

პროტოკოლები და გაიდლაინები

- 3 დიაბეტური ტერფის პრევენცია, შეფასება, დიაგნოზი და მართვა კლინიკური პრაქტიკის გაიდლაინებზე დაყრდნობით**
ალბერტო ჯ. პერეს-პანერო, მარია რუის-მუნოსი, ანტონიო ი. კესტა-ვარგასი, მანუელ გონსალეს-სანჩესი,
Alberto J. Pérez-Panero, María Ruiz-Muñoz, Antonio I. Cuesta-Vargas, Manuel González-Sánchez

მტკიცებითი მედიცინა

- 11 GRADE სისტემა, სისტემური და გამჭვირვალე შეფასება**
კლაუდია მენდოზა პინტო, მარიო გარსია კარასკოა,
Mario García Carrasco, Claudia Mendoza Pinto
- 14 განახლებული GRAPPA და EULAR რეკომენდაციები ფსორიაზული ართრიტის მართვისთვის: მსგავსებები და განსხვავებები**
ლაურა კოატესი, ლაურე გოსეკი,
Laura Coates, Laure Gossec

დიაგნოსტიკური პრაქტიკა

- 19 EULAR/ACR კლასიფიკაციის კრიტერიუმები მოზრდილთა და იუვენილური იდიოპათიური ანთებითი მიოპათიებისა და მათი ძირითადი ქვეჯგუფებისთვის**
ინგრიდ ე. ლუნდბერგი, ანნა ტიარნლუნდი, მათეო ბოტაი, ვიქტორია პ. ვერტი, კლარისა პილკინგტონი, მარიან დე ვისერი,
Ingrid E Lundberg, Anna Tjärnlund, Matteo Bottai, Victoria P Werth, Marianne de Visser

თვალსაზრისი

- 26 კლასიფიკაციის ახალი კრიტერიუმები SLE-სთვის**
მარტინ არინგერა, მიშელ პეტრიბი,
Martin Aringer, Michelle Petri

კლინიკური შემთხვევა

- 32 მონონუკლეოზი - კლინიკური შემთხვევის მოხსენება: პედიატრიულ პრაქტიკაში მონონუკლეოზის მართვა**
მაცაცო კუბლაშვილი,
Matsatso Kublashvili
- 37 Bordetella bronchiseptica-ით გამონეული პნევმონია ფილტვის კიბოს მქონე პაციენტში: იშვიათი ინფექციის შემთხვევის შესახებ მოხსენება**
მანლიო მონტი, დანილა დიანო, ფრანჩესკო ალეგრინი, ანგელო დელმონტე, ვალენტინა ფაუსტი,
Manlio Monti, Danila Diano, Francesco Allegrini, Angelo Delmonte, Valentina Fausti

მიმოხილვა

- 42 COVID-19 და კიბო: ძირითადი მექანიზმებიდან ნანოტექნოლოგიის გამოყენებით ვაქცინის შემუშავებამდე**
ჰიუნ ჯან, ჩინეკუ ნვაგუ, ობუმნე ანიმ, ჩინედუ ეკვერემადუ, სან კიმ,
Hyun Jee Han, Chinekwu Nwagwu, Obumneme Anyim, Chinedu Ekwere-madu, San Kim
- 56 ვიტამინი D და ვიტამინი D-შემაკავშირებელი ცილა ჯანმრთელობასა და დაავადებაში**
პ.მ. ჰენსონი, რ.მ. ტუდერი,
P. M. Henson, R. M. Tudor

სადისკუსიო კლუბი

- 60 დემენციის იდენტიფიცირებასთან, შეფასებასთან და დიაგნოსტიკასთან დაკავშირებული გამოწვევების ხარისხობრივი კვლევა**
მეთე საგბაკენი, რაგნჰილდ სტორშტეინ სპილკერი, ტ. რუნე ნილსენი,
Mette Sagbakken, Ragnhild Storstein Spilker, T. Rune Nielsen

დამფუძნებელი
ბესიკ შამუგია

პასუხისმგებელი
რედაქტორი
შოთა ტაბატაძე

დიზაინერი
ბექა არაბული

მთარგმნელი
ანა ჟულინა

სტამბა
„პრინტ ჰაბი“

გამოცემა განკუთვნილია სამედიცინო დაწესებულებებისა 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.

სარედაქციო კოლეგია

ალადაშვილი ალექსანდრე
(თბილისი, საქართველო)

ბეზარაშვილი ბაია
(თბილისი, საქართველო)

ბოხუა ზაზა
(თბილისი, საქართველო)

განკოვა-დუგანი ირინა
(მინსკი, ბელორუსია)

გორგილაძე ლევან
(ბათუმი, საქართველო)

გუბსკა ელენა
(კიევი, უკრაინა)

დოლჟენკო მარინა
(კიევი, უკრაინა)

ვაშაკიძე ელზა
(თბილისი, საქართველო)

ვაჭარაძე კახა
(თბილისი, საქართველო)

ზუპანეცი იგორი
(ხარკოვი, უკრაინა)

თავართქილაძე ალექსანდრე
(თბილისი, საქართველო)

იანუშევიჩი ანდრეი
(ვარშავა, პოლონეთი)

იარემენკო ოლეგი
(კიევი, უკრაინა)

ივერიელი მანანა
(თბილისი, საქართველო)

იმედაძე ავთანდილ
(თბილისი, საქართველო)

კარანაძე ნინო
(თბილისი, საქართველო)

კასრაძე სოფიო
(თბილისი, საქართველო)

კაციტაძე ალექსანდრე
(თბილისი, საქართველო)

კვიტაშვილი მარინა
(თბილისი, საქართველო)

კუშნეროვი ალექსანდრე
(მინსკი, ბელორუსია)

ლობჯანიძე გიია
(თბილისი, საქართველო)

ლომინაძე ზაზა
(ქუთაისი, საქართველო)

ლოშიძე ლიკა
(თბილისი, საქართველო)

მაისაია კონსტანტინე
(თბილისი, საქართველო)

მალდერი კრისტიან
(ამსტერდამი, ნიდერლანდები)

შურღაია იოსები
(თბილისი, საქართველო)

მელია ანზორ
(თბილისი, საქართველო)

მიქელაძე თემურ
(თბილისი, საქართველო)

მოროზი გალინა
(კიევი, უკრაინა)

ოკუჯავა ნათელა
(თბილისი, საქართველო)

ჟორჟოლიანი ლია
(თბილისი, საქართველო)

რიკოვი სერგეი
(კიევი, უკრაინა)

რუმინცევა გალინა
(მოსკოვი, რუსეთი)

სიდოროვა ლუდმილა
(კიევი, უკრაინა)

საგანელიძე ხათუნა
(თბილისი, საქართველო)

სიდოროვა ნატალია
(კიევი, უკრაინა)

სმიტი ალტა
(ბადენ-ბადენი, გერმანია)

ტვილდიანი ლევან
(თბილისი, საქართველო)

ქიტუაშვილი თინა
(თბილისი, საქართველო)

ყიფიანი კონსტანტინე
(თბილისი, საქართველო)

შალამბერიძე ლევან
(თბილისი, საქართველო)

შამუგია ბესიკ
(კიევი, უკრაინა)

შაქარიშვილი რომან
(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 რუსუდან
(ბათუმი, საქართველო)

დიაბეტური ტერფის პრევენცია, შეფასება, დიაგნოზი და მართვა კლინიკური პრაქტიკის გაიდლაინებზე დაყრდნობით

ალბერტო ჯ. პერეს-პანერო,

მაღაგას უნივერსიტეტი, პედიატრიის დეპარტამენტი, მაღაგა, ესპანეთი;

მარია რუის-მუნოსი,

მაღაგას უნივერსიტეტი, პედიატრიის დეპარტამენტი, მაღაგა, ესპანეთი;

ანტონიო ი. კესტა-ვარგასი,

მაღაგას უნივერსიტეტი, ფიზიოთერაპიის დეპარტამენტი, მაღაგა, ესპანეთი;

მანუელ გონსალეს-სანჩესი,

მაღაგას უნივერსიტეტი, ფიზიოთერაპიის დეპარტამენტი, მაღაგა, ესპანეთი;

Alberto J. Pérez-Panero, María Ruiz-Muñoz, Antonio I. Cuesta-Vargas, Manuel González-Sánchez

აბსტრაქტი

მიზანი: დიაბეტური ტერფის გართულებები დიაბეტის მქონე ადამიანებში პოსპიტალიზაციისა და ამპუტაციის ძირითადი მიზეზია და მათი პრევალენტობა 25%-მდეა. კლინიკური პრაქტიკის გაიდლაინები რეკომენდაციებია, რომლებიც ეფუძნება მტკიცებულებებს, ჯანმრთელობის დაცვის გაუმჯობესების მიზნით. ამ კვლევის მთავარი მიზანი შეფასების და მკურნალობის სტრატეგიების დონეების სისტემური მიმოხილვა იყო, რომლებიც კლინიკური პრაქტიკის გაიდლაინებშია ნაჩვენები, რომლებიც დიაბეტურ ტერფზე ან დიაბეტური ტერფის განყოფილებაზეა ფოკუსირებული. ამ კვლევის კიდევ ერთი მიზანი მტკიცებულებების დონის ანალიზი იყო, შერჩეული კლინიკური პრაქტიკის გაიდლაინებით გაცემული რეკომენდაციების მხარდასაჭერად. მეთოდები: განხორციელდა სისტემური მიმოხილვა, სისტემური მიმოხილვისა და მეტა-ანალიზისთვის სასურველი საანგარიშო პუნქტების (PRISMA) მიხედვით, ხოლო ხარისხის შეფასება - კვლევისა და შეფასების სახელმძღვანელოს შეფასებით (AGREE II). შემონმდა შემდეგი მონაცემთა ბაზები: NICE, Cinahl, Health Guide, RAO, Sign, PubMed, Scopus და NCG. გამოყენებული საძიებო ტერმინები: „დიაბეტური ტერფი“, „გაიდლაინ(ებ)ი“, „პრაქტიკული გაიდლაინ(ებ)ი“ და „დიაბეტი“.

შედეგები: ჩართვის კრიტერიუმების შემონმებისა და ხარისხის შეფასების შემდეგ, შეირჩა თორმეტი სტატია. შესრულდა რეკომენდაციების შეჯამება და კლასიფიკაცია.

დასკვნები: CPG-ების მტკიცებულებებისა და რეკომენდაციების დონეების არაერთგვაროვნება, რომელიც DF-ის მენეჯმენტთან, მიდგომასთან და მკურნალობასთან მიმართებაში შედის, ართულებს მათ ინტერპრეტაციას და დაშვებას, კლინიკურ პრაქტიკაში ყველაზე სწორი პროცედურების შერჩევის მიზნით. ამის მიუხედავად და ამ ნაშრომში შეტანილი გაიდლაინების დეტალური შესწავლით, შეიძლება დავასკვნათ, რომ DF-ის მართვისთვის ძლიერ რეკომენდებული ინტერვენციებია დებრიდინგი (მტკიცებულების ძალიან მაღალი დონე და ძლიერ რეკომენდებული), ტერფის შეფასება (მტკიცებულების ზომიერი დონე და საკმაოდ რეკომენდირებული) და თერაპიული ფეხსაცმელი (მტკიცებულების ზომიერი დონე და საკმაოდ რეკომენდირებული).

აბრევიატურები: AGREE II = კვლევისა და შეფასების გაიდლაინები, Cinahl = საექთნო და მოკავშირე ჯანდაცვის ლიტერატურის კუმულაციური ინდექსი, CPGs = კლინიკური პრაქტიკის გაიდლაინები, DF = დიაბეტური ტერფი, NCG = გაიდლაინების ეროვნული ცენტრი, NICE = ჯანდაცვისა და ზრუნვის ბრწყინვალეების ეროვნული ინსტიტუტი, PRISMA = სისტემური მიმოხილვისა და მეტა-ანალიზის სასურველი საანგარიშო ელემენტები, RAO = ონტარიოს რეგისტრირებულ ექთანთა ასოციაცია.

საკვანძო სიტყვები: დიაბეტი, დიაბეტის გართულებები, მტკიცებულება, გაიდლაინი, მიმოხილვა

შესავალი

შაქრიანი დიაბეტი პათოლოგიაა, რომელიც მთელს მსოფლიოში მილიონობით ადამიანზე ახდენს გავლენას და მისი გლობალური პრევალენტობა ბოლო ოცდაათი წლის განმავლობაში სწრაფად

გაიზარდა, ^[1] და მოსალოდნელია, რომ ტენდენცია მომაგვალშიც გაგრძელდება, და 5.1%-დან 7.7%-მდე გაიზარდება 2030 წლისთვის. ^[2] დიაბეტური ნეიროპათია რთული პათოფიზიოლოგიური

დარღვევების პეტეროგენული ჯგუფია, რომელიც ნერვული სისტემის როგორც სომატურ, ისე ავტონომურ კომპონენტებზე ახდენს გავლენას.^[1] დიაბეტური ტერფი (DF), დიაბეტური ნეიროპათიის ერთ-ერთი კლინიკური გამოვლინებაა, რომელიც განისაზღვრება, როგორც ტერფის სტრუქტურული ან ფუნქციური ცვლილებები, როგორებიცაა წყლული, ინფექცია და/ან განგრენა, რომელიც დიაბეტურ ნეიროპათიასთან და პერიფერიულ სისხლძარღვთა სხვადასხვა ხარისხის დაავადებასთანაა ასოცირებული, რომელიც ინდუცირებულია შენარჩუნებული ჰიპერგლიკემიითა და წარსულში არსებული ტრავმული მიზეზებით გამოწვეული სხვადასხვა ფაქტორების ურთიერთქმედების შედეგად, მიუხედავად იმისა, რომ ტერფზე დაზიანებები გამოვლენილი არ არის.^[3] DF აღწერილია ტკივილისა და მგრძნობელობის ტემპერატურის შემცირებით ჯერ, შემდეგ კი ვიბრაციული მგრძნობელობისა და ზედაპირული შეხების შემცირებით.^[3] შედეგად, DF-ის მქონე პაციენტებმა ნორმალურ სიტუაციებში შეიძლება მტკივნეული მექანიკური, ქიმიური ან თერმული სტიმული ვერ იგრძნონ.^[3,4] ეს პათოლოგიური პროცესები ისეთი გართულებების განვითარებას იწვევს, როგორებიცაა DF წყლული, შარკოს ოსტეოართროპათია, ხოლო შემდგომში წყლულები და ამპუტაცია, როგორც მდგომარეობის ყველაზე რთული განვითარება.^[5] DF-ის გართულებებს 25%-მდე პრევალენტობა ახასიათებს და დიაბეტის მქონე ადამიანებში ჰოსპიტალიზაციისა და ამპუტაციის ძირითად მიზეზს წარმოადგენენ.^[6] ტერფის პრობლემებისთვის დიაბეტის პათოლოგიაზე გამოყოფილი რესურსების 20%-დან 40%-მდე გამოიყენება.^[6]

კლინიკური პრაქტიკის გაიდლაინები (CPGs) რეკომენდაციებია, რომლებიც სისტემური მიმოხილვებიდან მტკიცებულებებს და სხვადასხვა ალტერნატივების რისკებისა და სარგებლის შეფასებას ეფუძნება, ჯანდაცვის ოპტიმიზაციის მიზნით.^[7]

ჩვენი ინფორმაციით, CPG-ებთან დაკავშირებით არ არის გამოქვეყნებული სისტემური მიმოხილვა, რომლებიც დიაბეტურ ტერფზე ან დიაბეტური ტერფის განყოფილებაზე ფოკუსირებული, რომელიც მათი ვალიდურობის შეფასებასა და რეკომენდაციების ხარისხებისა და მტკიცებულებების დონეების ანალიზს გვიწვევს.

ამ კვლევის მთავარი მიზანი შეფასების და მკურნალობის სტრატეგიების დონეების სისტემური მიმოხილვა იყო, რომლებიც კლინიკური პრაქტიკის გაიდლაინებშია ნაჩვენები, რომლებიც დიაბეტურ ტერფზე ან დიაბეტური ტერფის განყოფილებაზე ფოკუსირებული. ამ კვლევის კიდევ ერთი მიზანი მტკიცებულებების დონის ანალიზი იყო, შერჩეული კლინიკური პრაქტიკის გაიდლაინებით გაცემული რეკომენდაციების მხარდასაჭერად.

მეთოდები

ეს სისტემატური მიმოხილვა ორგანიზებული იყო PROSPERO-ში რეგისტრირებული პროტოკოლის მიხედვით, საცნობარო ნომრით CRD42018095922 და

სისტემური მიმოხილვისა და მეტაანალიზის უპირატესი ანგარიშგების პუნქტების (PRISMA) განცხადების თანახმად იყო წარმოდგენილი.

ძიების სტრატეგია

ძიებისა და შერჩევის სტრატეგია ორი დაფარული მკვლევარის მიერ შემუშავდა. შემოწმდა შემდეგი მონაცემთა ბაზები: NICE, Cinahl, Health Guide, RAO, Sign, PubMed, Scopus და NCG. გამოყენებული საძიებო ტერმინები: „დიაბეტური ტერფი“, „გაიდლაინ(ებ)ი“, „პრაქტიკული გაიდლაინ(ებ)ი“ და „დიაბეტი“. დოკუმენტების ძიებასა და შერჩევაში ნებისმიერი სხვაობა მესამე გარე და დაფარული რეცენზენტის მიერ განისაზღვრა.

დასაშვებობის კრიტერიუმები

მოსახლეობა: დიაბეტური ტერფის დიაგნოზის მქონე პაციენტები. ინტერვენცია: დიაბეტური ტერფის პრევენცია, შეფასება, დიაგნოსტიკა და მართვა.

შედარება: კლინიკური პრაქტიკის გაიდლაინები, მაღალი შიდა ვალიდობით.

გამოსავალი: მტკიცებულების დონე და რეკომენდაციის ხარისხი.

2.3 გამორიცხვის კრიტერიუმები

განხილულ იქნა 2018 წლის დეკემბრამდე გამოქვეყნებული CPG-ები. მასში ინგლისური დოკუმენტები შედიოდა.

გამორიცხა CPG-ები, რომელთა სათაური ან რეზიუმე მიმდინარე მიმოხილვას არ ემთხვეოდა, ასევე ისინი, ვინც არ ახდენდა მტკიცებულებების დონეებისა და რეკომენდაციების ხარისხების კლასიფიცირებას.

CPG-ის ყველა წინა ვერსია გამოირიცხა.

2.4. ხარისხის შეფასება

შერჩეული CPG-ების ხარისხი ორმა დაფარულმა მკვლევარმა შეაფასა, კვლევისა და შეფასების სახელმძღვანელოს შეფასების მიხედვით (AGREE II)^[8], რომელიც 23 ელემენტის მქონე შკალაა, რომელიც 6 დომენადაა დაყოფილი, რასაც გლობალური ქულის 2 ერთეული მოჰყვება („საერთო შეფასება“), რომელთაგანაც თითოეული დომენი გაიდლაინის ხარისხის ერთ განზომილებას შეესაბამება, ხოლო საერთო შეფასება გაიდლაინის საერთო ხარისხის ქულას მოიცავს, ასევე იმას, რეკომენდირებულია თუ არა გაიდლაინი.

AGREE II-ის 6 დომენიდან თითოეულისთვის ხარისხის ქულა დამოუკიდებლად გამოითვლება. თითოეული დომენის ქულა თითოეულ დომენში შემავალი ერთეულების ყველა ქულის შეჯამებით გამოითვლება, ხოლო ამ დომენის მაქსიმალური ქულა პროცენტის სახითაა წარმოდგენილი. მას შემდეგ, რაც გამოითვლება 23 ელემენტი, იგი გვანჯდის სახელმძღვანელოს მაჩვენებლის საერთო შეფასებებს 1-დან (ყველაზე დაბალი შესაძლო ხარისხი) და 7-დე (ყველაზე მაღალი ხარისხის). „ხარისხის CPG“ ის იყო, ვინც 4-ზე მეტი საერთო ქულა დააგროვა. მას შემდეგ, რაც დოკუმენტები AGREE II ინსტრუმენტის გამოყენებით შეფასდა და საბოლოოდ შეირჩა, მოხდა

მიღებული შედეგების სინთეზირება.

2.5. რეკომენდაციების შეჯამება

რეკომენდაციები ყველა შესაბამისი რეკომენდაციის თითოეული სტანდარტიზებული ხარისხის გათვალისწინებით შეჯამდა. უფრო დიდი აქცენტი უმაღლესი საერთო ხარისხის ქულის (AGREE II) მქონე სახელმძღვანელო რეკომენდაციებზე გაკეთდა.

შერჩეულ CPG-ებში ნაჩვენები სხვადასხვა დონის მტკიცებულებების გაერთიანების მიზნით, ლიტერატურის მიხედვით შედგენილია მარტივი, თუმცა სრული შკალა. ^[9] ეს შკალა, რომელიც ცხრილი 1-შია ნაჩვენები, საშუალებას გვაძლევს თითოეული CPG-დან ამოღებული სხვადასხვა შედეგები შევადაროთ ერთმანეთს და გარკვეული მნიშვნელობები მივანიჭოთ, მტკიცებულების დონის მიხედვით.

ამასთან, ცხრილი 1 რეკომენდაციების კლასიფიკაციის ხარისხებს აჩვენებს.

3. შედეგები

3.1. ხარისხის შეფასება

შეფასებული 22 გაიდლაინიდან 10 გამოირიცხა, AGREE II ინსტრუმენტის გამოყენებით მინიმალური ქულის მიღების გამო. RAO სახელმძღვანელომ ^[10], დანარჩენ CPG-ებთან შედარებით, უმაღლესი ხარისხი აჩვენა. ამ კუთხით, Kennon ^[11] და NICE

^[12] სახელმძღვანელოებმა მაღალი ქულა მიიღეს. შედეგები დეტალურად ნაჩვენებია ცხრილში 2

3.2. რეკომენდაციების შეჯამება

ბლოკ-სქემაში ნაჩვენებია საწყისი საძიებო დოკუმენტები და საბოლოო დოკუმენტებს, რომლებიც გამოირიცხვის კრიტერიუმების შემდეგ შევიდა. შეირჩა თორმეტი სტატია. შეტანილი რეკომენდაციების დეტალური შეჯამება და კლასიფიკაცია დეტალურად ნაჩვენებია ცხრილი 1-ში.

4. დისკუსია

ამ კვლევის მიზანი მიმდინარე გაიდლაინების საფუძველზე მიმოხილვა იყო, რომლებიც CPG-ებში DF-ის სამართავად შედის. CPG-ების ხარისხი AGREE II ინსტრუმენტის გამოყენებით შეფასდა. მან მტკიცებულებების დონეებისა და რეკომენდაციების ხარისხების შეჯამება წარმოადგინა, რომლებიც, შერჩეული CPG-ების მიერ მოწოდებული შედეგების მიხედვით, DF-ის დიაგნოზის, მდგომარეობისა და მკურნალობისთვისაა გამოსადეგი. შედეგების გაანალიზების შემდეგ მტკიცებულებათა დონეებთან და რეკომენდაციების ხარისხებთან დაკავშირებით შეტანილი გაიდლაინების უმეტესობაში თანმიმდევრულობა შეიმჩნევა.

ცხრილი 1. შერჩეული CPG-ების მტკიცებულებების დონეები და რეკომენდაციების ხარისხები.

	Barry, P. et al [30]	Teage, L.M. et al [42]	Kennon B. et al [12]	Antón, M. et al [31]	Daza, P. et al [15]	NICE 2015 [13]	RAO 2015 [16]	Jones N.J. et al [29]	Hingorani MD et al. [19]	Astbury, J. et al [38]	CJD Canada [43]	NHM Indian [39]
შეფასება												
ფეხის შეფასება	Co		B	A	B	D	B	A	B	D	A	B
სკრინინგი	Co		B	D	B	C	B	B		D	C	B
შარკოს ფეხი	Co		Co			D	C			D		C
მკურნალობა												
თერაპიული ფეხსაცმელი			B		B		A	A	B	B		D
გადატვირთვა	Co		B		B	D	B	A	B	B	Co	
დებრისი	Co				D	A	A	A	A	B	A	C
სპეციალური ტანსაცმელი	Co				B			A		B	C	
ანტიბიოთერაპია	Co		Co		D	D	B	B	B	B		D
ადიუვანტური მკურნალობა	Co		B		B	D		B		B		C
ნეიროპათიური ტიპიური მულტი-დისციპლინური ჯგუფი	Co		A			C	C	B				
განათლება	Co		C	Co		D		A		B	C	D
			B		B	Co	D	A	A	D	Co	C
რეკომენდაციების ხარისხი												
მტკიცებულების დონე												
					A	B	C	D	Co			
ძლიერ რეკომენდებული	საკმარისად რეკომენდებული	მცირედით რეკომენდებული	რეკომენდაციის გარეშე	ძალიან მაღალი/ მაღალი	საშუალო/ ნახევარი	დაბალი	ძალიან დაბალი	საჭევო				

ცხრილი 2. AGREE II-ს შედეგები პროცენტებში

დადასტურების II შედეგები გამოხატული პროცენტულად

CPGs Domain/CPGs	RNAO 2015 ^[16]	Astbury J et al ^[38]	Kennon B et al ^[12]	NICE 2015 ^[13]	Barry P et al ^[30]	NHM Indian ^[39]	Antón, MA et al ^[31]	Jones NJ et al ^[29]	Teage LM et al ^[42]	Daza P et al ^[15]	CJD Canada ^[43]	Hingorani MD et al ^[19]
Domain 1 (მიზანი)	77.77%	77.77%	72.22%	55.55%	77.77%	55.55%	72.22%	66.66%	72.22%	72.22%	50%	33.33%
Domain 2 (დინამიკის/გეგმვის ჩართ.)	33.33%	61.11%	77.77%	33.33%	61.11%	33.33%	55.55%	27.77%	66.66%	55.55%	50%	22.22%
Domain 3 (განვითარების ხარისხი)	61.22%	57.17%	51.02%	63.26%	59.18%	51.02%	34.69%	59.18%	48.97%	32.65%	65.30%	46.93%
Domain 4 (პრევენციის სიხადე)	77.77%	72.22%	72.22%	55.55%	72.22%	55.55%	72.22%	50%	55.55%	72.22%	44.44%	44.44%
Domain 5 (ჩართულობა)	45.83%	50%	50%	45.83%	29.16%	45.83%	33.33%	42.85%	20.83%	20.83%	20.83%	20.83%
Domain 6 (სარედაქციო დამოუკ.)	83.33%	16.66%	8.33%	83.33%	25%	83.33%	41.66%	75%	8.33%	41.66%	33.33%	66.66%
საერთო (%)	66.45%	63.32%	62.11%	62.11%	61.49%	59%	58.38%	57.14%	54.65%	53.41%	51.55%	49.68%
Global (1-7)	5	5	5	5	5	5	5	5	4	4	4	4

არსებობს პრობლემა, რომელიც წინა კვლევაში იყო იდენტიფიცირებული, რომელიც რეკომენდაციების ცვალებადობას უსვამს ხაზს, რომლებიც სხვადასხვა კლინიკური პრაქტიკის გაიდლაინითაა შემოთავაზებული. ^[13] კლინიკური პრაქტიკის გაიდლაინები, როგორც კლინიკური პროფესიონალის საცნობარო დოკუმენტი, აუცილებელია მათთვის, ვინც ამ ტიპის დოკუმენტებს ამზადებს, რათა უმაღლესი მეთოდოლოგიური ხარისხი მოიძიოს, ისე, რომ იმ რეკომენდაციებს, რომლებიც გაკეთდა, მტკიცებულების ყველაზე გონივრული დონე ჰქონდეთ და წარმოდგენილი იყოს ისე, რომ სხვა CPG-ებს მარტივი გზით შედარდეს. ეს მნიშვნელოვნად გააუმჯობესებს დიაბეტური ტერფის მქონე პაციენტებში იმ შეფასებისა და შემდგომი სტრატეგიების იდენტიფიცირების პროცესს, რომლებსაც რეკომენდაციის უმაღლესი ხარისხი და მტკიცებულების ყველაზე ძლიერი დონე აქვთ.

4.1. ტერფის შეფასება

ყველა გაიდლაინი თანხმდება ტერფისა და ფეხსაცმლის დეფორმაციების არსებობის, სიარულის, ვარჯიშის შესრულების უნარისა და პაციენტის რისკის განსაზღვრის შეფასების მნიშვნელობაზე. ტერფის შეფასებასთან დაკავშირებით, ნაპოვნია მტკიცებულების B დონე, ხოლო რეკომენდაციის ხარისხი ძლიერაა რეკომენდირებულია. ამის შესაბამისად, არსებობს ლიტერატურა, რომელიც ტერფის შეფასების მნიშვნელობას უჭერს მხარს, ვარაუდობს რა, რომ ტერფის რუტინული შეფასება უკიდურესად მნიშვნელოვანია და დიდი როლი აქვს წყლულების და დიაბეტით გამოწვეული ავადობისა და სიკვდილობის პრევენციაში. ^[14]

ტერფის შეფასების მნიშვნელობის შესახებ კონსენსუსის მიუხედავად, კონსულტირებული CPG-ები არ მოიცავენ Semmes-Weinstein-ის მონოფილამენტს, კამერტონს ან ტემპერატურის მონიტორინგს. ეს DF-ის შეფასების სისტემებია, რომლებსაც კლინიკური გამოყენების მაღალი სიხშირე აქვთ. ^[15,16] 10-გრამიანი წნევა ის წნევაა, რომელსაც შეუძლია ბრილი ქსოვილები დაიცვას, როგორც მტკივნეული აგრესიებისგან დამცავმა ბარიერმა. ^[17,18] იგი მტკიცებულების A დონეს და რეკომენდაციის მაღალ ხარისხს აჩვენებს. ^[16,19] იგი ღრმა მგრძნობელობას (მგრძნობელობა წნევის მიმართ) და ზედაპირულ მგრძნობელობას (მგრძნობელობა ტკივილის მიმართ) ზომავს. ამ მონოფილამენტის სპეციფიკურობა 80%-ზე მაღალია, ხოლო მგრძნობელობა - 95%-ზე მაღალი.

^[17,18]

არსებობს კვლევა, რომელიც აჩვენებს ეჭვებს ნეიროპათიის ადრეულ გამოვლენაში მონოფილამენტის მგრძნობელობის შესახებ, და შემუშავებულია პროტოკოლი შაქრიანი დიაბეტის მქონე პაციენტებში მონოფილამენტური ტესტების ჩასატარებლად. ^[20] ამიტომ, მიუხედავად იმისა, რომ მონოფილამენტი მტკიცებულებებზე დაფუძნებული მნიშვნელოვანი ინსტრუმენტია, მონოფილამენტსა და ქვედა კიდურების ამპუტაციებს შორის კავშირის დასადგენად მეთი კვლევა უნდა ჩატარდეს. ^[20-22]

კამერტონს (რაიდერ-სიფერი)მტკიცებულების B დონე აქვს. ^[15] კამერტონი ღრმა (ვიბრაციული) მგრძნობელობას აფასებს და წარმოადგენს 0-დან 8-მდე გრადუირებულ აღმავალ ნიშნულებს, რომლებიც ფუძიდან იწყება. ^[23,24]

არსებობს კვლევა, რომელიც ვარაუდობს, რომ კამერტონი DN-ის რაოდენობრივ შეფასებას უზრუნველყოფს და შეუძლია მძიმე ნეიროპათიის დიაგნოსტიკა, მაშინაც კი, როდესაც 10 გ Semmes-Weinstein-ის მონოფილამენტური ტესტის საშუალებით ნორმალური შედეგია მიღებული. ^[25] ტერფის წყლულების რისკი ვიბრაციული მგრძნობელობის დაქვეითებასთან ასოცირდება; ამიტომ, მისი უფრო ადრე და უფრო ზუსტად დადგენა სწორედ კამერტონით შეიძლება.

მეტა-ანალიზი და მიმოხილვა ასკვნის, რომ ტემპერატურის მონიტორინგის საშუალებით შეფასება შესაძლებელი და შესაბამისი მეთოდია, გამოყენების შესაძლო ფართო სპექტრით, და მნიშვნელოვან ინსტრუმენტს წარმოადგენს DF-ის მოვლისას, სუბიექტური შეფასებიდან, მაღალი რისკის მქონე პაციენტების ობიექტურ შეფასებამდე. ^[26,27]

4.2. სკრინინგი

სკრინინგი ეფუძნება წინდების შემოწმებას, ტერფებისა და ფეხების ინსპექტირებას, ჰიგიენის, ფეხის ფრჩხილების, პულსების, ტერფის სიძლიერის, მოძრაობისა და მგრძნობელობის შემოწმებას, რის საფუძველზეც შეიძლება რისკის დონე განისაზღვროს, რაც ტერფების ცვლილების რისკის ქვეშ მყოფი პაციენტების იდენტიფიცირებას და დამცავი ზომების დაწყებას უწყობს ხელს, ქვედა უკიდურესი ამპუტაციის თავიდან ასაცილებლად. ^[28]

CPG-ებიდან ამოღებული შედეგები სკრინინგის რეკომენდაციებთან დაკავშირებით განსხვავებას აჩვენებს. ძირითადად, CPG-ები სკრინინგს რეკომენდაციას უწევენ, მტკიცებულების B-C დონისა და რეკომენდაციის საკმაოდ მაღალი ხარისხის საფუძველზე. ^[11,12,15,16,29] თუმცა, Barry et al ^[30]

და Antón et al ^[31] არ წარმოადგინეს საკმარისი მტკიცებულება, მათი რეკომენდაციის გასამყარებლად.

ტერფის სკრინინგის ერთ-ერთი მთავარი მიზნის პაციენტების უგულებელყოფა/დავინწყებაა. შაქრიანი დიაბეტის მქონეთათვის ტერფის ყოველწლიური შემოწმების გამოტოვება დიაბეტთან დაკავშირებული ტერფის პრობლემების ბუნებას, დიაბეტის მქონე პაციენტებს, ჯანდაცვის სპეციალისტებსა და ჯანდაცვის სისტემის სტრუქტურას უკავშირდება. ^[32] არსებული ლიტერატურა ხელს არ უწყობს არც მტკიცებულებებისა და არც რეკომენდაციების ხარისხების კონსოლიდაციას. ^[13]

4.3. შარკოს ტერფი

შარკოს ტერფი ცხოვრების ხარისხის დაქვეითებასთან და სიკვდილიანობასთანაც კი ასოცირდება. ^[33] გარდა ამისა, შარკოს ტერფთან დაკავშირებული თანმხლები დაავადებების მკურნალობის ხარჯები მხოლოდ პერიფერიული DN-ის მკურნალობის ხარჯებთან შედარებით 17.2%-ით მაღალია. იგი ხშირად გაფრთხილების გარეშე ჩნდება და სწრაფად პროგრესირებს, ხდება ტერფის სერიოზული და შეუქცევადი დეფორმაცია, რომელიც იწვევს წყლულს ან თუნდაც ამპუტაციას. ^[33]

DF წყლულის სიხშირე წელიწადში 17%-ია, ხოლო ქვედა კიდურების ამპუტაციის რისკი 12-ჯერ მეტია პაციენტებში, რომლებსაც შარკოს ტერფის დეფორმაცია და წყლული აქვთ, მათთან შედარებით, ვისაც მხოლოდ შარკოს ტერფი აქვს. ^[33]

გაანალიზებული CPG-ების უმრავლესობა ამ პათოლოგიის შესახებ მონაცემებს არ აჩვენებს; CPG-ებს, რომლებიც მათი მენეჯმენტის შესახებ ინფორმაციას აჩვენებენ, მტკიცებულების C-D დონე და დაბალი ხარისხის რეკომენდაცია აქვთ. ^[12,17,34,35]

ერთადერთი დადასტურებული მკურნალობა, რომელიც ოქროს სტანდარტად ითვლება, მთლიანი კონტაქტური სახვევია (TCC). შარკოს ტერფის მკურნალობაში გამოყენებულმა ბოლო ფარმაკოლოგიურმა თერაპიებმა ეფექტურობა არ აჩვენა და კლინიკური პრაქტიკისთვის რეკომენდებული არაა. საჭიროა ახალი თერაპიული მიდგომები, რათა მწვავე ეტაპზე თავიდან იქნას აცილებული შარკოს ტერფის ძვლის განადგურება. ^[36]

4.4. თერაპიული ფეხსაცმელი

გაიდლაინების უმეტესობა თერაპიული ფეხსაცმლის რეკომენდაციაზე თანხმდება, მტკიცებულების B დონით, თუმცა, რეკომენდაციის ზომიერი ხარისხით. Astbury et al ^[37] და Daza et al. ^[15] თერაპიული ფეხსაცმლის გამოყენებას მხოლოდ იმ პაციენტებს უწევს რეკომენდაციას, ვისაც ტერფის დეფორმაცია აწუხებთ, ხოლო Kennon et al ^[11] მის გამოყენებას დიაბეტის მქონე ყველა პაციენტს ურჩევს, რათა შეამციროს ტერფის პათოლოგიებისა და დაწყულულების რეციდივი.

ლიტერატურა შაქრიანი დიაბეტის მქონე ყველა ადამიანის მიერ თერაპიული ფეხსაცმლის გამოყენებას გვთავაზობს, ფეხის დასაცავად და სწორ პოზიციაში დასაყენებლად, რათა პათოლოგიებისა და წყლულების შემთხვევების ინციდენტობა შემცირდეს. ითვლება, რომ ეს თავიდან ააცილებს ფეხსაცმლით

გახეხვას და ხახუნს, თუმცა, ყოველთვის ექიმის მეთვალყურეობის ქვეშ უნდა მოხდეს. ^[39,40]

4.5. განტვირთვა

წნევის მოხსნა თერაპიული პროცედურაა, რომელიც დაზიანებულ ადგილზე წნევის შემცირებაზეა ორიენტირებული. არსებობს გარკვეული შესაბამისობა მათ შორის, ვინც წნევის წყლულების შესამცირებლად მის გამოყენებას ურჩევს ^[11,15,19,29,41] და მათ შორის, ვინც ამის წინააღმდეგია, ვინაიდან ისინი ვერ პოულობენ საკმარის მტკიცებულებებს მისი ეფექტურობის შესახებ. ^[30,42]

Astbury et al, ^[37] Daza et al ^[15] და Kennon et al ^[11] თანხმდებიან, რომ წარმატებული განტვირთვისთვის, უნდა არსებობდეს საერთო კონტაქტური არტაზნი, მტკიცებულების B დონით და ზომიერიდან მაღალი რეკომენდაციით. თავის მხრივ, Daza et al ^[15] და Kennon et al ^[11] ვარაუდობენ, რომ უძრავი მინის არტაზნები TCC-ის ალტერნატივაა, მტკიცებულების B დონით და ზომიერი რეკომენდაციით.

Barry et al ^[30] და კანადის დიაბეტის კლინიკური პრაქტიკის გაიდლაინების ექსპერტთა კომიტეტი (DCPGEC) ^[42] მის გამოყენებას არ გამორიცხავენ, თუმცა, ისინი ადასტურებენ, რომ მას საკმარისი მითითება არ აქვს მისი ეფექტურობის ან რეკომენდაციის მტკიცებულების დასამტკიცებლად.

4.6. დებრიდინგი

დებრიდინგიარის ტექნიკა, რომელიც ჭრილობისგან ჩირქოვან ან ნეკროზულ ქსოვილს აშორებს. ეს ნეკროზული ქსოვილი მოქმედებს ბარიერივით, რომელიც ჭრილობის კიდეების მიახლოებას უშლის ხელს, მისი მოცილება კი ჭრილობის შეხორცების საშუალებას იძლევა. ^[15,30,43,44]

გაანალიზებული CPG-ების უმრავლესობა დებრიდინგის გამოყენებას მხარს უჭერს, მტკიცებულების A დონითა და მაღალი ხარისხის რეკომენდაციით. ^[12,16,19,29,42] დებრიდინგი DF-ის სამოქმედო ერთ-ერთ ყველაზე რეკომენდებულ ტექნიკად ითვლება.

შერჩეული CPG-ებიდან მხოლოდ Barry et al ^[30] ადასტურებენ, რომ მისი გამოყენება საკამათოა, არაზუსტი მტკიცებულებების გამო, თუმცა, კონკრეტულ ტექნიკაზე არ მიუთითებენ, მიუხედავად იმისა, რომ მის სარგებლიანობას მტკიცებულებების მიღმა მიიჩნევენ. თუმცა, Daza et al ^[15] რეკომენდაციას უწევენ ნეკროზული ქსოვილის ქირურგიული გზით მოცილებას და დებრიდინგის სახით ჰიდროგელის გამოყენებას გვთავაზობენ.

ხელმისაწვდომი ლიტერატურა შერჩეული CPG-ების უმეტესობას ემთხვევა და დებრიდინგის რამდენიმე მეთოდის ეფექტურობას უჭერს მხარს, როგორებიცაა ქირურგიული, ავტოლიზური და ლარვული დებრიდინგი. ^[43,44]

2010 წელს გამოქვეყნებულ კოპრინის სისტემატურ მიმოხილვაში (მტკიცებულების დონე A) ნათქვამია, რომ არსებობს იმის მტკიცებულება, რომ ჰიდროგელი, მარლის სახვევებთან ან სტანდარტულ მოვლასთან შედარებით, DF-ის წყლულების განკურნების სიჩქარეს ზრდის და რომ ლარვულმა დებრიდინგმა ჭრილობის ფართობის მნიშვნელოვნად უფრო დიდი

შემცირება გამოიწვია, ჰიდროგელთან შედარებით^[44]; ამიტომ, ეს ტექნიკა ჩართული უნდა იყოს CPG-ებში, მათი რეკომენდაციისთვის გამოქვეყნებულ მტკიცებულებებზე დაყრდნობით.

4.7. სახვევები

ამ ტექნიკის გამოყენებისთვის მცირე მტკიცებულებები არსებობს, მის მხარდასაჭერად ან უარყოფისთვის. თუმცა, Daza et al,^[15] Astbury et al^[37] და DCPGEC^[42] მის გამოყენებას მტკიცებულების, შესაბამისად, B^[15,37] და C დონეებით^[42] და დაბალი ხარისხის რეკომენდაციით უწევნ რეკომენდაციას. Astbury et al^[37] და Barry et al^[30] იმ ფაქტზე თანხმდებიან, რომ სახვევების არჩევანი ხარჯების ეფექტურობაზე, პროფესიულ გამოცდილებასა და ჭრილობის შეფასებაზე დამოკიდებული, ისევე როგორც პაციენტის უპირატესობაზე.

2015 წელს გამოქვეყნებულ კოპრინის სისტემატურ მიმოხილვაში (მტკიცებულების დონე A) ნათქვამია, რომ ამჟამად სახვევებს შორის განსხვავებების შესახებ არ არსებობს მყარი მტკიცებულება, DF წყლულების ნებისმიერი შედეგისთვის, რომლის მკურნალობაც ნებისმიერ გარემოში ხდება.

სახვევებთან დაკავშირებით არსებული მტკიცებულებები, მის გამოყენებასთან დაკავშირებით სპეციფიკურ რეკომენდაციებს მოიცავს და, შესაბამისად, მისი ეფექტისა და სარგებლობის შესაფასებლად მეტი კვლევაა საჭირო.^[37,42,45]

4.8. ანტიბიოტიკოთერაპია

რაც შეეხება ანტიბიოტიკებს, არცერთი სახელმძღვანელო არ იძლევა კონკრეტულ რეკომენდაციებს, თუ თითოეულ შემთხვევაში რომელი უნდა იქნას გამოყენებული. მიუხედავად იმისა, რომ მათი მტკიცებულების დონესა და რეკომენდაციის ხარისხთან დაკავშირებით გარკვეული წინააღმდეგობა არსებობს, ამ მიმოხილვისთვის შერჩეულ CPG-ებში მტკიცებულების B დონე და რეკომენდაციის მაღალი ხარისხი ჭარბობს. CPG-ების უმეტესობა რეკომენდაციას უწევს ინფექციის კონტროლს, კონკრეტული ანტიბიოტიკის მითითების გარეშე. Daza et al^[15] და Barry et al^[30] ამ პრეპარატებს გვირჩევენ, როდესაც წყლულები პროგრესირებადია, არ განიკურნება და ინფექციის ნიშნები აქვს. მკურნალობის არჩევანი მიკროორგანიზმების რეზისტენტობის გათვალისწინებით უნდა შეირჩეს.

იმის გამო, რომ მაღალი ხარისხის მტკიცებულებათა კვლევებმა არ მოიპოვა მტკიცებულება, რომ აჩვენოს, რომ ერთი ტიპის ანტიბიოტიკი უფრო ეფექტურია, ვიდრე მეორე, Kennon et al^[11] ანტიბიოტიკოთერაპიის დაწყებას გვირჩევენ, თუკი ადგილი აქვს ინფექციას ან ოსტეომიელიტს, და მკურნალობის შეცვლას მასზე რეაქციისა და ბაქტერიოლოგიური ცნობების მიხედვით.

Barry et al^[30] ზომიერი ინფექციებისას პერორალური ანტიბიოტიკების მიღებას გვირჩევენ, რომლებსაც გრამ-დადებითი მიკროორგანიზმების წინააღმდეგ მოქმედება აქვთ,^[46] ხოლო ზომიერიდან მძიმე ინფექციების შემთხვევაში, ანტიბიოტიკებს გრამ-დადებითი და გრამ-უარყოფითი მიკროორგანიზმების წინააღმდეგ, ანაერობული

ბაქტერიების ჩათვლით. ზომიერი ინფექციების დროს შეყვანის გზა პერორალური ან ინტრავენური, ხოლო ექსკლუზიურად მძიმე ინფექციების დროს - ინტრავენური. იმის გამო, რომ მტკიცებულებები შეზღუდულია, მიზანშეწონილია სამომავლოდ კვლევები ჩატარდეს, საბოლოო შედეგების მისაღწევად.

სხვადასხვა კვლევები,^[47,48] რომელთა შორისაც კოპრინის სისტემატური მიმოხილვაა,^[47] ვარაუდობს, რომ მეტი კვლევაა საჭირო, რათა ტერფის ინფექციების სამკურნალოდ ანტიბიოტიკების ეფექტურობა შეფასდეს, ვინაიდან არ არსებობს მაღალი ხარისხის მტკიცებულების მქონე საკმარისი ოდენობით კვლევები; ძირითადად, კვლევის დიზაინის შეზღუდვითა და არსებული ლიტერატურის, შეფასებული ანტიბიოტიკების მრავალფეროვნების, მკურნალობის ხანგრძლივობისა და შედეგების დროში შეფასების განსხვავებებითაა განპირობებული.^[47,48]

4.9. დამხმარე მკურნალობა

მტკიცებულებების დონეები დამხმარე მკურნალობასთან დაკავშირებით B დონიდან^[11,15,29,37] C დონემდე მერყეობს.^[30] რეკომენდაციის ხარისხი კი მკაცრად რეკომენდებულიდან^[11,14] არარეკომენდებულამდე მერყეობს.^[12,29,30,39]

Barry et al^[30] და Astbury et al^[37] თანხმდებიან, რომ, ვინაიდან ისინი ძალიან ძვირია, დამხმარე მკურნალობა რუტინულად არ არის შემოთავაზებული და გამოყენებულ უნდა იქნას მხოლოდ კლინიკური კვლევის ნაწილის სახით.

გრანულოციტების კოლონიის მასტიმულირებელი ფაქტორი (G-CSF) ძვლის ტვინიდან ნეიტროფილების ენდოთელური პროგენიტორული უჯრედების გამოყოფას ზრდის და აუმჯობესებს ნეიტროფილების ფუნქციას, რაც დიაბეტის მქონე ადამიანებში ხშირად ზიანდება; ამგვარად, G-CSF შეიძლება გამოყენებულ იქნას როგორც DF ინფექციების დამხმარე თერაპია.^[3,49]

G-CSF-თან დაკავშირებული ხელმისაწვდომი მტკიცებულება მცირეა, თუმცა, იგი ვარაუდობს, რომ DF-ის ინფექციის G-CSF-ით მკურნალობა, ინფიცირებული წყლულების ჩათვლით, ინფექციის მოგვარების ან ტერფის წყლულის განკურნების ალბათობას არ ზრდის.^[49] თუმცა, როგორც ჩანს, იგი ქირურგიულ ჩარევებს ამცირებს, განსაკუთრებით კი ამპუტაციებს და ჰოსპიტალიზაციის ხანგრძლივობას.^[49] კლინიკისტებმა შეიძლება DF ინფექციების ჩვეულ მკურნალობაში G-CSF-ის დამატება განიხილონ, განსაკუთრებით იმ პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ ინფექცია, რომელიც საფრთხეს უქმნის კიდურს, თუმცა, უცნობია, რომელი პაციენტი შეიძლება იყოს ამისთვის შესაფერისი.

რაც შეეხება უარყოფითი წნევით თერაპიას (NPT), ურთიერთგამომრიცხავი ინფორმაცია არსებობს. ერთი მხრივ, მტკიცებულების B დონით და რეკომენდაციის ძლიერი ხარისხით, Kennon et al სხვები^[11] ამ თერაპიის გამოყენებას DF-ის წყლულების მქონე ყველა პაციენტში გვირჩევენ, თუმცა, Barry et al^[29] გვირჩევენ, რომ მისი გამოყენება მხოლოდ კლინიკურ კვლევებში ან ბოლო ალტერნატივის სახით შემოიფარგლება.

არსებობს 2017 წლის მიმოხილვა და მეტა-ანალიზი, რომელიც DF წყლულების მკურნალობაში NPT-ის ეფექტურობას აანალიზებს. NPT-ის დადასტურებული შედეგები DF წყლულების სამკურნალოდ ეფექტური, უსაფრთხო და მომგებიანია, ამიტომ CPG უნდა შეიცავდეს ამ ინფორმაციას, პროფესიონალების ცოდნისა და გამოყენებისთვის. [50]

4.10. ნეიროპათიური ტკივილი

ამ მიმოხილვაში შეტანილი CPG-ების ნახევარზე ნაკლებში არაა ინფორმაცია ნეიროპათიური ტკივილის შესახებ. ნეიროპათიური ტკივილის მკურნალობა მტკიცებულების დონეს წარმოადგენს, რომელიც A-დან C-მდე მერყეობს, [11,12,16], თუმცა, მკაცრად რეკომენდებულია Kennon et al-ისა [11] და NICE-ის [12] მიერ, ხოლო ზომიერად რეკომენდებულია RNAO-ს მიერ. [16] Barry et al [30] ვარაუდობენ, რომ არსებობს საპირისპირო მოსაზრებები მის მტკიცებულებებთან დაკავშირებით, ხოლო Teage et al [41] გვიჩვენებს, რომ ნეიროპათიური ტკივილის მკურნალობა რეკომენდებული არ არის.

Kennon et al [11] ვარაუდობენ, რომ ნეიროპათიური ტკივილისთვის შეიძლება გამოყენებულ იქნას ანტიდეპრესანტები (ვენლაფაქსინის, დულოქსეტინისა და ტრიციკლების ჩათვლით), ანტიკონვულსანტები (პრეგაბალინისა და გაბაპენტინის ჩათვლით) და გაბაპენტინთან კომბინირებული ოპიოიდები.

სურსათისა და წამლების ადმინისტრაციის მიერ ოფიციალურად მხოლოდ დულოქსეტინი და პრეგაბალინია დამტკიცებული; ნეიროპათიური ტკივილის სამკურნალოდ ტრიციკლური ანტიდეპრესანტები კლინიკურ კვლევებში იყო ეფექტური. [51-53]

4.11. მულტიდისციპლინური გუნდი

მულტიდისციპლინური ჯგუფის მეშვეობით DF-ის მკურნალობისთვის CPG-ების რეკომენდაციები გარკვეულ განსხვავებების შესახებ გვამცნობენ. Astbury et al, [37] Kennon et al [11] და NICE [12] გვთავაზობენ მულტიდისციპლინურ ინტერვენციას, თუმცა, მისი მტკიცებულების დონე B-სა [37] და D-ს შორის მერყეობს. [12,38] Barry et al [30] აცხადებს, რომ არსებობს ურთიერთსაწინააღმდეგო მოსაზრებები რეკომენდაციის ხარისხთან დაკავშირებით, რომელიც ძალიან რეკომენდირებულსა [12,38] და ცოტათუ რეკომენდირებულს/საერთო არარეკომენდებულს შორის მერყეობს. [30,42]

თუმცა, არსებობს ლიტერატურა, რომელიც ვარაუდობს, რომ მულტიდისციპლინურ გუნდს, შაქრიანი დიაბეტის მქონე პაციენტების შესაფასებლად < დადებითი შედეგების მიღწევა [19,54-56] და ამპუტაციების სიხშირის შემცირება კი შეუძლია. [57] თუმცა, გამოქვეყნებულ კვლევებში მტკიცებულებების ნაკლებობისა და ჰეტეროგენურობის გამო, ეს შედეგები სიფრთხილით უნდა იქნას განმარტებული [58,59]

4.12. განათლება

განალიზებული CPG-ების უმეტესობა თანხმდება, რომ ტერფის მოვლის განათლება წყლულის რისკის პრევენციის არსებითი ნაწილია და, უფრო კონკრეტულად, Teage et al [41] წყლულის მოვლაზე

განათლების შესახებ განყოფილებას მოიცავს. მტკიცებულების დონეები A-დან (ძალიან ძლიერი), Hingorani et al [19] თანახმად, D-მდე (დაბალი), RNAO-ს, [17] Jones et al [29] და Astbury et al [37] თანახმად, მერყეობს. გასათვალისწინებელია, რომ ზოგიერთი CPG-ის მიერ შეღავათიანი რეკომენდაციების ხარისხი მკაცრად რეკომენდებული [15,37,41] და სხვების მიერ არ არის რეკომენდებული. [19,23,33] ამასთან, არსებობს 2 CPG, რომლებიც DF ინტერვენციაში განათლებას არ ურჩევენ, [12,42] თუმცა, ისინი აჩვენებენ წინააღმდეგობას მტკიცებულებებში, რომლებიც ამ რეკომენდაციას უჭერენ მხარს. ამიტომ, პაციენტის განათლებასთან დაკავშირებით, მის რეკომენდაციის ხარისხში წინააღმდეგობები არსებობს.

ლიტერატურა განათლებას, როგორც DF ინტერვენციების ნაწილს უჭერს მხარს. არსებობს 2 სისტემატური მიმოხილვა, რომლებიც ვარაუდობენ, რომ პაციენტის განათლება მნიშვნელოვანი კომპონენტია [60] და არსებით როლს თამაშობს ამ დაავადებაში, აუმჯობესებს თავის მოვლას და ქრონიკული გართულებების შემცირებაში ეხმარება. [61] თუმცა, კოპრინის სისტემატური მიმოხილვა [62] მიუთითებს, რომ, როგორც ჩანს, მოკლევადიანი განათლება დადებით გავლენას ახდენს ფეხის მოვლის შესახებ და პაციენტების მიერ თვითშეწყობინებების შედეგების შესახებ ცოდნაზე, თუმცა, იმ რამდენიმე კვლევებზე დაყრდნობით, რომლებიც პაციენტის განათლების ეფექტს აფიქსირებენ, იგი ასკვნის, რომ არ არსებობს საკმარისად მყარი მტკიცებულება იმის დასადასტურებლად, რომ პაციენტით შემზღუდული განათლება წყლულების კლინიკურად მნიშვნელოვანი შემცირებისა და ამპუტაციების სიხშირის მისაღწევად ეფექტურია. [62]

აქედან გამომდინარე, საჭიროა მეტი კვლევა, რათა ხარისხიანად და სანდოობით შეფასდეს, პაციენტის განათლების ეფექტი და განათლების ხელშეწყობაში განვრთნილი ჯანდაცვის პროფესიონალების გავლენა [62-64]

დიაბეტური ტერფი დიაბეტის ერთ-ერთი ყველაზე ძვირადღირებული შედეგია. მიუხედავად იმისა, რომ პრობლემის სწორად გადაჭრაში პოდიატრიის როლი გადამწყვეტია, არ უნდა დაგვავიწყდეს, რომ სისტემური წარმოშობის პათოლოგიის დროს მკურნალობა გლობალური და მულტიდისციპლინური უნდა იყოს. [65] ეს მიდგომა, რომელიც ასე ამკარაა, არც რეკომენდირებულია, არც შემოთავაზებულია და არც ინტეგრირებულია კლინიკური პრაქტიკის გაიდლაინებში, რომლებიც განიხილეს. როგორც ჩანს, სისტემური პრობლემის შედეგების ადგილობრივად განხილვა მოკლევადიანი გამოსავალია, თუმცა, ძნელად მისაღწევია საშუალო და გრძელვადიან პერსპექტივაში. [65] აუცილებელი იქნებოდა მომავალი კვლევების შემუშავება, უმაღლესი ხარისხის მულტიმოდალური ინტერვენციების საშუალებით, რათა დიაბეტური ტერფის დიაგნოსტიკა და მკურნალობა სხვადასხვა მოსაზრებების ინტეგრირებას მიუახლოვდეს: სისტემური პათოლოგიების მქონე ადამიანებმა შესაძლოა ტერფის მექანიკური ცვლილებები განიცადონ, რაც პათოლოგიის

გლობალურად არასწორი მართვის შედეგს წარმოადგენს. ^[13] გარდა ამისა, ტერფის პრობლემები შეიძლება ადგილობრივი პრობლემის კლინიკური რემისიის შემდეგაც განმეორდეს. ^[13]

შეჯამების სახით, DF საუკეთესო მართვა ერთი მხრივ, შეფასებასა და სკრინინგს, ხოლო მეორე მხრივ - მკურნალობის მიდგომას ეფუძნება. საკმაოდ ან მკაცრად რეკომენდებული ინტერვენციების თვალსაზრისით, პირველი ტერფის, ფეხსაცმლის, დეფორმაციების, სიარულის, ფიზიკური აქტივობის, პიგიენის, ფეხის ფრჩხილების, პულსების, ტერფის სიძლიერისა და მოძრაობის შეფასებას, მგრძნობელობის შემოწმებას და პაციენტის რისკს მოიცავს. მეორე კი მოიცავს დებრიდინგს, ტრილობის შეხორცების მიზნით, დატვირთვის შემცირებას, დაზიანებულ მხარეზე ზეწოლის შემცირების მიზნით, თერაპიულ ფეხსაცმელს - წყლულების რისკის შესამცირებლად და ანტიბიოტიკოთერაპიას - თულო ინფექცია ან ოსტეომიელიტი არსებობს.

4.13. შეზღუდვები და ძლიერი მხარეები

წინამდებარე კვლევაში შეგროვდა ყველა რეკომენდაცია, რომლებიც დიაბეტური ტერფის შეფასებისა და მკურნალობის შესახებ კლინიკურ პრაქტიკის გაიდლაინებში გამოქვეყნებულ მტკიცებულებებს ეფუძნება. სხვადასხვა კლასიფიკაციის სისტემებში, როგორც მტკიცებულების დონეების, ისე რეკომენდაციების ხარისხის პეტეროგენურობის გათვალისწინებით, ჩვენ შევეცადეთ გაგვეერთიანებინა კრიტერიუმი, რათა ხელი შევეწყოთ სხვადასხვა კლინიკურ პრაქტიკის გაიდლაინების შედარებას და კონვერგენციისა და განსხვავებების იდენტიფიცირებას, რომლებიც ამ კვლევაში შედის.

მეორე მხრივ, დიაბეტური ტერფი სხვადასხვა ფაქტორების, როგორც ადგილობრივი, ისე სისტემური, ლოკალური შედეგია. ეს კვლევა ფოკუსირებულია დიაბეტური ტერფის შეფასებასა და მკურნალობაში პოდიატრიის როლზე. თუმცა, ეს პროფესიონალი, ანატომიური თვალსაზრისით, მოქმედების შეზღუდულ სფეროს წარმოადგენს, რაც ამ კვლევაში წარმოდგენილი შედეგების სათანადოდ შესაფასებლად მხედველობაში უნდა იქნას მიღებული, რათა დიაბეტის მქონე პაციენტს საუკეთესო ალტერნატიული თერაპია შესთავაზოს.

5. დასკვნა

CPG-ების მტკიცებულებებისა და რეკომენდაციების დონეების არაერთგვაროვნება, რომელიც DF-ის მართვასთან, მიდგომასთან და მკურნალობასთან დაკავშირებით შედის, მათ ინტერპრეტაციასა და დაშვებას განასხვავებს, კლინიკურ პრაქტიკაში ყველაზე სწორი პროცედურების შერჩევის მიზნით. ამის მიუხედავად და ამ ნაშრომში შეტანილი გაიდლაინების დეტალური შესწავლით, შეიძლება დავასკვნათ, რომ DF-ის მართვისთვის ძლიერ რეკომენდებული ინტერვენციებია დებრიდინგი (მტკიცებულების ძალიან მაღალი დონე და მკაცრად რეკომენდებული), ტერფის

შეფასება (მტკიცებულების ზომიერი დონე და საკმაოდ რეკომენდირებულია) და თერაპიული ფეხსაცმელი (მტკიცებულების ზომიერი დონე და საკმაოდ რეკომენდირებული).

ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში

Medicine (2019) 98:35(e16877) Received: 23 April 2019 / Received in final form: 26 July 2019

სოკოს საწინააღმდეგო კრემების ჭარბი მოხმარება პრეპარატებისადმი რეზისტენტული კანის სოკოვანი ინფექციების ზრდას იწვევს

აშშ-ის დაავადებათა კონტროლისა და პრევენციის ცენტრის მოხსენების მიხედვით, სოკოს საწინააღმდეგო კრემები და სოკოს საწინააღმდეგო პრეპარატთა კომბინაცია კორტიკოსტეროიდებთან, სავარაუდოდ განაპირობებს კანის, სკალპისა და ფრჩხილის მწვავე სოკოვანი ინფექციითა ზრდა-გავრცელებას.

2023 წელს, დერმატოლოგებმა აშშ-ში პირველად დააფიქსირეს ძლიერ გადამდები, პრეპარატებისადმი რეზისტენტული კანის სოკოვანი ინფექციები, რომლებიც არ რეაგირებდნენ ჩვენს ხელთ არსებულ სოკოს საწინააღმდეგო პრეპარატებზე.

პრეპარატებისადმი რეზისტენტული ეს სოკოვანი ინფექციები პირველად სამხრეთ-აღმოსავლეთ აზიაში გამოჩნდა, შემდეგ ჩინეთში და მის ფარგლებს მიღმა გავრცელდა, ამჟამად კი უკვე აშშ-ის 11 შტატშია დაფიქსირებული.

სიტუაციაში გასარკვევად, აშშ-ის დაავადებათა კონტროლისა და პრევენციის ცენტრის (CDC) მკვლევრებმა აშშ-ში მთელი წლის განმავლობაში ექიმების მიერ სოკოს საწინააღმდეგო პრეპარატთა დანიშვნა შეისწავლეს, რათა დაედგინათ, რომელი ტიპის კლინიკისტიები რა წამლებს უნიშნავდნენ პაციენტებს.

როგორც ბაქტერიებს შორის ანტიბიოტიკებისადმი რეზისტენტულობის გაზრდის შემთხვევაში, აქაც, სოკოს საწინააღმდეგო საშუალებათა გადაჭარბებული მოხმარება პოტენციურად პათოგენურ სოკოს პრეპარატებისგან თავის დაღწევის გზების პოვნის საშუალებას აძლევს, განსაკუთრებით მაშინ, როცა მათ არასწორად, სხვა ტიპის ინფექციის შემთხვევაში ნიშნავენ ან არასწორად იყენებენ.

სოკოს საწინააღმდეგო საშუალებათა დანიშვნის პრაქტიკაში გასარკვევად, CDC-ის ეპიდემიოლოგ კატალინ ბენედიქტს და მის კოლეგებს იმედი ჰქონდათ, რომ მნიშვნელოვან ცნობებს მოიპოვებდნენ, რომლებიც პრობლემის მოგვარებაში მის უფრო გაუარესებამდე დაეხმარება.

აღმოჩნდა, რომ 2021 წელს, აშშ-ში სოკოს საწინააღმდეგო ადგილობრივი პრეპარატების დაახლოებით 6,5 მილიონი დანიშნულება გაიცა, ჯამში 231 მილიონი დოლარის ღირებულების.

GRADE სისტემა, სისტემური და გამჭვირვალე შეფასება

კლაუდია მენდოზა პინტო,

მთავარი რეგიონალური პოსპიტალი, ავტონომური სისტემური დაავადებების კვლევის დეპარტამენტი, პუებლო, მექსიკა;

მარიო გარსია კარასკოა ,

მთავარი რეგიონალური პოსპიტალი, რევმატოლოგიისა და იმუნოლოგიის დეპარტამენტი, მედიცინის ფაკულტეტი პუებლო, მექსიკა;

Mario García Carrasco, Claudia Mendoza Pinto

შესავალი

ბოლო წლების განმავლობაში, GRADE სისტემა (რეკომენდაციების, შეფასების, შემუშავებისა და შეფასების ხარისხი - Grade of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation) მედიცინის სხვადასხვა სფეროში ისეთი გაიდლაინებისა და რეკომენდაციების გამოქვეყნებისას გამოიყენებოდა, რომლებიც ძირითადად მკურნალობას ეხება, როგორც მედიკამენტებით, ისე არანარკოტიკული თერაპიებით. [1-3] ძალიან ცოტა ხნის წინ, რევმატოლოგიის სფეროში რამდენიმე კლინიკური პრაქტიკის გაიდლაინმა ეს სისტემა გამოიყენა, მათ შორის გაიდლაინები, რომლებიც, სხვათა შორის, რევმატიულ პოლიმიალგიას, რევმატიდულ ართრიტს და ფიბრომიალგიას ეხება. [4-8]

მტკიცებულებებზე დაფუძნებული მედიცინა ამ გაურკვეველ რელიეფში წინსვლას უწყობს ხელს და კლინიკურ გადაწყვეტილების მიღებაში ეხმარება. ბოლო წლებში, მტკიცებულებებზე დაფუძნებულმა გაიდლაინებმა ღრმა ტრანსფორმაცია განიცადა. სამეცნიერო მტკიცებულებების შესაფასებლად და რეკომენდაციების სხვადასხვა კლასის მისანიჭებლად მრავალი სისტემა არსებობს. თუმცა, ამ სისტემებს გარკვეული ნაკლოვანებები აქვთ, ვინაიდან ისინი რისკებისა და სარგებლის ბალანსს არ შეიცავს, არც რესურსების გამოყენებას ან ხარჯებს ითვალისწინებენ და იმ ფაქტს, რომ ისინი, ძირითადად, ექსპერტთა მოსაზრების კონსენსუსის საფუძველზე იქნა შემუშავებული და არ იქნა ვალიდირებული. კლინიკური პრაქტიკის გაიდლაინის პანელის წევრებს კონკრეტულ სფეროსთან დაკავშირებით შეიძლება ძლიერი მოსაზრებები ან აკადემიური მიკერძოება ჰქონდეთ, რომელშიც მათ კლინიკური გამოცდილება ან სხვა მიკერძოება აქვთ, აკადემიურ კოლეგებთან ან ინდუსტრიის თანამშრომლებთან ურთიერთობის მიმართ. [9] ამ პრობლემების გადაჭრის მცდელობისას, GRADE ლიტერატურის სისტემატურ და პრაგმატულ ძიებას და მტკიცებულებების შეჯამებას მოითხოვს, რომელიც იდეალურად ეფუძნება მკურნალობის ჯგუფურ ეფექტებს და წარმოებულია პანელის წევრების მიერ, ინტერესთა

კონფლიქტის ან დამოუკიდებელი მეთოდოლოგიების გარეშე. ეს უკანასკნელი ეხმარება ლიტერატურის მიუკერძოებელი და რეპროდუცირებადი შეფასება უზრუნველყოს, რომელიც კონკრეტულ კლინიკურ კითხვას ეხება.

GRADE სამუშაო ჯგუფი ექსპერტების მულტიდისციპლინარული საერთაშორისო თანამშრომლობაა, მტკიცებულების ხარისხისა და რეკომენდაციების სიძლიერის შეფასების საერთო, გამჭვირვალე და გონივრული სისტემის შემუშავების მიზნით. [10] GRADE სისტემა 80-ზე მეტმა სააგენტომ და ორგანიზაციამ მიიღო, რომლებიც აღიარებულია მსოფლიოში, როგორებიცაა, სხვათა შორის, როგორც ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაცია (WHO), კოპრენის თანამშრომლობის ჯგუფი p, გაერთიანებული სამეფოს ჯანმრთელობის ეროვნული ინსტიტუტი და ჯანმრთელობისა და კლინიკური ბრწყინვალების ეროვნული ინსტიტუტი (NICE).

GRADE-ს შემუშავებისას ავტორებმა კლინიკური კითხვების ფართო სპექტრი განიხილეს, მათ შორის დიაგნოსტიკა, სკრინინგი, პრევენცია და მკურნალობა. ზოგადი კლინიკური კითხვიდან სპეციალურად შედგენილ კითხვაზე გადასასვლელად, რომელიც ლიტერატურის ძიებას და თითოეული კითხვისთვის რეკომენდაციების შედგენას უწყობს ხელს, უპირატესობა ენიჭებოდა მეთოდს, რომელსაც პაციენტები-ინტერვენცია-შედარება-შედეგი (PICO) ეწოდება. კლინიკური კითხვების PICO ფორმატში შედგენისას საკითხი კონკრეტულად, გაურკვევლობის გარეშე არის განსაზღვრული. უფრო მეტიც, თითოეული ტიპის კითხვა კვლევის ტიპს შესაბამება, რომელშიც დიზაინი პასუხისთვის შესაფერისია. ფორმატი ლიტერატურის ძიებას უწყობს ხელს. [11]

GRADE მიდგომის უპირატესობები ისაა, რომ იგი: (ა) ყურადღებით განიხილავს შედეგის ცვლადების შედარებით მნიშვნელობას და ირჩევს მათ, რომლებიც ყველაზე მნიშვნელოვანია; (ბ) კონკრეტულ შედეგებთან ან შედეგებთან მიმართებაში უზრუნველყოფს მტკიცებულების ხარისხის კრიტერიუმების დეტალურ აღწერას და კატეგორიზაციის პროცესში მკაფიო განმარტებებს და

თანმიმდევრულ განსჯას იყენებს; (გ)მტკიცებულების ხარისხს რეკომენდაციების სიძლიერისგან განასხვავებს; და (დ)მეტიც, ითვალისწინებს სარგებელსა და რისკს, პაციენტის ღირებულებებს და რესურსების გამოყენებას ან ხარჯებს შორის ბალანსს. ასევე, იგი შეიცავს ცხრილებს, რომლებიც ასახავს ე.წ. მტკიცებულების პროფილებს (EP) და დასკვნების შეჯამებას (SoF). და ბოლოს, შემუშავდა პროგრამული უზრუნველყოფა, მასთან დაკავშირებული დახმარების ფაილებით, რომლებიც EP და SoF ცხრილების შემუშავებას უწყობენ ხელს, EP-ის საფუძველზე. [12,13]

GRADE სისტემა, მტკიცებულების ხარისხის შესაფასებლად, 8 კრიტერიუმისგან შედგება; 8 კრიტერიუმიდან 5-ს მტკიცებულების ხარისხის დაქვეითება შეუძლია, თუნდაც რანდომიზებულ კონტროლირებად კვლევაში (RCT): მიკერძოების რისკი, შედეგების შეუსაბამობა კვლევებში, არაპირდაპირობა, უზუსტობა და გამოქვეყნების მიკერძოება. [14,15] მაგალითად, RCT, რომელიც თანმიმდევრობის არაადეკვატური დაბრმავებით და მითვების მაღალი სიხშირით ჩატარდა, კარგად შესრულებული RCT-ის ექვივალენტად არ უნდა ჩაითვალოს. გარდა ამისა, ნდობის გაზრდის პოტენციალის მქონე კიდევ 3 კრიტერიუმი იყო შემოთავაზებული: ძლიერი ასოციაცია დამაბნეველების გარეშე, დოზა-რეაქციის გრადიენტის არსებობა, რომელიც კვლევებს მიკერძოების ან უზუსტობის პრობლემების გარეშე ეფუძნება და მტკიცებულება, რომ ყველა შესაძლო დამაბნეველს ან მიკერძოებას შეიძლება შეემცირებინა დაფიქსირებული ეფექტი. [16] ამრიგად, ობსერვაციული მოხსენება, როგორიც შემთხვევის კონტროლის კვლევაა, ძლიერი ასოციაციებით, რომელიც დოზა-რეაქციის გრადიენტს აჩვენებს, რაც სხვა გარემოებებში სუსტ დიზაინზე მიუთითებს, GRADE მიდგომით RCT-ის დონეზე მტკიცებულებას გამოიმუშავებს. GRADE მეთოდი მტკიცებულების ხარისხის გამოსახატად 4 დონეს გვთავაზობს: მაღალი, ზომიერი, დაბალი და ძალიან დაბალი. [14]

პირველი GRADE კრიტერიუმი, მიკერძოების რისკი ან დიზაინის შემლუდვები, კონცეპტუალურად სამეცნიერო კვლევის შიდა ვალიდობის საკითხია. მიკერძოების რისკის ხარისხი შეიძლება თითოეული ორიგინალური კვლევის მეთოდების განყოფილების გულდასმით წაკითხვით და იმის შეფასებით განისაზღვროს, თუ რამდენად კარგად დაგეგმეს ავტორებმა კვლევა და შესრულება. [17] მედიცინაში არსებობს მტკიცებულება, რომ RCT-ის მეთოდოლოგიურმა არასრულყოფილებამ შეიძლება სავარაუდო ეფექტზე მოახდინოს გავლენა, რომელიც, ჩვეულებრივ, გაზვიადებულია. [18]

მეორე კრიტერიუმი, კვლევებში შედეგების შეუსაბამობა, რომლებიც სისტემურ მიმოხილვაშია შეტანილი, ნიშნავს, რომ შედეგები ერთმანეთისგან განსხვავდება და ეს ბუნებრივად იწვევს შეფასების ეფექტურობისადმი ნდობის შემცირებას. თუკი თავდაპირველი კვლევები კლინიკურად ერთგვაროვანია (პასუხობს კვლევის მიერ დასმულ კითხვას) და მეთოდოლოგიური ხარისხი მაღალია,

თუმცა, შედეგები არათანმიმდევრული, მაშინ სტატისტიკური ანალიზი სავარაუდოდ აჩვენებს, რომ შედეგებში ჰეტეროგენულობა არსებობს. [19]

მესამე GRADE კრიტერიუმი, უზუსტობა ან პირდაპირი მტკიცებულებების არარსებობა, იმ კვლევითი საკითხებიდან ნებისმიერ გადახრას ეხება, რომლებიც სისტემატურ მიმოხილვაში შედიან. განხილულ ინტერვენციებს, ან ხელმისაწვდომ კვლევებსა და პოპულაციას შორის პირდაპირი შედარების არარსებობის შემთხვევაში, ინტერვენციებს ან შედეგებს შორის საინტერესო საკითხში წამოჭრილი არსებითი განსხვავებებისას, შეიძლება აღმოვაჩინოთ, რომ მხოლოდ ირიბ ინფორმაციაზე გვაქვს წვდომა. სუროგატული შედეგების გამოყენება შეიძლება არ უკავშირდებოდეს პირველად შედეგს. ამან შეიძლება გამოყენების პრობლემები გამოიწვიოს. [20]

მეოთხე კლასის კრიტერიუმი, უზუსტობა, კონცეპტუალურად ასახავს შედეგის შეფასების შემთხვევით ცვალებადობას და შიდა ვალიდობისაგან განსხვავდება. თუკი სისტემურ მიმოხილვაში გამოყენებული თავდაპირველი კვლევები კლინიკურად ერთგვაროვანია და ყველა მათგანს მიკერძოების დაბალი რისკი აქვს, მიზანშეწონილია ჩატარდეს მეტაანალიზი და საერთო შეფასება მიიღოს. 95%-იანი სანდობის ინტერვალი (CI) ხშირად იმის ნიშნადაა ინტერპრეტირებული, რომ მოცემულ დიაპაზონში 95%-იანი დარწმუნებით, პარამეტრის ნამდვილი მნიშვნელობა შეიძლება მოიძებნოს. ინფორმაცია ამ ინტერვალის სიგანის შესახებ შეიძლება გამოყენებულ იქნას როგორც კლინიკური დასკვნის საფუძველი. მაგალითად, ეს იმის დასკვნის საშუალებას იძლევა, რომ CI-მ კლინიკურად მნიშვნელოვან მინიმალურ განსხვავებას გადააჭარბა. [21]

მეხუთე კლასის კრიტერიუმი, რომელსაც შეუძლია სისტემატური მიმოხილვის შედეგების მიმართ ნდობა შეამციროს, პუბლიკაციის მიკერძოებაა. შედეგების შერჩევითი ანგარიში მოცემული კვლევის შიდა ვალიდობის საკითხია და „კვლევის ხარისხის შემლუდვის“ კრიტერიუმებში უნდა იყოს შეტანილი. როდესაც არ არის გამოქვეყნებული ინდივიდუალური კვლევები, შეიძლება არსებობდეს მიკერძოებული სისტემური მიმოხილვები. პუბლიკაციების მიკერძოების არსებობა სისტემურ მიმოხილვებში მიკერძოების რისკის ერთ-ერთი პოტენციური წყაროა. კლინიკური კვლევების სავალდებულო რეგისტრაციის რისკმა პუბლიკაციის მიკერძოების იდენტიფიცირების შესაძლებლობა გაზარდა. [22]

უნდა ვაღიაროთ, რომ სისტემას გარკვეული შემლუდვები აქვს; ამრიგად, პირველ რიგში, მეთოდი თავდაპირველად ალტერნატიული ინტერვენციების შესახებ კითხვებზე პასუხის გასაცემად შეიქმნა, განსაკუთრებით, მკურნალობის ან პრევენციისთვის, და არა რისკის ან პროგნოზისთვის, და მას პრობლემები აქვს დიაგნოსტიკურ ტესტებთან, სამოგადოებრივი ჯანმრთელობის საკითხებთან და ჯანდაცვის სისტემებთან მიმართებაში. თუმცა, ბოლო წლებში, დიაგნოსტიკური [23] და პროგნოზული კვლევებისთვის ამ მეთოდის ადაპტაციები შეიქმნა, [24] რომლებიც ახლა

უკვე გამოიყენება სისტემურ მიმოხილვებში. მეორეც, მიუხედავად იმისა, რომ სისტემა უაღრესად სისტემურ, გამჭვირვალე და რეპროდუცირებად განსჯებს იყენებს, იგი სრულად არ გამორიცხავს შესაძლო უთანხმოებებს მტკიცებულებების შეფასებაში ან ალტერნატიული კურსების გადაწყვეტისას, იმის გათვალისწინებით, რომ ყველა მსჯელობაში ყოველთვის შეპარულია სუბიექტურობა. და ბოლოს, უნდა აღვნიშნოთ, რომ მკვლევარებმა, რომლებიც კომპლექსურ სისტემურ მიმოხილვებს აანალიზებენ, ხარისხის შეფასების კრიტერიუმების გამოყენებისას, GRADE-ის გამოყენებით, კომპლექსურ ინტერვენციებში სირთულეები გამოავლინეს. [25]

ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში

C. Mendoza Pinto, M. García Carrasco / Reumatol Clin. 2018;14(2):65-67

პირველად მსოფლიოში, 13 წლის ბავშვი თავის ტვინის იშვიათი კიბოსგან სრულად განიკურნა

როდესაც ლუკასს ექვსი წლის ასაკში თავის ტვინის იშვიათი ტიპის სიმსივნის დიაგნოზი დაუსვეს, პროგნოზი ყველასთვის აშკარა იყო. ფრანგი ექიმი ჟაკ გრილი ცრემლებს დღესაც ვერ მალავს, როცა იხსენებს, როგორ უნდა ეთქვა ლუკასის მშობლებისთვის, რომ მათი ვაჟი დაიღუპებოდა.

თუმცა, მას შემდეგ შვიდი წელი გავიდა, ლუკასი ახლა 13 წლისაა და მის თავში კიბოს კვალიც კი აღარ არის დარჩენილი. ბელგიელი ბიჭი პირველი ბავშვია მსოფლიოში, რომელიც განსაკუთრებით მძიმე კიბოსგან — თავის ტვინის ღეროს გლიომასგან (DIPG) განიკურნა. „ლუკასმა დიდი უპირატესობით გაიმარჯვა და გადარჩა“, — ამბობს გილი, პარიზის გუსტავ რუსის კიბოს ცენტრის თავის ტვინის სიმსივნეების პროგრამების ხელმძღვანელი. ამ ტიპის კიბოს დიაგნოზს მხოლოდ აშშ-ში ყოველწლიურად დაახლოებით 300 ბავშვს უსვამენ, საფრანგეთში კი 100-ს.

რამდენიმე დღის წინ, ბავშვთა კიბოს საერთაშორისო დღეს, საერთაშორისო სამედიცინო სამოგადოებამ აღიარა, რომ ახლა, კიბოს დიაგნოზიდან და მკურნალობიდან ხუთი წლის შემდეგ, ბავშვების 85 პროცენტი იკურნება. თუმცა, თავის ტვინის ღეროს გლიომის დიაგნოზის მქონე ბავშვთა პერსპექტივა კვლავ შავბნელია — უმეტესი მათგანი დიაგნოზიდან ერთ წელიწადსაც ვერ ცოცხლობს. უახლესი კვლევის მიხედვით, მათი მხოლოდ ათი პროცენტი ცოცხლობს ორ წელიწადს.

ბოკერ, რადიოთერაპია აგრესიული სიმსივნის სწრაფ განვითარებას აფერხებს, მაგრამ მის წინააღმდეგ ეფექტი ჯერ არცერთ პრეპარატს არ უჩვენებია.

ლუკასი და მისი ოჯახი ბელგიიდან საფრანგეთში გაემგზავრა, რათა ერთ-ერთი პირველი პაციენტი

გამხდარიყო, რომელიც ცდას, სახელად BIOMEDE-ს შეუერთებოდა. ამ ცდაში თავის ტვინის ღეროს გლიომის პოტენციური ახალი პრეპარატები უნდა დაეტესათ.

ლუკასის ორგანიზმმა თავიდანვე ძლიერად უპასუხა კიბოს პრეპარატ ევეროლიმუსს, რომელიც მას შემთხვევითობის პრინციპით დაუნიშნეს.

„მაგნიტურ-რეზონანსულ სკანირებათა მთელ რიგ სერიებში ვხედავდი, როგორ გაქრა კიბო სრულად“, — ამბობს გრილი.

თუმცა, ექიმმა მკურნალობის კურსი მაინც არ შეწყვიტა. კურსი წელიწად-ნახევრის წინ დასრულდა.

„მსგავსი შემთხვევა მსოფლიოში მეორე არ ვიცი“, — ამბობს გრილი. ჯერჯერობით უცნობია, მუსტად როგორ გამოჯანმრთელდა ლუკასი სრულად და როგორ შეიძლება მისი შემთხვევა მომავალში ამავე დიაგნოზის მქონე სხვა ბავშვებსაც დაეხმაროს.

ამავე ცდაში მონაწილე შვიდი ბავშვი დიაგნოზიდან რამდენიმე წლის შემდეგ კვლავ ცოცხალია, მაგრამ სრულად მხოლოდ ლუკასის სიმსივნე გაქრა.

გრილის განცხადებით, მიზეზი, რის გამოც ლუკასმა პრეპარატებს ასე უპასუხა, სხვებმა კი არა, სავარაუდოდ მათი ინდივიდუალური სიმსივნეების „ბიოლოგიური თავისებურებებია“.

„ლუკასის სიმსივნეს უკიდურესად იშვიათი მუტაცია ჰქონდა, რომელმაც ჩვენი აზრით, კიბოს უჯრედები უფრო მგრძნობიარე გახადა პრეპარატებისადმი“, — აღნიშნავს გრილი.

მკვლევრები სწავლობენ პაციენტთა სიმსივნის პათოლოგიებს და ლაბორატორიაში ქმნიან კიბოს „ორგანოიდებს“, ანუ ლაბორატორიაში შექმნილ უჯრედულ მასებს.

„ლუკასის შემთხვევა რეალურ იმედს გვაძლევს. ვცდილობთ, ინ-ვიტრო შევქმნათ ის სხვაობები, რაც მის უჯრედებში გამოვავლინეთ“, — ამბობს ლაბორატორიის კვლევების ზედამხედველი მარი-ან დებლი. ჯგუფს სურს, ორგანოიდებში აღადგინონ მისი გენეტიკური განსხვავებები, რათა ნახონ, შესაძლებელი იქნება თუ არა სიმსივნის ისეთივე ეფექტიანად მოსპობა, როგორც ეს ლუკასის შემთხვევაში მოხდა.

მკვლევართა განცხადებით, თუ ამან იმუშავა, შემდეგი ნაბიჯი იქნება პრეპარატის პოვნა, რომელსაც კიბოს უჯრედებზე ისეთივე ეფექტი ექნება, როგორც ამ უჯრედულ ცვლილებებს.

მიუხედავად იმისა, რომ მკვლევრები შედეგით აღფრთოვანებული არიან, იქვე გვაფრთხილებენ, რომ ყველა შესაძლო სამკურნალო საშუალებამდე ჯერ დიდი დრო გვაშორებს.

„პირველი გამოყენებიდან საშუალოდ 10-15 წელიწადია საჭირო, რომ ის პრეპარატად იქცეს; საკმაოდ ხანგრძლივი, გაჭიანურებული პროცესია“, — აღნიშნავს გრილი.

ავსტრალიის ქალაქ სიდნეის ბავშვთა ჰოსპიტლის პედიატრიული ონკოლოგის, დევიდ ზაიგლერის განცხადებით, ბოლო ათწლეულში, თავის ტვინის ღეროს გლიომის ლანდშაფტი მნიშვნელოვნად შეიცვალა.

განახლებული GRAPPA და EULAR რეკომენდაციები ფსორიაზული ართრიტის მართვისთვის: მსგავსებები და განსხვავებები

ლაურა კოატესი,

ნუფილდის ორთოპედიის, რევმატოლოგიისა და ძვალ-კუნთოვანი მეცნიერებების დეპარტამენტი, ოქსფორდის უნივერსიტეტი, ოქსფორდი, გაერთიანებული სამეფო;

ლაურე გოსეკი,

სორბონის უნივერსიტეტი პიერ ლუის ეპიდემიოლოგიისა და საზოგადოებრივი ჯანდაცვის ინსტიტუტი პარიზი, საფრანგეთი;

Laura Coates, Laure Gossec

1. შესავალი

მართვის რეკომენდაციები კლინიკისთვის და პაციენტებისთვის სასარგებლოა, ვინაიდან ისინი მედიკამენტების გამოყენების შესახებ მითითებებს აწვდიან. ^[1] ფსორიაზული ართრიტის (PsA) დროს რამდენიმე სარეკომენდაციო ნაკრები შემუშავებულია: მათ შორისაა ფსორიაზისა და ფსორიაზული ართრიტის კვლევისა და შეფასების ჯგუფის (GRAPPA), რევმატოლოგიის ასოციაციების ევროპული ალიანსისა (EULAR) და რევმატოლოგიის ამერიკული კოლეჯის (ACR) რეკომენდაციები. ^[2-4] თუმცა, ასეთი რეკომენდაციები რეგულარულად უნდა განახლდეს, განსაკუთრებით მაშინ, როდესაც ხშირად ვითარდება მედიკამენტები, როგორც ეს PsA-ის შემთხვევაში ხდება (სურათი 1). ^[5, 6] გასული 2 წლის განმავლობაში, EULAR-მა, ხოლო შემდეგ GRAPPA-მ განახლებული რეკომენდაციები წარმოადგინეს PsA მკურნალობისთვის, რომლებიც უახლესი მკურნალობის ვარიანტებს აერთიანებს. ^[7] ^[8] ორივეში აღიარებულია PsA-ის პეტეროგენულობა და განხილულია თერაპიულ შეიარაღებაში სხვადასხვა წამლის ადგილი (სურათი 2). ასეთ აგენტებს მიეკუთვნება ჩვეულებრივი დაავადების მამოდიფიცირებელი ანტირევმატიული საშუალებები (csDMARDs), როგორცაა მეთოტრექსატი, და მიზანმიმართული თერაპია, მათ შორის, ბიოლოგიური (bDMARDs), ასევე, მიზანმიმართული სინთეზური წამლები (tsDMARDs). ამ პრეპარატების შემოთავაზებული თანმიმდევრული გამოყენება, ისევე როგორც ზოგიერთი სხვა ასპექტი, რეკომენდაციების ამ ორ კომპლექტს შორის განსხვავდება (სურათი 2).

1. რეკომენდაციების ფოკუსი

რეკომენდაციების ორივე ნაკრები PsA-ზეა ფოკუსირებული და არ ეხება სპონდილოართრიტის სხვა ფორმებს, სხვა რეკომენდაციების ნაკრებთან განსხვავებით, როგორც ფრანშის ახლახან განახლებული რეკომენდაციებია. ამ განახლებებში

კვლავ დადასტურებულია განსხვავება მიდგომაში, GRAPPA რეკომენდაციებში მეტი ყურადღებაა გამახვილებული ფსორიაზზე (ცხრილი 1). ^[2, 8] ეს განსხვავება ორგანიზაციის მისიებს უკავშირდება. GRAPPA გლობალური კვლევითი ჯგუფია, რომელიც როგორც ფსორიაზს, ისე PsA-ს ეძღვნება. (<http://www.grappanetwork.org/>) მეორე მხრივ, EULAR ჯანდაცვის პროფესიონალებზეა მიმართული (რევმატოლოგების ჩათვლით), რომლებიც რევმატულ დაავადებებს უკავშირდება, ევროპული ფოკუსით, თუმცა, რეკომენდაციები საერთაშორისოდ გამოსაყენებლად შექმნილი ^[3] (http://www.eular.org/recommendations_home.cfm). EULAR-ის რეკომენდაციები ძვალ-კუნთოვან გამოვლინებებზეა ორიენტირებული, შესაბამისად, დერმატოლოგთან ერთად ერთობლივი მართვის განხილვით, ხოლო GRAPPA-ს რეკომენდაციები როგორც ძვალ-კუნთოვან, ისე დერმატოლოგიურ გამოვლინებებზეა ორიენტირებული. თუმცა, ორივე სარეკომენდაციო ჯგუფი დერმატოლოგებს და პაციენტების კვლევის პარტნიორებს მოიცავდა.

015 წელს GRAPPA-მ სპეციალური სარეკომენდაციო სამუშაო ჯგუფი დაამატა, რომელიც PsA-ს თანმხლებ დაავადებებს უკავშირდება. მიუხედავად იმისა, რომ ეს რევმატოლოგიურ და დერმატოლოგიურ ფოკუსს გასცდა, იგი მნიშვნელოვანი იყო, PsA-ში თანმხლები დაავადებების გავლენის გათვალისწინებით. უახლესი განახლებით, GRAPPA-მ გადანაცვლა ეს დომენი ორ ჯგუფად დაეყო: კავშირში მყოფი პირობები (უვეიტი და ნაწლავის ანთებითი დაავადება [IBD]) და თანმხლები დაავადებები. რეკომენდაციები IBD-ისა და უვეიტის მართვის შესახებ სრულ მითითებებს არ იძლევა, თუმცა, მოიცავს PsA-სთვის გამოყენებული ყველა შესაბამისი წამლის შესახებ რეკომენდაციებს და ეს პრეპარატები არის თუ არა რეკომენდებული ან შედარებით უკუნაჩვენებია თუ არა ადამიანებში, რომლებსაც IBD ან უვეიტი აქვთ. ახლა ეს ძირითადი რეკომენდაციების გამოსახულებაში შედის. ^[8]

2 - რეკომენდაციების შესამუშავებლად გამოყენებული მეთოდები

რეკომენდაციების ორივე ნაკრები მტკიცებულებებს ეფუძნება, თუმცა, ლიტერატურის ინტერპრეტაცია განსხვავებულია. EULAR-ის რეკომენდაციებმა, მტკიცებულებების დონის შესაფასებლად, მტკიცებულებაზე დაფუძნებული მედიცინის ოქსფორდის ცენტრის მტკიცებულებების დონეები 1-დან 4-მდე გამოიყენა^[7]. ამის საპირისპიროდ, GRAPPA-მ რეკომენდაციების შეფასებისა და შემუშავებისა (GRADE)^[8] გამოყენება 2015 წლიდან შეცვალა. ორივე მტკიცებულებების შესაფასებლად საერთაშორისოდ აღიარებული მეთოდოლოგიაა, თუმცა, სხვადასხვა პროცესს მიჰყვება. მთავარი განსხვავება კი ისაა, რომ GRADE მტკიცებულების ეფექტის შეფასებას შემდგომი რეკომენდაციის სიძლიერისგან გამოყოფს, რაც სარეკომენდაციო ჯგუფებს საშუალებას აძლევს კავშირში მყოფი სხვა ფართო სპექტრი გაითვალისწინონ. ლიტერატურის შეფასების ამ განსხვავებამ შეიძლება რეკომენდაციებს შორის გარკვეული განსხვავება ახსნას.

EULAR, ამ განახლების შესაქმნელად, EULAR-ის განახლებულ მიჰყვა სტანდარტულ ოპერაციულ პროცედურებს.^[11] განახლებისთვის, EULAR ბრძანებს, რომ ცვლილებები მხოლოდ იმ შემთხვევაში უნდა განხორციელდეს, თუკი არსებობს ძლიერი კონსენსუსი, რომ ცვლილება აუცილებელია. ამრიგად, შეიკრიბა სამუშაო ჯგუფი (ფიზიკური შეხვედრა, კოვიდამდელი ეპოქა) და განიხილეს რეკომენდაციები და შესაძლო შესატანი ცვლილებები. შემდეგ, რეკომენდაციები სამუშაო ჯგუფის წევრებთან ონლაინ გაიგზავნა, ანონიმური კენჭისყრისთვის შეთანხმების დონეზე, რომლებმაც რეკომენდაციები შეიმუშავეს.

GRAPPA-ს რეკომენდაციების შემუშავებისას, რეკომენდაციები მედიკამენტების მიმართ/წინააღმდეგ თავდაპირველად დომენურ ჯგუფებში იყო შემუშავებული (პერიფერიული ართროიტი, ღერძული დაავადება, ენთეზიტი, დაქტილიტი, ფსორიაზი და ფრჩხილის დაავადება) და შემდეგ, უფრო ფართო სამუშაო ჯგუფში დასრულდა. დომენურ ჯგუფებს დარგის ექსპერტები ხელმძღვანელობდნენ, თუმცა, სამუშაო ჯგუფში შესაერთებლად GRAPPA-ს ყველა წევრი იყო მიწვეული. COVID-19 პანდემიის გათვალისწინებით, ყველა ურთიერთქმედება ვირტუალური იყო. შემუშავების შემდეგ, რეკომენდაციების პროექტი GRAPPA-ს ყველა წევრს გაეგზავნა, კონსენსუსის ონლაინ კენჭისყრისთვის 170 რესპონდენტის მონაწილეობით.

ორივე შემთხვევაში, შეთანხმებისთვის ხმის მიცემის პროცესში მონაწილეები შეიძლება PsA-ს ექსპერტებად ჩაითვალოს, EULAR სამუშაო ჯგუფის წევრობის გამო, თუმცა, GRAPPA-ს წევრობა შერჩევითი პროცესებია.

3. რეკომენდაციების შემუშავებაში ჩართული და გაანალიზებული კვლევები

ორივე შემთხვევაში (EULAR და GRAPPA) რეკომენდაციები ლიტერატურის სისტემატურ განახლებებს ეფუძნება. EULAR-ის რეკომენდაციების განახლებამ 2015-2018 წლების პუბლიკაციები მიმოიხილა, სადაც GRAPPA-ს უახლესი რეკომენდაციები ასევე 2019-2020 წლებში გამოქვეყნებულ კვლევებს მოიცავდა.^[8, 12]

მეტორექსატი ორივე ჯგუფის მიერაა რეკომენდებული პერიფერიული ართროიტისთვის, SEAM-PsA კვლევის მიერ 2019 წელს მოწოდებულმა დამატებითმა მონაცემებმა^[13] გამოიწვია მისი GRAPPA რეკომენდაციებში ჩართვა, ენთეზიტისა და დაქტილიტის დროს. მიუხედავად იმისა, რომ ეს კვლევა პლაცებოთი კონტროლირებადი არ იყო, მეტორექსატის მონოთერაპიის დროს მან ორივე დომენში გაუმჯობესება აჩვენა (SPARCC ენთეზიტის ქულა შემცირდა 3.1-ით მეტორექსატი მონოთერაპიისას, ეტანერცეპტით მონოთერაპიისას 3.0-თან შედარებით; ლიდსის დაქტილიტის ინდექსის ქულა მეტორექსატი მონოთერაპიისას 128.8-ით შემცირდა, ეტანერცეპტით მონოთერაპიისასთან შედარებით), მეტორექსატი და ეტანერცეპტით ნამკურნალე ჯგუფებს შორის მნიშვნელოვანი განსხვავების გარეშე. ამან GRAPPA-ს ალგორითმში პირობითი რეკომენდაცია გამოიწვია მეტორექსატისთვის ენთეზიტისა და დაქტილიტის დროს.

რეკომენდაციების ორივე ნაკრები გვთავაზობს, რომ bDMARD-ები, რომლებიც მიზნად ისახავს IL-23-ს, p19 ქვედანაყოფის ინჰიბირებით, შეიძლება გამოყენებულ იქნას PsA-ში.^[7, 8] EULAR-ის რეკომენდაციები ეხება ამ კლასს წამლების, რომელიც გაერთიანებულია IL-12/23 წამალთან უსტეკინუმბთან ერთად, რომელიც EULAR-ის განახლებამდე ხელმისაწვდომი იყო (EMA-ს მიერ 2013 წელს დამტკიცდა) (სურათი 1). GRAPPA მათ ანალიზში დამატებით მონაცემებს მოიცავდა გუსელკუმაბისა^[14, 15] და რისანკიუმაბის შესახებ, რომლებსაც დადასტურებული ეფექტურობა აქვთ პერიფერიული ართროიტის, ენთეზიტისა და დაქტილიტის დროს, რაც GRAPPA-ის რეკომენდაციებში მათ ჩართვას იწვევს (სურათი 2). თუმცა, საკამათოდ რჩება ამ პრეპარატების ეფექტურობა ღერძულ დაავადებებში. არსებობს გამოქვეყნებული უარყოფითი კვლევები მანკილოზებელი სპონდილიტის შესახებ, თუმცა, ღერძულ პაციენტში გაუმჯობესებები მოხსენებული იქნა შედეგის ზომებში, როგორცაა ბატას მანკილოზებელი სპონდილიტის დაავადების აქტივობის ინდექსი (BASDAI), რაც PsA კვლევებშია ნაჩვენები. ამან ღერძული PsA-ს სპეციფიკური კვლევების შეთავაზება გამოიწვია. ეს უნდა იყოს ღერძულ PsA-ის ერთადერთი დიდი, რანდომიზებული კვლევა, რომელიც ამოწმებდა სეკუკინუმბს, IL-17A ინჰიბიტორს, პლაცებოსთან შედარებით.^[16] ამჟამად, საპირისპირო მონაცემების გათვალისწინებით, არც ერთ სარეკომენდაციო კომპლექტში ღერძული PsA-

სთვის IL-23 ინჰიბიტორები რეკომენდებული არ არის.

EULAR-ის რეკომენდაციების დროს, ერთადერთი ლიცენზირებული იანუს კინაზას (JAK) ინჰიბიტორი ტოფაციტინი იყო, რომელიც მეთოტრექსატთან ერთად უნდა დაინიშნოს (სურათი 1).

იმ დროისთვის JAK ინჰიბიტორებისთვის შემზღუდულად ხელმისაწვდომი გრძელვადიანი უსაფრთხოების გათვალისწინებით, ისინი შენახული იყო, როგორც მეორე ხაზის მიზნობრივი თერაპია. მას შემდეგ, უპადაციტინი (უფრო შერჩევითი JAK1 ინჰიბიტორი), მე-3 ფაზის კვლევების შემდეგ, ლიცენზირებულ იქნა PsA-სთვის ^[17, 18], ხოლო დეუკრავაციტინისთვის ხელმისაწვდომი გახდა წინასწარი მონაცემები (ტიროზინ კინაზას ინჰიბიტორი).

^[19] GRAPPA რეკომენდაციებში, JAK ინჰიბიტორები PsA-ს მრავალ დომენშია რეკომენდებული, უმეტეს შემთხვევაში, იმავე დონეზე, როგორც bDMARDs (სურათი 2). თუმცა, JAK ინჰიბიტორების დამხმარე ეფექტურობის მონაცემები უსაფრთხოების უახლესი შეშფოთებით უნდა იყოს დაბალანსებული, რომელიც ლიტერატურის მიმოხილვის პერიოდების შემდეგ, ORAL-Surveillance კვლევის ორივე რეკომენდაციისთვის გამოქვეყნდა. ამ კვლევამ მისი პირველადი შედეგი - არასრულფასოვნება გულ-სისხლძარღვთა რისკისა და ავთვისებიანი სიმსივნეების მიმართ, ვერ დააკმაყოფილა, როდესაც ტოფაციტინი TNF-ალფა ინჰიბიტორებს შედარდა რევმატოიდული ართროიტის (RA) მქონე 50 წელზე მეტი ასაკის პაციენტებში, რომლებიც რისკის ქვეშ იყვნენ ან საბაზისო კარდიოვასკულური ფაქტორი ჰქონდათ.

^[20] PsA-ს მქონე პაციენტებში ფარდობითი რისკის დასადგენად და პაციენტების იდენტიფიცირებისთვის, რომლებიც JAK ინჰიბიტორებით მკურნალობისთვის არიან ან არ არიან შესაფერისი, საჭიროა შემდგომი კვლევა. ^[21]

4. რეკომენდაციების წარდგენა

2019 წლის განახლებაში, EULAR-ის დიაგრამა პერიფერიული ართროიტის (პოლი/ოლიგო/მონოართროიტი), ენთეზიტის და უპირატესი ღერძული დაავადების მკურნალობის ვარიანტებს უფრო მკაფიოდ წარმოაჩენს. ^[7] აქ ენთეზიტი და ღერძული დომენები ცალკეა გამოყოფილი და GRAPPA-ს რეკომენდაციებში მოცემული დომენების ძალიან მსგავს მიდგომას მიჰყვება. როგორც ზემოთ აღინიშნა, მთავარი განსხვავება GRAPPA რეკომენდაციებში ენთეზიტისთვის მეთოტრექსატის ჩართვაა.

2019 წელს, EULAR-ის რეკომენდაციებმა მიიღეს გადაწყვეტილება პერიფერიული ართროიტის რეკომენდაციების პოლიართროიტად (>4 სახსარი) და მონო/ოლიგოართროიტად გაყოფაზე, ხაზგასმით აღინიშნა, რომ პოლიართროიტი PsA-ში აღიარებულია, როგორც ცუდი პროგნოზული ფაქტორი. პერიფერიული ართროიტის სამკურნალოდ რეკომენდებული მედიკამენტები იდენტურია, თუმცა, პოლიართროიტის არსებობა იმ მედიკამენტების იდენტიფიცირებისთვის გამოიყენება, რომლებიც დაავადების სწრაფ მოდიფიკაციისთვისაა საჭირო. EULAR-ის რეკომენდაციები ასევე უფრო მეტ ყურადღებას ამახვილებს დამიწებითი მკურნალობის მიდგომის გამოყენებაზე ^[22] და იგი პირველ რეკომენდაციადაა ჩამოთვლილი. GRAPPA ამას მხოლოდ ყოვლისმომცველი პრინციპების ფარგლებში მოიცავს, რომლებიც მკურნალობას „თერაპიის მიზნად“ განიხილავენ.

PsA-ის მქონე პაციენტებში თანმხლები დაავადებების საუკეთესო მართვის შესახებ შემზღუდული მტკიცებულება რჩება. თუმცა, თანმხლები დაავადებები PsA-ს მქონე პაციენტებისთვის ხშირი პრობლემაა და ჩვეულებრივ, მკურნალობის შერჩევაზე ახდენს გავლენას. ^[23, 24] GRAPPA-მ თან დაურთო ცხრილი, რათა თანმხლებ დაავადებებსა და მკურნალობის არჩევანს შორის პოტენციური ურთიერთქმედება

ცხრილი 1. დომენები, რომლებსაც ახლახან განახლებული GRAPPA და EULAR რეკომენდაციები მოიცავს PsA-ის სამართავად

დომენი	EULAR	GRAPPA
პერიფერიული სახსარი	დიახ	დიახ
ოლიგო vs პოლისახსროვანი ჩართულობა	დიახ	არა
ენტეზიტი	დიახ	დიახ
დაქტილიტი	დიახ	დიახ
კანის ფსორიაზი	არა	დიახ
ფრჩხილის ფსორიაზი	არა	დიახ
IBD	არა	დიახ
უვეიტი	არა	დიახ

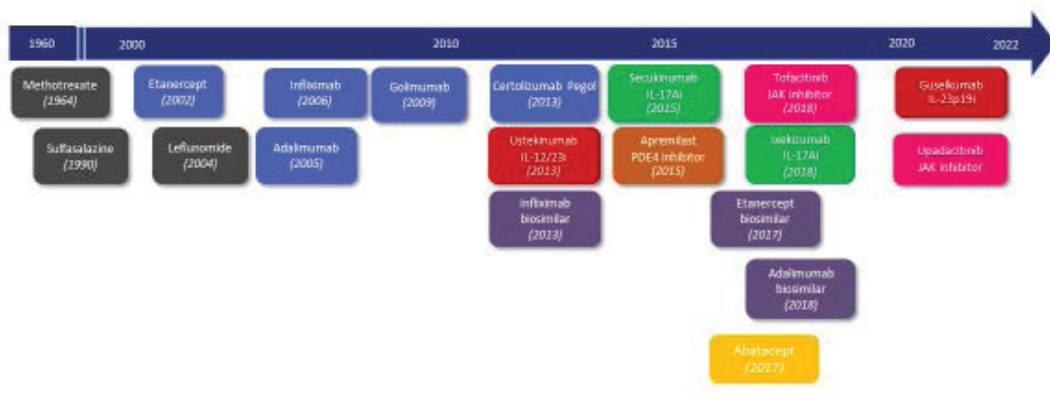
IBD: ნაწლავის ანთებითი დაავადება

გამოყოს, თერაპიის ჩათვლით, სადაც მათ გამოყენებასთან დაკავშირებით გაფრთხილება ან უკუჩვენება უნდა იყოს. [2, 8]

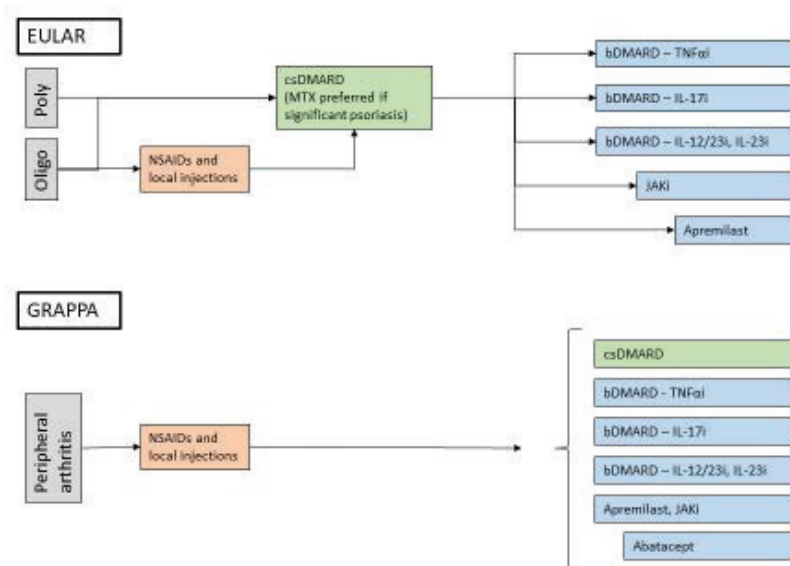
ლიტერატურაში ძალიან შეზღუდული მტკიცებულებაა მედიკამენტების გამოყენების თანმიმდევრობის დასადასტურებლად. ეს რეკომენდაციებში უფრო მეტ ცვალებადობას იწვევს, ვინაიდან ამ საკითხზე რეკომენდაციებზე გავლენას სხვადასხვა ფაქტორები ახდენენ. GRAPPA-ში csDMARDs, bDMARDs და tsDMARDs თანაბრად რეკომენდებული, ყოველგვარი მკაფიო რიგითობის გარეშე, სადაც მათი ეფექტურობის მტკიცებულება

არსებობს. SEAM-ის კვლევამ აჩვენა, რომ bDMARD (ეტანერცეპტი), მეტოტრექსატთან შედარებით, უფრო მაღალი ეფექტურობა ჰქონდა, რაც პოტენციურად ამტკიცებს პირველი რიგის აგენტების შესახებ მათ რეკომენდაციას, როგორც ეს ACR 2018 რეკომენდაციებშია ხაზგასმული. [4] ვინაიდან GRAPPA საერთაშორისო ორგანიზაციაა, ყველა წამალი შედარებითი მტკიცებულებების შეზღუდული რაოდენობის გათვალისწინებით იყო რეკომენდებული, ხოლო, მათი ჯანდაცვის პირობებიდან გამომდინარე, ექიმებს უფლება მისცეს შესაბამისი არჩევანი გაეკეთებინათ.

სურათი 1 - PsA-ის წამლის ავტორიზაციის ვადები



სურათი 2. პერიფერიული ართრიტის სამკურნალო ალგორითმების შედარება EULAR და GRAPPA რეკომენდაციებში



EULAR-ის რეკომენდაციებში „დაგრძელების“ მკაფიო მიდგომა არსებობს, სადაც პერიფერიული ართრიტისთვის bDMARD-მდე ან tsDMARD-მდე მინიმუმ ერთი csDMARD-ია (ჩვეულებრივ, მეთოტრექსატი) რეკომენდებული. ეს გადაწყვეტილება ეფუძნებოდა ლიტერატურას, მაგრამ ასევე ექსპერტთა მოსაზრებას, ეფექტურობის, ტოლერანტობისა და ხარჯების გათვალისწინებით, ასევე, csDMARD-ის გრძელვადიანი გამოყენების გათვალისწინებით.

EULAR, ასევე, მიზნად ისახავს კლინიკისტთა ხელმძღვანელობას არჩევანთან დაკავშირებით, ხოლო GRAPPA მიზნად ისახავს ნაკლებად პრესკრიბციული იყოს. რეკომენდაციებში მსგავსი შაბლონი მიზნობრივი თერაპიის პოტენციურ პრიორიტეტიზაციაში მეორდება. ბოლო რეკომენდაციები პირველი თავდაპირველი კვლევების გამოქვეყნებას ითვალისწინებდა, რომლებიც PsA-ის მიზნობრივ თერაპიას ადარებდნენ, თუმცა, მიმართ ეფექტურობაში არც ერთმა არ აჩვენა მნიშვნელოვანი განსხვავება ართრიტის. ^[25, 26] თუმცა, არსებობს გარკვეული მტკიცებულება ღერძული დაავადებისა და ფსორიაზის დროს დიფერენციალური ეფექტურობის შესახებ (როგორც ზემოთ იყო განხილული). ^[27-29] ამ მიზეზით, GRAPPA-ის ალგორითმი წამლებს ჯგუფის სახით, ყოველგვარი რეიტინგის გარეშე ჩამოთვლის, თუმცა, ტექსტში მოცემული გარკვეული ინფორმაციით დიფერენციაციის შესახებ. და პირიქით, EULAR-ის რეკომენდაციებში bDMARDs JAK ინჰიბიტორებთან ან აპრემილასტთან მიმართებაშია რეკომენდებული. EULAR-ის განახლებაში, სამივე კატეგორიის ბიოლოგიური საშუალებები (მიზნობრივი TNF-ალფა, IL-17 და IL-23) იმავე დონეზეა მოთავსებული. ^[7] თუმცა, კანის შესაბამისი ჩართულობის შემთხვევაში, IL-17 და IL-23 ინჰიბიტორებია რეკომენდებული, TNF ინჰიბიტორებთან შედარებით.

დასკვნა

მკურნალობის რეკომენდაციების რეგულარული განახლება თერაპიული ვარიანტებისა და კვლევების მუდმივი გაფართოებითაა განპირობებული, რაც იმას ნიშნავს, რომ რეკომენდაციები შედარებით სწრაფად ძველდება. EULAR-ისა და GRAPPA-ს მკურნალობის რეკომენდაციების უახლესი განახლებები მოცულობითა და შედეგით ჯერ კიდევ გარკვეულწილად განსხვავდება, თუმცა, უფრო მეტ მსგავსებას აჩვენებს, ვიდრე განსხვავებებს, ვინაიდან ორივე მათგანი მტკიცებულებებზე დაფუძნებულ იმავე მიდგომას ემყარება. ამ რეკომენდაციების განხორციელებამ სარგებელი უნდა მოუტანოს PsA-ს მქონე პაციენტებს.

ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში

Joint Bone Spine, 2023, 90 (1), pp.105469. ff10.1016/j.jbspin.2022.105469ff. fhal-03863584

მექსიკის ტროპიკულ ტყეებში ახალი ანტიბიოტიკი აღმოაჩინეს

ტროპიკული წვიმის ტყის ნიადაგში სრულიად ახალი ანტიბიოტიკი აღმოაჩინეს, რომლის უნიკალური მახასიათებლებიც შეიძლება, განსაკუთრებით მიმზიდველი აღმოჩნდეს სოფლის მეურნეობაში გამოყენებისთვის.

აქამდე უცნობ ამ ნაერთს ფაზოლიცინი უწოდეს და ახლახან აღმოაჩინეს მექსიკაში, ლოს-ტუშტლასის რეგიონის ტროპიკული ტყეების სიღრმეში; როგორც ჩანს, ახალი ანტიბიოტიკის გამოყენება შესაძლებელია რამდენიმე ტიპის ბაქტერიის წინააღმდეგ.

აშშ-ის რატგერსის უნივერსიტეტის მოლეკულური ბიოლოგისა და ბიოქიმიკოსის, კონსტანტინ სევერინოვის განცხადებით, ანტიბიოტიკებისადმი რემისტენტულობა უზარმაზარი პრობლემაა როგორც მედიცინაში, ისე სოფლის მეურნეობაში; შესაბამისად, ახალი ანტიბიოტიკების ძებნის გაგრძელება უმნიშვნელოვანესია, რადგან მათ შეიძლება მოგვანოდონ სამომავლო ანტიბაქტერიული აგენტები.

ეს უჩვეულო ანტიბიოტიკი ველური ლობიოს (*Phaseolus vulgaris*) ფესვების კოჟრებში იპოვეს და მას წარმოქმნის ნიადაგის სიმბიოზური ბაქტერია, რომელიც მცენარისთვის ამოტს აფიქსირებს და არ აკარებს საშიანო ბაქტერიებს.

ეს სიმბიოზური მიკრობი *Rhizobium*-ის ბაქტერიათა გვარს მიეკუთვნება, რომელიც ლობიოს ფესვებზე კოჟრებს წარმოქმნის. სხვა რიზობასგან განსხვავებით, ეს კონკრეტული ბაქტერია ასევე წარმოქმნის ფაზოლიცინს.

ანტიბიოტიკი ფაზოლიცინი რიბოსომაში წარმოქმნილი პეპტიდების კლასისაა და მიეკუთვნება ბუნებრივ პროდუქტთა მრავალფეროვან კლასს, რომელსაც მრავალმხრივი ბიოლოგიური გამოყენება აქვს; მათი აღმოჩენა ჩვენ ახლახანს დავიწყეთ.

კვლევის ავტორთა განცხადებით, მიუხედავად ათეულობით სრული გენომის თანმიმდევრობებისა, ამ დრომდე აღნუსხულ რიზობიულ ბუნებრივ პროდუქტთა რაოდენობა უკიდურესად მცირეა სხვა ისეთ სასარგებლო ჯგუფებთან შედარებით, როგორებიცაა აქტინობაქტერიები და ენტერობაქტერიები.

კომპიუტერული და ბიოინფორმაციო ანალიზების გამოყენებით, ჯგუფმა გადაწყვიტა მოეპოვებინა ნებისმიერი ბუნებრივი პროდუქტის გენების ჯგუფი ველური ლობიოს ბაქტერიის გენომში. სწორედ ასე იპოვეს მათ ფაზოლიცინი.

ეს ანტიბიოტიკი თავს ესხმის არა მხოლოდ სხვადასხვა ჯგუფის ბაქტერიულ უჯრედებს, ავტორებმა გაარკვიეს, რომ მას ასევე შეუძლია ბაქტერიაში შესვლა და მისი რიბოსომების შებოჭვა, რის შედეგადაც ხდება ცილების სინთეზის მოშლა. ავტორთა დასკვნით, მოქმედებათა რეჟიმების ასეთი მრავალფეროვნება უპრეცედენტოა საერთო ქიმიური მახასიათებლების მქონე პეპტიდებისათვის, რის გამოც რიბოსომული პეპტიდების ეს ჯგუფი განსაკუთრებული ინტერესის საგანია ახალი ანტიბაქტერიული საშუალებების ძიებისას.

EULAR/ACR კლასიფიკაციის კრიტერიუმები მოზრდილთა და იუვენილური იდიოპათიური ანთებითი მიოპათიებისა და მათი ძირითადი ქვეჯგუფებისთვის

ინგრიდ ე. ლუნდბერგი,

რევმატოლოგიის განყოფილება, მედიცინის დეპარტამენტი, კაროლინსკას საუნივერსიტეტო საავადმყოფო, სოლნა, სტოკჰოლმი, შვედეთი;

ანნა ტიარნლუნდი,

კაროლინსკას საუნივერსიტეტო საავადმყოფო, რევმატოლოგიის განყოფილება, მედიცინის დეპარტამენტი, სოლნა, სტოკჰოლმი, შვედეთი;

მათეო ბოტაი,

გარემოს დაცვისა და მედიცინის ინსტიტუტი, კაროლინსკას უნივერსიტეტი, სტოკჰოლმი, შვედეთი;

ვიქტორია პ. ვერტი,

პენსილვანიის უნივერსიტეტის საავადმყოფო, დერმატოლოგიის დეპარტამენტი, ფილადელფია, აშშ;

კლარისა პილკინგტონი,

გრეით ორმონდის ბავშვთა საავადმყოფო, რევმატოლოგიის დეპარტამენტი, ლონდონი, გაერთიანებული სამეფო;

მარიან დე ვისერი,

აკადემიური მედიცინის ცენტრი, ნევროლოგიის დეპარტამენტი, ამსტერდამი, ნიდერლანდები;

Ingrid E Lundberg, Anna Tjärnlund, Matteo Bottai, Victoria P Werth, Marianne de Visser

აბსტრაქტი

მიზანი - ზრდასრულთა და იუვენილური იდიოპათიური ანთებითი მიოპათიების (IIM) და მათი ძირითადი ქვეჯგუფების ახალი კლასიფიკაციის კრიტერიუმების შემუშავება და დადასტურება.

მეთოდები - გამოქვეყნებული კრიტერიუმებიდან და ექსპერტების მოსაზრებებიდან, კონსენსუსის მეთოდოლოგიის გამოყენებით, შეიკრიბა კანდიდატი ცვლადები. მონაცემები მსოფლიოს 47 რევმატოლოგიური, დერმატოლოგიური, ნევროლოგიური და პედიატრიული კლინიკიდან შეგროვდა. კლასიფიკაციის კრიტერიუმების დასადგენად გამოყენებული იქნა რამდენიმე სტატისტიკური მეთოდი.

შედეგები - 976 IIM პაციენტის (74% ზრდასრული; 26% ბავშვი) და 624 არა-IIM პაციენტის მონაცემების საფუძველზე, იმიტირებული პირობებით (82% მოზრდილები; 18% ბავშვები) მიღებული იქნა ახალი კრიტერიუმები. თითოეულ პუნქტს შეწონილი ქულა ენიჭება. საერთო ქულა IIM-ის არსებობის ალბათობას შეესაბამება. ქვეკლასიფიკაცია კლასიფიკაციის ხის გამოყენებით ხორციელდება. შეწყვეტის ალბათობა 55%, რაც 5.5 ქულას შეესაბამება (6.7 კუნთების ბიოფსიით) "სავარაუდო IIM", ჰქონდა საუკეთესო მგრძნობელობა/სპეციფიკურობა (87%/82% ბიოფსიის გარეშე, 93%/88% ბიოფსიით) და რეკომენდებულია როგორც მინიმუმი, რათა მოხდეს პაციენტის, როგორც IIM-ის კლასიფიკაცია. $\geq 90\%$ -იანი ალბათობა, რაც ≥ 7.5 ქულას შეესაბამება (≥ 8.7 კუნთების ბიოფსიით), „განსაზღვრულ IIM“-ს შეესაბამება. $< 50\%$ -იანი ალბათობა, რაც < 5.3 ქულას შეესაბამება (< 6.5 კუნთების ბიოფსიით) IIM-ს გამორიცხავს და ≥ 50 -დან $< 55\%$ -მდე ალბათობას ტოვებს, როგორც „შესაძლო IIM“-ს.

საკვანძო სიტყვები: დერმატომიოზიტი; პოლიმიოზიტი; ავტოიმუნური დაავადებები

1. შესავალი

იდიოპათიური ანთებითი მიოპათიები (IIM), ერთობლივად ცნობილი როგორც მიოზიტი, პეტეროგენული დარღვევებია, რომლებიც კუნთების სისუსტითა და კუნთების ანთებით ხასიათდება ^[1]. მოზრდილებში ყველაზე გავრცელებული ქვეჯგუფებია

დერმატომიოზიტი (DM), პოლიმიოზიტი (PM) და ინკლუზიური სხეულის მიოზიტი (IBM) ^[2], ხოლო ბავშვებში - იუვენილური DM (JDM).

მიოზიტის შეფასების და კლინიკური კვლევების საერთაშორისო ჯგუფმა (IMACS) შეიმუშავა კონსენსუსი

შედეგის ზომებსა და გაუმჯობესების განმარტებებზე, რომლებიც მოზიტიის კლინიკურ კვლევებში იქნება გამოყენებული [3, 4]. კლინიკური კვლევებისა და სხვა კლინიკური კვლევების წინაპირობა კარგად განსაზღვრული პაციენტების ჯგუფების ჩართვაა. მოზიტიის დიაგნოსტიკური ან კლასიფიკაციის კრიტერიუმების ფართო სპექტრი გამოიყენება [2, 5-16], თუმცა, ზოგადად, ისინი ემპირულადაა მიღებული და დადასტურებული არ არის. ყველაზე ფართოდ გამოიყენება ბოჰანისა და პიტერის კრიტერიუმები [7, 8], თუმცა, მათ შებლდები აქვთ. იმის გამო, რომ ისინი მკაფიოდ არ აკონკრეტებენ, თუ როგორ უნდა მოხდეს მოპათიის სხვა ფორმების გამოცხადება, მათ შეიძლება IBM-ის მქონე პაციენტების არასწორი, როგორც PM-ის კლასიფიცირება მოახდინონ [13, 17-19], ხოლო ანთებით მიმდინარე კუნთოვანი დისტროფიების, როგორც მოზიტიის, და თითოეული კრიტერიუმი მკაფიოდ განსაზღვრული არ არის. ბოლო ათწლეულის მანძილზე ახალმა აღმოჩენებმა, როგორც მოზიტიის სპეციფიკური ავტანტისხეულებია, რომლებიც განსხვავებულ კლინიკურ ფენოტიპებს უკავშირდება [2, 20-22], შეიძლება კლასიფიკაციის სიზუსტის გაუმჯობესების შესაძლებლობა უზრუნველყოს, თუმცა, ადეკვატური ტესტირება მაინც ვერ ხდება [11, 23].

ამ პროექტის მიზანი ზრდასრულთა და იუვენილური IIM-ის კლასიფიკაციის კრიტერიუმების შემუშავება იყო. კონკრეტული მიზანი მინიმალურად არსებითი, ადვილად ხელმისაწვდომი კლინიკური და ლაბორატორიული მახასიათებლების განსაზღვრა იყო, რათა: (i) IIM იმიტაციური პირობებისგან მაღალი მგრძნობელობითა და სპეციფიკით განასხვავოს, და (ii) IIM-ის ძირითადი ქვეჯგუფები განასხვავოს.

მეთოდები

კვლევის დიზაინი

მოზიტიის საერთაშორისო კლასიფიკაციის კრიტერიუმების პროექტი (IMCCP), მოზრდილთა და ბავშვთა რევმატოლოგიის, ნევროლოგიის, დერმატოლოგიის, ეპიდემიოლოგიისა და ბიოსტატისტიკის ექსპერტებთან საერთაშორისო თანამშრომლობა, 2004 წელს შეიქმნა და ამ კლასიფიკაციის კრიტერიუმების შესამუშავებლად საუკეთესოდ მიჰყვა EULAR და ACR რეკომენდაციებს, ამ პროექტის საფუძველზე [24, 25]. შეიქმნა მმართველი კომიტეტი (დამატებითი 1) და უფრო დიდი სამუშაო კომიტეტი < IIM-ის ექსპერტებთან ერთად (იხ. დანართი).

IIM-ში ნომინალური ჯგუფის ტექნიკის ექსპერტებმა მმართველი კომიტეტიდან და სამუშაო კომიტეტიდან [26-29] კვლევისა და ვალიდაციის ექსპერიმენტები შეიმუშავეს, მოზიტიის გამოქვეყნებული კრიტერიუმებიდან [2, 5-16] და მოზიტიის სხვა მახასიათებლებიდან შეკრიბეს და განსაზღვრეს კანდიდატის კრიტერიუმები, დაადგინეს და შეკრიბეს IIM ქვეჯგუფის დიაგნოზები და შესაძარბელი პირობები, რომლებიც შესწავლილი იყო. მონაცემთა შეკრების პრაქტიკულობის შესაფასებლად

საპილოტე კვლევამ სამართლიანი თანხმობა აჩვენა IIM და არა IIM შემთხვევების მონაცემების ხელმისაწვდომობასთან დაკავშირებით (დამატებითი მასალა 2). მოზიტიის ექსპერტებისგან ელექტრონული ფოსტით, IMACS ქსელში მიღებულ იქნა ინფორმაცია და მოთხოვნილ იქნა კომენტარები საკითხებზე, სახისა და შინაარსის სანდოობაში მაქსიმუმამდე ასაყვანად [24, 25]. მმართველმა კომიტეტმა, IMACS-ის ქსელის კომენტარებისა და შემდგომი წინადადებების საფუძველზე, ცვლადების სიას გადახედა და მმართველმა კომიტეტმა 93 ცვლადი (დამატებითი 3) შემთხვევებისა და შედარებისთვის შესასწავლად შეარჩია. ACR ტერმინების მიხედვით შემუშავდა ლექსიკონი და განმარტებები [30, 31] (დამატებითი მასალა 4). მონაცემები ამოღებულ იქნა პაციენტების ჩანაწერებიდან და შეტანილი იქნა ვებ ბაზაში.

შემთხვევისა და შედარების ჩართვის კრიტერიუმები შემდეგი იყო: i) დიაგნოზი კვლევამდე 6 თვით ადრე მაინც; ii) ექიმის დარწმუნებულობა დიაგნოზში – ცნობილი IIM ან, შედარების სახით, ცნობილი არა-IIM შემთხვევები, როდესაც საწყის დიფერენციალურ დიაგნოზში მოზიტი განიხილებოდა; iii) უახლესი და სრული მონაცემების მქონე პაციენტებს პრიორიტეტი მიენიჭათ, თანმიმდევრულად ყველაზე სრულყოფილი მონაცემების მისაღებად. თითოეული ცენტრიდან მაქსიმუმ 40 შემთხვევა და თანაბარი ოდენობის შედარება შეგროვდა.

მონაცემთა ანალიზი და კანდიდატის კრიტერიუმების შერჩევა

თითოეული ცვლადის დიაგნოზთან კავშირი (IIM, არა-IIM) შანსების კოეფიციენტებით შეფასდა და ფიშერის ზუსტი ტესტით შემოწმდა. მკურნალი ექიმის დიაგნოზი ანალიზის ოქროს სტანდარტად განიხილებოდა. შესწავლილ იქნა კლასიფიკაციის სამი ტექნიკა: (i) ერთეულების ჯამის მოდელი, რომელშიც პაციენტი კლასიფიცირებული იყო, როგორც შემთხვევა, თუკი პაციენტს საკითხების ნაკრებიდან საკითხების განსაზღვრული რაოდენობა ჰქონდა; (ii) ალბათობა-ქულის მოდელი; და (iii) კლასიფიკაციის ხე. მიღებული კანდიდატი კრიტერიუმები სტატისტიკური ეფექტურობისა და კლინიკური მნიშვნელობის მიხედვით შემოწმდა. ალბათობა-ქულის მოდელის შესანიშნავი განმასხვავებელი მახასიათებლების გამო, სხვა მოდელები გვერდით იქნა გადადებული.

კრიტერიუმების შემუშავება

ალბათობა-ქულის მოდელმა შეაჯამა ქულები, რომლებიც არსებულ ნიშნებსა და სიმპტომებს უკავშირდება. ქულები მიღებულ იქნა ლოგარითმული რეგრესიის მოდელის კოეფიციენტების სახით, რომლებიც, IIM-ის პროგნოზირებისთვის, მრავალი ცვლადის გასაერთიანებლად გამოიყენება. მოდელისთვის მიღებული თანხმობის ზრდის სტატისტიკური მნიშვნელობა უოლდის ტესტის გამოყენებით შეფასდა. პროგნოზირების უნარის გაუმჯობესება სპეციფიკისა და მგრძნობელობის ზრდით გაიზომა და მიმდების ოპერაციული მახასიათებლის მრუდის ქვეშ არსებული ფართობით შეჯამდა (AUC).

პედიატრიული ექსპერტები, ზრდასრულთა რევმატოლოგებთან შედარებით, კლინიკურ პრაქტიკაში JDM-ის კლასიფიკაციისთვის კუნთების ნაკლებ ბიოფსიას იყენებენ. ამრიგად, შემუშავდა მეორე მოდელი, რომელიც ბიოფსიის ცვლადებს არ შეიცავს. მმართველი კომიტეტის მიერ IIM კლასიფიკაციის ათვლის მნიშვნელობის რეკომენდაციას საფუძვლად სტატისტიკური შესრულების თითოეული ქულის შეფასება /ალბათობის ათვლის მნიშვნელობისთვის დაედო. შემოთავაზებული წყვეტები განისაზღვრა როგორც შესაძლო, სავარაუდო და განსაზღვრული IIM. ახალი კრიტერიუმების გამოყენების გასაადვილებლად, ალბათობა-ქულების მოდელის ვებზე დაფუძნებული კალკულატორი შემუშავდა.

ახალი კლასიფიკაციის კრიტერიუმები წინა IIM კრიტერიუმებთანაა შედარებული. გამოითვალა მათი სტატისტიკური ეფექტურობა და სხვადასხვა კრიტერიუმების ნაკრების მიხედვით, IIM ქვედაგნოზე პაციენტების რაოდენობა კლასიფიცირებულია, როგორც IIM. ახალი კრიტერიუმების მიხედვით IIM კლასიფიცირებული პაციენტების ქვეჯგუფების გამოსაყოფად, კლასიფიკაციის ხე შემუშავდა. ხე ეფუძნებოდა ახალი კლასიფიკაციის კრიტერიუმების ცვლადებს, სტატისტიკურ ანალიზებს, როგორც ცალკე, მეთოდოლოგიურ ნაშრომშია აღწერილი, და ექსპერტთა დასკვნას.

ვალიდაცია

ახალი კრიტერიუმები შიდა ჯვარედინად დადასტურდა. მთელი პოპულაციიდან შემთხვევითობის პრინციპით შერჩეულ იქნა თავდაპირველი ნიმუშის ტოლი ზომის ამონარჩევი, მის შემცვლელთან ერთად, ე.წ. „ბუტსტრაპ“ ამონარჩევი^[32]. ბუტსტრაპ ამონარჩევი სასწავლო ნიმუშს წარმოადგენდა, ხოლო დარჩენილი სუბიექტები, რომლებიც ბუტსტრაპ ამონარჩევს არ შეიცავენ, ვალიდაციის ამონარჩევს შეადგენდნენ. ბუტსტრაპ სასწავლო ამონარჩევზე ცალ-ცალკე იქნა გამოყენებული ალბათობის ქულა, ხოლო შემდეგ კი ვალიდაციის ნიმუშში IIM-ის პროგნოზირებისთვის გამოიყენებოდა. პროცედურა 200-ზე მეტ ბუტსტრაპ ამონარჩევში განმეორდა და საშუალო AUC გამოითვალა.

IIM-ის ახალი კრიტერიუმების მგრძნობელობის ეფექტურობის ტესტირება, ქვეჯგუფების ჩათვლით, მოხდა ორ დამოუკიდებელ კოპორტაში: ევროპოლიტის რეესტრსა (<https://euomyositis.eu/>) და იუვენილური დერმატომიოზიტის კოპორტის ბიომარკერების კვლევასა და საცავში (JDRG) (დიდი ბრიტანეთი და ირლანდია) (<https://www.juveniledermatomyositis.org.uk/>).

მონაცემთა მართვისა და სტატისტიკური ანალიზისთვის გამოიყენებოდა პროგრამა Stata v13 (StatCorp, College Station, TX, აშშ). ზოგიერთი ანალიზისთვის სტატისტიკური პროგრამა R (R Core Team (2014). R: ენა და გარემო სტატისტიკური გამოთვლისთვის. R Foundation for Statistical Computing, ვენა, ავსტრია. URL <http://www.R-project.org/>) გამოიყენებოდა.

მოხსენება, რომელშიც დეტალურად იქნება აღწერილი მეთოდოლოგია, წარმოდგენილი

იქნება ცალკე პუბლიკაციის სახით (წარდგენილი ხელნაწერით).

შედეგები

საკვლევი პოპულაცია

2008-2011 წლებში 23 ევროპული, 17 ჩრდილოეთ ამერიკის, ერთი სამხრეთ ამერიკის და ექვსი აზიური საიტიდან 976 IIM პაციენტის მონაცემები შეგროვდა (74.5% მოზრდილები; 25.5% ბავშვები) (ცხრილი 1), რომლებიც IIM ქვეჯგუფებს წარმოადგენენ: JDM (n= 248), PM (n=245), DM (n=239), IBM (n=176), ამიოპათიური DM (ADM) (n=44), ჰიპოპათიური DM (n=12), იმუნური შუამავლობით ნეკროზული მიოპათია (IMNM) (n=11) და იუვენილური PM (n=1). სულ ჩართული იყო 624 შესადარებელი (81.6% მოზრდილები; 18.4% ბავშვები) (ცხრილი 1), რომლებიც მდგომარეობების ფართო სპექტრს წარმოადგენენ, რომლებსაც IIM-ის მიბაძვა შეუძლიათ, მათ შორის, სისტემური ანთებითი დაავადებები (36.5%), კუნთოვანი დისტროფიები (16.0%), წამლებთან ან ტოქსინთან ასოცირებული მიოპათიები (7.9%), მოტორული ნეირონების დაავადებები/ნეიროპათია (7.7%), მეტაბოლური მიოპათიები (6.9%), მიალგიები (4.5%), დერმატოლოგიური დაავადებები (3.7%), ენდოკრინული მიოპათიები (3.7%), ინფექციური მიოპათიები (4.5). %, მიტოქონდრიული მიოპათიები (2.4%), ნეირომუსკულური დაავადებები (2.6%), სხვა მიოპათიები (1.9%), იმუნური შუამავლობით გამოწვეული კანის დაავადებები (0.5%), ასევე სხვა დიაგნოზები (1.3%) (დამატებითი მასალა 5, 6).

კანდიდატის კრიტერიუმების შერჩევა და კრიტერიუმების შემუშავება

სტატისტიკურ მოდელებზე დაყრდნობით, ექვსი კატეგორიიდან 16 ცვლადი IIM შემთხვევებს შესადარებლებისგან საუკეთესოდ განასხვავებდა (ცხრილი 2) და თითოეულ ცვლადს, მისი გავლენის საფუძველზე, IIM-ის არა-IIM-ისგან განასხვავებისთვის მიენიჭა წონა (ქულა). საერთო ქულა თითოეული არსებული კრიტერიუმის შესაბამისი ქულების შეკრებით გამოითვალა. ქულა IIM-ის ალბათობად (სურათი 1A, B) შეიძლება შემდეგი გზით გარდაიქმნას:

$$\text{IIM-ის ალბათობა} = \frac{\text{კუნთების ბიოფსიის ჩათვლით} = 1 / (1 + \text{ექსპონენციალური} (5.33 \text{ ქულა})) \text{ ან } \text{IIM-ის ალბათობა} = \frac{\text{კუნთების ბიოფსიის გარეშე} = 1 / (1 + \text{ექსპონენციალური} (6.49 \text{ ქულა})) \text{ ან } \text{ონლაინ ვებ-კალკულატორის გამოყენებით} (\text{www.imm.ki.se/biostatistics/calculators/iim}).$$
 ცვალებადობის ალბათობის ათვლის სენსიტიურობა და სპეციფიკურობა ნაჩვენებია სურათზე 1 (C, D).

კლასიფიკაცია

55-60%-იანი კრიტერიუმებისთვის დადგინდა მგრძნობელობასა და სპეციფიკურობას შორის საუკეთესო ბალანსი, რომელიც არ მოიცავს კუნთების ბიოფსიის მონაცემებს, და 55-75%-იანისთვის, კუნთების ბიოფსიების ჩათვლით, ან ≥ 5.5 და ≤ 5.7 ქულის საერთო აგრეგირებული ქულა (≥ 6.7 და ≤ 7.6 ,

თუკი ბიოფსია ხელმისაწვდომია). IMCCP გვთავაზობს, რომ პაციენტი შეიძლება კლასიფიცირდეს როგორც IIM, თუკი ალბათობა მინიმუმ 55%-იან წინასწარ განსაზღვრულ ათვლას აღემატება (შესაბამება ქულას ≥ 5.5 , ან ≥ 6.7 , თუკი ბიოფსიები შედის), სტატისტიკური მუშაობის მაქსიმიზაციისა და მგრძნობელობისა და სპეციფიკის საუკეთესო ბალანსის საფუძველზე. $\geq 55\%$ -იანი და $<90\%$ -იანი ალბათობის დონე განისაზღვრა, როგორც "სავარაუდო IIM". მმართველი კომიტეტი რეკომენდაციას უწევს, ექსპერტთა მოსაზრებაზე დაყრდნობით, რომ „განსაზღვრული IIM“ $\geq 90\%$ -იანი ალბათობის ტოლი უნდა იყოს, რაც აგრეგირებულ საერთო ქულას ≥ 7.5 შესაბამება კუნთის ბიოფსიის გარეშე, ხოლო ≥ 8.7 - კუნთის ბიოფსიით.

პაციენტები, რომლებიც $\geq 50\%$ -იან და $<55\%$ -იან ალბათობის დიაპაზონში მოხვდებიან, კლასიფიცირდება როგორც „შესაძლო IIM“. იმისთვის, რომ პაციენტი კლასიფიცირდეს როგორც არა-IIM პაციენტი, ალბათობა $<50\%$ უნდა იყოს (მაქსიმუმ 5.3 ქულა ბიოფსიის გარეშე; 6.5 ბიოფსიის შემთხვევაში).

პედიატრიული ექსპერტებისა და დერმატოლოგების ვარაუდით, კანზე DM ან JDM-ის პათოგნომური გამოწყარის მქონე პაციენტებისთვის, კლასიფიკაციის კრიტერიუმები შემუშავდა, რომლებიც კუნთების ბიოფსიის მონაცემებს არ მოიცავდა (ცხრილი 2). თუმცა, სადაც კანზე გამოწყარი არაა, დიაგნოზისთვის საჭიროა კუნთების ბიოფსია, როგორც ეს IMCCP-ის სამეთვალყურეო და სამუშაო კომიტეტების ექსპერტთა მოსაზრებების კონსენსუსით განისაზღვრება. ორივე კომპლექტი ერთნაირად კარგად ვრცელდება IIM-ის მქონე მოზრდილ პაციენტებსა და დერმატომიოზიტის მქონე იუვენილური პაციენტებზე, და გამოყენებულ უნდა იქნას, როდესაც საეჭვოა IIM და სიმპტომების უკეთესი ახსნა არ არსებობს, როგორც ეს ექსპერტის მოსაზრებითაა შეთანხმებული. კრიტერიუმების ერთეულების განმარტებები წარმოდგენილია ცხრილში 2.

ქვეჯგუფების იდენტიფიცირება

EULAR/ACR კლასიფიკაციის კრიტერიუმებით IIM-ით კლასიფიცირებული პაციენტი (IIM-ის ალბათობა $\geq 55\%$) შეიძლება შემდგომში ქვეკლასიფიცირებული იყოს კლასიფიკაციის ხის საშუალებით (სურათი 2). პირველი სიმპტომის გამოვლენის ასაკი (≥ 18 წელი) ზრდასრულს არასრულწლოვან IIM-ისგან განასხვავებს. ამის შემდეგ, კლინიკური დასკვნები და კუნთების ბიოფსიის მახასიათებლები ახდენს IIM-ს მქონე ზრდასრული პაციენტების ქვეკლასიფიცირებას PM, IBM, ADM ან DM-ად. ჩვენი მონაცემების თანახმად, კანზე გამოწყარის მქონე არასრულწლოვანი პაციენტები შეიძლება კლასიფიცირდეს JDM-ად. შეუძლებელია სამი ქვეჯგუფის შემდგომი გამოყოფა, მცირე ზომის ამონარჩევზე ჩვენი კრიტერიუმების გამოყენების გამო: იუვენილური PM, IMNM და ჰიპოპროპათიური DM.

ჩამოთვლილი იყო ქვეჯგუფებში შემთხვევების რაოდენობა, EULAR/ACR კლასიფიკაციის კრიტერიუმებით IIM-ის მქონე პაციენტებს შორის (IIM-ის ალბათობა $\geq 55\%$) და ქვეკლასიფიკაციის დასაშვებად საკმარისი მონაცემებით ($n=703$), როგორც

კლასიფიკაციის ხის მიხედვითაა განსაზღვრული (ცხრილი 3). შეთანხმება კლასიფიკაციის ხის ქვეჯგუფებსა და ექიმის მიერ დიაგნოზირებულ ქვეჯგუფებს შორის მონაცემთა ნაკრებში მაღალი იყო (92.6% თანხმობა, $\kappa=0.90$, $p<0.00001$). შეთანხმების პროპორციები, 55% -იანი ალბათობით, JDM-ისთვის იყო 1.00, 0.89 DM-ისთვის, 0.94 ADM-ისთვის, 0.92 IBM-ისთვის და 0.93 PM-ისთვის. IIM-ის ალბათობის ათვლის 90% -მდე ამაღლებამ 94.9% -იანი თანხმობა გამოიღო, $\kappa=0.93$, $p<0.00001$. 90% -იანი ალბათობის შემცირებით, შეთანხმების პროპორციები JDM-ისთვის იყო 1.00, 0.96 DM-ისთვის, 0.95 ADM-ისთვის, 0.93 IBM-ისთვის და 0.88 PM-ისთვის.

EULAR/ACR კრიტერიუმების შედარება გამოქვეყნებულ კრიტერიუმებთან

EULAR/ACR კრიტერიუმების ეფექტურობა IIM-ისთვის გამოქვეყნებულ კრიტერიუმებთან IMCCP მონაცემთა ნაკრების გამოყენებით (ცხრილი 4) შედარდა ^[7,8,10,11,14,15]. ახალი კრიტერიუმები, მათ შორის, კუნთების ბიოფსიის მახასიათებლები, მაღალ მგრძნობელობას (93%) და სპეციფიკურობას (88%) აჩვენებდნენ. ბიოფსიის ცვლადების გარეშე (მგრძნობელობა და სპეციფიკურობა, შესაბამისად, 87% და 82%) ოდნავ დაბალი ეფექტურობა იყო. შეფასებულ კრიტერიუმებს შორის ტარგოფის კრიტერიუმებმა ^[11] ყველაზე მაღალი მგრძნობელობა (93%) და სპეციფიკურობა (89%) აჩვენა. სხვა კრიტერიუმებს ან მაღალი მგრძნობელობა ჰქონდათ, დაბალი სპეციფიკურობა (ბოჰანი და პიტერის ^[7, 8] და ტანიმოტოს კრიტერიუმები ^[10]), ანდა დაბალი მგრძნობელობა და მაღალი სპეციფიკურობა (დალაკასი და ჰოპფელდი ^[14] და ENMC კრიტერიუმები ^[15]).

ჩვენ შევისწავლეთ, თუ როგორ შეიძლება სხვადასხვა IIM ქვედიაგნოზების მქონე პაციენტების სხვადასხვა კრიტერიუმების IMCCP მონაცემთა ბაზაში კლასიფიცირება (ცხრილი 4). EULAR/ACR კლასიფიკაციის კრიტერიუმებმა სწორად მოახდინა IIM ქვედიაგნოზის მქონე პაციენტების უმეტესობის კლასიფიკაცია. როდესაც გამოყენებული იქნა ბიოფსიის მონაცემები, IBM-ისთვის (94% ბიოფსიის მონაცემებით, 58% ბიოფსიის მონაცემების გარეშე) და PM-ისთვის (86% ბიოფსიის მონაცემებით, 79% ბიოფსიის მონაცემების გარეშე) ეფექტურობა გაუმჯობესდა. ბოჰანისა და პიტერის ^[7, 8], ტანიმოტოს ^[10] და ტარგოფის ^[11] კრიტერიუმებმა სწორად მოახდინეს IIM ქვედიაგნოზის კლასიფიკაცია, ADM-ის გარდა, რომლის დიაგნოზიც ამ კრიტერიუმებში არ შედის. დალაკასისა და ჰოპფელდის კრიტერიუმები ^[14] ქვედიაგნოზის რაიმე კლასიფიკაციას ვერ ახერხებს. ENMC კრიტერიუმებით ^[15] სწორად იქნა DM და JDM შემთხვევების კლასიფიცირება, თუმცა, არა სხვა ქვედიაგნოზების.

EULAR/ACR კლასიფიკაციის კრიტერიუმებსა (55% -იანი ალბათობის წყვეტა) და ბოჰანის და პიტერის კრიტერიუმებს შორის შედარებამ 89% -იანი თანხმობა აჩვენა ($\kappa=0.71$, $p<0.00001$) კუნთების ბიოფსიის მონაცემების ჩართვის გარეშე და 93% -იანი თანხმობა ($\kappa=0.73$, $p<0.00001$) -კუნთების ბიოფსიის

დასკვნების გამოყენებით. ახლადშემუშავებულ კრიტერიუმებსა და ტარგოფის კრიტერიუმებს შორის შედარებამ აჩვენა, რომ შეთანხმება 89% (კაპა=0.74, $p<0.00001$) და 93% (კაპა=0.82, $p<0.00001$) იყო, შესაბამისად, კუნთების ბიოფსიის მონაცემების გარეშე ან ჩართვით.

ვალიდაცია

შიდა ვალიდაცია - კუნთების ბიოფსიის მონაცემების გარეშე კრიტერიუმების გამოყენებით, გამოყენებულ იქნა 733 დაკვირვება, რის შედეგადაც AUC=0.942 და ჯვარედინი დადასტურებული ფართობი=0.933 იყო. კუნთების ბიოფსიის მონაცემებით კრიტერიუმების გამოყენებით, ჩართული იყო 507 დაკვირვება, რის შედეგადაც AUC=0.962, ხოლო ჯვარედინი დადასტურებული ფართობი=0.942 იყო.

მგრძნობელობის გარე ვალიდაცია - გამოყენებული იქნა 592 შემთხვევის მონაცემები ევროპოლოგიის რეესტრიდან (PM=281, DM=256, IBM=33, JDM=18 და ADM=4), სადაც ხელმისაწვდომი იყო კლინიკური, ლაბორატორიული და კუნთების ბიოფსიის მონაცემები (კაროლინს საუნივერსიტეტო საავადმყოფო, სტოკჰოლმი, შვედეთი; პრალის საავადმყოფო, პრალა, ჩეხეთის რესპუბლიკა; ოსლოს საუნივერსიტეტო საავადმყოფო, ოსლო, ნორვეგია) (დამატებითი მასალა 7). როდესაც ხელმისაწვდომი იყო საკმარისი ინფორმაცია, EULAR/ACR კლასიფიკაციის კრიტერიუმებმა, არასწორი კლასიფიკაციის გარეშე, IIM კლასიფიკაციისთვის IIM-ის დიაგნოზი 55%-იანი ალბათობის შეწყვეტის გამოყენებით დაადასტურა, რაც 100%-იან მგრძნობელობას იძლევა. კუნთების ბიოფსიის გარეშე კრიტერიუმების გამოყენებით, კლასიფიცირებული იყო 489 (83%) პაციენტი, როგორც IIM, ხოლო 103 (17%) პაციენტი ვერ იქნა კლასიფიცირებული, მონაცემთა გამოტოვების გამო. ბიოფსიის მქონე კრიტერიუმებისთვის 204 (34%) კლასიფიცირებული იყო, როგორც IIM, ხოლო 388 (66%) ვერ იქნა კლასიფიცირებული, რეესტრში კუნთების ბიოფსიის მონაცემების გამოტოვების გამო. IBM და PM ქვეჯგუფების შედეგები გაუმჯობესდა, როდესაც ჩართული იყო ბიოფსიის მონაცემები: IBM შემთხვევების 97% შეიძლება კლასიფიცირდეს 73%-თან შედარებით, როდესაც ბიოფსიის მონაცემები არ იყო ჩართული. PM-ისთვის შეიძლება კლასიფიცირებული იყოს, შესაბამისად, 80% და 76%. IIM კლასიფიკაციის შემზღუდვის 55%-დან 90%-მდე გაზრდამ შემთხვევების საერთო რაოდენობა შეამცირა, რომლებიც შეიძლება მხოლოდ 63%-მდე (კუნთების ბიოფსიის ჩათვლით) ან 28%-მდე (კუნთების ბიოფსიის ჩათვლით) კლასიფიცირდეს, ევროპოლოგიის რეესტრის მონაცემთა ბაზაში კუნთების ბიოფსიის ზოგიერთი ცვლადის არარსებობის გამო.

იუვენილური დერმატომიოზის ბიომარკერების კვლევა და საცავი (დიდი ბრიტანეთი და ირლანდია): JDRG რეესტრი კვლევაში 332 იუვენილური IIM-ის შემთხვევას მოიცავდა (განსაზღვრული JDM=292, სავარაუდო JDM=20, განსაზღვრული იუვენილური PM=4, სავარაუდო იუვენილური PM=2, ფოკალური მიოზიტი= 6 და სხვა IIM=8) (დამატებითი მასალა 8). კუნთების ბიოფსიის მონაცემები ყველასთვის

ხელმისაწვდომი არ იყო, ამიტომ ამ მონაცემთა ბაზაში EULAR/ACR კლასიფიკაციის კრიტერიუმები მგრძნობელობის შესამოწმებლად კუნთების ბიოფსიის მონაცემების გარეშე იყო გამოყენებული. სამას შვიდი (92%) შემთხვევა შეიძლება კლასიფიცირდეს 55%-იანი წყვეტის გამოყენებით და არცერთი შემთხვევა არ იყო ისეთი, რომელიც ვერ კლასიფიცირდა, რაც 100%-იან მგრძნობელობას იძლევა. დანარჩენი 25 შემთხვევა (8%) მონაცემთა ნაკლებობის გამო ვერ იქნა კლასიფიცირებული. ათვლის ეტაპობრივად 60%, 70%, 80% ან 90%-იან ზღურბლამდე გაზრდამ, შემთხვევების შესაბამისად გამოიღო 92%, 88%, 87% ან 64%-იანი კლასიფიკაცია, სადაც კლასიფიკაცია შესაძლებელი იყო.

ვებ-კალკულატორი

EULAR/ACR კლასიფიკაციის კრიტერიუმების გამოსაყენებლად შემუშავდა ვებ-კალკულატორი (www.imm.ki.se/biostatistics/calculators/iim), როგორც დამხმარე საშუალება. შესაძლებელია კლასიფიკაციის ალბათობის დიაპაზონის მიღება, რაც მინიმალურ და მაქსიმალურ ალბათობას უზრუნველყოფს. შეძენილი ალბათობების გარდა, ნაჩვენები იქნება გაერთიანებული ქულები. როდესაც საკმარისი მონაცემები შეიყვანება, გამოჩნდება ქვეკლასიფიკაცია.

დისკუსია

კლასიფიკაციის კრიტერიუმები კვლევებში შესაძარბელი პაციენტების ჩართვისთვის აუცილებელია. ამჟამად არ არსებობს IIM კლასიფიკაციის დადასტურებული კრიტერიუმები. IIM-ისთვის EULAR/ACR კლასიფიკაციის კრიტერიუმები გვთავაზობს უპირატესობებს, რომლებიც წინა კრიტერიუმებს აკლია. ისინი ეყრდნობიან მონაცემებს, ავლენენ მაღალ მგრძნობელობას და სპეციფიკურობას და ხელმისაწვდომი, განსაზღვრული კლინიკური და ლაბორატორიული ცვლადების შემზღუდულ რაოდენობას იყენებენ. შიდა ვალიდაციამ და გარე კოჰორტებში ტესტირებამ შესანიშნავი ეფექტურობა დაადასტურა. მნიშვნელოვანია, რომ ახალი კრიტერიუმები ყველაზე გავრცელებულ IIM ქვეჯგუფებს მოიცავს და შეიძლება გამოყენებულ იქნას როგორც მოზრდილებში, ისე ბავშვებში, კვლევებისა და კლინიკური კვლევებისთვის.

ახალი EULAR/ACR კლასიფიკაციის კრიტერიუმები იძლევა ქულას, IIM-ის არსებობის შესაბამისი ალბათობით. ეს სხვადასხვა ტიპის კვლევებისთვის ჩართვის კრიტერიუმებში მკვლევარების მოქნილობას უზრუნველყოფს, მაგ. კლინიკურ კვლევებში, რომლებიც მაღალ სპეციფიკურობას საჭიროებენ, ჩართვის კრიტერიუმებში IIM-ის მაღალ ალბათობას იძლევიან, ხოლო ეპიდემიოლოგიურ კვლევებში, რომლებიც მაღალ მგრძნობელობას საჭიროებენ, საჭირო იქნება IIM-ის დაბალი ალბათობის ჩართვის კრიტერიუმები.

ახალი კრიტერიუმები სხვადასხვა ეთნიკური წარმომავლობის ბავშვებისა და მოზრდილების

მონაცემებს ეფუძნება ევროპის, ამერიკისა და აზიის ცენტრებიდან და იყენებს სიმპტომებს, ნიშნებსა და სხვა საშუალებებს, რომლებიც რეგულარულად ფასდება. შეზღუდვა მაინც ის არის, რომ პაციენტების უმეტესობა კავკასიელი იყო და მიუხედავად იმისა, რომ ჩვენ ჩავრთეთ 298 პაციენტის მონაცემები აზიიდან, არ შეგვიძლია გამოვრიცხოთ, რომ შეიძლება არსებობდეს სხვადასხვა ეთნიკურ ჯგუფს შორის განსხვავებები, ამიტომ, ჩვენ ჯერ კიდევ გვჭირდება კრიტერიუმების დადასტურება აზიურ და აფრიკის პოპულაციებში. მნიშვნელოვანია, რომ ტიპური DM კანის გამონაყარის მქონე პაციენტებში, კრიტერიუმების გამოყენება შესაძლებელი იყოს კუნთების ბიოფსიის მონაცემების გარეშე. JDM-ისთვის, პაციენტების 97% ახალი კრიტერიუმების გამოყენებით სწორად იყო კლასიფიცირებული, კუნთების ბიოფსიის მონაცემების გარეშე. ახალი კრიტერიუმები ასევე გვთავაზობს პრაქტიკულ უპირატესობებს შესამოწმებლად საჭირო ცვლადების რაოდენობაში. თუ საკმარისი ალბათობა მიღწეულია, ყველა ელემენტის ტესტირება არ არის საჭირო. თითოეული კრიტერიუმი კარგად არის განსაზღვრული, რაც სპეციალური ინტერპრეტაციის შესაძლებლობებს ამცირებს. DM-სთვის დამახასიათებელი კანის გამონაყარი ხელს უწყობს მაღალ წონას ალბათობის ქულაში. კუნთების სიმპტომების არარსებობის შემთხვევაში, რეკომენდებულია კანის ბიოფსია ^[33, 34]. EULAR/ACR კლასიფიკაციის კრიტერიუმები მიოზიტის პირველი კრიტერიუმია, რომელიც დამოწმებული და მგრძნობელობაზე ტესტირებულია სხვა კოპორტებში და არასწორი კლასიფიკაცია არ გამოვლენილა.

წინა კრიტერიუმებთან შედარებით, ახალი კრიტერიუმები აღმატებულია მგრძნობელობით, სპეციფიკურობით და კლასიფიკაციის სიზუსტით. კლასიფიკაციის კრიტერიუმებს მაღალი მგრძნობელობა და სპეციფიკურობა უნდა ჰქონდეს. EULAR/ACR კრიტერიუმებმა, შესაბამისად, მგრძნობელობა და სპეციფიკურობა 87% და 82% აჩვენა, კიდევ უფრო მაღალი სიზუსტით, როდესაც ჩართული იყო კუნთების ბიოფსიები, შესაბამისად - 93% და 88%. სწორად კლასიფიცირებული პაციენტები ბიოფსიის ჩართვის გარეშე, შესაბამისად, 86% და 91% იყო, ხოლო კრიტერიუმები თანაბრად კარგად მოქმედებდნენ ზრდასრულთა და იუვენილურ შემთხვევებზე. ტარგოფის კრიტერიუმებმა ^[11] ასევე კარგი სტატისტიკური თვისებები აჩვენა, თუმცა, IIM-ის ყველა ქვეჯგუფის დაჭერა ვერ შეძლეს, ვინაიდან ADM-ის მქონე პაციენტები არ იყვნენ ჩართული. გარდა ამისა, ტარგოფის კრიტერიუმებში ცვლადები მკაფიოდ არ იყო განსაზღვრული და საჭიროა მეტი ცვლადის ტესტირება, ელექტრომიოგრაფიის ჩათვლით, რომელიც ყოველთვის არ არის ადვილად ხელმისაწვდომი და შეიძლება პაციენტებისთვის მტკივნეული იყოს. მნიშვნელოვანია, რომ EULAR/ACR კრიტერიუმები შეიძლება გამოყენებულ იქნას გადამფარავი დიაგნოზის მქონე მიოზიტთან პაციენტებში, როგორებიცაა შემავრთველი ქსოვილის შერეული დაავადება ან სისტემური წითელი მგლურა მიოზიტით, ვინაიდან ეს პაციენტები IIM-ის შემთხვევებს

შორის შედიოდნენ.

არსებობს კვლევის შეზღუდვები; გარე ვალიდაციის კოპორტაში არ იყო შეტანილი კონტროლი ან შედარება, ვინაიდან IMCCP კვლევა ACR/EULAR-ის რეკომენდაციების ამოქმედებამდე იყო შემუშავებული, რაც მომავალ ვალიდაციას მოითხოვდა. მიმდინარეობს ვალიდაციის კვლევა შედარების გამოყენებით, თუმცა, ჩვენ სხვადასხვა პოპულაციაში ხელს ვუწყობთ ვალიდაციის დამატებით კვლევებს. კიდევ ერთი შეზღუდვა, რომელიც დაკვირვების მონაცემებში დიდწილად გარდაუვალია, დერივაციულ მონაცემთა ბაზასა და ვალიდაციის ნიმუშებში გამოთვლებული მონაცემების მაღალი სიზშირეა, რაც პაციენტების შეფასების პრაქტიკაში განსხვავებებს ასახავს. მიუხედავად ამისა, შემთხვევებისა და შედარების 80%-ს კუნთების ბიოფსიის ხელმისაწვდომი ჰქონდა მონაცემები, მაშინ როდესაც მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფიის მონაცემები და ელექტრომიოგრაფია შემთხვევების მხოლოდ 38% და 29%-ისთვის იყო ხელმისაწვდომი, რაც კლინიკურ გამოყენებაში მათ შეზღუდულ ღირებულებას ასახავს. თუმცა, მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფიის მონაცემები და ელექტრომიოგრაფიული გამოკვლევა IIM-ის დიაგნოსტიკური მიზნებისათვის კვლავ მნიშვნელოვანია. შესწავლილ პაციენტებს დაავადება მინიმუმ 6 თვის განმავლობაში უნდა ჰქონოდათ, რაც საშუალებას არ გვაძლევდა, ახლად განვითარებული დაავადების მქონე პაციენტები შეგვესწავლა. მნიშვნელოვანია, რომ ეს კრიტერიუმები შემოთავაზებულია როგორც კლასიფიკაციის კრიტერიუმები კვლევებსა და კლინიკურ კვლევებში, და არა როგორც დიაგნოსტიკური კრიტერიუმები ^[35]. ასევე, არსებობს გარკვეული შესაძლებლობა, რომ სავარაუდო და განსაზღვრული მიოზიტისთვის დადგენილ წერტილებს შეიძლება კორექტირება დასჭირდეს, პაციენტების ახალ პოპულაციების ტესტირებისას.

ამ იშვიათი დაავადების მქონეთა საკმარისი რაოდენობის შეკრებას თითქმის 10 წელი დასჭირდა, თუმცა, სამ ქვეჯგუფს ადეკვატურად შესასწავლად საკმარისი სუბიექტები არ ჰყავდა. ამ პერიოდის განმავლობაში აღიარებული იქნა ახალი IIM ქვეჯგუფი, IMNM ^[36], რომელთაგან კვლევაში მხოლოდ რამდენიმე შემთხვევა იყო ჩართული. ამრიგად, IMNM შემთხვევები ქვეკლასიფიკაციის ხეში PM-ისგან ვერ გამოირჩეოდა. კიდევ ერთი ქვეჯგუფი, სადაც რამდენიმე შემთხვევა იყო, იყო იუვენილური PM, რამაც შეუძლებელი გახადა JDM-ისგან მიღებული მონაცემების განსხვავება. თუმცა, პედიატრიული რევმატოლოგიის ექსპერტებმა IMCCP-ში რეკომენდაცია გაუწიეს, რომ IIM-ის ზრდასრულთა ქვეკლასიფიკაცია შეიძლება გამოყენებულ იქნას იუვენილური PM-სთვის, ექსტრაპოლაციის გზით (სურათი 2). IBM შემთხვევები ქვეკლასიფიკაციის ხეში იდენტიფიცირებული იყო თითის მომხრის სისუსტის კლინიკური მახასიათებლებით და მკურნალობაზე უპასუხოობით, ანდა კუნთების ბიოფსიებში შემოჭრილი ვაკუოლების არსებობით ^[37].

კიდევ ერთი შემთხვევა დოკუმენტირებული მიოზიტის სპეციფიკური ავტანტისხეულების დაბალი სიხშირე იყო. ჩართული იყო მიოზიტისთვის სპეციფიკური ხუთი ავტანტისხეული: ანტი-Jo-1, ანტი-Mi-2, ანტი-SRP, ანტი-PL7 და ანტი-PL12 ანტისხეულები და ყველა მტკიცედ უკავშირდებოდა IIM-ს. თუმცა, მხოლოდ ანტი-Jo-1 ავტანტისხეულს ჰქონდა დაკვირვების მნიშვნელოვანი რაოდენობა ($n=1,062$), რათა დაუშვას ანალიზი და კლასიფიკაციის კრიტერიუმებში ჩართვა. EULAR/ACR კლასიფიკაციის კრიტერიუმების მომავალი განახლება უფრო მიოზიტის ახლახან იდენტიფიცირებულ სპეციფიკურ ავტანტისხეულებს უნდა მოიცავდეს ^[21,22], IMNM, ADM, ჰიპომიოპათიური DM და იუვენილური JDM შემთხვევების გარდა.

რეკომენდაციები

- კანზე JDM ან DM ბათოგნომონური გამონაყარის (ჰელიოტროპული გამონაყარი, გოტრონის პაპულები და/ან გოტრონის ნიშანი) მქონე პაციენტები EULAR/ACR კლასიფიკაციის კრიტერიუმებით ზუსტად კლასიფიცირებულია, კუნთების ბიოფსიის მონაცემების გარეშე. კანის ამ გამოვლინების არმქონე პაციენტებისთვის კუნთების ბიოფსია რეკომენდებულია. DM პაციენტებისთვის, კუნთების ჩართვის გარეშე, კანის ბიოფსია რეკომენდებულია.
- EULAR/ACR კლასიფიკაციის კრიტერიუმები ქულას და IIM-ის არსებობის შესაბამის ალბათობას იძლევა. თითოეული ალბათობა უნიკალურ მგრძნობელობას და სპეციფიკურობას აჩვენებს. საუკეთესო ბალანსი მგრძნობელობასა და სპეციფიკურობას შორის შეიძლება 55-60% ალბათობით მოიძებნოს (საერთო აგრეგირებული ქულა ≥ 5.5 და ≤ 5.7) კრიტერიუმებისთვის, რომლებიც არ მოიცავს კუნთების ბიოფსიის მონაცემებს, და 55-75% (საერთო აგრეგირებული ქულა ≥ 6.7 და ≤ 7.6) - კუნთების ბიოფსიების ჩათვლით. ეს შემთხვევები დასახელებულია „სავარაუდო IIM“-დ. რეკომენდებული წყევტა, რომელიც პაციენტის IIM-ად კლასიფიკაციისთვისაა საჭირო, არის $\geq 55\%$.
- „განსაზღვრული IIM“ $\geq 90\%$ -იან ალბათობას ან საერთო საერთო ქულას 7.5 ან მეტი შეესაბამება, კუნთის ბიოფსიის გარეშე, ხოლო 8.7-ს - კუნთის ბიოფსიით და რეკომენდებულია კვლევებში, სადაც მაღალი სპეციფიკურობაა საჭირო.
- პაციენტს „შესაძლო IIM“-ს უწოდებენ, თუკი ალბათობა $\geq 50\%$ და $< 55\%$ -ია (მინიმალური ქულა 5.3 ბიოფსიის გარეშე და 6.5 ბიოფსიის შემთხვევაში).
- სიცხადისა და გამჭვირვალობისთვის, კვლევებში მოხსენებული უნდა იყოს როგორც აღწერილობითი ტერმინი („შესაძლებელია“, „სავარაუდო“ ან „განსაზღვრული“), ასევე, ალბათობა და გაერთიანებული ქულა.

დასკვნები

შემუშავებულია IIM და ძირითადი IIM ქვეჯგუფების კლასიფიკაციის ახალი კრიტერიუმები. ამ მონაცემებზე დაფუძნებულ კრიტერიუმებს კარგი მიზანშეწონილობა, მაღალი მგრძნობელობა და სპეციფიკურობა აქვთ, ნაწილობრივ დადასტურებულია გარე კოჰორტებში და IIM-ის სხვადასხვა ქვეჯგუფების აღრიცხვისას, წინა კრიტერიუმებს აღემატება. მომავალში მნიშვნელოვანი იქნება კრიტერიუმების გადასინჯვა, როდესაც IIM-ის მეტ შემთხვევაში იქნება ხელმისაწვდომი დამატებითი დადასტურებული მიოზიტის ავტანტისხეულების ტესტები, ვიზუალიზაცია და სხვა ტესტები და IIM-ის გარეშე შედარებითი შემთხვევებისთვის.

ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში

Joint Bone Spine, 2023, 90 (1), pp.105469. ff10.1016/j.jbspin.2022.105469ff. ffhal-03863584

ჰეპატიტის მკურნალობა ხელს უშლის სისხლის საკმაოდ გავრცელებული სიმსივნის პროგრესს

მათი ახალი კვლევა ადასტურებს, რომ B და C ჰეპატიტის ადრეული დაფიქსირება ექიმებს შეიძლება დაეხმაროს მონოკლონური ჰემოპათიის კიბოდ გადაქცევის პრევენციაში, თუკი ამ ვირუსული ინფექციების მკურნალობას დაიწყებენ. მრავლობითი მიელომა არის კიბო, რომელიც ძვლის ტვინში პლაზმის არანორმალური უჯრედებისგან ვითარდება.

მკვლევრებმა იპოვეს კავშირები მრავლობით მიელომასა და სხვა ვირუსულ ინფექციებს შორის, მაგალითად, აივ-ინფექციასთან და ეპშტაინ-ბარის ვირუსთან. როდრიგეს-გარსია და მისი ჯგუფი ახალ კვლევაში მონოკლონური ჰემოპათიისა და B ჰეპატიტის მქონე 45 პაციენტი იყო ჩართული.

ამის შემდეგ, მათ უფრო დიდი ჯგუფი შეისწავლეს, რომელიც მრავლობითი მიელომისა და პარალელურად B ან C ჰეპატიტის მქონე 2500 პაციენტისგან შედგებოდა. ორივე ჯგუფში აღმოაჩინეს, რომ გადარჩენის უფრო მაღალი შანსი მათ ჰქონდათ, ვინც ანტივირუსულ საშუალებებს იღებდა.

„ეს კვლევა წარმოაჩენს ანტივირუსული მკურნალობის მნიშვნელობას B და C ჰეპატიტის ვირუსების მიერ მართული კლონური ჰემოპათიების, მათ შორის, მრავლობითი მიელომის მქონე პაციენტებისთვის. ანტივირუსული თერაპია რაც შეიძლება ადრეულ ეტაპზე უნდა დაიწყოს“, — წერენ მკვლევრები.

კლასიფიკაციის ახალი კრიტერიუმები SLE-სთვის

მარტინ არინგერა,

რევმატოლოგიის განყოფილება, მედიცინის დეპარტამენტი III, კარლ გუსტავ კარუსის სამედიცინო ცენტრის უნივერსიტეტი და მედიცინის ფაკულტეტი, დრეზდენი, გერმანია;

მიშელ პეტრიბი,

რევმატოლოგიის დეპარტამენტი, ჯონს ჰოპკინსის უნივერსიტეტის მედიცინის სკოლა, ბალტომორი, მერილენდი, აშშ;

Martin Aringer, Michelle Petrib

აბსტრაქტი

მიმოხილვის მიზანი: რევმატიზმის წინააღმდეგ ევროპული ლიგის (EULAR)/რევმატოლოგიის ამერიკული კოლეჯის (ACR) კლასიფიკაციის ახალგაზრდა გამოქვეყნებული კრიტერიუმების სისტემური წითელი მგლურას საერთაშორისო თანამშრომლობის ცენტრების (SLICC) კრიტერიუმებთან და წინა ACR კრიტერიუმებთან შედარება, მათ ძირითად კონცეფციებზე ფოკუსირება. დასკვნები: მიუხედავად იმისა, რომ SLICC კრიტერიუმმა ახალი კრიტერიუმების რაოდენობა შემოიღო, ახალ EULAR/ACR კრიტერიუმებს მხოლოდ ადრეული SLE კოჰორტის კვლევისა და SLE პაციენტის გამოკითხვის საფუძველზე, არაინფორმაციული ცხედება და შედეგებული ჰემატოლოგიური, ლორწოვანი გარსის და ნევროლოგიური ელემენტები დაემატა. მაშინ, როცა SLICC კრიტერიუმებმა ACR კრიტერიუმებიდან ნაცნობი საერთო სტრუქტურა შეინარჩუნეს, EULAR/ACR კრიტერიუმები ანტიბირთვულ ანტისხეულებს (ANA), როგორც სავალდებულო შესვლის კრიტერიუმს იყენებენ, აქვთ შენონილი კრიტერიუმები და მათ დომენებში აჯგუფებენ. როდესაც SLICC კრიტერიუმებმა მნიშვნელოვნად გაზარდა მგრძნობელობა, ხოლო გარკვეული სპეციფიკურობა დაკარგა, EULAR/ACR კრიტერიუმმა კვლავ გაზარდა სპეციფიკურობა, კლასიფიკაციის კრიტერიუმების შესანიშნავი ეფექტურობისთვის.

რეზიუმე: სტრუქტურისა და სტატისტიკური ეფექტურობის განსხვავებების მიუხედავად, EULAR/ACR და SLICC კრიტერიუმები თანხმდებიან როგორც იმუნოლოგიური, ისე კლინიკური დასკვნების მნიშვნელობაზე, ჰისტოლოგიურად მგლურას ნეფრიტის მაღალ ზემოქმედებასა და კლინიკურ ერთეულებზე.

საკვანძო სიტყვები: სისტემური წითელი მგლურა; კლასიფიკაციის კრიტერიუმები; დიაგნოსტიკა; ავტოანტისხეულები; მგლურას ნეფრიტი

შესავალი

კლასიფიკაციის კრიტერიუმები მეცნიერებისთვის არსებითია, რაც პაციენტთა საკმარისად ჰომოგენურ ჯგუფს განსაზღვრავს, რათა მნიშვნელოვანი კლინიკური კვლევები და ტრანსლაციური კვლევები შესაძლებელი გახდეს. ამასთან, კლასიფიკაციის სასარგებლო კრიტერიუმები დაავადების შესახებ ჩვენს კონცეფციას ჩამოაყალიბებს. 1982 წლის რევმატოლოგიის ამერიკული კოლეჯის (ACR) კლასიფიკაციის კრიტერიუმების სისტემისთვის ეს ნამდვილად ასე იყო, 11 კრიტერიუმით, რომელთაგან დადებითი კლასიფიკაციისთვის მინიმუმ ოთხი უნდა ყოფილიყო^[1]. 1997 წელს ეს კრიტერიუმები შეიცვალა და ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულების სამი მიმდინარე სტანდარტული ტესტიდან ორს მოიცავდა, კერძოდ, ანტიკარდიოლიპინის ანტისხეულებსა და მგლურას ანტიკოაგულანტს^[2]. ამავდროულად, LE უჯრედის ფუნქციონირების ისტორიაში შევიდა. შემდგომში პროგრესმა SLE კლასიფიკაციასთან დაკავშირებული ინფორმაციის ზრდა გამოიწვია. თვალსაზრისით მაგალითები იყო შრატის კომპლემენტის დონის რუტინული გაზომვა^[3-5] და თირკმლის ბიოფსია, რომელიც მგლურას ნეფრიტის (საექვო) მქონე პაციენტების მართვისთვის

სტანდარტული მიდგომა გახდა^[6,7]. მიუხედავად იმისა, რომ იგი სასარგებლო იყო, ACR კრიტერიუმები SLE-ის კლინიკურ გამოვლინებებსა და ლაბორატორიულ შედეგებს არ დაემთხვა (სურათი 1). ამან SLE კლასიფიკაციის ახალი კრიტერიუმების საჭიროება გამოიწვია.

დაახლოებით ათი წელი განმავლობაში, თუმცა, სისტემური მგლურას საერთაშორისო თანამშრომლობითი ცენტრების (SLICC)^[8] და რევმატიზმის წინააღმდეგ ახალი ევროპული ლიგის (EULAR)/ACR კრიტერიუმებმა განსხვავებული მიდგომები მიიღო, კერძოდ, შეინარჩუნა სტრუქტურა, მაგრამ SLICC კრიტერიუმებს რამდენიმე ახალი ელემენტი და ორი ახალი კონცეფცია დაემატა, მოხდა სტრუქტურის შეცვლა და EULAR/ACR კრიტერიუმების საერთო ელემენტების შემცირება.

2012 წელს გამოქვეყნებულმა SLICC კრიტერიუმმა მგრძნობელობა გაზარდა, ბევრ ახალ ელემენტს მოიცავდა და ორ მნიშვნელოვან კონცეფციას უსვამდა ხაზს - პირველი, რომ SLE მინიმუმ ერთ კლინიკურ და მინიმუმ ერთ აუტოიმუნურ გაზომვას მოითხოვდა და მეორე - მგლურას ნეფრიტის განსაკუთრებული როლი იმაშია, რომ ბიოფსიით დადასტურებისას,

მას „ცალკე დგომა“ შეეძლო ^[8]. 2019 წელს ამას EULAR/ACR კრიტერიუმები მოჰყვა, რომლებიც ხაზს უსვამდნენ სპეციფიკურობას, აჯამებდნენ პუნქტების ჩამონათვალს და ანტიბირთვული ანტისხეულების (ANA) გამოყენებით მთლიან სტრუქტურას ცვლიდნენ, რომელიც სავალდებულო შესვლის კრიტერიუმს წარმოადგენდა, ყველა კრიტერიუმის ელემენტისთვის ინდივიდუალური წონების დამატების გზით ^[9,10].

EULAR/ACR კრიტერიუმები ბევრ რამეში SLICC კრიტერიუმების ბევრ მიღწევას იმეორებს, მათ შორის, მსგავს განმარტებებს და აუტოიმუნური გამოშვების მსგავს მოთხოვნებს. მათგან ზოგიერთი შეიძლება პარალელური განვითარება იყოს, იმის გათვალისწინებით, რომ, საბედნიეროდ, მთელს მსოფლიოში SLE ექსპერტები ურთიერთობენ და ამით კონცეფციებს ერთად ავითარებენ. თუმცა, უფრო სავარაუდოა, რომ SLICC კონცეფციებმა უკვე შეცვალეს SLE-ს შესახებ წარმოდგენები EULAR/ACR კლასიფიკაციის კრიტერიუმებზე მომუშავე ბევრი SLE ექსპერტის იდეების შესახებ, ისევე როგორც ACR კრიტერიუმებს ჰქონდათ ადრე ასეთი გავლენა. ამ მიმოხილვის აქცენტი კლასიფიკაციის კრიტერიუმებში ძირითადი ცნებები იქნება.

მგრძნობელობა, როგორც კრიტიკული საკითხი

83%-იანი მგრძნობელობის მქონე სამივე კოჰორტაში ^[1,8-10], SLE-სთვის შესწორებული ACR კრიტერიუმები, სხვა კრიტერიუმებთან შედარებით, კარგად მუშაობდა, თუმცა, SLE-დან ექვსიდან ერთ პაციენტს მაინც გამოორიცხავდა. ეს მგრძნობელობა ზოგიერთი სამეცნიერო მიზნებისთვის საკმარისი იყო. თუმცა, როდესაც ACR კლასიფიკაციის კრიტერიუმები SLE-ის დიაგნოზის მიღების ან არმილების ცენტრალური საზოგადოებას, შემზღუდული მგრძნობელობის ეს ხარვეზი სერიოზულ პრობლემად გადაიქცა. მიუხედავად იმისა, რომ ACR და EULAR მტკიცედ და სათანადოდ იმეორებენ იმ აზრს, რომ კლასიფიკაციის კრიტერიუმები დიაგნოსტიკისთვის არაა ^[11,12], SLE-ის სირთულე კლასიფიკაციის კრიტერიუმებზე დაყრდნობას იწვევს, განსაკუთრებით, როდესაც SLE-სთან დაკავშირებით შემზღუდული გამოცდილება არსებობს. SLICC კრიტერიუმები, პირიქით, მხოლოდ კვლევითი გამოყენებით არ შემოიფარგლება.

მნიშვნელოვანია, რომ დაავადების ადრეულ ეტაპზე მგრძნობელობა კიდევ უფრო იკლებს ^[13-15]. ეს ლოგიკურია, იმის გათვალისწინებით, რომ კრიტერიუმების ელემენტები შეიძლება დროთა განმავლობაში, ერთმანეთისგან დამოუკიდებლად დაგროვდეს, და რომ პაციენტებს შეიძლება „ორგანო-დომინანტური“ SLE აღენიშნებოდეთ ^[16]. დიაგნოსტიკისა და თერაპიის პრობლემების გარდა, ადრეული დაავადებისადმი დაქვეითებულმა მგრძნობელობამ შეიძლება მეცნიერულ შედეგებზე მოახდინოს გავლენა პაციენტების ქვეჯგუფზე პაციენტის პოპულაციის კონდენსირებით, რომლებსაც

მულტიორგანული, უფრო გრძელვადიანი ჩართულობა აქვთ.

ამიტომ მგრძნობელობის გაზრდა SLICC კრიტერიუმების მნიშვნელოვანი მიზანი იყო ^[8]. ამ მიზანს ეხებოდა დებულება, რომ ჰისტოლოგიურად მგლურას ნეფრიტი, დადებით ANA-სთან ან ორჯატვიანი დნმ-ის ანტისხეულებთან ერთად (dsDNA), კლასიფიკაციისთვის საკმარისი იყო, რაც შეწონვის კრიტერიუმების პირველ მაგალითს წარმოადგენდა. SLICC-მ ასევე დაამატა ელემენტები, როგორებიცაა ალოპეცია ან შრატის დაბალი კომპლემენტი (ცხრილები 1 და 2). კლინიკური ნიშნით, ეს ცვლილებები მაინც სასურველი იყო. ასევე, სტატისტიკურმა დამუშავებამ (რეგრესიულ ანალიზზე დაფუძნებული) ლეიკოპენიის, ლიმფოპენიის და ართრიტის ახალი განმარტებები განაპირობა, აგრეთვე, პემატოლოგიის სამ განსხვავებულ ელემენტად დაყოფა ^[8].

ამ გზით, SLICC კრიტერიუმებმა უპრეცედენტო 94%-იან მგრძნობელობას მიაღწიეს დერივაციულ კოჰორტაში და 97%-იანს - ვალიდაციის კოჰორტაში ^[8]. SLICC კრიტერიუმებისთვის ეს შთამბეჭდავი, 97%-იანი მგრძნობელობა EULAR/ACR კრიტერიუმების ტესტირებისას დამოუკიდებლად დადასტურდა ^[9,10].

უფრო მეტიც, ადრეულ SLE-ში მგრძნობელობა ასევე მნიშვნელოვნად გაუმჯობესდა ^[13,14]. EULAR/ACR პროექტის საერთაშორისო ადრეულ SLE კოჰორტაში ACR კრიტერიუმებს მხოლოდ 66%-იანი მგრძნობელობა ჰქონდათ, რომელიც SLICC კრიტერიუმებში 84%-მდე გაუმჯობესდა ^[15]. ანალოგიურად, EULAR/ACR კრიტერიუმების ვალიდაციის კოჰორტის ქვეანალიზმა დაავადების პირველ წელს, ACR კრიტერიუმებისთვის 56%-იანი მგრძნობელობა აჩვენა, ხოლო გაცილებით მაღალი, 89%-იანი მგრძნობელობა - SLICC კრიტერიუმებისთვის ^[17].

EULAR/ACR კრიტერიუმებს განსაზღვრული მიზანი ჰქონდათ, რომ ACR კრიტერიუმებთან შედარებით მგრძნობელობა გაუმჯობესებინათ, ჰქონოდათ SLICC კრიტერიუმების მგრძნობელობასთან მიახლოების შესაძლებლობა, თუკი ეს შესაძლებელი იყო ^[18]. 96% vs. 97%-იანი მგრძნობელობით SLICC კრიტერიუმებისთვის, გადაფარვადი სანდოობის ინტერვალებით, ACR კრიტერიუმების 83%-იანთან შედარებით, ეს მიზანი მიღწეულ იქნა ^[9,10]. ანალოგიურად, პირველ წელს, EULAR/ACR კრიტერიუმებმა 89%-იან მგრძნობელობას მიაღწია, რაც SLICC კრიტერიუმებთან ახლოსაა ^[17].

SLICC შემთხვევის სცენარებში გაანალიზებულ EULAR/ACR კრიტერიუმებს 91%-იანი (95% CI 88%-94%) მგრძნობელობა ჰქონდათ SLICC კრიტერიუმების 97%-იანთან (95% CI 96%-99%) ^[19] და 1997 წლის ACR კრიტერიუმებისთვის 83%-იანთან (95% CI 79%-87%) შედარებით ^[8].

სპეციფიკურობა

მოუხედავად იმისა, რომ დიაგნოზში სპეციფიკურობას ნაკლები მნიშვნელობა აქვს, რომელიც ყოველთვის შეიძლება იმ შემთხვევაში გადაიხედოს, თუკი შემდგომი მსვლელობა დიფერენციალურ დიაგნოზზე მიუთითებს, ჩვეულებრივ, პაციენტები არ შეიძლება post hoc იქნას ამოღებული კლინიკური კვლევებიდან ან თუნდაც ტრანსლაციური კვლევისგან. ამიტომ, კლასიფიკაციისთვის სპეციფიკურობა მნიშვნელოვანია. დერივაციულ ამონარჩევში, SLICC კრიტერიუმებს მაღალი, 92%-იანი სპეციფიკურობა ჰქონდათ, 1997 წლის კრიტერიუმებისთვის 93%-იან ACR-თან შედარებით^[8]. თუმცა, სამწუხაროდ, ვალიდაციის ამონარჩევში სპეციფიკურობა 84%-მდე დაეცა, ხოლო ACR კრიტერიუმების სპეციფიკურობა 96% იყო. მგრძნობელობის მატებასთან ერთად, სპეციფიკურობის ეს შემცირება რამდენიმე სხვა ანალიზში დადასტურდა^[13,14,20,21]. SLICC კრიტერიუმებმა მგრძნობელობისა და სპეციფიკურობის ჯამი SLICC-ში 1.79-დან 1.81-მდე მაინც გაზარდა^[8] და 1.76-დან 1.80-მდე - EULAR/ACR ვალიდაციის კოჰორტებში^[9,10], რაც გაუმჯობესებულ ეფექტურობას აჩვენებს. SLICC შემთხვევის სცენარების გამოყენებისას, EULAR/ACR კრიტერიუმებს 89%-იანი სპეციფიკურობა ჰქონდათ და საერთო 90%-იანი თანხმობა, SLICC კრიტერიუმების 84%-იან სპეციფიკურობასთან და 91%-იან საერთო თანხმობასთან შედარებით^[19].

EULAR/ACR-ის კრიტერიუმების პროექტმა ACR-ის შესწორებული კრიტერიუმების მაღალ დონემდე მზარდი სპეციფიკა განსაზღვრა, მგრძნობელობის კვლავ გაზრდასთან ერთად, რაც მთავარ სტატისტიკურ მიზანს წარმოადგენდა^[18]. EULAR/ACR კლასიფიკაციის კრიტერიუმების პროექტის განმავლობაში, მიღებულ იქნა საეჭვო გადაწყვეტილებები სპეციფიკურობის სასარგებლოდ, მაშინაც კი, თუკი ისინი მგრძნობელობის შემცირებას ემუქრებოდნენ. ეს მიდგომა შესწორებული ACR კრიტერიუმების სპეციფიკურობით მიღწეული იქნა დერივაციის კოჰორტაში (96% vs 95%) და ვალიდაციის კოჰორტაში (93% vs 93%) წარმატებული იყო^[9,10]. ეს რამდენიმე ნაბიჯის გადამდგომი იყო გამოწვეული. წინადადების პირველი პროექტიდან ერთი გადამდგომი ნაბიჯი კონკრეტული კრიტერიუმების პუნქტებიდან ANA-ს ამოღება იყო და ANA ტესტის შესავალ კრიტერიუმზე გადაადგილება^[18], რასაც მოგვიანებით განვიხილავთ. ლიმფოპენია, დაბალი სპეციფიკურობის კიდევ ერთი ელემენტი, გარე ექსპერტების მიერ ნომინალური ჯგუფის ტექნიკის (NGT) სავარჯიშოში აღმოიფხვრა^[22]. დომენების განსაზღვრა, რომლებშიც მხოლოდ უმაღლესი რანგის ელემენტი იყო დათვლილი^[23-25], უფრო მაღალი სპეციფიკურობისკენ კიდევ ერთი ნაბიჯი იყო.

ნაკლებად აშკარაა, რომ სტრატეგიულ გადაწყვეტილებას კრიტერიუმების სპეციფიკურობაზე მნიშვნელოვანი გავლენა ჰქონდა. SLE-ის მახასიათებლების უმეტესობა სხვა პირობებს ბაძავს. ამიტომ, ACR კრიტერიუმების სისტემას

უკვე განსაზღვრული ჰქონდა კრუნჩხვების, ფსიქოზისა და თრომბოციტოპენიის გამორიცხვის კრიტერიუმები^[1]. SLICC კრიტერიუმებით სულ 10 ელემენტისთვის იყო განსაზღვრული გამორიცხვა^[8]. გამორიცხვების ეს სიაჲ კი არ იყო სრული. EULAR/ACR კრიტერიუმებისთვის, სიის ნაცვლად, მინიჭების ერთი წესი, რომელიც სხვა პირობით ზღუდავს SLE-სთვის გათვალისწინებულ ერთეულებს^[24,25], ანაცვლებს რა ცალკეულ გამონაკლისებს. ეს იმას შეესაბამება, რასაც ექიმები ყოველდღიურ რუტინაში აკეთებენ. თუმცა, მას შეიძლება მეტი გამოცდილება დასჭირდეს და შეიძლება პრობლემები გამოიწვიოს ძველი მონაცემთა ბაზებიდან EULAR/ACR კლასიფიკაციის კრიტერიუმების შესრულების გამოთვლისას, რომლებიც ასეთ ინფორმაციას არ შეიცავს. თუმცა, ძირითადად, მკვლევარებმა კლასიფიკაციის კრიტერიუმი არ უნდა ჩათვალონ როგორც SLE, თუკი იციან, რომ იგი სხვა მდგომარეობის გამოა გამოწვეული.

ერთ-ერთი შესაბამისი მაგალითია მგლურას ართრიტი. მისი, როგორც არაერთოხილული ართრიტის^[1] განსაზღვრებით, შესწორებული ACR კრიტერიუმი ფაქტობრივად ცდილობდა რევმატოიდული (და ფსორიაზული) ართრიტი გამოერიცხა. ეს დროთა განმავლობაში უფრო საკამათო გახდა, როდესაც ვიზუალიზაციის ახალმა ტექნიკამ აჩვენა, რომ მგლურას ართრიტი უფრო ხშირად (გარკვევით) ერთოხილი იყო, ვიდრე ადრე ეგონათ^[26,27]. უფრო მეტიც, რევმატოიდული ართრიტისა და მგლურას გადამფარავი დაავადება, სახელწოდებით „რუპუსი“^[28,29], კლასიფიკაციის საკითხად იქნა აღიარებული. შესაბამისად, SLICC კრიტერიუმები მგლურა ართრიტის რაიმე გამომრიცხავ კრიტერიუმს არ მოიცავდა^[8]. EULAR/ACR კრიტერიუმების მიკუთვნების წესი, პირიქით, გამორიცხავს ართრიტს, რომელიც რევმატოიდული ართრიტის ფორმით უფრო სავარაუდოა, როგორცაა ანტი-CCP დადებით პირებში (თუმცა ანტი-CCP ანტისხეულები შეიძლება მოხდეს SLE-ში^[30]), ან სხვა პირობების გამო.

~რევმატოიდულ ართრიტის SLE-სთან გადაფარვის დაავადების კლასიფიკაცია ჯერ კიდევ შესაძლებელია, იმ პირობით, რომ სხვა SLE კრიტერიუმები კლასიფიკაციის ზღურბლს მიაღწევენ. ამ მიდგომამ მგლურას ართრიტის სპეციფიკა მნიშვნელოვნად გაზარდა.

იმუნოლოგიის მნიშვნელობა

SLE ბუნებით სისტემური აუტოიმუნური დაავადებაა^[31,32]. აუტოიმუნურ სეროლოგიაში დასკვნების გარეშე SLE კლასიფიკაციის კრიტერიუმებისთვის (ან დიაგნოზისთვის), შესაბამისად, პოტენციურად საშიში კონსტრუქციაა. ეს ასევე ხაზგასმულია ბელიმუმაბის II ფაზის კვლევებში, რომლებმაც მხოლოდ სეროლოგიურად აქტიურ SLE პაციენტებში მიაღწიეს წარმატებას^[33]. შესაბამისად, SLE

კლასიფიკაციისთვის SLICC კრიტერიუმები ექვსი იმუნოლოგიური კრიტერიუმიდან მინიმუმ ერთს მოითხოვს^[8], როგორც ეს მოცემულია ცხრილი 1-ში. უფრო მეტიც, მგლურას ნეფრიტთან თავსებადი პისტოლოგია კლასიფიკაციისთვის მხოლოდ იმ შემთხვევაშია საკმარისი, თუ თან ახლავს დადებითი ANA ან ანტი-dsDNA-ანტისხეულები.

EULAR/ACR კრიტერიუმებში ეს პრინციპი კიდევ ერთი წინ გადადგმული ნაბიჯია, რათა დადებითი ANA სავალდებულო შესვლის კრიტერიუმი გახდეს^[9,10,18]. ბირთვული მჟავების ანტისხეულები და მათი დამაკავშირებელი პროტეინები SLE-ის დამახასიათებელი ნიშანია და ეს ყველაფერი, ჩვეულებრივ, დადებით ANA-ს იწვევს^[34,35]. შესაბამისად, ANA-ს SLE-ზე ძალიან მაღალი მგრძნობელობა აქვს, მაგრამ შემლუდული სპეციფიკა, იმის გათვალისწინებით, რომ ისინი სხვა შემადგენელი ქსოვილის დაავადებებში, ყველა სახის აუტოიმუნურ დაავადებასა და თუნდაც ჯანმრთელ ადამიანებში გვხვდება. ყველა სხვა ელემენტისგან განსხვავებულმა ქვევამ ANA ნაკლებად შესაფერისი გახადა, როგორც კონკრეტული ელემენტი, თუმცა, მისი გამოტოვება კრიტერიუმებს მნიშვნელოვან კონცეფციას ართმევდა.

მიუხედავად იმისა, რომ ANA, როგორც სავალდებულო ჩართვის კრიტერიუმი, ნებისმიერი SLE პაციენტისთვის, რომელსაც არასდროს ჰქონია დადებითი ANA, კლასიფიკაციას შეუძლებელს ხდის, ეს ეფუძნება იმ მონაცემებს გადანყვებით, რომლებიც აჩვენებს, რომ ნამდვილად და მუდმივად ANA-უარყოფითი SLE იშვიათი სიტუაციაა^[36]. პაციენტთა ამ მცირე ქვეჯგუფის გამოტოვება დიაგნოზისთვის მაინც პრობლემა იქნებოდა, მაგრამ არა იმდენად კლასიფიკაციისთვის. ნეგატიური შემოქმედების შესამცირებლად, ძველი პრინციპის დაცვის გარდა, რომ კრიტერიუმების ელემენტები ასევე ისტორიულად ითვლება და საჭირო არ არის მათი დამთხვევა, სისტემური ლიტერატურის ძიებისა და მეტა-რეგრესიის ანალიზიდან არჩეულ იქნა დაბალი ტიტრი $\geq 1:80$ ^[18] და მიღებულ იქნა ტესტის ალტერნატიული სისტემები^[9,10]. თუმცა, ANA-უარყოფითი SLE ნამდვილად არსებობს, რომელიც SLICC სანყის კოპორტაში 6.2%-ს აღწევს^[37] და ასევე, მოხსენებული იყო ბიოფსიით დადასტურებულ მგლურას ნეფრიტში^[38], რამაც შესაძლოა მგლურას ნეფრიტის ქვეჯგუფი კლინიკური კვლევებიდან გამოირიცხოს.

ANA-სგან მკვეთრად განსხვავებით, სმიტის ანტიგენის (Sm) და dsDNA-ს ანტისხეულები ძალიან სპეციფიკურია, თუმცა, ნაკლებად მგრძნობიარეა. ეს ორი ანტისხეული დარჩა ადგილზე შესწორებული ACR კრიტერიუმებიდან^[1,8]. EULAR/ACR კრიტერიუმებისთვის, ნაკლებად სპეციფიკური ანტი-dsDNA ტესტების მზარდმა დიაპაზონმა საჭირო გახადა ანტი-dsDNA ტესტის სპეციფიკის განსაზღვრა $\geq 90\%$ -ზე, დაავადების შესაბამის კონტროლთან შედარებით^[9,10]. SLICC-ში ეს ELISA ანალიზებისთვის უფრო მაღალი შემცირებით იქნა მიღწეული^[8].

ახალი ელემენტები და გაუმჯობესებული განმარტებები

სამივე SLE კრიტერიუმების ნაკრები^[1,8-10] კლასიფიკაციისთვის მინიმუმ ერთ კლინიკურ კრიტერიუმს მოითხოვს, რათა დარწმუნდეთ, რომ დაავადება კლასიფიცირებულია. SLICC კრიტერიუმებისთვის, SLE-ის კლინიკური პროგრესის სრულად გამოსახატავად, დიდი სიფრთხილე იყო გამოყენებული. ამან სხვადასხვა მნიშვნელოვანი დამატებები გამოიწვია^[8], განსაკუთრებით, კან-ლორწოვანსა და ნეიროფსიქიატრიულ გამოვლინებებს შორის, პისტოლოგიური ნეფრიტის ჩართვით, თირკმლის ჩართულობისთვის (ცხრილი 2). ანალოგიურად, იმუნოლოგიური ელემენტები შეიცვალა, კერძოდ, მათ შორის კომპლემენტის შემცირებული დონე და დადებითი ანტი- $\beta 2$ -გლიკოპროტეინ-I ანტისხეულები, თუმცა, ასევე კუმბის დადებითი ტესტი ჰემოლიზის გარეშე.

SLICC ჯგუფის მუშაობა ამ კუთხით იმდენად საფუძვლიანი იყო, რომ EULAR/ACR ექსპერტი დელფის სავარჯიშოებს^[39] ახალ საკითხები არ მოჰყვა. ერთი დამატებითი ელემენტი, არაინფექციური ცხელება, ადრეული SLE კოპორტის კვლევებიდან^[15] და პაციენტის გამოკითხვიდან^[40] წარმოიშვა და შემდეგ განისაზღვრა როგორც $>38.3^{\circ}\text{C}$ ^[24]. მნიშვნელოვანია, რომ ზემოაღნიშნული მიკუთვნების წესის მიხედვით, ინფექციები გამოირიცხოს, რაც კიდევ უფრო კრიტიკულია SLE პაციენტის მენეჯმენტში^[41,42].

კრიტერიუმების სამივე სისტემა კრიტერიუმების სწორად განსაზღვრაში მნიშვნელოვან ძალისხმევას ახორციელებს. დღეს ფსიქოზი ორ ცნებას აერთიანებს ACR კრიტერიუმებში, კერძოდ, ფსიქოზსა და „მწვავე კონფიზიურ მდგომარეობას“ ან „დელირიუმს“, შესაბამისად, SLICC და EULAR/ACR განმარტებების მიხედვით. მიუხედავად იმისა, რომ ACR და SLICC კრიტერიუმების განმარტებები პროექტის ფარგლებში იყო შემუშავებული, EULAR/ACR კრიტერიუმები სხვა სფეროებიდან არსებულ განმარტებებს იყენებდა^[24].

ჰემატოლოგიაში, SLICC განმარტებებმა, ACR კრიტერიუმებთან შედარებით, მნიშვნელოვნად შეცვალა შეხედულებები. ACR კრიტერიუმებით ლეიკოპენია და ლიმფოპენია განისაზღვრა, როგორც, შესაბამისად, ორჯერ <4000 და $<1500/\text{მმ}^3$ მნიშვნელობები^[1]. ეს SLICC კრიტერიუმების მიდგომით იყო გამოკვლეული, რამაც ერთხელ მაინც გამოიწვია ლეიკოპენია $<4000/\text{მმ}^3$ და ლიმფოპენია $<1000/\text{მმ}^3$ ^[8]. მიუხედავად იმისა, რომ ლიმფოპენია EULAR/ACR კრიტერიუმების ნაწილი არაა, SLICC ლეიკოპენიის განმარტების უმაღლესი ეფექტურობა EULAR/ACR კრიტერიუმების წარმოშობის კოპორტაში დადასტურდა^[4,5].

ანალოგიურად, სინოვიტის SLICC განმარტება, როგორც შეშუპება/გამოყოფა ან მგრძნობელობა და დილის რიგიდულობა სულ მცირე ორ სახსარში, აშკარა სინოვიტს აჭარბებდა^[9,10], ჩვენი მგლურას ართროიტის შესახებ ამჟამინდელი გაგების შესაბამისად^[43].

ზოგიერთ შემთხვევაში, EULAR/ACR კრიტერიუმების ფარგლებში უფრო მეტი დიფერენცია

ცხრილი 1. ვითარდება იმუნოლოგიური კრიტერიუმების ელემენტები. გაითვალისწინეთ, რომ SLICC კრიტერიუმები კლასიფიკაციისთვის მინიმუმ ერთ იმუნოლოგიურ კრიტერიუმს მოითხოვს. EULAR/ACR 2019 კრიტერიუმების დომენები ფონური ფერითაა გამოყოფილი.

	ACR 1982	ACR 1997	SLICC	EULAR/ACR
იმუნოლოგიური ამლილობა	• LE უჯრედის დადებითი პრეპარატი • ანტი-დნმ • ანტი-Sm • ცრუ დადებითი სეროლოგიური ტესტი სიფილისზე	-	-	-
		• ანტი-დნმ • ანტი-Sm	• ანტი-dsდნმ • ანტი-Sm	• ანტი-dsდნმ (6) • ანტი-Sm (6)
	-		დაბალი კომპლემენტი*	დაბალი C3 და C4 (4)
	-		დაბალი C3 ან C4 (3)	
	-		კუმბის დადებითი ტესტი, ჰემოლიზის გარეშე*	-
ANA	ანტიბირთვული ანტისხეული		ANA*	ჩართვის კრიტერიუმი*

სტრატეგიული გადაწყვეტილების პირდაპირი შედეგი იყო, რათა ყველა კრიტერიუმისთვის ინდივიდუალური წონა მიენიჭებინა. ოდნავ განსხვავებულმა წონამ განაპირობა განსხვავება „დაბალი C3 ან C4“-სა და „დაბალი C3 და C4“ შორის, „პლევრალურ ან პერიკარდიულ ეფუზიასა“ და „მწვავე პერიკარდიტს“ და ნეფროლოგიის საერთაშორისო საზოგადოებას/თირკმელების პათოლოგიის საზოგადოების (ISN/RPS) [44] „II ან V კლასის“ და „III ან IV კლასის“ ნეფრიტის შორის, რომელთაგანაც თითოეული SLICC-ის ელემენტს ორ EULAR/ACR ელემენტად ყოფს.

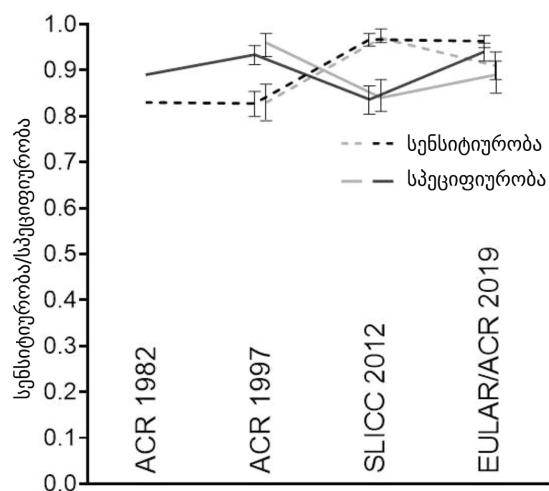
სიზუსტე სიმარტივის წინააღმდეგ

განხორციელებადობა კლასიფიკაციის კრიტერიუმებისთვის მნიშვნელოვანი საკითხია. რაც უფრო ადვილი დასამახსოვრებელია ახალი კრიტერიუმები, მით უფრო სწრაფად მოახდენს გავლენას სფეროზე. ამ მხრივ, შესწორებული ACR კრიტერიუმების ნებისმიერი თერთმეტიდან ოთხი ელემენტის პრინციპის შედარებითი სიმარტივე მაღალ შეფასებას აყენებს, მაშინაც კი, თუკი ეს 1982 წლისთვის ფაქტობრივად სულ 20 იყო [1], ხოლო 21 - 1997 წლის კრიტერიუმებისთვის [2].

საპირწონე მეცნიერული სიზუსტეა. ამ საუკუნის SLE კრიტერიუმებში ეს შეიძლება ორ ვარიანტად მოიძებნოს. SLICC კრიტერიუმმა პუნქტების სია მნიშვნელოვნად შეცვალა 17 კრიტერიუმში 42 პოზიციამდე და მათგან 10 პუნქტში გამოწვევის დაამატა [8]. მეორე მხრივ, შენარჩუნებული იყო მარტივი ACR სტრუქტურა, 17-დან ოთხ კრიტერიუმს მხოლოდ იმუნოლოგიური ელემენტის აუცილებლობა დაემატა და მგლურას ნეფრიტის დამატებითი უზრუნველყოფა, ზემოთ ნახსენები პისტოლოგიით.

ამის საპირისპიროდ, EULAR/ACR-ის კრიტერიუმმა მთლიანი სტრუქტურა შეცვალა, კონკრეტულად, თითოეულ პუნქტს ინდივიდუალურ წონებს ანიჭებდა [4, 5], რომელიც მრავალკრიტერიუმიანი გადაწყვეტილების ანალიზიდან იყო მიღებული [25] და აისახა ცხრილებში 1 და 2. მიუხედავად იმისა, რომ ამან შეიძლება დაუშვას მხოლოდ ორ კრიტერიუმზე დაფუძნებული კლასიფიკაცია (მ.შ., მაგალითად, მგლურას ართრიტი და დადებითი ანტი-dsDNA ანტისხეულები) დადებით ANA-სთან ერთად, ასევე, მან კრიტერიუმების სისტემა გაართულა. შესაბამისად, პუნქტების სია უნდა შემცირებულიყო (ცხრილი 1 და 2). ამასთან, მიკუთვნების წესი გამორიცხვის აუცილებლობას აღმოფხვრიდა.

სურათი 1: ACR 1997 კრიტერიუმების, SLICC 2012 და EULAR/ACR 2019 კრიტერიუმების მგრძნობელობა (წერტილებიანი) და სპეციფიკურობა (სოლიდური) SLE-სთვის EULAR/ACR ვალიდაციის კოპორტაში [9,10] (შავი) და SLICC ვალიდაციის კოპორტაში [19] (ნაცრისფერი). ACR 1982 კრიტერიუმებს მათი ერთი ვალიდაციის კოპორტას მონაცემები ემატება (1).



ცხრილი 2. ვითარდება კლინიკური კრიტერიუმების ელემენტები. EULAR/ACR 2019 კრიტერიუმების დომენები ფონური ფერითაა გამოყოფილი.

	ACR 1982	ACR 1997	SLICC	EULAR/ACR
ACLE	მაღარული გამონაყარი		• მაღარული გამონაყარი • ბულოზური მგლურა • ტოქსიკური ეპიდერმული ნეკროლიზური ვარიანტი • მაკულოპაპილარული მგლურას გამონაყარი • ფოტოსენსიტიური მგლურას გამონაყარი • SCLE	• მაღარული გამონაყარი (6) • მაკულოპაპილარული მგლურას გამონაყარი (6)
SCLE	-			SCLE (4)
CCLE	დისკოიდური გამონაყარი		• დისკოიდური გამონაყარი* • ჰიპერტროფული მგლურა • მგლურას პანიკულიტი • მუკოზური მგლურა • LE ტუმიდუსი • მოყინვის მგლურა • დისკოიდური მგლურას/ბრტყელი ლიქენის გადაფარვა	დისკოიდური მგლურა (4)
ფოტომგრძნობელობა	ფოტომგრძნობელობა		- +	- +
ლორწოვანის წყლულები	პირის ღრუს წყლულები		• პირის ღრუს წყლულები* • ცხვირის ღრუს წყლულები	პირის ღრუს წყლულები (2)
არანაწიბუროვანი ალოპეცია	-		არანაწიბუროვანი ალოპეცია	არანაწიბუროვანი ალოპეცია (2)
ართრიტი	არაეროზული ართრიტი*		ართრიტი*	სახსრების ჩართულობა* (6)
სეროზიტი	• პლევრიტი* • პერიკარდიტი*		• პლევრიტი* • პერიკარდიტი* • მწვავე პერიკარდიტი* (6)	• პლევრალური ან პერიკარდიალური გამონაჟონი* (5)
თირკმლის დაავადება	• პროტეინურია* • უჯრედული ცილინდრები*		• პროტეინურია* • RBC ცილინდრები*	პროტეინურია* (4)
მგლურას ნეფრიტის პისტოლოგია	-		• თავსებადი მგლურას ნეფრიტთან ‡ • ISN/RPS II/V (8)	ISN/RPS III/IV (10)
ნევროლოგიური აძლილობა	• კრუნჩხვები • ფსიქოზი		• კრუნჩხვები • ფსიქოზი • მწვავე კონფიზიური მდგომარეობა § • მულტიპლექსური მოხონევრიტი § • მიელიტი • ნეიროპათია • ფსიქოზი (3) • დელირიუმი (2)	• კრუნჩხვა (5)
პემპტოლოგიური აძლილობა	• ჰემოლიზური ანემია* • ლეიკოპენია* • ლიმფოპენია* • თრომბოციტოპენია*§ • ლეიკოპენია*§ • ლიმფოპენია*§ • თრომბოციტოპენია*§		• ჰემოლიზური ანემია* • ლეიკოპენია* (3) • - • თრომბოციტოპენია*(4)	• ჰემოლიზური ანემია*(4)

***ეხება განმარტებები. ჟეხება გამონაკლისები.**

‡ საკმარისია დადებითი ANA ან ანტი-დსდნმ ანტიხსეულებით კლასიფიკაციისთვის.

† განმარტებებში კონსეფცია გადარჩება. ISN/RPS ნეფროლოგიის საერთაშორისო საზოგადოების/თირკმელების პათოლოგიის საზოგადოების კლასები.

დასკვნები

SLE კლასიფიკაციის კრიტერიუმები, რომლებიც გვემსახურება, როგორც სამეცნიერო ინსტრუმენტი და როგორც SLE-ს უკეთ შესწავლის გეგმა, 1982 და 1997 წლებში შესწორებული ACR კრიტერიუმებიდან SLICC-მდე და, ახლახანს, უკვე EULAR/ACR 2019 კრიტერიუმებამდე განვითარდა. თითოეული წინა კომპლექტებზე ახალი ინფორმაციის დამატების გზით შემუშავდა, ამავდროულად, ცდილობს რა განხორციელებადობა შეინარჩუნოს. EULAR/ACR კრიტერიუმებს კლასიფიკაციისთვის შესანიშნავი სტატისტიკური შესრულება აქვთ. SLICC

კრიტერიუმების შესანიშნავი მგრძნობელობა და SLE სიმპტომების ფართო წარმოდგენა კლინიკურად მნიშვნელოვნად რჩება.

ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში

Curr Opin Rheumatol. 2020 November ; 32(6): 590-596. doi:10.1097

მონონუკლეოზი – კლინიკური შემთხვევის მოხსენება: პედიატრიულ პრაქტიკაში მონონუკლეოზის მართვა

მატაცო კუბლაშვილი,

კლინიკა „პროფესორი“, კლინიკა „მედ.კო“, სს „ევექსი“ თბილისი, საქართველო;

Matsatso Kublashvili

აბსტრაქტი

ინფექციური მონონუკლეოზი როგორც ავადობა თავდაპირველად 1880-იან წლებში რუსმა პედიატრმა ნილ ფილატოვმა აღწერა, რომელმაც სინდრომს "იდიოპათიური ადენიტი" უწოდა. მას შემდეგ მოცემულ დაავადებას სხვადასხვა სახელით მოიხსენიებდნენ, ვიდრე მე-20 საუკუნის 20-იან წლებში სპრინტმა და ევანსმა არ უწოდეს „ინფექციური მონონუკლეოზი“, მისი ეტიოლოგია საიდუმლოდ რჩებოდა 1967 წლამდე, როცა უკვე დადგინდა მიზეზობრივი კავშირი ინფექციურ მონონუკლეოზსა და EBV-ს შორის. ქრონიკული აქტიური ეპშტეინ-ბარის ვირუსული ინფექცია (CAEBV) ხშირად ვლინდება პერსისტული ინფექციური მონონუკლეოზის მსგავსი სიმპტომებით და შეიძლება მოიცავდეს რამდენიმე ორგანოს. არსებობს EBV პირველადი ინფექციის გახანგრძლივებული ან რეაქტივირებული ფორმა. გულსისხლძარღვთა სისტემის დაზიანება მონონუკლეოზის ერთ-ერთი იშვიათი, მაგრამ მძიმე გართულებაა, რომელიც დაკავშირებულია ცუდ გამოსავლიან მიმდინარეობასთან ყველა CAEBV პაციენტში. რამდენიმე გამოქვეყნებულ სტატიაში წარმოდგენილია სისტემური არტერიული დაზიანების შემთხვევები, რომელიც მოიცავს აორტის ტოტებს, როგორც გულსისხლძარღვთა სისტემის მხრივ გართულებას. მოცემულ სტატიაში წარმოგიდგენთ CAEBV-ის იშვიათ პედიატრიულ შემთხვევას.

საკვანძო სიტყვები: ქრონიკული აქტიური ეპშტეინ-ბარის ვირუსული ინფექცია, ვალსალვას სინუსური ანევრიზმები, მრავლობითი არტერიის ანევრიზმა, სისტემური ვასკულიტი;

შესავალი

მონონუკლეოზის გამომწვევი ეპშტეინ-ბარის ვირუსი (EBV), ასევე ცნობილი როგორც ადამიანის ჰერპესვირუსი 4, არის ჰერპეს ვირუსების ოჯახის წარმომადგენელი. ეს არის ადამიანის ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული ვირუსი. EBV გვხვდება მთელ მსოფლიოში. ადამიანების უმეტესობა ინფიცირდება EBV-ით ცხოვრების გარკვეულ ეტაპზე. აღნიშნული ვირუსი ყველაზე ხშირად ვრცელდება ძირითადად ნერწყვით. ეპშტეინ-ბარის ვირუსი (EBV), რომელიც მრავლდება ოროფარინქსის ეპითელურ უჯრედებში და გადაეცემა ორალური სეკრეციით ⁽¹⁾, ჰერპესვირუსების ოჯახის წარმომადგენელია. პირველადი EBV ინფექცია ხშირია ბავშვებში ან მოზარდებში. პაციენტების უმეტესობა უსიმპტომო ან აღენიშნება მხოლოდ ზედა სასუნთქი გზების ინფექციის არასპეციფიკური სიმპტომები, ან ისინი ვლინდება როგორც ინფექციური მონონუკლეოზი (IM). პირველადი EBV ინფექცია შეიძლება განვითარდეს ოროფარინქსის B უჯრედებში. ზოგიერთ პაციენტში მნიშვნელოვანი იმუნოსუპრესიის გარეშე, EBV შეიძლება ხელახლა გააქტიურდეს და გამოიწვიოს მუდმივი ინფექცია, რომელსაც ეწოდება ქრონიკული აქტიური ეპშტეინ-ბარის ვირუსული (CAEBV) ინფექცია.

CAEBV-ის მქონე პაციენტებს ჩვეულებრივ აღენიშნებათ ქრონიკული ან მორეციდივ IM მსგავსი სიმპტომები. ძირითადი კლინიკური გამოვლინებები მოიცავს უწყვეტ ან პერიოდულ ცხელებას,

ჰეპატომეგალიას, სპლენომეგალიას, ლიმფადენოპათიას და კანის დაზიანებას ⁽²⁾. CAEBV-ით დაავადებულთა დაახლოებით 18-60%-ს უვითარდება გულსისხლძარღვთა სისტემის გართულებები ხანგრძლივი დაკვირვების პერიოდში და მათგან თითქმის ნახევარს აღენიშნება კორონარული არტერიის დაზიანება (CAL). რამდენიმე პაციენტს CAEBV-ით შეიძლება ასევე განვითარდეს სისტემური ვასკულიტი, რომელიც ძირითადად მოიცავს აორტას და მის ძირითად ტოტებს ⁽³⁻⁵⁾. ჩატარებულ კვლევებში დაფიქსირდა ვალსალვას სინუსური ანევრიზმების ძალიან ცოტა შემთხვევა, მაგრამ ასეთ შემთხვევებში შემდგომი საპროგნოზო მაჩვენებელი ძალიან ცუდი იყო ⁽⁶⁻⁸⁾.

მეცნიერების ინტერესია ამოხსნას თუ რატომ იწვევს ეპშტეინ-ბარის ვირუსი ინფექციურ მონონუკლეოზს (IM) ზოგიერთ ადამიანში თავდაპირველი ინფექციით და არა ყველაში, რადგან ის უმრავლეს ორგანიზმში ცხოვრობს. MedUni Vienna-ის ვირუსოლოგიის ცენტრის კვლევითმა ჯგუფმა დაადგინა ვირუსის სპეციფიკური იმუნური პასუხი, დასკვნები ახლახან გამოქვეყნდა ჟურნალში „Blood“, რომლის თანახმადაც ეპშტეინ-ბარის ვირუსის (EBV) პროლიფერაციას ადამიანებში ჩვეულებრივ ებრძვიან T უჯრედები, როგორც ანტივირუსული იმუნური პასუხის ნაწილი. ამ მნიშვნელოვანი მექანიზმის საშუალებით, გარკვეული EBV კომპონენტები (პეპტიდები)

მიეწოდება T უჯრედებს სპეციფიკური მოლეკულით (HLA-E), რომელიც გვხვდება EBV-ით ინფიცირებული უჯრედების ზედაპირზე. ეს იწვევს არაკლასიკურ T- უჯრედების რეაქციას. საბოლოოდ ხდება ინფიცირებული უჯრედების განადგურება. გენეტიკური ვარიაციის გამო (HLA-E*0103/0103), მოსახლეობის დაახლოებით მესამედს HLA-E მოლეკულა EBV-ით ინფიცირებულ უჯრედებზე ბუნებრივად აქვს ორგანიზმში მომატებული. „არახელსაყრელი HLA-E გენეტიკური ვარიაციის კომბინაცია გარკვეულ EBV პეპტიდებთან, როგორც ჩანს, ასევე მნიშვნელოვან როლს თამაშობს EBV-თან ასოცირებული ლიმფომების განვითარებაში.

კვლევებმა აჩვენა, რომ EBV-მა გამოიწვია აუტოიმუნური დაავადებების, ინფექციების, როგორცაა ინფექციური მონონუკლეოზი (IM), პოსტრანსპლანტაციური ლიმფოპროლიფერაციული დაავადებების (PTLD) და ავთვისებიანი სიმსივნეების (პოკინის ლიმფომის (HL), არაპოკინის ლიმფომის, ნაზოფარინგეალური კარცინომის (NPC) განვითარება ადამიანთა პოპულაციის მნიშვნელოვან ნაწილში. შვედეთის კაროლინსკის ინსტიტუტის მკვლევარებმა იპოვეს დამატებითი მტკიცებულებები იმის შესახებ, თუ როგორ შეიძლება ეპშტეინ-ბარის ვირუსმა გამოიწვიოს გაფანტული სკლეროზი ან გამოიწვიოს დაავადების პროგრესირება. Science Advances-ში გამოქვეყნებულმა ახალმა კვლევამ აჩვენა, რომ ზოგიერთ ადამიანს აქვს ანტისხეულები ვირუსის წინააღმდეგ, რომლებიც შეცდომით ესხმიან თავს ტვინსა და ზურგის ტვინში არსებულ ცილას. კავშირი EBV-სა და გაფანტულ სკლეროზს (MS) შორის მრავალი წლის წინ აღმოაჩინეს, თუმცა ახლა განსაკუთრებული მონდომებით იკვლევენ და აფართოებენ კვლევას, რათა დადგინდეს თუ როგორ ებრძვიან T უჯრედები EBV ინფექციას და როგორ შეიძლება ამ იმუნურმა უჯრედებმა დაამიანოს ნერვული სისტემა გაფანტული სკლეროზის დროს და ხელი შეუწყოს დაავადების პროგრესირებას.

ვირუსების უმეტესობა, როგორცაა გრიპის ვირუსი, ხვდება და აავადებს ადამიანს, მაგრამ არ რჩება ორგანიზმში, ჯანსაღი იმუნური სისტემა თავს ესხმის მათ, კლავს და ხელს უშლის ავადობას. ეპშტეინ-ბარს, ჩუტყვავილასა და პერპესის გამომწვევ ვირუსებს, შეუძლიათ ათწლეულების განმავლობაში დარჩნენ ჩვენი ორგანიზმის უჯრედებში და არ გამოიწვიონ ავადობა, მაგრამ საკმარისია გამოვლინდეს ძლიერი სტრესი და იმუნური სისტემის დაქვეითება, რომ თავს იჩენს დაავადება. ეს ფენომენი უდევს საფუძვლად სწორედ Covid -19 ის შემდგომ პერიოდში ავადობის გააქტიურებასა და შემთხვევების განსაკუთრებულ ზრდას.

შემთხვევის მოხსენება

2023 წლის მარტში კლინიკის სტაციონალურ დაწესებულებაში შევიდა 5 წლის ბავშვი. კლინიკაში მომართვისას პაციენტს აღენიშნებოდა ცხელება 5 დღის განმავლობაში. გაკეთდა სწრაფი ტესტი

COVID 19 –ის ანტიგენზე, შედეგი იყო უარყოფითი, ამასთან ჩაუტარდა პროტოკოლით მოწოდებული ყველა კვლევა, თუმცა არც რეოლოგიურად, არც თვალხილული რევიზიით რაიმე კონკრეტული ნიშანი სახეზე არ გახლდათ. . ლიმფური ჯირკვლები იყო ნორმის ფარგლებში. ტონილები და ხახის რკალები მკვეთრი ჰიპერემიის გარეშე, ტემპერატურა ადვილად ემორჩილებოდა ანტიპირეტულ საშუალებებს. შესაბამისად ბავშვს მიეცა მხოლოდ სიმპტომოთერაპიული დანიშნულება ბინამე . თუმცა ჰიპერთერმია კვლავ გაგრძელდა, ამიტომ ცხელების გახანგრძლივების მე 9 დღეს მიზანშეწონილ იქნა განმეორება სსა და მხოლოდ ამ გახანგრძლივებული კარდინალური ნიშნით - ცხელებით გადაწყდა კვლევა EBV -ის ანტისხეულებზე. ცხელებას თან ახლდა სახის მსუბუქი შეშუპება და არ არსებობს სხვა შესაბამისი დასკვნები ანამნეზში ან ფიზიკურ გამოკვლევებზე. მკვეთრი თრომბოციტოზის გამო საჭირო გახდა ბავშვის ჰოსპიტალიზაცია ,იგი მიიყვანეს ადგილობრივ საავადმყოფოში და დადგინდა, რომ მას ჰქონდა მომატებული ანთებითი მარკერები, კერძოდ ალ ანინ-ამინოტრანსფერაზა (ALT). ბავშვის იმდროინდელმა გამოკვლევებმა შეშფოთება გამოიწვია IM-ზე და გაიგზავნა EBV-სთვის სპეციფიკური სეროლოგიური ტესტები, რომლებმაც აჩვენეს დადებითი EBV-ვირუსული კაფსიდური ანტიგენი (VCA)-IgM და EBV-ადრეული ანტიგენი (EA)-IgG, უარყოფითი EBV VCA. IgG და EBV-ბირთვული ანტიგენი (NA)-IgG. EBV დნმ-ის დატვირთვა, რომელიც გამოვლენილია რეალურ დროში პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციით (PCR) იყო 3.2×10^5 მკგ დნმ პერიფერიულ სისხლში. ღვიძლის ფუნქციების კვლევით კი დადასტურდა მწვავე პეპტიტის ნიშნები. პაციენტს დაესვა ინფექციური მონონუკლეოზის დიაგნოზი და წარმართა პროტოკოლით გათვალისწინებული მკურნალობა .კერძოდ ანტივირუსული , ანტიკოაგულაციური და ბიორეგულაციური თერაპია.

ლიმფური კინეტიკის მონესრიგების მიზნით ლიმფომიოზოტი და ღვიძლის ფუნქციის მონესრიგების მიზნით ჰეპელი. პაციენტის მკურნალობა კლინიკაში გაგრძელდა 10 დღის განმავლობაში. იქედან გამომდინარე რომ მონონუკლეოზისთვის დამახასიათებელი კლასიკური სურათი არ გახლდათ კონკრეტული შემთხვევა , მიზანშეწონილი გახდა COVID 19 -ის ანტისხეულების განსამღვრა და დაფიქსირდა კიდეც მაღალი ტიტრით .აღწერილი შემთხვევა ქრონოლოგიური ჭრილით რომ განვიხილოთ საქმე გვქონდა მონონუკლეოზის ისეთ ტიპთან ,რომელიც უშუალოდ COVID 19 ის ვირუსისგან გამომწვეული იმუნოსუპრესიის შედეგად განვითარდა ბავშვს. COVID 19 თან კავშირით იხსნება თრომბოციტოზის სურათი სისხლში .კლინიკიდან განერის შემდგომ შენარჩუნდა ლიმფომიოზოტის წვეთები,ჰეპელი და დამატებით ენგისტოლი ,რომელთან ერთადაც დედას მიეცა რეკომენდაცია ბავშვის მიმართ ბალანსირებულ და სწორ კვებაზე და ამასთან აეკრძალა რაიმე სპორტული აქტივობა და დატვირთვა.

დისკუსია

მოცემულ პაციენტში გამოხატული იყო ლიმფადენოპათიის და ლიმფედემის ნიშნები. კაპილარებიდან ქსოვილებში გადასული სითხის ის ნაწილი, რომელიც ლიმფური სადინარებით უნდა დაბრუნდეს სისხლის მიმოქცევის სისტემაში, ქსოვილებშივე რჩება და უჯრედთაშორის სივრცეში გროვდება, სხეულის შესაბამისი ნაწილი კი შუადება. ამ შემუშავებას ლიმფედემას უწოდებენ. ხშირად სწორედ აღნიშნული პროცესი უდგას საფუძვლად ლიმფოსტაზის განვითარებას. ლიმფური კინეტიკის მოწესრიგების და ლიმფადენოპათიის სამკურნალოდ პაციენტს დაენიშნა კომპლექსური ბიორეგულაციური პრეპარატი ლიმფომიოზოტი. პრეპარატი ლიმფომიოზოტი შეიცავს მცენარეულ, მინერალურ, ცხოველურ და პოტენციურ ალოპათიურ კომპონენტებს. ცალკეული კომპონენტის სინერგიული მოქმედების საფუძველზე პრეპარატი აქვს შემდეგი ჩვენებები: ლიმფატიზმი (ლიმფური ორგანოების გადაჭარბებული განვითარება), ლიმფური შეშუპება (ოპერაციული და პოსტტრავმული), ინფექციური პროცესებისადმი დაქვეითებული რეზისტენტობა, სხვადასხვა ლოკალიზაციის შეშუპებები, ტონზილარული ჰიპერტროფია და ქრონიკული ტონზილიტი. უკვე გამოქვეყნებულია რამდენიმე კლინიკური კვლევა, რომელშიც დაფიქსირებულია ლიმფომიოზოტის თერაპიული ეფექტურობა კონკრეტული ჩვენებების დროს. 1982 წელს კირხპოფმა ⁽⁵⁾ გამოაქვეყნა თავისი წარმატებული შედეგები ლიმფომიოზოტით მასტექტომიის შემდეგ მკლავის პოსტოპერაციული ლიმფედემის მქონე, მდედრობითი სქესის პაციენტის მკურნალობის შესახებ. რინებერგმა 1988 წელს გამოაქვეყნა დაკვირვებითი კვლევა მორეციდივე ტონზილიტის მქონე 50 ბავშვის ლიმფომიოზოტით მკურნალობის შესახებ ⁽⁶⁾. პუბლიკაციების ჩამონათვალს დამატებით ავსებს რამდენიმე ექსპერიმენტის დასკვნითი ანგარიში. ამ კვლევის მიზანია მომზადდეს მოხსენება ლიმფომიოზოტის მკურნალობის შედეგების შესახებ, რომელიც ეხება პრეპარატის მთელ ჩვენებათა სპექტრს. ამ შედეგების საფუძველზე, აქცენტი შეიძლება მოიძებნოს თერაპიული ვარიანტების გაფართოებაში. ლიმფომიოზოტის ახდენს ანთებითი ფაზის რეგულირებას და დასრულებას. მისი მოქმედებით ხდება აზოტის ოქსიდის (NO), რეაქტიული ჟანგბადის სახეობების (ROS) და სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი ალფას (TNF- α) სინთეზის გააქტიურება და რეგულირება. ასევე ლიმფომიოზოტის მოქმედებით ხდება სხვა ადრეული ფაზის ანთების საწინააღმდეგო ციტოკინების რეგულაცია, მაგ. ინტერლეიკინ-1 ბეტა-ს (IL-1 β) და ინტერლეიკინ-6-ის (IL-6). დამატებით იგი უზრუნველყოფს ციტოკინის გენების ტრანსკრიპციის მარეგულირებელი ბირთვული ფაქტორის კაპა B (NF- κ B)–ს გააქტიურებას ანთების საწინააღმდეგო ფერმენტების მოდულაციას, მაგ. ციკლოოქსიგენაზა 1 და 2-ის, პროსტაგლანდინის E270, ჰისტამინის სინთეზს და გამოთავისუფლებას. ლიმფომიოზოტის მოქმედებით მოხდა შესაბამისი იმუნური მედიატორების

უკუმიტაცება დაზიანებულ ქსოვილში, კერძოდ ინტერფერონ გამა-ს (IFN- γ), ინტერლეიკინ-10 (IL-10), ინტერლეიკინ-8 (IL-8), მონოციტების ცილა 1-ს (MCP-1). ასევე პრეპარატის მოქმედებით წარმართა მაკროფაგების მიერ ლეიკოციტების ინფილტრაციის რეგულირება. პრეპარატი ახდენს მაკროფაგების მიგრაციის ინჰიბიტორული ფაქტორის ექსპრესიაზე გავლენას და მნიშვნელოვანი ადჰეზიური მოლეკულების აქტივობის კონტროლს, მაგ. სისხლძარღვთა უჯრედების ადჰეზიური ცილა 1 (VCAM-1), უჯრედშიდა ადჰეზიური მოლეკულა 1 (ICAM-1)-ის. არანაკლებ მნიშვნელოვანია მისი თვისება, რომელიც გამოიხატება ექსტრაცელულური მატრიქსის რემოდელირებით, კერძოდ ამ დროს ხდება ფიბრობლასტების პროლიფერაციის სტიმულირება, კოლაგენის სინთეზი, კერატინოციტების აქტივობის რეგულაცია, გლიკოზამინოგლიკანის შემცველობის ზრდა.

პრეპარატი ენგისტოლი ამცირებს ალოპათიური მკურნალობის შედეგად გამოწვეულ ტოქსიკურ დატვირთას (იმპრეგნაციის და დეგენერაციის ფაზები), განსაკუთრებით, კი ვირუსული დაავადებებისას, რომლებიც ხასიათდება ვირუსის (ჰომოტოქსინის) ჩანერგვით უჯრედებში. ამასთან, პრეპარატი არ ახდენს პირდაპირ ვირუსოსტატიკურ ზემოქმედებას. მისი ეფექტი ეფუძნება ვინცეტოქსინის და ასკლექის მჟავას მოქმედებას (Vincetoxicum officinale-ის კომპონენტები), სისხლძარღვებისა და სიმპათიკურ ინერვაციას, აგრეთვე, კოლოიდური გოგირდის მოქმედებას, რომელიც იწვევს ფერმენტთა (სულფიდ-ფერმენტების) დარღვეული ფუნქციების აღდგენას, ააქტიურებს დიდ დამცველობით სისტემას და დემინტოქსიკაციის მექანიზმებს. პაციენტს ღვიძლის დაზიანების ფონზე გამოხატული ფუნქციური დარღვევების მკურნალობა უტარდებოდა კომპლექსური ბიორეგულაციური პრეპარატით - ჰეპელი. მის შემადგენლობაში შედის ბუნებრივი კომპონენტების უნიკალური კომბინაცია. ჰეპელი ხელს უწყობს ღვიძლის ფუნქციების მოწესრიგებას, იცავს ღვიძლს და უზრუნველყოფს ჰეპატოციტების ნორმალურ ზრდას. 2-3 დღის შემდეგ შეინიშნა ბავშვის სიმპტომების გაუმჯობესდება, აღარ უჩიოდა აბდომინური დისკომფორტს. მკურნალობიდან 2-3 კვირის შემდეგ თითქმის მთლიანად ალაგდა დისპეფსიური ჩივილები და მადა დაუბრუნდება, ხოლო 4-6 კვირის შემდეგ პაციენტი კვლავ გრძნობდა თავს კარგად. საბოლოოდ, როგორც ღვიძლის ფერმენტების საწყისი მატება და ისე მთლიანი ბილირუბინის დონე დავიდა ნორმის ფარგლებში. ექიმთან ორი თვის შემდეგ ვიზიტისას პაციენტის დედა არ აფიქსირებდა სიმპტომებს ბავშვის მიმართ და სისხლის ანალიზის ყველა მაჩვენებელი ნორმალურ დიაპაზონში იყო. ერთი თვის შემდგომ გადაკონტროლდა ყველა პროტოკოლით გათვალისწინებული კვლევა, ჰეპატოსპლენომეგალიის სურათი ისევ ნარჩუნდებოდა, თუმცა რეოლოგიური მაჩვენებლები ნორმაში გახლდათ. სრული სურათი

2.1 ერითროციტები (RBC)	4.14
1.1.INT.1 ჰემოგლობინი (HGB)	110.00
2.3.4 ჰემატოკრიტი (HCT)	32.40
2.4.4 ერითროციტების საშუალო მოცულობა (MCV)	78.30
2.4.5.2 ერითროციტების განაწილების ფართი (RDW-CV)	12.90
2.4.5.1 ერითროციტების განაწილების ფართი (RDW-SD)	36.90
2.4.2 ერითროციტებში ჰემოგლობინის საშუალო შემცველობა (MCH)	26.50
2.4.1 ერითროციტებში ჰემოგლობინის საშუალო კონცენტრაცია (MCHC)	338.00
3.1 თრომბოციტები (PLT)	802.00
3.4 დიდი ზომის თრომბოციტების რაოდენობა (P-LCC)	113.00
3.5 დიდი ზომის თრომბოციტების წილი (P-LCR)	14.10
3.2.INT.1 თრომბოკრიტი (PCT)	0.66
3.3 თრომბოციტების საშუალო მოცულობა (MPV)	8.10
3.5.1 თრომბოციტების განაწილების ფართი (PDW)	15.50
4.1 ლეიკოციტები (WBC)	15.32
ეიკოციტების დიფერენცირება	
4.1.INT.2 ნეიტროფილები (NEUT)	9.77
4.1.INT.1 ნეიტროფილები (NEU)	63.80
4.2.6 ლიმფოციტები (LYM)	3.51
4.2.6.INT.1 ლიმფოციტები (LYM)	22.90
4.2.5 მონოციტები (MON)	1.82
4.2.5.INT.1 მონოციტები (MON)	11.90
4.2.4 ეოზინოფილები (EO)	0.09

კვლევის შედეგი	ერთეული
28.6	
	< 0.9
	0.9 - 1.1
	≥ 1.1

გამოჩანმრთელების ორი თვის შემდეგ მივიღეთ. აღნიშნული შემთხვევა კიდევ ერთხელ ადასტურებს რომ დროული და სწორი დიაგნოზით, ხოლო შემდეგ მინიმალური, ხარისხიანი პრეპარატებითა და სწორი კვებით შეიძლება საკმაოდ რთული ავადობის მართვა.

ინფექციურ მონონუკლეოზს EBV -ის გარდა იწვევს სხვა ვირუსებიც. ეპსტეინ-ბარზე მოდის შემთხვევათა 90%. დანარჩენი გამოწვეულია ციტომეგალოვირუსით, ადამიანთა ჰერპესვირუსით, ტოქსოპლაზმით, აივ ინფექციით და ადენოვირუსით. მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის დაავადებათა საერთაშორისო კლასიფიკაციის მიხედვით (ICD-10) მონონუკლეოზი მოწოდებულია „როგორც ინფექციური მონონუკლეოზი, რომელიც უკავშირდება ეპსტეინ-ბარის ვირუსს ციტომეგალოვირუსით გამოწვეული ინფექციური მონონუკლეოზი, სხვა ინფექციური მონონუკლეოზი და დაუზუსტებელი ინფექციური მონონუკლეოზი“.

ინფექციური მონონუკლეოზის სიმძიმის შესაფასებლად ბენ ზ. კატზმა (Ben Z. Katz) M.D., ჩიკაგოს ჩრდილო-დასავლეთის უნივერსიტეტის ფეინბერგის მედიცინის სკოლიდან და მისმა

კოლეგებმა შეიმუშავეს და დაადასტურეს სკალა ახალ სკალას შეუძლია გამოავლინოს უფრო სერიოზული შემთხვევების რისკის ქვეშ მყოფი პაციენტები, მათ შორის, ვისაც შეიძლება განუვითარდეს ქრონიკული დაღლილობის სინდრომი ინფექციური მონონუკლეოზის შემდეგ. სკალა ახლახან გამოქვეყნდა The Journal of Pediatrics-ში.

დასკვნა

წინამდებარე კვლევამ აჩვენა, რომ პრეპარატ ლიმფომიოზოტი გამოირჩევა მოქმედების ფართო სპექტრით. ლიმფედმა არის ლიმფომიოზოტის მთავარი ჩვენება. პრეპარატის გამოყენების ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ჩვენებაა ანთებითი დაავადებები. აქ გასათვალისწინებელია, რომ სამედიცინო პრაქტიკაში ვირუსული ინფექციების მკურნალობისას ხშირად არ აღინიშნება იზოლირებულად მიმდინარე ინფექციური პროცესები, როგორც წესი, ხშირად სახეზეა შერეული ფორმები, რომლებიც შედგება რამდენიმე სხვადასხვა ტიპის ანთებისგან. ლიმფომიოზოტის აქტივობის სპექტრი ითვალისწინებს ამ გარემოებას; ლიმფომიოზოტის მოქმედების ფართო სპექტრი ანთებით პროცესებში ნიშნავს, რომ შესაძლებელია ამ პრეპარატის გამოყენება დაქვეითებული რეზისტენტობის დროს (ინფექციისადმი ზოგადი მგრძნობელობა). ლიმფურ სისტემასთან მისი აფინურობისა და ანთებითი პროცესების დროს მისი ეფექტურობის გათვალისწინებით ასევე სასარგებლოა პრეპარატი გამოყენება ლიმფური კვანძების ანთებითი შეშუპების დროს (ლიმფადენიტი). პრეპარატი ჰეპელი გამოიყენება ღვიძლის ფუნქციის

პირველადი და მეორადი დარღვევების დროს. მისი მოქმედების შედეგად მნიშვნელოვნად გაუმჯობესდა დეტოქსიკაციური მექანიზმები. ზოგადად ჰეპელი შესაძლებელია დანიშნული იქნას ქოლესისტიტის, ქოლანგიტის და ნალვლის სადინარების სხვა დაზიანებისას, რომელსაც თან ახლავს ღვიძლის პარენქიმის დაზიანება (ქოლესტაზი). ამგვარად, Engystol N, ისევე, როგორც Lymphomyosot ახდენს სადრენაჟო ზემოქმედებას მეგენქიმასა და ლიმფურ სისტემაზე. სწორედ ამ მოქმედებამა დაფუძნებული ჩვენებები: ალერგია, მეორადი დაავადებები, სხვა დაავადებების შედეგები (მაგ., აგრანულოციტოზი, ნევრიტი, თირკმლების, ღვიძლის, ძვლის ტვინის, გულის კუნთის დაავადებები, ნევრიტი და ა.შ.) ცხელებით მიმდინარე მძიმე რეაქტიული ფაზებისას, მაგ., სეფსისის დროს, Engystol N-ის მიღების შემდეგ შესაძლოა აღინიშნოს მდგომარეობის გაუმჯობესება 3-5 საათის განმავლობაში შემდგომი კომპენსაციის ფაზით.

მეცნიერები წლების განმავლობაში ცდილობენ შეექმნან ვაქცინები EBV-ის ვირუსის წინააღმდეგ. იქედან გამომდინარე, რომ გადატანილი მონონუკლეოზი შეიძლება, როგორც ზემოთ აღინიშნა, მეტად მძიმე ავადობის გაფანტული სკლეროზის განვითარების საფუძველი გახდეს, ამასთან ახლავს ქრონიკული დაღლილობის სინდრომი, რომელიც ხანგრძლივდება საკმაოდ დიდხანს. როგორც წესი ავადობის გადატანიდან რეაბილიტაციის პერიოდი გრძელდება ექვსი თვის განმავლობაში. ახლახან რამდენიმე სამედიცინო კვლევამ უფრო მეტი აქტუალობა და წარმატების იმედი შესძინა ვაქცინაციის იდეას. თუმცა იქამდე განსაკუთრებულ პრევენციად რჩება ჰიგიენური ნორმების დაცვა, ისევე როგორც სხვა დანარჩენი ინფექციების მართვისას და ამასთან საზოგადოების განათლების დონის ამაღლება სამედიცინო, ჰიგიენური და ეპიდემიოლოგიური კუთხით მეტად მნიშვნელოვანი გზა არის ჯანმრთელი საზოგადოების ჩამოყალიბებისთვის. როგორც ბენჯამენ ფრანკლინი ამბობდა “ჯანმრთელი ერი ნაციონალური სიმდიდრეა”

ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში

<https://medicalxpress.com/news/> https://www.physio-pedia.com/Epstein-Barr_Virus კლინიკური მართვის ნაციონალური პროტოკოლი, <https://www.labcompare.com>

ხელოვნური ინტელექტი ახალი ანტიბიოტიკის აღმოსაჩენად

მეცნიერებმა გამოიყენეს ხელოვნური ინტელექტი ახალი ანტიბიოტიკის აღმოსაჩენად, რომელსაც სუპერბაქტერიების მომავლინებელი სახეობის განადგურება შეუძლია.

ექსპერიმენტული ანტიბიოტიკი, სახელად „აბაუცინი“ საჭიროებს შემდგომ შემოწმებებს გამოყენებამდე. მკვლევრები კანადაში და აშშ-

ში ამბობენ, რომ ხელოვნური ინტელექტს აქვს ძალა, მასობრივად დააჩქაროს ახალი წამლების აღმოჩენა. „ბიბისი“ წერს, რომ ეს არის უახლესი მაგალითი იმისა, თუ როგორ შეიძლება ხელოვნური ინტელექტის ინსტრუმენტები იყოს რევოლუციური ძალა მეცნიერებასა და მედიცინაში.

ანტიბიოტიკები კლავს ბაქტერიებს, თუმცა ათწლეულების განმავლობაში იყო ახალი წამლების ნაკლებობა და ბაქტერიების მკურნალობა უფრო რთული ხდება, რადგან ისინი ავითარებენ რეზისტენტობას იმ წამლების მიმართ, რაც უკვე არსებობს. წელიწადში მილიონზე მეტი ადამიანი იღუპება ინფექციებისგან, რომლებიც ეწინააღმდეგებიან ანტიბიოტიკებით მკურნალობას.

მკვლევრებმა ყურადღება გაამახვილეს ბაქტერიების ერთ-ერთ ყველაზე პრობლემურ სახეობაზე – *Acinetobacter baumannii*, რომელსაც შეუძლია ტრილობების დაინფიცირება და პნევმონიის გამოწვევა. ეს არის ერთ-ერთი იმ სამი სუპერბაქტერიიდან, რომელიც ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციამ დაასახელა, როგორც „კრიტიკული“ საფრთხე. ამ ბაქტერიას ხშირად შეუძლია, თავი აარიდოს მრავალ ანტიბიოტიკს და წარმოადგენს პრობლემას საავადმყოფოებსა და მოხუცთა თავშესაფრებში, სადაც მას შეუძლია, გადარჩეს ზედაპირებზე და სამედიცინო აღჭურვილობაზე.

ახალი ანტიბიოტიკის მოსაძებნად მკვლევრებს ჯერ ხელოვნური ინტელექტის მომზადება მოუწიათ. მათ აიღეს ათასობით წამალი, სადაც ზუსტი ქიმიური სტრუქტურა იყო ცნობილი და გამოცადეს ისინი *Acinetobacter baumannii*-ზე, რათა დაენახათ, რომელს შეეძლო მისი შენელება ან მოკვლა. ეს ინფორმაცია მიეწოდა ხელოვნურ ინტელექტს, რათა მას შეეძლო გაეგო წამლების ქიმიური თვისებები, რომლებსაც შეუძლიათ შეტევა პრობლემურ ბაქტერიაზე. შემდეგ ხელოვნური ინტელექტს წარუდგინეს 6 680 ნაერთთა სია, რომელთა ეფექტურობა უცნობი იყო. შედეგებმა აჩვენა, რომ ხელოვნური ინტელექტს საათ-ნახევარი დასჭირდა მოკლე სიის შესაქმნელად. მკვლევრებმა ლაბორატორიაში 240 მათგანი გამოცადეს და ცხრა პოტენციური ანტიბიოტიკი აღმოაჩინეს. ერთ-ერთი მათგანი იყო წარმოუდგენლად ძლიერი ანტიბიოტიკი „აბაუცინი“. შემდეგი ნაბიჯი არის პრეპარატის სრულყოფა ლაბორატორიაში და შემდეგ კლინიკური კვლევების ჩატარება.

ექიმების გარაუდით, პირველი ხელოვნური ინტელექტის ანტიბიოტიკების მიღება შეიძლება 2030 წლამდე, ვიდრე ისინი ხელმისაწვდომი იქნება გამოსაწერად. საინტერესოა, რომ ამ ექსპერიმენტულ ანტიბიოტიკს არანაირი გავლენა არ ჰქონდა ბაქტერიების სხვა სახეობებზე და მუშაობს მხოლოდ *Acinetobacter baumannii*-ზე. ბევრი ანტიბიოტიკი კლავს ბაქტერიებს განურჩევლად. მკვლევრები მიიჩნევენ, რომ „აბაუცინის“ სიმსუსტე გაართულებს წამლებისადმი რეზისტენტობის გამოვლენას და შეიძლება, ნაკლები გვერდითი მოვლენები გამოიწვიოს.

Bordetella bronchiseptica-ით გამოწვეული პნევმონია ფილტვის კიბოს მქონე პაციენტში: იშვიათი ინფექციის შემთხვევის შესახებ მოხსენება

მანლიო მონტი,

ონკოლოგიური დაავადებების კვლევისა და მკურნალობის სამეცნიერო ინსტიტუტი (IRST), სამედიცინო
ონკოლოგიის დეპარტამენტი, მელდოლა, იტალია;

დანილა დიანო,

ონკოლოგიური დაავადებების კვლევისა და მკურნალობის სამეცნიერო ინსტიტუტი (IRST), რადიოლოგიის
დეპარტამენტი, მელდოლა, იტალია;

ფრანჩესკო ალეგრინი,

მორგანი-პიერანტონის ჰოსპიტალი, ინფექციურ დაავადებათა დეპარტამენტი, ფორლი, იტალია;

ანგელო დელმონტე,

ონკოლოგიური დაავადებების კვლევისა და მკურნალობის სამეცნიერო ინსტიტუტი (IRST), სამედიცინო
ონკოლოგიის დეპარტამენტი, მელდოლა, იტალია;

ვალენტინა ფაუსტი,

ონკოლოგიური დაავადებების კვლევისა და მკურნალობის სამეცნიერო ინსტიტუტი (IRST), სამედიცინო
ონკოლოგიის დეპარტამენტი, მელდოლა, იტალია;

Manlio Monti, Danila Diano, Francesco Allegrini, Angelo Delmonte, Valentina Fausti

აბსტრაქტი

მიმოხილვა: Bordetella bronchiseptica (B.bronchiseptica) ცხოველებში რესპირატორული ინფექციების ხშირ მიზეზს წარმოადგენს, თუმცა, ადამიანებში სერიოზულ ინფექციას იშვიათად იწვევს. წარმოადგენს B. Bronchiseptica-ით გამოწვეული პნევმონიის იშვიათ შემთხვევას, ფილტვის კიბოს მქონე პაციენტში.

შემთხვევის წარდგენა: ფილტვის არანვრილუკრედოვანი კიბოს მქონე 52 წლის თეთრკანიან მამაკაცს ნივთიერებათა მკურნალობის დროს ცხელება განუვითარდა. მუდმივმა პროდუქტიულმა ხველამ და მისი კლინიკური მდგომარეობის გაუარესებამ მისი შეფასებისთვის ჰოსპიტალიზაცია გამოიწვია. ჩატარდა ბრონქოსკოპია და დაისვა B. bronchiseptica-ით გამოწვეული პნევმონიის დიაგნოზი. ინფექცია წარმატებით იმართა ანტიბიოტიკოთერაპიის საშუალებით.

დასკვნები: B. bronchiseptica პათოგენია, რომელსაც შეუძლია ადამიანებში, განსაკუთრებით კი იმუნოკომპრომეტირებულ ან იმუნოკომპეტენტურ პირებში სერიოზული ინფექცია გამოიწვიოს. ჩვენმა პაციენტმა ცეფალოსპორინების მიმართ უჩვეულო რეზისტენტობა და ამიკაცილის მიმართ ცუდი მგრძნობელობა აჩვენა. ჩვენი ინფორმაციით, ეს ფილტვის კიბოთი დაავადებულ პაციენტში, რომელიც ნივთიერებათა მკურნალობს, ასეთი ინფექციის პირველი შემთხვევაა. B. Bronchiseptica-ის გამოვლენისას, გასათვალისწინებელია ნოზოკომიური გადაცემის შესაძლებლობა.

საკვანძო სიტყვები: Bordetella bronchiseptica, ფილტვის ღრუს დაზიანება, იშვიათი ინფექცია, ნივთიერებათა მკურნალობის იმუნოკომპრომეტირებული პაციენტი

მიმოხილვა

ბორდეტელას (B.) 9 სახეობიდან დღემდე გამოვლენილი B. bronchiseptica, B. parapertussis და B. holmesii ადამიანებსა და სხვა ძუძუმწოვრებში რესპირატორულ ინფექციებთან ასოცირდება. ყივანახველა (ყივანახველა) ადამიანებში უაღრესად გადამდები, მწვავე რესპირატორული დაავადებაა, რომელიც გრამუარყოფითი ბაქტერიული პათოგენით B. Pertussis არის გამოწვეული, რომელსაც

ცნობილი ცხოველური ან გარემოს რემერვუარი არ გააჩნია ^[1]. B. avium ფრინველის პათოგენია, რომელიც ფრინველში ქოჩიას და რინოტრაქეიტს იწვევს. B. ansorpii, B. hinzii, B. holmesii, B. petrii და B. trematum ძირითადად იმუნოკომპრომეტირებულ პაციენტებში ინფექციებს უკავშირდება ^[2, 3].

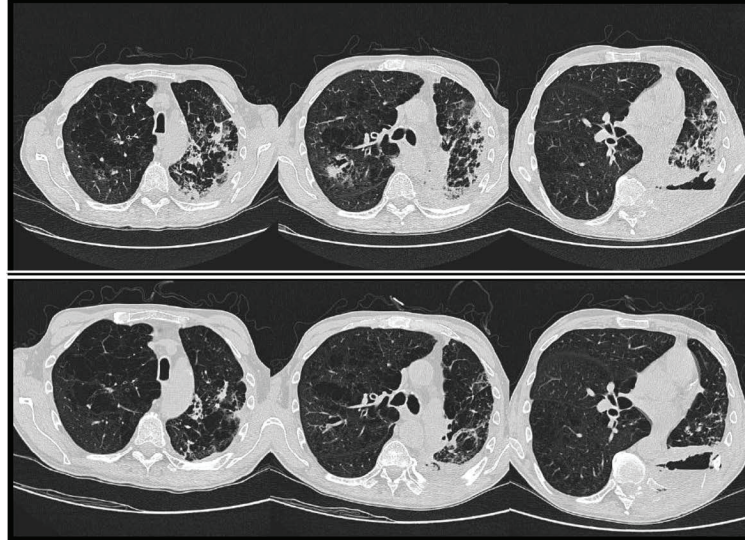
B. bronchiseptica გრამუარყოფითი კოკობაცილაა, რომელიც ხშირად იზოლირებული შინაური და

გარეული ცხოველების ზედა სასუნთქი გზებიდან, მაგ., მემინდვრებში, სელაპებში, მღრღნელებსა და დატყვევებულ კოალაებში. ითვლება, რომ ინფექცია ტრაქეობრონქიტით დაავადებული ცხოველებიდან გადადის. ამ ოპორტუნიტული პათოგენის ზოონოზური წყაროების პოტენციურად ხშირი შემოქმედების მიუხედავად, ადამიანის ინფექციები იშვიათია. თუმცა, ცნობილია, რომ იმუნოკომპრომეტირებულ ან იმუნოკომპეტენტურ პაციენტებში იგი ზედა სასუნთქი გზების ინფექციების, პნევმონიტის, ენდოკარდიტის, პერიტონიტის, მენინგიტის, სეფსისისა და მორეციდივე ბაქტერიემიის ეტიოლოგიური აგენტია ^[4]. *B. bronchiseptica* არ ახდენს ყვიანახველას ტოქსინის ექსპრესიას, რომელიც *B. pertussis*-ის ერთ-ერთი დამახასიათებელი ვირულენტობის ფაქტორია, მიუხედავად იმისა, რომ ამის გენი აქვს, რაც ამ ორ სახეობას შორის მჭიდრო ევოლუციურ ურთიერთობაზე მიუთითებს. ჩვენ მოგახსენებთ *B. bronchiseptica* პნევმონიის იშვიათ შემთხვევას ფილტვის კიბოს მქონე პაციენტში.

შემთხვევის წარდგენა

2014 წლის აპრილში, 52 წლის კავკასიური რასის მამაკაცს, რომელსაც ანამნეზში სიგარეტის მოწევა აქვს, ფილტვის მარცხენა წილის კავიტაციური ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომას (SCC) cT4N2M0 დიაგნოზი დაუსვეს. 2015 წლის აგვისტოდან 2016 წლის იანვრამდე მან ჩვენს დანესებულებაში ნივთიერებათ (3 მგ/კგ ყოველ 14 დღეში) მეორე რიგის მკურნალობის 10 ციკლი გაიარა. ბოლო მკურნალობის დასრულებიდან თოთხმეტი დღის შემდეგ პაციენტი დაბალი ხარისხის ცხელება ($38,3^{\circ}\text{C}$) განუვითარდა. გულმკერდის რენტგენი პნევმონიის პიპოთემას გამოიჩინებდა. დაინიშნა ლევოფლოქსაცინი 500 მგ/დღეში 7 დღის განმავლობაში, ხოლო პაციენტი თავდაპირველად რეაგირებდა. შეყვანილ იქნა ნივთიერებათ კიდევ ორი ციკლი. 2016 წლის თებერვალში, დინამიკაში დაკვირვების დროს პაციენტმა განაცხადა, რომ დაახლოებით ერთი თვის განმავლობაში ჰქონდა დაბალი ხარისხის ცხელება (38°C) და უჩიოდა ტკივილს გულმკერდის კედელში, ფილტვის კიბოს მიდამოში. ასევე, მას ჰქონდა პროდუქტიული ხველა და 6 თვის განმავლობაში დაახლოებით 7 კგ დაიკლო. შესრულების მდგომარეობა ცუდი იყო. პაციენტი სასწრაფოდ ჩვენს სტაციონალურ ონკოლოგიურ განყოფილებაში გადაიყვანეს; საწყისი სასიცოცხლო ნიშნები იყო არტერიული წნევა 110/60, გულისცემა 125 დარტყმა/წთ და ჟანგბადის სატურაცია 92% ოთახის პაერზე. პაციენტის ფილტვების აუსკულტაციამ სუნთქვის ხმიანობის დაქვეითება გამოავლინა ფილტვის მთელ ველზე. მუცელი რბილი, ორგანომეგალიის გარეშე. ლაბორატორიულმა გამოკვლევებმა სისხლის თეთრი უჯრედების რაოდენობა $22.10 \times 10^9/\text{ლ}$ აჩვენა, 84.5% ნეიტროფილებით, 4.7% ლიმფოციტებით და 10.5% მონოციტებით. პემოგლობინი 10 გ/დლ და თრომბოციტები $690 \times 10^9/\text{ლ}$. ელექტროლიტები,

თირკმელების და ღვიძლის ფუნქციური სინჯები და კოაგულაციის კვლევები ნორმალური იყო, C-რეაქტიული ცილის (320 მგ/ლ) და ალბუმინის (28 გ/ლ) გარდა. შარდის ანალიზმა აჩვენა ცილა 25 მგ/დლ. გულმკერდის რენტგენოგრაფიამ პირველადი სიმსივნის ღრუს დაზიანების არსებობა და პლევრის გამონაჟონი დაადასტურა. დაითესა სისხლის კულტურა და დაიწყო ემპირიული მკურნალობა პირველ დღეს 20 მგ/კგ ამიკაციინით (15 მგ/კგ/დღეში შემდგომში), პლუს ცეფტაზიმიდი 2 გ 3-ჯერ/დღეში. პაციენტმა ასევე დაიწყო ოქსიგენოთერაპია (ჟანგბადით თერაპიის სათვალთ) 5 ლ/წთ და ორმაგი ანტიბიოტიკოთერაპიის შემდეგ, 3 დღეში აპირიული გახდა. უწყვეტი პროდუქტიული ხველის გამოსაკვლევად ჩატარდა ბრონქოსკოპია და მოხდა უსიამოვნო სუნის მქონე ჩირქის ამოღება, ძირითადად, მარცხენა ქვედა წილიდან. ორმაგი თერაპიის დაწყებიდან 7 დღის შემდეგ პაციენტის კლინიკური მდგომარეობა გაუარესდა, ცხელების და შემცივნების ხელახალი გამოვლინებით. გულმკერდის კომპიუტერულმა ტომოგრაფიამ (CT) მრავლობითი ორმხრივი პარენქიმული დაგროვების არსებობა გამოავლინა, ძირითადად, მარცხენა ქვედა წილში, რაც ანთებითი ფენომენის პირველ პიპოთემას იწვევს (ნახ. 1a). ასევე, მარცხენა პლევრაში მინიმალური გამონაჟონი, ქვედა მარცხენა წილში ღრუს დაზიანების ზომის მატებასთან ერთად და მიმდებარე ხერხემლის სტრუქტურებში ნეკროზის გაზრდილი ლიტიური დაავადება აღინიშნა. შენარჩუნდა ამიკაციინით მკურნალობა, თუმცა, ცეფტაზიმიდი 6 მგ/კგ ტეიკოპლანინით შეიცვალა ორჯერ პირველ დღეს, შემდეგ კი ერთხელ დღეში. სისხლის კულტურა უარყოფითი დარჩა. ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსის (აივ) და რაოდენობრივი ციტომეგალოვირუსის დნმ-ის ($<233 \text{ UI/ml}$) ტესტები უარყოფითი იყო. ბრონქოსკოპიურა ალვეოლარულმა ლავაჟმა (BAL) $10,000 \text{ CFU}$ (კოლონიის წარმოქმნელი ერთეული) *B. bronchiseptica* გამოავლინა, რომელიც ცეფტაზიმის (მინიმალური ინჰიბიტორული კონცენტრაცია [MIC] ≥ 64), ცეფტაქსიმის (MIC ≥ 64) და ცეფტრიმის მიმართ რემისტენტული იყო, თუმცა, მგრძნობიარე ამიკაციინის (MIC 8), გენტამიცინის (MIC 2), იმიპენემის (MIC 0.5), მეროპენემის (MIC ≤ 0.25), პიპერაცილინის/ტაზობაქტამის (MIC ≤ 4) და ციპროფლოქსაციინის (MIC 1) მიმართ. ბრონქოალვეოლარული მასალა *Mycobacterium tuberculosis* კომპლექსის დნმ-ზე უარყოფითი იყო. რამდენიმე დღიანი აპირექსიის შემდეგ, სიცხე დაბრუნდა და პაციენტის კლინიკური მდგომარეობა გაუარესდა. განმეორდა სისხლის კულტურა და ამიკაციინი და ტეიკოპლანინი შეიცვალა 4 გ პიპერაცილინით პლუს 500 მგ ტაზობაქტამით სამჯერ დღეში. 2 კვირიანი თერაპიის შემდეგ, გულმკერდის CT სკანირებამ (ნახ. 1b) ორმხრივ პარენქიმული ანთებითი უბნების გაუმჯობესება და პლევრაში გამონაჟონის უმნიშვნელო შემცირება აჩვენა. სისხლის კულტურა უარყოფითი დარჩა. ანტიმიკრობული მკურნალობა სულ 17 დღის განმავლობაში გაგრძელდა, რის



სურათი 1. გულმკერდის ღერძული CT სკანირება პოსტიტალიზაციის დროს. მკურნალობამდე გამოსახულებები (ა) გვიჩვენებს ფილტვის პირველადი კიბოს ღრუს დაზიანებას (ყვითელი ისარი) და ფილტვის მრავლობითი ორმხრივ კონსოლიდაციებს, დაფუჭული მინის გამჭვირვალობა და ძვიდის გასქელება მარცხენა ქვედა წილშია გავრცელებული, რომელიც ანთებით მოვლენებს უკავშირდება (მწვანე ისრები). პიპერაცილინით/ტაზობაქტამით თერაპიის 2 კვირის შემდეგ სურათები (ბ) ღრუს დაზიანების სტაბილიზაციას (ყვითელი ისარი) და ანთებითი ფენომენების შემცირებას ავლენს (მწვანე ისრები)

შემდეგაც, პნევმონიის გაუმჯობესების, კლინიკური მდგომარეობისა და შესრულების სტატუსის გათვალისწინებით, პაციენტი კლინიკიდან გაწერეს. პირველი 6 დღის განმავლობაში სახლში დაენიშნა 500 მგ ლევოფლოქსაცინი ორჯერ დღეში. 3 თვეში პაციენტი გარდაიცვალა, დაავადების პროგრესირების გამო.

დისკუსია

ბორდეტელას ცხრა სახეობიდან, *B. bronchiseptica*, უპირველეს ყოვლისა, ზოონოზური პათოგენია, რომელიც დაავადებების ფართო სპექტრთან, სიმძიმესთან ასოცირდება, მსუბუქი რესპირატორული სიმპტომებიდან სეფსისამდე, ხოლო ადამიანებში - სიკვდილამდე ^[5]. ლიტერატურის მიმოხილვისას, *B. bronchiseptica*-ით ინფიცირებულ პაციენტთა უმრავლესობას სულ მცირე ერთი წინასწარგანმწყობი დაავადება ჰქონდა, როგორებიცაა მწვავე ლიმფური ლეიკემია ^[6], ქრონიკული ლიმფოციტური ლეიკემია, ლიმფოპენია, რომელიც გლიობლასტომის, კისტოზური ფიბროზის და კიბოს ტემოზოლომიდით ^[7] (ავთვისებიანი თიმომა, თავის ტვინში უცნობი წარმოშობის მეტასტაზები, ფილტვის კიბო და სუპრაგლოტიური კიბო რეციდივის გარეშე) ^[8] მკურნალობას უკავშირდება, ანდა ჰემატოპეტური ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაცია ^[9-11] ან ფილტვის ტრანსპლანტაცია ^[12] ჩაუტარდა. *B. bronchiseptica* დაფიქსირდა აივ-ით ^[13], დაუნის სინდრომით, ლაყუჩის ნაპრალის კისტით ^[14], კრონის დაავადებით, გულმკერდის ტრავმით, ენდოკარდიტით, შაქრიანი დიაბეტით, „განკურნებული“ ფილტვის ტუბერკულოზით, პოსტტრავმული მენინგიტით, რევმატოიდული ართრიტით ^[15] და ბრონქიტით ^[16]

დაავადებულ ადამიანებში.

მიუხედავად იმისა, რომ *B. Bronchiseptica*-ით ინფექციის გადაცემის გზის შესახებ ცოტა რამაა ცნობილი, პოსტიტალიზაციის მოხსენებულ იქნა ადამიანიდან ადამიანზე პაერნეფთოვანი გზით გადაცემის შესახებ ^[8, 10]. ამრიგად, ჩვენს პაციენტს პაერნეფთოვანი სიფრთხილის ზომები დასჭირდა და ცალკე ოთახში მოათავსეს.

B. bronchiseptica ძუძუმწოვართა ფართო სპექტრს აინფიცირებს, რაც ტრაქეობრონქიტის იწვევს (ასევე ცნობილია, როგორც „ძაღლების ხველა“) ძაღლებსა და კატებში, ხოლო ატროფიულ რინიტს - ღორებში. ვეტერინარულ კლინიკებში ძაღლების ხველის საწინააღმდეგო ვაქცინები საყოველთაოდ გამოიყენება, რომლებიც ცოცხალ, დასუსტებულ *B. bronchiseptica*-ს შეიცავს. ვაქცინის შტამების ადამიანებზე გადაცემა თეორიული შესაძლებელია ^[17]. როდესაც *B. bronchiseptica*-ით გამონეწეული ინფექციები ადამიანებში ვითარდება, როგორც წესი, ეს იმუნოკომპრომეტირებულ ან იმუნოკომპეტენტურ პაციენტებში ხდება და ხშირად ხდება ცხოველებთან კონტაქტის დროს. პათოგენს შეუძლია უჯრედის შიგნით გადარჩენა, ფაგოციტების მიერ მათი შთანთქმიდან რამდენიმე დღის განმავლობაში, რამაც შეიძლება ნაწილობრივ ახსნას იმუნოკომპეტენტურ ადამიანებში ინფექციის მიმართ რეზისტენტობა. ჩვენი პაციენტი რამდენიმე წლის წინ ხშირად სტუმრობდა კატების თავშესაფარს და, შესაბამისად, მისი ინფექცია შესაძლოა ცხოველისგან მომდინარეობს.

ფილტვის კიბო მსოფლიოში კიბოთი სიკვდილობის წამყვანი მიზეზია. 2008 წელს 1,6 მილიონზე მეტ ადამიანს დაუსვეს ამ დაავადების დიაგნოზი, რაც კიბოს ყველა ახალი დიაგნოზის 13%-ს წარმოადგენს, ხოლო 1,4 მილიონი გარდაიცვალა, რაც კიბოთი სიკვდილიანობის 18%-ს წარმოადგენს ^[18].

ფილტვის კიბო, მისი ბიოლოგიის, თერაპიისა და პროგნოზის მიხედვით, ორ ძირითად კლასად იყოფა - არანვრელუჯრედოვანი ფილტვის კიბო (NSCLC) და ნვრელუჯრედოვანი ფილტვის კიბო (SCLC). პირველი ფილტვის კიბოს ყველა შემთხვევის 80%-ზე მეტს შეადგენს და 2 ძირითად ქვეტიპს მოიცავს: ფილტვის არაბრტყელ კარცინომას (მათ შორის ადენოკარცინომა, მსხვილუჯრედოვანი კარცინომა და სხვა ტიპები) და ბრტყელუჯრედოვან კარცინომას (SCC). SCC ფილტვის კიბოს 20%-30%-ს შეადგენს, რაც მნიშვნელოვან ჯანმრთელობით ტვირთს წარმოადგენს^[19]. ბოლო 5-10 წლის განმავლობაში ფილტვის ადენოკარცინომის მოწინავე სტადიის მოლეკულური მიზნობრივი თერაპიის შემუშავებაში მნიშვნელოვანი წინსვლა მოხდა, რაც ამ დაავადების მქონე პაციენტების პერსპექტივას აუმჯობესებს. თუმცა, ბოლო დრომდე, მოწინავე SCC-ით დაავადებული პაციენტების მკურნალობა შეზღუდული იყო^[20] და ჰისტოლოგიურ ტიპსა და მუშაობის სტატუსს ეფუძნებოდა. ამჟამად, III B სტადიის SCC-სთვის მედიანური საერთო გადარჩენა დაახლოებით 18 თვეა. ჩვენმა პაციენტმა ოდნავ უკეთესი საერთო გადარჩენა აჩვენა, თუმცა, ბორდეტელათი ინფექციას, სავარაუდოდ, პროგნოზი არ შეუცვლია^[21].

ჩვენს გაგებაში იმუნურ სისტემასა და სიმსივნეებს შორის ურთიერთქმედებაში არსებულმა მიღწევებმა დაპროგრამებული სიკვდილი-1 (PD-1)/დაპროგრამებული სიკვდილის ლიგანდი-1 (PD-L1) ინჰიბიტორების განვითარება განაპირობა, რომლებიც იმუნური გამშვები პუნქტის გზას უმიზნებს. მონოკლონური ანტისხეული ნივთიერებები პირველი იმუნური გამშვები პუნქტის ინჰიბიტორი იყო, რომელიც აშშ-ს სურსათისა და წამლების ადმინისტრაციის მიერ მოწინავე SCC და NSCLC-ის სამკურნალოდაა დამტკიცებული, პლატინაზე დაფუძნებული ქიმიოთერაპიის დროს ან მისი პროგრესირების შემდეგ. ნივთიერება მაღალი აფინურობით უკავშირდება PD-1 რეცეპტორს, რომელიც სიმსივნის ინფილტრაციულ ლიმფოციტებში ექსპრესირდება. მისი ლიგანდი, PD-L1, კიბოს სხვადასხვა ტიპებში ექსპრესირდება, ხოლო NSCLC და PD-1/PD-L1 შეკავშირება იმუნური პასუხის დათრგუნვას იწვევს. ნივთიერება მოქმედებს როგორც კონკურენტუნარიანი აგენტი და PD-L1 ანტაგონისტი, რაც იმუნური სისტემის სწორად ფუნქციონირებას აძლევს საშუალებას. ეს კარგად ატანადი მკურნალობაა. პნევმონია იმუნური გამშვები პუნქტის ინჰიბიტორების შესაძლო გვერდითი მოვლენაა, ხოლო ნივთიერებათა ასოცირებული პნევმონია მელანომის (დაახლოებით 2%) და თირკმლის კიბოს ან NSCLC-ის (დაახლოებით 5%) მქონე პაციენტებში დაფიქსირდა. თუმცა, ნებისმიერი სიმპტომის არსებობა პრეპარატის შეწყვეტას და სტეროიდული მკურნალობის დაწყებას მოითხოვს. ჩვენი პაციენტის შემთხვევაში, პოსპიტალიზაციის მე-5 დღეს დაწყებულ იქნა მეთილპრედნიზოლონი 20 მგ/დღეში.

B. bronchiseptica მაკროლიდურ ანტიბიოტიკებზე იშვიათად რეაგირებს^[1, 4], თუმცა, ჩვეულებრივ. in vitro ამინოგლიკოზიდების (ამიკაცინი,

გენტამიცინი), ანტიფსევდომონალური პენიცილინების (მეგლოციკლინი, პიპერაცილინი, ტიკარცილინი), ქინოლონების, ტეტრაციკლინის, მესამე თაობის ცეფალოზპორემიისა და ტრიმეტოპრიმ-სულფამეთოქსაზოლის მიმართ მგრძნობიარეა^[22]. ამის საწინააღმდეგოდ, ჩვენს პაციენტში B. bronchiseptica ცეფალოსპორინების მიმართ რეზისტენტული იყო. აღსანიშნავია, რომ ზემოხსენებულ ანტიბიოტიკებზე კლინიკური პასუხი ზოგჯერ იმედგაცრუებულია, თუმცა, in vitro მგრძნობელობასა და in vivo ეფექტურობას შორის შეუსაბამობა მკაფიოდ ჯერ კიდევ არ არის გაგებული. პირველი ანტიბიოტიკი, რომელიც ჩვენ გამოვიყენეთ, ლევოფლოქსაცინი იყო, ფტორქინოლონების ოჯახის წარმომადგენელი, რომელიც შეძენილი პნევმონიისა და ქრონიკული ბრონქიტის მწვავე გამწვავების მკურნალობის ეფექტურ ვარიანტად განიხილება^[23]. ამის შემდეგ, ჩვენ ამიკაცინი პლუს ცეფტაზიმიდი ვცადეთ, ემპირიული ანტიბიოტიკოთერაპიის სახით, ვინაიდან ამ კომბინაციასაც ფართო სპექტრის ანტიბაქტერიული დაფარვა და სინერგიული ბაქტერიციდული აქტივობა აქვს^[24]. როდესაც ინფექცია არ ალაგდა, ჩვენ ტეიკოპლანინს ვაძლევდით, ვინაიდან იგი გრამ-დადებით ორგანიზმებს ფარავს, თუმცა, შემდეგ, BAL-ის შედეგების საფუძველზე, პიპერაცილინი/ტაზობაქტამზე გადავიყვანეთ. B. bronchiseptica-ს მკურნალობის ხანგრძლივობა საკამათო საკითხია და კარგი რეაქციის მქონე პაციენტებისთვის 2-დან 4 კვირამდე ვარიანტს^[14], ხოლო 2 კვირიდან 6 თვემდე - მორცხვივ სიმპტომების მქონე პაციენტებისთვის. ჩვენს პაციენტში პიპერაცილინი/ტაზობაქტამით თერაპია 2 კვირაზე მეტი ხნის განმავლობაში შენარჩუნდა. ჩვენს პაციენტში ინფექციის გადაცემის გზა უცნობია, თუმცა, სავარაუდოდ, იგი ცხოველმა გამოიწვია. მას არ აღენიშნებოდა სიცხე, თუმცა, გაწერიდან 3 თვის შემდეგ იგი გარდაიცვალა, კიბოს პროგრესირების გამო.

მიუხედავად იმისა, რომ არ არსებობს გამორჩეული რენტგენოგრაფიული ნიშნები, რომლებიც B. Bronchiseptica-ით ფილტვის ინფექციას უკავშირდება, ყველაზე ხშირი გამოვლინება მრავლობითი ლობულური ინფილტრაცია, ინტერსტიციული პნევმონია^[13] და ლობულური პნევმონიაა^[6, 9, 13]. იშვიათად გვხვდება ღრუს დაზიანებები^[13, 25]. ჩვენ მიერ აღწერილი შემთხვევა მრავალი მიზეზის გამოა საყურადღებო. პირველ რიგში, B. bronchiseptica ცეფტაზიმიდის მიმართ რეზისტენტული იყო (არაჩვეულებრივი მოვლენა) და ამიკაცინის მიმართ ცუდი მგრძნობელობა აჩვენა. მეორე - ჩვენი ინფორმაციით, ეს B. bronchiseptica-ით გამოწვეული პნევმონიის პირველი შემთხვევაა ფილტვის კიბოთი დაავადებულ პაციენტში, რომელიც ნივთიერებათა მკურნალობას გადიოდა. ფილტვის ღრუს კიბოს დიაგნოზი 2013 წელს დაისვა, თუმცა, 2015 წლის ივლისისთვის სიმსივნე ზომამი გაიზარდა. ამრიგად, ჩვენ არ ვიცით, B. bronchiseptica ფილტვის კიბოს დიაგნოზის დროს იყო, თუ ღრუს დაზიანებამ პაციენტის ინფექციის მიმართ მგრძნობელობა გაზარდა. დასკვნის სახით, მიუხედავად იმისა,

რომ *B. bronchiseptica* ზოონოზური პათოგენია, მას შეუძლია ადამიანებში, კონკრეტულად კი იმუნოკომპრომეტირებულ ან იმუნოკომპეტენტურ პირებში სერიოზული ინფექცია გამოიწვიოს. როდესაც გამოვლენილია *B. bronchiseptica*, უნდა განხილულ იქნას ნოზოკომიური გადაცემის შესაძლებლობა. ფილტვის კიბო, ბრონქოექტაზია, ემფიზემა, კისტოზური ფიბროზი და ფილტვის სხვა დაავადებები, რომლებიც იწვევენ სტრუქტურულ ცვლილებებს, ასევე შეიძლება *B. bronchiseptica* ინფექციას უკავშირდებოდეს.

ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში

Monti et al. BMC Infectious Diseases (2017) 17:644
DOI 10.1186/s12879-017-2736-7

მეცნიერებმა დაბლოკეს ცილა, რომელიც კიბოების 75 პროცენტის გავრცელებას უწყობს ხელს

ცილა, სახელად MYC, ჯანმრთელი უჯრედის აქტივობის ნაწილია, მაგრამ როდესაც კიბო ვითარდება, ის მწყობრიდან გამოდის — იშლება მისი ნორმალური, ფრთხილი მაკონტროლებლის როლი და კიბოს გავრცელებაში ეხმარება. მეცნიერებმა სავარაუდოდ იპოვეს გზა, რომ ასე აღარ მოხდეს.

MYC-ის შეკავების პრობლემა ნაწილობრივ ის არის, რომ ის უფრომოდო ცილაა, არ გააჩნია სტრუქტურა, რომლის მიზანში ამოღებაც იქნებოდა შესაძლებელი. ეს კი პრეპარატებს MYC-ის ეფექტიან იდენტიფიცირებას ურთულებს, რათა ის ნორმალურად ქცევის ჩარჩოში დააბრუნონ.

თუმცა, რივერსაიდის კალიფორნიის უნივერსიტეტის (UCR) მკვლევართა ჯგუფმა შექმნა პეპტიდური ნაერთი, რომელსაც შეუძლია MYC-თან დაკავშირება და ურთიერთქმედება, რათა ის კონტროლქვეშ დააბრუნოს.

„MYC ნაკლებად ჰგავს კიბოს უჯრედების საკვებს, ის უფრო სტეროიდს ჰგავს, რომელიც კიბოს სწრაფად ზრდას უწყობს ხელს. სწორედ ამიტომ არის MYC ადამიანის კიბოს შემთხვევათა 75-ში დამნაშავე. ნორმალურ მდგომარეობაში, MYC-ის აქტივობა მკაცრად კონტროლირებადია. კიბოს უჯრედებში კი ის ჰიპერაქტიური ხდება და სათანადოდ აღარ რეგულირდება“, — ამბობს რივერსაიდის კალიფორნიის უნივერსიტეტის ბიოქიმიკოსი მინ სუე.

მკვლევარებმა MYC-ის მცირე ოდენობის სტრუქტურათა შესწავლა შეძლეს, რათა შეედგინათ იმ პეპტიდთა ბიბლიოთეკა, რომლებსაც ამ სტრუქტურასთან შეჭიდება უნდა შეეძლოთ. ერთი პეპტიდი, სახელად NT-B2R, განსაკუთრებით დახელოვნებული აღმოჩნდა MYC-ის გამორთვაში.

ტესტში, რომელშიც ადამიანის თავის ტვინის კიბოს უჯრედების კულტურა გამოიყენეს, NT-B2R-მა წარმატებით შებოჭა MYC-ი, შეცვალა მისი მრავალი გენის მიერ უჯრედების რეგულირების გზა და

საბოლოოდ, შეამცირა კიბოს უჯრედების მეტაბოლიზმი და სწრაფი გამრავლება (პროლიფერაცია). ეს ყველაფერი დაახლოებით იმას ჰგავს, ვიღაცას რომ ხელები ზურგს უკან შეუკრა და მან ვერაფრის გაკეთება ვეღარ შეძლოს.

ამ გარღვევის მთავარი ნაწილი იყო ამავე ჯგუფის ზოგიერთი წევრის მიერ ჩატარებული წინა კვლევა, რომელშიც დაადგინეს, რომ პეპტიდების სტრუქტურისა და ფორმის შეცვლის შედეგად, ეს მოლეკულები უკეთესად ურთიერთქმედებენ ისეთ უფრომოდო ცილებთან, როგორიც არის MYC.

„პეპტიდებს შეუძლიათ მიიღონ სხვადასხვა ფორმა და პოზიცია. როგორც კი მოხრით და შეაერთებთ, რათა რგოლები წარმოქმნან, სხვა შესაძლო ფორმებს ვეღარ იღებენ, ამიტომ, ამის შემდეგ მათ შემთხვევითობის დაბალი მაჩვენებელი აქვთ, რაც ხელს უწყობს ცილების შებოჭვას“, — განმარტავს სუემისი განცხადებით, მათ ამ პეპტიდების შებოჭვის უნარი წინა ვერსიებთან შედარებით ორჯერ გააუმჯობესეს, რამაც ის პრეპარატების შექმნის მიზანთან უფრო ახლოს მიიყვანა.

ჯერ კიდევ ბევრი სამუშაო ჩასატარებელი, მაგრამ ადრეული შედეგები უკვე იმედისმომცემია. ზუსტად ახლა, პეპტიდების მიწოდება ცხიმოვანი სფეროების, იგივე ლიპიდური ნაწილაკების მეშვეობით ხდება, რომლებიც ნამდვილად არაა ხელსაყრელი პრეპარატების მისაწოდებლად. შესაბამისად, საჭიროა ამის შეცვლა.

ასევე საჭიროა მკაცრი ტესტირების ჩატარება ადამიანებზე. თუმცა, მთავარი ის არის, რომ ვიპოვეთ მეთოდი, თუ როგორ შევანეროთ ერთ-ერთი ის გზა, რომლითაც კიბო ჯანსაღ ბიოლოგიურ პროცესებს ეუფლება და სათავისოდ იყენებს გადასარჩენად.

„არსებითად, MYC წარმოადგენს ქაოსს, რადგან არ აქვს სტრუქტურა. ის და მისი პირდაპირი გავლენა მრავალი ტიპის კიბოზე, ნამდვილი წმინდა გრაალია კიბოს წამლის შესაქმნელად. წარმოუდგენლად აღელვებული ვართ, რომ ის უკვე ჩვენს ხელთაა“, — ამბობს სუე.

COVID-19 და კიბო: ძირითადი მექანიზმებიდან ნანოტექნოლოგიის გამოყენებით ვაქცინის შემუშავებამდე

ჰიუნ ჰან,

ლონდონის საუნივერსიტეტო კოლეჯი, ნეონატოლოგიის დეპარტამენტი, გაერთიანებული სამეფო;

ჩინეკუ ნვაგუ,

ფარმაციის დეპარტამენტი, ნიგერიის ნსუკას უნივერსიტეტი, ნიგერია;

ობუმნემე ანიმ,

შინაგანი მედიცინის დეპარტამენტი, ნიგერიის იტუკუ-ოზალას უნივერსიტეტის სასწავლო საავადმყოფო, ენუგუ, ნიგერია;

ჩინედუ ეკვერემადუ,

ფარმაციისა და ფარმაცევტული ტექნოლოგიის დეპარტამენტი, ენუგუს მეცნიერებისა და ტექნოლოგიის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ნიგერია;

სან კიმ,

ბასილდონისა და თუროკის საუნივერსიტეტო საავადმყოფო, გაერთიანებული სამეფო;

Hyun Jee Han, Chinekwu Nwagwu, Obumneze Anyim, Chinedu Ekweremadu, San Kim

აბსტრაქტი

კორონავირუსული დაავადება 2019 (COVID-19), რომელიც მძიმე მწვავე რესპირატორული სინდრომით კორონავირუსი 2-ითაა (SARS-CoV-2) გამოწვეული, გლობალური პანდემიაა, რომელმაც უპრეცედენტო შედეგები გამოიწვია და მძიმედ აისახა ჩვენს საზოგადოებაზე, ხანგრძლივი ინკუბაციური დროის, არაპროგნოზირებად და მაღალი გავრცელებისა და ეფექტური ვაქცინების ნაკლებობის გამო. ერთ-ერთი საინტერესო მოსაზრების თანახმად, არსებობს კავშირი COVID-19-სა და კიბოს შორის. ვირუსის ზემოქმედებისას, როგორც ჩანს, ონკოლოგიური პაციენტები გამწვავებულ პირობებს და უფრო მაღალი სიკვდილიანობის მაჩვენებელს ავლენენ. აქედან გამომდინარე, ვაქცინები კიბოს მქონე პაციენტებში, რომლებსაც ახალი ვირუსული შტამები ემუქრებათ, პერსპექტიული გამოსავალია პრობლემის შესამცირებლად. თუმცა, ჯერ კიდევ არსებობს გასათვალისწინებელი შეზღუდვები, მათ შორის, იმუნოდეფიციტის მქონე პირებში COVID-ის ვაქცინების ეფექტურობა, ვაქცინასა და კიბოს შორის შესაძლო ურთიერთქმედება და პერსონალიზებული მედიცინა. არა მხოლოდ პანდემიის აღმოსაფხვრელად, არამედ იმუნოდეფიციტის მქონე პაციენტებისთვის, რომლებიც კიბოთი არიან დაავადებულნი, საჭიროა უფრო ეფექტური, წარმატებული ვაქცინის პლატფორმა, ნანოტექნოლოგიის განხორციელების გზით, რომელიც, ასევე, მასშტაბურ წარმოებას და მთელ მსოფლიოში გავრცელებას მისცემს საშუალებას, მის უფრო სწრაფ და ზუსტ მიწოდებასთან ერთად. ამ მიმოხილვაში ჩვენ ვაჯამებთ კლინიკური პერსპექტივებით COVID-19-ის მიმდინარე გაგებას, ხაზს ვუსვამთ კავშირს COVID-19-სა და კიბოს შორის, რასაც მოჰყვება ვაქცინის შემუშავება ამ ასოციაციისთვის, ნანოტექნოლოგიის გამოყენებით. ჩვენ აღმინისტრირების სხვადასხვა მეთოდს გთავაზობთ COVID-19 ვაქცინის ფორმულირების ვარიანტებისთვის. ეს კვლევა ხელს შეუწყობს COVID-19-ის პრევენციისა და მკურნალობისკენ გზის გახსნას, განსაკუთრებით, იმუნოდეფიციტის მქონე პირებისთვის.

შესავალი

კორონავირუსული დაავადება 2019 (COVID-19), რომელიც პირველად 2019 წლის დეკემბერში ჩინეთში, ვუჰანში გამოვლინდა, ინფექციური დაავადებაა, რომელიც მძიმე მწვავე რესპირატორული სინდრომით, კორონავირუსი 2-ითაა (SARS-CoV-2) გამოწვეულია. 2020 წლის 8 სექტემბერს, დადასტურებული შემთხვევების საერთო რაოდენობამ 27.2 მილიონს მიაღწია, 890 000-ზე მეტი გარდაცვალება კი 187

ქვეყანაში და ტერიტორიაზე დაფიქსირდა ^[1].

COVID-19-ის ძირითადი სიმპტომებია ცხელება, მიაღვია და დაღლილობა, ზოგჯერ თავის ტკივილი, პემოტიზი და ნახველის გამომუშავება ^[2]. მიუხედავად იმისა, რომ ინფიცირებულთა 5%-ს კრიტიკული მდგომარეობა, ხოლო 14%-ს მძიმე მდგომარეობა აღენიშნება, ინფიცირებულთა დაახლოებით 81%-ს მხოლოდ მსუბუქი სიმპტომები უვლინდება,

როგორცაა მსუბუქი პნევმონია ან პნევმონიის საერთოდ არქონა^[3]. პაციენტები, რომლებსაც ICU მოვლა ესაჭიროებათ, ძირითადად ხანდაზმულები არიან ან თანმხლები დაავადებები აქვთ, მათ შორის ანორექსია, ფარინგეალური ტკივილი, დიაბეტი და ჰიპერტენზია^[4].

არსებობს ჯანმრთელობის გარკვეული მდგომარეობები, როგორებიცაა ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადება, ჰიპერტენზია, გულ-სისხლძარღვთა დაავადება და შაქრიანი დიაბეტი, რამაც შეიძლება COVID-19-ის მიმართ მგრძნობელობა გაზარდოს^[5,6]. მნიშვნელოვანია აქტიური კიბოს, როგორც ერთ-ერთი ფაქტორის განხილვა, რომელსაც შეუძლია იმუნოკომპრომეტირებული მდგომარეობის გამო მგრძნობელობის გაზრდა, რომელიც მას შეუძლია გამოიწვიოს. სწორედ აქ აჩენს პრობლემას ვირუსით გამოწვეული დასუსტებული იმუნური სისტემა, იმის გათვალისწინებით, რომ კიბოს მქონე პაციენტებს უკვე ისედაც ძლიერ დასუსტებული და შეცვლილი იმუნური სისტემა აქვთ, კიბოს სპეციფიკური თერაპიის, პირველადი დაავადების წარმოშობის ლოკალიზაციისა და დაავადების გავრცელების გამო, რაც მათი გაზრდილი რისკის მდგომარეობას იწვევს. განვითარებად პანდემიასთან ერთად, ონკოლოგიურ პაციენტებში ინციდენტობამ მძიმე დაავადების შემთხვევების უფრო მაღალი რაოდენობა აჩვენა. ცოტა ხნის წინ, Liang, et al.-მა დაფიქსირეს, რომ COVID-19-ით დაავადებული პაციენტები მძიმე მოვლენის უფრო მაღალ რისკსა და სიხშირეს აჩვენებენ, კიბოს არმქონე პაციენტებთან შედარებით^[7]. ჩინეთის დაავადებათა კონტროლისა და პრევენციის ცენტრმა განაცხადა, რომ COVID-19-ით გარდაცვლილი პაციენტების 5.6% კიბოთი იყო დაავადებული^[3].

იმუნოდეფიციტის მქონე პაციენტებისთვის ძნელია რესპირატორული ვირუსული ინფექციებისგან უსაფრთხოდ დარჩენა, რაც მათ უფრო COVID-19-ის მიმართ დაუცველს ხდის. მაგალითად, ვირუსულმა პნევმონიამ იმუნოკომპრომეტირებულ პაციენტებში, მათ შორის, კიბოს მქონე პაციენტებში სიკვდილიანობის 19%-ს შეუწყო ხელი^[3]. Kim, et al. აჩვენებს, რომ კოროვირუსული პნევმონია კიბოს მქონე პაციენტების სიკვდილიანობის 24%-ს იწვევს, ვირუსის ხშირად გახანგრძლივებული გამოყოფით, კიბოს არმქონე პაციენტების 3%-თან შედარებით^[8]. უფრო კონკრეტულად რომ ვთქვათ, ჩვეულებრივი კოროვირუსები ჟანგბადის მოთხოვნილების მომატებულ დონეს და სიკვდილიანობას უკავშირდება პემატოლოგიური ავთვისებიანი სიმსივნეების მქონე პაციენტებში^[9]. ლაბორატორიულმა დასკვნებმა აჩვენა, რომ COVID-19-ის მქონე პოსპიტალიზირებულ პაციენტებს აღენიშნებათ ლიმფოპენია, ხოლო არა-გადარჩენილებს დროთა განმავლობაში უფრო მძიმე ლიმფოპენია უვითარდებათ^[4], რაც რესპირატორული ვირუსული ინფექციების მქონე პემატოლოგიური ავთვისებიანი სიმსივნეების მქონე პაციენტებში დამოუკიდებლად იწვევს პნევმონიის პროგრესირებას^[10,11]. სიმსივნეებმა, როგორცაა ლიმფომა და ლეიკემია, რომლებიც თავს ესხმიან და ცვლიან ძვლის ტვინს, შეიძლება თრომბოციტოპენია

და, შესაბამისად, იმუნოკომპრომეტირებული მდგომარეობა გამოიწვიოს, რაც იწვევს დილემას, როდესაც თრომბოციტები იმუნურ სისტემაში აღარ ითამაშებენ სასიცოცხლო როლს და აღარ ექნებათ ვირუსოციდული ზემოქმედება ზოგიერთ ვირუსზე, მათ შორის, კორონავირუსზე.

აქედან გამომდინარე, შეიძლება დავასკვნათ, რომ სარწმუნოა, რომ კიბოს შეუძლია პაციენტები COVID-19 ვირუსული ინფექციების მიმართ უფრო მგრძნობიარე გახადოს, ვინაიდან კიბოს მქონე პაციენტებს ჯანმრთელობის იმუნოკომპრომეტირებული მდგომარეობა აქვთ. ამიტომ, იმუნოდეფიციტის მქონე პირებისთვის საჭირო იქნება უფრო ეფექტური ვაქცინების შემუშავება, რომლებიც შეიძლება ალტერნატიულ იმუნურ სისტემას წარმოადგენდეს. ამ ნაშრომში ჩვენ გვსურს გამოვიკვლიოთ გზები, რომლითაც COVID-ის ვაქცინები უფრო ეფექტურად მუშაობენ, როდესაც პაციენტებს სუსტი იმუნური სისტემა აქვთ აქტიური კიბოს გამო, ნაწილობრივად გამოყენებით, რაც შეიძლება იყოს პლატფორმა, რომელიც ვაქცინის თანამედროვე დიზაინის დიდ განხორციელებადობას უზრუნველყოფს. ნაწილობრივად არაჩვეულებრივი სიჩქარით მოახდინა ახალი კანდიდატი ვაქცინების გადაყვანა კლინიკურ ტესტირებაზე. ინაქტივირებულ ვაქცინასთან ერთად, ნაწილობრივად აქტიური ვაქცინების წყალობით, ზოგიერთმა ვაქცინამ კლინიკურ კვლევებში უკვე II და III ფაზას მიაღწია, ვირუსული ვექტორული ვაქცინებისა და mRNA ვაქცინების ჩათვლით, რომლებიც ლიპიდური ნაწილობრივად შექმნილი^[12].

2. SARS-COV-2-ის ბიოლოგია

2.1. გენომები, გენი და ცილები

კორონავირუსები არასეგმენტირებული ერთჯაჭვიანი რნმ დადებითი გრძნობის მქონე ვირუსებია, რომლებიც Coronavirinae ოჯახის Coronavirinae ქვეოჯახს მიეკუთვნებიან^[13]. Coronavirinae ქვეოჯახი ოთხ ძირითად გვარად იყოფა, კერძოდ: ალფაკორონავირუსი, ბეტაკორონავირუსი, გამა-კორონავირუსი და დელტაკორონავირუსი^[14]. ახალი ვირუსი SARS-CoV-2 (მძიმე მწვავე რესპირატორული სინდრომი), რომელიც ამჟამინდელ COVID-19 პანდემიამა პასუხისმგებელი, მიეკუთვნება კატეგორიას, რომელსაც მძიმე მწვავე რესპირატორული სინდრომთან დაკავშირებული კორონავირუსი ეწოდება. კორონავირუსის კვლევისთვის ჯგუფმა (CRG) SARS-CoV-2 იმიტომ მიანიჭა, რომ იგი SARS ვირუსს (SARS-CoV) უკავშირდება, რომელმაც 2003 წელს აზიის ქვეყნები მოიცვა. ახლო აღმოსავლეთის რესპირატორული სინდრომის კორონავირუსის (MERS-CoV) მსგავსად, იგი ბეტაკორონავირუსების გვარს მიეკუთვნება.

კორონავირუსები გვირგვინისებრი ნაწილაკებია, მათ ზედაპირებზე არსებული სპაიკებით, რომლებიც ერთჯაჭვიანი, დადებითი გრძნობის მქონე რნმ გენომებითაა (ssRNA) მოცული. კოროვირუსების სპაიკების ცილები ორ დომენად: S1 და S2 იყოფა.

S1 დომენი რეცეპტორების შეკავშირებაზე პასუხისმგებელი, ხოლო S2 დომენი - უჯრედის მემბრანის შერწყმაზე ^[15]. კორონავირუსის გენომის ზომა 26 კბ-დან 32 კბ-მდე მერყეობს, რაც მას რნმ-ის ვირუსის სახით ამჟამად ცნობილ ყველაზე დიდ ზომის გენომად აქცევს ^[16], სხვადასხვა რაოდენობის ღია წაკითხვის ჩარჩოებით (ORFs) ^[17]. ვარიაციის ერთ-ერთი მთავარი ადგილი ცილის გენში არსებული სპაიკი (S), ხოლო მეორე - დამხმარე გენის ღია კითხვის ჩარჩოშია ORF8 განლაგებული ^[18]. მას შემდეგ, რაც 2019 წლის ბოლოს პანდემია დაიწყო, SARS-CoV-2 გენომში შეძენილი მუტაციები შეინიშნება, რაც იმაზე მეტყველებს, რომ მთელს მსოფლიოში უკვე ასობით სხვადასხვა ვირუსის შტამია გავრცელებული. ნაჩვენებია, რომ SARS-CoV-2 გენომს 14 ORF აქვს, რომლებიც ახდენენ 27 ცილის კოდირებას ^[19]. მას აქვს ზედაპირული გლიკოპროტეინი, რომელიც ორგანიზმს მასპინძელი უჯრედის რეცეპტორებთან მიბმაში ეხმარება და მონაწილეობს ორგანიზმის უნარში, ადაპტირება მოახდინოს გარე სტიმულთან და ასევე, გადაცემის შესაძლებლობებში ^[20]. კორონავირუსების სპაიკების ცილები ორ დომენად იყოფა: S1 და S2. S1 დომენი პასუხისმგებელია რეცეპტორების შეკავშირებაზე, ხოლო S2 დომენი პასუხისმგებელია უჯრედის მემბრანის შერწყმაზე ^[15]. გარდა ამისა, არსებობს რვა დამხმარე ცილა, ოთხი ძირითადი სტრუქტურული ცილა, კერძოდ, ზედაპირული გლიკოპროტეინი (S), მცირე კონვერტის ცილა (E), მატრიქსის ცილა (M) და ნუკლეოკაფსიდური ცილა (N). ეს სტრუქტურული ცილები SARS-CoV-2 გენომის 3'-ბოლოშია განლაგებული ^[19].

ვინაიდან ორგანიზმი სწრაფად ვრცელდება და პანდემიურ ხასიათს აღწევს, მნიშვნელოვანი გახდა იმის გარკვევა, თუ როგორ განვითარდა ორგანიზმი და როგორ ადაპტირდა სტრუქტურულად, როდესაც იგი სხვადასხვა მასპინძლებს და სხვადასხვა გარემოს შეხვდა. ცნობილია, რომ რნმ ვირუსებს მუტაციისა და ევოლუციის ძალიან მაღალი მაჩვენებლები აქვთ. დადასტურებულია, რომ ეს მაჩვენებელი მათი მასპინძლებისას მილიონჯერ აღემატება. მუტაციის მაღალი მაჩვენებელი ვირულენტობის მოდულაციასა და ევოლუციის უნარს უკავშირდება, რაც ვირუსული ადაპტაციისთვის მნიშვნელოვანია ^[21]. ნაჩვენებია, რომ ერთ ეპიდემიაში გავრცელებისას რნმ ვირუსების გენომები გენეტიკურ განსხვავებებს აგროვებენ ^[22]. ვირუსის გენომის შიგნით დელეცია ბუნებრივი პროცესია, რომელიც თითქმის ყოველთვის ვირუსის შესუსტებას უკავშირდება. თუმცა, მას შეუძლია უფრო მძიმე ინფექცია გამოიწვიოს ^[23-25].

ახალი SARS-CoV-2-ისთვის, რამდენიმე მკვლევარი ვირუსის გენომში დელეციას აფიქსირებს ^[24,26-29]. თუმცა, სამი შტამის ფილოგენომურმა ანალიზმა, რომლებიც, შესაბამისად, ჩინეთში, აშშ-სა და ევროპაში, ეპიდემიების აფეთქებებიდანაა იზოლირებული, SARS-CoV-2-ში ადგილობრივი ან რეგიონული ადაპტაციის საკმარისი მტკიცებულება არ აჩვენა. თუმცა, სხვა მოხსენებებში ვარაუდობენ ნუკლეოტიდთან, ამინომჟავასთან და სტრუქტურულ ჰეტეროგენურობასთან ადაპტაციის შესაძლებლობას

ვირუსულ ცილებში, განსაკუთრებით S ცილაში ^[30]. ერთმა მკვლევარმა პაციენტებს შორის ინფექციის შემდეგ მასპინძელშიდა ვირუსული ევოლუციის შესახებ მოახსენა, რაც, იმუნური პასუხის გამო, მის ვირულენტობას, გადაცემას და/ან ევოლუციას უკავშირდებოდა ^[31]. Islam et al.-ის კვლევაში მოხსენიებულ იქნა ნუკლეოტიდური თანმიმდევრობის გასწორება მუტაციებთან SARS-CoV-2 შტამების გენომის მთელ კომპლექტში ^[32].

2.2. პათოლოგია

SARS-CoV-2-ს უჯრედში შესვლა ენდოსომების მეშვეობით ან პლაზმურ მემბრანასთან შერწყმით შეუძლია, სპაიკის პროტეინების, ანგიოტენზინ-გარდამქმნელი ფერმენტის 2-ის (ACE2), როგორც შესვლის რეცეპტორს შუამავლობით ^[33]. როდესაც ვირიონები ენდოსომებში შედის, კათეფისინი L ცილას ააქტიურებს. სპაიკის ცილა ასევე შეიძლება ACE2 რეცეპტორთან ახლოსმდებარე უჯრედული სერინის პროტეაზა TMPRSS2-ით გააქტიურდეს ^[33]. ეს გააქტიურება პლაზმურ მემბრანასთან ვირუსული მემბრანის შერწყმას იწვევს ^[33]. ნაკლებად სავარაუდოა, რომ ეს გზა მასპინძელი უჯრედის ანტივირუსულ იმუნიტეტს აღძრავს და, შესაბამისად, ვირუსის რეპლიკაციისთვის უფრო ეფექტურია ^[34]. ამას ვირუსის გაშიშვლება და გამრავლება მოჰყვება. რნმ-დამოკიდებული რნმ პოლიმერაზას გენი (RdRp) სტრუქტურული ცილის რნმ-ის რეპლიკაციამდე პასუხისმგებელი. სტრუქტურული ცილები ტრანსლირდება რიბოსომების მეშვეობით, რომლებიც ენდოპლაზმურ რეტიკულუმს (ER) უკავშირდება და მის ზედაპირზეა წარმოდგენილი, როგორც ვირიონის აწყობის პრეპარაცია. ნუკლეოკაპსიდები (N) ციტოპლაზმაში რჩება და გენომური რნმ-დან იწყობა. ისინი ვირიონის წინამორბედს ერწყმიან, რომელიც შემდეგ ER-დან, გოლჯის აპარატის მეშვეობით, უჯრედის ზედაპირზე ტრანსპორტირდება, პატარა ვეზიკულების მეშვეობით ^[35]. შემდეგ, ვირიონები ინფიცირებული უჯრედიდან ეგზოციტოზის გზით გამოიყოფა.

SARS-CoV-2 COVID-19-ს იწვევს, რომელსაც ცვალებადი გამოვლინებები აქვს, მაგრამ შეიძლება პოტენციურად ფატალური იყოს. გადაცემა ხდება ადამიანიდან ადამიანზე, წვეთების საშუალებით. ასევე შემოთავაზებულია გადაცემის სხვა რეჟიმები, როგორიცაა აეროზოლები და სახისა და პირის გზები, მაგრამ ეს გზები ბოლომდე დასაბუთებული არ არის. ჩვეულებრივ, სიმპტომები 2-14 დღიანი ინკუბაციური პერიოდის შემდეგ ვითარდება ^[36]. კორონავირუსი, უპირველეს ყოვლისა, ადამიანის რესპირატორულ სისტემას უმიზნებს, მაგრამ ასევე შეიძლება სისტემური გამოვლინებები ჰქონდეს. COVID-19-ში ფილტვის მთლიანმა გამოკვლევამ ფილტვის წონის მომატების, დიფუზურად გადატვირთული და შეშუპებული პარენქიმის, ასევე, ჰემორაგიული ცვლილებების შესახებ მოგვახსენა ^[37,38]. გულის უხეში ჩართულობა ზომიერ პერიკარდიულ შეშუპებას და ზოგიერთ სერო-სანგინოზურ პერიკარდიულ გამონაყარს ^[39], ასევე, მიოკარდიუმის მსუბუქ შეშუპებას და ინტერსტიციულ ფიბროზს მოიცავს ^[40].

თირკმელების პათოლოგიამ, მაკროსკოპული გამოკვლევისას, თირკმლის ზედაპირის ჰიპერტონული ცვლილებები, მარცვლოვანი და ან სისხლძარღვოვანი ნაწიბურები აჩვენა, თირკმლის შოკის ნიშნებით [38,41,42]. ასევე, არსებობდა მწვავე მილაკოვანი დაზიანებისა და კეთილთვისებიანი გლომერულოსკლეროზის მიკროსკოპული მტკიცებულება [38,43,44].

რამდენიმე პაციენტში ტვინის ჩათრევაც დაფიქსირდა. მნიშვნელოვანი აღმოჩენა იყო ჰიდროცეფალია, სუბარაქნოიდული სისხლდენა და მწვავე იშემიური ენცეფალოპათია [41].

სხვა შემთხვევის მოხსენებებში დოკუმენტირებულია ლიმფოპენია ნეკროზით, ატროფიით, შეგუბებით, საჭმლის მომწელებელ სისტემაში სისხლჩაქცევებით და ინფარქტით [16]. ამასთან, ჰეპატობილიარულ სისტემაში ძირითადი დასკვნები მსუბუქი სტეატოზი, ღვიძლის ლაქოვანი ნეკროზი, კუბფერის უჯრედების ჰიპერპლაზია და 3 ზონის მსუბუქი სინუსოიდური დილატაცია იყო [24,38,40,45].

2.3. SARS-CoV-2-ზე ვაქცინის მოქმედების მექანიზმი

SARS-CoV-2-ზე იმუნური პასუხი თანდაყოლილ იმუნურ აქტივაციას და B და T უჯრედების ანტიგენ-სპეციფიკურ პასუხებს მოიცავს [46], როგორც ეს გრიპის ვირუსისა ხდება. გრიპის საწინააღმდეგო ვაქცინები 1930-იანი წლებიდან, A გრიპის აღმოჩენის შემდეგ გამოიყენება [47]. გრიპის ვირუსის ვირულენტობის მთავარი განმსაზღვრელი ჰემაგლუტინინი (HA), გლიკოპროტეინი, რომელიც როგორც ვირუსის მასპინძელი უჯრედის ზედაპირზე არსებულ სპეციფიკურ ცილებთან მიმაგრებაში, ასევე, ვირუსულ და ენდოსომურ გარსებს შორის შერწყმასა და ვირუსის ნუკლეინის მჟავების ციტოპლაზმაში გამოთავისუფლებაში თამაშობს როლს. HA ცილა ორი სტრუქტურული ელემენტისგან შედგება. თავი, რომელიც ანტისხეულების ძირითადი სამიზნეა, რომლებიც გრიპის ვირუსებისა და ყუნწის მიმართ დამცავ იმუნიტეტს ანიჭებენ [48]. HA გრიპის ინაქტივირებულ ვაქცინაში მთავარი იმუნოგენია და HA-ის დონე ვაქცინის დოზების სტანდარტიზაციისთვის გამოიყენება.

ძირითადად, ვირუსული ინფექციისგან დაცვა ვირუსის განეიტრალებელი ანტისხეულებით მიიღწევა. ჩინეთში, დენდრიტული უჯრედები, რომლებიც SARS-CoV-2-ის სტრუქტურული და ფერმენტული პროტეინებითაა გენეტიკურად მოდიფიცირებული, გამოიყენეს ცდაში, ასევე ჩინეთში სხვა ცდა ჩატარდა მსგავსი ვაქცინით, რომელსაც ანტიგენ-სპეციფიკური T- უჯრედების ინფუზია ავსებდა. აშშ-ში ვაქცინის გამოცდები სპაიკის ცილებისა და პლაზმიდების მაკოდირებელ ინკაფსულირებული mRNA-ის ლიპიდურ ნანონაწილაკებს იყენებს, რომელიც ახდენს მწვერვალს ცილებისა და რეკომბინანტულ ადენოვირუსის კოდირებას. რამდენიმე სხვა გამოცდამ ინაქტივირებული SARS CoV-2 გამოიყენა. სპაიკის ცილის ACE2-თან ურთიერთქმედება SARS-CoV-2-ისთვის კარგადაა აღწერილი და S ცილაში კონკრეტულ დომენს ეყრდნობა, რომელსაც რეცეპტორების დამაკავშირებელი დომენი (RBD)

ენოდება. ანტისხეულების უმეტესობა, რომელსაც კოროვირუსების განეიტრალება შეუძლია, RBD-ის წინააღმდეგაა მიმართული [49] და, შესაბამისად, ინფექციის თავიდან აცილების პირველადი იმუნური მექანიზმი ACE2-თან ვირუსული მიმაგრების ბლოკირებაა. აქედან გამომდინარე, ვაქცინის გენერირება, რომელიც იწვევს RBD-ის წინააღმდეგ ანტისხეულებს, არის სტრატეგია, რომელსაც COVID-19 ვაქცინის კანდიდატების უმრავლესობა იყენებს [50].

3. კიბო და COVID 19

3.1. COVID-19-ისა და კიბოს თანმხლები დაავადებების გაგება

როგორც აღინიშნა, მრავალრიცხოვანმა კვლევებმა აჩვენა, რომ SARS CoV-2-ით გარდაცვლილ პაციენტთა უმრავლესობას „თანმდევი პირობები“ ჰქონდა, შესაბამისად, ვირუსი იმ ადამიანებისთვის უფრო საშიშია, რომლებსაც თანმხლები დაავადებები აქვთ, ვიდრე ჯანმრთელებში. დაავადებათა კონტროლისა და პრევენციის ცენტრები კონკრეტულად აცხადებენ, რომ „ნებისმიერი ასაკის ადამიანები, რომლებსაც გარკვეული თანმდევი სამედიცინო პირობები აქვთ, ასევე, COVID-19-ის მძიმე ავადმყოფობის გაზრდილი რისკი აქვთ“ [36] და მოიცავს კიბოს, თირკმელების ქრონიკულ დაავადებას, COPD-ს, სიმსუქნეს, გულის სერიოზულ დაავადებებს, როგორებიცაა როგორც გულის უკმარისობა და კორონარული არტერიის დაავადება, ნამგლისებურუჯრედოვან დაავადებასა და ტიპი 2 დიაბეტის მქონე პაციენტებს, რომლებიც მძიმე რეაქციის ყველაზე მაღალი რისკის ქვეშ არიან [36]. ასევე, ჰიპერტენზიის, ჰიპერლიპიდემიისა და დემენციის მქონე პაციენტებს ICU-ში ჰოსპიტალიზაციისა და პოტენციური სიკვდილის დიდი ალბათობა აქვთ [51].

ამჟამად, დიდ ბრიტანეთში დაახლოებით 2,5 მილიონი ადამიანი ცხოვრობს კიბოთი [52], 2015-დან 2017 წლამდე 367,167 ახალი შემთხვევაა დიაგნოსტირებული [53]. ამავე პერიოდში, 164,901 ადამიანი იცავდა დიეტას, ძირითადად კიბოს გამო [53]. დიდ ბრიტანეთში ავთვისებიანი სიმსივნეების ყველაზე გავრცელებული ტიპებია ძუძუს კიბო, ფილტვის კიბო, პროსტატის კიბო და ნაწლავის კიბო [54]. კიბოს მქონე პაციენტები ხშირად ასევე კიბოდან გამომდინარე ჯანმრთელობის პრობლემებს განიცდიან. კიბოს ყველაზე ცნობილი თანმხლები დაავადებებია: გულის დაავადება, დიაბეტი, დისლიპიდემია, ჰიპერტენზია, სიმსუქნე, ოსტეოპოროზი და ოსტეოპენია [55]. ჰიპერტენზია და ჰიპერლიპიდემია ორი ყველაზე გავრცელებული თანმხლები დაავადება იყო, შესაბამისად, 70% და 50%-ზე მეტი მაჩვენებლით [56], რასაც თან სდევდა გულთან დაკავშირებული მდგომარეობები, როგორებიცაა გულის უკმარისობა, მიოკარდიუმის ინფარქტი და წინაგულების ფიბრილაცია. ეს მხოლოდ ფიზიკური სიმპტომები არაა, არამედ ფსიქიკური დაავადებებიც, როგორებიცაა ძირითადი დეპრესიული აშლილობა და

გენერალიზებული აშლილობის შფოთვა^[57]. ამიტომ, ფიზიკური და ემოციური ტვირთი, რომელიც ადამიანმა უნდა გადაიტანოს, მათთან შედარებით მეტია, ვისაც მხოლოდ ერთი ან ორი სამედიცინო მდგომარეობა აქვს. ერთ-ერთი ფაქტორი, რომელიც სხვადასხვა სიმსივნურ კომბინაციებს განაპირობებს, რისკ-ფაქტორების ინტენსიური მსგავსებაა თავად კიბოსა და მასთან დაკავშირებულ პირობებს შორის^[58], მათ შორის, ხანდაზმული ასაკი, მოწევა, ცუდი დიეტა, სიმსუქნე და ალკოჰოლის მიღება.

3.2. ორმხრივი კავშირი კიბოსა და COVID-19-ს შორის

COVID-19 პანდემიის გავრცელებამ შეუდარებელი გამოწვევები შეუქმნა როგორც ინდივიდებს, ისე ჯანდაცვის სისტემებს. დაფიქსირდა, რომ თანხლები დაავადებების მქონე პირებს, რომლებსაც მძიმე ინფექციის მიმართ გაზრდილი მიდრეკილება აქვთ, ისევე როგორც SARS-CoV-2 ვირუსით უფრო მაღალი ფატალური მაჩვენებლები. გავრცელებული ინფორმაციით, ონკოლოგიური პაციენტები, იმუნოსუპრესიის გამო, ინფექციის მიმართ უფრო მგრძნობიარენი არიან, რომელსაც კიბოს სხვადასხვა სამკურნალო საშუალებები იწვევენ, როგორცაა ქიმიოთერაპია, რადიოთერაპია და ასევე ოპერაციებიდან გამოჯანმრთელება.

ჩინეთში, ვუჰანში ჩატარებულმა კვლევამ აჩვენა, რომ კიბოს მქონე პაციენტებს COVID-19 ინფექციის გამო მომატებული სიკვდილიანობა აღენიშნებოდათ სიკვდილიანობა, ისევე, როგორც მძიმე ინფექციების შედეგად გართულებების განვითარება, რაც ჰოსპიტალიზაციასა და ზოგიერთ შემთხვევაში, ვენტილაციას იწვევდა^[59]. თუმცა, გარკვეულმა არგუმენტებმა ხაზგასმით აღნიშნეს კვლევის ზოგიერთი შემლუდვა, რომელიც ამონარჩევის მცირე ზომის გამოყენებას, კიბოს სხვადასხვა ტიპებს მკურნალობის მრავალფეროვანი სტრატეგიებს, ასევე, ინფექციის გამრდასა და ცუდ შედეგზე ხანდაზმული ასაკის შესაძლო ეფექტს მოიცავს^[7]. ანალოგიურად, სხვა კვლევამ აჩვენა, რომ კოროვირუსულმა პნევმონიამ კიბოს მქონე პირებში 24%-იანი სიკვდილიანობა განაპირობა, ხოლო 3%-იანი სიკვდილიანობა - კიბოს არმქონე პაციენტებში^[60].

წლების განმავლობაში, ანგარიშებმა აჩვენა, რომ კიბოს მქონე პაციენტების იმუნური სისტემა უზარმაზარ ცვლილებას განიცდის, მათ მიერ მიღებული მკურნალობის სხვადასხვა რეჟიმის შედეგად. მაგალითად, კორტიკოსტეროიდების და სხვა იმუნოსუპრესიული აგენტების გამოყენება ამცირებს იმუნური სისტემის უნარს, ებრძოლოს ინფექციებს და, შედეგად, პაციენტი უფრო მიდრეკილია ინფექციებისადმი^[61]. ქიმიოთერაპიაში გამოყენებული ციტოტოქსიკური აგენტების უმეტესობას უნარი აქვს ძვლის ტვინის დათრგუნვა გამოიწვიოს, რამაც, საბოლოო ჯამში, შეიძლება თრომბოციტოპენია და ნეიტროპენია გამოიწვიოს, რაც კიდევ უფრო მგრძნობიარეს ხდის კიბოს მქონე პაციენტებს ინფექციების მიმართ. რადიაციული თერაპია ასევე აზიანებს ლიმფოციტებს, რაც ლიმფოპენიას იწვევს^[60]. გაერთიანებული სამეფოს კორონავირუსის

კიბოს მონიტორინგის პროექტის პროსპექტულმა დაკვირვებამ ურთიერთგამომრიცხავი მონაცემები გამოაქვეყნა, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ კიბოს მკურნალობას მნიშვნელოვანი გავლენა არ ჰქონდა COVID-19 ინფექციის შედეგად სიკვდილიანობაზე^[62]. ეს მოხსენება Rogado et al-ის და Assad et al-ის მიერ გამოქვეყნებული მოხსენებების მსგავსი იყო, რომლებმაც აჩვენეს, რომ კიბოს მქონე პაციენტებს COVID-19-ით, რომლებიც ქიმიოთერაპიას იღებდნენ, სიკვდილიანობის გაზრდილი მაჩვენებელი არ აღენიშნებოდათ. შემდგომში ვარაუდობენ, რომ ქიმიოთერაპიას შეიძლება COVID-19-ით გამოწვეული ანთების შემცირების შესაძლებლობა ჰქონდეს^[63].

SARS-CoV-2, ბევრი ონკოვირუსის მსგავსად, გონივრულ ანთებას იწვევს, თუმცა, არ არსებობს საკმარისი მონაცემები იმის შესახებ, აქვს თუ არა მას სიმსივნის წარმოქმნის უნარი. ეს ძირითადად იმითაა განპირობებული, რომ ვირუსი, როგორც ადამიანის პათოგენი, ახლახანს გაჩნდა^[64]. თუმცა, ზოგიერთი კვლევა ვარაუდობს, რომ მას შემდეგ, რაც SARS-CoV-2 ვირუსით ინფექცია ციტოკინის, მათ შორის IL-6-ის, დონის მატებას იწვევს, რაც ონკოვირუსებისთვისაა დამახასიათებელი, ეს შეიძლება მის პრო-სიმსივნურ აქტივობაზე მიუთითებდეს. ასევე, 2012 წელს ჩატარებული კვლევა ენდორიბონუკლეას Nsp15-ის ურთიერთქმედებაზე იტყობინება, რომელიც, ჩვეულებრივ, კოროვირუსებში სიმსივნის სუპრესორული ცილის რეგინობლასტომასთან (pRb) ერთად ექსპრესირდება, რაც pRb-ის შემცირებას და საბოლოო ჯამში, უკრედეტის მრდის რეგულაციასა და გენის ექსპრესიაში ცვლილებებს იწვევს^[65]. ეს, ასევე, შეიძლება SARS-COV 2 ვირუსის მიერ კიბოს გამოწვევის შესაძლებლობის შესახებ მიუთითებდეს.

მეორეს მხრივ, ზოგიერთმა მოხსენებამ SARS-CoV-1 ვირუსსა და კიბოს სიხშირეს შორის კავშირი შეისწავლა. ცნობილია, რომ ეს ვირუსი, რომელსაც SARS-CoV-2 ვირუსთან ბევრი მსგავსება აქვს, უკრედეტის კანცეროგენულ ტრანსფორმაციასთან დაკავშირებულ სხვადასხვა სასიგნალო გზებს უშლის ხელს^[64]. ასეთი კვლევის მაგალითი მოხსენებული იყო Li et al-ის მიერ, რომელიც SARS დაავადებასა და ბავშვთა მწვავე ლიმფურ ლეიკემიას შორის კავშირს ასახავს^[66]. ასევე, p38MAPK-ის გააქტიურების გარდა, რაც ციტოკინების, როგორცაა IL-6, დონის მატებას იწვევს, SARS-CoV-2-ის მსგავსად, SARS-CoV-1 პირდაპირ ურთიერთქმედებს RCHY1 პროტეინთან, რომელიც E3-უბიკვინინ ლიგაზას წარმოადგენს. ეს ურთიერთქმედება p53-ის, სიმსივნის სუპრესორის გაზრდილ დეგრადაციას იწვევს^[67]. აქედან გამომდინარე, აუცილებელია, რომ კვლევა ფოკუსირებული იყოს არა მხოლოდ ვაქცინების დამუშავებასა და განვითარებაზე, არამედ ვირუსის გრძელვადიან ეფექტზე. გარდა ამისა, ასაკთან ერთად და კიბოს მქონე პაციენტებში, ანგიოტენზინ-გარდამქმნელი ფერმენტის (ACE2) ექსპრესიის ზრდა ხანდაზმულ პოპულაციაში უფრო ხშირია, ეს ორი ფაქტორი SARS-CoV-2 ვირუსისადმი მგრძნობელობის გაზრდის მიზნით გაერთიანდება, ვინაიდან ACE2 ვირუსისთვის რეცეპტორს წარმოადგენს, რომელიც მას

საშუალებას აძლევს სამიზნე უჯრედებში შევიდეს^[68,69].

ბოლო ექვსი თვის განმავლობაში სხვადასხვა სამთავრობო უწყებებმა, ფარმაცევტულმა კომპანიებმა და აკადემიკოსებმა დაუღალავად იშრომეს, რათა ეფექტური და უსაფრთხო ვაქცინის შემუშავება უზრუნველყონ. SARS-CoV 2-ის საწინააღმდეგო ვაქცინების შემუშავებისა და განვითარების მრავალფეროვანი სტრატეგიები უკვე არსებულ ვაქცინის პლატფორმებს ეფუძნება, და სწორედ ამ სხვადასხვა პლატფორმების მიერ შემოთავაზებულ უპირატესობებს იკვლევენ. ჯანმო, 2020 წლის 24 ივლისის მდგომარეობით, კლინიკურ კვლევებში 25 კანდიდატი ვაქცინის შესახებ იტყობინება, ასევე, დამატებით 140 კანდიდატზე - პრეკლინიკურ ეტაპზე. ინფექციის პროცესში SARS-CoV2-ის S-ცილის სასიცოცხლო როლის შედეგად, ვაქცინების განვითარების სტრატეგიების უმეტესობამ ვირუსული S-ცილის წინააღმდეგ მანეიტრალიზებული ანტისხეულების ინდუქცია გამოიკვლია, რაც მასპინძელში აგფ-ის შეწოვას უშლის ხელს^[70]. ასევე, გარკვეული კვლევები ვაქცინის ადიუვანტების გამოყენებაზეა ფოკუსირებული, ვაქცინების იმუნოგენურობის გასაუმჯობესებლად და თერაპიული ინდექსის გაზრდის მიზნით^[71,72]. იმუნოდეფიციტის მქონე პირებში, ასევე ხანდაზმულებში ეს განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია. SARS-CoV-2-ის საწინააღმდეგო ვაქცინების შემუშავებაში უჯრედული იმუნოპათოლოგიის და ანტისხეულზე დამოკიდებული გაძლიერების შესაძლებლობა უსაფრთხოების მთავარ პრობლემას წარმოადგენდა. ეს მხოლოდ იმ უზარმაზარ ძალისხმევას ასახავს, რომელიც ვაქცინის განვითარების სფეროშია გაწეული, რათა განვითარებად პანდემიას ებრძოლოს.

4. ვაქცინის შემუშავება

4.1. ვაქცინის ფორმულირების სტრატეგიები ნანომასალების გამოყენებით

ნანონაწილაკების მიწოდების სისტემებს უნარი აქვთ ანტიგენები და ადიუვანტები ერთი ნაწილაკების მატარებელში ერთდროულად მიიტანონ^[73]. ნანონაწილაკებს განსხვავებული მახასიათებლები აქვთ, რომლებიც მათ იმუნოგენურობაზე ახდენენ გავლენას, როგორცაა მინიატურული ნაწილაკების ზომა, მაღალი დატვირთვის ეფექტურობა, ზედაპირული მუხტი და ლორწოვან ბარიერში ბიოადპეზიურობის გაძლიერება, ასევე, ნაწლავის სითხისგან ადექვატური დაცვა^[74]. ნანომატარებლებს ასევე იმუნიტეტის მასტიმულირებელი უნარი აქვთ. ნანონაწილაკები შეიძლება ვაქცინის კომპონენტების დამაგრების მიზნით ჩამოყალიბდეს, რომლებიც მათ ზედაპირზე ან მათ შგნითაა მიმაგრებული, რათა მათ ეფექტურად წარუდგინონ ანტიგენის წარმომქმნელი უჯრედები.

4.1.1. ნანოლიპოსომები

ნანოლიპოსომები ნანომასშტაბიან ლიპიდურ ვეზიკულებს წარმოადგენს. ლიპოსომები კარგადაა გამოკვლეული მათ მიერ როგორც ლიპოფილური,

ისე ჰიდროფილური ანტიგენების მიწოდების შესაძლებლობების გამო^[75]. მათი შიდა ბირთვი ახდენს ჰიდროფილურ ანტიგენების ინკაფსულირებას, ხოლო ფოსფოლიპიდები ლიპოფილურ ანტიგენებს იჭერს^[76]. ნანოლიპოსომები, ასევე, იმუნური უჯრედების მიერ ხანგრძლივ განთავისუფლებას და სპეციფიკურ ათვისებას უზრუნველყოფენ. მათ ლორწოში შეღწევის უნარი აქვთ, და მათი გამოყენება აქტიური დამიზნებისთვისაა შესაძლებელი^[77].

ლიპოსომური ვაქცინის მიწოდების სისტემის შემდგენელ კუჭის წვენში ცუდ სტაბილურობას, წარმოების მაღალ ღირებულებას და ფოსფოლიპიდური მემბრანის მთლიანობის ინაქტივაციას მოიცავს^[75]. ლიპოსომების ზედაპირის მახასიათებლები შეიძლება ადვილად შეიცვალოს ინკაფსულაციის ეფექტურობის, სტაბილურობის, ნელი განთავისუფლების, ლორწოვანი გარსისა და იმუნური უჯრედების დამიზნების უნარის გასაუმჯობესებლად.

კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის სტაბილურობის პრობლემების დასაძლევად, ლიპოსომები შეიძლება მოდიფიცირდეს და ბილოსომებად ჩამოყალიბდეს, ბიოთავსებადი და ბიოდეგრადირებადი ნაღვლის მარილების ინკორპორაციის გზით^[78]. ბილოსომების პერორალურად შეყვანისას, ისინი ლორწოვანის IgA პასუხს იწვევენ არა მხოლოდ ინდუქციის ადგილას, არამედ ლორწოვანი გარსის სხვადასხვა მოშორებულ ადგილებშიც. ბილოსომების მასობრივი წარმოება და დამუშავება მარტივია, რაც მათ ვაქცინების მიწოდების შესანიშნავ არჩევანად აქცევს.

4.1.2. ნანოემულსია

ნანოემულსიის მიწოდების სისტემა ვაქცინებისა და იმუნომოდულატორების მიწოდების განვითარებადი სისტემაა. ნანოემულსია ორი შეურევადი სითხისგან (ზეთი და წყალი) შედგება, რომლებიც სურფაქტანტისა და თანასურფაქტანტის სწორი რაოდენობის შეყვანის შემდეგ სტაბილიზდება და ნანო დიამეტრში (20-200 ნმ) წვეთებს წარმოქმნის^[79]. ემულსიური სისტემის სტაბილურობა ზედაპირულად აქტიური ნივთიერების შეყვანის შედეგად უმჯობესდება. ნანოემულსიების მინიატურული ზომების წყალობით, ისინი ადვილად გადადიან ნაწლავის უჯრედებში^[78]. ნანოემულსიები მარტივად ინარჩუნება, აქვთ წარმოების დაბალი ღირებულება და ადვილად შესანახი და ტრანსპორტირებადია. როგორც ზეთი წყალში, ისე წყალში ზეთში ემულსიები დადასტურებულია, რომ ახდენს ვაქცინების ინკაფსულირებას ლორწოვან გარსში მისაწოდებლად და რაც ხელს უშლის დეაქტივაციას, GI სითხის დაბალი pH-ის გამო^[78]. ნანოემულსიები იდეალურია ლიპოფილური ანტიგენებისთვის^[80].

4.1.3. პოლიმერული ნანონაწილაკები

პოლიმერული ნანონაწილაკები დიამეტრით 10-100 ნმ-ია და უნარი აქვთ არანატიური მასალები მათ შიგნით ან ზედაპირზე ჩასვან, მოახდინონ ადსორბცია ან კონიუგირება^[81]. პოლიმერული ნანომასალები ვაქცინების მიწოდების ჭრილში ფართოდ იყო შესწავლილი ათწლეულების განმავლობაში^[82].

პოლიმერული ნანონაწილაკები ლორწოვანის ადმინისტრირებისთვის კლასიფიცირებულია,

როგორც pH მგრძნობიარე ნანონაწილაკები, სპეციფიკური ლიგანდთან დაკავშირებული ნანონაწილაკები და ლორწოვანი წებოვანი ნანონაწილაკები გამოყენებული პოლიმერების ტიპი ვაქცინის ფიზიკურ-ქიმიურ და წამლის გამოყოფის თვისებებს არეგულირებს^[81]. ვაქცინის მიწოდებაში ყველაზე ხშირად გამოყენებული პოლიმერები პოლილექტური კოგლიკოლის მჟავა (PLGA) პოლილექტური მჟავა (PLA) და პოლიანჰიდრიდეზია^[78,83]. ეს ნანონაწილაკები მათი დაბალი დატვირთვის ეფექტურობით, მასშტაბირების სირთულით, წარმოების მაღალი ღირებულებითა და მათი დაუყოვნებელი განთავისუფლებითაა შემოღებული.

ნანონაწილაკების მინიატურული ზომის გამო, ისინი უპირატესად M უჯრედების მეშვეობით პეიერის ლაქებით ტრანსციტოზის გზით მიიღება, რაც ნაწლავის ეპითელიუმში შეწოვის გაზრდას იწვევს, რაც, თავის მხრივ, დოზის სიხშირისა და მოცულობის შემცირებას იწვევს^[84,85].

ნანონაწილაკების პირის ღრუს ლორწოვანში მიწოდების მიმდინარე სტრატეგიები ბიოადჰეზიური პოლიმერების გამოყენებისკენაა მიმართული. ეს მუკოადჰეზიური პოლიმერები შეკავების დროს და ნაწლავის უჯრედებზე ზემოქმედებას ახანგრძლივებს, რათა შთანთქმა გააძლიეროს^[86]. ასევე მნიშვნელოვანია, ალინინოს, რომ ბიოადჰეზიურობის დაკარგვა მაშინ ხდება, როდესაც ეს სისტემა ლორწოვან ადგილზე წყალს შთანთქავს^[87]. ქიტოზანი ბიოთავსებადი და ბიოდეგრადირებადი მუკოადჰეზიური პოლიმერის მაგალითია, რომელიც იმუნურ უჯრედებს, M უჯრედებთან ურთიერთქმედებით ან მჭიდრო ეპითელიური კვანძების გახსნით, ასტიმულირებს^[74,83]. ქიტოზანის შემღუღვა ისაა, რომ იგი ნეიტრალურ და ძირითად pH-ზე არაა ხსნადი^[78]. ასევე, იგი მყისიერად სკდება მჟავე pH-ზე, ეს შემღუღვა ანტიგენით დატვირთული ქიტოზანის ნაწილაკების ლიპოსომებში ინკაფსულაციით გადაილახება, რათა კუჭში ან ელექტროსტატიკურ საფარში ტრანზიტის დროს ანიონური პოლისაქარიდის ალგინატით დაიცვას^[82].

pH მგრძნობიარე პოლიმერები ვაქცინების სტაბილურობის გასაძლიერებლადაა განლაგებული, ვინაიდან ისინი კუჭის მჟავე გარემოს კვეთენ, ნაწლავისა და მსხვილი ნაწლავის ქვედა რაიონებში მისაწოდებლად^[78]. pH მგრძნობიარე პოლიმერები ამას ინკაფსულაციით, ანტიგენების დამიზნებითა და კონტროლირებადი გზით განთავისუფლებით აკეთებენ.

4.1.4. იმუნომასტიმულირებელი კომპლექსები

ISCOM-ები, როგორც ვაქცინის მიწოდების ტრანსპორტი, პირველად 1984 წელს დაფიქსირდა^[78]. ეს 30-40 ნმ დიამეტრის მქონე, გალიაში, თვითადიუვანტური ნაწი ზომის ვექტორებია^[82]. ISCOM ანტიგენების, ქოლესტერინის, ფოსფოლიპიდების და საპონინის წარმოებულებისგან შედგება^[88]. ისინი მოქმედებენ როგორც ანტიგენის მატარებლები, მათი ნაწილაკების ბუნებისა და დამხმარე ეფექტის გამო. ISCOM-ები, MHC I და MHC II გზების მეშვეობით, სხვადასხვა ანტიგენების წინააღმდეგ ძლიერ

ჰუმორულ და უჯრედულ იმუნურ პასუხებს აჩვენებენ^[89]. ისინი პაერთ და სისხლით გადამდები ინფექციების დროს, როგორცაა B ჰეპატიტი და რესპირატორული სინციტიალური ვირუსი, იმუნიტეტს უზრუნველყოფენ^[82]. მოხსენებული იყო, რომ პერორალურად მიწოდებული ISCOM-ები მძლავრ იმუნურ პასუხს იწვევდნენ^[87]. ისინი მდგრადია ნაღვლის მარილების მიმართ და პერორალური მიღების შემდეგ არ იწვევენ ორალურ ტოლერანტობას. ISCOM-ში ჰიდროფილური ანტიგენის ჩართვა რთულია და ჩართვამდე მოდიფიკაციას საჭიროებს, ხოლო ლიპოფილური ანტიგენები, როგორცაა მემბრანის ცილები, მარტივად ერთვება^[88].

4.1.5. ვირუსის მსგავსი ნაწილაკები

ვირუსები ნანომეტრის დიაპაზონშია, ამიტომ ისინი შეიძლება ბუნებრივ ნანომასალებად კატეგორიზირდეს^[73]. ვირუსის მსგავსი ნაწილაკები (VLP) მულტიპროტეინებისგან შედგება, რომლებიც ბუნებრივად იკრიბებიან, რეალური ვირუსის 3D კონფორმაციული სტრუქტურის მიბაძვით, თუმცა, ვირუსული გენომი არ გააჩნიათ, რაც მათ არაპათოგენურს ხდის, ამიტომ ისინი ინაქტივაციას ან შესუსტებას არ საჭიროებენ^[78]. იმის გამო, რომ VLPs რეალური ვირუსების მსგავსია, იმუნური სისტემა მათ ადვილად აღიარებს. ეს ნანომასალები უსაფრთხოა, გააჩნიათ ძლიერი იმუნოგენურობა და დამხმარე თვისებები^[90]. ზოგიერთი VLP ლიცენზირებული და კლინიკური გამოყენებისთვის კომერციალიზებულია, მათ შორისაა Gardasil® და cervarix®, ორივე ვაქცინა შექმნილია ადამიანის პაპილომა ვირუსის საწინააღმდეგოდ^[91]. მარეგულირებელი ორგანოების მიერ მათი დამტკიცების შემდეგ, VLP-ები გამოიკვლიეს, როგორც პერიორალური ვაქცინები, სხვადასხვა დაავადების წინააღმდეგ^[92]. VLP-ებს დნმ-ის ინკაფსულაციის უნარი აქვთ, რაც დნმ-ის ვაქცინების დაშლისგან საკმარის დაცვას უზრუნველყოფს^[93]. VLP-ებს აქვთ შემღუღვები, თუმცა, მაინც პერსპექტიული კანდიდატები არიან. VLP-ების წინაშე მდგარი დაბრკოლებები მოიცავს მინარევებით დაბინძურებას და მსგავსი ზომის ნაწილაკების წარმოების სერიებს შორის ჯგუფურ ცვალებადობას.

4.2. სხვადასხვა ტექნოლოგიური პლატფორმა SARS-CoV2 ვაქცინების განვითარებისთვის

4.2.1. მთლიანი ვირუსის ვაქცინები

მთლიანი ვირუსის ვაქცინები ცოცხალ დასუსტებულ ვაქცინებს და ინაქტივირებულ ან მოკლულ ვაქცინებს მოიცავს. ცოცხალი დასუსტებული ვაქცინები მთლიანი ვირუსების გამოყენებას გულისხმობს, რომლებიც დასუსტებულია, რათა ფაქტობრივი ინფექცია თავიდან აიცილონ. ეს ვაქცინები ბუნებით უაღრესად იმუნოგენურია და უნარი აქვთ ზარალის მსგავსი რეცეპტორები გაააქტიურონ, ისევე როგორც პათოგენური ვირუსული ინფექცია და, შედეგად, ვირუსისგან უფრო მეტ და ხანგრძლივ დაცვას უზრუნველყოფს^[70,94,95]. თუმცა, ზოგიერთი

კვლევა SAR-CoV2 ვირუსისთვის ამ ტიპის ვაქცინის ვარგისიანობას ეჭვქვეშ აყენებს. ეს გამოწვეულია იმით, რომ ვირუსი ძლიერ პათოგენურია და, არსებობს ვირუსის ხელახალი გააქტიურების შესაძლებლობა, როგორც ასეთი, რამაც შეიძლება ინფექცია გამოიწვიოს [95,96]. ეს ფაქტი ასევე შემფოთებას იწვევს იმუნოდეფიციტის მქონე პირებში ცოცხალი დასუსტებული ვაქცინის ვირუსის გამოყენების უსაფრთხოებასთან დაკავშირებით. თავველებზე მთლიანი ვირუსის SARS-CoV 1 ვაქცინის საცდელმა ზოგიერთმა მოხსენებამ არასასურველი, ეოზინოფილებიდან მიღებული იმუნოპათოლოგიის ინდუქცია გამოავლინა, ცოცხალი ვირუსით გამოწვევისას, არავაქცინირებული თავგებისგან განსხვავებით [97,98]. ამ ტიპის ვაქცინის წარმოება და გავრცელება ძალიან ძვირია, ვინაიდან იგი ცივი ჯაჭვის პრინციპით მიწოდებას მოითხოვს. ეს შესაძლოა უზარმაზარ გამოწვევას წარმოადგენდეს, განსაკუთრებით წყვეტილი ელექტრომომარაგების მქონე ქვეყნებისთვის.

მეორე მხრივ, ინაქტივირებული ვაქცინა გულისხმობს ვირუსების გამოყენებას, რომლებიც მოკლული არიან ისეთი ქიმიკატების გამოყენებით, როგორიცაა ფორმალდეჰიდი, ან სითბოთი [95]. ისინი, ცოცხალ დასუსტებულ ვაქცინასთან შედარებით, ნაკლებად იმუნოგენურები არიან და ვერ უზრუნველყოფენ ხანგრძლივ დაცვას, როგორც ასეთი. ამის შედეგად, ინაქტივირებული ვაქცინა, ჩვეულებრივ, ადიუვანტს საჭიროებს და მრავალჯერადი დოზით ინიშნება [99].

CoronaVac ინაქტივირებული ვირუსის ვაქცინის ტიპია, რომელიც SinoVac-ის მიერაა შემუშავებული. იგი ინტრამუსკულარული გზით, ორ დოზად შეყვანისთვისაა განკუთვნილი. ბუსტერ დოზა პირველი დოზის მიღებიდან 14 დღის შემდეგ ინიშნება. 1/2 ფაზის ცდების წინასწარი შედეგები ვარაუდობენ, რომ CoronaVac-მა შეძლო გამოემუშავებინა ანტისხეულების ნეიტრალიზაციის 90%-ზე მეტი სეროკონვერსია, რაც მნიშვნელოვან იმუნოგენურობას გულისხმობს. მოხსენებამ ასევე აჩვენა, რომ მას ასევე ხელსაყრელი უსაფრთხოების პროფილი ჰქონდა [100].

4.2.2. ნუკლეინის მჟავას ვაქცინები

ამ ტიპის ვაქცინა პათოგენური ორგანიზმის მნიშვნელოვანი იმუნოგენური თვისებების მქონე სპეციფიკურ პროტეინებს იყენებს. ეს ცილები პლაზმური დნმ-ის ან რნმ-ის თანმიმდევრობების ან ვირუსული რეპლიკონების გამოყენებით მიეწოდება [101, 102]. ამ ვაქცინების შეყვანისას ნუკლეინის მჟავა უჯრედის მიერ შეიწოვება და პათოგენის ცილების სინთეზს იწყებს. მასპინძლის იმუნური სისტემა ამ ცილას, როგორც უცხო ალიარებს და წარმოქმნის იმუნურ პასუხს, როგორც ცოცხალი პათოგენით ინფექციაზე იმოქმედებდა. ამ ტიპის ვაქცინის მთავარი უპირატესობა ისაა, რომ იგი ანტიგენით მარტივი მანიპულირების საშუალებას იძლევა [103]. ამ ტიპის ვაქცინის წარმოების პროცესი შეიძლება სინთეზური იყოს, რითაც მავნე პათოგენური ორგანიზმების დამუშავების რისკს მოხსნის. თუმცა, იმის გამო, რომ ნუკლეინის მჟავა ძალიან მყიფეა, ამ ტიპის ვაქცინა, ჩვეულებრივ, შენახვისთვის და განაწილებისთვის ცივი ჯაჭვის პროცესს მოითხოვს [103].

Moderna Therapeutics, ამერიკულმა კომპანიამ ალერგიისა და ინფექციური დაავადებების ეროვნულ ინსტიტუტთან თანამშრომლობით, შეიმუშავა mRNA-1273, ახალი LNP-ით ინკაფსულირებული mRNA-ზე დაფუძნებული ვაქცინა, რომელიც ახდენს SARS-CoV2-ის S-ცილის კოდირებას. mRNA-1273 შემუშავებული იყო ინტრამუსკულარული გზით ორ დოზად შესაყვანად, როდესაც მეორე დოზა პირველიდან 28 დღის შემდეგ კეთდება. კლინიკური კვლევის პირველმა ფაზამ აჩვენა, რომ არსებობდა SARS-CoV2-ის სანინალმდეგო პასუხები, ასევე, არ იყო უსაფრთხოებასთან დაკავშირებული კვლევის შემზღუდველი შემფოთება და, mRNA-1273, როგორც ასეთი, შემდგომი გამოკვლევებისთვის გადავიდა [104].

INO-4800 შემუშავებულია Inovio Pharmaceuticals-ის მიერ, პენსილვანიაში, აშშ მდებარე კომპანიის მიერ, ვაქცინის საერთაშორისო ინსტიტუტთან თანამშრომლობით, და დნმ-ის პლაზმიდურ ვაქცინას წარმოადგენს. იგი ინტრადერმალური გზით შედის, რასაც ელექტროპორაციის პროცესი მოჰყვება, Cellectra 2000® მოწყობილობის გამოყენებით. ვაქცინის ეს კანდიდატი ჯერ კიდევ 1-ლი ფაზის კლინიკურ კვლევებს გადის [105].

GX-19 Genexine Consortium-ის მიერ შემუშავებული დნმ-ის ვაქცინის კანდიდატია და ინტრამუსკულარული გზით შეჰყავთ. იგი ორ დოზად მიიღება, როდესაც მეორე დოზა პირველიდან 29 დღის შემდეგ მიიღება. ეს კანდიდატი ამჟამად 1-ლი ფაზის კლინიკურ კვლევაში შეისწავლება, რათა დადგინდეს მისი უსაფრთხოება და იმუნოგენური უნარი ჯანმრთელ მოზრდილებში.

BNT162 ვაქცინის პროგრამაა, რომელიც გერმანული კომპანიის BioNTech-ის მიერაა შემუშავებული, Pfizer-თან თანამშრომლობით. ამ პროგრამამ ვაქცინის ოთხი კანდიდატის დიზაინი შექმნა, რომელიც mRNA-ის სხვადასხვა ფორმატს წარმოადგენს, ასევე სამიზნე ანტიგენებს. BNT126b1, ერთ-ერთი ასეთი კანდიდატი ლიპიდური ნანონაწილაკებით ფორმულირებული, ნუკლეომიდიტ მოდიფიცირებული mRNA ვაქცინაციაა, რომელიც ახდენს ტრიმერიზებულ SARS-CoV2 S-პროტეინის რეცეპტორების დამაკავშირებელ დომენის კოდირებას. ნუკლეინის მჟავას ვაქცინის მრავალი სხვა კანდიდატის მსგავსად, BNT126b1 ინტრამუსკულარული გზით შეჰყავთ და მიიღება ორ დოზად, ხოლო მეორე დოზა პირველიდან 21 დღის შემდეგ მიიღება. 1/2 ფაზის კვლევის მოხსენებამ, BNT162b1-ის უსაფრთხოების და ასევე იმუნოგენურობის დასადაგენად, აჩვენა, რომ ამ კანდიდატმა ძლიერი იმუნოგენურობა და მისაღები უსაფრთხოების პროფილი აჩვენა [106].

4.2.3. ცილის ქვეერთეულის ვაქცინები

ამ ტიპის ვაქცინა, მთლიანი ვირუსის ვაქცინისგან განსხვავებით, განხილული პათოგენის სპეციფიკურ ნაწილებს იყენებს, როგორებიცაა ცილები, შაქარი, კაფსიდი, რათა ძლიერი იმუნური პასუხი გამოიწვიოს. SARS-კორონავირუსებისთვის, S- პროტეინი, რომელიც მთავარი გარე ზედაპირული ცილაა, SAR-CoV-ის ინფექციის პროცესში მთავარ როლს თამაშობს, ვინაიდან ისინი ახდენენ განეიტრალელები

ანტისხეულების, ასევე T- უჯრედების წარმოებას^[107]. ამ ტიპის ვაქცინის ერთ-ერთი მთავარი უპირატესობა ის ფაქტია, რომ ის ინარჩუნებს *in vitro* და, როგორც ასეთი, აქრობს რისკებს, რომლებიც სახიფათო ცოცხალი ვირუსების მართვას უკავშირდება^[95,108]. მეორე მხრივ, ჩვეულებრივ, ცილის ქვეერთეულის ვაქცინები დამხმარე საშუალებებით შეჰყავთ, რათა ძლიერი იმუნური რეაქციები მოხდეს და ეს კიდევ უფრო ზრდის წარმოების ღირებულებას^[95,108].

NVX-CoV2373 Novavax Inc-ის ვაქცინის წამყვანი კანდიდატია, რომელმაც პრეკლინიკური ტესტირებისას მაღალი იმუნოგენურობა და ტოლერანტობა აჩვენა. ეს პრეფერული ცილაა SARS-CoV2 ვაქცინის კანდიდატი, რომელიც ადიუვანტითაა (Matix-M) დამზადებული, იმუნური პასუხების გასაუმჯობესებლად. NVX-CoV2373-ის ვაქცინაციის გრაფიკი ინტრამუსკულური ინექციების ორ დოზას მოიცავს, რომლებიც 21-დღიანი ინტერვალით მიიღება. ამჟამად ის 1/2 ფაზის კლინიკურ კვლევებს გადის.

ისინი გენმოდულირებული ვირუსებისგან მზადდება, როგორებიცაა ადენოვირუსი, პუქსივირუსი, ნითელას ვირუსი^[109,110]. ვირუსები გენების გადასაცემად გამოიყენება, რომლებიც ახდენენ პათოგენის სპეციფიკურ ანტიგენის კოდირებას. ვექტორის მიმართ იმუნიტეტის განვითარების შესაძლებლობამ, რომელსაც, თავის მხრივ, შეუძლია ანტიგენის სპეციფიკური პასუხი თავიდან აიცილოს, შემდგომი ბუსტერ დოზის მიღებისას, ამ ვაქცინების, როგორც ერთდღიანი ვაქცინების შექმნა განაპირობებს^[111,112].

ამჟამად, ოქსფორდის უნივერსიტეტმა AstraZeneca-სთან ერთად შეიმუშავა ადენოვირუსის ვექტორის ვაქცინა, ChAdOx1nCoV-19. ეს კანდიდატი ფუნდამენტურად არარეპლიკაციური ვირუსული ვექტორია, რომელიც ახდენს SARS-CoV2-ის S-პროტეინის კოდირებას და იგი მოცემულია ორ დოზად, ბუსტერ დოზით, რომლის შეყვანაც პირველიდან 28 დღის შემდეგ ხდება. ChAdOx1nCoV-19 ინტრამუსკულარული გზით შეჰყავთ. 2020 წლის 23 აპრილიდან 2020 წლის 21 მაისამდე ჩატარებული 1/2 ფაზის კლინიკური კვლევის შედეგი იტყობინება, რომ ChAdOx1nCoV-19-მა მისაღები უსაფრთხოების პროფილი აჩვენა და გამოიწვია როგორც ჰუმორული, ისე უჯრედული რეაქციების ინდუქცია. ამ ძალიან პერსპექტიულმა შედეგებმა ამ კანდიდატის მესამე ეტაპის კვლევა განაპირობა^[113].

CanSino Biologics-მა, ცნობილმა ჩინურმა ვაქცინის კომპანიამ, პეკინის ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტთან თანამშრომლობით Ad5-nCoV, ახალი რეკომბინანტული კოროვირუსული ვაქცინა შეიმუშავა, რომელიც ინტრამუსკულარული გზით გამოიყენება. ღია-ეტიკეტის, არარანდომიზებული 1-ლი ფაზის კვლევის შედეგმა აჩვენა, რომ Ad5-nCoV იმუნოგენურ პასუხებს ვაქცინაციის შემდეგ 28 დღის შემდეგ წარმოქმნის და ასევე, ატანადია^[114]. მე-2 ფაზის კლინიკური კვლევის შედეგებით ეს ვაქცინა კიდევ უფრო პერსპექტიული გახდა: აღმოჩნდა, რომ ვაქცინა უსაფრთხოა 5×10^{10} ვირუსული ნაწილაკების

უფრო მაღალი დატვირთვით გამოსაყენებლად, მიმღებთა უმრავლესობაში, ერთჯერადი დოზის შემდეგ, მნიშვნელოვანი იმუნური პასუხი წარმოიქმნა და სერიოზული გვერდითი რეაქციები არ დაფიქსირებულა^[114].

კიდევ ერთი ინაქტივირებული ვაქცინა არის COVAXIN ვაქცინა, რომელსაც ინდოეთში დაფუძნებული ფირმა Bharat Biotech ავითარებს. ის ახლახან შევიდა ადამიანებზე გამოცდის ფაზაში. Bharat Biotech, კომპანია FluGen-თან ერთად, ასევე ინტრანაზალური ადმინისტრაციული მეთოდის ვაქცინას ავითარებს, სახელწოდებით CoroFlu. იგი დაფუძნებულია M2SR-ზე, გრიპის ვირუსის თვითშეზღუდვის ვერსიაზე, რომელიც გრიპის წინააღმდეგ იმუნურ პასუხს იწვევს. Covid-19-დან გენეტიკური მასალა M2SR მოდელშია ჩასმული, რათა Covid-19-თან იმუნური რეაქცია გამოიწვიოს. საინტერესო იქნება თუ რამდენად ეფექტური იქნება ინტრანაზალური მეთოდი, ლორწოვანის იმუნოლოგიის მეშვეობით იმუნური პასუხის გასაძლიერებლად, უფრო გავრცელებულ ინტრამუსკულარულთან შედარებით.

4.3. კიბოს მქონე პაციენტებში ადექვატური იმუნოპროტექტორების წარმოქმნის პოტენციური გამოწვევები

იგი იმუნოსუპრესირებულ პაციენტებში ვაქცინების უსაფრთხოებისა და ეფექტურობის შესწავლით შემოიფარგლება, რამაც ამ პირებში ვაქცინის შეყვანის შესახებ არასრული გაიდლაინები და მონაცემები გამოიწვია^[115]. ონკოლოგიური პაციენტები შეიძლება ორ კატეგორიად დაიყოს - ისინი, ვინც კიბოსთვის რადიოთერაპიას და/ან ქიმიოთერაპიას იღებენ, იმუნოსუპრესიის ქვეშ არიან; და ისინი, ვინც შემანარჩუნებელი ქიმიოთერაპიისთვის მეთოტრექსატის (MTX: 0.4 მგ/კგ/კვირაში), 6-მერკაპტოპურინის ≤ 1.5 მგ/კგ/დღეში და ამათიოპრინის 3 მგ/კგ/დღეში დაბალ დოზას იღებენ, კატეგორიზდებიან როგორც „ინდივიდები მსუბუქი იმუნოსუპრესიით“^[116]. იყო რამდენიმე შემთხვევის კვლევა, რომლებმაც აჩვენეს, რომ კიბოს მქონე პაციენტებში რთულია ადექვატური იმუნოდაცვის წარმოქმნა ინფექციური დაავადებების გამომწვევი გარკვეული ინფექციური ანტიგენების წინააღმდეგ - რაც გულისხმობს, რომ SARS-CoV-2-ის წინააღმდეგ ეფექტური ვაქცინის შემუშავება კიბოს მქონე იმუნოკომპრომეტირებული პაციენტებისთვისაც შეიძლება რთული იყოს.

სარწმუნოა, რომ კიბოს შეუძლია ვაქცინების დაცვისა და ფუნქციების შემცირება, რასაც თან ახლავს ორგანოების პირდაპირ ან არაპირდაპირ დაზიანებას რადიოთერაპიის, ქიმიოთერაპიული საშუალებების, მონოკლონური ანტისხეულებისა და სისხლის პროდუქტების გამო. გავრცელებულია ინტერპრეტაცია, რომ ჰემატოლოგიურმა კიბოებმა, მათ შორის, ლიმფომამ და ლეიკემიამ, შეიძლება უფრო დიდი სიხშირით მოახდინოს გავლენა ბავშვების იმუნურ სისტემაზე, ვიდრე სოლიდურმა კიბომ. ყველა არააქტიური ვაქცინა კიბოს მქონე ბავშვებში დაცვას გვთავაზობს, თუმცა, უფრო დაბალი ხარისხით, ვიდრე ჯანმრთელ ადამიანებში, რომლებიც ანტისხეულების

სტანდარტული დონისგან შედგება. გამოვლინდა, რომ არ შეიძლება კონიუგირებული პნევმოკოკური და პოლისაქარიდის ვაქცინების იმ პაციენტებში შეყვანა, რომლებიც მონოკლონურ ანტისხეულებს, რიტუქსიმაბის ან სისხლის პროდუქტების ჩათვლით, 6 თვეზე მეტი ხნის განმავლობაში იღებენ. მაგალითად, მენინგოკოკისა და პნევმოკოკის ვაქცინები ხუთწლიანი ინტერვალით უნდა განმეორდეს, ვინაიდან პოლისაქარიდის კავსულების მქონე ბაქტერიებით გამოწვეული ინფექციები, პაციენტებში, რომლებმაც ავადობის გამო სპლენექტომია გაიარეს, მძიმე მიმდინარეობას იწვევს ^[116-118].

ცოცხალი ვირუსული ვაქცინები, როგორებიცაა წითელას და ვარიცელას ვაქცინები, კიბოს მქონე პაციენტებში დაავადების აქტიურ პერიოდში ვირემიას უწყობს ხელს, რაც იშვიათია რადიოთერაპიის და/ან ქიმიოთერაპიის დროს. ხაზგასმულია, რომ ამ პერიოდში ცოცხალი ვირუსული ვაქცინების შეყვანა არა მხოლოდ პაციენტებში, არამედ მათი ოჯახის წევრებშიც კი არ შეიძლება ^[116-118].

4.4. SARS-CoV-2 ვაქცინის პოტენციური

გვერდითი ეფექტები

არც ერთი ვაქცინა არ არის სრულიად მოკლებული გვერდითი მოვლენებისა და გართულებების რისკს. ვაქცინის შემუშავების კრიტიკული ასპექტია იმის უზრუნველყოფა, რომ პოტენციური უსაფრთხოების რისკები იდენტიფიცირებულია და პოტენციურ სარგებელთან მიმართებაში აწონ-დაწონილია. ჩვეულებრივ, ვაქცინები მცირე გვერდით ეფექტებს უკავშირდება, როგორებიცაა ტკივილი, შეშუპება და ერთეულ ინექციის ადგილზე, ცხელება, ძილიანობა და გამონაყარი ^[119].

მთავარ გვერდით ეფექტებს შორის, არსებობს ვაქცინით გამოწვეული დაავადების გაძლიერების შესაძლებლობა, რომლის დროსაც COVID-19 ვაქცინით გამოწვეულმა იმუნურმა პასუხმა შეიძლება SARS-CoV-2-ის შეძენა გააძლიეროს ან დაავადების მდგომარეობა დაამძიმოს ^[120]. ამის ტიპური მაგალითია რესპირატორული სინციციალური ვირუსის (RSV) ვაქცინაციის ინციდენტობა. მან 1960-იან წლებში ორი ბავშვის პოსტალბიზაცია და სიკვდილი გამოიწვია ^[121]. დენგეს საწინააღმდეგო ვაქცინაციამ ასევე აჩვენა ვაქცინასთან დაკავშირებული დაავადების გაძლიერების შესაძლებლობა ^[120]; შესაბამისად, შესაძლებელია ეჭვი, რომ იგივე შეიძლება COVID-19 ვაქცინების შეყვანისასაც მოხდეს.

AstraZeneca - ოქსფორდის უნივერსიტეტის COVID-19 ვაქცინის მე-3 ფაზის კლინიკურ კვლევებში დაფიქსირდა განივი მიელიტი, ნევროლოგიური მდგომარეობა, რომლის დროსაც ხდება ზურგის ტვინის ანთება, ^[122]. AZD1222 ვაქცინის ნევროლოგიურმა არასასურველმა ეფექტმა, 2020 წლის სექტემბერში კვლევის მონაწილის პოსტალბიზაცია და კლინიკური კვლევის დროებით შეჩერება გამოიწვია, უსაფრთხოების მონაცემების გადახედვის გასააქტიურებლად ^[123].

5. COVID-19-ის პოტენციური ვაქცინები და კიბოსთან ურთიერთქმედება

ზოგიერთ ონკოლოგიურ პაციენტში, რომლებსაც კიბოს სპეციფიკური ტიპები და მკურნალობა აქვთ, ინფექციების მაღალი რისკი არსებობს. კერძოდ, პაციენტები, რომლებსაც სისხლის ავთვისებიანი სიმსივნე აქვთ, SARS-CoV-2-ის მიმართ დაუცველები არიან იმუნური სისტემის უჯრედების გამო, რომლებიც მნიშვნელოვნად დაზარალებულნი, მათ შორის ლეიკემია, მიელომა, ლიმფომები და აპლასტიკური ანემია. ბრეტონის ტიროზინკინაზას ინჰიბიტორებმა (BTKi) და იანუს კინაზას ინჰიბიტორებმა (JAKi), რომლებიც კიბოს სპეციფიკური ტიპების, მათ შორის ლიმფომებისა და ლეიკემიის მკურნალობაში მონაწილეობენ, ასევე შეიძლება გამოიწვიონ იმუნოსუპრესია, ციტოკინისა და ზრდის ფაქტორის სასიგნალო გზების დათრგუნვით და B- უჯრედების მოშლით დათრგუნვით, რამაც შეიძლება გავლენა იქონიოს COVID-19 ვაქცინაზე შესაძლო პასუხზე ^[60].

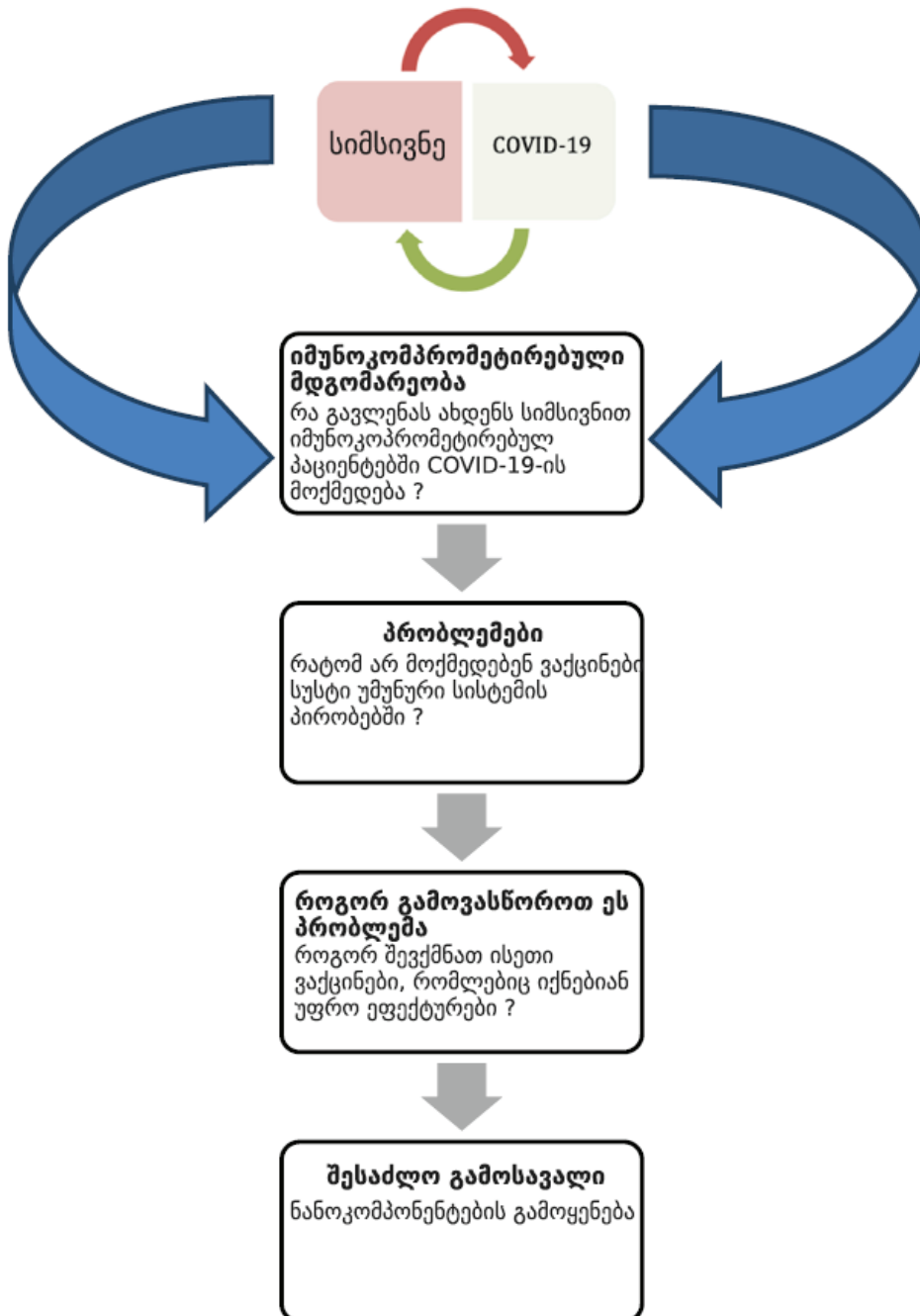
მიუხედავად იმისა, რომ რადიაციულმა მკურნალობამ შეიძლება იმუნურ სისტემაზე გავლენა მოახდინოს, სხეულის მაღალი დოზით დასხივების გამო, რაც შეიძლება მნიშვნელოვანი რისკის ფაქტორი იყოს ინფექციის ქვედა სასუნთქ გზებში პროგრესირებისთვის, იმუნოთერაპიამ შეიძლება ისეთივე მნიშვნელოვანი გავლენა გამოიწვიოს, როგორც რადიაციულმა მკურნალობამ. იმუნოთერაპია კიბოს გარკვეულ ტიპებს მკურნალობს, T-უჯრედების გადაცემის თერაპიის, იმუნური გამშვები პუნქტის ინჰიბიტორების, იმუნომოდულატორებისა და ვაქცინების ჩათვლით ^[34,124]. ნათლად არ არის გამოვლენილი, COVID-19 პანდემიის დროს იმუნოთერაპიის გაგრძელება ან დაწყება უკეთესი იქნება თუ არა, განსაკუთრებით მაშინ, როდესაც ისინი ვაქცინას იღებენ. თუმცა, არსებობს ამ თერაპიის ზოგიერთი გვერდითი ეფექტი, რომელიც გადაწყვეტილების მიღებისას შეიძლება სახელმძღვანელოდ გამოდგეს. ეს გვერდითი ეფექტები ჰიპერაქტივირებული T-უჯრედების რეაქტიულობით წარმოიქმნება, რომლებიც ნორმალური ქსოვილების წინააღმდეგაა მიმართული ^[124]. იმუნური გამშვები პუნქტის ინჰიბიტორებს თრომბოციტოპენიის და პნევმონიტის T-უჯრედების გადაცემის იშვიათი გვერდითი მოვლენები აქვთ, რაც სიმსივნის ინფილტრაციულ ლიმფოციტებს (TIL) და ქიმერულ ანტიგენის რეცეპტორების (CAR) T-უჯრედოვან თერაპიას გულისხმობს, რამაც შეიძლება ციტოკინის გამოთავისუფლების სინდრომი გამოიწვიოს ^[125]. ვინაიდან კიბოს მქონე პაციენტებს, რომლებიც გადიან იმუნოთერაპიას, შეიძლება სერიოზულად დაუზიანდეთ იმუნური სისტემა, რომელმაც შეიძლება სრულიად ან საკმარისად არ იმუშაოს, COVID-19-ის საწინააღმდეგო ვაქცინების შემუშავებისას განსაკუთრებული ყურადღებაა საჭირო. (იხ. სურ. 1 და ცხრილი 1)

როგორც სურ. 2-ზეა ნაჩვენები, COVID-19, პირველ რიგში, SARS-CoV-2-ის შესვლითა და შეჭრით,

ასევე, კომპლემენტის აქტივაციით, ინტენსიური აპოპტოზითა და ანთებითი სტიმულის შემდეგ, პირობითაა განპირობებული, რომელიც ხშირად ანთებით მედიატორებს მოიცავს, როგორებიცაა IL-1 და IL-6 (Conti et al., 2020). მანეიტრალიზებული ანთისხეულების რაოდენობა მკვეთრად იზრდება, რომლებიც ვირუსული გავრცელების თავიდან აცილებაში მონაწილეობენ, რაც მეორე ფაზას ახასიათებს - თუმცა, მათ შეუძლიათ გააძლიერონ ანთებითი კასკადები, რაც ფილტვების შემდგომ დაზიანებას იწვევს. ასევე, მიუხედავად იმისა, რომ T-უჯრედები ვირუსული გავრცელების რეგულირებასა

და ჩახშობაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ, მათ ასევე შეუძლიათ ანთებითი მოვლენები გააძლიერონ ^[126]. პაციენტთა უმრავლესობას, რომლებსაც თანმხლები დაავადებები არ აქვთ, მნიშვნელოვანი სიმპტომების გარეშე შეუძლიათ ვირუსული ინფექციის კლირენსი. პირებს, რომლებიც სიცოცხლის განმავლობაში ადრე იყვნენ CoV-ის ზემოქმედების ქვეშ, შეიძლება ფილტვების უფრო მძიმე დაზიანება ჰქონდეთ, რაც უფრო დიდ გავლენას განაპირობებს, რომელიც ხანდაზმულ პაციენტებში დაფიქსირდა ^[126].

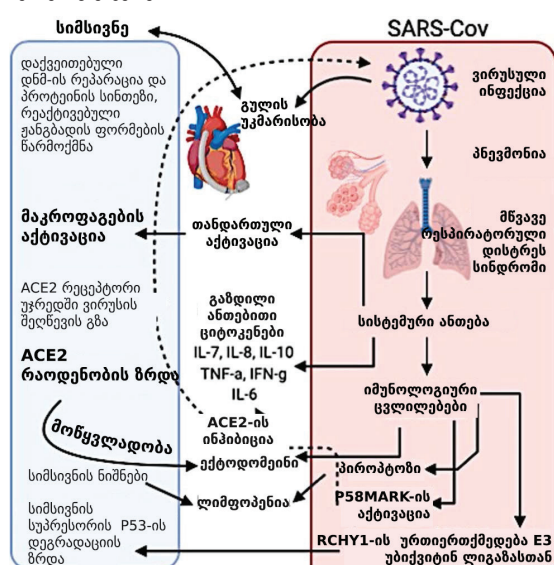
სურ. 1. სურათი, რომელიც ამ სისტემური მიმოხილვის მეთოდოლოგიას ასახავს.



ცხრილი 1. SARS-CoV2-ის წინააღმდეგ ვაქცინის კანდიდატები კლინიკურ კვლევებში.

პლატფორმის ტიპი	ვაქცინის კანდიდატი	დეველოპერი	გამოცდების გზა
ნუკლეინის მჟავას ვაქცინა	mRNA-1273 (LNP-ენკაფსულირებული mRNA) INO-4800 (დნმ-ის პლაზმიდის ვაქცინა ულტრალეტალურებით) დნმ-ის პლაზმიდის ვაქცინა + ადიუვანტი დნმ-ის პლაზმიდის ვაქცინა BNT162 (3LNP-mRNAs) GX-19 (დნმ ვაქცინა)	Moderna/NIAD Novio pharmaceuticals/ international vaccine institute Osaka university/ Anges/Takara Bio BioNTech/Fosun pharma Genexine Consortium	კენთში კენთში კენთში კენთში კენთში
მთლიანი ვირუსი	ინაქტივირებული + alum ინაქტივირებული ინაქტივირებული	Sinovac Wuhan institute of Biological / sinopharm Beijng institute of biological products/ Sinopharm	კენთში კენთში კენთში
რეკომბინანტური ვაქცინები	ინაქტივირებული მთლიანი ვირუსი ChAdOx 1-S ადენოვირუსი ტიპი 5-ის ვექტორი	Bharat bio tech University of oxford/ astrazeneca Cansino Biological Inc/ Beijing institute of Biotech	კენთში კენთში კენთში
ცილის ქვევრთვით	NVX-CoV2373 (სრული სიგრძის რეკომბინანტური SARS-CoV 2 გლიკოპროტეინის ნახოსანილაკის ვაქცინა, რომელსაც მატერიალ M ემპარება) ადიუვანტური რეკომბინანტური ცილა (RBDdimer)	Novavax Anhui ZhifeiLongcom Biopharmaceutical/ მაკრობიოლოგიის ინსტიტუტი, ჩინეთის მეცნიერებათა აკადემია	კენთში კენთში

სურათი 2. სურათი, რომელიც აჩვენებს SARS-CoV-ის გავლენას კიბოს მქონე პაციენტებზე.



ანალოგიურად, კიბო გავლენას ახდენს ადამიანის იმუნურ სისტემაზე და ფიზიოლოგიაზე მაღალი D-დიმერის, ალბუმინის დაბალი დონის, პროთრომბინის გახანგრძლივებული დროისა და ნეიტროფილების მაღალი რაოდენობის მეშვეობით, მაგალითად, ღვიძლის ჩართულობის შემთხვევაში. სიკვდილიანობა უფრო ხანდაზმულ ასაკს, გულის ტროპონინ I-ს, LDH-ს, შრატის ფერითინის, კრეატინ კინაზას, კრეატინინისა და პროკალციტონინის მაღალ დონეს უკავშირდება.

კიბოს მქონე პაციენტებში სპეციფიკური პრობლემებია იმუნური სისტემის მხრივ. ფილტვის კიბოთი დაავადებული პაციენტების მიხედვით, რომლებსაც კანის ტოქსიკურობა უვითარდებათ [127], იმუნური გამშვები პუნქტის ინჰიბიტორებით ლიმფოციტების აქტივობის აღდგენა ხშირად CD8 + -ის ჰიპერსტიმულაციას და IFN-γ-ის მეშვეობით ქსოვილის ინფილტრაციას უწყობს ხელს [128].

PD-1-ის ფარმაკოლოგიური ინჰიბიტორები კიბოს მქონე პაციენტებში B უჯრედების, T უჯრედების და მიელოიდური წარმოშობის სუპრესორული უჯრედების რაოდენობას ზრდის. მორეაგირეთა შორის ყველაზე მეტად CD8 + ეფექტური მეხსიერების T უჯრედები სტიმულირდება [128]. ანტი-PD-1 და PD-L1 ურთიერთქმედების შემდეგ შეიძლება მოხდეს CD8 T უჯრედის ზრდა [92,129]. მნიშვნელოვანია აღინიშნოს, რომ როგორც კიბო, ისე კორონავირუსი უზრუნველყოფენ მუდმივ და ქრონიკულ ანტიგენურ დატვირთვას, მათ შორის PD-1-ს, რაც T უჯრედების ამოწურვას იწვევს. როგორც ვირუსული ინფექციები, ისე კიბო ქრონიკულ და მდგრად ანტიგენურ დატვირთვას უზრუნველყოფს, მათ შორის PD-1, რაც T-უჯრედების ამოწურვას იწვევს. კერძოდ, ნაჩვენებია იყო PD-1 ბლოკადა, რომელიც ანტისხეულებს წარმოქმნის და სიმსივნისა და ქსოვილის ბუნებრივი მკვლელობის აქტივობას უწყობს ხელს, ირიბად ან PD1 + B უჯრედებზე პირდაპირი ზემოქმედებით [130,131].

აქედან გამომდინარე, მნიშვნელოვანია დავრწმუნდეთ, რომ ვაქცინაცია შემდგომში T-უჯრედების ამოწურვას არ გამოიწვევს, რომელიც შესაძლოა უკვე გამოწვეული იყოს სიმსივნური უჯრედებით.

ასევე უნდა აღინიშნოს IL-6, რომელიც ცნობილია როგორც სიმსივნის ინვაზიურობისა და იმუნიტეტის დათრგუნვის სამომი, ვინაიდან IL-6 რეცეპტორი არა მხოლოდ მორეცედივ ანთებას უწყობს ხელს, არამედ ქიმიოთერაპიის მიმართ რეზისტენტობას, მეტასტაზებს, სიმსივნის ზრდას და ეპითელიუმიდან მეგენქიმაზე გადასვლას აძლიერებს [132,133]. ამრიგად, IL-6-ზე დამოკიდებული შეიძლება სასარგებლო იყოს კიბოსთან დაკავშირებული სიმპტომების შესამსუქებლად და კიბოს შეჭრის გავლენის შესამცირებლად [134].

IFN-γ, მიუხედავად მისი გამორჩეული ანტივირუსული აქტივობისა, მაკროფაგებზე PD-1 ექსპრესიას იწვევს. კონკრეტულად რომ ვთქვათ, TNF-α და IFN-γ CD8 + T უჯრედების მიერ სიმსივნური უჯრედების საპასუხოდ და T helper-1 უჯრედებით (Th1) სხვა ქიმიოკინებთან ერთად ჰიპერპროდუცირებული, რაც დადებით უკუკავშირს ქმნის CD8 + T- უჯრედების პროლიფერაციის და სიმსივნის ინფილტრაციის მიმართ [135]. აქედან გამომდინარე, მნიშვნელოვანია აღინიშნოს, რომ როდესაც COVID-ზე ვაქცინაცია მოხდება, ასეთი იმუნური პასუხები თავიდან უნდა იქნას აცილებული.

ამ მიზეზების გამო, ცოცხალი ვირუსის ვაქცინების დანერგვა შეიძლება პრობლემური იყოს, ვინაიდან არსებობს რისკი, რომ ცოცხალმა ვაქცინებმა შეიძლება სერიოზული ინფექცია გამოიწვიოს, განსაკუთრებით,

სისხლის კიბოს მქონე პაციენტებში.

მაგალითად, ოქსფორდის უნივერსიტეტში შემუშავდა ვირუსული ვექტორის არარეპლიკაციური ვაქცინა, რომელიც საცდელ ფაზაშია, რომელიც არ შეიცავს ცოცხალ ვირუსებს. თუმცა, ეს ტიპი კოროვირუსის ნაწილს მაინც შეიცავს, რომელიც სხვა უსაფრთხო უგნებელ ვირუსთანაა მიჯაჭვული, რომელიც ჯერ კიდევ ჩვენი ორგანიზმისგან იმუნური პასუხის გაშვებას მოითხოვს. კიდევ ერთი მაგალითია Imperial-ის მიერ შემუშავებული რნმ ვაქცინა, რომელიც კორონავირუსის გენეტიკური კოდის ნაწილს მოიცავს, რაც ასევე იმუნურ პასუხს იწვევს. ეს ტიპი ასევე არ შედგება ცოცხალი ვირუსისგან, ამიტომ იგი უსაფრთხო უნდა იყოს სისხლის კიბოთი დაავადებული ადამიანებისთვის.

მაშასადამე, რამდენად შეიძლება იყოს ნაწილობრივად სასარგებლო ვაქცინის შემუშავებისთვის, იმისთვის, რომ არაცოცხალ ვირუსზე დაფუძნებული ვაქცინები უფრო ეფექტური გახდნენ?

დღევანდელი პანდემიის პირობებში, მთელ მსოფლიოში მკვლევარებს SARS-CoV-2-ის წინააღმდეგ უსაფრთხო და ეფექტური ვაქცინის შექმნა და განვითარება ევალებათ. როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ნანოტექნოლოგიის გამოყენებამ ვაქცინების შემუშავებაში რამდენიმე უპირატესობა შესთავაზა, როგორებიცაა გვერდითი ეფექტების შემცირება, კონტროლირებადი კინეტიკური გამოთავისუფლება, ანტიგენების სპეციფიკური მიწოდება, უჯრედშიდა შეწოვის გაუმჯობესება და იმუნიტეტის გაძლიერება, ნაადრევი დაავადების პრევენციის გზით, ანტიგენის დეგრადაცია, ასევე, იმუნომოდულატორული აქტივობა^[136]. ვაქცინის დიზაინსა და განვითარების სამყაროში, ნანოზე დაფუძნებული ფორმულირებები, მათი უნიკალური თვისებების გამო, ძირითადად გამოიყენება როგორც მიწოდების სისტემები და/ან დამხმარე საშუალებები. მაგალითად, მეტალის ნანონაწილაკები, წლების განმავლობაში, გამოიყენებოდა როგორც მატარებელი, ისე დამხმარე საშუალება^[136]. Wang et al. იტყობინებიან, რომ ალუმინის ნანონაწილაკებმა გამოყენების უნარი აჩვენეს ისეთი პათოგენების წინააღმდეგ ვაქცინების შემუშავებაში, როგორებიცაა MERS-CoV და SAR-CoV^[14]. Sekimukai et al-ის მსგავს კვლევაში ნათქვამია, რომ SAR-CoV-ის S-ცილასთან ფუნქციონირებულმა ოქროს ნანონაწილაკებმა ანტიგენის სპეციფიკური პასუხის გამოწვევა შეძლეს. გარდა ამისა, ნანოზე დაფუძნებული მასალები, როგორებიცაა ნანონაწილაკები, გამოყენებული იქნა როგორც დამხმარე საშუალებები ვაქცინის შემუშავებაში, ვინაიდან, როგორც ცნობილია, მათ იმუნური სისტემის სტიმულირების უნარი აქვთ^[137].

ამჟამად, ნანოზე დაფუძნებული SAR-CoV 2-ის ვაქცინის კანდიდატი საკმაოდ ბევრია. ამის მაგალითია mRNA-1273, რომელიც მორდენას მიერაა შემუშავებული^[105]. იგი ძირითადად ლიპიდურ-ნანონაწილაკებზე ინკაფსულირებული mRNA-ზე დაფუძნებული ვაქცინაა, რომელიც ახდენს SARS-CoV2-ის S-ცილის კოდირებას. ასევე, ცნობილია კომპანია Novavax-მა შეიმუშავა NVX-CoV2373,

რომელიც სრული რეკომბინანტული SARS-CoV2 გლიკოპროტეინის ნანონაწილაკების ვაქცინაა, დამხმარე MATRIX-M®-ით^[137].

ვაქცინაციის პროგრამებში განხორციელებული ვაქცინების უმეტესი ნაწილი პარენტერალური გზითაა შეყვანილი^[76]. სავარაუდოდ, ეს პრაქტიკა COVID-19-ის კანდიდატი ვაქცინებისთვისაც იქნება გამოყენებული, ვინაიდან ვაქცინების უმეტესობა, რომლებიც ცდებს გადიან, პარენტერალური გზითაა შემუშავებული^[138]. იმუნიზაციის პროგრამებისთვის პერორალური ვაქცინების გამოყენება მოსახერხებელია უმტკივნეულობისა და არაინვაზიურობის შედეგად, ასევე, ისინი თვითადმინისტრირებადია - ამგვარად მიმდევრულია ისეთი პანდემიებისას, როგორიცაა COVID-19, სადაც მასობრივი ვაქცინაცია ჯოგური იმუნიტეტის განვითარებისთვის გადამწყვეტია^[83]. სხვა უპირატესობებში გამარტივებული წარმოება, შენახვა და ტრანსპორტირება შედის. პათოგენების უმეტესობა ორგანიზმში ლორწოვანი ტრაქტით შედის, როგორიცაა რესპირატორული, უროგენიტალური და კუჭ-ნაწლავის (GI) სისტემები^[85]. პერორალურად მიწოდებული ვაქცინები რესპირატორული ლორწოვანი გარსის დაცვას უზრუნველყოფს, ორგანიზმში ლორწოვანი გარსის საერთო დამცავი ქსელის მეშვეობით^[83,139,140]. ამ მიზეზით, სხვა ორგანოებსა და ქსოვილებზე მინიმალური ზემოქმედებით (რაც განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია, როდესაც მათთვის, ვისაც სიმსივნე აქვს), ვაქცინას შეუძლია პირდაპირი გავლენა მოახდინოს იმ ნაწილებზე, სადაც COVID-19-ს შეუძლია იმოქმედოს. ამის საფუძველზე Vaxart-მა COVID-19-ის პერორალური ვაქცინის შემუშავება დაიწყო^[141]. ვინაიდან პერორალურად შეყვანილი ვაქცინები რესპირატორულ რეგიონში იმუნურ პასუხს იწვევს, მათ შეუძლიათ უზრუნველყონ SARS CoV-2-ის მასპინძელ უჯრედებში შესვლის წერტილში დაცვა, ACE2 რეცეპტორების მეშვეობით^[142].

თუმცა, იდეა საკამათოა, ვინაიდან დენატურულმა ვაქცინებმა შეიძლება პეიერის ლაქებზე არააქტიური ეპიტოპების წარმოდგენა მოახდინოს, რითაც ცრუ იმუნური პასუხი გამოიწვიოს^[140], რამაც შეიძლება კიბოს მქონე პაციენტების იმუნური სისტემა გაამწვავოს. შეიძლება მოხდეს პერორალური ტოლერანტობა, იმუნოლოგიური უპასუხისმგებლობა, ვინაიდან ანტიგენები მიიღება, როგორც ნორმალური ფლორა ან საკვები. არსებობს შემოთქმება, რომ კვების ნაკლებობამ შეიძლება გავლენა იქონიოს ეფექტური იმუნიტეტის სტიმულირების წარმატებაზე^[143]. რესპირატორული ლორწოვანზე ვაქცინების მიწოდება შეიძლება ვირუსს შესვლის ადგილზე IgA-ს გამოწვევისთვის ეფექტური გზა იყოს, სისტემური IgG იმუნური პასუხის მისაღებად^[144]. საერთო ლორწოვანის იმუნური სისტემის (CMIS) ვაქცინაციის შედეგად რესპირატორული ლორწოვანი გარსის ადგილზე იმუნურ პასუხს იწვევს მოშორებულ ადგილებში, როგორებიცაა კუჭ-ნაწლავის და გენიტალური ტრაქტის ლორწოვანი გარსი^[145]. აეროზოლური ვაქცინები განსაკუთრებით სასარგებლოა 5-15 წლის ასაკის ბავშვებისთვის, ვინაიდან ისინი საკმარისად მომწიფებულნი

არიან იმისათვის, რომ იცოდნენ ინსტრუქციები და მონაწილეობა მიიღონ აეროზოლის მიღებაში ^[144]. გარდა ამისა, ფილტვის ფორმულირებებს პროდუქტის ტრანსპორტირებისა და დამუშავების დროს უკეთესი სტაბილურობა აქვთ, აგრეთვე, თავიდან აცილებს ტკივილს ინექციის ადგილზე და ნემსებიდან კონტამინაციის რისკს ^[146], რაც მნიშვნელოვანი ასპექტებია, რომლებიც განხილული უნდა იქნას და ყურადღებით იმართოს, განსაკუთრებით იმუნოკომპრომეტირებული პირებისთვის, რომლებიც მგრძნობიარენი არიან ვაქცინის ნემსების მცირედ დაბინძურებაზეც კი, მათი ცუდი ბუნებრივი იმუნური პასუხის სისტემის ან ჰიპერრეაქციის გამო. ფილტვის ვაქცინის განვითარების დაჩქარების ნაკლი საინჰალაციო ვაქცინის შემდეგ პასუხის წარმოქმნის ძირითადი მექანიზმია, რომელიც კარგად არ არის განმარტებული ^[145]. უსაფრთხოების სხვა საკითხებს მიეკუთვნება აეროზოლების დამხმარე ნივთიერებები, რომლებმაც შეიძლება ანთება გამოიწვიოს და ფილტვის იმუნიზაციამ შეიძლება რესპირატორული მდგომარეობები გააუარესოს, როგორებიცაა ალერგიული ასთმა და ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული აშლილობა ^[147], რამაც შეიძლება გააუარესოს მდგომარეობა, როდესაც მათ შეცვლილი იმუნური სისტემა აქვთ.

როდესაც COVID 19-ის პარენტერალური ვაქცინა მარეგულირებელ დამტკიცებას მიღებს, გამოყენების გზის ცვლილება ახალ კლინიკურ კვლევებს საჭიროებს. ეს კვლევები ძალიან ძვირია, ამიტომ მთავრობები და ფილანტროპული ინვესტიციები ყველაზე ეფექტური საშუალებაა COVID- 19-ის საინჰალაციო ვაქცინების განვითარებისა და ცდების დასაფინანსებლად. შესაძლებელია COVID- 19-ის საინჰალაციო ვაქცინის დანერგვის ფარმაკოკონომიკური ღირებულების სარგებლობის მოდელირების შესწავლა, რათა საერთო დანახარჯების დაზოგვა და დაავადების მართვაში სარგებლობა დადგინდეს.

6. დასკვნითი შენიშვნები და სამომავლო პერსპექტივები

ის ფაქტი, რომ ნაწილზე დაფუძნებული ვაქცინის ფორმულირებებს შეუძლიათ უარყოფითი ეფექტები შეამცირონ და ვაქცინის ამ კანდიდატების ეფექტურობა გააუმჯობესონ, ნაწილობრივ უნიკალურ უნარზეა დამოკიდებული, მნიშვნელოვანი იმუნომოდულატორული აქტივობები წარმოქმნან. ეს შეიძლება ძალიან სასიცოცხლო მნიშვნელობის იყოს იმ პირებში, რომლებსაც შეცვლილი იმუნური პასუხი აქვთ, როგორც არის კიბოს პაციენტების შემთხვევაშია და, შეიძლება ვაქცინების შემუშავებაში სასიცოცხლო ინსტრუმენტს წარმოადგენდეს, რომელიც შეიძლება არა მხოლოდ უსაფრთხო, არამედ ძალიან ეფექტური იყოს კიბოს მქონე პაციენტებსა და სხვა იმუნოკომპრომეტირებულ პირებში.

ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში

International Immunopharmacology 90 (2021) 107247

მეცნიერები დააკვირდნენ, როგორ იცვლის ბაქტერია ფორმას ანტიბიოტიკებისგან თავის დასაღწევად

თქვენ რომ ბაქტერია იყო და ანტიბიოტიკებით საცხე სამყაროში გადარჩენას ცდილობდით, აუცილებლად დაგჭირდებოდათ გარკვეული ხრიკები. ახალი, მომხიბლავი გენეტიკური მასალის მისაღებად შეგიძლიათ სხვა ბაქტერიას მიეტმანოთ, ანდაც გენეტიკური მუტაცია დაიწყოთ თაობების განმავლობაში იმის იმედით, რომ თქვენ წინააღმდეგ მომართული შხამის შესაკავებლად რაიმე საიდუმლო რეცეპტს იპოვით.

ამ სტრატეგიების შესახებ მეცნიერებმა უკვე დიდი ხანია იციან, მაგრამ ახლახან, მკვლევართა ჯგუფი დააკვირდა შემაშფოთებლად მარტივ ახალ გზას, რომლითაც ბაქტერიები ადამიანის სხეულში ანტიბიოტიკებს არიდებენ თავს — ამას ისინი ფორმის ცვლილებით ახერხებენ.

„აღმოვაჩინეთ, რომ *Caulobacter crescentus*-ის უჯრედებს შეუძლია აღადგინოს სტიმულამდელი ზრდის მაჩვენებელი და განიცადოს უჯრედის ფორმის დრამატული ცვლილებები. ანტიბიოტიკების მოცილებისთანავე, უჯრედები თავდაპირველ ფორმას აღიდგენენ მრავალი თაობის განმავლობაში“, — წერს მკვლევართა ჯგუფი პუბლიკაციაში.

2019 წელს რაღაც მსგავსს მიაგნო მკვლევართა სხვა ჯგუფმაც — ბაქტერიები ფორმას იცვლიდნენ (უფრო იბერებოდნენ), რათა ადამიანის სხეულში ანტიბიოტიკებისგან დაეღწიათ თავი.

ამ შემთხვევაში, ბაქტერიები მთლიან უჯრედულ კედლებს იცავდნენ, რათა თავი აეცილებინათ პრეპარატებისთვის. თუმცა, ახალი კვლევისას მეცნიერებმა დაადგინეს, რომ უჯრედის კედელი ხელუხლებელი რჩებოდა, მაგრამ იმდენად დრამატულად იჭიმებოდა, რომ C-ს ფორმას იღებდა.

დეტალების გასარკვევად, კარგენი-მელონის უნივერსიტეტის, ლონდონის საუნივერსიტეტო კოლეჯისა და ჩიკაგოს უნივერსიტეტის მკვლევართა ჯგუფმა აიღო ბაქტერია *C. crescentus*-ი, რომელიც ძირითადად მტკნარწყლოვან ტბებსა და ნაკადულებში გვხვდება; ამის შემდეგ, მკვლევარებმა მას დაუმატეს მცირე ოდენობით ფართო სპექტრის ანტიბიოტიკი ქლორამფენიკოლი და შემდეგ ბაქტერიის ზრდასა და გაყოფას დააკვირდნენ.

ანტიბიოტიკის დაბალი მოქმედებიდან დაახლოებით 10 თაობის შემდეგ, *C. crescentus*-მა ფიზიკური ცვლილება დაიწყო — გაფართოვდა და C-ს ფორმით მოიღვნა. ეს კი საკმარისი იყო ბაქტერიული ზრდის მაჩვენებლის შესაცვლელად, რათა ის თითქმის ქლორამფენიკოლის მოქმედებამდე ღონეს დაბრუნებოდა.

ვიტამინი D და ვიტამინი D-შემაკავშირებელი ცილა ჯანმრთელობასა და დაავადებაში

შარლოტ დელრუ,

ნეფროლოგიის დეპარტამენტი, გენტის საუნივერსიტეტო საავადმყოფო, გენტი, ბელგია;

მარჯინ მ. სპიკაერტი,

კვლევითი ფონდი - ფლანდერის (FWO) აღმასრულებელი მენეჯერი, ბრიუსელი, ბელგია;

Charlotte Delrue, Marijn M. Speeckaert

აბსტრაქტი

ვიტამინი D ცხიმში ხსნადი სეკოსტეროიდია, რომელიც ორი ფორმით არსებობს: ვიტამინი D2 და ვიტამინი D3 [1]. მაშინ, როდესაც მცენარეები და სოკოები D2 ვიტამინს ერგოსტეროლისგან გამოიმუშავენ [2], ადამიანის კანი ვიტამინ D3-ს 7-დეჰიდროქოლესტერინიდან (7-DHC), მზის UVB გამოსხივების ზემოქმედებისას წარმოქმნის. ულტრაიისფერი ფოტონები ფოტოქიმიურ რეაქციას იწვევენ, რომელიც 7-DHC-ს პრევიტამინ D3-ად გარდაქმნის, რომელიც შემდეგ, თერმული იზომერიზაციის სერიის მეშვეობით, ვიტამინი D3 ხდება [4]. ვიტამინი D3 ღვიძლში ტრანსპორტირდება და CYP2R1-ით 25-ჰიდროქსივიტამინ D3-ად გარდაიქმნება [25(OH)D3], რომელიც ვიტამინი D3-ის ძირითადი მოცირკულირე ფორმაა [5,6]. საბოლოოდ, 25(OH)D3, CYP27B1-ის მეშვეობით, მის აქტიურ ფორმად, 1,25-დიჰიდროქსივიტამინ D3-ად [1,25(OH)2D3], თირკმელებში გარდაიქმნება [7]. 1,25(OH)2D3-ის ძირითადი ფუნქცია კალციუმის ნორმალური დონის შენარჩუნება და ძვლის განვითარებაა, ფოსფორ-კალციუმის მეტაბოლიზმის რეგულირების გზით. გარდა ამისა, იმის გამო, რომ D ვიტამინის რეცეპტორები (VDRs) მრავალ ქსოვილში აღმოაჩინეს (პროსტატის ჯირკვალი, ტვინი, მკერდი, პანკრეასი, მსხვილი ნაწლავი და იმუნური უჯრედები), D ვიტამინის ასევე შეუძლია არაჩონჩხის მოქმედება უზრუნველყოს. 1,25(OH)2D3-ს შეუძლია სხვადასხვა უჯრედულ საზოგადოებაში იმუნურ ფუნქციასა და უჯრედების პროლიფერაციისა და დიფერენციაციის რეგულირებაში ითამაშოს როლი (ლიმფოციტები, ენდოთელიური უჯრედები, ოსტეობლასტები და კერატინოციტები). D ვიტამინის შეუძლია კარდიომეტაბოლური შედეგების რისკი შეცვალოს, მათ შორის, ჰიპერტენზია, გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები და შაქრიანი დიაბეტი. მიუხედავად იმისა, რომ მრავალ ბიოლოგიურ პროცესში D ვიტამინის მარეგულირებელი როლი კარგად დადასტურებულია, არ არსებობს საკმარისი მტკიცებულება D ვიტამინის დანამატების თერაპიული გამოყენების მხარდასაჭერად, იმუნოანთებითი, ინფექციური ან ჰიპერპროლიფერაციული დაავადებების პროფილაქტიკისა და მკურნალობისთვის. 1,25(OH)2D3 მისი ფუნქციების უმეტესობას ბირთვული VDR-ის მეშვეობით ახორციელებს, რომელიც რეგულირებს X რეცეპტორთან (RXR) ჰეტეროდიმერს ქმნის. თავის მხრივ, VDR/RXR სამიზნე გენებში D ვიტამინის საპასუხო ელემენტებს (VDRE) უკავშირდება და გენის ტრანსკრიფციას არეგულირებს. VDR-ის გზა სხვა უჯრედშიდა სასიგნალო გზებთან ურთიერთქმედებს, რათა მისი ბიოლოგიური ეფექტი მოახდინოს (სურათი 1). ზოგიერთ შემთხვევაში, 1,25(OH)2D3 გავლენას ახდენს გენის ექსპრესიასა და ცილის სინთეზზე ზემოქმედების გარეშე [8].

შესავალი

ვიტამინი D და მისი მეტაბოლიტები, ძირითადად, წარმოების ადგილიდან სამიზნე ქსოვილებამდე ტრანსპორტირდება. ამ ტრანსპორტზე, ძირითადად, D ვიტამინის დამაკავშირებელი ცილა (DBP) ან ჯგუფის სპეციფიკური კომპონენტია (GC-გლობულინი) პასუხისმგებელი, რომელიც მოცირკულირე 25(OH)D3-ისა და 1,25(OH)2D3-ის 85%-ს აკავშირებს. მას მაღალი დამაკავშირებელი კავშირი აქვს D ვიტამინისა და მისი მეტაბოლიტების მიმართ, რაც სისხლში D ვიტამინის ადექვატური დონის შენარჩუნებას უწყობს ხელს. მეორე მხრივ, ალბუმინს D ვიტამინის მიმართ დაბალი შეკავშირება აქვს, თუმცა ასევე უწყობს ხელს D ვიტამინის ტრანსპორტირებას, განსაკუთრებით, დაბალი DBP-ის დონეებისას. D ვიტამინის შედარებითმა პროპორციამ, რომელიც DBP-სა

და ალბუმინს უკავშირდება, შეიძლება გავლენა იქონიოს D ვიტამინის ბიოშეღწევადობაზე, DBP-თან დაკავშირებული D ვიტამინით, რომელიც უფრო ბიოშეღწევადია, ვიდრე ალბუმინთან დაკავშირებული. ამ ორი მატარებლის როლის გაგება D ვიტამინის ტრანსპორტირებასა და რეგულირებაში გადამწყვეტია D ვიტამინის მეტაბოლიზმის უკეთ გასაგებად და D ვიტამინის დეფიციტის და მასთან დაკავშირებული დაავადებების მკურნალობის ეფექტური სტრატეგიების შემუშავებისთვის. სტეროლების დამაკავშირებელი უნარის გარდა, DBP-ს ანტიოქსიდანტური და ანთების საწინააღმდეგო თვისებები გააჩნია, D ვიტამინის შებოჭვის გარეშე, რაც, სავარაუდოდ, ხელს უწყობს მის როლს დაავადების პრევენციასა და მკურნალობაში. დადგინდა, რომ DBP არეგულირებს იმუნურ

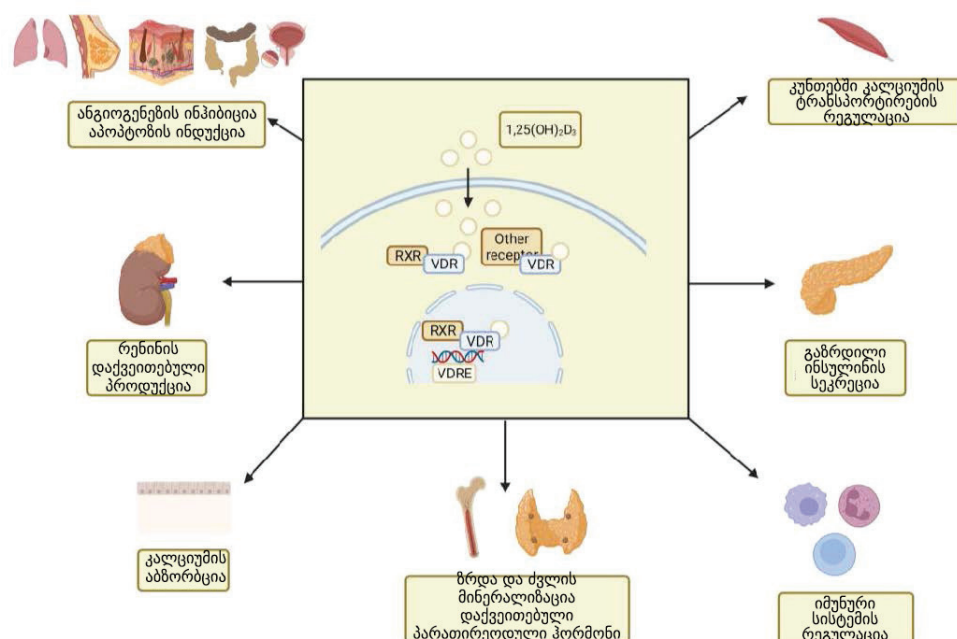
ფუნქციას და სისხლის მიმოქცევიდან ტოქსინებისა და პათოგენების გამოდევნაში მონაწილეობს. DBP ასევე კალციუმის მეტაბოლიზმის რეგულირებაშია ჩართული, რომელიც ჯანსაღი ძვლების შესანარჩუნებლად გადამწყვეტია და შეიძლება კიბოს სანინალმდეგო თვისებები ჰქონდეს, ვიტამინ-D-შემაკავშირებელი პროტეინის მაკროფაგ-გამააქტიურებელი ფაქტორის სახით (DBP-MAF) (სურათი 2).^[9]

სანინალმდეგო თვისებები გააჩნია, D ვიტამინის შებოჭვის გარეშე, რაც, სავარაუდოდ, ხელს უწყობს მის როლს დაავადების პრევენციასა და მკურნალობაში. დადგინდა, რომ DBP არეგულირებს იმუნურ ფუნქციას და სისხლის მიმოქცევიდან ტოქსინებისა და პათოგენების გამოდევნაში მონაწილეობს. DBP ასევე კალციუმის მეტაბოლიზმის რეგულირებაშია ჩართული, რომელიც ჯანსაღი ძვლების შესანარჩუნებლად გადამწყვეტია და შეიძლება კიბოს სანინალმდეგო თვისებები ჰქონდეს, ვიტამინ-D-შემაკავშირებელი პროტეინის მაკროფაგ-გამააქტიურებელი ფაქტორის სახით (DBP-MAF) (სურათი 2).^[9]

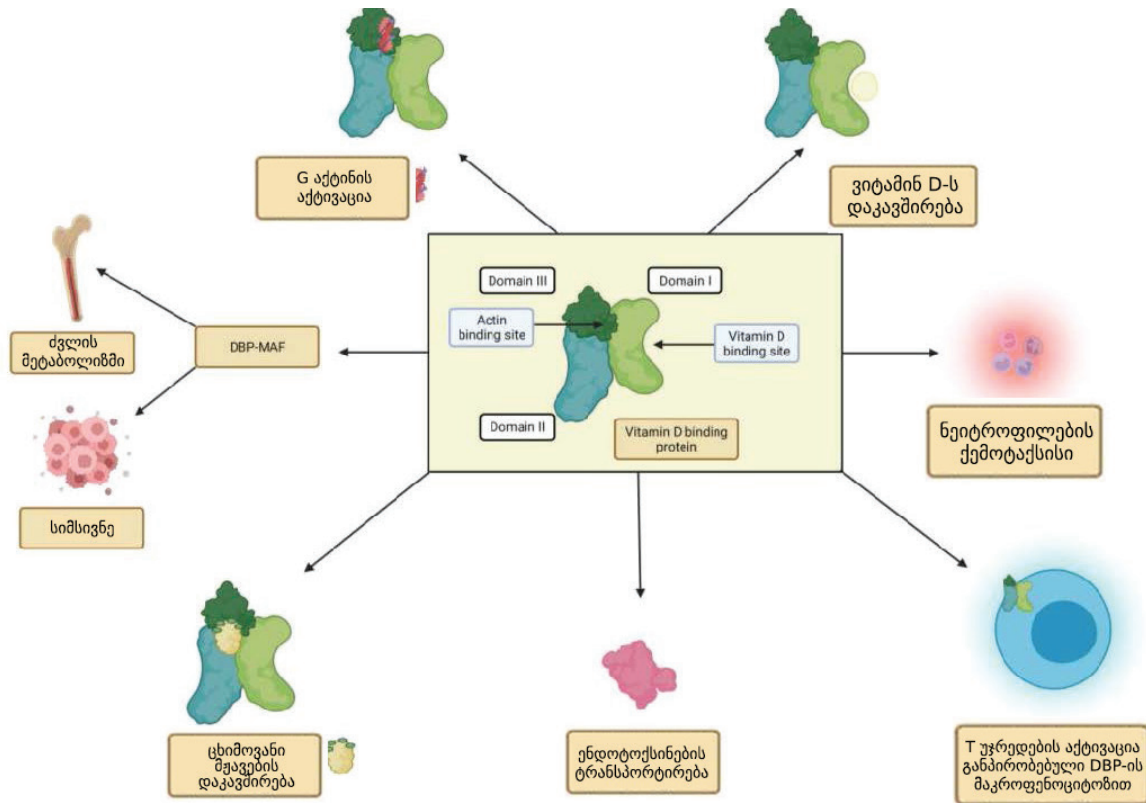
სპეციალურ გამოცემაში, სახელწოდებით „ვიტამინი D და ვიტამინი D-ის შემაკავშირებელი ცილა ჯანმრთელობასა და დაავადებაში“, შვიდი საინტერესო ხელნაწერი (სამი ორიგინალური სტატია და ოთხი მიმოხილვითი სტატია) იყო შეტანილი. პირველ ნაშრომში Xu et al.-მ^[10] გამოიკვლიეს, თუ როგორ შეიძლება 1,25(OH)₂D₃-მ მოახდინოს გავლენა ნაწლავის ღეროვანი უჯრედების რეგენერაციულ უნარზე. 1,25(OH)₂D₃-ის რეგიონალურად მაღალი კონცენტრაციებით მხოლოდ ანთებით ნაწლავში მიწოდებისთვის ახალი მიდგომა იყო გამოყენებული.

ეპითელიუმის რეგენერაციის პროცესის განმავლობაში, Lgr5+ ღეროვანი უჯრედების თვალყურის დევნებისთვის გამოყენებული იყო პულსი-და-დევნის მეთოდი, 5-ბრომო-2ტ-დეოქსირიდინის (BrdU) მარკირების გამოყენებით. მაკროფაგები, რომლებიც 1.25(OH)₂D₃ de novo-ს მაღალი დონის სინთეზისთვისაა შექმნილი, სპეციალურად მიგრირებდნენ ანთების მქონე ნაწლავში და მხარს უჭერდნენ ნაწლავის ღეროვანი უჯრედების რეგენერაციულ შესაძლებლობებს, CD11b+Gr1+ მაკროფაგების მასპინძლობის მეშვეობით. ამ კვლევის შედეგებმა შეიძლება ხელი შეუწყოს პერსპექტიული თერაპიის შემუშავებას ნაწლავის ეპითელიუმის აღდგენის დასაჩქარებლად, ანთებითი ნაწლავის დაავადების მქონე პაციენტებში (IBD). მეორე ნაშრომში^[11] ფსორიაზის მქონე პაციენტებში D ვიტამინის თავისუფალი ჰორმონის ჰიპოთეზას ეხებოდა. რეტროსპექტულ ჯვარედინ კვლევაში, რომელშიც 40 მსუბუქიდან მძიმემდე ფოლაქოვანი ფსორიაზის მქონე ბიონაივური პაციენტი მონაწილეობდა, შრატში 25(OH)D₃-ის დონეები D ვიტამინის სტატუსის საიმედო ინდიკატორად აღმოჩნდა, ვინაიდან ისინი კარგად უკავშირდებოდნენ თავისუფალ შრატის 25(OH)D₃-ს. არანაირი კავშირი არ იქნა ნაპოვნი D ვიტამინის რომელიმე მეტაბოლიტსა და ფსორიაზული დაავადების სიმძიმეს შორის. მიუხედავად პოტენციური დამაბნეველი ცვლადებისა, როგორებიცაა ასაკი, სქესი და სხეულის წონა, შრატში DBP-ის დონეები იმ პაციენტებში უფრო მაღალი იყო, რომლებმაც თვითონ აღნიშნეს ართროპათია, ვიდრე მათში, ვინც არა. DBP შეიძლება ანთების ახალი მაჩვენებელი

სურათი 1. ვიტამინი D ახორციელებს თავის ბიოლოგიურ ეფექტს, D ვიტამინის რეცეპტორის (VDR) მეშვეობით. 1,25(OH)₂D₃ შეიძლება სწრაფად გავრცელდეს უჯრედის მემბრანებში და VDR-ს დაუკავშირდეს. ლიგანდასთან შეკავშირების შემდეგ, VDR რეცეპტორთან (RXR) აცალიბებს პეტეროდიმერებს, გადადის ბირთვში, სადაც იგი D ვიტამინის საპასუხო ელემენტებს (VDREs) უკავშირდება, გენის ტრანსკრიფციის დასარეგულირებლად. VDR ასევე გენების ტრანსკრიფციას აკონტროლებს, სხვა ბირთვულ რეცეპტორებთან ურთიერთქმედებით. D ვიტამინის ფუნქციები მოიცავს ძვლის ზრდას და მინერალიზაციას, იმუნური ფუნქციის რეგულირებას, ინსულინის სეკრეციის რეგულირებას, უჯრედების პროლიფერაციის კონტროლს, უჯრედების დიფერენციაციის სტიმულაციას, აპოპტოზის ინდუქციას, ფოსფორ-კალციუმის პომეოსტაზის რეგულირებას და კუნთების კალციუმის ტრანსპორტირების რეგულირებას.



სურათი 2. D ვიტამინის დამაკავშირებელი ცილის სხვადასხვა ფიზიოლოგიური როლის მიმოხილვა, მათ შორის, D ვიტამინის მეტაბოლიტების შებოჭვა, ცხიმოვანი მჟავების შებოჭვა, ენდოტელის ტრანსპორტირება, ნეიტროფილების ქემოტაქსია, გავლენა T უჯრედების პასუხზე, აქტინის დაგროვება და ვიტამინ-D-შემაკავშირებელი ცილა-მაკროფაგების გამაქტიურებელი ფაქტორის (DBP-MAF) გავლენა ძვლის მეტაბოლიზმსა და კიბოზე.



იყოს ფსორიაზის, განსაკუთრებით კი ფსორიაზული ართრიტის დროს.

როგორც შესავალში აღინიშნა, DBP უამრავ სხვა როლს ასრულებს, D ვიტამინთან შებოჭვის გარდა, მათ შორის, სიმსივნეების წინააღმდეგ თერაპიულ თვისებებს, DBP-MAF-ად გადაქცევის შემდეგ. Dolgova et al. [12] DBP-MAF-თან დაკავშირებული ფაქტორის (DBP-MAF-RF) სარგებელი ლუისის კარცინომის მოდელში შეაფასა, ორ კლინიკურ პირობებში: არანამკურნალევი სიმსივნური დაზიანებები და სიმსივნის რეზორბცია „კარანაპან“ (მიღებული სანსკრიტიდან „წყაროს მოკვლა“) თერაპიის შემდეგ. კვლევის შედეგები ვარაუდობს, რომ DBP-MAF-RF-ის ანტისიმსივნური ეფექტის გამოვლინების პირველადი მოთხოვნა სიმსივნესთან ასოცირებული სტრომის სუპრესორული ეფექტის დათრგუნვაა (მიელოიდური წარმოშობის სუპრესორული უჯრედები, მარეგულირებელი T ლიმფოციტები). DBP-MAF-RF-ის ანთების საწინააღმდეგო ეფექტი სიმსივნის პროგრესირებასა და იმუნური ზედამხედველობის დაცვას უწყობს ხელს, როდესაც სიმსივნეს აქტიური დამცავი ჰუმორული ფონი აქვს. DBP-MAF-RF-ის ანთების პრო-ანთებითი სიმსივნის რეაქტიული ეფექტები უფრო გამოხატულია, როდესაც სიმსივნე სუპრესიულ ჰუმორულ ფონს კარგავს. ამ კვლევის შედეგები აჩვენებს, რომ DBP-MAF-RF-ს, როდესაც „კარანაპანის“ სტრატეგიასთან ერთად სათანადოდ

გამოიყენება, შეუძლია „კარანაპან“ თერაპიის მიერ გამოწვეული სიმსივნის საწინააღმდეგო იმუნური პასუხი გააძლიეროს.

როგორც ამ სპეციალური გამოცემის ორ მიმოხილვაშია განხილული ^[13,14], შაქრიანი დიაბეტი, თირკმლის დისფუნქცია და გულის უკმარისობა სინერგიულად მოქმედებს. შაქრიანი დიაბეტი და მისი გართულებები D ვიტამინის დეფიციტთან ასოცირდება, თუმცა, რჩება მთავარი კითხვა: არის თუ არა D ვიტამინის დეფიციტი მხოლოდ თირკმლის დიაბეტური დაავადებას (DKD) იწვევს თუ მის შედეგად ვითარდება. ცნობილი არ არის D ვიტამინის თირკმელების შესაძლო დამცავი როლი DKD-ს განვითარებაში და თირკმელების ადრე არსებული დაზიანების შებრუნებაში, თუმცა ან აჩვენა, რომ მრავალ კვლევაში D ვიტამინი გადამწყვეტ როლს თამაშობს ცხოველებსა და ადამიანებში DKD-ს განვითარებაში. საჭიროა უფრო ვრცელი, ხანგრძლივი, რანდომიზებული, კონტროლირებადი კვლევები ადამიანებზე, რათა დადგინდეს, თუ როგორ შეიძლება D ვიტამინმა და მისმა ანალოგებმა გავლენა იქონიოს სიკვდილიანობაზე, ბოლო სტადიის თირკმელების დაავადების (ESKD) პროგრესირებაზე, DKD-ის განვითარებასა და გლომერულური ფილტრაციის სავარაუდო სიჩქარის (eGFR) შემცირებაზე. ^[14]

სხვა სტატიაში Chan et al. ^[15] გვანდობდა D ვიტამინსა და თვალის სხვადასხვა დაავადებებს შორის კავშირის სისტემატურ მიმოხილვას. დიაბეტურ რეტინოპათიასთან ასოციაციის გარდა, ვიტამინი D ასევე ასოცირებული იყო მიოპიასთან, ასაკთან დაკავშირებულ მაკულარული დეგენერაციასა და მშრალი თვალის სინდრომთან. თვალის სხვა დაავადებებთან, როგორებიცაა გლაუკომა, ფარისებრი ჯირკვლის დაავადება და რეტინოპლასტომა, კავშირის მტკიცებულებები ჯერ კიდევ მწირია. მიუხედავად იმისა, რომ D ვიტამინი დაავადებასთან დაკავშირებულ რამდენიმე პროცესთან ასოცირდება, ამ დაავადებების გამომწვევი მიზეზები რთულია და მათი ძირითადი მექანიზმების შესახებ ცოდნა - შეზღუდული. D ვიტამინი არა მხოლოდ მინერალური მეტაბოლიზმის პომეოსტაზზე ახდენს გავლენას, არამედ ანთების საწინააღმდეგო და ანტიოქსიდანტური თვისებებიც აქვს. იგი ანტიანგიოგენეზის პროცესზე ახდენს გავლენას, უზრდელი ციკლის სხვადასხვა ასპექტების მოდულირებით, როგორებიცაა უჯრედების გაყოფა, პროლიფერაცია და აპოპტოზი. თვალის ქსოვილები D ვიტამინის რეცეპტორს (VDR) და D ვიტამინის მარეგულირებელ ფერმენტებს შეიცავს, ხოლო კვლევებმა აჩვენა, რომ ამ ქსოვილებს D ვიტამინის გააქტიურება და რეგულირება შეუძლიათ, რაც თვალის ჯანმრთელობის შენარჩუნებაში D ვიტამინის მნიშვნელობაზე მიუთითებს.

Papagni et al.-მ ^[16] D ვიტამინის სოკოს საწინააღმდეგო მოქმედება შეისწავლეს. ოქსიდაციურ ბალანსთან მისი ურთიერთობის გამო, ვიტამინი D ახდენს *Mycobacterium tuberculosis*-ის რეპლიკაციის *in vitro* ინჰიბირებას და ტუბერკულოზის სამკურნალოდ აჩვენა პერსპექტივა. საჭიროა დამატებითი კლინიკური კვლევები, რათა შეფასდეს პრეპარატის *in vivo* ეფექტურობა, დამაბნეველი ფაქტორები გამოირიცხოს და საბოლოოდ, ტუბერკულოზის მკურნალობისა და პროფილაქტიკისთვის ყველაზე შესაფერისი დოზები და მიწოდების სისტემები დადგინდეს. მნიშვნელოვანია D ვიტამინის სხვა ვიტამინებთან კომბინირების პოტენციური სარგებლის გამოკვლევა, როგორიცაა ვიტამინი A, რომელსაც *in vitro* სოკოს საწინააღმდეგო მოქმედება აქვს. მეორე მხრივ, მიზანშეწონილი იქნება D ვიტამინის დონის გამოშვა როგორც აქტიური ტუბერკულოზით დაავადებულ პაციენტებში, ისე რისკის ქვეშ მყოფ პაციენტებში და D ვიტამინის შეყვანა, სულ მცირე, ადეკვატური დონის მისაღწევად, *in vitro* მისი ეფექტურობის შესახებ მტკიცებულებებზე დაყრდნობით, და თუნდაც მაღალი დოზების შემთხვევაში, გვერდითი ეფექტების დაბალი სიხშირისა და მისი დაბალი ღირებულების გათვალისწინებით.

შეჯამების სახით, D ვიტამინთან და მის დამაკავშირებელ პროტეინებთან დაკავშირებული ეს სპეციალური გამოცემა მის პერსპექტიულ როლს აჩვენებს ადამიანის სხვადასხვა დაავადების, მათ შორის, IBD-ის, ფსორიაზის, ტუბერკულოზის, დიაბეტური ნეფროპათიის და რეტინოპათიისა და კიბოს მონიტორინგში, პრევენციასა და მკურნალობაში. თუმცა, მეტი კვლევაა საჭირო

იმისათვის, რომ სრულად გავიგოთ D ვიტამინის მექანიზმები, რომლითაც D ვიტამინი ამ დაავადებებზე მოქმედებს და D ვიტამინის ოპტიმალური დონის დასადგენად, რომელიც დაავადების პრევენციისა და მკურნალობისთვისაა საჭირო. სამომავლო კვლევები ასევე DBP-ის, როგორც დაავადების ბიომარკერის და თერაპიული სამიზნის პოტენციურ გამოყენებასაც შეისწავლის. ადამიანის ჯანმრთელობაში D ვიტამინისა და მისი დამაკავშირებელი ცილის უნიკალური როლის აღმოჩენას სხვადასხვა დაავადებისთვის ახალი და ინოვაციური მკურნალობის აღმოჩენის პოტენციალი აქვს, რაც მას კვლევის საინტერესო და სწრაფად განვითარებად სფეროდ აქცევს.

ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში

Int. J. Mol. Sci. 2023, 24, 4642. <https://doi.org/10.3390/ijms24054642>

აკნეს გამომწვევი ბაქტერია გენეტიკურად ისე შეცვალეს, რომ მის სამკურნალოდ გადაიქცა

აკნე მსოფლიოში საკმაოდ გავრცელებული პრობლემაა. ალბათ საკმაოდ უცნაურად მოგეჩვენებათ სიახლე იმის შესახებ, რომ ბაქტერია, რომელიც აკნეს იწვევს, შეიძლება მისსავე წინააღმდეგ გამოვიყენოთ. *Cutibacterium acnes*-ი ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული ბაქტერიაა ჩვენს კანზე. მკვლევრებმა წარმატებით შეძლეს მისი გენების ისე მოდიფიცირება, რომ წარმოექმნა და გამოეყო მოლეკულა, რომელმაც უზრდელ ექსპერიმენტებში კანის ქონის დაგროვება შეამცირა.

თუკი მკვლევრები შეძლებდნენ, რომ *C. acnes*-ს ცილა NGAL გამოემუშავებინა, შემდეგ ალბათ აკნეს მკურნალობას იზოტრეტინოინის გვერდითი ეფექტების გარეშე შეძლებდნენ. თუმცა, თავისი კანი ადამიანის კანისგან ფრიად განსხვავდება, მიუხედავად იმისა, რომ მას ხშირად იყენებენ ადგილობრივი პრეპარატთა ადრეულ ფაზაში ტესტირებისთვის. თავისი კანი უფრო მოშვებულია, ოთხჯერ თხელი და აქვს უფრო მეტი თმის ფოლიკულები, ვიდრე ადამიანის კანს.

„ინჟინერიით გამოყვანილი ამ შტამის გავლენისა და კანის მკურნალობაში მისი პოტენციური გამოყენების შესაფასებლად საჭიროა შემდეგი კვლევები ადამიანებზე“, — წერენ მკვლევრები.

დემენციის იდენტიფიცირებასთან, შეფასებასთან და დიაგნოსტიკასთან დაკავშირებული გამოწვევების ხარისხობრივი კვლევა

მეთე საგბაკენი,

ოსლოს უნივერსიტეტი, ჯანმრთელობის დაცვის დეპარტამენტი, ჯანდაცვის მეცნიერებათა ფაკულტეტი, ოსლო, ნორვეგია;

რაგნჰილდ სტორშტეინ სპილკერი,

ნორვეგიის საზოგადოებრივი ჯანდაცვის ინსტიტუტი, ნორვეგიის მიგრაციისა და უმცირესობების ჯანმრთელობის ცენტრი, ოსლო, ნორვეგია;

ტ. რუნე ნილსენი,

დანის დემენციის კვლევის ცენტრი, კოპენჰაგენის უნივერსიტეტი, კოპენჰაგენი, დანია.

Mette Sagbakken, Ragnhild Storstein Spilker, T. Rune Nielsen

აბსტრაქტი

მიმოხილვა: ზოგადი პოპულაციის დაბერებასთან ერთად, ევროპის მიგრანტი პოპულაციები ასევე ბერდებიან, ქმნიან რა ახალ გამოწვევებს დემენციის მოვლის მომსახურებისთვის, კერძოდ, იმ კუთხით, რომ ამგვარი სერვისები უნდა მოერგოს განსხვავებული ენობრივი და კულტურული ფონის მქონე პირებისთვის. ჯანდაცვის პროფესიონალთა თვალთახედვიდან, ეს კვლევა მიზნად ისახავს, გამოიკვლიოს ის გამოწვევები, რომლებიც უკავშირდება კოგნიტიური დარღვევების/დემენციის მქონე ადამიანების იდენტიფიცირებას, შეფასებასა და დიაგნოსტიკას, რომელთაც განსხვავებული ენობრივი და კულტურული ფონი აქვთ. მეთოდები: კვლევები ჯანდაცვის პროფესიონალების გამოცდილებებზე, იმიგრანტებში დემენციის მართვასთან დაკავშირებით, საკმაოდ მწირია და მოხდა ხარისხობრივი მეთოდების გამოყენება, ამ კვლევის მიზნის მისაღწევად. ხარისხობრივი ჩაღრმავებული ინტერვიუებისა და ფოკუს ჯგუფების დისკუსიების გამოყენებით, ჩვენ გვსურდა, შეგვეკრიბა მონაწილეთა გამოცდილებები, დემენციის მქონე იმიგრანტთა დიაგნოსტიკის პროფესთან დაკავშირებით. მასალები გაანალიზდა და ინტერპრეტირდა ინტერნპრეტაციის სამი კონტექსტის შესახებ კვალისა [Kvale] და ბრინკმანის [Brinkmann] აღწერების შესაბამისად: საკუთარი თავის გაგება, კრიტიკული საღი აზრი, და თეორიული გაგება. შედეგები: ჯანდაცვის პროფესიონალებმა აღწერეს, თუ როგორ აღიქვამდნენ ოჯახები დემენციის სიმპტომებს დაბერების ნორმალურ პროცესს, მაშინ, როდესაც სხვები სიმპტომებს ხედავდნენ, როგორც რაღაც სასირცხვილოს; ორივე შემთხვევა აგვიანებდა ან ხელს უშლიდა დახმარების ძიებას. მრავალ კლინიკოსს შეზღუდული გამოცდილება ჰქონდა დემენციის მქონე ხანდაზმულ იმიგრანტებთან, და ზოგადი პრაქტიკის ექიმები (ზოგადი პრაქტიკის ექიმები) გარკვეულ სირთულეებს აწყდებოდნენ დემენციის შეფასებისას, ენობრივი ბარიერების და ოჯახის ან თარჯიმნის ჩართულობასთან დაკავშირებული სირთულეების გამო. აღმოჩენები ახდენენ შეფასებებთან დაკავშირებული გამოწვევების ილუსტრირებას, როგორებიცაა ტესტირების სიტუაციების სიუცხოვე მათთვის, ვისი შეფასებაც ხდება და სათანადო სადიაგნოსტიკო ინსტრუმენტების შესახებ ცოდნის ნაკლებობა ჯანდაცვის პროფესიონალებში. უწყვეტობის ნაკლებობა და ინფორმაციის მწირი მიმოცვლა მოვლის ჯაჭვში მეტად ართულებს ამ გამოწვევების უმრავლესობას. დასკვნები: აღმოჩენა, მკურნალობა და მოვლა შეიძლება გაუმჯობესდეს, თუკი პირველადი ჯანდაცვის პროფესიონალები გააძლიერებენ მათ კულტურათაშორის კომპეტენციებს.

შესავალი

ზოგადი პოპულაციის დაბერებასთან ერთად, ევროპის მიგრანტთა მრავალფეროვანი პოპულაციებიც ბერდება, იწვევს რა ახალ გამოწვევებს დემენციის მოვლის სერვისებში, კერძოდ, რომ უნდა მოხდეს ამ სერვისების მორგება და უნდა მოხდეს მათი ხელმისაწვდომობის გაზრდა იმ ადამიანებისთვის, ვისაც განსხვავებული ენობრივი და კულტურული ფონი აქვთ. დემენცია აღიარებულია საუკუნის ერთ-ერთ მთავარ გამოწვევად საზოგადოებრივი ჯანდაცვისთვის

და დემენციის გლობალური პრევალენტობა თითქმის ორმაგდება ყოველ 20 წელიწადში ერთხელ, სავარაუდოდ, 65.7 მილიონი შემთხვევით 2030 წელს და 115.4 მილიონი შემთხვევით 2050 წელს. ტერმინი დემენცია აღწერს სიმპტომების ფართო დიაპაზონს, რომლებიც უკავშირდება მეხსიერების ან სხვა კოგნიტიური ფუნქციების გაუარესებას, რომელიც საკმარისად მძიმეა, რომ დაარღვიოს პიროვნების შესაძლებლობა, განახორციელოს

ყოველდღიური საქმიანობა. სხვა გავრცელებული სიმპტომები მოიცავს ემოციურ პრობლემებს და მოტივაციის დაქვეითებას. დემენციური აშლილობის უმრავლესობა, ალცჰეიმერის დაავადების (AD) ჩათვლით, პროგრესული ბუნების არიან. შედეგად, მხარდაჭერის და მოვლის საჭიროება დაავადების მსვლელობის მანძილზე იზრდება, ხშირად, იწვევს რა ფიზიკურ, ემოციურ, და ეკონომიკურ წნეხს, უქმნის რა სტრესს ოჯახებსა და მეურვეებს და იწვევს გაზრდილ სამოგადოებრივ დანახარჯებს. ბოლოდროინდელი ლიტერატურული მიმოხილვა, რომელიც დეტალურად აღწერს ადრეული დიაგნოსტიკის სარგებელსა და გამოწვევებს, გვამცნობს, რომ დემენციის სწრაფი შეფასება საშუალებას იძლევა, მოხდეს მეხსიერების სხვა პრობლემების აღმოჩენა და მკურნალობა (მაგ., დეპრესია და შფოთვა) და შეიძლება შეამციროს დაუცველობისა და შფოთვის შეგრძნებები მეხსიერების პრობლემების მქონე ადამიანებსა და მათ ოჯახებში. დროული დიაგნოსტიკის სხვა არგუმენტია, რომ ეს კოგნიტიური დარღვევების მქონე ადამიანს საშუალებას მისცემს, გადაწყვეტილება მიიღოს სამომავლო ცხოვრებისა და მოვლის ვარიანტების/მკურნალობის შესახებ, ასევე, ფინანსური და საკანონმდებლო საკითხების მოგვარების კუთხით. ამის მსგავსად, ოჯახს და მეურვეებს შეეძლება, დაგეგმონ სამომავლო ოჯახი და/ან საჯარო მოვლა და მხარდაჭერა. დიაგნოზის არქონას შეიძლება ჰქონდეს შედეგები დემენციის მქონე ადამიანისთვის, ვინაიდან მათ არ ექნებათ წვდომა დემენციის მოვლის სპეციალიზირებულ სერვისებზე (დემენციის გუნდები, დღის მოვლა, და მოხუცთა თავშესაფრები, რომლებიც დემენციაზე სპეციალიზირდებიან). კოგნიტიურმა დარღვევებმა, ასევე, შეიძლება გამოიწვიოს სხვა ქრონიკული დაავადებების უფრო ცუდი თვითმართვა, როგორებიცაა დიაბეტი, გულის უკმარისობა და ჰიპერტენზია. მიუხედავად დროული დიაგნოსტიკის და დემენციის სკრინინგ-პროგრამების ზოგადი დადებითი დამოკიდებულებების უპირატესობისა აშშ-სა და გაერთიანებულ სამეფოში, ამჟამად, დემენციის სკრინინგი მოუმწიფებელი ჩანს იმ ეტიოლოგიების გაურკვევლობის გამო, რომლებიც საფუძვლად უდევს დემენციის დიაგნოზებს, და შეზღუდული მკურნალობის ვარიანტების გამო, რომლებიც არსებობს ძირითადი დემენციის აშლილობებისთვის (მაგ., AD).

დემენციის დიაგნოსტიკისთვის, მნიშვნელოვანია პაციენტებთან და მათ მეურვეებთან კომუნიკაცია. ამასთან, ფიზიკური და ფსიქიატრიული შემოწმებები, ქცევაზე დაკვირვება, ყოველდღიური აქტივობების შეფასება, კოგნიტიური ტესტები, სისხლის ნიმუშები, და თავის ტვინის სკანირებები შეიძლება ჩატარდეს პაციენტის ზუსტი შეფასებისთვის. თუმცა, ჯანდაცვის პროფესიონალების ცოდნის დონე დემენციის და შეფასების სათანადო მეთოდების შესახებ მერყეობს ქვეყნის ფარგლებში და ქვეყნებს შორის, იწვევს რა დემენციის ზოგადად ცუდ დიაგნოსტიკას, განსაკუთრებით, ადრეულ სტადიებზე. მაღალშემოსავლიან ქვეყნებშიც კი, დემენციის მქონე პირების მხოლოდ 50%-ს აქვს ფორმალური დიაგნოზი. დაბალი და საშუალო შემოსავლების მქონე

ქვეყნებში, დემენციის მქონე პირების მხოლოდ 10%-ია დიაგნოსტირებული. ნორვეგიას, სხვა ევროპულ ქვეყნებთან შედარებით, იმიგრაციის შედარებით მცირეხიანი ისტორია აქვს. ბოლო რამდენიმე დეკადის განმავლობაში, ქვეყანაში მნიშვნელოვნად გაიზარდა იმიგრანტთა რაოდენობა, დაახლოებით 130,000 იმიგრანტი რეზიდენტიდან 1987 წელს, 916,000 იმიგრანტი რეზიდენტამდე 2018-ში. ეს ადამიანები ან იმიგრანტები არიან (746000) ან ნორვეგიაში დაიბადნენ, იმიგრანტი მშობლის მიერ (170000), ამით ქმნიან რა მთლიანი მოსახლეობის 17.3%-ს. ბოლო ხანებში, იმიგრანტთა ათი უდიდესი ჯგუფი ფორმირდება პოლონეთიდან, ლიეტუვადან, სომალიდან, შვედეთიდან, პაკისტანიდან, ერაყიდან, სირიიდან, გერმანიიდან, ერიტრეადან და ფილიპინებიდან. ყველა იმიგრანტის ერთ მესამედს ნორვეგიაში ხუთ წელზე ნაკლები დრო აქვს გატარებული, მაშინ, როცა 20% ქვეყანაში ბოლო 20 წელია ცხოვრობენ. ჯგუფები, რომლებიც 20 წელი და მეტია ნორვეგიაში ცხოვრობენ, ძირითადად, არიან პაკისტანიდან, ვიეტნამიდან, ირანიდან, ერაყიდან, ერიტრეადან და ეთიოპიიდან. 2006-2015 წლებში, სამუშაო ნორვეგიაში იმიგრაციის ყველაზე გავრცელებულ მიზეზს წარმოადგენდა. 2015 და 2016 წლებში, ლტოლვილთა შემოდინება გაიზარდა, შეადგინა რა იმიგრანტების 29% ნორვეგიაში. იმიგრანტები და ნორვეგიელები, რომლებიც იმიგრანტი მშობლებისგან დაიბადნენ, საშუალოდ, უფრო ახალგაზრდებიან არიან, ვიდრე ზოგადი პოპულაცია, და მხოლოდ 9%-ია 60 წელზე უფროსი ასაკის. თუმცა, მოსალოდნელია, რომ 2050 წლისთვის, 67 წელზე უფროსი ასაკის პირთა რაოდენობა, იმიგრაციული ფონით, ათჯერ გაიზრდება და 300,000 პირს შეადგენს. ეს ზრდა არ იქნება განპირობებული ახალი ადამიანების შემოდინებით, არამედ, ახალი შრომითი იმიგრანტების დაბერების გამო, რომლებიც ნორვეგიაში 1960-1970 წლებში ჩამოვიდნენ. ნორვეგიაში იმიგრანტთა ჯგუფებში ჯანმთელობისა და ჯანდაცვაზე წვდომის შესახებ ლიტერატურის მიმოხილვა ასახავს, რომ ნორვეგია საჭიროებს სერვისების გაუმჯობესებას, ჯანდაცვის პერსონალის ცოდნის ზრდით, განსხვავებული კულტურული და ენობრივი ფონის მქონე პაციენტების მართვასთან დაკავშირებით. მიმოხილვამ ასევე აჩვენა, რომ ჯანდაცვის გამოყენების შაბლონები განსხვავდება იმიგრანტთა ჯგუფებს და ადგილობრივი მოსახლეობის უმრავლესობაში, და რომ იმიგრანტთა ჯგუფები ჯანდაცვაზე წვდომის სხვა გამოწვევებს აწყდებიან. ეს აღმოჩენა, გარკვეულწილად, უკავშირდება ნორვეგიული ენის სუსტ ცოდნას, რაც იმიგრანტთა ჯგუფებს ხელს უშლის ჯანდაცვის პერსონალისგან მნიშვნელოვანი ინფორმაციის მიღებაში. იმიგრანტთა ჯგუფებს, ასევე, აკლიათ ცოდნა ხელმისაწვდომი დაწესებულებების შესახებ და შედეგად, არ აქვთ დამაკმაყოფილებელი წვდომა ჯანდაცვის სერვისებზე. პრობლემები, რომლებიც უკავშირდება დაბერებას და ხანდაზმულთა მოვლას, იმიგრანტული ფონის მქონე ადამიანებში, მცირე ყურადღება ექცევა ნორვეგიაში. საერთაშორისო კვლევამ აჩვენა ეთნიკური

განსხვავებები დემენციის მოვლის სერვისების გამოყენებაში, ასევე, დიაგნოსტიკური სერვისების დაბრკოლებები ეთნიკურ უმცირესობებში. კვლევებმა მოახდინეს დემენციის საინააღმდეგო პრეპარატების გამოწერისა და გამოყენების დაბალი სიხშირის და გრძელვადიანი მოვლის დაწესებულებაში მოხვედრის დაბალი ალბათობის დემონსტრირება. ამასთან, იმიგრანტთა ჯგუფების შედარებით მცირე რაოდენობის ხანდაზმული წევრები სკანდინავიურ ქვეყნებში ცხოვრობენ ისეთ დაწესებულებებში, როგორებიცაა მოხუცთა თავშესაფრები. ერთმა ნორვეგიულმა რეგისტრაციამ დაფუძნებულმა კვლევამ აღმოაჩინა, რომ ადამიანები ნორვეგიაში იმიგრანტთა ჯგუფებიდან, განსაკუთრებით კი ისინი, ვინც დაბალი და საშუალო შემოსავლის მქონე ქვეყნებიდან არიან, ვისაც დემენციის ან მესხიერების დარღვევის დიაგნოზი დაუდგინდა პირველადი ჯანდაცვის დაწესებულებაში, მნიშვნელოვნად ცოტანი არიან, ვიდრე ეთნიკური ნორვეგიელები.

როგორც სხვა ევროპულ ქვეყნებში, დემენციის მოვლის ნორვეგიული პოლიტიკა ფოკუსირდება დროული დიაგნოსტიკისა და დინამიკაში დაკვირვების მნიშვნელობაზე, როდესაც საეჭვოა კოგნიტური დარღვევები და დემენცია. ჯანდაცვისა და მოვლის სერვისების სამინისტროს დემენციის მეორე სამოქმედო გეგმაში, “დემენციის გეგმა 2020”, ხაზგასმულია იმიგრანტებთან დაკავშირებული გამოწვევები, სერვისებზე წვდომასთან და გამოყენებასთან მიმართებაში, ასევე, ჯანდაცვის პერსონალის ტრენინგი და ხელმძღვანელობა.

ამგვარად, მოცემული კვლევის მიზანს წარმოადგენს იმ გამოწვევების გამოკვლევა, რომლებიც უკავშირდება განსხვავებული ენობრივი და კულტურული ფონის მქონე ადამიანების იდენტიფიცირებას, შეფასებასა და დიაგნოსტიკას, ჯანდაცვის პროფესიონალების თვალთახედვიდან. ეს სტატია წარმოადგენს უფრო ფართო კვლევის ნაწილს ხანდაზმული იმიგრანტებისა და დემენციის შესახებ ნორვეგიაში, ზოგადი მიზნით, დაეხმაროს ნორვეგიის ჯანდაცვის დირექტორატს, ამ ჯგუფების მოვლის სტრატეგიების დიზაინის შემუშავებაში. ამ პროექტის სამიზნე ჯგუფებს წარმოადგენს 50 წლის და უფროსი ასაკის იმიგრანტები, ოჯახები, მეურვეები, ჯანდაცვის პროფესიონალები, და გადანაცვლების და პოლიტიკის მიმღები პირები. ძირითადი შედეგები წარმოდგენილია ნორვეგიულ ანგარიშში, და ოჯახის მოვლის შაბლონების შესახებ სტატია უკვე გამოქვეყნებულია სხვაგან. ამასთან, სხვა სტატიები მზადდება გამოსაქვეყნებლად.

კვლევის გარემოება და მეთოდები კვლევის კონტექსტი

ნორვეგიას გადასახადებით დაფინანსებულია საზოგადოებრივი ჯანდაცვის სისტემა და თანაბარი წვდომა აქვს ჯანდაცვაზე, რაც ყველა რეზიდენტისთვის ხელმისაწვდომ პრინციპს წარმოადგენს. ჯანდაცვის სერვისების მაქსიმალური ფასი 230 ევროა

წელიწადში (გარდა სტომატოლოგიისა). ნორვეგიაში რეგისტრირებულ ყველა ადამიანს (ყველა იმიგრანტის ჩათვლით, ვინც კანონიერი რეზიდენტია) მინიჭებული აქვს პერსონალური საიდენტიფიკაციო ნომერი და აქვს უფლება, აირჩიონ ზოგადი პრაქტიკის ექიმი (GP). ნორვეგიული ჯანდაცვის სისტემა ნახევრად დეცენტრალიზებულია, რაც გულისხმობს, რომ სახელმწიფო პასუხისმგებელია სპეციალისტის მიერ მოვლაზე (რასაც ადმინისტრირებას უკეთებს ოთხი რეგიონალური ჯანდაცვის ორგანო), და მუნიციპალიტეტები პასუხისმგებელი არიან პირველადი ჯანდაცვაზე. საჯარო წყაროები ჯანდაცვაზე დანახარჯების 85%-ს ფარავს, და კერძო ჯანდაცვის დაფინანსება მოდის სამეურნეო ჯიბიდან გადახდებზე. მუნიციპალიტეტები პასუხისმგებელი არიან პირველადი ჯანდაცვის და სოციალურ სერვისებზე, ახდენენ რა ხანდაზმული ადამიანების დახმარებას, რომლებიც იღებენ დღის მოვლას ან შინმოვლას, ან მათთვის, ვინც მოხუცთა თავშესაფრებში ცხოვრობენ. ზოგადი პრაქტიკის ექიმები წარმოადგენენ მეორეულ მოვლაზე პასუხისმგებელ პირებს (პოსპიტალური მოვლა უფასოა) და მათგან ელიან საუკეთესო პროფესიონალურ განსჯას, რათა მოახდინონ რესურსების ეფექტური და სამართლიანი განაწილება, რაც ნიშნავს, რომ მათ რესურსები უნდა გაანაწილონ რესურსები პაციენტებს შორის, რომლებსაც კონკურენტული საჭიროებები აქვთ. იმიგრანტებს, რომლებსაც არ აქვთ ნორვეგიული ენის სათანადო ცოდნა, უფლება აქვთ, მიიღონ მთარგმნელი სამედიცინო საჭიროებებისთვის (უფასოდ), ესაა უფლება, რომელიც ხაზგასმულია იმიგრანტების ჯანმრთელობის ეროვნულ სტრატეგიაში. ნორვეგიას ექიმების სიმჭიდრობის ევროპაში უმაღლესი მაჩვენებელი აქვს, თუმცა კვლავ იბრძვის გეოგრაფიული და სოციალური თანასწორობის უზრუნველყოფისთვის, რათა ჯანდაცვა თანაბრად ხელმისაწვდომი იყოს ყველასთვის. ნორვეგიის 5.2 მილიონი მცხოვრები დაახლოებით 400,000 კმ2-ზე არიან განაწილებულნი, რამაც შეიძლება გარკვეული გამოწვევები შექმნას. ნორვეგიის 422 მუნიციპალიტეტის დაახლოებით 80%-ს შექმნილი აქვს დემენციის გუნდები და/ან დემენციის კოორდინატორების მომსახურებები, შეფასებისა და დინამიკაში დაკვირვებისთვის, ხოლო სამიდან ერთს ორივე აქვს. პაციენტის GP ან ექიმი მოხუცთა თავშესაფარში პასუხისმგებელია შეფასებასა და დიაგნოსტიკაზე. თუმცა, კოგნიტური ტესტირება და შეფასება შეიძლება ჩატარდეს სახლში, დემენციის კოორდინატორის მიერ, შინმოვლის სერვისის ექთნებთან და GP-სთან მჭიდრო თანამშრომლობის გზით. ნორვეგიის დემენციის გეგმაში 2020, თანამშრომლობა სამედიცინო პრაქტიკოსსა და დემენციის გუნდებს/კოორდინატორებს და ჯანდაცვის სხვა პერსონალს შორის ძალიანაა რეკომენდებული. თუმცა, მოხუცთა თავშესაფრის მრავალ რეზიდენტს და სახლში მცხოვრებ ადამიანებს უვლინდებათ კოგნიტური დარღვევების ნიშნები, მაგრამ არ ფასდებიან დემენციაზე. ბოლოდროინდელმა კვლევამ აჩვენა, რომ მოხუცთა თავშესაფრის

რეზიდენტების დაახლოებით 50%, რომლებსაც დემენციის განსაზღვრული ნიშნები აქვთ, არ არიან დიაგნოსტირებულნი. დემენციის გეგმის 2015, ნორვეგიის დემენციის პირველი სამოქმედო გეგმის, ერთ-ერთ პრიორიტეტად მიჩნეულ იქნა დემენციის მქონე ადამიანების შეფასებისა და დიაგნოსტიკის შემუშავება და ტესტირების მოდელები. შეიქმნა, შეფასდა და გადაიხედა პროგრამა, რომელსაც „პირველად ჯანდაცვაში დემენციის შეფასების სახელმძღვანელო“ ეწოდა და რეკომენდაცია გაენიშა მის გამოყენებას.

დიზაინი

კვლევა, რომელიც ამოწმებს ხანდაზმულ იმიგრანტებში დემენციის შესახებ შეხედულებებსა და გამოცდილებებს ჯანდაცვის პროფესიონალებთან, პაციენტებთან და ნათესავებთან მიმართებაში, მწირია და კვლევის გუნდმა გადაწყვიტა, რომ ხარისხობრივი მეთოდები ყველაზე სათანადო მიდგომას წარმოადგენს იმ მიზნის მისაღწევად, რომელიც აღწერილია შესაბამისი. ვინაიდან გამოყენებულია ხარისხობრივი ინდივიდუალური და დიაღნოზური ინტერვიუები, ისევე, როგორც ფოკუს ჯგუფის დისკუსიები, ჩვენ გვსურდა შეგვეკრიბა მონაწილეების საკუთარი გამოცდილება და საკითხის აღქმა.

ტერმინოლოგიის გამოყენება

ამ ხელნაწერში, ჩვენ ვიყენებთ ტერმინს „ეთნიკური უმცირესობები“, როდესაც საუბარია კვლევებზე სკანდინავიის მიღმა. თუმცა, ხელნაწერის ნაწილებში, სადაც მივითითებთ ნორვეგიულ სტატისტიკაზე, ნორვეგიულ/სკანდინავიურ კვლევებსა და წინამდებარე პროექტში, ჩვენ ვიყენებთ ტერმინს „იმიგრანტი“, რომელსაც ნორვეგიის და დანიის სტატისტიკური სამსახურები იყენებენ (ამასთან, „საზღვარგარეთ დაბადებული“, რომელიც მეტადაა გავრცელებული შვედეთში). ნორვეგიაში, იმიგრანტები განიმარტებიან, როგორც „ორი უცხოელი მშობლისა და ოთხი უცხოელი ბებია-ბაბუის შთამომავალი, საზღვარგარეთ დაბადებული პირები“ (11) და ყველაზე ხშირად გამოყენებულ ტერმინს წარმოადგენს აკადემიური და საჯარო დისკურსის დროს. მნიშვნელოვანია, რომ ტერმინის „იმიგრანტი“ გამოყენება ასევე ასახავს იმას, რომ ჩვენ არ ვსაუბრობთ ადგილობრივ მოსახლეობაზე, საამისზე, ან ისეთ ეთნიკურ უმცირესობებზე, როგორებიცაა კვენის, ჯგუფზე, რომელმაც ნორვეგიაში მიგრირება დაიწყო 1500-იანი წლების დასაწყისში (ფინური წარმოშობის პირები).

მონაცემთა შეგროვება

ჩვენ ჩავატარეთ შვიდი ჩაღრმავებული ინტერვიუ (IDI), სამი დიაღნოზური ინტერვიუ (ორი ჯანდაცვის პროფესიონალებთან ერთდროულად), და სამი ფოკუს ჯგუფის დისკუსიები (FGD-ები) სხვადასხვა ჯანდაცვის პროფესიონალებთან, მონაწილეების სამუშაო ადგილებზე. როგორც IDI-ები, ისე FGD-ები 60-90 წთ-ის მანძილზე გრძელდებოდა. ჩაღრმავებული ინტერვიუები, 1 დიაღნოზური ინტერვიუს ჩათვლით 2 GP-სთან, რომლებიც ერთად მუშაობდნენ ოსლოს გარეთ არსებულ რაიონში, ჩატარდა ყველა GP-სთან, სპეციალიზირებული მოვლის ექიმებთან და ერთ-ერთ ყველაზე გამოცდილ დემენციის კოორდინატორებთან – მ.შ. მათთან, ვისაც შეეძლო დიაგნოსტიკური პროცედურების/შეფასების გარემოებების სიღრმისეული გათვლა. FGD-ები შედგებოდა 4-6 მონაწილისგან და ტარდებოდა ექთნებთან (დემენციის გუნდების წარმომადგენლების ჩათვლით), ექთნის დამხმარეებთან, და სხვა შესაბამის პერსონალთან, რომლებსაც როლი ჰქონდათ სადიაგნოსტიკო პროცესებში. FGD-ების ჩატარებით, ჩვენ შეგვეძლო გამოგვეკვლია სხვადასხვა შეხედულება და გამოცდილება, მ.შ. ექიმებთან თანამშრომლობასთან მიმართებაში (პირველად და სპეციალიზირებულ ჯანდაცვაში). მეთოდისა და რესპონდენტთა ტრიანგულაციის მეშვეობით, ჩვენ გავარკვეეთ იმავე ფენომენის დამატებითი ასპექტები, საკითხების ჩაღრმავებული ინდივიდუალური ინტერვიუების და ახალი ასოციაციებისა და პერსპექტივების შთაგონებით, ფოკუს ჯგუფების დისკუსიების მეშვეობით. ორი ნახევრადსტრუქტურული სახელმძღვანელო (იხ. დამატებითი დოკუმენტი 1, დამატებითი დოკუმენტი 2), ლიტერატურის მიმოხილვის საფუძველზე, რომლებიც შეიქმნა ჯანმრთელ ხანდაზმულ იმიგრანტებთან FGD-ების და ექსპერტებთან გამოცდილების მიმოცვლის საფუძველზე, რათა მომხდარიყო მოცემული კვლევის ამოცანების მიღწევა. თუმცა, სახელმძღვანელო მოქნილი იყო, ინტერვიუებსა და FGD-ებში ხდებოდა იმ თემებისა და პასუხების წინ წამოწევა, რომლებსაც მონაწილეები გვთავაზობდნენ, და სახელმძღვანელო იცვლებოდა შესაბამისად, რათა მორგებულიყო მონაწილეების პროფესიას ან პოზიციას. მონაწილეების პერსპექტივებისა და გამოცდილებების შესაგროვებლად, მათ კონკრეტულ სამუშაო ადგილებთან და პასუხისმგებლობებთან მიმართებაში და ამ შედეგების მნიშვნელობების ინტერპრეტაციისთვის.

რეკრუტირება და ინფორმირებული თანხმობა

მონაწილეები ინფორმირებულნი იყვნენ მოცემული კვლევის შესახებ, სატელეფონო ზარების ან ელფოსტის და კვლევის შესახებ წერილობითი ინფორმაციის მეშვეობით. ექთნების და ექთნის დამხმარეების შემთხვევაში, დეპარტამენტის ხელმძღვანელი იყო

ჩართული რეკრუტირების პროცესში, როდესაც ექიმებთან პირდაპირ დაკონტაქტება ხდებოდა. ამ კვლევაში მონაწილეობა კოორდინირდებოდა ტელეფონით ან ელ-ფოსტით. მონაწილეებისგან ხდებოდა წერილობითი ინფორმირებული თანხმობის მოპოვება.

კვლევის გუნდი

კვლევის გუნდი შედგებოდა სამი მკვლევარისგან, რომლებსაც განსხვავებული ფონი აქვთ. პირველი ავტორი (MS) რეგისტრირებული ექთანია და აქვს დოქტორის ხარისხი გლობალურ ჯანდაცვაში, სამედიცინო ანთროპოლოგიის მიმართულებით. კვლევის ჩატარებისას, იგი იყო წამყვანი მკვლევარი მიგრაციისა და უმცირესობების ჯანმრთელობის ნორვეგიული ცენტრისთვის (NAKMI). მეორე ავტორი (RS) რეგისტრირებული ექთანია, ფილოსოფიის მაგისტრის ხარისხით ჯანდაცვის ეკონომიკაში, პოლიტიკასა და მენეჯმენტში და დასაქმებულია, როგორც უფროსი მრჩეველი NAKMI-ში, საზოგადოებრივი ჯანდაცვის ნორვეგიულ ინსტიტუტში. ბოლო ავტორს (TRN) კლინიკურ ნეიროფსიქოლოგიაში აქვს გამოცდილება და ამჟამად კვლევითი თანამდებობა უკავია დემენციის კვლევის დანიის ცენტრში, რიგშოსპიტალეტში, კოპენჰაგენის უნივერსიტეტში და მისი შრომა უკავშირდება დემენციის ბიო-ფსიქო-სოციალურ გაგებას.

დასკვნა

როგორც ჩვენი კვლევის შედეგები და 2016 წლის ალცჰეიმერის მსოფლიო ანგარიში გვამცნობენ, დემენციის დროული დიაგნოსტიკა და ინტერვენცია ეფუძნება პაციენტებს, ოჯახის წევრებსა და ჯანდაცვის პროფესიონალებს, პირველადი ჯანდაცვის სერვისებსა და სპეციალისტთა სერვისებს, და თარჯიმნებსა და პაციენტების შემფასებლებს შორის თანამშრომლობას. დემენციის დიაგნოსტიკის განხილვა, როგორც პროცესი, რომელიც რამდენიმე პარტიორს, უწყვეტ კომუნიკაციასა და კოორდინირებულ დინამიკაში დაკვირვებას მოითხოვს, საჭიროებს მრავალი პოტენციური უპირატესობის აღიარებას, როგორიცაა შედეგიანი სტრატეგიები მათთვის, ვინც ავადია, მათი ოჯახებისა და სერვისების მიმწოდებლებისთვის. მიუხედავად იმისა, რომ დემენციის სკრინინგის პროგრამები ამ მომენტისთვის არაა გარანტირებული, პირველადი ჯანდაცვის პროფესიონალებს, ზოგადი პრაქტიკის ექიმების ჩათვლით, შეიძლება დასჭირდეთ დარწმუნება, დემენციის დროული დიაგნოსტიკის მნიშვნელობის შესახებ, თუკი კლინიკურ პრაქტიკაში ცვლილებებს აქვთ ადგილი. აღმოჩენა და შემდგომი მკურნალობა და მოვლა შეიძლება გაუმჯობესდეს, თუკი პირველადი ჯანდაცვის პროფესიონალები განივითარებენ მეტ კულტურათაშორის კომპეტენციას, კულტურის მიმართ მგრძნობიარე ინსტრუმენტებს გამოყენების გამოცდილების ჩათვლით, და

როგორც წესი, მეტად უნდა იყვნენ ჩართულნი დემენციის მქონე ადამიანების დიაგნოსტიკაში, მკურნალობასა და მოვლაში. მიუხედავად იმისა, რომ ამ კვლევაში კონკრეტულად არაა გამოკვლეული, იდენტიფიცირებული გამოწვევები სავარაუდოდ გავლენას იქონიებს დემენციის მოვლის გზის ყველა ნაბიჯზე, რაც მოიცავს, მაგრამ არ იზღუდება რისკის შემცირების შესახებ რჩევების მიცემით, დიაგნოსტიკის შემდგომ ინტერვენციებში მონაწილეობით, პალიატიური მოვლით და გამოწვევი ქცევის ინტერვენციებით.

ტრენინგი კომუნიკაციის უნარებში და კულტურათაშორის შეფასების ინსტრუმენტების, როგორიცაა RUDAS, გამოყენება შეიძლება დაგვეხმაროს კომპეტენციისა და თვითდაჯერების გაუმჯობესებაში, სხვადასხვა კულტურული და ენობრივი წარმომავლობის მქონე ადამიანების შეფასებისა და მოვლისას. ამასთან, პროფესიონალები დემენციის გუნდებში და ექთნები შინმოვლის სერვისებში უნდა თანამშრომლობდნენ ზოგადი პრაქტიკის ექიმებთან, რათა ყურადღებით მოახდინონ პაციენტის მონიტორინგი და დააკვირდნენ სიმპტომების და ქცევების „კომპლექსურობას“ დროთა განმავლობაში - პიროვნების დაკვირვებული მეტალური შესაძლებლობების კონტექსტის ფარგლებში - და შეინარჩუნონ აქტიური დიალოგი პიროვნებასთან და/ან ოჯახთან. მეტიც, ყველა პიროვნებაზე ორიენტირებულ მოვლაში, ჯანდაცვის პროფესიონალები ფრთხილად უნდა მოეკიდონ ჯგუფების სტერეოტიპირებასა და გენერალიზირებას, მათი ეთნიკური კუთვნილების გამო, რამაც შეიძლება შეცდომით განაპირობონ შეხედულება, რომ ზოგიერთ ეთნიკურ უმცირესობას დიდი ოჯახები ჰყავთ, რომლებიც მათზე ზრუნავენ. ამასთან, იმიგრანტებს ნორვეგიაში საკმაოდ ჰეტეროგენული ჯგუფი აქვთ და ასაკოვანი ევროპელი შრომითი იმიგრანტების საჭიროებები არაა აუცილებელი იყოს იმის მსგავსი, როგორებიც აქვთ შრომითი იმიგრანტებს ან ლტოლვილებს სხვა კონტინენტებიდან. და ბოლოს, პროპაგანდის აქტივობებმა, რომლებიც მიმართულია იმიგრანტთა ორგანიზაციებისა და უფრო აქტიურმა ჯანდაცვის პროფესიონალებმა შეიძლება მოახდინონ დემენციის, როგორც დაავადების და არა დაბერების ნორმალური ნაწილის ან სტიგმატიზირებულ მოდელებთან დაკავშირებული მოდელების, შესახებ ცნობიერების დონისა და ცოდნის მეტი გაძლიერება. ამგვარმა მიდგომამ შეიძლება გამოიწვიოს მეტი გახსნილობა და მოახდინონ ინდივიდების და ოჯახების მეტი მოტივირება, რათა მოიძიონ დახმარება, როდესაც მათ ეს სჭირდებათ.

გამოყენებული ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში

Sagbakken et al. BMC Health Services Research (2018)
doi.org/10.1186/s12913-018-3720-7