაგნიუმის სტეარატს, პოლისორბატ 80-ს, პოვიდონ K 25-ს, მიკროკრისტალურ ცელულოზას, კოლოიდურ ანჰიდროზულ სილიციუმს, კროსპოვიდონს და ტალკს. პლაცებოს ტაბლეტი შეიცავდა იდენტურ არააქტიურ ინგრედიენტებს.

რეკომენდაციას ვიდრე, რომ ქალებმა დაიწყონ დოზა ორი პერორალური ტაბლეტი დღეში (500 მგ ურსოდეოქსიქოლის მჟავას ექვივალენტი, დღეში ორჯერ, ურსოდეოქსიქოლის მჟავას ჯგუფში). დოზა იზრდებოდა ჯანდაცვის პროფესიონალის გადაწყვეტილებით, დღეში ერთი ტაბლეტით, ყოველ 3-14 დღეში, თუკი არ იყო ბიოქიმიური ან სიმპტომური გაუმჯობესება, დღეში მათ სიმუშ ოთხ ტაბლეტამდე (2000 მგ ურსოდეოქსიქოლის მჟავას ექვივალენტი დღეში).

ექიმის გადაწყვეტილებით, დოზა შეიძლება შემცირდეს დღეში ერთი ტაბლეტით (500 მგ ურსოდეოქსიქოლის მჟავას ექვივალენტი, დღეში ორჯერ, ურსოდეოქსიქოლის მჟავას ჯგუფში) (მაგ., თუკი ქალის სხეულის მასა იყო <50 კგ ან ჩნდებოდა გასტროინტესტინული გვერდითი მოვლენები). ჩვენ რეკომენდაციას ვუწვევთ, რომ დოზები თანაბრად უნდა განაწილდეს დღის მანძილზე, მაგრამ არ ყოფილა სპეციფიკური ინსტრუქციები, უნდა მოხდეს თუ არა საკვებთან ერთად მიღება. რეკომენდაციას ვუწვევთ, რომ მკურნალობა გაგრძელდეს იყო კვლევაში ჩართვიდან ბავშვის დაბადებამდე.

კლინიკურმა გუნდებმა მონაწილეები განიხილეს რუტინული მოვლის კლინიკაში ვიზიტებიდან მშობიარობამდე. ანტენატალური მოვლა, დროის გათვლა და მშობიარობის გზა, წარმოადგენდა პასუხისმგებელი კლინიკოსის გადაწყვეტილებას. გამოსავლები ინერებოდა კვლევის მონაცემთა ვებ-ბაზაში, შემთხვევის შესახებ ჩანიშნვის მიმოხილვით, მომზადებული მკვლევარების მიერ, ქალისა და ბავშვის განერის შემდეგ.

გამოსავლები

პირველადი გამოსავალი წინასწარ იყო განსაზღვრული, როგორც პერინატალური სიკვდილის (რომელიც განისაზღვრება, როგორც ნაყოფის სიკვდილი საშვილოსნოში რანდომიზაციის შემდეგ ან ცნობილი ნეონატალური სიკვდილი, დაბადებიდან 7 დღემდე ვადაში), ნაადრევი მშობიარობის (<37 კვირის გესტაცია), ან ნეონატალურ განყოფილებაში მინიმუმ 4 სთ-ით გადაყვანის (დაბადებიდან საავადმყოფოდან განერამდე) კომპოზიტი. თითოეული ბავშვი თითოჯერ ითვლებოდა მოცემულ კომპოზიტში.

დედათა მეორეული გამოსავლები, იომებდა რა კლინიკაში ვიზიტებზე რანდომიზაციასა და მშობიარობას შორის, წარმოადგენდა დედის შრატში ნაღვლის მჟავას, ალანინ ტრანსამინაზას (ან ასპარტატ ტრანსამინა-

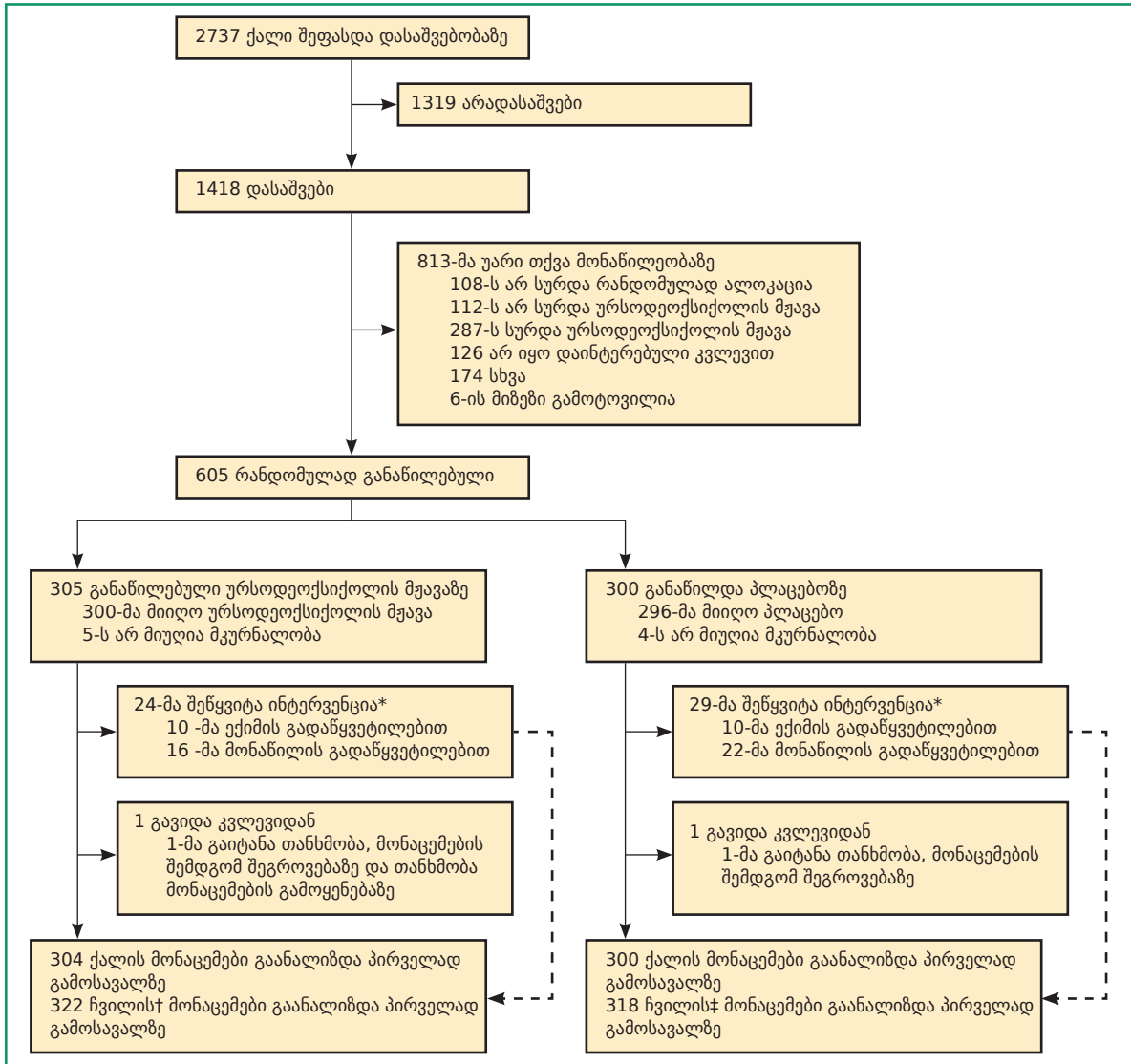
ზას), საერთო ბილირუბინი, და γ-გლუტამილ ტრანსფერაზას კონცენტრაციებს, და დედათა ქავილის ქულას (იომებოდა რა ქავილის ყველაზე უარესი ეპიზოდი მმ-ში, ბოლო 24 საათის განმავლობაში, 100 მმ-იან ვიზუალური ანალოგიის შკალაზე). დამატებითი დედათა მეორეული გამოსავლები, შეფასდა რა საქმის მიმოხილვის განხილვაზე, დედის განერის შემდეგ, იყო გესტაციური დიაბეტი, მშობიარობის დაწყების გზა, და ნავარაუდევი სისხლის დანაკარგი მშობიარობის შემდეგ. მეორეული პერინატალური გამოსავლები, შეფასდა რა საქმის მიმოხილვის განხილვაზე, ჩვილის განერის შემდეგ, მოიცავდა პირველადი გამოსავლის, მშობიარობის გზის, დაბადებისას წონის, დაბადებისას წონის პროცენტული წილის, მშობიარობისას გესტაციური ვადის, მეკონიუმის არსებობის, 5 წუთზე აპგარის ქულის, დაბადებისას ჭიპლარის არტერიული pH-ის, და ნეონატალურ განყოფილებაში გატარებული დამეების კომპონენტებს. ყველა სხვა მეორეული გამოსავალი მხოლოდ დესკრიპციული იყო.

კვლევაში ჩართვის შემდეგ, ჯანდაცვის რესურსების გამოყენება შეგროვდა საქმის განხილვაზე, დედისა და ჩვილის განერის შემდეგ. დედების მიერ რესურსების გამოყენება ფასდებოდა, როგორც: საავადმყოფოში გატარებული დამეების საერთო რიცხვი (ანტენატალური, ინტრანატალური, და პოსტნატალური), მოვლის დონესთან ერთად, ზრდასრულთა ინტენსიური მოვლის განყოფილებასთან ერთად (ICU); მშობიარობის გზა; და ურსოდეოქსიქოლის მჟავასთან დაკავშირებული ხარჯები (ინტერვენციის ჯგუფში). ჩვილის მიერ რესურსების გამოყენება ფასდებოდა, როგორც: ნეონატალურ განყოფილებაში გატარებული დამეების საერთო რიცხვი, მოვლის დონესთან ერთად (მაგ., ICU). არ მომხდარა ამბულატორიული ვიზიტების შესახებ ინფორმაციის შეგროვება, ვინაიდან დაბადებამდე ამბულატორიული კლინიკური დინამიკაში დაკვირვება ისედაც იყო მოთხოვნილი ორივე ჯგუფისთვის.

კვლევის გუნდებმა ჩაატარეს უსაფრთხოების სტანდარტული შეფასებები, არასასურველი მოვლენებისა და სერიოზული არასასურველი მოვლენების შესახებ ანგარიშებით, რასაც თან მოჰყვებოდა ჩვეულებრივი სახელმძღვანელო პროცედურები, საკვლევი სამედიცინო პროდუქტის კლინიკური კვლევისთვის, რომელსაც ზედამხედველობს გაერთიანებული სამეფოს წამლისა და ჯანდაცვის რეგულირების სააგენტო.

სტატისტიკური ანალიზი

ამონარჩევის ზომის შესახებ მოხდა კოჰრენის მეტა-ანალიზის მიერ [9], რომლის მიხედვითაც, არანამკურნალევი ქალის ჩვილის პირველადი გამოსავალი ნავარაუდევია იყო როგორც 40%. გამოვითვალეთ, რომ ორსულობისას ინტრაჰეპატური ქოლესტაზის მქონე ქალების 550 ჩვილი (275 თითოეულ ჯგუფში) იყო საჭირო (მნიშვნელოვანი ორმხრივი 5%-იანი დონისთვის), პირველადი გამოსავლის შემცირების დეტექციის 90%-იანი შანისთვის, საკონტროლო ჯგუფში 40%-დან, ნამკურნალევი ჯგუფში 27%-მდე, შესაბამებოდა რა აბსოლუტური რისკის შემცირებას 13%-ით და 0,675-იან რისკების თანაფარდობას (RR). ეს ვარაუდი კონსერვატიული იყო, კოჰრენის მეტა-ანალიზში ეფექტების ზომებთან შედარებით [9], სამი ინდივიდუალური



ნახატი 1: კვლევის პროფილი

*მიზეზები არაურთიერთგამომრიცხავია. †323 ჩვილიდან 322 დაიბადა ქალებისგან, რომლებიც განაწილებულნი იყვნენ ურსოდექსიქოლის მჯავაზე; ერთი ჩვილი გამოირიცხა დედის მიერ თანხმობის გატანის გამო, მონაცემების გამოყენებისა და შემდგომში მათ შეგროვებაზე. ‡319-დან 318 ჩვილი დაიბადა ქალებისგან, რომლებიც განაწილდნენ პლაცებოზე; ერთი ჩვილი გამოირიცხა დედის მიერ თანხმობის გატანის გამო, მონაცემების გამოყენებისა და შემდგომში მათ შეგროვებაზე.

ცხრილი 1. ამერიკის გასტროენტეროლოგთა ასოციაციის რეკომენდაციების შეკამება, ფუნქციური დიარეისა და უპირატესად დიარეით მიმდინარე გალიზიანებული ნაწლავის სინდრომის ლაბორატორიული შეფასებისთვის ზრდასრულებში	ურსოდექსიქოლის მჯავა (n=304)	პლაცებო (n=300)
ასაკი, წელი	30-5 (5-6)	30-8 (5-3)
ეთნიკური ჯგუფი		
თეთრკანიანი	247 (81%)	246 (82%)
შავკანიანი	10 (3%)	7 (2%)
აზიელი	34 (11%)	40 (13%)
სხვა	11 (4%)	7 (2%)
უცნობია	2 (1%)	0
სხეულის მასის ინდექსი ორსულობის დასაწყისში (კგ/მ ²), საშუალო (SD)	27.4 (6.4)	26.9 (6.1)
მწველი ორსულობის დასაწყისში	33 (11%)	44 (15%)

საბოლოო წერტილებისთვის (RR 0,31 პერინატალური სიკვდილისთვის, 0,46 ნაადრევი მშობიარობისთვის, და 0,48 ნეონატალურ განყოფილებაში გადაყვანისთვის). საერთო ჯამში, დაიგეგმა 580 ქალის რეკრუტირება, რათა დაგვეშვა 5%-იანი ალბათობა, რომ ჩვილი დაიკარგებოდა დინამიკაში დაკვირვებისთვის. რეკრუტირების ფაზის მანძილზე, ჩვენ განვაახლეთ პროტოკოლი, რათა საშუალება მიგვეცა დამატებითი მონაწილეების რეკრუტირებისთვის, რომლებმაც შეწყვიტეს ინტერვენცია ან გავიდნენ კვლევიდან. შუალედური ანალიზები ჩატარდა მხოლოდ მონაცემთა მონიტორინგის კომიტეტისთვის

პრემენტაციისთვის, განსახილველად, როდესაც კომიტეტი ხვდებოდა წელიწადში მინიმუმ ერთხელ.

შედეგების ანალიზი და პრემენტაცია გაკეთებულია CONSORT ჯგუფის რეკომენდაციების მიხედვით. სტატისტიკური ანალიზის სრული დეტალები წარმოდგენილია დანართში (pp 3–25) და წინასწარ იყო განსაზღვრული [12]. სტატისტიკური ანალიზი ჩატარდა Stata-ით, ვერსია 15. შეუნიღბავი მონაცემები ანალიზისთვის ხელმისაწვდომი გახდა მონაცემთა სრული ბაზის დალუქვის შემდეგ (მას შემდეგ, რაც მონაცემების შეყვანა დასრულდა და მოთხოვნები რეგულირდა) ან მონაცემთა მონიტორინგის კომიტეტის მოთხოვნის შესაბამისად. ყველა ანალიზი ჩატარდა მკურნალობის განმზავის პრინციპის თანახმად: ყველა რანდომულად განაწილებული ქალი (და ჩვილი) გაანალიზდა იმ ჯგუფის მიხედვით, სადაც მოხდა მათი ალოკაცია, მიუხედავად მკურნალობისა, რომელიც მათ მიიღეს, ასეთის არსებობის შემთხვევაში.

დემოგრაფიული და კლინიკური მონაცემები წარმოდგენილი იყო n-ის (%) სახით, კატეგორიული ცვლადებისთვის, საშუალოს (SD) სახით - ნორმალურად განაწილებული შედეგის ცვლადებისთვის და მედიანას (IQR) ან მედიანას (დიაპაზონი) სახით - სხვა შედეგის ცვლადებისთვის. ყველა შედარებით ანალიზი ჩატარდა რანდომიზაციის მინიმიზაციის ფაქტორების დარეგულირებისთვის [13], რანდომული ეფექტის ცენტრითა და სხვა ცვლადებით, რომლებიც მოერგო ფიქსირებულ ეფექტებს. ამასთან, პერინატალური გამოსავლებისთვის, რომლებისთვისაც მნიშვნელოვანი იყო ჩვილების რიცხვი, ტყუპებს შორის კორელაცია გათვალისწინებული იყო დედის საიდენტიფიკაციო ნომრის მოთავსება, როგორც რანდომული ეფექტი, ცენტრის ფარგლებში. წარმოდგენილი იყო როგორც დარეგულირებული, ისე რეგულირებადი ეფექტის შეფასებები, მაგრამ პირველადი ვარაუდი ეფუძნება დარეგულირებულ ვარაუდებს.

ბინარული გამოსავლები გაანალიზდა შერეული ეფექტის პუაზონის რეგრესიის მოდელებით, ხოლო ძლიერი ვარიანტული ვარაუდები და შედეგები წარმოდგენილი იყო დარეგულირებული RR-ების სახით, 95%-იანი CI-ებით. [14] მუდმივი გამოსავლები გაანალიზდა შერეული ეფექტის წრფივი რეგრესიის მოდელის გამოყენებით და წარმოდგენილი იქნა, როგორც დარეგულირებული საშუალო

მრავლობითი დეპრევიაციის ქულის ინდექსები: კვინტილი 5*, n/N (%)	76/289 (26%)	81/286 (28%)
არაა განსაზღვრული, n	15	14
წინა ორსულობა გესტაციის ≥ 24 კვირის ვადაზე	178 (59%)	193 (64%)
მანამდე არსებული მკვდრადმოხდა	2 (1%)	2 (1%)
ანამნეზში ორსულობისას ინტრაპეკატური ქოლესტამი, n/N (%)	92/175 (53%)	90/190 (47%)
გამოტოვილი, n	3	3
ორსულობამდე ღვიძლის დაავადების ქონა	3 (1%)	6 (2%)
ღვიძლის ულტრაბერითი კვლევა რანდომიზაციისას, n/N (%)	79/293 (27%)	78/292 (27%)
ნორმალური, n/N (%)	65/77 (84%)	57/77 (74%)
კენჭები ნაღვლის ბუშტში, n/N (%)	9/77 (12%)	12/77 (16%)
სხვა პათოლოგია, n/N (%)	3/77 (4%)	8/77 (10%)
გამოტოვილი შედეგი, n	2	1
მანამდე ჩატარებული ოპერაცია ნაღვლის ბუშტში კენჭებზე	20 (7%)	17 (6%)
დიაბეტი ორსულობამდე	4 (1%)	4 (1%)
გესტაციური ვადა (კვირა), მედიანა (IQR)†	34·4 (32·1–35·9)	34·4 (31·5–36·0)
<34 კვირა	133 (44%)	131 (44%)
34-დან <37 კვირამდე	141 (46%)	141 (47%)
.37 კვირა	30 (10%)	28 (9%)
ორსულობა ტყუპებზე†	18 (6%)	19 (6%)
გესტაციური დიაბეტი	32 (11%)	25 (8%)
ქავილის ქულა, საშუალო (SD)‡	57·1 (25·1)	59·5 (25·1)
პრეპარატი ქავილისთვის, n/N (%)	146/298 (49%)	137/297 (46%)
ანტიბიოტიკები, n/N (%)	121/298 (41%)	119/297 (40%)
ადგილობრივი დამამშვიდებელი, n/N (%)	102/298 (34%)	101/297 (34%)
ურსოდეოქსიქოლის მუავა, n/N (%)	15/298 (5%)	13/297 (4%)
გამოტოვილი, n	6	3
შრატში უმაღლესი საწყისი კონცენტრაცია რანდომიზაციამდე		
ნაღვლის მუავა (ნმოლი/ლ), გეომეტრიული საშუალო (95% CI)†	28·1 (26·0–30·3)	26·9 (24·9–29·0)
<40 ნმოლი/ლ	232 (76%)	228 (76%)
≥ 40 ნმოლი/ლ	72 (24%)	72 (24%)
ალანინ ტრანსამინაზა, N	286	286
ალანინ ტრანსამინაზა (ერთ/ლ), გეომეტრიული საშუალო (95% CI)	70·0 (61·5–79·6)	59·5 (52·0–68·1)
ასპარტატ ტრანსამინაზა, N	47	48
ასპარტატ ტრანსამინაზა (ერთ/ლ), გეომეტრიული საშუალო (95% CI)	49·0 (38·4–62·5)	61·6 (46·8–81·0)
γ-გლუტამილ ტრანსფერაზა, N	135	138
γ-გლუტამილ ტრანსფერაზა (ერთ/ლ), გეომეტრიული საშუალო (95% CI)	23·3 (20·6–26·4)	21·0 (19·0–23·2)
ბილირუბინი, N	289	275
ბილირუბინი (ნმოლი/ლ), გეომეტრიული საშუალო (95% CI)	8·5 (7·9–9·1)	8·0 (7·4–8·6)
მონაცემები წარმოდგენილია n (%)–ში, თუკი სხვაგვარად არაა მითითებული; N შეესაბამება ჯგუფში მონაწილეთა საერთო რიცხვს, თუკი სხვაგვარად არაა მითითებული; დაკვირვებების <1% გამოტოვილია, თუკი არაა მითითებული. *კვინტილი 5 წარმოადგენს ყველაზე ნაკლებ გეოგრაფიულ არეალს; ქულები არაა განსაზღვრული ქალებისთვის უელსიდან [18] †მინიმიზაციის კრიტერიუმი. ‡გაზომილია ქავილის თვითმოსხმეული უარესი ეპიზოდიდან ბოლო 24 საათის მანძილზე (მშ ვიზუალური ანალოგის შკალაზე). †წარურთიერთგამომრიცხავი (ზოგიერთი მონაწილე ერთზე მეტს იყენებდა).		

განსხვავებები, 95%-იანი CI-ებით.

ირიბი მუდმივი ცვლადები გაანალიზდა კვანტილური რეგრესიის გამოყენებით, მინიმიზაციის ფაქტორებით (გარდა ცენტრისა), რომლებიც ერგებოდა ფიქსირებულ ეფექტებს და შედეგები წარმოდგენილი იყო მედიანური განსხვავებების სახით, 95%-იანი CI-ებით. გამოსავლების ანალიზი, რომლებიც დროთა განმავლობაში განმეორებით იზომებოდა (ქავილის სიმძიმე და ბიოქიმიური გამოშვებები), იყენებდა განმეორებითი გამოშვების მოდელს, მოხსენებული რანდომიზაციის შემდგომი დაკვირვებების საშუალოებით ან გეომეტრიული საშუალოებით [15], და საკვლევი ჯგუფების შედარებით, საშუალო განსხვავების ან გეომეტრიული საშუალო თანაფარდობის გამოყენებით, რომლებიც რეგულირდებოდა სანყის გამოშვებისთვის (იმგვარად, რომ ჯამური სტატისტიკა რეგულირდებოდა სანყის დაუბალანსირებლობის შანსისთვის) და მინიმიზაციის ფაქტორებისთვის.

წინასწარ განსაზღვრული ქვეჯგუფოვანი ანალიზი ჩატარდა პირველადი გამოსავლის და მისი კომპონენტებისთვის, ნაღვლის მჟავასა და ქავილის გამოსავლებისთვის, ურთიერთქმედების სტატისტიკური ტესტის გამოყენებით. ბინარული გამოსავლები წარმოდგენილია RR-ების სახით, 95%-იანი CI-ებით. წინასწარ განსაზღვრული ქვეჯგუფები ეფუძნებოდა მინიმიზაციისთვის შერჩეული კრიტერიუმებს: შრატში ნაღვლის მჟავას უმაღლესი კონცენტრაცია რანდომიზაციამდე (<40 ნმოლი/ლ, ≥ 40 ნმოლი/ლ); გესტაციური ვადა რანდომიზაციისას (<34 კვირის გესტაცია, ≥ 34 კვირის გესტაცია); ერთნაყოფიანი ან ტყუპებზე ორსულობა.

წინასწარ განსაზღვრული ანალიზის შედეგების დისკუსიის შემდეგ, და 2019 წლის მეტა-ანალიზის შედეგების გათვალისწინებით [1], კვლევის ხელმძღვანელმა კომიტეტმა და მონაცემთა მონიტორინგის კომიტეტმა გამოითხოვეს ორი დამატებითი შემდგომი ანალიზი: ქალების რიცხვი და პროცენტული წილი, რანდომიზაციამდე ნაღვლის მჟავას პიკით 100 ნმოლი/ლ-ზე ნაკლები ან, მინიმუმ, 100 ნმოლი/ლ, პირველადი გამოსავლით და მისი კომპონენტების ამ შედეგის მიხედვით სტრატეგიკადა; და ჩვილების რიცხვი და პროცენტული წილი, რომლებიც სპონტანურად ნაადრევად დაიბადნენ ან ნაადრევად დაიბადნენ იატროგენულად, ამ ჩვილების ქვეჯგუფოვანი ანალიზით მინიმიზაციის ფაქტორებით, რომლებიც განისაზღვრა სხვა ქვეჯგუფოვანი ანალიზისთვის. Kaplan-Meier-ის ფართობი რანდომიზაციიდან სავარაუდო მშობიარობამდე, ჩართული იყო მიმოხილველის მოთხოვნაში. მგრძობელობის ანალიზი ჩატარდა პირველადი გამოსავლის, ქავილის ქულისა, და ნაღვლის მჟავას კონცენტრაციისთვის, რანდომიზაციისა და მშობიარობის შორის, გარდა იმ ქალებისა და იმ დედების ჩვილებისა, რომლებიც არ ემორჩილებოდნენ ინტერვენციას (პრეპარატის მითითებების $<90\%$ -იანი დაცვა, თვითმოხსენებულთან შესაბამისად). ჯანდაცვის ფიქსირებული ბიუჯეტის პირობებში, ჯანდაცვის გადახდელებისთვის მნიშვნელოვანია, ჰქონდათ ინფორმაცია შედეგად მიღებული კლინიკური პრაქტიკის ცვლილებების პოტენციურ ღირებულებებზე. ამგვარად, გადაწყვიტეთ, შეგვეგროვებინა მონაცემები დედათა და ბავშვთა პოს-პიტალურ მოვლასა და მშობიარობის გზაზე, რომელ-

თა ღირებულებაც დაანგარიშდა ჯანდაცვის ეროვნული მომსახურების საცნობარო ფასების ეროვნული ცხრილის მიხედვით (დანართი p 26) [16]. ურსოდექსიქოლის მჟავას ღირებულება (ბრიტანეთის ეროვნული ფორმულარის თანახმად [17]) ჩართული იყო იმ ქალებისთვის, რომლებიც რანდომულად იყვნენ განაწილებული ინტერვენციის მისაღებად. მოხსენებულ იქნა დესკრიპტული სტატისტიკა, თითოეულ მონაწილეზე საშუალო ღირებულების ჩათვლით და 95%-იანი CI-ების კონსტრუქტირება მოხდა თვითდარეგულირებით. ღირებულების შედარებითი ცვლილებები გამოითვალა წრფივი რეგრესიის მეშვეობით, რანდომიზაციისას გესტაციური ვადის, ნაღვლის მჟავას კონცენტრაციის, ერთნაყოფიანი და ტყუპებზე ორსულობის, და ცენტრის, როგორც რანდომული ეფექტის, გათვალისწინებით. ეს ანალიზი გამოქვეყნდა ჯანდაცვის სერვისების გადახდელოთა თვალსაწიერიდან. კვლევა რეგისტრირებულია ISRCTN რეესტრში, ნომრით 91918806.

დაფინანსების წყაროს როლი

ამ კვლევის დაფინანსებელს არ მიუღია მონაწილეობა კვლევის დიზაინის შექმნაში, მონაცემთა შეგროვებაში, მონაცემთა ანალიზში, მონაცემთა ინტერპრეტაციაში, ან ამ ანგარიშის დაწერაში. შესაბამის ავტორს ჰქონდა კვლევის ყველა მონაცემზე სრული წვდომა და საბოლოო პასუხისმგებლობა, მოცემული პუბლიკაციის გაგზავნის შესახებ გადაწყვეტილებაზე.

შედეგები

2015 წლის 23 დეკემბერსა და 2018 წლის 7 აგვისტოს შორის მოხდა 2737 ქალის სკრინინგ, რომელთაგანაც 1418 დასაშვები აღმოჩნდა (ნახატი 1). მოვახდინეთ 1418 ქალიდან 605-ის (43%) რეკრუტირება, მათ შორის, 37 ქალის, ტყუპებზე ორსულობით, 33 სამშობიარო განყოფილებაში (დანართი p 27). 305 ქალი რანდომულად განაწილდა ურსოდექსიქოლის მჟავაზე, მათგან 304 ქალი და 322 ჩვილი ჩართული იყო პირველადი გამოსავლის ანალიზში. 300 ქალი განაწილდა პლაცებოზე, მათ შორის 300 ქალი და 318 ჩვილი ჩართული იყო პირველადი გამოსავლის ანალიზში. დედათა და ჩვილთა საავადმყოფოდან განერილის დინამიკაში დაკვირვება გაგრძელდა 2018 წლის დეკემბრამდე. ვინაიდან ჩვენ რეკრუტირების სამიზნე მაჩვენებელს გრაფიკზე ადრე მივაღწიეთ, ჩვენ განვაგრძეთ რეკრუტირება, რათა მოგვეხდინა იმ ქალების რიცხვის კომპენსირება, რომლებმაც შეწყვიტეს ინტერვენცია ან გავიდნენ კვლევიდან (დამფინანსებლის, სპონსორის და ეთიკური კომიტეტის თანხმობით), იმგვარად, რომ ჩვენს მიერ რეკრუტირებული ქალების სრული რიცხვი ($n=605$) მოიცავდა ამონარჩევის სამიზნე ზომას ($n=550$), მათ რიცხვს, რომლებმაც შეწყვიტეს ინტერვენცია ($n=53$) და მათ, რომლებიც გავიდნენ კვლევიდან ($n=2$). რეკრუტირება დასრულდა 605 ქალის ჩართვის ჩამდე. სანყის მახასიათებლები ორ ჯგუფში მსგავსი იყო (ცხრილი 1). ჩართვისას, ჯგუფები დაბალანსდა მინიმიზაციის ფაქტორების გათვალისწინებით. პირველადი გამოსავლის ინციდენტობა (პერინატალური სიკვდილი, ნაადრევი მშობიარობა, ან ნეონატალურ განყოფილებაში გადაყვანა ≥ 4 სთ-ით) მნიშვნელო-

ცხრილი 2. პერინატალური გამოსავლები				
	ურსოდეოქსი-ქოლის მჟავა (n=322)	პლაცენტო (n=318)	რეგულირებადი ეფექტის შეფასება (95% CI)	p მანკენბელი
პერინატალური სიკვდილი, ნადრევი მშობიარობა,* ან ნეონატალურ განყოფილებაში გადაყვანა	74 (23%)	85 (27%)	RR 0.85 (0.62 to 1.15)	0.28
ნაყოფის სიკვდილი საშვილოსნოში	1 (<1%)	2 (1%)	RR 0.51 (0.04 to 6.25)	0.60
ნადრევი მშობიარობა*	54 (17%)	65 (20%)	RR 0.79 (0.57 to 1.10)	0.17
ცნობილი ნეონატალური სიკვდილი, დაბადებიდან 7 დღემდე ვადაში	0	0
ნეონატალურ განყოფილებაში გადაყვანა 4 სთ-მდე პერიოდში	45 (14%)	54 (17%)	RR 0.81 (0.58 to 1.13)	0.21
ცოცხლადშობადობა	321 (>99%)	316 (99%)
გესტაციური ვადა მშობიარობისას, კვირა	37.6 (37.1-38.1)	37.4 (37.0-38.1)	Median difference 0.1 (0.0 to 0.3)	0.065
წონა დაბადებისას, გ	3105 (2775-3390)	3040 (2660-3320)	Median difference 94.0 (18.7 to 169.3)	0.014
წონა დაბადებისას პროცენტული წილი†	59.3 (28.4)	56.3 (27.8)
<10 პროცენტული წილი	16 (5%)	18 (6%)	RR 0.89 (0.47 to 1.69)	0.73
<3 პროცენტული წილი	7 (2%)	7 (2%)	RR 1.09 (0.38 to 3.12)	0.88
მშობიარობის გზა				
სპონტანური ვაგინალური (ცეფალური)	193 (60%)	182 (57%)	RR 1.04 (0.91 to 1.20)	0.56
ვაგინალური (მჯდომარე)	1 (<1%)	3 (1%)
ვაგინალური ასისტირებით (ცეფალური)	21 (7%)	35 (11%)
საკეისრო კვეთა მშობიარობამდე	71 (22%)	62 (19%)
საკეისრო კვეთა	36 (11%)	36 (11%)	RR 1.00 (0.68 to 1.46)	1.0
მეკონიუმით შეღებილი ამნიონური სითხის არსებობა	34 (11%)	52 (16%)	RR 0.65 (0.43 to 0.98)	0.040
აპგარის ქულა დაბადებიდან 5 წუთის შემდეგ‡	9.0 (9.0-10.0)	9.0 (9.0-10.0)	მედიანური განსხვავება 0 (-0.4 to 0.4)	1.0
აპგარის ქულა <7 დაბადებიდან 5 წუთის შემდეგ‡, n/N (%)	8/321 (2%)	7/316 (2%)
ჭიპლარის სისხლის ნიმუშის აღება, N	112	102
ჭიპლარის არტერიული pH	7.2 (0.1)	7.2 (0.1)	საშუალო განსხვავება -0.02 (-0.04 to 0.01)	0.18
Nights in the neonatal unit§	5.5 (3.0-13.0)	6.0 (2.0-16.0)	მედიანური განსხვავება 0 (-3.2 to 3.2)	1.0
ძირითადი დიაგნოზი ნეონატალურ განყოფილებაში პირველადი გადაყვანისას				
დღენაკულულობა, n/N (%)	14/45 (31%)	17/54 (31%)
რესპირატორული დაავადება, n/N (%)	16/45 (36%)	15/54 (28%)
საექვო ან დადასტურებული ინფექცია, n/N (%)	5/45 (11%)	7/54 (13%)
სხვა¶, n/N (%)	10/45 (22%)	15/54 (28%)

მონაცემები არის n-ში (%), მედიანა (IQR), ან საშუალო (SD), თუკი სხვაგვარად არაა მითითებული; N უდრის ჯგუფში ჩვილების საერთო რიცხვს, თუკი სხვაგვარად არაა მითითებული; დაკვირვებების <1% გამოტოვია, თუკი სხვაგვარად არაა მითითებული. რეგულირებადი ეფექტის შეფასებები და p მანკენბელები ნაჩვენებია პირველადი გამოსავლებისთვის და მეორეული გამოსავლებისთვის იყო ისინი, რომლებიც წინასწარგანსაზღვრული იყო ტესტირებისთვის, გამოქვეყნებული პროტოკოლით [11]. RR=რისკების თანაფარდობა. *მშობიარობა გესტაციის <37 კვირაზე. †გამოთვლილია INTERGROWTH-21-ე ინსტრუმენტის გამოყენებით [19]. ‡მონაცემები მხოლოდ ცოცხლადშობადობებისთვის. §მონაცემები მხოლოდ ჩვილებისთვის, რომლებმაც მინიმუმ ერთი ღამე გაატარეს მხოლოდ ნეონატალურ განყოფილებაში. ¶დიაგნოზების სრული ნუსხა მოწოდებულია დანართში (p 29).

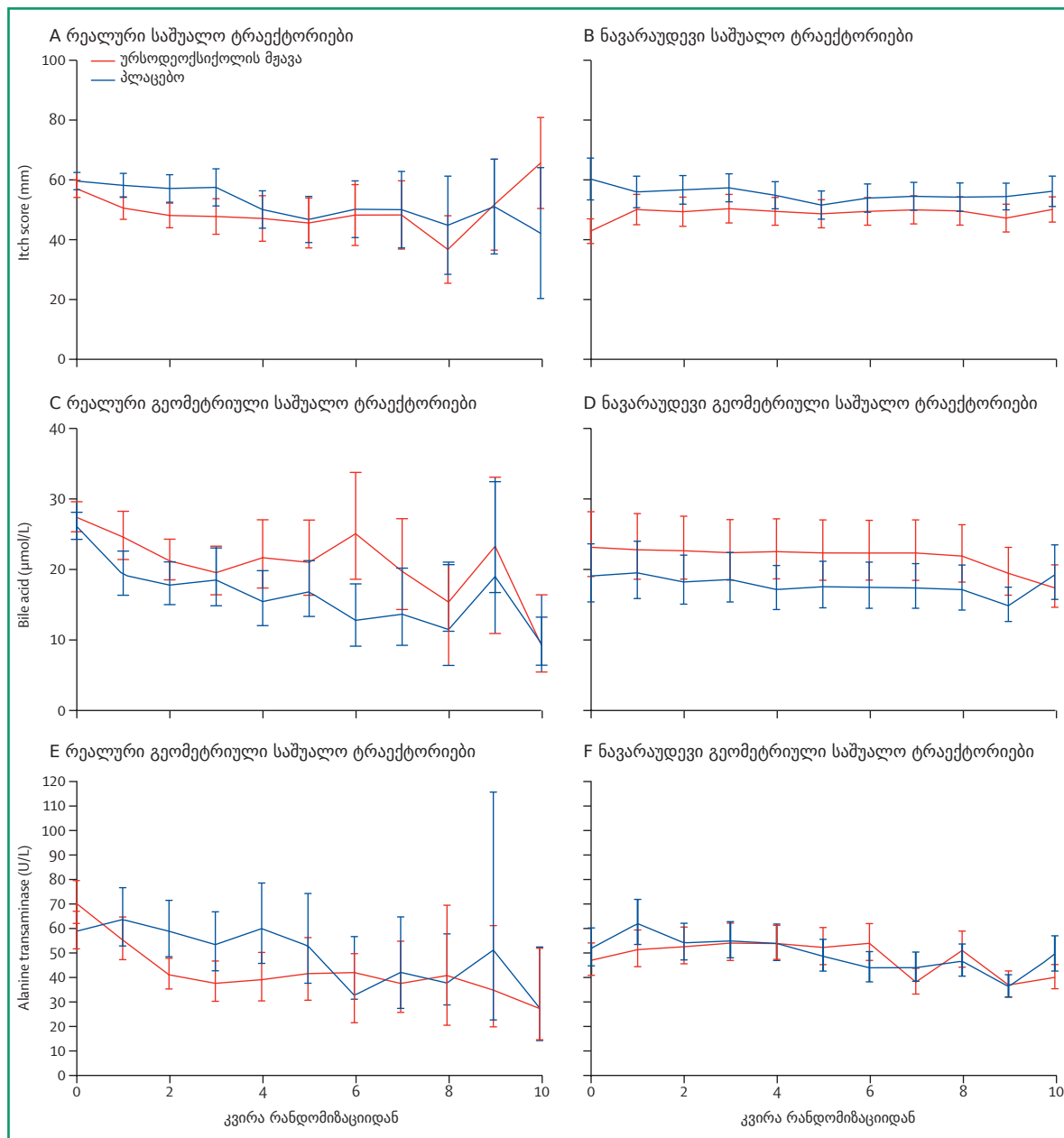
ცხრილი 3. დედათა გამოსავლები				
	ურსოდოქსი-ქოლის მჟავა (n=322)	პლაცებო (n=318)	რეგულირებადი ეფექტის შეფასება (95% CI)	p მანკენბელი
ქავილის ქულა*, N	241	227
ქავილის ქულა†, მმ	49.5 (12.9)	56.9 (13.3)	საშუალო განსხვავება -5.7 (-9.7 to -1.7)	0.0054
დედის სისხლში ნაღვლის მჟავას კონცენტრაცია*, N	256	247
დედის სისხლში ნაღვლის მჟავას კონცენტრაცია† (ნმოლი/ლ), გეომეტრიული საშუალო (95% CI)	22.4 (21.4 to 23.5)	18.5 (17.7 to 19.4)	გეომეტრიული საშუალო თანაფარდობა 1.18 (1.02 to 1.36)	0.030
დედის სისხლში ალანინ ტრანსამინაზას დონე*, N	242	240
დედის სისხლში ალანინ ტრანსამინაზას დონე† (ერთ/ლ), გეომეტრიული საშუალო (95% CI)	49.5 (43.8 to 55.8)	58.0 (51.0 to 65.9)	გეომეტრიული საშუალო თანაფარდობა 0.74 (0.66 to 0.83)	<0.0001
გესტაციური დიაბეტი	3 (1%)	9 (3%)	RR 0.33 (0.10 to 1.10)	0.071
დამატებითი თერაპია ქოლესტამისთვის†, n/N (%)	134/261 (51%)	125/245 (51%)
ანტიბიოტიკები, n/N (%)	102/134 (76%)	105/125 (84%)
ადგილობრივი დამამშვიდებელი, n/N (%)	101/134 (75%)	93/125 (74%)
რიფამპიცინი, n/N (%)	1/134 (1%)	2/125 (2%)
ლია-ეტიკეტიანი ურსოდოქსიქოლის მჟავა (ტაბლეტების მიღება შეწყდა), n/N (%)	17/134 (13%)	21/125 (17%)
მშობიარობა დინამიკაში დაკვირვების პირველ ვიზიტამდე, n	33	42
გამოტოვილი, n	10	13
საკვლევი პრეპარატის მაქსიმალური დოზა				
ერთი ტაბლეტი დღეში ერთხელ	4 (1%)	5 (2%)
ერთი ტაბლეტი დღეში ორჯერ	203 (67%)	198 (66%)
ერთი ტაბლეტი დღეში სამჯერ	62 (20%)	65 (22%)
ორი ტაბლეტი დღეში ორჯერ	35 (12%)	32 (11%)
მშობიარობის დაწყების გზა				
სპონტანური	33 (11%)	55 (18%)	RR 0.59 (0.42 to 0.83)	0.0025
ინდუცირებული ან მშობიარობამდე მემბრანების გახვევა და სტიმულაცია	215 (71%)	200 (67%)	RR 1.06 (0.95 to 1.17)	0.30
საკეისრო კვეთა მშობიარობამდე	56 (18%)	44 (15%)
მშობიარობის ინიცირება†				
დედის მძიმე სიმპტომები, n/N (%)	17/271 (6%)	28/244 (11%)
დედის შრატში ნაღვლის მჟავას დონე, n/N (%)	53/271 (20%)	32/244 (13%)
ნაყოფის კომპრომისი, n/N (%)	24/271 (9%)	24/244 (10%)
გესტაციური ვადა, n/N (%)	161/271 (59%)	150/244 (61%)
დედის მოთხოვნა, n/N (%)	32/271 (12%)	29/244 (12%)
სხვა‡, n/N (%)	37/271 (14%)	33/244 (14%)
მშობიარობისას სისხლის სავარაუდო დანაკარგი, მლ	350 (250 to 600)	400 (250 to 600)	Median difference -50 (-95 to -5)	0.029
<500	195 (64%)	185 (62%)
≥500 და <1000	79 (26%)	80 (27%)
≥1000	30 (10%)	34 (11%)

მონაცემები საშუალო (SD), მედიანა (IQR), ან n (%), თუკი სხვაგვარად არაა მითითებული; N უდრის ჯგუფში ჩვილების საერთო რიცხვს თუკი სხვაგვარად არაა მითითებული; დაკვირვებების <1% გამოტოვილია, თუკი არაა მითითებული. RR=რისკების თანაფარდობა. *N წარმოადგენს ქალების რიცხვს რანდომიზაციამდე მონაცემებით და მინიმუმ ერთი გამოშვით რანდომიზაციის შემდეგ, რომელიც ამ მოდელშია ჩართული. †რანდომიზაციისა და მშობიარობას შორის, კორექტირებული საწყისი გამოშვებისთვის. ‡ჩვენებები არაერთიერთგამომრიცხავია (შეიძლება იყოს ერთზე მეტი ჩვენება ერთ მონაწილეზე). წმიბეზები მოიცავდა პრე-ეკლამპსიას და ნაყოფის შემცირებულ მოძრაობას.

ვნად არ განსხვავდებოდა ჯგუფებს შორის: 322 ჩვილიდან 74 (23%) ურსოდეოქსიქოლის მჟავას ჯგუფში, 318 ჩვილიდან 85-ის (27%) წინააღმდეგ, პლაცებოს ჯგუფში, ჰქონდათ პირველადი გამოსავალი (დარეგულირებული RR 0,85 [95% CI 0,62–1,15], $p=0,28$; ცხრილი 2). პირველადი გამოსავლის ინციდენტობის კომპონენტები ასევე არ განსხვავდებოდა მნიშვნელოვნად ჯგუფებს შორის. სამი ნაყოფის სიკვდილი საშვილოსნოში დაფიქსირდა რანდომიზაციის შემდეგ: ერთი ურსოდეოქსიქოლის მჟავას ჯგუფში და ორი - პლაცებოს ჯგუფში, მათ შორის ორი 35 კვირის გესტაციასა და ერთი - 37 კვირის გესტაციაზე. არ გვინახავს რაიმე მნიშვნელოვანი განსხვავება გესტაციური ვადა მშობიარობის მედიანაში (ცხრილი 2); დრო რანდო-

მიზაციიდან მშობიარობამდე გრაფიკულად ნაჩვენებია დანართში (p 28). ჩვილების პროპორცია, რომლებიც დაიბადნენ სპონტანური ვაგინალური მშობიარობით ან საკეისრო კვეთის გზით, მსგავსი იყო ორივე ჯგუფში. ჯგუფებს შორის არ ყოფილა მნიშვნელოვანი განსხვავება, ნეონატალურ განყოფილებაში გატარებული დამეების ან ნეონატალურ განყოფილებაში გადაყვანის ძირითადი დიაგნოზის მიხედვით (არ მომხდარა ფორმალური ტესტირება). სხვა პერინატალური მეორეული გამოსავლები ნაჩვენებია ცხრილში 2 და დანართში (pp 29–30).

რანდომიზაციის შემდგომი დედათა ქავილის ქულა უფრო დაბალი იყო ურსოდეოქსიქოლის მჟავას ჯგუფში, პლაცებოს ჯგუფთან შედარებით (საშუალო განსხვავ-



ნახატი 2: ცვლილებები დედის ქავილის ქულაში (A, B), ნაღვლის მჟავას კონცენტრაციაში (C, D), და ალანინ ტრანსამინაზის კონცენტრაციაში (E, F) 10 კვირის მანძილზე, რანდომიზაციის შემდგომი მონაცემები რეალურად საშუალო (95% CI) ან ნავარაუდები საშუალო (95% CI). ნავარაუდები საშუალოები კორექტირებულია სანჯისი გაზომვებისა და მინიმიზაციის ფაქტორებისთვის.

ვება -5,7 მმ [95% CI -9,7-დან -1,7-მდე], $p=0,0054$; ცხრილი 3, ნახატი 2, დანართი p 31). ნაღვლის მჟავა და ალანინ ტრანსამინაზას კონცენტრაციები დროთა განმავლობაში შემცირდა ორივე ჯგუფში რანდომიზაციის შემდეგ; თუმცა, ნაღვლის მჟავას კონცენტრაციის შემცირება უფრო ნაკლები იყო ურსოდეოქსიქოლის მჟავას ჯგუფში, პლაცებოს ჯგუფთან შედარებით (დარეგულირებული გეომეტრიული საშუალო თანაფარდობა 1,18 [95% CI 1,02-დან 1,36-მდე], $p=0,030$). ამის სანინააღმდეგოდ, ალანინ ტრანსამინაზას კონცენტრაციის შემცირება ურსოდეოქსიქოლის მჟავას ჯგუფში ედრებოდა პლაცებოს ჯგუფს (დარეგულირებული გეომეტრიული საშუალო თანაფარდობა 0,74 (0,66-დან 0,83-მდე), $p<0,0001$). ნავარაუდები სისხლის დაკარგვის მედიანა ნორმალური დიაპაზონის ფარგლებში იყო ორივე ჯგუფისთვის, მაგრამ უფრო ნაკლები იყო ქალებში, რომლებიც ურსოდეოქსიქოლის მჟავას იღებდნენ, პლაცებოსთან შედარებით (მედიანური განსხვავება 50 მლ [95% CI -95-დან -5-მდე]). დედათა სხვა მეორეული გამოსავლები წარმოდგენილია ცხრილში 3 და დანართში (p 32).

მოხსენებული იყო რვა სერიოზული არასასურველი მოვლენა, მათგან ექვსი იყო პლაცებოს ჯგუფში. არც ერთი სერიოზული არასასურველი მოვლენა არ იყო მიჩნეული საკვლევ ინტერვენციასთან კავშირში მყოფად (ცხრილი 4, დანართი p 33) [72]. არასასურველი მოვლენები მოხსენდა: 31 ურსოდეოქსიქოლის მჟავას ჯგუფში და 41 პლაცებოს ჯგუფში. უნდა აღინიშნოს, რომ პაციენტთა იმავე რაოდენობამ თითოეულ ჯგუფში ($n=10$) მოახსენა გასტროინტესტინულ დარღვევებთან დაკავშირებული არასასურველი მოვლენები.

ორივე ჯგუფში ქალების ორი მესამედი, 304-დან 203 [67%] ურსოდეოქსიქოლის მჟავას ჯგუფში და 300-დან 198 [66%] პლაცებოს ჯგუფში, იღებდა მაქსიმუმ ერთ ტაბლეტს ორჯერ დღეში (1000 მგ ურსოდეოქსიქოლის მჟავას ექვივალენტი ურსოდეოქსიქოლის მჟავას ჯგუფში). ორივე ჯგუფში ქალების მსგავსმა რაოდენობამ შეწყვიტა ინტერვენცია: 304-დან 24 (8%) ურსოდეოქსიქოლის მჟავას ჯგუფში და 300-დან 29 (10%) პლაცებოს ჯგუფში, შეწყვეტის მსგავსი რაოდენობით ორივე ჯგუფში, რომელიც პროვოცირებული იყო კლინიკოსებისა და მონაწილეების მიერ (ცხრილი 4). მგრძობელობის დაგეგმილ ანალიზში, ჩვილის გამოცხვება, რომლის დედაც იღებდა საკვლევ პრეპარატის 90%-ზე ნაკლებს, ჩვილების მსგავს პროპორციას ჰქონდა პერინატალური სიკვდილის, ნაადრევი მშობიარობის, ან ნეონატალურ განყოფილებაში მინიმუმ 4 საათით გადაყვანის პირველადი გამოსავლის მსგავსი მაჩვენებელი (დანართი p 34): 217 ჩვილიდან 49 (23%) ურსოდეოქსიქოლის მჟავას ჯგუფში, 190 ჩვილიდან 44-თან (23%) შედარებით პლაცებოს ჯგუფში (დარეგულირებული RR 0,91 [95% CI 0,63-1,32], $p=0,63$).

დაგეგმილ ქვეჯგუფოვან ანალიზში (ნახატი 3, დანართი p 35), ვერ აღმოვაჩინეთ რანდომიზაციამდე უმაღლესი ნაღვლის მჟავას კონცენტრაციის (<40 ნმოლი/ლ, ≥ 40 ნმოლი/ლ), გესტაციური ვადა რანდომიზაციისას (<34 კვირის გესტაცია, ≥ 34 კვირის გესტაცია), ან პირველადი გამოსავლის ინციდენტობის ორსულობაში (ერთნაყოფიანი, ტყუპები), პირველადი გამოსავლის კომპონე-

ნტების, ქავილის ქულის, ან რანდომიზაციის შემდგომი ნაღვლის მჟავას კონცენტრაციის რაიმე მნიშვნელოვანი ურთიერთქმედება.

მოთხოვნილ რეტროსპექტულ ანალიზში, პირველადი გამოსავლის მქონე ჩვილების პროპორცია, რომელთა დედებსაც რანდომიზაციისას ნაღვლის მჟავას უმაღლესი კონცენტრაცია მინიმუმ 100 ნმოლი/ლ ჰქონდათ, მსგავსი იყო ორ ჯგუფში: 23-დან ცხრა (39%) ჩვილი ურსოდეოქსიქოლის მჟავას ჯგუფში, 17-დან შვიდთან (41%) შედარებით პლაცებოს ჯგუფში (დანართი p 32). განსხვავებები არ ინახა ქალების სპონტანური ან იატროგენული ნაადრევი დაბადებულთა ჯგუფების პროპორციებს შორის (დანართი p 36).

არ გვინახავს რაიმე მნიშვნელოვანი განსხვავება საერთო ღირებულებაში (დედათა ღირებულება, ჩვილთა ღირებულება, და ურსოდეოქსიქოლის მჟავას ღირებულება) ორ საკვლევ ჯგუფს შორის: საშუალოდ £5420 (SE 284) ურსოდეოქსიქოლის მჟავას ჯგუფში, საშუალოდ £5892-ის (SE 353) წინააღმდეგ პლაცებოს ჯგუფში (დარეგულირებული განსხვავება -£429 [95% CI -1235-დან 377-მდე], დარეგულირებული $p=0,30$; დანართი p 37).

დისკუსია

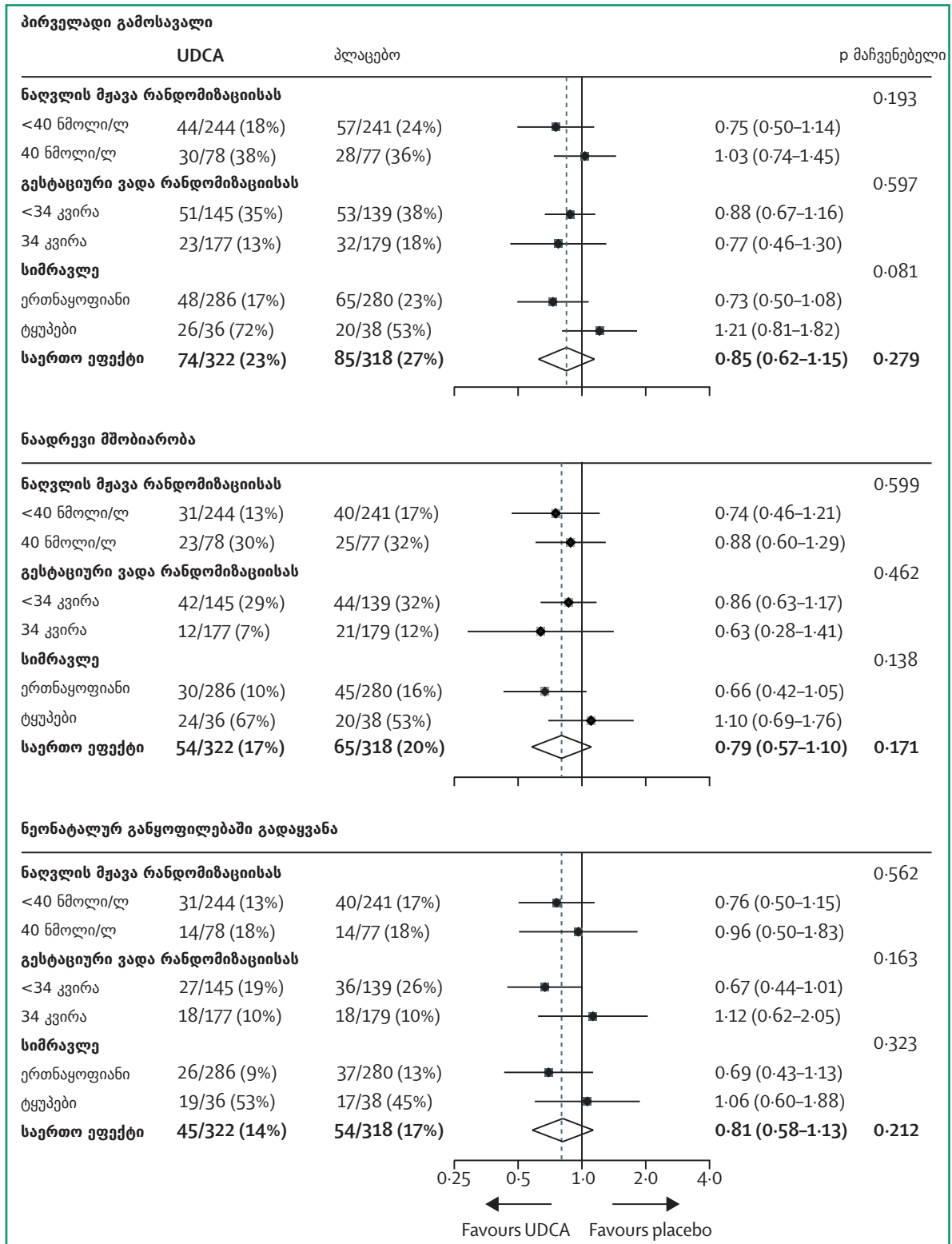
ორსულობისას ინტრაპეპატური ქოლესტაზის მქონე ქალების ამ კვლევაში, ურსოდეოქსიქოლის მჟავა არ იყო ეფექტური არასასურველი პერინატალური გამოსავლების კომპონენტების შემცირებაში. მიუხედავად იმისა, რომ ურსოდეოქსიქოლის მჟავა უსაფრთხო ჩანდა, მას არ ჰქონდა კლინიკურად მნიშვნელოვანი ეფექტი დედათა ქავილის სიმპტომებზე. იგი არ ამცირებდა დედათა ნაღვლის მჟავას კონცენტრაციებს, და ალანინ ტრანსამინაზას შემცირებას არ ჰქონდა განსაზღვრული კლინიკური მნიშვნელობა, იმ პირობებში, რომ უცნობია, რომ ორსულობისას ინტრაპეპატური ქოლესტაზის დროს ალანინ ტრანსამინაზას კავშირი მკვდრადშობადობის რისკთან ან ნაადრევი მშობიარობასთან [1]. იმ ქალების ანალიზმა, რომლებმაც მოახსენეს ინტერვენციის მიმართ ერთგულება, შეამცირა პირველადი გამოსავლის ეფექტის ზომა, და ქვეჯგუფოვანმა ანალიზმა არ გამოავლინა რომელიმე ქვეჯგუფი, რომელიც აჩვენებდა უფრო დიდ საპასუხო რეაქციას ურსოდეოქსიქოლის მჟავას მიმართ. 2019 წლის მეტა-ანალიზმა [1] გამოავლინა, რომ ორსულობისას ინტრაპეპატური ქოლესტაზის მქონე ქალებში მკვდრადშობადობის რისკი იზრდება, ნაღვლის მჟავას პიკური კონცენტრაციებით მინიმუმ 100 ნმოლი/ლ, და ნაადრევი დაბადების რისკი იზრდება, ნაღვლის მჟავას პიკური კონცენტრაციებით მინიმუმ 40 ნმოლი/ლ. ჩვენს კვლევაში ჩართვის მომენტისთვის ნაღვლის მჟავას უფრო მაღალი კონცენტრაციის მქონე ქალების ქვეჯგუფებში, არ ყოფილა რაიმე ურსოდეოქსიქოლის მჟავას აშკარა ეფექტი პირველადი პერინატალური კომპონენტური გამოსავლის ან დედათა საკვანძო გამოსავლების კუთხით. ნაკლებად სავარაუდოა, რომ მოხდა ბიოლოგიურად დამაკერებელი და კლინიკურად მნიშვნელოვანი შემცირების გამორჩენა. მანამდე მოვახსენეთ, რომ კლინიკოსები და პაციენტები მოიარებდნენ ქავილის ქულის მინიმუმ 30 მმ-იან (95% CI 15-50) გაუმჯობესებას (საწყისი 60 მმ-იანი ქულიდან), როგორც კლინიკურად მნიშვნელო-

ცხრილი 4. არასასურველი მოვლენები და პრეპარატის შეწყვეტა		
	ურსოდეოქსიქოლის მჟავა (n=304)	პლაცებო (n=300)
სერიოზული არასასურველი მოვლენები*	2	6
სერიოზული არასასურველი მოვლენების ორგანოთა სისტემის კლასი		
თანდაყოლილი, ოჯახური, და გენეტიკური დარღვევები	0	1
ჰეპატობილიარული დარღვევები	0	1
ინფექციები და ინვაზიები	1	1
მეტაბოლიზმისა და კვებითი დარღვევები	0	1
ორსულობა, მშობიარობის შემდგომი პერიოდი, და პერინატალური მდგომარეობები	1	1
რეპროდუქციული სისტემისა და მკერდის პრობლემები	0	1
არასასურველი მოვლენები	31	41
არ უკავშირდება კვლევის ჩარევას	15	31
შესაძლო კავშირშია კვლევის ჩარევასთან	8	9
სავარაუდო კავშირშია კვლევის ჩარევასთან	1	0
გამოტოვლილი მონაცემები	7	1
არასასურველი მოვლენების ორგანოთა სისტემის კლასი		
სისხლისა და ლიმფური სისტემის დარღვევები	4	4
გასტროინტესტინული დარღვევები	10	10
ორსულობა, მშობიარობის შემდგომი პერიოდი, და პერინატალური მდგომარეობები	7	18
სხვა	10	9
-მა შეწყვიტა ინტერვენცია	24/304 (8%)	29/300 (10%)
-მა ექიმის გადანყვეტილებით	10/24 (42%)	10/29 (34%)
კონსულტანტს სურდა, რომ მონაწილეს მიეღო ურსოდეოქსიქოლის მჟავა	3/10 (30%)	2/10 (20%)
ნაღვლის მჟავების ან ალანინ ტრანსამინაზას მომატებული დონეები, ან ქავილი, ან ორივე	6/10 (60%)	8/10 (80%)
გულისრევა, ღებინება ან კუჭის აშლილობა	1/10 (10%)	0
-მა მონაწილის გადანყვეტილებით	16/24 (67%)	22/29 (76%)
ქავილი გაუმჯობესდა ან მართვადი გახდა პრეპარატის გარეშე	1/13 (8%)	1/19 (5%)
არ საჭიროებდა პრეპარატს ან არ მოხდა პრეპარატის აღება	5/13 (39%)	4/19 (21%)
ნაღვლის მჟავების ან ალანინ ტრანსამინაზას მომატებული დონეები, ან ქავილი, ან ორივე	6/13 (46%)	8/19 (42%)
გულისრევა, ღებინება ან კუჭის აშლილობა	1/13 (8%)	2/19 (11%)
საკვლევი პრეპარატის მიღება შეწყვიტა ერთი კვირით	0	1/19 (5%)
სურდა ურსოდეოქსიქოლის მჟავა	0	3/19 (16%)
უცნობია	3	3
ქმედება შეწყვეტის შემდეგ		
დაენიშნა ურსოდეოქსიქოლის მჟავა	17/23 (74%)	21/27 (78%)
არ დაენიშნა ურსოდეოქსიქოლის მჟავა	6/23 (26%)	6/27 (22%)
უცნობია	1	2

მონაცემები არის მოვლენების რიცხვი ან n/N (%). არასასურველი მოვლენები და სერიოზული არასასურველი მოვლენები კლასიფიცირდა ორგანოთა სისტემების კლასის ტერმინოლოგიის თანახმად [20] *არც ერთი სერიოზული არასასურველი მოვლენა არ უკავშირდებოდა საკვლევ ინტერვენციას.

ვან განსხვავებას [10]; ამგვარად, ამ კვლევაში მოხსენებული ქავილის ქულის 5 მმ-იანი შემცირება ნაკლებად სავარაუდოდა კლინიკურად სასარგებლო. მიუხედავად იმისა, რომ ზოგიერთი მეორეული გამოსავალი მნიშვნელოვნად განსხვავებული ჩანს (95%-იანი CI-ებზე), ეფექტები არ უჭერს მხარს უნიფიცირებულ

ქმედებას, რომელიც კავშირშია ურსოდეოქსიქოლის მჟავასთან. ინტერვენციის რეალურ სამყაროში ეფექტურობის შესაფასებლად, კვლევაში ჩართული იყო ქავილის და პათოლოგიური დედათა ნაღვლის მჟავას კონცენტრაციების მქონე ორსული ქალები, რომლებიც წარმოადგენს ჩვეულებრივ გამოყენებულ კრიტერიუმ-



ნახატი 3: შედეგები დედებში

ბს, ორსულობისას ინტრაჰეპატური ქოლესტაზის მქონე ქალების გამოსავლენად. კლინიკოსებმა ამ ქალებს უნდა შესთავაზონ ურსოდეოქსიქოლის მჟავა, როდესაც არ არსებობს სხვა დიაგნოზები. საკვლევ პოპულაციას ჰქონდა ნაღვლის მჟავას მომატებული კონცენტრაციების სხვა მულტიცენტრული კოპორტების მსგავსი დია-

გნოზი [21], ქალების დაახლოებით სამი-მეოთხედით, რომლებსაც ნაღვლის მჟავას კონცენტრაციები 40 ნმოლი/ლ-ზე ნაკლები ჰქონდათ. ამ კვლევის სიძლიერე მისი ზომაა, რომელიც მნიშვნელოვნად დიდია ლიტერატურაში გამოვლენილ სხვა კვლევებთან შედარებით. კვლევა ზედმინევი

ზუსტად იყო ჩატარებული წინასწარ განსაზღვრული პროტოკოლის მიხედვით, ცვლილებების გარეშე. კვლევა ჩატარდა ინგლისისა და უელსის 33 სამშობიარო განყოფილებაში, და მოიცავდა ქალებს, რომლებიც წარმოდგენდნენ ორსულ ქალების უფრო ფართო პოპულაციას, დემოგრაფიული და დაავადების სპექტრის კუთხით. რეკრუტირებამ მიაღწია მონაწილეების სამიზნე რიცხვს დროის წინასწარ განსაზღვრული პერიოდის განმავლობაში, ასახავდა რა ძალების წონასწორობასა და მონაწილეობის მზადყოფნას, კლინიკოსებისა და ორსული ქალების მხრიდან.

ამ კვლევის შეზღუდვას წარმოადგენს ის, რომ პირველადი გამოსავლის ინციდენტობა საკონტროლო ჯგუფში უფრო დაბალი იყო ნავარაუდევთან შედარებით, ამონარჩევის ზომის გამოთვლების დროს. კვლევის დაწყების მომენტისთვის, ვიყენებდით საუკეთესო ხელმისაწვდომ მონაცემებს (PITCH-ის საპილოტო კვლევიდან [10], რომელშიც ორსულობისას ინტრაპეპატური ქოლესტაზის მქონე ქალების მსგავსი პოპულაცია ჰქონდა, და კოპრეინის სისტემატიური მიმოხილვა ამ მიმართულებით [9]) რათა მომხდარიყო პერინატალური სიკვდილის, ნაადრევად დაბადების, ად ნეონატალურ განყოფილებაში გადაყვანის ინციდენტობის სავარაუდო განსაზღვრა.

ინდივიდუალური პაციენტების მონაცემების ჩვენს შემდგომ ანალიზში [1] ჩვენ მოვახსენეთ, რომ ორსულობისას ინტრაპეპატური ქოლესტაზის მქონე 3080 ქალიდან 412-ს (13%) ჰქონდა სპონტანური ნაადრევად მშობიარობა, რომელსაც მნიშვნელოვნად დაბალი ინციდენტობა ჰქონდა, კოპრეინის სისტემატიურ მიმოხილვაში მოხსენებულთან შედარებით (89-დან 39 [44%]), ხაზს უსვამდა რა მცირე ამონარჩევების გამოყენების შეზღუდვებს, ჩვენს მიერ მოვლენების პირველადი სიხშირის განსაზღვრისთვის, ამონარჩევის ზომის გამოთვლებისთვის. კვლევის პირველადი გამოსავლის მოვლენის სიხშირე განხილული იყო მონაცემთა მონიტორინგის კომიტეტის მიერ, მაგრამ ვინაიდან მოვლენის სიხშირე მსგავსი იყო ორ ჯგუფში, კვლევის გაფართოება საჭიროდ აღარ იყო მიჩნეული საჭიროდ.

მიუხედავად იმისა, რომ, თეორიულად, კვლევას არ ჰქონდა საკმარისი სიმძლავრე, რომ ეჩვენებინა განსხვავებები ჯგუფებს შორის, ეფექტის შესაბამისი არარსებობა როგორც იმ ქალების ანალიზში, რომლებიც ემორჩილებოდნენ მკურნალობას, ისე იმ ქალების ქვეჯგუფოვან ანალიზში, რომლებსაც ჰქონდათ არასასურველი პერინატალური გამოსავლების რისკი (ნაღვლის მჟავას კონცენტრაცია ≥ 40 ნმოლი/ლ ჩართვისას), გვამცნობს, რომ ეს ნაკლებად სავარაუდოა.

წინა მეტა-ანალიზისგან განსხვავებით [8, 9], არ აღმოგვიჩინია, რომ ურსოდეოქსიქოლის მჟავა ამცირებდა დედათა ნაღვლის მჟავას კონცენტრაციებს. ენზიმური ანალიზები, რომლებიც გამოყენებული იყო შრატის საერთო ნაღვლის მჟავების გამოსავლენად, სინთეზურ ურსოდეოქსიქოლის მჟავას, ნაღვლის მჟავასა და ქენოდექსიქოლის მჟავასთან ერთად, მიიჩნევენ როგორც ნაღვლის მჟავების მომატებულ დონეს ორსულობისას ინტრაპეპატური ქოლესტაზი დროს, რომელიც საკულისხმოა ნაყოფისმიერი გართულებების პათოგენეზში [22]. ურსოდეოქსიქოლის მჟავით მკურნალობა ამცირებს ნაღვლის მჟავასა და ქენოდექსიქოლის მჟავას

პროპორციას [22], მაგრამ იგი შეიძლება უკავშირდებოდეს ნაღვლის საერთო მჟავას კონცენტრაციების ზრდას, პრეპარატის შრატში მომატებული კონცენტრაციების გამო.

ამგვარად, ნაღვლის მჟავას კონცენტრაციების ინტერპრეტაცია კლინიკურ პრაქტიკასა და ამ კვლევაში კომპლექსურია. ვინაიდან, აღმოვაჩინეთ, რომ ნაღვლის მჟავას კონცენტრაციები შემცირდა პლაცენტოს ჯგუფშიც კი, ზოგიერთ ქალს, რომლებსაც თავდაპირველად დაუდგინდა ორსულობისას ინტრაპეპატური ქოლესტაზის დიაგნოზი, შეიძლება ჰქონდა განსხვავებული დიაგნოზი, ტრანზიტულად მომატებული დედათა ნაღვლის მჟავას კონცენტრაციებით და განსხვავებული პათოფიზიოლოგიით. ორსულობისას ინტრაპეპატური ქოლესტაზის შესახებ სხვა კვლევები გვამცნობენ ნაღვლის მჟავას [10, 23] ან ალანინ ტრანსამინაზას [24] კონცენტრაციების მსგავს შემცირებას პლაცენტოს ჯგუფში. ეს შედეგები ხაზს უსვამენ, რომ პლაცენტოს ჯგუფებში შეიძლება წარმოდგენილი ყოფილიყო მდგომარეობის ბუნებრივი ისტორიის ყველაზე მიუკერძოებელი შეფასება, თავს არიდებდა რა მიკერძოებას შერჩევისას, რომლებიც შეიძლება წარმოშობილიყო შემთხვევის სერიების ჩართვის დროს, კერძოდ, ნამკურნალე ქალებში. ამ კვლევაში ჩვენ გავითვალისწინეთ მიკერძოების შესაძლო წყაროები.

შერჩევის დროს მიკერძოება ნაკლებად სავარაუდოდ უკავშირდებოდა რანდომიზაციის პროცესს, ალოკაცია-თანმიმდევრობის ძლიერი დაფარვის ჩართვით. შესრულების დროს მიკერძოების შემცირება მოხერხდა კლინიკოსებისთვის, პაციენტებისთვის და მონაცემთა შემგროვებლებისთვის ინტერვენციის ეფექტური შენიღბვით, იმგვარად, რომ აქტიური მკურნალობის ინდენტიფიცირება მინიმალური იყო, ორივე ჯგუფი იღებდა რა ერთსა და იმავე ანტენატალური და ინტრანატალური მოვლის გზას. გამოსავლის შეფასება ასევე შენიღბდა, რამაც შეამცირა მიკერძოების აღმოჩენა.

ცვთის განსხვავებები მცირე იყო ჯგუფებს შორის, ინტერვენციის შეწყვეტის მსგავსი რაოდენობით. ჩვენი მიზანი იყო მიკერძოების შესახებ მოხსენების თავიდან აცილება, ყველა წინასწარ განსაზღვრული მეორეული გამოსავლის წარმოდგენის გზით, მეორეული ანალიზების ჩათვლით, რომლისთვისაც გამოითვალა ეფექტის ზომის საზომები და სიფრთხილით მოხდა მეორეული გამოსავლების ინტერპრეტაცია, რათა თავიდან აგვეცილებინა ზედმეტი ინტერპრეტაცია. კვლევის შედეგები მხარს უჭერენ საპილოტე კვლევის შედეგებს [10], რომელიც იტყობინებოდა დედათა ქავილის სიმპტომების მხოლოდ მცირე შემცირების შესახებ, იმავე ნაკლებ, ვიდრე ქალის მიერ ფასდებოდა ქალების მიერ და ჯანდაცვის პროფესიონალებისთვის კლინიკურად სასარგებლო. ჩვენ გვაქვს კოპრეინის განახლებული სისტემატიური მიმოხილვა, ამ და ოთხი სხვა კვლევის მონაცემების ჩართვით, მკვდრადშობადობის გამოსავლისთვის [10, 24-26], ორი დამატებითი კვლევა სპონტანური ნაადრევად დაბადების [24, 25] და საერთო ნაადრევად დაბადებისთვის [10, 23] და ერთი დამატებითი კვლევა ნეონატალურ განყოფილებაში გადაყვანისთვის [10].

ჩვენ დავადასტურეთ, რომ შედეგების გაერთიანება არ იძლევა მნიშვნელოვან განსხვავებას არასასურველი

პერინატალური გამოსავლების უმრავლესობისთვის, უროდეოქსიქოლის მჟავით და პლაცენტოთი მკურნალობას შორის. ჩვენმა მეტა-ანალიზმა აჩვენა საერთო ნაადრევად დაბადების, თუმცა, არა სპონტანური ნაადრევად დაბადების, მნიშვნელოვანი შემცირება, უროდეოქსიქოლის მჟავას შემთხვევაში, რაც, სავარაუდოდ, ასახავდა განსხვავებას იატროგენული მშობიარობებისთვის. იატროგენული ნაადრევად დაბადებაზე უროდეოქსიქოლის მჟავას რაიმე აშკარად ეფექტის რაიმე ცხადი ეფექტის არსებობის პირობებში, ქალებში, ჩართვისას ნაღვლის მჟავას პიკური კონცენტრაციებით 40 ნმოლი/ლ-ზე მეტი, ან მათში, რომლებსაც მდგომარეობა განუვითარდათ 34 კვირის გესტაციამდე, უროდეოქსიქოლის მჟავას ძლიერი ბიოლოგიური ეფექტი ნაკლებად სავარაუდო ჩანს.

უროდეოქსიქოლის მჟავა ერთადერთი მკურნალობაა, რომელიც გათვალისწინებულია გაიდლაინებში, როგორც დაავადების მამოდიფიცირებელი პრეპარატი; არც ერთი სხვა მკურნალობა ფართოდ არაა ფართოდ გამოყენებული იმ არასასურველი პერინატალური გამოსავლების პრევენციისთვის, რომლებიც უკავშირდება ორსულობისას ინტრაპეპატური ქოლესტაზის, მიუხედავად იმისა, რომ კვლევა დაგეგმილია, რათა შეფასდეს რიფამპიცილის გამოყენება [27]. ჩვენი ინდივიდუალური პაციენტების მონაცემების ანალიზი [1] გვამცნობს, რომ ქალებში, ნაღვლის მჟავას პიკური კონცენტრაციებით 100 ნმოლი/ლ-ზე ნაკლები, მკვდრადშობადობის რისკი ზოგადი ორსული პოპულაციის შედეგების მსგავსია, როდესაც რისკი მნიშვნელოვნად მაღალია ქალებში, ნაღვლის მჟავას პიკური კონცენტრაციებით მინიმუმ 100 ნმოლი/ლ, ორსულობის ნებისმიერ დროს. ორსულობის თანაარსებული გართულებებმა, როგორებიცაა პრე-ეკლამფსია ან გესტაციური დიაბეტი, შესაძლოა გაზარდოს მკვდრადშობადობის რისკი [28].

ერთადერთი ინტერვენცია, რომელიც გავლენას ახდენს არასასურველ პერინატალურ გამოსავლებზე, სავარაუდოდ, არის სათანადოდ დაგეგმილი მშობიარობა. ორსულობისას ინტრაპეპატური ქოლესტაზის მქონე ქალების ზოგიერთი ქვეჯგუფებს, რომელთა გამოვლენაც ჯერ ვერ მოხერხდა, შეიძლება საპასუხო რეაქცია ჰქონდეთ უროდეოქსიქოლის მჟავაზე (მაგ., ვისაც აქვს ან არ აქვს თანმხლები დაავადებები), როგორც დედათა სიმპტომების, ისე არასასურველი პერინატალური გამოსავლების შემცირების სახით.

მაგალითად, ნაღვლის მჟავას პათოლოგიურად მაღალი კონცენტრაციები უკავშირდება მკვდრადშობადობას, ორსულობისას ინტრაპეპატური ქოლესტაზის დროს [1] და ინ-ვიტრო კვლევებმა აჩვენა, რომ უროდეოქსიქოლის მჟავას შეიძლება დამცველობითი გავლენა ჰქონდეს ნაღვლის მჟავით ინდუცირებულ კარდიალურ არითმიებზე [29], რაც პოტენციურად ხდება სპეციფიკური ნაღვლის მჟავების სახეობების შემცირების გზით [22]. თუმცა, მკვდრადშობადობის საფუძვლად არსებული პათოფიზიოლოგიის სამომავლო გაგება (და ამგვარად სამიზნე ინტერვენციის) საჭიროა. დამატებითი სამუშაო ასევე საჭიროა, რათა ორსულობისას ინტრაპეპატური ქოლესტაზი დადასტურდეს სავარაუდო პრურიტოგენი, რათა მოხდეს სამიზნე თერაპიული მკურნალობების იდენტიფიცირება; კანდიდატებისთვის მოხდა პროფესტერონის სულფატებისა [30]

და ლიზოფოსფადური მჟავას [31] შეთავაზება. თუმცა, სარგებლის ინ-ვიტო მტკიცებულების ნაკლებობა, თავიდან უნდა გვარიდებდეს უროდეოქსიქოლის მჟავას რუტინულ კლინიკურ გამოყენებას, ვნების არარსებობის პირობებშიც კი, რათა თავიდან ავარიდოთ ქალებს, დაუმტკიცებელი მკურნალობის შეთავაზება.

თანაავტორები

LCC-მ, CW-მ, და JGT-მ ჩაიფიქრეს კვლევა. ყველა ავტორი ჩართული იყო კვლევის დაზღვეულ დაფინანსებაში. LCC-მ და AS-მ მოახდინეს კვლევის კოორდინირება და მონაცემთა შეგროვება. JLB-მ და LL-მ ჩაატარეს კვლევის ანალიზები, LCC-ის ჩართულობით. RH-მ ჩაატარა ჯანდაცვის ეკონომიკური ანალიზი. LCC-მ დაწერა სტატია. ყველა ავტორმა განიხილა, მონაწილეობა მიიღო და დაადასტურა ხელნაწერის საბოლოო ვერსია.

განაცხადი ინტერესების შესახებ

LCC-მ, JLB-მ, EJ-მ, RH-მ, და JD-მ მოახსენეს გრანტების შესახებ ჯანდაცვის კვლევის ეროვნული ინსტიტუტიდან (NIHR), მოცემული კვლევის მიმდინარეობისას. JD ასევე იტყობინება გრანტების შესახებ NIHR-ისა და Nutrinia-ისგან, გარდა გაგზავნილი ნაშრომისა. JGT არის კოპრინის მიმოხილვის ავტორი სამედიცინო ქოლესტაზის მკურნალობის შესახებ და უროდეოქსიქოლის მჟავით ორსულობისას ინტრაპეპატური ქოლესტაზის წინა კვლევის თანაავტორი. ყველა სხვა ავტორი განაცხადებს, რომ არ არსებობს ინტერესთა კონფლიქტი.

მონაცემთა გამიარება

მონაცემთა ნაკრები ხელმისაწვდომი იქნება შესაბამისი აკადემიური მხარეებისთვის, მთავარი მკვლევარის ლუსი ჩაპელისგან [Lucy Chappell] გამოთხოვის შემთხვევაში, ლონდონის სამეფო კოლეჯისა და ეროვნული პერინატალური ეპიდემიოლოგიის კლინიკური კვლევების განყოფილების მონაცემთა გამიარების პოლიტიკის თანახმად, როდესაც საჭიროა, თანამკვლევარების ჯგუფის ჩართვით, წარმოადგენს რა შესაბამისი კვლევის პროტოკოლისა და ანალიზის გეგმის გაგზავნის საგანს, კვლევის საწყისი შედეგების გამოქვეყნებაზე.

მადლიერება

LCC დააფინანსა ჯანდაცვის კვლევის ეროვნული ინსტიტუტის (NIHR) პროფესიულმა სტიპენდიამ, RP-2014-05-019. მოცემულ გამოქვეყნებულ სტატიამ წარმოდგინილი მოსაზრებები არის ავტორების და არ ეკუთვნის ჯანდაცვის ეროვნული სამსახურს, NIHR-ს ან გაერთიანებული სამეფოს ჯანდაცვისა და სოციალური ბრუნვის დეპარტამენტს. მადლობას ვუხდით კვლევის ხელმძღვანელ დამოუკიდებელ კომიტეტს (დევიდ ვილიამსი [David Williams], ჯუდიტ ჰიბერტი [Judith Hibbert], ჯულია სანდერსი [Julia Sanders], დებორა სტოკენი [Deborah Stocken], ჯულიან ვალტერსი [Julian Walters], ვინ ტინი [Win Tin]) და მონაცემთა მონიტორინგის დამოუკიდებელ კომიტეტს (ჯონ ნორი [John Norrie], ვილიამ მაკგირი [William McGuire], ჯენი მაიერსი [Jenny Myers]).

ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში

გავრცელებული და ადგილობრივი შეშუპების დიფერენციალური დიაგნოსტიკა

ლ. კონოპლიოვა

მედ. მეცნ. დოქტ., ა. ა. ბოგომოლევცის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, კიევი, უკრაინა

L. Konopliova

შეშუპება არის წყლის მიმოცვლის დარღვევის ზოგადი ან ადგილობრივი გამოვლენა, რომელსაც ახასიათებს უკრედ-შორის სივრცესა და სეროზულ ღრუებში სითხის ჭარბი დაგროვება. შეშუპების ნიშნებია მოცულობის გაზრდა, ფიზიკური თვისებების ცვლილება (ორგანოს ან სხეულის ნაწილის ფორმა, შეშუპებული კანის დაჭიმულობა, ელასტიკურობის შემცირება, ცომისებრი კონსისტენცია, ზედაპირის მომატებული ბზინვარება, ფერის შეცვლა) და შეშუპებული ქსოვილებისა და ორგანოების ფუნქციების დარღვევა [1, 9].

მიზეზებისა და განვითარების მექანიზმების მიხედვით, შეშუპება შეიძლება იყოს ადგილობრივი (ლოკალიზებული), რომელიც უკავშირდება სხეულის გარკვეულ უბანში ან ორგანოში წყლის ბალანსის დარღვევას და ზოგადი (გავრცელებული), რაც უკავშირდება ზოგადად ორგანიზმში წყლის ბალანსის დარღვევას.

შეშუპების განვითარების პათოფიზიოლოგიური მექანიზმები

ორგანიზმის მთლიანი სითხეები დაახლოებით მესამედი იმყოფება უკრედგარე სივრცეში, მათ შორის, 25% პლაზმაში, ხოლო 75% - ინტერსტიციალურ სივრცეში. სითხის განაწილება ამ ორ განყოფილებაში, რეგულირდება სტარლინგის ძალებით. ჰიდროსტატიკური წნევის ზრდა სისხლძარღვებში და ინტერსტიციალური სითხის კოლოიდურ-ოსმოსური (ონკოტური) წნევის ზრდა კაპილარების არტერიოლური ნაწილიდან ქსოვილებში წყლის გადასვლას იწვევს. ჰიდროსტატიკური წნევის მომატება სისხლძარღვებში და კოლოიდურ-ოსმოსური (ონკოტური) წნევის მომატება ინტერსტიციალურ სითხეში ხელს უწყობს წყლის გადასაცვლებას კაპილარების არტერიოლური ნაწილიდან ქსოვილებში. ლიმფური არხების გამავლობისას, ამ პროცესს თან სდევს ლიმფური დრენაჟის ზრდა. პლაზმის ონკოტური წნევის და/ან ინტერსტიციალური სითხის ჰიდროსტატიკური წნევის მატების შემთხვევაში, იგი პირიქით, ქსოვილებიდან გადადის კაპილარების ვენურ ნაწილში. ასევე, მიეწოდება სისხლძარღვოვან ქსელს, ლიმფური სისტემის გავლით. ონკოტური წნევის სიდიდეს განსაზღვრავს ცილების კონცენტრაცია, რომელიც სისხლის პლაზმაში გაცილებით მეტია, ვიდრე ქსოვილებში.

ელექტროლიტების, უპირატესად კი Na^+ -ის, კონცენტრაცია მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს სითხის საერთო რაოდენობაზე, როგორც სისხლძარღვებში, ისე უკრედშორის ქსოვილში, ვინაიდან, დაუბრკოლებლად ხდება მათი ცვლა სისხლის პლაზმასა და ინტერსტიციალურ სითხეებს შორის, კაპილარების ნახევრადგამტარი კედლების მეშვეობით, რაც ხელს უწყობს მათი კონცენტრაციების გათანაბრებას. ამიტომ, თირკმელების მიერ Na^+ -ის შეკავება ერთდროულად იწვევს მოციკულირებულ პლაზმის მოცულობის (მპმ) და ქსოვილოვანი სითხის მოცულობის ზრდას.

ჰიპოპროტეინემიული მდგომარეობებისას, სისხლის პლაზმის ონკოტური წნევის დაქვეითება იწვევს სისხლძარღვების შიდა სითხის გაძლიერებულ გადასვლას

ქსოვილებში, ჰიპოვოლემიის განვითარებით თირკმელებისა და Na^+ -ისა და წყლის შეკავების ჰუმორალური მექანიზმების ჩართვით. მანამ, სანამ ნარჩუნდება გამოხატული ჰიპოალბუმინემია, Na^+ და წყალი ვერ ჩერდება სისხლძარღვოვან ქსელში, ხოლო თირკმელების მიერ მათი შეკავების სტიმული კვლავ ნარჩუნდება.

შეშუპების პათოგენეზში მონაწილეობის მიღება სხვა ფაქტორებსაც შეუძლიათ, რომლებიც უკავშირდებიან ძირითადი დაავადების ხასიათს.

მემბრანოგენული ფაქტორი მონაწილეობს, პრაქტიკულად, ყველა ტიპის შეშუპების განვითარებაში - ნეფრიტის, ფილტვის და გულის უკმარისობის (გუ), სისხლის მიმოქცევის ადგილობრივი დარღვევების დროს. ძირითად როლს იგი თამაშობს ანთებითი, ტოქსიკური და ალერგიული გენეზის შეშუპების, ასევე, ანგიონევროზული შეშუპების განვითარებაში. ასევე, მნიშვნელობა აქვს კაპილარების კედლების გამტარობის მომატებას, ქიმიური, ინფექციური, იმუნური, თერმული და სხვა ფაქტორების გავლენით, რაც განაპირობებს ცილების სისხლიდან ქსოვილებში გადასვლას. კაპილარების გამტარობას ზრდის მძიმე ჰიპოქსია და სხეულის მალალი ტემპერატურა. ქსოვილების დაზიანების, ანთებითი და ალერგიული რეაქციებისას ყალიბდება ან გამოთავისუფლდება ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებები (ჰისტამინი, სეროტონინი, ბრადიკინინი), რომლებიც ზრდიან კაპილარების გამტარობას. როგორც წესი, მემბრანოგენულ შეშუპებას ახასიათებს სწრაფი დასაწყისი [1, 7, 8, 18].

ლიმფური შეშუპება განპირობებულია ლიმფის გადინებით, რაც განაპირობებს ქსოვილებში ცილებით მდიდარი სითხის თანდათანობით დაგროვებას. ლიმფის გადინება ირღვევა ლიმფური არხების თანდაყოლილი ჰიპოპლაზიის, მათზე ნაწიბურების ზეწოლის, ლიმფური კვანძების ავთვისებიანი დაზიანებისას. ლიმფური ცვლის დინამიკური უკმარისობა (ლიმფის გაძლიერებული წარმოქმნის შეუსაბამობა, მისი გადინების ანატომიურად შეზღუდულ შესაძლებლობასთან) აღინიშნება ასციტის, ნეფროტული და „მშვიდი“ შეშუპების დროს.

ხანგრძლივი ლიმფური გადინება იწვევს ქსოვილებში ცილის დაგროვებას. შედეგად, შემაერთებელი ქსოვილის გადიდება და ორგანოს დეფორმაციით - გასპილოვნებით [22].

გულისმიერი შეშუპება გვხვდება შეგუბებითი გუ-ის დროს, რომლისთვისაც დამახასიათებელია მიოკარდიუმის კუმშვითი ფუნქციის დაქვეითება, პერიფერიულ ვენებში შეგუბება, შემდგომში სითხის ინტერსტიციალურ ქსოვილში გადატანით, რაც იწვევს ქსოვილოვანი მეტაბოლიზმის დარღვევას, ჰიპოალბუმინემიის განვითარებითა და სისხლის ონკოტური წნევის დაქვეითებით. დღეის მდგომარეობით, გუ-ის პათოგენეზში ძირითად მნიშვნელობას ანიჭებენ ქრონიკულ ნეიროპორმონალურ აქტივაციას. სიმპათიკური ნერვული სისტემის გავლენით, რომლის ჰიპერაქტივაციაც ნახია გუ-ის დროს, ხდება რენინის სეკრეციის აქტივაცია და სისხლში ანგიოტენზინ II-ის წარმოქმნა. ანალოგიურ ეფექტებს იწვევს მკმ-ის დაქვეითება. ორივე ეს ეფექტი იწვევს ალდოსტერონის აქტივობის მომატებას, რომელიც აძლიერებს Na^{+} -ისა და წყლის რეაბსორბციას, ასევე, შეშუპების განვითარებასა და მიოკარდიუმის დაქვეითებული კუმშვითი ფუნქციის პროგრესირებას, მოცულობით გადატვირთვის ხარჯზე [1, 2, 7, 13, 18].

ღვიძლის ცეროზის დროს, შეშუპების პათოგენეტიკურ ფაქტორებს, ჰიპოალბუმინემიის გარდა, წარმოადგენს ჰიპერტენზია და ღვიძლისშიდა ლიმფური დრენაჟის დარღვევა, რაც განაპირობებს მუცლის ღრუში სითხის ჭარბი რაოდენობის დაგროვებას (ასციტი) და შედეგად, არტერიული ქსელის ეფექტური მოცულობის შემცირებასა და თირკმელების მიერ Na^{+} -ისა და წყლის შეკავებას. გარკვეულ როლს თამაშობს მოცირკულირე ალდოსტერონისა და ანტიდიურეტიკული ჰორმონის (ადჰ) მომატება, ღვიძლის მიერ მათი ფიზიოლოგიური დაშლის დარღვევის შედეგად [1, 7, 12, 13].

„მშიერი“ შეშუპების განვითარებაში ძირითადი მნიშვნელობა ენიჭება ჰიპოპროტეინემიის მიზეზით ონკოტური წნევის დაქვეითებას [14, 15]. ამასთან, ქსოვილებში წყლის ფილტრაციის გაძლიერება იწვევს ჰიპოვოლემიას, რომელიც იწვევს ალდოსტერონისა და ვაზოპრესინის სეკრეციას და ხელს უწყობს Na^{+} -ისა და წყლის მომატებულ რეაბსორბციას.

უფრო ხშირად, იდიოპათიური შეშუპება აღინიშნება ქალებში. მისი გამოვლენა ციკლურია, პრემენსტრუალურ პერიოდსა და ფსიქოემოციური დაძაბულობის დროს გაძლიერებით. ისინი ღრმავდება ვერტიკალურ მდგომარეობაში ხანგრძლივი ყოფნისას და ცხელ ამინდში. ფიქრობენ, რომ ამგვარი შეშუპების გენეზი უკავშირდება კაპილარების გამტარობის მომატებას, ჰორმონალური ფაქტორების ზემოქმედების შედეგად თირკმელების მიერ Na^{+} -ისა და წყლის შეკავების გამო, მკმ-ის შემცირებაზე საპასუხოდ [6, 7, 16].

კანქვეშა უჯრედის მნიშვნელოვანი განვითარებისას, ქვედა კიდურების არეში შეიძლება აღმოვაჩინოთ ცხიმოვანი შეშუპება (ლიპედემა), რომლის მექანიზმიც გაურკვეველია. დაავადებას ოჯახური ხასიათი აქვს და გვხვდება მხოლოდ ქალებში.

სისხლის ვენური გადინების ადგილობრივი დარღვევა იწვევს ჰიდროსტატიკური წნევის მატებას კაპილარებში, დაბრკოლების ადგილიდან პროქსიმალურად, რაც იწვევს სითხის გაძლიერებულ გადასვლას ინტერსტიციალურ სივრცეში. ეს განაპირობებს მკმ-ის შემცირებას და შედეგად, თირკმელებში სისხლის მოქცევის შემცირებას, Na^{+} -ისა და წყლის მომატებული შეკავებითა და რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემის (რაას) აქტივაციით და ადჰ-ის დონის მომატებით. ინტერსტიციალურ სივრცეში სითხის რაოდენობიდან გამომდინარე, მასში ჰიდროსტატიკური წნევა იზრდება, რაც აბალანსებს სტარლინგის ძალების პირველად დარღვევებს და სისხლძარღვოვანი ქსელიდან სითხის გადასვლა წყდება. ამასთან მკმ-ის დეფიციტი სწრაფად ივსება და შემდგომში აღარ ხდება Na^{+} -ისა და წყლის შეკავება თირკმელების მიერ [5, 10, 12, 14].

ამგვარად, შეშუპების ჩამოყალიბების ძირითადი მიზეზებია:

- 1) კაპილარებში ჰიდროსტატიკური წნევის მატება;
- 2) კაპილარების გამავლობის მატება;
- 3) ინტერსტიციალური ონკოტური წნევის მატება;
- 4) პლაზმის ონკოტური წნევის დაქვეითება;
- 5) ლიმფის გადინების დარღვევა.

შეშუპების კლასიფიკაცია

პრაქტიკული თვალსაზრისით, პრინციპულად მნიშვნელოვანია შეშუპების დაყოფა ადგილობრივ და გავრცელებულ შეშუპებად. ცალკე განიხილავენ შეშუპებას, რომელიც გამოწვეულია სამკურნალწამლო პრეპარატების მიღებით (ცხრილი).

კვლევის მეთოდები, რომლებიც შეშუპების დიფერენციალური დიაგნოსტიკის დროს გამოიყენება

ანამნეზი. ხშირად, დიაგნოზის დასმა ხდება ანამნეზის მიხედვით. დიდი მნიშვნელობა აქვს პაციენტის ასაკს, შეშუპების განვითარების დროს, სხვა ფაქტორებთან კავშირი. მაგალითად, თირკმელების დაზიანების შედეგად განვითარებული შეშუპება, ხშირად, გამოხატულია დილით, ხოლო გულის დაავადებების დროს - უპირატესად, საღამოს ან ფიზიკური დატვირთვის შემდეგ. როგორც წესი, იდიოპათიური ლიმფური შეშუპება ვლინდება 40 წლამდე ასაკში, ობსტრუქციული -- 40 წლის შემდეგ. შეშუპებულ კიდურში ტკივილი, როგორც წესი, თან ახლავს თრომბოფლემიტს. ქვე-ისა და ორთოსტატიკული შეშუპების დროს შეშუპება მცირდება კიდურის ანეულ მდგომარეობაში. გულის დაავადებებზე მოწმობს შეშუპება, რომელსაც თან სდევს ქოშინი ფიზიკური დატვირთვის დროს.

მნიშვნელოვანია ანამნეზის მონაცემები გადატანილი დაავადებებისა და ალკოჰოლის მოხმარებასთან დაკავშირებით. ანამნეზში სიყვითლეს, ქრონიკული ჰეპატიტის, ალკოჰოლის ჭარბი მოხმარებისას, უნდა გამოირიცხოს შეშუპება, ღვიძლის ქრონიკული დაავადებების გამო. სადიაგნოსტიკოდ ფასეულია პაციენტის მიერ სხვადასხვა სამკურნალწამლო პრეპარატების მიღება, თანხლები დაავადებების მკურნალობისთვის. უნდა დავრწმუნდეთ, რომ პაციენტს შენარჩუნებული აქვს ადეკვატური დიურეზი, ან კიდევ, პირიქით, გამოხატული აქვს ოლიგურია ან ანურია [7, 13].

ფიზიკალური შემოწმება. უპირველეს ყოვლისა, უნდა შეფასდეს შეშუპების ხასიათი (ლოკალიზებული ან გენერალიზებული). დიაგნოსტიკისთვის დიდი მნიშვნელობა აქვს შეშუპების გავრცელებასა და ლოკალი-

ცხრილი. შეშუპების კლასიფიკაცია [7, 12, 13]	
საერთო შეშუპება	ა. გულის დაავადებები ბ. თირკმელების დაავადებები გ. ღვიძლის დაავადებები დ. ჰიპერპროტეინემიული შეშუპება ე. ენდოკრინული დაავადებები ვ. იდიოპათიური შეშუპება
ადგილობრივი შეშუპება	ა. ვენოზური 1. ღრმა ვენების მწვავე ვენოზური თრომბოზი 2. ქრონიკული ვენური უკმარისობა (ქვე) 3. ვენური ობსტრუქცია ბ. ლიმფური 1. იდიოპათიური ლიმფური შეშუპება 2. ანთებითი ლიმფური შეშუპება 3. ობსტრუქციული ლიმფური შეშუპება გ. ცხიმოვანი ლიპედემა დ. შეშუპების სხვა ტიპები 1. ორთოსტატიკული შეშუპება 2. არტერიოვენოზური ანომალიები 3. შეშუპება სისხლძარღვებზე ოპერაციის შემდეგ 4. შეშუპება, რომელიც ძვალ-კუნთოვანი სისტემის დაზიანებითაა განპირობებული
უცნობია შეშუპება, რომელიც განპირობებულია სამკურნალწამლო საშუალებების მიღებით	შეშუპება, რომელიც განპირობებულია სამკურნალწამლო საშუალებების მიღებით ა. ჰორმონები ბ. ანტიჰიპერტენზიული პრეპარატები გ. ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატები დ. სხვა სამკურნალწამლო პრეპარატები

ბაციას. სავარაუდო ვენურ თრომბოზზე ან თრომბოემბოლიაზე მიუთითებს დაზიანებულ კიდურში მკვეთრად გამოხატული შეშუპება.

მნიშვნელოვანია, ყურადღება მიექცეს შეშუპებული კიდურის ფერს. ვენოზური ობსტრუქციის დროს, კანს აქვს ციანოზურ-მოყავისფრო, ხშირად, არათანაბარი შეფერილობა, შესაძლებელია ვენების ზედაპირული სურათის გაძლიერება, ან მათი ამოღობვა კანს ზემოთ, ვენოზური ვარსკვლავები. ლიმფური შეშუპება მკვრივია, პალპაციისას ადგენენ კანის გასქელებას. თუკი მისი მიზეზი მორეციდივე ლიმფანგოიტი, მაშინ, გამწვავებამდე, შეიძლება შევამჩნიოთ წითელი, ანთებითი ლიმფური არხები.

ცხიმოვანი შეშუპებისას, ქვედა კიდურების ქსოვილებს ტიპური რბილი კონსისტენცია აქვთ, რომელიც დამახასიათებელია ცხიმოვანი ქსოვილისთვის. ტერფისა და თითების ლიპედემის მქონე პაციენტებში, ეს ნაწილები, როგორც წესი, არ იცვლება, მაშინ, როცა ქვედა კიდურების შეშუპების სხვა ტიპების დროს, ხდება მათი შეშუპება.

კანის დათვალეერებისას, შეიძლება ნანახი იყოს „სისხლძარღვოვანი ვარსკვლავები“, რომლებიც მონმობენ ღვიძლის ქრონიკულ დაავადებაზე.

აუცილებელია პაციენტის გასინჯვა დგომისას, რაც საშუალებას იძლევა, უკეთ მოხდეს ვარიკოზულად გაფართოებული ვენებისა და მუხლქვეშა კისტების (ბეიკერის კისტების) ვიზუალიზაცია.

შეშუპების მქონე ავადმყოფების გამოკვლევა უნდა მოიცავდეს ლაბორატორიულ და ინსტრუმენტულ მეთოდებს, რომლებიც მათი მიზეზის დადგენის საშუალებას იძლევა.

აუცილებელი კვლევების ნუსხა:

- სისხლის საერთო ანალიზი, რომელიც საშუალებას იძლევა, გამოვლინდეს ანემია, ლეიკოციტოზი, ედს-ის მატება, როგორც თირკმელების დაზიანების ნიშნები; ლეიკოპენია და თრომბოციტოპენია, რომლებიც დამახასიათებელია შემაერთებული ქსოვილების სისტემური დაავადებებისთვის.
- შარდის საერთო ანალიზი. პროტეინურიის, ჰემატურიის, ლეიკოციტურიის, ცილინდრურიის აღმოჩენა გვაძლევს საფუძველს, ვიფიქროთ თირკმელების დაავადებებზე.
- სისხლის ბიოქიმიური ანალიზი. კრეატინინის, შარდოვანას, შარდმჟავას, დისპროტეინემიის, ელექტროლიტების თანაფარდობის ცვლილების აღმოჩენა დამახასიათებელია თირკმელების დაავადებებისთვის; ციტოლოზის ფერმენტების (ასტ და ალტ) მომატებული კონცენტრაცია ქოლესტაზი (ნაღვლოვანი ფოსფატაზა) -- დამახასიათებელია ჰეპატიტისა და ღვიძლის ციროზისთვის.
- ჰორმონების დონის განსაზღვრა. ჰიპოთირეოზის, როგორც შეშუპებითი სინდრომის მიზეზის, დიაგნოზის დადგენისთვის განსაზღვრულია თირეოტროპული ჰორმონის (თტჰ) დონის მატება, ტრიიოდთირონინის (T3) და თიროქსინის (T4) დონის დაწვევა. სიმპტომური არტერიული ჰიპერტენზიისა და შეშუპებისას შეიძლება დადგეს თირკმელზედა ჯირკვლისა და ჰიპოფიზის გარკვეული ჰორმონების განსაზღვრის საჭიროება.
- თავის ტვინის ნატრიურეული პეპტიდის დონის, როგორც ორგანიზმში სითხის შეკავების ადრეული მარკერის განსაზღვრა ქრონიკული გუ-ის დროს.
- ელექტროკარდიოგრაფიული კვლევა (ეკგ). გულის მანკების, არტერიული ჰიპერტენზიის (აჰ), ფილტვისმიერი გულისა და გუ-ის დროს, შეშუპებითი სინდრომით, ეკგ-ზე ვლინდება გულის პარკუჭების ჰიპერტროფიისა და წინაგულების გადატვირთვის ნიშნები. დამახასიათებელი ცვლილებების (პათოლოგიური O კბილი, უარყოფითი T კბილი, რიტმისა და გამტარობის დარღვევები) ნახვა შეიძლება პოსტინფარქტული კარდიოსკლეროზის დროს. კონსტრიქციული პედიკარდიტისა და გულის ამილოიდოზის დროს შესაძლებელია ნორმალური ეკგ-ის ქონა.
- ექოკარდიოგრაფიული კვლევა (ექოკგ). შეგუბებითი გუ-ის სიმპტომების დროს, ექოკგ-ის მეშვეობით აღმოაჩენენ არა მხოლოდ გულის სარქვლოვანი აპარატის დაზიანებებსა და გულის რემოდელირების ნიშნებს, სისტოლური და დი-

- სტოლური ფუნქციის პარამეტრების დარღვევით.
- მუცლის ღრუს ორგანოების ულტრაბგერითი კვლევა (უბკ) იძლევა შესაძლებლობას, განისაზღვროს თირკმელების, ღვიძლის ზომებისა და სტრუქტურის ცვლილებები, პორტული ჰიპერტენზიის ობიექტური კრიტერიუმები, აღმოაჩინოს სითხე პლევრისა და მუცლის ღრუში.

იდიოპათიური შეშუპებისას ეს მეთოდები ვერ გამოავლენენ სინდრომის მიზეზს. ამგვარ შემთხვევებში, დიაგნოზის დადგენა ხდება შეშუპების სხვა შესაძლო მიზეზების გამორიცხვის გზით.

გავრცელებული (ზოგადი) შეშუპება

გულის დაავადების დროს შეშუპების მიზეზს წარმოადგენს გუ, რომელიც ვითარდება:

- მიოკარდიუმის პირველადი დაზიანების (მიოკარდიტი, კარდიომიოპათია, გულის იშემიური დაავადების სხვადასხვა ვარიანტები, გულის დაზიანება სისტემური დაავადებების დროს და სხვ.);
- გულის გადატვირთვის (აორტისა და ფილტვის ღეროს სტენოზი, აპ, ფილტვისმიერი არტერიული ჰიპერტენზია (ფაპ), გულის სარქველების უკმარისობა);
- გულის ავსების დარღვევების (პერიკარდიტი, წინა-გულოვან-პარკუჭოვანი სარქველების სტენოზი);
- არითმიების შედეგად.

გულის დაავადებების შედეგად განვითარებული შეშუპება ვითარდება წელა, კვირებისა და თვეების განმავლობაში, მას შეიძლება წინ უძღოდეს ქოშინი. შეშუპება მკვრივია, დაჭერისას ტოვებს ორმოს, თან ახლავს აკროციანოზი. შეშუპებასთან ერთად, ავადმყოფებს შეიძლება ჰქონდეთ ჩივილები ქოშინზე, გულისცემასა და გულის მუშაობის დარღვევებზე, გულის არეში ტკივილზე. თავდაპირველად, შეშუპება ლოკალიზდება ქვედა კიდურების დისტალურ ნაწილებში, ჩნდება საღამოს და ფიზიკური დატვირთვის შემდეგ. ხანგრძლივად მწოლიარე ავადმყოფებში ისინი უპირატესად ლოკალიზდება გავისა და წელის მიდამოებში. ავადმყოფები ხშირად უპირატესობას ანიჭებენ ორთოპნოეს მდგომარეობას.

გასინჯვისას ჩანს კისრის დაბერილი ვენები. გულის ზომები ხშირად მომატებულია. გულის აუსკულტაციისას, შესაძლებელია ჭირითის რიტმის განსაზღვრა, ტონების ჟღერადობის ცვლილება ან პათოლოგიური ხმაური, რომელიც დამახასიათებელია იმ დაავადებებისთვის, რომლებიც გახდა გუ-ის განვითარების მიზეზი. ფილტვებში შეიძლება მოისმინოთ სუსტი ვეზიკულური სუნთქვა ან სველი არამჟღერი ხიხინი. შესაძლებელია პიდროთორაქსი. მუცელი შეიძლება იყოს გაზრდილი, შებერილობის ან ასციტის გამო. ღვიძლი, როგორც წესი, გაზრდილია. კვლევის დამატებითი მეთოდების შედეგები (ეკგ, გულ-მკერდის რენტგენოგრაფია, ექოკგ), ასევე, თავის ტვინის ნატრიურეული პეპტიდის დონის განსაზღვრა, გვეხმარება დიაგნოზის დაზუსტებაში [17].

მარჯვენა პარკუჭის პირველადი უკმარისობისას განვითარებული შეშუპების დროს (ქრონიკული გულისმიერი ფილტვის, პარკუჭთშორისი ძგიდის დეფექტის, ებშტეინის ანომალიების, ტრიკუპსიდური სარქველის მანკების) თავისებურებას წარმოადგენს ანამნეზში გუ-

ლისმიერი ასთმისა და ფილტვის შეშუპების არარსებობა. ამგვარ ავადმყოფებში ორთოპნოეს მდგომარეობა ვითარდება მხოლოდ მუცლის ღრუში სითხის დაგროვებისას [2, 7, 13].

როგორც წესი, ფაპ-ის მქონე ავადმყოფებს (იდიოპათიური და პოსტორთომობოლოგიური ფაპ, ეიზენმენგერის სინდრომი) აქვთ ჩივილები ქრონიკულ ქოშინზე, სისუსტესა და დაღლადაობაზე ფიზიკური დატვირთვის დროს, ხანდახან - სინკოპურ მდგომარეობაზე. შეშუპება ჩნდება მოგვიანებით, დაავადების ფინალში, როდესაც ვითარდება გულის მარჯვენა პარკუჭის დისფუნქცია. ფიზიკალური შემონემების მონაცემებით, აღმოაჩინენ გარდამავალ სისტოლურ ბიძგს, მკერდის მარცხენა კიდის გასწვრივ, მარჯვენა პარკუჭის ჰიპერტროფიის ხარჯზე.

ფაპ-ის დიაგნოსტიკის „ოქროს სტანდარტს“ წარმოადგენს გულის მარჯვენა განყოფილებების კათეტერიზაცია [2, 4, 12]. თუმცა, დასადგენად ინფორმაციული შეიძლება იყოს შემდეგი ნიშნები:

- ფილტვის არტერიის საშუალო წნევის მომატება 50 მმ. ვრცხ. სვტ.-ზე მეტით (მგრძნობელობა 71%, სპეციფიკურობა 80%);
- ფილტვის არტერიაზე II ტონის პალპაციურად განსაზღვრადი აქცენტი (მგრძნობელობა 96%, სპეციფიკურობა 73%);
- მარჯვენა პარკუჭის ჰიპერტროფია, გულის ელექტრული ღერძის მარჯვნივ გადახრა, ეკგ-ზე P-pulmonale (მგრძნობელობა 51%, სპეციფიკურობა 86%);
- მარჯვენა პარკუჭის ჩრდილის მატება, ფილტვის არტერიის კონუსის გამონევიტ, გულის მარცხენა კონტურზე, ფილტვის სურათის გაერთიანება, ფილტვის რენტგენოლოგიური გამოკვლევისას (მგრძნობელობა 46%, სპეციფიკურობა 43%);
- ფილტვის არტერიის წნევის არაინვანიური განსაზღვრა ექოკგ-ის დროს (მგრძნობელობა 75-85%, სპეციფიკურობა 55-75%).

შეშუპების პათოგენეზი კონსტრიქციული პერიკარდიტის დროს უკავშირდება დიასტოლისას პარკუჭების სათანადო ავსების დარღვევებს, იმ შემთხვევების შედეგად, რომლებსაც იწვევს რიგიდულად გასქელებული პერიკარდიუმი. მატულობს ცენტრალური ვენური წნევა, რაც გადაეცემა საულლე ვენებს, რომლებიც არ იჩუტება ჩასუნთქვის დროს. ავადმყოფები უჩივიან სისუსტეს, სხეულის მასის დაქვეითებას, ანორექსიას, ქოშინს დატვირთვის დროს. არაა დამახასიათებელი გულისმიერი ასთმის შეტევები და ფილტვების შეშუპება. ხშირად გვხვდება ასციტი და არც ისე იშვიათად, შეშუპებაზე მეტადაა გამოხატული. ჩნდება გამოხატული შეგუბებითი ჰეპატომეგალია, ხშირად, სპლენომეგალიასთან შერწყმით. ავადმყოფების ნახევარს გულის ზომები არ აქვს გაზრდილი. აპიკალური ბიძგი შესუსტებულია, გულის ტონები მოყრუებული, ხშირად ისმინება დამატებითი პერიკარდიული ტონი (III ტონი). ეკგ-ზე ხშირად ნახულობენ დაბალ ვოლტაჟს, რეპოლარიზაციის არასპეციფიკური ცვლილებებით.

რენტგენოლოგიური კვლევის შედეგებზე შეიძლება იწინასწარ პერიკარდიუმი დალექილი კალციუმი. დიაგნოზს ადასტურებენ ექოკგ-ისა და კომპიუტერული ტომოგრაფიის შედეგები [14, 20].

შეშუპება თირკმელების დაავადებების დროს

ნეფროზული სინდრომი (ნს) -- არასპეციფიკური კლინიკურ-ლაბორატორიული სიმპტომოკომპლექსი, რომელსაც ახასიათებს მასობრივი პროტეინურია (>3,5 გრ/დღიურად), ცილოვან-ლიპიდური (ჰიპოალბუმინემია, დისპროტეინემია, ჰიპერლიპიდემია, ლიპიდურია), წყალ-მარილოვანი ცვლის დარღვევები, შეშუპებით, ანასარკისა და სეროზული ღრუების წყალმანკის დონემდეც კი. ნს-ის ყველაზე მნიშვნელოვანი სიმპტომია პროტეინურია, ვინაიდან ჰიპოალბუმინემიის, ლიპიდური ცვლის დარღვევებისა და შეშუპებების არარსებობის დროსაც კი, იგი მიუთითებს თირკმელების ფუნქციის მძიმე დარღვევებზე და თირკმლის გორგლების დაზიანების ნიშანს წარმოადგენს (იმ დაავადებების გარდა, რომლებიც მიმდინარეობს გადავსების პროტეინურიით, პარაპროტეინემიის მქონე პაციენტებში) [3].

ნს ვითარდება გორგლების კაპილარების ცილისთვის გამტარობის მკვეთრი მომატებისას. გაფილტრული ალბუმინი რეაბსორბირდება და იშლება პროქსიმალურ არხებში, ანდა გამოიყოფა შარდით. როდესაც დაკარგული ალბუმინის შევსება ვერ ხერხდება ღვიძლში გაძლიერებული სინთეზით, ვითარდება ჰიპოალბუმინემია. ქვეითდება პლაზმის ონკოტური წნევა და წყალი სისხლძარღვებიდან გაედინება ინტერსტიციალურ სივრცეში. მპმ-ის დაქვეითების საპასუხოდ, ირთვება Na^{+} -ისა და წყლის შეკავების მექანიზმები (რაას-ის აქტივაცია, ადჰ-ის გამოტყორცნა), იწვევს შეშუპების ზრდას. ძლიერდება ღვიძლში ლიპოპროტეინების სინთეზი (სავარაუდოდ, პლაზმის ონკოტური წნევის დაქვეითებისა და იმ ცილების დაკარგვის გამო, რომლებიც არეგულირებენ ლიპიდურ ცვლას), ვითარდება ჰიპერლიპოპროტეინემია, შარდში ვლინდება ცხიმი (ცილინდრების ან ცალკეული წვეთების სახით). შარდთან ერთად ხდება სხვა ცილების, კერძოდ, ტრანსფერინის - ცილის, რომელიც თიროქსინისა და D ვიტამინის გადატანას ახდენენ, დაკარგვა, რაც იწვევს სხვადასხვა მეტაბოლურ დარღვევას. ნს-ის სხვა დანარჩენი მრავალრიცხოვანი გამოვლენა მეორადია, მასობრივ პროტეინურიასთან მიმართებაში. ამგვარად, ჰიპოალბუმინემია, პლაზმის კოლოიდურ-ოსმოსური დაქვეითება, თირკმელში სისხლის მიმოქცევის შემცირება, ადჰ-ის, რენინისა და ალდოსტერონის პროდუქციის გაძლიერება, Na^{+} -ის ჰიპერაბსორბციასთან ერთად, იწვევს შეშუპების განვითარებას.

გამოყოფენ პირველად და მეორად ნს-ს. პირველადი ნს ვითარდება უშუალოდ თირკმელების დაავადებების დროს (გლომერულონეფრიტის ყველა მორფოლოგიური ტიპი). მეორადი ნს უფრო იშვიათად გვხვდება, მიუხედავად იმისა, რომ მისი განმაპირობებელი დაავადებების ჯგუფი საკმაოდ ვრცელია: შემაერთებული ქსოვილის სისტემური დაავადებები (სისტემური წითელი მგლურა, კვანძოვანი პოლიარტერიტი, სისტემური სკლეროდერმია, ჰემორაგიული ვასკულიტი, რევმატოიდული ართრიტი), სეპტიური ენდოკარდიტი, შაქრიანი დიაბეტი, სისხლის დაავადები (ლიმფომა), ქრონიკული ჩირქოვანი დაავადებები (ფილტვის აბსცესი, ბრონქოექტაზიები და სხვ.), ინფექციები (ტუბერკულოზი), მათ შორის, პარაზიტული (მალარია) და ვირუსული დაავადებები, სიმსივნეები (ბრონქოგენული კიბო, თირკმლის

პარენქიმის, კუჭის, მსხვილი ნაწლავის კიბო), ნაშლის-მიერი დაავადება და ალერგია. ნს-ის განვითარება შეიძლება უკავშირდებოდეს ეპილეფსიის სანინალმდეგო საშუალებების, ოქროს, ვისმუტის, ვერცხლისწყლის შემცველი პრეპარატების, დ-პენიცილამინის, ზოგიერთი ანტიბიოტიკისა და ვიტამინის მიღებას [11]. გემოთაღნიშნული მდგომარეობის უმრავლესობას შეიძლება ჰქონდეს იმუნოლოგიური საფუძველი, ვინაიდან, ვლინდებიან ორგანოებში (მათ შორის, თირკმელში) კომპლემენტური ფრაქციის, იმუნური კომპლექსების ან გორგლის ბაზალური მემბრანის ანტიგენის სანინალმდეგო ანტისხეულების დალექვის შედეგად, უკრეფული იმუნიტეტის თანხმლები დარღვევებით.

ნს-ის დროს შეშუპებას აქვს შემდეგი თავისებურებები:

- თავდაპირველად, ლოკალიზდება სახეზე (პარაორბიტალურ უბნებზე, მათ შორის, ქუთუთოები), წელის არეში, სასქესო ორგანოებზე, შემდგომში, იგი ვრცელდება მთლიანად კანქვეშა უკრედისზე;
- ფხვიერი, ადვილად გადაადგილებადი, ზეწოლისას ყალიბდება ორმო;
- შეიძლება ერწყმოდეს ჰიდროთორაქსს, ასციტს, იშვიათად, ჰიდროპერიკარდიუმს;
- ჩვეულებრივ, ვითარდება თანდათანობით.

ნს-ის მქონე ავადმყოფების კანი მშრალია, არც ისე იშვიათად, იქერცლება. აღინიშნება თმისა და ფრჩხილების მტვრევადობა. კანის ჭარბი დაჭიმულობის ადგილებში შეიძლება მოხდეს კანის გახეთვა და სითხის გამოდენა. ქოშინი არაა დამახასიათებელი. ავადმყოფების ნახევარში, ნს-ის მიმდინარეობა რთულდება ვენური თრომბოზით (პერიფერიული ფლებოთრომბოზი, თირკმლის ვენის თრომბოზი, ფილტვის არტერიის თრომბოემბოლია), პროკოაგულანტებისა და ფიბრინოგენის კონცენტრაციის მატების, ფიბრინოლიზური სისტემის დარღვევის, შარდთან ერთად ანტითრომბინი III-ის დაკარგვისა და თრომბოციტების აქტივობის დარღვევის შედეგად. იმუნოგლობულინების ექსპრესია განაპირობებს მომატებულ მგრძობელობას ინფექციების (ბაქტერიული, ვირუსული, სოკოვანი) მიმართ. თირკმელების მიერ Na^{+} -ის შეკავებამ შეიძლება გამოიწვიოს არა მხოლოდ შეშუპება, არამედ, აპ-იც.

შეშუპება ღვიძლის დაავადების დროს

შეშუპება წარმოადგენს ღვიძლის ცეროზის ერთ-ერთ მუდმივ სიმპტომს. ღვიძლის ცეროზის ავადმყოფების ანამნეზში ხშირად არის მონაცემები ალკოჰოლის ჭარბი მოხმარების, გადატანილი B ან C ჰეპატიტების შესახებ. იშვიათად, ცეროზის მიზეზებს წარმოადგენს ჰეპატიტები D, E, G, ციტომეგალოვირუსული ინფექცია, აუტოიმუნური დაავადებები, სამკურნალწამლო პრეპარატები (ზონიაზიდი, მეტოტრექსატი) და გუ. ცეროზის დროს შეშუპება ვლინდება უპირატესად, ასციტით, რომელიც ხშირად უფრო გამოხატულია, ვიდრე ფეხების შეშუპება.

ღვიძლის ცეროზის კლინიკური სიმპტომები:

- სისხლძარღვოვანი ვარსკვლავები;
- პალმარული ერითემა;
- დიუპიუიტრენის კონტრაქტურა;
- გინეკომასტია;
- სათესლეების ატროფია;
- სიყვითლე;

- ასციტი;
- ჰეპატომეგალია;
- სპლენომეგალია;
- „მედუზას თავი“.

კვლევების დამატებითი მეთოდებით, გამოავლენენ ანემიას, ლეიკოპენიას, თრომბოციტოპენიას (ჰიპერსპლენიზმის დროს), ასტ-ის, ალტ-ის, ბილირუბინისა და მისი ფრაქციების მატებას, დისპროტეინემიას, დადებით სპეციფიკურ სეროლოგიურ და იმუნოლოგიურ მაჩვენებლებს. თუმცა, ითვლება, რომ ჩამოთვლილი ნიშნებიდან არც ერთს არ აქვს ისეთი მგრძნობელობა და სპეციფიკურობა, რომელიც საკმარისია ღვიძლის ციროზის დიაგნოსტიკისთვის, თუმცა, მათი კომბინაცია ზრდის ალბათობას.

ცეროზის ძირითადი განმასხვავებელი ღვიძლის სხვა დიფუზური დაავადებებისგან, არის პორტული ჰიპერტენზია, რომლის კლინიკურ გამოვლინებასაც წარმოადგენს საჭმლის მომწელებელი ტრაქტის გაფართოებული ვენებიდან სისხლდენა, ასციტი და მისი გართულებები, ღვიძლისმიერი ენცეფალოპათია და ჰიპერსპლენიზმი.

უბკ-ის დიაგნოსტიკური მნიშვნელობა, ციროზის დროს არც ისე მაღალია. მეტად ინფორმატიულია მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია (მგრძნობელობა 93%, სპეციფიკურობა 82%).

ღვიძლისმიერი წარმოშობის შეშუპებისთვის დამახასიათებელია მისი შერწყმა ასციტთან. მუცლის ღრუში სითხის დაგროვება წარმოადგენს პორტული ჰიპერტენზიის, ჰიპოალბუმინემიისა და ღვიძლიდან ლიმფის გადინების ობსტრუქციის შედეგს. გარდა ამისა, ასციტური სითხის არსებობამ შეიძლება მნიშვნელოვნად გაზარდოს მუცლისშიდა წნევა და ხელი შეუშალოს ვენურ უკუდენას ქვედა კიდურებიდან.

ასციტის გართულებები:

1. ფილტვის უკმარისობა ფილტვების სასუნთქი ექსკურსიის შეზღუდვისა და ფილტვის მოცულობების შემცირების შედეგად.
2. ჰეპატორენალური სინდრომი, რომელიც ვითარდება შინაგანი ორგანოების სისხლძარღვების გაფართოების შედეგად. ამის შედეგად სისტემური სისხლძარღვოვანი წინააღმდეგობის შემცირება იწვევს არტერიოლურ ვაზოკონსტრიქციას თირკმელებში, ამცირებს სისხლის მიმოქცევას და გორგლოვანი ფილტრაციის სიჩქარეს.
3. სპონტანური ბაქტერიული პერიტონიტი, რომელიც გვხვდება ცეროზის მქონე ჰოსპიტალიზირებული პაციენტების 10-30%-ში. ერთი წლის მანძილზე რეციდივების სიხშირე 70%-ია, ხოლო ლეტალობა - 20%. პერიტონიტის კლინიკური სურათი შეიძლება იყოს კლასიკური (ტკივილი მუცელში, ცხელება, გაღიზიანებული მუცლის სიმპტომები), ან გამოვლინდეს არასპეციფიკურად, ღვიძლის ან თირკმელების ფუნქციის გაუარესებით. ამიტომ, ასციტის მქონე ყველა პაციენტისთვის რეკომენდებულია სადიაგნოსტიკო პარაცენტეზი.
4. ჰიპერსპლენიზმი -- კლინიკური სინდრომი, რომელიც ვლინდება სპლენომეგალიით და სისხლის ერთი ან მეტი ნაკადის მნიშვნელოვანი შემცირებით, ძვლის ტვინის ნორმალური შემადგენლობის ან მისი ჰიპერპლაზიის პირობებში. სპლენომეგა-

ლიის დიაგნოსტიკა ხდება ცეროზის მქონე პაციენტების 36-92%-ში, ამასთან, მათ 11-55%-ს უვლინდება ჰიპერსპლენიზმის კლინიკური გამოვლინებები.

5. ენცეფალოპათია. ღვიძლისმიერი ენცეფალოპათია უვითარდება ცეროზის მქონე პაციენტების 50-70%-ს. მისი გამოვლინებები მერყეობს ფსიქიკის უმნიშვნელო ცვლილებებიდან სრულ კომადამდე.

შეშუპება ენდოკრინული დაავადებების დროს

ჰიპოთირეოზით განპირობებული შეშუპება (მიქსედემა) მკვრივია, ზენოლისას არ ხდება ორმოს წარმოქმნა. შეშუპების სიმკვრივე განპირობებულია მუკოპოლისაქარიდების კანქვეშა უჯრედის დეპონირებით, რომელთა კატაბოლიზმიც მკვეთრად დააქვეითებული. მიქსედემის მქონე პაციენტთა კანი ფერმკრთალია, მოყვითალო ელფერით, კაროტინის დაგროვების გამო, შეხებისას ცივია, ოფლის გამოყოფის დაქვეითების გამო მშრალია. ნახულობენ ფრჩხილების ატროფიულ ცვლილებებს, თმების ცვენას, კანის საფარველის ტემპერატურის კლებას. ავადმყოფები უჩივიან უმადობას, შეკრულობას, სიცვიის მუდმივ შეგრძნებას, ნევროზულობას, მეხსიერების დარღვევას, სმენის დაქვეითებას, ხმის ჩახლეჩას, საუბრის შენელებას. მიქსედემა ხშირად ვლინდება დილატაციური კარდიომიოპათიის მსგავს გულის დაზიანებასთან ერთად, რაც ხსნის ჩივილებს ქოშინზე, გულისცემის შეგრძნებაზე, გულის ტკივილზე. დიაგნოზის დასმა ხდება თტპ-ის, T3-ის და T4-ის დონეების განსაზღვრის საფუძველზე. ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის დაქვეითების მიზეზის გასარკვევად (ჰამიოტოს თირეოიდიტისა და გრეივისის დაავადების გამოსარიცხად), ტარდება მისი უბკ, კომპიუტერული ტომოგრაფია (სიმსივნისა და მეტასტაზების ვერიფიკაცია). მეორადი ჰიპოთირეოზისას საჭიროა ჰიპოფიზის სიმსივნის გამორიცხვა.

პარახონის სინდრომი (ადპ-ის არასათანადო სეკრეციის სინდრომი -- იშვიათი დაავადება, რომელსაც ახასიათებს ჰორმონ ვაზოპრესინის ჭარბი პროდუქცია. ნორმაში, სისხლის პლაზმაში ოსმოსური წნევის დაქვეითებისას, ვაზოპრესინის პროდუქცია მცირდება, ხოლო ოსმოსური წნევის მატებისას (არტერიული ჰიპოტენზია, მოხმარებული სითხის ფსიქოგენური მატება, ღვიძლის, თირკმელების, გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დაავადებები) - იმატებს. ჰიპოთალამუსის მიერ ვაზოპრესინის ჭარბი პროდუქცია ხდება თავის ქალის და ტვინის ტრავმების, ცენტრალური ნერვული სისტემის ანთებითი დაავადებების (მენინგიტი, ენცეფალიტი, პოლიომიელიტი) დროს. ვაზოპრესინის პროდუქციის მომატებას განაპირობებს ენდოკრინული ორგანოების დაავადებები (ფარისებრი ჯირკვლის თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქის ჰორმონების უკმარისობა, ჰიპოპიტუარიზმი) ასევე, ზოგიერთი სამკურნალო პრეპარატის დანიშვნა (ოქსიტოცინი, კარბომაგეპინი, ჰიდროქლოროთიაზიდი, ქლორპროპამიდი და სხვ.). ზოგიერთი ავთვისებიანი სიმსივნეს (ფილტვის კიბო, ლიმფოსარკომა, კუჭქვეშა ჯირკვლის კიბო, ჰოჯკინის ლიმფომა, ნინამდებარე ჯირკვლის კიბო) თავისთავად შეუძლია ვაზოპრესინის პროდუქცია.

ვაზოპრესინის ჭარბი რაოდენობა იწვევს წყლის გაძლი-

ერებულ უკუშენიშნავს თირკმლის არხებში და ორგანიზმში სითხის დაგროვებას. წყლის ბალანსის დარღვევა, თავის მხრივ, იწვევს ალდოსტერონის გაძლიერებულ პროდუქციას, რაც იწვევს ელექტროლიტური ცვლის დარღვევას.

ვაზოპრესინის არასათანადო სეკრეციის სინდრომი უფრო ხშირად უდგინდება ქალებს. დაავადების დასაწყისში მცირდება გამოყოფილი შარდის რაოდენობა, პერიოდულად, შარდის მოცულობა მკვეთრად იზრდება. შემუშების პერიოდულად გამოვლენის გარდა, ავადმყოფებს აწუხებთ თავის ტკივილი, უმადობა, გულისრევა, ღებინება, კუნთების სისუსტე, ძილიანობა ან უძილობა, კუნთების მტკივნეული სპაზმები და მათი უნებლიე მოძრაობა. ეს ჩივილები ძლიერდება სითხის ჭარბი მიღების შემდეგ. სისხლის პლაზმაში Na^{+} -ის დონის შემცირება იწვევს დეზორიენტაციას, გონების დაბინდვას, კრუნჩხვებსა და სხეულის ტემპერატურის კლებას. თუკი Na^{+} -ის დონე 120 მმოლი/ლ-ზე ნაკლებია, შესაძლებელია კომა და სიკვდილიც კი.

ადჰ-ის არასათანადო სეკრეციის დონის დიაგნოსტიკაში გვხვდება:

- სისხლში ვაზოპრესინის დონე;
- სისხლის ოსმოლარობა;
- შარდის ოსმოლარობა;
- შარდში ნატრიუმის დონე.

ალიმენტარული წარმოშობის შემუშება ვითარდება შიმშილობის ან საკვებში ცილის მკვეთრი უკმარისობის, ასევე, იმ დაავადებებისას, რომლებსაც თან სდევს ცილის დაკარგვა განავალთან ერთად (წყლულოვანი კოლიტი, ცელიაკია და სხვ.), ალკოჰოლის ჭარბი მოხმარება. ჩვენს დროში, ამგვარი მდგომარეობების ნახვა შეიძლება იმ პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ ტერმინალური სტადიის ავთვისებიანი სიმსივნეები, განსაკუთრებით, საჭმლის მომნელებელ ტრაქტსა და კუჭში. დაკვირვებით შედგენილი ანამნეზის მონაცემების მიხედვით შეიძლება გავარკვიოთ საკვების მიღების შემზღვევა რელიგიური მოსაზრებებით, ასევე, სხეულის მასის შესამცირებლად, ფიგურის კორექციის მიზნით. ხანგრძლივი დროის განმავლობაში არასათანადო კვება იწვევს ჰიპოპროტეინემიასა და შემუშებას, რომლებიც შეიძლება გაღრმავდეს გულის დაზიანებით, ავითამინოზის, განსაკუთრებით B1-ის ნაკლებობის გამო. ჩვეულებრივ, შემუშება მცირე ზომისაა, ლოკალიზდება უპირატესად წვივებსა და ტერფებზე, ხშირად ვლინდება სახის გასიება. დამახასიათებელია საერთო გამოფიტვა. შემუშებული კანი ცომისებური კონსისტენციის, მშრალია. აღინიშნება პოლიურია, რომელიც განპირობებულია პოლიდიფსიით. შარდის ხვედრითი წონა დაქვეითებულია. სისხლის შრატში ნატრიუმისა და კალიუმის დონე მნიშვნელოვნად არ იცვლება. ალდოსტერონისა და ადჰ-ის სეკრეცია მომატებულია.

შემუშება, რომელიც სამკურნალწამლო პრეპარატების მიღებითაა განპირობებული

სამკურნალწამლო პრეპარატების მიღების შედეგად გამოწვეული შემუშების მექანიზმები განსხვავებულია, მაგრამ, ჩვეულებრივ, წარმოადგენს მათ გვერდით მოვლენას და განპირობებულია Na^{+} -ისა და წყლის შეკავებით, ან კაპილარების გამტარობის ცვლილებებით. უფრო ხშირად, შემუშება ვითარდება შემდეგი პრეპარა-

ტების მიღების შედეგად:

1. არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატები (აასპ):
 - იბუპროფენი;
 - ინდომეტაცინი;
 - ფემაციტინი;
 - ფენილბუტაზონი.
2. ანტიჰიპერტენზიული საშუალებები:
 - პიდაპირი არტერიოლური ვაზოდილატატორები (კლონიდინი, ჰიდრალაზინი, მეთილდოპა);
 - კალციუმის ანტაგონისტები;
 - α -ადრენობლოკატორები.
3. სტეროიდული ჰორმონები:
 - კორტიკოსტეროიდები;
 - ანაბოლური სტეროიდები;
 - ესტროგენები.
4. ციკლოსპორინი.
5. ზრდის ჰორმონის პრეპარატები.
6. იმუნოთერაპიული პრეპარატები:
 - ადამიანის რეკომბინირებული ინტერლეიკინი-2;
 - III კლასის ჰისტოთავსებადობის კომპლექსის მონოკლონური ანტისხეულების პრეპარატები.

სამკურნალწამლო პრეპარატების მიღების შედეგად განვითარებული შემუშება იშვიათადაა გამოხატული, უფრო ხშირად ლოკალიზდება ქვედა კიდურებში. შემუშებით სინდრომს აქვს განსხვავებული პათოგენეზი, სხვადასხვა ჯგუფის პრეპარატების მიღებასთან დაკავშირებით. ზოგიერთი მათგანი პირდაპირ ან ირიბ ნეფროტოქსიკურ გავლენას ახდენს, ტუბულოინტერსტიციალური ნეფრიტის განვითარებით: არანარკოტიკული ანალგეტიკები (ნატრიუმის მეთამიზოლი, ფენაცეტინი, პარაცეტამოლი) და აასპ (ინდომეტაცინი, იბუპროფენი, აცეტილსალიცილის მჟავა). თირკმლის გორგლების დაზიანება, რომელსაც თან სდევს შემუშება, შესაძლებელია ოქროს პრეპარატებისა და ციკლოსპორინის მიღებისას.

შემუშება, რომელიც ინდუცირებულია კალციუმის ანტაგონისტების მიერ, არ უკავშირდება Na^{+} -ისა და სითხის ექსპრესიის დარღვევას. მათი დანიშნისას, შემუშების მექანიზმი განპირობებულია უპირატესად, არტერიოლების დილატაციით, ვენურ ტონუსზე გემოქმედების გარეშე, რაც განაპირობებს სითხის გადინებას ინტერსტიციალურ სივრცეში. ხანდაზმულ პირებში, ასეთ შემთხვევებში, არასწორად შეიძლება მოხდეს გუ-ის დიაგნოსტიკა.

იდიოპათიური შემუშება

ეს სინდრომი, შემუშების ეპიზოდების სახით, გვხვდება ქალებში, რომლებსაც ფსიქო-ემოციური პრობლემები აქვთ. ამგვარი პაციენტებისთვის დამახასიათებელია სხეულის მასის მნიშვნელოვანი მერყეობა (1-2 კგ.) დღე-ღამეში, განსაკუთრებით, რამდენიმე საათის განმავლობაში ვერტიკალურ მდგომარეობაში ყოფნის შემდეგ. სხეულის მასის ამგვარ ცვლილებებს უკავშირებენ მომატებულ კაპილარულ გამტარობას, რომლის დონეც შეიძლება მერყეობდეს. ვერტიკალურ მდგომარეობაში ხდება პლაზმის გადასვლა ინტერსტიციალურ სივრცეში, რაც, თავის მხრივ, იწვევს მძმ-ის შემცირებასა და შედეგად ელექტროლიტებისა და წყლის შე-

კავებას. ის ფაქტი, რომ ეს სინდრომი უვითარდება უპირატესად ქალებს და მკვეთრად ვლინდება განსაკუთრებით პრემენსტრუალურ პერიოდში, მეტყველებს მასზე, რომ სისხლძარღვების გამტარობა იზრდება ჰორმონების გავლენის შედეგად [19].

ადგილობრივი შეშუპება

ლოკალიზებული შეშუპება ვითარდება წყალ-ელექტროლიტური ცვლის საერთო დარღვევის არასებობის პირობებში, და უკავშირდება ჰემო- და ლიმფოდინამიკის, კაპილარული გამავლობისა და მეტაბოლიზმის ადგილობრივ დარღვევებს [21].

ძირითადი ფაქტორები, რომლებიც წყლის ადგილობრივი ბალანსის დარღვევას იწვევს, არის:

- 1) კაპილარებში ჰიდროსტატიკური წნევის მატება;
- 2) სისხლის პლაზმის ონკოტური წნევის დაქვეითება;
- 3) ინერსტიციალური სითხის ონკოტური წნევის მატება;
- 4) ქსოვილოვანი მექანიკური წნევის დაქვეითება;
- 5) კაპილარების გამავლობის მატება;
- 6) ლიმფის გადინების დარღვევა.

იმის გათვალისწინებით, ზემოთ ჩამოთვლილი ფაქტორებიდან რომელია წამყვანი პათოგენეზში, გამოყოფენ მექანიკურ (შეგუბებით), ჰიპოონკოტურ, მემბრანოგენულ და ლიმფურ შეშუპებას.

ადგილობრივი შეშუპების ცნობა შეიძლება კიდურის ან სხეულის ნაწილის მოცულობის გაზრდით, კანის და კანქვეშა უჯრედის ადგილობრივი გაჭირვლებით, მისი ელასტიკურობის შემცირებით. ანთებითი გართულებების არასებობისას, შეშუპებული კანი ფერმკრთალი ან ციანოზური, ზნოლის შემდეგ რჩება ორმო. მკვეთრად გამოხატული შეშუპებისას, კანზე შეიძლება განვითარდეს ნახეთქები, რომლებიდანაც ხდება სითხის გადმოსვლა.

ქრონიკული ვენური უკმარისობა (ქვე) ვითარდება ქვედა კიდურების ვარიკოზული ან პოსტთრომბოფლემოზური დაავადების შედეგად. მრავალი კლინიკური სიმპტომის მსგავსების მიუხედავად, ამ დაავადებების დროს შეშუპებითი სინდრომის გამოვლენის თავისებურებები განსხვავდება.

ვარიკოზული დაავადების აუცილებელი სიმპტომია ზედაპირული ვენების კვანძოვანი ცვლილებები, რომლებიც, ხშირად ორმხრივია. როგორც წესი, შეშუპება ვითარდება ვენების პირველი ვარიკოზული ცვლილებების გაჩენიდან რამდენიმე წლის შემდეგ. ჩვეულებრივ, შეშუპება ლოკალიზდება კოჭის ზონასა და წვივის ქვედა მესამედში. ვითარდება დღის მეორე ნახევარში, უფრო მეტად საღამოს, აქვს გარდამავალი ხასიათი, ანუ მთლიანად ქრება კიდურის ვერტიკალურ მდგომარეობაში გადატანისა და ღამის დასვენების შემდეგ.

ღრმა ვენების მწვავე თრომბოზისთვის, შეშუპების გარდა, დამახასიათებელია დაზიანებული ვენის ტკივილი და მტკივნეულობა პალპაციისას. დაზიანებული კიდური შეიძლება მოცულობაში იყოს გაზრდილი. თრომბით მსხვილი ვენების დაზიანების შემთხვევაში (მუხლქვეშა, ზედაპირული, თეძოს საერთო), ჩვეულებრივ, ნახულობენ ზედაპირული ვენური სურათის გაძლიერებას. დღესდღეისობით, ვენების ობსტრუქციის გამოსავლენად იყენებენ უპირატესად არაინვაზიურ მეთოდებს. პროქსიმალური ვენების თრომბოზის გამოვლენის მგრძობიარე მეთოდს წარმოადგენს დოპლერული

ულტრაბგერითი კვლევა. განვითარების ადრეულ სტადიაზე თრომბოზის დიაგნოსტიკისთვის შესაძლებელია ვენების სკანირება იმოტოპით მონიშნული ფიბრინოგენის გამოყენებით 125I [14].

შეშუპება წარმოადგენს პოსტთრომბოფლემოზური დაავადების ძირითად სიმპტომს. ჩვეულებრივ, შეშუპება, რომელიც განვითარდა მწვავე ვენური თრომბოზის დროს, დიდწილად ან მცირედ ნარჩუნდება განუსაზღვრელად ხანგრძლივად. რამდენიმე წლის შემდეგ ვითარდება ზედაპირული ვენების ვარიკოზული ტრანსფორმაცია, რომელსაც მეორადს უწოდებენ. პოსტთრომბოფლემოზური დაავადების დროს შეშუპება მუდმივია. ხშირად, მოიცავს არა მხოლოდ წვივს, არამედ თეძოსაც. ამასთან, შეიძლება აღინიშნოს კიდურის დღე-ღამური მერყეობა - შეშუპების ზრდა საღამოსკენ და მოცულობის შემცირება - დასვენების შემდეგ.

დამატებით კრიტერიუმს, რომელიც განასხვავებს ქვე-ის დროს შეშუპებით სინდრომს, წარმოადგენს ზედაპირული ქსოვილების ტროფიკული დარღვევები (ჰიპერპიგმენტაცია, ჰიპერკერატოზი, ტროფიკული წყლული), რომლებიც არ ვითარდება მწვავე ვენური თრომბოზის დროს.

ლიმფური შეშუპება (ლიმფოსტაზი, გასპილოვნება) ხშირად გვხვდება ქალებში (შემთხვევათა 80-90%-ში). მსგავსი ავადმყოფები, მრავალი წლის განმავლობაში, უშედეგოდ ცდილობენ მოიშორონ შეშუპება, იყენებენ რა შარდმდენი და გულის პრეპარატების ყველა შესაძლო კომბინაციას. შეშუპება შეიძლება იყოს თანდაყოლილი (პირველადი ლიმფედემა), რომელიც ვითარდება ქვედა კიდურების ლიმფური არხების თანდაყოლილი დეფექტის შედეგად და მეორადი (შექენილი), რომელიც ვითარდება მათი ანთების დროს.

ლიმფური შეშუპება, ჩვეულებრივ, მკვირვია და ზეწოლის შემდეგ ტოვებს ორმოებს. იგი მტკივნეულია, მიდრეკილია პროგრესირებისკენ და თან ახლავს ქრონიკული ვენური შეგუბების სიმპტომები. კანი გასქელებულია („ლორის ტყავი“ ან „ფორთოხლის კანი“). პირველადი არაანთებითი ლიმფური შეშუპება პირველად ვლინდება ბავშვთა, მოზარდობის ან ახალგაზრდა ასაკში (35 წლამდე). პირველ რიგში, ზიანდება მხოლოდ ერთი კიდური, აღინიშნება შეშუპების გარდამავალი ხასიათი, რომელიც ვლინდება დღის მეორე ნახევარში, ტერფსა და წვივში. უფრო მოგვიანებით, აღინიშნება ორივე ფეხის შეშუპება. ზოგიერთ შემთხვევაში, დაავადების სიმპტომები ქრება რამდენიმე კვირის ან თვის განმავლობაში. შემდეგ, უფრო გვიან სტადიებზე, შეშუპება მუდმივი ხდება და შეიძლება მოიცავს მთლიანი კიდური. დათვალაიერება და პალპაცია გვიჩვენებს მკვეთრად გამოხატულ საზღვარს შეშუპებულ და არაშეშუპებულ ნაწილებს შორის. დამახასიათებელია ტერფის ბალიშისებური შეშუპება. პირველადი ლიმფედემისას, ვენების ვარიკოზული გაგანიერება იშვიათად გვხვდება. ხანდახან ზიანდება არა მხოლოდ ქვედა, არამედ ზედა კიდურებიც.

ობსტრუქციული ლიმფური შეშუპება ქალებში 9-ჯერ უფრო ხშირად ვითარდება მამაკაცებთან შედარებით. ლიმფური არხების ობსტრუქცია შეიძლება განვითარდეს ქირურგიული ჩარევის შედეგად, ლიმფური კვანძების რადიაციული ან სიმსივნური დაზიანების შემდეგ ნაწიბურების შედეგად. ობსტრუქციული ლიმფური შეშუ-

პება, რომელიც ვითარდება სიმსივნური პროცესის შედეგად, ჩვეულებრივ, ვლინდება 40 წლის შემდეგ, სქესის მიუხედავად და როგორც წესი, განპირობებულია მენჯის ორგანოების სიმსივნით ან ლიმფომით. ლიმფური კვანძები, ჩვეულებრივ, ვლინდება ფიზიკალური შემოწმების ან მენჯის ორგანოების კომპიუტერული ტომოგრაფიის დროს. ქალებში შესაძლებელია ზედა კიდურების ლიმფური შეშუპება, რომლებმაც გადაიტანეს სარძევე ჯირკვლის კიბოს რადიკალური ოპერაცია. მეორადი (ანთებითი) ლიმფური შეშუპება, რომელიც ვლინდება ყველა ასაკობრივი ჯგუფის პაციენტებში, უფრო ხშირად წარმოადგენს არაერთგზის გადატანილი ერთირიპელას ანთებითი პროცესების შედეგს. პათოგენური ბაქტერიების ჭიშკარს წარმოადგენს თითებს შორის კანში არსებული ნახეთქები. ამასთან, შეშუპება, როგორც წესი, ჩნდება მხოლოდ მეორე ან მესამე მწვავე ეპიზოდის შემდეგ და ერთხელ განვითარებული შეიძლება მუდმივად შენარჩუნდეს. ვინაიდან ერთირიპელას ანთება ხშირად ვითარდება ქვე-ის მქონე პაციენტებში, პოსტინფექციური გენეზის მეორადი ლიმფედემის დროს, შეიძლება გამოვლინდეს ვენური სისტემის პათოლოგიის შესამჩნევი ნიშნები - ვენების ვარიკოზული გაგანიერება, კანის და კანქვეშა უჯრედისის ტროფიკული დარღვევები.

შეშუპება, რომელიც ვითარდება ძვალ-კუნთოვანი სისტემის დაზიანების დროს. შეშუპების, რომელიც გამოწვეულია ძვალ-კუნთოვანი სისტემის დაზიანების დროს, უფრო ხშირ მიზეზებს მიეკუთვნება ართრიტი, ბეიკერის კისტა, წვივის კუნთების გახევა და რეფლექტორული სიმპატიკური დისტროფია (შეშუპების ფორმირების გაძლიერება ტრავმის შემდეგ). ძირითადი ჩივილებია ტკივილი და მტკივნეულობა პალპაციისას. შეშუპება პრაქტიკულად ყოფილთვის ლოკალურია, მოიცავს დაზიანებული სახსრის არეს და ვითარდება დაავადების მწვავე პერიოდში, თან ერთვის რა ტკივილის სინდრომსა და მოძრაობის შეზღუდვას. მკურნალობის კურსის შედეგ, შეშუპება ქრება, თუმცა, ხანგრძლივი მიმდინარეობისა და ხშირი გართულებებისას, გარშემო მყოფი ქსოვილების დეფორმაცია („ფსევდოშეშუპება“) შეიძლება მუდმივი გახდეს.

მუხლქვეშა კისტამ შეიძლება გამოიწვიოს ქვედა კიდურის დისტალური უბნების შეშუპება, მუხლქვეშა ვენაზე მუხლქვეშა ორმოში ან წვივის კუნთის თავზე თიაქრის მსგავსი ფორმით ზეწოლის შედეგად. ორივე შემთხვევაში, ვენური ობსტრუქციის კლინიკური სურათია, რომელსაც თან სდევს ტკივილი და მტკივნეულობა, მუხლქვეშა არესა და წვივის ზედა მხარეზე პალპაციისას. მუხლქვეშა კისტის გამოვლენის მეთოდს წარმოადგენს უბკ.

ქრონიკული არტერიული უკმარისობა. ქვედა კიდურე-

ბის არტერიული სისხლმომარაგების დარღვევას შეიძლება მხოლოდ კრიტიკული იშემიის დროს ახლდეს თან შეშუპება, ანუ დაავადების ტერმინალურ სტადიაზე. შეშუპებას აქვს სუბფასციალური ხასიათი, ეხება რა წვივის მხოლოდ კუნთოვან მასას. პაციენტების დიდი უმრავლესობა მამაკაცია, ანამნეზში ქრონიკული არტერიული უკმარისობის ხანგრძლივი ისტორიით (ხანგამოშვებითი კოჭლობა, ღამით იშემიური ტკივილი და ა.შ.). გასინჯვისას, ყურადღებას აქცევენ კანის საფარის ფერმკრთალობასა და გაციებას, დაზიანებულ არეში თმოვანი საფარის ნაკლებ გამოხატულებას, მაგისტრალური არტერიების (ტიბიალური, მუხლქვეშა, თედოს) პულსაციის არარსებობას ან მკვეთრ დაქვეითებას.

იდიოპათიური ორთოსტატიკული შეშუპება წარმოადგენს შეშუპებითი სინდრომის ერთ-ერთ უიშვიათეს, მაგრამ დიაგნოსტიკისთვის ყველაზე რთულ ფორმას. გვხვდება მხოლოდ ახალგაზრდა (20-30 წლის) ქალებში და ვითარდება ვერტიკალურ მდგომარეობაში, წვივის დისტალურ ნაწილებში. გადის ღამით, გაძლიერებული დიურეზის შედეგად, რომელიც განპირობებულია სხეულის ჰორიზონტალური მდგომარეობით. ხშირად, ამგვარ შემთხვევებში, არასწორად სვამენ ქვე-ის დიაგნოზს. თუმცა, ფიზიკალური და ინსტრუმენტული კვლევების შემდეგ, ამგვარ პაციენტებში ვერ ნახულობენ ვენური ან ლიმფური სისტემის რაიმე პათოლოგიას. გამოთქმულია მოსაზრება, რომ ამგვარი შეშუპების შესაძლო მიზეზს შეიძლება წარმოადგენდეს კაპილარული გამავლობის დაზიანება, ჰორმონალური ფონის მერყეობის შედეგად. ადამიანებს, რომლებიც თავშეუკავებლად ეტანებიან მარილიან კერძებს, ხშირად უვითარდებათ შეშუპება.

ცხიმოვანი შეშუპება (ლიპედემა). მოცემული ტერმინით აღნიშნავენ კანქვეშა ცხიმოვანი უჯრედისის მოცულობის სიმეტრიულ ზრდას მხოლოდ წვივებზე, რაც იწვევს კიდურის მოცემული სეგმენტს საკმაოდ დამახასიათებელ კონტურებს, მიუხედავად იმისა, რომ თედოსა და ტერფის მოცულობა და ზომა უცვლელი რჩება.

შეშუპებული უბანი რბილია, ზეწოლისას ჩნდება ორმო, არ არის ქვე-ის სიმპტომები. ამასთან, ამ მდგომარეობისთვის შეშუპების წოდება არ შეიძლება, მიუხედავად იმისა, რომ ავადმყოფები სწორედ ასე ახდენენ თავიანთი ჩივილის ფორმულირებას. ამგვარ პაციენტებში წვივის პალპაცია ძალიან ხშირად მტკივნეულ შეგრძნებებს იწვევს.

მოცემული მდგომარეობის ეთიოლოგია უცნობია და უფრო სავარაუდოა, რომ უნდა ვისაუბროთ კანქვეშა უჯრედისის მემკვიდრეობით დეფექტზე. ამგვარ მოსაზრებებს საფუძვლად უდევს ის, რომ ლიპედემა ვლინდება მხოლოდ ქალებში. მსგავსი სურათის ნახვა შეიძლება მათ ნათესავებში.

AGA-ის კლინიკური პრაქტიკის გაიდლაინები ფუნქციონალური დიარეისა და უპირატესად დიარეით მიმდინარე გაღიზიანებული ნაწლავის სინდრომის ლაბორატორიული შემოწმებისთვის ზრდასრულებში (IBS-D)

ვოლტერ სმოლი [1, 2], კორინა ფალკ-იტერი [3, 4], ალონსო კარასკო-ლაბრა [5, 6], საჩინ ვანი [7], ლიუბოვ ლიტვინი [8], ინგვე ფალკ-იტერი [3, 4]

[1] მედიცინის დეპარტამენტი, გასტროენტეროლოგიის განყოფილება, ვანდერბილტის უნივერსიტეტის მედიცინის სკოლა, ნეშვილი, ტენესი; [2] ტენესის ველის ვეტერანთა საქმეთა ჯანდაცვის სისტემა, ნეშვილი, ტენესი; [3] მედიცინისა და გასტროენტეროლოგიის დეპარტამენტები, ქეისი დასავლეთის რეზერვის უნივერსიტეტი, კლივლენდი, ოჰაიო; [4] ჩრდილო-აღმოსავლეთ ოჰაიოს ვეტერანთა საქმეთა ჯანდაცვის სისტემა, კლივლენდი, ოჰაიო; [5] სტომატოლოგიის დეპარტამენტი, ჩილეს უნივერსიტეტი, სანტიაგო, ჩილე; [6] ამერიკის სტომატოლოგთა ასოციაციის მტკიცებულებებზე დაფუძნებული სტომატოლოგიის ცენტრი, ჩიკაგო, ილინოისი; [7] კოლორადოს უნივერსიტეტის ანშუსის სამედიცინო კამპუსი, აურორა, კოლორადო; და [8] ჯანდაცვის კვლევის მეთოდების, მტკიცებულებათა და გავლენის დეპარტამენტი, მაკმასტერის უნივერსიტეტი, ჰამილტონი, ონტარიო, კანადა

Walter Smalley, Corinna Falck-Ytter, Alonso Carrasco-Labra, Sachin Wani, Lyubov Lytvyn, Yngve Falck-Ytter

მოცემული დოკუმენტი წარმოადგენს ამერიკის გასტროენტეროლოგთა ასოციაციის (AGA) ოფიციალურ რეკომენდაციას ფუნქციური დიარეისა და უპირატესად დიარეით მიმდინარე გაღიზიანებული ნაწლავის სინდრომის (IBS-D) ლაბორატორიული შეფასებისთვის ზრდასრულებში. გაიდლაინი შემუშავდა AGA-ის კლინიკური პრაქტიკის გაიდლაინთა კომიტეტის მიერ და დამტკიცდა AGA-ის მმართველი საბჭოს მიერ. მოცემულ გაიდლაინს ვადა გაუვა 5 წელიწადში.

მოცემული გაიდლაინი ფოკუსირდება კლინიკოსების დახმარებაზე, რათა მათ შეძლონ შესაბამისი ლაბორატორიული ტესტების შერჩევა, რომ გამორიცხონ სხვა დიაგნოზები მაშინ, როდესაც საეჭვოა ფუნქციური დიარეა ან IBS-D. ეს გაიდლაინი გამოიყენება იმუნოკომპეტენტური პაციენტის შესაფასებლად, რომელსაც „წყალწყალა“ დიარეა აქვს, მინიმუმ, 4 კვირის განმავლობაში. იგი გამორიცხავს სისხლიანი დიარეის, მალაბსორბციის ნიშნების მქონე დიარეას, ისეთი საგანგაშო ნიშნების მქონე პაციენტებს, როგორებიცაა წონაში კლება, ანემია და ჰიპოალბუმინემია, პაციენტებს, რომლებსაც ოჯახურ ანამნეზში აქვთ ნაწლავის ანთებითი დაავადება (IBD), მსხვილი ნაწლავის სიმსივნე, ან ცელიაკია; და მათ, ვისაც ანამნეზში აქვთ იმ რეგიონებში მოგზაურობა, სადაც აღიარებულია, რომ არის დიარეასთან კავშირში მყოფი სპეციფიკური პათოგენები.

ეს გაიდლაინი შემუშავდა იმ პროცესის გამოყენებით, რომელიც სხვაგანაა აღწერილი [1]. მოკლედ რომ ვთქვათ, AGA ინსტიტუტის პროცესი კლინიკური პრაქტიკის გაიდლაინების შემუშავებისთვის იყენებს GRADE (რეკომენდაციების შეფასების, შემუშავებისა და გამოკვლევის დახარისხება) მეთოდოლოგიას [2] და საუკეთესო პრაქტიკებს, როგორც ეს აღწერილია მედიცინის ინსტიტუტის მიერ [3]. GRADE მეთოდოლოგია გამოყენებული იყო გაიდლაინის მიმოხილვის ნაწილისა და თანდართული ტექნიკური მიმოხილვის

ვის მომზადებაში [4]. ამ გაიდლაინის ოპტიმალური გაცემა მოხდება ტექნიკური მიმოხილვის შესაბამისი ნაწილების წაკითხვის შემდეგ. გაიდლაინის პანელი და ტექნიკური მიმოხილვის ავტორები პირისპირ შეხვდნენ 2017 წლის 8 სექტემბერს, რათა განეხილათ მტკიცებულების ხარისხი (ცხრილები 1 და 2) და გაეთვალისწინებინათ სხვა ფაქტორები, რომლებიც ეხებოდა რეკომენდაციების რისკ-სარგებლის შეფასებას. გაიდლაინის პანელი მოიცავდა AGA-ის კლინიკური პრაქტიკის გაიდლაინების კომიტეტის (WS, SW, YFY) 2 წევრს, GRADE-ის მეთოდოლოგს (AC-L), და პირვე-

რეკომენდაცია 1: ქრონიკული დიარეის მქონე პაციენტებში, AGA გვთავაზობს ფეკალური კაპროტექტინის ან ფეკალური ლაქტოფერინის გამოყენებას, IBD-ის სკრინინგისთვის. პირობითი რეკომენდაცია; დაბალი ხარისხის მტკიცებულება. კომენტარი: ფეკალური კაპროტექტინის ზღვრული მაჩვენებელი 50 მგ/გრ რეკომენდებულია IBD-ის სენსიტიურობის ოპტიმიზირებისთვის. ფეკალური ლაქტოფერინის ზღვრული მაჩვენებლები 4.0-7.25 მგ/გრ-ის დიაპაზონში, რეკომენდებულია მგრძობელობის ოპტიმიზირებისთვის.
სტატიაში გამოყენებული აბრევიატურები: AGA, ამერიკის გასტროენტეროლოგთა ასოციაცია; CI, სარწმუნოების ინტერვალი; CRP, C-რეაქტიული ცილა; ESR, ერითროციტების დაღეჟვის სიჩქარე; GRADE, რეკომენდაციების შეფასების, შემუშავებისა და გამოკვლევის დახარისხება; IBD, ნაწლავის ანთებითი დაავადება; IBS-D, უპირატესად დიარეით მიმდინარე გაღიზიანებული ნაწლავის სინდრომი.

ცხრილი 1. შეფასების, შემუშავებისა და ხარისხის განმარტებისა და მტკიცებულების სიზუსტის განმარტების რეკომენდაციათა კლასიფიკაცია	
ხარისხის დონე	განმარტება
მაღალი	დარწმუნებულები ვართ, რომ რეალური ეფექტი ახლოსაა მოცემულ სავარაუდო ეფექტთან.
საშუალო	ჩვენ საშუალოდ ვართ დარწმუნებულნი მოცემულ სავარაუდო ეფექტში. სავარაუდოდ, რეალური ეფექტი ახლოსაა მოცემულ სავარაუდო ეფექტთან, მაგრამ არსებობს ალბათობა, რომ იგი არსებითად განსხვავდება.
დაბალი	ჩვენი დამაჯერებლობა ამ სავარაუდო ეფექტის შესახებ შეზღუდულია. რეალური ეფექტი შეიძლება მნიშვნელოვნად განსხვავდებოდეს მოცემული სავარაუდო ეფექტისგან.
ძალიან დაბალი	გვაქვს ძალიან მცირე დამაჯერებლობა ამ სავარაუდო ეფექტის შესახებ. რეალური ეფექტი, სავარაუდოდ, არსებითად განსხვავდება მოცემული სავარაუდო ეფექტისგან.
საინფორმაციო გარღვევა	ხელმისაწვდომი მტკიცებულება არასაკმარისია რეალური ეფექტის განსაზღვრად.

ლადი ჯანდაცვის ექიმს (CFY). შედეგად, გაიდლაინის პანელის წევრებმა მოახდინეს რეკომენდაციების ფორმულირება, კონსენსუსის მიღწევის გზით. მიუხედავად იმისა, რომ მტკიცებულების ხარისხი წარმოადგენდა საკვანძო ფაქტორს, თითოეული რეკომენდაციის ძალის განსაზღვრისას (ცხრილი 2), ასევე, პანელმა გაითვალისწინა ბალანსი ინტერვენციების სარგებლისა და რისკის, პაციენტის ღირებულებების და პრეფერენციების და რესურსების უტილიზაციის ბალანსის გამოყენებით. ამ გაიდლაინისა და მისი თანმხლები ტექნიკური მიმოხილვის შემუშავება მთლიანად დაფინანსდა AGA ინსტიტუტის მიერ, რაიმე გარე დაფინანსების გარეშე, კალპროტექტინი და ფეკალური ლაქტოფერინი შემოთავაზებულია როგორც ანთებითი მდგომარეობების

მარკერები, როგორცაა, მაგალითად, IBD. ჩატარებულია რამდენიმე კვლევა, რომლებიც იყენებენ ფეკალურ კალპროტექტინს, განსხვავებული ზღვრული მაჩვენებლებით, რათა მოხდეს IBD-ის მქონე პირების იდენტიფიცირება. ხელმისაწვდომი მონაცემების მიმოხილვის საფუძველზე, ჩანს, რომ ფეკალური კალპროტექტინი, ზღვრული მაჩვენებლით 50 მგ/გრ, წარმოადგენს ოპტიმალურ შესრულებას. იმ კვლევებს შორის, რომლებიც ამ ზღვრულ მაჩვენებელს იყენებენ, IBD-ის ჯამური მგრძობელობა იყო 0.81 (95% სარწმუნოების ინტერვალი [CI], 0.75-0.86), ხოლო ჯამური სპეციფიკურობა - 0.87 (95% CI, 0.78-0.92). მიკრობომებისა და სტატისტიკური უზუსტობის რისკი გავლენას ახდენს იმაზე, რომ ფეკალური კალპროტექტინის მხარდამჭერი მტკიცებულება დაბალი ხარისხისაა. უფრო მაღალი ზღვრული მაჩვენებლის (100-164 მგ/გრ) გამოყენება უკავშირდება მკვეთრად დაქვეითებულ მგრძობელობას, სპეციფიკურობის მნიშვნელოვანი ზრდის გარეშე. ამგვარად, ფეკალური ლაქტოფერინი შესწავლილი იქნა, როგორც IBD-ის მარკერი. ხელმისაწვდომი კვლევების მონაცემების უტილიზირებით, სადაც გამოყენებულია ზღვრული მაჩვენებელი 4.0-დან 7.25 მგ/გრ-მდე, IBD-ის ჯამური მგრძობელობა იყო 0.79 (95% CI, 0.73-0.84) და ჯამური სპეციფიკურობა იყო 0.93 (95% CI, 0.63-0.99). მიკრობომების რისკი, მნიშვნელოვანი ჰეტეროგენულობა და სტატისტიკური უზუსტობა გავლენას ახდენდნენ იმის განსაზღვრაზე, რომ ფეკალური ლაქტოფერინის გამოყენების მხარდამჭერი მტკიცებულება დაბალი ხარისხის იყო. ამ ტესტების გამოყენების მხარდამჭერი მტკიცებულების დაბალი ხარისხი შედეგადა იმის მცირე ალბათობისგან, რომ დადებითი ტესტი საფუძველს ჩაუყრის შემდგომ დამადასტურებელ შეფასებას, რაც მიკვირვებს IBD-ის დიაგნოზის უფრო ადრეულ დადგენას, რაც დარდება 10%-იან ალბათობას, რომ პირები, რომლებსაც არ აქვთ IBD, შეიძლება დაექვემდებარონ შემდგომ დამა-

რეკომენდაცია 2: ქრონიკული დიარეის მქონე პაციენტებში, AGA გვთავაზობს ერთოციტების დალევის სინქარის ან C-რეაქტიული ცილის ტესტირებას, IBD-ის სკრინინგისთვის. პირობითი რეკომენდაცია: დაბალი ხარისხის მტკიცებულება.

ცხრილი 2. რეკომენდაციის ძალის შეფასების, შემუშავებისა და გამოკვლევის დახარისხების განმარტებები და ინტერპრეტაციის გზამკვლევი			
რეკომენდაციის ძალა	ციტატა გაიდლაინიდან	პაციენტისთვის	კლინიკოსისთვის
ძლიერი	„AGA იძლევა რეკომენდაციას.“	მოცემულ სიტუაციაში, პირთა უმრავლესობას სურვილი ექნებოდა, მათთვის მიეცათ რეკომენდაცია კურსის ჩატარებაზე და მხოლოდ მცირე ნაწილს - არა.	პირთა უმრავლესობამ უნდა მიიღოს რეკომენდებული სამოქმედო კურსი. არაა საჭირო ფორმალური საშუალებები, გადაწყვეტილების მისაღებად, რათა მოხდეს პირთა დარწმუნება, მიიღონ გადაწყვეტილება, რომელიც ისედაც შესაბამეა მათ ღირებულებებსა და პრეფერენციებს.
პირობითი	„AGA გვთავაზობს.“	მოცემულ სიტუაციაში, პირთა უმრავლესობას სურვილი ექნებოდა, მათთვის მიეცათ რეკომენდაცია კურსის ჩატარებაზე, მაგრამ ბევრ მათგანს - არა.	სხვადასხვა პაციენტისთვის შესაბამისი სხვადასხვა ვარიანტი იქნება. გადაწყვეტილების დახმარებები შეიძლება სასარგებლო იყოს, რათა მოხდეს იმ გადაწყვეტილების მიღება, რომელიც შესაბამეა მათ ღირებულებებსა და პრეფერენციებს. კლინიკოსებს ამგვარ პაციენტებთან შეიძლება დასჭირდეთ მეტი დრო, როდესაც მუშაობენ გადაწყვეტილების მიღებაზე.
არა არის რეკომენდაცია	„AGA არ იძლევა რაიმე რეკომენდაციას.“		სავარაუდო ეფექტის სარწმუნოება იმდენად დაბალია, რომ ნებისმიერი სავარაუდო ეფექტი მხოლოდ თეორიულია ამ მომენტისთვის.

დასტურებელ ტესტირებას.

როგორც ერთობლივად დასტურებული სინქარე (ESR), ისე C-რეაქტიული ცილა (CRP) ტესტირებული იყო დიარეის მქონე პოპულაციებში, რათა მომხდარიყო IBD-ის მქონე პაციენტების განსაზღვრა. კვლევებში, რომლებიც იყენებდნენ CRP-ის ზღვრულ დონეს 5–6 მგ/ლ, ჯამური მგრძობელობა იყო 0.73 (95% CI, 0.64–0.80), ხოლო ჯამური სპეციფიკურობა იყო 0.78 (95% CI, 0.58–0.91). მსგავსი დიზაინის მქონე კვლევები, რომლებიც იყენებდნენ ESR-ის ზღვრულ მაჩვენებლებს 10–15 მმ/სთ, უფრო დაბალ შედეგებს აჩვენებდნენ IBD-ის დიაგნოსტიკის სიზუსტესთან მიმართებაში.

მაშინ, როცა არსებობს ცოტა დაწესებულება, სადაც ESR მიიჩნევა IBD-ის სათანადო სასკრინინგო ტესტად, არსებობს ზოგიერთი დაწესებულება, სადაც CRP გამოიყენება, როგორც რაციონალური ვარიანტი. მაგალითად, თუკი ფეკალური ლაქტოფერინის ან კალპროტექტინის ტესტირება არაა ხელმისაწვდომი, ან არ ანაზღაურდება დაზღვევის მიერ, CRP-ის გამოყენება გონივრულად შეიძლება ჩაითვალოს IBD-ის სკრინინგისთვის.

რეკომენდაცია 3: ქრონიკული დიარეის მქონე პაციენტებში, AGA იძლევა რეკომენდაციას, მოხდეს Giardia-ზე ტესტირება. ძლიერი რეკომენდაცია: მაღალი ხარისხის მტკიცებულება.
კომენტარები: რეკომენდებულია Giardia-ის ანტიგენის ტესტი ან ჯაჭვური პოლიმერაზის რეაქცია Giardia-სთვის.

შეერთებულ შტატებში Giardia წარმოადგენს თხიერი დიარეის ძირითად გამომწვევს, რომლის მკურნალობაც უპრობლემოდ შეიძლება. Giardia-ის თანამედროვე სადიაგნოსტიკო ტესტებს შესანიშნავი მახასიათებლები აქვს, მრავალი კვლევა ახდენს მათი >95%-იანი მგრძობელობისა და სპეციფიკურობის დემონსტრირებას. საუკეთესო ხელმისაწვდომი ტესტებია Giardia-ის ანტიგენები აღმოჩენა, ან ჯაჭვური პოლიმერაზული რეაქცია, Giardia-ს მცირე ქვეერთეულის რიბოსომული რნმ-ის აღმოსაჩენად. ვინაიდან მკურნალობა სწორხაზოვანია, არსებობს მცირე რისკი ამ ტესტების გამოყენებაში, ქრონიკული თხიერი დიარეის შესაფასებლად. მაღალი რისკის უბნებში მოგზაურობის ან ემიგრაციის არ არსებობის პირობებში, განავლის კვერცხებსა და პარაზიტებზე რუტინული ტესტირების პრაქტიკა ნაკლებად სავარაუდოდ გამოავლენს თხიერი დიარეის მნიშვნელოვან მიზეზებს. იმ პირებში, რომლებიც მაღალი რისკის უბნებში იმყოფებოდნენ, დიარეის ტესტირებისა და მკურნალობის სახელმძღვანელო პრინციპები მომდინარეობს რამდენიმე წყაროდან [5, 6].

ცელიაკია წარმოადგენს ქრონიკული დიარეისა და სხვა მანიფესტაციების მნიშვნელოვან მიზეზს. ქრონიკული დიარეის მქონე პაციენტებში, რომლებსაც არ აქვთ IgA-ის დეფიციტი, შრატის IgA-ის ქსოვილის ტრანსგლუტა-

რეკომენდაცია 4: ქრონიკული დიარეის მქონე პაციენტებში, რომლებსაც ანამნეზში არ აქვთ მოგზაურობა ან ბოლოდროინდელი იმიგრაცია მაღალი რისკის უბნიდან, AGA გვთავაზობს მოხდეს ტესტირება კვერცხებსა და პარაზიტებზე (გარდა Giardia-ისა). პირობითი რეკომენდაცია: დაბალი ხარისხის მტკიცებულება.

რეკომენდაცია 5: ქრონიკული დიარეის მქონე პაციენტებში, AGA იძლევა რეკომენდაციას ცელიაკიის დიაგნოსტიკაზე, IgA ქსოვილის ტრანსგლუტამინაზით და მორე ტესტირებაზე, რათა მოხდეს ცელიაკიის აღმოჩენა, IgA-ის უკმარისობის პირობებში. ძლიერი რეკომენდაცია: საშუალო ხარისხის მტკიცებულება.
კომენტარები: ტესტირების ვარიანტები IgA-ის დეფიციტის მქონე პაციენტებში მოიცავს IgG ქსოვილის ტრანსგლუტამინაზას და IgG-ის ან IgA-ის დემინირებულ გლიადინის პეპტიდებზე.

მინაზას (tTG) გამოყენება მაღალეფექტურ სტრატეგიას წარმოადგენს ცელიაკიის განსაზღვრისთვის. ამ პაციენტებში, შრატის IgA-tTG-ის მგრძობელობა, ზღვრული მაჩვენებლის 7–15 AU/მლ დიაპაზონით, ტიპურად, >90%-ია, ხოლო სპეციფიკურობა მცირედ მაღალია. დადებითი ტესტი გარანტიას იძლევა თორმეტგოჯას ბიოფსიის დადასტურებაზე [7].

ვინაიდან IgA-ის დეფიციტმა შეიძლება გამოიწვიოს ცრუ ნეგატიური შედეგი, არსებობს 2 სტრატეგია, რათა მოხდეს უარყოფითი IgA-tTG-ის მქონეთა ტესტირება. თუ IgA-ის რაოდენობრივი დონე ნორმაში, ადასტურებს უარყოფითი IgG-tTG-ის სიზუსტეს. IgG-tTG-ის ან IgG დემინირებული გლიადინის პეპტიდების ტესტირების გამოყენება შეიძლება მოვიხაროთ IgA-დეფიციტურ პაციენტებში, ან სანყის სტრატეგიასთან კომბინაციაში, როდესაც IgA-ის დონეები არაა ხელმისაწვდომი. ზრდასრულებში, უნდა გამოვიყენოთ წვრილი ნაწლავის ბიოფსია, რათა დადასტურდეს ცელიაკიის დიაგნოზი, პაციენტისთვის მკაცრი გლუტენისგან თავისუფალი დიეტის დანიშვნა [7].

რეკომენდაცია 6: ქრონიკული დიარეის მქონე პაციენტებში, AGA გვთავაზობს ნაღვლის მჟავით გამოწვეულ დიარეაზე ტესტირებას. პირობითი რეკომენდაცია: დაბალი ხარისხის მტკიცებულება.
კომენტარები: კომერციულ ანალიზებზე დაბალი ხელმისაწვდომობის მქონე დაწესებულებაში, შეიძლება მოვიხაროთ ნაღვლის მჟავას შემბოჭველის ემპირიული კვლევა.

ნაღვლის მჟავით გამოწვეული დიარეა შეიძლება განპირობებული იყოს ნაღვლის მჟავების ჭარბი წარმოქმნით ან შემცირებული შეწოვით, რომელიც შემდგომში აღწევს მსხვილ ნაწლავს და შეიძლება გამოიწვიოს თხიერი დიარეა. არსებობს რამდენიმე ტესტი, რათა მოხდეს იმ პირების განსაზღვრა, რომლებსაც ნაღვლის მჟავებით განპირობებული დიარეა აქვთ [75]. სელენის ჰომოტაუროქოლური მჟავას ტესტი წარმოადგენს ბირთვული მედიცინის ანალიზს, რომელიც გამოიყენება იმ პაციენტების გამოსავლენად, ვისაც დიარეა აქვს ნაღვლის მჟავების მაღაბსორბციის გამო და აქვს საშუალო დიაგნოსტიკური ეფექტურობა. ეს ტესტი ევროპაში გამოიყენება, თუმცა, არაა ხელმისაწვდომი ჩრდილოეთ ამერიკაში. აშშ-ში სხვა საზომი ტესტებია, ნაღვლის მჟავებით განპირობებული დიარეის დიაგნოსტიკისთვის, განავალში საერთო ნაღვლის მჟავების 48-საათიანი აღების (რაც დაამტკიცებს ფეკალური ნაღვლის მჟავების მომატებულ დონეს) და შრატის ფიბრობლასტის ზრდის ფაქტორის [19] გაზომვის გზით, რაც ზომავს ნაღვლის მჟავების სინთეზირების უკუკავშირს. ჯერ კიდევ

ცხრილი 3. ამერიკის გასტროენტეროლოგთა ასოციაციის რეკომენდაციების შეჯამება, ფუნქციური დიარეისა და უპირატესად დიარეით მიმდინარე გაღიზიანებული ნაწლავის სინდრომის ლაბორატორიული შეფასებისთვის ზრდასრულებში		
დებულება	რეკომენდაციის ძალა	მტკიცებულების ხარისხი
რეკომენდაცია 1: ქრონიკული დიარეის მქონე პაციენტებში, AGA გვთავაზობს ფეკალური კაპროტექტინის ან ფეკალური ლაქტოფერინის გამოყენებას, IBD-ის სკრინინგისთვის.	პირობითი	დაბალი
რეკომენდაცია 2: ქრონიკული დიარეის მქონე პაციენტებში, AGA გვთავაზობს ESR-ის ან CRP-ის გამოყენებას, IBD-ის სკრინინგისთვის.	პირობითი	დაბალი
რეკომენდაცია 3: ქრონიკული დიარეის მქონე პაციენტებში, AGA იძლევა რეკომენდაციას, მოხდეს Giardia-ზე ტესტირება.	ძლიერი	მაღალი
რეკომენდაცია 4: ქრონიკული დიარეის მქონე პაციენტებში, რომლებსაც ანამნეზში არ აქვთ მოგბაურობა ან ბოლოდროინდელი იმიგრაცია მაღალი რისკის უბნიდან, AGA გვთავაზობს განავლის შემოწმებას კვერცხებსა და პარაზიტებზე (გარდა Giardia-ისა).	პირობითი	დაბალი
რეკომენდაცია 5: ქრონიკული დიარეის მქონე პაციენტებში, AGA იძლევა რეკომენდაციას მოხდეს ცელიაკიაზე ტესტირება, IgA-tTG-ით და მეორე ტესტირება, რათა მოხდეს ცელიაკიის აღმოჩენა, IgA-ის უკმარისობის პირობებში	ძლიერი	საშუალო
რეკომენდაცია 6: ქრონიკული დიარეის მქონე პაციენტებში, AGA გვთავაზობს ნაღვლის მჟავით გამოწვეულ დიარეაზე ტესტირებას.	პირობითი	დაბალი
რეკომენდაცია 7: ქრონიკული დიარეის მქონე პაციენტებში, AGA არ იძლევა რეკომენდაციას ამჟამად ხელმისაწვდომი სეროლოგიური ტესტების გამოყენებაზე, IBS-ის დიაგნოსტიკისთვის	არც ერთი	საინფორმაციო გარღვევა

არაა ხელმისაწვდომი ტესტი, რომელიც ზომებს შრატში 7a-ჰიდროქსი-4-ქოლესტენ-3-ერთის მარკერებს — ნაღვლის მჟავის სინთეზის საზომი. ვინაიდან ეს ტესტები არაა ფართოდ ხელმისაწვდომი ან სურსათისა და ნაშლის ადმინისტრაციის მიერ დამტკიცებული, გონივრულია ნაღვლის მჟავების შემოწმების ემპირიული კვლევა პაციენტებში, რომლებშიც ეჭვია ნაღვლის მჟავებით გამოწვეულ დიარეაზე, კლინიკური საპასუხო რეაქციით, რომელიც გვატყობინებს, რომ ნაღვლის მჟავების ჭარბი დონე იწვევს დიარეას.

რეკომენდაცია 7. ქრონიკული დიარეის მქონე პაციენტებში, AGA არ იძლევა რეკომენდაციას ამჟამად ხელმისაწვდომი სეროლოგიური ტესტების გამოყენებაზე, IBS-ის დიაგნოსტიკისთვის. არაა რეკომენდაცია; საინფორმაციო გარღვევა.

IBS-D წარმოადგენს ქრონიკული თხიერი დიარეის ძირითად მიზეზს. შემოთავაზებულია რამდენიმე ტესტი, რომლებიც აღმოაჩენს IBS-D-ის მქონე პირებს, რომლებმაც შეიძლება სარგებელი მიიღონ IBS-D-სპეციფიკური თერაპიისგან. უფრო კონკრეტულად, პოსტულირებულაია, რომ ციტოლოგალური გაბერვის ტოქსინი B-ისა და ნაწლავის ლორწოვანის ცილის, ვინკულინის ანტისხეულების გაზომვის სტრატეგია შეიძლება გამოყენებული იყოს იმ პირების გამოსავლენად, რომლებსაც აქვთ პოსტინფექციური IBS-D. ძალიან ცოტა მონაცემია ხელმისაწვდომი, მაგრამ გვაძლავს იმედი, რომ თანამედროვე ტესტებს აკლია სადიგნოსტიკო სიზუსტე, რომელიც საჭიროა რუტინულად გამოყენებისთვის. ამასთან, ამ კვლევების შემთხვევა-კონტროლის დიზაინი და გამოყენებული კვლევითი ცენტრები (მეორეული და მესამეული ჯანდაცვის დაწესებულებები), სავარაუდოდ, აჭარბებენ ტესტის მახასიათებლების შედეგებს, რომელიც რეალურადაა მოსალოდნელი ზოგად პოპულაციაში. მოცემული ტექნიკური მიმოხილვის ამ 2 კვლევაში არსებული სპეციფიკურობის დიაპაზონი 90% იყო, რაც იმას ნიშნავს,

რომ ტესტის დადებითი შედეგები, მაღალი ალბათობით, მიუთითებდა, IBS-D-ზე. თუმცა, დაბალი სენსიტიურობა (20%-40%) ვერ იქნება საკმარისი, ამ ტესტების რუტინულ გამოყენებაში დასაწერად. უფრო მეტი მონაცემები დაეხმარებოდა ამ და ამგვარი ტესტების სათანადო როლების განსაზღვრაში.

შეჯამება

მოცემულ პრაქტიკულ გაიდლაინის რეკომენდაციებს ფუნქციონალური დიარეის შეფასებასა და IBS-D-ზე, განზრახვა აქვს, ზრდასრულებში გამორიცხოს სხვა დიაგნოზები, რომლებიც შემუშავდა GRADE-ის ჩარჩოს ფარგლებში და გაიდლაინების შემუშავების სტანდარტების დაცვით, რომლებიც დაადგინა მედიცინის ინსტიტუტმა, სარწმუნო გაიდლაინების შესაქმნელად. ეს გაიდლაინები განზრახულია, რათა მოხდეს ვარიაციების შემცირება პრაქტიკაში და ხელი შეუწყოს მაღალი ხარისხისა და მაღალი ღირებულების მოვლას, პაციენტთა მოცემული პოპულაციისთვის. ამჟამინდელი მტკიცებულება ხელს უწყობს ფეკალური კალპროტექტინის ან ფეკალური ლაქტოფერინის და განავლის ტესტირებას Giardia-ზე, ქრონიკული დიარეის მქონე პაციენტებში. საბჭო გვთავაზობს ESR ან CRP IBD-ის სისხლის ანალიზების გამოყენებას სკრინინგისთვის. ჩვენი მტკიცებულების პროფილები, ასევე, ძლიერ რეკომენდაციას უწევს, რომ მოხდეს ცელიაკიაზე ტესტირება, IgA-tTG-ით და მეორე ტესტირება, რათა მოხდეს ცელიაკიის აღმოჩენა, IgA-ის უკმარისობის პირობებში. ამასთან, შემოთავაზებულია ნაღვლის მჟავით გამოწვეულ დიარეაზე ტესტირება. AGA არ იძლევა რეკომენდაციას IBS-ის დიაგნოსტიკის ამჟამად ხელმისაწვდომი სეროლოგიური მეთოდების გამოყენებაზე და უნდა გახდეს სამომავლო კვლევის ყურადღების საგანი (ცხრილი 3). ასევე, თან ერთვის კლინიკური გადაწყვეტილების მხარდამჭერი ინსტრუმენტი, რათა მოხდეს ქრონიკული თხიერი დიარეის (>4 კვირა) მქონე პაციენტების შეფასება (ნახატი 1).

ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში



-Heel

ორგანიზატორები: „ნატურის ხე“, შურნალი „Therapia საქართველო“ და „ადამიანის სავითარების ინსტიტუტი“



2019

ღირსების გზა

პრემია მედიცინის დარგში



პარტნიორები



მედია პარტნიორი



“ღირსების გზა” 2019
პრემია მედიცინის დარგში



CoPlavix
Clopidogrel 75mg/Aspirin 100mg

კოპლავიქსი

კლოპიდოგრელი 75 მგ/ასეზილსალიცილის მჟავა 100 მგ

1 ტაბლეტი
დღეში
წელი

SACAW.ACC.19.02.0049

SANOFI  **სანოფი**

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