

## მიმოხილვა

### 3 ტრაქეოსტომიის გართულებები ბავშვებში: სისტემური მიმოხილვა

ხოსე ლუბიანკა ნეტო, ოქტავია კარვალჰალ კასტანიო, არტურ კერინგ შუსტერი, José Faibes Lubianca Neto, Octavia Carvalho Castagno, Artur Koerig Schuster

### 12 ქრონიკული ეოზინოფილური რინოსინუსიტი

შიგეჰარუ ფუჯედა, იოშიმასა იმოტო, უკინორი კატო, ტაკაჰირო ნინომია, ტაკაჰირო ტოკუნაგა, ტოშიკი ცუცუმიუჩი, Shigeharu Fujieda, Yoshimasa Imoto, Yukinori Kato, Takahiro Ninomiya, Takahiro Tokunaga, Toshiki Tsutsumiuchi

## სადისკუსიო კლუბი

### 23 განმსაზღვრელი რადიოქიმიოთერაპია ქირურგიულ და მულტიმოდალური მკურნალობის III ეტაპზე ფილტვის წვრილფურედოვანი კიბოს დროს (NSCLC) - რანდომიზებული მტკიცებულებების კუმულაციური მეტაანალიზი

კრისტოფ პოტგენი, ვილფრიდ ებერჰარდტი, ჯორჯოს სტამატის, მარტინ შტუსჩკე, Christoph Pöttgen, Wilfried Eberhardt, Georgios Stamatis, Martin Stuschke

## უცხოური გამოცდილება

### 28 CYP2C19-ის და IL1B-ის გენეტიკურ პოლიმორფიზმებს არ აქვს გავლენა ეზომეპრაზოლით მსუბუქი ეროზიული ეზოფაგიტის მკურნალობაზე

ვენ-ჰუნგ ჰსუ, ფუ-ჩენ კუო, ჰუანგ-მინგ ჰუ, პინგ-ი ჰსუ, დენგ-ჩიანგ ვუ, ჩაო-ჰუნგ კუო, Wen-Hung Hsu, Fu-Chen Kuo, Huang-Ming Hu, Ping-I Hsu, Deng-Chyang Wu, Chao-Hung Kuo

## მტკიცებითი მედიცინა

### 33 ფილტვი პირველადი იმუნოდეფიციტების დროს: ინფექციისა და ანთების ახალი კონცეფციები

ულრიხ ბაუმანი, ჯონ მ. როუტსი, პერე სოლერ-პალაცინი და სტეფან ჯოლესი, Ulrich Baumann, John M. Routes, Pere Soler-Palacín, Stephen Jolles

## ბიორეგულაციური თერაპია

### 46 დისპეფსიის, გულძმარვის და მათთან დაკავშირებული სიმპტომების მკურნალობა გასტრიკუმელის საშუალებით და მისი შედარება პროტონული ტუმბოს ინჰიბიტორებთან: პრესპექტიული, რანდომიზებული, ობზერვაციული კვლევა

რობერტ ვან ჰასელენა, კონსტანტინ ჩესნულევიჩიუსი, Heel GmbH, Robbert van Haselena, Konstantin Cesnulevicius

## პროტოკოლები და გაიდლაინები

### 54 D ვიტამინის დამატება რესპირატორული დაავადებების დროს: მტკიცებულება რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევებიდან

კაროლიენ მათისენი, ლისლეინ გაიან-რამირესი, როჯერ ბუილონი, ვიმ ჯანსენსი, Carolien Mathysen, Ghislaine Gayan Ramirez, Roger Bouillon, Wim Janssens

# სარედაქციო კოლეგია

**დამფუძნებელი**  
ბესიკ შამუგია

**საპატიო რედაქტორი**  
დიმიტრი ხუნდაძე

**პასუხისმგებელი**  
**რედაქტორი**  
შოთა ტაბატაძე

**დიზაინერი**  
მარიამ ჯაბიძე

**მთარგმნელი**  
ანა ჟულინა

**სტამბა**  
„რეზონი“

გამოცემა განკუთვნილია სამედიცინო დანესებულებებისა 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)

**დარახველიძე მარინა**  
(თბილისი, საქართველო)

**დოლჟენკო მარინა**  
(კიევი, უკრაინა)

**ვაშაკიძე ვლბა**  
(თბილისი, საქართველო)

**ვაჭარაძე კახა**  
(თბილისი, საქართველო)

**ზუპანეცი იგორი**  
(ხარკოვი, უკრაინა)

**თავართქილაძე ალექსანდრე**  
(თბილისი, საქართველო)

**იანუშვილი 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 გია**  
(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)

**ჟორჯოლიანი 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)

**სოფრომაძე ზაზა**  
(თბილისი, საქართველო)

**ტვილიანი 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)

**ხელაია ალექსანდრე**  
(თბილისი, საქართველო)

**ხერხეულიძე მაია**  
(თბილისი, საქართველო)

**ხოჭავა მანანა**  
(თბილისი, საქართველო)

**ჯავახიძე მალვინა**  
(თბილისი, საქართველო)

**ჯანაშია ჯონი**  
(თბილისი, საქართველო)

**ჯაფარიძე შოთა**  
(თბილისი, საქართველო)

**ჯაში რუსუდანი**  
(ბათუმი, საქართველო)

# ტრაქეოსტომიის გართულებები ბავშვებში: სისტემური მიმოხილვა

**ხოსე ლუბიანკა ნეტო,**

პორტო ალეგრის ჯანდაცვის მეცნიერებათა ფედერალური უნივერსიტეტი (UFCSA),  
ოტორინოლარინგოლოგიის დეპარტამენტი, პორტო ალეგრი, ბრაზილია

**ოქტავია კარვალჰალ კასტაგნო,**

წმინდა ანტონიოს საავადმყოფოს პედიატრიული ოტორინოლარინგოლოგიის დეპარტამენტი პორტო ალეგრი,  
ბრაზილია

**არტურ კერინგ შუსტერი,**

პორტო ალეგრის ჯანდაცვის მეცნიერებათა ფედერალური უნივერსიტეტი (UFCSA), ოტორინოლარინგოლოგიის  
დეპარტამენტი, პორტო ალეგრი, ბრაზილია

**José Faibes Lubianca Neto, Octavia Carvalho Castagno, Artur Koerig Schuster**

## აბსტრაქტი

**შესავალი:** ტრაქეოსტომია არის პროცედურა, რომელიც შეიძლება დაიყოს ტრანსტორეაციულ, ადრეულ პოსტტორეაციულ და გვიან პოსტტორეაციულად. როდესაც ეს პროცედურა ბავშვებში კეთდება, რისკები უფრო მაღალია, ვიდრე მოზრდილებში.

**მიზანი:** გართულებების, მათ შორის სიკვდილიანობის, სისტემური მიმოხილვის ჩატარება, ტრაქეოსტომის მქონე პედიატრიულ პაციენტებში.

**მეთოდები:** ჩატარდა ლათინური ამერიკისა და კარიბის ჯანმრთელობის მეცნიერების ლიტერატურისა და PubMed-ის მონაცემთა ბაზებში სტატიების მოძიება. შეირჩა კოჰორტული კვლევები და სერიული ანგარიშები, ასევე, სისტემური მიმოხილვები, რომლებიც გამოქვეყნდა 1978 წლის იანვრიდან 2020 წლის ივნისამდე პერიოდში, 18 წლამდე ასაკის პაციენტების შესახებ, და დაწერილი იყო ინგლისურ, ესპანურ ან პორტუგალიურ ენებზე.

**შედეგები:** მოძიებულ იქნა 1560 სტატია, რომელთაგანაც 49 ჩართულია ამ მიმოხილვაში. საშუალო გართულების მაჩვენებელი 40% იყო, რაც აჩვენებდა კავშირს ასაკთან, დაბადებისას არსებულ წონასთან, დენაკულულობასთან, თანმხლებ დაავადებებთან და გადაუდებელ პროცედურებთან. ყველაზე გავრცელებული გართულებები იყო კანის დამიანებები და გრანულომები. ამ პროცედურასთან დაკავშირებული სიკვდილობა ბავშვებში აღწევდა 6%-ს და ძირითადად უკავშირდებოდა კანულას ობსტრუქციას ან უნებლიე დეკანულაციას.

## 1. შესავალი

ტერმინი ტრაქეოსტომა აღწერს ტრაქეაში არსებულ ნაპრალს, მაშინ, როცა ტრაქეოსტომა ნიშნავს მხოლოდ ტრაქეის გაკვეთის აქტს. დიდი ხნის განმავლობაში, მის ჩვენებას წარმოადგენდნენ ინფექციური და სიმსივნური დაავადებები, რომლებიც ზედა სასუნთქი გზების ობსტრუქციას იწვევდნენ [1]. მე-20 საუკუნის შემდეგ, ტრაქეოსტომიის ჩვენებები გაფართოვდა. ამჟამად, ტრაქეოსტომიების თითქმის ორი მესამედი ტარდება 1 წლამდე ასაკის ბავშვებში და როგორც წესი, ისინი დიდი ხნის განმავლობაში რჩება, ზრდასრულებთან შედარებით. ბავშვებში მისი ძირითადი ჩვენებებია ლარინგოტრაქეალური სტენოზები, გახანგრძლივებული ვენტილაცია და პულმონარული ჰიგიენის შენარჩუნების საჭიროება [2].

აღწერილია რამდენიმე ტექნიკა. როგორც წესი, განსხვავებები უკავშირდება კანის განაკვეთის მიმართულებას, ტრაქეაში განაკვეთის ფორმას და ტრაქეას ზემოთ არსებულ კანში ნაკერის არსებობას ან არარასებობას, რაც ასევე ცნობილია, როგორც „სტომის მომწიფება“. შესაძლო ქირურგიული

გართულებები შეიძლება გაიყოს ტრანსტორეაციულ და პოსტტორეაციულად, რომლებიც, თავის მხრივ, კიდევ იყოფა ადრეულ და გვიანდელ პოსტტორეაციულ გართულებებად. ამგვარი გართულებების პრევალენტობა და განაწილება მნიშვნელოვნად განსხვავდება ლიტერატურაში. ეს კვლევა მიზნად ისახავს, განსაზღვროს ტრაქეოსტომიის შესაძლო გართულებები ბავშვებში, პროცედურასთან დაკავშირებული სიკვდილობის მაჩვენებელთან ერთად, რაც მათ დაყოფს დროებითი კავშირის მიხედვით ოპერაციის დროსთან მიმართებაში.

## 2. მეთოდები

ლიტერატურის სისტემური მიმოხილვა ჩატარდა PubMed-ის და ლათინოამერიკული და კარიბული ჯანდაცვის მეცნიერებების ლიტერატურის (LILACS) მონაცემთა ბაზების გამოყენებით. ჩართული იყო ორიგინალი ნიმუშების მქონე სტატიები (კოჰორტები და სერიული ანგარიშები) და სისტემური მიმოხილვები, რომლებიც გამოქვეყნდა 1978 წლის იანვრიდან 2020 წლის ივნისამდე პერიოდში. საძიებო სიტყვები მოიცავდა „პედიატრიული ტრაქეოსტომიის

გართულებები“ და „ბავშვთა ტრაქტოსტომიის გართულებები“. ძიება შემოფარგლული იყო პედიატრიული ასაკის ჯგუფით (0-18 წლის) და სტატიები დაწერილი იყო ინგლისურად, ესპანურად და პორტუგალიურად.

ავტორებმა სათითაოდ შეაფასეს სათაურები და აბსტრაქტები, რათა უზრუნველყოთ ჩართვის კრიტერიუმების დაკმაყოფილება. შერჩეულ იქნა მხოლოდ მრავლობითი სერიების ანგარიშების მქონე სტატიები, შემთხვევის შესახებ მოხსენებების, არასისტემატიური ლიტერატურის მიმოხილვის, კონსენსუსებისა და გაიდლაინების გამოცხადებით. მოხდა იმ სტატიების მოცილება, რომლებიც არ ეხებოდა ტრაქტოსტომიის პროცედურის გართულებებს, ასევე ისინი, რომლებზეც სრული ტექსტი ვერ მოიძებნა ან განმეორებული იყო.

შერჩევის კრიტერიუმი მიჰყვებოდა PRISMA-ს რეკომენდაციებს (ანგარიშგების უპირატესი ელემენტები სისტემური მიმოხილვებისა და მეტა-ანალიზებისთვის). სტატიების ჰეტეროგენულობიდან გამომდინარე, მეტა-ანალიზის ჩატარება შეუძლებელი იყო.

**შედეგები**

ჯამში მოხდა 1560 სტატიის სკრინინგი, საძიებო პარამეტრების მიხედვით (გრაფ. 1). აქედან 5 დუბლიკატი იყო და 1491-ის გამორიცხვა მოხდა სკრინინგის პროცესში, ვინაიდან ისინი არ აკმაყოფილებდნენ ჩართვის კრიტერიუმებს. შერჩეული 64 სრული ტექსტიდან, გადაწყდა 15-ის გამორიცხვა, ვინაიდან ისინი სხვა სტატიებთან შედარებით მოიცავდნენ მეტ ინფორმაციას. ამგვარად, ჩვენ მივაღწიეთ 49 სტატიას, რომლებიც ჩართული იყო სისტემურ მიმოხილვაში, რაც მოიცავდა საკითხთან დაკავშირებულ ყველაზე შესაბამის და უახლეს ინფორმაციას.

ცხრილი 1 აჩვენებს გაანალიზებული სტატიების ნუსხას, სადაც ნაჩვენებია იყო თითოეული შეფასებული სტატიის პაციენტების საერთო რაოდენობა, საერთო სიკვდილობის მაჩვენებლები და უშუალოდ ტრაქტოსტომიასთან დაკავშირებული სიკვდილობის მაჩვენებლები. პროსპექტული კოჰორტას გარდა [3], ყველა სხვა ანგარიშში შემთხვევების სერიები ან რეტროსპექტული კოჰორტები ეფუძნებოდა სამედიცინო ჩანაწერების მიმოხილვას. ზოგიერთ სტატიაში შესაძლებელი იყო ყველა პაციენტის სიკვდილის შესახებ ინფორმაციის მოპოვება. თითოეულ კვლევაში დინამიკაში დაკვირვების დრო განსხვავდებოდა, მერყობდა რა დღეებიდან წლებამდე, რაც ზღუდავს სიკვდილობის მაჩვენებლების ანალიზს.

ცხრილი 2 აჩვენებს თითოეული გართულებების მიხედვით შემთხვევების საერთო რაოდენობას, რომლებიც მოხსენებულია გამოკვლევულ ლიტერატურაში. ამ ჯგუფში არ ჩაითვალა იმ სტატიების რაოდენობა, რომლებიც გაანალიზებულია სხვა სისტემურ მიმოხილვებში, რომლებიც ასევე შედის

ჩვენს კვლევაში, მონაცემთა დუბლირების თავიდან ასაცილებლად. კვლევების ჰეტეროგენურობის გამო, რთულია გართულებებთა საერთო რაოდენობის დაყოფა ადრეულ თუ გვიან, ვინაიდან მრავალმა კვლევამ არ მოიტანა ეს დაყოფა. ზოგიერთი გართულებები უფრო ზუსტად არის ნახსენები ზოგიერთ სტატიაში. მაგალითისთვის, ზოგიერთი ავტორი გვამცნობს გრანულომას შესახებ ადგილმდებარეობის მიხედვით, ზოგი კი მხოლოდ გრანულომას იყენებს ზოგადი ფორმით. ამგვარად, გადაწყდა, რომ დაანგარიშებული გართულებები გაერთიანდეს გამარტივებული პირობებით. სტატიების მნიშვნელოვანი ნაწილი არ ასხვავებს მთლიან გართულებებს გართულებების მქონე ბავშვებისგან, ვინაიდან ერთსა და იმავე ბავშვს შეიძლება ერთზე მეტი გართულება ჰქონდეს. ამიტომ, ამ ორი მნიშვნელობის ზუსტად გამოთვლა შეუძლებელია.

**დისკუსია**

ტრაქტოსტომიის გართულებების ინციდენტობა მერყობს შემთხვევების 0%-90%-ში, საშუალოდ 40%-მდე მოხსენებული სერიების უმრავლესობაში [4, 5]. ბოლო სამი ათწლეულის განმავლობაში დაღმავალი ტენდენცია შეინიშნებოდა [1]. ეს გართულებები განსხვავდება სიმძიმის მიხედვით, ინტრაოპერაციულად კონტროლირებადი სისხლდენიდან გარდაცვალებამდე ან კანულაციის გაუვალობამდე.

აღწერილია რისკფაქტორები, რომლებიც ასოცირდება გართულებების უფრო მაღალ სიხშირესთან, ასაკთან ერთად, მშობიარობის დროს წონასა და დღენაკვლელობასთან ერთად [6-8]. ფაქტორები, რომლებიც ამ ბავშვებში ამ უფრო მაღალი მოვლენის ახსნას ახდენს, მოიცავს ამ ასაკობრივ ჯგუფში ხანგრძლივი ტრაქტოსტომიის გამოყენების საჭიროებას, ასოცირებული თანმხლები დაავადებების გავლით და ბოლოს სასუნთქი გზების და თავად კანულის მცირე დიამეტრს [8]. არსებობს სამეცნიერო მტკიცებულებები, რომლებიც აჩვენებს, რომ ტრაქტოსტომიასთან დაკავშირებული გართულების სიხშირე უფრო მაღალია ბავშვებში, ვიდრე მოზრდილებში [9]. საგანგებო სიტუაციებში ჩატარებული ტრაქტოსტომია მნიშვნელოვნად ზრდის გართულებების რისკს კონტროლირებად არჩევით პროცედურასთან მიმართებაში; 0,05%-დან 20%-მდე, რომელთაგანაც მთავარია პნევმოთორაქსი [10].

საწყისი დაავადება და წინა ინტუბაცია (მექანიკური ვენტილაციისთვის) ასევე უკავშირდება გაზრდილ რისკს [7]. პაციენტებს ბრონქოპულმონალური დისპლაზიით, თანმხლები დაავადებებით, რომლებიც ხშირად უკავშირდება დღენაკვლეობას, აქვთ უფრო უხვი და ბლანტი სეკრეცია, რაც ზრდის ობსტრუქციული გართულებების რისკს [11]. ინტრავენტრიკულური სისხლდენის არსებობა და გულის რისკიანი ცვლილებები ასევე დამოუკიდებლად ზრდის დიდი ტრაქტოსტომიის გართულების შანსს [6]. დაბოლოს, 502 ტრაქტოსტომიზებული ბავშვის რეტროსპექტიული მრავალმხრივი ჯგუფის ანალიზში, 1-4 წლის ასაკში გართულებების 4-ჯერ მეტი ალბათობაა, ვიდრე 13 წლის ან უფროსი ასაკის შემთხვევაში; მათ,

ვისაც რთული ქრონიკული მდგომარეობა ჰქონდა, გართულებების 3,3-ჯერ მეტი რისკი ჰქონდათ, ვიდრე ასეთი პირობების გარეშე; ხოლო გასტროსტომიის ან პერიტონეალური პარაკუტის შუნტის მქონეებში. ტრაქეოსტომიასთან ერთად, გართულებების რისკი 2-ჯერ მეტი იყო, ვიდრე მის გარეშე ( $p < 0,01$  ყველა შედარებისთვის) [12].

**ტრანსოპერაციული გართულებები**

გართულებები, რომლებიც ოპერაციის დროს ვითარდება, როგორც წესი, უკავშირდება ინტერსტიციალური ჰაერის არსებობას (პნევმოთორაქსი, ფსევდონინასაყარი, კანქვეშა ემფიზემა). დაფიქსირებული შემთხვევები 0-დან [1,14-18] 28%-მდეა [9].

მათგან ყველაზე ხშირია ფსევდონინასაყარი. ამის ყველაზე სარწმუნო ახსნა არის ბავშვის პლევრის გუმბათის უფრო მაღალი მდებარეობა, რომელსაც ზოგჯერ შეუძლია მიაღწიოს კისრის არეს. ფრთხილად ამოკვეთის ტექნიკა, ტრაქეის გვერდით გაკეთებული დისექციების თავიდან აცილება, მათი თავიდან აცილების საუკეთესო გზაა. მცირე, ასიმპტომური პნევმოთორაქსის და ფსევდონინასაყარის მართვა კონსერვატიულია. პლევრის დრენაჟი შეიძლება საჭირო გახდეს უფრო დიდებში. კანქვეშა ემფიზემა შეიძლება განვითარდეს პოსტოპერაციულ ჭრილობის კედლების მჭიდრო ნაკერით დახურვის ან კანულას გარშემო ძალიან კომპრესიული სახვევის გაკეთების გამო. არც ერთი ზომა არ არის მითითებული. თუ ეს მოხდა, ნაჩვენებია ნაკერების გახსნა და კომპრესიული სახვევის შეცვლა უფრო ნაკლებად მჭიდროთი.

ტრაქეოსტომიის შემდეგ გულმკერდის რადიოგრაფია შეიძლება წარმოადგენდეს რუტინულ ჩვენებას. ლიტერატურაში, როგორც ჩანს, ზოგიერთი დაავადების დადასტურებას სერვისის ყოველთვის სჭირდება რენტგენოგრაფია [10, 13, 19]. ასიმპტომურ და დღენაკლულ პაციენტებში, ამჟამინდელი ტენდენციაა არაინდიკაციული [16], რადგან წინა პარაგრაფში აღწერილი გართულებების პროგრესირებადი კლებაა [14, 15]. უფრო მეტიც, გარდა სიმპტომური შემთხვევებისა, ასეთი გართულებები არ საჭიროებს ჩარევას. უნდა აღინიშნოს, რომ გვიანი პნევმოთორაქსის შემთხვევები, რომლებიც დაკავშირებულია ტრაქეოკუტანური ფისტულის დახურვასთან, აღწერილია [2], გარდა იმ შემთხვევებისა, რომლებიც კარგად არის ცნობილი, ასოცირდება არაადეკვატური პარამეტრებით მექანიკურ ვენტილაციასთან.

ქირურგიული პროცედურის დროს ჭარბი სისხლდენა შეიძლება გამოწვეული იყოს კისრის სისხლძარღვების ან ანომალური სისხლძარღვების დაზიანებით, ასევე, ფარისებრი ჯირკვლებისა და უსახელო არტერიის დაზიანებებთან ერთად. ისევ და ისევ, საუკეთესო პროფილაქტიკაა ფრთხილად გაკვეთა და მკურნალობა, შესაბამისად, სისხლძარღვის ლიგირება ან კაუტერიზაცია სისხლდენის წერტილში. სისხლდენა ორ კვლევაში შეფასდა, როგორც მე-3 ყველაზე ხშირი ინტრაოპერაციული გართულება, ფსევდონინასაყარისა და პნევმოთორაქსის შემდეგ, ამ თანმიმდევრობით (ერთ კვლევაში იგი გვხვდებოდა

1 წლამდე ასაკის ბავშვების 5%-ში და უფროსი ასაკის ბავშვების 7%-ში, შემთხვევების 1.6%-ში) [9, 13]. თურქეთში ჩატარებული 37-წლიანი კვლევის თანახმად, კვლევის თანახმად, ინტრაოპერაციული სისხლდენის 0.7%-იანი მაჩვენებელი 282 ტრაქეოსტომიის დაფიქსირდა [21]. ბრაზილიურ და ინდურ კვლევებში არ ყოფილა ტრანსოპერაციული სისხლდენა [17, 18]

ნერვების მორეციდივე დაზიანება ტრაქეის გვერდითი დისექციების გამო, საყლაპავის პუნქცია კანულას ცუდი მოთავსების გამო, კრიკოიდის გაკვეთა ძალიან მაღალი ტრაქეოსტომიის შემთხვევაში და ცრუ პასაჟი არასაკმარისი კანულას ჩასმისა და პოზიციონირების გამო, შეიძლება იყოს ცუდი ქირურგიული ტექნიკის შედეგი და არ არის ხშირი. ჩრდილოეთ ამერიკის სერიაში მოცემულია ტრაქეოფოფაგეალური ფისტულას 0.8%-იანი სიხშირე [13]. პორტუგალიურმა კვლევამ, რომელმაც ტრაქეოსტომიის 25-წლიანი გამოცდილების შესახებ გვამცნო, შეაფასა 27 პაციენტი და აღმოჩნდა ტრანსოპერაციულ ტრაქეოფოფაგეალური ფისტულას შემთხვევა (3.7%) [21]. ცრუ პასაჟი არც თუ იშვიათია და შეიძლება ადგილი ჰქონდეს დღენაკლული ჩვილების 7%-ში [22] და უფროსი ასაკის ბავშვების 0,8%-დან [13] 16%-მდე [23]. ეს შეიძლება ასევე მოხდეს პოსტოპერაციულ პერიოდში, უნებლიე დეკანულაციისა და კანულის გადაადგილების არაზუსტი მცდელობის შემდეგ, როგორც წესი, ოჯახის წევრებისა და თუნდაც ჯანდაცვის პროფესიონალების მიერ, რომლებიც არ არიან სათანადოდ მომზადებულნი, რაც განწერის შემდეგ საავადმყოფოში დაბრუნების ხშირი მიზეზია [24].

სელექციური ინტუბაცია, ჩვეულებრივ, გვხვდება დღენაკლულ ახალშობილებში ან უფროსი ასაკის ბავშვებშიც კი, ქვედა კისრის ტრაქეოსტომიის შემთხვევაში, სადაც არჩეულია ადექვატური დიამეტრის, მაგრამ ძალიან გრძელი კანულები. დაბოლოს, ტრაქეოსტომიის დროს გულის და სუნთქვის შეჩერება ძალზე იშვიათია, აღწერილია 0,8% სიხშირით [13].

**ადრეული პოსტოპერაციული გართულებები**

სისხლდენა სტომის შენების უშუალო პოსტოპერაციულ პერიოდში შედარებით დაბალი პრევალენტობით გამოირჩევა, ბავშვების 1,8%-დან [19] 5,2%-ში [25]. ზოგადად, ეს არის პროცედურის დროს არაადეკვატური ჰემოსტაზის შედეგი და შეიძლება მნიშვნელოვანი იყოს ახალშობილისთვის. შეიძლება საჭირო გახდეს ქირურგიული გადახედვა [19]. შემთხვევითი პირველადი დეკანულაცია მწვავე გართულებაა და მისი შემთხვევები 0.8% [13] და 0.9%-დან [26] 20%-მდეა [15, 27] ლიტერატურაში. ბარსელონაში ტრაქეოსტომიზებული 25 პაციენტის სერიაში 20%-ს ჰქონდა უნებლიე დეკანულაცია, ეს ყველაფერი პირველ 48 საათში იყო (80% პირველ 24 საათში). გულისა და სუნთქვის შეჩერება მოხდა პაციენტების 80%-ში, რომლებმაც განიცადეს დეკანულაცია, სიკვდილი ერთში დადგა [27]. შოტლანდიურ სერიებში, კანულის გადაადგილება მოხდა ადრეული პოსტოპერაციული პერიოდის

ავტორი	გამოქვეყნების წელი	№	ტრაქტოსტომიასთან დაკავშირებული	საერთო სიკვდილობა (%)
Baker and Chorney <sup>30</sup>	2020	1607	-	-
Lee et al. <sup>47</sup>	2019	77	30 (38.9%)	30 (38.9%)
Syed et al. <sup>18</sup>	2019	50	30 (38.9%)	9 (18%)
Maunsell et al. <sup>29</sup>	2018	160	2 (1.3%)	29 (18.1%)
Feeha et al. <sup>41</sup>	2018	57	-	-
Shay et al. <sup>24</sup>	2018	2248	-	-
Schweiger et al. <sup>17</sup>	2017	123	-	38 (31%)
Dal'Astra et al. <sup>1</sup>	2017	5933	60 (1%)	734 (12.4%)
Ha et al. <sup>40</sup>	2017	164	-	-
Schwarz et al. <sup>44</sup>	2017	39	0	4 (10.3%)
Mahida et al. <sup>6</sup>	2016	206	12 (5.8%)	12 (5.8%)
Watters et al. <sup>12</sup>	2016	502	-	45 (9%)
Garcia-Urabayen et al. <sup>27</sup>	2016	25	1 (4%)	5 (20%)
McCaleb et al. <sup>35</sup>	2016	93	-	-
Levi et al. <sup>46</sup>	2016	264	0	58 (22%)
Douglas et al. <sup>25</sup>	2015	95	0	21 (19.9%)
Song et al. <sup>26</sup>	2015	111	2 (1.8%)	17 (15.3%)
Van Buren et al. <sup>28</sup>	2015	151	5 (3.3%)	19 (12.6%)
Olgvie et al. <sup>31</sup>	2014	248	5 (2%)	37 (15%)
Afolabi-Brown et al. <sup>31</sup>	2014	20	-	-
Provenzano et al. <sup>48</sup>	2014		-	-
Trey et al. <sup>14</sup>	2013	119	1 (0.8%)	25 (23%)
Cline et al. <sup>14</sup>	2012	170	-	-
Pérez-Ruiz et al. <sup>3</sup>	2012	249	8 (3.2%)	31 (12.5%)
Nobre et al. <sup>21</sup>	2011	27	0	4 (14.8%)
Genther and Thorne <sup>16</sup>	2010	421	-	-
Itamoto et al. <sup>32</sup>	2010	58	2 (3.4%)	-
Al-Samri et al. <sup>33</sup>	2010	72	1 (1.4%)	11 (15.3%)
Colman et al. <sup>36</sup>	2010	172	-	-
Tasca and Clarke <sup>42</sup>	2010	193	-	-

ცხრილი 1: სტატიების აღწერა საავტორო უფლებებთან დაკავშირებით, გამოცემის წელი, ნიმუშის ზომა, ტრაქტოსტომიასთან დაკავშირებული სიკვდილიანობა და საერთო სიკვდილიანობა.

ტრანსოპერაციული

ჰემორაგია, კანქვეშა ემფიზემა, ფსევდოწინასაყარი, პნევმოთორაქსი, კრიკოიდის გაკვეთა, საყლაპავის პუნქცია, ხორხის შებრუნებული ნერვის დაზიანება, არასწორი კანულის შერჩევა, სელექციური ინტუბაცია, გულისა და სუნთქვის შეჩერება, სიკვდილი.

პოსტოპერაციული

ადრეული

სისხლდენა ტრაქეოსტომიდან, უნებლიე დეკანულაცია, კანულას ობსტრუქცია, ადგილობრივი ინფექცია (ცელულიტი), პერიკანალური ჰაერის გაპარვა (მექანიკური ვენტილაციის სირთულე).

გვიანი

უნებლიე დეკანულაცია, კანულას ობსტრუქცია, ადგილობრივი და ბრონქიალური ინფექცია, სუპრასტომური კოლაფსი, ტრაქეის სტენოზი, ტრაქეოკუტანეური ფისტულა, ტრაქეოფოთაგეალური ფისტულა, ტრაქეოვასკულარული ფისტულა უსახელო არტერიასთან, სუბგლოტური სტენოზი, ტრაქეალური გრანულომა (დისტალური და სუპრასტომური), სიკვდილი.

**ცხრილი 3:** ტრაქეოსტომიის გართულებები ბავშვებში დროის მიხედვით.

შემთხვევების 5,2%-ში [25]. ბრაზილიურ სერიებში ნაჩვენებია უნებლიე დეკანულაციის მაჩვენებელი 2.44% [17]. კიდევ ერთმა სერიებმა, რომელშიც ციურხის უნივერსიტეტის საავადმყოფოში პედიატრიული ტრაქეოსტომიის 30-წლიანი გამოცდილება იყო მოხსენებული, აღმოაჩინა 13%-იანი კანულაციის გადაადგილების სინქარე, რომელიც მოხდა პროცედურის დასრულებიდან 48 საათის შემდეგ, მაგრამ აღნიშნული სერიები არ განასხვავებს რა მომენტში მოხდა ეს, რაც ართულებს მისი კლასიფიკაციას ადრეული ან გვიანი პოსტოპერაციულ მოვლენად [14]. იმის გამო, რომ დეკანულაციის შედეგები შეიძლება იყოს დრამატული, კარგი პრაქტიკაა წინა ტრაქეალური კედლის შემკავებელი ნაკერების გამოყენება, რომელიც გამოდის სტომიდან ან, ყველაზე თანამედროვე ტენდენციის მიხედვით, სტომის მომწიფება, განსაკუთრებით ახალშობილებსა და ჩვილებში, რაც ხელს უწყობს კანულას სწრაფ და სწორ რეპოზიციონირებას გადაადგილების შემთხვევაში. კიდევ ერთი პრაქტიკა, რომელიც ნაკლებად ხშირად გამოიყენება, არის ერთი ან ორი ნაკერების გაკეთება პლასტმასის კანულიდან კანზე. მიუხედავად იმისა, რომ კანულას ობსტრუქცია თრომბით ჩვეულებრივ ადრეული პოსტოპერაციულ გართულებას წარმოადგენს, ლორწოს საცობით გამოწვეული ზოგადად გვიანდელია. ამასთან, ძირითადი დაავადების დროს გამოყოფის რაოდენობისა და ხარისხის ცვლილებებით, განსაკუთრებით ნაადრევ ახალშობილებში, საცობი შეიძლება ასევე განვითარდეს ადრე. ადრეული კანულას ობსტრუქცია მოხდა პედიატრიულ ICU-ში [27] ტრაქეოსტომის მქონე პაციენტთა 4%-ში და პაციენტთა 4.6%-ში მე-4 პოსტოპერაციულ დღემდე ჩატარებულ კვლევაში, რომლებიც ცდილობდნენ შეეფასებინათ კანულის ჩანაცვლების უსაფრთხოება ტრაქეოსტომიიდან მე-3 დღეს, ფატალური შემთხვევების გარეშე [28]. კორეულ სტატიაში, სადაც აღწერილია ტრაქეოსტომიის ტექნიკა ვერტიკალური ტრაქეალური ჭრილობით და სტომატოლოგიური

მომწიფებით, აღნიშნულია კანულას ობსტრუქციის მაჩვენებელი 0.9%, არცერთს არ მოჰყოლია პაციენტის სიკვდილი [26], როგორც ინდურ კვლევაში, რომელშიც ასევე იყო გამოყენებული სტომის მომწიფების ტექნიკა, მაგრამ წრიული ტრაქეალური ჭრილობის გამოყენებით [18]. დატენიანებული ჰაერის უწყვეტ მიღებას კანულას პირველ შეცვლამდე შეუძლია შეამციროს ამ ტიპის გართულება. კანულას ობსტრუქციის კიდევ ერთი მიზეზი, ცრუ პასაჟი, აღწერილია ბრაზილიის ნიმუშში შემთხვევათა 3.6%-ში [17]. ადგილობრივი ინფექცია (ცელულიტი), რომელიც ადრეულ სტადიებში გვხვდება, მჟღავნდება როგორც პერიტალური კანის ჰიპერემია და შეიძლება მოხდეს გამკვრივება და ადგილობრივი სითბოს მომატება. შეიძლება იყოს სეკრეციის მეტი ან ნაკლები რაოდენობა. ინფექცია დაფიქსირდა ტრაქეოსტომიზებული ბავშვების 1.6%-14,6%-ში [17, 19, 28, 29]. მკურნალობა მოიცავს კანულას ჩანაცვლებას - ტრადიციულად რეკომენდებულია მაქსიმუმ 5-7 დღის განმავლობაში და მისი უსაფრთხოდ მოხსნა შესაძლებელია მე-3 დღეს [28], ადგილობრივი ჰიგიენის დაცვა, ანტიბიოტიკების მაღაშობის გამოყენება და ზოგჯერ პერორალური ანტიბიოტიკოთერაპია სპექტრით ყველაზე გავრცელებული რესპირატორული მიკროორგანიზმებისგან. კაუტერიის გადაჭარბებული გამოყენება კანქვეშა ქსოვილისა და ინფრაპიოიდული კუნთების ამოკვეთაში, ქსოვილის ჭარბი განადგურებით, წარმოადგენს ერთ-ერთ პოტენციურ მიზეზს [19]. კანის დაზიანების გამოჩენა, როგორცაა პერი-ტრაქეოსტომა კანის გაღიზიანება და წნევის წყულები შეიძლება შემცირდეს ანტიმიკრობული თვისებების მქონე ან წყალგაუმტარი სახვევების გამოყენებით, ასევე ბამბის მაქმანების ნაცვლად VElcro-ის შესაკრავების გამოყენებით, რადგან ახდენს ნაკლები ტენიანობის და სეკრეტის დაგროვებას [30]. ტრაქეოსტომიის კანულის გარშემო ჰაერის გადაჭარბებული გაჟონვა არის ტრაქეოსტომიის

გართულება	საერთო მოხსენებელი (%)
კანის დაზიანებები	1245 (23.7)
გრაფილომა	1073 (20.4)
ტრაქეოკუტანური ფისტულა	497 (9.5)
უნებლიე დეკანულაცია	438 (8.3)
კანულას ობსტრუქცია	419 (8)
კანის ინფექცია	385 (7.3)
ქნევმოთორაქსი	222 (4.2)
ფსევდონინასარის	179 (3.4)
ტრაქეიტი	148 (2.8)
ტრაქეის სტენოზი	138 (2.6)
სისხლდენა	94 (1.8)
ტრაქეო-უსახელო ფისტულა	78 (1.5)
ქნევმოზია	61 (1.2)
სუბგლოტური სტენოზი	58 (1.1)
სუპრასტომატი კოლაფსი	51 (1)
ტრაქეომალაცია	37 (0.7)
კანჭვება ემფიზემა	28 (0.5)
პაერის გაპარვა ვენტრილაგიაზე გავლენით	23 (0.4)
ხეფიზი	15 (0.3)
ტრაქეის ეროზია	15 (0.3)
ხაზის სტენოზი	13 (0.3)
ყრუ პასაჟი	10 (0.2)
აპირაფია	7 (0.1)
ტრაქეოჰოფაგალური ფისტულა	6 (0.1)
ნაკურების გახსნა	3 (0.06)
ტრაქეის გახვევა	2 (0.04)
სტოშური კვლოიდი	2 (0.04)
სტოშური სტენოზი	1 (0.02)
ტრაქეალური ნეკროზი	1 (0.02)
კრიკოტირეოფულა ინტუბაცია	1 (0.02)

**ცხრილი 2 :** ტრაქეოსტომიის გართულებები, რომლებიც მოხსენებულია გაანალიზებულ სტატიებში.

კიდევ ერთი ადრეული გართულება და შეიძლება იყოს პრობლემა ტრაქეოსტომიზირებულ პაციენტში, რომელიც საჭიროებს სუნთქვის მხარდაჭერას მაღალი სავენტილაციო პარამეტრებით. ეს შეიძლება მოხდეს ნაადრევი ახალშობილების 14,6%-ში, განსაკუთრებით მათში, რომელთაც აქვთ ძალიან დაბალი წონა (<1 კგ) [19]. ეს ასევე შეიძლება მოხდეს ახალშობილებში, რასაც აჩვენებენ Carr და სხვები. მათ სერიებში, პაციენტების 7%-იანი სიხშირით პირველი კანულის შეცვლამდე [15].

**გვიანი პოსტოპერაციული გართულებები**

დეკანულაცია იყო ტრაქეოსტომიის ყველაზე ხშირი გვიანი გართულება (6%) კანადის ჯგუფში, 30-წლიანი დინამიკაში დაკვირვებით. ეს იყო ამ ბავშვების 2%-ში სიკვდილის მიზეზი [31]. გვიან დეკანულაციის მსგავსი

შემთხვევა იქნა ნაპოვნი კორეის კვლევაში (2,7%) [26], რამაც გამოიწვია ერთი პაციენტის სიკვდილი სახლში. ბრაზილიურ სერიაში, რომელშიც 58 ბავშვი შეფასდა, დეკანულაცია მოხდა 3 (5,7%) პაციენტში, რომელთაგან ერთს გულ-ფილტვის გაჩერება ჰქონდა, რომელიც აღადგინეს, ხოლო მეორე გარდაიცვალა [32]. სხვა ბრაზილიურ სერიებში სიხშირე იგივე იყო, რაც მოხდა 5,7%-ში, ფატალური შემთხვევების გარეშე. [17] ინდურმა კვლევამ არ დაადგინა უნებლიე დეკანულაციის შემთხვევა [18]. ლორწოს საცობით ობსტრუქცია პაციენტების 10%-ში მოხდა კალგარიში, კანადაში ჩატარებულ კვლევაში [33]. ყველას ჰქონდა გულისა და სუნთქვის შეჩერება და იქ დაფიქსირდა ერთი სიკვდილი. ყველა ობსტრუქცია მოხდა ტრაქეოსტომიიდან 7-90 დღეში. ქვედა სიხშირე დაფიქსირდა ბრაზილიურ სერიებში (პაციენტების 4,1%) [17] და კორეულ სერიებში

(მხოლოდ 1 შემთხვევა - 0,9%) [26]. არა მხოლოდ ლორწოვანმა საცობმა, არამედ გრანულომამ და რრმა პასაჟმა შეიძლება გამოიწვიოს კანულას ობსტრუქცია. ამ გართულებულის თავიდან აცილება შესაძლებელია ტრაქეოსტომიის კანულის სწორი მოვლით ოპერაციის შემდგომ პირველ დღეებში, ასპირაციის და პერიოდულად კანულის ცვლილებების გათვალისწინებით. ხშირია ასპირაცია და მარილიანი ხსნარის ინსტილაცია ლორწოს დატენიანებით, ასევე აუცილებელია, რომ არ მოხდეს კანულას სანათურში მშრალი სეკრეტით ობსტრუქცია [34].

ზოგიერთ კვლევაში ყველაზე ხშირი ადგილობრივი და დაბალი რესპირატორული ინფექციები იყო, 15 პაციენტთა 90%-ში [33]. შესაძლოა, ინფექციის ამ გაზრდილი შემთხვევის ნაწილი განპირობებულია კოლონიზაციასა და ინფექციას შორის არადიფერენცირებულობით. გრძელვადიანად ტრაქეოსტომიზებულ ბავშვებში შეიძლება კოლონიზდნენ *S. aureus*, მათ შორის, მეთიცილინის მიმართ რეზისტენტული და/ან *P. aeruginosa* და გრამუარყოფითი მიკროორგანიზმები [35]. აუცილებელია მოხდეს ამ ორი პირობის განსხვავება. კოლონიზაცია არ საჭიროებს მკურნალობას, თუ არ არის მწვავე ინფექციის ნიშანი ან სასუნთქი გზების რეკონსტრუქციული პროცედურების დაწყებამდე. ქირურგიული ჭრილობის ინფექცია შეიძლება მოხდეს ნებისმიერი ქირურგიული პროცედურის დროს და მკურნალობა უნდა მოხდეს პერორალური ანტიბიოტიკების მოკლე კურსით. ბავშვთა ოტოლარინგოლოგთა საერთაშორისო კვების 2016 წლის კონსენსუსის თანახმად, რეკომენდებულია რუტინული ანტიმიკრობული პროფილაქტიკის გამოყენება, სულ მცირე, პირველი კანულას შეცვლამდე. ტრაქეიტი შეიძლება იყოს ადრეული ან გვიანი გართულება. აღნიშნული გვიან მოხდა 156 შემთხვევიდან 48,8%-ში [36]. ტრაქეიტის შემთხვევაში, პროთეზის ან ტრაქეალური სეკრეციის რუტინული კულტურები არ არის რეკომენდებული [37]. ქვედა სასუნთქი გზების ინფექციების დროს (ბაქტერიული ბრონქიტი და პნევმონია), ბაქტერიული კულტურის სეკრეციის შეგროვების არჩევის მეთოდია ბრონქო-ალვეოლარული ამორეცხვა, სასურველია იყოს „დაცული“ ტიპის, განხორციელებული კათეტერით, რომელიც გადის ბიოფისის არხში და ბრონქოსკოპი, ზედა სასუნთქი გზების სეკრეციით დაბინძურების თავიდან ასაცილებლად [38].

სუპრასტომურ კოლაფსს, სუბგლოტურ სტენოზსა და ტრაქეის სტენოზს აქვთ მსგავსი მექანიზმები, რომლებიც გამოწვეულია ლორწოვანი გარსისა და ტრაქეალური ხრტილის დაზიანებით და შეიძლება განვითარდეს ხრტილების ნაწილობრივი შეწოვით, ფიბროზით და ნაწიბურების სტენოზით. სუპრასტომური კოლაფსი იწვევს წინა ტრაქეალური კედლის შესუსტებას, რაც, ზოგადად, აღემატება ტრაქეოსტომას და მისი პრევენცია შესაძლებელია ტრაქეალური კედლის ტრაქეოსტომას კანზე ფიქსაციით ოპერაციის დროს. მისი შემთხვევა ბრაზილიის ორ კვლევაში 0,2%-დან 13,1%-მდე მერყეობს [1, 29]. სუბგლოტური სტენოზი ჩვეულებრივ ვითარდება კრიკოიდული ხრტილის უნებლიე დაზიანებით პროცედურის დროს ან წინა ინტუბაციით გამოწვეული დაზიანებებით.

ბრაზილიის კვლევამ აჩვენა, რომ სუბგლოტური სტენოზის ყველაზე მაღალი შემთხვევა გვხვდება ლიტერატურაში, 27,4%, რომელიც დაკავშირებულია ტრაქეოსტომიასთან [39]. მეორე მხრივ, ტრაქეის სტენოზი შეიძლება მოხდეს ზემოთ, ტრაქეოსტომას ადგილზე ან მის ქვემოთ, რამდენადაც კანულის წვერი მიაღწევს ტრაქეალურ კედელს. ეს ასევე შეიძლება იყოს მეორადი ტრაქეალური დაზიანების წინა ინტუბაციის შედეგად ან თუნდაც განმეორებითი ასპირაცია კათეტერით, რომელიც შესრულებულია არაადეკვატური ტექნიკის გამოყენებით. ტრაქეის სტენოზის სიხშირე ტრაქეოსტომიის შემდეგ 0,4%-დან [3] 12%-მდე იყო [9].

ტრაქეოკუტანური ფისტულა (TCF), ანუ ტრაქეოტორიის ეპითელიზაცია კანთან ტრაქეამდე (მომწიფებული სტომა) სასურველია ადრეული პოსტოპერაციულ პერიოდში, მაგრამ ეს შეიძლება გახდეს გრძელვადიანი პრობლემა, რაც ხელს უშლის ტრაქეოსტომის სპონტანურად დახურვას. ტრაქეოსტომას უმეტესობა სპონტანურად იხურება მეორადი განკურნების გზით. სერიებში TCF-ის სიხშირე მერყეობს 3,1%-დან 57,3%-მდე [1, 40, 41]. კვლევაში, რომელმაც მიმოხილა პედიატრიული ტრაქეოსტომიის 14-წლიანი გამოცდილება ლივერპულის საავადმყოფოში, აჩვენა, რომ პროცენტული მაჩვენებელი 11,9%-ია TCF-ის ქირურგიული დახურვისთვის. ესენი იყვნენ გრძელი ტრაქეოსტომიის მქონე ბავშვები (მინიმუმ ორი წელი, მედიანა 4 წლის განმავლობაში), რომლებმაც გაიარეს ქირურგიული პროცედურა 1 წლამდე ასაკში [42]. ეს პიოთეზა ასევე დაადასტურა ჩრდილოეთ ამერიკის კვლევაში, რომელმაც აჩვენა მნიშვნელოვნად გაზრდილი ფარდობითი რისკი ტრაქეოკუტანური ფისტულის განვითარების იმ პაციენტებში, რომლებიც ტრაქეოსტომიზებულნი იყვნენ 24 თვეზე მეტი ხნის განმავლობაში [42]. ამჟამად ქირურგებს შორის არსებობს ტენდენცია, რომ მოხდეს სტომის ადრეული დამწიფება. არსებობს შემოთქმა, რომ ეს ქირურგიული მიდგომა გაზრდის TCF-ს მაჩვენებელს, ძირითადად იმიტომ, რომ ზოგიერთი ტექნიკის გამოყენებით, რომლის დროსაც მომწიფება უნივერსალური იყო, მაგალითად, „ვარსკვლავური პლასტიკა“, ეს ხდება პრაქტიკულად 100% შემთხვევაში [43]. ამასთან, მტკიცება დადასტურებული არ არის მომსახურების გამოცდილებაში [44]. უფრო მეტიც, ერთ-ერთმა პირველმა შედარებით კვლევამ აჩვენა მსგავსი შემთხვევები მომწიფებულ და მოუმწიფებულ სტომებს შორის, შესაბამისად, 10,2% და 12,8%. ასევე, არ იყო გრანულაციური ქსოვილის ფორმირების უფრო მაღალი შემთხვევა მომწიფებულ სტომაში [45]. სხვა კვლევაში, რომელმაც შეადარა ტრაქეოსტომიის საერთო გართულებები მომწიფებულ და არამწიფებულ სტომებს შორის, ასევე ვერანაირი სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება ვერ აღმოჩნდა, მათ შორის TCF [36]. სულ ახლახანს, მარტივი ტექნიკის გამოყენებით, დაფების კონსტრუირების გარეშე, მხოლოდ ორი ნაკერი სტომის ქვემო-გვერდითი რეგიონში შეუერთდა კანქვეშა ქსოვილს წინა ტრაქეალური ფასციით, TCF მაჩვენებელი მომწიფებულ და არამომწიფებულ სტომებში მსგავსი იყო (შესაბამისად 27% და 22%) [46].

ტრაქეო-სისხლძარღვთა ფისტულა უსახელო არტერიით არის იშვიათი გართულება [2, 15], აღწერილ სტატიებში, სადაც ნაჩვენებია წარმატებული ქირურგიული ტექნიკა. არტერიის არათანაბარი დამიანება, რომელიც შეიძლება მოხდეს ტრანსოპერაციულ პერიოდში ძალიან დაბალ ტრაქეოსტომიებში (მე-4 ტრაქეალური რგოლის ქვემოთ) კიდევ უფრო იშვიათია და გამოწვეულია არტერიის პირდაპირი ტრავმით, განსაკუთრებით კისრის უფრო მაღალ პოზიციაზე მდებარე არტერიების შემთხვევებში. ეს სისხლდენა არ უნდა შეგვეშალოს მორეციდივე სისხლდენაში, სხვადასხვა ინტენსივობით, სადაც ტრაქეოსტომის კანულას შეუძლია გამოიწვიოს ადგილობრივი გაღიზიანება, გვიანი ჰემორაგია და ანთება, გრანულომის მეორადი სისხლდენა, განსაკუთრებით ტრაქეალური ასპირაციის შემთხვევაში, ნაკლებად დელიკატური მოვლით. ჭეშმარიტი უსახელო არტერიის ფისტულა, როგორც წესი, გვიანი მოვლენაა (ხშირია შემთხვევები ტრაქეოსტომიდან მე-3 კვირაში) და შეიძლება მოხდეს, როდესაც ცუდად განლაგებული ტრაქეოსტომის კანულის წვერი (ძირითადად მეტალის) იწვევს ხახუნს და იწვევს ეროზიასა და წყლულს წინა ტრაქეალურ კედელსა და უსახელო არტერიის უკანა კედელზე. ნალექების ფაქტორები მოიცავს კანულას გამოყენებას, რომელსაც აქვს მანქეტები ზედმეტი წნევით, ტრაქეალური დაბალი ჭრილობით და კისრის ჰიპერექსტენციით. მისი სისხირე დაბალია, 1%-ზე ნაკლები, რაც ნანახი იქნა ესპანეთის დიდ მულტიცენტრულ ჯგუფში, სადაც მხოლოდ ერთი შემთხვევა იყო (0,4%) [3]. ეს სწრაფად უნდა იქნას ამოცნობილი, რადგან ის მოითხოვს გადაუდებელ ქირურგიულ ჩარევას. ზოგიერთ შემთხვევაში, უფრო დროებითი „სენტინელური“ სისხლდენა შეიძლება მიუთითებდეს პროფუზულ ჰემორაგიაზე. მწვავე ფაზაში მნიშვნელოვანია კლინიკური გუნდი, რომელიც ტრენინგებულია პაციენტის სტაბილიზაციისთვის გადაუდებელი ქირურგიისთვის. როდესაც ამოცნობია, არაადეკვატურად სტაბილიზდება ქირურგიულ ჩარევამდე და არ მკურნალობენ ქირურგიულად, როგორც გადაუდებელი შემთხვევა, ინომინტირებული არტერიის ფისტულა ასოცირდება სიკვდილთან შემთხვევების პრაქტიკულად 100%-ში. ამასთან, დროულად ადეკვატურად მართვის შემთხვევაში, მას შეიძლება ჰქონდეს უფრო ხელსაყრელი შედეგი, რაც აჩვენა ბოლოდროინდელმა სისტემურმა მიმოხილვამ, რომლის თანახმად აღწერილ შემთხვევებში დადგენილია სიკვდილიანობის მაჩვენებელი 38,6% [47].

გვიანი ტრაქეოფეოფაგეალური ფისტულა იშვიათი მოვლენაა, ინციდენტობით 1%-ზე ნაკლები. ეს ხდება უკანა ტრაქეალური კედლის ნეკროზის გამო, როგორც წესი, ცუდად განლაგებული კანულების გამოყენების გამო, მანქეტებით ან მეტალით. ლიტერატურაში უფრო მეტი მოხსენებაა მოხსენიებული, როგორც მოზრდილებში ტრაქეოსტომის გართულება. კვლევაში, რომელიც აანალიზებს სლაიდური ტრაქეოპლასტიკის ეფექტურობას ტრაქეოფეოფაგეალური ფისტულის აღდგენაში, ოპერაციული ფისტულების 9 შემთხვევიდან ერთი იყო გართულებების მეორეული, რომელიც გამოწვეულია

ტრაქეოსტომის კანულით [48] ლიტერატურაში სადავო თემაა ტრაქეალური გრანულაცია თუ გრანულომა ტრაქეოსტომის რეალურ გართულებას, რადგან ის ხშირად უსიმპტომოდ მიმდინარეობს [1]. მისი სავარაუდო სიხშირეა 12,3%-დან 66%-მდე [33]. ეს იყო ტრაქეოსტომის მთავარი გვიანი გართულება მინიმუმ ორ კვლევაში, რომლებიც გამოქვეყნდა 1993 და 2018 წლებში [5, 29]. ბოლოდროინდელმა სერიაში, რომელიც შეისწავლა ვენტილაციაზე დამოკიდებული ინსტიტუციონალიზებული შემთხვევები, აჩვენა პერიტონალური გრანულომები 40.6%-ში და სუპრასტომალური - ბავშვების 37.5%-ში. დიდი და ობსტრუქციული გრანულომატების დაბალი სიხშირისა და ქირურგიული ამოკვეთის უკმარისობის შემცირების გათვალისწინებით, დაასკვნეს, რომ ამოკვეთა არ არის რეკომენდებული არა ობსტრუქციული გრანულომატით დაავადებულ ბავშვებში სტაბილური ტრაქეოსტომით [49]. ამასთან, პაციენტის დეკანულაციის განხილვისას გრანულომას წინა ენდოსკოპიამ და ამოკვეთამ შეიძლება ხელი შეუშალოს პროცესს. მართვა შეიძლება იყოს ენდოსკოპიური, სხვადასხვა ინსტრუმენტის გამოყენებით, ან ტრანსტრაქეოსტომა. იმ შემთხვევაში, თუ გრანულომა არის ძალიან დიდი ან მყარი (მომწიფებული) ენდოსკოპიური ტექნიკის მეშვეობით მოსაშორებლად, ან ძალიან დიდი ან მყარი რომ ამოიღონ სტომის საშუალებით, ნაჩვენებია ღია ამოკვეთა.

სიკვდილი არის პოტენციური არასასურველი მოვლენა ტრაქეოსტომიზებულ პაციენტებში. უმეტესად, ეს არ არის კორელაცია თავად პროცედურასთან, მაგრამ ხდება ძირითადი დაავადების ევოლუციის შემდეგ. საერთო სიკვდილობის მაჩვენებელი განსხვავებულია შემთხვევათა სერიებიდან და აღწევს 40%-მდე, ხოლო თავად პროცედურის შედეგად სიკვდილიანობამ შეიძლება 6%-მდე მიაღწიოს პედიატრიულ პოპულაციაში [7, 9, 13]. გულისა და ნევროლოგიური პრობლემების მქონე ბავშვებში უფრო მაღალია სიკვდილიანობის მაჩვენებელი, სხვადასხვა სახის დარღვევების ან ზედა სასუნთქი გზების ობსტრუქციის მქონე ბავშვებთან შედარებით [9]. დღენაკულ ბავშვებს და უკიდურესად დაბალი წონის მქონე ახალშობილებს ასევე აქვთ სიკვდილიანობის მაღალი მაჩვენებელი [50]. ბოლოდროინდელმა კვლევამ აჩვენა, რომ 1 წლამდე ასაკის ბავშვებს სიკვდილის შვიდჯერ მეტი რისკი აქვთ, ვიდრე 1 წელზე მეტი ასაკის ბავშვებს [12]. ავადობისა და სიკვდილიანობის მაჩვენებლები მნიშვნელოვნად არის დამოკიდებული იმაზე, თუ რამდენად კარგად არის მომზადებული სამედიცინო პერსონალი და რამდენად ინფორმირებულნი არიან პაციენტების მშობლები და მომვლელები, ვინაიდან სიკვდილის ძირითადი მიზეზებია უნებლიე დეკანულაცია და სტომის ბლოკირება სეკრეტის დამატებით [1] გართულებებსა და სიკვდილის დაბალი მაჩვენებლები ასევე კორელაციაშია პროცედურის არჩევასთან, რეფერალურ საავადმყოფოებში და გამოცდილი, მაღალი კვალიფიკაციის მქონე ქირურგებთან [19].

**დასკვნა**

ბავშვთა ტრაქეოსტომია შედარებით გავრცელებული პროცედურაა მესამეული დონის საავადმყოფოებში სხვადასხვა მიზეზების გამო - ნევროლოგიური შედეგებიდან დაწყებული, სასუნთქი გზების მექანიკური გაუვალობის შემთხვევებით. მიზეზისა და გამოყენებული ტექნიკის მიუხედავად, აღწერილია რამდენიმე გართულება და მათი გავრცელების მარკერები მნიშვნელოვნად განსხვავდება ლიტერატურაში. მათ შორის ყველაზე ხშირი გართულებებია გრანულომა, კანის ინფექცია, კანულას ობსტრუქცია და ტრაქეოკუტანური ფისტულა პაციენტებში, რომელთა დეკანულაცია შესაძლებელია უფრო მეტიც, სიკვდილიანობა მხოლოდ ტრაქეოსტომიასთან დაკავშირებული მიზეზების გამო დაბალია, მაგრამ ტრაქეოსტომიით დაავადებულთა საერთო სიკვდილიანობა საკმაოდ მნიშვნელოვანია და იზრდება თანმხლები დაავადებების, გადაუდებელი პროცედურის, ახალგაზრდა ასაკისა და მცირე წონის შესაბამისად. დახმარების ჯგუფის ადეკვატური სწავლება და მშობლების დახმარება და ტრენინგი ჰიგიენის პროცედურებთან დაკავშირებით და კანულას საბოლოოდ გადაადგილება შეიძლება დაეხმაროს ამ მოვლენების შემცირებაში.

**ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში**  
 Brazilian Journal of Otorhinolaryngology, PMID: 2388194

**ვირუსები - აქტუალური საკითხი**

ვირუსი არის ორგანულ ნაწილაკში მოქცეული გენეტიკური მასალა, რომელიც ცოცხალ უჯრედებში იჭრება და მათი, ანუ მასპინძლის მეტაბოლურ პროცესებს იყენებს ვირუსულ ნაწილაკთა ახალი თაობის წარმოსაქმნელად.

ამას ვირუსები სხვადასხვა გზით ახერხებენ. ზოგიერთ მათგანს საკუთარი გენეტიკური მასალა მასპინძლის დნმ-ში შეჰყავს, სადაც ის იქამდე რჩება დამალული, ვიდრე მისი ტრანსლირება მოხდება. როდესაც მასპინძელი ვირუსი დაყოფის გზით გამრავლდება, მრავლდება მასში არსებული ვირუსიც.

რაოდენობის ზრდასთან ერთად, ვირუსებმა შეიძლება მასპინძელი უჯრედი ააფეთქონ კიდევ, რასაც რეპროდუქციის ლითიურ ციკლს უწოდებენ.

**რამხელაა ვირუსი?**

სიტყვა „ვირუსი“ მომდინარეობს ლათინური სიტყვიდან, რომლითაც შხამიან სითხეებს აღწერდნენ. ამის მიზეზი კი ის არის, რომ მაშინ ასეთ სითხეებში ასეთ ციქნა მიკრობებს უბრალოდ ვერ ხედავდნენ.

ვირუსების ზომა სხვადასხვაგვარია. მაგალითად, ღორის ცირკოვირუსი წარმოუდგენლად პატარაა, სულ რაღაც 17 ნანომეტრის სიგანის; ტუბანვირუსები კი 2,3 მიკრომეტრს აღწევენ და იმდენად გიგანტურები არიან, რომ სიტყვა „ვირუსის“ განსაზღვრებასაც კი

ეჭვქვეშ აყენებენ.

ასეთივე მრავლფეროვანია მათი კომპლექსურობაც, შეიცავენ სხვადასხვა ცილებს ან გახვეული არიან სხვადასხვაგვარ გარსში, რომელიც მათ სიცოცხლის სამეფოს ყოველი სახეობის ინფიცირებასა და საკუთარი თავის გამრავლებაში ეხმარება.

ვირუსების მრავალი სხვადასხვა გზით არის დაშიფრული. მაგალითად, როტავირუსები რნმ-ს ორმაგ სპირალს ეფუძნება. კორონავირუსებს რნმ-ის ერთი სპირალი აქვთ, რასაც „დადებით მნიშვნელობას“ უწოდებენ, რადგან შესაძლებელია მისი პირდაპირ ცილებად ტრანსლირება. გრიპის ვირუსს უარყოფითი მნიშვნელობის რნმ აქვს, რაც იმას ნიშნავს, რომ ცილების სანარმოებლად მას დამატებითი ტრანსკრიბირება (გადაწერა) სჭირდება.

ყვავილის და ჰერპესის ვირუსები დნმ ვირუსების მაგალითია, რომლებიც მასპინძელ უჯრედს საკუთარ გენომის მთლიანად რნმ-ად ტრანსკრიბირებას აიძულებენ.

იცვლება ამ გენომთა ზომებიც. ზოგიერთი ყველაზე დიდი შეიძლება მილიონზე მეტი წყვილური ფუძის სიგრძის იყოს. მეორე მხრივ, ერთ-ერთ რნმ ვირუსს, სახელად MS2-ს, რომელიც ბაქტერიებს აინფიცირებს, დაახლოებით 3500 წყვილური ფუძე აქვს.

შუუძლებელია იმის დაზუსტებით ცოდნა, რამდენი ტიპის ვირუსი არსებობს ბუნებაში, რადგან ახალი ხელსაწყოების გამოყენებასთან ერთად, მკვლევრები სულ უფრო მეტ ვირუსს პოულობენ ნიადაგში, ოკეანეებში და ცაშიც კი. უხეში შეფასების მიხედვით, დედამიწის ზედაპირზე 100 მილიონზე მეტი ტიპის ვირუსი უნდა არსებობდეს.

**არის თუ არა ვირუსი ცოცხალი?**

ამ კითხვამე მეცნიერებს შორის კამათი გრძელდება, რადგან იცვლება სიცოცხლისა და ეკოლოგიის განსაზღვრებები. ამჟამინდელი მოსაზრებით, ვირუსები კომპლექსური ცოცხალი სისტემების ნაწილად უნდა მივიჩნიოთ, ისეთად, რომელიც ყველა ორგანიზმს შორის ვრცელდება.

„ვირიონები“ არააქტიური ნაწილაკებია, რომლებიც მთელ გარემოში მოძრაობენ; მათ ცოცხლებად არ თვლიან. საკუთარ სასიცოცხლო მახასიათებლებს ვირუსები მხოლოდ უჯრედში მოხვედრის შემდეგ იძენენ, როდესაც რეპროდუქციისთვის მასპინძლის ბიოქიმიას იყენებენ.

გამომდინარე აქედან, უფრო ზუსტი იქნება, რომ ვირუსები ქიმიასა და ბიოლოგიას შორის უწყვეტობის ნაწილად ჩავთვალოთ, ისეთ რაღაცად, რასაც ცალსახად ვერ მოვათავსებთ ცოცხალსა და არაცოცხალს შორის

# ქრონიკული ეოზინოფილური რინოსინუსიტი

## შიგეჰარუ ფუჯიედა,

ოტორინოლარინგოლოგიის განყოფილება - თავ-კისრის ქირურგია, სენსორული და ლოკომოტორული მედიცინის დეპარტამენტი, მედიცინის მეცნიერებების ფაკულტეტი, ფუკუის უნივერსიტეტი, ფუკუი, იაპონია

## იოშიმასა იმოტო,

ოტორინოლარინგოლოგიის განყოფილება - თავ-კისრის ქირურგია, სენსორული და ლოკომოტორული მედიცინის დეპარტამენტი, მედიცინის მეცნიერებების ფაკულტეტი, ფუკუის უნივერსიტეტი, ფუკუი, იაპონია

## უიკინორი კატო,

ოტორინოლარინგოლოგიის განყოფილება - თავ-კისრის ქირურგია, სენსორული და ლოკომოტორული მედიცინის დეპარტამენტი, მედიცინის მეცნიერებების ფაკულტეტი, ფუკუის უნივერსიტეტი, ფუკუი, იაპონია

## ტაკაჰირო ნინომია,

ოტორინოლარინგოლოგიის განყოფილება - თავ-კისრის ქირურგია, სენსორული და ლოკომოტორული მედიცინის დეპარტამენტი, მედიცინის მეცნიერებების ფაკულტეტი, ფუკუის უნივერსიტეტი, ფუკუი, იაპონია

## ტაკაჰირო ტოკუნაგა,

ოტორინოლარინგოლოგიის განყოფილება - თავ-კისრის ქირურგია, სენსორული და ლოკომოტორული მედიცინის დეპარტამენტი, მედიცინის მეცნიერებების ფაკულტეტი, ფუკუის უნივერსიტეტი, ფუკუი, იაპონია

## ტოშიკი ცუსუმუჩი,

ოტორინოლარინგოლოგიის განყოფილება - თავ-კისრის ქირურგია, სენსორული და ლოკომოტორული მედიცინის დეპარტამენტი, მედიცინის მეცნიერებების ფაკულტეტი, ფუკუის უნივერსიტეტი, ფუკუი, იაპონია

**Shigeharu Fujieda, Yoshimasa Imoto, Yukinori Kato, Takahiro Ninomiya, Takahiro Tokunaga, Toshiki Tsutsumiuchi**

## აბსტრაქტი

ქრონიკული ეოზინოფილური რინოსინუსიტი (E CRS) წარმოადგენს ქრონიკული რინოსინუსიტის ქვეკლასს ნაზალური პოლიპების (CRSwNP), რომელიც უკავშირდება მძიმე ეოზინოფილურ ინფილტრაციას და ძნელად სამკურნალოა. მისი სიმპტომები მოიცავს დიზოსმიას, ნაზალურ ობსტრუქციას და ბლანტ ნაზალურ გამონადენს. E CRS-ის მიზეზი გაურკვეველია, მიუხედავად იმისა, რომ ფიქრობენ, რომ *Staphylococcus aureus* და მისი ენტეროტიქსინები ჩართულია Th2 სისტემის სტიმულირებაში, რათა ხელი შეუწყონ IgE-ის წარმოებას, ეოზინოფილის ინფილტრაციას სხვადასხვა გზების მეშვეობით. ამასობაში, კოაგულაციური სისტემა აქტივირდება და ფიბრინოლიზური სისტემა ითრგუნება, რაც იწვევს ფიბრინული ქსელების დეპონირებას ნაზალურ პოლიპებში. ამგვარად, ფიბრინის მადეგრადირებელი აგენტი შეიძლება წარმოადგენდეს ახალი მკურნალობის მეთოდს E CRS-ისთვის.

ნაზალური პოლიპების უჯრედების გენეტიკურმა ანალიზმა, შემდეგი თაობის სექვენირების გამოყენებით, გამოავლინა ზოგიერთი ფაქტორი, რომლებიც ჩართულია E CRS-ში, პერიოსტინის ჩათვლით, რომელიც შეიძლება წარმოადგენდეს ამ მდგომარეობის ბიომარკერს. პროტეაზას ინჰიბიტორი შეიძლება იყოს თერაპიული აგენტი E CRS-ისთვის. რაც შეეხება ეოზინოფილების როლს, მრავალი მკვლევარი დაინტერესდა EToSis-ის მექანიზმით. თუმცა, მექანიზმი, რაც იწვევს ნაზალური პოლიპების განვითარებას, უცნობია.

იაპონიაში (ისევე როგორც აღმოსავლეთ აზიაში), არა-E CRS-ის ინცინდენტობა მცირდება და E CRS-ის იზრდება, თუმცა მიზეზი კვლავაც უცნობია. ბიოლოგიური თერაპიის განვითარების წყალობით, ფიქრობენ, რომ სამომავლოდ მოხდება ზუსტ თერაპიულ მიდგომებზე გადასვლა.

## ქრონიკული რინოსინუსიტის ისტორია იაპონიაში

მიჩნეული იყო, რომ რინოსინუსიტის ინცინდენტობა უფრო მაღალი იყო იაპონიაში ევროპასთან ან შეერთებულ შტატებთან შედარებით, ვინაიდან იაპონელ ხალხს უფრო ბტყელი სახეები აქვთ ევროპელებთან და ამერიკელებთან შედარებით. ქრონიკული რინოსინუსიტის (CRS) პათოგენები

მოიცავს პარანაზალურ სინუსებში სეკრეტების წარმოქმნას, ვირუსული ინფექციებისა და მეორეული ბაქტერიული ინფექციების საპასუხოდ, რასაც თან სდევს ამ სეკრეტების აკუმულირება სინუსებში, არასრულფასოვანი დრენირების გამო და ქრონიკული ანთების განვითარება. CRS-ის მქონე პაციენტები უჩივიან სიმპტომებს, როგორებიცაა ჩირქოვანი გამონადენი ცხვირიდან, ნაზალური ობსტრუქცია,

თავის ტკივილი, ლოყის ტკივილი და კბილის ტკივილი. იაპონიაში, ეს მდგომარეობა უფრო ხშირად ცნობილია, როგორც ემპიემა, ვიდრე CRS. CRS-ის მქონე ზოგიერთ პაციენტში, პოლიპები ვითარდება ცხვირის ღრუში, როდესაც სხვა პაციენტებს არ აქვთ პოლიპები. CRS-სთან ასოცირებული ნაზალური პოლიპები ცნობილია, როგორც CRS ნაზალური პოლიპები (CRSwNP), როდესაც სხვა ტიპებს უწოდებენ CRS-ს ნაზალური პოლიპების გარეშე (CRSsNP).

II მსოფლიო ომის შემდეგ იაპონიაში, Caldwell-Luc-ის ოპერაციის გამოყენება ადგილობრივი ანესთეზიის ქვეშ, CRS-ის სამკურნალოდ, პოპულარიზებული იყო ოტორინოლარინგოლოგების მიერ, მათი ჩათვლით, ვისაც საკუთარი კლინიკები ჰქონდათ. ამ ოპერაციის დროს, ხდებოდა ჩირქოვანი სითხის ასპირაცია მაქსილარული სინუსიდან, ხდებოდა დაზიანებული ლორწოვანი გარსის მოცილება, და კეთდებოდა ნაზოანტრალური ფანჯარა დრენაჟისთვის. თუმცა, Caldwell-Luc-ის ოპერაციის განკურნების მაჩვენებელ მხოლოდ 60% იყო, შესაბამისად, იგი შემდგომ გაუმჯობესებას საჭიროებდა [1]. 1985 წელს, Kennedy [2] და Stammberger [3] გვაუწყებენ ენდოსკოპიური სინუსური ოპერაციის (ESS) შესახებ CRS-ისთვის, და იგი მალევე ფართოდ გავრცელდა იაპონიაში. მას შემდეგ, რაც მოხსენდა გრძელვადიანი დაბალდოზიანი მაკროლიდებით თერაპიის ეფექტურობის შესახებ CRS-ისთვის, CRS-ის მკურნალობა იაპონიაში მნიშვნელოვნად შეიცვალა [4, 5]. კერძოდ, ESS-ის და პოსტოპერაციული მაკროლიდებით თერაპიის კომბინაციამ მნიშვნელოვნად გააუმჯობესა გამოსავალი.

თუმცა, CRS იაპონიაში თითქმის განსხვავდებოდა ევროპისა და ამერიკისგან. 1962 წელს, Okuda-მ მოახსენა, რომ CRSwNP-ს ევროპაში და აშშ-ში ეოზინოფილ-დომინანტური ანთებითი უკრედებით ინფილტრაცია ახასიათებს, მაშინ როცა ნეიტროფილ-დომინანტური ინფილტრაცია ნაზალი იყო იაპონიაში. Okuda-მ ეს აღმოჩენები მოიპოვა ნაზალური პოლიპების შედარების გზით ევროპულ და იაპონელ პაციენტებს შორის, როდესაც იგი ამ საკითხს შეისწავლიდან ავსტრიაში [6]. შედეგად, გამოქვეყნდა მრავალი მოხსენება, რომლებიც ადასტურებდნენ ნეიტროფილ-დომინანტური ანთებითი უკრედებით ინფილტრაციას იაპონელ CRS-ებში. როგორც ზემოთ იქნა ნახსენები, გრძელვადიანი დაბალდოზიანი მაკროლიდებით თერაპია წარმოადგენდა პირველ მკურნალობას CRS-ისთვის იაპონიაში ეფექტურობის დემონსტრირების კუთხით. მკურნალობის ეს მეთოდი თავდაპირველად დამტკიცდა დიფუზური პულმონარული ბრონქოლიტისთვის, ნეიტროფილ-დომინანტური ანთებითი უკრედების ინფილტრაციით [7]. დიფუზური პულმონარული ბრონქოლიტი ხშირად ასოცირდება CRS-თან, და ეს კომბინაცია ცნობილია როგორც სინობრონქიალური სინდრომი. როდესაც CRS ნეიტროფილ-დომინანტური ანთებითი უკრედების ინფილტრაციით ნამკურნალევი მაკროლიდებით თერაპიით დიფუზური პულმონარული ბრონქოლიტისთვის, ნეიტროფილ-დომინანტური ინფილტრაციით, ხდება შესანიშნავი შედეგების მიღწევა [4]. ამჟამად, მაკროლიდებით თერაპია ფართოდ

გამოიყენება ევროპაში და აშშ-ში, და წარმოადგენს პირველი ხაზის მკურნალობას CRSsNP-ისთვის [8].

### ეოზინოფილური CRS-ის (ECRS) შესახებ და სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმების ჩამოყალიბება

გვიანი 1990-იანების შემდეგ, გაიზარდა იმ პაციენტების რაოდენობა, რომლებშიც ნაზალური პოლიპები კვლავ ბრუნდება ESS-ით მოცილების შემდეგ, პოსტოპერაციული მაკროლიდებით თერაპიასთან კომბინაციაში. ამ გვარი პაციენტების გამოკითხვამ აჩვენა, რომ დიზოსმია წარმოადგენდა მათ ძირითად ჩივილს და მათ ასევე ჰქონდათ ბლანტი ნაზალური გამონადენი და ნაზალურ ობსტრუქცია. ეოზინოფილ-დომინანტური ანთებითი უკრედებით ინფილტრაცია ნაზალი იყო ნაზალური პოლიპების ქსოვილებში, რომლებიც მოპოვებული იყო ამგვარი პაციენტებისგან, ნაცვლად მანამდე გავრცელებული შაბლონისა ნეიტროფილ-დომინანტური ინფილტრაციით. სხვა განსხვავებები ამ პაციენტებსა და ჩვეულებრივ CRS პაციენტებს შორის ასევე იყო შენიშნული, მაგ., ბრონქიალური ასთმა წარმოადგენდა ეოზინოფილ-დომინანტური ანთებითი უკრედებით ინფილტრაციის მქონე პაციენტების ყველაზე ხშირ კართულებას (ცხრილი 1). ამგვარად, ძნელად სამკურნალო CRSwNP-ს დაერქვა ეოზინოფილური CRS (ECRS) [9]. თუმცა, ECRS-ისთვის სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმები თავდაპირველად ბუნდოვანი იყო, და მისი დიაგნოზი ისმეოდა იმ შემთხვევაში, თუკი პაციენტს ჰქონდა სიმპტომები და ჰისტოპათოლოგიური შემოწმება აჩვენებდა ეოზინოფილ-დომინანტური ანთებითი უკრედებით ინფილტრაციას. ECRS-ის დიაგნოსტიკის გაიდლაინების ჩამოსაყალიბებლად, მულტიცენტრული ფართომასშტაბიანი კვლევა „რეფრაქტორული ქრონიკული ეოზინოფილური რინოსინუსიტის იაპონური ეპიდემიოლოგიური კვლევა“ (JESREC Study) დაიწყო 2010 წელს, როგორც ძნელად სამკურნალო დაავადებების საშუალებების კვლევის ნაწილი, იაპონიის ჯანდაცვის, შრომისა და კეთილდღეობის სამინისტროს მიერ. შედეგად, ჩამოყალიბდა სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმები ECRS-ისთვის, როგორც წარმოდგენილია ცხრილში 2. ამ სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმების გამოყენებით, დგინდება JESREC-ის ქულა, როგორც ოთხი ელემენტის ქულების ჯამი და ECRS-ის დიაგნოზი დგება, თუკი JESREC ქულა არის ან აღემატება 11 ქულას [10]. ECRS-ის საბოლოო დიაგნოზი დგება ბიოფსიური ნიმუშის ან რევენეციული ქსოვილის შემოწმებით მიკროსკოპის ქვეშ 400x-ზე (ოკულარული ლინზა, ველის რაოდენობა 22). როდესაც ეოზინოფილების საშუალო რაოდენობა სამ ველში 70 ან მეტია, შეიძლება ECRS-ის ზუსტი დიაგნოზის დასმა.

შემდგომში, განისაზღვრა ECRS-ის სიმძიმის განმსაზღვრელი კრიტერიუმები, ორი ფაქტორით, რომლებიც განისაზღვრებოდა ECRS-ის სიმძიმის დასადგენად. პირველი ფაქტორია პერიფერიულ სისხლში ეოზინოფილების პროცენტული შემცველობის განსაზღვრით 5%-ზე მეტი და ცხავის სინუსის მეტი ჩართულობით CT გამოსახულებებზე. მეორე ფაქტორი

არის გართულებების არსებობა (ამჟამად არსებული ასთმა ან ასთმა ანამნეზში, ასპირინის აუტანლობა, და/ან ალერგია NSAID-ზე). ალგორითმი წარმოდგენილია გრაფიკზე 1. შედეგად, CRS კლასიფიცირდა შემდეგ ოთხ კატეგორიად: არა-ECRS, მსუბუქი ECRS, ზომიერი ECRS, და მძიმე ECRS. ექვსი წლის მანძილზე ECRS-ის მკურნალობის შემდეგ, კაპლან-მაიერის ანალიზმა აჩვენა, რომ მორეციდივირე ნაზალური პოლიპების სიხშირე იყო 13% არა-ECRS-ის მქონე პაციენტებში, 23% - მსუბუქი ECRS-ის მქონეებში, 31% - ზომიერი ECRS-ის მქონეებში, და 52% - მძიმე ECRS-ის მქონეებში, მნიშვნელოვანი განსხვავებებით ამ ოთხ ჯგუფს შორის [10].

**ქრონიკული რინოსინუსიტი ევროპაში და აშშ-ში**

ევროპაში და აშშ-ში, ქრონიკული რინოსინუსიტი მხოლოდ ორ კატეგორიად კლასიფიცირდება, ესენია CRSsNP და CRSwNP. CRS-ის მქონე პაციენტების დაახლოებით 20%-ს აქვს CRSwNP-ის დიაგნოზი და საჭიროებს ESS-ს [11]. CRSwNP -ის მქონე ევროპულ და ამერიკულ პაციენტებში, ეოზინოფილ-დომინანტური ანთებითი უჯრედებით ინფილტრაციაა ზოგადად ნაწილობრივ და CRSwNP ხშირად რთულდება ასთმის მიერ. შესაბამისად, მიჩნეულია, რომ CRSwNP გამწვანებულია ტიპი 2 იმუნური რეაქციით. ამის საწინააღმდეგოდ, მიჩნეულია, რომ CRSsNP გამწვანებულია ტიპი 1 იმუნური რეაქციით ინფექციის მიმართ, ვინაიდან ძირითადად ნაწილობრივ ნეიტროფილ-დომინანტური ანთებითი უჯრედებით ინფილტრაცია [12].

მოსხენებულია, რომ ეოზინოფილ-დომინანტური ანთებითი უჯრედებით ინფილტრაცია ნაწილობრივ CRSwNP პაციენტების 60-90%-ში ევროპასა და აშშ-ში, მიუხედავად იმისა, რომ ეოზინოფილ-დომინანტური ინფილტრაციის განმარტება, რომელიც ამ კვლევაში გამოიყენება, განსხვავდება იაპონური განმარტებისგან და საჭიროებს მხოლოდ 5-10 ან მეტი ეოზინოფილის არსებობას თითოეულ ველში (საერთო გადიდება 400x), რათა კლასიფიცირდეს, როგორც ეოზინოფილ-დომინანტური [11]. მეორე მხრივ, ზღვარი უფრო მაღალია იაპონიაში და ეოზინოფილების რაოდენობა ველში (საერთო გადიდება 400x) უნდა იყოს 70 ან მეტი ან 200 ან მეტი, რათა ჩაითვალოს ეოზინოფილ-დომინანტურად [13-15]. CRSwNP-ის მქონე ამერიკელი პაციენტები ექვემდებარებიან ESS-ს, რეციდივი ნაწილობრივ ოპერაციიდან 18 თვეში, პაციენტების 40%-ში [16]. იმ კვლევაში, პაციენტების 56%-ს ჰქონდა ასთმა, როგორც გართულება, რაც უფრო მაღალი სიხშირეა, ვიდრე ასთმის სიხშირე 27% ECRS ჯგუფისთვის, JESREC კვლევაში.

Bachert-ის ჯგუფმა Ghent-ის უნივერსიტეტიდან (ბელგია) განსაზღვრა CRS-ის სამი ფენოტიპი (გრაფ. 2) [17]. არა ტიპი 2 ჯგუფს ჰქონდა CRSsNP, ასთმის მცირე რაოდენობით კომორბიდულობით. ზომიერი ტიპი 2 ჯგუფი ასახავდა CRSwNP-ს, ასთმის პრევალენტობის ზრდით. მძიმე ტიპი 2-ის ჯგუფი უკავშირდებოდა CRSwNP-ს თითქმის ყველა შემთხვევაში და ასთმით კომორბიდულობა 70%-მდე იყო. ეს აღმოჩენები გვამცნობს, რომ მსუბუქი ECRS და

ზომიერი ECRS იაპონიაში მსგავსია ზომიერი ტიპი 2-ის ჯგუფისა ევროპაში. მძიმე ECRS იაპონიაში მსგავსია მძიმე ტიპი 2-ის ჯგუფისა ევროპაში (გრაფ. 2).

**არის თუ არა ECRS მემკვიდრეობითი?**

არ არსებობს მოხსენებები, რომ ECRS-ს ნათელი ოჯახური ტენდენცია აქვს. ბოლო ხანებში, Kristjansson et al.-მა გამოაქვეყნეს საინტერესო გენომური ასოციაციის კვლევა ნაზალური პოლიპების მქონე პაციენტებში, CRS-ის მქონე პაციენტებში, და კონტროლებში, რომლებმაც აჩვენეს, რომ CRSwNP უკავშირდებოდა ALOX15, HLA, IL-18R1-IL1RL1, IL-33, FOXP1, CYP2S1, SLC22A4, MYRF, TSLP, და 10p14 მუტაციებს [18]. მათ აღმოაჩინეს, რომ ნაზალური პოლიპები ნაკლებად სავარაუდოდ ჩნდება მაშინ, როდესაც ადგილი არ აქვს 15-LO ფერმენტის აქტივობას, ALOX15-ის მისენს-ვარიანტის გამო. ჩვენმა SNIP ანალიზმა აჩვენა, რომ ECRS შეიძლება უკავშირდებოდეს rs1837253 გენოტიპს TSLP-ში, და ჩვენი ზოგიერთი აღმოჩენა შეესაბამებოდა Kristjansson-ის და მისი კოლეგების მიერ მოპოვებულ მონაცემებს [19]. Miyata et al.-მა მოახსენეს, რომ მეტაბოლური პროდუქტები ALOX15-ის ნაკადში მცირდებოდა ALOX15 ფერმენტის პათოლოგიური აქტივობის გამო ნაზალური პოლიპების ეოზინოფილებში, რაც არ შეესაბამება Kristjansson et al.-ის მიერ მოხსენებულ მონაცემებს [20]. ჩვენ შევადარეთ რნმ-ის ექსპრესია ნაზალურ პოლიპებსა და ცხვირის ქვედა ნიჟარების ლორწოვანში რნმ-ის სექვენირების ანალიზით (მონაცემები წარმოდგენილია ქვემოთ), და ვაჩვენეთ, რომ ALOX15-ის ექსპრესია მნიშვნელოვნად იზრდებოდა ნაზალურ პოლიპებში [21]. შესაბამისად, ეჭვიც არ გვკარება, რომ ALOX15 გარკვეულწილად ჩართულია ECRS-ში.

**Staphylococcus aureus იწვევს ECRS-ს?**

როგორც ალერგიული რინიტის (AR) შემთხვევაში, არსებობს მოსაზრება, რომ ECRS და CRSwNP ვითარდება Th2-დომინანტურ გარემოში [22]. AR-ის მქონე პაციენტებში, ალერგენები, პოლენებისა და ტკიპების სახით შედიან ცხვირის ღრუს ლორწოვანში, სადაც დენდრული უჯრედები იჭერენ ამ ალერგენებს და გადასცემენ ინფორმაციას უბრალო CD4-დადებით T უჯრედებს, რომლებიც დიფერენცირდებიან Th2 უჯრედებად, IL-4-ის სტიმულაციით, რათა წარმოქმნან IL-4, IL-5, და IL-13. მოხსენებულია, რომ IL-4 ახდენს B უჯრედების დიფერენციაციის სტიმულირებას ალერგენ-სპეციფიკურ IgE-წარმოქმნელ პლაზმურ უჯრედებად, რომლებიც შემდგომში წარმოქმნიან IgE-ს. ECRS-სთან დაკავშირებული ალერგენები არაა დაზუსტებული (გრაფ. 3). ბაქტერიები წარმოადგენენ ალერგენების პოტენციურ კანდიდატებს. როდესაც შემოწმდა სტაფილოკოკის კოლონიის ფორმირება ცხვირის ღრუში, აღმოჩნდა, რომ კოლონიის რაოდენობა უფრო მაღალი იყო CRSwNP-ის მქონე პაციენტებში, ვიდრე ჯანმრთელ სუბიექტებში ან CRSsNP-ის მქონე პაციენტებში. Bachert-ის ჯგუფმა მოახდინა დემონსტრირება, რომ ნაზალური პოლიპები შეიცავდა სტაფილოკოკის ენტეროტოქსინის (SE)-სპეციფიკურ

	ECRS	CRSwNP ნეიტროფილი ტიპი
ასაკი	20 წლის ან უფროსი	ყველა ასაკის
ძირითადი სიმპტომები	დიზოსმია	ნაზალურ ობსტრუქცია გამონადენი ცხვირიდან თავის ტკივილი
ცხვირიდან გამონადენის მახასიათებლები	ბლანტი, კოლოიდური	ჩირქოვანი, ლორწოვანი
ნაზალური პოლიპების მახასიათებლები	ორმხრივი & მრავლობითი	ცალმხრივი ან ორმხრივი & ერთეული ან მრავლობითი
ნაზალური პოლიპების ადგილმდებარეობა	შუა გასასვლელი & ფოსვის ნაპრალი	შუა გასასვლელი
მთავარი ჩართული უბანი	ცხვიის სინუსი	მაქსილარული სინუსი
ძირითადად ინფილტრაციული უჯრედი	ეოზინოფილი	ნეიტროფილი
გართულებები	ასთმა ასპირინის აუტანლობა ნაშლისმიერი ალერგია	დიფუზური ბრონქოლიტი ბრონქოექტაზია
პერორალური სტეროიდებით მკურნალობა	ეფექტური	რემისტენტული
მაკროლიდებით თერაპია	რემისტენტული	ეფექტური

ცხრილი 1: განსხვავება ECRS-სა და CRSwNP-ის ნეიტროფილის ტიპში [10]

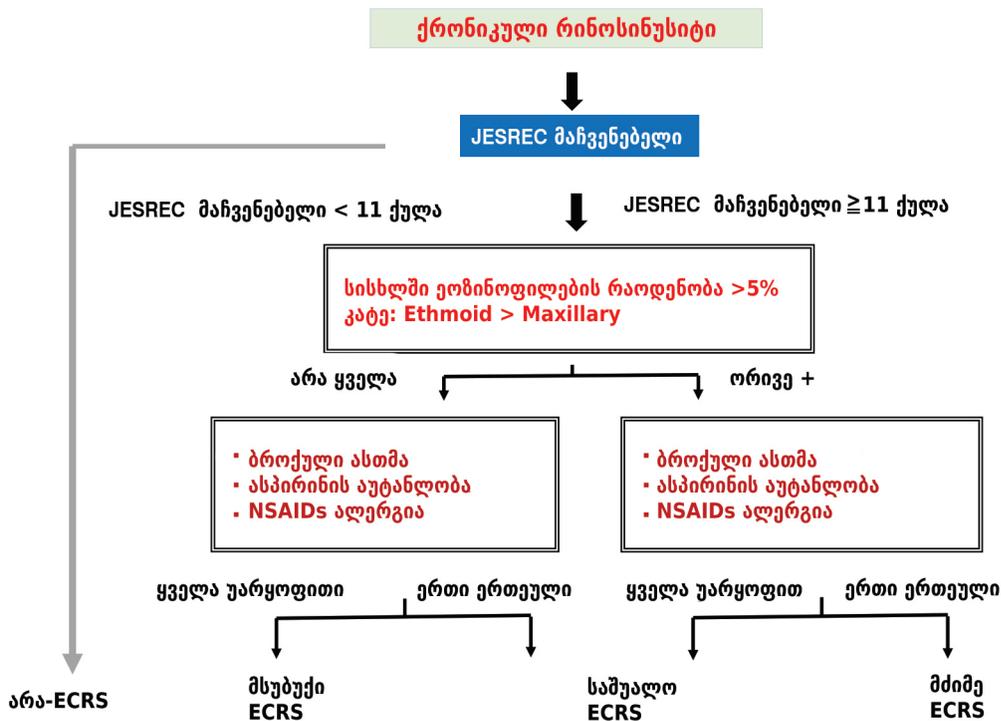
ფაქტორი	ქულა
დაზიანებული მხარე: ორივე მხარე	3 ქულა
ნაზალური პოლიპებით	2 ქულა
ცვლილებები CT-ზე: ცხვირს/მაქსილარული $\geq 1$	2 ქულა
პერიფერიულ სისხლში ეოზინოფილების რაოდენობა (%)	
2 < და _5%	4 ქულა
5 < და _10%	8 ქულა
10% <	10 ქულა

ცხრილი 2: ქრონიკული ეოზინოფილური რინოსინუსიტის სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმები (JESREC ქულა) [10]

როდესაც საერთო ქულა 11 ქულა ან მეტია, ქრონიკული ეოზინოფილური რინოსინუსიტის ალბათობა მაღალია. ქრონიკული ეოზინოფილური რინოსინუსიტის განსაზღვრული დიაგნოზი უნდა დაისვას ნაზალური პოლიპის/პარანაზალური სინუსის ქსოვილების მიკროსკოპული შემოწმებით, თუკი მიკროსკოპის ქვეშ გამოკვლეული სამი ველი საერთო გადიდებით 400x (ოკულური ლინზა, ველების რიცხვი 22) აჩვენებს 70 ან მეტ ეოზინოფილს ველზე.

IgE-ს, რომელიც მიმართული იყო *S. aureus*-ის მიერ წარმოქმნილი SE-ის წინააღმდეგ, და ისინი გვამცნობდნენ, რომ SE წარმოადგენდა მიზეზობრივ ალერგენს CRSwNP-სთვის [23]. SE ასევე თამაშობს

სუპერანტიგენის როლს, რომელიც არასპეციფიკურად ააქტიურებს T უჯრედებს, რის შემდეგაც, აქტივირებული T უჯრედები ათავისუფლებენ Th2 ციტოკინებს, როგორებიცაა IL-4, IL-5, და IL-13. ეს ციტოკინები



**გრაფ 1:** რეფრაქტორული ECRS-ის სადიაგნოსტიკო ალგორითმი [10]. CRS-ის მქონე პაციენტები უნდა კლასიფიცირდნენ ოთხ კატეგორიაში JESREC ქულის მიხედვით, ფაქტორები A და B. ფაქტორი A წარმოადგენს პერიფერიულ სისხლში ეოზინოფილების პროცენტულ მაჩვენებელს >5% და ცხავის დომინანტურ ცვლილებებს CT-ზე. ფაქტორი B წარმოადგენს კომორბიდულობებს (ასთმა, ასპირინის აუტანლობა, და NSAID-ის აუტანლობა). ფაქტორი A (+): ორივე ფაქტორი სრულდება, (-): მინიმუმ ფაქტორი არ სრულდება. ფაქტორი B (+): მინიმუმ ფაქტორი სრულდება, (-): სამივე ფაქტორი არ სრულდება.

აქტიურებენ სხვადასხვა ტიპის ანტიგენ-სპეციფიკურ B უჯრედებს, რომლებიც წარმოქმნიან პოლიკლონურ IgE-ს (გრაფ. 3). IgE-ის შებოჭვა მასტური უჯრედების მიერ იწვევს ქიმიური მედიატორების გამოშვებას (განსაკუთრებით, ეოზინოფილის ქემოტაქტიური ფაქტორები), სხვადასხვა ანტიგენის საპასუხოდ, რაც იწვევს ეოზინოფილურ ანთებას.

SE-ებს შორის, სტაფილოკოკის ენტეროტოქსინი B (SEB) ახდენს IL-5, IL-13, და RANTES წარმოქმნის სტიმულირებას ნაზალური პოლიპების უჯრედების მიერ, მაშინ, როცა ამ ციტოკინების წარმოქმნა SEB-ის საპასუხოდ ინიშობრდება პროსტაგლანდინი E2-ის (PGE2) მიერ [24]. ლიპოპოლისაქარიდი (LPS) წარმოადგენს გრამ-უარყოფითი ბაქტერიების უჯრედის კედლის კომპონენტს, რომელიც ხელს უწყობს PGE2-ის წარმოქმნას, ამგვარად ახდენს რა IL-5 და IL-13-ის წარმოქმნის ინიშობრებას ნაზალური პოლიპების უჯრედების მიერ, რომელიც სტიმულირდება SEB25-ის მიერ (გრაფ. 4). მეორე მხრივ, SEB ახდენს PGE2-ის და ციკლოოქსიგენაზა 2-ის (COX-2) წარმოქმნის ინიშობრებას ნაზალური ეპითელიური უჯრედების მიერ, რაც ნიშნავს, რომ SEB-ს შეუძლია ეოზინოფილურ ანთების დათრგუნვა და მდგრადი ანთებითი რეაქციის განვითარების ხელშეწყობა (გრაფ. 4). თავგებში, ნაჩვენებია, რომ S. aureus-ით ინფიცირების პრევენცია ხდება IFN-11-ის მიერ [26]. როდესაც ჯანმრთელი ინდივიდების ცხვირის ღრუს ლორწოვანის უჯრედების კულტურები დაინფიცირდა S. aureus-ით, ინფიცირებული უჯრედების რაოდენობა მნიშვნელოვნად შემცირდა კულტურისთვის IFN-11-

ის დამატებით. IFN-11/IL-28/რეაქტიული ჟანგბადის სახეობები (ROS)/იანუს კინაზა/STAT სასიგნალო ბილიკი ჩართული იყო S. Aureus-ით ინფიცირების პრევენციაში. თუმცა, მსგავსმა ექსპერიმენტმა აჩვენა, რომ IFN-11-მა არ შეამცირა S. Aureus-ით ინფიცირებული ნაზალური პოლიპების უჯრედების რაოდენობა, რაც გვამცნობს, რომ არსებობს განსხვავება ცხვირის ღრუს ლორწოვანის უჯრედებსა და ნაზალური პოლიპების უჯრედებს შორის [27]. ექსტრაუჯრედოვანი S. aureus-ის ცილების ბლოკირინგდელმა ანალიზმა, რომელსაც უკავშირდება ადამიანის IgG4, აღმოაჩინა ექვსი სტაფილოკოკური სერინ პროტეაზასმაგვარი ცილა (SpIs AeF). T უჯრედის სპეციფიკური თითოეული SpI-სთვის აჩვენებმა of IL-4, IL-5, და IL-13-ის მნიშვნელოვან წარმოქმნას. თუმცა, SpIs-ის კონცენტრაციები, რომლებიც საჭიროა წარმოქმნის სტიმულირებისთვის, მნიშვნელოვნად მაღალი იყო ვიდრე SEB-ის. მეორე მხრივ, SpIA, SpIB, SpID, და SpIE სპეციფიკური IgE-ის დონეები მნიშვნელოვნად მაღალი იყო ასთმის მქონე პაციენტებში, ვიდრე ჯანმრთელ ინდივიდებში. როდესაც თავგები იღებდნენ SpID-ის განმეორებით ინტრაინაზალურ დოზას, ეოზინოფილურ ინფილტრაცია ნაზალური ფილტვებში და SpID-სპეციფიკური IgE აღმოჩენილი იყო შრატში [28]. ამასთან, ეოზინოფილური ანთება, რომელიც გამოწვეულია SpID-ის მიერ ინიშობრდებოდა IL-33-ის აქტივობის ბლოკირებით, ხსნადი ST2 რეცეპტორების მიერ, რომლებიც ასახავენ, რომ ამგვარი ანთება ნაშუადგომლევია IL-33/ST-2 ღერძის მიერ [29].

**S.aureus ერთადერთი გამომწვევი მიკროორგანიზმია?**

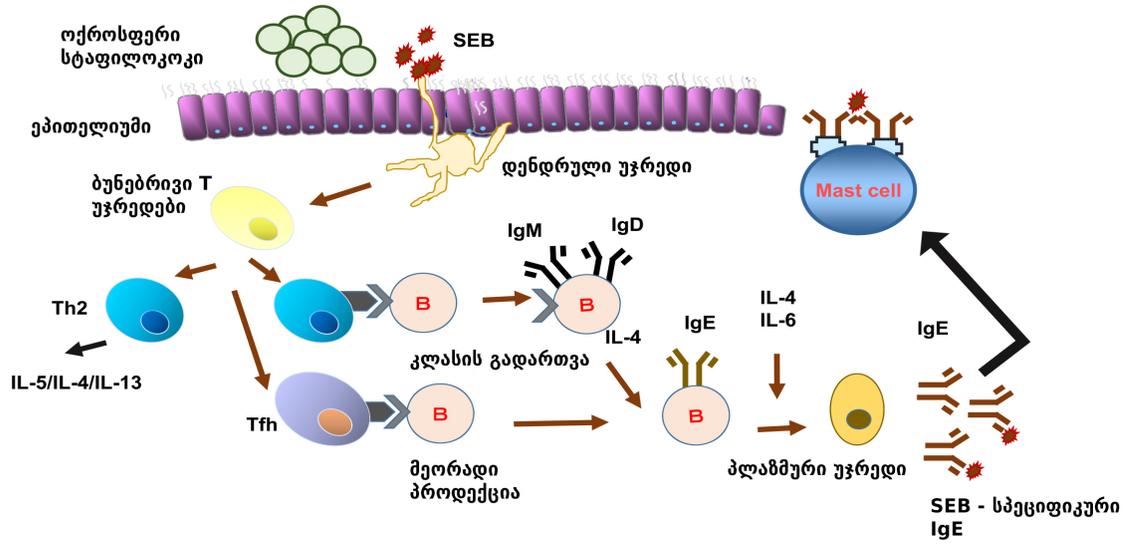
ნაზალური პოლიპის უჯრედების ინფექცია არა-ენტეროტოქსიგენური S. Aureus-ით ზრდის IL-33, TSLP, IL-5, და IL-13-ის წარმოქმნას. როდესაც ჯანმრთელი ინდივიდების ცხვირის ნიჟარების ქვედა ქსოვილები ინფიცირდებოდა არა-ენტეროტოქსიგენური S. Aureus-ით, იზრდებოდა მხოლოდ TSLP-ის წარმოქმნა. მეორე მხრივ, როდესაც ჯანმრთელი ინდივიდების ნაზალური პოლიპის უჯრედები და ცხვირის ნიჟარების ქვედა ქსოვილები ინფიცირდებოდა Staphylococcus epidermidis-ით, იზრდებოდა ნებისმიერი ციტოკინის ან ფაქტორის წარმოქმნა. ეს შედეგები მკაფიოდ აჩვენებდა, რომ S. aureus ჩართულია ეპითელიუმის ქსოვილში ციტოკინის წარმოქმნის ზრდის ხელშეწყობაში [30].

არსებობს მოსაზრება, რომ S. aureus-ის კონკრეტული ტიპები არ არღვევენ უჯრედშორისი ადჰეზიის ფაქტორებს და აზიანებენ ეპითელიარულ წამწამოვან სატრანსპორტო სისტემას და ბარიერულ ფუნქციას. საინტერესოა, რომ უახლესმა კვლევამ აჩვენა, რომ უჯრედშორისი ადჰეზიის ფაქტორების ექსპრესია იზრდებოდა და ბარიერული ფუნქცია უმჯობესდებოდა ცხვირის ღრუს ლორწოვან ქსოვილებში S. Aureus-ის არსებობისას ჯანსაღ სუბიექტებში, მაშინ, როცა იგივე ეფექტი არ იყო ნანახი და ადჰეზიის ფაქტორების ექსპრესია დათრგუნული იყო ცხვირის ღრუს ლორწოვანის ქსოვილებში CRSwNP-ის მქონე პაციენტებში [31]. როდესაც მიღებულ იქნა CRSwNP-ის მქონე პაციენტების ნაზალური პოლიპების პირველადად კულტურირებული ეპითელიარული უჯრედების ფენები დაექვემდებარა S. Aureus-ის კომპონენტებს, ჭრილობის შეხორცება გადაიდო გადადებული ალდგენის, ლამელიპოდიალური პროტრუზიის შემცირებისა და მიგრაციული აქტივობის შემცირების გამო, საკონტროლო პირველადად კულტურირებულ ეპითელიარული უჯრედების ფენებთან შედარებით [32]. ამასთან, S. Aureus-ის კულტურაში არსებული სუპერნატანტი ნივთიერებები

ხელს უშლიდნენ ჭრილობის შეხორცებას პირველადად კულტურირებულ ეპითელიარულ უჯრედების ფენებში, რომლებიც მიღებული იყო CRSwNP პაციენტების ნაზალური პოლიპებიდან. მეორე მხრივ, Rho-სთან ასოცირებული სპირალური კინაზას (ROCK) უჯრედების ინჰიბიტორი ახდენს ჭრილობის შეხორცების ნორმალიზებას. ეს შედეგები გვამცნობს, რომ S. Aureus-ს და მისი კულტურის სუპერნატანტის ნივთიერებებს შეიძლიათ ჭრილობის შეხორცების გადადება ცხვირის ღრუს ლორწოვანში, ROCK-ის აქტივაციის გზით.

IL-5-ის წარმოქმნა ნანახი იყო ნაზალური პოლიპების ქსოვილებში, სადაც S. aureus აღმოჩენული იყო მაღალი შესრულების მასობრივი სექტრომეტრიის მეშვეობით, როდესაც IL-5-ის დონე ქვეითდებოდა მას შემდეგ, რაც ხდებოდა S. aureus-ის მოკვლა ანტიბაქტერიული აგენტების მიერ [33].

IgE კლასის გადართვა შეიძლება მოხდეს ცხვირის ღრუს ლორწოვანში [34]. ნაზალურ პოლიპებში SE-სპეციფიკური IgE-ის დეტექციის საფუძველზე, S. aureus მიჩნეულია ECRS-ის გამომწვევ ორგანიზმად. თუმცა, ნაჩვენებია, რომ IgG, IgA, და IgE მიმართულია სტრუქტოკოკული პიოგენების, Haemophilus influenzae-ის, და Pseudomonas aeruginosa-ის წინააღმდეგ, რომლებიც ასევე ნანახია ნაზალური პოლიპების ქსოვილებში და რომ Tfh უჯრედები მნიშვნელოვან როლს თამაშობენ იმუნოგლობულინის კლასის გადართვაში (გრაფ. 4). ამასთან, მოხსენებულია, რომ ბაქტერიასპეციფიკური IgE-ის არსებობა ცხვირის ღრუში შეიძლება აიხსნას თანმიმდევრული კლასის გადართვით ბაქტერიასპეციფიკური IgG ან IgA1-დან [35]. ამ შედეგების საფუძველზე, სავარაუდოა, რომ ბაქტერიების რამდენიმე სახეობამ შეიძლება ხელი შეუწყოს ნაზალური პოლიპების ფორმირებას, კონკრეტული პირობების შემთხვევაში.



**გრაფ 3:** სტაფილოკოკის ენტეროტოქსინ-სპეციფიკური IgE-ის წარმოქმნის მექანიზმი [23-25]. SEB ახდენს SEB-სპეციფიკური IgE-ის ინდუცირებას Th2 ციტოკინის მეშვეობით. SEB, სტაფილოკოკის ენტეროტოქსინი B.

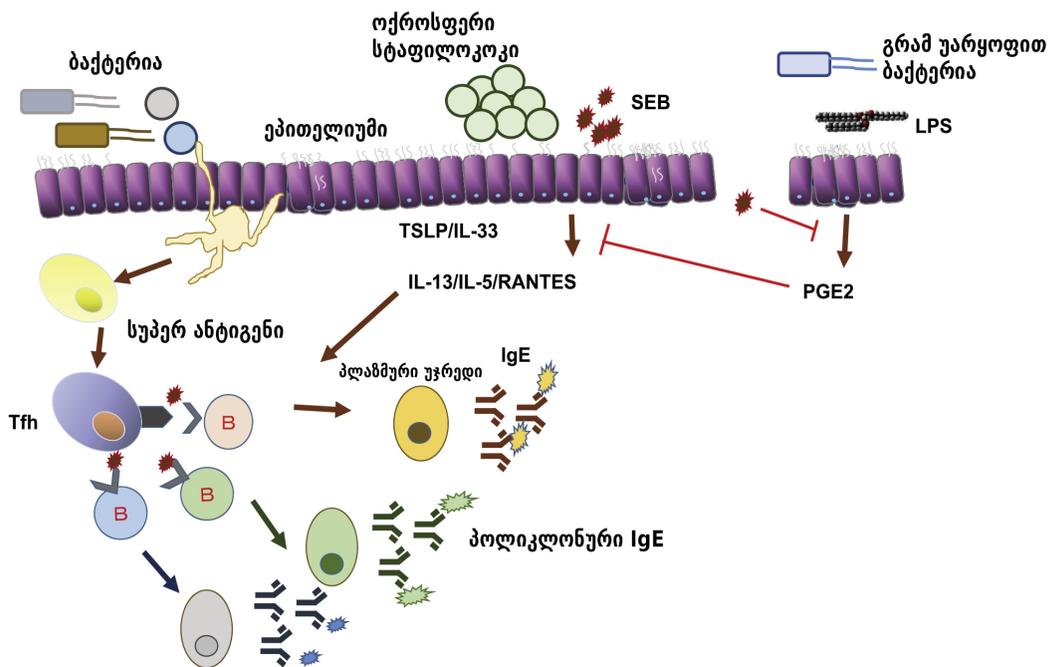
**ფიბრინის როლი ქრონიკულ ეოზინოფილურ რინოსინუსიტში**

ჩვენ უკვე ვნახეთ ფიბრინული დეპონირების ჭარბი ფორმაციები ნაზალურ პოლიპებში ECRS-ის მქონე პაციენტებში [36]. ფიბრინული ქსელები ფორმირდება ჭრილობის შეხორცების პროცესში და ინფილტრირდება ანთებითი უჯრედების მიერ. ფიბრინული ქსელები, როგორც წესი, რამდენიმე დღის განმავლობაში გაიწოვება და შემუშუბაც უმჯობესდება. თუმცა, კოაგულაციური სისტემა და/ან ფიბრინოლიზური სისტემა არეგულირებს ამ ფიბრინული ქსელების ფორმირება/განოვას, და ეს სისტემები შეიძლება პათოლოგიური იყოს ECRS-ის მქონე პაციენტების ნაზალურ პოლიპებში, ამგვარი პათოლოგიებით, რომლებიც ჩართულია ამ დაავადების განვითარებაში (გრაფ. 5). *S. aureus* წარმოქმნის კოაგულაზას, რომელსაც ახდენს პლაზმის კოაგულაციას, და მას ასევე შეიძლება გავლენა ჰქონდეს ECRS-ის დაწყებაზე.

ამგვარად, ჩვენ ჩავატარეთ კოაგულაციის ყველა ფაქტორის გენების ექსპრესიის სკრინინგი და ვიპოვეთ აღსანიშნავი ზრდა კოაგულაცი ფაქტორი XIII-A-ის (FXIII-A) ექსპრესიის ზრდა ნაზალურ პოლიპებში ECRS-ის მქონე პაციენტებში [37]. FXIII არის ტრანსგლუტამინაზა, რომელიც ჯვარედინად უკავშირდება ცილებს და ხელს უწყობს მყარი ფიბრინის კოლტების ფორმირებას ფიბრინული ქსელებიდან კოაგულაციის ბოლო ეტაპზე. ჩვენ ჩავატარეთ იმუნოჰისტოქიმიური ანალიზი, რათა განგვესაზღვრა FXIII-A-ის მდებარეობა ECRS-ის მქონე პაციენტების ნაზალურ პოლიპებში, და ჩვენ აღმოვაჩინეთ, რომ იგი ექსპრესირდება M2 მაკროფაგების მიერ, რომლებიც ახდენენ ლორწოვანისქვედა ქსოვილების ინფილტრაციას. მოხსენებულია, რომ CCL18-ის მავსპრესირებელი M2 მაკროფაგები იზრდება ECRS-

ის მქონე პაციენტების ნაზალურ პოლიპებში [38]. CCL-18 ჩართულია ფიბროზში და ფიბრინული ქსელების ფორმირებაში (მონაცემები წარმოდგენილია ქვემოთ). ამასთან, მასტიოდური უჯრედები უშვებს ეოზინოფილის ქემოტაქტურ ფაქტორებს და შეუძლია კოაგულაციური სისტემის პიპერფუნქციის სტიმულირება. მასტიოდური უჯრედების სამი ტიპი იდენტიფიცირდა ECRS-ში (ტრიპტაზა, ქიმაზა, კარბოქსიპეპტიდაზა A3), რომლებიც განსხვავდება ჯანმრთელ პირებში არსებულისგან, მაგრამ ამ მასტიოდური უჯრედების როლი ECRS-ში უცნობია [39].

ფიბრინოლიზური სისტემა მოიცავს რეაქციების სერიებს, რომლითაც ღვიძლში სინთეზირებული პლაზმინოგენი ტრანსფორმირდება პლაზმინად, რომელიც ახდენს ფიბრინული ქსელების განოვას. პომეოსტაზის მიღწევა ხდება ბალანსის შენარჩუნებით კოაგულაციურ სისტემასა და ფიბრინოლიზურ სისტემას შორის (გრაფ. 5). ფიბრინოლიზის ინტენსივობა შეიძლება შეფასდეს FDP-ისა და d-დიმერის დონეების გამოვით, რომლებიც წარმოადგენენ ფიბრინული ქსელების დაშლის პროდუქტებს. ECRS-ის მქონე პაციენტების ნაზალურ პოლიპებში, ფიბრინული ქსელების ჭარბ ფორმირებას ადგილი აქვს კოაგულაციური სისტემის მომატებული აქტივობის წყალობით და d-დიმერის დონე დაბალია. ეს გვამცნობს, რომ ფიბრინოლიზური სისტემა ითრგუნება ECRS-ის მქონე პაციენტებში. ჩვენ შევადგინეთ ორი პროტეაზა, უროკინაზას პლაზმინოგენის აქტივატორი (u-PA) და ქსოვილის პლაზმინოგენის აქტივატორი (t-PA), რომლებიც ახდენენ პლაზმინოგენის ტრანსფორმაციას პლაზმინად. ჩვენ აღმოვაჩინეთ, რომ t-PA-ის ექსპრესია მნიშვნელოვნად დაქვეითებული იყო ECRS-ის მქონე პაციენტებიდან მიღებულ ნაზალურ პოლიპებში [36]. არა მხოლოდ იქ, სადაც t-PA-ის mRNA-ისა და ცილების დონეები ქვეითდება, მაგრამ t-PA-ის აქტივობა ასევე ქვეითდება, რაც გვამცნობს,



**გრაფ 4:** არასპეციფიკური IgE-ის წარმოქმნის მექანიზმი [23, 35]. SEB და ზოგიერთი ბაქტერია ახდენს ეპითელიარული და ტიპი 2 ციტოკინების ინდუცირებას. ეს ციტოკინები ახდენენ პოლიკლონური IgE-ის ინდუცირებას.

რომ პლაზმინოგენის აქტივატორის ინჰიბიტორი-1 (PAI-1; u-PA-ისა და t-PA-ის ინჰიბიტორი) ასევე ჩართულია ECRS-ის განვითარებაში.

t-PA-ის ექსპრესია დაითრგუნა დნმ-ის დონეზე. ამგვარად, ჩვენ შევაფასეთ CpG-ის საიტების მეთილაცია t-PA-ის გენის (PLAT გენი) 30-დაბოლოებიანი პრომოტორის რეგიონში, და ჩვენ ვაჩვენეთ, რომ ჰიპერმეთილაცია თრგუნავდა t-PA-ის ექსპრესიას ნაზალურ პოლიპებში, მის ეფექტთან შედარებით ცხვირის ნიჟარების ქვედა ლორწოვანი გარსში [40]. ნაზალური ეპითელიური უჯრედები ასევე წარმოქმნიან t-PA-ს. t-PA-ის ექსპრესია მნიშვნელოვნად იზრდება, როდესაც უჯრედების მკურნალობა ხდება ბაქტერიული მოკლევადიანი ცხიმოვანი მჟავებით, როდესაც ეს ეფექტი ნაშუამავალი იქნებოდა მოკლევაჭვიანი ცხიმოვანი მჟავების რეცეპტორების GPR41 და GPR43 ექსპრესიით ეპითელიარულ უჯრედებში [41]. ეს შედეგი გვამცნობს, რომ ნორმალური ნაზალური ბაქტერიების და/ან სხვა ბაქტერიების არსებობა ცხვირის ღრუში შეიძლება დაეხმაროს ფიბრინის დაშლაში, რაც იწვევს უფრო მცირე ზომის ნაზალურ პოლიპებს.

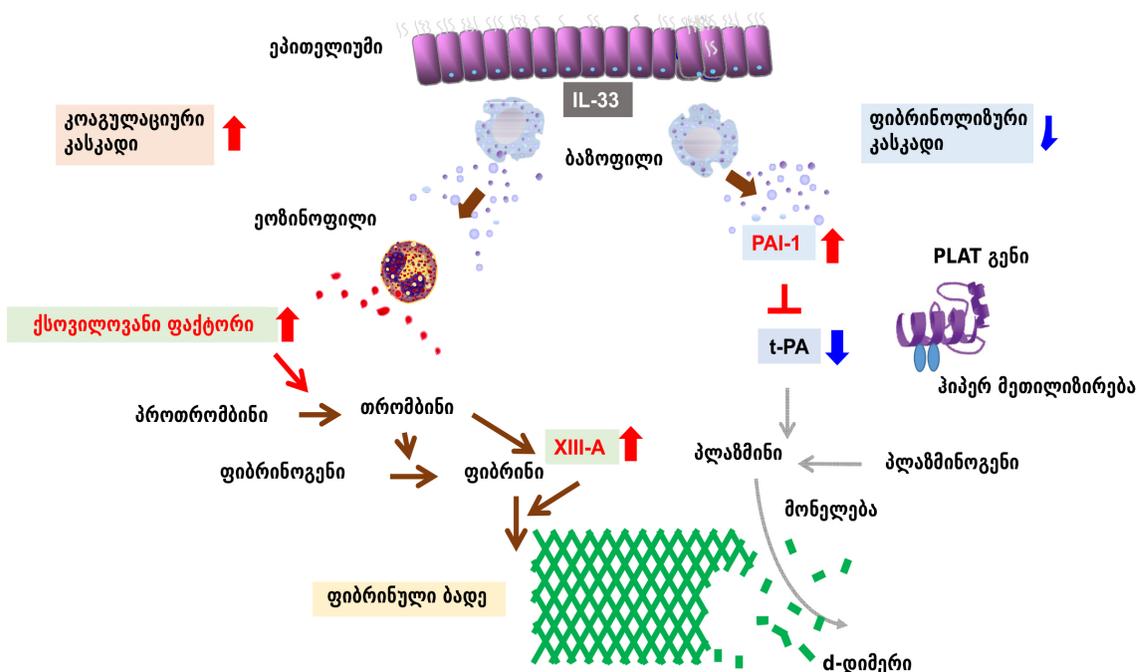
გრაფ. 5. კოაგულაციის გაძლიერება და ფიბროლიზის ინჰიბირება ECRS-ში [36-40]. კოაგულაციური კასკადი აქტივირდება და ფიბრინოლიზის კასკადი ითრგუნება ნაზალურ პოლიპებში. ეს დისბალანსი ახდენს ფიბრინის ჭარბი დეპონირების ფორმირებას ნაზალურ პოლიპებში.

ამგვარად, ECRS-ისთვის ახალი მკურნალობა შეიძლება მოიცავდეს ფიბრინის გახსნას, კოაგულაციური სისტემის აქტივობის ნორმალიზაციასთან ერთად. ჩვენ ჩვენი ყურადღება მივმართეთ ნატოკინაზასადმი, რომელიც წარმოადგენს ნატოს კომპონენტს, რომელიც

ფიბრინს d-დიმერად შლის. როდესაც ნაზალური პოლიპის უჯრედები ფრაგმენტების დამუშავება ხდება ნატოკინაზით 24 სთ-ის განმავლობაში 37°C-ზე, პოლიპის ფრაგმენტები უფრო მცირე და თხელი ხდება. როდესაც ნებვადი გამონადენი ცხვირიდან და ნახველი მუშავდება ნატოკინაზით, ნებვალობა მნიშვნელოვნად მცირდება [42]. ამგვარად, ჩვენ ჩავატარეთ ნატოკინაზას დიდი მასშტაბის მულტიცენტრული, პლაცებოთი კონტროლირებადი, რანდომიზებული, შედარებადი, ორმაგად ბრმა კვლევა ECRS-ის მქონე პაციენტებში. მაშინ, როცა ნატოკინაზა ეფექტური იყო ზოგიერთ პაციენტში, კვლევამ არ აჩვენა მნიშვნელოვანი განსხვავება ნატოკინაზას ჯგუფსა (n j 101) და პლაცებოს ჯგუფს (n j 100) შორის (ხელნაწერი გაგზავნილია). მნიშვნელოვანი განსხვავების ნაკლებობა ჩვენი კვლევის ჯგუფებს შორის განპირობებულია იმით, რომ სამკურნალო პერიოდი იყო მხოლოდ 8 კვირა და ნაზალური პოლიპის ქულა არ შეფასებულა თანაბრად.

**ეოზინოფილები და რინოსინუსიტი**

მძიმე ECRS ხშირად რთულდება ასპირინის აუტანლობით. ნაზალური პოლიპების ცილების სრულყოფილმა ანალიზმა ასპირინის აუტანლობის მქონე პაციენტებში და ნაზალური პოლიპების ანალიზმა არა-ECRS-ის მქონე პაციენტებში აჩვენა L-პლასტინის (LCP-1), ეოზინოფილ ლიზოზოსფოლიპაზას, და შარკო-ლეიდენის კრიტალების (CLCs) ექსპრესიის მნიშვნელოვანი ზრდა ნაზალურ პოლიპებში, რომლებიც მიღებულია ასპირინის აუტანლობის მქონე პაციენტებისგან [43]. L-პლასტინი ძირითადად ექსპრესირდება ეოზინოფილების მიერ. მას შემდეგ, რაც L-პლასტინის დაშლა ხდება siRNA-ით ეოზინოფილის უჯრედის



გრაფ 5: კოაგულაციის გაძლიერება და ფიბროლიზის ინჰიბირება ECRS-ში [36-40]. კოაგულაციური კასკადი აქტივირდება და ფიბრინოლიზის კასკადი ითრგუნება ნაზალურ პოლიპებში. ეს დისბალანსი ახდენს ფიბრინის ჭარბი დეპონირების ფორმირებას ნაზალურ პოლიპებში.

ფენით (EoL-1 უჯრედები), უჯრედული ინფილტრაცია GM-CSF-ში და ინფილტრაცია სისხლძარღვოვანი სისხლძარღვოვანი ენდითელიური უჯრედებიდან ინჰიბირდებოდა. ამასთან, L-პლასტინი ექსპრესია უკავშირდებოდა ქსოვილოვანი ფაქტორის ექსპრესიას (კოაგულაციის ფაქტორი) და ხელს უწყობდა კოაგულაციური აქტივობის ზრდას.

მეტიც, მნიშვნელოვნად მეტი შარკო-ლეიდენის კრისტალები (CLCs) იყო ნანახი ECRS-ის მქონე პაციენტების ნაზალურ პოლიპებში. უჯრედის სიკვდილის პროცესის განმავლობაში, რომელსაც შუამდგომლობდა ეოზინოფილის ექსტრაცელულარული ხაფანგები (ETosis), გალექტინ-10-ის ლოკალიზაცია და გაშვება იწვევს CLCs-ის ფორმირებას [44]. ECRS-ის მქონე პაციენტებში, ეოზინოფილის ETosis იწვება ლორწოვანი გარსის lamina propria-ში, რომლის შემდეგაც ეოზინოფილები ახდენენ მიგრირებას ეპითელიუმიდან ცხვირის ღრუსკენ, სადაც დნმ ბოჭავს ბაქტერიების არსებობას. შედეგად, დაზიანებული დნმ ხელწყობს ბლანტი სეკრეტების წარმოქმნას [45] (გრაფ. 6), რომელიც სავარაუდოდ იწვევს ბლანტი გამონადენს ცხვირიდან ECRS-ის მქონე პაციენტებში. ადამიანის ლორწოვანი გარსის ex vivo მოდელში, ETosis და დნმ-ის ხაფანგები მნიშვნელოვნად კორელირებენ *S. aureus*-ის კოლონიის ფორმირების ზრდასთან და IL-5-ისა და პერიოსტინის ჭარბ წარმოქმნასთან. თუმცა, *S. epidermidis* არ უწყობს ხელს არც ETosis-ის და არც დნმ-ის ხაფანგებს [46].

ეოზინოფილურ ინფილტრაცია პარანაზალურ სინუსებში და ნაზალურ პოლიპებში შეიძლება ნაშუამდგომლები იყოს პერიფერიული ლიმფური კვანძის ადრესინის (PNA) ექსპრესიით სისხლძარღვოვანი ენდითელიური უჯრედებში. PNA წარმოადგენს L-სელექტინის ლიგანდას. PNA-ის ექსპრესია ნაზალური პოლიპების სისხლძარღვებში მნიშვნელოვნად იზრდებოდა ECRS-ის მქონე პაციენტებში, ECRS-ის არმქონე პაციენტებთან შედარებით. ECRS-ს ადგილი აქვს კალციუმ-დამოკიდებული ფორმით და ეოზინოფილური ინფილტრაცია მნიშვნელოვნად ინჰიბირდება,

როდესაც ეოზინოფილები დამუშავდება ანტი-L-სელექტინის ანტისხეულით [47].

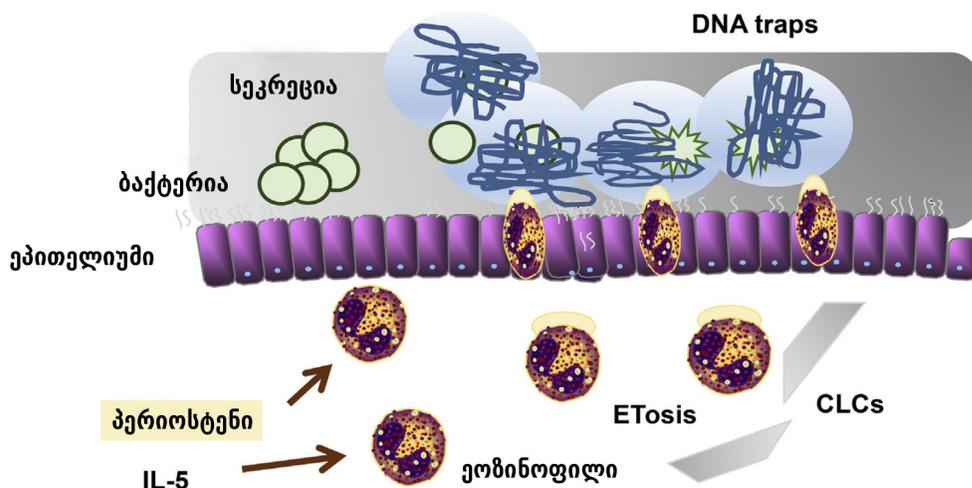
**ანალიზი შემდეგი თაობის სექვენირებით**

ECRS-ის ბიომარკერების საპოვნელად, ჩვენ შევასრულეთ ცხვირის ნიჟარების ქვედა ნაწილის ნაზალურ პოლიპებში და ლორწოვან გარსში გენების ექსპრესიის პაციენტთაშორისი შედარება შემდეგი თაობის სექვენირებით [21]. ჩვენ აღმოვაჩინეთ 1264 გენის მნიშვნელოვნად გაზრდილი ექსპრესია ნაზალური პოლიპების ქსოვილებში, ასევე, 899 გენის მნიშვნელოვნად დაქვეითებული ექსპრესია. გაზრდილი ექსპრესიის მქონე 620 გენს შორის, ტოპ შვიდი გენი, POSTN, CST-1, SERPINB3, CCL18, FDCSP, CXCL17, ALOX15 მნიშვნელოვნად მეტად ექსპრესირდებოდა ნაზალურ პოლიპებში, ვიდრე ცხვირის ნიჟარების ქვედა ლორწოვან გარსში. გენი POSTN (პერიოსტინი) ახდენდა ნაზალური პოლიპების ქსოვილებში მაღალ ექსპრესიას.

გრაფ. 6. ETosis და დნმ ხაფანგები ECRS-ში [44, 45]. ETosis და შარკო-ლეიდენის კრისტალები ნანახია ECRS-ის ნაზალურ პოლიპებში. *Staphylococcus aureus* occur-ის დნმ ხაფანგებს ადგილი აქვს ევროპულ CRSwNP-ში.

**პერიოსტინის როლი ECRS-ში**

ჩვენ ჩავატარეთ პერიოსტინის იმუნოჰისტოქიმია ECRS-ის მქონე პაციენტების ნაზალურ პოლიპებში და პირობითი CRS-ის მქონე პაციენტებში. ამ კვლევამ აჩვენა პერიოსტინის ძლიერი დიფუზური იმუნოშეღებვა ECRS-ის მქონე პაციენტების ნაზალურ პოლიპებში. ამის შემდეგ, ჩვენ გავზომეთ შრატის პერიოსტინის დონე ELISA-ით (Shino-Test Corporation, ტოკიო) არა-ECRS-ის, მსუბუქი ECRS-ის, ზომიერი ECRS-ის, და მძიმე ECRS-ის მქონე პაციენტებში. ჩვენ აღმოვაჩინეთ, რომ შრატის პერიოსტინის დონე მნიშვნელოვნად იზრდებოდა ECRS-ის სიმძიმესთან ერთად. ამასთან, მნიშვნელოვანი დადებითი კორელაცია არსებობდა



**გრაფ 6:** ETosis და დნმ ხაფანგები ECRS-ში [44, 45]. ETosis და შარკო-ლეიდენის კრისტალები ნანახია ECRS-ის ნაზალურ პოლიპებში. *Staphylococcus aureus* occur-ის დნმ ხაფანგებს ადგილი აქვს ევროპულ CRSwNP-ში.

შრატის პერიოსტინის დონესა და ეოზინოფილები რაოდენობას შორის პერიფერიულ სისხლში [21]. ამის შემდეგ, ჩვენ განვსაზღვრეთ პერიოსტინის მოჭრის მაჩვენებელი, მიმღები საოპერაციო მახასიათებლის (ROC) ანალიზის საფუძველზე, და გამოვიყენეთ კაპლან მეიერის მეთოდი, რათა დაგვედგინა ნაზალური პოლიპების რეციდივის სიხშირე ESS-ის შემდეგ. ჩვენმა შედეგებმა აჩვენა, რომ პოლიპის რეციდივის სიხშირე მნიშვნელოვნად მაღალი იყო შრატის მაღალი პერიოსტინის დონის მქონე პაციენტებში, რაც გვამცნობს, რომ პროპერაციული შრატის პერიოსტინის დონე შეიძლება წარმოადგენდეს რეციდივის კლინიკურ მარკერს ESS-ის შემდეგ. პერიოსტინის დონე კავშირშია სისხლძარღვოვანი ენდოთელიური ზრდის ფაქტორთან (VEGF) და რეგულირდება ნორმალური T ექსპრესირებული და სეკრეტირებული აქტივაციით (RANTES), სამივე ფაქტორის მაღალი დონით ECRS-ის მქონე პაციენტებში. მოხსენებული იყო, რომ VEGF-ის და RANTES-ის დონეები ასევე იზრდებოდა, როდესაც პერიოსტინის დონე იზრდებოდა ან მცირდებოდა *in vitro*, და მეორე ჯგუფი გვამცნობდა, რომ პერიოსტინი უკავშირდება ECRS-ის დასაწყისსა და პროგნოზს [48]. ასევე ხშირად გვხვდება პაციენტებში, ვისაც CRSwNP აქვს. შრატის პერიოსტინის დონე მნიშვნელოვნად მაღალი იყო ასთმის და CRSwNP-ის მქონე პაციენტებში, ვიდრე იმ პაციენტებში, ვისაც ჰქონდათ ასთმა ნაზალური პოლიპების გარეშე, და შრატის პერიოსტინის დონე აჩვენებდა მნიშვნელოვან დადებით კორელაციას პარანაზალური სინუსის CT ქულასთან (ლუნდე-მაკკეის ქულა) [49].

### ECRS-ის მკურნალობა

პერორალური გლუკოკორტიკოსტეროიდები ეფექტური მკურნალობაა ნაზალური პოლიპების შესამცირებლად ECRS-ის მქონე პაციენტებში. თუმცა, პერორალური გლუკოკორტიკოსტეროიდების მიღება არ შეიძლება გრძელვადიან პერიოდში, გვერდითი მოვლენების გამო. განმეორებითი მოკლევადიანი კურსები პერორალური გლუკოკორტიკოსტეროიდებით ტარდება მძიმე ECRS-ის მქონე პაციენტებში [15]. პერორალური გლუკოკორტიკოსტეროიდების ნაცვლა, ტოპიკური გლუკოკორტიკოსტეროიდები მიჩნეულია CRSwNP-ის მკურნალობისთვის [12]. თუმცა, არ არსებობს მტკიცებულება, რომ ტოპიკური გლუკოკორტიკოსტეროიდები ეფექტურია ECRS-ისთვის იაპონიაში. საინჰალაციო კორტიკოსტეროიდების ნაზალური ინჰალაცია ამცირებს ჩრდილებს ცხავის სინუსის CT-, ECRS ასთმის მქონე პაციენტებში [55]. ამოქსიცილინი რეკომენდებულია ინფექციური ECRS-ის მქონე პაციენტებში. ამოქსიცილინი ამცირებს ჩირქოვან გამონადენს და ცვლის მას ლორწოვანი გამონადენით. თუ ამოქსიცილინი არაეფექტურია, ანტიბიოტიკები უნდა შეიცვალოს ცხვირიდან გამონადენის ბაქტერიული შემონემების საფუძველზე. ხშირად ტარდება გრძელვადიანი დაბალდოზიანი მაკროლიდებით თერაპია, მაგრამ ნაზალური პოლიპების დაქვეითება და ჰიპოსმის გაუმჯობესება არაა ნაწილი.

ESS და ტოპიკური გლუკოკორტიკოსტეროიდებით მკურნალობა ESS-ის შემდეგ ამჟამად სტანდარტულ თერაპიებს წარმოადგენს ECRS-სთვის. თუმცა, პაციენტების მნიშვნელოვან რაოდენობას აქვს მორეციდივირე ნაზალური პოლიპები [10, 15]. გრაფიკები 3, 4 და 7 აჩვენებენ ტიპი 2 ანთების მექანიზმებს. ECRS ნაზალური პოლიპების მკურნალობის ვარიანტები მიმართული უნდა იყოს ტიპი 2 ანთებისკენ, რაც ხასიათდება ციტოკინების მნიშვნელოვანი როლით, როგორცაა IL-4, IL-5, IL-13 და IgE. ამ ბიოლოგიური ნივთიერებების, ანტი-IL-5 ანტისხეულის (Ab), ანტი-IL-5 რეცეპტორის (IL-5R) Ab, ანტი-IgE Ab და ანტი-IL-4Ra ჯაჭვის Ab კლინიკური კვლევები ჩატარდა მძიმე CRSwNP-სთვის. ანტი-IgE Ab (ომალიზუმაბი) აუმჯობესებს ნაზალურ ოსტრუქციას, ჰიპოსმიას და ნაზალური სეკრეციის ქულებს ECRS-ის მქონე პაციენტებში, ასპირინით ინდუცირებული ასთმით [56]. ანტი-IL-5 Ab-ის (მეპოლიზუმაბი) პლაცებოთი კონტროლირებულმა ორმაგად ბრმა კვლევამ მოახდინა ნაზალური პოლიპების შემცირების და გაუმჯობესებული CT შედეგების დემონსტრირება დიდი ზომის ნაზალური პოლიპების მქონე პაციენტებში [57]. ანტი-IL-4Ra ჯაჭვის Ab (დუპილუმაბი) აუმჯობესებს ნაზალური პოლიპი ქულა, CT ქულას ლინდე-მაკკეის ქულით, QOL ქულებს და ელფაქტორის ტესტის ქულას [58]. იმედისმომცველი შედეგებია დუპილუმაბის საერთაშორისო III ფაზის კვლევაში CRSwNP-ისთვის პოლიპის მაღალი ქულა, რომელიც მალე გამოქვეყნდება. ანტი-IL-5R Ab (ბენრალიზუმაბი) ეფექტურია შეზღუდული ECRS-ის მქონე პაციენტებში. სამომავლოდ, ბიოლოგიური ნივთიერებების ზუსტი პრეპარატები მიწოდებული იქნება ECRS-ის მქონე პაციენტებისთვის.

### დასკვნა

ამჟამად, იაპონიაში ECRS-ის მქონე პაციენტების რაოდენობა იზრდება. მიუხედავად იმისა, რომ ECRS-ის ზრდის მიზეზი უცნობია, ასთმის მკურნალობის ცვლილება შეიძლება წარმოადგენდეს შესაძლო მიზეზს. წარსულში, პერორალური კორტიკოსტეროიდები ხშირად გამოიყენებოდა ზომიერი ან მძიმე ასთმის მქონე პაციენტების სამკურნალოდ. 1993 წელს, იაპონიის ალერგოლოგთა ასოციაციამ გამოაქვეყნა ასთმის პრევენციისა და მართვის გაიდლაინი და ძალისხმევა არ დაიშურა, რათა იგი მიეღოთ. შედეგად, როგორც პერორალური კორტიკოსტეროიდების მკურნალობის სახით გამოყენება, ისე ასთმისგან სიკვდილობა მნიშვნელოვნად შემცირდა, როდესაც საინჰალაციო კორტიკოსტეროიდების გამოყენება ალტერნატიული მკურნალობის სახით მნიშვნელოვნად იზრდებოდა [59]. საინჰალაციო კორტიკოსტეროიდების გამოყენების ზრდასთან ერთად, ECRS-ის მქონე პაციენტების რაოდენობაც იზრდებოდა. ECRS-ის მქონე პაციენტებს ხშირად აქვთ ასთმა, ასპირინით ინდუცირებული ასთმის ჩათვლით, და მხოლოდ პერორალური კორტიკოსტეროიდები წარმოადგენენ ეფექტურ მკურნალობას. ამგვარად, გონივრულად მიგვაჩნია დავასკვნათ, რომ ამგვარმა ცვლილებამ

ასთვის მკურნალობაში გამოიწვია ECRS-ის ზრდა. გარდა ამისა, გარემოს ცვლილებამ გამოიწვია ცვლილება პირის, ცხვირის ღრუს და ნაწლავის ბაქტერიულ ფლორაში, რამაც გაზარდა ECRS-ის მქონე პაციენტების რიცხვი. ამასთან, საკვები შეიძლება წარმოადგენდეს მნიშვნელოვან ფაქტორს ECRS-ის ზრდაში. ფერმენტირებულმა საკვებმა, ex Natto-მ, შეიძლება დაარეგულიროს კოაგულაციის და ფიბრინოლიზი ცხვირის ღრუს ლორწოვანში.

დასკვნის სახით, ECRS-ის ეტიოლოგია და პათოგენეზი ჯერ კიდევ არაა დაზუსტებული. ECRS იშვიათად რთულდება სხვა დაავადებებით, რომლებიც უკავშირდება ეოზინოფილების ინფილტრაციას, როგორებიცაა ეოზინოფილური ეზოფაგატი, ეოზინოფილური ფოლიკულიტი, ან ეოზინოფილური გასტროენტერიტი. ეოზინოფილი ინფილტრაციის მექანიზმი ყველა ეოზინოფილურ დაავადებაში არაა განსაზღვრული, მაგრამ თუკი მოხდება საერთო მექანიზმის იდენტიფიცირება, ამან შეიძლება გარღვევა გამოიწვიოს ყველა ეოზინოფილური დაავადების მკურნალობაში.

**ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში**  
Allergy international 68 (2019) 403-412

**კოვიდვაქცინის ტექნოლოგიამ იმედისმომცემი შედეგები აჩვენა კიბოს სამკურნალო ექსპერიმენტულ ვაქცინაში**

ოქსფორდის უნივერსიტეტისა და AstraZeneca-ს მიერ COVID-19-ის საწინააღმდეგოდ შექმნილი ვაქცინის ავტორები ამავე ტექნოლოგიის გამოყენებით კიბოს სამკურნალო ვაქცინის შექმნას ცდილობენ. ცხოველებზე ჩატარებული კვლევები იმედისმომცემია. ოქსფორდის ჯენერის ინსტიტუტისა და ლუდვიგის კიბოს კვლევების ინსტიტუტის მკვლევრებმა, COVID-19-ის ვაქცინის ტექნოლოგიის გამოყენებით, კიბოს სამკურნალო ორდოზიანი ვაქცინა შექმნეს. ამის შესახებ მეცნიერები Journal for ImmunoTherapy of Cancer-ში გამოქვეყნებულ კვლევაში იუწყებიან. ამ ვაქცინის ადამიანებზე ცდების დაწყება წელსვე იგეგმება, რადგან თავგებზე ჩატარებულმა კვლევებმა სიმსივნის ზომაში შემცირება და გადარჩენის მაჩვენებლის გაუმჯობესება აჩვენა.

ვაქცინების კვლევები პანდემიის გარიჟრაჟზე საკმაოდ დაწინაურდა, რადგან მეცნიერები და მთავრობები იმაზე სწრაფად მუშაობდნენ, ვიდრე ოდესმე; გარდა ამისა, კორონავირუსის ვაქცინის შექმნის კვლევებს ძალიან დიდი რესურსები და დაფინანსება ჰქონდა. კრიზისმა აჩვენა, რომ ისეთმა ტექნოლოგიებმა, როგორც არის ინფორმაციული რნმ, რომელიც იქამდე არასოდეს იყო გამოყენებული საბაზრო პროდუქტში, დიდი წარმატება გამოავლინა და ასევე აჩვენა პოტენციური სხვა დაავადებების, მაგალითად, კიბოს სამკურნალოდ. ამასობაში, მკვლევრები კიბოს მკურნალობის სხვა მონიშნავ საშუალებებზეც მუშაობენ, რომლებშიც კიბოს წინააღმდეგ ბრძოლისათვის იმუნურ სისტემას იყენებენ.

ოქსფორდის ვაქცინა ორივე ამ მიღწევით სარგებლობას ცდილობს. ვაქცინის ერთ დოზაში იყენებს COVID-19-ის ვექტორს, რომელსაც გადააქვს გენეტიკური კოდი და შემდეგ სხეულს პროვოცირებას უწევს, რომ მიზანში ამოიღოს მრავალი სხვადასხვა ტიპის კიბოს უჯრედთა ზედაპირზე წარმოდგენილი ცილები. ვაქცინის ამ ტექნოლოგიამ აჩვენა, რომ გამოუმუშავდება საკმაოდ ძლიერი T-ლიმფოციტური პასუხი, რაც კიბოსთან ბრძოლისთვის არის საჭირო.

„ვაქცინის ამ პლატფორმას აქვს პოტენციალი, რომ რევოლუცია მოახდინოს კიბოს მკურნალობაში“, — ამბობს ჯენერის ინსტიტუტის დირექტორი ადრიან ჰილი.

„საჭიროა უფრო დიდი ზომის ნიმუში დეტალური ინფორმაციით კვამლის სუნთქვის შესახებ, რათა რეალურად შევისწავლოთ სხვების თამბაქოს კვამლის გავლენა ფილტვის კიბოზე არასოდეს მწვევლებში“, — ამბობს ლანდი.

კვლევაში მინაწილე პაციენტები ძირითადად ევროპული წარმომავლობის იყვნენ, რაც იმას ნიშნავს, რომ მონაწილეთა გამრავალფეროვნებისთვის საჭიროა კვლევების გაგრძელება.

ასე თუ ისე, ავტორებმა ამ კოჰორტაში ფილტვის კიბოს სამი ახალი კოჰორტა გამოავლინეს.

ყველაზე გავრცელებულ ქვეტიპს მათ „პიანო“ უწოდეს, რადგან მას ყველაზე მცირე გენომური მუტაციები აღენიშნებოდა. ფილტვის კიბოს ეს ქვეტიპი დაკავშირებულია წინაპარ უჯრედებზე, რომელთა დახმარებითაც ფილტვებში ახალი უჯრედები წარმოიქმნება. ამ ტიპის კიბო ნელა იზრდება, რაც იმას ნიშნავს, რომ მისი დაფიქსირება განვითარებამდე ათი წლით ადრეც არის შესაძლებელი.

მეორე ქვეტიპი ადვილად დასაფიქსირებელი არ არის და ნამდვილად ნელა იზრდება. მას „მეცო-ფორტე“ უწოდეს, რადგან მისი გენომური მუტაციები ოდნავ „მაღალი და ძლიერია“. ამ ტიპის ფილტვის კიბო როგორც ჩანს დაკავშირებულია ზრდის ფაქტორის რეცეპტორ გენში, სახელად EGFR-ში მიმდინარე მუტაციებთან.

იმის გაგება, როგორ ჩნდება ფილტვის ბუნებრივი კიბოები და როგორ განსხვავდება ისინი მონევით გამოწვეული კიბოებისგან, გადამწყვეტია, თუკი მათი სათანადო მკურნალობა გვსურს. მეცნიერები უკვე ტესტავენ სამკურნალო საშუალებებს, რომლებიც EGFR გენში მიმდინარე მუტაციებს იღებენ მიზანში და ერთ მშვენიერ დღესაც, მან შეიძლება დიდი ეფექტიანობა დაამტკიცოს „მეცო-ფორტეს“ ქვეტიპის ფილტვის კიბოთი დაავადებულებში.

მეორე მხრივ, ცოტა უფრო ძნელი სამკურნალო უნდა იყოს „პიანოს“ ქვეტიპი, რადგან მის გენეტიკურ მუტაციებს მრავალი წარმმართველი აქვს, რაც ნამლებს მათ მიზანში ამოღებას ურთულესს.

მიუხედავად ამისა, ავტორები შენიშნავენ, რომ თუკი მივაგნებთ ფარმაცევტულ საშუალებას, რომელიც ფილტვის წინაპარ უჯრედთა სიგნალებს მოშლის, მან შეიძლება პიანოს ტიპის სიმსივნის ზრდაც შეაჩეროს. ავტორები იმედოვნებენ, რომ მათი კვლევა გაგრძელდება და მომავალში ფილტვის კიბოს პრეპარატების კვლევებს დაეხმარება.

# განმსაზღვრელი რადიოქიმიოთერაპია ქირურგიულ და მულტიმოდალური მკურნალობის III ეტაპზე ფილტვის წვრილუჯრედოვანი კიბოს დროს (NSCLC) – რანდომიზებული მთავარებულების კუმულაციური მეტაანალიზი

## კრისტოფ პოტგენი,

რადიოთერაპიის დეპარტამენტი, დასავლეთ გერმანიის კიბოს ცენტრი, საუნივერსიტეტო ჰოსპიტალი, დუისბურგ-ესენის უნივერსიტეტი, ესენი, გერმანია

## ვილფრიდ ებერჰარტი,

სამედიცინო ონკოლოგიის დეპარტამენტი, დასავლეთ გერმანიის კიბოს ცენტრი, საუნივერსიტეტო ჰოსპიტალი, დუისბურგ-ესენის უნივერსიტეტი, ესენი, გერმანია

## ჯორჯოს სტამატის,

თორაკალური ქირურგიის დეპარტამენტი, Ruhrlandklinik, საუნივერსიტეტო ჰოსპიტალი, დუისბურგ-ესენის უნივერსიტეტი, ესენი, გერმანია

## მარტინ შტუსჩე,

რადიოთერაპიის დეპარტამენტი, დასავლეთ გერმანიის კიბოს ცენტრი, საუნივერსიტეტო ჰოსპიტალი, დუისბურგ-ესენის უნივერსიტეტი, ესენი, გერმანია

**Christoph Pöttgen, Wilfried Eberhardt, Georgios Stamatias, Martin Stuschke**

## აბსტრაქტი

მოხდა რანდომიზებული კვლევების ანალიზი, რომლებიც ადარებდნენ ქირურგიულ ჩარევას რადიკალურ სხივურ თერაპიასთან, როგორც ადგილობრივ მკურნალობასთან, სხვადასხვა მულტიმოდალური მკურნალობის ჩარჩოს ფარგლებში, ადგილობრივად წინასასული არანვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბოს მქონე (NSCLC) პაციენტებში. მკურნალობის შედეგების შესადარებელი გამოსავლები იყო საერთო გადარჩენადობა, პროგრესირებისგან თავისუფალი გადარჩენადობა, და ტოქსიკურობა.

საერთო კოფიციენტები (HR) აღებულ იქნა მკურნალობის ეფექტების გასაზომად და მოხდა პულირება რანდომული ეფექტების მოდელის გამოყენებით.

საერთო გადარჩენადობა მნიშვნელოვნად არ განსხვავდებოდა ქირურგიული და განსაზღვრული რადიოთერაპიის ჯგუფებს შორის (HR=0.92 [95%CI 0.82-1.04], p=0.19,  $\chi^2$ -ტესტი). იყო პეტეროგენულობა 2-წლიანი გადარჩენადობის კუთხით (p<0.0001, კოპრინ მანტელ ჰენსცელის (CMH) ტესტი). ბოლოდროინდელმა კვლევებმა, რომლებიც იყენებენ ერთდროულ რადიოქიმიოთერაპიას (ccRT/CT) აჩვენეს უკეთესი გადარჩენადობა 2-წლიან პერიოდში (სიკვდილის რისკის კოფიციენტი=0.80 [95%CI 0.73-0.88], p<0.0001, CMH-ტესტი). ccRT/CT კვლევებში, გადარჩენადობა ქირურგიულ ჯგუფებში მიდრეკილი იყო ჭარბი ადრეული სიკვდილობისადმი, დინამიკაში დაკვირვების 6 თვემდე ვადაში და ნაკლები საერთო დონით შემდგომი დეფინიციური ccRT/CT-სთვის (HR=0.78 [95%CI 0.63-0.98]). ყველა კვლევაში, მკურნალობასთან ასოცირებული სიკვდილობა უფრო მაღალი იყო ქირურგიულ ჯგუფებში (რისკის კოფიციენტი=3.56 [95% CI: 1.65-7.72], p=0.0005, CMH ტესტი). პროგრესირებისგან თავისუფალი გადარჩენადობის გათვალისწინებით, არ იყო ნანახი რაიმე მნიშვნელოვანი განსხვავებები (HR=0.91 [95%CI: 0.73 - 1.13]), მიუხედავად იმისა, რომ ყველაზე დიდმა ჩატარებულმა კვლევამ ქირურგიული ჯგუფის უპირატესობა აჩვენა (HR=0.77 [95%CI: 0.62-0.96]).

ინდუქციურ თერაპიას მოჰყვებოდა რეგეცია ან დეფინიციური რადიოქიმიოთერაპია, რომლებიც წარმოადგენენ მნიშვნელოვან სამკურნალო ვარიანტებს III სტადიის NSCLC-ის მქონე პაციენტებში, მკურნალობის ინდივიდუალური არჩევანი საჭიროებს ყურადღებთან ინტერდისციპლინარულ შეფასებას და კონსულტირებას. ამ ეტაპებზე პაციენტების ჯგუფების ფართო პეტეროგენულობის საფუძველზე საჭიროა შემდგომი კვლევა საპროგნოზო ფაქტორების შესახებ, რომლებიც მხარს უჭერენ ინდივიდუალური თერაპიის შერჩევას.

## შესავალი

არანვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბოს მქონე პაციენტების 25-30% პირველად და დიაგნოსტირდება ადგილობრივად წინასასული კიბოებით, რაც წარმოადგენს სიმსივნის ერთ-ერთ ყველაზე

პეტეროგენულ ჯგუფებს. სიმსივნისა და ლიმფური კვანძის (T და N) დესკრიპციული კომბინაციების სხვადასხვა გადანაცვლების გამო, III სტადია, გადახედილი UICC კლასიფიკაციის (მე-7 რედაქცია) საფუძველზე, მოიცავს პაციენტებს სიმსივნის შებლდული ზომის და შუასაყრის ლიმფური კვანძის

ერთდონიან ჩართულობას ერთ მხარეს და მეორე მხრივ, მოცულობით ინფილტრაციულ მასებს, რომლებიც ჩაითრევს შუასაყრის სტრუქტურებს. რეზექციულობის კრიტერიუმები რთული განსაზღვრია და ამგვარად, ოპერაციის გამოყენება, ისევე როგორც მკურნალობის მოდალობების ოპტიმალური თანმიმდევრობის განსაზღვრა, წარმოადგენს ურთიერთსაინანაღმდეგო მოსაზრებების ასპარეზს.

UICC კლასიფიკაცია ძირითადად ეფუძნება ქირურგიული სერიების გამოსავალს. ამჟამინდელ მე-8 რედაქციაში ძირითადი ცვლილებები მოიცავს T4 N0 (ყოფილი IIIB) გარდაქმნას სიმსივნეებიდან IIIA სტადიაში, აშკარა საპროგნოზო გაუმჯობესების გათვალისწინებით რეზექციის შემდეგ, სხვა IIIB სიმსივნეებისგან განსხვავებით. [1] იგივე ხდება ფილტვის მრავლობითი დაზიანებების შემთხვევაში, რომლებიც M1-დან გარდაიქმნა ან T3 (იმავე წილის ფარგლებში) ან T4-ად (იმავე ფილტვის ფარგლებში) (მე-8 გადახედვა). ამ ცვლილებებისგან განსხვავებით, შუასაყრის ლიმფური ჯირკვლის ჩათრევა უცვლელი დარჩა, ისევე, როგორც კავშირი IIIA ან IIIB სტადიასთან. შემდგომი შუასაყრის ჩათრევის ქვეკლასიფიკაციები შემოთავაზებული იყო Robinson-ის და ამერიკელი თორაკალური ქირურგების კოლეჯის მიერ, რომლებიც ნაწილობრივ წარმოადგენენ კრიტერიუმებს პოტენციური რეზექციულობისთვის. [2, 3]

უახლესი გაიდლაინების მიხედვით, თანმხლები რადიოქიმიოთერაპია წარმოადგენს მოვლის სტანდარტს პაციენტებისთვის, რომლებსაც ადგილობრივად უფრო წინასწარი სიმსივნეები აქვთ (პლევრის ავთვისებიანი სიმსივნის გარეშე), მაშინ როცა პოტენციურად რეზექციური IIIA სტადიის სიმსივნეების ბიმოდალური ან ტრიმოდალური მკურნალობის რეჟიმები, ოპერაციის ჩათვლით, წარმოადგენენ ალტერნატიულ სტანდარტულ ვარიანტებს. [4, 5]

მოცემულ კვლევაში საუკეთესო უახლესი მტკიცებულების შეჯამებას, რომლებიც ადარებს დეფინიციურ რადიოთერაპიას ან რადიოქიმიოთერაპიას და მულტიმოდალურ მკურნალობას, ოპერაციის ჩათვლით, რანდომიზებული კვლევების ფარგლებში.

## შედეგები

მოხდა შვიდი რანდომიზებული კვლევის იდენტიფიცირება (ცხრილი 1). [6-12] ერთ-ერთი მათგანი მხოლოდ აბსტრაქტის სახით იყო წარმოდგენილი [11], მაშინ, როცა სხვები სრული სტატიების სახით იყო გამოქვეყნებული. შესაბამისი მკურნალობის გადაკვეთის გამო, მათგან ერთი კვლევა [7] გამოირიცხა შემდგომი ანალიზიდან (მხოლოდ 4 პაციენტი დაექვემდებარა რეზექციას ქირურგიულ ჯგუფში, დამოწმობა < 20%). ექვსი კვლევა მოიცავდა 1322 პაციენტს, რომლებიც შეფასდა საბოლოო მეტა-ანალიზისთვის. ეს კვლევები ფარავს მკურნალობის პერიოდებს ორი დეკადის განმავლობაში (1990-იანებიდან 2012-მდე, ცხრილი 1) და ასახავს სადიანგნოსტიკო კვლევებში (CT, PET,

PET/CT) და მკურნალობაში განსხვავებებს დროთა განმავლობაში, კომბინაციების მრავალფეროვნებით, პირველი, მეორე და მესამე თაობის პრეპარატებით, ასევე, ცვლილებას უფრო ძველი სხივური ტექნიკებიდან სამკანონომილებიან კონფორმულ რადიაციულ თერაპიამდე. მხოლოდ ორმა კვლევამ მიაღწია თითქმის სრულ შედეგს (EORTC, INT 0139). [9, 10] დარჩენილი კვლევები უფრო ადრე დაიხურა, თანმხლები რადიოქიმიოთერაპიის შესახებ მტკიცებულებების გაჩენის გამო (RTOG 89-01, NCIC, NTOG) [7, 8, 11] ან ნელი ასახვის გამო (ESPATUE) [12].

პაციენტების დასაშვებობის კრიტერიუმები შედგებოდა (პოტენციურად) რეზექციურებადი არანვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბო III სტადიისგან. ამ კვლევებიდან ოთხში, რეზექცია მხოლოდ ქიმიოთერაპიის შემდეგ დაგეგმილი იყო ქირურგიულ ჯგუფში [6, 8, 9, 11], მაშინ, როდესაც ორ სხვაში, ინდუქციურ რადიოქიმიოთერაპიას (45 Gy) თან სდევდა რეზექცია, რაც პროგნოზირებული იყო. [10, 12]

ზოგადად, რადიოთერაპია მოწოდებული იყო კონვენციური ფრაქცინაციით. [6, 8-10] ჰიპერფრაქცინირებული აქსელერირებული რადიოთერაპია გამოყენებული იყო ინდუქციური რადიოქიმიოთერაპიის დროს ESPATUE კვლევაში (45 Gy, 1.5 Gy დღეში ორჯერ) და როგორც კონვენციური ფრაქცინაციის ალტერნატიული რეჟიმი NTOG კვლევაში (61.2 Gy, 1.7 Gy დღეში ორჯერ). [11, 12]

ინდუქციური ქიმიოთერაპია ძირითადად ეფუძნებოდა პლატინაზე დაფუძნებულ დუბლეტებს, უფრო ძველ კვლევებში ვინბლასტინთან კომბინაციაში, შემდგომში კომბინირდებოდა მეორე ან მესამე თაობის აგენტებთან (ეტოპოსიდი, გემციტაბინი, პაქლიტაქსელი). გარდა INT 0139-ისა და ESPATUE-ისა, რადიოთერაპია გამოყენებული იყო თანმიმდევრული მოდალობით ინდუქციური ქიმიოთერაპიის შემდგომ. ჯგუფთაშორისი კვლევის ფარგლებში, პაციენტები იღებდნენ ცისპლატინი/ეტოპოსიდს 45 Gy-სთან ერთად (1.8 Gy/ფრაქცია), მაშინ, როცა Eberhardt et al. [12] ცისპლატინი/ვინორელბინს იყენებდნენ თანმხლები რადიოქიმიოთერაპიის ფაზაში.

რანდომიზაცია დაგეგმილი იყო ან მკურნალობამდე ან ინდუქციური CT ან RT/CT-ის შემდგომ (ცხრილი 1). უფრო ახალ კვლევებში, რანდომიზებულდნენ საპასუხო რეაქციის მქონე პაციენტები ან რეზექციურებადის სიმსივნეების მქონე პაციენტები ინდუქციის შემდეგ. [9, 12] RTOG საკვლევი პროტოკოლის შუალედური გადახედვის გამო, 73 დასაშვები პაციენტიდან მოხდა მხოლოდ 45-ის რანდომიზაცია ამ კვლევაში. [8]

რადიოთერაპიის სპეციფიკაციები, ასევე ქირურგიული პროცედურები პროტოკოლის მიხედვით, მუდმივად ექვემდებარებოდა განვითარებას და თანდათანობით დეტალიზდებოდა დარიცხვის დროის განმავლობაში. პროტოკოლის მოდიფიკაციები ჩარიცხვის კრიტერიუმების ან ხარისხის კონტროლის დახვეწასთან ერთად, შესაბამისად, შეტანილ იქნა RTOG 89-01, EORTC 08941, და ESPATUE კვლევებში. ქირურგიული პროცედურები დეტალურადაა წარმოდგენილი ცხრილში 2. საგულისხმო გადასვლა პნევმოექტომიოდან ფილტვის ქსოვილის უფრო

დამზოგველ რეგეციის ტექნიკებზე შეიძლება ნანახი იყოს დროის განმავლობაში. მაშინ, როცა პნევმოექტომიების რაოდენობა რეგეციების 47%-ს წარმოადგენს EORTC კვლევაში, პნევმოექტომიების რაოდენობის მდგრადი დაქვეითება წარმოდგენილია INT 0139 და ESPATUE კვლევებში, შესაბამისად, 35% და 33%-ის სახით.

ამასთან, აღსანიშნავია, რომ შუასაყრის კვანძოვანი კლირენსის და სრულყოფილი პათოლოგიური რემისიების მაჩვენებლები მდგრადად იზრდებოდა ბოლო დეკადის განმავლობაში და მიაღწია, რეგეციული ნიმუშების შესაბამისად, 61% და 30%-ს ESPATUE კვლევაში (ცხრილი 2), რომელიც სტატისტიკურად მნიშვნელოვნად მაღალია, ვიდრე მანამდე ჩატარებულ კვლევებში ( $p < 0.001$ ,  $\chi^2$ -ტესტი).

### საერთო გადარჩენადობა

გადარჩენადობის მედიანური ხანგრძლივობა ამ კვლევებში, რეკრუტირების პერიოდით, რომელიც 2000 წელს სრულდებოდა, მერყეობდა 11-დან 19 თვემდე, მაშინ როდესაც უფრო ახალ კვლევებში მიღწეულ იქნა გრძელვადიანი გადარჩენადობის ხანგრძლივობის მდგრადი მაჩვენებლები. შეინიშნა რანდომიზაციის შემდეგ შედარებადი ევოლუცია 5-წლიანი გადარჩენადობის მაჩვენებლებში 14% და 44%-ს შორის (ცხრილი 1). არ ყოფილა განსხვავება საერთო გადარჩენადობაში სამკურნალო ჯგუფებს შორის, როდესაც ხდებოდა ქირურგიული ჯგუფის შედარება დეფინიციური რადიოქიმიოთერაპიასთან, მკურნალობის განზრახვის მონაცემების გამოყენებით ექვსივე კვლევიდან (საფრთხის კოეფიციენტი 0.92 [95% CI 0.82-1.04],  $p = 0.19$ ,  $\chi^2$  ტესტი, გრაფიკი 1). არ ყოფილა აღმოჩენილი მნიშვნელოვანი ჰეტეროგენულობა კვლევების საფრთხის კოეფიციენტებს შორის ( $\tau^2 = 0.0$ ,  $Q = 2.47$ ,  $p = 0.78$ ).

კვლევებს შორის ნანახი იყო ჰეტეროგენულობა საერთო გადარჩენადობაში მეორე წელს ( $p < 0.0001$ , კოპრენ მანტელ პენსცელი (CMH)-ტესტი). ამ ანალიზისთვის, კვლევაში თავდაპირველად რეკრუტირებული ყველა პაციენტი და არა მხოლოდ რანდომიზებული პაციენტები ჩაითვალებოდა ESPATUE კვლევის შემთხვევაში. ორი წლის განმავლობაში სიკვდილის რისკის შედარებისას კვლევებს შორის, რომლებიც იყენებენ ერთდროულ რადიოქიმიოთერაპიას [10, 12] და იმ კვლევებში, რომლებიც იყენებდნენ თანმიმდევრულ ქიმიო-რადიოთერაპიას [8, 9, 11] ან მხოლოდ რადიოთერაპიას [6] არა-ქირურგიულ ჯგუფში, რისკის კოეფიციენტი იყო 0.80 (0.73-0.88), ერთდროული რადიოქიმიოთერაპიის სასარგებლოდ ( $p < 0.0001$ , CMH ტესტი). კვლევების ქვეჯგუფების გათვალისწინებით, რომლებიც ცალკე ერთდროულ რადიოქიმიოთერაპიას იყენებდნენ, კვლავ არ ყოფილა ნანახი მნიშვნელოვანი საერთო ეფექტი ჯგუფებს შორის (საფრთხის კოეფიციენტი 0.86 [0.70 - 1.05],  $p = 0.14$ ). მნიშვნელოვანი ჰეტეროგენულობა საფრთხის კოეფიციენტების კუთხით არ ყოფილა აღმოჩენილი ბოლოდროინდელ კვლევებში ( $\tau^2 = 0.0$ ,

$Q = 0.08$ ,  $p = 0.78$ ).

თუმცა, ხარისხობრივმა ანალიზმა გამოავლინა, რომ გადარჩენადობის მრუდები ორივე სამკურნალო ჯგუფში კვეთდნენ დინამიკაში დაკვირვების ადრეულ დროის წერტილს 12-18 თვეზე INT 0139 და ESPATUE კვლევებში. საძიებო ანალიზმა გამოავლინა, რომ სიკვდილის საფრთხის კოეფიციენტი ჯგუფებს შორის ESPATUE-ის სტრატეგიის მიხედვით ანალიზში და ჯგუფებს შორის კვლევაში 1.53 იყო (95% CI: 0.95- 2.47), 0 - 6 თვიან დინამიკაში დაკვირვების დროის პერიოდის განმავლობაში. საფრთხის კოეფიციენტი პაციენტებში, რომლებიც გადარჩნენ 6 თვის განმავლობაში (მარცხენა მხრივი მოკვეთა მე-6 თვეს) იყო 0.78 (95%CI: 0.63-0.98). საფრთხის კოეფიციენტი ქირურგიულ ჯგუფსა და რადიოქიმიოთერაპიის ჯგუფს შორის იზრდებოდა დროის ადრეულ პერიოდში ( $< 6$  თვე) საფრთხის კოეფიციენტით 1.95 (95%CI: 1.16-3.31,  $p = 0.013$ ),  $> 6$  თვე დინამიკაში დაკვირვების დროის პერიოდთან შედარებით. ამ დეტალური ანალიზისთვის, გამოყენებულ იქნა სიკვდილის ინდივიდუალური დრო ან დინამიკაში დაკვირვების დასრულება ESPATUE კვლევიდან და წარუმატებლობის დროების ან ცენზურირებული მოვლენების შესაბამისი განაწილება მოპოვებული იყო INT 0139 კვლევის პუბლიკაციიდან [10]. ეს პროპორციული საფრთხის ნავარაუდები გადახრის პრინციპიდან გამომდინარეობს, მაგრამ იგი მნიშვნელოვანი არ ხდება კოლმოგოროვის ტიპის მაქსიმალური სუპრემუმის ტესტისთვის ( $p = 0.11$ ).

### მკურნალობასთან დაკავშირებული ტოქსიკურობა

ყველა კვლევაში, მნიშვნელოვნად მაღალი ალბათობის თანაფარდობა მკურნალობასთან დაკავშირებული სიკვდილობის კუთხით ნანახი იყო კვლევების ქირურგიულ ჯგუფებში (რისკის კოეფიციენტი = 3.56 [95% CI: 1.65-7.72],  $p = 0.0005$ , CMH ტესტი, ცხრილი 3). ჭარბი სიკვდილობის კუმულაციური მტკიცებულება იზრდებოდა დროსთან ერთად და მნიშვნელოვანი გახდა EORTC კვლევის შემდეგ. ამ კვლევაში, რეგეციის მქონე პაციენტების 47%-ს უტარდებოდა პნევმოექტომია, რომელსაც, ისევე როგორც INT 0139 კვლევაში, ისეთივე უარყოფითი გავლენა ჰქონდა გადარჩენადობაზე. მიუხედავად ამის, რისკის კოეფიციენტები ჰომოგენური იყო კვლევებს შორის ( $p = 0.88$ , Breslow Day ტესტი).

### დისკუსია

წარმოდგენილ მეტა-ანალიზში, ბოლო ხანებში გამოქვეყნებული რანდომიზებული ESPATUE კვლევის სახით, არ იყო ნანახი მნიშვნელოვნად განსხვავებული საერთო გადარჩენადობა პაციენტებში ადგილობრივად წინ წასული NSCLC-ით, ინდუქციური მკურნალობის და ოპერაციის შემდეგ, მათთან შედარებით, ვინც იღებდა დეფინიციურ რადიოქიმიოთერაპიას. არ ყოფილა მნიშვნელოვანი ცვალეობა კვლევებს შორის, საერთო გადარჩენადობის გათვალისწინებით. კვლევები, რომლებიც ერთდროულ რადიოქიმიოთერაპიას

იყენებდნენ ნეოადიუვანტურ ფაზაში რეზექციის ჯგუფში და ერთდროულ რადიოქიმიოთერაპიას მეორე ჯგუფში, აჩვენებდნენ უკეთეს საერთო გადარჩენადობას სხვა კვლევებთან შედარებით, რომლებიც მხოლოდ ინდუქციურ ქიმიოთერაპიას იყენებდნენ ოპერაციის წინ ქირურგიული ჯგუფში და თანმიმდევრულ ქიმიოთერაპიასა და რადიოთერაპიას ან მხოლოდ რადიოთერაპიას მეორე ჯგუფში.

თანმხლები რადიოქიმიოთერაპია სტანდარტული მკურნალობაა დეფინიციური რადიოქიმიოთერაპიისთვის, მინიმუმ Auperin et al.-ის მეტა-ანალიზის შემდეგ (2010). [14] საერთო გადარჩენადობაში ნანახი მნიშვნელოვანი განსხვავებების ნაკლებობა კვლევების სამკურნალო ჯგუფებს შორის, რომლებიც ადარებდნენ ქირურგიულ ჯგუფს რადიოთერაპიით ან რადიოქიმიოთერაპიის ჯგუფს, არ ცვლიდნენ პროგნოზს და გადარჩენადობის საფრთხის კოეფიციენტი მსგავსი იყო იმ კვლევებისთვის, რომლებიც იყენებდნენ ან არ იყენებდნენ თანმხლებ რადიოქიმიოთერაპიას.

არ შეიძლება იმის გამოჩვენება, რომ კვლევების ეს შედარება შეიძლება ასახავდეს შერჩევის გარკვეულ მიკერძობას. დარიცხვის პერიოდების მიხედვით მოხდა ეტაპობრივი მეთოდების დახვეწა, მაგ., PET/CT შესაბამისად გამოყენებული იყო სტადიის დასადგენად, უახლეს ESPATUE კვლევაში. ქირურგიული და რადიოთერაპიული პროცედურები ზრდად და განისაზღვრებოდა. თუმცა, ხარისხის უზრუნველყოფა განსაკუთრებული გამოწვევაა მულტიცენტრულ სტრუქტურაში და საკმარისი პაციენტების რეკრუტირებასთან დაკავშირებული სირთულეები ხაზს უსვამს ამგვარი ინტენსიური მკურნალობის რეჟიმის სათანადო შესრულებასთან დაკავშირებულ პრობლემებს, პროსპექტული კვლევის ფარგლებში.

ვინაიდან III სტადია შედგება სიმსივნეების პეტეროგენული ჯგუფისგან, რეზექციისთვის პაციენტების შერჩევა კვლავ რთულია, ტექნიკური რეზექციულობის კუთხით, როგორც სამედიცინო, ისე პროგნოზული ოპერაბელურობის თვალსაზრისით. აქ გაანალიზებული კვლევების ჩართვის პერიოდის განმავლობაში, რომლებიც მოიცავს კვლევის ორ დეკადას, კვლევების უმრავლესობა ახდენდა მხოლოდ T1-3 N2 პაციენტების რეკრუტირებას და განსხვავება IIIA და IIIB სტადიებს შორის არ იყო თვალსაჩინო ზოგიერთ კვლევაში. კლინიკური თვალსაზრისით, ეს საშუალებას იძლევა, მოხდეს მკურნალობის შედეგების კონკრეტული შედარება, რომელიც შეიძლება რთული იყოს III სტადიის მქონე პაციენტების სხვადასხვა ქვეჯგუფებში.

მკურნალობასთან დაკავშირებული ტოქსიკურობა წარმოადგენს მნიშვნელოვან ფაქტორს N2 არანვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბოს მქონე პაციენტების კოპორტასთვის, რომლებსაც ნეგატიური გავლენა აქვთ საერთო გადარჩენადობაზე. მაშინ, როცა ყველა მიზეზით სიკვდილობა მსგავსი იყო რანდომიზებულ კვლევებში, ქირურგიული კვლევის ჯგუფში მყოფ პაციენტებს ჰქონდათ მკურნალობასთან ასოცირებული სიკვდილობის შესაბამისი რისკი, რომელიც ძირითადად უკავშირდება პოსტოპერაციული სიკვდილის რისკს, და საერთო

სიკვდილობა მნიშვნელოვნად მაღალია, ვიდრე რადიოთერაპიის შემდეგ. ზოგადად, ოპერაცია შესაძლებელი და ატანადია, პნევმოექტომიასთან ერთადაც კი, როდესაც ხდება განსაზღვრული მულტიმოდალური ცენტრების ჩართვა. [15] EORTC კვლევაში, საძიებო ქვეჯგუფის ანალიზმა აჩვენა მნიშვნელოვნად უარესი გამოსავალი იმ პაციენტებში, რომლებიც დაექვემდებარდნენ პნევმოექტომიას, მათთან შედარებით, რომლებიც დაექვემდებარდნენ (ბი-)ლობექტომიას (HR 0.59, 95% CI = 0.40 - 0.87). [9] INT 0139 კვლევაში, თავდაპირველად დაუგეგმავი საერთო გადარჩენადობის შესაბამისი ანალიზი საოპერაციო ჯგუფის ოთხი წინაკვლევითი ფაქტორისთვის ქიმიოთერაპიის ქვენაკრებთან შედარებით შემოთავაზებული იყო მოულოდნელად მაღალი სიკვდილობის მაჩვენებლით ქირურგიულ ჯგუფში, რაც ძირითადად უკავშირდებოდა პნევმოექტომიებს. ეს ანალიზი ჩატარებული იყო 98 ლობექტომიიდან 90-ისთვის და 54-დან 31 პნევმოექტომიისთვის. საერთო გადარჩენადობის მაჩვენებელი გაუმჯობესებული იყო ქირურგიულ ჯგუფში, თუკი ლობექტომია ტარდებოდა შესაბამისი ქიმიო- პლიუს რადიოთერაპიის ჯგუფის მაჩვენებელთან ერთად (5-წლიანი გადარჩენადობა 36%, 18%-ის წინააღმდეგ). INT 0139 კვლევისგან განსხვავებით, პნევმოექტომიით სიკვდილობასთან დაკავშირებული მომატებული მაჩვენებელი არ იყო ნანახი ESPATUE კვლევაში. [12] თუმცა, ქირურგიული ინტერვენციის ზრდადი კომპლექსურობა, როგორც წესი უკავშირდება პოსტოპერაციული სიკვდილობის მომატებულ რისკთან. თანმხლები რადიოქიმიოთერაპიის გამოყენებით ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენა გადაკვეთა გადარჩენადობაში ქირურგიულ და არაქირურგიულ სამკურნალო ჯგუფებში 12 და 18 თვის პერიოდში. ცხადია, რომ ადრეული დინამიკაში დაკვირვების პერიოდში, სიკვდილის საფრთხე გარკვეულწილად იზრდება იმ პაციენტებისთვის, რომლებიც ოპერაციას დაექვემდებარდნენ, მაშინ, როცა მოგვიანებით დინამიკაში დაკვირვების შემთხვევაში, საერთო გადარჩენადობის უპირატესობები ნანახია რეზექციულ პაციენტებში.

რანდომიზებულ კვლევების საძიებო ანალიზმა აჩვენა საპროგნოზო ფაქტორები, რომლებსაც შეიძლება ჰქონდეთ ღირებულება მკურნალობის შერჩევის დროს, მ.შ., ადენოკარცინომას ჰისტოლოგია, T1N2 ქვეჯგუფი და პირველადი სიმსივნეები შეიძლება ამოიკვეთოს ლობექტომიასთან ერთად. [10, 11] თუმცა, ეს ფაქტორები პროსპექტულად არ იყო ვალიდირებული და სხვა დიდმა კვლევებმა არ აჩვენა ადენოკარცინომას ჰისტოლოგიის უარყოფითი გავლენა გადარჩენადობაზე დეფინიციური რადიოქიმიოთერაპიის შემდეგ ან პნევმოექტომიის უარყოფითი გავლენა ნეოადიუვანტური მკურნალობის შემდეგ. [15-17]

შედეგად ნაჩვენები იყო, რომ პაციენტების ქვეჯგუფებს, რომლებმაც შესაბამისად მიაღწიეს შუასაყრის კვანძოვან კლირენსს ან სრულყოფილ პათოლოგიურ რემისიას (pCR), უფრო კეთილსასურველი გადარჩენადობა ექნებათ, განსაკუთრებით ლობოტომიის შემდეგ. თუმცა, და

დეფინიციური ქიმიოთერაპიისადმი კარგი საბასუხო რეაქციის მქონეებს ასევე აქვთ გაუმჯობესებული გადარჩენადობა, რაც შეფასდა სტანდარტიზებული მიღების დაქვეითებით [18F]- FDG PET-ზე [18]. სტანდარტიზებული მიღების დაქვეითების საპროგნოზო ეფექტი ნაზახი იყო სამკურნალო ჯგუფებს შორის ESPATUE კვლევის მეორეულ ანალიზში [18]. ამჟამად, რანდომიზებულ კვლევებში გადარჩენადობის შედარებადი გამოსავლის საფუძველზე, რადიოქიმიოთერაპიის უფრო უსაფრთხო მიდგომა კვლავ რჩება უპირატეს მიდგომად ბევრ დაწესებულებაში. ოპერაცია შეიძლება წარმოადგენდეს მკურნალობის კარგ არჩევანს მულტიმოდალური მკურნალობის პროგრამის ფარგლებში კარგ მდგომარეობაში მყოფი პაციენტებისთვის და პოტენციურად რეზექციებადი პროაქტიური სიმსივნეებისთვის, იმ პირობებში, რომ პაციენტები ნამკურნალები იქნებიან ექსპერტული გუნდების მიერ, რომლებიც მოიცავენ თორაკალური ონკოლოგიის ყველა დისციპლინას, რაც უზრუნველყოფს ექსპერტიზის უმაღლეს დონეს.

### მასალები და მეთოდები

**მონაცემთა წყაროები, კვლევის შერჩევა, მონაცემთა ექსტრაქცია და მონაცემთა სინთეზი**  
მოხდა PubMed®, Medline® და Web of Science® მოძიება რანდომიზებული კვლევების იდენტიფიცირებისთვის, რომლებიც ადარებენ დეფინიციურ ადგილობრივ მკურნალობას (რადიოთერაპია, რადიოქიმიოთერაპია, ტრიმოდალური მკურნალობა) ადგილობრივად წინასწარი III სტადიის არანვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბოს მქონე პაციენტებში. საძიებო კრიტერიუმები იყო: (ფილტვის კიბო) და (რანდომული\*) და რადიოთერაპია და ოპერაცია და (III სტადია ან IIIA სტადია ან N2). პირველადი გამოსავალი წერტილი იყო საერთო გადარჩენადობა. მეორეული გამოსავლები იყო პროგრესირებისგან თავისუფალი გადარჩენადობა, და ტოქსიკრობა. კლინიკური მონაცემები (ქიმიოთერაპია, რადიოთერაპიის დეტალები, ქირურგიული პროცედურები, ლოკორეგიონალური რეციდივები, დისტანციური მეტასტაზები) და გადარჩენადობის მონაცემები (მკურნალობასთან დაკავშირებული და კიბოსთან დაკავშირებული სიკვდილები, პოსტოპერაციული სიკვდილი გართულებების გამო,) ამოღებულ იქნა ორიგინალი პუბლიკაციიდან, ჩატარდა დამოუკიდებელი მონაცემების ექსტრაქცია მრავლობითი დამკვირვებლის მიერ. ამასთან, რანდომიზებული კვლევები, რომლებიც გამოქვეყნდა 2000-2015 წლის პერიოდში აბსტრაქტების სახით ASCO და ASTRO ყოველწლიურ შეხვედრებზე მოძიებულ იქნა გემოთსხეულები კრიტერიუმების მიხედვით და გაანალიზდა შეხვედრის სრული პრეზენტაციები.

საფრთხის კოეფიციენტები (HR) კოქსის პროპორციული საფრთხის ანალიზიდან აღებულ იქნა, როგორც გამოქვეყნებული, რათა გაზომილიყო მკურნალობის ეფექტები. გადარჩენადობის მრუდები პუბლიკაციებიდან, რომლებიც არ წარმოადგენდნენ საფრთხის კოეფიციენტებს (მაგ. [6]), სრულიად

გაცივრულდა ამჟამად ხელმისაწვდომი სურათების ანალიზის საჯარო დომენის პროგრამული უზრუნველყოფის მეშვეობით. [19] გადარჩენადობის მონაცემებთან ჯვარედინი შემოწმების შემდეგ, შესაბამისი პუბლიკაციის მონაცემებისთვის ტარდებოდა კოქსის პროპორციული საფრთხის ანალიზი, SAS პროგრამული უზრუნველყოფის გამოყენებით, საფრთხის კოეფიციენტები გამოითვლებოდა PHREG-ის გამოყენებით (SAS®, ვერსია 9.4, Cary, NC). ნავარაუდები პროპორციული საფრთხის ანალიზი ტარდებოდა კოლმოგოროვის ტიპის სუპრემუმის ტესტით ნავარაუდები პროპორციული საფრთხისთვის (proc PHREG, SAS®). გადარჩენადობის სრულყოფილი მონაცემების არქონე პუბლიკაციებისთვის (მაგ. [8]), გამოყენებულ იქნა ზოგადი პარამეტრული მიდგომა, ლოგარითმული რანჟირების ტესტიდან p-მაჩვენებლებით რათა მომხდარიყო საფრთხის კოეფიციენტების გამოთვლა. [20] ვიზუალურმა ინსპექციამ აჩვენა ორივე სამკურნალო ჯგუფის გადარჩენადობა მრუდების გადაკვეთა INT 0139 და ESPATUE კვლევებში, დინამიკაში დაკვირვების ადრეულ დროის წერტილში, 12-18 თვის პერიოდში. ამ ეფექტის შესადარებლად, რანდომიზაციიდან < 6 თვის შემდეგ ადრეულ დროის მონაკვეთში არსებული საფრთხეები ერთდრულად დარდებოდა უფრო გვიანდელი > 6 თვის საფრთხეების ფუნქციებს, ESPATU და INT 0139 კვლევების ორივე ჯგუფში, PHREG პროცედურის გამოყენებით. ამ ანალიზისთვის, ავტორებს ჰქონდათ სრული წვდომა ESPATUE კვლევის გადარჩენადობის ორიგინალ მონაცემებზე, რომელიც გამოქვეყნებული იყო Eberhardt et al.-ის მიერ (2015, ESPATUE წარმოადგენს Essen-Paris-Tuebingen-ის აკრონიმს, რომლებიც წარმოადგენენ კვლევის პირველად დაგეგმილ ცენტრებს). [12]. წარუმატებლობის დროების ან მაცენზურებელი მოვლენების შესაბამისი განაწილება მოპოვებული იყო INTO139 კვლევის პუბლიკაციის გაცივრულებული გრაფიკიდან [10]. მეტა-ანალიზის კალკულაცია ჩატარდა R-ში, Meta და Metafor პაკეტების გამოყენებით. [21, 22] თანაფარდობის საზომები (საფრთხის კოეფიციენტები) შეყვანილ იქნა ნატურალური ლოგარითმის (ეფექტის ზომა) სახით, ინდივიდუალური კვლევების შესაბამის სტანდარტულ შეცდომებთან ერთად, და მოხდა ნავარაუდები პულის გამოთვლა ინდივიდუალური კვლევების ინვერსიულ-ვარიანტული-შეწონილი საშუალოდან. მოხდა რანდომული ეფექტების მეთოდის გამოყენება კვლევის ეფექტების ვარიანტულობის გასათვალისწინებლად. ყველა მოხსენებული p-მაჩვენებელი ორკუდიანია. კვლევებს შორის ჰეტეროგენულობა გამკლავებულ იქნა τ2 სტატისტიკის გამოყენებით. ორივე ჯგუფში არსებული სიხშირეები გაანალიზდა proc FREQ-ში (SAS®).

პუბლიკაციის მიკერძობულობა შემოწმდა ძაბრისებრი გრაფიკების გამოყენებით მკურნალობის ნავარაუდები ეფექტისთვის თითოეული კვლევისთვის, შესაბამის სტანდარტულ შეცდომასთან მიმართებაში.

### ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში

PMID: 28415831, PMCID: PMC5522187, DOI: 10.18632/oncotarget.16471

# CYP2C19-ის და IL1B-ის გენეტიკურ პოლიმორფიზმებს არ აქვს გავლენა ეზომაპრაზოლით მსუბუქი ეროზიული ეზოფაგიტის მკურნალობაზე

## ვენ-ჰუნგ ჰსუ,

გასტროენტეროლოგიის განყოფილება, შინაგანი მედიცინის დეპარტამენტი, კაოჰსიუნგის სამედიცინო საუნივერსიტეტო ჰოსპიტალი, კაოჰსიუნგი, ტაივანი

## ფუ-ჩენ კუო,

მედიცინის სკოლა, სამედიცინო კოლეჯი, ე-დას ჰოსპიტალი, ი-შოუს უნივერსიტეტი, კაოჰსიუნგი, ტაივანი

## ჰუანგ-მინგ ჰუ,

გასტროენტეროლოგიის განყოფილება, შინაგანი მედიცინის დეპარტამენტი, კაოჰსიუნგი ვეტერანების საერთო ჰოსპიტალი და იანგ-მინგის ეროვნული უნივერსიტეტი, კაოჰსიუნგი, ტაივანი

## პინგ-ი ჰსუ,

გასტროენტეროლოგიის განყოფილება, შინაგანი მედიცინის დეპარტამენტი, კაოჰსიუნგი ვეტერანების საერთო ჰოსპიტალი და იანგ-მინგის ეროვნული უნივერსიტეტი, კაოჰსიუნგი, ტაივანი

## დენგ-ჩიანგ ვუ,

ინფექციური დაავადებებისა და კიბოს კვლევითი ცენტრი, კაოჰსიუნგის სამედიცინო უნივერსიტეტი, კაოჰსიუნგი, ტაივანი

## ჩაო-ჰუნგ კუო,

ღეროვანი უჯრედების კვლევითი ცენტრი, კაოჰსიუნგის სამედიცინო უნივერსიტეტი, კაოჰსიუნგი, ტაივანი

**Wen-Hung Hsu, Fu-Chen Kuo, Huang-Ming Hu, Ping-I Hsu, Deng-Chyang Wu, Chao-Hung Kuo**

## აბსტრაქტი

ინტერლეიკინი (IL)-1b წარმოადგენს კუჭის მჟავას სეკრეციის ძლიერ ინჰიბიტორს და მისი გენეტიკური პოლიმორფიზმი უკავშირდება რეფლუქსური ეზოფაგიტის სიმძიმეს. პროტონის ტუმბოს ინჰიბიტორი (PPI), რომელიც მეთაბოლირდება P450 2C19-ის (CYP2C19) მიერ, წარმოადგენს წამყვან პრეპარატს რეფლუქსური ეზოფაგიტის მკურნალობაში. CYP2C19 გენოტიპმა შეიძლება გავლენა მოახდინოს PPI-ის თერაპიულ ეფექტზე რეფლუქსური ეზოფაგიტისთვის. 2009 წლის ნოემბრიდან 2012 წლის ივნისამდე, ამ კვლევაში მოხდა 184 პაციენტის ჩართვა ენდოსკოპიური შემოწმების, ეზომეპრაზოლით 8-კვირიანი მკურნალობის, და კითხვარით 20-კვირიანი დაკვირვების საფუძველზე. ამ პაციენტებს ასევე ჩატარდა ენდოსკოპიური შემოწმება 20 კვირის შემდეგ. მოხდა სისხლის აღება გენეტიკური პოლიმორფიზმის ანალიზისთვის პოლიმერაზულ ჯაჭვური რეაქციის მეშვეობით. ეზომეპრაზოლით მკურნალობის 8 კვირის შემდეგ, 184-ვე პაციენტმა მიაღწია სრულყოფილ სიმპტომურ შევებას. თუმცა, შემდეგი 12 კვირის განმავლობაში, 58.70% (108/184) უჩიოდა სიმპტომების რეციდივს, 45.65% (84/184) ჰქონდა მდგრადი ეზოფაგური ეროზია, რომელიც დადასტურდა ენდოსკოპიით, და ჯამში, პაციენტების 76.09% (140/184) ჰქონდა წარუმატებელი მკურნალობა მე-20 კვირის ბოლოსთვის. არ ყოფილა CYP2C19 და IL1B-ის გენეტიკური პოლიმორფიზმების გავლენა მკურნალობის წარუმატებლობაზე (p Z 0.896). ამგვარად, PPI მკურნალობის გახანგრძლივება და ცხოვრების წესის შემდგომი მოდიფიკაცია შეიძლება გარანტირებული იყოს მსუბუქი სიმპტომური ეზოფაგიტისთვის. არ არსებობს კავშირი IL-1b-სა და CYP2C19-ს შორის მსუბუქი რეფლუქსური ეზოფაგიტის მკურნალობის ეფექტში.

საავტორო უფლებები © 2015, კაოჰსიუნგი სამედიცინო უნივერსიტეტი. გამოქვეყნებულია შპს Elsevier ტაივანის მიერ. ყველა უფლება დაცულია.

## შესავალი

გასტროეზოფაგური რეფლუქსური დაავადება (GERD), რომელიც განისაზღვრება, როგორც კუჭის შიგთავსის რეფლუქსი, იწვევს შემანუხებელ სიმპტომებსა და გართულებებს, და გავრცელებული ქრონიკულ დაავადებას წარმოადგენს ბევრი ქვეყნისთვის [1,2]. აზიაში, მიჩნეული იყო, რომ გასტროეზოფაგური რეფლუქსური დაავადების პრევალენტობა < 5%-ია, მაგრამ ბოლოდროინდელ კვლევებში, იგი 15%-

მდე გაიზარდა და მიჩნეულია, როგორც ჯანდაცვის მნიშვნელოვანი პრობლემა სამომავლოდ [3-5]. წინა კვლევებში, რეფლუქსური ეზოფაგიტი მიჩნეულ იყო როგორც მულტიფაქტორული დაავადება, რომელზეც გავლენას ახდენს გარემო ფაქტორები, როგორებიცაა კვებითი ქცევა, ნარკოტიკების მოხმარება და ფსიქოლოგიური ფაქტორები [4]. ბოლო დეკადის განმავლობაში, მოხდა გენური კვლევების აყვავება და აღმოჩნდა, რომ ინტერლეიკინი (IL)-1b კავშირშია მჟავასთან დაკავშირებულ დაავადებებთან,

როგორებიცაა პეპტიური წყლული და რეფლუქსური ეზოფაგატი [6-8]. პროტონის ტუმბოს ინჰიბიტორი (PPI) წარმოადგენდა მუავასთან დაკავშირებული დაავადებების სამედიცინო მკურნალობის საფუძველს, პეპტიური წყლულისა და გასტროეზოფაგური რეფლუქსური დაავადების ჩათვლით [9]. ამ პრეპარატის ფართოდ გავრცელებული და გააზრებული გამოყენების შემდეგ, მიჩნეულ იქნა, რომ მეტაბოლური გზა გავლენას ახდენს თერაპიულ ეფექტზე. ციტოქრომ 450-ის ფერმენტები აწვდიან მთავარ გზას PPI-ის მეტაბოლიზმისთვის და CYP2C19-ის გენოტიპს აქვს მნიშვნელოვანი გავლენა PPI-ის ფარმაკოდინამიკაზე. CYP2C19-ის გენეტიკურ პოლიმორფიზმს დამტკიცებული გავლენა აქვს Helicobacter pylori-ის PPI-ზე დაფუძნებულ ერადიკაციაზე [10,11]. ზოგიერთი მოხსენება ასევე გვამცნობს, რომ მას გავლენა აქვს გასტროეზოფაგური რეფლუქსური დაავადების მკურნალობაზე [12,13]. ჩვენი მიზანია, განვსაზღვროთ IL1B-ის და CYP2C19-ის გენეტიკური პოლიმორფიზმების გავლენა რეფლუქსური ეზოფაგატი PPI-ით მკურნალობაზე.

**მასალები და მეთოდები  
პაციენტამდე**

2009 წლის ნოემბრიდან 2012 წლის ივნისამდე, ჩვენ შევისწავლეთ 184 პაციენტი, რომლებიც შევიდნენ ენდოსკოპიურ განყოფილებაში ეზოფაგოგასტროდუოდენოსკოპიური გამოკვლევისთვის კაოქსიუნგში, ტაივანი, კაოქსიუნგის სამედიცინო საუნივერსიტეტო ჰოსპიტალის, კაოქსიუნგი ვეტერანების საერთო ჰოსპიტალის, და კაოქსიუნგის ჩანგ გუნგის სახელობის ჰოსპიტალის ჩათვლით. ყველა პაციენტს აწუხებდა რეფლუქსური ეზოფაგატი სიმპტომები, როგორებიცაა გულძმარვა, მუავის რეგურგიტაცია, დისპეპსია, არაკარდიოლოგიური დისკომფორტი გულ-მკერდში, გლობუსის შეგრძნება, და ხველა ან ტკივილი ეპიგასტრიუმში. პაციენტები, ვინც მუავის დამთრგუნველი აგენტებით (PPI, H2-ბლოკატორი) ან ანტაციდით მკურნალობდნენ ენდოსკოპიურ შემოწმებამდე 2 თვით ადრე, გამოირიცხნენ. ჩვენ ასევე გამოვირცხეთ პაციენტები, ვისაც უტარდებოდათ არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატებით მკურნალობა ან ვისაც ჰქონდა მძიმე სისტემური დაავადებები, როგორებიცაა ფილტვის ქრონიკული დაავადება, ავთვისებიანი ჰიპერტენზია, და ნევროლოგიური დაავადება, საკვები მილით.

**კითხვარი**

ენდოსკოპიურ შემოწმებამდე, მოხდა ინტერვიუების აღება კითხვარით, რომელიც შექმნილია რეფლუქსური ეზოფაგატიისთვის, რომელიც გამოყენებულ იქნა ეროზიული ეზოფაგატიისა და არაეროზიული რეფლუქსური ეზოფაგატიის ეროვნული გამოკითხვისთვის, ჯანმრთელობის შემოწმების შეფასებისას [14,15]. კითხვარი აფასებდა რეფლუქსის შვიდ სიმპტომს, მუავის რეგურგიტაციის, გულძმარვის

შეგრძნების, გულ-მკერდში ატიბური ტკივილის, ყელში გლობუსის შეგრძნების, ხველის, დისპეპსიის, და ეპიგასტრიუმში ტკივილის ჩათვლით. გარდა ამისა, ხდებოდა სამედიცინო ისტორიის ჩანერა, იღებდა თუ არა ანტაციდს და მუავას დამთრგუნველ აგენტს (H2-ბლოკატორი ან PPI). პირადი ისტორია კვებით ქცევასთან დაკავშირებით, რომელიც უკავშირდებოდა რეფლუქსურ ეზოფაგატი, ასევე მოწმდებოდა მ.შ., (1) ალკოჰოლის მოხმარება (> 80გრ ეთანოლი/დღეში); (2) მოწევა (> 1 კოლოფი/დღეში); (3) ჩაის ან ყავის მოხმარება (> 1 ჭიქა/დღეში); და (4) ცხარე საკვები (> 4-ჯერ კვირაში). სხეულის მასის ინდექსი (BMI) და ბიოქიმიური ტესტის შედეგები და H. pylori (CLO ტესტი; Delta West, Bentley, WA, ავსტრალია) ან ჰისტოლოგიური შედეგები შეყვანილ იქნა კვლევის ასისტენტების მიერ.

**ენდოსკოპია**

კვლევის ყველა მონაწილე დაექვემდებარა ეზოფაგოგასტროდუოდენოსკოპიურ შემოწმებას, რომელიც ჩატარდა გასტროენტეროლოგის მიერ, ენდოსკოპიური გამოცდილებით. ეროზიული ეზოფაგატიის სიმძიმე კლასიფიცირდა ლოს ანჯელესის A-D კლასიფიკაციის მიხედვით, ლორწოვანი ნახეთქის სიგრძის და ეზოფაგური ეროზიის შერწყმით გასტროეზოფაგურ შეერთებასთან. შეფასდა საყლაპავის თიაქრის არსებობა და გასტროეზოფაგური სარქველის ენდოსკოპიური კლასიფიკაცია (GEFV) [16,17]. H. pylori-ის არსებობა შემოწმდა ურეაზას სწრაფი ტესტით (CLO ტესტი).

**მკურნალობა და დინამიკაში დაკვირვება**

GERD სიმპტომების მქონე პაციენტი მუდმივად მკურნალობს 40 მგ/დღეში ეზომეპრამოლით 8 კვირის განმავლობაში და ეს წყდებოდა სიმპტომების შემსუბუქების შემდეგ. ამის შემდეგ, ეზომეპრამოლით დანიშნულება გადადიოდა მოთხოვნის მეთოდზე: GERD სიმპტომების განვითარებისას, გამოყენებულ იქნა 40 მგ/დღეში ეზომეპრამოლი მანამ, სანამ სიმპტომები შემსუბუქდებოდა. რეციდივი განისაზღვრებოდა, როგორც რეკურენტული სიმპტომები GERD სიმპტომების სრული ალაგების შემდეგ. პაციენტი იღებდა ამბულატორიულ დინამიკაში დაკვირვებას 4 კვირაში ერთხელ კითხვარით. პაციენტს უტარდებოდა ენდოსკოპიური შემოწმება 20 კვირის განმავლობაში ან როდესაც ხდებოდა რეფლუქსის მძიმე სიმპტომების შემოტევა. გამოსავლის ძირითადი საზომები იყო: (1) სიმპტომური რეციდივის სიხშირე მომდევნო 20 კვირის განმავლობაში; (2) ეროზიული ეზოფაგატიის მდგრადი შეხორცების სიხშირე მე-20 კვირის ბოლოს; და (3) PPI მკურნალობის შევსება. მკურნალობის წარმატება განისაზღვრა, როგორც ყველა შემდეგი სიტუაციის მიღწევა: ანტიეკრეციული პრეპარატით მკურნალობის შეწყვეტა (PPI-ისა და H2-ბლოკატორის ჩათვლით); ენდოსკოპიური შემოწმება აჩვენებდა ეზოფაგური ეროზიის არარსებობას; და პაციენტს არ ჰქონდა სიმპტომები. ამის საწინააღმდეგოდ, რომელიმე ამ

სიტუაციის გაუარესება მიჩნეულ იყო მკურნალობის წარუმატებლობად. CYP2C19-ის და IL1B-ის გენეტიკურ პოლიმორფიზმებისგან დამოუკიდებლად, ყველა ეს პაციენტი იღებდა ეზომეპრაზოლის ერთსა და იმავე დოზას და დინამიკაში დაკვირვების სტრატეგიას.

**გენეტიკურ პოლიმორფიზმები**

IL-1b მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ანთებითი რეაქციის დაწყებასა და გაძლიერებაში. მას ასევე აქვს კუჭის მუავას სეკრეციის ინჰიბირება. IL1Be511 T-ის გენეტიკურ პოლიმორფიზმს კავშირი აქვს IL-1b-ის ჭარბ წარმოქმნასთან.

სისხლის ნიმუშები შეგროვდა სინჯარებში, რომლებშიც მოთავსებული იყო 5.4 მგ EDTA და გამოყენებულ იქნა გენომური დნმ-ის ექსტრაქციისთვის, New England Biolabs, აშშ. IL1Be511 T-ის პოლიმორფიზმები და CYP2C19-ის პოლიმორფიზმი გენოტიპირდა პოლიმერაზულ ჯაჭვური რეაქციის შემზღვეველი ფრაგმენტის სიგრძის პოლიმორფიზმის მეთოდით. პოლიმერაზულ ჯაჭვური რეაქციის პრაიმერები და CYP2C19-ის და IL1Be511-ის ფერმენტების ზომის შემზღვეველი ნაჩვენებია ცხრილში 1. მონელების შემზღვეველი რეაქციის პროდუქტები გაიყო 2.5%-იანი აგაროზას გელის ელექტროფორეზით, შეიღება ეთიდიუმ ბრომიდით და ვიზუალიზდა UV სინათლის ქვეშ.

**სტატისტიკური ანალიზი**

თვისობრივი პარამეტრები გაანალიზდა Chi-კვადრატის ტესტის და ფიშერის ზუსტი ორმხრივი ტესტებით. ვარიანტული ანალიზი ჩატარდა, რათა შედარებულიყო ვარიაცია IL-1b-ის სხვადასხვა პოლიმორფიზმს შორის. მკურნალობის შედეგებთან კავშირის მქონე ფაქტორები შეფასდა მრავლობითი ლოგარითმული რეგრესიული ანალიზით. ჩვენ გამოვიყენეთ ორმხრივი p მაჩვენებლები, p < 0.05-ით, რომლებიც მიჩნეულია სტატისტიკურად მნიშვნელოვნად. მონაცემები გაანალიზდა SPSS-ით, ვერსია 17.0 (SPSS Inc., ჩიკაგო, IL, აშშ).

**შედეგები**

ამ კვლევაში მოხდა ჯამში 184 პაციენტის ჩართვა. სამოცდაცამეტი პაციენტი ქალი იყო, ხოლო 111 პაციენტი - მამაკაცი. საშუალო ასაკი იყო 52.43 ± 12.56 წელი, და BMI 24.94 ± 3.5 კგ/მ2. ალკოჰოლის მოხმარების პრევალენტობა იყო 25%, მონევის - 18.5%, და ჩაის/ყავის მოხმარება - 43.5%. ზედა ენდოსკოპიურმა შემონმებამ აჩვენა H. Pylori-ით ინფექციის პრევალენტობა 24.5%. ამ 184 პაციენტს შორის, 47-ს ჰქონდა LA-ის A ხარისხის რეფლუქსური ეზოფაგითი და დანარჩენ 137 პაციენტს - B ხარისხის რეფლუქსური ეზოფაგითი. ორმოცდასამ (23.37%) პაციენტს ჰქონდა საყლაპავის თიაქარი და 38 შემთხვევაში (20.65%) იყო ფზვიერი GEFV (ხარისხი C ან D). IL1B გენოტიპის საფუძველზე, ეს 184 პაციენტი დაიყო სამ ქვეჯგუფად: 33 პაციენტი იყო IL1B გენოტიპის T/T, 96 პაციენტი - C/T, ხოლო 55 პაციენტი - C/C. უნივარიანტული დემოგრაფიული ანალიზი შეჯამდა IL1B გენოტიპის ქვეჯგუფში (ცხრილი 2). არ ყოფილა მნიშვნელოვანი დემოგრაფიული განსხვავება ქვეჯგუფებს შორის, გარდა BMI-ისა, რომელიც მსუბუქად დაბალი იყო TT ჯგუფში. ეზომეპრაზოლით მკურნალობის 8 კვირის შემდეგ, 184-ვე პაციენტმა მიაღწია სიმპტომურ შვებას, რაც შეფასდა კითხვარით და პრეპარატმა გადაინაცვა „მოთხოვნისამებრ“, პაციენტის სიმპტომების მიხედვით. შემდეგი 12 კვირის განმავლობაში, პაციენტების 58.70% (108/184) განუვითარდა სიმპტომური რეციდივი. ლოგარითმული რეგრესიული ანალიზის შემდეგ, არ ყოფილა განსხვავებები CYP2C19 და IL-1b პოლიმორფიზმების (p Z 0.745) ქვეჯგუფებს შორის. მე-20 კვირაზე, ყველა ამ პაციენტს ჩაუტადა ზედა ნაწილის ენდოსკოპიური შემონმება, რამაც აჩვენა, რომ 45.65%-ს (84/184) ჰქონდა მდგრადი ეზოფაგური ეროზი. ამის მსგავსად, ლოგარითმულმა რეგრესიულმა ანალიზმა არ აჩვენა რაიმე განსხვავება CYP2C19 და IL-1b პოლიმორფიზმებს შორის (p Z 0.097). კვლევის დასასრულს, პაციენტების 76.09%-ში (140/184) მიჩნეულ იქნა მკურნალობის წარუმატებლობა, რომელიმე ერთი სიტუაციის განვითარების გამო: ხელახლა დატვირთვა ანტისეკრეტული პრეპარატით (PPI ან H2-ბლოკატორი), ენდოსკოპია,

პრაიმერი	პრაიმერის თანმიმდევრობა	გამოყენებული შემზღვეველი ფერმენტი
CYP2C19*2 (m1)-F	50-ATTACAACCAGAGCTTGGC-3	SmaI 25C overnight (18 h)
CYP2C19*2 (m1)-R	50-TATCACTTTCCATAAAAAGCAAG-30	
CYP2C19*3 (m2)-F	CYP2C19*3 (m2)-F	BamH I 37C overnight (18 h)
CYP2C19*3 (m2)-R	50-ACTTCAGGGCTTGGTCAATA-30	
IL1B-511-F	50-TGGCATTGATCTGGTTTCATC-3	Ava I 37C overnight (18 h)
IL1B-511-R	50-GTTTTAGGAATCTTCCACTT-30	

ცხრილი 1: პოლიმერაზულ ჯაჭვური რეაქციის პრაიმერები და CYP2C19 და IL1Be511 ფერმენტების ზომების შემზღვეველები.

		IL1B <sup>-511</sup> genotype			P	
	T/T (n Z 33)	T/C (n Z 96)	CC (n Z 55)	TT vs. TC	TC vs. CC	TT vs. CC
სქესი (მამრ/მდედრ)	17/16	59/37	35/20	0.317	0.790	0.263
ასაკი (წ)	51.7 11.7	53.9 12.9	50.2 12.9	0.349	0.085	0.580
ალკოჰოლი	5	25	16	0.201	0.685	0.137
მონევა	3	18	13	0.195	0.474	0.087
ცხარე საკვები	15	36	28	0.420	0.109	0.620
ჩაი/ყავა	17	36	27	0.158	0.165	0.826
BMI	23.7 3.1	25.2 3.6	25.2 3.4	0.027	0.988	0.042
<i>Helicobacter pylori</i>	8	22	15	0.876	0.549	0.754
საყლაპავის თიქარი	5	23	15	0.290	0.652	0.189
GEFV (მძიმე/მსუბუქი)	7/26	20/76	11/44	0.963	0.903	0.891
LA A/B	7/26	24/72	16/39	0.660	0.584	0.415
CYP2C19 (Homo/Heto/PM)	10/20/3	38/45/13	12/33/10	0.391	0.082	0.417

BMI Z სხეულის მასის ინდექსი; GEFV Z გასტროეზოფაგური სარქველი; LA Z ეროზიული გასტრიტი.

პოლიმორფიზმი of IL1B	პოლიმორფიზმი of CYP2C1			P*
	Hom	Het	PM	
სიმპტომური რეციდივი (n Z 108)				
TT/TC/CC	6/23/10	10/23/18	1/10/7	0.745
მდგრადი ეზოფაგური ეროზია (n Z 84)				
TT/TC/CC	4/16/6	11/27/11	2/3/4	0.097
მკურნალობის წარუმატებლობა (n Z 140)				
TT/TC/CC	8/26/12	15/34/23	3/11/8	0.896

ცხრილი 2: მონანილეთა მახასიათებლები (n Z 184).

რომელიც ახდენდა მდგრადი ეზოფაგური ეროზიის ვალიდაციას, ან რეფლუქსის მდგრადი სიმპტომები, პაციენტის აღწერილობით. CYP2C19 და IL-1b პოლიმორფიზმების ლოგარითმული რეგრესიული ანალიზი ასევე არ აჩვენებდა რაიმე განსხვავებას (p Z 0.896; ცხრილი 3).

### დისკუსია

IL-1b-ის მსგავსი ციტოკინების ექსპრესია მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ინფექციის ადგილებში, რათა მოახდინოს ანთება და საპასუხო რეაქციები, და შემდგომი კლინიკური გამოსავლები. IL-1b ფართოდ განხილულ საკითხს წარმოადგენს

ბოლო ათწლეულების განმავლობაში, მისი როლის გამო ქრონიკულ გასტროინტესტინურ დაავადებაში. IL-1b-მა აჩვენა, რომ ძლიერდება კუჭის ლორწოვანში, რომელიც ინფიცირებულია H. Pylori-ით და მნიშვნელოვან როლს თამაშობს H. Pylori-ით ინფექციის წინააღმდეგ ანთებითი პასუხის დაწყებასა და გაძლიერებაში [18]. ასოციაცია ნანახი იქნა IL1B-511 და -31 პოლიმორფიზმებს და კუჭის კიბოს განვითარების მომატებულ რისკს შორის [7]. ბოლო ხანებში, მუავასთან დაკავშირებული დაავადებები, როგორცაა რეფლუქსური ეზოფაგაიტი, ასევე დაექვემდებარა გამოძიებას [19,20].

IL1B-511 T ალელი ასევე ვალიდირდა IL-1b-ის ჭარბ წარმოებასთან და ეროზიული ეზოფაგაიტის ნაკლებ

რისკთან [21].

ჰიპოთეზა, რომ რაც უფრო მაღალია IL-1b-ის წარმოქმნილი პოლიმორფიზმები, მით უფრო მეტ IL-1b-ს წარმოქმნიან, რაც უწევს კუჭის მჟავა სეკრეციის ბლოკირების მედიაციას და იცავს მჟავის რეფლუქსისა და ეროზიული ეზოფაგიტიზაციას [19,20,22].

ვინაიდან კავშირი პოლიმორფიზმსა და გასტროეზოფაგურ რეფლუქსურ დაავადებას შორის შეუსაბამოა, მისი გავლენა GERD-ის მკურნალობაზე კვლავ უცნობია. ამ ეტაპზე, PPI წარმოადგენს ძირითად სამედიცინო მკურნალობას პეპტიური წყლულოვანი დაავადების, რეფლუქსური ეზოფაგიტის, და H. pylori ვრადიკაციისთვის [23,24]. ვინაიდან ყველაზე ხელმისაწვდომი PPIები მეტაბოლიზდება ციტოქრომ P450 იზოფერმენტ 2C19-ით (CYP2C19) ღვიძლში, გენოტიპის პოლიმორფიზმი გავლენას იქონიებს ამ ფერმენტის აქტივობასა და PPI-ის ფარმაკოკინეტიკა/ფარმაკოდინამიკაზე. რეფლუქსური ეზოფაგიტის დროს, ცნობილია, რომ CYP2C19-ის პოლიმორფიზმს არ აქვს გავლენა ლაზოპრაზოლით თერაპიის შენარჩუნებაზე ეროზიული ეზოფაგიტის დროს, Kawamura et al-ის მიერ [12]. თუმცა, Ohkusa et al-ის შედეგმა [25] აჩვენა, რომ ომეპრაზოლით გრძელვადიან მკურნალობაზე გავლენას არ ახდენს ციტოქრომ P450-ის 2C19 მეტაბოლური გენოტიპი. ამის მსგავსად, მოკლევადიან პერიოდში, PPI ტესტირებას არ აქვს გავლენა CYP2C19-ის პოლიმორფიზმზე Lee et al-ის [13] კვლევაში. Sheu et al-ის შედეგებმა [26] აჩვენეს, რომ CYP2C19-ის გენოტიპი გავლენას არ ახდენს C და D ხარისხის რეფლუქსური ეზოფაგიტის შეხორცებაზე.

ამ კვლევაში ჩვენ მოვახდინეთ რეფლუქსური ეზოფაგიტის დროს ეზომეპრაზოლის ყველა კონცეფციის ვალიდაცია, პაციენტის სუბიექტური სიმპტომების, ენდოსკოპიური აღმოჩენებისა და სიმპტომების შემსუბუქებაზე პრეპარატზე დამოკიდებულების ჩათვლით, პაციენტის ყოველდღიურ ცხოვრებაში. 184-ვე პაციენტმა მიაღწია სრულყოფილ სიმპტომურ შევებას მკურნალობის 8 კვირის შემდეგ. თუმცა, 104 პაციენტი უჩიოდა სიმპტომების რეციდივს, 84-ს ჰქონდა მდგრადი ეზოფაგური ეროზია, რომელიც ვალიდირდა ენდოსკოპიით, და ჯამში 140 პაციენტს ჰქონდა მკურნალობის წარუმატებლობა, 20-კვირიანი შეფასების ბოლოს. მიუხედავად იმისა, რომ წინა კვლევებმა აჩვენა, რომ მსუბუქი ეზოფაგური ეროზია ხორცდებოდა PPI-ით მკურნალობის 8 კვირის შემდეგ [27], სიმპტომების რეციდივის უფრო მაღალ პრევალენტობას და მკურნალობის წარუმატებლობას ადგილი ჰქონდა ამ კვლევაში. ეს შეიძლება უკავშირდებოდეს საყლაპავის თიაქრის მაღალ პრევალენტობას (23.37%) და ფართო GEFV-ის (20.65 % C ან D ხარისხის). გარდა ამისა, პაციენტის სუბიექტური სიმპტომების რეციდივი ასევე ჩართული იყო the მკურნალობის წარუმატებლობაში. გემოთჩამოთვლილი მიზეზების გამო, ამ კვლევაში ნანახი იყო რეციდივის უფრო მაღალი სიხშირე და PPI მკურნალობის გახანგრძლივება და შემდგომი

სასიცოცხლო პრეპარატი შეიძლება ახდენდეს მსუბუქი სიმპტომური ეზოფაგიტის გარანტირებას. არ არსებობდა კავშირი IL-1b და CYP2C19-ს შორის მსუბუქი ეზოფაგიტის მკურნალობაში, და გენოტიპის ინდივიდუალური ტესტი გვთავაზობს მცირე კლინიკურ ინფორმაციას მსუბუქი რეფლუქსური ეზოფაგიტის შესახებ.

საერთო ჯამში, რეფლუქსური ეზოფაგიტი არის ფართოსპექტრიანი დაავადება და უკავშირდება მრავალ ფაქტორს, გარემოს, მასპინძლის და კვებითი ფაქტორების ჩათვლით, რომლებიც გავლენას ახდენენ მჟავიანობის მომატებულ დონეზე და საყლაპავის მოტორულ დისფუნქციაზე. მსუბუქი რეფლუქსური ეზოფაგიტის დროს, გენური პოლიმორფიზმი შეიძლება გავლენას არ ახდენდეს PPI-ით მკურნალობაზე.

**ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში**

Kaohsiung journal of Medical Sciences (2015) 31, 255-259

**ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაცია რეკომენდაცია**

ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაცია დაბალი იმუნიტეტის მქონე პირებში კოვიდვაქცინის დამატებითი დოზის რეკომენდაციას იძლევა.

იმუნიზაციის ექსპერტთა სტრატეგიული საკონსულტაციო ჯგუფის განცხადებით, დამატებითი დოზა უნდა გაუკეთდეს ადამიანებს, რომელთაც მძიმე ფორმის იმუნოდეფიციტი აქვთ და მაღალი რისკის ქვეშ იმყოფებიან.

ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის იმუნიზაციის დირექტორის, ქეთი ო'ბრაინის თქმით, მესამე დოზის რეკომენდაცია გაიცემა იმ პირებზე, რომლებშიც იმუნოგენურობა არაპროპორციულად არის წარმოდგენილი ვაქცინაციის შემდეგ. მისი თქმით, ვისაც დასუსტებული იმუნიტეტი აქვთ, უნდა მიეცეს დამატებითი დოზა, რათა მოემატოს იმუნიტეტი იმ მაჩვენებელამდე, რომ თავიდან იყოს აცილებული დაავადების მძიმე ფორმები.

ექსპერტთა ჯგუფის განცხადებით, 60 და მეტი ასაკის პირებში მესამე დოზა აუცილებელია იმ პაციენტებისთვის, რომლებიც აიცრნენ კორონავირუსის საწინააღმდეგო ჩინური წარმოების ვაქცინებით - „სინოვაკითა“ და „სინოფარმით“. ექსპერტთა ჯგუფის წარმომადგენლის, იოაჰიმ ჰომბახის თქმით, შედეგებმა აჩვენა, რომ ხანდაზმულ ასაკობრივ ჯგუფებში გაკეთებული ჩინური ვაქცინების ორი დოზა არ იძლევა შესაბამის შედეგს, ხოლო დამატებითი დოზის შეყვანა ვირუსის წინააღმდეგ ძლიერ იმუნურ პასუხს ქმნის.

# ფილტვი პირველადი იმუნოდეფიციტების დროს: ინფექციისა და ანთების ახალი კონცეფციები

ულრის ბაუმანი, ჯონ მ. როუტსი, პერე სოლერ-პალაცინი და სტეფან ჯოლსი

- [1] პედიატრიული პულმონოლოგიის, ალერგიისა და ნეონატოლოგიის დეპარტამენტი, ჰანოვერის სამედიცინო სკოლა, ჰანოვერი, გერმანია,
- [2] ასთმის, ალერგიისა და კლინიკური იმუნოლოგიის განყოფილება, პედიატრიული დეპარტამენტი, ვინკონსინის სამედიცინო კოლეჯი, მილვოკი, WI, აშშ,
- [3] პედიატრიული ინფექციური დაავადებებისა და იმუნოდეფიციტების განყოფილება, ვალ დ'ებრონის საუნივერსიტეტო კლინიკა, Institut de Recerca Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, ბარსელონა, ესპანეთი,
- [4] უელსის იმუნოდეფიციტის ცენტრი, უელსის საუნივერსიტეტო კლინიკა, კარდიფი, გაერთიანებული სამეფო

**Ulrich Baumann, John M. Routes, Pere Soler-Palacín, Stephen Jolles**

**საკვანძო სიტყვები: პირველადი იმუნოდეფიციტი, ფილტვისმიერი გართულებები, იმუნოგლობულინი, თანხმლება დაავადება, ბრონქოექტაზია, გრანულომატოზურ-ლიმფოციტური ინტერსტიციალური ფილტვის დაავადება, ფილტვის ფუნქციონალური ტესტები, ფილტვის კომპიუტერული ტომოგრაფია**

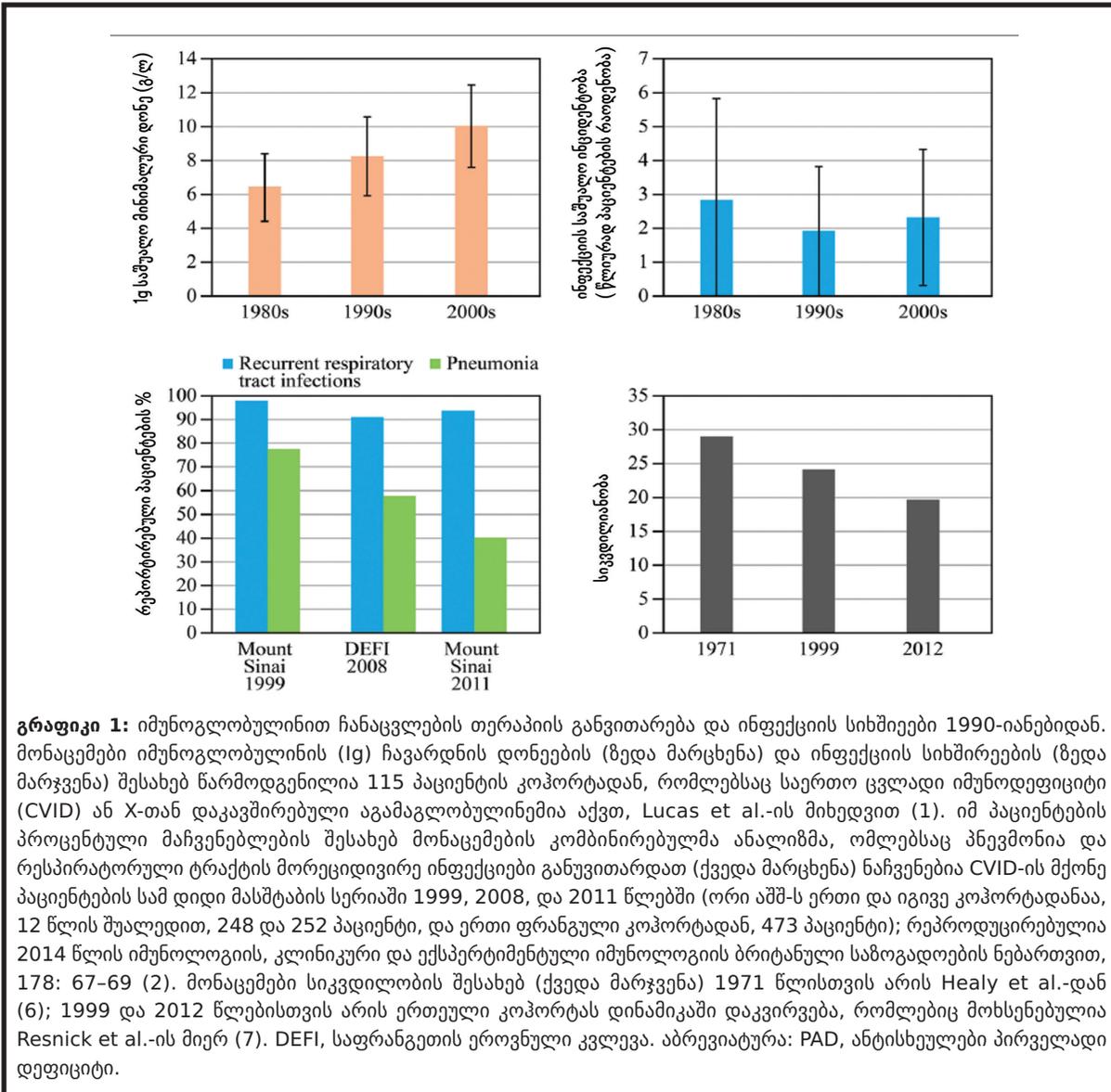
## აბსტრაქტი

იმუნოგლობულინით ჩანაცვლების თერაპიამ (IGRT) კრიტიკული წვლილი შეიტანა ანტისხეულები პირველადი დეფიციტის (PAD) მართვასა და პნევმონიის სიხშირის დაქვეითებაში. თუმცა, მიუხედავად სათანადო IGRT-ისა და გაუმჯობესებული პროგნოზისა, PAD-ის მქონე პაციენტებს კვლავ უვითარდებათ რესპირატორული ტრაქტის მორეციდივირე ინფექციები, რაც იწვევს ბრონქოექტაზიას და ფილტვის ფუნქციის მუდმივ დაქვეითებას, რომელსაც მძიმე გავლენა აქვს მათი სიცოცხლის ხარისხზე. მეტიც, არაინფექციურ ანთებით და ინტერსტიციალურ ფილტვისმიერ გართულებებს, როგორებიცაა გრანულომატოზურ-ლიმფოციტური ინტერსტიციალური ფილტვის დაავადება, მნიშვნელოვანი წვლილი შეაქვთ PAD-ით საერთო სიკვდილობაში. These ეს მდგომარეობები უფრო ხშირად ვითარდება, ვიდრე წარმოგვიდგენია და წარმოადგენს მნიშვნელოვან თერაპიულ გამოწვევას. ამგვარად, საჭიროა ფილტვის და ზედა სასუნთქი გზების მდგომარეობის მუდმივი სტრუქტურული და ფუნქციონალური შეფასება, სათანადო მკურნალობასთან ერთად, ფილტვის ფუნქციის გაუარესების მინიმუმამდე დასაყვანად. ეს ნაშრომი აჯამებს ცოდნას PAD-ის დროს ფილტვისმიერი გართულებების შესახებ ცოდნას და განიხილავს ამჟამად ხელმისაწვდომ სადიაგნოსტიკო ინსტრუმენტებსა და მკურნალობის ვარიანტებს.

## შესავალი

იმუნოგლობულინით (Ig) ჩანაცვლებითმა თერაპიამ (IGRT) კრიტიკული განსხვავება შემოიტანა ანტისხეულებით პირველადი დეფიციტის (PAD) მკურნალობაში. მოვლის გაუმჯობესებამ გამოიწვია მძიმე ბაქტერიული ინფექციების შემცირება, განსაკუთრებით, პნევმონიის. 1980-იანებში თანამედროვე IGRT-ის შემოტანის შემდეგ, Ig-ის დოზები გაიზარდა, რამაც გამოიწვია პლაზმის IgG-ის მნიშვნელოვნად მაღალი დონეები (გრაფიკი 1) (1).  
 აბრევიატურები: BALF, ბრონქოალვეოლარული ლავაჟის სითხე; CF, კისტური ფიბროზი; CI, სარწმუნოების ინტერვალი; COP, კრიპტოგენული მაროგანიზებული პნევმონია; COPD, ფილტვის ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადება; CT, კომპიუტერული ტომოგრაფია; CTLA-4, ციტოტოქსიკური T-ლიმფოციტთან დაკავშირებული ცილა 4; CVID, საერთო ცვლადი იმუნოდეფიციტი; DLCO, ნახშირბადის მონოქსიდის დიფუზური შესაძლებლობა; დნმბა, ადამიანის რეკომბინანტური დეოქსირიბონუკლეაზა (დორნაზ ალფა); DWI, დიფუზიის შეწონილი გამოსახულება; ESID, იმუნოდეფიციტების ევროპული საზოგადოება; FEV1, ფორსირებული ამოსუნთქვის მოცულობა 1 წმ-ში; FVC, ფორსირებული სასიცოცხლო ტევადობა;

GLILD, გრანულომატოზურ-ლიმფოციტური ინტერსტიციალური ფილტვის დაავადება; HRCT, მაღალი რეზოლუციის მქონე კომპიუტერული ტომოგრაფია; Ig, იმუნოგლობულინი; IGRT, იმუნოგლობულინით ჩანაცვლებითი თერაპია; ILD, ინტერსტიციალური ფილტვის დაავადება; IVIG, ინტრავენური იმუნოგლობულინი G; KMT2D, ლიზინ მეთილტრანსფერაზა 2D; LCI, ფილტვის კლირენსის კოეფიციენტი; LDCT, დაბალდოზიანი კომპიუტერული ტომოგრაფია; LIP, ლიმფოციტური ინტერსტიციალური პნევმონიტი; LRBA, ლიბოპოლისაქარიდისადმი მკძნობიარე ბეჟი ლუმისებრი ცილა; MBIR, მოდელზე დაფუძნებული იტერაციული რეკონსტრუქცია; MBW, სუნთქვის მრავლობითი გამორიცხვის ტექნიკა; MDA5, მელანომას დიფერენციაციასთან დაკავშირებული ცილა 5; MRI, მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია; PAD, ანტისხეულების პირველადი დეფიციტი; PET, პოზიტრონულ-ემისიური ტომოგრაფია; RAG1, რეკომბინაზას მათეტივირებული გენი 1; TACI, ტრანსმემბრანული აქტივატორი და კალციუმის მოდულატორი და ციკლოფილინის ლიგანდას ინტერაქტორი; VATS, ვიდეთი ასისტეტიული თორაკოსკოპიული ოპერაცია; XIAP, აპოპტოზის ცილის X-თან დაკავშირებული ინჰიბიტორი; XLA, X-თან დაკავშირებული აკამაგლობულინემია. ბაქტერიული პნევმონიის ინცინდენტობა PAD-ის მქონე



პაციენტებში თითქმის განახევრდა (2) და ძირითადი რისკის ფაქტორები - IgA-ის დაბალი დონეები, IgA-ის და IgM-ის დაბალი დონეების კომბინაცია (3, 4), IgG-ის დაბალი დონეები, IGRT-ით ჩანაცვლების მიუხედავად, ქრონიკული სინუსიტი, ბრონქოექტაზია, და გადართული B უჯრედების კლასის მცირე რაოდენობა - ცნობილია, რისკის მიმართული სტრატეფიკაცია, ინფორმირებული მონიტორინგი, და ადრეული სიმპტომების დეტექცია. 40-წლიანი პერიოდის განმავლობაში, პაციენტების სიკვდილობის მაჩვენებელი საერთო ცვლადი იმუნოდეფიციტით (CVID) სტაბილურად შემცირდა 29%-დან 1971 წელს [ინტრავენური IgG-ის შემოღებამდე (IVIG)] 24%-მდე 1999 წელს და 19.6%-მდე 2012 წელს (5-7). იმუნოდეფიციტების ევროპული საზოგადოების (ESID) რეესტრის მონაცემების ანალიზმა მოგვანოდა საერთო სიკვდილობის ნავარაუდები მაჩვენებელი 15%, გადარჩენადობის 75-ე და მე-60 პერცენტილებით, დიაგნოზიდან 25 და 41 წლის შემდეგ [95%-იანი სარწმუნოების ინტერვალები (CI), შესაბამისად, 22-33 და 33-41 წლის შემდეგ] (8). თუმცა, მიუხედავად

გაუმჯობესებული თერაპიისა და პროგნოზისა, PAD-ის მქონე პაციენტებს კვლავ უვითარდებათ ფილტვის ქრონიკული არაინფექციური დაავადება და რესპირატორული ტრაქტის მორეციდივირე ინფექციები, სათანადო IGRT-ის პირობებშიც კი (მ.შ., IGRT, რომელიც იმატებს IgG დონეებში ჯანმრთელი ინდივიდების დიაპაზონში), რაც იწვევს ფილტვის ფუნქციის მიმდინაე დაქვეითებას - ფაქტობრივად, დაქვეითება უფრო მეტია, ვიდრე მძიმე მწვევლებში (9, 10). ფილტვისმიერი გართულებები გავრცელებულია PAD-ის ფართო დიაპაზონში და მძიმე გავლენა აქვთ პაციენტების სიცოცხლის ხარისხზე (11-13). დიაგნოზის მომენტში, პაციენტების უმრავლესობა უკვე იტანჯება განმეორებითი ბაქტერიული პულმონარული ინფექციებით, რაც იწვევს ბრონქოექტაზიას და/ან ფილტვის ობსტრუქციულ დაავადებას ზოგიერთ პაციენტში. ამასთან, არაინფექციური გართულებები წარმოადგენს ზრდადი სიკვდილობის და PAD-ით სიკვდილობის მიზეზს. მაგალითად, ფილტვის სტრუქტურული და ფუნქციონალური გაუმართობა ახლა აღიარებულია CVID-ით ნაადრევი სიკვდილობის

მნიშვნელოვან რისკ ფაქტორად (7). ფაქტობრივად, ეს არაინფექციური გართულებები გამოწვეულია იმუნური დისრეგულაციით და არ იზღუდება ფილტვით - ეს წარმოადგენს მნიშვნელოვან სადიაგნოსტიკო და თერაპიულ გამოწვევას. ამგვარად, აქტიური და ზუსტი სკრინინგი „კარგად კონტროლირებულ“ პაციენტებშიც კი, მაგრამ დინამიკაში დაკვირვებისთვის სტრუქტურირებული პროტოკოლების არარსებობა წარმოადგენს მნიშვნელოვან გამოწვევას ფილტვისმიერი გართულებების იდენტიფიცირებისა და მკურნალობის კუთხით (14). ეს მიმოხილვა ფოკუსირდება ფილტვის დაავადების ამჟამინდელ გამოწვევებზე PAD-ის მქონე პაციენტებში.

### რესპირატორული სისტემის იმუნობა და იმუნოდეფიციტი

ფილტვი უზარმაზარი ზედაპირული ფართის მქონე ორგანოა, რომელიც ახდენს ფაქიზი სტრუქტურის კომბინაციას, ებრძვის პათოგენების დიდ რაოდენობასა და მრავალსახეობას, ომლებსაც შეუძლია ინფექციის გამოწვევა. Ig-ები მნიშვნელოვან როლს თამაშობენ ინფექციის წინააღმდეგ ფილტვის დაცვაში, სპეციფიკური როლებით განსხვავებული იმოტიპების წინააღმდეგ (15). განსხვავებული Ig იმოტიპები დომინირებენ ფილტვის გზების განსხვავებულ ნაწილებში: სასუნთქი გზების ზედა და ქვედა ნაწილების სასუნთქი ზედაპირი დაფარულია უპირატესად სეკრეტორული IgA (sIgA) და IgM-ით, მაშინ, როცა ალვეოლურ სივრცეში, IgG წარმოადგენს დომინანტ იმოტიპს (16, 17). ბრონქიალურ ზედაპირზე როგორც sIgA, ისე IgM ძირითადად მომდინაეობს ლიმფურ ქსოვილთან დაკავშირებული ლორწოდან, ვიდრე სისტემური ცირკულაციიდან (15, 18, 19). sIgA ახდენს ბაქტერიული ადჰეზიის პრევენციას და ახდენს ტოქსინების ნეიტრალიზებას, ანთებითი რეაქციის გამოწვევის გარეშე, განსხვავებით IgG-ისა და მონომეტრული IgA-სა (20). IgM ახდენს დამატებითი სისტემის აქტივაციას რომელიც აძლიერებს პათოგენების ოფსონიზაციას. მისი მულტიმეტრული სტრუქტურის გამო, IgM მაღალეფექტურია აგლუტინაციისთვის, განსაკუთრებით ვირუსების შემთხვევაში (20). ალვეოლური IgG მომდინარეობს სისტემური ცირკულაციიდან, პასიური დიფუზიის გზით და ეფექტურად ახდენს ისეთი ბაქტერიული ინფექციების პრევენციას, როგორცაა პნევმონია (19, 21). PAD-ის მქონე პაციენტების უმრავლესობაში, როგორც სისტემური, ისე ადგილობრივი IgG არ არის ან დისფუნქციონალურია; და მართლაც, COVID-ის განმარტების ერთ-ერთი კრიტერიუმი გადახედილ ESID-სა და საერთაშორისო კონსენსუსის გაიდლაინებში არის დაბალი IgA და/ან დაბალი IgM (22, 23). როგორც ჩანს, sIgA თამაშობს უმნიშვნელო როლს სასუნთქი გზების დაცვაში, ვინაიდან სელექტიური IgA-ის დეფიციტის მქონე ადამიანები როგორც წესი ჯანმრთელები არიან. თუმცა, დაკვირვება, რომ COVID-ის მქონე პაციენტი იტანჯება სასუნთქი გზების ინფექციებით უფრო მძიმედ, ვიდრე IgA-ის დაბალი დონეების მქონე

(მ.შ., 0.07 გრ/ლ-ზე ნაკლები), მათთან შედარებით, ვისაც IgA-ის უფრო მაღალი დონეები აქვთ (24), გვამცნობს, რომ IgA-მ შეიძლება მოახდინოს IgG-ის დეფიციტის კომპენსირება სასუნთქი გზების დაცვაში, როგორც მინიმუმ, ნაწილობრივ. IgA-ისა და IgM-ის კომბინირებული დეფიციტი უფრო მავნებელია, ვიდრე IgG-ის ნაკლებობა (25), რაც გვამცნობს, რომ IgM ასევე წარმოადგენს სასუნთქი გზების დაცვის კოფაქტორს. IGRT-ის გარეშე, პაციენტში ინფექციის ყველაზე გავრცელებული საიტები X-თან დაკავშირებული აგამაგლობულინემიისა (XLA) და COVID-სთვის სასუნთქ გზებშია (2, 26, 27). ბაქტერიების ერთი და იგივე ტიპი ბინადრობს PAD-ის ზედა და ქვედა სასუნთქი გზებში, ანალოგიური მტკიცებულებით *Pseudomonas aeruginosa*-ს კისტური ფიბროზისთვის (CF) (28). კონცეფცია, რომ ზედა სასუნთქი გზები ქმნიან კარიბჭეს და ინფექციის რეზერვუარს ქვედა სასუნთქი გზებისთვის, მხარდაჭერილია იმავე გენეტიკური ანაბეჭდის მქონე ბაქტერიებით, რომლებიც ერთდროულად იქნა აღებული ცხვირიდან და ბრონქებიდან (29). ამგვარად, PAD-ის მქონე პაციენტების ოპტიმალური პულმონარული მართვა უნდა მოიცავდეს ზედა სასუნთქ გზებს, „ფილტვების კარიბჭეს“.

### რესპირატორული ინფექციები PAD-ის დროს: რა არის გამორჩენილი

IgG-ის, IgA-ისა, და IgM-ის განსხვავებული და მხოლოდ ნაწილობრივ ურთიერთგადამფარავი ფიზიოლოგიური როლები და ადგილმდებარეობები გვამცნობს, რომ არსებობს რამდენიმე დეფექტი სასუნთქი გზების დაცვაში, რომელთაგანაც მხოლოდ ერთია მიმართული ამჟამინდელი IGRT-ის მიმართ. ეს გვეხმაება ავსხნათ, რატომ უკითარდებთ PAD-ის მქონე პაციენტებს რესპირატორული ტრაქტის მორეციდივირე ინფექციები, ნორმალური IGRT-ის პირობებშიც კი. ყველაზე გავრცელებული ინფექციებია სინუსიტი და ზედა რესპირატორული ტრაქტის ინფექციები, მაგრამ დიაპაზონი გაცილებით ფართოა და არ იფარგლება ფილტვებით (გრაფიკი 2). ინკაფსულირებული ბაქტერიები, როგორცაა *as Haemophilus* გრიპი, *Streptococcus pneumoniae*, და *Moraxella catarrhalis* განმეორებითი ინფექციების ყველაზე გავრცელებული გამომწვევი მიზეზებია. თუმცა, ამ ბაქტერიების არაინკაფსულირებული, არატიპირებული შტამები იდენტიფიცირებულია, როგორც პნევმონიის, სინუსიტის, ბრონქიტის, და ოტიტის გამომწვევი, პაციენტთა ამ პოპულაციაში (30). რინოვირუსი განმეორებითი ინფექციების კიდევ ერთი ხშირი გამომწვევი აგენტია, რომელიც იწვევს სასუნთქი გზების გახანგრძლივებულ ინფექციას და ანთებას ჰიპოგამაგლობულინემიის მქონე პაციენტებში (31). ვირუსულმა ინფექციამ შეიძლება იმოქმედოს სასუნთქი გზების ლორწოზე, რომელიც მგრძობიარეა ახალი ბაქტერიული ინფექციის მიმართ (32) ან დაამძიმოს ბაქტერიული ინფექცია, როგორც ნაჩვენებია CF-ის მქონე პაციენტებში (33). ფილტვის ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების (COPD) დროს,

რინოვირუსული ინფექცია ამწვავებს ამჟამად არსებულ მიკრობიომას, კონკრეტული ბაქტერიების ზრდის გზით (34). აუცილებლად უნდა მოხდეს *P. Aeruginosa*-ის მოძიება, განსაკუთრებით მაშინ, როდესაც არსებობს სტრუქტურული დაზიანების მტკიცებულება (26). ასევე, როგორც ჩანს, *Mycoplasma spp*-ით გამოწვეული ინფექციები თამაშობენ დიდ როლს პულმონარული და არა-პულმონარული დაავადების განვითარებაში PAD-ის მქონე პაციენტებში (35–38).

### ქვეკლინიკური ინფექციები

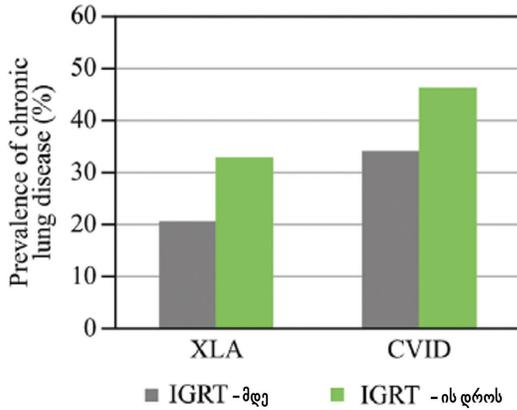
ქვეკლინიკური ინფექციები PAD-ის მქონე პაციენტებში კარგადაა დოკუმენტირებული, რიგი ბაქტერიები და ვირუსები შეიძლება იდენტიფიცირდეს პერიოდებში, როდესაც პაციენტს არ აქვს მკაფიოდ აქტიური ინფექცია. მაგალითად, პაციენტის ბრონქოალვეოლარული ლავაჟის სითხის (BALF) კვლევამ აღმოაჩინა ბაქტერიები ქვედა რესპირატორულ ტრაქტში ასიმპტომური პაციენტების 9/14-ში, რომელთაგანაც 6-ში იყო *H. გრიპიე*-ს ერთრომიცინის მიმართ რეზისტენტული შტამები (26). ადენოვირუსები ნანახი იყო 4/14 პაციენტში; მათგან 2-ს ჰქონდა ორმაგი ინფექცია ადენოვირუსით და რინოვირუსით (26). ამის მსგავსად, 12-თვიანმა დინამიკაში დაკვირვების კვლევამ PAD-ის მქონე 12 პაციენტში მოახდინა რესპირატორული ვირუსების, უფრო მეტად რინოვირუსის, არსებობის დემონსტრირება ნახევალში, 65 მწვავე ინფექციის ეპიზოდების ნახევარში (27). მეტიც, ვირუსის ელიმინაცია უფრო ხანგრძლივი იყო PAD-ის მქონე პაციენტებში, ვიდრე ჯანმრთელ პირებში. რინოვირუსი, რომელიც შედიოდა PAD-ის მქონე პაციენტებში, საშუალოდ 40.9 დღის განმავლობაში გრძელდებოდა (95% CI: 26.4–55.4 დღე), 11.4 (8.2–14.7) დღესთან და 10.1 (7.4–12.9) დღესთან შედარებით, იმუნოკომპეტენტურ ბავშვებსა და მოზრდილებში (27, 31). არა მხოლოდ რესპირატორული ტრაქტის სიმპტომები ნარჩუნდება ხანგრძლივად ვირუსის დროს, არამედ ასევე სხვა ტიპის რინოვირუსით ახალი ინფექციები გვხვდება პირველი ეპიზოდიდან მალევე (31). გრძელვადიან პერიოდში, განმეორებითი ინფექციები ხშირად იწვევენ ფილტვის დაზიანებასა და ფილტვის ქრონიკულ დაავადებას, ბრონქოექტაზიით, როგორც ყველაზე ხშირი გართულებით. გრძელვადიანი დინამიკაში დაკვირვების მქონე კვლევებმა (11 წლამდე) აჩვენა პაციენტების მნიშვნელოვანი წილი, რომლებსაც ფილტვის ქრონიკული დაავადება ჰქონდათ დიაგნოზის მომენტში ან განუვითარდათ იგი, მიუხედავად IGRT-ის შემანარჩუნებელი IgG-ის დონეებისა, ნორმალური დიაპაზონის ფარგლებში (24, 39, 40) (გრაფიკი 3). ფილტვის ქრონიკული დაავადების კუმულაციური რისკი იზრდება დაავადების ხანგრძლივობასთან ერთად და არაა დამოკიდებული დიაგნოზის დასმის მომენტში ასაკზე (39, 40). ფილტვის დაქვეითების მაჩვენებელი PAD-ის დროს უფრო ჩქარია, ვიდრე პროგნოზირებული ჯანმრთელ ინდივიდებში: ფორსირებული ამოსუნთქვის მოცულობის საშუალო

დაქვეითება 1 წმ-ში (FEV1) COVID-ის მქონე პაციენტებში ან XLA [45 მლ/წელი (9)] არამხოლოდ ორჯერ უფრო მაღალია, ვიდრე ნორმალური ასაკთან დაკავშირებული კლება ჯანსაღ არამწვაველ ინდივიდებში [19.6 და 17.6 მლ/წელი, შესაბამისად, მამაკაცებში და ქალებში (10)], მაგრამ იგი ასევე უფრო მაღალია, ვიდრე კლება მუდმივ მწვაველებში [შესაბამისად 38.2 და 23.9 მლ/წელი მამაკაცებში და ქალებში (10)]. IVIG-ის ერთ ციკლიც კი, ინფექციები უფრო ხშირად გვხვდება ციკლის ბოლოს, როდესაც Ig-ის მინიმალური დონეები დაბალია. ბოლოდროინდელმა კვლევამ გვაჩვენა, რომ ახალი ინფექციის რისკის კოეფიციენტი უფრო მაღალია IVIG ციკლის ბოლო კვირაში, პირველ კვირასთან შედარებით (1.55 - 4-კვირიანი ციკლისთვის;  $P = 0.0314$ ) (41). ამგვარად, სავარაუდოდ, IgG-ის მინიმალური დონეების ოპტიმიზაცია, საერთო დოზის ზრდის ან ინტერვალის შემცირების გზით, შეზღუდავს ამ განსხვავებას ინფექციის რისკში. IgG-ის სტაბილური დონეები, რომელთა მიღწევაც ხდება SCIG-ის გამოყენებით, მოსალოდნელია, რომ შეამცირებს დოზირების ციკლის ამ ვარიაციას.

### ბრონქოექტაზია

ბრონქოექტაზია ფილტვის ქსოვილის შეუქცევადი დანაწიბურებაა, რომელიც გამოწვეულია ინფექციისგან და შედეგად მიღებული ანთებითი რეაქციისგან (გრაფიკი 4A). ანთება იწვევს ლორწოს ჭარბ წამოქმენას და გაუმართავ მუკოცილიარულ კლირენსს, რომელიც, თავის მხრივ, მონაწილეობს ბაქტერიების მომატებულ რაოდენობას ფილტვში, რაც იწვევს ანთებისა და ინფექციის მანკიერ წრეს (42, 43). თუკი ანთება საკმარისად ხანგრძლივი ან მძიმეა, იგი იწვევს ქსოვილის შეუქცევად დაზიანებას ფიბრობლასტების ჩართვითა და დანაწიბურებით (44). ფილტვის სხვა დაზიანებების მსგავსად, ბრონქოექტაზია შეიძლება განვითარდეს ჩვეულებრივი IGRT-ის მიუხედავად (40). მორფოლოგიურად, არსებობს ბრონქოექტაზიის სამი ტიპი, რომლებიც ზრდიან ბრონქიალური დაავადების სიმძიმესა და მის პროგრესირებას, უფრო ცენტრალურ სასუნთქ გზებში: ცილინდრული (ასევე ცნობილი როგორც ტუბულარული), ვარიკოზული, და ცისტური (45, 46) (გრაფიკი 4B). ბრონქოექტაზიის ძირითადი სიმპტომებია გახანგრძლივებული ხველა, ნახველის ჭარბი წარმოქმნა, სუნთქვის უკმარისობა და ხიხინი და ტკივილი გულმკერდში. მძიმე და/ან ფართოდ გავრცელებულ ბრონქოექტაზიას შეუძლია გამოიწვიოს რესპირატორული უკმარისობა, ატელექტაზი, და გულის უკმარისობა. ბრონქოექტაზიის დიაგნოსტიკა არაა უბრალო პროცესი და საჭიროებს გულმკერდის ტომოგრაფიას, კომპიუტერული ტომოგრაფიის (CT) ან მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფიის გზით. გულმკერდის პირობითი რენტგენოგრაფია აღმოაჩენს ბრონქოექტაზიური დაზიანებების მხოლოდ ერთ მესამედს (47).

ბრონქოექტაზიის პრევალენტობა PAD-ის მქონე პაციენტებში იმატებს ასაკთან ერთად, მიუხედავად



IGRT-ისა (გრაფიკი 4C). დაკვირვების 5-წლიანი პერიოდის განმავლობაში, ბრონქოექტაზიის პრევალენტობა CVID-ის მქონე პაციენტებში გაიზარდა 47.3-დან 53.7%-მდე, 0.07 გრ/ლ-ზე უფრო დაბალი ასაკითა და შრატის IgA დონეებით, რაც წარმოადგენს დამოუკიდებელ რისკის ფაქტორებს (24). ასევე, XLA-ის მქონე პაციენტებში, ბრონქოექტაზიის პრევალენტობა გაიზარდა 33-დან 39%-მდე (24). ქრონიკული სინუსიტის პრევალენტობა გაიზარდა ასაკთან ერთად, CVID-ისა და XLA-ის მქონე პაციენტებში, უფრო დაბალი შრატის IgA დონეებით, რაც დამოუკიდებელ რისკის ფაქტორს წარმოადგენს CVID-ის დროს (24, 39, 40). მეტიც, ვინაიდან პაციენტების ორივე კოჰორტაში ქრონიკული სინუსიტის პრევალენტობა უფრო მაღალი იყო, ვიდრე ბრონქოექტაზიის პრევალენტობა, სავარაუდოა, რომ ბრონქოექტაზია შეიძლება მოგვიანებით განვითარდეს PAD-ისას, სასუნთქი გზების ჩვეულებრივი დაავადების დროს, როგორც ქრონიკული ბაქტერიული ინფექციის შედეგი, რომელიც იწყება მედა სასუნთქ გზებში, ან როგორც გახანგრძლივებული ანთების, ან ორივე მათგანის შედეგი. ბრონქოექტაზიის ეტიოლოგია შეიძლება განსხვავდებოდეს CVID-ის მქონე პაციენტებს შორის, რასაც გვამცნობს იმუნური დისრეგულაციის მქონე მდგომარეობების ზრდადი რაოდენობა, ვიდრე იმუნოდეფიციტი. ჩვენი წინასწარი მონაცემების საფუძველზე, CVID-ის მქონე პედიატრიული და ზრდასრული პაციენტების დიდი კოჰორტადან, IGRT არ აუმჯობესებს ფილტვის დაავადების მსვლელობას; ბრონქოექტაზიის პრევალენტობა არანაკლებ იზრდება IGRT-ის ჩამოყალიბების შემდეგ, ვიდრე დაავადების ხანგრძლივობის კუთხით. ვინაიდან ფილტვის ქსოვილის დანაწიბურება შეუქცევადია, ბრონქოექტაზიის მკურნალობა ფოკუსირდება ქსოვილის შემდგომი დაზიანების პრევენციასა და შედეგების შემსუბუქებაზე. ბრონქოექტაზიის პირველადი მიზეზის მკურნალობა და განმეორებითი ინფექციების რისკის შემცირება IGRT-ის ოპტიმიზაციითა და საპროფილაქტიკო ანტიბიოტიკების გამოყენებით, ანთების მანკიერი წრის შესაჩერებლად, წარმოადგენს პირველად მიზნებს. ამასთან, პრეპარატმა, რომელიც ეხმარება ბრონქოდილატაციაში, ლორწოს გათხელებასა და ნახველის ამოღებაში, შეიძლება შვება მოჰგვაროს.

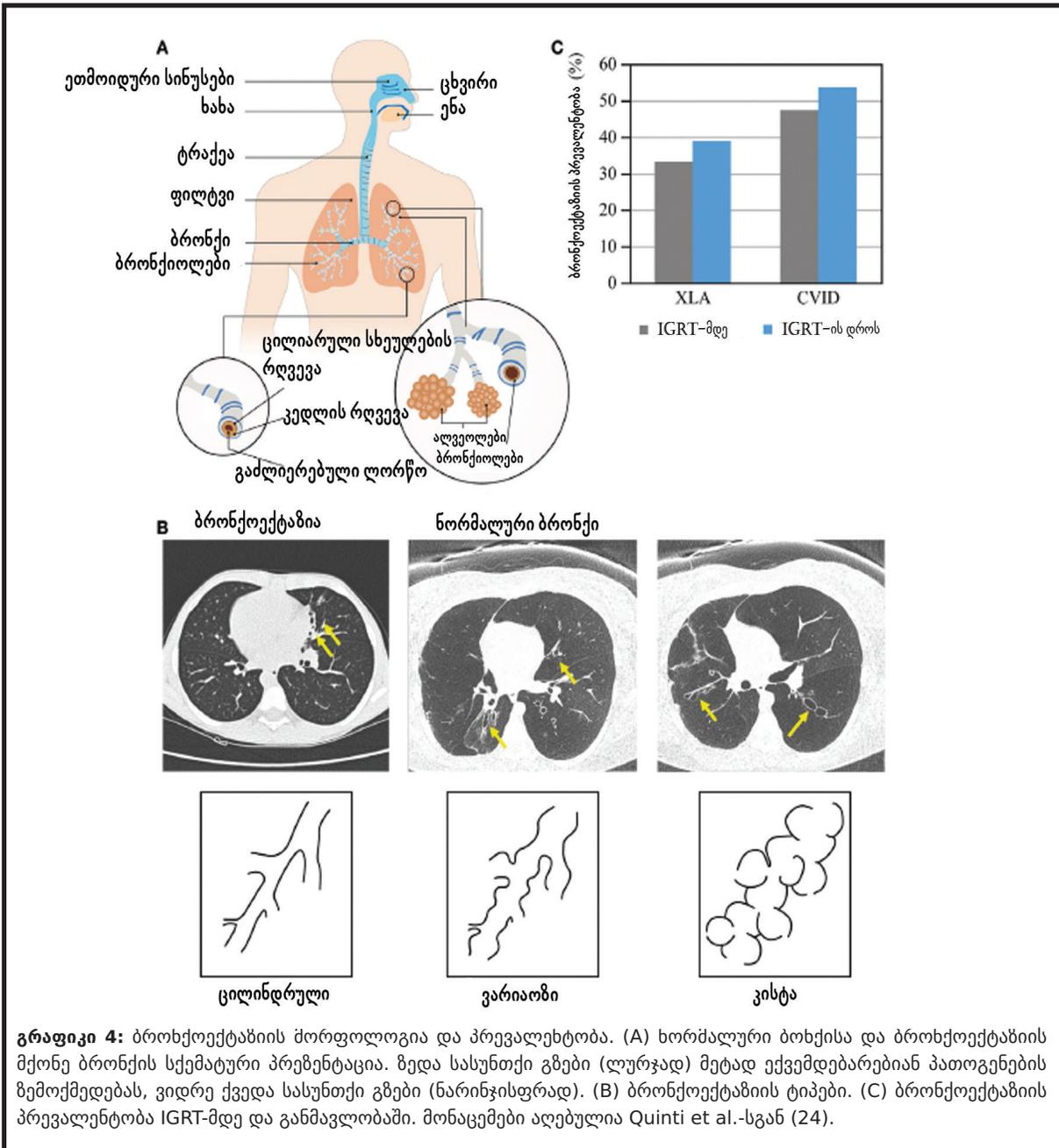
**გრაფიკი 3:** ფილტვის ქრონიკული დაავადების პრევალენტობა იმუნოგლობულინით ჩანაცვლების თერაპიამდე (IGRT) და განმავლობაში. ნაჩვენებია პრევალენტობა IGRT-მდე და განმავლობაში. ფილტვის ქრონიკული დაავადების მონაცემები აღებულია Plebani et al.-ის (XLA) (39) და Quinti et al.-ისგან (CVID) (40). აბრევიატურები: CVID, საერთო ცვლადი იმუნოდეფიციტი; XLA, X-თან დაკავშირებული აგამაგლობულინემია.

**PAD-ის არაინფექციური პულმონარული გართულებები**

PAD-ის არაინფექციური ფილტვისმიერი გართულებები გავრცელებულია და მნიშვნელოვანი წვლილი შეაქვთ სიკვდილობაში. ამგვარად, CVID-ის დროს, ორმა დამოუკიდებელმა კვლევამ აჩვენა, რომ დაავადებასთან დაკავშირებული არაინფექციური გართულებების მქონე პაციენტებს მნიშვნელოვნად სუსტი გადარჩენადობის პროგნოზი აქვთ, ვიდრე მათ, ვისაც გართულებები არ აქვთ: სიკვდილის რისკი შეფასდა როგორც 11-ჯერ უფრო მაღალი, ვიდრე მხოლოდ ინფექციების მქონე პაციენტებში ( $P < 0.001$ ) (7, 8). CVID-ის მქონე პაციენტების დაახლოებით 30%-ს აქვთ ფილტვის დიფუზური ინტერსტიციალური დაავადება (ILD) (51). უმრავლეს შემთხვევაში ეტიოლოგია უცნობია, მაგრამ მრავლობითი მონოკლური მიზეზი იდენტიფიცირდა (77). არაინფექციური ფილტვისმიერი გართულებები მოიცავენ ILD-ის განსხვავებულ ფორმებს, როგორებიცაა გრანულომატოზურ-ლიმფოციტური ILD (GLILD), კრიპტოგენული მალრიგანიზებული პნევმონია (COP), ლიმფოციტური ინტერსტიციალური პნევმონიტი (LIP), ფოლიკულური ბრონქოლიტი (FB), და/ან ლიმფოციტური ჰიპერპლაზია. მაღალი რეზოლუციის მქონე კომპიუტერული ტომოგრაფიით (HRCT) გულმკერდის სკრინინგი ასახავს ILD-ისა და ბრონქოექტაზიის მქონე პაციენტების უფრო მაღალ პროცენტულ მაჩვენებელს PAD-ის დროს, ვიდრე მანამდე იყო შეფასებული (78). სათანადო პათოლოგიური დიაგნოზის დადგენა მნიშვნელოვანია ILD-ის მკურნალობისთვის. მაგალითად, COP-ს საპასუხო რეაქცია აქვს სტეროიდების მიმართ, მაშინ, როცა GLILD-ის დროს, შეიძლება საჭირო იყოს სხვა მკურნალობები.

**გრანულომატოზურ-ლიმფოციტური ILD**

გრანულომატოზურ-ლიმფოციტური ILD არამანეროზიზებული, სისტემური დაავადების პულმონარული კომპონენტია, რომელიც ხასიათდება ადენოპათიით, სპლენომეგალიითა, და გრანულომატოზური ანთებით, რამაც შეიძლება დააზიანოს არა მხოლოდ ფილტვი, არამედ ღვიძლი,



**გრაფიკი 4:** ბრონქოექტაზიის ძორფოლოგია და პრევალენტობა. (A) ხორშალური ბოხქისა და ბრონქოექტაზიის მქონე ბრონქის სქემატური პრეზენტაცია. ზედა სასუნთქი გზები (ლურჯად) მეტად ექვემდებარებიან პათოგენების ზემოქმედებას, ვიდრე ქვედა სასუნთქი გზები (ნარინჯისფრად). (B) ბრონქოექტაზიის ტიპები. (C) ბრონქოექტაზიის პრევალენტობა IGRT-მდე და განმავლობაში. მონაცემები აღებულია Quinti et al.-სგან (24).

ძვლის ტვინი, და ლიმფური კვანძები (79, 80). GLILD-ის პრევალენტობა PAD-ის მქონე პაციენტებში უცნობია; თუმცა, იგი ნანახია CVID-ის დროს და მონოკლონური დარღვევების ზრდადი რაოდენობის დროს. GLILD-ის მქონე პაციენტების დაახლოებით 20%-ს, რომლებიც წარმოდგენილი არიან პოლიკლონური ლიმფოციტური ინფილტრაციით ან ლიმფური კვანძების კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიით, ამასთან აქვთ გრანულომა (80). GLILD-ის, როგორც წესი, ადგილი აქვს CVID-ის კონტექსტში; ჯერჯერობით, GLILD არაა აღწერილი თანდაყოლილი აგამაგლობულინემიის დროს. GLILD-ის ძირითადი ჰისტოპათოლოგიური მახასიათებლებია LIP, FB, დაარამანეკროზებული გრანულომა (ცხრილი 1; გრაფიკი 5). ეს ჰისტოპათოლოგიური მახასიათებლები რაოდენობრივად უფრო ხშირია ფილტვის ქვედა ზონებში და ნანახია თითქმის ყველა პაციენტის ბიოფსიაში. LIP ხშირად

მანიფესტირდება, როგორც ზომიერიდან მძიმემდე პერიბრონქიალური და ინტერსტიციალური ლიმფოციტური ინფილტრაცია. უპირატესი უჯრედები ამ ინფილტრატში არის CD4+ T უჯრედები, მაგრამ ასევე ნანახია, რომ CD20+ B უჯრედების კვანძები შემოსაზღვრულია CD4+ T უჯრედებით, უპირატესად განლაგებული ინტერსტიციუმში (81). B-უჯრედის მკაფიო ფოლიკულები და T-უჯრედის უბნები ასევე ნანახია CVID-ის მქონე პაციენტებში და პაციენტებში ლიმფოციტური ჰიპერპლაზიით (82). საინტერესოა, რომ მარეგულირებელი T უჯრედები გამქრალა ფილტვებში GLILD-ის დროს (81). ეს დაკვირვება შეესაბამება წინა მოხსენებებს, რომლებიც ასახავენ მარეგულირებელი T უჯრედების შემცირებულ რაოდენობასა და ფუნქციას CVID-ის დროს სისხლში, რაც კავშირდება GLILD-ს (83-86). გრანულომები არამანეკროზებული, სუსტიდან კარგად ფორმირებულამდე და ფართოდ განაწილებულია, ფილტვის ქვედა ზონის

უპირატესობით, რიგ შემთხვევაში, ინტერსტიციალური ანთებით (81). LIP, FB, და გრანულომასთან ერთად, ორგანიზებული პნევმონია და ინტერსტიციალური ფიბროზი შეიძლება ასევე ნანახი იყოს GLILD-ის მქონე პაციენტების უმრავლესობაში და ზომიერი ან მძიმე შემთხვევების დაახლოებით ნახევარში (81). ორგანიზებულ პნევმონიას ახასიათებს მასონური სხეულები ფერმატალი, მიქსოიდური სტრომის შუაში, ალვეოლებს შორის და მოსაზღვრე ინტერსტიციუმში. ინტერსტიციალური ფიბროზი ხასიათდება კოლაგენური ფიბროზის უბნებით, უფრო მძიმე შემთხვევებს თან ახლავს ალვეოლური რემოდელირება (81). GLILD იწვევს თუ არა პროგრესულ პულმონარულ ფიბროზს გარკვეულწილად ურთიერთსაწინააღმდეგოა. თუმცადა, ზომიერიდან მძიმემდე პულმონარული ფიბროზი ნანახია GLILD-ის მქონე პაციენტების 44%-ში, რაც გვამცნობს, რომ ეს იწვევს პროგრესულ პულმონარულ ფიბროზს (78, 87, 88). თუმცადა, ზომიერიდან მძიმემდე ინტერსტიციალური ფიბროზის არსებობა GLILD-ის მქონე პაციენტების 50%-ის ფილტვის ბიოფსიებში, ამტკიცებს, რომ ეს არის პროგრესული ფილტვის დაავადება პაციენტების უმრავლესობაში.

GLILD-ზე ეჭვი უნდა მივიტანოთ მაშინ, როდესაც გვაქვს ლიმფადენოპათია, სპლენომეგალია, ავტომუნურობა, ან გადართული კლასის მეხსიერების B-უჯრედების მცირე რაოდენობა. GLILD-ის დიაგნოზი ეფუძნება გულმკერდის HRCT-ს (გრაფიკი 6) და, სავარაუდოდ, ფილტვის ბიოფსიას. GLILD-ის ტიპური რადიოგრაფიული მახასიათებლები მოიცავს დიდი ზომის და მცირე ზომის კვანძებს, კონსოლიდაციის უბნებს, და ქვიშის საათისებრ პათოლოგიას, რომელიც უპირატესად მდებარეობს ფილტვის ქვედა ზონაში, და ხშირად, შუასაყრის ადენოპათიას. დიფუზური პარენქიმული COVID-ის დაავადების მქონე პაციენტებში დიფერენციალური დიაგნოზი ფართოა და მოიცავს LIP-ს, არასპეციფიკურ ინტერსტიციალური პნევმონიას, ჩვეულებრივ ინტერსტიციალურ პნევმონიას, სარკოიდოზს, ჰიპერმგრძობიარე პნევმონიტს, COP-ს, დაბალი და მაღალი ხარისხის ლიმფომას, GLILD-ს, ასევე ინფექციას. GLILD-ზე საეჭვო პაციენტში კონკრეტული დიაგნოზის დასასმელად, ჩვენ (JR) რეკომენდაციას ვუწვევთ ბიოფსიას ვიდეთი ასისტირებული თორაკოსკოპიული ოპეაციით (VATS), როგორც მინიმუმ, ფილტვის ორი წილიდან ნიმუშის აღებით. რამდენიმე კვლევამ მოახდინეს იმის დემონსტრირება, რომ VATS ჯობია ტრანსბრონქიალურ ბიოფსიას კონკრეტული დიაგნოზის განსაზღვრისას საეჭვო ILD-ის შემთხვევაში (89-94). როგორც მანამდე იყო ნახსენები, GLILD-ის მქონე პაციენტების უმრავლესობას აქვთ ორგანიზებული პნევმონიის მნიშვნელოვანი უბნები. ამგვარად, ტრანსბრონქიალურმა ბიოფსიამ შეიძლება გამოიწვიოს COP-ის არასწორი დიაგნოზი, ნიმუშის არტეფაქტის გამო. ამის მსგავსად, ტრანსბრონქიალურმა ბიოფსიამ შეიძლება მოგვცეს არასაკმარისი რაოდენობის ქსოვილი, რათა დაისვას ლიმფომას დიაგნოზი, კერძოდ,

დაბალი ხარისხის ლიმფომას შემთხვევაში. VATS ასევე გვანჯდის დამატებით საპროგნოზო (ფიბროზის დონე) და დიაგნოსტიკურ (მაგ., დაბალი ან მაღალი ხარისხის B-უჯრედოვანი ლიმფომა) ინფორმაციას, რომელიც შეიძლება მოპოვებულ იქნას ტრანსბრონქიალური ბიოფსიით. 30-დღიანი პოსტოპერაციული სიკვდილობის მაჩვენებელი არის 0-6% (89-93, 95, 96), რაც მერყეობს პაციენტის კლინიკური სტატუსის, ასევე, კონკრეტული ცენტრის ექსპერტიზის მიხედვით (91, 92, 95, 97). გართულებები მოიცავს პნევმოთორაქსს, პულმონარულ ატელექტაზს, ქვედა რესპირატორული ტრაქტის ინფექციებს, ფილტვის სუსტ გაფართოებას, და უფრო იშვიათად (<5%), ქირურგიულ ემფიემას, გახანგრძლივებულ ნეიროპათიურ ტკივილს, ჭრილობის გახანგრძლივებულ შეხორცებას, ჰაერის მუდმივ გაპარვას, მწვავე რესპირატორულ დისტრესს, და პემოთორაქსს (91, 92, 95, 97). ბავშვებში, VATS რეკომენდებულია მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუკი დიაგნოზი გაურკვეველია, მიუხედავად გულდასმითი კლინიკური შეფასების ან თერაპიული გადანჯვებილების მიღება შეუძლებელია ჰისტოლოგიის გარეშე (98, 99). პოზიტრონულ-ემისიური ტომოგრაფია (PET) 2-[(18)F]-ფტორ-2-დეოქსი-D-გლუკოზით (FDG), CT-სთან კომბინაციაში გვაძლევს საშუალებას, მოვახდინოთ აქტიური ლიმფოპროლიფერაციული უბნების იდენტიფიცირება ანთებითი პროცესის დასაწყისშივე და აჩვენებს მდგომარეობის სისტემურ ბუნებას (გრაფიკი 7A) (100). ამასთან, FDG PET-CT აჩვენებს ლიმფოპროლიფერაციის უბნებს, რომლებიც შეიძლება უფრო შესაბამისი იყოს ბიოფსიისა და გრანულომატოზური ანთების დადასტურებისთვის, ვიდრე ფილტვი. დამატებითი ალტერნატიული მიდგომა გრანულომატოზური ჰისტოლოგიის დასამტკიცებლად იქნება სპლენექტომიის შედეგად მიღებული ქსოვილის გამოყენება, თუკი იგი ჩატარდა. უფრო ხელმისაწვდომი ორგანოებიდან ქსოვილების აღება ასევე უნდა იქნას განხილული. მაგალითად, კანის ბიოფსიას შეუძლია დაამტკიცოს ან გამორიცხოს სარკოიდოზი.

### დამატებითი თერაპიები

მაშინ, როცა არ არსებობს უნივერსალურად მიღებული სადიაგნოსტიკო პროცესი GLILD-სთვის, გადანჯვებილების მიღება ინდივიდუალურად ხდება და შემდგომი კვლევები საჭირო ოპტიმალური მიდგომის განსაზღვრად.

დიფერენცირება GLILD-სა და სარკოიდოზს შორის შეიძლება პოტენციურად გამოწვევასთან იყოს დაკავშირებული, რაც ორივე დარღვევის სისტემური ბუნების და გარკვეულწილად მსგავსი პათოლოგიური შედეგების ბრალია (80). მაშინ, როცა როგორც სარკოიდოზს, ისე GLILD-ს აქვთ არამანეკროზებელი გრანულომა, FB და LIP უფრო შესაძენვია GLILD-ის დროს. რადიოგრაფიულად, სარკოიდოზის პათოლოგიები უპირატესად ფილტვის ზედა ზონებშია და შედგება მიკრონილაკოვანი

დაავადებისგან და გამომხატული ჰილუსური ადენოპათიისგან, როდესაც GLILD ხასიათდება მიკრონილაკოვანი და მაკრონილაკოვანი დაავადებით, დიფუზური ადენოპათიით, უფრო ნაკლებად გამომხატული ჰილუსური ადენოპათიით, და ფილტვის ქვედა ზონის უპირატესობით (გრაფიკი 7B). ბრონქოექტაზია უჩვეულია სარკოიდოზის დროს, მაგრამ გვხვდება GLILD-ის მქონე პაციენტების 20-50%-ში. ამასთან, პლაზმური უჯრედები გვხვდება ფილტვში სარკოიდოზის, მაგრამ არა GLILD-ის დროს, რაც შეესაბამება პლაზმური უჯრედების ზოგადად არარსებობას GLILD-ის და COVID-ის დროს. მონოკლური დარღვევები, რომლებიც იწვევენ COVID-ის მსგავს დაავადებებს, აღწერილია GLILD-ის მქონე პაციენტებში: ტრანსმემბანული აქტივატორის და კალციუმის მოდულატორის და ციკლოფილინის ლიგანდას ინტერაქტორის (TACI) მუტაციები, ციტოტოქსიკური T-ლიმფოციტთან დაკავშირებული ცილის 4 (CTLA-4) ჰაპლოუკმარისობის (102), ლიპოპოლისაქარიდისადმი მგძნობიარე ბევი ლუბისებრი ცილის (LRBA) დეფიციტი (103), აპოპტოზის ცილის X-თან დაკავშირებული ინჰიბიტორის მუტაციები (XIAP), ჰიპომორფული რეკომბინაზას მათეტივირებელი გენის 1 (RAG1) მუტაციები (104, 105), და ლიზინ მეთილტრანსფერაზას 2D (KMT2D) მუტაციები (106). ენტეროპათიის, იმუნური ციტოპენიებისა, და სხვა ავტოიმუნურ ან ცენტრალური ნერვული სისტემის დაავადებების მქონე პაციენტმა ეჭვი უნდა მიიტანოს LRBA-ის დეფიციტზე ან CTLA4-ის ჰაპლოუკმარისობაზე. საერთო ჯამში, CTLA-4-ის დეფიციტის მქონე პაციენტების 66%-ს აღმოაჩნდა GLILD (107, 108). LRBA ფუნქციონირებს CTLA-4-ის უჯრედშიდა მარაგების შესანარჩუნებლად (109), და, ამგვარად, LRBA-ის დეფიციტსა და CTLA-4-ის დეფიციტს მსგავსი კლინიკური ფენოტიპი აქვთ. საკითხი, თუ რამდენად დაუნდა დაექვემდებაროს COVID-ის მქონე ყველა პაციენტი როგორც მინიმუმ, მიზანმიმართულ დნმ სექვენირებას, ჯერ კიდევ პასუხგაცემელია (110-112). COVID-ის გენეტიკური მიზეზის დადგენამ შეიძლება გამოიწვიოს სხვა გართულების მკურნალობის ცვლილება და პროგნოზის გაუმჯობესება. თუმცა, მძიმე ანთებითი/ავტოიმუნური დაავადების მქონე პაციენტს, ადრეული გამოვლინებით (10 წელზე ახალგაზრდა), მრავლობითად დაზიანებული ოჯახის წევრებითა და B უჯრედების ძალიან მცირე რაოდენობით, შეიძლება ჰქონდეს უფრო მაღალი ალბათობა, რომ მოხდეს გამოწვევი გენის იდენტიფიცირება, შემდგომი თაობის სექვენირების მიდგომების გამოყენებით (112). არ არსებობს გაიდლაინები და არის მცირე რაოდენობით მოხსენებები GLILD-ის მკურნალობის შესახებ. თუმცა, როგორც B, ისე T უჯრედების არსებობა ინფილტრატში გვამცნობს, რომ იმუნოსუპრესიული თერაპიის კომბინაცია, რომელიც მიზანმიმართულია ორივე უჯრედული პოპულაციის მიმართ, შეიძლება სასარგებლო იყოს. და მართლაც, რიტუქსიმაბის და ამათიპრინის კომბინაცია აუმჯობესებდა რადიოგრაფიულ პათოლოგიებსა და ფილტვის ფუნქციონალურ ტესტებს (PFTs) COVID-ის და

GLILD-ის მქონე შვიდ პაციენტში (113). რიტუქსიმაბი (375 მგ/მ2/კვირაში) გამოიყენება ინტრავენურად კვირაში ერთხელ, 4 კვირის განმავლობაში ეს და კურსი მეორდება 3-4-ჯერ, 4-6-თვიანი ინტერვალებით. ამასთან ერთად, ხდება პერორალური ამათიპრინის მიცემა 18 თვის განმავლობაში. ამათიპრინის სუსტი ამტანობის მქონე პაციენტებში, მისი აქტიური მეტაბოლიტი, 6-მერკაპტოპურინი გამოიყენება. თუკი პაციენტი ვერ იტანს ამ პრეპარატებიდან რომელიმეს, მოფეტილის მიკოფენოლატი ასევე ეფექტურია. იმუნოსუპრესანტების დოზირება ასევე უნდა დარეგულირდეს, რათა შენარჩუნებულ იქნას ლიმფოციტებისა და ნეიტროფილების სათანადო რიცხობრიობა. სხვა იმუნოსუპრესიული პრეპარატები ასევე სასარგებლო ეფექტის მქონე აღმოჩნდა GLILD-ის დროს, აბატეცეოტის, სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი- $\alpha$ -ის ინჰიბიტორების (115), და კორტიკოსტეროიდების (116) ჩათვლით, პაციენტებში LRBA-ის ან CTLA4-ის ჰაპლოუკმარისობით (109, 114). ჩვენი გამოცდილებით, კორტიკოსტეროიდები არ იწვევენ მდგრად რემისიას. საჭიროა ორმაგად ბრმა პლაცებო-კონტროლირებული კვლევა, რაღა განისაზღვოს GLILD-ის ბუნებრივი ისტორია და დაადოკუმენტიროს იმუნოსუპრესიული მიდგომები GLILD-ის დროს.

**ფილტვის შეფასებები PAD-ის დროს პულმონარული ფუნქციური ტესტები**

პულმონარული ფუნქციური ტესტები გვანვდიან სასარგებლო ინფორმაციას ფილტვის შესრულების შესახებ და რამდენად ხდება ფილტვის ქრონიკული დაავადების პროგრესირება PAD-ის მქონე პაციენტებში, საერთო კლინიკური შეფასებებისა და ფიზიკალური შემოწმების მიღმა. უფრო ხშირად ჩატარებული PFT-ია სპირომეტრია, რომელიც გვანვდის ინფორმაციას ფორსირებული სასიცოცხლო ტევადობის (FVC) და FEV1-ის შესახებ: FVC-ის და FEV1-ის პათოლოგიური შედეგები შეიძლება ასახავდეს შემზღუდველ და ფილტვის ობსტრუქციულ დაავადებას. PAD-ის მქონე პაციენტებში, FEV1-ის დაქვეითება წარმოდგენილია როგორც რესპირატორული ფუნქციის მგრძობიარე ინდიკატორი, FVC-სთან შედარებით, რაც მოსალოდნელი იყო ბრონქოექტაზიის ობსტრუქციული ბუნებიდან გამომდინარე (117). სპირომეტრიით ჩატარებულ შეფასებებთან ეთან, ნახშირბადის მონოქსიდის დიფუზური შესაძლებლობის (DLCO) ჩვეულებრივი შემოწმება ILD-ზე საეჭვო შემთხვევებში შეიძლება სასარგებლო იყოს (117). ეს ერთ-ერთი მიზეზია, რის გამოც COVID-ის მქონე პაციენტების მოვლა უნდა ხდებოდეს სპეციალიზებული ცენტრების მიერ, რომლებსაც აქვთ წვდომა სხვა სპეციალობების მიმართ, პულმონოლოგიური სერვისის ჩათვლით. DLCO ასევე უნდა ფასდებოდეს ყველა პაციენტში სპლენომეგალიით და/ან ლიმფადენოპათიით. COVID-ის და XLA-ის მქონე 37 პაციენტის ამ კვლევაში, საშუალო ყოველწლიური დაქვეითება FEV1-ში იყო  $45 \pm 6$  მლ/წელი (9), რაც აღემატება დაქვეითების ნორმალურ მაჩვენებელს 19.6 და 17.6 მლ/წლის

ოდენობით ჯანსაღ არამწვევლ მამაკაცებსა და ქალებში (10). ამ კვლევაში, ფილტვის ფუნქციის დაქვეითება უკუპროპორციულ კავშირშია IVIG-ის დოზასთან ( $P = 0.004$ ), რაც ასახავს, რომ IVIG-ის რაც უფრო მაღალი დოზები უკავშირდება, მით უფრო მეტად ხდება ფილტვის ფუნქციის შენარჩუნება, მიუხედავად იმისა, რომ კორელაცია IgG-ის მინიმალურ დონეებსა და FEV1-ს შორის ქვეითდება, არ წარმოადგენს სტატისტიკურად მნიშვნელოვანს ( $P = 0.485$ ). PAD-ის მქონე 20 პაციენტის სხვა კვლევაში, ნათელი კორელაცია IgG-ის უფრო მაღალ მინიმალურ დონეებსა და FEV1-ის შენარჩუნებას ( $R^2 = 0.2688$ ;  $P = 0.0281$ ) შორის იყო ნანახი (117). მნიშვნელოვანი კორელაცია შრატის IgG-ის მინიმალურ დონესა და FVC-ისა და FEV1-ის მაჩვენებლებს შორის ნანახი იყო ჰიპოგამაგლობულინემიის და ILD-ის მქონე 12 პაციენტში და მიყვავით დასკვნამდე, რომ შრატის IgG-ის მინიმალური საძიებელი დონე უნდა იყოს 5 გრ/ლ (118). კოლექტიურად, ეს კვლევები გვამცნობენ, რომ რაც უფრო მაღალია IgG-ის დოზები, მით უფრო მეტად უნდა ჩაითვალოს, რომ პაციენტს განუვითარდება ფილტვის ფუნქციის გაუარესება; თუმცა, IgG-ის მაქსიმალურად რეკომენდებული მინიმალური დონეები ჯერ კიდევ არ განსაზღვრულა. FEV1-ის დაქვეითება ასევე უფრო ნელა ვლინდებოდა პაციენტებში, რომლებიც უფრო ხანგრძლივი დროის განმავლობაში იღებდნენ ანტიბიოტიკებს; თუმცა, კორელაცია არ იყო მნიშვნელოვანი ( $P = 0.1195$ ) (117). ამ FEV1-ის მაჩვენებლების ამ დაქვეითების საფუძველზე, ჩვენ რეკომენდაციას ვუწევთ, როგორც მინიმუმ, ყოველწლიურ PFT მონიტორინგს (DLCO-ის ჩათვლით, თუკი ხელმისაწვდომია) PAD-ის მქონე პაციენტებისთვის, რომლებიც 5 წელზე უფროსი ასაკის არიან (117). უფრო ხშირად ტესტირება შეიძლება შესაბამისი იყოს მათთვის, ვისაც უვითარდება ფილტვის ფუნქციის უფრო ჩქარი დაქვეითება (119). ბოლო დროს, რამდენიმე კლინიკურმა კვლევამ გამოიყენა ახალი ტექნოლოგია, სუნთქვის მრავლობითი გამორიცხვის ტექნიკა (MBW). MBW აფასებს ვენტილაციის ხარისხს, რომელიც მითითებულია ფილტვის კლირენსის ინდექსით (LCI) ჩვეულებრივი სუნთქვის განმავლობაში. ეს მეთოდი არა მხოლოდ ნაკლებად და მოკიდებული პაციენტის თანამშრომლობაზე, რაც 4 წლამდე ასაკის ბავშვებში გამოყენების საშუალებას იძლევა, არამედ ასევე უფრო მგრძობიარე ჩანს ფილტვის დაავადების უფრო ადრეული სტადიების მიმართ და უფრო მნიშვნელოვანია წინასწარი დაავადების დროს, როგორც ნაჩვენებია CF-ის (120), პირველადი ცილიარული დისკინეზიისა (121), და არა-CF ბრონქოექტაზიის (122) დროს, რომელთა დროსაც LCI უფრო კორელირებს ბრონქოექტაზიასთან, ვიდრე FEV1-თან. და ბოლოს, MBW უფრო მგრძობიარე აღმოჩნდა ფილტვის დაავადებების შეფასებისას კლინიკურ კვლევებში, უფრო მოკლევადიანი ჩარევებით. ჰიპერტონული ხსნარის ინჰალაცია CF-ის მქონე ბავშვების მცირე ჯგუფში ( $n = 20$ ) 4-კვირიანი პერიოდის განმავლობაში იწვევდა LCI-ის მნიშვნელოვან გაუმჯობესებას (მკურნალობის

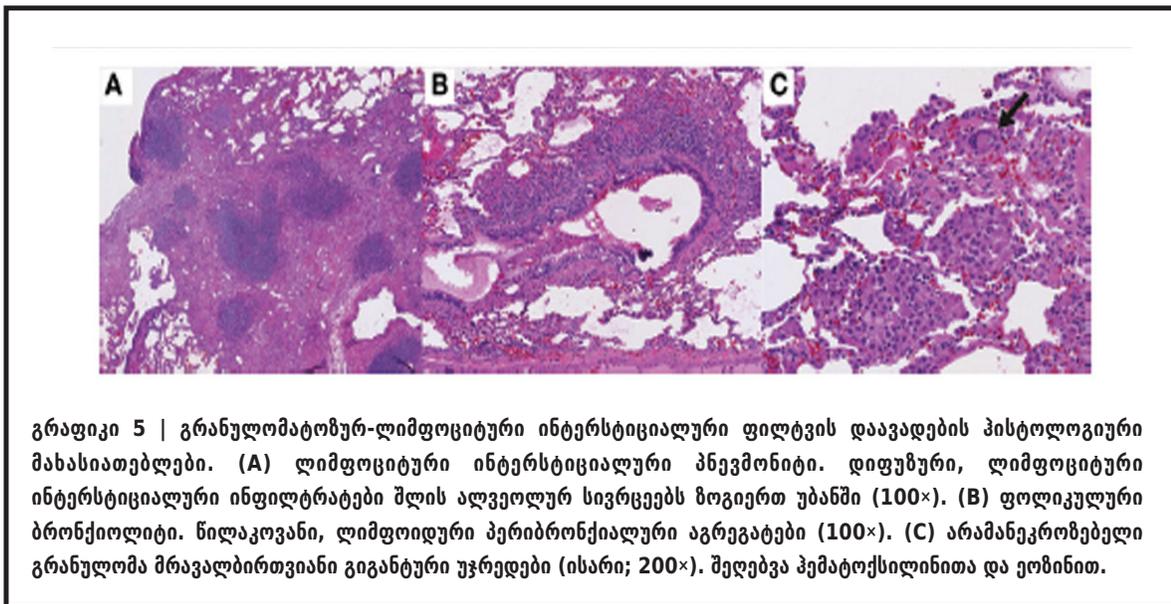
ეფექტი  $1.16 \pm 0.94$ ), მაგრამ არა სპირომეტრიის პარამეტრებში (123). თუმცა, რათა დავაკვირდეთ FEV1-ის მნიშვნელოვან ცვლილებას [% პროგნოზირებული] ამ ინტერვენციასთან ერთად, 351 პაციენტის ამონარჩევის ზომა არის საჭირო.

### მაღალი რეზოლუციის მქონე CT

ფილტვის ფუნქციონალურ ტესტებს უფრო დაბალი მგრძობელობა აქვთ ფილტვისშიერი გართულებების სკრინინგისას, როგორებიცაა ILD და ბრონქოექტაზია (124) და, ამგვარად, უნდა მოხდეს მათი კომბინირება გამოსახულების ტექნიკებთან ერთად. HRCT-ის მგრძობელობა პულმონარული გართულებების აღმოსაჩენად COVID-ის მქონე პაციენტებში უფრო უპირატესია გულმკერდის რენტგენსა და PFT-ებთან შედარებით (125), მაგრამ ეს მეთოდი უკავშირდება უფრო მაღალ ხარჯებთან და რადიაციის დოზებთან. რადიაციის დოზა პოტენციური პრობლემაა COVID-ის მქონე პაციენტებისთვის, რომლებიც, ზოგიერთ შემთხვევაში შეიძლება მეტად რადიომგრძობარე იყვნენ, ვიდრე ჯანმრთელი სუბიექტები (126–128), უფრო კონკრეტულად, როდესაც დროთა განმავლობაში კლინიკურადაა საჭირო განმეორებითი გამოსახულებები. ამ პაციენტებისთვის, განსაკუთრებით ბავშვებისთვის, უნდა მოხდეს ისეთი CT ტექნიკების განხილვა, რომლებიც იყენებენ რადიაციის დაბალ დოზებს. მიუხედავად იმისა, რომ დაბალდოზიანი კომპიუტერული ტომოგრაფია (LDCT) იყენებს ნაკლებ მაიონიზებელ რადიაციას, ვიდრე პირობითი CT სკანერები, საპროგნოზო ეფექტური დოზები, რომლებიც გამოიყენება ფილტვების LDCT-ის დროს, შეიძლება კვლავ 4-12-ჯერ აღემატებოდეს პირობითი რენტგენის გამოყენებას (129). CT სკანირებით ფილტვების სამომავლო დასხივების დოზის შემცირების შესაძლებლობა არსებობს მოდელზე დაფუძნებული იტერაციული რეკონსტრუქციის (MBIR) ტექნიკის გამოყენებისას, გულმკერდის ულტრა-დაბალდოზიანი CT-ის სახით. MBIR გვანჯდის რადიაციის დოზის თითქმის 80%-იან დაქვეითებას გულმკერდის CT-ის დროს, მგრძობელობის დაქვეითების გარეშე (130). HCRT შეიძლება კრიტიკული იყოს სასუნთქი გზების პათოლოგიების ადრეული (სასუნთქი გზების დაავადების) და ILD-ის დიაგნოსტიკის დროს, რომელთა დიფერენციალური ვერ ხერხდება PFT-სგან (131). COVID-ის მქონე პაციენტებში, HRCT ავლენს სასუნთქი გზების დაავადებას პედიატრიული პაციენტების 20%-სა და მოზრდილების 30%-ში, და ILD ბავშვების 15%-ში და მოზრდილების 34%-ში (124, 131). მოზრდილ პოპულაციაში, ILD-ის არსებობა დადებით კორელაციაშია ავტომუნურ დაავადებასთან და შესამჩნევია CD4+ T უჯრედების, მოუმზადებელი CD4+ T უჯრედის, და მოუმზადებელი და გადართული მესხიერების B-უჯრედის უფრო მცირე რიცხოვნობა (124). სასუნთქი გზების დაავადება და ILD განკურნებადი დაავადებებია, მაგრამ ისინი ეტიოლოგიით განსხვავდებიან და საჭიროებენ განსხვავებულ მკურნალობას. მაშინ, როცა მაღალი დოზის მქონე IGRT-მ შეიძლება გავლენა იქონიოს

მახასიათებელი	სიხშირე (N = 16)	სიმძიმე	საკვანძო მახასიათებლები
ლიმფოციტური ინტერსტიციალური პნევმონიტი	100%	მსუბუქი 19% ზომიერი 25% ძირითადი 56%	სხვადასხვა სიმკვრივის ლიმფოციტური ინფილტრაცია - პერიბრონქიალური და ინტერსტიციალური
ფოლიკულური ბრონქიოლიტი	100%	მსუბუქი 25% ზომიერი 56% ძირითადი 19%	მუდმივად არსებული; წილაკოვანი პერიბრონქიალური ანთება, რომელიც უკავშირდება ინტერსტიციალურ ანთებას
არამანკრომბელი გრანულომა	93.75% (15/16 შემთხვევა)	მსუბუქი 50% ზომიერი 31.25% ძირითადი 12.5%	კარგი, ზომიერი, ან სუსტად შემოფარგლული; არამანკრომბელი, შეიძლება შემოსაბღვრული იყოს ლიმფოციტებით ინფილტრაციით; შემთხვევითი განაწილება
ორგანიზებული პნევმონია	87.5% (14/16 შემთხვევა)	მსუბუქი 43.75% ზომიერი 37.5% ძირითადი 6.25%	სხვადასხვა სიმძიმე მასონური სხეულებით და COP-ის სხვა ტიპური მახასიათებლებით
ინტერსტიციალური ფიბროზი	75% (12/16 შემთხვევა)	მსუბუქი 31.25% ზომიერი 25% ძირითადი 18.75%	სხვადასხვა სიმძიმე მასონური სხეულებით და COP-ის სხვა ტიპური მახასიათებლებით

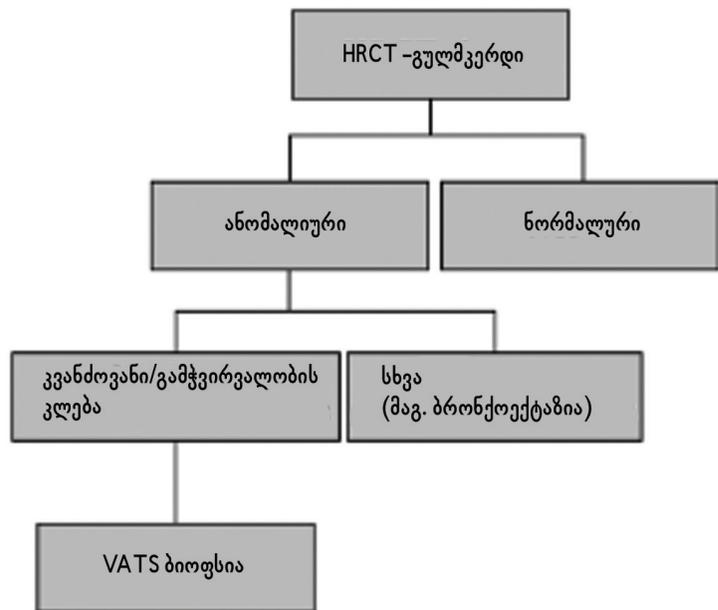
**A მონაცემები Rao et al.-სგან (81). COP, კრიპტოგენული მორგანიზებული პნევმონია; GLILD, გრანულომატოზურ-ლიმფოციტური ინტერსტიციალური ფილტვის დაავადება.**



სასუნთქი გზების დაავადების პროგრესირებაზე COVID-ის მქონე პაციენტებში, ILD პასუხობს იმუნოსუპრესიულ თერაპიას. COVID-ის მქონე პედიატრიულ პაციენტებში ILD-ით, კვანძები HCRT-ზე სტეროიდებით მკურნალობის შემდეგ გაქრა, რაც გვამცნობს, რომ ადრეული ILD შეიძლება შექცევადი იყოს (131). ვინაიდან ILD ასიმპტომურია საწყის ფაზაზე, COVID-ის მქონე ყველა პაციენტის სკრინინგმა შეიძლება ხელი შეუწყოს დაავადების ადრეულ აღმოჩენას და ადრეულ თერაპიას, რომელიც შეიძლება ნაკლებად აგრესიული იყოს (131). არსებობს სტანდარტიზებული HCRT შეფასების მეთოდების საჭიროება, რომლებიც დაგვეხმარება ეფექტურ სკრინინგსა და პულმონარული

გართულებების დინამიკაში დაკვირვებაში, რომლებიც უკავშირდება COVID-ს (131, 132). ამ პაციენტებში არაკატეგორიზირებული ფილტვის დაავადების პროგრესიის შეფასებაში დასახმარებლად, შეფასების სისტემა უნდა ეფუძნებოდეს PAD-ისთვის სპეციფიკურ პათოლოგიებზე, ვიდრე ადაპტირდეს სხვა დაავადებებზე, როგორებიცაა CF. შეფასების მეთოდი შემუშავდა 54 ბავშვის კოჰორტაში, რომლებსაც სტაბილური COVID ან COVID-ის მაგვარი დარღვევები ჰქონდათ (132). ამ პედიატრიულ საკვლევ პოპულაციაში, ფილტვის პათოლოგიები გავრცელებულია (ნანახია პაციენტების 85-95%-ში), მიუხედავად საერთო დონისა და პათოლოგიების

**გრაფიკი 6 | გრანულომატოზური ლიმფოციტური ინტერსტიციალური ფილტვის დაავადების დიაგნოსტიკური ალგორითმი.** საერთო ცვლადი იმუნოდეფიციტის მქონე ყველა პაციენტს უნდა ჩაუტარდეს გულმკერდის მაღალი რეზოლუციის მქონე კომპიუტერული ტომოგრაფია (HRCT), რათა მოხდეს პულმონარული დაავადების სკრინინგი. თუკი არსებობს მნიშვნელოვანი ინტერსტიციალური ფილტვის დაავადება (ქვიშის საათისებრი პათოლოგიები, კვანძები, და კონსოლიდაციის უბნები), უნდა მოხდეს ფილტვის ბიოფსიის განხილვა ვიდეოთი ასისტებული თორაკოსკოპიული ოპერაციით (VATS), დიაგნოზის დასაზუსტებლად. შეიძლება განხილულ იქნას, უფრო ადვილად ხელმისაწვდომი ორგანოებიც, როგორებიცაა ლიმფური კვანძი, რომელიც შეიძლება სასარგებლო იყოს გრანულომების დეტექციისთვის.



სიმძიმისა, რომელიც მსუბუქი იყო. ბრონქიალური პათოლოგია ყველაზე გავრცელებული იყო, რომელიც ნაწილი იყო პაციენტების ნახევარსა და ერთ მესამედში, რომლებსაც ბრონქიალური კედლის გასქელება და ბრონქოექტაზია ჰქონდათ. თუმცა, ინტერსტიციალური პათოლოგია და ვენტილაციის პათოლოგია არწერილი იყო, რომ ამიანებდა პაციენტების მესამედს (ჰაერის ხაფანგი) და მეოთხედს (კვანძები). ეს უკანასკნელი ზოგიერთ შემთხვევაში ეფექტურად იკურნებოდა კორტიკოსტეროიდებით. გულმკერდის CT ანტისეხულის დეფიციტის ჯგუფში ამჟამად განვითარებადია რაოდენობრივი შეფასების სისტემაში, რომელიც შეიძლება გამოყენებულ იქნას ვალიდირებული ინსტრუმენტის სახის მულტიცენტრულ კვლევებში და შეიძლება ხელი შეუწყოს გულმკერდის CT გამოსახულების ეთან დოკუმენტირებას (133).

**მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია (MRI) დიფუზიის შენონილი გამოსახულებით (DWI)**

მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია DWI-სთან ერთად გვთავაზობს HRCT სკანირების რადიაციისგან თავისუფალ ალტერნატივას. MRI არ წარმოადგენს HRCT-ზე უკეთესს ბრონქიალური და პარენქიმული პათოლოგიების იდენტიფიცირებაში, მიუხედავად იმისა, რომ HCRT-ს აქვს უფრო მაღალი წარმადობა პერიფერიული სასუნთქი გზების პათოლოგიების იდენტიფიცირებაში (134). PFT-ის ცვლილებები კარგად კორელირებს MRI-ის ბრონქიალუ პათოლოგიებთან, მაგრამ არა MRI-ის პარენქიმულ ქულებთან (134). DWI-ის დანერგვა ხელს შეუწყობს ინფორმაციის მიღებას ქსოვილის მიკროსტრუქტურის შესახებ და შეიძლება ხელი შეუწყოს ანთებისა და სუბკლინიკური ინფექციის გამოვლენას ფილტვის პარენქიმაში

(134). თუმცა, მიუხედავად იმისა, რომ MRI DWI პერსპექტიულია, იგი ტექნიკურად მომთხოვნია, საჭიროებს ექსპერტ რადიოლოგს და სავარაუდოდ, სედაციის საჭიროებას ბავშვებში.

**ანთებითი და კლინიკური ბიომარკერები**

რათა განისაზღვროს ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატების, როგორც დამატებითი თერაპიის საჭიროება PAD-ის დროს, საჭიროა სანდო ბიომარკერები. პოტენციურად გამოსადეგი ინფექციის რისკის ბიომარკერებია სინუსიტის არსებობა, IgG-ის დაბალი დონეები, დაბალი IgA, და ბრონქოექტაზია. ამის მსგავსად, შემდგომი სიმპტომები შეიძლება ჩაითვალოს არა-ინფექციური ანთების ღირებულ ბიომარკერებად: მცირე რაოდენობით კლასის გადართული მესხიერების B-უჯრედები, ავტოიმუნურობა, მცირე T უჯრედები და მოუმზადებელი T უჯრედები, სპლენომეგალია, ლიმფადენოპათია, და პოტენციურად მომატებული IgM და ბეტა 2 მიკროგლობულინი (100). თუმცა, მონაცემები პერიფერიულ სისხლში არსებული ბიომარკერების შესახებ ააა ხელმისაწვდომი, გარდა ენდოგენური პლაზმის IgG დაბალი კონცენტრაციებისა, რომლებიც იზომება IGRT-მდე და გადართული კლასის მესხიერების B უჯრედების დეფიციტისა (24, 135, 136). IgM-ის დონეები ყოველთვის დაბალი არაა COVID-ის მქონე პაციენტებში, მაგრამ ისინი მოხსენებულია როგორც უფრო დაბალი პაციენტებში, რომლებსაც უვითარდებათ განმეორებითი ინფექციები, მათთან შედარებით, ვისაც უფრო მცირე რაოდენობით ინფექციები აქვთ (24). სპლენომეგალია შეიძლება წარმოადგენდეს GLILD-ის ბიომარკერს, დაავადების მულტისისტემური ბუნების გათვალისწინებით (81). T-უჯრედების პოპულაციებში პათოლოგიები ნაწილი

BALF-ის დროს, როგორებიცაა CD4/CD8 დაბალი თანაფარდობა, რაც შეიძლება უკავშირდებოდეს სუსტ ფუნქციონალურ გამოსავლებს, FEV1-ისა და FVC-ის ჩათვლით (137). თუმცა, ბრონქო-ალვეოლური ლავაჟი T-უჯრედის შეფასებისთვის

ნარმოადგენს ინვაზიურ ტექსტიკას, და ამგვარად, ხშირად გამოიყენება მძიმე დაავადების მქონე პაციენტებში. სხვა პოტენციური ანთებითი მარკერებია სპონტანური ამოხველება (138) ან ინდუცირებული (139) ნახველი, უჯრედული შიგთავსის, ციტოკინების,

**გრაფიკი 7 | გრანულომატოზურ-ლიმფოციტური ინტერსტიციალური ფილტვის დაავადების დიაგნოზი (GLILD). (A) PET-CT რიტუქსიმაბით და მიკოფენოლატით მკურნალობამდე და მკურნალობიდან 3 თვის შემდეგ. სრული სხეულის გამოსახულებები მიღებულ იქნა 90 წთ-ის შემდეგ 285 MBq 2-[(18)F]-ფტორ-2-დეოქსი-D-გლუკოზიდან (ტრეისერი). სრული სხეულის გამოსახულებების მაქსიმალური ინტენსივობით პროექცია მკურნალობამდე გვჩვენებს ფართოდ გავრცელებულ ტრეისერის პათოლოგიურ მითვისება ფილტვის პარენქიმასა და ლიმფურ კვანძებში, დიაფრაგმის ზემოთ და ქვემოთ (A); გამოსახულებები მკურნალობის შემდეგ აჩვენებენ პათოლოგიურ ტრეისერის მითვისების ყველა უბნის თითქმის ალაგებას (B). (C, D) ღერძული შეერთებული პოზიტრონულ-ემისიური კომპიუტერული ტომოგრაფიის (PET-CT) გამოსახულებები შუა თორაკალურ დონეზე. ტრეისერის მითვისების დონე ნარმოადგენილია ფერის ინტენსივობით, რომელიც ზედ ედება CT გამოსახულებას. არსებობს ინტერსტიციალურ სეპტალური გასქელების და არასწორად განსაზღვრული ტრეისერის მიმართ ხარბი პერი-ბრონქოვასკულარული კვანძების უბნები მკურნალობამდე (C); მკურნალობის შემდგომი გამოსახულება აჩვენებს ნილაკოვების გაუმჯობესებას, ტრეისერის მითვისების თითქმის ალაგებასთან ერთად (D). კორძის დონეზე არსებული გამოსახულებები აჩვენებენ გადიდებულ ლიმფურ კვანძს, რომელიც აჩვენებს ინტენსიურად პათოლოგიურ ტრეისერის მითვისებას მკურნალობამდე (E), და ნორმალურ ლიმფურ კვანძს პათოლოგიური ტრეისერის მითვისების გარეშე, მკურნალობის შემდეგ (F). მკურნალობამდე გამოსახულებები მუცლის გასწვრივ, მარჯვენა თირკმლის კარის დონეზე ახდენს მრავლობით გადიდებულ ტრეისერის მიმართ გაუმაღარ რეტროპერიტონეალურ ლიმფურ კვანძს (G), რომლებიც ზომამი მცირდება და ტრეისერის მითვისებას ამცირებს მკურნალობის შემდეგ (H). რეპოდუცირებულია იმუნოლოგიის, კლინიკური და ექსპერტიმენტული იმუნოლოგიის ბრიტანული საზოგადოება 2016 წლის ნებართვით, 187: 138-145 (100). (B) GLILD-ის რადიოგრაფიული მახასიათებლები სარკოიდოზის წინააღმდეგ. GLILD ხასიათდება მაკრონილაკოვანი (ყვითელი წრეები) დაავადებით, რომელიც უპირატესად მდებარეობს ფილტვის ქვედა ზონებში. ამის საწინააღმდეგოდ, მიკრონილაკოვანი (ყვითელი წრეები) დაავადება მდებარეობს ფილტვის ზედა ზონებში და ხშირად თან ახლავს გამოხატული ფესვის ადენოპათია (ვარსკვლავები) დამახასიათებელია სარკოიდოზისთვის. რეპოდუცირებულია რეფ. (101) ევროპის რესპირატორული საზოგადოების ნებართვით.**

რეაქტიული ჟანგბადის მეტაბოლიტების და ბაქტერიული სიმქიდროსის (140) ჩათვლით, რომლებიც ფასდება სხვადასხვა მდგომარეობის დროს, COVID-ის ჩათვლით, თუმცა, სანამ ისინი რეალობად იქცევა ამ პირობებში, შემდგომი კვლევები საჭიროა (43). ამასთანავე, არ არსებობს სანდო მონაცემები ბეტა 2 მიკროგლობულინის შესახებ PAD-ის მქონე პაციენტებში. PAD-ის მქონე პაციენტების მიკრობიოლოგიურ ზედამხედველობას დიდი კლინიკური მნიშვნელობა აქვს. მიუხედავად იმისა, რომ ჯერ კიდევ არაა ნათელი, PAD-ის დროს ბაქტერიული ინფექციის რამდენ ეპიზოდს სდევს წინ ზედა სასუნთქი გზების ვირუსული ინფექციები (2), სათანადო მიკრობიოლოგიური ზედამხედველობა დაგვეხმარება გაგებაში და ინფექციის პროგრესირების პრევენციაში. PAD-ის მქონე პაციენტების ზედამხედველობის პროტოკოლი შეიძლება მოიცავდეს გულმკერდის რეგულარულ HRCT-ს და PFTs-ს (DLCO-ის და სავარაუდოდ LCI-ის ჩათვლით) ან MRI-ის, DWI-სთან ერთად, როგორც CT-ს ალტერნატივას, არასავალდებულო ნახველის ანალიზითა და მოლეკულური დეტექციით, პოლიმერაზულ ჯაჭვური რეაქციით (3, 4).

## დასკვნა

პულმონარული სიკვდილობა PAD-ის მქონე პაციენტებში წინ მიიწევს, აშკარად სათანადო IGRT-ის მიუხედავად. სასწრაფოდაა საჭირო ახალი პრევენციული და თერაპიული მიდგომები. კლინიკური კვლევები, რომლებიც ამგვარ მიდგომებს შეაფასებს, დაეფუძნება ფილტვის დაავადების შეფასებისა და დოკუმენტაციის ახალ გზებს. ოპტიმალური პულმონარული მართვა უნდა მოიცავდეს ზედა სასუნთქი გზებს, „ფილტვის კარიბჭეს“. არაინფექციური გართულებები, როგორებიცაა არაინფექციური ლიმფოპროლიფერაცია, სადაც GLILD წარმოადგენს პულმონარულ კომპონენტს, მნიშვნელოვნად უწყობს ხელს ამ პაციენტების სიკვდილობას, და საჭიროებს კონკრეტულ მკურნალობას. ფილტვის მდგომარეობის სტრუქტურული და ფუნქციონალური მდგომარეობების მუდმივი შეფასება, ასევე, ქვეკლინიკური განმეორებითი ინფექციების გაუმჯობესებული გაგება, ინფორმაციას მოგვანდის თერაპიული გადაწყვეტილებების შესახებ, რომლებიც შეამცირებენ ფილტვის დაზიანებას.

**ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში**  
doi: 10.3389/fimmu.2018.01837

## ვირუსების მუტაცია

ვირუსები სხვა არაფერია, თუ არა რნმ-ისა და დნმ-ის პარაზიტული ფრაგმენტები. მიუხედავად ამისა, წარმოუდგენლად დიდია მათი როლენობა და გენეტიკური მრავალფეროვნება. უცნობია, ზუსტად რამდენი ვირუსის სახეობაა დედამიწაზე, მაგრამ ეს რიცხვი ტრილიონებს უნდა აღწევდეს.

წარსულის ვირუსულმა ეპიდემიებმა გავლენა მოახდინა ყველა ცოცხალი არსების ევოლუციაზე. მართლაც, ადამიანის გენომის დაახლოებით რვა პროცენტი რეტროვირუსის ფრაგმენტებისგან შედგება. ეს გენეტიკური „ნამარხები“ იმ ვირუსულ ეპიდემიათა ნარჩენებია, რომლებსაც ჩვენი წინაპრები გადაურჩნენ. COVID-19-მა ნათლად შეგვახსენა ის გამანადგურებელი გავლენა, რაც შეიძლება ვირუსს ჰქონდეს არა მხოლოდ ადამიანებზე, არამედ ცხოველებსა და მცენარეებზეც. დადასტურდა ადამიანისგან ვირუსის გადადების ფაქტები ვეფხვზე, რამდენიმე კატასა და ძაღლზე.

კონსერვაციის ექსპერტები შიშობენ, რომ COVID-19 შეიძლება სახიფათო იყოს გორილების, შიმპანზებისა და ორანგუტანებისთვისაც.

მიუხედავად იმისა, რომ ვირუსოლოგები გამუდმებით სწავლობენ, როგორ განიცდის ვირუსები მუტაციას და გადადის სახეობებს შორის, ამ სფეროში მრავალი რამ ჯერ შეუსწავლელია.

ხანდახან, ვირუსები თავს იჩენს, ანუ თავიანთ თავდაპირველი მასპინძლიდან ახალ სახეობაში გადადიან. ამ დროს იზრდება დაავადების რისკი. ადამიანებისა და ჩვენი კვების ჯაჭვის დამაზიანებელი ინფექციურ დაავადებათა უმეტესობა არის ველური ორგანიზმებისგან გადმოღების შედეგი.

ახალი კორონავირუსი, სახელად SARS-CoV-2, რომელიც ჩინეთის ქალაქ უხანში ნოემბერში გამოჩნდა, სინამდვილეში სულაც არ არის ახალი. სხვა სახეობებში, რომლებშიც ის დღესაც არსებობს, ვირუსი ევოლუციას დიდი ხნის განმავლობაში განიცდიდა, სავარაუდოდ მილიონობით წლის განმავლობაში. ცნობილია, რომ ამ ვირუსს ახლო ნათესავები ჰყავს ჩინეთში გავრცელებულ ჟანგისფერ ცხვირნალისებერ ღამურებში, შუალედურ ცხვირნალისებერ ღამურებსა და პანგოლინებში; ეს უკანასკნელი ჩინეთში დელიკატესად არის მიჩნეული.

ახალი პათოგენური ვირუსების (დაავადების გამომწვევი) გამოჩენას ხელს უწყობს ადამიანის საქმიანობა. როდესაც დედამიწის უკანასკნელი ველური ადგილების საზღვრებს ვკვეთთ, მაგალითად, ვწავთ ტყეებს ფერმებისა და პლანტაციებისთვის, ველური ბუნების ვირუსები კონტაქტში შედის მცენარეებთან, ფერმის ცხოველებთან და ადამიანებთან.

ადამიანები ვათბობთ კლიმატსაც. ამის გამო კი ფლორისა და ფაუნის ზოგიერთი სახეობა თავიანთ გეოგრაფიული დიაპაზონიდან გადადის ისეთ ზონებშიც, რომლებიც მანამდე მათთვის ზედმეტად ცივი იყო. შედეგად, მრავალი ვირუსი პირველად ხვდება ახალ მასპინძელს.

# დისპეფსიის, გულძმარვის და მათთან დაკავშირებული სიმპტომების მკურნალობა გასტრიკუმელის საშუალებით და მისი შედარება პროტონული ტუმბოს ინჰიბიტორებთან: პროსპექტული, რანდომიზირებული, ობსერვაციული კვლევა

რობერტ ვან ჰასელენა,

ინტეგრირებული მედიცინის საერთაშორისო ინსტიტუტი, კინგსტონი, დიდი ბრიტანეთი;

კონსტანტინ ჩესნულევიჩიუსი,

Heel GmbH, ბადენ-ბადენი, გერმანია

Robbert van Haselena, Konstantin Cesnulevicius

## აბსტრაქტი

**პრობლემის აქტუალობა:** დისპეფსია და გულძმარვა უკიდურესად გავრცელებული პათოლოგიური მდგომარეობებია, ამრიგად, გამართლებულია უსაფრთხო მკურნალობის ალტერნატიული მეთოდების ძიება.

**კვლევის მიზანი:** დადგინდეს ჩამორჩევა თუ არა ეფექტურობის და უსაფრთხოების თვალსაზრისით გასტრიკუმელი (Ga6) პროტონული ტუმბოს ინჰიბიტორებს (PPI) დისპეფსიის და / ან გულძმარვის მქონე პაციენტების მკურნალობის დროს.

**კვლევის მეთოდი:** პროსპექტული, შედარებითი, დაკვირვებითი, კოჰორტული კვლევა.

დისპეფსიით ან გულძმარვით დაავადებულ პაციენტებს მკურნალობდნენ გასტრიკუმელით ან PPI- ით მონოთერაპიის სახით, დაახლოებით 6 კვირის განმავლობაში. შეფასდა რვა სიმპტომის ინტენსივობა და ასევე პაციენტების ზოგადი მდგომარეობა, მკურნალობისადმი შეთავსებადობა, ტოლერანტობა და მკურნალობის ფონზე ნებისმიერი უარყოფითი რეაქცია. კოვარიაციის კორექტირება ხდებოდა შეფასებების რეგრესიის გადახრების საფუძველზე.

**კვლევის შედეგები:** კვლევაში მონაწილეობდა სულ 640 პაციენტი (447 გასტრიკუმელის ჯგუფი, 193 PPI) და გერმანიის 48 ზოგადი პრაქტიკის ექიმი. პაციენტების ნახევარზე მეტში ეჭვი მიტანილი იქნა მწვავე გასტრიტის დიაგნოზზე. ხოლო პაციენტების დაახლოებით 40% გულძმარვას განიცდიდა. შეფასებული მკურნალობის სხვაობის ქულებით წარმოდგენილი რვა სიმპტომის ინტენსივობის ცვლილება მისაღები ნორმების ფარგლებში იყო და მინიმუმ ისეთივე ეფექტური იყო Ga6 როგორც PPI-ი. ეფექტურობის შეფასებები შედარებული იყო; შესაბამისობა და ტოლერანტობა უკეთ შეფასდა Ga6 ჯგუფში.

**დასკვნა:** მიზანშეწონილია Ga6-ს გათვალისწინება, როგორც უსაფრთხო და ეფექტური მკურნალობის ალტერნატივად დისპეფსიისა და გულძმარვის დროს.

## შესავალი

გასტრიტი არის პათოლოგიური მდგომარეობა, რომლის დროსაც ვითარდება კუჭის ლორწოვანი გარსის ანთება. გასტრიტი შეიძლება იყოს მწვავე ან ქრონიკული, ეროზიული ან არაეროზიული. გასტრიტის საერთო მიზეზებში შედის *Helicobacter pylori*-ით გამოწვეული ინფექცია, კუჭის ლორწოვანის დაზიანება, გამოწვეული, მაგალითად, არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებებით, ნარკოტიკებით, ალკოჰოლით, სტრესით ან აუტოიმუნური რეაქციით (მაგალითად, კრონის დაავადება, სარკოიდოზი) [1]. გასტრიტი ხშირად ასიმპტომური მიმდინარეობისაა. თუ გასტრიტი სიმპტომურია, მისი ხშირი სიმპტომია: მუცლის ზედა ნაწილში დისკომფორტის ან ტკივილის შეგრძნება, გულისრევა და პირღებინება. ეპიდემიოლოგიური მონაცემები ადასტურებს გასტრიტის და დისპეფსიური სიმპტომების მაღალ პრევალენტობას მოსახლეობაში. მაგალითად, ფუნქციური დისპეფსიის გავრცელება 12% -ია აშშ-ში,

ხოლო 8% კანადასა და დიდ ბრიტანეთში [2]. ფუნქციური დისპეფსიის კლასიფიცირება ხდება რომის IV კრიტერიუმებზე დაყრდნობით, რომლებიც დაფუძნებულია ყველაზე შემანუხებელ სიმპტომებზე, განსაკუთრებით ეპიგასტრიულ ტკივილზე, საკვების მიღების შემდგომ სისავსის და ადრეული სიმაძღრის შეგრძნებაზე [3]. იმ დროს როცა რომის IV კრიტერიუმებმა ხელი შეუწყო მოცემული მდგომარეობის უკეთ განსაზღვრას, გასტრიტის სიმპტომატური გამოხატულება ცვალებადი რჩება და ასევე არსებობს გაღიზიანებული ნაწლავის სინდრომით გადაფარვის შემთხვევები პაციენტების მნიშვნელოვან რიცხვში [4]. პირობი, რომელსაც ასევე გულძმარვას უწოდებენ, არის წვის შეგრძნება რეტროსტერნალურ მიდამოში, რომელიც გამოწვეულია კუჭის მჟავას (კუჭის რეფლუქსი) ხელახლა რეგურგიტაციით. გულძმარვა და კუჭის მჟავის რეგურგიტაცია გასტროეზოფაგური რეფლუქსური დაავადების (GERD) ორი კარდიალური სიმპტომია, რომელიც ამასთანავე ევროპაში ზოგადი პრაქტიკის ექიმების და გასტროენტეროლოგების მიერ

დაფიქსირებული ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული სიმპტომებია [5]. გერდ - ის გავრცელება 18% - დან 28% -მდე მერყეობს ჩრდილოეთ ამერიკაში და 9%-დან 26% -მდე ევროპაში [6]. უფრო მეტიც, მისი სიხშირე სულ უფრო მეტად იზრდება, ძირითადად ახალგაზრდა ასაკის ადამიანებში [7]. GERD - ის სიმპტომები შეიძლება მოიცავდეს ხველას, ხმის ჩახლეჩვას, ასთმას, ეროზიას პირის ღრუში, ტკივილს გულმკერდის არეში და ძილის დარღვევებს.

გასტრიტის ისევე როგორც გასტროეზოფაგური რეფლუქსური დაავადების მართვის ყველაზე გავრცელებული სტრატეგიაა კუჭის მჟავიანობის დაქვეითება. მედიკამენტები, რომლებიც ამცირებენ კუჭის მჟავიანობას არიან ანტაციდები, ალუმინის და მაგნიუმის მარილები, H2 რეცეპტორების ბლოკატორები, როგორცაა ფამოტადინი და რანიტიდინი, პროტონული ტუმბოს ინჰიბიტორები (PPI), როგორცაა ომეპრაზოლი და პანტოპრაზოლი. PPI ამცირებს კუჭის მჟავიანობას უფრო ეფექტურად ვიდრე H2 ბლოკატორები. მიუხედავად იმისა, რომ PPI არის ზოგადად უსაფრთხო, ისინი შეიძლება ასოცირდნენ ისეთი გვერდითი მოვლენების განვითარებასთან როგორცაა: ოსტეოპოროზი, პნევმონია, კლოსტრიდიუმით განპირობებული ინფექცია [8], ვიტამინების და მინერალების შენოვის დარღვევა, მოგზაურის დიარეის განვითარების მომატებული რისკი, წვრილი ნაწლავის ბაქტერიების ჭარბი ზრდა, სპონტანური ბაქტერიული პერიტონიტი და ინტერსტიციული ნეფრიტი [9]. ასევე, GERD-ით დაავადებული პაციენტების გარკვეული რაოდენობა არ რეაგირებს სიმპტომურ მჟავა-სუპრესიულ თერაპიაზე. მიუხედავად იმისა, რომ პროტონული ტუმბოს ინჰიბიტორებმა მოახდინეს რევოლუცია გასტროეზოფაგური რეფლუქსური დაავადების და გასტრიტის მკურნალობის მიმართულებით, მაინც რჩება დაუკმაყოფილებელი სამედიცინო საჭიროებები, განსაკუთრებით ამ დაავადების გახანგრძლივებული მკურნალობის დროს. გასტრიკუმელი (Ga6) არის ბუნებრივი კომპონენტებისგან შემდგარი პრეპარატი, რომლის შემადგენლობაშიც შედის ექვსი ინგრედიენტი, რომლებიც ტრადიციულად გამოიყენება შებერილობის, რეფლუქსის და სხვა გასტრიტთან დაკავშირებული სიმპტომების მკურნალობის დროს და ასევე გულმკერდის შემთხვევაში. ზოგიერთი ობზერვაციული კვლევის ფარგლებში გასტრიკუმელი გამოყენებული იყო პეპტიური წყლულის ფონზე გამოხატული დისპეფსიური სიმპტომების, მუცლის ტკივილის [10, 11], ფუნქციონალური დისპეფსიისა [12] და ქრონიკული გასტრიტის [11, 13] ადიუვანტური თერაპიის მეთოდად. არანაირი გვერდითი მოვლენები არ დაფიქსირებულა ამ კვლევების ფარგლებში, მათ შორის არც პედიატრიულ პოპულაციაში [13, 14]. უმრავლეს ამ კვლევაში გასტრიკუმელი გამოყენებული იქნა კომპლექსური პროტოკოლების მიხედვით, სხვა ჰომეოპათიური საშუალებების თანდართვით ასევე გარკვეულ შემთხვევებში სტანდარტულ თერაპიასთან ერთად. სტანდარტულ თერაპიასთან პირდაპირი შედარება არ მომხდარა წინამდებარე კვლევების მიხედვით.

ჩვენ ავირჩიეთ დაკვირვების, ფარმაკოპიდემოლოგიური შედარებითი ჯგუფური კვლევა, რადგან ეს დიზაინი მოიცავს პაციენტების პოპულაციას, რომელიც უფრო მეტად რელევანტურია დღევანდელი კლინიკური პრაქტიკის რანდომიზებულ კვლევებში ჩართულ პაციენტების. ეს კვლევა მიზნად ისახავდა Ga6- ის ეფექტურობისა და უსაფრთხოების შედარებას PPI- ებთან დისპეფსიის, გულმკერდის და მასთან დაკავშირებული სიმპტომების მქონე პაციენტთა მკურნალობაში.

**კვლევის საგანი და მეთოდები  
კვლევის დიზაინი**

ეს იყო მულტიცენტრული, პროსპექტული, პარალელური ჯგუფის, დაკვირვებითი, ფარმაკოპიდემოლოგიური კოჰორტული კვლევა. კვლევის მიზანი იყო დაეფიქსირებინა კლინიკური რეალობა, პაციენტები მკურნალობდნენ რუტინული პრაქტიკის შესაბამისად და მკურნალობის დოზა და ხანგრძლივობა ექიმის შეხედულებისამებრ იყო შერჩეული. არანაირი სპეციფიკაცია არ გაკეთებულა, სხვა მედიკამენტების გამოყენების კუთხით, მაგრამ დამატებითი ფარმაკოლოგიური ზომები იყო მიღებული, რაც მითითებულია და თანხლები დაავადებებისათვის ჩვეულებრივი ან არატრადიციული მედიკამენტების გამოყენება ნებადართული იყო და აღირიცხა კვლევის ფარგლებში. მონაწილე ექიმები ძირითადად (80%) ზოგადი პრაქტიკოსები იყვნენ გერმანიის ქალაქებიდან და სოფლებიდან, რომელთა უმრავლესობამ გამოიყენა როგორც სტანდარტული, ასევე ალტერნატიული მედიკამენტები. განურჩევლად სპეციალობისა, თითოეულ პრაქტიკოსს ჰქონდა შესაძლებლობა დაენიშნა გასტრიკუმელი ან სტანდარტული თერაპია თითოეულ ცალკეულ შემთხვევაში.

**პაციენტების პოპულაცია**

ზრდასრული პაციენტები, რომლებთანაც ეჭვი მიტანილი იქნა ახალი ან განმეორებითი მწვავე ან ქრონიკული გასტრიტზე ან გულმკერდაზე. პრაქტიკოსი ექიმები მათ მკურნალობდნენ PPI- ებით ან Ga6- ით. მონოთერაპია დასაშვები იყო. გამოყენებული იქნა შემდეგი კრიტერიუმები: პაციენტები უკვე იღებდნენ მედიკამენტებს, ან საჭიროებდნენ დამატებით მედიკამენტებს გასტრიტის მკურნალობისთვის. აღენიშნებოდათ გულმკერდა; მძიმე ფსიქიკური დარღვევები; ბოროტად იყენებდნენ ალკოჰოლს ან ნარკოტიკულ საშუალებებს; ჰქონდათ აბსტინენციის სინდრომი. გადანყვებითლება კვლევაში პაციენტის ჩართვის შესახებ მიიღეს კვლევის დაწყებისას, მკურნალობის დანიშვნის დროს. პაციენტები მკურნალობდნენ Ga6- ით ან PPI- ით, მაქსიმუმ 6 კვირის განმავლობაში. გამოიყო საწყისი, შუალედური და საბოლოო კვლევის შედეგები. მოცემული დაკვირვება შეესაბამება გერმანიის [15] და გაერთიანებული სამეფოს [16] სახელმძღვანელო მითითებებს GERD

მენეჯმენტისთვის, რომელიც ეხება სანყის 4 კვირიანი მკურნალობის პერიოდს.

**კვლევაში გამოყენებული მედიკამენტები**

Ga6 არის ჰომეოპათიური სამკურნალო პროდუქტი, რომელიც მომზადებულია გერმანული ჰომეოპათიური ფარმაცოპეის შესაბამისად. თითოეული 301.5 მგ ტაბლეტი შეიცავს 30 მგ Argentum nitricum D6, 30 მგ Acidum arsenicosum D6, 60 მგ Pulsatilla pratensis D4, 60 მგ Strychnos nux-vomica D4, 60 მგ Carbo vegetabilis D6, 60 მგ Stibium sulfuratatum nigrum D6 და 1.5 მგ მაგნიუმის სტეარატს. დოზირება შეირჩა პრაქტიკოსის მითითებების შესაბამისად. სტანდარტული, მწარმოებლის რეკომენდაციები იყო 3 x 1 ტაბლეტი დღეში, ან 12 ტაბლეტი დღეში 30-60 წთ მწვავე ჩივილების დროს. შესადარებელი წამლები იყო PPI ტაბლეტში, კაფსულაში ან გარსით დაფარული ტაბლეტის ფორით, რომელიც შეიცავს აქტიურ ინგრედიენტებს, როგორცაა ომეპრაზოლი, პანტოპრაზოლი, ლანსოპრაზოლი ან რაბეპრაზოლი.

**მონაცემების შეგროვება**

მხედველობაში მიღებული იქნა პაციენტების დემოგრაფიული მონაცემები, სასიცოცხლო პარამეტრები, პროფესია, ძირითადი დიაგნოზი, დაავადების მიმდინარეობა, Ga6 ან PPI- ების დოზა, თანმხლები ან დამატებითი სამკურნალო ან არაფარმაცოლოგიური მკურნალობის არსებობა, თანმხლები დაავადებები პლუს მათი მკურნალობა, თუ ეს შესაძლებელი იყო და კლინიკური სიმპტომების სიმძიმე. სიმპტომების ხარისხი ჩანიშნული იყო სანყის ეტაპზე პრაქტიკოსის მიერ. პაციენტების ტოლერანტობა შეფასდა როგორც ძალიან კარგი, კარგი, ზომიერი, ცუდი ან არ არის შეფასებული. პრაქტიკოსმა შეაფასა ეფექტურობა შეფასებით: (1) დაავადების სიმძიმის ფაქტობრივი ხარისხი (0 = საერთოდ არ არის, 1 = მცირედ გამოხატულია, 2 = ზომიერია, 3 = გამოხატულია, 4 = მძიმედ გამოხატულია, 5 = უკიდურესად მძიმეა); (2) სიმპტომების ინტენსივობა (მუავა) რეგურგიტაცია, მუცლის სისავსის შეგრძნება, გულისრევა, ღებინება, მუცლის ტკივილი, შიმშილის ტკივილი და დისფაგია (0 = სიმპტომის გარეშე, 1 = მსუბუქი, 2 = ზომიერი, 3 = სიმპტომების მძიმე გამოვლენა); (3) თერაპიის ეფექტურობა შეფასდა დაკვირვების ბოლოს შემდეგნაირად: სიმპტომების პირველადი გაუმჯობესება (დიახ/არა), გამოვლენის დრო პირველადი გაუმჯობესება (24 საათის განმავლობაში, 2 დღის შემდეგ, 3 დღის შემდეგ, შემდეგ 4-7 დღე, 8-14 დღის შემდეგ, > 14 დღის შემდეგ, გაუმჯობესება არ არის); (4) საერთო მდგომარეობის ცვლილება სანყისთან შედარებით (ძალიან კარგი, ბევრად უკეთესი, ოდნავ უკეთესი, უცვლელი, ოდნავ უარესი, ბევრად უარესი, ძალიან უარესი, არ არის შეფასებული); და (5) თერაპიული ეფექტურობა (ძალიან კარგი, კარგი, დამაკმაყოფილებელი, გაუმჯობესების გარეშე, გაუარესებული, არ არის

შეფასებული). 3-კვირიანი (ასეთის არსებობის შემთხვევაში) და 6-კვირიანი ვიზიტისას სიმპტომების რაიმე გაუმჯობესება, პირველი გაუმჯობესების დრო, შესაბამისობა, მკურნალობის ცვლილებები (ასეთის არსებობის შემთხვევაში), შრომისუნარიანობა და სამუშაოზე არყოფნის ხანგრძლივობა (ასეთის არსებობის შემთხვევაში) შეფასდა.

უსაფრთხოების კრიტერიუმების ანალიზი ეფუძნებოდა ტოლერანტობის საერთო შეფასებას, ასევე გვერდითი მოვლენების წარმოშობას. ტოლერანტობა შეფასდა შემდეგი პარამეტრებით: ძალიან კარგი, კარგი, ზომიერი, ცუდი (თითოეული წამლის მიღების შემდეგ გვერდითი მოვლენების განვითარება), ან დამატებით შესაფასებელია. თერაპიის მონაცემების დოკუმენტირება მოხდა ელექტრონული მონაცემების გამოყენებით, დამკვირვებლის მიერ მონაცემების ელექტრონული დამუშავების და საბოლოო მონაცემების საქმის ანგარიშში ელექტრონული ფორმით განთავსებით.

**სტატისტიკური ანალიზი**

შემაჯამებელი სტატისტიკა გამოითვალა რეიტინგების აბსოლუტური და პროცენტული რაოდენობის გამოყენებით. მკურნალობის ჯგუფებს შორის სანყისი მახასიათებლების განსხვავებები დაკორექტირდა მიდრეკილების ანალიზის მიხედვით [17]. შედეგის განმსაზღვრელ ფაქტორებზე დამთხვევა მიღწეული იქნა თითოეული პაციენტისთვის გადახრის ქულის შეფასებით რეგრესიის გამოყენებით და შემდგომში მოხდა პაციენტების ჯერადად გაყოფა და ანალიზი. გამოიყო დაახლოებით თანაბარი მიდრეკილების ქულების ფენა (კვინტილები) [18]. ჯგუფებს შორის განსხვავებები შეფასდა ANOVA, Cochran-Mantel-Haenszel ტესტისა და ფიშერის ზუსტი ტესტის გამოყენებით. მორგებული ორმხრივი 95% CI გამოითვლება ყველა შედარებისთვის და არასრულფასოვნების ანალიზი ჩატარდა ინტენსივობისთვის თითოეული ინდივიდუალური სიმპტომის ქულის მიხედვით. არასრულფასოვნების მოთხოვნილების დასაკმაყოფილებლად საჭიროა 95% CI- ს ქვედა ზღვარი ნულოვანი მნიშვნელობის ჩათვლით (წინააღმდეგ შემთხვევაში Ga6 იქნებოდა უკეთესი PPI-ზე), მაგრამ არ გადალახულა არასრულფასოვნების ზღვარი. არსებული ლიტერატურის არარსებობის შემთხვევაში, ეს არასრულფასოვნების ზღვარი იყო პრეგმატულად 10%. ინტენსივობის ქულების დიაპაზონში (0-3 მასშტაბის ქულა), შესაბამისად 0.3 ქულა. არასრულფასოვნება ზღუდავს საშუალო სხვაობას, სიმპტომების ქულა იცვლებოდა Ga6 და PPI ჯგუფებს შორის (Ga6 PPI- ს გამოკლებით, უარყოფითი სხვაობა რაც გულისხმობს PPI ჯგუფში სიმპტომების უფრო დიდ შემცირებას) დაფიქსირდა -0.3 შემთხვევაში. არ იყო წინასწარ განსაზღვრული პირველადი შედეგის საზომი; ამიტომ ანალიზები იყო ძირითადად ობსერვაციული ხასიათის. ვინაიდან ნებისმიერი თვალსაზრისით კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმის ვერ დამაკმაყოფილებელი

პაციენტები მიდრეკილების ქულის კლასიფიკაციის პროცედურაში ჩართული იყო, არ მოხდა გათვალისწინება, ნომინალურად მასშტაბური მონაცემების შემცირების. გაერთიანდა მახასიათებლები თითოეული კრიტერიუმისთვის (მაგალითად, „ქალი დიახ/არა“) შეუთავსებელი კრიტერიუმი იყო შეჯამებული როგორც „არა“. კრიტერიუმებისთვის რეიტინგის განმსაზღვრელები და ინტერვალის მასშტაბური მონაცემები (მაგალითად, ასაკი, სიმაღლე) განცალკევებული კლასი „დაკარგული მონაცემი“ შეიქმნა თითოეული კრიტერიუმისთვის. საშუალო ქულა გამოითვლებოდა სიმპტომების ქულებისთვის და შეჯამებულია არითმეტიკული საშუალებებით, სტანდარტული გადახრით, საშუალო, მინიმალური, მაქსიმალური, ასევე პირველი და მესამე კვარტილით. ჯგუფში განსხვავებები გამოითვლებოდა შუალედურსა და საბოლოო შორის, სანყისთან შედარებით გამოკვლევით. ჯგუფებს შორის განსხვავებების ეფექტიანი ზომები იყო წარმოდგენილი განსხვავებების გამოყენებით საშუალო ქულის შემცირება შუალედურ და საბოლოო ეტაპზე. საერთო შეფასებები (პირველი გაუმჯობესების დრო, შესაბამისობა, მდგომარეობის შეცვლა და თერაპიული ეფექტურობა) წარმოდგენილია სიხშირის აბსოლუტური და ფარდობითი რიცხვების გამოყენებით და ყველა შესაბამისი გამოიღია ორმხრივი 95% ნდობის ლიმიტებით. მკურნალობის ეფექტურობის შეფასებაზე დაუბალანსებელი საბაზისო მახასიათებლების გავლენის კონტროლის მიზნით, ყველა ანალიზი იყო სტრატეგიული მიდრეკილების ქულების კლასების მიხედვით. ჩატარდა ანალიზი ყოველგვარი სტრატეგიის გარეშე. ანალიზის სიმტკიცე და უსაფრთხოების კრიტერიუმების ანალიზი ემყარებოდა ტოლერანტობის საერთო შეფასებას (ძალიან კარგი, კარგი, ზომიერი, ცუდი, შესაფასებელი), ასევე გვერდითი მოვლენების წარმოქმნას. პაციენტები, რომლებმაც ადრე შეწყვიტეს მკურნალობა, მაგრამ იყვნენ დასკვნით გამოცდაზე იყო ჩართული უსაფრთხოების და ეფექტურობის ანალიზში. მონაცემთა ანალიზი განხორციელდა SAS ვერსიით 9.1.

**შედეგები  
კვლევაში ჩართული პოპულაცია**

კვლევა ჩატარდა ზოგადი პრაქტიკის 48 ექიმის ექიმის მონაწილეობით გერმანიაში 2006 წლის აპრილიდან დეკემბრამდე. ელექტრონულად შემთხვევების ანგარიშის ფორმის ჩანაწერები 640 პაციენტზე გაკეთდა. კვლევაში ჩართული პაციენტების ნაკადის დაყოფა გრაფიკული გამოსახულების სახით მოცემულია ნახატი 1-ზე. Ga6 ჯგუფის სამი პაციენტი უსაფრთხოების მიზნით კვლევიდან გამოირიცხა მხოლოდ იმიტომ, რომ დემოგრაფიული მონაცემები დაფიქსირებული არ იყო. ხუთი დამატებითი პაციენტი გამოირიცხა საერთო ანალიზისგან, რადგან დოკუმენტაცია იყო რეტროსპექტული და შესაბამისად,

არასაიმედო. კვლევაში სულ, 632 (Ga6 441, PPI 191) პაციენტი იყო ჩართული. ჩატარდა უსაფრთხოების ანალიზი და 617 (Ga6 434, PPI 183) პაციენტზე ეფექტურობის ანალიზი. დაკვირვების საშუალო ხანგრძლივობა იყო 43 დღე იმ პაციენტებისთვის, რომლებიც მკურნალობდნენ Ga6- ით და 39 დღე იმ პაციენტებისთვის, რომლებიც მკურნალობდნენ PPI- ით. ეფექტურობის შეფასების შერჩეულ ჯგუფში პოპულაციიდან 87 პაციენტმა არსებული მონაცემებით შეწყვიტა ნადრევად მკურნალობა (61 [14.6%] Ga6 ჯგუფში და 26 [14.3%] PPI ჯგუფში). შეწყვეტის მთავარი მიზეზი იყო სიმპტომების/რემისიის გარკვეული გაუმჯობესება (48 [11.5%] Ga6 ჯგუფში და 24 [13.2%] ჯგუფში PPI ჯგუფი). მკურნალობის არასაკმარისი ეფექტურობა დაფიქსირდა Ga6- ის ჯგუფის 10 პაციენტში (2.4%) და 2 (1.1%) პაციენტში PPI ჯგუფში. დემოგრაფიული, კლინიკური და სხვა შესაბამისი მახასიათებლები მოცემულია ცხრილში 1. Ga6 ჯგუფში 67.3% იყო მდედრობითი სქესის, ხოლო PPI ჯგუფში 57,4% , რაც მიუთითებს რომ Ga6 ჯგუფში უფრო მაღალი პროცენტი იყო ქალბატონებისა.

Ga6 ჯგუფის პაციენტთა საშუალო ასაკი და BMI მნიშვნელოვნად დაბალი იყო ვიდრე PPI ჯგუფში. ყველაზე ხშირი დიაგნოზი იყო მწვავე გასტრიტი, რასაც მოჰყვება გულძმარვის სიმპტომი. დაავადების მიმდინარეობა ყველაზე ხშირად მწვავე იყო და წინასწარი თერაპია მნიშვნელოვნად არ განსხვავდებოდა ჯგუფებს შორის. დიაგნოზი ძირითადად ემყარებოდა კლინიკურ სიმპტომებს (93%) და/ან პალპაციას (61%) და უფრო იშვიათად ენდოსკოპიას (25%). პაციენტთა 75% -ს ვისაც არ ჰქონდათ ჩატარებული ენდოსკოპიური გამოკვლევა მიენიჭათ დიაგნოზი „დისპეფსია ან ეჭვი გასტრიტზე.“ დაავადების საშუალო ხანგრძლივობა შედარებადი იყო სამკურნალო ჯგუფებს შორის, მაგრამ დიაპაზონი ფართოდ იცვლებოდა (Ga6, 0-520 კვირა; PPI, 0-780 კვირა). საერთო ჯამში, 317 პაციენტი იყო პროფესიულად აქტიური; 75 პაციენტმა (34.9%) Ga6 ჯგუფში და 30 პაციენტმა (29.5%) PPI ჯგუფში მიიღო ავადმყოფობის ცნობა. პაციენტთა პროცენტული მაჩვენებელი, რომლებმაც გამოავლინეს მსუბუქი და დაავადების ზომიერი სიმპტომები უფრო მაღალი იყო Ga6-ს ჯგუფში (66.4%) ვიდრე საკონტროლო ჯგუფში (41.5%) და პირიქით მძიმე სიმპტომების პრევალენტობა უფრო მაღალი იყო PPI ჯგუფში (59.1%) ვიდრე Ga6 ჯგუფში (33.6%).

**მკურნალობა**

სულ 190 პაციენტი (43.8%) მკურნალობდა რეგულარული დღიური დოზით 3 × 1 ტაბლეტით; 1 პაციენტმა მიიღო 1 × 3 ტაბლეტი დღეში. რვა პაციენტმა (1.8%) მიიღო დღიური დოზა <3 ტაბლეტები და სხვა 236 პაციენტმა (54.4%) მიიღო > 3 ტაბლეტი დღეში. საბოლოო გამოკვლევისას დოზის ცვლილებები დაფიქსირდა 98 შემთხვევაში -

7 შემთხვევაში დოზა გაიზარდა და 91 შემთხვევაში შემცირდა. ყველაზე ხშირად გამოყენებული PPI იყო ომეპრაზოლი (47.5%), პანტოპრაზოლი (24.0%), ეზომეპრაზოლი (16.9%) და ლანსოპრაზოლი (8.2%). დოზები მრავალფეროვანია, ყველაზე გავრცელებული ყოველდღიური დოზები საწყის ეტაპზე იყო 1 × 20 მგ (41.5%), 1 × 40 მგ (20.8%), და 2 × 20 მგ (18.0%). დასკვნით გამოკვლევაზე ცვლილებები დაფიქსირდა 38 შემთხვევაში - 2 შემთხვევაში დოზა გაიზარდა და 36 შემთხვევაში დოზა შემცირდა.

გასტრიტისას ან გულძმარვისას დამატებითი სამკურნალო თერაპია დაენიშნათ Ga6 ჯგუფის 3 პაციენტს: cofalk (საფალარათო), Pulsatilla (დამამშვიდებელი კომპონენტი) და Imodium (ანტიდიარეული). ეს პაციენტები ამიტომ ფორმალურად არ აკმაყოფილებდნენ კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმებს, მაგრამ ვინაიდან აღნიშნული არ ახდენდა გავლენას კვლევის ეფექტურობის ანალიზზე, გადანყდა, რომ ეს პაციენტები კვლევაზე დაეშვათ.

გასტრიტის ან გულძმარვის არაფარმაკოლოგიური მკურნალობა უფრო ხშირი იყო Ga6 ჯგუფში (24%) ვიდრე PPI ჯგუფში (4%). უმეტეს შემთხვევაში სპეციალური დიეტა იყო რეკომენდებული. კლინიკურად შესაბამისი თანმხლები დაავადებები დაფიქსირდა Ga6-ს ჯგუფში 109 (25%) პაციენტში და 55 (30%) პაციენტებში PPI ჯგუფში, ძირითადად ჰიპერტენზია, შაქრიანი დიაბეტი და გულის ქრონიკული იშემიური დაავადება.

**შედეგების შეფასება**

ორ სამკურნალო ჯგუფს შორის მნიშვნელოვანი განსხვავებები იყო რამდენიმე დემოგრაფიული და კლინიკური ცვლადების მიხედვით, საწყის ეტაპზე (ცხრილი 1). ასევე, საბოლოო გამოკვლევა მნიშვნელოვნად განსხვავდებოდა თავდაპირველად დაგეგმილი მაქსიმალური დაკვირვების პერიოდის 6 კვირისგან. მიდრეკილების ქულის ანალიზის მიზნით, საკონტროლო თარიღები დამატებით დაიყო ოთხ კატეგორიად (<5 კვირა, 5-7 კვირა, > 7 კვირა, ბოლო ინდივიდუალური დაკვირვების დრო) და გაანალიზდა შესაბამისად. ხუთ მიდრეკილების ქულაში სტრატეგიკაციის საფუძველზე საბაზისო კრიტერიუმების ჩასმის შემდეგ, ჯგუფებს შორის p მნიშვნელობების კრიტერიუმები ყველა ჯგუფისთვის იყო > 0.05. ყველაზე მნიშვნელოვანი ფაქტორი იყო სიმპტომების სიმძიმე, წონა, არამედიკამენტოზური დამატებითი მკურნალობა, ჩივილები ყავის მიღების შემდეგ, გვერდითი მოვლენები და ჭარბი კვება.

სიმპტომების ქულებს შემცირება დაკვირვების პერიოდის დასასრულს საწყისთან შედარებით ორივე სამკურნალო ჯგუფისთვის მოცემულია ნახატი 2-ზე. შეფასებული სიმპტომების საერთო ქულის შემცირება იყო 8.6 (95% CI 8.2-9.0) Ga6 ჯგუფში 10.0 - სთან შედარებით (95% CI 9.3-10.6) PPI ჯგუფში. სიმპტომთა ქულეებში ჯგუფებს შორის განსხვავება არ იყო სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი. სიმპტომებს შორის ცვლილებები ჯგუფებს შორის განსხვავდებოდა.

ქულები დაკვირვების ბოლოს, დაახლოებულია მიდრეკილების ქულებზე და საწყისი სიმპტომების ქულები მოცემულია სურათი 3-ზე. მოცემული გრაფა ასახავს რვა სიმპტომს, ქვედა ზღვარი 95% CIs დარჩა „კარგი გაუმჯობესების“ ფარგლებში, შეუსაბამობა შემლუდული იყო.

სიმპტომების გაუმჯობესება დაფიქსირდა 88,7%-ში Ga6 ჯგუფის პაციენტებში და 93.4% PPI ჯგუფის პაციენტებში მკურნალობის ბოლოს. ეს გაუმჯობესება იყო აშკარა მკურნალობის პირველი დღის განმავლობაში Ga6 ჯგუფის პაციენტების 5.3% -ში, ხოლო PPI-ს ჯგუფის 10.4%-ში. 7 დღის განმავლობაში გაუმჯობესება აშკარა იყო Ga6 პაციენტთა 42.6% და PPI პაციენტების 58.5%-ში, რაც მიუთითებს PPI ჯგუფში სიმპტომების პირველადი გაუმჯობესების უფრო სწრაფად დაწყებაზე (p <0.0001).

საწყის ეტაპზე Ga6-ის ჯგუფში, მომუშავე ბიულეტენზე მყოფი 75 პაციენტიდან სამოცდათორმეტმა შეძლო სამსახურში დაბრუნება მკურნალობის ბოლოს, PPI ჯგუფში 30 პაციენტიდან 28-მ (უმნიშვნელო; p > 0.05). საერთო მდგომარეობის ცვლილების შეფასება, საერთო ეფექტურობა, პაციენტის ტოლერანტობა და ამტანობა მკურნალობის მიმართ მოცემულია ნახატზე 4 და 5. ნახატი 4 მიუთითებს იმაზე, რომ საერთო მდგომარეობის ცვლილება შეფასდა როგორც „ბევრად უკეთესი“ ან „უკეთესი“ Ga6-ით ნამკურნალები პაციენტების 83% -ში, PPI-ით ნამკურნალები პაციენტების 86% -თან შედარებით.

ორივე სამკურნალო ჯგუფის, პაციენტთა უმრავლესობის, თერაპიის ეფექტურობის საერთო შეფასება იყო "კარგი" ან "ძალიან კარგი".

ნახატი 5 გვიჩვენებს, რომ Ga6 ჯგუფის პაციენტების უფრო მაღალმა პროცენტმა (54%) კომპლანენსი მკურნალობისადმი შეაფასა როგორც "ძალიან კარგი", ვიდრე PPI-ს ჯგუფის პაციენტებმა (36%) (p = 0.0017). ასევე, ტოლერანტობა თერაპიისადმი შეფასდა, როგორც "ძალიან კარგი" უფრო ხშირად Ga6-ის ჯგუფში (79%) შედარებით PPI ჯგუფთან (62%) (p < 0.0001). ეს უკანასკნელი გასაკვირი არ არის, რადგან კარგი ტოლერანტობა სავარაუდოდ დაკავშირებულია მკურნალობისადმი უკეთეს კომპლანენსთან. მკურნალობისას არცერთ სამკურნალო ჯგუფში არ დაფიქსირებულა რაიმე სახის გვერდითი რეაქცია.

**დისკუსია/დასკვნა**

მოცემული შედარებითი კვლევა მიზნად ისახავდა დაედგინა Ga6-ის გამოყენების შესაძლებლობა გულძმარვისას და გასტრიტზე ეჭვის მქონე პაციენტების მკურნალობისას ზოგად პრაქტიკაში. შედეგები მიუთითებს, რომ Ga6, როგორც მონოთერაპიის სახით, ასევე არაფარმაკოლოგიურ საშუალებებთან კომბინაციაში, მაგალითად როგორცაა დიეტა, მკურნალობისა, არ არის ნაკლები ეფექტურობის ვიდრე პროტონული ტუმბოს ინჰიბიტორები. სამკურნალო მოქმედების დაწყება უფრო სწრაფი იყო PPI-ებში, ხოლო მკურნალობისადმი კომპლანენსი და ტოლერანტობა უკეთესი იყო Ga6-ის ჯგუფში. ამ კვლევის სიძლიერე ის არის, რომ იგი მოიცავდა

მახასიათებელი	Ga6 ჯგუფი	PPI ჯგუფი	P-ს მნიშვნელობა
პაციენტების რაოდენობა	434	183	
ასაკი, წლები	43.3 (22.1)	51.1 (16.3)	<0.0001
სქესი, მამრობითი:მდედრობითი	142:292	78:105	0.0215
BMI, კგ/მ2	23.5 (4.4)	25.4 (4.5)	<0.0001
დიაგნოზი			ns
მწვავე გასტრიტი	252 (58.1%)	105 (57.4%)	
ქრონიკული გასტრიტი	93 (21.4%)	47 (25.7%)	
გულძმარვა	172 (39.6%)	83 (45.4%)	
სნეა	20 (4.6%)	4 (2.2%)	
დაავადების მიმდინარეობა			ns
მწვავე	296 (68.2%)	114 (62.3%)	
ქრონიკული	79 (18.2%)	30 (16.4%)	
რეციდივირებადი	96 (22.1%)	50 (27.3%)	
ქრონიკული/მორეციდივე დაავადების წინასწარი თერაპიის ტიპი 1	144	75	ns
მედიკამენტოზური	74 (51.4%)	43 (57.3%)	
არამედიკამენტოზური	34 (23.6%)	12 (16.0%)	
არანამკურნალები	41 (28.5%)	20 (26.7%)	
დაავადების ხანგრძლივობა კვირების მიხედვით	2.0 (0.1, 8.7)	2.0 (0.2, 8.7)	ns
დაავადების სიმძიმის ხარისხი			<0.0001
მსუბუქად ავად	66 (15.2%)	13 (7.1%)	
საშუალოდ ავად	222 (51.2%)	63 (34.4%)	
გამოხატულად ავად	135 (31.1%)	94 (51.4%)	
ძიმედ ავად	11 (2.5%)	13 (7.1%)	
კლინიკურად დაკავშირებული თანშედეგები დაავადება (დიახ: არა)	109:325	55:128	ns
დამატებითი მედიკამენტების მიღება თანძღვები დაავადებისათვის (დიახ: არა)	73:361	41:142	ns
თანშედეგები დაავადების არა მედიკამენტოზური მკურნალობა (დიახ: არა)	20:414	10:173	ns
გასტრიტის/გულძმარვის სამკურნალო დამატებითი მედიკამენტების გამოყენება (დიახ: არა)	3:431	0:183	ns
გასტრიტის/გულძმარვის არა მედიკამენტოზური მკურნალობა (დიახ: არა)	47:387	5:187	0.0007
პაციენტი აქტიურია სამსახურში (დიახ: არა)	215:219	102:81	ns
პროფესიულად აქტიური პაციენტები, რომლებიც აქტიურად იღებენ ბიულეტენს (დიახ: არა)	66 (15.2%)	13 (7.1%)	ns

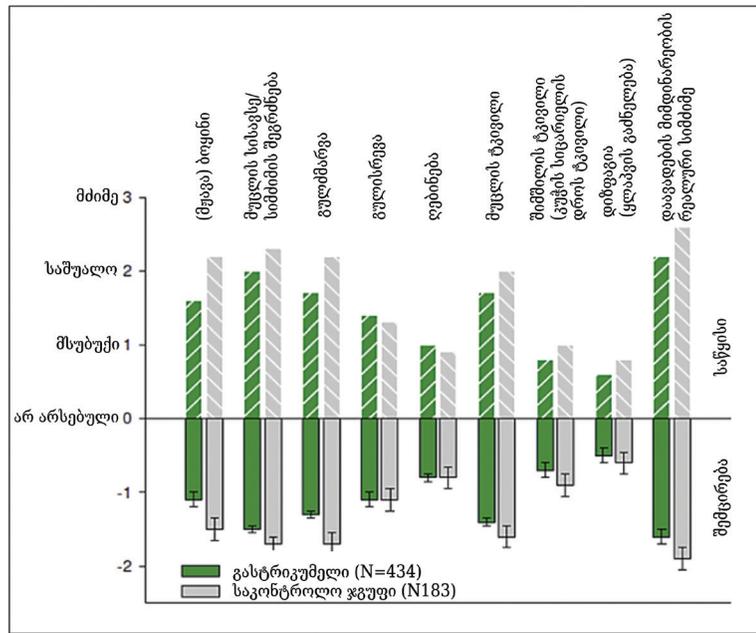
შიმუხელობები მოცემულია საშუალოს სახით (სტანდარტული გადახრა), n (%), ახ მდიახა (კვარტილი 1, კვარტილი 3). Ga6, გასტრიკული; ns, არ არის მნიშვნელოვანი; PPI, პროტონული ტუმბოს ინჰიბიტორი. 1 თითოეულ პაციენტი შესაძლებელია მიეკუთვნებოდეს ერთზე მეტ კატეგორიას.

მოსახლეობას უფრო წარმომადგენლობით, ფართო სპექტრის პაციენტებს, რომლებიც ირჩევდნენ ინტეგრაციული თერაპიას რუტინულ პრაქტიკაში, მოხდა პაციენტების პოპულაციების შერჩევა დადგენილი წესის მიხედვით, რომლებიც ჩაირიცხნენ რანდომიზებულ კვლევებში. ეს იყო პირველი ფართომასშტაბიანი კლინიკური კვლევა Ga6- ის გამოყენების შესახებ. რუტინული კლინიკური პრაქტიკული გამოცდილება არსებითად ემატება გამოქვეყნებულ ობსერვაციულ კვლევას. ამ კვლევის შემდგომი დაკავშირებულია მის არაექსპერიმენტულ ბუნებასთან: მიუხედავად იმისა, რომ დეტალურად შეგროვდა დიაგნოსტიკური,

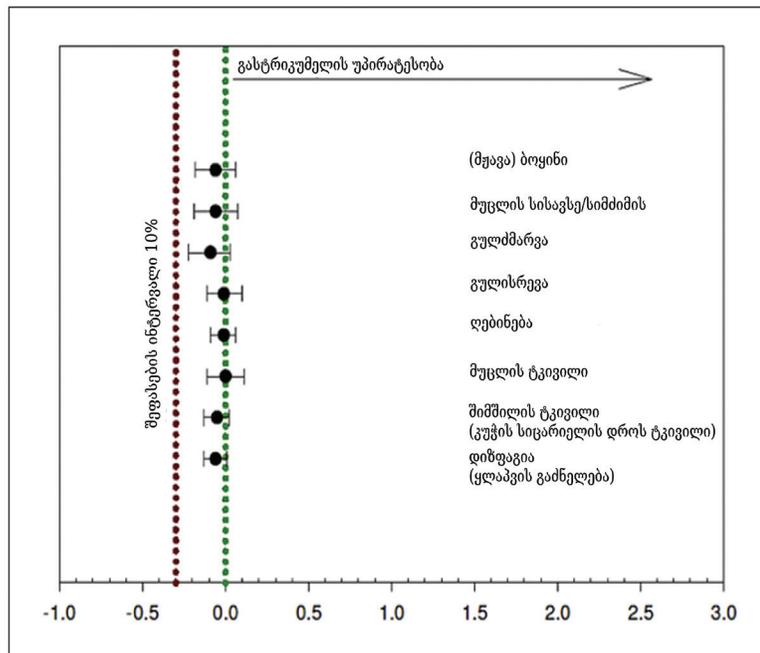
კლინიკური და ანამნეზური მონაცემები და ისინი გამოყენებული იქნენ შედეგების სტატისტიკური კორექტირებისათვის, ეს არ იძლევა იმის გარანტიას, რომ ყველა შესაბამისი ცვლადი შეფასდა და გაანალიზდა შესაბამისად. ეს ცვლადები შეიძლება მოიცავდეს ცხოვრების წესის ცვლილებებს, როგორცაა დიეტა, რომლის მნიშვნელობა ცნობილია დისპეფსიის და გულძმარვის სიმპტომების შემსუბუქების მიზნით. კიდევ ერთი შემლდვა იყო ის, რომ პაციენტთა უმრავლესობაში გასტრიტის დიაგნოზი არ იყო ენდოსკოპიურად დადასტურებული. კვლევის სისუსტე იყო ასევე პაციენტების სიმპტომების სიმძიმის შეფასება პრაქტიკოსის მიერ გამოკითხვის

1. დემოგრაფიული, კლინიკური და სხვა შესაბამისი მახასიათებლების შედარება

**ნახატი 2:** ნახატი 2. სიმპტომების საშუალო ქულების შემცირება საბოლოო გამოკვლევის საწყისთან შედარებისას, 95% CI- ით, დაკორექტირებულია კორელაციის ქულების და საწყისი მჩვენებლების მიხედვით



**ნახატი 3:** მიდრეკილების ქულა და საბაზისო მჩვენებლები დაკორექტირებულია სიმპტომების ინტენსივობის საშუალო ქულებთან განსხვავებებით, 95% CI- ით. ნითელი ნერტილოვანი ხაზი მიუთითებს იმ მნიშვნელობაზე, რომლის ქვემოთ Ga6- ს შედარებით დაბალი ეფექტურობა აქვს PPI Ga6, გასტრიკული; PPI, პროტონი ტუმბოს ინჰიბიტორები.



საფუძველზე. თავად პაციენტების დამოუკიდებელი შეფასება სავარაუდოდ, მისცემდა კვლევას უფრო მაღალ სარწმუნოებას. მკურნალობის განსხვავებებს შორის დაფიქსირებული 95% CI ამ კვლევაში არ აღემატებოდა 0.15 ქულას, რაც შეესაბამება სტანდარტიზებული ეფექტის ზომას (იგი ასევე მოიხსენიება როგორც "კონის დ" [19]) 0.28, რაც შეესაბამება "მცირე" ეფექტის ზომას. ამ კვლევის CI იყო საკმარისად მცირე, რათა გამოირიცხოს პატარა და ზომიერი განსხვავების ფაქტორივი არსებობა, რაც კიდევ უფრო ასაბუთებს სრული სამკურნალო ეფექტის შესახებ დასკვნას. PPI არის ეფექტური და ზოგადად აქვს კარგი

უსაფრთხოების პროფილი [20] და ეს ასევე დადასტურდა ამ კვლევაში. თუმცა, ამ საშუალებების გამოყენება არ არის მთლიანად გვერდითი მოვლენებისგან თავისუფალი. ოდნავ გაიზარდა შეძენილი პნევმონიის განვითარების რისკი [21]; იშვიათად გამოვლინდა სიცოცხლისათვის საშიში რეაქციები-ანაფილაქსიის ჩათვლით [22]. ასევე, გაიზარდა რისკი ბარძაყის მოტეხილობების [23], რაც შეიძლება იყოს პრობლემა ხანდაზმულებში ხანგრძლივი გამოყენებისას. PPI ასევე ასოცირდება თირკმლის მწვავე და ქრონიკული დაავადებების განვითარებასთან [24]. დასასრულს, PPI- ების განსაკუთრებით გახანგრძლივებული გამოყენება

ასოცირდება უმნიშვნელო და ასევე პოტენციურად ჯანმრთელობისთვის საშიში მდგომარეობების განვითარებასთან [25].

მიუხედავად იმისა, რომ გაიდლაინები ანტაციდების ხანგრძლივი პერიოდის განმავლობაში გამოყენების რეკომენდაციას არ იძლევიან [16], PPI-ების მოხსნა, ინვევს ჰიპერაციდობის სწრაფად განვითარებას ხანმოკლე გამოყენების პერიოდების შემდეგაც კი [26, 27]. აღნიშნულის გამო ბევრი პაციენტი განიცდის სიმპტომების გაუარესებას PPI-ს მიღების შეწყვეტის შემდეგ. პირველადი ჯანდაცვის სფეროში აღნიშნული მაჩვენებლები 73 -დან 86% -მდეა მოხსენებული [28, 29]. ამ პრობლემას ემატება PPI-ების ფართოდ დანიშნადობა [30]. გარდა იმისა, რომ იყოს გასტრიკუმელი შესაძლოა იყოს PPI-ების ალტერნატივა, მას შესაძლოა აქვს პოტენციური იმ პაციენტების მხარდასაჭერად, რომლებსაც უჭირთ PPI-ების მიღებისგან გათავისუფლება. ეს უკანასკნელი პოტენციურად წარმოადგენს შემდგომი კვლევისთვის მნიშვნელოვან საფუძველს.

მოცემული კვლევა აწვდის ინფორმაციას ექიმებს, დისპეფსიის და/ან გულძმარვის მქონე პაციენტების გასტრიკუმელით მკურნალობის ეფექტურობის და უსაფრთხოების შესახებ. კვლევის შედეგები აჩვენებს, რომ მიზანშეწონილია გასტრიკუმელის გამოყენება, როგორც უსაფრთხო და ეფექტური მკურნალობის მეთოდად, დისპეფსიისა და გულძმარვის მქონე პაციენტების კლინიკური მართვისას.

**გამოყენებული ლიტერატურა იმყოფება რედაქციაში**

Complement Med Res 2021;28:234-243

**რა არის COVID-19-ის მიუ ვარიანტი**

მიუ ვარიანტს B.1.621-საც უწოდებენ. პირველად ის 2021 წლის იანვარში, კოლუმბიაში დააფიქსირეს და ახლა უკვე ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის „საინტერესო ვარიანტა“ სიაში გვხვდება, სადაც მის გარდა კიდევ ოთხი სხვა ვარიანტია შეტანილი.

მართალია, მიუ ვარიანტი სპეციალური მეთვალყურეობას საჭიროებს, მაგრამ ეს იმას ნიშნავს, რომ მას პრობლემების უფრო დაბალი პოტენციალი აქვს, ვიდრე SARS-CoV-2-ის ალფა და დელტა შტამებს. მაღალი ვირულენტობის გამო, ეს ვარიანტები საფრთხის მქონე ვარიანტთა სიაში შედის.

მიუ ვარიანტამდე, საინტერესო ვარიანტთა სიას ივნისში ლამბდა შტამი დაემატა.

ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის უახლესი ეპიდემიოლოგიური ანგარიშის მიხედვით, მიუ შტამი „საინტერესოთა“ სიაში იმიტომ მოხვდა, რომ „აქვს მუტაციების ერთობლიობა, რომლებიც იმუნური სისტემისგან გაქცევის პოტენციურ თვისებებზე მიუთითებს“ და შესაბამისად, შემდგომ კვლევებს საჭიროებს.

ავსტრალიის კუინზლენდის უნივერსიტეტის ინფექციურ დაავადებათა ექსპერტი პოლ გრიფინი აცხადებს, რომ ჯანდაცვის ექსპერტები გამუდმებით ფხიზლად

დარაჯობენ „გამქცევ ვარიანტებს“, რომლებმაც ვირუსის წვეტ ცილებში განცდილ მუტაციათა წყალობით, ადვილად შეიძლება დააინფიცირონ ვაქცინირებული ადამიანები.

„თუ ეს წვეტი ცილა მნიშვნელოვნად შეიცვალა, ნამდვილად ჩნდება იმის პოტენციალი, რომ ჩვენი ვაქცინების ეფექტიანობა შემცირდეს. ვფიქრობთ, ეს დროც დადგება, მაგრამ ჯერ ასე ნამდვილად არ ხდება“, — ამბობს გრიფინი.

რა თქმა უნდა, მიუ ვარიანტის ეფექტებს ჯერ ბევრი კვლევა სჭირდება, მაგრამ როგორც გრიფინი აღნიშნავს, ამჟამად არ არსებობს იმის მტკიცებულება, რომ სწორედ მიუ შეიძლება იყოს „გამქცევი ვარიანტი“.

ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის მონაცემებით, COVID-19-ის გლობალურ შემთხვევებში მიუს წილმა დაფიქსირებიდან დღემდე იკლო, მაგრამ გამუდმებით იზრდება მისი წილი კოლუმბიასა (39%) და ეკვადორში (13%).

ინტერესის საგნად ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციას ამჟამად კორონავირუსის ხუთი ვარიანტი აქვს მონიშნული, უფრო სერიოზული, შემაშფოთებელი ვარიანტების სიაში კი ოთხი შტამია შეტანილი.

ცხრავე ამ ვარიანტს ბერძნული ანბანის ასოების სახელები ჰქვია.

ხუთი საინტერესო ვარიანტი:

►ეტა — პირველად 2020 წლის დეკემბერში დააფიქსირეს მრავალ ქვეყანაში.

►იოტა — პირველად 2020 წლის ნოემბერში დააფიქსირეს აშშ-ში.

►კაპა — პირველად 2020 წლის ოქტომბერში დააფიქსირეს ინდოეთში.

►ლამბდა — პირველად 2020 წლის დეკემბერში დააფიქსირეს პერუში.

►მიუ — პირველად 2021 წლის იანვარში დააფიქსირეს კოლუმბიაში.

ოთხი შემაშფოთებელი ვარიანტი, რომლებიც მინწეულია, რომ ფლობენ პანდემიის გაუარესების პოტენციალს:

►ალფა — პირველად 2020 წლის სექტემბერში დააფიქსირეს გაერთიანებულ სამეფოში.

►ბეტა — პირველად 2020 წლის მაისში დააფიქსირეს სამხრეთ აფრიკის რესპუბლიკაში.

►გამა — პირველად 2020 წლის ნოემბერში დააფიქსირეს ბრაზილიაში.

►დელტა — პირველად 2020 წლის ოქტომბერში დააფიქსირეს ინდოეთში.

SARS-CoV-2-ის ვარიანტების რაოდენობა დროთა განმავლობაში შეიძლება შეიცვალოს, რადგან რაც უფრო მეტად ვრცელდება ვირუსი, მუტაციების მით უფრო მეტი შანსი აქვს.

„რაც უფრო მეტი ადამიანია ვაქცინირებული, მით უფრო ნაკლებია მგრძობიარე მასპინძელი, რომლებშიც ვირუსს შეუძლია სიცოცხლე, ევოლუცია და ახალი თვისებების შექმნა“, — ამბობს ავსტრალიის კუინზლენდის უნივერსიტეტის ინფექციურ დაავადებათა ექსპერტი პოლ გრიფინი.

# D ვიტამინის დამატება რესპირატორული დაავადებების დროს: მტკიცებულება რანდომიზირებული კონტროლირებადი კვლევებიდან

კაროლიენ მათისენი, დისლეინ გაიან-რამირესი, როჯერ ბუილონი, ვიმ ჯანსენსი

პნევმოლოგიის ლაბორატორია, ქრონიკული დაავადებების, მეტაბოლიზმისა და დაბერების დეპარტამენტი, KU ლიუვენი, ლიუვენი, ბელგია

Laboratory of Clinical and Experimental Endocrinology, ქრონიკული დაავადებების, მეტაბოლიზმისა და დაბერების დეპარტამენტი, KU ლიუვენი, ლიუვენი, ბელგია

Carolien Mathysen, Ghislaine Gayan Ramirez, Roger Bouillon, Wim Janssens

## აბსტრაქტი

ფილტვის დაავადებები წარმოადგენს ავადობისა და სიკვდილობის ყველაზე გავრცელებულ მიზეზს. მიუხედავად იმისა, რომ D ვიტამინი ცნობილია მისი როლის გამო კალციუმის, ფოსფორისა, და ძვლის ჰომეოსტაზში, ბოლო წლებში, მან ყურადღება მიიპყრო ექსტრასკელეტარული ეფექტების ფართო დიაპაზონის გამო, განსაკუთრებით, მისი იმუნომოდულაციური და ანტიბაქტერიული პოტენციალის გამო. D ვიტამინის დეფიციტი ძალიან გავრცელებულია ფილტვის ქრონიკული დაავადებების დროს, როგორც ფილტვის ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადება (COPD), კისტური ფიბროზი, ტუბერკულოზი, და ასთმა, და რამდენიმე კლინიკური კვლევა ჩატარდა D ვიტამინის დამატების დაავადების გამოსავლებზე ეფექტის გამოსაკვლევად. ამ მიმოხილვაში, ჩვენ მოვიძიეთ დადებითი მტკიცებულება რანდომიზირებული კონტროლირებადი კვლევებიდან D ვიტამინის დამატების შესახებ და შევიძუშავეთ D ვიტამინი ოპტიმალური დონეები შრატში და დოზირების სქემები, ეფექტური ინტერვენციისთვის. მაშინ, როცა D ვიტამინის დამატება სასარგებლო ჩანს, როგორც დამატებითი მკურნალობა ზრდასრული ასთვის მქონე პაციენტისთვის და ძლიერი ინტერვენცია, რომელსაც შეუძლია გამწვავებების შემცირება COPD-ის მქონე პაციენტებში, არსებობს მცირე რაოდენობით მტკიცებულება მისი თერაპიული გამოყენებისთვის კისტური ფიბროზის, პნევმონიის, და ტუბერკულოზის დროს.

## შესავალი

ფილტვის დაავადებები, როგორც ფილტვის ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადება (COPD), ასთმა, და კისტური ფიბროზი (CF) ავადობისა და სიკვდილობის მნიშვნელოვან მიზეზებს წარმოადგენენ. ვინაიდან ამ დაავადებების განკურნება არ ხდება, ამჟამინდელი თერაპიული სტრატეგიები ფოკუსირდება სიმპტომების კონტროლზე და მიზნად ისახავს დაავადების პროგრესირების შემლუღვას, ანთებითი პროცესების დათრგუნვით და ინფექციების პრევენციით. მიუხედავად იმისა, რომ შემუშავდა განსხვავებული სტრატეგიები, რათა შემცირებულიყო ანთება და გაუმჯობესებულიყო ბაქტერიული და ვირუსული კლირენსი, ჯერ კიდევ არსებობს ახალი ეფექტური თერაპიების საჭიროება.

D ვიტამინი ცნობილია მისი როლის გამო ძვლის ჰომეოსტაზში, კალციუმისა და ფოსფორის მეტაბოლიზმის რეგულირების გზით [1]. ბოლო ათწლეულების მანძილზე ნათელი გახდა, რომ D ვიტამინს ასევე აქვს არაკალცემიური ეფექტები. D ვიტამინის რეცეპტორი (VDR) და D ვიტამინის მარეგულირებელი ფერმენტები ექსპრესირდება მრავალი ტიპის უჯრედში, იმ უჯრედების ჩათვლით, რომლებიც არ არიან ჩართულნი ძვლის ჰომეოსტაზში. ადამიანის გენომის დაახლოებით 3% (200 გენზე

მეტი) რეგულირდება D ვიტამინის მიერ [1-3]. ამ გენების უმრავლესობა ჩართულია არაკალცემიურ ბილიკებში. ეს ეგრეთ წოდებული D ვიტამინის არაკალცემიური ეფექტები მოიცავს ინსულინის წარმოქმნის ზრდას, რენინის სინთეზის შემცირებას და ჩონჩხის კუნთის ძალის ზრდას, მაგრამ ასევე, მრავალი იმუნომოდულაციური ეფექტი, რომლებიც აკონტროლებენ ერთი მხრივ იმუნურ აქტივაციას და მეორე მხრივ, აძლიერებენ ინფექციის საწინააღმდეგო თავდაცვას [2].

D ვიტამინის დეფიციტი ძლიერ გავრცელებულია საერთო პოპულაციაში. ევროპაში, ყველა მოზრდილის 42% მიჩნეულია D ვიტამინის დეფიციტის მქონედ, 25(OH)D-ის დონეებით 20 ნგ/მლ-ზე ქვევით [4]. D ვიტამინის დეფიციტი უფრო ხშირად გვხვდება ფილტვის დაავადებების მქონე პაციენტებში, როგორც COPD, ასთმა, და CF [5-7]. D ვიტამინის შესაძლო იმუნომოდულაციური ეფექტების და D ვიტამინის მძიმე დეფიციტის მქონე პაციენტების სერიოზული ფრაქციის პირობებში ამ დაავადებების დროს, მრავალმა კვლევამ მოახდინა D ვიტამინის დამატების ეფექტი კლინიკურ გამოსავლებზე. ამ მიმოხილვაში, ჩვენ განვიხილავთ რანდომიზირებული პლაცებოთი კონტროლირებადი D ვიტამინით ინტერვენციის კვლევებს, რათა განვსაზღვროთ, ფილტვის რომელი დაავადებების მქონე პაციენტებმა

შეიძლება მიიღონ სარგებელი D ვიტამინის დამატებისგან.

**D ვიტამინის ბიოქიმია**

D ვიტამინის უდიდესი ნაწილი წარმოიქმნება კანიდან, 7 დეჰიდროქოლესტეროლის გარდაქმნით პრე-D ვიტამინად, ულტრაიისფერი სინათლის ზემოქმედების ქვეშ და ახდენს მის იზომერზაციას D ვიტამინად [8]. მისი მიღება შეიძლება მოხდეს საკვების მეშვეობითაც, მაგალითად, თევზის ცხიმების ან პერორალური დანამატების გზით. D ვიტამინი უნდა დაექვემდებაროს ჰიდროქსილაციის პირველ ნაბიჯს ღვიძლში 25 ჰიდროქსილაზას (CYP2R1) მეშვეობით, რათა მოახდინოს 25 ჰიდროქსიD ვიტამინის [25(OH)D] ფორმირება [8]. ცირკულაციაში, 25(OH)D ძირითადად ერწყმის D ვიტამინის შემბოჭველ ცილას, რომელიც ზრდის სტაბილურობას და ხელს უწყობს D ვიტამინის ტრანსპორტირებას, მაგრამ ასევე აქვს იმუნომოდულაციური ფუნქცია [9, 10]. შედეგად, 25(OH)D-მა უნდა გაიაროს მეორე ჰიდროქსილაციის ეტაპი 1α ჰიდროქსილაზას (CYP27B1) მიერ, რათა ჩამოაყალიბოს ბიოლოგიურად აქტიური 1,25 დიჰიდროქსიD ვიტამინი [1,25(OH)2D]. ძირითადად, ამას ადგილი აქვს თირკმელში, მაგრამ უკრედეების სხვა ტიპები, როგორებიცაა ეპითელიუმის უკრედეები და მაკროფაგები, ასევე, ადგილობრივად ახდენენ 25(OH)D-ის გარდაქმნას 1,25(OH)2D-დ [2]. CYP27B1 მჭიდროდ რეგულირდება, მაგრამ მარეგულირებელი ფაქტორები განსხვავდება რენალურ და ექსტრარენალურ CYP27B1-ს შორის. რენალური CYP27B1 ინჰიბირდება 1,25(OH)2D-ით, ფიბრობლასტის ზრდის ფაქტორით [23], კალციუმით, და ფოსფატით და სტიმულირდება პარათიროიდული ჰორმონით. ექსტრარენალური CYP27B1 არ რეაგირებს 1,25(OH)2D-ზე, ამგვარად ჭრის რა ნეგატიური უკუკავშირის მაყუთი. ზოგიერთ ეპითელიური უკრედეების ტიპში, სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორს α და ინტერფერონს ასევე შეუძლია CYP27B1-ის ინდუცირება [11].

1,25(OH)2D-ის შებოჭვა VDR-ის ლიგანდის შემბოჭველ დომეინთან იწვევს VDR-ის ჰეტეროდიმერზაციას, რეტინოიდულ X რეცეპტორთან ერთად (RXR). ამის შემდეგ, VDR-RXR ჰეტეროდიმერი ახდენს ტრანსლოკაციას ბირთვში და ბოჭავს სპეციფიკურ დნმ თანმიმდევრობებს ან D ვიტამინის მიმართ საპასუხო რეაქციის მქონე ელემენტებს სამიზნე გენების პრომოციულ რეგიონში, მიუხედავად იმისა, რომ ზოგჯერ იგი შორსაა ტრანსკრიპციის უბნის დასაწყისიდან. გენის მიხედვით, გენური ტრანსკრიფცია ინდუცირდება ან რეპრესირდება, შესაბამისად, კოაქტივატორების ან კორეპრესორების მოზიდვით. 1,25(OH)2D გავლენას ახდენს არა მხოლოდ სამიზნე გენების ტრანსკრიპციაზე, არამედ ასევე მუშაობს როგორც მისი საკუთარი უარყოფითი რეგულატორი მისი საკუთარი კატაბოლური ფერმენტის 24 ჰიდროქსილაზას (CYP24A1) ინდუცირების გზით, რომელიც ახდენს არა მხოლოდ 1,25(OH)2D-ის კატაბოლიზაციას, არამედ 25(OH)D-ისაც, არააქტიურ

მეტაბოლიტებად [2].

VDR-ის, CYP27B1-ისა და CYP24A1-ის აღმოჩენა სასუნთქი გზების ეპითელიურ უკრედეებსა და ალვეოლულ მაკროფაგებში იყო პირველი მტკიცებულება D ვიტამინის პოტენციალური როლისა სასუნთქი გზებში. Hansdot-tir et al [2] აჩვენებს, რომ ადამიანის რესპირატორულმა ეპითელიუმმა უკრედეებმა შეძლეს აქტიური D ვიტამინის წარმოქმნა და შესთავაზეს D ვიტამინის პოტენციური როლი მასპინძლის თავდაცვაში, რადგან 1,25(OH)2D-მ შეძლო კატელიციდინის, ანტიმიკრობული პეპტიდის ინდუქცია [12]. მოგვიანებით, დადასტურდა, რომ Liu et al-ის [13] და ცოტა ხნის წინ Heulens et al-ის [14] მიხედვით, THP 1 მაკროფაგებში წარმოიქმნება COPD-ის მქონე პაციენტების მაკროფაგებიდან. VDR და ჰიდროქსილაზაციური ფერმენტები ასევე ფართოდაა გავცელებული იმუნურ უკრედეებში, რაც იწვევს ფართო საძიებო არეალს, D ვიტამინის როლის გასარკვევად, იმუნობობასა და დაავადებებში [3, 14].

D ვიტამინის სტატუსი ადამიანებში განისაზღვრება მოციროვლირე 25(OH)D-ის დონეების გაზომვით, ვინაიდან 1,25(OH)2D-ის ნახევრად დაშლის პერიოდი შედარებით ხანმოკლეა, 25(OH)D-სთან შედარებით [15]. მიუხედავად იმისა, რომ ჯერ კიდევ მიმდინარეობს დებატები 25(OH)D-ის ოპტიმალურ დონეებთან დაკავშირებით, კვლევების უმრავლესობა განსაზღვრავს დონეს 20 ნგ/მლ-ზე (50 ნმოლი/ლ), როგორც დეფიციტურს, ვინაიდან ისინი უკავშირდება ქრონიკულ დაავადებებს [5]. ასევე, არსებობს ზღვარი, რომელიც გამოიყენება სამთავრობო გაიდლაინების უმრავლესობაში, D ვიტამინისთვის [16]. 10 ნგ/მლ-ზე (25 ნმოლი/ლ) დაბალი დონე მიიჩნევა, როგორც მძიმე დეფიციტი, ვინაიდან იგი უკავშირდება რაქიტის ან ოსტეომალაციის მომატებულ დონეებს. ასევე მიიჩნევა, რომ პაციენტი, რომელსაც ეს დონეები აქვს, მიდრეკილია ინფექციების და ქრონიკული დაავადებების ჭეშმარიტი რისკისადმი [17]. კვლევის სხვა ჯგუფებმა მოგვახსენეს, რომ შრატის 25(OH)D-ის კონცენტრაცია 30 ნგ/მლ-ის (75 ნმოლი/ლ) ოდენობით ან მეტი, რაც ნანახია ეკვატორის გარშემო მცხოვრებ ადგილობრივ პოპულაციებში, რაც საჭიროა ოპტიმალური ჯანმრთეობისთვის [5, 10].

**D ვიტამინის დამატება, როგორც ფილტვის დაავადებების მკურნალობა**

მყარი, მაგრამ არაპირდაპირი მტკიცებულება D ვიტამინისთვის სისხლის ქრონიკული რესპირატორული დაავადებების შედეგად გამოიწვია რამდენიმე ინტერვენციული კვლევა, რომლებიც იკვლევენ D ვიტამინის დამატების ეფექტს. D ვიტამინი უმეტესად ინიშნება პერორალური დანამატის სახით, მაგრამ ასევე გამოიყენება ინტრამუსკულური ინექციები. პერორალური მიღების მიზნით, შეიძლება გამოყენებულ იქნას ერგოკალციფეროლი (D2 ვიტამინი) ან ქოლეკალციფეროლი (D3 ვიტამინი). მეტა-ანალიზში, Tripkovic et al [42] ვარაუდობენ, რომ D3 ვიტამინის დამატება უფრო ეფექტურია, ვიდრე D2 ვიტამინის, შრატის 25(OH)D-ის

ავტორი	პოპულაცია	D ვიტამინის დოზა	კვლევის ხანგრძლივობა	გამოსავალი
Morcos et al [45]	24 ბავშვი (ასაკი, 1-13 წელი)	1000 სე/დღეში, პლაცებოს გარეშე	8 კვირა	კლინიკური გაუმჯობესება (რენტგენი + ულტრაბგერა); სხეულის მასის მატება
Nursyam et al [46]	67 პაციენტი (ასაკი, 15-59 წელი)	0.25 მგ/დღე 6 კვირის განმავლობაში	12 კვირა	კლინიკური გაუმჯობესება (რენტგენი + ულტრაბგერა); სხეულის მასის მატება
Salahuddin et al [47]	259 პაციენტი (ასაკი >16 წელი)	2 x 600 000 სე კუნთში, 1 თვის შუალედით	12 კვირა	დაჩქარებული კლინიკური და რადიოგრაფიული გამოჯანმრთელება; მასპინძლის მომატებული იმუნური აქტივაცია D ვიტამინის ნაკლებობის მქონე პაციენტებში
Hassanein et al [48]	60 მოზრდილი	1 x 200 000 სე კუნთში	8 კვირა	ნახველის უფრო სწრაფი გარდაქმნა; ტბ ქულის გაუმჯობესება
Martineau et al [20]	146 მოზრდილი	2.5 მგ ჩართვისას და შემდეგ მე-14, 28-ე, და 42-ე დღეს	56 დღე	ნახველის კულტურის გარდაქმნაზე გავლენა არ აქვს საერთო პოპულაციაში; ნახველის უფრო სწრაფი გარდაქმნა TaqI-ის tt ალელების მქონე პაციენტებში
Wejse et al [49]	365 მოზრდილი	100 000 სე ჩართვისას, და მე-5 და მე-8 თვეს	12 თვე	ეფექტი არ აქვს კლინიკურ გამოსავალზე ან სიკვდილობაზე
Tukvadze et al [50]	199 პაციენტი (ასაკი >18 წელი)	50 000 სე 3 x კვირაში, 8 კვირის განმავლობაში, რასაც თან სდევს ყოველ მეორე კვირას, 8 კვირის განმავლობაში	16 კვირა	გაუმჯობესება ნახველის ტბ-ის კლირენსში არაა ნაჩიხი

**ცხრილი 1:** ცხრილი 1 კლინიკური კვლევების მიმოხილვა D ვიტამინის და ტუბერკულოზის შესახებ

დონისებრ ასამაღლებლად. კვლევის შემუშავებისას მხედველობაში უნდა იქნეს მიღებული არა მხოლოდ ვიტამინის ტიპი (D2 ან D3) ან მიღების წესი, არამედ დოზირების სქემა. კვლევების უმეტესობა ავლენს დოზირების რეჟიმების მაღალ ცვალებადობას, დაწყებული ყოველდღიური დაბალი დოზებით დანამატებით დაწყებული მაღალი დოზით დამატებით 2 თვეში ერთხელ. დისკუსია იმის შესახებ, თუ რომელი სტრატეგია უნდა იქნას გამოყენებული (უწყვეტი დანამატი ან პულსის დამატება) ჯერ კიდევ გრძელდება, მაგრამ Martineau და სხვათა [43] მეტანალიზით სისტემური მიმოხილვა აჩვენებს, რომ ყოველდღიური დოზის მიღებისას სარგებლობდა D ვიტამინის დამატებით, მაშინ როცა ასეთი ეფექტი გამოვლინდა უფრო დიდი ბოლუს დოზების მიღებისას. კიდევ უფრო მნიშვნელოვანია სამიზნე 25 (OH) D-ის დონეების შესწავლა D ვიტამინის დამატებით. მედიცინის ინსტიტუტი გვიჩვენებს 20 მლ, როგორც შესაბამის სამიზნეს, მაგრამ სხვები ვარაუდობენ, რომ 30 ნგ/მლ-ზე მეტი დონის მიღწევაა საჭირო. ეს სავარაუდოდ იმოქმედებს დოზაზე, რომელიც გამოიყენება ნებისმიერი შემდგომი კვლევის დიზაინში. მომდევნო ნაწილი ყურადღებას ამახვილებს რანდომიზებულ კონტროლირებად ინტერვენციულ კვლევებზე D ვიტამინის დამატებით ფილტვის დაავადებებში. ჩვენ შევითანეთ მხოლოდ მეტა ანალიზი ან რანდომიზებულის კონტროლირებადი კვლევები (RCTs). PubMed მონაცემთა ბაზაში მოიძებნა კლინიკური კვლევები შემდეგი ტერმინების გამოყენებით: D ვიტამინი, D ვიტამინის დამატება, პნევმონია, ტუბერკულოზი, COPD, ასთმა, და კისტური ფიბროზი. ასევე დასაშვებია სტატიების მითითებები

ასევე იქნა შესწავლილი დამატებითი კვლევებისათვის.

### D ვიტამინი და ტუბერკულოზი

D ვიტამინი ფართოდ იქნა გამოყენებული ტუბერკულოზის სამკურნალოდ პრეანტიბიოტიკურ ეპოქაში. უკვე 1848 წელს ჩატარდა კვლევა კოდის ღვიძლის ზეთის როლზე, რომელიც მდიდარია D ვიტამინით და მისი ზემოქმედება ტუბერკულოზის სამკურნალოდ [44]. 1998 წელს ჩატარდა პირველი თანამედროვე სასამართლო პროცესი ტუბერკულოზით დაავადებულ ბავშვებთან ერთად, სადაც ნათქვამი იყო, რომ კლინიკური გაუმჯობესება უფრო სწრაფად მოხდა ბავშვებში D ვიტამინის მიღებასთან დაკავშირებით რიფამპიციინთან, იზონიზიდთან და სტრეპტომიციინთან (ცხრილი 1) [45]. მოგვიანებით, Nursyam et al [46] დაადასტურა D ვიტამინის სტანდარტული ტუბერკულოზის მედიკამენტში დამატების მომგებიანი ეფექტი ნახველის უფრო სწრაფი გარდაქმნის თვალსაზრისით, პლაცებო ჯგუფთან შედარებით. SUCCINCT კვლევამ [47] აჩვენა, რომ მაღალი დოზის D ვიტამინის დამატება ტუბერკულოზის სანიინალმდევო პრეპარატების თავზე გამოიწვია უფრო სწრაფი რენტგენოლოგიური გაუმჯობესება და წონის მომატება ტბ-ის წამლებთან შედარებით. თუმცა, კვლევამ არ აჩვენა განსხვავება ნახველის ნაცხის კონვერტაციის მაჩვენებლებში ან ტუბერკულოზის ქულებში. ამასთან, აღმოჩნდა, რომ D ვიტამინის დაბალი საბაზისო დონე მნიშვნელოვნად აისახება მკურნალობაზე რეაგირებაზე, რაც ვარაუდობს, რომ D ვიტამინის შეუძლია გაზარდოს მასპინძლის იმუნიტეტი, რომელიც დამოკიდებულია

შრატის საწყის დონეზე [47]. ცოტა ხნის წინ, ევგობტურმა ჯგუფმა ასევე განაცხადა, რომ D ვიტამინის დამატებამ გამოიწვია ნახველის ნაცხის უფრო სწრაფი გარდაქმნა და ტუბერკულოზის ქულა [48]. იმ კვლევებისგან განსხვავებით, რომლებიც აჩვენებენ D ვიტამინის დამატების სასარგებლო ეფექტს, რამდენიმე კვლევამ ვერ შეძლო ამ დასკვნების მხარდაჭერა [20, 49, 50]. Wejse et al [49] არ დაფიქსირებულა D ვიტამინის დადებითი გავლენა ტუბერკულოზის ქულაზე, წონის მატებაზე, ნახველის გარდაქმნაზე, ან სიკვდილიანობაზე. Martin-eau et al [20] ჩატარებულ კვლევაში, D ვიტამინმა არ გააუმჯობესა ნახველის გარდაქმნის დრო მთელ კვლევაში პოპულაცია. თუმცა, ნახველის კონვერტაცია მნიშვნელოვნად გაიზარდა პაციენტებში VDR გენის TaqI პოლიმორფიზმის tt გენოტიპით. Martineau et al [20] კვლევის საწინააღმდეგოდ, Tukvadze et al [50] ვერ დაადასტურეს, რომ tt ალელმა გამოიწვია ნახველის კულტურის უფრო სწრაფი კონვერსია სამკურნალო ვიტამინების სამკურნალოდ, მაგრამ კვლევა მნიშვნელოვნად შეიცვალა. Martineau et al [20] და Wejse et al [49] კვლევების უარყოფითი შედეგების ალტერნატიული ახსნა შეიძლება იყოს ინტერვენციის დაბალი დოზა [47]. 5 კვლევის მეტაანალიზმა [20,45-47, 49] დაადასტურა, რომ მიუხედავად 25 (OH)D-ის დონეების მნიშვნელოვანი ზრდისა, არ ყოფილა D ვიტამინის სარგებლიანი ეფექტი ტუბერკულოზის სამკურნალოდ [51].

საერთო ჯამში, საბოლოო წერტილების (ნახველის გარდაქმნა, წონის მომატება, კლინიკური გაუმჯობესება) და დოზირების რეჟიმების დიდი პეტეროგენურობით, ამჟამად ძნელია იმის დადგენა, არის თუ არა D ვიტამინის

დამატება მომგებიანი, როგორც ტუბერკულოზის სამკურნალო საშუალება. ვინაიდან ტუბერკულოზის საწინააღმდეგო კომბინირებული მკურნალობა ძალიან ეფექტურია არა-წამლისადმი რეზისტენტული ტუბერკულოზის დროს, D ვიტამინის დამატების კლინიკური მომგებიანი ეფექტის მიღწევა ძნელია.

**D ვიტამინი და პნევმონია**

რამდენიმე კვლევამ შეისწავლა D ვიტამინის დამატების გავლენა მწვავე პნევმონიაზე ბავშვებში (ცხრილი 2) [52-55], რაც ჯერ კიდევ ბავშვობის სიკვდილის მნიშვნელოვანი მიზეზია [56]. არცერთმა ამ კვლევამ არ აჩვენა D ვიტამინის სარგებელი ანტიბიოტიკოთერაპიაზე პნევმონიის რეზოლუციაზე [52-54]. ერთმა კვლევამ აჩვენა, რომ ბავშვმა, რომელიც იღებდა D ვიტამინს, როგორც დამატებას თერაპიაზე, შეამცირა მეორე პნევმონიის მეორე ეპიზოდის რისკი მომდევნო 90 დღის განმავლობაში [52] Gupta et al [55] მოგვასხენეს პნევმონიის რეზოლუციის შედარებით მაღალი ალბათობა იმ ჯგუფში, რომელიც იღებს D ვიტამინის დამატებას, მაგრამ არ ყოფილა განსხვავება რაოდენობის პოსპიტალიზაციის დღეებს, გამოჯანმრთელებამდე დროს, ან პნევმონიის ხელახლა განვითარებას შორის. Choudhary et al [53] კვლევაში, დამატებითი გამოსავალი იზომება, მაგრამ მნიშვნელოვანი განსხვავება ვერ გამოვლინდა დროთა განმავლობაში ტაქიპნეა, მკერდში მოჭერის შეგრძნება, ჰიპოქსია, ცხელება, ჭამის უუნარობა და გაღიზიანება ან ლეტალგია. Das et al [57] მიერ ჩატარებულ მეტა-ანალიზში, რომლებიც განიხილავდა Manaseki Holland et al [52] და Choudhary et al [53] კვლევებს, არ გამოვლიდა

ავტორი	პოპულაცია	D ვიტამინის დოზა	კვლევის ხანგრძლივობა	გამოსავალი
Manaseki Holland et al [52]	224 ბავშვი	D3 ვიტამინის 100 000 სე ანტიბიოტიკთან კომბინაციაში	90 დღე	განსხვავება პნევმონიის ალბათობაში არაა; ეპიზოდის განმეორების უფრო დაბალი რისკი 90 დღის განმავლობაში
Choudhary et al [53]	200 ბავშვი	1000 (<1 წელი) - 2000 (>1 წელი) სე/დღეში 5 დღის მანძილზე	5 დღე	განსხვავება პნევმონიის ალბათობაში არაა, ტაქიპნეას, მკერდში მოჭერის შეგრძნების, კვების შეუძლებლობის ალბათობა
Rajshekhhar et al [54]	96 ბავშვი	1000 (<1 წელი) - 2000 (>1 წელი) სე/დღეში 5 დღის მანძილზე	5 დღე	განსხვავება პნევმონიის ალბათობაში არაა, პოსპიტალიზაციის ხანგრძლივობის, პნევმონიის ინდივიდუალური სიმპტომების ალბათობა
Gupta et al [55]	324 ბავშვი	100 000 სე D3 ვიტამინი, ერთი დოზა	6 თვე	მძიმე პნევმონიის ალბათობის უფრო მაღალი შედარებითი ალბათობა იმ ჯგუფში, სადაც D ვიტამინის დამატება ხდებოდა; არ ყოფილა განსხვავება პოსპიტალიზაციის დღეებში, ალბათობის დროში, გამოჯანმრთელების დროში; არ ყოფილა განსხვავებები პნევმონიის ხელახლა განვითარებაში; მსგავსი შედეგებია D ვიტამინის ნაკლებობის მქონე პაციენტებში

ცხრილი 2: კლინიკური კვლევების მიმოხილვა D ვიტამინის და პნევმონიის შესახებ

D ვიტამინის დამატების სასარგებლო ეფექტები. ამჟამად, არ არსებობს მტკიცებულება, რომ D ვიტამინი დადებითად მოქმედებს პნევმონიის ალაგებაზე. ალბათ მიმდინარე ფილტვის VITAL კვლევა, რომელიც იკვლევს D ვიტამინის და/ან ომეგა 3 ცხიმოვანი მჟავების დამატებების ეფექტს მწვავე სასუნთქი გზების მწვავე გამწვავებების, ასთმის კონტროლის, პნევმონიის რისკისა და ფილტვის ფუნქციის შესახებ (ClinicalTrials.gov იდენტიფიკატორი, NCT01 728 571), მოგვანვდის საბოლოო პასუხს.

**D ვიტამინი და ფილტვის ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადება**

ჩვენ ჩავატარეთ ერთ ცენტრიანი რანდომიზებულ პლაცებოთი კონტროლირებადი კვლევა, რომელიდან მიმდინარე COPD-ის მქონე 182 პაციენტში, რომლებსაც გამწვავებების ისტორია ჰქონდათ [58]. პაციენტები დამატებით იღებდნენ 100 000 ს/ე D ვიტამინს ან პლაცებოს ყოველ 4 კვირაში, 1 წლის განმავლობაში (ცხრილი 3). მიუხედავად 25(OH)D-ის დონეების მნიშვნელოვანი ზრდისა D ვიტამინის დამატებით (20–52 ნგ/მლ), მედიანა დროში არ იყო მნიშვნელოვანი

განსხვავება პირველი ან მეორე გამწვავების, წლიური გამწვავების მაჩვენებლის, გადარჩენის, ქრონიკული რესპირატორული დაავადების კითხვარის ქულის, დისპნეას, ფორსირებული ამოსუნთვის მოცულობის 1 წამში (FEV1), ან დალილოლბას შორის, იმ ჯგუფს, რომელიც D ვიტამინის დამატებას იღებდა და პლაცებოს ჯგუფს შორის. D ვიტამინის მიძიმე დეფიციტის მქონე პაციენტების სუბანალიზმა (<10 ნგ/მლ) დასასწყისში გამოავლინა მნიშვნელოვანი დაქვეითება გამწვავებების სიხშირეში პაციენტი წლის მიხედვით (რისკის თანაფარდობა, 0.57; სარწმუნოების ინტერვალი [CI], 0.33–0.98; P = 0.042). ამასთან, მონოციტების ფაგოციტური შესაძლებლობები გაიზარდა დამატების მქონე ჯგუფში, პლაცებოსთან შედარებით, კერძოდ, D ვიტამინის მიძიმე დეფიციტის მქონე ჯგუფში [58].

Martineau et al [59] შექმნეს მულტიცენტრული ViDiCO კვლევის დიზაინი, რათა გაეკვირათ D ვიტამინის დამატების როლი COPD-ის მქონე პაციენტების უფრო დიდ ნაკრებში. მათ წინასწარ განსაზღვრეს D ვიტამინის დეფიციტის მქონე ჯგუფის სუბანალიზი და ჩართეს 1-3 სტადიის COPD-ის მქონე მეტი პაციენტი,

ავტორი	პოპულაცია	D ვიტამინის დოზა	კვლევის ხანგრძლივობა	გამოსავალი
Lehouck et al [58]	182 პაციენტი ზომიერიდან ძალიან მძიმემდე COPD-ით და ბოლო ხანებში გამწვავების	D3 ვიტამინის ან პლაცებოს 100 000 სე ყოველ 4 კვირაში	1 წელი	არ ყოფილა განსხვავებები პირველი და მეორე გამწვავების მედიანურ დროში, გამწვავების წლიურ მაჩვენებლებში, გადარჩენადობაში, CRQ ქულაში, დისპნეაში, FEV1, ან დალილოლბაში საერთო პოპულაციაში; გამწვავებების მაჩვენებლის დაქვეითება პაციენტი/წლის მიხედვით D ვიტამინის მიძიმე დეფიციტის მქონე პაციენტებში; მონოციტების მომატებული ფაგოციტური შესაძლებლობები D ვიტამინის დამატების ჯგუფში
Martineau et al [59]	240 COPD-ის მქონე პაციენტი	D3 ვიტამინის ან პლაცებოს 2-თვიანი 6 დოზა 120 000 სე	1 წელი	საერთო ჯამში ეფექტი არ აქვს პირველი გამწვავების ან წედა სასუნთქი გზების ინფექციის დროზე; მნიშვნელოვნად უფრო დაბალი რისკი ზომიერიდან მძიმემდე გამწვავების D ვიტამინის დეფიციტის მქონე პაციენტებში
Zemdel et al [60]	88 პაციენტი მძიმე და ძალიან მძიმე COPD-ით	100 000 სე/თვე ან პლაცებო	6 თვე	COPD-ის გამწვავებების დაქვეითება; FEV1-ის ზრდა
Sanjari et al [61]	135 პაციენტი ზომიერიდან მძიმემდე COPD-ით და გამწვავებებით	135 პაციენტი ზომიერიდან მძიმემდე COPD-ით და გამწვავებებით 0.25 მკგ/დღეში კალციტრიოლი + 50 000 სე/დღეში D3 ვიტამინი ან პლაცებო	7 დღე	ეფექტი არ აქვს FEV1-ზე ან FVC-ზე
Rafiq et al [62]	240 D ვიტამინის დეფიციტის მქონე COPD-ის მქონე პაციენტი გამწვავების შემდეგ	16 800 IU D3 ვიტამინი ან პლაცებო კვირაში ერთხელ	1 წელი	მიმდინარე კვლევა
Rafiq et al [65]	50 D ვიტამინის დეფიციტის მქონე COPD-ის მქონე პაციენტი	D3 ვიტამინი 1200 სე/დღეში	6 თვე	ზრდა 25(OH)D-ის დონეებში; ეფექტი არ აქვს ფიზიკურ შესრულებაზე ან კუნთის ძალაზე, 6-წუთიანი სიარულის ტესტზე, ხელის მოჭერის ძალაზე, გამწვავების მაჩვენებლებზე
Hornik et al [63]	50 პაციენტი ზომიერიდან მძიმემდე COPD-ით	D3 ვიტამინის ან პლაცებოს 100 000 სე ყოველ 4 კვირაში	1 თვე – 1 წელი	მაქსიმალურ სიმძლავრეში; კვადრიცეპის სიმძლავრის და ამოსუნთქვის მაქსიმალური სიმძლავრის ზრდის ტენდენცია
Bjerk et al [64]	39 პაციენტი მძიმე COPD-ით	2000 სე/დღეში of D3 ვიტამინი ან პლაცებო	6 კვირა	არ აქვს ეფექტი ქვედა კიდურების ფიზიკურ შესრულებაზე (SPPB ან SGRQ ქულა)

აბრევიატურები: COPD, ფილტვის ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადება; CRQ, ქრონიკული რესპირატორული დაავადების კითხვარი; FEV1, ფორსირებული ამოსუნთვის მოცულობა 1 წამში; FVC, ფორსირებული სასიცოცხლო ტევადობა; SGRQ, ნმ. გიორგის რესპირატორული კითხვარი; SPPB, ხანმოკლე ფიზიკური შესრულების ბატარეა

**ცხრილი 3:** კლინიკური კვლევების მიმოხილვა D ვიტამინის და ფილტვის ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადებისთვის

ავტორი	პოპულაცია	D ვიტამინის დოზა	კვლევის ხანგრძლივობა	გამოსავალი
Morcos et al [45]	24 ბავშვი (ასაკი, 1-13 წელი)	1000 სე/დღეში, პლაცებოს გარეშე	8 კვირა	კლინიკური გაუმჯობესება (რენტგენი + ულტრაბგერა); სხეულის მასის მატება
Nursyam et al [46]	67 პაციენტი (ასაკი, 15-59 წელი)	0.25 მგ/დღე 6 კვირის განმავლობაში	12 კვირა	კლინიკური გაუმჯობესება (რენტგენი + ულტრაბგერა); სხეულის მასის მატება
Salahuddin et al [47]	259 პაციენტი (ასაკი >16 წელი)	2 x 600 000 სე კუნთში, 1 თვის შუალედით	12 კვირა	დანქარბული კლინიკური და რადიოგრაფიული გამოჯანმრთელება; მასპინძლის მომატებული იმუნური აქტივაცია D ვიტამინის ნაკლებობის მქონე პაციენტებში
Hassanein et al [48]	60 მოზრდილი	1 x 200 000 სე კუნთში	8 კვირა	ნახველის უფრო სწრაფი გარდაქმნა; ტბ ქულის გაუმჯობესება
Martineau et al [20]	146 მოზრდილი	2.5 მგ ჩართვისას და შემდეგ მე-14, 28-ე, და 42-ე დღეს	56 დღე	ნახველის კულტურის გარდაქმნაზე გავლენა არ აქვს საერთო პოპულაციაში; ნახველის უფრო სწრაფი გარდაქმნა TaqI-ის tt ალელების მქონე პაციენტებში
Wejse et al [49]	365 მოზრდილი	100 000 სე ჩართვისას, და მე-5 და მე-8 თვეს	12 თვე	ეფექტი არ აქვს კლინიკურ გამოსავალზე ან სიკვდილობაზე
Tukvadze et al [50]	199 პაციენტი (ასაკი >18 წელი)	50 000 სე 3 x კვირაში, 8 კვირის განმავლობაში, რასაც თან სდევს ყოველ მეორე კვირას, 8 კვირის განმავლობაში	16 კვირა	გაუმჯობესება ნახველის ტბ-ის კლირენსში არაა ნაჩი

აბრევიატურები: CF, კისტური ფიბროზი; CRP, C-რეაქტიული ცილა; FEV1%, პროგნოზირებული ფორსირებული ამოსუნთქვის მოცულობის პროცენტული მანვენებელი 1 წამში; IgE, იმუნოგლობულინი E; IgG, იმუნოგლობულინი G; IL 8, ინტერლეიკინი 8; სხვებისთვის, იხ. ცხრილი 3

**ცხრილი 4:** კლინიკური კვლევების მიმოხილვა D ვიტამინის და კისტური ფიბროზის კუთხით

GOLD კლასიფიკაციის მიხედვით, Lehouck et al [58] კვლევის შესაბამისად. ჯამში 240 პაციენტი რანდომიზებულ იქნა, რათა მიეღოთ 120 000 ს/ე D ვიტამინის ან პლაცებოს პერორალური დოზები ყოველ 2 თვეში ერთხელ 1 წლის განმავლობაში. Lehouck et al [58] კვლევის მსგავსად, D ვიტამინის დამატებას არ ჰქონია ეფექტი ზედა სასუნთქი გზების პირველი ინფექციის დროს ან საშუალო დრო ზომიერი ან მძიმე გამწვავების დროს, მიუხედავად იმისა, რომ D ვიტამინის მძიმე დეფიციტის მქონე პაციენტებს [შრავტი 25(OH)D-ის დონეები <50 ნმოლი/ლ] ჰქონდათ ზომიერიდან მძიმემდე გამწვავების შემცირებული რისკი. ამასთან, D ვიტამინის დამატება მნიშვნელოვნად ამცირებდა გამწვავებების სიმპტომებს, როგორც ილუსტრირებულია საშუალო სიმძიმის პიკური ქულის დაქვეითებით და გამწვავების შემდეგ გამწვავების ქვედა ქულებით [59]. დაახლოებით იმავე დროს, Zendedel et al [60] აჩვენეს COPD გამწვავებების რაოდენობის შემცირება და FEV1-ის მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება მძიმე და ძალიან მძიმე COPD-ის მქონე პაციენტებში D ვიტამინის დამატებით. იყო თუ არა ეს ეფექტი უფრო ძლიერი, D ვიტამინის დეფიციტის მქონე პაციენტის მიერ მიღებაში უცნობია, რადგან 25 (OH) D-ის დონეები არ გამოიზიდა. უფრო ახლახანს, Sanjari et al [61] დაინტერესდნენ ქოლესტეროლი (D3 ვიტამინი) ან კალციტრიოლი [1,25(OH)2D] ეფექტით ფილტვის

ფუნქციაზე, პლაცებოსთან შედარებით. COPD-ის გამწვავების მქონე პაციენტების მკურნალობა ხდებოდა 7 დღე, მაგრამ D ვიტამინის დამატების ეფექტი არ იყო ნაჩი არც FEV1-ზე და არც ფორსირებულ სასიცოცხლო ტევადობაზე (FVC). ვინაიდან პაციენტების მკურნალობა და დინამიკაში დაკვირვება ხდებოდა მხოლოდ 7 დღე, ინტერვენციის გავლენა სამომავლო გამწვავებებზე ან პოსპიტალიზაციაზე ვერ შეფასდებოდა. კიდევ ერთი მულტიცენტრული ორმაგად ბრმა პლაცებოთი კონტროლირებადი ინტერვენციული კვლევა ამჟამად ახდენს პაციენტების რეკრუტირებას (ClinicalTrials.gov იდენტიფიკატორი, NCT02 122 627). ამ კვლევაში, Rafiq et al [62] შეისწავლიან D ვიტამინის დამატების ეფექტებს გამწვავებებზე D ვიტამინის დეფიციტის და COPD-ის მქონე 240 პაციენტში. Lehouck et al [58] და Martineau et al [59] კვლევებისგან განსხვავებით, რომლებიც თვეში ან 2 თვეში ერთხელ აძლევდნენ 1 დოზას, პაციენტები მიიღებენ D ვიტამინს 16 800 ს/ე დოზით კვირაში ერთხელ, 1 წლის განმავლობაში. მეტიც, გაიზომება D ვიტამინის ეფექტი ფილტვის ფუნქციაზე, იმუნურ რეაქციებზე, და ასევე, ფიზიკურ ფუნქციონირებაზე. ასევე, სამი კვლევა იკვლევდა D ვიტამინის დამატების ეფექტს ფიზიკურ შესრულებაზე COPD-ის მქონე პაციენტებში. Lehouck et al [58] რეტროსპექტულ ანალიზში, Hornikx et al [63] შეისწავლეს D ვიტამინის

ყოველთვიური დამატების ეფექტი COPD-ის მქონე პაციენტების 3 თვიან სარეაბილიტაციო პროგრამაში. D ვიტამინის დამატება იწვევდა მნიშვნელოვან ზრდას ჩასუნთქვის მაქსიმალურ სიმძლავრეში და ჟანგბადის მაქსიმალურ მითვისებას; ასევე, გამოვლინდა კვადრიცეპსის სიძლიერის და მაქსიმალური ამოსუნთქვის სიძლიერის ტენდენცია მნიშვნელობის მიღწევის გარეშე. ფაქტობრივად, ამ მონაცემებმა აჩვენა, რომ D ვიტამინის დამატება რესპირატორული დაავადებების დროს შეიძლება ასევე, მიმართული

იყოს სხვა გამოსავლებისკენ, ვიდრე კლასიკური რესპირატორული გამოსავლება. Bjerk et al [64] ჩაატარეს პილოტური კვლევა, რომელშიც მონაწილეებმა მიიღეს D ვიტამინის ყოველდღიური დოზა (2000 ს/ე) ან პლაცებო 6 კვირის განმავლობაში. მიუხედავად იმისა, რომ იყო მნიშვნელოვანი ზრდა შრატის 25(OH)D-ის დონეებში, გაუმჯობესება არ იქნა ნანახი ხანმოკლე ფიზიკური შესრულების ბატარეაში ან წმ. გიორგის რესპირაციული კითხვარის ქულებში [64]. Rafiq et al [65] კიდევ

ავტორი	პოპულაცია	D ვიტამინის დოზა	კვლევის ხანგრძლივობა	გამოსავალი
Worth et al [81]	14 მოზრდილი	1000 სე/დღეში D ვიტამინი, 1 გრ/დღეში კალციუმი, და 7.5 მგ/კგ სხეულის მასაზე ეთან-1-ჰიდროქსი-1,1-დიფოსფონატი	6 თვე	ძვლის მომატებული სიმკვრივე
Majak et al [77]	44 ბავშვი (6-12 წელი)	20 მგ პრედნიზონი; 20 მგ პრედნიზონი და 0.025 მგ D3 ვიტამინი; პლაცებო	1 წელი	სტეროიდისა და ალერგენის ექსტრაქტის კლინიკური და იმუნოლოგიური ეფექტების დათრგუნვის პრევენცია D ვიტამინის მიერ
Urashima et al [85]	წინასასკოლო ასაკის ბავშვები (6-15 წელი)	D3 ვიტამინი 1200 სე/დღეში	4 თვე	ასთმის შეტევების რაოდენობის დაქვეითება
Majak et al [86]	48 ბავშვი (5-18 წელი)	ბუდესონიდი 800 მგ/დღე + D3 ვიტამინი 500 სე/დღეში ან ბუდესონიდი 800 მგ/დღე + პლაცებო	6 თვე	მნიშვნელოვნად მცირე რაოდენობით ბავშვებს განუვითარდათ ასთმის შეტევა; მნიშვნელოვნად მცირე რაოდენობით ბავშვები 25(OH)D-ის დონეების დაქვეითებით; კორელაცია 25(OH)D-სა და ATAQ ქულას შორის; ATAQ ქულის და FEV1-ის გაუმჯობესება ორივე საკვლევე ჯგუფში; არ აღინიშნება 25(OH)D-ის დონეების ზრდა
Yadav et al [76]	100 ბავშვი (3-14 წელი)	D3 ვიტამინი 60 000 სე/თვე	6 თვე	ასთმის უფრო სწრაფი კონტროლი; სტეროიდების საჭიროების შემცირება; PEFr-ის ზრდა; გამწვავებების რიცხვის დაქვეითება
Lewis et al [83]	Lewis et al [83] 30 ბავშვი (ასაკი, 6-17 წელი)	D3 ვიტამინი 1000 სე/დღეში	1 წელი	არ აქვს ეფექტი ACT ქულაზე ან FEV1-ზე; დადებითი კორელაცია 25(OH)D-ის დონეებსა და ACT ქულას შორის; უკუკავშირი 25(OH)D-ის დონეებსა და BMI-ს შორის; პაციენტების 50%-ს მაინც ჰქონდათ D ვიტამინის დეფიციტი მკურნალობის შემდეგ
Baris et al [75]	50 ბავშვი	SCIT 650 სე/დღეში D3 ვიტამინთან ერთად, მხოლოდ SCIT, და მხოლოდ ფარმაკოთერაპია	1 წელი	საინჰალაციო კორტიკოსტეროიდების შეწყვეტის უფრო მაღალი მანევრებული ალერგენის იმუნოთერაპია + D ვიტამინი
Castro et al [80]	408 მოზრდილი	1 x D3 ვიტამინის 100 000 სე, რასაც თან სდევს 4000 სე/დღეში ან პლაცებო	28 კვირა	არ მცირდება გამწვავებების მაჩვენებელი; არ მცირდება მკურნალობის ნარუმატელობის მაჩვენებელი
Martineau et al [79]	250 მოზრდილი	250 მოზრდილი 3 მგ D3 ვიტამინის ან პლაცებოს 6 პერორალური დოზა ყოველ 2 თვეში	1 წელი	არ აქვს ეფექტი გამწვავების დროზე; არ აქვს ეფექტი პირველი URTI-ის დროზე
Tachimoto et al [84]	96 სასკოლო ასაკის ბავშვი	D3 ვიტამინი 800 სე/დღეში ან პლაცებო 2 თვის მანძილზე	6 თვე	ასთმის კონტროლის გაუმჯობესება; პაციენტების მნიშვნელოვნად მცირე პროპორაცია, რომლებსაც პიკური ამოსუნთქვის ნაკადის სინქარე პროგნოზირებულზე <80% აქვთ, დამატების მქონე ჯგუფში

Jensen et al [87]	წინასასკოლო ასაკის ბავშვები (ასაკი, 1-5 წელი)	1 x D3 ვიტამინის ან პლაცებოს 100 000 სე, რასაც თან ახლავს D3 ვიტამინი 400 სე/დღეში 6 თვის მანძილზე	6 თვე	იმ ბავშვების გამრძილი რიცხვი, რომლებმაც მიაღწიეს D ვიტამინის საკმარის დონეს; გადასარჩენი პერთორალური კორტიკოსტეროიდების შემცირების ტენდენცია
Ali et al [89]	115 მოზრდილი	ალფაკალციდოლი 1 მკგ/დღეში 4 თვე ან ნორმალური ასთმის სანიწალმდევო პრეპარატი	4 თვე	FEV1-ისა და FVC-ის მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება; ასთმის სიმძიმის დონის გაუმჯობესება; არ ყოფილა განსხვავებები საკმარისი D ვიტამინის მქონე და D ვიტამინის დეფიციტის მქონე პაციენტებს შორის გაუმჯობესებაში
Boonpiyathad et al [88]	87 მოზრდილი	D2 ვიტამინი 20 000 სე ყოველ 2 დღეში 3 თვე	3 თვე	D ვიტამინის დეფიციტი უფრო გავრცელებულია ასთმის მქონე პაციენტებში; D ვიტამინის დამატება აუმჯობესებდა ასთმის კონტროლს არაკონტროლირებადი ასთმის მქონე პაციენტებში
Kerley et al [91]	44 ბავშვი	D3 ვიტამინი 2000 სე/დღეში	15 კვირა	შემცირდა სკოლაში ასთმის გამოგაცდენილი დღეების რაოდენობა
Chawes et al [92]	623 ორსული ქალი და მათი ბავშვები	D3 ვიტამინი 2400 სე/დღეში ან პლაცებო + 400 სე, ორსულობის დროს მოვლისთვის	ორსულობის 24-ე კვირიდან მშობიარობიდან 1 კვირის ჩათვლით, ბავშვზე დინამიკაში დაკვირვება ხდებოდა 3 წლის მანძილზე	შემცირდა სკოლაში ასთმის გამოგაცდენილი დღეების რაოდენობა
Litonjua et al [93]	881 ორსული ქალი, 806 ბავშვი	D3 ვიტამინი 4000 სე/დღეში ან პლაცებო + 400 სე, ორსულობის დროს მოვლისთვის	ორსულობის მანძილზე, ბავშვზე დინამიკაში დაკვირვება ხდებოდა 3 წლის მანძილზე	ხიზინისა და ასთმის უმნიშვნელოდ დაბალი ინციდენტობა (6.1%) 3 წლის ასაკის ბავშვებში

აბრევიატურები: ACT, ასთმის კონტროლის ტესტი; ATAQ, ასთმის თერაპიის შეფასების კითხვარი; BMI, სხეულის მასის ინდექსი; PEFR, ამოსუნთქვის პიკური ნაკადის სინქტრე; SCIT, კანქვეშა იმუნოთერაპია; URTI, ზედა სასუნთქი გზების ინფექცია; სხვები, იხ. ცხრილი 3

**ცხრილი 5:** კლინიკური კვლევების მიმოხილვა D ვიტამინის და ასთმის

ერთი საპილოტე კვლევა არ გვაჩვენებს დადებით ეფექტს 50 COPD-ის მქონე პაციენტების ფიზიკურ შესრულებაზე. თუმცა, საჭიროა უფრო დიდი ზომის რანდომიზებულ პლაცებოთი კონტროლირებადი კვლევა უფრო ხანგრძლივი პერიოდის მანძილზე, კარგად გამყარებული დასკვნის გამოსათანად. ამჟამად, მტკიცებულება გვამცნობს, რომ D ვიტამინის დეფიციტის მქონე პაციენტები სარგებელს იღებენ D ვიტამინის დამატებით, რათა შეამცირონ გამწვავებების სიხშირე. Rafiq et al [62] კვლევა და შემდგომი მეტა-ანალიზი ბოლოსდაბოლოს გაუმკლავდება პრობლემას, D ვიტამინის დამატება COPD-ის მქონე დეფიციტურ პაციენტებში რეკომენდებული იქნება კლინიკურ გარემოში თუ არა, გამწვავებების შემცირებისა და ფიზიკური ფუნქციონირების გაუმჯობესებისთვის.

**D ვიტამინი და კისტური ფიბროზი**

CF-ის მქონე პაციენტებში D ვიტამინის დამატების შესახებ კვლევების უმრავლესობა ფოკუსირდება 25(OH)D-ის ზრდად დონეებზე, კალციუმის ბალანსსა და ძვლის ჯანმრთელობაზე. ეს კვლევები აჩვენებს, რომ დანამატების მიუხედავად, მაინც რთულია 25(OH) D-ის დონეების ზრდა ამ პოპულაციაში [66-68] და დოზირების უფრო მაღალი სქემა საჭირო, 25(OH) D-ის დონეების გასაზრდელად (ცხრილი 4) [69-72]. ორი კვლევა, მათგან ერთი მოზრდილებში [69] და ერთიც ბავშვებში [70], ადარებდა ერგოკალციფეროლის (D2 ვიტამინი) და ქოლეკალციფეროლის (D3 ვიტამინი) ეფექტებს 25(OH)D-ის დონეებზე. ორივე მკურნალობამ გამოიწვია 25(OH)D-ის დონეების მნიშვნელოვანი ზრდა საერთო საკმარის დონეებამდე, Khazai et al [69] კვლევაში, მაშინ, როცა D ვიტამინის დონეების გადაჭარბება 30 ნგ/მლ-მდე მიღწეულ

იქნა პაციენტების 66%-ში Simoneau et al [70] კვლევაში. მიუხედავად იმისა, რომ Simoneau et al [70] კვლევაში D2 ან D3 ვიტამინი მკურნალობის უპირატესობა არ იქნა ნაპოვნი, 70 D3 ვიტამინის უპირატესობა აღმოჩნდა Khazai et al [69] კვლევაში. რამდენიმე კვლევა ასევე აკვირდებოდა D ვიტამინის ეფექტებს ფილტვის ფუნქციაზე ანთების მარკერებს CF-ის დროს. Grossman et al [71] კვლევაში, პაციენტი CF-ით, რომელთა პოსპიტალიზაციაც ხდებოდა გამწვავების გამო, იღებდნენ ერთ დოზას 250 000 ს/ე-ს ოდენობით, რომელიც ზრდიდა პოსპიტალიზაციისგან თავისუფალი დღეების რაოდენობას 6 თვემდე პერიოდში. ამასთან, დამატების დადებითი ტენდენცია ნანახი იყო ფილტვის ფუნქციის აღდგენის, 1 წლიანი გადარჩენადობისა, და შემცირებული რაოდენობის შინ ინტრავენური ანტიბიოტიკით თერაპია დღეების კუთხით. ისინი, ასევე, გვამცნობენ სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორის  $\alpha$  დონეების მნიშვნელოვანი დაქვეითების შესახებ მე-12 კვირაზე [73]. ამასთან, Simoneau et al [70] შეისწავლეს D ვიტამინის დამატების ეფექტი სხეულის მასის ინდექსზე, FEV1, და იმუნოგლობულინების G და E და C რეაქტიული ცილის დონეებზე, მაგრამ ვერ მოახერხეს ინტერვენციის რაიმე ეფექტის დემონსტრირება, სავარაუდოდ კვლევის მცირე ხანგრძლივობის გამო. ბოლოდროინდელმა კვლევამ შეადარა D2 და D3 ვიტამინის დამატების ეფექტურობა 25(OH)D-ის დონეების მატებაში, ასევე, მისი ეფექტი რესპირატორულ ჯანმრთელობაზე, CF-ის მქონე პაციენტებში. მაღალი დოზით დამატება საჭირო იყო 25(OH)D-ის დონეების მოსამატებლად. ამასთან, როდესაც ხდებოდა D2 და D3 ვიტამინის დამატების მიმღები ჯგუფის კომბინაცია, პლაზმის ინტერლეიკინი 8 კონცენტრაცია ქვეითდებოდა. D3 ვიტამინის დამატება ასევე აუმჯობესებდა FVC-ს, და დადებითი კორელაცია ნანახი იყო 25(OH)D-ის დონეებსა და სიცოცხლის ხარისხს შორის, რაც გაზომილი იყო კისტური ფიბროზის გადახედილი კითხვარით, ასევე, ცვლილებები FEV1-სა და FVC-ს შორის [72]. ამგვარად, საჭიროა CF-ის მქონე პაციენტების დიდი მასშტაბების RCT-ები, რათა ინახოს, რამდენად მაღალი დოზით დამატებამ შეიძლება მოახდინოს 25(OH)D-ის დონეების ნორმალიზება, უკეთეს რესპირატორულ ჯანმრთელობასთან მიმართებაში.

### D ვიტამინი და ასთმა

ასთმის დროს, რამდენიმე კარგად ჩატარებული კვლევა შემომნდა D ვიტამინის ეფექტის დამატებაზე, ასთმის კონტროლის კუთხით. 2015 წელს, Luo et al [74] გამოაქვეყნეს 7 კვლევის მეტა-ანალიზი, მათგან 3 ჩატარებული იყო ბავშვებში [75-77] და 4 მოზრდილებში [78-81] (ცხრილი 5). მეტა-ანალიზმა ვერ აჩვენა D ვიტამინის დამატების სასარგებლო ეფექტი ასთმის გამწვავების პრევენციაზე, ამოსუნთქული ამოტის ოქსიდის ფრაქციულ დონეებზე, FEV1%-ზე, ან ასთმის სიმპტომებზე [74].

RCT-ების უფრო ახალი მეტა-ანალიზი, ასთმის დროს

D ვიტამინის დამატების შესახებ [82], მოიცავდა 9 კლინიკურ კვლევას, რომელთაგანაც 7 ჩატარდა 435 ბავშვში [76, 77, 83-87] და 2 - 658 მოზრდილში [79, 80], ყველა კვლევა, რომლის დინამიკაში დაკვირვების პერიოდი 12 კვირაზე ნაკლები იყო, რომლებშიც არ იყო სხვა გამოსავლები ძვლის ჯანმრთელობის მიღმა, ან კვლევები, რომლებიც არ იყო პლაცებოთი კონტროლირებადი, გამოირიცხა, რამაც გამოიწვია იმ 3 კვლევის გამორიცხვა, რომლებიც გამოყენებულ იქნა Luo et al-ის მეტა-ანალიზში [75, 78, 81]. მიუხედავად იმისა, რომ ამ მეტა-ანალიზში გამოყენებული ყველა კვლევა იყენებდა ქოლეკალციფეროლის დამატებას, მაინც მაღალი ჰეტეროგენულობა იყო გამოყენებულ დოზირებებსა (500-1200 სე/დღეში) და დოზირების სქემებს შორის (დღეში ერთხელ - ყოველ 2 თვეში ერთხელ). D ვიტამინის დამატება მნიშვნელოვნად ამცირებდა ასთმა გამწვავებების სიხშირეებს, რომელთა მკურნალობაც ხდებოდა სისტემური კორტიკოსტეროიდებით (შანსების ტანაფარდობა [OR], 0.63; 95% CI, 0.45-0.88) [79, 80, 82, 87] და მიდრეკილი იყო პირველი გამწვავების დროის გაზრდისკენ (P = 0.052) [79, 80, 82]. ამასთან, D ვიტამინი მნიშვნელოვნად ამცირებდა პაციენტის რისკს, გამწვავების გამო გადაუდებელი ვიზიტის ან პოსპიტალიზაციის მინიმუმ 1 რისკის კუთხით (OR, 0.39; 95% CI, 0.19-0.78) [77, 79, 80, 82, 84, 87]. ეს ეფექტი ძირითადად უკავშირდება კვლევებს, რომლებიც ტარდება მოზრდილებში. ამგვარად, ამ შედეგების გენერალიზაცია ბავშვებში სიფრთხილით უნდა მოხდეს [82]. მეტა-ანალიზს არ შეუძლია D ვიტამინის დამატების სასარგებლო ეფექტის იდენტიფიცირება FEV1-ზე ან ასთმის კონტროლის ტესტის ქულებზე [82]. რა თქმა უნდა, 2 უახლესმა ინტერვენციულმა კვლევამ მოახდინა დადებითი ეფექტის დემონსტრირება ასთმის კონტროლსა და ფილტვის ფუნქციაზე [88, 89]. D ვიტამინის დამატების სასარგებლო ეფექტი ასთმის გამწვავებებში ნანახი იყო ინდივიდუალური პაციენტების მონაცემების მეტა-ანალიზში. ასთმის გამწვავებების სიხშირე, რომლებიც საჭიროებენ კორტიკოსტეროიდებს, მნიშვნელოვნად შემცირდა D ვიტამინის დამატებით (დარეგულირებული ინციდენტობის თანაფარდობა , 0.74; 95% CI, 0.56-0.97; P = 0.03) [79, 80, 84-87, 90, 91]. ასევე ჩატარდა რამდენიმე კვლევა, რათა გამოეკვლიათ, ახდენდა თუ არა D ვიტამინის დამატება ორსულობის მანძილზე ასთმის შემცირებას შთამომავლობაში [92, 93]. თუმცა, ამ 2 RCTs-ში, D ვიტამინის დამატებას არ ჰქონია სასარგებლო ეფექტი ხიხინზე, მიუხედავად იმისა, რომ ორივე კვლევა შეიძლება არასაკმარისი სიმძლავრის იყო [92-94]. საერთო ჯამში, შეგროვებული მტკიცებულებები მიუთითებს D ვიტამინის დადებითი ეფექტების შესახებ მძიმე გამწვავებების რისკთან მიმართებაში, სანყისი დონეების მიუხედავად. D ვიტამინის დამატება ორსული ქალისთვის მათი შთამომავლობაში ხიხინების შესამცირებლად ვერ გამოვლინდა.

**ფილტვის სხვა დაავადებები**

Martineau et al [43] ბოლოდროინდელმა ანალიზმა გამოკვლია D ვიტამინის დამატების ეფექტები მწვავე (ზედა და ქვედა) რესპირაციული ტრაქტის ინფექციების დროს. კვლევა უნიკალური იყო, რადგან მან შეაფასა 15,000-ზე მეტი ადამიანის ინდივიდუალური პაციენტის მონაცემები. მან აჩვენა, რომ დანამატი ეფექტურია ზოგადი პოპულაციის რესპირატორული მოვლენების შესამცირებლად (დარეგულირებული OR, 0.88; 95% CI, 0.81-0.96), განსაკუთრებით ყოველდღიური დოზებით მიღებისას (დარეგულირებული OR, 0.81; CI, 0.72-0.91) დეფიცირებული ადამიანებში (დარეგულირებული OR, 0.30; CI, 0.17-0.53) [43].

**დასკვნები**

მიუხედავად იმისა, რომ მრავალმა კვლევამ აჩვენა D ვიტამინის იმუნომოდულაციური და ანტიბაქტერიული ეფექტები ინ-ვიტრო და ინ-ვივო ცხოველთა მოდელებში [13, 14, 95-97], შეუსაბამობა მაინც რჩება კლინიკური ასოციაციისა და ინტერვენციული კვლევების შეფასებისას.

ყველაზე მნიშვნელოვანი ფაქტორი in vivo-ს უარყოფითი დასკვნების ასახსნელად არის კლინიკური კვლევის არასათანადო დიზაინი. კვლევების უმეტესობა ტარდება შედარებით მცირე ზომის ნიმუშში, პეტეროგენულ პოპულაციაში და D ვიტამინის დეფიციტის ქვეკვლევაზე ფოკუსირების გარეშე. მეტიც, ინტერვენცი კვლევები ჯერჯერობით ძალიან პეტეროგენულია დოზის, დოზის რეჟიმისა და მიღების მარშრუტის თვალსაზრისით. ინდივიდუალური პაციენტის მონაცემების დიდი მეტა ანალიზის საფუძველზე, შეიძლება ითქვას, რომ D ვიტამინის დეფიცირებული ქვეკვლევის დღიური დოზა ალბათ ყველაზე ეფექტური თერაპიული მიდგომაა. რამდენიმე ფილტვის დაავადება აშკარად სარგებლობს D ვიტამინის დამატებით. ზრდასრულთა ასთმისა და D ვიტამინის დეფიციტის და COPD-ის მქონე პაციენტებში, მტკიცებულება არის მყარი და შეიძლება გადავიდეს კლინიკურ რეკომენდაციებში ან მითითებებში, ხოლო სხვა დაავადების კვლევებში, როგორცაა CF, პნევმონია და ტუბერკულოზი, უფრო და უფრო დიდი კვლევებია გამართლებული. მომავალმა კვლევებმა უნდა განსაზღვროს, შეუძლია თუ არა D ვიტამინის მიღებას ინპალაციის გზით ჰქონდეს უფრო ძლიერი ეფექტი.

**ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში**  
 POLISH ARCHIVES OF INTERNAL MEDICINE 2017;  
 127 (11)

**აღმოჩენილია ერთ-ერთი ყველაზე საშიში ტიპის ძუძუს კიბოს გამომწვევი გენი**

ავსტრალიელმა მკვლევრებმა აღმოაჩინეს გენი, რომელიც პასუხისმგებელია განსაკუთრებით აგრესიული ტიპის ჰორმონ-მგრძობიარე ძუძუს კიბოზე, რომელსაც გადარჩენის ტრაგიკულად დაბალი მაჩვენებელი აქვს.

„იმედი გვაქვს, ეს აღმოჩენა დრამატულად გააუმჯობესებს იმ მწირ შედეგებს, რაც ამჟამად ასეთ პაციენტებს აქვთ“, — ამბობს ჰარი პერკინსის სამედიცინო კვლევების ინსტიტუტის ეპიგენეტიკოსი პილარ ბლანკაფორტი.

ძნელია შეაფასო, რამდენად განსხვავდება სიმსივნეები ერთმანეთისგან. „ძუძუს კიბოს“ სახელის ქვეშაც კი, რამდენიმე სხვადასხვა ტიპის კიბოა გაერთიანებული, მაგალითად, ჰორმონის რეცეპტორების მიმართ მგრძობიარე, HER2 დადებითი, ანდაც ჰორმონის მიმართ არამგრძობიარე ძუძუს კიბო; ამ ჯგუფებს შიგნით კიდევ უფრო მეტი ტიპის კიბოა გაერთიანებული, რომლებიც პრეპარატებზე ერთმანეთისგან განსხვავებულად რეაგირებენ.

ჰორმონების მიმართ მგრძობიარე ძუძუს კიბოები ისეთ ჰორმონთა საპასუხოდ იზრდება, როგორებიც არის ესტროგენი და პროგესტერონი; არსებობს მათი სამკურნალო რამდენიმე საშუალება, მაგალითად, ჰორმონული თერაპია. ამ ტიპის ძუძუს კიბოს ძირითადად უკეთესი შედეგები აქვს, ვიდრე ჰორმონების მიმართ არამგრძობიარე სიმსივნებს.

„თუმცა, პაციენტთა მცირე ნაწილს უვითარდება ძალიან აგრესიული კიბო, რომელიც ძუძუს კიბოებს შორის ყველაზე უარესი შედეგებით სრულდება და ქალების ნახევარი ამ დაავადებით იღუპება“, — ამბობს ბლანკაფორტი.

მისივე განცხადებით, ამ კიბოების კვლევისას, მათ აღმოაჩინეს, რომ ისინი უფრო დიდი, უფრო ხშირად ლიმფურ კვანძებში ვრცელდება და მაღალი აქვს სიკვდილიანობის მაჩვენებელი. ამის შემდეგ, საჭირო იყო მათი იდენტიფიცირება.

ჯგუფი ფიქრობს, რომ IntClust2-ის ასეთი ეფექტიანობის ერთ-ერთი მიზეზი ER+ კიბოს მკურნალობაა. ჰორმონული მკურნალობის მოქმედების პრინციპია კიბოსთვის იმ ჰორმონების მინოდების შეწყვეტა, რომლებიც მას ზრდისთვის ესაჭიროება, მაგრამ AAMDC გენის დამატებითმა ასლებმა კიბო შეიძლება ამისგან გადაარჩინოს.

„AAMDC-ს შეუძლია, კიბოს უჯრედები სიკვდილისგან დაიცვას და მათი ზრდაც შეინარჩუნოს მაშინ, როდესაც კიბოს საკვები ნივთიერებებით მწირ გარემოს უქმნიან და ის ესტროგენით შიმშილს განიცდის, რამაც ჰორმონისადმი მგრძობიარე კიბოების უმეტესობა აუცილებლად უნდა მოკლას“, — განმარტავს ბლანკაფორტი.

მისივე განცხადებით, გამომდინარე აქედან, მათ მიაჩნიათ, რომ AAMDC კიბოსათვის ხელშემწყობი ფუნქციას ასრულებს და „გადარჩენის ხელსაწყო“ სახით მოქმედებს, რისი წყალობითაც, სიმსივნეები ამ გარემოს ეგუებიან და მეტაბოლური სტრესის გარემოშიც განაგრძობდნენ ძუძუს კიბოს უჯრედების

ზრდა-გამრავლებას.

საინტერესოა, რომ AAMDC-ის ასეთი ამპლიფიკაცია ასევე დაფიქსირებულია საშვილოსნოს, პროსტატისა და ფილტვის კიბოებში; შესაბამისად, ჯგუფის მიერ მიღებული შედეგები შეიძლება სხვა ტიპის კიბოების მიმართაც რელევანტური იყოს.

„მნიშვნელოვანია, რომ ამ კიბოების პოვნა ახლა უკვე შეგვიძლია სიმსივნის უჯრედებში AAMDC-ის დონის მომატების შემჩნევით. უმნიშვნელოვანესი აღმოჩენაა“, — აღნიშნავს ავსტრალიის ჰარი პერკინსის სამედიცინო კვლევების ინსტიტუტის ეპიგენეტიკოსი პილარ ბლანკაფორტი.

### არამწველებში ფილტვის კიბოს წყარო

ფილტვის კიბოთი დაავადებულ ადამიანთა უმეტესობას მწველის ისტორია აქვს. თუმცა, შემთხვევათა დაახლოებით მეოთხედი მოდის პაციენტებზე, რომლებსაც სიცოცხლეში არასოდეს მოუწვიათ.

არამწველებზე, უფრო ზუსტად კი არასოდეს მწველ ადამიანებზე ჩატარებულმა ახალმა, დიდმა კვლევამ გამოავლინა ფილტვის კიბოს სამი უნიკალური ქვეტიპი, რომელიც როგორც ჩანს, გარემოსგან რაიმე აშკარა გამომწვევი მიზეზის გარეშე წარმოიქმნება, მაგალითად, მონევის, ასბესტის ან ჰაერის დაბინძურების გარეშე.

„დავადგინეთ, რომ არასოდეს მწველებში არსებობს ფილტვის კიბოს სხვადასხვა ქვეტიპები, რომლებსაც განსხვავებული მოლეკულური თვისებები და ევოლუციური პროცესები აქვთ“, — განმარტავს აშშ-ის ჯანდაცვის ეროვნული ინსტიტუტის ეპიდემიოლოგი მარია ტერესა ლანდი.

მისი განცხადებით, ამ ქვეტიპებზე დაყრდნობით, მომავალში შეიძლება გვქონდეს სხვადასხვა სახის სამკურნალო საშუალებები.

დღეისათვის, მონევა ფილტვის კიბოს მსოფლიო მასშტაბის ეპიდემიას იწვევს — წელიწადში ორი მილიონი დიაგნოზი დაისმის, მაგრამ ჯერ კიდევ უცნობია, როგორ ჩნდება ეს დაავადება იმ ადამიანებში, ვინც არასოდეს ყოფილან მწველები.

ახალმა კვლევამ ამ საკითხს გარკვეული ნათელი მოჰფინა

როდესაც მეცნიერებმა სიმსივნის გაყინული ქსოვილების გენომა სეკვენირება მოახდინეს, 232 არასოდეს მწველის ნიმუშის, რომლებსაც არაპატარა უჯრედული ფილტვის კიბოს (NSCLC) დიაგნოზი ჰქონდათ (ფილტვის კიბოს ორი მთავარი ტიპიდან უფრო გავრცელებული), შენიშნეს რამდენიმე მუტაცია, რომლებიც ფილტვის ნორმალურ ქსოვილებში არ ჩანდა.

იმ 62 არასოდეს მწველშიც კი, რომლებსაც სხვისი კვამლის სუნთქვა უწევდათ, სიმსივნის ქსოვილში სხვა არასოდეს მწველთა მსგავსი ხელნერები გამოჩნდა. ეს კი იმაზე მიუთითებს, რომ დაავადება შიდა, სხეულში მიმდინარე ცვლილებათა პროდუქტია და არა გარემოს სტრეს-ფაქტორების; თუმცა, უნდა აღნიშვნის,

რომ საკვლევ ნიმუშთა ზომა შედარებით მცირე იყო.

„საჭიროა უფრო დიდი ზომის ნიმუში დეტალური ინფორმაციით კვამლის სუნთქვის შესახებ, რათა რეალურად შევისწავლოთ სხვების თამბაქოს კვამლის გავლენა ფილტვის კიბოზე არასოდეს მწველებში“, — ამბობს ლანდი.

კვლევაში მინანილვე პაციენტები ძირითადად ევროპული წარმომავლობის იყვნენ, რაც იმას ნიშნავს, რომ მონანილეთა გამრავალფეროვნებისთვის საჭიროა კვლევების გაგრძელება.

ასე თუ ისე, ავტორებმა ამ კოჰორტაში ფილტვის კიბოს სამი ახალი კოჰორტა გამოავლინეს.

ყველაზე გავრცელებულ ქვეტიპს მათ „პიანო“ უწოდეს, რადგან მას ყველაზე მცირე გენომური მუტაციები აღენიშნებოდა. ფილტვის კიბოს ეს ქვეტიპი დაკავშირებულია წინაპარ უჯრედებზე, რომელთა დახმარებითაც ფილტვებში ახალი უჯრედები წარმოიქმნება. ამ ტიპის კიბო ნელა იზრდება, რაც იმას ნიშნავს, რომ მისი დაფიქსირება განვითარებამდე ათი წლით ადრეც არის შესაძლებელი.

მეორე ქვეტიპი ადვილად დასაფიქსირებელი არ არის და ნამდვილად ნელა იზრდება. მას „მეცო-ფორტე“ უწოდეს, რადგან მისი გენომური მუტაციები ოდნავ „მაღალი და ძლიერია“. ამ ტიპის ფილტვის კიბო როგორც ჩანს დაკავშირებულია ზრდის ფაქტორის რეცეპტორ გენში, სახელად EGFR-ში მიმდინარე მუტაციებთან.

არამწველთა ფილტვის კიბოს მესამე ქვეტიპს „ფორტე“ უწოდეს. გამოირჩევა სრული გენომის მუტაციებით, რაც მწველთა ფილტვის კიბოშიც გვხვდება.

მიუხედავად ამისა, მისი გენომური ხელნერა ძლიერ არ ემთხვევა თამბაქოს მწველებისას, მაშინაც კი, როდესაც პაციენტს მეორეული მწველის ისტორია აქვს.

იმის გაგება, როგორ ჩნდება ფილტვის ბუნებრივი კიბოები და როგორ განსხვავდება ისინი მწველით გამოწვეული კიბოებისგან, გადამწყვეტია, თუკი მათი სათანადო მკურნალობა გვსურს. მეცნიერები უკვე ტესტავენ სამკურნალო საშუალებებს, რომლებიც EGFR გენში მიმდინარე მუტაციებს იღებენ მიზანში და ერთ მშვენიერ დღესაც, მან შეიძლება დიდი ეფექტიანობა დაამტკიცოს „მეცო-ფორტეს“ ქვეტიპის ფილტვის კიბოთი დაავადებულებში.

მეორე მხრივ, ცოტა უფრო ძნელი სამკურნალო უნდა იყოს „პიანოს“ ქვეტიპი, რადგან მის გენეტიკურ მუტაციებს მრავალი წარმმართველი აქვს, რაც წამლებს მათ მიზანში ამოღებას ურთულებს.

მიუხედავად ამისა, ავტორები შენიშნავენ, რომ თუკი მივანებთ ფარმაცევტულ საშუალებას, რომელიც ფილტვის წინაპარ უჯრედთა სიგნალებს მოშლის, მან შეიძლება პიანოს ტიპის სიმსივნის ზრდაც შეაჩეროს. ავტორები იმედოვნებენ, რომ მათი კვლევა გაგრძელდება და მომავალში ფილტვის კიბოს პრეპარატების კვლევებს დაეხმარება.