

სასუნთქი სისტემა: მექანიზმები, მიკრობიოტა და გარემო ფაქტორები

3. პრობიოტიკები და ცხელების ხანგრძლივობა ზედა სასუნთქი გზების ინფექციების მქონე ბავშვებში - რანდომიზებული კლინიკური კვლევა
სილვია ბეტოკი, PhD; ანა კომოტი, PhD; მარინა ელი; PhD
9. ლაქტობაცილებით ფერმენტირებული *Centella asiatica*-ს ექსტრაქტი თრგუნავს სასუნთქი გზების ანთებას სიგარეტის კვამლის ექსტრაქტით/ლიპოპოლისაქარიდით (LPS) ინდუცირებულ თაგვებში
იუნ-იანგ სუნი; ეუნჯუნ სონი; დონ-სონ კიმი;
19. ფილტვის მიკრობიოტა - ჯანმრთელი ფილტვებიდან ფილტვის ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების განვითარებამდე
მარია მ. სტანკოვიჩი
26. ატმოსფერული ჰაერის დაბინძურების ხანგრძლივი ზემოქმედება და ფილტვების ფუნქცია მოზრდილებში - სისტემატური მიმოხილვა და მეტაანალიზი
ალბინა გროსი, რეიჩელ თემი
33. აუტოიმუნური ნიშნების მქონე პიპერსენსიტიური პნევმონიტის სირთულეების გამოვლენა - რეტროსპექტული ანალიზი
ჯოანა ლორენსო, სოფია კასტრო

პოსტვირუსული რესპირატორული სინდრომები. კლინიკური და პათოფიზიოლოგიური ასპექტები

39. ERS კონგრესი 2024 გულმკერდის ონკოლოგიის ასამბლეის მნიშვნელოვანი მომენტები
მარია ჯოანა პერეირა კატატარა; დიმიტრიოს ე. მაგოლიოტისი;

დიაგნოსტიკა, ინოვაციები და თერაპიული მიდგომები სასუნთქ სისტემაში

43. ადამიანის პროქსიმალური სასუნთქი გზების ქსოვილის Ex Vivo კულტურის მოდელის შექმნა
ნეპა ატლე, ჟაინ ლინგი
50. ხელოვნური ინტელექტი აუმჯობესებს ბრონქოსკოპიის ეფექტურობას - რანდომიზებული ჯვარედინი კვლევა
კრისტოფერ მაზანტი ქოლდი, კალადერჰან აგბონტაენი

ბიორეგულაციური თერაპია თანამედროვე მედიცინაში

55. ბიორეგულაციური პრეპარატ Traumeel s-ის ეფექტურობის კლინიკურ-პათოგენეტიკური დასაბუთება მწვავე რესპირატორული ინფექციების გართულებების მკურნალობასა და პროფილაქტიკაში
ლ.ს ბაბინეცი, მ.ა გულიი, ნ.პ ლერმანი

დამფუძნებელი ბესიკ შამუგია

პასუხისმგებელი
რედაქტორი
ალექსანდრე ჩიქოვანი

დიზაინერი
ბექა არაბული

მთარგმნელი
დავითი ნინუა

სტამბა
„რეზონი“

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

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)

ლობუანიძე გია
(თბილისი, საქართველო)

ლომინაძე ზაზა
(ქუთაისი, საქართველო)

ლომძე ლიკა
(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 სათუნა
(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)

პრობიოტიკები და ცხელების ხანგრძლივობა ზედა სასუნთქი გზების ინფექციების მქონე ბავშვებში – რანდომიზებული კლინიკური კვლევა

სილვია ბეტოკი, PhD;

ანა კომოტი, PhD;

მარინა ელი; PhD

Valentina De Cosmi, PhD; Cristiana Berti, PhD; Ilaria Alberti, MSc

აბსტრაქტი

მნიშვნელობა: ზედა სასუნთქი გზების ინფექციები (URTI) ბავშვებში ფართოდ არის გავრცელებული და ხშირად ხდება ექიმთან მიმართვის მიზეზი, განსაკუთრებით ცხელების დროს. პრობიოტიკები შესაძლოა წარმოადგენდეს URTI-ს პერსპექტიულ დამატებით სამკურნალო საშუალებას, თუმცა ბავშვებში მისი გამოყენებისა და ეფექტურობის მტკიცებულებები შეზღუდული რაოდენობით გხვდება.

მიზანი: შეფასდეს პრობიოტიკების ნარევის - Bifidobacterium breve M-16V, Bifidobacterium lactis HN019 და Lactobacillus rhamnosus HN001 - ეფექტურობა ზედა სასუნთქი გზების ინფექციებით (URTI) დაავადებულ ბავშვებში ცხელების ხანგრძლივობის შემცირების თვალსაზრისით.

დიზაინი, სეთიზი და მონაწილეები: კლინიკური კვლევა ჩატარდა იტალიაში 2021 წლის 19 ნოემბრიდან 2023 წლის 20 ივნისამდე. მონაწილეობდნენ 28 დღიდან 4 წლამდე ბავშვები, რომლებსაც ჰქონდათ $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ ცხელება და URTI. გამორიცხული იყვნენ პირები, რომლებიც იღებდნენ პრობიოტიკებს, ჰქონდათ ქრონიკული აუტოიმუნური დაავადებები, იმუნოსუპრესიული თერაპია ან ესაჭიროებოდათ ჰოსპიტალიზაცია. რანდომიზაციის შემდეგ პაციენტები დაიყვნენ ინტერვენციულ (პრობიოტიკები) და საკონტროლო (პლაცებო) ჯგუფებად. კვლევა იყო ორმაგად ბრმა ფორმატის. ანალიზი შესრულდა „intention-to-treat“ პრინციპით. პრობიოტიკების ჯგუფს 14 დღის განმავლობაში ყოველდღიურად აძლევდნენ ერთჯერად დოზას - 0.5 მლ პრობიოტიკულ ნარევს, რომელიც შეიცავდა Bifidobacterium breve M-16V, Bifidobacterium lactis HN019 და Lactobacillus rhamnosus HN001 შტამებს. პლაცებოს ჯგუფს კი 0.5 მლ პლაცებოს ერთჯერად დოზას 14 დღის განმავლობაში ყოველდღიურად.

ძირითადი შედეგები/საზომები: ძირითადი საზომი იყო ცხელების ხანგრძლივობა (პირველი და ბოლო ცხელების დღის შუალედი).

შედეგები: კვლევაში მონაწილეობდა 128 ბავშვი (54% ბიჭი; საშუალო ასაკი 2.5 წელი). 65 მოხვდა პლაცებოს, 63 – პრობიოტიკების ჯგუფში. პრობიოტიკებმა მნიშვნელოვნად შეამცირა ცხელების ხანგრძლივობა პლაცებოსთან შედარებით (მედიანა 3 დღე vs 5 დღე; HR=0.64; 95% CI 0.51–0.80). არასასურველი მოვლენები იშვიათი და მსგავსი იყო ჯგუფებს შორის (ყაბზობა 16% vs 12%; მუცლის ტკივილი 8% vs 4%).

დასკვნა: პრობიოტიკებმა ნარევმა URTI მქონე ბავშვებში ცხელება საშუალოდ 2 დღით შეამცირა, მნიშვნელოვანი პრობლემის გარეშე. კვლევაში გამოყენებული პრობიოტიკების ნარევი შესაძლოა წარმოადგენდეს ეფექტურ დამატებით საშუალებას ცხელების ხანგრძლივობის შესამცირებლად ზედა სასუნთქი გზების ინფექციებით (URTI) დაავადებულ ბავშვებში.

შესავალი

ზედა სასუნთქი გზების ინფექციები (URTI) განსაკუთრებით ხშირია ბავშვებში და წარმოადგენს სასუნთქი სისტემის ინფექციების საერთო რაოდენობის დაახლოებით 90%-ს მთელ მსოფლიოში^{1,2}. ჩვეულებრივ, ბავშვი წელიწადში 5-8-ჯერ ავადდება URTI-ით, განსაკუთრებით ცხოვრების პირველი 5 წლის განმავლობაში.³ ეს ჩივილები ოჯახის ექიმთან მიმართვის ერთ-ერთ ყველაზე გავრცელებულ მიზეზს წარმოადგენს,⁴ ხოლო ჰოსპიტალიზაციის მაჩვენებელი 1%-ს აღემატება.⁵ URTI სხვადასხვა ინფექციური აგენტით არის გამოწვეული, ძირითადად

— რესპირატორული ვირუსებით.⁶ სიმპტომები, როგორც წესი, მაქსიმუმს აღწევს 3–5 დღეში, ქრება დაახლოებით 14 დღის განმავლობაში და მოიცავს ზედა სასუნთქი გზების დახშობასა და გამონადენს, ყელის ტკივილს, თვალის სინითლეს ან თვალეზიდანს გამონადენს, ხველას, ხმის ჩახლეჩას, გაღიზიანებას, მადის დაქვეითებას, ძილის დარღვევასა და ცხელებას.⁷ განსაკუთრებით ხშირი სიმპტომია ცხელება, რომელსაც მნიშვნელოვნად დიდი გავლენა აქვს ბავშვის ზოგად ჯანმრთელობაზე, ფიზიკურ აქტივობასა და სასწავლო პროცესზე.

ამასთან, ის იწვევს შიშისა და შფოთვის გაჩენას როგორც ექიმებში, ისე მშობლებში და სხირად დაკავშირებულია ანტიბიოტიკების გადაჭარბებულ და ზოგჯერ არასწორ გამოყენებასთან.^{6,*} ამჟამად, URTI-ის მკურნალობისთვის არ არსებობს მტკიცებულებაზე დაფუძნებული სტანდარტული მეთოდი. ანტიბიოტიკული საშუალებები მხოლოდ დროებით ამცირებენ სხეულის ტემპერატურას, მაგრამ ვერ მოქმედებენ ცხელების საერთო ხანგრძლივობაზე.⁹ ანტიბიოტიკები კი ეფექტურია მხოლოდ URTI-ის მცირე ნაწილის წინააღმდეგ.¹⁰

ბოლო ათწლეულებში პრობიოტიკების გამოყენება ჩამოყალიბდა, როგორც ინფექციური დაავადებების მართვის ახალი პერსპექტიული მიდგომა. მათი ყველაზე ფართოდ გავრცელებული დანიშნულება უკავშირდება კუჭ-ნაწლავის სისტემის დაავადებათა სიმპტომების შემცირებას.¹¹ თუმცა, ნაწლავის მიკრობიოტის, ანთებითი პროცესებისა და იმუნური პასუხის ურთიერთქმედება მიუთითებს იმაზე, რომ პრობიოტიკებს შესაძლოა ჰქონდეთ მნიშვნელოვანი როლი იმ ინფექციური დაავადებების მართვაში, რომლებიც საჭმლის მომნელებელი ტრაქტით არ შემოიფარგლებიან.^{12,13}

სასუნთქი გზების ინფექციების მქონე ბავშვების მართვაში პრობიოტიკების როლის შესახებ მცირე მონაცემებია ხელმისაწვდომი. შესაბამისად, ამ კვლევის მთავარი მიზანი იყო შეფასება, თუ რამდენად ეფექტურია პრობიოტიკების ნარევი, რომელიც შეიცავს *Bifidobacterium breve* M-16V, *Bifidobacterium lactis* HN019 და *Lactobacillus rhamnosus* HN001 შტამებს, ცხელების ხანგრძლივობის შემცირებაში, URTI-ით დაავადებულ ბავშვებში.

2. მეთოდები

2.1 საცდელი დიზაინი

ეს მკვლევართა ინიციატივით განხორციელებული, სამმაგად ბრმა, პლაცებო-კონტროლირებადი რანდომიზებული კლინიკური კვლევა ჩატარდა 2021 წლის 19 ნოემბრიდან 2023 წლის 20 ივნისამდე იტალიაში, მილანის Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico-ის ბავშვთა გადაუდებელი დახმარების დეპარტამენტში. კვლევის პროტოკოლი დამტკიცდა მილანის II ზონის ინსტიტუციური ეთიკის კომიტეტის მიერ. კვლევა განხორციელდა პელსინკის დეკლარაციის მოთხოვნებთან შესაბამისად.¹⁴ მშობლების ან ბავშვის კანონიერი მფუძვეთველსგან მიღებული იყო წერილობითი ინფორმირებული თანხმობა. კვლევა შესრულდა CONSORT ანგარიშგების სტანდარტების შესაბამისად.

2.2 მონაწილეები

კვლევაში მონაწილეობის უფლება ჰქონდათ 28 დღიდან 4 წლამდე ასაკის ბავშვებს, რომლებსაც აღენიშნებოდათ ცხელება (ტემპერატურა 38.5°C) და რომლებსაც დაესვათ URTI-ის დიაგნოზი პედიატრის მიერ, გადაუდებელი დახმარების დეპარტამენტში.

გამორიცხული იყვნენ პაციენტები, რომლებსაც აღენიშნებოდათ დიარეა, წინა 2 კვირის განმავლობაში პრობიოტიკების მიღება, ქრონიკული აუტოიმუნური დაავადებები, იმუნოსუპრესიული პრეპარატებით მიმდინარე მკურნალობა და ჰოსპიტალიზაციის აუცილებლობა.

გადაუდებელი დახმარების განყოფილებიდან გაწერისთანავე, მომვლელებს ერთ-ერთმა მკვლევარმა მიმართა და კვლევაში მონაწილეობის მიღება შესთავაზა. შემდეგ შეგროვდა პაციენტის ასაკის, სქესის, რასისა და ეთნიკური კუთვნილების, ასევე დაბადების წონის შესახებ თვითმოსწენებული მონაცემები. სხეულის სიმაღლე (ჰარპენდენის სტადიომეტრი) და წონა (Tanita TL-150 MA; Sensor Medics) გაზომა კვალიფიციურმა მკვლევარმა. შეგროვდა მონაცემები რასისა და ეთნიკური კუთვნილების შესახებ, რადგან მტკიცებულებები მიუთითებენ, რომ ადამიანის მიკრობიოტაში შეიძლება განსხვავებოდეს ამ დემოგრაფიული ფაქტორების მიხედვით. ამ ცვლადების ჩართვა აძლიერებს დასკვნების განზოგადების საშუალებას.

2.3 რანდომიზაცია

საწყისი მონაცემების შეგროვების შემდეგ, მონაწილეები შემთხვევითი წესით, კომპიუტერული გენერატორის გამოყენებით, გადანაწილდნენ ორ ჯგუფში: ინტერვენციის ჯგუფი - ყოველდღიურად იღებდნენ პრობიოტიკური ნარევის 0.5 მლ ან 1.5 გ ერთჯერად დოზას, რომელიც შეიცავდა *Bifidobacterium breve* M-16V, *Bifidobacterium lactis* HN019 და *Lactobacillus rhamnosus* HN001 შტამებს, 14 დღის განმავლობაში; კონტროლის ჯგუფი - ყოველდღიურად იღებდნენ პლაცებოს 0.5 მლ ან 1.5 გ ერთჯერად დოზას, 14 დღის განმავლობაში. კვლევის მიმდინარეობის განმავლობაში არცერთმა მკვლევარმა, მონაწილემ, მზრუნველმა თუ მონაცემების ანალიტიკოსმა არ იცოდა ჯგუფების მონაწილეების გადანაწილების შესახებ.

პრობიოტიკური სტიკები შეიცავდა მალტოდექსტრინს, *Bifidobacterium breve* M-16V LMG 23729 (1×10^9 CFU), *Bifidobacterium lactis* HN019 ATCC SD5674 (1×10^9 CFU) და *Lactobacillus rhamnosus* HN001 ATCC SD5675 (1×10^9 CFU). პრობიოტიკური ზეთოვანი წვეთები შეიცავდა საშუალო ჯაჭვიან ტრიგლიცერიდებს, *Bifidobacterium breve* M-16V LMG 23729 (1×10^9 CFU), *Bifidobacterium lactis* HN019 ATCC SD5674 (1×10^9 CFU), *Lactobacillus rhamnosus* HN001 ATCC SD5675 (1×10^9 CFU), ბოსტნეულის ცხიმებს (Karité butter) და ემულგატორებს (ცხიმოვანი მჟავების მონოგლიცერიდები და დიგლიცერიდები [E471]). პლაცებო სტიკები შეიცავდნენ მხოლოდ მალტოდექსტრინს, ხოლო პლაცებო ზეთოვანი წვეთები შეიცავდნენ საშუალო ჯაჭვიან ტრიგლიცერიდების, ბოსტნეულის ზეთს, ემულგატორს E471 (საკვების ცხიმოვანი მჟავების მონოგლიცერიდები და დიგლიცერიდები; ბოსტნეულის წარმოშობის) და მალტოდექსტრინთან ანალოგიურ ნივთიერებას.

ორივე პრობიოტიკური ფორმულაცია კომერციულად ხელმისაწვდომია იტალიაში და მომხმარებელს შეუძლია შეიძინოს საშუალებები რეცეპტის გარეშე პრობიოტიკური და პლაცებო ფორმულაციები დამზადდა ევროკავშირის სტანდარტების მიხედვით (კონტროლის რეგულაციები [EU] No. 609/2013 და No. 1333/2008). პრობიოტიკური და პლაცებო ფორმულაციები ფორმის, ფერისა და გემოს მიხედვით ერთმანეთისგან არ განსხვავდებოდნენ. მშობლებს ან მზრუნველებს გადაეცათ ინსტრუქცია, წახალისების მიზნით, აერჩიათ სტიკები ან წვეთები ბავშვის ასაკისა და სურვილების შესაბამისად.

2.4 პროცედურები

მშობლებსა ან მზრუნველებს გადაეცათ დეტალური ინსტრუქცია, შეემოწმებინათ სხეულის ტემპერატურა დღეში მინიმუმ 3-ჯერ (ერთი დილას, ერთი შუადღეს და ერთი საღამოს ან ღამეს) ცხელების გაქრობამდე. ცხელების გადასვლა განსაზღვრული იყო როგორც ტემპერატურა $<38.5^{\circ}\text{C}$ მინიმუმ 24 საათის განმავლობაში, ანტიპირეტიკების გამოყენების გარეშე. მდგომარეობის შემდგომი შეფასება მოიცავდა ტელეფონის ზარს ერთ-ერთი მკვლევარის (S.B.) მიერ, დაახლოებით 7 დღის შემდეგ, რათა დაემოწმებინა ან გამოეკითხა დანამატის გამოყენების დაცვა, ცხელების ხანგრძლივობა, ანტიბიოტიკების გამოწერა გამოჯანმრთელების შემდგომ ვიზიტებში და არასასურველი ეფექტები. მუდმივი ცხელების შემთხვევებში, რეკავდნენ ყოველ 7 დღეში.

2.5 შედეგები

პირველადი შედეგი იყო ცხელების ხანგრძლივობა, რომელიც განისაზღვრა, როგორც დღეების რაოდენობა ცხელების პირველ და ბოლო დღეებს

შორის, მშობლების ან მზრუნველების მიერ მოწოდებული ინფორმაციის საფუძველზე. გარდა ამისა, ჩვენ გავაანალიზეთ ცხელების ხანგრძლივობა ჩართვის დღიდან, რომელიც გამოითვალა, როგორც დღეების რაოდენობა ჩართვის დღიდან ცხელების ბოლო მოხსენებულ დღემდე.

მეორეული შედეგი იყო ანტიბიოტიკების დანიშვნის შემდეგ პაციენტებში დიარეის განვითარების სიხშირე და პაციენტების რაოდენობა, რომლებსაც ანტიბიოტიკები დაენიშნათ გადაუდებელი დახმარების განყოფილებიდან განწერის შემდეგ. დიარეა განისაზღვრა როგორც 24-საათიან პერიოდში 3 ან მეტჯერ თხელი ან ლორწოვანი განავლის გამოყოფა.

უსაფრთხოება და ტოლერანტობა შეფასდა დაფიქსირებული არასასურველი მოვლენების საფუძველზე. ყაბზობა განისაზღვრა როგორც კვირაში 2 ან ნაკლები დეფეკაციის აქტი, ტკივილი ან სირთულე დეფეკაციის დროს, ან დიდი დიამეტრის განავლის არსებობა. ასევე აღირიცხებოდა მუცლის ტკივილი, რომელსაც პაციენტები აღნიშნავდნენ მზრუნველებთან.

2.6 სტატისტიკური ანალიზი

ცხელების საშუალო (სტანდარტული გადახრა [SD]) ხანგრძლივობა ზედა სასუნთქი გზების ინფექციებით (URTIs) დაავადებულ ბავშვებში გადაუდებელი დახმარების პირობებში შეადგენდა 4 (2.6) დღეს. 15 36%-ზე მეტით შემცირება (ანუ სულ მცირე >1.5 SD 95% დაკვირვებებიდან) ჩაითვალა კლინიკურად მნიშვნელოვნად. ამ შემცირების გამოსავლენად ტიპი I-ის შეცდომის ალბათობით 0.05 და ტიპი II-ის შეცდომის ალბათობით 0.20, საჭირო ნიმუშის

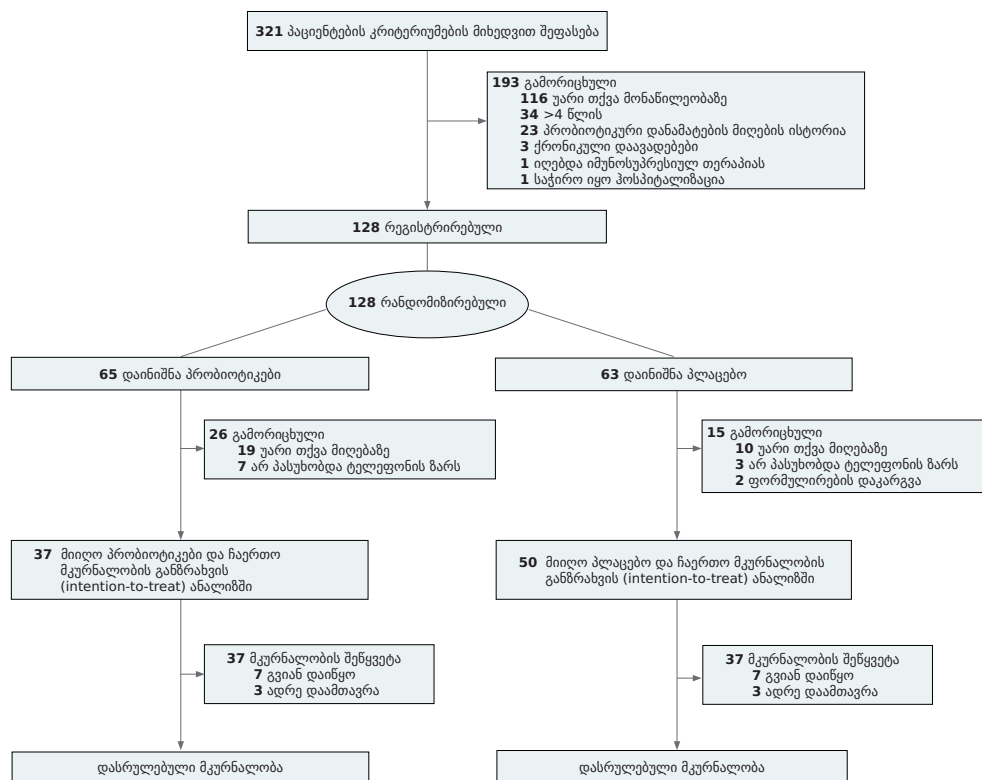
ცხრილი 1. რეგისტრირებული პოპულაციის საბაზისო მახასიათებლები

ჯგუფი, No. (%)		
მახასიათებლები	პლაცებო(n=65)	პრობიოტიკი(n=63)
ასაკი	2.5 (1.3)	2.6 (1.3)
სქესი		
მამაკაცი	36 (55)	33 (52)
ქალი	29 (45)	30 (48)
რასა და ეთნიკურობა		
აზიელი	1 (2)	4 (6)
ევრაზიელი	1 (2)	1 (2)
ესპანელი	7 (11)	6 (10)
ჩრდილოეთ აფრიკელი	4 (6)	4 (6)
თეთრი		
კვებითი სტატუსი		
ნორმალური წონა	60 (92)	58 (92)
წონის ნაკლებობა	3 (5)	1 (2)
ჭარბი წონა	2 (3)	4 (6)
სიცხე რეგისტრაციამდე	2 (1-3)	2 (1-3)
ანტიბიოტიკი რეგისტრაციისას	16 (25)	17 (27)

ა) ასაკის მიხედვით წონის, სიგრძის მიხედვით წონისა და სხეულის მასის ინდექსის (გამოითვლება კილოგრამებში წონის გაყოფით სიმაღლეზე მეტრებში კვადრატზე) z ქულებისა და პერცენტილების გამოსათვლელად გამოყენებული იქნა ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის (WHO) დიაგრამები. ბავშვის კვებითი სტატუსის კლასიფიკაციისთვის გამოყენებული იქნა ჯანმო-ს კრიტერიუმები.

ბ) რასა და ეთნიკური კუთვნილება თავად მშობლების ან მზრუნველების მიერ იყო იდენტიფიცირებული.

სურათი 1. მონაწილის ნაკადის დიაგრამა



ზომა დადგინდა, როგორც 48 მონაწილე თითოეულ ჯგუფში. მოსალოდნელი დაახლოებით 33%-იანი ამოვარდნის გამოსასწორებლად, სულ იქნა აყვანილი 128 პაციენტი.

უწყვეტი ცვლადები შეჯამდა საშუალო მნიშვნელობებით (სტანდარტული გადახრა [SD]) ან მედიანით (ინტერვარტილური დიაპაზონი [IQR]), ხოლო კატეგორიული ცვლადები წარმოდგენილი იყო სიხშირეებისა და პროცენტების სახით. უწყვეტი ცვლადების ნორმალურობა შეფასდა Shapiro-Wilk-ის ტესტის გამოყენებით. ჯგუფებს შორის განსხვავება განისაზღვრა ორმხრივი t ტესტით - ნორმალურად განაწილებული ცვლადებისთვის; Wilcoxon-ის რანგების ჯამის ტესტით - არანორმალურად განაწილებული ცვლადებისთვის; და χ^2 ან Fisher-ის ზუსტი ტესტით - კატეგორიული ცვლადებისთვის. ერთმანეთს შეადარეს სანყისი მახასიათებლები იმ მონაწილეთა ჯგუფებში, რომლებმაც კვლევა შეწყვიტეს (dropout group) და იმ ჯგუფში, სადაც მკურნალობის მითითებები სრულად ან ნაწილობრივ დაიცვეს (treatment-adherent group).

პირველადი ანალიზი მოიცავდა intention-to-treat მიდგომის, რაც ეხებოდა როგორც იმ მონაწილეებს, რომლებმაც სრულად დაიცვეს ინტერვენციის პროტოკოლი, ასევე მათ, რომლებმაც ნაწილობრივ შეასრულეს ის (ანუ მიიღეს დანამატი 14 დღეზე ნაკლები ხნით და/ან დაიწყეს მიღება ჩარიცხვიდან 24 საათზე გვიან). შესაძლო განსხვავებების შესაფასებლად დამატებით ჩატარდა per-protocol ანალიზი, რომელშიც შევიდნენ მხოლოდ

ის მონაწილეები, რომლებმაც მკურნალობის პროტოკოლი სრულად დაიცვეს.

ცხელების ხანგრძლივობის მედიანური განსხვავება პლაცებოსა და პრობიოტიკის ჯგუფებს შორის შეფასდა Wilcoxon-ის ტესტის გამოყენებით. დანამატის ტიპსა (დამოუკიდებელი ცვლადი) და ცხელების ხანგრძლივობას (დამოკიდებული რაოდენობრივი ცვლადი) შორის ასოციაციის შესასწავლად გამოყენებულ იქნა პუასონის რეგრესიის მოდელი, რომელშიც გათვალისწინებული იყო ასაკი, სქესი და ანტიბიოტიკების მიღება, როგორც პოტენციური დამაბრკოლებელი ფაქტორები (confounders). ამ მოდელიდან გამოითვალა სიხშირეთა თანაფარდობა (Rate Ratio, RR) და შესაბამისი 95%-იანი ნდობის ინტერვალი (CI); RR ასახავდა დანამატის ტიპსა და ცხელების ხანგრძლივობას შორის ასოციაციის ხარისხს. პუასონის მოდელის წინაპირობების შესაფასებლად ჩვენ შევამოწმეთ საშუალო მნიშვნელობისა და დისპერსიის შედარებადობა.

გვერდითი მოვლენები ორივე ჯგუფში შეადარეს ერთმანეთს თითოეული ჯგუფისთვის გამოითვალა სიხშირეები და პროცენტული მაჩვენებლები. ვინაიდან მონაცემები არ დაკარგულა, მონაცემების შევსების (imputation) მეთოდები არ გამოყენებულა.

ორმხრივი $P < .05$ სტატისტიკურად მნიშვნელოვნად ჩაითვა. ანალიზები ჩატარდა 2023 წლის სექტემბრიდან 2024 წლის თებერვლამდე R-ის, ვერსიის 4.3.0 (R Project for Statistical Computing) გამოყენებით.

3. შედეგები

128 ჩარიცხული პაციენტის მახასიათებლები შეჯამებულია ცხრილში 1. მონაწილეებს შორის იყო 69 მამაკაცი (54%) და 59 ქალი (46%), საშუალო ასაკით (სტანდარტული გადახრა [SD]) 2.5 (1.3) წელი. რასისა და ეთნიკური წარმოშობის მიხედვით, ჯგუფი მოიცავდა 5 აზიური (4%), 2 ევრაზიური (1%), 13 ესპანური წარმოშობის (10%), 8 ჩრდილოეთ აფრიკელ (6%) და 100 თეთრკანიან (79%) ბავშვს. ჩარიცხვისას 33 პაციენტი (26%) იღებდა ანტიბიოტიკებს. მონაწილეები განაწილდნენ ორ ჯგუფად: პრობიოტიკის ჯგუფი - 63 (49%) და პლაცებოს ჯგუფი - 65 (51%). კვლევის მიმდინარეობის სქემა ნაჩვენებია სურათზე.

70 პაციენტმა (55%) მკურნალობის პროტოკოლს სრულად დაიცვა, 17 (13%) ნაწილობრივ იცავდა, ხოლო 41 (32%) გამოეთიშა კვლევადან. დანართი 2-ის ელექტრონულ ცხრილში 1 შეჯამებულია საერთო, intention-to-treat და per-protocol ნიმუშების მახასიათებლები. სქესის, ასაკისა და რასა/ეთნიკური წარმოშობის მიხედვით არ გამოვლენილა არსებითი განსხვავება იმ მონაწილეებს შორის, რომლებმაც მკურნალობის პროტოკოლი (სრულად ან ნაწილობრივ) დაიცვეს და იმათ შორის, ვინც ამოვარდა კვლევადან (დანართი 2, eTable 2). Intention-to-treat ნიმუშში ცხელების ხანგრძლივობის მედიანა (ინტერვალური დიაპაზონი [IQR]) იყო 4 (3-5) დღე. ცხრილი 2 ასახავს ცხელების საერთო ხანგრძლივობის განაწილებას ორ სამკურნალო.

ჯგუფში. პრობიოტიკის მიღების ჯგუფში მონაწილეებმა აჩვენეს ცხელების მნიშვნელოვნად უფრო მცირე ხანგრძლივობა პლაცებოს ჯგუფთან შედარებით (მედიანა [IQR]: 3 [2-4] დღე vs 5 [4-6] დღე; $P < .001$). დამოკიდებული ცვლადის საშუალო (4.5) და სტანდარტული გადახრა (5.3) დაახლოებით თანაბარი იყო, რაც მიუთითებს, რომ გადაჭარბებული დისპერსია არ შეინიშნებოდა და პუასონის მოდელის გამოყენება შესაბამისი იყო. შესწორებულმა პუასონის

რეგრესიის მოდელმა აჩვენა, რომ ცხელების საერთო ხანგრძლივობა პრობიოტიკების ჯგუფში

შედარებით ხანმოკლე იყო, ვიდრე პლაცებოს ჯგუფში ($RR = 0.64$; 95% ნდობის ინტერვალი [CI]: 0.51-0.80). ანალოგიური შედეგები დაფიქსირდა როგორც per-protocol ანალიზში, ასევე იმ ანალიზში, რომელიც აფასებდა მხოლოდ ჩარიცხვის შემდგომ ცხელების ხანგრძლივობას (დანართი 2, eTables 3-5).

პაციენტებს შორის, რომლებიც ჩართვისას ანტიბიოტიკებს იღებდნენ, ინტერვენციულ ჯგუფში არცერთს და საკონტროლო ჯგუფში 3 პაციენტს განუვითარდა დიარეა. იმ პაციენტებში, რომლებიც საავადმყოფოდან ანტიბიოტიკების დანიშნულების გარეშე გაენერეს, შემდგომი დაკვირვების პერიოდში (გადაუდებელი დახმარების განყოფილებიდან განერის შემდეგ) ანტიბიოტიკები დაენიშნა პრობიოტიკების ჯგუფის 46 პაციენტიდან 1-ს (2%) და პლაცებოს ჯგუფის 49 პაციენტიდან 6-ს (12%) ($P=.16$).

გვერდითი მოვლენებიდან დაფიქსირდა დიარეა (4 [5%]), ყაბზობა (12 [14%]) და მუცლის ტკივილი (5 [6%]). განაწილება მნიშვნელოვნად არ განსხვავდებოდა პრობიოტიკებისა და პლაცებოს ჯგუფებს შორის.

4. დისკუსია

ეს კვლევა აჩვენებს, რომ პრობიოტიკური ნარევის - რომელიც შეიცავს *Bifidobacterium breve* M-16V, *Bifidobacterium lactis* HN019 და *Lactobacillus rhamnosus* HN001 შტამებს - გამოყენებამ ზედა სასუნთქი გზების ინფექციებით (URTI) დაავადებულ ბავშვებში ცხელების ხანგრძლივობა საშუალოდ 2 დღით შეამცირა. ამ დანამატების მიღებამ ვერ შეამცირა დიარეის სიხშირე ანტიბიოტიკებით ნამკურნალებ ბავშვებში და ვერც ანტიბიოტიკების დანიშვნის საჭიროება გადაუდებელი დახმარების დეპარტამენტიდან განერის შემდეგ. საერთო ჯამში, პრობიოტიკური ნარევი იყო უსაფრთხო, ხოლო დაფიქსირებული გვერდითი მოვლენები - იშვიათი და მსუბუქი ფორმის.

ცხრილი 2. ცხელების საერთო ხანგრძლივობა (მკურნალობის განმრავლის ანალიზი)

ჯგუფი	პაციენტების რაოდენობა (%)	ცხელების ხანგრძლივობა მედიანა (IQR), d	P მნიშვნელობა
სულ ნიმუში	87 (100)	4 (3-5)	NA
პლაცებოს ჯგუფი	50 (57)	5 (4-6)	<.001
პრობიოტიკების ჯგუფი	37 (43)	3 (2-4)	NA

აბრევიატურა: NA, არ არის გამოყენებული. P მნიშვნელობა გამოითვალა Wilcoxon-ის ტესტის გამოყენებით.

ცხრილი 3. გვერდითი მოვლენები პლაცებოსა და პრობიოტიკების ჯგუფებში

მოვლენა	მოვლენები, რაოდენობა (%)		პრობიოტიკების ჯგუფი (n = 37)	P მნიშვნელობა
	საერთო რაოდენობა (%)	პლაცებოს ჯგუფი (n = 50)		
დიარეა	4 (5)	4 (8)	0	.13
კონსტიპაცია	12 (14)	6 (12)	6 (16)	.80
აბდომინალური ტკივილი	5 (6)	2 (4)	3 (8)	.65

P მნიშვნელობები გამოითვალა χ^2 -ის ან ფიშერის ზუსტი ტესტის გამოყენებით, შესაბამისად.

სასუნთქი გზების დაავადებების სამკურნალოდ პრობიოტიკების გამოყენება სულ უფრო მეტ პოპულარობას იძენს, თუმცა არსებული მონაცემების უმეტესობა მხოლოდ სასუნთქი გზების ინფექციების პრევენციის განხილვით შემოიფარგლება. 2020 წელს გამოქვეყნებულმა სისტემატურმა მიმოხილვამ აჩვენა, რომ პრობიოტიკების მიღება შესაძლოა დაკავშირებული იყოს URTI-ების შემთხვევების შემცირებასთან და სიმპტომების სიმძიმის შემსუბუქებასთან ბავშვებში.¹⁶ თუმცა, ბოლოდროინდელმა კვლევებმა ურთიერთგამომრიცხავი მტკიცებულებები გამოავლინეს. იტალიასა და სლოვაკეთში ჩატარებულმა კვლევებმა ხაზგასმით წარმოაჩინა განსხვავებული შედეგები პრობიოტიკების გავლენის შესახებ URTI-ის გავრცელებაზე.¹⁷ მსგავსი შეუსაბამოები დაფიქსირდა ფინეთისა და შოტლანდიის კვლევებშიც.^{18,19}

URT-ების პრევენციაზე არსებული არასაკმარისი მონაცემების ფონზე, მნიშვნელოვანია ეფექტური მკურნალობის აღმოჩენა, რათა შემცირდეს ამ ინფექციების ზემოქმედება ფიზიკურ აქტივობაზე, სასწავლო პროცესზე, სკოლის გამოტოვებამ და ჰოსპიტალიზაციაზე. მიმდინარე კვლევამ აჩვენა, რომ ბავშვებში, რომლებსაც მკურნალობდნენ *Bifidobacteria* და *Lactobacilli*-ის ნარევით, ცხელების ხანგრძლივობა საშუალოდ 2 დღით შეუმცირდა, პლაცებოს ჯგუფთან შედარებით. ეს მონაცემები განსხვავდება უახლესი სისტემატური მიმოხილვის შედეგებისგან, რომელიც მოიცავდა 3 კვლევას, რომელიც არ უჭერდა მხარს პრობიოტიკების რუტინულ გამოყენებას ბავშვებში URTI-ების მკურნალობისთვის.²⁰ ამ მიმოხილვის კვლევებიდან ერთ-ერთმა, სადაც შეფასდნენ ფარინგიტით დაავადებული ბავშვები, დაადგინა, რომ *Limosilactobacillus reuteri* ამცირებდა ცხელებას დაახლოებით 2 დღით, თუმცა, ამ კვლევაში მონაწილეობდნენ როგორც ბავშვები სიცხით, ასევე ბავშვები ცხელების გარეშე, ხოლო, ცალკეული სუბანალიზები, რომლებიც შემოიფარგლებოდა მხოლოდ სიცხით დაავადებული ბავშვების შეფასებით, არ ჩატარებულა.²¹ მეორე კვლევა აფასებდა ახალშობილებს, რომლებიც ჰოსპიტალიზებულნი იყვნენ რესპირატორული გზების ინფექციებით (ბრონქიოლიტი, პნევმონია, კრუპი, ტონზილოფარინგიტი, ლარინგიტი). დაადგინა, რომ *Bifidobacterium lactis* Probio-M8 დაკავშირებული იყო სიმპტომებისა და ჰოსპიტალიზაციის ხანგრძლივობის შემცირებასთან; თუმცა, კვლევაში არ შეფასდა intention-to-treat.²² მესამე კვლევაში, რომელშიც გამოყენებული იყო მრავალშტამიანი ნარევი, ბაქტერიული პნევმონიით დაავადებული ბავშვების რესპირატორულ სიმპტომებზე არანაირი გავლენა არ დაფიქსირდა.²³ არცერთ კვლევაში არ შესწორდა პოტენციური კონფაუნდერები. მიმდინარე კვლევა განსხვავდებოდა ამ კვლევებისგან, რადგან ჩართულნი იყვნენ მხოლოდ URTI-ით და ცხელებით დაავადებული ბავშვები, და პრობიოტიკური ნარევის ეფექტები იყო თანმიმდევრული როგორც per-protocol, ასევე intention-to-treat ანალიზებში. გარდა ამისა, ცხელების შემცირება რჩებოდა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ასაკის, სქესისა და ანტიბიოტიკების

გამოყენების კორექტირების შემდეგაც.

დასკვნები ემთხვევა პრობიოტიკების იმუნომოდულატორული ეფექტების შესახებ მზარდ მტკიცებულებებს. შემოთავაზებულია რამდენიმე მექანიზმი პრობიოტიკებს, იმუნურ სისტემასა და პათოგენებს შორის ურთიერთქმედების ასახსნელად. რამდენიმე კვლევამ აჩვენა, რომ პრობიოტიკების ნარევეს შეუძლია გააძლიეროს ჰუმორული იმუნიტეტი, განსაკუთრებით მაკროფაგებისა და დენდრიტული უჯრედების აქტივობა და დაასტიმულიროს ანტისხეულების (როგორცაა იმუნოგლობულინი IgA, IgG და IgM) გამომუშავება.^{10,24} გარდა ამისა, პრობიოტიკებმა აჩვენეს ანტივირუსული აქტივობა პრევალენტური რესპირატორული ვირუსების წინააღმდეგ, როგორცაა გრიპი, რინოვირუსი, რესპირატორულ-სინციტიური ვირუსი და კორონავირუსი.²⁵ წინა კვლევებში აღინიშნებოდა, რომ ამ კვლევაში გამოყენებული პრობიოტიკების სახეობები, როგორცაა ბიფიდობაქტერიები და ლაქტობაცილები, შეუძლიათ ინტერლეიკინ 1-ის, ინტერლეიკინ 6-ის და სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორის ექსპრესიის მოდულირება,²⁶⁻²⁸ რომლებიც მნიშვნელოვან როლს თამაშობენ ცხელების განვითარებაში.²⁹ ეს მექანიზმები ნაწილობრივ ხსნის ამ კვლევაში დაფიქსირებულ ცხელების ხანგრძლივობის შემცირებას.

ერთ-ერთმა ბოლოდროინდელმა კვლევამ ხაზი გაუსვა პრობიოტიკების როლს ანტიბიოტიკებთან დაკავშირებული დიარეის პრევენციაში.³⁰ ორ ჯგუფს შორის დიარეის შემთხვევების მხრივ მნიშვნელოვანი განსხვავება არ დაფიქსირებულა. მსგავსი შედეგები დაფიქსირდა განერის შემდეგ ანტიბიოტიკების დანიშვნის შემთხვევაშიც. თუმცა, ეს მონაცემები უფრო ფართომასშტაბიან კვლევებში უნდა დადასტურდეს.

პრობიოტიკების ნარევი გამოირჩეოდა კარგი ტოლერანტობით და არ გამოუვლენია რაიმე მნიშვნელოვანი გვერდითი მოვლენა. ეს მონაცემები მხარს უჭერენ ბავშვებში პრობიოტიკების გამოყენებას და შეესაბამებიან წინა ლიტერატურაში მოყვანილ მონაცემებს.³¹

6. დასკვნა

ეს რანდომიზებული კლინიკური კვლევა მიუთითებს, რომ *Bifidobacterium breve* M-16V, *Bifidobacterium lactis* HN019 და *Lactobacillus rhamnosus* HN001 შემცველი პრობიოტიკური ნარევის მიღებამ URTI-ების მქონე ბავშვებში 2 დღით შეამცირა ცხელების ხანგრძლივობა, პლაცებოსთან შედარებით. უსაფრთხოებისა და ტოლერანტობის პრობლემები არ დაფიქსირებულა.

ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში

JAMA Network Open. 2025;8(3):e250669.
doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.0669

ლაქტობაცილით ფერმენტირებული *Centella asiatica*—ს ექსტრაქტი თრგუნავს სასუნთქი გზების ანთებას სიგარეტის კვამლის ექსტრაქტით/ლიპოპოლისაქარიდით (LPS) ინდუცირებულ თაგვებში

იუნ-იანგ სუნი;
ეუნჟუნ სონი;
დონ-სონ კიმი;

Seung-Hyung Kim, Won-Kyung Yang and Misun Kim

აბსტრაქტი

Centella asiatica, ფართოდ გამოყენებული სამკურნალო მცენარეა აღმოსავლურ და, სულ უფრო მეტად, დასავლურ მედიცინაში, ის გამოიყენება ჭრილობების შეხორცების მიზნით, დერმატოლოგიური დარღვევებისა და გასტროინტესტინური დაავადებების შემთხვევებში. ჩვენ შევისწავლეთ ლაქტობაცილით ფერმენტირებული *C. asiatica*-ს ექსტრაქტის (FCAE) მოქმედება სასუნთქი გზების ანთებაზე, ფილტვის ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების (COPD) თაგვების მოდელში. COPD ინდუცირდა სიგარეტის კვამლის ექსტრაქტით (CSE) და ლიპოპოლისაქარიდით (LPS). CSE/LPS სტიმულაციამ გამოიწვია იმუნური უჯრედების მკვეთრი ინფილტრაცია სასუნთქ გზებში. FCAE-მ (100 და 200 მგ/კგ) თანმიმდევრულად 26.03%-ით და 70.11%-ით შეამცირა ნეიტროფილების რაოდენობა ბრონქოალვეოლურ ლავაჟის სითხეში (BALF), ასევე შეამცირა აქტივირებული T და B უჯრედები ფილტვში, მედიასტინალურ ლიმფურ კვანძებში და პეიერის ბალებში, და ამასთან ერთად დათრგუნა კოლაგენური ფიბროზი. FCAE-მ მნიშვნელოვნად შეამცირა IL-1 α -ს (32.51%), CXCL1-ის (47.63%), CXCL2-ის (45.37%) და TNF- α -ს (39.51%) დონეები BALF-ში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. ასევე დაქვეითდა muc5ac-ის (58.39%), CXCL1-ის (67.32%), CXCL2-ის (57.60%) და TNF- α -ს (54.61%) ექსპრესია, და P-STAT3-ის აქტივაცია იყო 50.22%-ით შემცირებული. გარდა ამისა, FCAE-მ გააძლიერა ტრაქეალური ფენოლის წითელის სეკრეცია 229.62%-ით, რაც ამოსახველებელ ეფექტზე მიუთითებს. UPLC ანალიზმა გამოავლინა ცხრა კომპონენტი, რომლებიც FCAE-თან ერთად თრგუნავდნენ RANTES, TNF- α და IL-6 პროდუქცია, ანთებით ინდუცირებულ BEAS-2B უჯრედებში. საერთო ჯამში, FCAE ამცირებს იმუნურ აქტივაციას და სასუნთქი გზების ანთებას, რაც ადასტურებს მის პოტენციურ შესაძლებლობას იყოს სამკურნალო საშუალება ან ფუნქციური საკვები რესპირატორული დაავადებებისთვის.

საკვანძო სიტყვები: *Centella asiatica*; ფერმენტაცია; ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადება; ციტოკინები; ბრონქოალვეოლური ლავაჟის სითხე;

1. შესავალი

ფილტვის ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადება (COPD) მსოფლიო მასშტაბით ავადობისა და სიკვდილიანობის ერთ-ერთი წამყვანი მიზეზია და წელიწადში 3 მილიონზე მეტი სიკვდილის გამომწვევი მიზეზია. მისი პრევალენტობა განსაკუთრებით იზრდება დაბალი და საშუალო შემოსავლის ქვეყნებში, მოსახლეობის დაბერების, მონევის გავრცელებისა და ჰაერის დაბინძურებიდან გამომდინარე ^[1,2]. ტრადიციული ფარმაცოთერაპიები, მათ შორის ინჰალაციური ბრონქოდილატორები და კორტიკოსტეროიდები, ძირითადად უმიზნებენ სიმპტომებს, მაგრამ აქვთ შეზღუდული ეფექტურობა დაავადების პროგრესირების შეჩერების, ქსოვილოვანი რემოდელირების რევერსიისა და სასუნთქი გზების ქრონიკული ანთების მართვის მხრივ ^[3]. ამ ფონზე, კვლავ მიმზიდველი ხდება ტრადიციული

მცენარეული მედიკამენტები, მათი ანთების საწინააღმდეგო მულტიტარგეტული თვისებებისა და გამომდინარე. რამდენიმე სამკურნალო მცენარე აჩვენა პოტენციური ფილტვის ფუნქციის გაუმჯობესებაში, სასუნთქი გზების რემოდელირების შემცირებაში და იმუნური პასუხის მოდულირებაში ^[4,5].

Centella asiatica (Umbelliferae-ის ოჯახი), რომელიც ტრადიციულად გამოიყენება კანის ინფექციების სამკურნალოდ ნაწიბუროვანი ქსოვილის ფორმირების შემცირებისა და ჭრილობის შეხორცების აჩქარების გზით ^[6], ფართოდ არის გავრცელებული აზიურ ტრადიციულ მედიცინაში. *C. asiatica* მდიდარია ტრიტერპენოიდური ნაერთებით, მათ შორის აზიატიკოზიდით, მადეკასოზიდით, აზიატიკის მუავით და მადეკაზიკის მუავით ^[7], რომლებიც ავლენენ

ისეთ ფარმაკოლოგიურ აქტივობებს, როგორიცაა ანტიკანცეროგენული, ანთებისსაწინააღმდეგო, ანტიოქსიდანტური, ანტიმიკრობული და ჭრილობის შეხორცების ხელშეწყობი ეფექტები [8-11]. ბოლო პერიოდში *C. asiatica*-ს ექსტრაქტები გამოიკვლიეს სასუნთქი სისტემის დაავადებების მოდელში. ანგარიშების მიხედვით, *C. asiatica*-ს ექსტრაქტები აუმჯობესებს ბლეომიცილით ინდუცირებულ ფილტვის ფიბროზს ვირთხებში [6]. მიუხედავად იმისა, რომ მტკიცებულებები ჯერ კიდევ შეზღუდული რაოდენობით გვაქვს, აზიატიკის მჟავამ, *C. asiatica*-ს საპოგენინის ტიპის პენტაციკლური ძირითადი ტრიტერპენოიდმა, გამოამჟღავნა დამცავი ეფექტები ფილტვის ანთების წინააღმდეგ. სიგარეტის კვამლით ინდუცირებულ მოდელში აზიატიკის მჟავამ შეამცირა ფილტვის ანთება ციტოკინების პროდუქციის მოდულირებით და ნეიტროფილების ინფილტრაციის დამუხრუჭებით [12]. გარდა ამისა, აზიატიკის მჟავა და აზიატიკოზიდი ავლენენ ანთებისსაწინააღმდეგო აქტივობას LPS-ით ინდუცირებულ ფილტვის მწვავე დაზიანების მოდელში, მაშინ როცა მადეკასოზიდი ამცირებს ბლეომიცილით ინდუცირებულ ფილტვის ფიბროზს თავგებში [13-15].

ტერაპეიტიკები წარმოადგენენ მცენარეული წარმოშობის ბუნებრივი პროდუქტების ერთ-ერთ უდიდეს და მრავალფეროვან კლასს და მათ მნიშვნელოვანი სამრეწველო და ფარმაცევტული მნიშვნელობა აქვთ. მიკრობული ფერმენტაციის საფუძველზე ექსტრაქციის ტექნიკის შემუშავება აღიარებულია, როგორც პერსპექტიული სტრატეგია ამ ნაერთების ეფექტის, ტიტრისა და პროდუქტიულობის გასაზრდელად [16].

ფერმენტირებული ბალახოვანი ექსტრაქტები მიკრობული ტრანსფორმაციის გზით აუმჯობესებენ ფიტოქიმიკატების ბიოაქტიურობას, უსაფრთხოებასა და ბიოშეღწევადობას [17]. მაგალითად, *C. asiatica*-სა და ფოლიუმის მჟავის ფერმენტირებულმა ექსტრაქტებმა, რომლებიც მზადდებოდა მიკროორგანიზმების ნარევის გამოყენებით, მნიშვნელოვნად გააძლიერა ანტისენესცენტური, ანტი-მელანოგენული, ანთებისსაწინააღმდეგო და კანის ბარიერის გაძლიერებელი ეფექტები [18]. ანალოგიურად, *Lactobacillus*-ით ფერმენტირებულმა *Sipjeondaebotang*-მა, ტრადიციულმა აღმოსავლეთ აზიურმა ფორმულამ, გამოავლინა ძლიერი ანთებისსაწინააღმდეგო აქტივობა აზოტის ოქსიდის წარმოქმნისა და პროანთებითი მედიატორების დათრგუნვით, ციტოტოქსიკურობის გარეშე [19]. გარდა ამისა, *Platycodon grandiflorum*-ის ექსტრაქტების ფერმენტაციამ გაზარდა აქტიური ნაერთის, პლატიკოდინ D-ის შემცველობა, რომელმაც ეფექტურად შეამცირა სასუნთქი გზების ანთება და ხველის რეფლექსის აღქმა LPS/ოვალბუმინით ინდუცირებულ ასთმის მოდელში [20].

ეს მონაცემები მიუთითებენ, რომ ფერმენტირებული *C. asiatica*-ს ექსტრაქტი (FCAE) შეიძლება წარმოადგენდეს პერსპექტიულ თერაპიულ კანდიდატს

სასუნთქი გზების ანთებითი დაავადებებისათვის, როგორიცაა ასთმა, COPD და ალერგიული ბრონქიტი. შესაბამისად, ამ კვლევაში შევისწავლეთ FCAE-ს, *Lactobacillus*-ით ფერმენტირებულის, ანთებისსაწინააღმდეგო ეფექტები ფილტვის ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების (COPD) თავგების მოდელში, რომელიც ინდუცირდა სიგარეტის კვამლის ექსტრაქტით (CSE) და ლიპოპოლისაქარიდით (LPS). სასუნთქი გზების ანთების სანდო და კლინიკურად რელევანტური მოდელის შესაქმნელად, LPS შერწყმული იყო CSE-სთან ანთებითი პასუხის გასაძლიერებლად და ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების პათოლოგიური მახასიათებლების იმიტაციისთვის.

2. მასალები და მეთოდები

2.1. მასალები

ეთანოლი, აცეტონიტრილი, მეთანოლი და წყალი HPLC ხარისხის იყო (J.T. Baker, Phillipsburg, NJ, USA). ფოსფორული მჟავა, კემფეროლი და კემფეროლი გლუკოზიდი შეძენილია Sigma-Aldrich-დან (St Louis, MO, USA). რეფერენსული სტანდარტები - ქლოროგენის მჟავა, 1,3-დი-კაფეოილქინინის მჟავა, 4,5-დი-კაფეოილქინინის მჟავა, მადეკასოზიდი, აზიატიკოსიდი, მადეკასის მჟავა და აზიატიკის მჟავა - შეძენილია Chemfaces-დან (Wuhan, China).

2.2. *Centella asiatica*-ს UPLC ანალიზი, ფერმენტაცია და ექსტრაქცია

შრობის პროცესში მიღებული *Centella asiatica*-ს ფოთლები შეძენილია Shaanxi EDW Biotech Co., Ltd.-დან (Xi'an, China). ფოთლები (500 გ) სტერილიზებულია 120 °C-ზე 30 წუთის განმავლობაში, 2.5 ლ დისტილირებული წყლის დამატების შემდეგ. ოთახის ტემპერატურაზე გათბობის შემდეგ, 1 ლ *Lactobacillus plantarum* (1×10^4 cfu/mL) დაემატა და კულტივირდა 35 °C-ზე 3 საათის განმავლობაში. შემდეგ ფერმენტი კონცენტრირებულია ვაკუუმში 50 °C-ზე გათბობისას (EYELA, Tokyo, Japan) და შემდეგ გაყინვით გამშრალებულია, რათა წარმოებულიყო ფერმენტირებული *C. asiatica*-ს ექსტრაქტი (FCAE). FCAE წარმოებულ იქნა სამჯერ ერთნაირ პირობებში, ექსტრაქციის გამომუშავება შეადგენდა 29.7~36.4%-ს. FCAE-ის მაჩვენებელი ნაერთი აზიატიკის მჟავა აღმოჩნდა 1.00 ± 0.21 მგ/გ.

2.3. UPLC ანალიზი

ანალიზისთვის გამოყენებული იქნა Ultra-Performance Liquid Chromatography (UPLC, Waters, MA, USA) სისტემა, აღჭურვილი კვატერნარული ტუმბოთი, აუტო-სემპლერით და ფოტოდოდი აგრეგატის დეტექტორით, გამოყენებული იყო Acquity UPLC® BEH C18 კოლონა (Waters, Milford, FL, USA), ზომები 100 × 2.1 მმ, 1.7 μm. გამოიყენებოდა ბინარული გრადიენტი სოლვენტით A (0.1% ფოსფორული მჟავა წყალში) და სოლვენტით B (აცეტონიტრილი), დინების სიჩქარით 0.3 მლ/წთ, ელუციის შემდეგი პროგრამით: 0-2 წთ: 5-5% B 12-13 წთ: 25-42% B 20-22 წთ: 52-

65% B 28–30 წთ: 82–100% B 32–34 წთ: 10–10% B დეტექტირდა 200 ნმ-ზე, კოლონა შენარჩუნდა 40 °C ზე, ინექციის მოცულობა კი იყო 2 μ L.

2.4. ამოსახველებელი აქტივობა

ამოსახველებელი აქტივობა შეფასდა ფენოლის წითელის სეკრეციის მეთოდით, როგორც ადრე იყო აღწერილი ^[42]. კვლევა დამტკიცებულია კორეის აღმოსავლური მედიცინის ინსტიტუტის ცხოველთა ეთიკის კომიტეტით (კოდი 23-054). სულ 72 თავი გადანაწილდა 6 ჯგუფში ($n = 12$ /ჯგუფი): ნორმალური, კონტროლი, პოზიტიური კონტროლი და 3 ექსპერიმენტული ჯგუფი. პოზიტიური კონტროლისთვის გამოყენებულ იქნა 50 მგ/კგ ლევოსოლპროპოიზინი (Levosol; PharmGen Science, Seoul, South Korea). ფერმენტირებული *C. asiatica*-ს ექსტრაქტი (FCAE) მიეცათ ორალურად დოზებით 50, 100 და 200 მგ/კგ. ნორმალურ და კონტროლ ჯგუფებს მიეცათ პლაცებო საშუალება. სამდღიანი მკურნალობის შემდეგ, ყველა ჯგუფის თავებში, გარდა ნორმალური ჯგუფისა, ინტრაპერიტონეალურად შეჰყავდათ 5% ფენოლის წითელი. 60 წუთის შემდეგ, ამოიღეს ტრაქეა და დაალებს 1 საათის განმავლობაში 1 მლ ფიზიოლოგიურ ხსნარში ფენოლის წითელის ექსტრაქტისთვის. რეაქცია შეჩერდა 0.1 მლ ნატრიუმის ჰიდროქსიდის დამატებით, ხოლო გამოყოფილი ფენოლის წითლის რაოდენობა გაიზომა 546 ნმ-ზე მიკროფიორმეტრის წამკითხველის გამოყენებით.

2.5. სასუნთქი გზების ანთებითი ექსპერიმენტები ცხოველებზე

ყველა ექსპერიმენტი ცხოველებზე დამტკიცება ტეჯონის უნივერსიტეტის ლაბორატორიული ცხოველების მოვლისა და გამოყენების ინსტიტუტური კომიტეტის მხრიდან (ეთიკური კოდი: DJUAR2022-032) და ჩატარდა კომიტეტის მითითებების შესაბამისად. კონტროლირებად, სპეციფიკური პათოგენებისგან თავისუფალ პირობებში (ტემპერატურა 21 °C $\pm$ 2 °C, ტენიანობა 60% $\pm$ 10%) მამრმა BALB/c თავებმა (Orient Bio, სეონგნამი, კორეის რესპუბლიკა) გაიარეს 7-კვირიანი აკლიმატიზაცია. სასუნთქი გზების ანთება ინდუცირდა 4 mg/mL სიგარეტის კვამლის ექსტრაქტის (CSE) და 100 μ g/mL ლიპოპოლისაქარიდის (LPS; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) ნაზალის ინტრანაზალური შეყვანით, როგორც ეს აღწერილია წინა კვლევაში ^[43]. CSE კვლევისთვის მოწოდებული იყო დოქტორ ლიმის მიერ (ჩუნგბუკის ეროვნული უნივერსიტეტი, ჩეონჯუ, კორეის რესპუბლიკა) ^[44]. 60 თავი გადანაწილდა 5 ჯგუფად ($n = 12$ /ჯგუფი) შემდეგნაირად: ნორმალური, CSE + LPS – კონტროლი, CSE + LPS – დექსამეტაზონი 3 mg/kg, CSE + LPS – FCAE 100 mg/kg, CSE + LPS – FCAE 200 mg/kg. ნორმალური ჯგუფი იღებდა ფიზიოლოგიურ ხსნარს, ხოლო დანარჩენ ჯგუფებს აწვდიდნენ CSE/LPS-ის ინტრანაზალურად ყოველ 7 დღეში ერთხელ. დექსამეტაზონი და FCAE გაიხსნა შესაბამის გამხსნელში (ფიზიოლოგიური ხსნარი) და შეჰყავდათ ორალურად ყოველდღიურად 14

დღის განმავლობაში. იგივე მოცულობის პლაცებო (ფიზიოლოგიური ხსნარი) მიეწოდებოდათ ნორმალურ და კონტროლის ჯგუფის თავებს.

2.6. ბრონქოალვეოლური ლავაჟის სითხის (BALF) და ფილტვის უჯრედების შეგროვება

BALF (ბრონქოალვეოლური ლავაჟის სითხე) შეიგროვდა ტრაქეის კანულაციის გზით, ხოლო მიღებული უჯრედები დამუშავდა Cytospin-ის გამოყენებით და შეიღება Diff-Quick ხსნარით მორფოლოგიური შეფასებისთვის. ფილტიდან მიღებული უჯრედები იზოლირდა 2 mg/mL დისპაზისა და 1 mg/mL კოლაგენაზა IV-ის (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) რეაქციით 30 წუთის განმავლობაში 37 °C ტემპერატურაზე.

2.7. ფლუორესცენციით გააქტიურებული უჯრედების დახარისხების (FACS) ანალიზი

ბრონქოალვეოლური ლავაჟის სითხიდან (BALF), ფილტვიდან და ფილტვის შუასაყრის ლიმფური კვანძებიდან (MLN) შეგროვებული უჯრედები დაექვემდებარა FACS ანალიზს ადრე აღწერილი მეთოდის მიხედვით ^[43]. პეიერის ბალებიდან უჯრედები ინკუბირდა CD4-ს (RM4-5, ვირთხის IgG2a), CD8-ს (53-6.7, ვირთხის IgG2a) და B200-ს (RA3-6B2, ვირთხის IgG2a) წინააღმდეგ იმუნოგლობულინ G (IgG) ანტისხეულებთან. უჯრედები შეფასდა FACSCaliber-ით (BD Biosciences, სან დიეგო, კალიფორნია, აშშ).

2.8. ჰისტოპათოლოგიური გამოკვლევა

ფილტვის ქსოვილი შეგროვდა და შემდეგ დაფიქსირდა 24 საათის განმავლობაში, რასაც მოჰყვა პარაფინში მოთავსება. ჭრილები (6 μ m) მომზადდა და შეიღება ჰემატოქსილინითა და ეოზინით (H&E) და მასონის ტრიქრომით (M-T) (Sigma-Aldrich) ანთების, ანთებითი უჯრედების ინფილტრაციისა და ბოჭკოების წარმოქმნის გამოსაკვლევად და სინათლის მიკროსკოპით დაკვირვების მიზნით. ანთების ხარისხი შეფასდა სუბიექტური შკალით 0-დან 2-მდე, ადრე აღწერილი კრიტერიუმების მიხედვით ^[45].

2.9. ფერმენტთან დაკავშირებული იმუნოსორბენტული ანალიზი (ELISA)

BALF-ში IL-17, IL-1 α , TNF- α , CXCL2 მოტივის ქემოკინური ლიგანდის (CXCL) 1 და CXCL2-ის (მაკროფაგების ანთებითი ცილა-2; MIP-2) დონეები გაიზომა ELISA კომპლექტების გამოყენებით (R&D, მინეაპოლისი, მინესოტა, აშშ). ასევე, უჯრედული კულტურის სუპერნატანტიდან გაიზომა IL-6, TNF- α და RANTES (R&D, მინეაპოლისი, მინესოტა, აშშ) დონეები.

2.10. რეალურ დროში RT-PCR რაოდენობრივი ანალიზი

ფილტვის ქსოვილიდან საერთო RNA გამოიყო RNAsolB რეაგენტის (Tel-Test, Friendswood, TX, USA) გამოყენებით. TNF- α , CXCL2, CXCL1 და MUC5AC გენების ექსპრესიის დონეები რაოდენობრივად

განისაზღვრა 7500 Fast Real-Time PCR სისტემით (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) SYBR Green PCR Master mix-ისა და გენსპეციფიკური პრაიმერების გამოყენებით. პრაიმერები შეირჩა ადრე აღწერილი მეთოდის შესაბამისად [43].

2.11. იმუნოჰისტოფლუორესცენტული შეღებვა

ფილტვი მოთავსდა ოპტიმალური ჭრის ტემპერატურის (OCT) კომპანდში და დაიჭრა 20 მკმ სისქეზე კრიოსტატის მიკროტომის გამოყენებით (Leica Microsystems, Wetzlar, Germany). ნაჭრები დაფიქსირდა 4% ფორმალდეჰიდში 45 წუთით, შემდეგ გაიარა პერმეაბილიზაცია nonyl phenoxypolyethoxylethanol-40-ის (0.5%) ხსნარში და დაიბლოკა 2.5% ძროხის შრატის ალბუმინით/ცხენის შრატით 16 საათის განმავლობაში. ნაჭრები დააინკუბირეს ლამით, 4 °C-ზე, CXCL1-ის ან TNF- α -ს მიმართული ანტისხეულებით და შემდგომში დაამუშავეს ფლუორესცენით მონიშნული მეორადი ანტისხეულით 2 საათის განმავლობაში. ბირთვის Hoechst-ით შეღებვის შემდეგ, ფლუორესცენტული გამოსახულებები მიღებულ იქნა ფლუორესცენტური მიკროსკოპით (Nikon Instruments Inc., Mississauga,

ON, Canada).

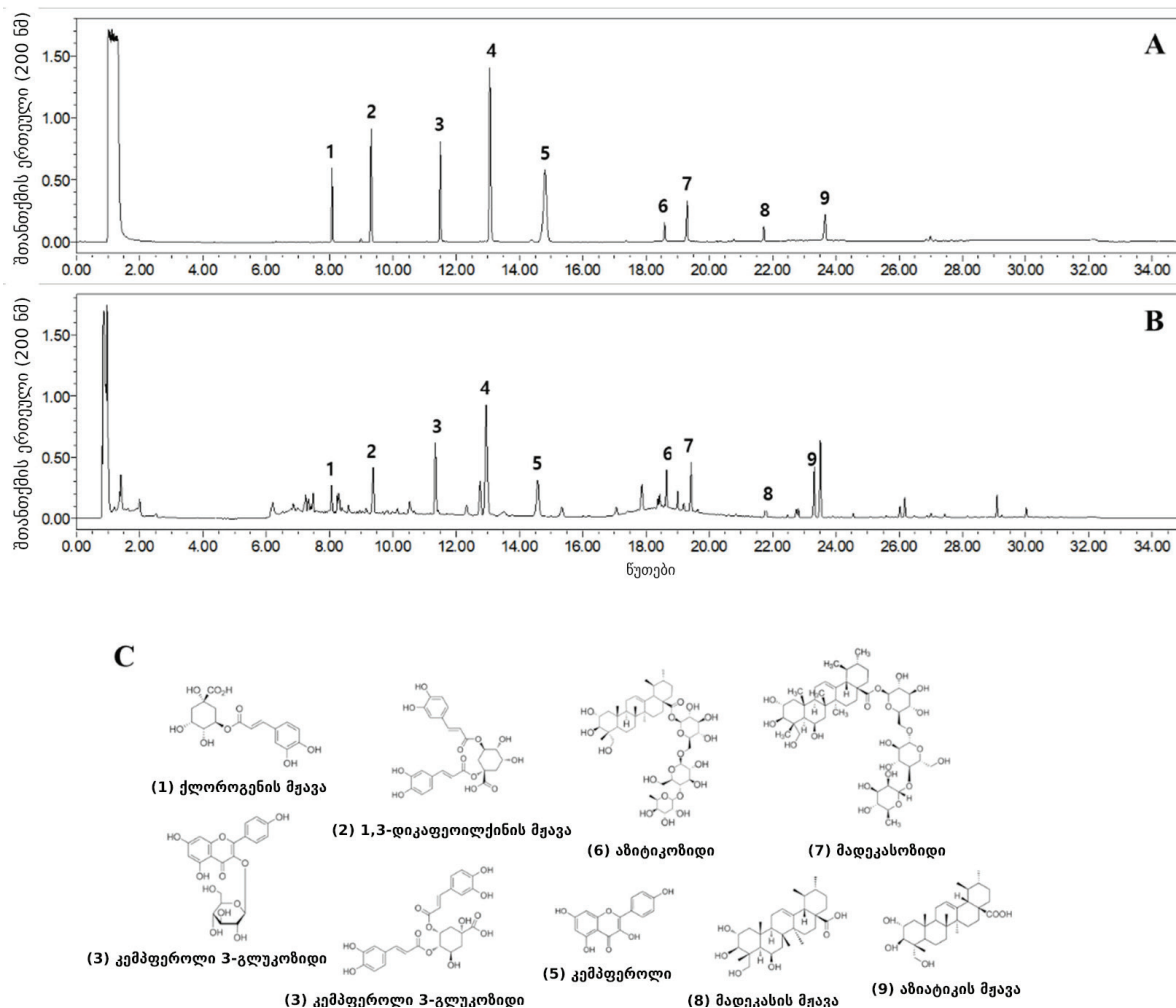
2.12. ვესტერნ ბლოტი

ფილტვის ქსოვილიდან საერთო ცილა გამოიყო PRO-PREP ნაკრების გამოყენებით (iNtRON, Seoul, Republic of Korea). ცილებმა გაიარეს ელექტროფორეზი 4–15%-იანი გრადიენტის SDS-PAGE გელის გამოყენებით და გადაიტანეს მემბრანაზე. მემბრანა დაიბლოკა 60 წუთით EzBlock Chemi-ით (ATTO, Koto, Japan), რის შემდეგაც ინკუბირდა 24 საათით 4 °C-ზე anti-STAT3, phospho-anti-STAT3 და β -actin ანტისხეულებთან (Cell Signaling, Danvers, MA, USA). β -actin გამოიყენებოდა როგორც შიდა კონტროლი. ამის შემდეგ მემბრანა ინკუბირდა მეორად ანტისხეულთან (Cell Signaling, Danvers, MA, USA) 1 საათით. ზოლები ვიზუალიზირდა ქემილუმინესცენციის გამოყენებით (Supex, Daegu, Republic of Korea) და გაანალიზდა ImageJ 1.52a პროგრამით (Washington, DC, USA).

2.13. უჯრედული კულტურა

ბრონქების ეპითელიური BEAS-2B უჯრედები (ATCC, Manassas, VA, USA) კულტივირდა Dulbecco's modified Eagle's medium-ში (Gibco, New York,

გრაფიკი 1. რეფერენს სტანდარტების (A) და FCAE ექსტრაქტის (B) წარმომადგენლობითი UPLC ქრომატოგრამა 200 ნმ-ზე, ასევე ქიმიური სტრუქტურები (C).



NY, USA), რომელიც შეიცავდა 10% ხბოს ფეტალურ შრატს და 1% პენიცილინ-სტრეპტომიცინს, 37 °C-ზე, დატენიანებულ ინკუბატორში 5% CO₂-ის პირობებში. ანთება ინდუცირდა უჯრედებზე 20 µg/მლ LPS-ის (Sigma-Aldrich) სტიმულაციით.

უჯრედები (5×10⁴ უჯრედი/თასი) დაითესა 96-კვანძიან ფირფიტებში და დამუშავდა ნაერთებით შემდეგი კონცენტრაციებით 10, 25 ან 50 µg/მლ, LPS-ის 20 µg/მლ სტიმულაციით ან მის გარეშე, 24 საათის განმავლობაში. DMSO (0.1%) კონცენტრაციით წარმოადგენდა საკონტროლო საშუალებას და ის განაზავეს ნიმუშები. უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობის შეფასდა Cell Counting Kit-8 რეაგენტის (Dojindo, Kumamoto, Japan) ინკუბაციით 2 საათის განმავლობაში, ხოლო შთანთქმის დონე 450 ნმ-ზე შეფასდა. უჯრედული სუპერნატანტები წარმოადგენდნენ სუბსტრატს ELISA-სთვის (R&D) ციტოკინების - RANTES, IL-6 და TNF-α - განსაზღვრის მიზნით.

2.14. სტატისტიკური ანალიზი

მონაცემები გაანალიზდა ცალმხრივი ვარიაციის ანალიზის (ANOVA) გამოყენებით, რასაც მოჰყვა დანების მრავალჯერადი შედარების ტესტი SPSS 14.0 ვერსიით. შედეგები წარმოდგენილია ცხოველური კვლევებისთვის როგორც საშუალო ± SEM, ხოლო უჯრედული კვლევებისთვის საშუალო ± SD. სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავებები აღნიშნულია შემდეგი სიმბოლოებით: # p < 0.05, ## p < 0.01, ### p < 0.001 (ნორმალურ ჯგუფთან შედარებით) * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001 (CSE/LPS- ან LPS-კონტროლთან შედარებით)

3. შედეგები

3.1. FCAE ექსტრაქტის UPLC ანალიზი

ერთი ფენოლური ნაერთის (ქლოროგენის მჟავა), ორი იზოქლოროგენის მჟავას (1,3-დიკაფეოილქინინის მჟავა და 4,5-დიკაფეოილქინინის მჟავა), ორი ფლავონოიდის (ქემფეროლი 3-გლუკოზიდი და ქემფეროლი) და ოთხი ტრიტერპენოიდის (ამიატიკური მჟავა, მადეკასიკური მჟავა, მადეკასოსიდი და ამიატიკოსიდი) აბსორბცია იზომებოდა 200 nm სიგრძის ტალღით, ხოლო რეტენციის დროები შეადარეს სარეფერენსო სტანდარტებს (ფიგურა 1A-C). თითოეული სარეფერენსო სტანდარტი გაიხსნა DMSO-ში 100 mg/mL კონცენტრაციით, რის შემდეგაც დამზადდა სამუშაო ხსნარები 200, 100 და 50 µg/mL კონცენტრაციებით, 70%-იანი მეთანოლის გამოყენებით. FCAE გახსნეს 70%-იან მეთანოლში 20 mg/mL კონცენტრაციით, დამუშავდა ულტრაბერით 10-ნუთის განმავლობაში და გაიფილტრა 0.45 µm PTFE შპრიც-ფილტრით UPLC ანალიზამდე.

3.2. FCAE-ს გავლენა ამოხვევებაზე

ხველით ამოღებული ნახველის გამოყოფა მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ქრონიკული რესპირატორული დაავადებების პროგრესირების თავიდან ასაცილებლად ^[21]. ფენოლის წითელის

სეკრეციის ტესტი თავგების მოდელებში კარგად ჩამოყალიბებული, სწრაფი და ხარჯთეფექტური მეთოდია სასუნთქი გზებში ლორწოს სეკრეციის რაოდენობრივი შეფასებისთვის ^[22]. FCAE-ის ამოსახველებელი აქტივობის შესაფასებლად განისაზღვრა ფენოლის წითელის სეკრეცია თავგის ტრაქეაში. ლევოდოპროპოზინმა 50 mg/kg (პოზიტიური კონტროლი) და FCAE-მა 200 mg/kg-მ მნიშვნელოვნად გაზარდა ფენოლის წითელის სეკრეცია შესაბამისად 1.70-ჯერ და 2.30-ჯერ 5% ფენოლის წითელის კონტროლ ჯგუფთან შედარებით (გრაფიკი 2A). FCAE-ის 50 და 100 mg/kg დოზებმა მნიშვნელოვანი ეფექტი არ გამოავლინა.

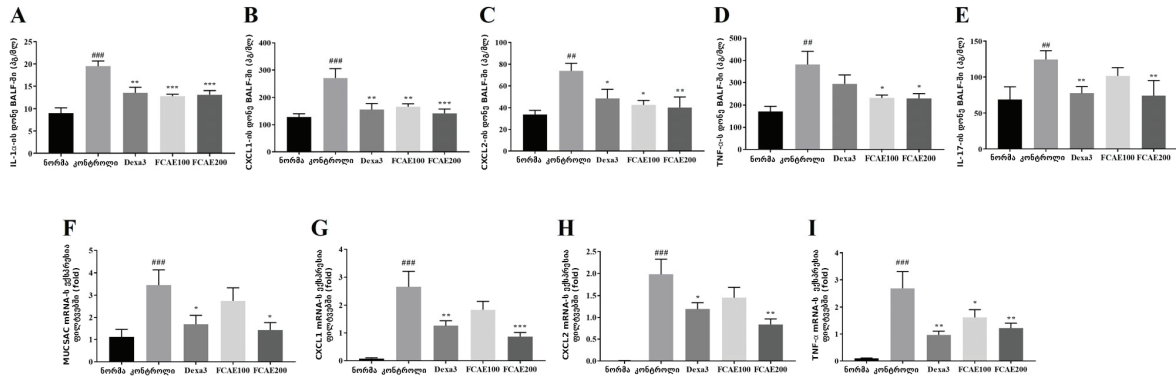
3.3. FCAE-ს გავლენა ანთებით პასუხზე სასუნთქი გზების ანთებით გამოწვეული ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების მქონე თავგებში

აღინიშნა, CSE/LPS-ით ექსპოზიციის შემდეგ, ფილტვის ჰისტოლოგიაში, ანთებაში, ანთებით უჯრედთა ინფილტრაციასა და კოლაგენის ფიბროზის მატება, მაშინ როცა დექსამეტაზონმა ან FCAE-მ ეს ცვლილებები შეამცირა (გრაფიკი 2B). BALF-ის ციტოსპინით შეღებვის შედეგების მიხედვით, CSE/LPS-მა გაზარდა ნეიტროფილების რაოდენობა BALF-ში, ხოლო დექსამეტაზონით ან FCAE-თ ნამკურნალეებ თავგებში ამ უჯრედების რაოდენობა შემცირებული იყო (გრაფიკი 2C,D).

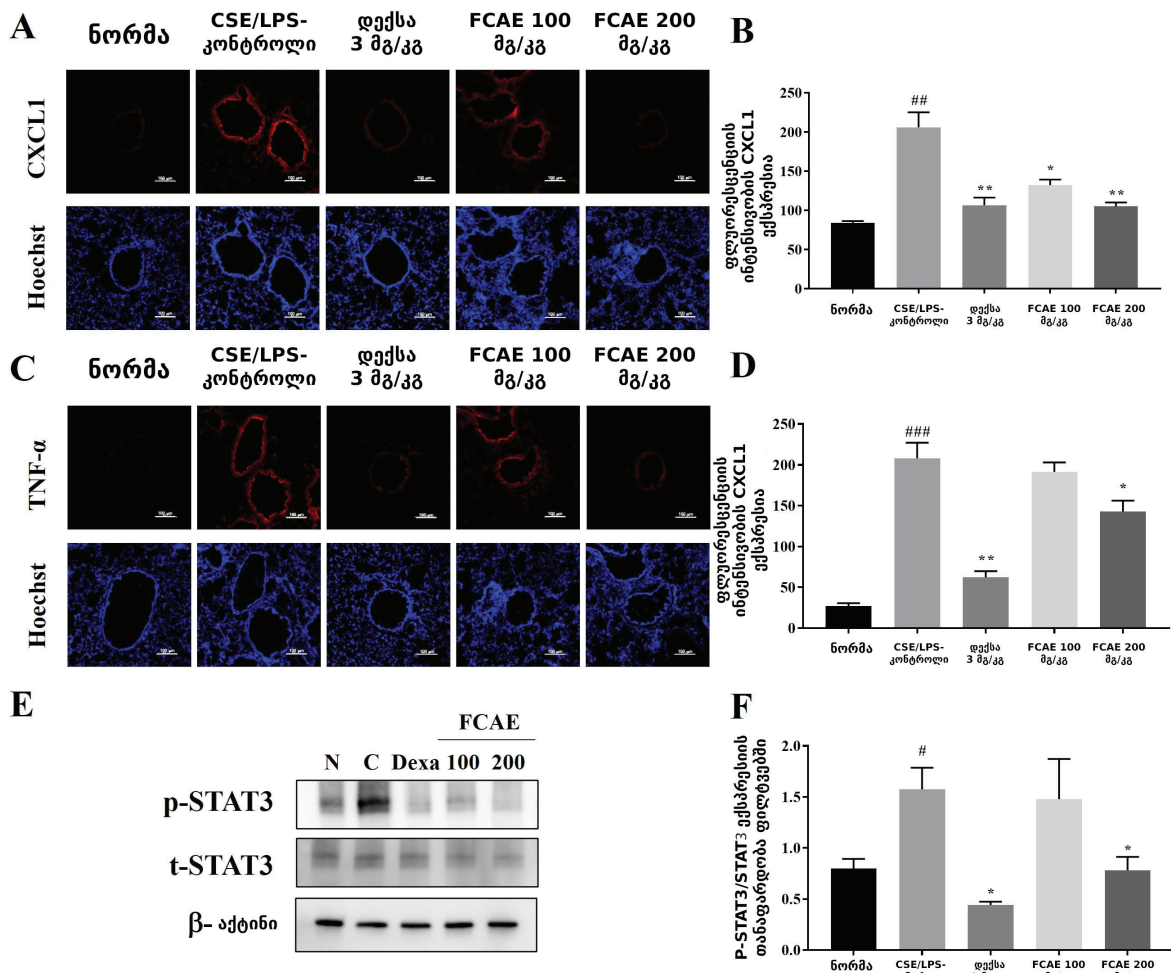
3.4. FCAE-ის გავლენა სასუნთქი გზების იმუნური უჯრედების რაოდენობაზე BALF-ში, ფილტვის, MLN-სა და პეიერის ბალთაში

სასუნთქი გზების ანთების კვლევისთვის დაითვალა BALF-ში, ფილტვებში, MLN-ში და პეიერის ბალთებში არსებული იმუნური უჯრედები, ფლუორესცენციით აქტივირებული უჯრედების სორტირების (FACS) მეთოდით. პირველ რიგში, გამოითვალა ქსოვილებში იმუნური უჯრედების საერთო რაოდენობა. CSE/LPS-ით ექსპოზიციამ მნიშვნელოვნად გაზარდა ფილტვებიდან, MLN-დან, პეიერის ბალთებიდან და BALF-იდან მიღებული უჯრედების საერთო რაოდენობა, ხოლო დექსამეტაზონისა და FCAE-ის ორალური მიღებისას ეს მომატებული უჯრედული რაოდენობა შეამცირა (გრაფიკი 2E-H). FACS-ის ანალიზმა აჩვენა, რომ ისეთი იმუნური უჯრედების რაოდენობა, როგორიცაა ნეიტროფილები, გაიზარდა BALF-სა და ფილტვებში CSE/LPS ექსპოზიციის შემდეგ და შემცირდა დექსამეტაზონის ან FCAE-ის მიღების შემდეგ (ცხრილი 1). განსაკუთრებით გაიზარდა T უჯრედების რაოდენობა (CD4+, CD8+, CD4+/CD69+, CD62L-/CD44high+); CD21/CD35+B220+ აქტივირებული B უჯრედები; და Gr-1+/SiglecF- ნეიტროფილები CSE/LPS-ით დამუშავებულ თავგებში, ხოლო შემცირდა დექსამეტაზონის ან FCAE-ის მიღებისას (გრაფიკი 1). CD3+ T უჯრედების, CD19+ B უჯრედებისა და CD4+CD44+ T უჯრედების რაოდენობა MLN-ში ასევე გაიზარდა CSE/LPS ექსპოზიციისას და შემცირდა დექსამეტაზონის ან FCAE-ის გავლენით. პეიერის ბალთებში CD4+ T უჯრედების, CD8+ T უჯრედების და CD4+/B220+ B უჯრედების რაოდენობაც გაიზარდა CSE/LPS ექსპოზიციის შედეგად და შემდეგ შემცირდა

გრაფიკი 3. ფერმენტირებული *C. asiatica* ესტრაქტის (FCAE) გავლენა ციტოკინების/ქემოკინების ექსპრესიაზე BALF-სა და ფილტვებში CSE/LPS-ით ინდუცირებულ COPD თავგებში. (A-E) ციტოკინების/ქემოკინების დონეები BALF-ში ELISA-ს მიხედვით და (F-I) ციტოკინების/ქემოკინების mRNA გენის ექსპრესია ფილტვებში რეალურ დროში RT-PCR-ის მიხედვით. ## $p < 0.01$, ### $p < 0.001$ (ნორმასთან შედარებით) და * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ (CSE/LPS-კონტროლთან შედარებით)



გრაფიკი 4. ფერმენტირებული *C. asiatica* ესტრაქტის (FCAE) ეფექტი ფილტვებში CSE/LPS-ით ინდუცირებული ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების მქონე თავგებში. (A,B) CXCL1 იმუნოჰისტოფლუორესცენცია, (C,D) TNF-α იმუნოჰისტოფლუორესცენცია და (E,F) STAT3 ექსპრესია Western blot ანალიზით. # $p < 0.05$, ## $p < 0.01$, ### $p < 0.001$ (ნორმასთან შედარებით) და * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ (CSE/LPS-კონტროლთან შედარებით).

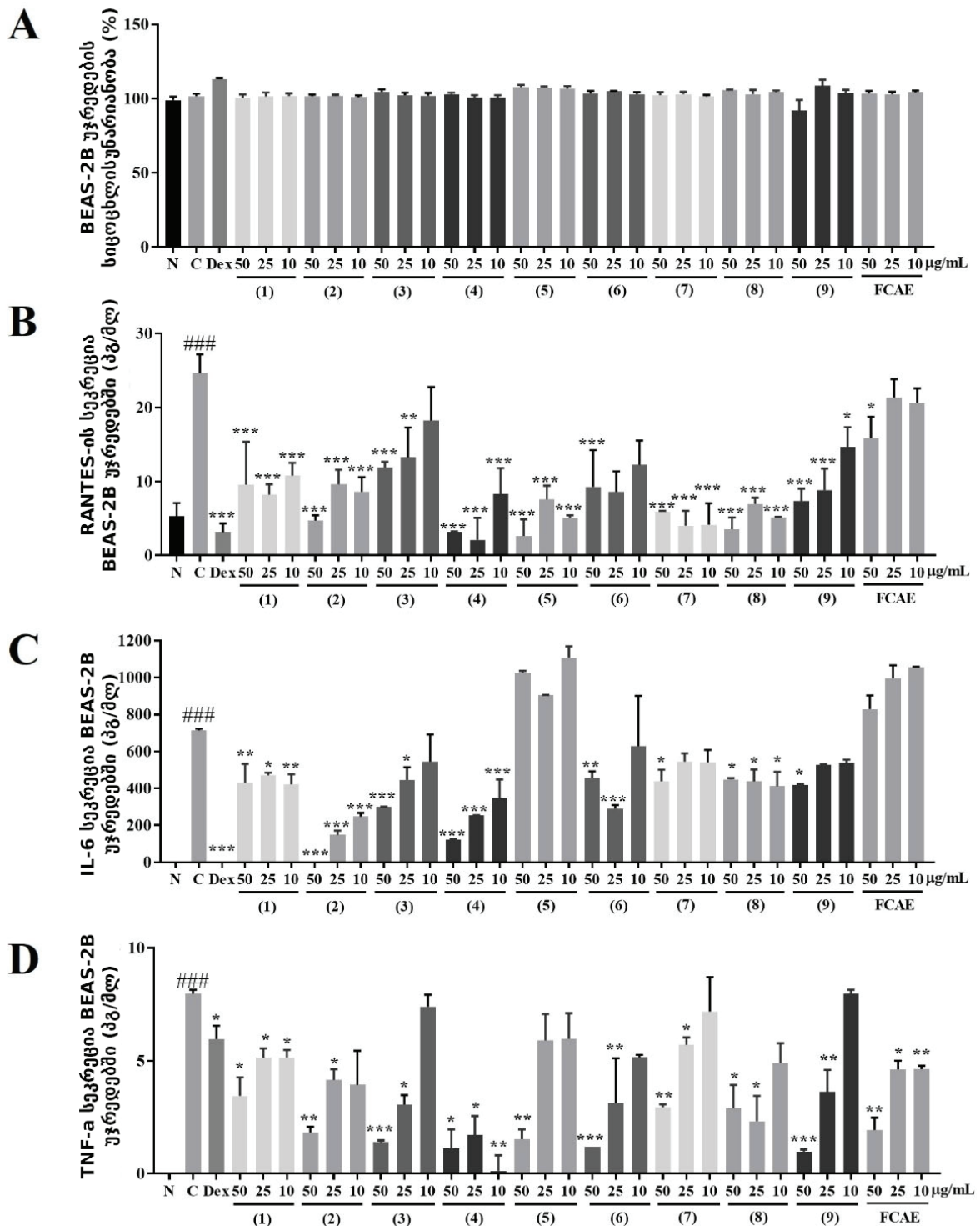


დექსამეტაზონის ან FCAE-ის მიღებისას. ეს შედეგები მიუთითებენ, რომ FCAE ამცირებს CSE/LPS-ით ინდუცირებულ COPD-ის მქონე თავგებში სასუნთქი გზების ანთებით პასუხს.

3.5. FCAE-ს გავლენა ანთებითი მედიატორების ექსპრესიაზე BLF-სა და ფილტვში

CXCL2-ის, IL-1α-ს, CXCL1-ის, IL-17-ის და TNF-α-ს დონეები BALF-ში გაიზარდა CSE/LPS-ით ექსპოზირებულ თავგებში და შემცირდა

გრაფიკი 5. ფერმენტირებული *C. asiatica* ექსტრაქტის (FCAE) და მისი შემადგენელი ნაწილების ეფექტები LPS-ინდუცირებულ ადამიანის ბრონქების ეპითელურ უჯრედებში (BEAS-2B). (A) უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობა და LPS-ინდუცირებული; (B) RANTES; (C) IL-6; ან (D) TNF- α სეკრეცია. ### $p < 0.01$ (ნორმალთან შედარებით) და * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ (LPS-კონტროლთან შედარებით). (1) ქლორფენის მჟავა, (2) 1,3-დიკაფეოილქინის მჟავა, (3) კემპფეროლ 3-გლუკოზიდი, (4) 4,5-დიკაფეოილქინის მჟავა, (5) კემპფეროლი, (6) აზიატიკოზიდი, (7) მადეკასოზიდი, (8) მადეკასის მჟავა და (9) აზიის მჟავა.



დექსამეტაზონით ან FCAE-ით მკურნალობისას (გრაფიკი 3A-E). ფილტვში MUC5AC-ის, TNF- α -ს, CXCL1-ის და CXCL2 mRNA-ს ექსპრესია გაიზარდა CSE/LPS-ის ინჰალაციური ზემოქმედებით და შემცირდა დექსამეტაზონის ან FCAE-ის 200 მგ/

კგ დოზით მიღებისას (გრაფიკი 3F-I). ფილტვის ფლუორესცენციული შეღებვის შედეგებმა აჩვენა, რომ CXCL1-ისა და TNF- α -ს ექსპრესია გაიზარდა CSE/LPS-ით დამუშავებულ თაგვებში და შემცირდა დექსამეტაზონის ან FCAE-ით მკურნალობისას

ცხრილი 1. ფერმენტირებული *C. asiatica* ექსტრაქტის (FCAE) გავლენა სასუნთქი გზების იმუნური უჯრედების რაოდენობასა და რეგულატორული გზების ნეიტროფილურ ანთებაზე CSE/LPS-ით გამოწვეული ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების (ფქოდ) თავის მოდელში.

უჯრედული ფენოტიპები ფილტვის, BALF-ის, MLN-ის და პეირის ბალოებში	CSE/LPS-ით გამოწვეული ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების (ფქოდ) თავის მოდელი (აბსოლუტური რაოდენობა)				
	ნორმალური	CSE/LPS- კონტროლი	CSE/LPS-დექსა 3 მგ/კგ	CSE/LPS-FCAE 200 მგ/კგ	CSE/LPS-FCAE 100 მგ/კგ
ლიმფოციტები ($\times 10^6$ უჯრედები)	37.51 $\pm$ 6.29	27.90 $\pm$ 6.84	22.54 $\pm$ 2.14	59.72 $\pm$ 5.36 **	37.06 $\pm$ 3.95
ნეიტროფილები ($\times 10^6$ უჯრედები)	24.84 $\pm$ 2.30	248.57 $\pm$ 4.51 ###	107.32 $\pm$ 5.74 ***	191.27 $\pm$ 18.76 **	143.78 $\pm$ 7.00 ***
ეოზინოფილები ($\times 10^5$ უჯრედები)	14.18 $\pm$ 1.10	87.57 $\pm$ 4.33 ###	54.73 $\pm$ 6.50 ***	116.39 $\pm$ 9.80 **	74.00 $\pm$ 4.22 *
CD4+ ($\times 10^6$ უჯრედები)	31.98 $\pm$ 4.16	116.97 $\pm$ 2.70 ###	68.77 $\pm$ 5.83 ***	135.90 $\pm$ 8.75 *	91.26 $\pm$ 7.15 **
CD8+ ($\times 10^6$ უჯრედები)	15.73 $\pm$ 2.20	53.81 $\pm$ 5.47 ###	32.61 $\pm$ 1.61 **	68.71 $\pm$ 7.51	43.97 $\pm$ 2.87
CD4+/CD69+ ($\times 10^5$ უჯრედები)	1.75 $\pm$ 0.27	32.42 $\pm$ 7.40 ###	12.89 $\pm$ 3.20 *	20.67 $\pm$ 2.51	20.49 $\pm$ 5.00
CD62L-/CD4 ^{high} + ($\times 10^6$ უჯრედები)	4.98 $\pm$ 0.61	151.05 $\pm$ 8.97 ###	41.93 $\pm$ 2.45 ***	101.72 $\pm$ 11.17 **	80.90 $\pm$ 4.79 ***
CD21/CD35+B220+ ($\times 10^5$ უჯრედები)	0.67 $\pm$ 0.08	6.39 $\pm$ 0.48 ###	1.82 $\pm$ 0.49 ***	3.26 $\pm$ 0.94 **	1.84 $\pm$ 0.30 ***
Gr-1+SiglecF ($\times 10^6$ უჯრედები)	8.99 $\pm$ 0.47	251.88 $\pm$ 6.63 ###	86.38 $\pm$ 1.38 ***	129.31 $\pm$ 14.26 ***	110.22 $\pm$ 12.93 ***
ლიმფოციტები ($\times 10^6$ უჯრედები)	1.36 $\pm$ 0.28	10.35 $\pm$ 0.97 ###	6.04 $\pm$ 1.13 **	6.71 $\pm$ 0.87 **	7.39 $\pm$ 0.97 *
ნეიტროფილები ($\times 10^6$ უჯრედები)	27.77 $\pm$ 5.62	237.61 $\pm$ 24.44 ###	154.12 $\pm$ 18.81 **	147.93 $\pm$ 40.88	154.92 $\pm$ 27.48 *
ეოზინოფილები ($\times 10^5$ უჯრედები)	16.12 $\pm$ 3.26	14.58 $\pm$ 3.26	14.83 $\pm$ 1.32	12.22 $\pm$ 2.32	15.49 $\pm$ 2.14
CD4+ ($\times 10^6$ უჯრედები)	1.79 $\pm$ 1.79	85.13 $\pm$ 9.59 ###	48.67 $\pm$ 5.58 **	40.31 $\pm$ 6.20 **	47.26 $\pm$ 7.13 **
CD8+ ($\times 10^6$ უჯრედები)	2.56 $\pm$ 1.56	65.78 $\pm$ 20.34 **	32.59 $\pm$ 5.44	39.83 $\pm$ 9.65	42.22 $\pm$ 8.54
CD4+/CD69+ ($\times 10^5$ უჯრედები)	6.69 $\pm$ 6.23	34.73 $\pm$ 4.53 ##	16.40 $\pm$ 1.63 **	10.38 $\pm$ 3.01 ***	9.22 $\pm$ 2.99 ***
CD62L/CD44 ^{high} + ($\times 10^6$ უჯრედები)	2.78 $\pm$ 0.76	173.96 $\pm$ 23.65 ###	108.42 $\pm$ 17.36 *	96.82 $\pm$ 24.47 *	101.21 $\pm$ 27.80 *
Gr-1+SiglecF- ($\times 10^6$ უჯრედები)	0.24 $\pm$ 0.03	234.65 $\pm$ 23.45 ###	139.50 $\pm$ 15.30 ** *	127.66 $\pm$ 27.48 **	155.12 $\pm$ 26.28
CD3+ ($\times 10^6$ უჯრედები)	57.88 $\pm$ 23.01	250.14 $\pm$ 35.88 ###	90.20 $\pm$ 6.78 ***	133.74 $\pm$ 19.14 **	149.97 $\pm$ 11.43 **
CD19+ ($\times 10^6$ უჯრედები)	48.06 $\pm$ 17.66	106.07 $\pm$ 2.65 **	78.70 $\pm$ 8.95 **	85.79 $\pm$ 14.97	78.39 $\pm$ 12.38 *
CD4+CD44+ ($\times 10^6$ უჯრედები)	6.47 $\pm$ 2.10	36.27 $\pm$ 4.40 ###	14.49 $\pm$ 0.78 ***	17.06 $\pm$ 3.77 **	19.84 $\pm$ 1.59 **
CD4+ ($\times 10^6$ უჯრედები)	31.25 $\pm$ 23.13	152.39 $\pm$ 16.42 ###	47.22 $\pm$ 12.86 ***	19.14 $\pm$ 5.28 ***	31.24 $\pm$ 7.32 ***
CD8+ ($\times 10^6$ უჯრედები)	24.84 $\pm$ 2.30	248.57 $\pm$ 4.51 **	10.732 $\pm$ 5.74	183.64 $\pm$ 22.45 ***	198.41 $\pm$ 16.28 ***
CD4+/B200+ ($\times 10^6$ უჯრედები)	14.18 $\pm$ 1.10	87.57 $\pm$ 4.33 ###	54.73 $\pm$ 6.50 ***	105.69 $\pm$ 9.28 ***	129.50 $\pm$ 25.35 ***

** p < 0.01, ### p < 0.001 (ნორმალთან შედარებით) და * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001 (CSE/LPS-კონტროლთან შედარებით).

(გრაფიკი 4A-D). ფილტვის ვესტერნ ბლოტის ანალიზმა აჩვენა, რომ p-STAT3 ცილა, რომელიც არის ანთებითი რეაქციის ერთ-ერთი მთავარი ტრანსკრიფციული ფაქტორი, გაიზარდა CSE/LPS-ის ზემოქმედებით და შემცირდა დექსამეტაზონის ან FCAE-ის მიღებისას (გრაფიკი 4E, 4F და S1).

3.6. FCAE-ს და შემადგენელი კომპონენტების გავლენა BEAS-2B უჯრედების ანთებით პასუხზე

FCAE-ისა და მისი კომპონენტების გავლენა სასუნთქი გზების ანთებაზე გამოიკვლეს LPS-ით ინდუცირებულ BEAS-2B უჯრედებში. FCAE-სა და მის კომპონენტებს (10–50 μ გ/მლ კონცენტრაციით) BEAS-2B უჯრედებში ტოქსიკურობა არ გამოვლინდა (გრაფიკი 5A). უჯრედული სუპერნატანტების RANTES-ის დონე გაიზარდა TNF- α -ის ზემოქმედებით და შემცირდა FCAE-ისა და ცხრა ნაერთით მკურნალობის შემდეგ (გრაფიკი 5B). IL-6-ისა და TNF- α -ის დონეები უჯრედულ სუპერნატანტებში გაიზარდა LPS-ის ზემოქმედებით და შემცირდა FCAE-ისა და ცხრა ნაერთის ზემოქმედებით (გრაფიკი 5C,D). ეს შედეგები მიუთითებენ, რომ აღნიშნული ცხრა ნაერთი შეიძლება უზრუნველყოფდეს FCAE-ის ანთების შემამცირებელ

ეფექტს სასუნთქი გზების ანთების დროს ანთებითი ციტოკინების დათრგუნვით.

4. დისკუსია

C. asiatica-ს გავლენა სასუნთქი გზების დაავადებებზე აღწერილია როგორც ისეთი მდგომარეობების გამაუმჯობესებელი, როგორიცაა COPD, ფილტვის ფიბროზი, ფილტვის მწვავე დაზიანება და ფილტვის კიბო - როგორც თავის მოდელში, ასევე უჯრედულ სისტემებში. ძირითად ანთებისსაწინააღმდეგო აქტიურ კომპონენტებად იდენტიფიცირებულია აზიატიკის მჟავა და აზიატიკოზიდი [23,24]. სამკურნალო ბალახების ფერმენტაცია წარმოადგენს დამუშავების მნიშვნელოვან სტრატეგიას, რაც ზრდის თერაპიულ ეფექტურობას და/ან წარმოქმნის ახალ თვისებებს ტოქსიურობის შემცირების პარალელურად [25,26]. ჩვენს წინასწარ კვლევაში *C. asiatica*-ს ექსტრაქტის *Lactobacillus*-ით ფერმენტაციამ გააძლიერა ანთებისსაწინააღმდეგო აქტიურობა *in vitro* (დამატებითი მასალები, (გრაფიკი S2). ფერმენტირებულმა *C. asiatica*-ს ექსტრაქტმა (FCAE)

აჩვენა უფრო მაღალი ბიოლოგიური აქტივობა არაფერმენტირებულ ექსტრაქტთან (CAE) შედარებით, რაც გამოიხატა RANTES-ისა და IL-6-ის უფრო ძლიერ დათრგუნვაში TNF- α -ით ან LPS-ით სტიმულირებულ BEAS-2B უჯრედებში. შესაბამისად, ამ კვლევაში შევაფასეთ FCAE-ის ანთებისსაინააღმდეგო მოქმედება CSE/LPS-ით ინდუცირებულ COPD-ის თავის მოდელში და ასევე ჩავატარეთ FCAE-ის კომპლექსური ქიმიური პროფილირება.

სასუნთქი გზების რეაქცია ანთებაზე დაკავშირებულია ლორწოს სეკრეციის მომატებასთან [27]. ეფექტური ამოხველება წარმოადგენს მასპინძლის სასუნთქ გზებში თავდაცვის ფუნდამენტურ მექანიზმს, რომელიც ხელს უწყობს ლორწოს, მიკრობული პათოგენების და შესუნთქული ნაწილაკების განმედას; ეს პროცესი მნიშვნელოვანია ფილტვის ჰიგიენის შესანარჩუნებლად და ისეთი ქრონიკული სასუნთქი გზების დაავადებების პროგრესის შესანელებლად, როგორიცაა COPD და ბრონქექტაზია [21]. ფენოლის წითლის თავის მოდელში, რომელიც გამოიყენებოდა ამოსახველებელი აქტივობის შესაფასებლად, FCAE-მა მნიშვნელოვნად გაზარდა ტრაქეის ფენოლის წითელი სეკრეცია, რაც ადასტურებს მის ამოსახველებელ ეფექტს. MUC5AC - ლორწოს ძირითადი გლიკოპროტეინი, რომელსაც კოდირებს კონსერვირებული *muc5ac* გენი - ექსპრესირდება სასუნთქი გზების ეპითელურ უჯრედებში და შუამდგომლობს IL-17A-ით ინდუცირებულ ლორწოვანი უჯრედების ჰიპერპლაზიას და ლორწოს გამომუშავებას STAT3 სიგნალიზაციის გზით, რითაც ხელს უწყობს სასუნთქი გზების ობსტრუქციასა და ანთებას [27-30].

ქრონიკული COPD-ის ანთების დროს სასუნთქი გზებში დომინანტი იმუნური უჯრედებია მაკროფაგები, B უჯრედები, T უჯრედები და განსაკუთრებით - ნეიტროფილები. ეს აქტივირებული უჯრედები გამოყოფენ პროტეაზებს, ციტოკინებს და ქემოკინებს, როგორიცაა მატრიქსული მეტალოპროტეინაზები, TNF- α , IL-6, IL-17, CXCL8/IL-8, CXCL1, CXCL2, RANTES და CCL2/MCP-1, რომლებიც ერთობლივად აძლიერებენ ანთებას, აპოპტოზს, სასუნთქი გზების დაზიანებასა და ფილტვის ფუნქციის დაქვეითებას STAT3 სიგნალიზაციის გზით [31-33]. ამ კვლევამ აჩვენა, რომ FCAE-მ დათრგუნა IL-1 α , IL-17, MUC5AC, TNF- α , IL-6, CXCL1, CXCL2 და STAT3-ის ფოსფორილაცია, ასევე შეამცირა ნეიტროფილების, T უჯრედებისა და B უჯრედების რაოდენობა BALF-ში და ფილტვებში CSE/LPS-ის მიერ ინდუცირებულ COPD-ის თავგებში. ეს დასკვნები მიუთითებენ, რომ FCAE არეგულირებს ლორწოს სეკრეციას და სასუნთქი გზების ანთებას STAT3-ის დაქვეითებით.

წინა კვლევებმა თანმიმდევრულად აჩვენა, რომ STAT3 სიგნალიზაციის დათრგუნვა გადამწყვეტ როლს ასრულებს სასუნთქი გზების ანთების შემსუბუქებაში. STAT3-ის ინჰიბირებამ ასთმის სხვადასხვა მოდელში შეამცირა ეოზინოფილური ინფილტრაცია, ციტოკინების გამოყოფა და სასუნთქი გზების ჰიპერრეაქტიულობა, ხოლო COPD-ის

შემთხვევაში შეასუსტა IL-6-ით შუამავალი ანთებითი სიგნალიზაცია და სასუნთქი გზების რემოდელირება [34-36]. გარდა ამისა, STAT3-ის ფარმაკოლოგიურმა ან მიტოქონდრიულმა ინჰიბირებამ ეფექტურად შეზღუდა ისეთი იმუნური უჯრედების აქტივაცია, როგორიცაა Th2 და ILC2, რითაც შემცირდა ფილტვებში ქრონიკული ანთებითი პასუხი [37]. ჯამში, ეს მიგნებები ადასტურებენ, რომ STAT3-ის დაქვეითება ხელს უწყობს სასუნთქი გზების ანთების დაქვეითებას. ამ კონტექსტში FCAE-ის მიერ გამოვლენილი ეფექტები - ტრიტერპენოიდების გაზრდილი აკუმულაცია და შემდგომი STAT3-ის ინჰიბიცია - მიუთითებს, რომ ფერმენტირებული *C. asiatica*-ს ექსტრაქტები შესაძლოა მოქმედებდნენ სასუნთქი გზების ანთების მოდულატორებად ლორწოს ჭარბი სეკრეციისა და ანთებითი სიგნალიზაციის დათრგუნვის გზით.

იმის შესასწავლად, მოქმედებს თუ არა FCAE ნაწლავის იმუნურ მოდულაციაზე, ნაწლავური იმუნიტეტის ძირითადი ინდუქციური ადგილების - MLN და პეიერის ბალოების - იმუნური უჯრედები შეფასდა FACS მეთოდით. FCAE-ით მკურნალობამ შეამცირა როგორც T, ასევე B უჯრედების პოპულაციები, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ FCAE ნაწილობრივ ასუსტებს სასუნთქი გზების ანთებას ნაწლავის იმუნური რეგულაციის გზით.

UPLC ანალიზმა FCAE-ში გამოავლინა ცხრა ნაერთი, მათ შორის: ფენილპროპანოიდები: ქლოროგენის მჟავა (5-O-caffeoylquinic acid), 1,3-di-O-caffeoylquinic acid, 4,5-di-O-caffeoylquinic acid; ფლავონოლები და გლიკოზიდები: კემფეროლი, kaempferol-3-O- β -D-glucopyranoside (ასტრაგალინი); პენტაციკლური ტრიტერპენოიდული საპონინები: მადეკასოსიდი, აზიატიკოსიდი; პენტაციკლური ტრიტერპენოიდული აგლიკონები: აზიატიკის მჟავა, მადეკასური მჟავა.

წინა კვლევების მიხედვით, *Artemisia gmelinii*-ს ექსტრაქტმა, რომლის ძირითად კომპონენტებსაც წარმოადგენს ქლოროგენის მჟავა და კაფეოილქინინის მჟავა, შეასუსტა ფილტვის ანთება CSE/LPS-ით დამუშავებულ თავგებში MAPK-ისა და NF- κ B გზების ინჰიბირების გზით [38]. ასევე დადასტურდა, რომ ასტრაგალინი ამცირებს LPS-ით და სიგარეტის კვამლით გამოწვეულ ფილტვის ანთებას თავგებში [39,40]. გარდა ამისა, აზიატიკის მჟავამ და აზიატიკოსიდმა გამოავლინეს ანთებისსაინააღმდეგო ეფექტი LPS-ით ინდუცირებული ფილტვის მწვავე დაზიანების მოდელში, ციტოკინების გამომუშავების დათრგუნვით NF- κ B სიგნალიზაციის ინჰიბირების გზით [13,14]. ამავდროულად, მადეკასოსიდმა შეამსუბუქა ბლეომიცინით ინდუცირებული ფილტვის ფიბროზი თავგებში TGF- β 1-ის სიგნალიზაციის ინჰიბირებით [15]. ამას გარდა, მადეკასის მჟავა ძლიერად თრგუნავს ანთებით მედიატორებს - მათ შორის ამოტის ოქსიდს, TNF- α -სა და IL-6-ს - LPS-ით სტიმულირებულ RAW 264.7 მაკროფაგურ უჯრედებში [41].

ამ კვლევაში, აღნიშნულმა ნაერთებმა ერთობლივად შეამცირეს RANTES-ის, TNF- α -სა და

IL-6-ის სეკრეცია ანთებით ინდუცირებულ BEAS-2B სასუნთქი გზების ეპითელურ უჯრედებში, რაც მიუთითებს, რომ მათ შესაძლოა შექმნდეთ წვლილი FCAE-ის ანთებისსაწინააღმდეგო მოქმედებაში CSE/LPS-ით ინდუცირებულ COPD-ში. ჯამურად, ეს შედეგები ადასტურებენ, რომ FCAE იცავს სასუნთქ გზებს მრავალმხრივი მექანიზმით, რომელიც მოიცავს: ტრიტერპენოიდული ბიოსინთეზის გაზრდას, STAT3 და NF-κB სიგნალიზაციის ინჰიბირებას, და ლორწოს სეკრეციის რეგულირებას. აღნიშნული გზების ცენტრალური როლიდან გამომდინარე სასუნთქი გზების ქრონიკული დაავადებებში, FCAE და მისი ბიოაქტიური კომპონენტები წარმოადგენს პერსპექტიულ თერაპიულ კანდიდატებს COPD-ის და შესაბამისი სასუნთქი გზების დარღვევების პროფილაქტიკისა და მკურნალობისთვის.

თუმცა, ამ კვლევას აქვს რამდენიმე შეზღუდვა. ინდივიდუალური ნაერთების ზუსტი მოლეკულური სამიზნეები სრულად არ არის გარკვეული. გარდა ამისა, FCAE-ის მრავალბიოაქტიურ ნაერთს შორის სინერგიული ურთიერთქმედებები კვლავ საჭიროებს დეტალურ კვლევას in vivo COPD-ის მოდელებში. მომავალში აუცილებელია ცხოველებზე ჩატარებული ექსპერიმენტული და გზა-სპეციფიკური მიდგომები, რათა დადასტურდეს ეს შედეგები და განისაზღვროს FCAE-ის საშუალებით სასუნთქი გზების ანთებისგან დაცვის კომპლექსური მექანიზმები.

5. დასკვნა

დასკვნის სახით, ფერმენტირებული Centella asiatica ექსტრაქტი (FCAE), მომზადებული Lactobacillus-ის დახმარებით, ამცირებს სასუნთქი გზების ანთებასა და ფილტვის დაზიანებას CSE/LPS-ით ინდუცირებულ COPD-ის თავგებში. FCAE აძლიერებს ანთებითი უჯრედების ინფილტრაციის შემცირებას BALF-ში, ფილტვებში და დაკავშირებულ ლიმფურ ორგანოებში, აგრეთვე თრგუნავს ციტოკინებისა და ქემოკინების ექსპრესიას და აინჰიბირებს STAT3-ის აქტივაციას. გარდა ამისა, FCAE აჩვენებს ექსპექტორანტულ აქტივობას ტრაქეული ფენოლის წითლის სეკრეციის გაზრდის გზით. UPLC ანალიზმა გამოავლინა ცხრა ძირითადი კომპონენტი, მათ შორის ფენოლური მჟავები და ტრიტერპენოიდები, რომლებიც ერთობლივად აჩერებენ RANTES-ის, TNF-α-სა და IL-6-ის გამოთქმას ანთებით ინდუცირებულ BEAS-2B უჯრედებში. ეს შედეგები მიუთითებენ, რომ FCAE-ს შეუძლია ემსახუროს თერაპიულ ან ფუნქციურ საკვებ პროდუქტად სასუნთქი გზების ქრონიკული ანთებითი დაავადებების, მაგალითად COPD-ის, პროფილაქტიკასა და მართვას.

ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში

Plants 2025, 14, 3416 doi:10.3390/plants14223416

მაჯის გვირაბის სინდრომი: მიუთითებს თუ არა ის რევმატოიდული ართრიტის მოახლოებაზე?

მაჯის ტუნელის სინდრომი (CTS) შესაძლოა მხოლოდ ხელისა და მაჯის პრობლემა არ იყოს. ახალი კვლევის მიხედვით, ის რევმატოიდული ართრიტის (RA) ადრეული მოახლოების ნიშნადაც შეიძლება იქცეს. Mayo Clinic-ის მეცნიერებმა 13-წლიანი დაკვირვების განმავლობაში 2,600-ზე მეტ ადამიანს ადევნებდნენ თვალს, სადაც ერთმანეთს შეადარეს ადამიანები, რომლებსაც შემდეგში RA განუვითარდათ, პიროვნებებს ვისაც ეს დიაგნოზი არ დაესვათ. აღმოჩნდა, რომ რევმატოიდული ართრიტის განვითარებამდე, მაჯის გვირაბის სინდრომი დაფიქსირდა 13%-ში, მაშინ როცა არა-RA ჯგუფში ეს მაჩვენებელი მხოლოდ 6% იყო, რაც რისკის გაორმაგებას ნიშნავს (odds ratio 2.23). განსხვავება RA დიაგნოზის შემდეგაც გაგრძელდა: დაავადების დაწყების შემდგომ CTS დაფიქსირდა რევმატოიდული ართრიტის ჯგუფის 9.6%-ში, ხოლო კონტროლის ჯგუფში, 4.5% (hazard ratio 1.78). „ეს შედეგები მიუთითებენ, რომ CTS შესაძლოა RA-ის დაავადების მიმდინარეობის ადრეული, ხშირად შეუმჩნეველი ნიშანი იყოს“, აღნიშნა კვლევის ავტორმა, დოქტორმა ელენა მისალოდოვამ. „პერსისტენტული მაჯის გვირაბის სინდრომი, რომელსაც არ წარმოადგენს ტრადიციულ რისკ-ფაქტორებს, უნდა გახდეს რევმატოლოგთან გაგზავნის საფუძველი.“ რევმატოიდული ართრიტი აუტომიმუნური დაავადებაა, რომელიც იწვევს ქრონიკულ ანთებას და შეიძლება მოიცავს სხეულის მრავალი სახსარი. აქამდე ცნობილია, რომ RA ზრდის CTS-ის რისკს, მაგრამ ეს ერთ-ერთი პირველი მსხვილი კვლევაა, რომელიც მიუთითებს, რომ მაჯის ტუნელის სინდრომი შეიძლება რევმატოიდულ ართრიტამდე განვითარდეს. კვლევა განხორციელდა Rochester Epidemiology Project-ის მონაცემებზე დაყრდნობით, სადაც 1,335 RA პაციენტი ასაკისა და სქესის მიხედვით შეადარეს 1,331 არ-RA კონტროლს. დაახლოებით 70% იყო ქალი, საშუალო ასაკი - 56 წელი. მეცნიერები თვლიან, რომ აუხსნელი მაჯის გვირაბის სინდრომის დროული ამოცნობა შეიძლება დაგვეხმაროს რევმატოიდული ართრიტის რისკის ქვეშ მყოფი პაციენტების ადრეულ დიაგნოსტიკაში და მკურნალობის უკეთ დაგეგმვაში.

ფილტვის მიკრობიოტა: ჯანმრთელი ფილტვებიდან ფილტვის ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების განვითარებამდე

მარია მ. სტანკოვიჩი

მოლეკულური ბიოლოგიის ჯგუფი, მოლეკულური გენეტიკისა და გენეტიკური ინჟინერიის ინსტიტუტი, ბელგრადის უნივერსიტეტი, 11042 ბელგრადი, სერბეთი;

Marija M. Stankovic

აბსტრაქტი

აბსტრაქტი: ფილტვის ჯანმრთელობა დამოკიდებულია ფილტვის მიკრობიოტის რთულ სტრუქტურაზე, რომელიც მოიცავს ბაქტერიოტას, მიკობიოტას და ვირომას. კვლევებმა აჩვენა, რომ ფილტვის მიკრობიოტა მნიშვნელოვან როლს ასრულებს მასპინძლის დაცვის უზრუნველყოფაში, ფილტვის თანდაყოლილი და შეძენილი იმუნიტეტის რეგულირების გზით. ფილტვის ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადება (COPD) წარმოადგენს ფილტვის ანთებით დაავადებას, რომელიც ხასიათდება მიკრობიოტის შემადგენლობისა და მრავალფეროვნების ცვლილებით, ეს პროცესი ცნობილია როგორც დისბიოზი. ფილტვის მიკრობიოტის დისბიოზი იზრდება როგორც ფქოდ-ის პროგრესირებისას, ასევე გამწვავების პერიოდში. შემოთავაზებულია დისბიოზის ორი მოდელი: დისბიოზი და ანთების ციკლები და ბაქტერიული ინტერაქტომის დარღვევა. ჯერჯერობით უცნობია, ფქოდ-ის პათოგენეზის მამოძრავებელი ფაქტორები ეკუთვნის მასპინძელ ორგანიზმს თუ მიკრობიოტას. ბოლო პერიოდში სულ უფრო მეტი ყურადღება ეთმობა მასპინძელსა და მიკრობიოტას, ასევე მიკრობებს შორის ურთიერთქმედებებს, ფქოდ-ის კონტექსტში, თუმცა ამ ურთიერთობების მექანიზმები დამატებით შესწავლას საჭიროებს. ნაწლავს-ფილტვის ღერძის ფუნქციონირება გადამწყვეტია ფილტვის ჯანმრთელობის შესანარჩუნებლად, რაც დარღვეულია COPD-ის დროს. პრობოტიკების გამოყენებამ აჩვენა დადებითი ეფექტები, რაც მიუთითებს, რომ ამ სფეროში მომავალმა წინსვლამ შეიძლება ხელი შეუწყოს COPD-ის თერაპიას. მიმოხილვაში წარმოდგენილია ფილტვის მიკრობიოტის შემადგენლობა, მოლეკულური მექანიზმები და კლინიკური ასპექტები, რომლებიც დაკავშირებულია მასპინძელსა და მიკრობიოტას შორის ასოციაციასთან როგორც ჯანმრთელობის, ისე COPD-ის მოვლელებში.

1. შესავალი

სასუნთქი ტრაქტი წარმოადგენს სისტემას, რომელიც უზრუნველყოფს ჰაერის მიწოდებას ალვეოლებამდე, სადაც მიმდინარეობს ჟანგბადისა და ნახშირორჟანგის მიმოცვლა. მის შიდა ზედაპირზე არსებული ეპითელიუმი მოქმედებს როგორც ბარიერი აირების, ალერგენებისა და მიკროორგანიზმების მიმართ. ჯანმრთელ ადამიანში სასუნთქი ტრაქტი დასახლებულია მრავალფეროვანი მიკრობებით - ბაქტერიებით, ვირუსებითა და სოკოებით, რომლებიც ერთობლივად ქმნიან სასუნთქი ტრაქტის მიკრობიოტას. ანატომიურად ის იყოფა ზედა (URT) და ქვედა (LRT) ჰაერგამტარ გზებად, სადაც მიკრობების რაოდენობა ზედა ნაწილებიდან ქვედასკენ მნიშვნელოვნად კლებულობს. დიდხანს მიიჩნეოდა, რომ ფილტვი სტერილური იყო, თუმცა კულტურაზე დამოკიდებული მეთოდების გარეშე ჩატარებულმა კვლევებმა და მეთაგენომურმა სეკვენირებამ ცხადყო, რომ ფილტვებს საკუთარი, დინამიკური მიკრობიოტა აქვთ. მისი შესწავლა შესაძლებელია სხვადასხვა ნიმუშით: ნახველის ანალიზი არაინვაზიური და ფართოდ გამოყენებადი მეთოდია, თუმცა ის ხშირად ბინძურდება პირის ღრუს მიკრობებით; ბრონქოალვეოლური ლავაჟი და ბიოფსია უფრო სანდოა, მაგრამ ნაკლებად

გამოიყენება მათი ინვაზიურობიდან გამომდინარე. შესაბამისად, ფილტვის მიკრობიოტის შემადგენლობა დამოკიდებულია გამოყენებულ მეთოდზე. ფილტვის მიკრობიოტა დინამიკური ეკოსისტემაა, რომელიც ყალიბდება ზედა სასუნთქი გზებიდან მიკრობების მიგრაციით, მათი ელიმინაციითა და შეზღუდული გამრავლებით. ფილტვები გარედან იღებენ მიკრობებს, განსაკუთრებით ოროფარინქსიდან, რის გამოც ფილტვის მიკრობიოტა URT-ის მსგავსია. მიუხედავად ამისა, ფილტვებში არსებული ანტიმიკრობული ლორწო, დაბალი საკვები გარემო და ძლიერი იმუნური აქტივობა ხელს უშლის მიკრობების ინტენსიურ კოლონიზაციას. ჯანმრთელ ფილტვებს ახასიათებს დაბალი ბაქტერიული ბიომასა, მაგრამ მაღალი მრავალფეროვნება. კომენსალური მიკრობები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ თანდაყოლილი და შეძენილი იმუნიტეტისა და ფილტვის ჰომეოსტაზის რეგულაციაში. თუმცა ფილტვის მიკობიოტასა და ვირომაზე არსებული ცოდნა შეზღუდულია, განსაკუთრებით დაავადებების კონტექსტში. ფილტვის ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადება (COPD) წარმოადგენს გლობალურად გავრცელებულ ქრონიკულ ანთებით დაავადებას, რომლის სრულ ეტიოლოგია დაუდგენელია.

მიუხედავად იმისა, რომ COPD-ის დროს ფილტვის ბაქტერიოზიოტა ინტენსიურად იკვლევება, მიკობიოტასა და ვირომაზე მონაცემები უკიდურესად მწირია. ასევე არასაკმარისადაა შესწავლილი ნაწლავ-ფილტვის ღერძი, რომელიც ნაწლავისა და ფილტვის იმუნურ და მეტაბოლურ ურთიერთქმედებებს აკავშირებს. არსებული კვლევები ძირითადად ნაწლავის ბაქტერიოზიოტაზე კონცენტრირდება, მაშინ როცა მიკობიოტასა და ვირომას როლი თითქმის უცნობია. ფილტვის მიკრობიოტისა და მასპინძლის ურთიერთქმედების უკეთ შესწავლა აუცილებელია COPD-ის პათოგენეზის გასაგებად. ეს ცოდნა შეიძლება გახდეს საფუძველი ახალი თერაპიული მიდგომების, მათ შორის პრობიოტიკებით მკურნალობის პერსონალიზებული სტრატეგიების შემუშავებისთვის. მომავალი კვლევები საჭიროებს მიკრობიოტის სამივე კომპონენტის - ბაქტერიოზიოტას, მიკობიოტასა და ვირომის - ინტეგრირებულ ანალიზს როგორც ფილტვებში, ისე ნაწლავებში.

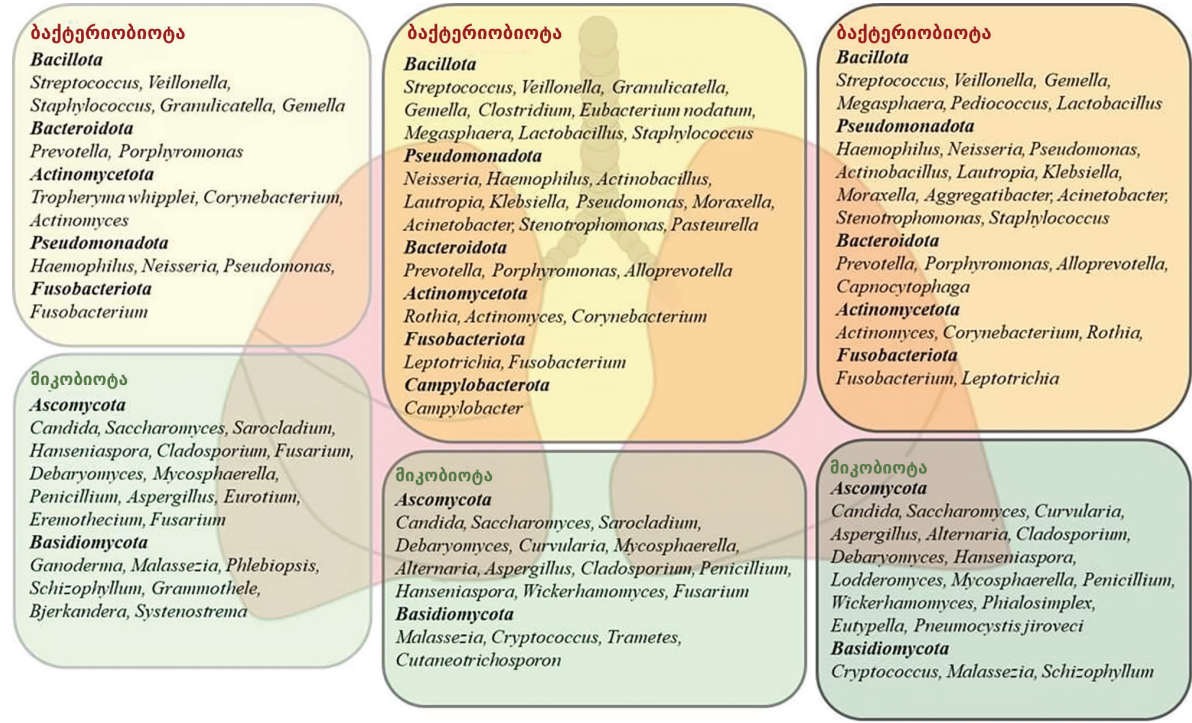
2. ჯანმრთელი ფილტვების მიკრობიოტა

ვარაუდობენ, რომ ჯანმრთელი ფილტვების მიკრობიოტა შედგება უფრო მეტად გარდამავალი მიკროორგანიზმებისგან, ვიდრე სტაბილური კოლონიებისგან. ფილტვებში მიკრობები ხვედნიან დისპერსიით, მიკროასპირაციითა და ინჰალაციით, ხოლო მათი ელიმინაცია ხდება მუკოცილიარული კლირენსით, ხველებითა და იმუნური პასუხებით. მიკრობული განაწილება განსხვავდება როგორც ინდივიდებს შორის, ისე ერთი ინდივიდის შიგნით, რაც მნიშვნელოვანი ფაქტორია კოლონიზაციისადმი რეზისტენტობის, ეპითელიური მთლიანობისა და იმუნური ჰომეოსტაზის შესანარჩუნებლად. ჯანმრთელ მოზრდილებში ფილტვებში ბაქტერიების რაოდენობა დაბალია, თუმცა მიკრობიოტის ჩამოყალიბება იწყება ადრეულ ასაკში. *Streptococcus* და *Neisseria* გვარის ბაქტერიები აღმოჩენილია ახალშობილთა ფილტვებში, რაც მიანიშნებს კომენსალების როლზე ფილტვის განვითარებაში. კვლევებით დადგენილია, რომ მიკროორგანიზმებისგან თავისუფალი (germ-free) მღრღნელებს, დაბადების შემდეგ, ფილტვის მცირე მოცულობა და ალვეოლების ნაკლებობა აქვთ, რაც შეიძლება ნორმალიზდეს *Lactobacillus* spp.-ის კოლონიზაციით, რაც მიუთითებს მიკრობიოტის გავლენაზე ფილტვის მორფოლოგიასა და ფუნქციაზე. ფილტვის მიკრობიოტა მონაწილეობს იმუნური სისტემის მომწიფებაში, მათ შორის IgA-სთან ასოცირებული გენების რეგულაციაში. მიკრობებით მდიდარ გარემოში გაზრდილ ბავშვებში (ამიშები, ჰუტერიტები) ნაკლებად გვხვდება ალერგიული დაავადებები, რაც ადასტურებს ადრეული მიკრობული გემოქმედების მნიშვნელობას. მასპინძელ-მიკრობიოტის ურთიერთქმედება გაშუალებულია როგორც პირდაპირი კონტაქტით, ისე მიკრობული მეტაბოლიტებით. ეპითელიური და იმუნური უჯრედები აღიქვამენ მიკრობების სტრუქტურულ კომპონენტებს TLR, NLR, CLR და FFAR რეცეპტორებით, რაც განაპირობებს იმუნური ჰომეოსტაზის შენარჩუნებას და პათოგენებისადმი რეზისტენტობას.

2.1 ჯანსაღი ფილტვის მიკრობიოტის შემადგენლობა

ჯანმრთელი ადამიანის ფილტვის მიკრობიოტაში დომინირებს *Bacteroidota* და *Bacillota*, აგრეთვე მნიშვნელოვანი როლი აქვს *Pseudomonadota*, *Fusobacteriota* და *Actinomycetota* ტიპებს. BALF ნიმუშებზე ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ ჯანმრთელი ფილტვების ბაქტერიოზიოტა ძირითადად მოიცავს *Prevotella*, *Streptococcus*, *Veillonella*, *Porphyromonas*, *Neisseria*, *Fusobacterium*, *Haemophilus* და *Pseudomonas* შტამებს. *Prevotella* spp. ახასიათებს სუსტი TLR2-ზე დამოკიდებული ანთებითი ეფექტი, რაც ფილტვის იმუნურ სისტემას საშუალებას აძლევს კომენსალური კოლონიზაცია შეინარჩუნოს. Segal-ის კვლევამ აჩვენა, რომ ფილტვის გამდიდრება ზედა სასუნთქი გზების ბაქტერიებით ასოცირებულია Th17 ტიპის ანთებით და ნეიტროფილურ პროფილთან, რაც მიუთითებს კომენსალების როლზე Th17 იმუნიტეტის აქტივაციაში. ცხოველურ მოდელებში პირის ღრუს კომენსალების ასპირაციამ გამოიწვია MyD88-ზე დამოკიდებული Th17 პასუხი, რომელიც იცავდა თავგებს *S. pneumoniae*-ს წინააღმდეგ. ასევე, *Bifidobacterium longum* 35624™-ის ექსპოზიისაქარიდმა შეამცირა TLR2/IL-10-ზე დამოკიდებული ეოზინოფილური ანთება, რაც ხაზს უსვამს მიკრობიოტის იმუნომოდულატორულ როლს. სოკოვანი მიკობიოტი ფილტვებში დაბალი რაოდენობით არის წარმოდგენილი და მაღალი ინდივიდუალური ვარიანტულობით ხასიათდება. ყველაზე ხშირად გამოვლენილი სოკოვანი ტიპებია *Ascomycota* და *Basidiomycota*, ხოლო BALF და ნახველი ძირითადად შეიცავს *Candida*, *Saccharomyces* და *Malassezia* შტამებს. იდენტიფიცირდება ასევე *Sarocladium*, *Cladosporium*, *Penicillium* და *Fusarium*. მიუხედავად იმისა, რომ მიკობიომის როლი ფილტვის ჰომეოსტაზში სრულად გარკვეული არ არის, არსებული კვლევები მიუთითებენ მის იმუნურ მოდულაციაზე. მაგალითად, *Candida albicans*-ს შეუძლია TLR2-ს გააქტიურება და Th2 პასუხის ინიცირება, მაგრამ ის ასევე გამოიშუშავებს ფარნეზოლს, რომელიც ამცირებს მაკროფაგების მიერ ციტოკინების გამოშუშავებას. *Aspergillus fumigatus*-ს შეუძლია ტრიპტოფანის გარდაქმნა კინურენინად, რაც იწვევს იმუნოსუპრესიას, ხოლო *Malassezia*-ს მიერ წარმოებული მალასენინი AHR-ის აგონისტია და იმუნურ პასუხებზე მოქმედებს. ვირუსული მიკრობიოტა *Anelloviridae*-ს და სხვადასხვა ბაქტერიოფაგებს მოიცავს. Torque Teno ვირუსები ასოცირებულია T უჯრედების შემცირებასთან და B უჯრედებისა და ეოზინოფილების ზრდასთან, რაც მიუთითებს მათ იმუნომოდულატორულ ფუნქციაზე. BALF-ში ასევე იდენტიფიცირებულია *Phycodnaviridae*, *Mimiviridae*, *Alloherpesviridae* და *Poxviridae*. ფილტვებში ყველაზე უხვად წარმოდგენილი ვირუსებია ბაქტერიოფაგები (*Siphoviridae*, *Myoviridae*, *Podoviridae*), რომლებიც გავლენას ახდენენ ბაქტერიული პათოგენების ვირულენტობაზე და საბოლოოდ მასპინძლის იმუნიტეტზე. ფაგების ლატენტურობამ შეიძლება გააძლიეროს ძირითადი იმუნური მდგომარეობა, თუმცა ზოგიერთი ვირუსი, მაგალითად გრიპი, ამცირებს Th17-თან ასოცირებულ ანტიმიკრობულ

გრაფიკი 1. ფილტვების მიკრობიოტის შემადგენლობა ჯანმრთელ სუბიექტებსა და ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების (COPD) მქონე პაციენტებში. ჯანმრთელი და ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების მქონე პაციენტებში ფილტვების მიკრობიოტაში დომინირებს ბაქტერიული Bacteroidota, Bacillota, Pseudomonadota, Fusobacteriota და Actinomycetota, ასევე სოკოები Ascomycota და Basidiomycota. წარმოდგენილია ჯანმრთელი სუბიექტებისა და ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების მქონე პაციენტებში ნახველსა და ბრონქოალვეოლურ ლავაჟურ სითხეში (BALF) ყველაზე ხშირად გამოვლენილი ბაქტერიული და სოკოვანი გვარები. COPD-ის სტაბილურ მდგომარეობაში დომინირებს Bacillota და Bacteroidota, ხოლო Pseudomonadota და Actinomycetota იზრდება მძიმე დაავადების და გამწვავების დროს. სოკოვანი გვარები Candida, Aspergillus და Penicillium ჯანმრთელ ფილტვებს ახასიათებს, მაგრამ მათი პათოგენური ეფექტები ახასიათებს მძიმე COPD-ს და გამწვავებას. მძიმე COPD-ის და გამწვავების დროს პათოგენების ზრდას მოჰყვება სასარგებლო კომენსალების შემცირება.



ჯანმრთელი

COPD

გამწვავება

პეპტიდებს და ზრდის ბაქტერიული ინფექციების რისკს. მიუხედავად იმისა, რომ ფილტვებში მიკრობული ბიომასა მცირეა, მიკრობიოტა მნიშვნელოვან მონაწილეობას იღებს მასპინძელ-მიკრობულ და მიკრობულ-მიკრობულ ურთიერთქმედებებში, რაც მის როლს კომპლექსურს ხდის. მომავალში აუცილებელია ფილტვის მიკრობიოტის ყველა კომპონენტის, ბაქტერიოზიოტას, მიკობიოტასა და ვირომის, ინტეგრირებული, მულტიომიკური შესწავლა, რათა გაირკვეს ჯანმრთელი ფილტვების შენარჩუნებაში მონაწილე მექანიზმები.

3. ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადებისა (ფქოდ) და ფილტვის დისბიოზის პათოგენები

3.1. ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების (ფქოდ) პათოგენები

ფილტვის ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადება (COPD) არის ფართოდ გავრცელებული პათოლოგია, რომელიც ვითარდება ტოქსიკური ნაწილაკებისა და აირების, განსაკუთრებით სიგარეტის კვამლის, ინჰალაციის შედეგად. COPD-ს ახასიათებს ქრონიკული ანთება, სასუნთქი გზების რემოდელირება და ემფიზემა, რაც იწვევს ჰაერის ნაკადის მუდმივ ობსტრუქციასა და ფილტვის ფუნქციის პროგრესირებად დაქვეითებას.

ანთება მოიცავს ნეიტროფილების, მაკროფაგებისა და ლიმფოციტების ზრდას; პაციენტში შეინიშნება ეოზინოფილური დომინანცია. დაავადება ხშირად მძიმდება ინფექციებით გამოწვეული გამწვავებებით, რომლებიც აუარესებს სიმპტომებს, აჩქარებს ფილტვის ფუნქციის დაკარგვას, ზრდის ავადობასა და სიკვდილიანობას. მიუხედავად ფართო კვლევებისა, COPD-ის მექანიზმები ბოლომდე არ არის გარკვეული.

3.2. დისბიოზი COPD-ის დროს

არსებული მონაცემები მიუთითებენ, რომ მსუბუქი და საშუალო COPD-ის მქონე პაციენტებში ფილტვის მიკრობიოტის შემადგენლობა მსგავსია ჯანმრთელთა მიკრობიოტისა, მაშინ როცა მნიშვნელოვანი ცვლილებები შეიმჩნევა მხოლოდ მძიმე სტადიებსა და გამწვავების პერიოდში. ეს ცვლილებები დაკავშირებულია მიკრობების მიგრაციის, გამრავლებისა და ელიმინაციის დისბალანსთან და მოიხსენიება როგორც დისბიოზი, რომელიც გულისხმობს პათოგენების დომინირებას და ნორმალური მიკრობული სტრუქტურის დარღვევას. COPD-ს დროს მიკრობული შემადგენლობა ასევე მნიშვნელოვნად განსხვავდება ფილტვის სხვადასხვა უბნებს შორის. იშვიათად, ნაწლავის მიკრობების ფილტვში გადაცემა შესაძლოა მოხდეს რეფლუქსის, ლიმფის ან სისხლის გზით, რაც ანთებასა და დისბიოზს აძლიერებს. ფილტვის ანთება COPD-

ის ცენტრალური მახასიათებელია და ის გავლენას ახდენს მიკრობების ზრდასა და კულტივაციაზე. დისბიოზის ახსნის ერთ-ერთი მოდელი მოიცავს დისბიოზისა და ანთების ორმხრივ ციკლს: ანთება ცვლის ფილტვის გარემოს (ლორწოს მომატება, ჟანგბადის შემცირება, ტემპერატურის მატება), რაც უწყობს ხელს ოპორტუნიტული პათოგენების, მაგალითად *Pseudomonas aeruginosa* და *Streptococcus pneumoniae*, ზრდას. მათი მეტაბოლიტები აძლიერებენ ანთებას, რაც თავის მხრივ კიდევ უფრო აჩქარებს გარემოს ცვლილებას და ქმნის თვითგაძლიერებად დისბიოტურ ციკლს, განსაკუთრებით გამწვავების ფაზაში. მეორე, უფრო ახალი მოდელი ფოკუსირებულია მიკრობებს შორის ურთიერთქმედებათა – ბაქტერიულ ინტერაქტომის – დარღვევაზე. COPD-ს დროს აღინიშნება ანტაგონისტური (უარყოფითი) ურთიერთქმედებების შემცირება, რაც ასოცირდება მძიმე კლინიკურ სიმპტომებთან, ნეიტროფილურ ანთებასთან და მაღალი გამწვავებების რისკთან. განსაკუთრებით საყურადღებოა *Haemophilus spp.*, რომელსაც COPD-ის პერიოდში გააჩნია გაძლიერებული უარყოფითი ურთიერთქმედებები სხვა ბაქტერიებთან, რაც მიუთითებს მის პოტენციურ როლზე, როგორც დომინანტურ პათოგენზე და დისბიოზის მამოძრავებელ ფაქტორზე. კვლევებმა ასევე აღწერეს ბაქტერიებსა და სოკოებს შორის ორი ძირითადი ურთიერთქმედებითი კლასტერი (*Aspergillus* და *Candida*), ხოლო inter-kingdom ურთიერთობების დარღვევამ მნიშვნელოვანი პროგნოზული ღირებულება აჩვენა COPD-ის პროგრესში. მიუხედავად პროგრესისა, ჯერ კიდევ გაურკვეველია, წარმოადგენს თუ არა დისბიოზი COPD-ის გამომწვევ მიზეზს, თუ მხოლოდ დაავადების ანთებით პროცესებს ასახავს. შესაძლოა ორივე მოდელი – ანთება-დისბიოზის ციკლი და ინტერაქტომის დესტაბილიზაცია – ერთობლივად განსაზღვრავდეს COPD-ის დინამიკას და მის პროგრესირებას.

4. ფილტვის მიკრობიოტის შემადგენლობა ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების დროს

4.1. ბაქტერიოტა

COPD-ის მქონე პაციენტთა ფილტვებში ყველაზე გავრცელებული ბაქტერიული შტამებია *Bacillota*, *Pseudomonadota*, *Bacteroidota*, *Actinomycetota* და *Fusobacteriota*, რომლებიც გვხვდება როგორც სტაბილურ ფაზაში, ისე გამწვავების დროს. სტაბილური ფაზისთვის დამახასიათებელია *Bacillota* და *Bacteroidota*, ხოლო *Pseudomonadota* და *Actinomycetota* დაკავშირებულია დაავადების პროგრესირებასთან და სიკვდილიანობის ზრდასთან. ბაქტერიოტის მრავალფეროვნება უარყოფითად კორელირებს ნეიტროფილურ ანთებასა და ლორწოს ჰიპერსეკრეციას. ბაქტერიული მრავალფეროვნების შემცირება ასოცირდება ემფიზემასთან და იმუნური უჯრედების ინფილტრაციასთან. მიუხედავად იმისა, რომ მოწვევა COPD-ის მთავარი რისკფაქტორია,

არსებული მტკიცებულებები მიუთითებენ, რომ თამბაქოს კვამლი მნიშვნელოვნად არ ცვლის ფილტვის ბაქტერიოტას. კვლევებს შორის არსებული შეუსაბამობა ძირითადად დაკავშირებულია COPD-ის პეტეროგენულობასთან, სიმძიმის ხარისხსა და ნიშნების ტიპთან (ნახველი vs BALF). მიუხედავად ამისა, COPD-ის ბაქტერიოტაში ყველაზე ხშირი გვარებია: *Streptococcus*, *Prevotella*, *Veillonella*, *Neisseria*, *Haemophilus*, *Rothia*, *Actinomyces*, *Leptotrichia* და *Pseudomonas*. *Prevotella spp.*-ის როლი განსაკუთრებით ვარიანტურია: ზოგი კვლევით მისი მომატება IL-6/Th17 ანთებასთან ასოცირდება, ხოლო სხვა წყაროებში COPD-ის დროს ისინი შემცირებული რაოდენობით გვხვდებიან. ეოზინოფილურ COPD-ში დომინირებენ *Gemella*, *Granulicatella*, *Campylobacter* და *Porphyromonas*, ხოლო გლუკოკორტიკოიდული თერაპია ზრდის პნევმონიის რისკს და პათოგენების, განსაკუთრებით *Haemophilus influenzae* და *Streptococcus pneumoniae*, რაოდენობას. *H. influenzae* დაკავშირებულია IL-1β, TNF-ის, ნეიტროფილურ ანთებასა და მძიმე დაავადების ფორმებთან; *Haemophilus spp.* ასევე არღვევს მიკრობულ ინტერაქტომებს, რაც აჩქარებს პათოლოგიის პროგრესირებას. *S. aureus* ხელს უწყობს NET-ების ფორმირებას, ხოლო *Moraxella* იწვევს Th1-დამოკიდებულ ანთებას. გამწვავებისას განსაკუთრებით მატულობს *Pseudomonadota*, ხოლო მიკრობული მრავალფეროვნება იკლებს. ასეთ ფაზაში ფილტვებში დომინირებს *Haemophilus*, *Pseudomonas*, *Moraxella*, *Streptococcus* და *Veillonella*. პათოგენური *Pseudomonadota*-ს ზრდა, განსაკუთრებით *P. aeruginosa*-ს, ასოცირებულია ანთებით გარემოს, ჟანგბადის დეფიციტსა და მუცინის მეტაბოლიტების მომატებასთან. *Pseudomonas spp.* იწვევს დისბიოზს, აძლიერებს ინფექციებისადმი მგრძნობელობას და მოქმედებს მასპინძლის ეპიგენეტიკურ მექანიზმებზე, რაც მის გამრავლებას უწყობს ხელს.

4.2. მიკობიოტა

COPD-ის სტაბილურ და გამწვავების ფაზებში ფილტვის მიკობიოტაში ყველაზე გავრცელებული სოკოვანი ტიპებია *Basidiomycota* და *Ascomycota*, რომელთა ძირითადი წარმომადგენლებია *Candida*, *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Malassezia*, *Saccharomyces* და *Curvularia*. COPD პაციენტებში მიკობიოტის ინდივიდუალური ვარიანტობა მაღალია. ფარმოთამბაბიანმა მრავალცენტრულმა კვლევამ (Tiew et al.) აჩვენა, რომ COPD პაციენტებში სოკოვანი მრავალფეროვნება უფრო მაღალია, ვიდრე ჯანმრთელ პირებში, და მიუხედავად იმისა, რომ მიკობიოტის სტრუქტურა დაავადების სიმძიმესთან არ იცვლებოდა, შეინიშნებოდა გეოგრაფიული ვარიანტობა. ასევე დადგინდა, რომ *Saccharomyces*-დომინანტური მიკობიოტა დაკავშირებულია სიმპტომების გაძლიერებასთან. BALF-ის მიკობიოტის კვლევამ (Martinsen et al.) ცხადყო, რომ *Candida*, *Malassezia* და *Sarocladium* გვარები დომინირებენ როგორც COPD, ისე კონტროლურ ჯგუფში და სხვაობა მრავალფეროვნებაში არ ფიქსირდება. ინჰალაციურ

კორტიკოსტეროიდებს მიკობიოტაზე გავლენა არ ჰქონია. სხვა კვლევამ (Yang et al.) აჩვენა, რომ COPD-ისას მიკობიოტის შემადგენლობა განსხვავდება ეოზინოფილური და არაეოზინოფილური ანთების მიხედვით: ეოზინოფილურ COPD-ში დომინირებს *Aspergillus*, *Gloeoporus*, *Irpex*, *Nigroporus* და *Bjerkandera*, ხოლო არაეოზინოფილურში – *Rhodotorula*, *Auricularia*, *Bullera* და *Papiliotrema*. განსხვავებები ნაწილობრივ აიხსნება BALF-ისა და ნახველის ნიმუშების სპეციფიკით. ფილტვის სოკოებსა და მასპინძელს შორის ურთიერთქმედებას აქვს მნიშვნელოვანი იმუნოლოგიური შედეგები. *Candida albicans* ძლიერი Th17-პასუხის ინდუცირია და იწვევს ჯვარედინ რეაქტიულობას *Aspergillus fumigatus*-თან, რაც ზრდის ფილტვის ანთებითი დაავადებების რისკს. *Aspergillus*-ის სხვადასხვა სახეობა ასტიმულირებს Th1, Th2 და Th17 პასუხებს; Th2 აქტივაცია ალერგიული პათოლოგიების განვითარებასაც კი უწყობს ხელს. გარდა ამისა, *Aspergillus*-ის მიერ IL-22-ის სტიმულირებული გამომუშავება შეიძლება ცვლიდეს ბაქტერიოტას, მათ შორის *Pseudomonas aeruginosa*-ს დატვირთვას. ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ COPD-ის მძიმე გამწვავებისას სოკოვანი მრავალფეროვნება მკვეთრად კლებულობს. *Aspergillus*, *Curvularia* და *Penicillium* დომინანტია ასოცირდება ხშირ გამწვავებებთან, მაღალი IgE-ის დონესთან და ცუდ პროგნოზთან; *Penicillium* დაფიქსირდა მხოლოდ გარდაცვლილი პაციენტების ფილტვებში. მიუხედავად ამისა, ფილტვის მიკობიოტის "სოკოვანი ქსელი" სტაბილურია და არ იცვლება ანტიბიოტიკების, ინჰალაციური ან სისტემური კორტიკოსტეროიდების ზემოქმედებით. ასევე, მიუხედავად იმისა, რომ გარკვეული სოკოები დაავადების სიმძიმესთანაა დაკავშირებული, მათი ზუსტი როლი COPD-ის პათოგენეზში კვლავ დაუმუშავებელია და მოითხოვს დამატებით კვლევას.

4.3. ვირომა

COPD-ის დროს ვირომის კვლევები იშვიათია და მცირე ნიმუშებზეა დაფუძნებული, თუმცა არსებული მონაცემები ქმნის გარკვეულ სურათს. სამხრეთ აფრიკაში Mahomed და თანაავტორების მიერ ჩატარებულმა კვლევამ (ნახველის 6 ნიმუში) აჩვენა, რომ ყველაზე გავრცელებული ვირუსული ოჯახები იყვნენ Poxviridae, Myoviridae და Siphoviridae. უკანასკნელი ორი წარმოადგენს ბაქტერიოფაგებს, რომლებიც ატარებენ ანტიბიოტიკრეზისტენტობისა და ვირულენტობის გენებს. ყველაზე გავრცელებული ვირუსი იყო BeAn 58058 (Poxviridae), თუმცა მისი როლი უცნობია. იდენტიფიცირებული ვირუსების უმეტესობა ორმაგკაჭვიან დნმ-ვირუსებს წარმოადგენდა. Elbehery-ს კვლევაში BALF ნიმუშებში ყველაზე უხვად აღმოჩნდა Megavirus chilensis როგორც ჯანმრთელებში, ისე COPD პაციენტებში. COPD-ის სტაბილურ და გამწვავებულ ფაზებში დომინირებდნენ Moraxella-, Pseudomonas- და Streptococcus-ის ბაქტერიოფაგები, რომელთა რაოდენობა დაავადების სიმძიმესთან ერთად იზრდებოდა. სხვა კვლევამ აჩვენა, რომ გამწვავებისას ვირუსული პათოგენების (რინოვირუსი, გრიპი, კორონავირუსები, პარაგრიპი) არსებობისას

ბაქტერიოფაგები მცირდება, რაც შეიძლება ბაქტერიობიოტაზე მოქმედებდეს, თუმცა COPD-სა და ვირომას ცვლილებებს შორის პირდაპირი კავშირი დადასტურებული არ არის. ფილტვის მიკრობიომის შესახებ მონაცემები არასაკმარისია, რადგან კვლევები ძირითადად ბაქტერიობიოტაზე კონცენტრირდება და იკვლევენ განსხვავებულ საკონტროლო ჯგუფებს, COPD-ის სხვადასხვა სტადიებსა და ნიმუშებს. ნახველი მარტივად მისაღები ნიმუშია, თუმცა ის ზედა ჰაერგამტარი გზებით დაბინძურების რისკის ატარებს, მიუხედავად ამისა მისი მიკრობიომი კარგად კორელირებენ დაავადების სიმძიმესა და ანთებასთან. BALF ზუსტ ინფორმაციას იძლევა, თუმცა იშვიათად გამოიყენება და შესაძლოა განზავდეს. კვლევებს შორის შედარების სირთულე გამომწვეულია ლაბორატორიული, სეკენირების და ბიოინფორმატიკული სტანდარტების არქონით. საჭიროა ერთიანი SOP-ები და ინტეგრირებული კვლევები, რათა უკეთ იქნეს შეფასებული მიკრობიომის ურთიერთქმედება COPD-ის პათოგენეზში.

5. ორმხრივი ნაწლავ-ფილტვის ღერძი ჯანმრთელობისა და ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების დროს

ნაწლავ-ფილტვის ორმხრივი ღერძის კონცეფცია ეფუძნება მტკიცებულებებს, რომ ნაწლავის მიკრობიოტა მოქმედებს ფილტვის იმუნურ ფუნქციაზე, ხოლო ფილტვის მიკრობიოტა გავლენას ახდენს ნაწლავის ჰომეოსტაზზე. ნაწლავის მიკრობიოტა ადამიანის ყველაზე დეტალურად შესწავლილი მიკრობული ეკოსისტემაა, სადაც ბაქტერიული სიმჭიდროვე 10^8 – 10^{11} /მლ-ს აღწევს და ატარებს საკვების ფერმენტაციის, ვიტამინების სინთეზის, პათოგენებისგან დაცვისა და იმუნიტეტის მოდულაციის ფუნქციას. ძირითადი ბაქტერიული შტამებია Bacteroidota, Bacillota, Pseudomonadota, Actinomycetota და Mycoplasmatota; ხშირი გვარებია Bacteroides, Faecalibacterium, Bifidobacterium. სოკოვან მიკობიოტაში დომინირებენ *Candida*, *Saccharomyces*, *Malassezia* და სხვ. ნაწლავის ვირომაში დომინირებენ ბაქტერიოფაგები (Myoviridae, Siphoviridae, Microviridae). ფილტვის მიკრობიოტა გაცილებით ნაკლებად შესწავლილია, რაც ზღუდავს ნაწლავ-ფილტვის ღერძის სრულფასოვანი გააზრების საშუალებას. ნაწლავის მიკრობიოტა ფილტვების იმუნურ პასუხს არეგულირებს მეტაბოლიტებითა და იმუნური უჯრედების აქტივაციით. დენდრიტული უჯრედები და მაკროფაგები ნაწლავიდან მიღებულ სიგნალებს გადასცემენ B და T ლიმფოციტებს, რომლებიც შემდეგ ფილტვებში ამოღულირებენ თანდაყოლილ და ადაპტურ იმუნიტეს. ნაწლავის მიკრობიომის დაბალი მრავალფეროვნება ადრეულ ასაკში ასოცირდება ასთმასთან, ხოლო Th17-GM-CSF გზის აქტივაცია კომენსალური ბაქტერიების გავლენით იცავს ფილტვებს პათოგენებისგან. ამ პროცესებში მონაწილეობენ როგორც ზედა სასუნთქი გზების ბაქტერიები (*Staphylococcus* spp.), ასევე ნაწლავის კომენსალები (*Lactobacillus* spp., *Enterococcus*

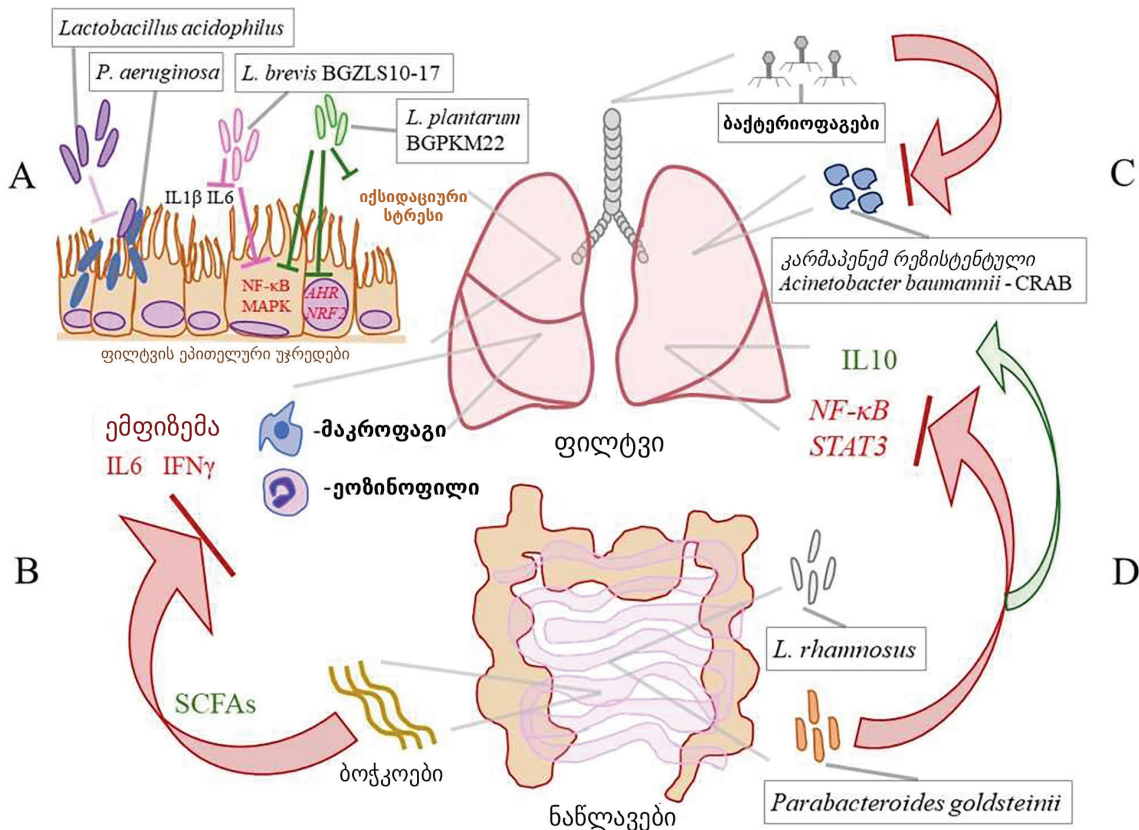
spp., *Clostridium* spp.), რომლებიც NOD2-ქათედ სიგნალიზაციას ააქტიურებენ. COPD ხშირად ასოცირდება ნაწლავის ქრონიკულ პათოლოგიებთან. COPD-ის მქონე პაციენტებში ნაწლავის გამტარობა და სისტემური ანთება მომატებულია. ცხოველურ მოდელებში COPD-თან ერთად შეინიშნება ნაწლავის მიკრობიოტის ცვლილებები, ემფიზემა, ფილტვის ფუნქციის გაუარესება და ლორწოვანი მემბრანის რემოდელირება. ნაწლავის ვირომიც განსხვავდება COPD-ში: ერთმა მასშტაბურმა კვლევამ აჩვენა, რომ COPD-ის პაციენტებში ვირუსული მრავალფეროვნება დაქვეითებულია; შემცირებულია Schitoviridae და Circoviridae, ასევე 60-მდე ბაქტერიოფაგი (*hamp.*, *Clostridium*, *Synechococcus*, *Thermus* phages), მაშინ როცა *Bacteroides* phage და *Staphylococcus* virus მომატებულია. ეს ცვლილებები ფილტვის ფუნქციის დაქვეითებასთანაც კორელირდება, რაც ნაწლავის ვირომის დიაგნოსტიკურ პოტენციალზე მიუთითებს. COPD-ის გამწვავებისას ნაწლავის

ბაქტერიობიოტაში იზრდება *Bacteroidota* და *Pseudomonadota*, ხოლო *Bacillota* და *Actinomycetota* იკლებს. *Prevotella*-ს დომინანტური პროფილი ასოცირდება SCFA-ს დაბალ დონესთან და დაავადების სიმძიმესთან; *Lachnoclostridium* და *Prevotella* შესაძლოა პროგნოსტიკურ მარკერებადაც გამოდგეს. მიუხედავად ბაქტერიული მტკიცებულებების სიმრავლისა, ნაწლავის მიკობიოტის შესახებ COPD-ში მონაცემები თითქმის არ არსებობს, რაც მომავალ კვლევებს საჭიროებს.

6. ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების თერაპია

ფილტვის ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადება (COPD) მსოფლიო სიკვდილიანობის მეოთხე წამყვანი მიზეზია და მოიცავს გლობალური სიკვდილიანობის დაახლოებით 5%-ს. დაავადებას ახასიათებს ფილტვის

გრაფიკი 3. პრობიოტიკების შერჩეული ეფექტები ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების დროს. (A) *Lactobacillus acidophilus* ხელს უშლის *P. aeruginosa*-ს ადჰეზიას ფილტვის ეპითელურ უჯრედებთან. *L. brevis* BGZLS10-17 და *L. plantarum* BGPKM22 ასუსტებენ ინტერლეიკინ (IL) 8 და მონოციტების ქემოატრაქტანტი ცილის (MCP) 1 გენების LPS-ინდუცირებულ ექსპრესიას და ბრონქების ეპითელურ უჯრედებში ბირთვული ფაქტორ-κΒ (NF-κΒ) და მიტოგენით გააქტიურებული ცილოვანი კინაზების (MAPKs) აქტივაციას. თერმულად დახოცილ BGPKM22-ს გააჩნია ანტიოქსიდანტური აქტივობა და აფერხებს სიგარეტის კვამლით ინდუცირებულ არილ ნახშირწყალბადის რეცეპტორის (AHR) და ბირთვული ფაქტორ ერთთრიდული 2-თან დაკავშირებული ფაქტორი 2-ის (NRF2) გენების ექსპრესიას. (B) ბოჭკოვანი დიეტა, მოკლევადიანი ცხიმოვანი მჟავების (SCFAs) წარმოების სტიმულირების გზით, იწვევს მაკროფაგების, ლიმფოციტების, IL6 და IFNγ-ის შემცირებას BALF-ში და ხელს უშლის ემფიზემის პროგრესირებას თავისი მოდელში. (C) ბაქტერიოფაგებით თერაპია ეფექტურად ამოოებს კარბაპენემ-რეზისტენტულ *Acinetobacter baumannii*-ს (CRAB) ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების მქონე პაციენტის ფილტვებიდან. (D) ფილტვი-ნაწლავების ღერძის მეშვეობით, *L. rhamnosus* ამცირებს NF-κΒ-ის და სიგნალის გადამცემისა და ტრანსკრიფციის აქტივატორის (STAT) 3 ექსპრესიას და ზრდის IL10-ის დონეს ფილტვებში. ნაწლავის კომენსალური პარაბაქტერიოიდები გოლდშტეინი აფერხებს NF-κΒ-ის აქტივაციას ფილტვებში ნაწლავ-ფილტვის ღერძის მეშვეობით მოქმედებით.



ფუნქციის პროგრესირებადი დაქვეითება, ცხოვრების ხარისხის მნიშვნელოვანი გაუარესება და ხშირი, მძიმე გამწვავებები, რომლებიც ზრდის როგორც სიკვდილიანობას, ასევე სოციალურ-ეკონომიკურ ტვირთს. მიუხედავად არსებული თერაპიის, ბოლო ათწლეულებში მკურნალობის ეფექტურობა საგრძნობლად არ გაუმჯობესებულა, განსაკუთრებით მძიმე სტადიებზე. COPD-ის მთავარი დამაზიანებელი ფაქტორი სასუნთქი გზების ინფექციებია, რაც კიდევ უფრო ხაზს უსვამს პათოგენების მექანიზმების უკეთ გაგების აუცილებლობას. GOLD-ის რეკომენდაციების მიხედვით, COPD შეიძლება პრევენციისა და თერაპიის ობიექტი იყოს, რაც ზრდის ინოვაციური საშუალებების საჭიროებას. კვლევების ზრდადი რაოდენობა უკავშირდება COPD-ის განვითარებას ფილტვის მიკრობიოტის ცვლილებებს. დისბიოზი ასტიმულირებს ანთებას, აუარესებს ფილტვის ფუნქციას და ხელს უწყობს გამწვავებებს, ამიტომაც მიკრობიოტაზე დაფუძნებული ანტიანთებითი ან ანტიმიკრობული დანიშნულების მკურნალობა პოტენციურად მნიშვნელოვანი მიმართულებაა. ასევე, ფილტვის მიკრობიოტური პროფილები შეიძლება გახდეს დიაგნოსტიკისა და პროგნოზირების ახალი ინსტრუმენტი, განსაკუთრებით მაღალი რისკის პაციენტებში. მასპინძელ-მიკრობიოტას ურთიერთქმედება მნიშვნელოვანი ფაქტორია ნაწლავ-ფილტვის ღერძში. In vivo მოდელებმა აჩვენეს, რომ ნაწლავის მიკრობიოტის მოდულაციამ – ფეკალურმა ტრანსპლანტაციამ ან ბოჭკოვანი დიეტის მიღებამ – მნიშვნელოვნად შეამცირა როგორც ფილტვების, ისე სისტემური ანთება, ასევე ალვეოლური დამაინება ემფიზემის მოდელში. მკურნალობისას იზრდებოდა ბოჭკოს მეტაბოლიზმში ჩართული ბაქტერიული ოჯახები (Bacteroidaceae, Lachnospiraceae) და SCFA-ების წარმოქმნა, რაც მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ეპითელიური ბარიერის განახლებაში. მცირე კლინიკურმა კვლევამ აჩვენა ინჟინის დანამატის ეფექტი COPD-ის მიმდინარეობის გაუმჯობესებაზე. პრობიოტიკებმა მნიშვნელოვანი ანტიანთებითი მოქმედება გამოავლინეს. მაგალითად, *Lactobacillus rhamnosus*-ის პერორალურმა მიღებამ შეამცირა სასუნთქი გზების ანთება და ქსოვილის რემოდელირება, ასევე, ჰქონდა იმუნოლოგიურად გავლენა NF-κB-ისა და STAT3-ის გზებზე. Parabacteroides goldsteinii-მაც დაბლოკა NF-κB, ნაწლავ-ფილტვის ღერძის გავლენით. EPS-ზე დაფუძნებულმა ინტრანაზალურმა თერაპიამ *Bifidobacterium longum*-დან მიღებული პოლისაქარიდით მნიშვნელოვნად შეამცირა ეოზინოფილური ანთება. ფილტვის ინფექციების მკურნალობის მნიშვნელოვანი ალტერნატივაა ბაქტერიოფაგები, რომლებიც მიზნობრივად ანადგურებენ პათოგენებს და არ არღვევენ მიკრობიოტის ზოგად ბალანსს. კვლევებმა აჩვენა მათი ეფექტურობა *Pseudomonas aeruginosa*-სა და *Staphylococcus aureus*-ის წინააღმდეგ, მათ შორის – ემფიზემის მოდელშიც. პერსონალიზებული ბაქტერიოფაგ-თერაპიის წარმატებული შემთხვევა აღწერილია კარბაპენემ-რეზისტენტული *A. baumannii*-ს ინფექციით დაავადებულ COPD-ის პაციენტში. NGS და მულტიომიკური ანალიზები

ქმნის შესაძლებლობას COPD-ის სპეციფიკური მიკრობული პროფილების, მეტაბოლური კვალისა და ენდოფენოტიპების დეტალური შესასწავლისა. *Haemophilus*-ის დომინაცია დაკავშირებულია უარეს პროგნოზთან, ხოლო *Prevotella*-ს დომინაცია – უკეთესთან. თუმცა, დიდი ომიკური მონაცემების სტანდარტიზებული ინტერპრეტაცია კვლავ გამომწვევას წარმოადგენს. ჯამში, მიკრობიოტის მოდულაცია და ფილტვის ეკოსისტემის აღდგენა წარმოადგენს პერსპექტიულ სტრატეგიას COPD-ის მკურნალობაში და პოტენციურად შეიძლება მომავალში კლინიკურ პრაქტიკაშიც დამკვიდრდეს.

7. დასკვნა

ფილტვის მიკრობიოტის კვლევა მნიშვნელოვანი შესაძლებლობაა COPD-ის პათოგენების მექანიზმების უკეთ შესასწავლად და ახალი, ეფექტური თერაპიის შესაქმნელად. მიუხედავად იმისა, რომ ფილტვის ბაქტერიოტიპის შესახებ გვაქვს მონაცემები, ფილტვის მიკრობიოტასა და ვირომზე ინფორმაცია კვლავ არასრულია, რაც ართულებს კომპლექსური მიკრობული ეკოსისტემის ანალიზს. სისტემატური, მულტიომიკური კვლევები ხელს შეუწყობს ფილტვის მიკრობიოტის ფუნქციისა და სტრუქტურის უკეთ გაგებას, ასევე პაციენტების პროგნოზის განსაზღვრას. ნაწლავ-ფილტვის ღერძი წარმოადგენს პერსპექტიულ სამიზნეს პრობიოტიკების და სხვა მიკრობიოტური თერაპიებისთვის. ცხადია, რომ პერსონალიზებული, მიკრობებზე დაფუძნებული მიდგომები – პრობიოტიკების, EPS-ის, ბაქტერიოფაგებისა და სხვა პრეპარატების გამოყენებით – შეიძლება გახდეს უსაფრთხო და ეფექტური სტრატეგია COPD-ის მკურნალობაში. თუმცა, მათი განვითარება მოითხოვს ფილტვის დისბიოზისა და პათოგენების მექანიზმების უკეთ გასაგებად გენომური, პროტეომური, ლიპიდომური და მეტაბოლომიკური მონაცემების სისტემატურ ანალიზს. საბოლოოდ, ფილტვის მიკრობიოტა არა მხოლოდ დაავადების მიზეზად, არამედ მკურნალობის მნიშვნელოვანი სამიზნედ უნდა ჩაითვალოს.

ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში

Int. J. Mol. Sci. 2025, 26, 1403 doi:10.3390/ijms26041403

ატმოსფერული ჰაერის დაბინძურების ხანგრძლივი ზემოქმედება და ფილტვების ფუნქცია მოზრდილებში: სისტემატური მიმოხილვა და მეტაანალიზი

ალბინა გროსი,

ბაზელის ბავშვთა საუნივერსიტეტო საავადმყოფო UKBB, ბაზელის უნივერსიტეტი, ბაზელი, შვეიცარია

რეინელ თემი,

ალერგიისა და ფილტვების ჯანმრთელობის განყოფილება, ეპიდემიოლოგიისა და ბიოსტატისტიკის ცენტრი,
მელბურნის უნივერსიტეტი, მელბურნი, ავსტრალია;

Shyamali C. Dharmage, Martin Röösli, Urs Frey და Olga Gorlanova

აბსტრაქტი

ბეჭერაუნდი: ჰაერის ხანგრძლივი დაბინძურებისა და ზრდასრულთა ფილტვების ფუნქციის ურთიერთკავშირის შესახებ არ არის თანმიმდევრულად მოხსენებული. ეს სისტემატური მიმოხილვა და მეტაანალიზი მიზნად ისახავს ჰაერის ხანგრძლივი (1 წელი ან მეტი) დაბინძურების ზრდასრულთა ფილტვების ფუნქციაზე ზემოქმედების რაოდენობრივად განსაზღვრას.

მეთოდები: 2006 წლის 1 იანვრიდან 2024 წლის 26 ივლისამდე გამოქვეყნებული ორიგინალი სტატიები შეგროვდა წყაროებიდან: PubMed, Embase და Web of Science. ასოციაციების სიძლიერის შესაფასებლად აირჩიეს (აზოტის დიოქსიდი და ოზონი) და მყარი ნაწილაკების (PM) დაბინძურების - დიამეტრით ≤ 2.5 და 10 მიკროგრამი - და ფილტვის ფუნქციის (ფორსირებული ამოსუნთქვის მოცულობა 1 წამში (FEV1), ფორსირებული სასიცოცხლო ტევადობა (FVC) და FEV1/FVC თანაფარდობა) შორის გამოვიყენეთ შერეული ეფექტების მოდელები. მტკიცებულებების სანდოობა შეფასდა რეკომენდაციების შეფასების, შემუშავებისა და შეფასების სისტემის (GRADE) მიდგომის მიხედვით.

შედეგები: 25 064 პოტენციური ნაშრომიდან შევარჩიეთ 27 სტატია, მათგან 12 ჩაერთო მეტაანალიზში. გამოვლინდა დაბალი სანდოობის მტკიცებულება იმისა, რომ NO₂-ის ხანგრძლივი ზემოქმედების 10 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ -ით ზრდა ასოცირდებოდა FEV₁-ის შემცირებასთან (-15.6 მლ, 95% CI -25.0 – -6.2 ; $I^2=86\%$; $p<0.01$) და მაღალი სანდოობის მტკიცებულება პოზიტიური კორელაციის შესახებ FVC-ის შემცირებასთან (-25.3 მლ, 95% CI -36.7 – -14.0 ; $I^2=70\%$; $p<0.01$). ანალოგიური ასოციაციები დაფიქსირდა PM_{2.5}-ის მიმართაც, მაშინ როცა ოზონთან (O₃) და PM₁₀-თან ხანგრძლივი ექსპოზიცია ასოცირდებოდა FEV₁-ის შემცირებასთან მაღალი და საშუალო სანდოობის მტკიცებულებით, შესაბამისად. ოზონთან ექსპოზიცია ასევე ასოცირდებოდა FEV₁/FVC თანაფარდობის შემცირებასთან (მაღალი სანდოობის მტკიცებულება).

ინტერპრეტაცია: ატმოსფერული ჰაერის ხანგრძლივი დაბინძურება უარყოფითად მოქმედებს ზრდასრულთა ფილტვების ფუნქციაზე. ეს ხაზს უსვამს ჰაერის დაბინძურების დონის შემცირების ვალდებულებების მნიშვნელობას, რათა შევინარჩუნოთ ფილტვების ოპტიმალური ჯანმრთელობა და თავიდან ავიცილოთ ფილტვების ფუნქციის ნაადრევი დაქვეითება.

1. შესავალი

ატმოსფერული ჰაერის დაბინძურება წარმოადგენს გლობალურად ჯანმრთელობის ერთ-ერთ ყველაზე მაღალ რისკს ^[1]. გავრცელებულ დამაბინძურებლებს შორისაა აზოტის დიოქსიდი (NO₂), აზოტის ოქსიდები (NO_x), მყარი ნაწილაკები (PM) სხვადასხვა აეროდინამიკური დიამეტრით - ულტრაწვრილი (UFP) (<0.1 μm), წვრილი (PM_{2.5}) (<2.5 μm) და უხეში (PM₁₀) (<10 μm), ასევე ნახშირბადის მონოქსიდი (CO), გოგირდის დიოქსიდი (SO₂) და ოზონი (O₃), რომელიც წარმოადგენს მეორად დამაბინძურებელს და წარმოიქმნება მზის შუქის ზემოქმედებით აზოტის ოქსიდებსა (NO_x) და აორთქლებად ორგანულ

ნაერთებს შორის ქიმიური რეაქციების შედეგად. ადამიანური (ანთროპოგენური) ატმოსფერული დაბინძურების წყაროები, როგორიცაა სატრანსპორტო საშუალებები, ინდუსტრია და ბიომასის წვა, მოქმედებს გლობალური მოსახლეობის თითქმის 99%-ზე, რომლებიც ცხოვრობენ იმ ადგილებში, სადაც არ არის დაცული ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის (WHO) ჰაერის ხარისხის სახელმძღვანელო პრინციპები ^[1].

შესუნთქვისას, მცირე ნაწილაკები ღრმად აღწევენ სასუნთქ სისტემაში, რაც იწვევს ოქსიდაციურ სტრესს, ქრონიკულ ანთებას და ფილტვის ფიბროზს, რასაც

შეუძლია შემლუდოს ჰაერის ნაკადი და დააქვეითოს ფილტვების ფუნქცია^[2], ეს კი ხელს უწყობს სასუნთქი გზების დაავადებების განვითარებას. GÖTSCHI და თანაავტორთა ადრეულმა ნარატიულმა მიმოხილვამ^[3] აჩვენა, რომ ატმოსფერული დაბინძურების ხანგრძლივი ზემოქმედება უარყოფით გავლენას ახდენს ფილტვის ფუნქციაზე მოზრდილებში, თუმცა კვლევაში ცალკეული დამაბინძურებლების ან დაბინძურების წყაროების ზუსტი გავლენა არ არის ნათლად გამოყოფილი. შემდგომმა კვლევებმა ყურადღება გაამახვილეს გრძელვადიანი ექსპოზიციის შეფასების გაუმჯობესებულ მეთოდებზე, რომლებიც მიზნად ისახავდნენ ინდივიდუალური დონის ზემოქმედების უფრო ზუსტ განსაზღვრას და ექსპოზიციის მცდარი კლასიფიკაციის შემთხვევების შემცირებას^[4].

რამდენიმე მეტაანალიზმა შეისწავლა ატმოსფერული დაბინძურების მოკლევადიან ზემოქმედებასა და მოზრდილთა ფილტვის ფუნქციას შორის ასოციაცია როგორც ზოგად მოსახლეობაში^[5, 6], ისე ასთმის^[7] და ფილტვის ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების (COPD)^[8] მქონე ჯგუფებში. ამ კვლევებმა მნიშვნელოვანი ინფორმაცია მოგვანდეს ატმოსფერული დაბინძურების მწვავე ზემოქმედების შესახებ სასუნთქი სისტემის ჯანმრთელობაზე. თუმცა, ხანგრძლივ ზემოქმედებაზე ორიენტირებული მეტაანალიზების რაოდენობა მცირეა, მიუხედავად მზარდი მტკიცებულებებისა, რომ ხანგრძლივი ექსპოზიცია დაკავშირებულია ფილტვების ფუნქციის დარღვევასთან^[9, 10]. მაგალითად, ერთ-ერთმა მეტაანალიზმა შეაფასა PM₁₀-ის ხანგრძლივი ზემოქმედების გავლენა 1 წმ-ში ფორსირებული ამოსუნთქვის მოცულობაზე (FEV1), სხვა დამაბინძურებლების გათვალისწინების გარეშე^[9], მაშინ როცა მეორე კვლევა ფოკუსირებული იყო მხოლოდ PM_{2.5}-ის ზემოქმედებაზე ჩინეთში, რის შედეგადაც გლობალური გრძელვადიანი ეფექტები გამოუკვლეველი დარჩა^[10].

მეთოდოლოგიური მრავალფეროვნება იმ ნაშრომებს შორის, რომლებიც იკვლევენ ატმოსფერული დაბინძურების ხანგრძლივი ზემოქმედების გავლენას ფილტვის ფუნქციაზე მოზრდილებში, სირთულეებს ქმნის მეტაანალიზისთვის მონაცემების გაერთიანებისას, დროის პერიოდების, შედეგების, ექსპოზიციის მაჩვენებლებისა და ანალიტიკური მიდგომების განსხვავებების გამო (მაგ.,^[11, 12]). ამ პეტეროგენურობის გათვალისწინებით, ჩვენ გადაწყვიტეთ, რომ ჩვენი მეტაანალიზი ფოკუსირებული ყოფილიყო ჯვარედინ (კროს-სექციულ) შეფასებებზე, რაც იძლევა უფრო მტკიცე ანალიზის ჩატარების შესაძლებლობას ჩვენი სისტემატური მიმოხილვა და მეტაანალიზი მიზნად ისახავს მაღალი ხარისხის მტკიცებულებების ყოვლისმომცველ სინთეზს, რათა რაოდენობრივად შეფასდეს ატმოსფერული დაბინძურების ხანგრძლივი ზემოქმედების გავლენა ფილტვის ფუნქციაზე მოზრდილთა ზოგად მოსახლეობაში, სხვადასხვა დამაბინძურებლისა და გეოგრაფიული რეგიონის ქრილში.

2. მეთოდები

2.1 ძიების სტრატეგია და შერჩევის კრიტერიუმების

სტემატური მიმოხილვა და მეტაანალიზი ჩატარდა აშშ-ის ეროვნული ტოქსიკოლოგიური პროგრამის (US National Toxicology Program) მიერ დადგენილი, ლიტერატურაზე დაფუძნებული გარემოს ჯანმრთელობის შეფასების სტანდარტული ოპერაციული პროცედურების შესაბამისად^[13] და წარმოდგენილია სისტემატური მიმოხილვებისა და მეტაანალიზების პრეფერენციული ანგარიშების ელემენტების (PRISMA) მითითებების მიხედვით^[14]. პროტოკოლი გამოქვეყნდა PROSPERO მონაცემთა ბაზაში (CRD42017082231).

GÖTSCHI-ის და სხვების^[3] მიმოხილვამ, რომელშიც 2006 წლამდე არსებული კვლევები იყო სინთეზირებული, ხაზი გაუსვა ინდივიდუალური დონის ზემოქმედების შეფასების გაუმჯობესების აუცილებლობას. იმის უზრუნველსაყოფად, რომ ზემოქმედების შეფასებები დაფუძნებული ყოფილიყო ჰაერის დაბინძურების მონიტორინგის თანამედროვე ტექნიკაზე, ვეძებდით 2006 წლიდან გამოქვეყნებულ კვლევებს.

ჩვენ მოვიძიეთ PubMed-ში, Embase-სა და Web of Science-ში 2006 წლის 1 იანვრიდან 2024 წლის 26 ივლისამდე პერიოდში გამოქვეყნებული კვლევები. გამოვიყენეთ ფართო საწყისი ძიების სტრატეგია, რომელიც მოიცავდა ჰაერის დაბინძურებისა და ფილტვების ფუნქციის მრავალ სინონიმს, მკაცრი ველის შეზღუდვების ან კონკრეტულ სფეროებზე შეზღუდვების გარეშე (მაგ., სათაური/რეზიუმე). მოვიძიეთ კვლევები, სადაც ნახსენები იყო ჰაერის დაბინძურება და ფილტვების ფუნქცია, მაგრამ ეს არ იყო აუცილებლად ძირითადი კრიტერიუმი. დეტალური ძიების სტრატეგია მოცემულია. გარდა ამისა, შემოწმდა შესაბამისი ნაშრომების შესამოწმებლად შეტანილი კვლევების საცნობარო სიები.

ჩართვის კრიტერიუმები სტრუქტურირებული იყო პოპულაციის, ექსპოზიციის, შედარების, შედეგის, კვლევის დიზაინის (PECOS) სტრატეგიის გამოყენებით, შემდეგნაირად^[15]:

- **პოპულაცია:** 18 წელზე უფროსი ასაკის მოზრდილები;
- **ექსპოზიცია:** წინასწარ განსაზღვრული ატმოსფერული ჰაერის დამაბინძურებლების (NO_x, NO₂, ამოტის ოქსიდი (NO), PM_{2.5}, PM₁₀, PM_{coarse} (PM 2.5–10_{μm}), UFP ან PM_{2.5} შთანთქმის მაჩვენებელი, როგორც შავი ნახშირბადის (BC), ნახშირწყალბადების, CO, O₃ და SO₂ მარკერი) ხანგრძლივი (≥12 თვე) ზემოქმედება.
- **შედარება:** არ იყო გამოყენებული.
- **შედეგი:** ფილტვების ფუნქცია, გამოთვლილი FEV1-ის, ფორსირებული სასიცოცხლო ტევადობის (FVC), FEV1/FVC თანაფარდობის, შუა ამოსუნთქვის

ნაკადის (ფორსირებული ამოსუნთქვის ნაკადი სასიცოცხლო ტევადობის 25%-დან 75%-მდე (FEF25-75%)), ამოსუნთქული ამოტის ოქსიდის ფრაქციის (FENO), მოქცევითი სუნთქვის ნაკადის შეზღუდვის (მოქცევითი მოცულობა, წუთიერი ვენტილაცია და პიკური მოქცევითი ამოსუნთქვის ნაკადის მიღწევის დროის პროპორცია მთლიან ამოსუნთქვის დროსთან), ეფექტის შეფასებით და 95%-იანი სანდოობის ინტერვალებით ან სტანდარტული შეცდომებით.

- კვლევის დიზაინი: კოჰორტული, პანელური და ჯვარედინი კვლევები.

გამოირიცხა კვლევები, თუ ისინი მხოლოდ შენობაში ჰაერის დაბინძურებას, სამრეწველო ჰაერის დაბინძურებას ან მაღალი რისკის მქონე პოპულაციებს (ფქოდ, ასთმა, ემფიზემა ან ფილტვების ინტერსტიციული დაავადებები) იკვლევდნენ. ლონგიტუდინალური კვლევები, რომლებიც ძირითადად ჰაერის დაბინძურების ზემოქმედებისა და ფილტვების ფუნქციის დროებით ცვლილებებს იკვლევდნენ, გამოირიცხა, თუ ისინი ასევე არ აფასებდნენ ჰაერის დაბინძურების ზემოქმედებას და ფილტვების ფუნქციის შესახებ ჯვარედინი მონაცემებს დროის ერთ მომენტში.

ლიტერატურა გადმოწერილი იქნა EndNote™20-ში (Clarivate Analytics). სათაურები და რეფერატები გადამოწმდა, ხოლო სრული ნაშრომები დამოუკიდებლად შეაფასა ორმა მკვლევარმა (ა. გროსი და რ. თემი). უთანხმოებები გადაწყდა მესამე მკვლევართან (ო. გორლანოვა) კონსენსუსით.

2.2 მონაცემთა ამოღება

შემდეგი მონაცემები ამოვიღეთ შესაფერისი კვლევებიდან: დიზაინი, ჩატარების ადგილი და ხანგრძლივობა, მონაწილე მოსახლეობა (ასაკი, სქესი, COPD/ასთმის პროპორცია), ნიმუშის მოცულობა, ატმოსფერული დამაბინძურებლების ექსპოზიცია (შეფასების მეთოდი, ხანგრძლივობა, საშუალო/მედიანა და დიაპაზონი), შედეგები და ეფექტის შეფასებები სტანდარტული შეცდომებით ან 95% ნდობითი ინტერვალებით, კოვარიატები და საბოლოო დასკვნები. მონაცემთა ამოღების სიზუსტე ორი მკვლევრის მიერ შემოწმდა. არასრული მონაცემების შემთხვევაში ავტორებს მინიმუმ ორჯერ ვუკავშირდებოდით. კვლევა გამოირიცხებოდა მიუწვდომელი მონაცემების შემთხვევაში.

2.3 ხარისხის შეფასება და მიკერძოების რისკი

ჯვარედინი კვლევების ხარისხი შეფასდა ნიუკასლოტავას ხარისხის შეფასების შკალის გამოყენებით, რომელიც ადაპტირდა ჯვარედინი კვლევებისთვის [16]. კვლევებში და კვლევებს შორის მიკერძოების რისკი შეფასდა ჯანმრთელობის შეფასებისა და თარგმანის ოფისის ჩარხის გამოყენებით, რომელიც გამოიყენება ჰაერის დაბინძურების სისტემატური მიმოხილვებისთვის [17]. კრიტერიუმებისა და შეფასებების დეტალები მოცემულია დამატებით მასალაში. თითოეული კვლევის ხარისხი და მიკერძოების რისკი დამოუკიდებლად შეაფასდა.

გროსმა და რ. თემმა, ხოლო უთანხმოებები გადაწყდა ო. გორლანოვასთან კონსენსუსით.

2.4 შემდგომი ანალიზი

მეტაანალიზი ტარდებოდა იმ შემთხვევაში, როდესაც სამი ან მეტი შესაფერისი კვლევა ასახავდა ასოციაციას ერთი და იმავე დამაბინძურებლისა და ერთი და იმავე ფილტვის ფუნქციის პარამეტრს შორის. NO₂, PM_{2.5}, PM₁₀ და O₃ აკმაყოფილებდნენ მეტაანალიზში ჩართვის კრიტერიუმებს. ეფექტის შეფასებები სტანდარტიზებული იქნა ამ დამაბინძურებლების კონცენტრაციის ყოველ 10 μg·m⁻³-ით ზრდაზე. იმ კვლევებში, სადაც შედეგები წარმოდგენილი იყო „ნაწილი მილიარდში“ (ppb), ისინი გარდაიქმნა μg·m⁻³-ად მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის (WHO) სკალირების ფაქტორების გამოყენებით შემდეგნაირად: NO₂ (1 ppb = 1.88 μg·m⁻³) და O₃ (1 ppb = 1.96 μg·m⁻³) - ტემპერატურაზე 25°C და წნევაზე 1013 მბ [18]. რაც შეეხება კვლევებს, რომლებმაც ეფექტი წარმოადგინეს სხვაგვარი ზრდის ერთეულით, რომელიც განსხვავდებოდა 10 μg·m⁻³-ისგან, ჩვენ შეფასებები გადავანყვეთ შემდეგი პრინციპით:

სტანდარტიზებული ეფექტი = (რეპორტირებული ეფექტი × 10) / რეპორტირებული ზრდა

მეტაანალიზები, რომლებიც დაფუძნებული იყო რანდომული ეფექტების მოდელზე და ითვალისწინებდა კვლევებს შორის ჰეტეროგენობას, ჩატარდა ატმოსფერული დამაბინძურებლებისა და ფილტვის ფუნქციის პარამეტრების ასოციაციების შეფასებისთვის. კვლევებს შორის ჰეტეროგენობა შეფასდა I² სტატისტიკის გამოყენებით, რომელიც აჩვენებს ეფექტის შეფასებებს შორის ჰეტეროგენობის წილს [19], ასევე Chi² ჰეტეროგენობის ტესტის საფუძველზე. I² მნიშვნელობები კატეგორიზებულია როგორც დაბალი (<25%), საშუალო (25-75%) და მაღალი (≥75%) [19]. დამატებით, დაითვალა Tau² (τ²) რეალური ეფექტის ზომების ცვლადობის შეფასებისთვის კვლევებს შორის, რაც უზრუნველყოფს მონაცემთა ჰეტეროგენობის კვალიფიციურ საზომს. ასევე დათვლილი იქნა 80%-იანი პროგნოზის ინტერვალები, რათა უკეთ აღეწინააღმდეგა ჰეტეროგენობისგან გამომწვეული გაურკვევლობის გავლენა და მიეცეს ინფორმაცია რეალური ეფექტების მოსალოდნელი დიაპაზონის შესახებ მომავალ კვლევებში [20].

2.5 მცირე კვლევების მიკერძოებისა და მგრძნობელობის ანალიზი

პუბლიკაციის პოტენციური მიკერძოება შეფასდა კონტურებით გაძლიერებული funnel plot-ებით და Egger ტესტით, იმ შემთხვევაში, როდესაც ≥10 კვლევა იყო წარმოდგენილი. ჰეტეროგენულობის წყაროების გამოსავლენად ჩატარდა ქვეჯგუფების ანალიზი გეოგრაფიული რეგიონის (ევროპა vs აზია), სიგარეტის მოწევის გავრცელების (≥50% vs <50%) და ჰაერის დამაბინძურებლების დონის (≥მედიანური vs <მედიანური) მიხედვით, მხოლოდ მაშინ, როცა ქვეჯგუფში ≥3 კვლევა შედიოდა. შედეგების სტაბილურობა შეფასდა ერთის გამოტოვების მგრძნობელობის ანალიზით. ყველა სტატისტიკური

პროცედურა შესრულდა R 4.2.0-ში ("meta", "forestplot"), $p < 0.05$.

2.6 მტკიცებულების სანდოობა

GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) მიდგომა გამოყენებულია მეტაანალიზის მტკიცებულებების სანდოობის შეფასებისთვის [24]. სანდოობის შეფასება იწყება ზომიერით, რათა გათვალისწინებულიყო დაკვირვებითი კვლევის თანდაყოლილი შეზღუდვები, შემდეგ კი შესაბამისად, ხუთ და სამ სფეროში უმჯობესდებოდა ან ქვეითდებოდა (დეტალები მოცემულია დამატებით მასალაში).

3. შედეგები

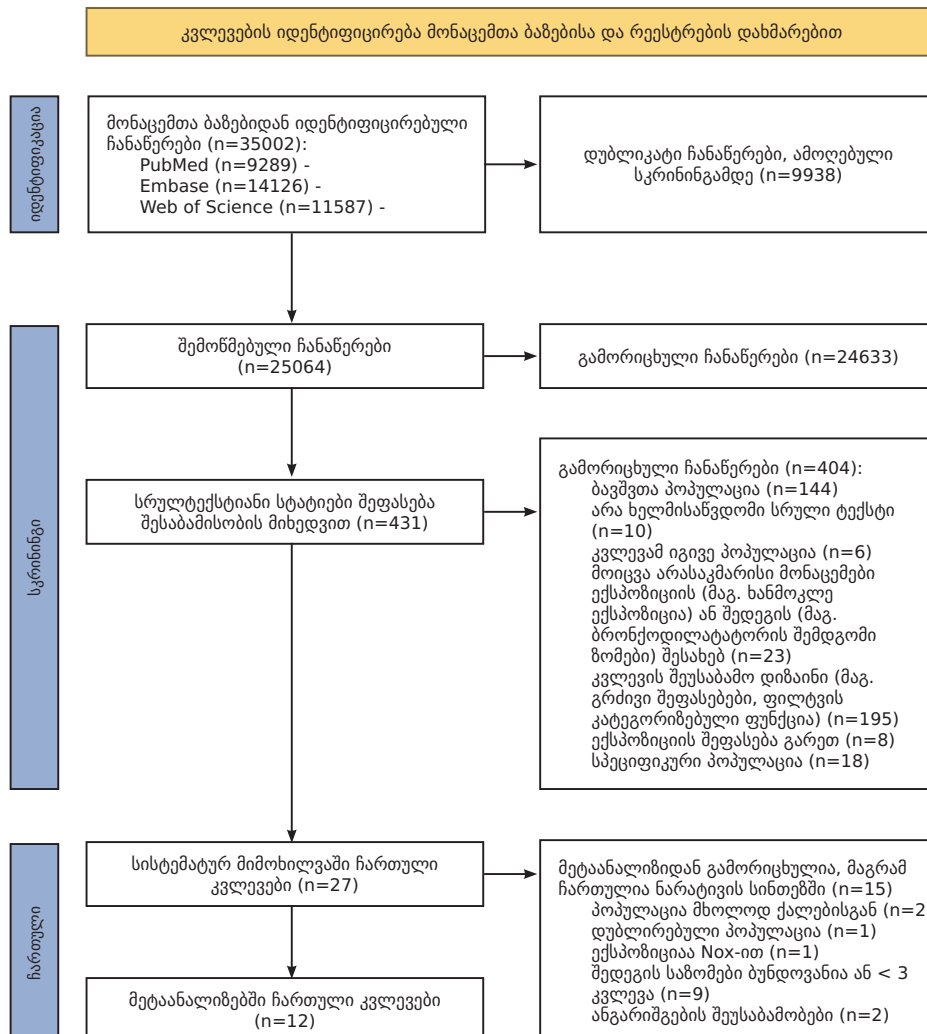
სანდოობა ძიებამ გამოავლინა 35 002 ჩანაწერი; დუბლიკატების მოცილების შემდეგ 25 064 ჩანაწერი შეფასდა სათაურისა და აბსტრაქტის მიხედვით. 24 633 გამოირიცხა, 431 სრული ტექსტი იქნა განხილული და საბოლოოდ 27 ჰვარდინი კვლევა ჩაერთო, რომელთაგან 12 შევიდა მეტაანალიზში (გრაფიკი 1).

კვლევებიდან 10 ჩატარდა ევროპაში, 3 ჩრდილოეთ ამერიკაში, 10 აზიაში და 1 ავსტრალიაში; კიდევ 3 წარმოდგენდა მრავალკოპორტიან გაერთიანებულ ანალიზს. მონაწილეთა რაოდენობა მერყეობდა 217-დან 299 537-მდე, ორი კვლევა მოიცავდა მხოლოდ ქალებს, ერთი - მხოლოდ მამაკაცებს.

გამოკვლეული დამაბინძურებლები მოიცავდა NO_2 , NO_x , $\text{PM}_{2.5}$, $\text{PM}_{10}/\text{PM}_{\text{coarse}}$, BC, O_3 , CO და SO_2 . ექსპოზიცია შეფასდა სხვადასხვა ვალიდირებული მეთოდებით, მათ შორის LUR, GIS-ზე დაფუძნებული მოდელებით, კრიგინგით, თანამგზავრულ მოდელებით, ბეისიანური სივრცე-დროის მოდელებით და Random Forest ალგორითმებით.

ერთმა კვლევამ შეაფასა FENO როგორც ანთების ინდიკატორი, დანარჩენებმა გამოიყენეს სპირომეტრია, თუმცა შეფასების მასშტაბი განსხვავდებოდა: პირდაპირი ფილტვის ფუნქციის ცვლილება, z-ქულები, პროგნოზირებული ან სტანდარტიზებული მაჩვენებლები, საშუალო სხვაობები ან პროცენტული ცვლილებები.

გრაფიკი 1. სისტემატური მიმოხილვებისა და მეტაანალიზების (PRISMA) კვლევის შერჩევის ნაკადური დიაგრამა. NO_x : აზოტის ოქსიდები.



3.1 ხარისხის შეფასება და მიკერძოების რისკი

ხარისხისა და მიკერძოების რისკის შეფასებები შეჯამებულია, ხოლო დეტალური შედეგები მოცემულია დამატებით. ყველა კვლევა იყო საშუალო ან მაღალი ხარისხის (6–9 ქულა). ორი კვლევა შეფასდა, როგორც სავარაუდოდ მაღალი მიკერძოების რისკის მქონე, რაც უკავშირდებოდა შედეგებში არსებულ წინააღმდეგობებს, შედეგების შერჩევით მოხსენებასთან ^[39] ან გამოთვლის შეცდომას ^[42]. დანარჩენი კვლევები შეფასდა, როგორც სავარაუდოდ დაბალი ($n=15$) ან დაბალი ($n=10$) მიკერძოების რისკის მქონე. მთლიანობაში, კვლევები იყო საკმარისი ხარისხის, რათა შესაძლებელი ყოფილიყო მათი შეფასება ჯვარედინი კვლევების გამოყენებით. გამოვლენილი ძირითადი შემლუდვები იყო მოდელირებისას ექსპოზიციის არასწორი კლასიფიკაციის პოტენციალი და გამორიცხული მონაწილეების შესახებ მონაცემების არარსებობა.

3.2 მეტაანალიზები

NO_2 -ს, $\text{PM}_{2.5}$ -ს, PM_{10} -სა და O_3 -სა და FEV_1 , FVC და FEV_1/FVC შორის ასოციაციების მეტაანალიზები ნაჩვენებია. NO_2 -ისა და ფილტვის ფუნქციის მიმართებით შეფასდა 11 კვლევაში FEV_1 -ისთვის, 10 კვლევაში FVC -ისთვის და 5 კვლევაში FEV_1/FVC -ისთვის. $\text{PM}_{2.5}$ -ისა და FEV_1 -ის შესახებ მეტაანალიზში შევიდა 8 კვლევა, 8 კვლევა $\text{PM}_{2.5}$ -ისა და FVC -ისთვის და 5 - $\text{PM}_{2.5}$ -ისა და FEV_1/FVC -ისთვის. NO_2 -ისა და $\text{PM}_{2.5}$ -ის საშუალო/მედიანური ზემოქმედების დონეები მერყეობდა $14.3\text{--}28.9 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ და $9.9\text{--}53.2 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$, რაც აჭარბებს WHO-ის წლიურ სტანდარტებს ($10 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ NO_2 ; $5 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ $\text{PM}_{2.5}$) ^[1]. ყველა კვლევა აფასებდა NO_2 -ის წლიურ ზემოქმედებას.

მეტაანალიზმა აჩვენა NO_2 -ისა და $\text{PM}_{2.5}$ -ის უარყოფითი კავშირი FEV_1 -თან და FVC -თან. NO_2 -ის $10 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ -ით ზრდა ასოცირებული იყო FEV_1 -ის -15.6 მლ ($95\% \text{ CI } -25.0 - -6.2$) და FVC -ის -25.3 მლ ($95\% \text{ CI } -36.7 - -14.0$) შემცირებასთან, თუმცა არა FEV_1/FVC -თან. $\text{PM}_{2.5}$ -ის $10 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ -ით ზრდა დაკავშირებული იყო FEV_1 -ის -60.0 მლ-ით ($95\% \text{ CI } -111.7 - -8.2$) და FVC -ის -73.1 მლ-ით ($95\% \text{ CI } -111.5 - -34.6$) შემცირებასთან, ხოლო FEV_1/FVC -ის მიმართ ასოციაცია არ გამოვლენილა. NO_2 - FVC ანალიზში დაფიქსირდა საშუალო პეტეროგენურობა ($I^2 = 70\%$), დანარჩენებში - მაღალი ($I^2 \geq 86\%$).

PM_{10} -სა და O_3 -ის გავლენის შეფასებაში ჩართული იყო 3 კვლევა თითოეული შედეგისთვის. PM_{10} -ის წლიური საშუალო/მედიანური კონცენტრაცია მერყეობდა $15.7\text{--}24.0 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$, ხოლო O_3 - $51.8\text{--}82.5 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$. PM_{10} -ის $10 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ -ით ზრდა იწვევდა FEV_1 -ის -86.5 მლ ($95\% \text{ CI } -155.1 - -17.9$) შემცირებას (ნახ. 4a, $I^2=72\%$). O_3 -ის შემთხვევაში ფიქსირდებოდა FEV_1 -ის -10.5 მლ ($95\% \text{ CI } -16.3 - 4.8$) ცვლილება (ნახ. 4c, $I^2=0\%$) და FEV_1/FVC -ის -0.32% ($95\% \text{ CI } -0.42 - -0.21$, $I^2=0\%$) შემცირება.

3.3 მგრძნობელობის ანალიზები

ქვეკვლევების ანალიზი ჩატარდა მხოლოდ NO_2 -სა და FEV_1/FVC -ზე ზემოქმედებისათვის, რადგან შესაბამისი კრიტერიუმები მხოლოდ ამ ასოციაციებისთვის

დაკმაყოფილდა. LIN და სხვათა ^[51] კვლევამ $\text{PM}_{2.5}$ -ისა და ფილტვის ფუნქციის ურთიერთობები შეაფასა მრავალ რეგიონში (ჩინეთი, განა, ინდოეთი, მექსიკა, რუსეთი, სამხრეთ აფრიკა), რის გამოც იგი ვერ მიეკუთვნა რომელიმე კონკრეტულ გეოგრაფიულ ქვეკვლევს. გეოგრაფიულმა ქვეანალიზმა (ცხრილები S5, S6) ევროპულ კვლევებში აჩვენა უფრო ძლიერი ასოციაციები NO_2 -ის $10 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ზრდასა და FEV_1 -ის (-19.4 მლ, $95\% \text{ CI } -30.0 - -8.9$; $I^2=86.6\%$) და FVC -ის (-27.7 მლ, $95\% \text{ CI } -41.8 - -13.5$; $I^2=75.8\%$) შემცირებას შორის, ამის კვლევებთან შედარებით. პეტეროგენურობა მაღალი დარჩა, გარდა ამის სამი კვლევისა, რომლებიც NO_2 - FEV_1/FVC კავშირს იკვლევდა ($I^2=0\%$). NO_2 -ის დონის მიხედვით ქვეანალიზებმა აჩვენა, რომ როგორც FEV_1 , ისე FVC მნიშვნელოვანი და უფრო ძლიერი იყო იმ კვლევებში, სადაც დაბინძურების მაღალი დონე აღინიშნებოდა.

მუდმივი მოწევის სტატუსის მიხედვით, NO_2 - FEV_1 ასოციაცია უფრო ძლიერი აღმოჩნდა კვლევებში, სადაც $\geq 50\%$ მონაწილე იყო მეჩევე (-19.0 მლ, $95\% \text{ CI } -26.9 - -11.1$; $I^2=31.6\%$), მაშინ როცა $<50\%$ -იანი კვლევებში მნიშვნელოვანი კავშირი არ ფიქსირდებოდა. მსგავსი ტენდენცია დაფიქსირდა FVC -ის შემთხვევაში. ეს შედეგები მიუთითებენ, რომ გეოგრაფიული მდებარეობა, დაბინძურების დონე და მოწევის გავრცელება მნიშვნელოვან როლს თამაშობს პეტეროგენურობის ჩამოყალიბებაში.

„Leave-one-out“ ანალიზმა აჩვენა, რომ ინდივიდუალური კვლევების გამორიცხვას NO_2 - FEV_1 საერთო ეფექტზე გავლენა არ ჰქონდა $\text{PM}_{2.5}$ -ის შემთხვევაში ინდივიდუალური კვლევების წაშლამ არ შეცვალა FEV_1/FVC , თუმცა DOIRON და სხვათა ^[27] გამორიცხვამ შეამცირა პეტეროგენურობა ($I^2=45.4\%$). ხანგრძლივი O_3 ზემოქმედებისას, NIU და სხვათა ^[46] გამორიცხვის შემდეგ FEV_1 და FEV_1/FVC დაკარგა სტატისტიკური მნიშვნელობა. PM_{10} -ის leave-one-out ანალიზმა ცხადყო, რომ DE JONG და სხვათა ^[26] გამორიცხვა ზრდიდა საერთო ეფექტს -110.9 მლ-მდე ($I^2=46.2\%$), ხოლო DOIRON და სხვათა ^[27] გამორიცხვამ გამოიწვია -87.0 მლ ეფექტი მაღალი პეტეროგენურობით ($I^2=82.4\%$). FEV_1/FVC -ში DOIRON ^[27] გამორიცხვამ გამოავლინა 1.7 ($I^2=52\%$) მნიშვნელოვანი ეფექტი, რაც ხაზს უსვამს ინდივიდუალური კვლევების განსხვავებულ გავლენას PM_{10} შეფასებებზე.

3.4 მცირე კვლევის მიკერძოება

NO_2 -ის FEV_1 -თან და FVC -თან ასოციაციის ძაბრისებრი დიაგრამების ვიზუალური ანალიზი (სურათი S1) ასიმეტრიის გარკვეულ ნიშნებს აჩვენებს. ეს ასიმეტრია, სავარაუდოდ, გამოწვეულია მცირე და საშუალო ზომის კვლევების ნაკლებობით, რომლებიც იკვლევდნენ NO_2 -ის ასოციაციას FEV_1 -სა და FVC -თან. Egger-ის ტესტებმა დაადასტურეს მნიშვნელოვნად გამოხატული ასიმეტრია FEV_1 -ისთვის ($p = 0.013$), თუმცა არა FVC -ისთვის ($p = 0.185$).

3.5 მტკიცებულების სარწმუნოება

შედეგები მტკიცებულების სანდოობის შეფასებების

შესახებ წარმოდგენილია ცხრილებში S11-S20, ხოლო საერთო მიმოხილვა - ცხრილში S21. სანდოობის დაკლებების ძირითადი მიზეზი იყო კვლევების შორის შეუსაბამობა. თითოეული დამაბინძურებელი-შედეგის ურთიერთობა გაუმკობესდა ერთი ერთეულით ექსპოზიცია-რეაგირების ასოციაციების საფუძველზე. მაღალი სანდოობის მტკიცებულება მიენიჭა შემდეგ ასოციაციებს: NO_2 -სა და FVC-ს შორის, O_3 -სა და FEV_1 -ს შორის, და O_3 -სა და FEV_1/FVC -ს შორის. $\text{PM}_{2.5}$ -ის ზემოქმედების შემთხვევაში, FEV_1 -ისა და FVC-ის ასოციაციების მტკიცებულება შეფასდა როგორც საშუალო სანდოობის. თუმცა, NO_2 -ის, $\text{PM}_{2.5}$ -ის და PM_{10} -ის ასოციაციები FEV_1/FVC -თან, ასევე NO_2 -ის ასოციაცია FEV_1 -სთან შეფასდა როგორც დაბალი სანდოობის, წინააღმდეგობრივობისა და არამუსტი მონაცემების გამო.

3.6 შავი ნახშირბადი და ფილტვების ფუნქცია

მთლიანობაში გამოჩნდა ტენდენცია, რომ ახალგაზრდა ქალებში (20-35 წლის ასაკში) ^[36] გაზრდილი იყო BC და შემცირებული FEV_1 , FVC და $\text{FEF}_{25-75\%}$, ხოლო ეფექტი მნიშვნელოვნად ძლიერი იყო ყოფილ მწველებში და ასაკიან მამაკაცებში (60-80 წლის ასაკში) ^[37].

3.7 NO_2 და ფილტვების ფუნქცია

მთლიანობაში დაფიქსირდა ტენდენცია, რომ მაღალი NO_2 დონე დაკავშირებული იყო ფილტვის ფუნქციის შემცირებასთან. ავსტრალიაში ჩატარებულმა კვლევამ ^[48] არ აჩვენა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ასოციაციები, რაც ნაწილობრივ განპირობებულია იმით, რომ NO_2 -ის საშუალო დონე ნაკლები იყო ($9.6 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$) სხვა კვლევებთან შედარებით, მაგალითად, ევროპასა ($28.7 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$) ^[50] ან ჩინეთში ($28.97 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$) ^[39]. მაღალი NO_2 კონცენტრაციები მნიშვნელოვნად დაკავშირებული იყო FEV_1 , FVC ^[29, 50] და FEV_1/FVC ^[29]-ის შემცირებასთან, განსაკუთრებით COPD-იან პირებში ^[39]. თუმცა სამხრეთ კორეაში დაფიქსირდა ტენდენცია, რომ NO_2 მაღალი დონის ასოციაციისა FEV_1 და FVC-ს ზრდასთან, მაგრამ FEV_1/FVC -ის შემცირებასთან ^[42].

3.8 PM და ფილტვების ფუნქცია

გამოვლინდა $\text{PM}_{2.5}$ -ის მაღალი ზემოქმედებისა და ფილტვების ფუნქციის დაქვეითების ზოგადი ტენდენცია. ჩინეთსა და ტაივანში, სადაც $\text{PM}_{2.5}$ -ის დონე ძალიან მაღალია, $\text{PM}_{2.5}$ და PM_{10} ასოცირებული იყო FEV_1 -ის, FVC-ის და FEV_1/FVC -ის დაბალ დონესთან ^[39, 42, 47]. ტაივანში $\text{PM}_{2.5}$ ^[47] და PM_{10} ^[42] ასოცირებული იყო FEV_1 -ის და FVC-ის დაბალ დონესთან, ხოლო PM_{10} -ის ეფექტი მნიშვნელოვნად ძლიერი იყო მამაკაცებში ^[42]. ჩინეთში $\text{PM}_{2.5}$ და PM_{10} ასოცირებული იყო FEV_1 -ის დაბალ დონესთან მთლიან მოსახლეობაში და ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების ჯგუფში ^[39]. ევროპაში PM_{10} -ის მაღალი დონე უკავშირდებოდა FEV_1 -ის დაბალ დონეს ^[34], FVC-ის და FEV_1/FVC -ის დაბალ დონეს ^[29]. აშშ-ში $\text{PM}_{2.5}$ მნიშვნელოვნად ასოცირებული იყო FEV_1 -ის დაბალ დონესთან ^[35].

3.9 O_3 და SO_2 და ფილტვების ფუნქცია

აზიაში ჩატარებულმა ორმა კვლევამ ^[38, 46] და

დიდ ბრიტანეთში ჩატარებულმა ერთმა კვლევამ ^[28] შეისწავლა ჟანგბადის ოქსიდის და ფილტვების ფუნქციის მომატება. ოზონი დაკავშირებული იყო ფილტვების ფუნქციის დაქვეითებასთან, რაც უფრო ძლიერ გამოვლინდა ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების მქონე პირებში ^[46]. SO_2 -ის დონის მომატება დაკავშირებული იყო FVC-ის ^[38], FEV_1 -ის ^[28, 38] დაბალ მაჩვენებლებთან (FEV_1 -ის უფრო გამოხატული ეფექტი დაფიქსირდა ყოფილ მწველებსა და ხანდაზმულ ასაკობრივ ჯგუფებში ^[28]) და FEV_1/FVC -ის ^[29] დაბალ მაჩვენებლებთან, რაც მიუთითებს წვრილი სასუნთქი გზების ფუნქციის დარღვევაზე.

4. დისკუსია

ჩვენმა სისტემატურმა მიმოხილვამ და მეტაანალიზმა შეაფასა სხვადასხვა ატმოსფერული დამაბინძურებლის გრძელვადიანი ზემოქმედება მოზრდილთა ფილტვის ფუნქციაზე. შეიკრიბა 27 კვლევა, გამოქვეყნებული 2006-2022 წლებში, რომლის გაერთიანებული შედეგები მიუთითებენ, რომ NO_2 -სა და $\text{PM}_{2.5}$ -ის ხანგრძლივი ზემოქმედება მნიშვნელოვნად ასოცირდებოდა FEV_1 -ისა და FVC-ის შემცირებასთან. ეს მიგნებები ასახავს საშუალო და მსხვილი სასუნთქი გზების ფუნქციური თვისებების დაქვეითებას, ასევე ფილტვის მოცულობის შემცირებას. ოზონზე (O_3) ზემოქმედება დაკავშირებული იყო FEV_1 -ისა და FEV_1/FVC -ის დაქვეითებასთან, PM_{10} -მა კი მნიშვნელოვანი უარყოფითი კავშირი აჩვენა FEV_1 -თან. მეტაანალიზის საერთო ჰეტეროგენულობა საშუალო ან მაღალი იყო, რაც, სავარაუდოდ, განპირობებულია კვლევების გეოგრაფიული მდებარეობის, ატმოსფერული დაბინძურების დონესა და მწველობის გავრცელების განსხვავებებით.

მტკიცებულებების სანდოობის ხარისხი დამაბინძურებლებს შორის განსხვავდებოდა. მაღალი სანდოობის მტკიცებულება გამოვლინდა O_3 -ის ზემოქმედებისა და FEV_1 -ისა და FEV_1/FVC -ის შემცირებას შორის ასოციაციისთვის, რაც მიუთითებს შედეგების თანმიმდევრულობასა და მცირე შეუსაბამობებზე კვლევებს შორის. $\text{PM}_{2.5}$ -ის შემთხვევაში მტკიცებულება შეფასდა საშუალო სანდოობით - ნაპოვნი იქნა გარკვეული ცვალებადობა მეთოდოლოგიასა და მოსახლეობის მახასიათებლებში. უფრო დაბალი სანდოობის მტკიცებულება დაფიქსირდა PM_{10} -ისა და NO_2 -ის, ასევე $\text{PM}_{2.5}$ -ისა და PM_{10} -ის FEV_1/FVC -თან, და NO_2 -ის FEV_1 -თან ასოციაციებისთვის, რაც უკავშირდება შედეგების არამდგრადობასა და ზუსტობის ნაკლებობას.

დაკვირვებებმა ასევე აჩვენა, რომ $\text{PM}_{2.5}$ -სა და NO_2 -ის ზემოქმედება უფრო ძლიერად ასოცირდებოდა FVC-ის, ვიდრე FEV_1 -ის, შემცირებასთან, თუმცა მათი 95%-იანი სანდოობის ინტერვალები ერთმანეთს ემთხვეოდა. ზოგიერთი კვლევა ამ განსხვავებას ინტერპრეტირებს, როგორც ჰაერის დაბინძურებით გამოწვეული სასუნთქი გზების შეზღუდვის ნიშანს, რაც უფრო მეტად აისახება ფილტვის მოცულობის, ვიდრე

ნაკადის მაჩვენებლებზე. ამასთან, NO_2 -ისა და $\text{PM}_{2.5}$ -ის ასოციაციებისთვის FEV_1/FVC თანაფარდობასთან მტკიცებულება ისევ დაბალი დარჩა. ფილტვების შეკუმშვის რეალური ეფექტის დადგენა მოითხოვს საერთო ფილტვის ტევადობის შეფასებას, რათა გამოირიცხოს ჰაერის ხაფანგით გამოწვეული „ცრუ“ დაბალი FVC.

ჩვენი მუშაობა მნიშვნელოვნად აფართოებს არსებული მტკიცებულებების ზღვარს და ავსებს წინა მეტაანალიზებში არსებულ შეზღუდვებს. წარსული ნაშრომების უმეტესობა მოიცავდა 2009 წლამდე გამოქვეყნებულ კვლევებს, ან ფოკუსირდებოდა მხოლოდ კონკრეტულ დამაბინძურებლებზე ან მხოლოდ ჩინურ კვლევებზე, რაც ზღუდავდა დასკვნების ზოგადობას. ჩვენმა ძიების სტრატეგიამ მოიცვა უფრო ფართო მონაცემთა ბაზები და უკანასკნელი ორი ათწლეულის მნიშვნელოვანი კვლევები, მათ შორის დიდი ბრიტანეთის მასშტაბური კვლევა ($>270,000$ მონაწილე), რომელმაც არსებითად გააუმჯობესა ეფექტების გაერთიანებული შეფასებები. შედარებით უფრო ფართო ჩართვის კრიტერიუმებმა შესაძლებელი გახადა პეტეროგენული, გლობალური მონაცემების ინტეგრაცია და მეტად სანდო ჯამური შეფასებები.

წინა მეტაანალიზების შედეგები ზოგიერთ შემთხვევაში თანხვედრაშია ჩვენს მიგნებებთან. მაგალითად, 1991–2018 წლებში ჩატარებულმა კვლევის გაერთიანებამ დაადგინა PM_{10} -ის უარყოფითი ასოციაცია FEV_1 -თან, რაც ჩვენს დასკვნებს ემთხვევა. ჩინეთში ჩატარებული ექვსი კვლევის მეტაანალიზმა გამოავლინა მნიშვნელოვანი კავშირები $\text{PM}_{2.5}$ -სა და FEV_1 -, FVC - და FEV_1/FVC -ის შემცირებას შორის, თუმცა ჩვენ მიერ გამოვლენილი ეფექტები ზოგადად უფრო ძლიერი იყო. ამ სხვაობის მიზეზი შეიძლება იყოს კვლევების განსხვავებული რაოდენობა და ხარისხი - ჩვენ გამოვრიცხეთ რამდენიმე ნაშრომი, სადაც ფილტვის ფუნქცია არ იყო შეფასებული სტანდარტულად (მაგ., ბრონქოდილატატორამდე/შემდეგ არ იყო განმარტებული), ან სადაც გამოსავლები განსხვავდებოდა (მაგ., პიკური ნაკადის გამოყენება), ან ბავშვები იყვნენ ჩართული, რაც ზრდასრულთა მონაცემების შედარებადობას ზღუდავდა.

სხვა მიმოხილვებში ასევე შეინიშნებოდა მეთოდოლოგიური შეზღუდვები: სხვადასხვა კვლევის დიზაინები, ზემოქმედების ხანგრძლივობის გაერთიანება და მიკერძოების რისკის შეფასების ნაკლებობა. ამ ფონზე, ჩვენი ანალიზი უფრო სრულყოფილი და მეთოდოლოგიურად მკაცრია, რადგან მოიცავს მიკერძოების სისტემურ შეფასებას, მტკიცებულებების სანდოობის განსაზღვრას და ზემოქმედების სპეციფიკურ მეტრიკებზე ორიენტირებულ შედეგებს.

ჩვენი კვლევის ერთ-ერთი ძლიერი მხარეა ფილტვის ფუნქციის სტანდარტიზებული, ობიექტური შეფასების გამოყენება ყველა ჩართულ კვლევაში, რაც ამცირებს შედეგების არასწორი კლასიფიკაციის რისკს. უმეტეს კვლევაში გამოყენებული იყო

მონიწივე მოდელირების ტექნიკა და ჰაერის ხარისხის მონიტორინგის მონაცემები, რაც ზრდის ზემოქმედების შეფასების სიზუსტეს. თუმცა ზემოქმედების განსაზღვრა ძირითადად დაფუძნებული იყო საცხოვრებელ მისამართებზე, ინდივიდუალური მობილობის, ინდორული დაბინძურების და დრო-აქტივობის პროფილების გათვალისწინების გარეშე, რაც რჩება ერთ-ერთ მთავარ შეზღუდვად. გარდა ამისა, გამოყენებული მოდელების სივრცული რეზოლუცია განსხვავდებოდა - მაღალი სიზუსტის ადგილობრივი მოდელებიდან (LUR) დაწყებული, ფართომასშტაბიან სატელიტურ ან ბაიოსურ მიდგომებამდე, რაც შესაძლოა ეფექტების შეფასებაში დამატებით პეტეროგენულობას ქმნიდეს.

მომავალი კვლევები უნდა იყოს მიმართული ზემოქმედების უფრო ზუსტი და ინდივიდზე მორგებული შეფასებისკენ, მოქნილი მონიტორინგის სისტემების გამოყენებითა და მეთოდოლოგიური პარამონიზაციის გზით, რაც გააუმჯობესებს შედეგების შედარებადობას. ასევე საჭიროა გრძელვადიანი, კოჰორტული კვლევები, რათა უკეთ შეფასდეს დროითი ასოციაციები და ბიოლოგიური მექანიზმები, რომლებიც აკავშირებს ჰაერის დაბინძურებას ფილტვის ფუნქციის დაქვეითებასთან.

5. დასკვნა

ადრეული კვლევების გარდა, რომლებმაც დაადასტურეს მიზეზ-შედეგობრივი კავშირი ჰაერის დაბინძურებასა და ფილტვის ფუნქციის დაქვეითებას შორის, ჩვენი მეტაანალიზი დამატებით წარმოადგენს სისტემატურ მტკიცებულებას, რომელიც ადასტურებს გრძელვადიანი ჰაერის დაბინძურების ზემოქმედებისა და ფილტვის ფუნქციის მაჩვენებლების - მათ შორის FEV_1 -ისა და FVC -ის - უარყოფით ასოციაციას იმ რეგიონებში, სადაც ჰაერის დამაბინძურებლების დონე აღემატება მოქმედ WHO-ს ჰაერის ხარისხის სტანდარტს. იმის გათვალისწინებით, რომ დაბინძურებული ჰაერი მოქმედებს მთლიან მოსახლეობაზე, ჰაერის დაბინძურება კიდევ ერთხელ დადასტურდა, როგორც ფილტვის ფუნქციის დაქვეითების მნიშვნელოვანი რისკფაქტორი, რომელიც შესაძლოა ხელს უწყობდეს ფილტვის ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების (COPD) განვითარებას. ჰაერის დამაბინძურებლებზე დაბალი ზემოქმედება მოზრდილ ასაკში შესაძლოა შეამციროს ფილტვის მოცულობის დაქვეითება და, შედეგად, შეამციროს სასუნთქი სისტემის დაავადებების განვითარების რისკი.

ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში

Eur Respir Rev 2025; 34: 240264 [DOI: 10.1183/16000617.0264-2024].

აუტოიმუნური ნიშნების მქონე ჰიპერსენსიტიური პნევმონიტის სირთულეების გამოვლენა: რეტროსპექტიული ანალიზი

ჯოანა ლორენსო

პულმონოლოგიის დეპარტამენტი, მატოსინჰოსის ჯანმრთელობის ადგილობრივი განყოფილება, პორტო, პორტუგალია

სოფია კასტრო

პულმონოლოგიის დეპარტამენტი, ავეიროს რეგიონის ჯანმრთელობის ადგილობრივი განყოფილება, ავეირო, პორტუგალია

David Barros Coelho, André Terras Alexandre, Natália Melo, Patrícia Caetano Mota, Hélder Novais Bastos

ანოტაცია

ფონი: ზოგიერთ ჰიპერსენსიტიურ პნევმონიტის (HP) პაციენტს ახასიათებს აუტოიმუნური ნიშნები (HPAF). ამ კვლევამ შეადარა HPAF-ის მქონე პაციენტების შედეგები HP-ის პაციენტების შედეგებს, რომელთაც აუტოიმუნური ნიშნები არ აღენიშნებოდათ. განსაკუთრებით ყურადღება დაეთმო ფილტვის პროგრესულ ფიბროზს (PPF) და იმუნოსუპრესიის პასუხს.

მეთოდები: ეს იყო კოჰორტის რეტროსპექტიული კვლევა, რომელიც ჩატარდა ერთი ცენტრის HP პაციენტების მონაცემებზე. HPAF განისაზღვრა, როგორც HP, რომელიც გადაფარავს აუტოიმუნურ დაავადებას ან წარმოადგენს აუტოიმუნურ მარკერებს/სიმპტომებს, რომლებიც არ აკმაყოფილებენ შემაერთებული ქსოვილის დაავადების კრიტერიუმებს. HP-ის საკონტროლო ჯგუფი, რომლებსაც აუტოიმუნური ნიშნები არ ჰქონდათ, შეირჩა შემთხვევითი წესით. ანალიზი მოიცავდა დემოგრაფიულ მონაცემებს, აუტოიმუნურ პროფილებს და შედეგებს ორი წლის განმავლობაში.

შედეგები: მონაწილეთა ჯამური რაოდენობა იყო 103 (52 HPAF; 51 HP). HPAF ჯგუფში ყველაზე ხშირი აუტოიმუნური დაავადება იყო რევმატიკული ართრიტი (9.6%), ხოლო 57.7% კი იზოლირებული აუტოიმუნური სეროლოგია ჰქონდა. ჯგუფებს შორის საბაზისო მონაცემებში, გარემოსთან კონტაქტის მხრივ, სიგარეტის მოხმარებაში ან ფილტვის ფუნქციაში განსხვავება არ იყო. დიაგნოზის მომენტი მაღალი რეზოლუციის CT-ზე ფიბროზული დაავადება HPAF ჯგუფში ნაკლებად გამოვლინდა (71.2% vs. 88.2%; $p = 0.031$). ორი წლის დაკვირვების შემდეგ, სიცოცხლის ხანგრძლივობა, ტრანსპლანტაცია და PPF-ის გავრცელება მსგავსად იყო. HPAF პაციენტებმა იმუნოსუპრესია ნაკლებად მიიღეს (69.2% vs. 86.3%; $p = 0.038$). იმუნოსუპრესიის ქვეშ, PPF-ის განვითარების მაჩვენებელი მნიშვნელოვნად დაბალი იყო HPAF ჯგუფში (8.6% vs. 29.5%; $p = 0.021$).

დასკვნა: დიაგნოზის შემდეგ ორ წელიწადში, HPAF და HP ჯგუფებს შორის საერთო შედეგები იყო მსგავსი. თუმცა, იმუნოსუპრესიის ქვეშ, HPAF პაციენტებს მნიშვნელოვნად PPF-ის განვითარების ნაკლები ალბათობა ჰქონდათ (ნესრიგში მორგებული OR 0.08; 95% CI 0.008–0.816; $p = 0.033$), რაც მიუთითებს უკეთეს სამკურნალო პასუხზე.

საკვანძო სიტყვები: ჰიპერსენსიტიური პნევმონიტი; აუტოიმუნური ნიშნები; იმუნოსუპრესია; ფილტვის პროგრესირებადი ფიბროზი

1. შესავალი

შემაერთებელი ქსოვილის დაავადებასა (CTD) და ფილტვის ინტერსტიციული დაავადების (ILD) სხვადასხვა ფორმას შორის კავშირი უკვე დამტკიცებულია^[1]. გარდა ამისა, იდიოპათიური ინტერსტიციული პნევმონიების დროს აუტოიმუნური მახასიათებლების ამოცნობამ განაპირობა აუტოიმუნური მახასიათებლების მქონე ინტერსტიციული პნევმონიის (IPAF) განმარტებისა და კლასიფიკაციის ჩამოყალიბება^[2,3].

ანალოგიურად, უკვე გამოქვეყნებულმა კვლევებმა გამოავლინა ჰიპერმგრძნობელობითი პნევმონიტის (HP) მქონე პაციენტები, რომლებსაც თან ახლავს დადებითი აუტოანტისხეულები, სისტემური ანთების ნიშნები ან თანხვედრი აუტოიმუნური დაავადებები^[4,5]. ასეთი აუტოიმუნური ნიშნების მქონე HP-ის გავრცელების შესახებ მონაცემები შეზღუდულია. თუმცა, ადევნსოიემ და სხვებმა აღნიშნეს, რომ ფიბროზული HP პაციენტების კოჰორტაში

დაახლოებით 15% აკმაყოფილებდა HPAF-ის კრიტერიუმებს ^[4].

ამჟამად, HPAF-ის ფარმაკოლოგიური მკურნალობის სტრატეგიები HP-ის მკურნალობის სტრატეგიების მსგავსია და, როგორც წესი, მოიცავს იმუნოსუპრესიული საშუალებების (როგორცაა კორტიკოსტეროიდები, იმუნომოდულატორები და ბიოლოგიური თერაპიები) და ანტიფიბროზული პრეპარატების კომბინაციას, რომელიც მორგებულია დაავადების სიმძიმესა და პაციენტის ინდივიდუალურ მახასიათებლებზე ^[5,6].

HPAF-ის პათოგენეზი კვლავ გაურკვეველია და კვლავ წარმოადგენს საკამათო და ცუდად შესწავლილ ერთეულს ^[7]. გარემოს ანტიგენების მრავალფეროვნება გავლენას ახდენს დაავადების ექსპრესიასა და პროგნოზზე HP-ში ^[8]. გარემოს ამ ზემოქმედებამ შეიძლება გამოიწვიოს სანყისი ანთებითი კასკადი, რაც იწვევს აუტორეაქტიული იმუნური უჯრედების გააქტიურებას და აუტანტისხეულების გამომუშავებას საკუთარი ანტიგენების წინააღმდეგ, გენეტიკურად მიდრეკილ პირებში ^[9,10]. გარემოს ტრიგერებსა და აუტოიმუნურ დისრეგულაციას შორის ეს რთული ურთიერთქმედება ხაზს უსვამს HP-ის პეტეროგენულ ბუნებასა პერსონალიზებული დიაგნოსტიკური და თერაპიული მიდგომების საჭიროებას ^[11].

2. მასალები და მეთოდები

ყველა HPAF-ის ამბულატორიული პაციენტები, რომლებიც მოხვდნენ Unidade Local de Saúde de São João-ში, უნივერსიტეტის რეფერალური საავადმყოფო პორტუგალიაში, 2023 წლამდე, ჩართეს კვლევაში. პაციენტები იდენტიფიცირდნენ ელექტრონული სამედიცინო ჩანაწერების საშუალებით, და მათ შორის შედიოდნენ ინდივიდები, რომლებიც შეირჩნენ 2009–2023 წლებში. მონაცემები შეგროვდა 2023 წლის მაისიდან დეკემბრის ჩათვლით. პაციენტებს უნდა დეკლარებულიყვნენ 2022 წლის ATS/JRS/ALAT-ის HP-ის დიაგნოსტიკური კრიტერიუმები ^[12]. HPAF განსაზღვრული იყო როგორც HP, რომელიც გადაფარავდა აუტოიმუნურ დაავადებებს ან ვლიდნებოდა იზოლირებული დადებითი აუტოიმუნური ნიშნებით (სეროლოგიური ან კლინიკური), CTD-ის ფორმალური დიაგნოსტიკური კრიტერიუმების დაკმაყოფილების გარეშე. კონკრეტული CTD-თან დაკავშირებული სიმპტომები მოიცავდა ართრალგიას, სახსრების შეშუპებას, დილის შებოჭილობას, პროქსიმალური კუნთების სისუსტეს ან რეინოს ფენომენს ^[4]. დადებითი აუტოიმუნური სეროლოგია გულისხმობდა: ანტი-ნუკლეარული ანტისხეულები (ANA) ტიტრებში $\geq 1:320$ (ან ნებისმიერი ტიტრი, თუ ANA აჩვენებს ნუკლეოლურ ან სენტრომერულ ნიმუშს); რევმატოიდული ფაქტორი (RF) $\geq$ ჩვეულებრივი ზედა ზღვრის სამჯერ; შემცირებული კომპლემენტის დონეები; ან დადებითი ანტი-ნეიტროფილური ციტოპლაზმური ანტისხეულები (ANCA), ციკლური

ციტრულირებული პეპტიდი (CCP), Jo1, dsDNA, ნუკლეოსომა, RNP, Smith (SM), Scl70, SS-A/Ro, ან SS-B/La ანტისხეულები ^[4,13–15]. სეროლოგიური ანალიზები ჩატარდა საავადმყოფოს აკრედიტებულ იმუნოლოგიურ ლაბორატორიაში. გამოიყენებოდა სტანდარტიზებული კომერციული ტესტები, რომლებიც რეგულარულად გამოიყენება კლინიკურ პრაქტიკაში, მათ შორის ELISA, ინდივიდუალური იმუნოფლუორესცენცია და სტანდარტიზებული ავტომატური იმუნოტესტები.

შემთხვევითობის პრინციპით შეირჩა აუტოიმუნური ნიშნების არმქონე HP მქონე პაციენტების კონტროლის ჯგუფი, რომლებსაც იმავე ცენტრში აკვირდებოდნენ. ყველა დიაგნოზი და პაციენტი განიხილებოდა მულტიდისციპლინური გუნდის შეხვედრებზე, რომლებიც შედგებოდა პულმონოლოგების, რადიოლოგების და პათოლოგებისგან, რომლებსაც ჰქონდათ ILD-ის გამოცდილება.

კვლევა ჩატარდა მსოფლიო სამედიცინო ასოციაციის პელსინკის დეკლარაციის პრინციპების შესაბამისად. ყველა მონაწილისგან მიღებული იქნა წერილობითი ინფორმირებული თანხმობა.

ჩატარდა ორი ჯგუფის რეტროსპექტული შედარება, რომელიც მოიცავდა დემოგრაფიულ მონაცემებს, სეროლოგიურ აუტოიმუნურ პროფილებს ან აუტოიმუნურ დიაგნოზებს, ფილტვის ფუნქციის პარამეტრებს, მაღალი გარჩევადობის კომპიუტერულ ტომოგრაფიას (HRCT), ბრონქოალვეოლარული ლავაჟის (BAL) მახასიათებლებს და კლინიკურ შედეგებს დიაგნოზის შემდეგ პირველი ორი წლის განმავლობაში. პროგრესირებადი ფიბროზი განისაზღვრა ფილტვის პროგრესირებადი ფიბროზის (PPF) 2022 წლის ERS/ATS კრიტერიუმების მიხედვით ^[16].

სტატისტიკური ანალიზი ჩატარდა IBM SPSS Statistics-ის (ვერსია 23) გამოყენებით, p -მნიშვნელობა < 0.05 სტატისტიკურად მნიშვნელოვნად ჩაითვა. დაკარგული მონაცემები დამუშავდა წყვილური წაშლის გამოყენებით.

3. შედეგები

კვლევაში სულ 103 პაციენტი იყო ჩართული: 52 HPAF ჯგუფში და 51 HP საკონტროლო ჯგუფში. HPAF ჯგუფში ყველაზე ხშირი პარარელურად არსებული აუტოიმუნური დაავადებები იყო რევმატოიდული ართრიტი (RA) 9.6%-ში და შეგრენის სინდრომი 7.7%-ში. მიუხედავად ამისა, ამ ნიმუშში, პირთა უმეტესობას (57.7%) მხოლოდ დადებითი აუტოიმუნური სეროლოგიური პროფილი ჰქონდა CTD-ზე მიმანიშნებელი კლინიკური სიმპტომების გარეშე, ხოლო ANA და RF ყველაზე ხშირად დადებითი პარამეტრები იყო (შესაბამისად, 86.5% და 25.0%).

ცხრილი 1. HP და HPAF ჯგუფების საბაზისო მახასიათებლები.

საბაზისო მახასიათებლები	HPAF ჯგუფი (n = 52)	HP საკონტროლო ჯგუფი (n = 51)	p-მნიშვნელობა
ასაკი (წლები), საშუალო (±სტანდარტული გადახრა)	74.0 ± 9.8	70.4 ± 8.1	0.163
მდედრობითი სქესი, n (%)	31 (59.6%)	28 (54.9%)	0.629
კავკასიელი n (%)	52 (100.0%)	51 (100.0%)	-
მოწევის ჩვევები, n (%)			0.511
აქტიური მწველი	0 (0%)	1 (2.0%)	
ყოფილი მწველი	17 (32.7%)	19 (37.3%)	
არამწველი	35 (67.3%)	31 (60.8%)	
მოწევის შეკრა-წელიწადში, საშუალო (±სტანდარტული გადახრა)	38.1 ± 24.6	32.5 ± 17.2	0.441
გარემოს ზემოქმედება, n (%)			
ფრინველი	42 (80.8%)	45 (88.2%)	0.296
ობი	14 (26.9%)	22 (43.1%)	0.084
საღებავები	1 (1.9%)	5 (9.8%)	0.112
სხვა (მტვერი ან ბუმბული)	17 (32.7%)	9 (17.6%)	0.079
ექსპოზიცია არ არის გამოვლენილი	2 (3.8%)	1 (2.0%)	0.569
ILD-ის ოჯახური ისტორია, n (%)	2 (3.8%)	2 (3.9%)	0.984
ფიბროზული პნევმონიტი სანჯისი HRCT-ის დროს, n (%)	37 (71.2%)	45 (88.2%)	0.031 *
სანჯისი PFT			
FVC (L), საშუალო (±სტანდარტული გადახრა)	2.3 ± 0.8	2.3 ± 0.8	0.800
FVC (პროგნოზირებული %), საშუალო (±სტანდარტული გადახრა)	80.68 ± 17.11	78.67 ± 17.97	0.621
DLCO (მმოლ·წთ ⁻¹ ·კპა ⁻¹), საშუალო (±სტანდარტული გადახრა)	4.0 ± 1.3	3.8 ± 1.3	0.385
DLCO (პროგნოზირებული %), საშუალო (±სტანდარტული გადახრა)	54.90 ± 16.17	51.13 ± 16.36	0.264
BAL, n (%)	49 (94.2%)	44 (86.3%)	0.201
BAL ლიმფოციტები (%), მედიანა (Q1-Q3)	25.5 (13.2-47.9)	24.1 (12.9-39.9)	0.796

სანჯის მახასიათებლებში, მათ შორის ასაკში, სქესში, გარემო ზემოქმედებებში, მოწევის ჩვევებში და ფილტვის ფუნქციის პარამეტრებში - კერძოდ, ფორსირებული სასიცოცხლო ტევადობა (FVC) და ნახშირჟანგის დიფუზიის უნარი (DLCO) - ჯგუფებს შორის მნიშვნელოვან განსხვავებებს ადგილი არ ჰქონია (ცხრილი 1). თუმცა, სანჯის HRCT-ზე ფიბროზული დაავადების არსებობა მნიშვნელოვნად დაბალი იყო HPAF ჯგუფში (HPAF 71.2% vs. HP 88.2%; p = 0.031).

ცხრილი 2 ასახავს ორ ჯგუფს შორის გაანალიზებულ საერთო დაკვირვების ცვლადებს. სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავებები არ დაფიქსირებულა სიკვდილიანობის (HPAF 17.3% vs. HP 15.7%; p = 0.825) ან ფილტვის ტრანსპლანტაციის (HPAF 0% vs. HP 2.0%; p = 0.541) შემთხვევებში. ანალოგიურად, Kaplan-Meier-ის ანალიზმაც არ გამოავლინა მნიშვნელოვანი განსხვავება (Log-rank = 0.901): HPAF ჯგუფის მედიანური სიცოცხლის მოლოდინი იყო 9.4 წელი (CI 8.0-10.8), ხოლო HP ჯგუფში - 9.6 წელი (CI 8.1-11.0). PPF-ის საერთო გავრცელება დაკვირვების დროს ასევე მსგავსი იყო ჯგუფებს შორის (HPAF 37.3% vs. HP 43.1%; p = 0.545).

3.1. HP იმუნოსუპრესიული თერაპიის ქვეშ

დიაგნოზის დასმიდან ორწლიანი დაკვირვების პერიოდში, HPAF ჯგუფი მნიშვნელოვნად ნაკლებად ექვემდებარებოდა იმუნოსუპრესიულ მკურნალობას (HPAF 69.2% HP-ის წინააღმდეგ 86.3%; p = 0.038). სხვა პაციენტები (n = 23, რომელთაგან 7 HP საკონტროლო ჯგუფიდან და 16 HPAF ჯგუფიდან) დაკვირვების პერიოდში დარჩნენ მეთვალყურეობის ქვეშ, ძირითადად ანტიგენის თავიდან აცილების გზით. იმუნოსუპრესიული თერაპიის მიმღებ პაციენტებს შორის ჩატარდა ქვეჯგუფების ანალიზი. ცხრილი 3 წარმოადგენს სანჯის მახასიათებლებს, რომლებიც მსგავსი იყო ორივე ქვეჯგუფისთვის, მათ შორის ფიბროზული ნიშნები სანჯისი HRCT-სა და ფილტვის ფუნქციურ ტესტებზე. დიაგნოზის შემდეგ, HPAF ჯგუფმა იმუნოსუპრესიული მკურნალობა მნიშვნელოვნად მოგვიანებით დაიწყო: მედიანური 107.0 დღე (შუალედი 7.5-343.5) HP ჯგუფის 56.0 დღეზე (შუალედი 7.0-109.0) (p = 0.040). ყველაზე ხშირად გამოყენებული წამლები იყო სისტემური კორტიკოსტეროიდები (HPAF n = 32 vs. HP n = 23), მიკოფენოლატ მოფეტილი (HPAF n = 29 vs. HP n = 41) და აზათიოპრინი (HPAF n = 10 vs. HP n = 10). უნდა აღინიშნოს, რომ ზოგიერთი პაციენტი კვლევის

ცხრილი 2. HP და HPAF ჯგუფების დახასიათება 2-წლიანი დაკვირვების ფარგლებში.

დახასიათება 2-წლიანი დაკვირვების ფარგლებში	HPAF ჯგუფი (n = 52)	HP კონტროლი ჯგუფი (n = 51)	p-მნიშვნელობა	OR (95% CI)
PPF კრიტერიუმები (ERS/ATS 2022), n (%)	19 (37.3%)	22 (43.1%)	0.545	0.783 (0.354-1.730)
ფილტვის ტრანსპლანტაციის რეფერალი, n (%)	3 (5.8%)	5 (9.8%)	0.488	0.563 (0.127-2.491)
სიკვდილი n (%)	9 (17.3%)	8 (15.7%)	0.825	1.125 (0.397-3.189)
დიაგნოზის შემდეგ სიცოცხლისუნარიანობის მანქანებელი (წლები), კაპლან-მაიერის ანალიზი კაპლან-მაიერის ანალიზი	9.41 (95% CI 8.01-10.81)	9.58 (95% CI 8.09-11.07)	0.901	-

აბსოლუტური სიხშირე (n); აბსოლუტური პროცენტი (%); შანსების თანაფარდობა (OR); სანდოობის ინტერვალი (95% CI); პროგრესირებადი ფილტვის ფიბროზი (PPF).

ცხრილი 3. იმუნოსუპრესიული საშუალებებით ნამკურნალები HP და HPAF ქვეჯგუფების სანწყისი მახასიათებლები.

საბაზისო მახასიათებლები	HPAF ჯგუფი (n = 52)	HP საკონტროლო ჯგუფი (n = 51)	p-მნიშვნელობა
ასაკი (წლები), საშუალო (±სტანდარტული გადახრა)	70.5 ± 11.2	70.2 ± 8.4	0.315
მდედრობითი სქესი	22 (61.1%)	25 (56.8%)	0.698
მოწევის ჩვევები			0.629
აქტიური მწველი	0 (0%)	1 (2.3%)	
ყოფილი მწველი	13 (36.1%)	17 (38.6%)	
არამწველი	23 (63.9%)	26 (59.1%)	
გარემოს ზემოქმედება			
ფრინველი	30 (83.3%)	38 (86.4%)	0.706
ობი	10 (27.8%)	20 (45.5%)	0.104
ფიბროზული პნევმონიტი სანწყისი HRCT-ის დროს	28 (77.8%)	40 (90.9%)	0.102
სანწყისი PFT			
FVC (L), საშუალო (±სტანდარტული გადახრა)	2.3 ± 0.7	2.3 ± 0.8	0.799
FVC (პროგნოზირებადობის %), საშუალო (±სტანდარტული გადახრა)	78.4 ± 17.7	77.7 ± 18.3	0.864
DLCO (მმლ-წთ ⁻¹ ·კგ ⁻¹), საშუალო (±სტანდარტული გადახრა)	3.9 ± 1.1	3.7 ± 1.3	0.642
DLCO (პროგნოზირებადობის %), საშუალო (±სტანდარტული გადახრა)	52.0 ± 15.3	49.2 ± 16.5	0.455

აბსოლუტური სიხშირე (n); აბსოლუტური პროცენტი (%); პროგნოზირებული მნიშვნელობის პროცენტული მარჯვენა (პროგნოზირებადობის %); სტანდარტული გადახრა (SD); ფილტვის ფუნქციური ტესტი (PFT); ფორსირებული სასიცოცხლო ტევადობა (FVC); ნახშირბადის მონოქსიდის დიფუზიური ტევადობა (DLCO); მაღალი გარჩევადობის კომპიუტერული ტომოგრაფია (HRCT).

ცხრილი 4. იმუნოსუპრესიული თერაპიის ქვეშ მყოფი HP და HPAF პაციენტების ქვეჯგუფი, დახასიათება 2-წლიანი დაკვირვების ფარგლებში

დახასიათება 2-წლიანი დაკვირვების ფარგლებში	HPAF ჯგუფი (n = 36, 69.2%)	HP საკონტროლო ჯგუფი (n = 44, 86.3%)	p-მნიშვნელობა	OR (95% CI)
პოსტიტალიზმაცია ILD-ის გამო გამწვავება, n (%)	7 (19.4%)	8 (18.2%)	0.886	1.086 (0.352-3.349)
დამატებითი ჟანგბადით სახლში თერაპია, n (%)	8 (22.2%)	8 (18.2%)	0.653	1.286 (0.429-3.852)
ფილტვის გადანერგვის კრიტერიუმები (ERS/ATS 2022), n (%)	3 (8.3%)	13 (29.5%)	0.021 *	0.224 (0.058-0.862)
ფილტვის გადანერგვის რეფერალი, n (%)	3 (8.3%)	5 (11.4%)	0.851	0.709 (0.158-3.192)
გარდაცვალება, n (%)	8 (22.2%)	8 (18.2%)	0.653	1.286 (0.429-3.852)
დიაგნოზის შემდეგ გადარჩენის მანძილი (წლები), კაპლან-მაიერის ანალიზი	9.11 (95% CI 7.48-10.75)	8.89 (95% CI 7.04-10.74)	0.857	-

დაკვირვების პერიოდში ერთზე მეტ იმუნოსუპრესიულ აგენტის იღებდა.

ცხრილი 4 ასახავს ორ ქვეჯგუფს შორის დაკვირვების დროს გაანალიზებულ ცვლადებს. მნიშვნელოვანი განსხვავებები არ დაფიქსირებულა ILD გამწვავების, სახლში დამატებითი ჟანგბადის თერაპიის, ფილტვის ტრანსპლანტაციის, გარდაცვალების რაოდენობის ან დიაგნოზის შემდეგ საერთო გადარჩენის მხრივ. თუმცა, ორწლიანი დაკვირვების ფარგლებში

PPF-ს კრიტერიუმების დამაკმაყოფილებელი წილი მნიშვნელოვნად დაბალი იყო HPAF ჯგუფში (HPAF 8.6% HP 29.5%-ის წინააღმდეგ; p = 0.021).

იმუნოსუპრესიული საშუალებებით ნამკურნალებ პაციენტებში PPF-ს განვითარებასთან მნიშვნელოვნად დაკავშირებული ფაქტორების იდენტიფიცირების მიზნით, ჩატარდა ლოგისტიკური რეგრესიული ანალიზი. ცხრილი 5 წარმოადგენს მრავალცვლადიანი ანალიზის მოდელს. სქესის, ასაკის, მოწევის სტატუსის,

ცხრილი 5. იმუნოსუპრესიული თერაპიის ქვეშ მყოფ პაციენტებში PPF-ის პროგნოზირების ფაქტორების ლოგისტიკური რეგრესიის მრავალცვლადიანი ანალიზი

ცვლადი	p-მნიშვნელობა	კორექტირებული OR (95% CI)
HPAF ჯგუფი	0.033 *	0.080 (0.008-0.816)
მდედრობითი სქესი	0.935	1.076 (0.182-6.361)
ასაკი (წლები)	0.019 *	1.169 (1.026-1.333)
ოღესმე მწველი	0.662	1.461 (0.268-7.970)
საბაზისო FVC (პროგნოზირებადობის %)	0.902	0.997 (0.946-1.050)
- საბაზისო DLCO (პროგნოზირებადობის %)	0.798	1.008 (0.951-1.067)
ფიბროზული HP სანწყისი HRCT-ის დროს	0.363	2.628 (0.328-21.076)
იმუნოსუპრესიული თერაპიის ზემოქმედების დრო (დღეები)	0.383	0.998 (0.994-1.002)

საწყისი FVC-სა და DLCO-ს, დიაგნოზის დროს ფიბროზული დაავადების არსებობისა და ორწლიანი დაკვირვების პერიოდში იმუნოსუპრესიული თერაპიის ხანგრძლივობის კორექტირების შემდეგ, HPAF ჯგუფი კვლავ ასოცირდებოდა PPF-ის მნიშვნელოვნად დაბალ რისკთან (შეასწორებული OR 0.080; 95%CI: 0.008–0.816; $p = 0.033$).

3.2. დიაგნოზის დროს ფიბროზული ნიშნების მქონე HP

დიაგნოზის შეფასდა ფიბროზული ნიშნების მქონე პაციენტების ქვეჯგუფი (HPAF 71.2%; HP 88.2%). ორ ჯგუფს შორის საბაზისო მახასიათებლებში მნიშვნელოვანი განსხვავებები არ დაფიქსირებულა, მათ შორის ასაკი, სქესი, გარემო ფაქტორების ზემოქმედება, მონევის ჩვენებები და ფილტვების ფუნქცია (FVC და DLCO).

ორწლიანი დაკვირვების პერიოდში ორივე ჯგუფს ჰქონდა იმუნოსუპრესიული თერაპიის მსგავსი ექსპოზიცია (HPAF 75.7%, HP 88.9%; $p = 0.114$). თითოეული ჯგუფიდან მხოლოდ ერთმა პაციენტმა დაიწყო ანტიფიბროზული თერაპია (ნინტედანიბი). ცხრილი 6 აჯამებს ორ ჯგუფს შორის გაანალიზებულ დაკვირვების ცვლადებს. მნიშვნელოვანი განსხვავებები არ დაფიქსირებულა ILD გამწვავების

თუმცა, ამჟამად ხელმისაწვდომი მონაცემები HPAF-ის შესახებ ერთმანეთის შეუსაბამოა. Adegunsoye და კოლეგებმა დაასკვნეს, რომ აუტოიმუნური ნიშნების ან აუტოიმუნური დაავადების არსებობა დამოუკიდებლად პროგნოზირებს უარეს შედეგებს ფიბროზული HP-ის მქონე პაციენტებში^[4]. პირიქით, Kalra და კოლეგებმა შენიშნეს, რომ მიუხედავად იმისა, რომ HPAF-ის მქონე პაციენტებს HP-ის განვითარების უფრო მაღალი ალბათობა ჰქონდათ, მათ საერთო პროგნოზი არ ყოფილა უარესი არ-HPAF HP-ის მქონე პაციენტებთან შედარებით^[5].

ჩვენს კვლევაში, HPAF-ის მქონე პაციენტებში ფიბროზული დაავადების გავრცელება საწყის ეტაპზე მნიშვნელოვნად ნაკლები იყო (71.2% vs. 88.2%; $p = 0.031$), რაც მიუთითებს HP-ის მსუბუქ ფორმაზე დიაგნოზის დამის დროს. გარდა ამისა, საწყის ორი წლის მიმდევრობის პერიოდში, HPAF ჯგუფი მნიშვნელოვნად ნაკლებად იღებდა იმუნოსუპრესიულ მკურნალობას (HPAF 69.2% vs. HP 86.3%; $p = 0.038$), და ასეთი მკურნალობა დიაგნოზის შემდეგ მნიშვნელოვნად გვიან იყო დაწყებული [HPAF: 107.0 დღე (7.5–343.5) vs. HP: 56.0 დღე (7.0–109.0); $p = 0.040$]. ეს შეიძლება ასახავდეს HPAF ჯგუფში დაავადების მსუბუქ მიმდინარეობას, რაც ამცირებს ადრეული სამიზნე მკურნალობის საჭიროებას.

ცხრილი 6. დიაგნოზის დროს ფიბროზული ნიშნების მქონე HP და HPAF პაციენტების ქვეჯგუფი, დახასიათება 2-წლიანი დაკვირვების პერიოდში

დახასიათება 2-წლიანი დაკვირვების ფარგლებში	HPAF ჯგუფი (n = 37, 71.2%)	HP საკონტროლო ჯგუფი (n = 45, 88.2%)	p-მნიშვნელობა	OR (95% CI)
ჰოსპიტალიზაცია ILD-ის გამო გამწვავება, n (%)	7 (18.9%)	8 (17.8%)	0.894	1.079 (0.351–3.317)
დამატებითი ჟანგბადით სახლში თერაპია, n (%)	7 (18.9%)	8 (17.8%)	0.894	1.079 (0.351–3.317)
ფილტვის გადანერგვის კრიტერიუმები (ERS/ATS 2022), n (%)	16 (35.6%)	13 (35.1%)	0.968	0.982 (0.395–2.439)
ფილტვის გადანერგვის რეფერალი, n (%)	1 (2.7%)	5 (11.1%)	0.324	0.222 (0.025–1.993)
გარდაცვალება, n (%)	8 (21.6%)	7 (15.6%)	0.480	1.498 (0.487–4.606)
დიაგნოზის შემდეგ სიცოცხლისუნარიანობა (წლები), კაპლან-მაიერის ანალიზი	9.31 (95% CI 7.80–10.81)	8.07 (95% CI 6.87–9.28)	0.589	-

გამო ჰოსპიტალიზაციის, სახლში დამატებითი ჟანგბადის გამოყენების, PPF-ის კრიტერიუმების დაკმაყოფილების, ფილტვის ტრანსპლანტაციის, სიკვდილიანობის ან დიაგნოზის შემდეგ საერთო გადარჩენის თვალსაზრისით.

4. დისკუსია

სავარაუდოა, რომ აუტოიმუნური ნიშნების არსებობა შესაძლოა განაპირობებდეს უკეთესს პროგნოზს HP-ის მქონე პაციენტებში, განსაკუთრებით მათში, რომლებიც იღებენ იმუნოსუპრესიულ მკურნალობას.

საინტერესოა, რომ ჩვენს ნიმუშში ფილტვის ტრანსპლანტაციის რაოდენობაში, სიკვდილიანობასა და სიცოცხლის საერთო ხანგრძლივობაში მნიშვნელოვანი განსხვავებები არ გამოვლენილა. ეს შედეგები შეესაბამება Kalra და კოლეგების დასკვნებს, რომლებმაც აჩვენეს, რომ HPAF-ის მქონე პაციენტების პროგნოზი მსგავსია HP-ის მქონე პაციენტების პროგნოზისა^[5]. თუმცა, HPAF-ზე უფრო ადრეულმა კვლევამ ამ პაციენტებში შესაძლო უარეს პროგნოზზე მიუთითა^[4]. ეს შეუსაბამობა შეიძლება აიხსნას იმით, რომ სხვადასხვა კვლევამ HPAF პაციენტები განსხვავებული კრიტერიუმებით შეიყვანა, რაც მიუთითებს ამ დაავადების გარშემო

საერთო კონსენსუსის არარსებობაზე. შედეგად, არსებული მცირერიცხოვანი კვლევების შედარება რთულდება, რაც იწვევს HPAF-ის პროგნოზთან დაკავშირებულ არათანმიმდევრულ მიგნებებს. ჩვენს კვლევაში პაციენტები HPAF ჯგუფში შედიოდნენ უფრო ფართო კრიტერიუმების მიხედვით. რადგანაც ჩვენი HPAF კოჰორტის ნახევარზე მეტს (57.7%) მხოლოდ დადებითი სეროლოგიური მარკერები ჰქონდა კლინიკური აუტოიმუნური გამოვლინებების გარეშე, პროგნოზის თვალსაზრისით ჯგუფებს შორის მნიშვნელოვანი განსხვავებების არარსებობა დიაგნოზის შემდეგ პირველ ორ წელიწადში კიდევ უფრო გასაგები ხდება. HPAF ჯგუფის შერჩევის ასეთი პეტეროგენულობა, სავარაუდოდ, ამცირებდა პოტენციურ პროგნოზულ სხვაობებს ჯგუფებს შორის.

ფილტვის სხვა ინტერსტიციული დაავადებების (ILDs) მსგავსად, HP-ის შემთხვევებშიც კარგად არის აღწერილი კავშირი პროგრესირებად ფიბროზულ მიმდინარეობასა და ცუდ პროგნოზს შორის [17,18]. ჩვენს ნიმუშში, HPAF და HP ჯგუფებში, იმ პაციენტებს შორის, რომლებსაც დიაგნოზის დროს ფიბროზული დაავადება ჰქონდათ, საწყის მახასიათებლებსა და პროგნოზულ ცვლადებში მნიშვნელოვანი განსხვავებები არ გამოვლენილა.

როცა ჩატარდა ქვეჯგუფების ანალიზი, რომელშიც შედიოდა მხოლოდ იმ პაციენტთა ჯგუფები, რომლებმაც დაიწყეს იმუნოსუპრესიული თერაპია, HPAF ჯგუფში PPF-ის გავრცელება მნიშვნელოვნად დაბალი აღმოჩნდა (8.6% vs. 29.5%). ეს მიგნებები მიუთითებს, რომ აუტოიმუნური ნიშნების არსებობა შესაძლოა ხელს უწყობდეს უფრო ხელსაყრელ პასუხს იმუნოსუპრესიულ მკურნალობაზე, მიუხედავად იმისა, რომ სიცოცხლის ხანგრძლივობა ამ ქვეანალიზში ორივე ჯგუფში მსგავსია. შეიძლება ითქვას, რომ დიაგნოზის დროს ფიბროზული დაავადების უფრო დაბალმა ხარისხმა და HPAF ჯგუფში იმუნოსუპრესიული თერაპიის გვიან დაწყებამ შესაძლოა გამოიწვია მონაცემების ინტერპრეტაციის მიკერძოება. ამ შემლდვის დასაძლევად ჩატარდა მრავალცვლადიანი ლოგისტიკური რეგრესიის ანალიზი. სქესის, ასაკის, მონევის სტატუსის, ფილტვის საწყისი ფუნქციის, დიაგნოზის დროს ფიბროზის არსებობისა და იმუნოსუპრესიული მკურნალობის ხანგრძლივობის რეგულირების შემდეგაც კი, იმუნოსუპრესიულ თერაპიაზე მყოფ HPAF პაციენტებში PPF-ის განვითარების ალბათობა მნიშვნელოვნად დაბალი იყო იმ HP პაციენტებთან შედარებით, რომლებიც იმავე მკურნალობას იღებდნენ (შეასწორებული OR 0.08; 95% CI 0.008-0.816; $p = 0.033$). ეს მართლაც შეიძლება მიუთითებდეს უკეთეს თერაპიულ პასუხზე HPAF-ის მქონე პაციენტებში.

ჩვენი ინფორმაციით, ეს კვლევა წარმოადგენს HPAF-ის ერთ-ერთ ყველაზე დიდ ჯგუფს, რაც კი ოდესმე გამოქვეყნებულა, რაც საშუალებას იძლევა ამ პაციენტების ყოვლისმომცველი დახასიათებისა და დიაგნოზის დასმიდან მნიშვნელოვნად ხანგრძლივი

პერიოდის განმავლობაში HP-ის საკონტროლო ჯგუფთან შედარებისა.

შემლდვების მხრივ, პირველი უკავშირდება კვლევის რეტროსპექტულ დიზაინს. მეორე - ჩვენი კოჰორტები ჩამოყალიბდა მესამეული დონის რეფერალურ ცენტრში, რომელსაც ILD/CTD პროფილი აქვს, ამიტომ ჩვენი მიგნებები საჭიროებს გარე ვალიდაციას. ასევე, რომ ეს არის ერთ-ერთი დიდი HPAF კოჰორტას ანალიზი, ნიმუშის ზომა მაინც შედარებით მცირე რჩება.

საბოლოოდ, HPAF წარმოადგენს რთულ და განვითარებად ერთეულს, რომელიც მდებარეობს გარემო ჰიპერსენსიტიურ რეაქციებსა და აუტოიმუნურ დაავადებებს შორის გადაკვეთის წერტილზე. საჭიროა დამატებითი კვლევები HPAF-ის განმარტების დასადგენად, ხოლო აუტოიმუნური პროცესების რეალური გავლენა პაციენტთა შედეგებზე უკეთ უნდა განიმარტოს, რათა მკურნალობის სტრატეგიების განსაზღვრა უფრო მიზნობრივი და ეფექტური გახდეს.

5. დასკვნები

ამ კვლევაში, დიაგნოზის შემდეგ პირველ ორ წელიწადში HPAF და HP პაციენტებს შორის ძირითადი შედეგების მხრივ განსხვავებები არ გამოვლენილა. იმ პაციენტების ქვეჯგუფურმა ანალიზმა, რომლებიც იღებდნენ იმუნოსუპრესიულ თერაპიას, აჩვენა, რომ ამ პერიოდში PPF-ის გავრცელება მნიშვნელოვნად დაბალი იყო HPAF ჯგუფში, რაც შეიძლება მიუთითებდეს უფრო სასარგებლო პასუხის ტენდენციამ იმუნოსუპრესიულ მკურნალობაზე ამ პაციენტებში. ამ შესაძლო განსხვავებების დასადასტურებლად და უკეთ გასააზრებლად საჭიროა დამატებითი კვლევები.

ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში

Adv. Respir. Med. 2025, 93, 50. doi:10.3390/arm93060050

ERS კონგრესი 2024: გულმკერდის ონკოლოგიის ასამბლეის მნიშვნელოვანი მომენტები

მარია ჯოანა პერეირა კატატარა;

პულმონოლოგიის განყოფილება, ბრაგას ადგილობრივი ჯანდაცვის განყოფილება, ბრაგა, პორტუგალია;

დიმიტრიოს ე. მაგალიოტისი;

სიმსივნესა და მიკროგარემოს ურთიერთქმედების ჯგუფი, I3S - ჯანმრთელობის კვლევისა და ინოვაციების ინსტიტუტი, პორტოს უნივერსიტეტი, პორტო, პორტუგალია

Andriani Charpidou, Najib M. Rahman, Georgia Hardavella

1 პულმონოლოგიის განყოფილება, ბრაგას ადგილობრივი ჯანდაცვის განყოფილება, ბრაგა, პორტუგალია. 2 სიმსივნეებისა და მიკროგარემოს ურთიერთქმედების ჯგუფი, I3S - ჯანმრთელობის კვლევისა და ინოვაციების ინსტიტუტი, პორტოს უნივერსიტეტი, პორტო, პორტუგალია. 3 პულმონოლოგიის განყოფილება, მანიპალის საავადმყოფოები, ბენგალურუ, ინდოეთი. 4 კარდიოქირურგიის კვლევის განყოფილება, ლანკენაუს სამედიცინო კვლევების ინსტიტუტი, უინვედი, პენსილვანია, აშშ. 5 გლაზგოს პლევრის დაავადების განყოფილება, დედოფალ ელისაბედის უნივერსიტეტის საავადმყოფო, გლაზგო, დიდი ბრიტანეთი. 6 კიბოს მეცნიერებათა სკოლა, გლაზგოს უნივერსიტეტი, გლაზგო, დიდი ბრიტანეთი. 7 ფილტვის მედიცინის მე-5 განყოფილება, ათენის SOTIRIA გულმკერდის დაავადებათა საავადმყოფო, ათენი, საბერძნეთი. 8 პათოლოგიის განყოფილება, მედიცინის უნივერსიტეტი, ტირანა, ალბანეთი. 9 შინაგანი მედიცინის მე-3 განყოფილება და ლაბორატორიული სამედიცინო სკოლა, ათენის ეროვნული და კაპოდისტრიული უნივერსიტეტი, „სოთირიას“ ზოგადი საავადმყოფო, ათენი, საბერძნეთი. 10 ოქსფორდის რესპირატორული კვლევების განყოფილება, ოქსფორდის უნივერსიტეტი, ოქსფორდი, დიდი ბრიტანეთი. 11 ოქსფორდის NIHR ბიოსამედიცინო კვლევის ცენტრი, ოქსფორდი, დიდი ბრიტანეთი. 12. ჩინეთის მედიცინის აკადემიის ოქსფორდის ინსტიტუტი, ოქსფორდი, დიდი ბრიტანეთი. რესპირატორული მედიცინის I3S-ე განყოფილება, ათენის გულმკერდის დაავადებათა საავადმყოფო „სოთირია“, ათენი, საბერძნეთი. 14. გრონიგენის უნივერსიტეტი, გრონიგენის უნივერსიტეტის სამედიცინო ცენტრი, ეპიდემიოლოგიის განყოფილება, გრონიგენი, ნიდერლანდები. 15. დიაგნოსტიკური სიმუსტის ინსტიტუტი, გრონიგენი, ნიდერლანდები. 16. რესპირატორული მედიცინის განყოფილება, ამსტერდამის უნივერსიტეტის სამედიცინო ცენტრი, ამსტერდამი, ნიდერლანდები.

შესავალი

თორაკალურ, ავთვისებიან სიმსივნეებს მნიშვნელოვანი გავლენა აქვთ ჯანდაცვის სისტემებზე, ხოლო ფილტვის კიბო მალიგნიზაციასან ასოცირებულ სიკვდილიანობის წამყვან მიზეზად რჩება მსოფლიოს მასშტაბით. 2024 წლის ევროპის რესპირატორული საზოგადოების (ERS) კონგრესზე, რომელიც გაიმართა ვენაში (ავსტრია), თორაკალური ონკოლოგიის სფეროში წამყვანმა, საერთაშორისო ექსპერტებმა წარმოადგინეს საუკეთესო და უახლესი მიღწევები თორაკალური სიმსივნეების დიაგნოსტიკასა და მართვაში. ენდოსკოპიური ტექნოლოგიების განვითარებამ, მათ შორის ელექტრომაგნიტური ნავიგაციისა და რობოტული ბრონქოსკოპიის დანერგვამ, მნიშვნელოვნად გააუმჯობესა ფილტვის პერიფერიული დამიანებების დიაგნოსტიკა, გაზარდა სიმუსტე და შეამცირა გართულებების რისკი. გარდა ამისა, მომდევნო თაობის სეკვენირებამ (NGS) გააუმჯობესა ფილტვის უკრედოვანი კიბოს (NSCLC) მოლეკულურ დიაგნოსტიკა, რაც შესაძლებელს ხდის გენომურ ცვლილებათა სწრაფ და ზუსტ იდენტიფიკაციას. მიუხედავად ამისა, სირთულეები რჩება III სტადიის რემეციერებადი NSCLC-ის მართვაში, რადგან ბევრ პაციენტებს კვლავ უვითარდებათ რეციდივები ქირურგიული ჩარევისა და პოსტოპერაციული თერაპიის შემდეგ. ფილტვის კიბოს სკრინინგის სესიამ ხაზი გაუსვა ევროპაში ინდივიდუალურად მორგებული სკრინინგის გაიდლაინების მნიშვნელობას, ასევე ხარისხის სტანდარტების და ცენტრალიზებული ექსპერტიზის აუცილებლობას, რათა შემცირდეს

პრაქტიკაში არსებული ვარიაციულობა. ბოლოს, პლევრის მეზოთელიომის (PM) მკურნალობის სწრაფად ცვალებადი ლანდშაფტი ხაზს უსვამს გაუმჯობესებული პაციენტური სტრატეგიკაციისა და ინოვაციური თერაპიული მიდგომების საჭიროებას, მათ შორის ეპიგენეტიკური მოდიფიკატორების პოტენციალის შესწავლას. ეს სტატია აჯამებს კონგრესზე წარმოდგენილ ძირითად გზავნილებსა და უახლეს მიგნებებს.

ფილტვის კიბოს დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის სირთულეები

თანამედროვე ენდოსკოპიური ტექნიკები ფილტვის პერიფერიული დამიანებების დიაგნოსტიკაში

ფილტვის კიბოს სკრინინგის გლობალური გაფართოების ფონზე, ფილტვის პერიფერიულ დამიანებებს ხშირად შემთხვევით პოულობენ^[1]. ენდოსკოპიური ტექნოლოგიების უახლესმა მიღწევებმა მნიშვნელოვნად გააუმჯობესა იმ დამიანებების დიაგნოსტიკა და მართვა, რომელთა ხელმისაწვდომია ტრადიციული მეთოდებით ხშირად სირთულეს წარმოადგენს^[2]. ინოვაციურმა ბრონქოსკოპიულმა ტექნიკებმა, როგორცაა ელექტრომაგნიტური ნავიგაციის ბრონქოსკოპია და რობოტული ბრონქოსკოპია, რადიკალურად შეცვალა ამ დამიანებებისადმი მიდგომა და უზრუნველყო

გაცილებით მაღალი სიმუსტე^[3]. ბოლო პერიოდში ჩატარებულმა VERITAS კვლევამ, რომელმაც შეადარა ელექტრომაგნიტური ნავიგაციური ბრონქოსკოპიის ბიოფსია კომპიუტერული ტომოგრაფიით (CT) კონტროლირებად ტრანსთორაკალურ ბიოფსიას, აჩვენა, რომ ნავიგაციურმა ბრონქოსკოპიამ მიაღწია მსგავსი დიაგნოსტიკური სიმუსტის დონეს, როგორც CT-სკანით კონტროლირებულმა ბიოფსიამ, მაგრამ მნიშვნელოვნად ნაკლები გართულებებით. გარდა ამისა, ისეთი ვიზუალიზაციის მოწინავე ტექნოლოგიების, როგორებიცაა კონუსური სხივური CT (cone-beam CT), ინტეგრაცია დიაგნოსტიკურ ბრონქოსკოპიასთან უზრუნველყოფს რეალურ დროში სამგანზომილებიან ნავიგაციას და მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს დიაგნოსტიკურ შედეგებს, რადგან ამცირებს სამიზნის გამოტოვების რისკს^[4]. გარდა ამისა, რობოტული ბრონქოსკოპია სთავაზობს ოპერატორს გაუმჯობესებულ სტაბილურობასა და კონტროლს, რაც შესაძლებელს ხდის ფილტვის პერიფერიული ზონების უფრო ზუსტ გამოკვლევას.

ფილტვის კიბოს სკრინინგი

ფილტვის კიბოს სკრინინგი სწრაფად განვითარებადი სფეროა, რომლის მიზანაც ფილტვის კიბოთი გამოწვეული სიკვდილიანობის მნიშვნელოვანი შემცირებაა, ამ ეფექტს ადასტურებს უკვე გამოქვეყნებული მონაცემები^[5, 6]. მრავალი ქვეყანა ამ ეტაპზე ნერგავს ან გეგმავს ფილტვის კიბოს სკრინინგის პროგრამების დანერგვას, რათა მათი საჭიროებები მაქსიმალურად ეფექტურად დაკმაყოფილდეს^[7]. მოსალოდნელია, რომ სკრინინგის პროგრამების დანერგვა მნიშვნელოვნად შეცვლის ფილტვის კიბოს დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის ლანდშაფტს^[8].

ევროპაში ფილტვის კიბოს სკრინინგის დანერგვა სხვადასხვა ქვეყანაში სხვადასხვა ეტაპზე მიმდინარეობს. ხორვატიამ, პოლონეთმა და ჩეხეთმა უკვე ჩამოაყალიბეს ეროვნული სკრინინგის პროგრამები, ხოლო მრავალი ქვეყანა ჯერ კიდევ სატესტო ან შეფასების ფაზაში იმყოფება. ევროპის რესპირატორული საზოგადოება (ERS) თამაშობს ერთ-ერთ მთავარ როლს მასშტაბურ პანევროპულ პროექტებში, რომლებიც მიზნად ისახავენ ფილტვის კიბოს სკრინინგის პროცესების გამარტივებას და კლინიკური შედეგების გაუმჯობესებას. SOLACE პროექტი, რომელიც ფინანსდება ევროკავშირის მიერ და რომელსაც ხელმძღვანელობენ ERS და ევროპის რადიოლოგიის საზოგადოება (ESR), წარმოდგენილი იყო 2024 წლის ERS კონგრესზე. მისი მიზანია ფილტვის კიბოს სკრინინგის პოლიტიკის განხორციელების გაძლიერება ევროპის ქვეყნებში, დაინტერესებული მხარეებისთვის (ჯანდაცვის პროვაიდერებისა და ადგილობრივი ორგანოებისათვის) გაიდლაინებისა და პრაქტიკული ინსტრუმენტების მიწოდების გზით. პროექტი, რომელიც გაგრძელდება 2026 წლამდე, ფოკუსირდება მაღალი რისკის მქონე მოსახლეობის,

მათ შორის ქალებისა და ფილტვის დაავადებების მქონე პირების, ჩართულობაზე, ასევე ჯანდაცვის ხელმისაწვდომობის უთანასწორობების შემცირებაზე. გარდა ამისა, SOLACE-ის მიზანია სხვადასხვა ჯანდაცვის სისტემისთვის მორგებული სკრინინგის პროტოკოლების შემუშავება, რათა პროგრამების დანერგვა ეფექტურად განხორციელდეს როგორც მაღალ-, ასევე საშუალო და დაბალი რესურსების მქონე გარემოებებში.

მიუხედავად ამ მნიშვნელოვანი ძალისხმევისა, ფილტვის კიბოს სკრინინგის ფართომასშტაბიანი დანერგვა კვლავაც გამოწვევად რჩება. ERS-ის კონგრესის ფილტვის კიბოს სკრინინგის სესიაზე განსაკუთრებით გამახვილდა ყურადღება ევროპაში არსებულ პრაქტიკულ ხარვეზებზე, რამაც კიდევ ერთხელ გაუსვა ხაზი ინდივიდუალურად მორგებული გაიდლაინების საჭიროებას, განსაკუთრებით მაღალი რისკის ჯგუფებისთვის, როგორიცაა ქალები და უკვე არსებული ფილტვის დაავადებების მქონე პაციენტები. გაიდგინა, რომ მიუხედავად იმისა, რომ დაბალდონიანი CT-სკრინინგის ეფექტიანობა მყარად დასაბუთებულია სამეცნიერო მტკიცებულებებით, ხარისხისა და თანმიმდევრულობის შენარჩუნება სხვადასხვა ჯანდაცვის სისტემაში კვლავ სერიოზულ გამოწვევად რჩება. დაბალდონიანი CT-გამოკვლევებისათვის ერთიანი ხარისხის სტანდარტების დამკვიდრება გადამწყვეტია, რათა რადიოლოგებმა ზუსტად შეძლონ კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი კვანძების გარჩევა. პანელის წევრებმა ხაზი გაუსვეს ცენტრალიზებული ექსპერტიზისა და სტანდარტიზებული პროტოკოლების აუცილებლობას, რათა შემცირდეს ზედმეტი დიაგნოსტიკა (overdiagnosis) და ცრუ დადებითი შედეგები. თორაკალური ონკოლოგიის წინა გაიდლაინების საფუძველზე, რომლებმაც აჩვენეს ფილტვის კიბოს მომსახურებისა და რეგისტრაციის დიდი ვარიაბელობა ევროპულ ქვეყნებს შორის^[9].^[10], აღნიშნულ სესიაზე ასევე განიხილეს ფილტვის კიბოს სკრინინგისას შემთხვევით აღმოჩენილ პათოლოგიებთან მუშაობის საჭიროება. ამ თემაზე არსებული მტკიცებულებები შეჯამებულია ახლად გამოქვეყნებულ ყოვლისმომცველ გაიდლაინში შემთხვევითი აღმოჩენების მართვის შესახებ^[11], რომელიც მოითხოვს მტკიცებულებებზე დაფუძნებულ მიდგომას მათ იდენტიფიკაციასა და მართვაში ფილტვის კიბოს სკრინინგის პროგრამების ფარგლებში.

არანვრელუკრედოვანი ფილტვის კიბოს მოლეკულური დიაგნოზი

მიმდინარე ბიომარკერებისა და მომდევნო თაობის სეკვენირების (NGS) განვითარებამ რადიკალურად შეცვალა არანვრელუკრედოვანი ფილტვის კიბოს (NSCLC) მქონე პაციენტთა მართვა. დაავადების როგორც ადრეულ, ისე პროგრესირებულ სტადიებზე პოტენციური თერაპიული შესაძლებლობების

გამოსავლენად აუცილებელია ყოვლისმომცველი მოლეკულური პროფილირება^[12]. NGS რეფლექსური ტესტირება უზრუნველყოფს შესაბამისი გენომური ცვლილებების მუტაციების სწრაფ იდენტიფიცირებას დიაგნოზის დასმისას, რაც მას უპირატესობას ანიჭებს მრავალჯერადი ერთგენური ანალიზის მიმართებაში, რადგან ის ინარჩუნებს ქსოვილის ნიმუშებს^[13]. გარდა ამისა, დაავადების პროგრესირებისას საჭიროა რეზიფიციის და NGS-ის განმეორებითი ჩატარება, რათა დადგინდეს შეძენილი რეზისტენტობის მექანიზმები და დაიგეგმოს შესაბამისი შემდგომი მკურნალობა^[14]. მიუხედავად იმისა, რომ ქსოვილზე დაფუძნებული ბიოფსია კვლავაც „ოქროს სტანდარტად“ რჩება სამიზნე გენომური ცვლილებების იდენტიფიკაციისთვის, თხევადი ბიოფსია შეიძლება გახდეს ეფექტური ალტერნატივა იმ შემთხვევებში, როდესაც ქსოვილის ნიმუში მიუწვდომელია^[15].

პერიოპერაციული რეჟიმები რეგეცირებადი არანვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბოს დროს

ქირურგიული ჩარევა ფილტვის კიბოს ადრეული სტადიის მკურნალობის კუთხით კვლავ წარმოადგენს თერაპიის ქვაკუთხედს; თუმცა, რეგეცირებადი III სტადიის კიბოს მქონე პაციენტთა 60%-ზე მეტს დაავადება კვლავ უვითარდება რეციდივის სახით.^[16] ამჟამად რამდენიმე კლინიკური კვლევა იკვლევს იმუნოთერაპიის ეფექტურობას ადიუვანტურ, ასევე ნეოადიუვანტურ ან პერიოპერაციულ მკურნალობის სახით, სამიზნე თერაპიებთან კომბინაციაში. მიუხედავად იმისა, რომ პერიოპერაციული იმუნოთერაპიის გამოყენებამ მნიშვნელოვნად გააუმჯობესა როგორც რეგეცირების მაჩვენებლები, ისე პათოლოგიური პასუხის ხარისხი, თორაკალურ ქირურგიაში მაინც რჩება გარკვეული სირთულეები, განსაკუთრებით იმუნური მექანიზმებით გამოწვეული ანთების შედეგად განვითარებული ფიბროზიდან გამომდინარე, რაც ართულებს ქირურგიულ ჩარევას.

ჯერ კიდევ რთულია იმის პროგნოზირება, თუ რომელი პაციენტები განიკურნებიან მხოლოდ ოპერაციით, ვის ექნება სარგებელი პერიოპერაციული დამატებითი სისტემური მკურნალობით და ვის განუვითარდება რეციდივი ოპერაციის შემდეგ, დამატებითი თერაპიების მიუხედავად. პერიოპერაციული რეჟიმების ალგორითმი, რომელიც

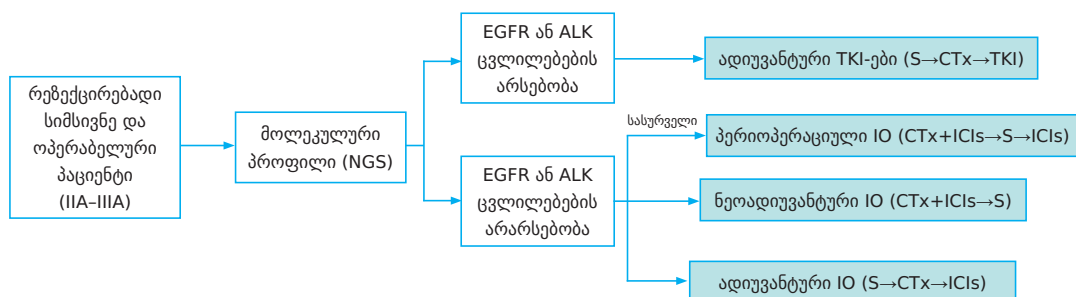
აჯამებს ბოლოდროინდელ მტკიცებულებებს, ილუსტრირებულია გრაფიკ 1-ზე^[17].

მეზოთელიომის თერაპიის ევოლუცია თანამედროვე ფენოტიპებისა და სტრატეგიკაციის მიხედვით

პლევრის მეზოთელიომის (PM) კვლევითი ლანდშაფტი თანდათან უფრო მრავალფეროვანი ხდება, რადგან იზრდება ჩვენი ცოდნა დაავადების ბიოლოგიის შესახებ. ამჟამად მკურნალობის არჩევანი ეფუძნება დაავადების სუბტიპსა და სტადიას, თუმცა PM-ის პეტეროგენული ბუნება მოითხოვს უფრო დახვეწილ პაციენტურ სტრატეგიკაციას^[18, 19]. MARS 2 კვლევის გამოქვეყნების შემდეგ^[20], რეგეცირებადობის კონცეფცია სერიოზული კითხვის ნიშნის ქვეშ დადგა, რამდენიმე რანდომიზებულმა კვლევამ აჩვენა, რომ ქირურგიულ ჩარევას PM-ის შემთხვევაში არ გააჩნია მკაფიო სარგებელი. შედეგად, დღემდე არ არსებობს საერთო შეთანხმება ადრეული სტადიის მეზოთელიომის მკურნალობის სტანდარტთან დაკავშირებით.

ჰისტოლოგიური სუბტიპის განსაზღვრა მნიშვნელოვანი საპროგნოზო ფაქტორია: არაეპითელიოიდური ტიპის პლევრის მესოთელიომა (PM) ხასიათდება ქიმიოთერაპიისადმი რეზისტენტობით და უარესი პროგნოზით^[18, 21, 22]. ბიფაზური ფორმა ტრადიციულად განისაზღვრება როგორც შემთხვევა, სადაც სიმსივნეში სარკომატოიდური კომპონენტი 10%-ს აღემატება, თუმცა ეს კრიტერიუმი გარკვეულწილად პირობითია და შესაძლოა გახდეს არასწორი კლასიფიკაციის მიზეზი, განსაკუთრებით მაშინ, როდესაც საქმე გვაქვს პლევრის ღრუს მოცულობითი სიმსივნესთან. ამდენად, განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება მრავალლოკაციურ ბიოფსიას. გარდა ამისა, ინტერპაციენტური და ინტრათუმორული პეტეროგენობა კიდევ უფრო ართულებს მდგომარეობას. მრავალმომკური ანალიზის მონაცემების მიხედვით, არსებული ჰისტოლოგიური სუბტიპები PM-ის მოლეკულური ვარიაციების მხოლოდ დაახლოებით 6%-ს ხსნის^[23]. ეს მიუთითებს აუცილებლობაზე, რომ მომავალში ყურადღება გამახვილდეს მოლეკულურ სტრატეგიკაციაზე და

გრაფიკი 1. პერიოპერაციული რეჟიმების ალგორითმი ბოლოდროინდელი მტკიცებულებების მიხედვით, არანვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბოს IIA-IIIa სტადიის დროს. NGS: ახალი თაობის სეკვენირება; EGFR: ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორი; ALK: ანაპლაზიური ლიმფომის კინაზა; TKIs: თიროზინკინაზას ინჰიბიტორები; S: ქირურგია; CTx: პლატინის დუბლეტური ქიმიოთერაპია; IO: იმუნოთერაპია; ICIs: იმუნური საკონტროლო პუნქტის ინჰიბიტორები.



სანდო ბიომარკერების იდენტიფიკაციაზე, რაც შესაძლებელს გახდის უფრო ზუსტ პროგნოზირებასა და ინდივიდუალურად მორგებული თერაპიის შემუშავებას.

MiST2 კვლევამ აჩვენა გაუმჯობესებული შედეგები ციკლინ-დამოკიდებული კინაზის (CDK)4/6 ინჰიბიციის გამოყენებისას მეთოთითადენოზინ ფოსფორილაზის (MTAP) დეფიციტური სიმსივნეების შემთხვევაში, რაც ამ მიდგომის ეფექტურობის მიმანიშნებელი მნიშვნელოვანი ნაბიჯია ^[24]. სამომავლო ინტერვენციული კვლევები მოითხოვს უფრო დახვეწილ კრიტერიუმების შემუშავებას და “umbrella” კვლევები შეიძლება დაეხმაროს მკურნალობის სტრატეგიის ნიუანსების ნავიგაციაში, რაც დააჩქარებს ეფექტურობის ნიშნების იდენტიფიცირებას. ასეთი მიდგომა უკვე დანერგულია SELECTmeso კვლევაში. ეს არის მრავალცენტრული, მრავალმხრივი, II ფაზის პლატფორმული კვლევა, რომლის მიზანია პლევრის მემოთელიომის რეციდივების მქონე პაციენტებში მრავალი სხვადასხვა სამიზნე თერაპიის აქტივობისა და უსაფრთხოების შეფასება.

პლევრის მემოთელიომის (PM) სანდო სტადირება განსაკუთრებულად მნიშვნელოვანია ახალი თერაპიების განვითარების პირობებში. PM ხშირად გამოირჩევა მაღალი სიმსივნური ტვირთით, თუმცა მისი ქერქის მსგავსი ზრდის ფორმა რთულს ხდის ზუსტი მოცულობის შეფასებას ^[18]. მომავალი მნიშვნელოვანად შეიცვლება ხელოვნური ინტელექტის მოცულობრივი ანალიზის (AI volumetry) ინსტრუმენტების დანერგვით, რაც გაზრდის სიმსივნის მოცულობის განსაზღვრის სიზუსტეს. დამატებით, TNM კლასიფიკაციის სისტემის მეცხრე გამოცემამ შეიტანა სიმსივნის სისქის გაზომვის პარამეტრი როგორც მოცულობის ალტერნატიული მაჩვენებელი ^[25]. ეს ცვლილებები საჭიროებს სავარაუდო კლინიკურ და აკადემიურ შეფასებას, რათა აღიარებული მტკიცებულებებით დაიგეგმოს სისტემური ანტიკანცერული თერაპია, განსაკუთრებით გვიან სტადიების ჯგუფებისთვის, რომლებიც შეფასებულნი არიან TNM კლასიფიკაციის მეშვიდე და მერვე გამოცემების კრიტერიუმებით ^[21, 22, 25].

პლევრის მემოთელიომის (PM) ძირითადი მოლეკულური მახასიათებლები მოიცავს ცუდად გამოხატულ მუტაციურ დატვირთვას, გენომურ ლანდშაფტში დომინირებს სიმსივნის დამრთველელი გენის დაკარგვა, რაც მნიშვნელოვნად ზღუდავს პერსონალიზებული მკურნალობის შესაძლებლობებს ^[26]. უახლესმა კვლევებმა აღმოაჩინეს ეპიგენეტიკური მოდიფიკატორები, მათ შორის EZH2 (enhancer of zeste homolog 2) გაუმჯობესდა, რაც ახალი თერაპიული სტრატეგიების განვითარების საშუალებას იძლევა ^[27, 28]. PM სიმსივნე ძლიერ სტრომულია, რაც გულისხმობს სიმსივნის რთულ მიკროგარემოს და რაც იმაზე მიუთითებს, რომ ძირითადი ბიოლოგიური მამოძრავებელი ფაქტორები შეიძლება გარეგანი იყოს. შესაბამისად, მემოთელიური-მემენქიური ტრანზიცია დღეს მიიჩნევა დაავადების პროგრესიის

მთავარ მედიატორად, რომელიც ხელს უწყობს სიმსივნის სარკომატოიდულ ტრანსფორმაციას ^[29]. PM ხშირად ვითარდება კეთილთვისებიანი ასბესტოზთან დაკავშირებული პლევრალური ანთების ფონზე, რაც წარმოადგენს უნიკალურ შესაძლებლობას ტრანსლაციური კვლევებისთვის, რომელთა მიზანია პრემალიგნური სტადიების დროული აღმოჩენა და ინტერვენცია ^[30].

დასკვნითი შენიშვნები

თორაკალური სიმსივნეები კვლავ იყო 2024 წლის ERS კონგრესის მთავარი თემა, სადაც წარმოდგენილი იყო უახლესი მიღწევები და საუკეთესო პრაქტიკები ამ სფეროში. ევროპული რესპირატორული საზოგადოება (ERS) რჩება მთავარ მონაწილედ თორაკალური ონკოლოგიის სფეროში და აქტიურად არის ჩართული სხვადასხვა პანევროპულ პროექტში. მომავალ წლებში მოსალოდნელია ცოდნის მუდმივი ზრდა, რაც მიმართული იქნება გადარჩენის მაჩვენებლების გაუმჯობესებაზე და ცხოვრების ხარისხის ამაღლებაზე. ყოველწლიური ERS კონგრესი დარჩება მნიშვნელოვან პლატფორმად ახალი სამეცნიერო მიგნებებისა და საუკეთესო პრაქტიკის გაზიარებისთვის თორაკალური ონკოლოგიის სფეროში, ამავე დროს ის უზრუნველყოფს თანამშრომლობის გაუმჯობესებას და ინიციატივების წინ ნაწევას.

ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში

ERJ Open Res 2025; 11: 01171-2024 [DOI: 10.1183/23120541.01171-2024].

კარტოფილი ფრი განსაკუთრებით საშიშია დიაბეტით დაავადებულთათვის

პარვარდის უნივერსიტეტის ახალმა კვლევამ, რომელიც 200,000-ზე მეტი ადამიანის კვების ჩვევებს ეფუძნება, აჩვენა, რომ კარტოფილი ფრის ხშირი მიღება ზრდის ტიპი 2 დიაბეტის განვითარების რისკს. კვირაში ფრის სამი დამატებითი ულუფა რისკს 20%-ით ზრდიდა, ხოლო კარტოფილის ყველა ფორმის საერთო მოხმარება - 5%-ით. ამასთან, მოხარშული, გამომცხვარი ან პიურედ მომზადებული კარტოფილი დიაბეტის რისკთან მნიშვნელოვნად არ იყო დაკავშირებული. ფრის ჩანაცვლება სრულმარცვლოვანი პროდუქტებით ან ბოსტნეულით რისკს ამცირებდა. კვლევა ხაზს უსვამს, რომ მნიშვნელოვანია კარტოფილის მომზადების მეთოდი, ულუფის ზომა და კვების საერთო ბალანსი.

ადამიანის პროქსიმალური სასუნთქი გზების ქსოვილის Ex Vivo კულტურის მოდელის შექმნა

ნეპა ატლე,

პათოლოგიის დეპარტამენტი, პიტსბურგის უნივერსიტეტი, პიტსბურგი, პენსილვანია 15213, აშშ;

ჟინ ლინგი,

ბიოსამედიცინო ინჟინერიის დეპარტამენტი, კარნეგი მელონის უნივერსიტეტი, პიტსბურგი, პენსილვანია, აშშ;

Xi Ren, Kentaro Noda და Pablo G. Sanchez

აბსტრაქტი

შესავალი: ადამიანის სასუნთქი გზების კლინიკურად რელევანტური ექსპერიმენტული მოდელების შემუშავება შეიძლება მნიშვნელოვნად დაგვეხმაროს იმ მექანიზმების უკეთ გაგებაში, რომლებიც დგანან სასუნთქი გზების დაავადებების განვითარებისა და მიმდინარეობის უკან და ხელი შეუწყოს პოტენციური თერაპიული მიდგომების კლინიკურ გარემოში დანერგვას. ამ კვლევის მიზანია ადამიანის სასუნთქი გზების Ex Vivo ქსოვილის კულტურის მოდელის ჩამოყალიბება.

მეთოდები: დონორის სასუნთქი გზების ქსოვილები მიღებულ იქნა ფილტვის ტრანსპლანტაციის კლინიკური შემთხვევებიდან. ჩვენი დადგენილი მეთოდი ეფუძნება მეტაბოლური აქტივობის შეკავებისა და ბაქტერიული ზრდის კონტროლის კონცეფციას და მოიცავს მედიუმის მოცულობის გაზრდას, მედიუმის ხშირ გამოცვლასა და სოკოების სანაღამდეგო დანამატებს, ჰომოსტაზური გარემოს ეფექტურად შესანარჩუნებლად. 3-დღიანი კულტივირების პერიოდის შემდეგ, გამოვიკვლიეთ სასუნთქი გზები და მისი სიცოცხლისუნარიანობა და შევადარეთ ფუნქცია სტანდარტულ უჯრედულ კუტივიზაციის მეთოდს.

შედეგები: საკონტროლო ქსოვილმა 3 დღის შემდეგ აჩვენა მნიშვნელოვანი აციდოზი, რაც მიუთითებს სასუნთქი გზების ქსოვილის მაღალ მეტაბოლურ აქტივობასა და ბაქტერიულ დაბინძურებაზე. სასუნთქი გზების ეპითელიური სიცოცხლისუნარიანობა - ჩვენი დადგენილი მეთოდით 3 დღის განმავლობაში კულტივირების შემდეგ - უკეთესი იყო, ვიდრე საკონტროლო ჯგუფის. ჩვენ ჩავატარეთ მხოლოდ მწვავე, მაგრამ ადრეული კვლევა, რადგან ცნობილია, რომ სასუნთქი გზების გართულებები, ტრანსპლანტაციის შემდეგ, პროქსიმალურ ბრონქებში ადრეულ ეტაპზე იწყება. H&E და ალციან ლურჯით შეღებვის მეთოდებმა აჩვენა, რომ ჩვენს მოდელში ეპითელიუმის მორფოლოგია და ღორწოვანი შრეები შენარჩუნებული იყო 3 დღის განმავლობაში, მაშინ როცა კონტროლებში აღინიშნებოდა ეპითელიუმის მნიშვნელოვანი დაზიანება. ახლად სინთეზირებული გლიკოპროტეინები დაფიქსირდა ეპითელიუმის შრეში მეტაბოლური მარკირების და “click chemistry” ტექნიკის გამოყენებით, რაც მიუთითებს სასუნთქი გზების ქსოვილის მიერ უჯრედულ ცილის სინთეზზე, ჩვენს მიერ შექმნილ ex vivo მოდელში.

დასკვნა: ჩვენ წარმატებით ჩამოვაყალიბეთ ადამიანის სასუნთქი გზების ექს ვივო ქსოვილის რეპროდუცირებადი მოდელი ($n = 3$ დამოუკიდებელი ბიოლოგიური ნიმუში), რომელიც შეიძლება სასარგებლო იყოს სასუნთქი გზების გართულებების შესასწავლად და მომავალი თერაპიული მიდგომების დასანერგად.

საკვანძო სიტყვები: ადამიანის მოდელი; პროქსიმალური სასუნთქი გზა; ქსოვილოვანი კულტურის მოდელი; ცილის სინთეზი;

1. შესავალი

ადამიანის სასუნთქი გზების კლინიკურად რელევანტური ექსპერიმენტული მოდელების განვითარება მნიშვნელოვნად უწყობს ხელს სასუნთქი გზების მწვავე და ქრონიკული დაავადებების მექანიზმების უკეთ გააზრებასა და პოტენციური თერაპიული მიდგომების კლინიკაში ტრანსლაციას^[1,2]. მიუხედავად იმისა, რომ ადამიანის ეპითელიური უჯრედების პირველადი კულტურები ფართოდ გამოიყენება, თანამედროვე მიდგომები, 3D კულტურები, სასუნთქი გზების-სითხის ინტერფეისის მოდელები და ექს ვივო 3D ფილტვის ქსოვილის კულტურები, მათ შორის ზუსტი ჭრილის ფილტვის ნაჭრები (PCLSs), პერიფერიული ქსოვილის დეტალური შესწავლის საშუალებას იძლევა^[3-6].

ბრონქის ექსპლანტის კულტურის მოდელი ფართოდ გამოიყენება 50 დღემდე ინკუბაციის შესაძლებლობით^[7]. ახლად შემუშავებულმა დიდი სასუნთქი გზების ექსპლანტის (Large Airway Explant, LAE) მოდელმა კი აჩვენა, რომ პროქსიმალური ბრონქის ფრაგმენტები ინარჩუნებენ in vivo-ს მსგავს მახასიათებლებს 14 დღის განმავლობაში, ხოლო Gelfoam-ის გამოყენება ზრდის ქსოვილის სიცოცხლისუნარიანობას^[8]. სხვა კვლევებმა შეძლეს ბრონქის ექსპლანტების ხანგრძლივი შენარჩუნება მათი ლიპიდური კომპოზიციის შესასწავლად^[9]. ექს ვივო მოდელები განსაკუთრებით უპირატესია ტოქსიკოლოგიის, ინფექციური დაავადებების, ვირუსოლოგიის, სასუნთქი გზების პათოლოგიების (COPD, ფიბროზი)

და ბიოქიმიის შესწავლაში ^[9,10]. მაგალითად, Bui და სხვებმა აჩვენეს, რომ შესაძლებელია ბრონქის ექსპლანტები ეფექტურად გამოიყენება გრიპის B ტიპის ვირუსების ინფექციისა და რეპლიკაციის შესასწავლად და რომ ის, ასევე, ინარჩუნებს ეპითელური უჯრედების მრავალფეროვნებას, კონკრეტულად ცილიან, კლაბ-, გობლეთ- და ბაზალურ უჯრედებს ^[11].

თუმცა, დისტალური ბრონქის ექსპლანტები არასაკმარისია ისეთი კლინიკური პროცესების შესასწავლად, როგორიცაა ექსტრაცელულარული რემოდელირება, ეპითელური დაზიანება და აღდგენა. ფილტვის ტრანსპლანტაციისას გართულებები ხშირად ასოცირებულია ბრონქულ ანასტომოზთან: დეისცენცია, ნეკროზი, სტენოზი, პოსტტრანსპლანტაციური ბრონქომალაცია და სისხლის მიმოქცევის მოშლა ^[12]. ერთ-ერთი ყველაზე ხშირი პრობლემა არის ეპითელური ნეკროზი, რომელიც წარმოშობილია ანასტომოზის იშემიური დაზიანებით ^[13]. ასეთი გართულებების ინ ვიტრო ან ინ ვივო შესწავლა რთულია, რის გამოც საჭიროა მოდელი, რომელიც მოიცავს პროქსიმალურ სასუნთქ გზებს და დიდ რაოდენობის ქსოვილს (2-3 ბრონქის რგოლი).

LTx-ის შემდეგ სასუნთქი გზების ეპითელიუმში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს როგორც ალერგაფტის დაცვაში, ასევე მის მოწყვლადობაში. მას გააჩნია პათოგენების ამოცნობის რეცეპტორები, ასრულებს ანტიგენის წარმომდგენელი უჯრედების ფუნქციას და გამოყოფს იმუნომოდულატორ მოლეკულებს, რის გამოც იგი ცენტრალური კომპონენტია პოსტტრანსპლანტაციური ინფექციების, ანთების და უარყოფის პროცესებში. შესაბამისად, სიცოცხლისუნარიანი ეპითელიუმით პროქსიმალური სასუნთქი გზების კულტივაცია კრიტიკულია.

პროქსიმალური სასუნთქი გზების ექს ვივო კულტივაციისას ძირითადი გამოწვევებია: ადამიანის ქსოვილზე ხელმისაწვდომობა, მისი მეტაბოლური აქტივობის შენარჩუნება და ბაქტერიული კონტამინაციის კონტროლი. პირველადი ეპითელური უჯრედები ხშირად მიღებულია ბიოფსიის ან ბრონქული გაცმის ნიმუშებიდან ^[14,15], თუმცა დიდი სასუნთქი გზების მოდელირებისთვის საჭიროა ალტერნატიული წყაროები. სასუნთქი გზების ქსოვილი ხასიათდება მაღალი მეტაბოლური აქტივობით, რაც ართულებს პომეოსტაზის შენარჩუნებას ^[16,17], ხოლო ბაქტერიული ფლორის ბუნებრივი მდიდრულობა ზრდის კონტამინაციის რისკს.

ჩვენი მოდელი მიზნად ისახავს ადრეული მოლეკულური და უჯრედული ცვლილებების დაფიქსირებას, რომლებიც კრიტიკულია ანასტომოზის ადრეულ უკმარისობასა და ანთებით რეაქციებში. იგი იყენებს მარტივ, სტატიკურ მედიუმს და მოკლე ინკუბაციას, რაც მას ეკონომიურსა და ეფექტიანს ხდის.

2. მასალები და მეთოდები

სასუნთქი გზების ქსოვილის კულტივაცია და დამუშავება – ადამიანის დონორის პროქსიმალური სასუნთქი გზების (ტრაქეა და ბრონქი) ნიმუშები ამოიღეს ფილტვის ტრანსპლანტაციიდან მიღებული ნარჩენი მასალიდან, პიტსბურგის უნივერსიტეტის IRB-ის ნებართვით (STUDY19080225). ნიმუშები მიიღეს 3 პაციენტისგან; თითოეულიდან ამოიღეს ტრაქეა და ბრონქი, ხოლო ტრაქეებიდან – თითოეულიდან სამი რგოლი. ყველა რგოლზე ჩატარდა ორმაგი გამოკვლევა და გამოითვალა საშუალო. რგოლები გადანაწილდნენ შემთხვევითობის პრინციპით საკონტროლო ან ოპტიმიზებულ პირობებში კულტივაციისთვის. ქსოვილები საშვრ გაირეცხა 1X PBS ხსნარში (Gibco cat# 14-040-182); ოპტიმიზებულ პირობებში PBS-ში დამატებული იყო 1X ანტიბიოტიკ-ანტიმიკოტიკი.

ქსოვილები გაიყო ორ ჯგუფად: (1) საკონტროლო პირობები – კულტივაცია 6 სმ² თევზებზე 8 მლ DMEM (ბიკარბონატი)/5% FBS/10 mM HEPES/1X PenStrep მედიუმით, მედიუმის ყოველდღიური გამოცვლით; (2) ოპტიმიზებული პირობები – კულტივაცია 25 სმ² ფლაკონებში 20 მლ DMEM/5% FBS/20 mM HEPES/1X ანტიბიოტიკ-ანტიმიკოტიკი მედიუმით, მედიუმის დღეში ორჯერ გამოცვლით. ორივე შემთხვევაში მედიუმში მთლიანად ფარავდა ქსოვილს. კულტივაცია მიმდინარეობდა 3 დღის განმავლობაში 37°C და 5% CO₂ პირობებში, რის შემდეგაც შეფასდა ქსოვილისა და მედიუმის სიცოცხლისუნარიანობა. ტრაქეალური რგოლების საშუალო ზომები იყო 48.7, 67.4 და 72.3 მმ, ხოლო წონა – 800, 920 და 1322 მგ. კონტროლსა და ოპტიმიზებულ პირობებში გამოყენებული რგოლების ზომები ერთმანეთთან იდენტური იყო.

TTC-ით შეღებვა – 3-დღიანი კულტივაციის დაწყებამდე და მის შემდგომ, ქსოვილები ინკუბირდა 0.1% TTC ხსნარში PBS-ში 1 საათით 37°C ტემპერატურაზე. შეღებილი ქსოვილის (~200 მგ) საღებავი ელუცირდა 1 მლ DMSO-ში 55°C ტემპერატურაზე 2 საათამდე. ელუატის შთანთქმა იზომებოდა 480 ნმ ტალღაზე მიკროფორფიტების ნამკითხველის გამოყენებით (Agilent Synergy HTX).

ჰისტოლოგიური შეღებვა – ქსოვილები ფიქსირდა 10% ფორმალინში, ჩაიდგა პარაფინში (FFPE) და გაიჭრა 4 μm სისქეზე. დეპარაფინიზაცია ჩატარდა ქსილენში, ხოლო რეჰიდრატაცია – ეთანოლის შემცირებული კონცენტრაციების გამოყენებით. ნიმუშები შეიღება ჰემატოქსილინ-ეოზინით სტანდარტული პროტოკოლის მიხედვით: ჰემატოქსილინი 3 წუთით, ეოზინი 45 წამით, შემდგომ ლურჯად შეღებვა და დეჰიდრატაცია. ალციანური ლურჯი (pH 2.5) შეღებვისთვის მონაკვეთები ინკუბირდა 3% ძმარმუხავაში, შემდეგ – ალციანის ლურჯ ხსნარში 1 საათით 37°C-ზე. TUNEL-სტეინინგი შესრულდა Click-iT plus TUNEL assay (Alexa Fluor 647) პროტოკოლით; კონტრ-შეღებვა – Hoechst 33342. ყველა ნიმუში დასკანერდა Axio Scan.Z1 სისტემით და გაანალიზდა ZEN lite (2012პროგრამით).

მეტაბოლური მარკირება და კლიკ-ქიმიკა – მე-3 დღეს ქსოვილი ინკუბირდა Ac4GalNAz ზონდთან (0, 50, 100 μ M), ღამის განმავლობაში, როგორც ადრე იყო აღწერილი [23]. მარკირებული ქსოვილები ჰომოგენიზირდა CHAPS ბუფერში. ჩატარებულ იქნა CuAAC კლიკ-რეაქცია AlkynePEG4-ბიოტინთან სპილენძის(I) კატალიზით. შემდეგი ეტაპი იყო ვესტერნ-ბლოტი HRP-სტრეპტავიდიდით (1:10,000, 1 სთ ინკუბაცია). იმუნოპრეციპიტაციისთვის 100 μ M Ac4GalNAz-ით მარკირებული ქსოვილები დაფიქსირდა ფორმალინში, პარაფინში ჩაიდგა და გაიჭრა 4 μ m-ზე. მონაკვეთები დაიმუშავდა ანტისხეულით ლამინინის წინააღმდეგ (Abcam, 1:500), ხოლო შეღებვა განხორციელდა Alexa Fluor 647-სტრეპტავიდიდით და Donkey anti-Rabbit Alexa Fluor 488-ით (1:500).

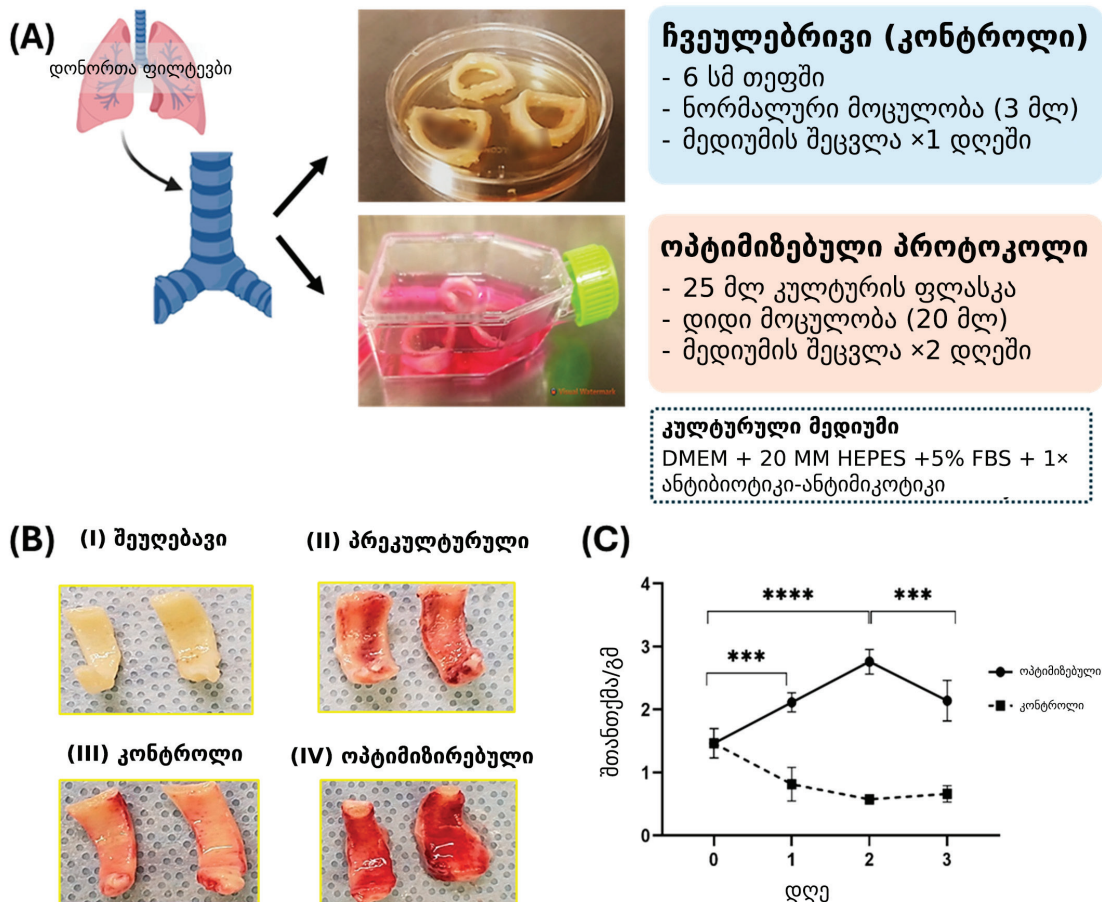
სტატისტიკური ანალიზი – ყველა ანალიზი შესრულდა GraphPad Prism 10-ის გამოყენებით. შედეგები გამოისახა როგორც საშუალო $\pm$ სტანდარტული

გადახრა. ჯგუფებს შორის განსხვავებები შეფასდა Wilcoxon matched-pairs signed rank ტესტით; $p < 0.05$ ითვლებოდა სტატისტიკურად მნიშვნელოვნად.

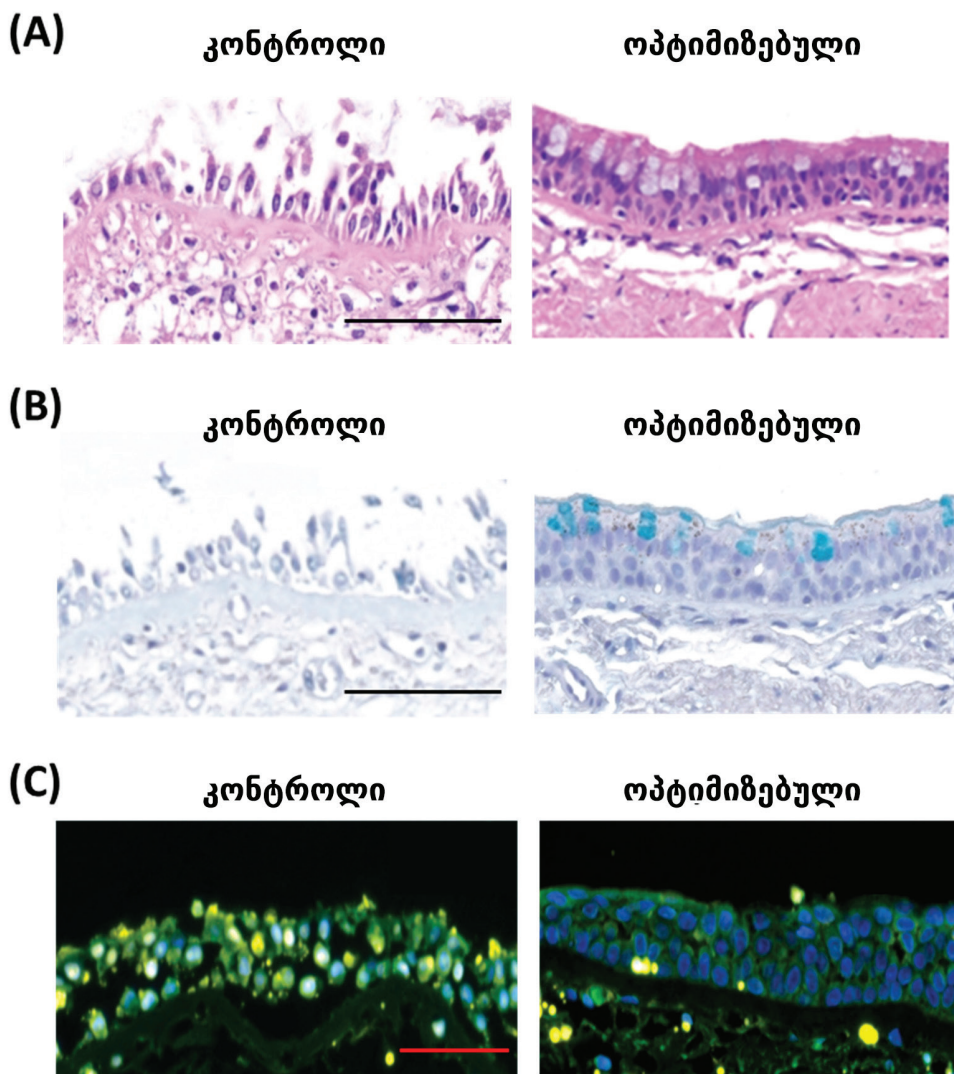
3. შედეგები

ამ კვლევის მიზანი იყო ადამიანის პროქსიმალური სასუნთქი გზების ეპითელიუმის სიცოცხლისუნარიანობისა და ფუნქციონალურობის შეფასება ოპტიმიზებული ex vivo კულტურის გამოყენებით. IRB-ის ნებართვით ფილტვის ტრანსპლანტაციისას მიღებული დონორული ფილტვების ნარჩენი ქსოვილი იქნა გამოყენებული, რაც საშუალებას იძლეოდა ოპერაციულად უმეტესად უტილიზებული მასალის კვლევითი დანიშნულებით გამოყენება. ამ ქსოვილიდან ჩვენ შევქმენით სტანდარტიზებული, გამარტივებული და გამძლე პროცესი პროქსიმალური სასუნთქი გზების კულტივაციისთვის, რომელიც მიზნად ისახავდა

გრაფიკი 1. ex vivo კულტურის სასუნთქი გზების მოდელის შექმნა. (A) კვლევის დიზაინი: ჩვენი მოდელის დიზაინის სქემატური გამოსახვა, რომელიც მიუთითებს სასუნთქი გზების კულტივირებაზე ჩვეულებრივი და ოპტიმიზებული მეთოდის გამოყენებით. (B) TTC შეღებვის შედარებითი ანალიზი. სურათი აჩვენებს შეღებვის დიფერენცირებულ ინტენსივობას ოთხ განსხვავებულ ჯგუფში: (i) შეუღებავი, წარმოადგენს უარყოფით კონტროლს (შეღებვის გარეშე); (ii) პრეკულტივაცია, წარმოადგენს ქსოვილებს ცივი იმემის დაუყოვნებლივ შემდეგ; (iii) კონტროლი, მიუთითებს ქსოვილზე, რომელიც დაექვემდებარა ჩვეულებრივი კულტივირების პირობებში; და (iv) ოპტიმიზებული, აღნიშნავს ქსოვილებს, რომლებიც დამუშავებულია ოპტიმიზებული კულტივირების პირობებში 3 დღის განმავლობაში. (C) TTC შეღებილი ქსოვილის რაოდენობრივი განსაზღვრა. TTC-ს რაოდენობრივი მონაცემები აჩვენებს მაღალ დადებით შეღებვას ოპტიმიზებულ ქსოვილში ($n = 3$, დამოუკიდებელი ბიოლოგიური ნიმუშები) 3-დღიანი კულტივირების შემდეგ, როგორც პრეკულტივაციის მდგომარეობასთან, ასევე კონტროლთან შედარებით ($p < 0.003$). ***: $p < 0.003$, ****: $p < 0.001$.



გრაფიკი 2. ეპითელიური სიცოცხლისუნარიანობა და ფუნქცია ex vivo სასუნთქი გზების კულტურის მოდელში. (A) ეპითელიუმის პეტათქსილინითა და ეოზინით (H&E) შეღებვა: სასუნთქი გზების ეპითელიუმის განივი კვეთის სურათები აჩვენებს შენარჩუნებულ ეპითელიური მორფოლოგიას ოპტიმიზებულ კულტურაში, ხოლო საკონტროლო ქსოვილში შეინიშნება მნიშვნელოვანი ეპითელიური დაზიანება. მასშტაბის ზოლი: 100 μ m. (B) ლორწოს შრის შეღებვა ალკაის ლურჯით: ოპტიმიზებულ კულტურაში შენარჩუნებულია ლორწოს შრე, ხოლო საკონტროლო კულტურაში ლორწოს შრის დარღვევა და გობლეტური უჯრედების არარსებობაა. მასშტაბის ზოლი: 100 μ m. (C) TUNEL ანალიზი: საკონტროლო ჯგუფში პოხსტ-შეღებილ ეპითელიურ შრეში ავლენენ TUNEL-დადებითი უჯრედების მაღალ სიხშირეს, რაც მიუთითებს მნიშვნელოვან აპოპტოზურ აქტივობაზე. ამის საპირისპიროდ, ოპტიმიზებულ კულტურაში ავლენენ ხელუხლებელ ეპითელიურ ფენებს TUNEL-დადებითი უჯრედების არარსებობით, რაც მინიმალურ აპოპტოზზე მიუთითებს. მასშტაბის ზოლი: 50 μ m. ქსოვილის უფრო დიდი მონაკვეთების სურათები მოცემულია დამატებით ნახაზებში S2 და S3.3



ტრადიციული კულტივაციის დროს არსებული პრობლემების, განსაკუთრებით ბაქტერიული/სოკოვანი კონტამინაციის, pH არასტაბილურობისა და მეტაბოლიტების დაგროვების, გადალახვას.

ოპტიმიზებული პროტოკოლი რამდენიმე ძირითადი ეტაპისგან შედგებოდა. პირველ რიგში, ქსოვილი წინასწარ ირეცხებოდა ანტიბაქტერიული PBS-ის დიდი მოცულობით, რათა მინიმუმამდე დაეყვანილიყო ზედაპირული მიკრობული დაბინძურება. ამის შემდეგ, კულტივაციაში გამოიყენებოდა საკვები გარემოს გაზრდილი მოცულობა და მედიუმის დღეში ორჯერ შეცვლა, რაც ეფექტურად ამორბდა დაგროვებულ მეტაბოლიტებს და აწოდებდა ახალ ნუტრიენტებს. მედიუმში ანტიბიოტიკ-ანტიმიკოტიკური ნაზავის დამატება უზრუნველყოფდა მიკრობული ზრდის

დამატებით კონტროლს. საბოლოო ცვლილება იყო HEPES-ის ბუფერული აგენტის კონცენტრაციის გაზრდა, რომელიც აუცილებელი აღმოჩნდა ფიზიოლოგიური pH-ის დონის შენარჩუნებისთვის 3-დღიანი კულტივაციის განმავლობაში. ეს კომპონენტები ერთობლივად უზრუნველყოფდა ჰომეოსტაზს, მედიუმის სტაბილურ pH-ს და გამჭვირვალე, დაბინძურებისგან თავისუფალ გარემოს.

კონტროლის კულტურებში მედიუმი სწრაფად იზრდებოდა მჟავიანობა (~ 5.0), იღებდა ყვითელ შეფერილობას და გამჭვირვალობა იკლებდა, რაც ბაქტერიული ზრდის კლასიკურ ნიშანს წარმოადგენს. ოპტიმიზებულ კულტურებში, პირიქით, 20 mM HEPES-ის გამოყენებით, pH სტაბილურად ინარჩუნებდა ფიზიოლოგიურ დონეს (~ 7.0).

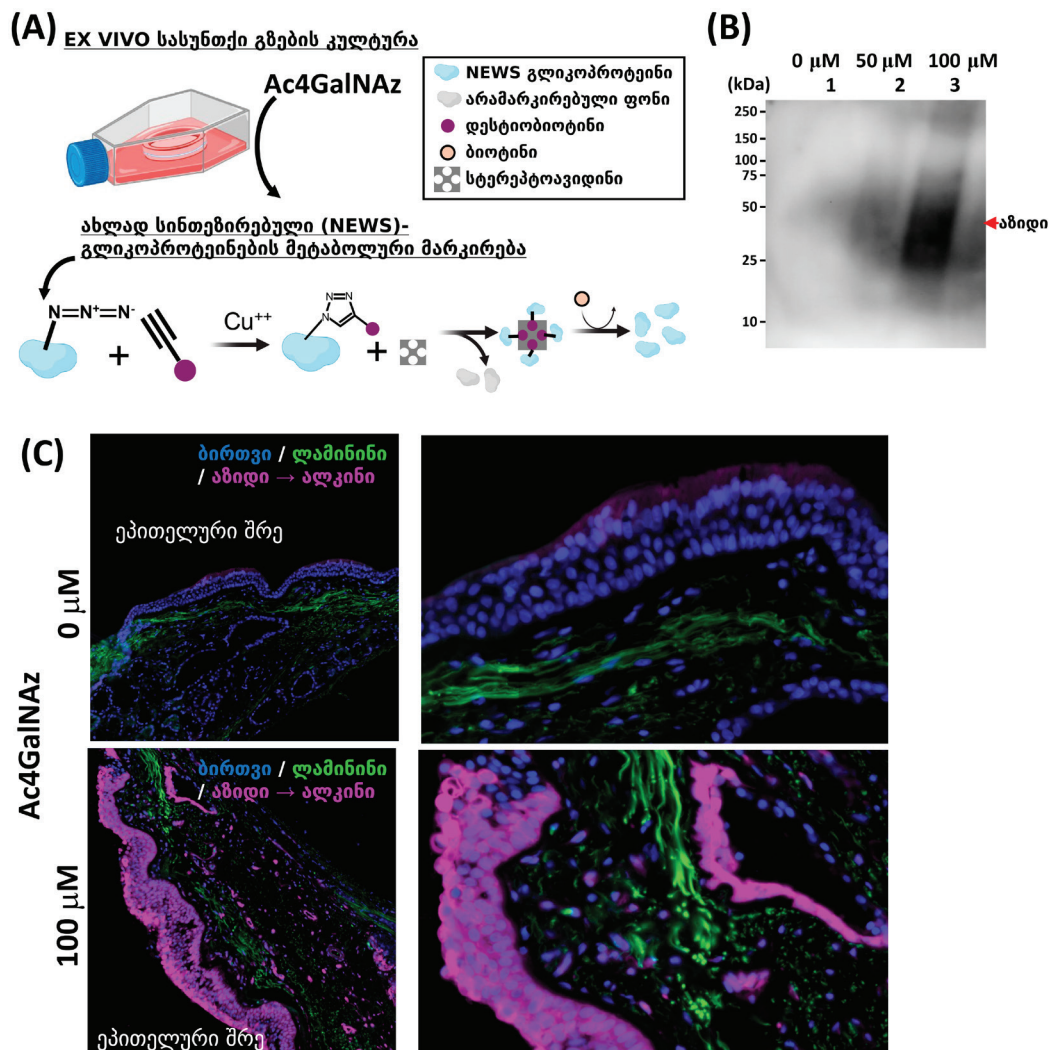
აღსანიშნავია, რომ არსებული ბრონქული ექსპლანტის პროტოკოლები ხშირად არ იყენებენ HEPES-ს pH-ის რეგულირებისთვის, რაც გემოთ ხსენებულ განსხვავებას ჩვენთვის მნიშვნელოვნად წარმოაჩენს.

ექსპერიმენტული დაყოფა ხდებოდა ერთი და იგივე პაციენტის ერთი და იგივე ქსოვილის მიხედვით, რომელიც 3 დღე იზრდებოდა ორ პარალელურ ჯგუფში: (1) სტანდარტული 6 სმ² თეფშები 8 მლ მედიუმით და ყოველდღიური მედიუმის შეცვლით (კონტროლი), და (2) 25 სმ² ფლასკები 20 მლ ოპტიმიზებული მედიუმით და მისი დღეში ორჯერადი განახლებით. ამ მიდგომამ გამოიწვია დონორებს შორის ვარიაციულობის გავლენა და უზრუნველყო პირობებს შორის პირდაპირი შედარებითობა.

სიცოცხლისუნარიანობა შეფასდა TTC მცირდება კუპირებული მიტოქონდრიული აქტივობის მიხედვით. 3-დღიანი კონტროლის ეპითელიუმში აქტივობას აღარ ავლენდა, რაც აციდობთან იყო დაკავშირებული, მჟავე გარემო ცნობილია როგორც უკრედული სიცოცხლისუნარიანობის შემამცირებელი ძლიერი ფაქტორი. ოპტიმიზებულ კულტურაში, pH სტაბილურობის პარალელურად, TTC-სიგნალი მნიშვნელოვნად მაღალი იყო, რაც მიუთითებდა მეტაბოლური აქტივობის შენარჩუნებაზე. DMSO-ით გამოყოფილმა TTC-მა რაოდენობრივი ანალიზით ასევე აჩვენა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება ოპტიმიზებული ჯგუფის სასარგებლოდ ($p < 0.003$).

ჰისტოლოგიურმა ანალიზმა H&E შედეგით

სურათი 3. News გლიკოპროტეინების მეტაბოლური მარკირება ex vivo სასუნთქი გზების კულტურაში. (A) ახლად სინთეზირებული (News) გლიკოპროტეინების მარკირების სქემა. News გლიკოპროტეინების მეტაბოლური მარკირება განხორციელდა ტეტრააცეტილირებული N-აზიდოაცეტილგალაქტოზამინის (Ac4GalNAz) 100 μ M კონცენტრაციის ზონდის გამოყენებით, რომელიც კულტურას დამატა მე-2 დღეს და ინკუბირებული იყო მთელი ღამით. მარკირების დროს, სამიზნე გლიკოპროტეინების შემცველი ექსტრაქტები დამუშავდა ალკინ-PEG4-ბიოტინით სპილენძის (I) იონების თანაობისას, რაც ხელს უწყობდა ბიოტინის ნაწილის კოვალენტურ მიმაგრებას გლიკოპროტეინებთან სპილენძით კატალიზირებული აზიდ-ალკინ ციკლოდამატების რეაქციის მეშვეობით. ბიოტინილირებული ცილები შემდეგ შერჩევით იქნა დაჭერილი სტრეპტავიდინის გამოყენებით, რამაც შესაძლებელი გახდა მათი იზოლირება და შემდგომი ანალიზი, როგორც ეს მიუთითებულია ქიმიური რეაქციით. (B) Western blot ანალიზი: ზონდის დოზადაპოკიდებული ზრდა კორელაციაში იყო ქსოვილში ექსტრაგირებული მარკირებული ცილების სიგნალის ინტენსივობასთან. (C) იმუნოფლუორესცენტული შედეგები News გლიკოპროტეინების მარკირებისთვის. მოლეკულური ზონდით (აზიდი) წარმატებით მონიშნული 18-საათიანი პერიოდის განმავლობაში ახლად სინთეზირებული გლიკოპროტეინების მარკირება მოხდა. ამის საპირისპიროდ, ნეგატიურ კონტროლში მარკირების არარსებობა დაფიქსირდა.



გამოავლინა, რომ ოპტიმიზებულ კულტურაში ეპითელიუმის შრე მთლიანად დაცული იყო, განსაზღვრული ბირთვული და ციტოპლაზმური არქიტექტურით, ხოლო კონტროლში აშკარა იყო უჯრედული დაშლა. ფუნქციური ლორწოვანი ბარიერის შესაფასებლად ალციან ლურჯმა ცხადად წარმოაჩინა გობლეტის უჯრედებისა და სუბმუკოზური ჭირკვლების მიერ წარმოქმნილი ლორწო ოპტიმიზებულ ნიმუშებში, რაც მთლიანად დაკარგული იყო კონტროლის ქსოვილებში. უჯრედული სიკვდილის შესაფასებლად ჩატარებულმა TUNEL-ანალიზმა ასევე აჩვენა მკვეთრი კონტრასტი: კონტროლის ეპითელიუმში სავსე იყო აპოპტოზური უჯრედებით, ხოლო ოპტიმიზებულ ნიმუშებში მათი რაოდენობა მნიშვნელოვნად ნაკლები იყო.

ოპტიმიზებული კულტურის კიდევ ერთი მიზანი იყო იმის დადგენა, ინარჩუნებდა თუ არა ქსოვილი ბიოსენთეზურ აქტივობას. ამისათვის გამოყენებულ იქნა მეტაბოლური მარკირება $Ac4GalNAz$ ზონდით, რომელიც ახალი გლიკოპროტეინების სინთეზს აფიქსირებს. ღამის განმავლობაში ჩატარებულმა ინკუბაციამ და შემდგომმა $CuAAC$ „კლიკ“ რეაქციამ აჩვენა მკაფიოდ გამრდილი ბიოტინ-აზიდური სიგნალი ვესტერნ ბლოტზე და ძლიერი ფლუორესცენციული მარკირება იმუნოჰისტოქიმიაში, რაც ადასტურებდა პროტეინის აქტიურ სინთეზს. კონტროლური ქსოვილები ამ ანალიზში არ შევიდა, რადგან ეპითელიუმი იქ უკვე დაკარგული იყო.

ამ შედეგების ერთობლიობა აჩვენებს, რომ ოპტიმიზებული *ex vivo* კულტურის მოდელი ეფექტურად ინარჩუნებს საპერო გზების ეპითელიუმის სიცოცხლისუნარიანობას, სტრუქტურულ მთლიანობას, ლორწოვან ბარიერსა და მეტაბოლურ ფუნქციებს. შედეგად, ეს მოდელი წარმოადგენს ღირებულ პლატფორმას სასუნთქ გზების ფიზიოლოგიისა და პათოლოგიის კვლევისთვის, ასევე ფარმაცოლოგიური და ბიოინჟინერიული ინტერვენციების შესაფასებლად.

4. დისკუსია

დღემდე არსებული 2D ექსპერიმენტული მოდელები, რომლებიც ადამიანის პრაიმერიულ უჯრედებს ან ქსოვილებს ეფუძნება, შეზღუდულია სასუნთქი გზების ბიოლოგიის კრიტიკული ასპექტების შეფასებაში. ასეთ მოდელებს უჭირთ რეალური არქიტექტურის რეპრეზენტაცია, მათ შორის უჯრედ-უჯრედ და უჯრედ-ECM ურთიერთქმედებები, ეპითელიუმის რეგენერაცია და ალდგენის მექანიზმები. მაგალითად, პროგენიტორი უჯრედების, როგორიცაა ბაზალური უჯრედების, ქცევის დინამიკისა და ეპითელიური ალდგენის პროცესის შესწავლა კვლავ გამწვავდა რჩება [27]. ჩვენი *ex vivo* მოდელი საშუალებას გვაძლევს დავძლიოთ ეს შეზღუდვები და გავიგოთ სასუნთქი გზების ბიოლოგია ფიზიოლოგიურად რელევანტურ გარემოში. მისი კომბინირება თანამედროვე ტექნოლოგიებთან, მათ შორის მრავალფოტონულ მიკროსკოპიასთან და ბიოინჟინერიასთან, ქმნის პლატფორმას,

სადაც შესაძლებელია მწვავე დაზიანებების, ასპირაციის, ჰიპოქსიისა და ინფექციების, რეალურ დროში შეფასება. ამან შეიძლება მნიშვნელოვნად გააუმჯობესოს ჩვენი ცოდნა უჯრედული ქცევის, შეხორცების პროცესების, მეტაბოლური ცვლილებებისა და იმუნური უჯრედების ურთიერთქმედებების შესახებ, ასევე უზრუნველყოფს პირობებს გენის რედაქტირების ან თერაპიული ინტერვენციების ტესტირებისთვის.

საწყის ეტაპზე ჩვენ გამოვიყენეთ მხოლოდ პროქსიმალური სასუნთქი გზების ქსოვილი ჯანმრთელი დონორებისგან, თუმცა მოდელის პოტენციური გაცილებით ფართოა. ფილტვის ტრანსპლანტაციის მიმღებთა დაავადებული ბრონქული ქსოვილის ჩართვა საშუალებას მოგვცემს შევისწავლოთ ბოლო სტადიის ფილტვის დაავადებები, როგორიცაა IPF, სკლეროდერმია, GERD-ასოცირებული ფილტვის დაზიანება და ასთმა. ფილტვის გადანერგვისას დონორისა და მიმღების სასუნთქი გზების დაკავშირება ასოცირებულია ისეთი გართულებებთან, როგორიცაა ეპითელიური ნეკროზი/დეპისცენცია და სტენოზი, რომლებიც მნიშვნელოვნად განსაზღვრავს პაციენტის პროგნოზს [28]. ამ პროცესების სრული მექანიზმი, მათ შორის ბრონქული არტერიის პერფუზიის დაკარგვისგან გამომწვეული იშემია, იმუნოლოგიური ურთიერთქმედებები, ECM-ის დეგრადაცია, ჯერ კიდევ ჩამოუყალიბებელია [29]. ჩვენი *ex vivo* სისტემა ქმნის შესაძლებლობას, დეტალურად შევავსოთ თუ როგორ მოქმედებენ თერაპიული მიდგომები, მაგალითად მიტომიცინ C (MMC), რომელიც გამოიყენება სტენოზის პრევენციისთვის და ნაწიბუროვანი ქსოვილის ფორმირების შესამცირებლად [30].

მოდელს დამატებით გააჩნია პოტენციური PRP-ის (თრომბოციტებით მდიდარი პლაზმა) მოქმედების შესასწავლად, რომელიც მნიშვნელოვანი ინსტრუმენტია რეგენერაციულ მედიცინაში. კვლევებმა, მათ შორის მსხვილ ცხოველთა მოდელებში, აჩვენა, რომ PRP აძლიერებს ანასტომოზის შეხორცებას ტრაქეის რეგენერაციის შემდეგ PDGF-ებით მდიდარი თრომბოციტული გრანულების ლოკალური აქტივობის შედეგად [31,32]. ამის გათვალისწინებით, ჩვენი *ex vivo* მოდელი ქმნის უნიკალურ გარემოს PRP-ით გაშუალებული შეხორცების მექანიზმების შესაფასებლად ფიზიოლოგიურად რელევანტურ და მკაცრად კონტროლირებად პირობებში, რაც მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს წარმოდგენებს ქსოვილის რემოდელირებისა და ანთებითი პროცესების შესახებ.

ჩვენი მოდელი წარმოადგენს მარტივ, თუმცა ძლიერ პლატფორმას სხვა ხელმისაწვდომ მოდელებთან შედარებით, როგორიცაა EVLP და ფილტვის პარენქიმის პრეციზული ლამელური ნაჭრები (PCLS). მიუხედავად იმისა, რომ EVLP და PCLS იძლევა მაღალშემოსავლიან კვლევით გარემოს, ისინი მოითხოვენ მნიშვნელოვან ტექნიკურ რესურსებს, ხარჯებს და რთულ პროცედურებს (მაგ., „თბილი ავტოფსიის“ პროტოკოლს დაავადებული ფილტვების

მისაღებად) [33]. ჩვენი მოდელი კი ეფუძნება ოპერაციულ, ჩვეულებრივად ნარჩენ, ქსოვილებს და მოითხოვს მინიმალურ ტექნიკურ ინფრასტრუქტურას. ეს უზრუნველყოფს მის მაღალი ეფექტურობას ხანგრძლივი კულტივაციებისთვის (72 საათამდე), სადაც ქსოვილში დროით გამოწვეული ცვლილებები უფრო მკაფიოდ ჩანს.

მიუხედავად მისი მრავალფეროვანი შესაძლებლობებისა, მოდელს აქვს შეზღუდვებიც. ჩვენ შევისწავლეთ მხოლოდ 72-საათიანი პერიოდი, მაშინ როდესაც სხვა მოდელები ეპითელიური რემოდელირებას 14-50 დღემდე ადვენებენ თვალს. ჩვენი არჩევანი მიზანმიმართული იყო მწვავე ცვლილებების შეფასებაზე, რადგან ფილტვის ტრანსპლანტაციის შემდგომ გართულებათა დიდი ნაწილი სწორედ პირველ 72 საათში ვითარდება. ასევე, მიუხედავად იმისა, რომ მოდელი კარგად ასახავს ეპითელიუმის მორფოლოგიასა და სიცოცხლისუნარიანობას, მას აკლია ფუნქციური შეფასებები, მაგალითად ჰაერის ნაკადის დინამიკა, ცილიარული მოძრაობის ანალიზი და ძვრის სტრესის მოდულაცია, რაც განსაკუთრებით კრიტიკულია მუცოცილიარული კლირენსისა და ბარიერის მთლიანობის შესასწავლად. მომავალში შესაძლებელია ისეთი მეთოდების ინტეგრირება, როგორიცაა TEER, პარაცელულური ფლუქსი, ციტოკინების კვანტიფიკაცია (ELISA) და მაღალი სიჩქარის ვიდეომიკროსკოპია ცილიარული ფეთქვის სიხშირის გამოსაკვლევა.

ასევე გასათვალისწინებელია დონორთა შორის ბიოლოგიური ვარიაციულობა და ჯანმრთელი ბრონქული ქსოვილის შეზღუდული ხელმისაწვდომობა, რაც ართულებს მოდელის მასშტაბირებას. ამასთან, სისტემაში არ არის წარმოდგენილი ცირკულირებადი იმუნური უჯრედები და სისხლძარღვოვანი კომპონენტები, რის გამოც შეუძლებელია იმუნოლოგიური ურთიერთქმედებისა და ალოგრაფტის მიღების/მიუღებლობის პროცესების სრულად გამოკვლევა.

მიუხედავად ამ შეზღუდვებისა, ჩვენი ex vivo მოდელი წარმოადგენს მნიშვნელოვან წინგადადგმულ ნაბიჯს ბიოინჟინერიაში, რეგენერაციულ მედიცინასა და ფარმაკოლოგიაში, როგორც მწვავე, ისე ქრონიკული სასუნთქი გზების დაავადებების შესასწავლად. მისი გამოყენება შეიძლება გამოდგეს როგორც ექსპერიმენტული აღმოჩენების კლინიკურ პრაქტიკაში გადატანის ეფექტური პლატფორმა, რაც პერსპექტიულად მნიშვნელოვან სარგებელს მოუტანს სასუნთქი გზების დაავადებების მქონე პაციენტებს.

ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში

Methods Protoc. 2025, 8, 132. doi:10.3390/mps8060132

მართლა ეს ყველაფერი ჯანმრთელობის ტრეკერებია? ექიმების თქმით, კი და არა

ჰკვიანი საათები, ფიტნეს-ბრასლეტები და რგოლები, რომლებიც ჯანმრთელობის მონიტორინგს უზრუნველყოფენ, სულ უფრო პოპულარულები ხდება, თუმცა ექსპერტები ამბობენ, რომ ამ მოწყობილობებს როგორც სარგებელი, ასევე რისკი აქვს. აშშ-ს ჯანდაცვის მდივანმა რობერტ ფ. კენედიმ მილიარდულ „Make America Healthy Again“ პროგრამაში განაცხადა, რომ ოთხი წლის განმავლობაში ყოველი ამერიკელი უნდა ატარებდეს ასეთ მოწყობილობას. მოწყობილობები აკონტროლებენ გულსცემას, სისხლში ჟანგბადის დონეს, ძილის რეჟიმს, ვარჯიშებს, ტემპერატურას და არტერიულ წნევას. ბევრს აქვს ECG სენსორები, GPS, აქსელერომეტრები და სხვა ფუნქციები. პედომეტრები დიდი ხანია არსებობს, თუმცა ჰკვიანი მოწყობილობები პოპულარულ გახდა სმარტფონების გავრცელების შემდეგ, Fitbit 2009 წელს გამოვიდა, Apple Watch კი 10 წლის წინ.

„ბევრ პროდუქტს, რომელიც ჯანმრთელობისთვის არ იყიდება, ახლა უნდა შეეძლოს მონაცემების მოპოვება,“ ამბობს ჩიდ ილაბაჩი, ჩრდილოეთის შორის უნივერსიტეტის საავადმყოფოს ექთნიკური მედიცინის ხელმძღვანელი. მისი თქმით, მონაცემებზე ზედმეტი დაყრდნობა სტრესსა და დამოკიდებულებას სანინდარია.

გეგრი მარკუსი, კარდიოლოგი UCSF-დან, აღნიშნავს, რომ მოწყობილობები დიდი რაოდენობის მონაცემებს გვაწვდიან. მონაცემების სწორ ინტერპრეტაციას შეუძლია თავიდან აგვაცილოს ზედმეტი შფოთვა ან ექიმთან მისვლა. სხვა რისკებს შორის არის მონაცემთა კონფიდენციალობა და სენსორული სიზუსტის განსხვავებები სხვადასხვა კანის ტონებზე და სხეულის ტიპებზე.

ექსპერიმენტატორები თანხმდებიან, რომ მოწყობილობები სასარგებლოა ვარჯიშისა და ჯანმრთელობის მონიტორინგისთვის, თუმცა მათი გავლენა ზოგადი ჯანმრთელობისთვის ჯერ კიდევ კვლევის საგანია. ექიმების შეფასებით, ჰკვიანი მოწყობილობები ორმაგი იარაღია: ზოგისთვის სარგებელი აქვს, ზოგისთვის კი სტრესისა და არასწორი მონაცემების გამო პრობლემებს ქმნის.

ხელოვნური ინტელექტი აუმჯობესებს ბრონქოსკოპიის ეფექტურობას – რანდომიზებული ჯვარედინი კვლევა

კრისტოფერ მაზანტი ქოლდი,

კოპენჰაგენის სამედიცინო განათლებისა და სიმულაციის აკადემია, რიგშოსპიტალეტი, დანიის დედაქალაქის რეგიონი, კოპენჰაგენი, დანია;

კალადერჰან აგბონტაენი

კოპენჰაგენის უნივერსიტეტი, კოპენჰაგენი, დანია.

Anne Orholm Nielsen, Christian Skjoldvang Andersen, Suveer Singh და Lars Konge

აბსტრაქტი

ბექგრაუნდი: მოქნილი ბრონქოსკოპია ოპერატორზე დამოკიდებული პროცედურაა. ხელოვნური ინტელექტზე (AI) დაფუძნებული ბრონქების ავტომატური იდენტიფიკაციის სისტემა შესაძლოა დაეხმაროს ბრონქოსკოპისტებს უფრო სრულყოფილი და სტრუქტურირებული პროცედურების ჩატარებაში.

მეთოდები: ევროპის რესპირატორული სამოგადოების ყოველწლიურ კონგრესზე, რომელიც გაიმართა მილანში, 2023 წლის 9–13 სექტემბერს, კვლევისთვის შეირჩა 101 მონაწილე ექსპი სხვადასხვა კონტინენტიდან, მონაწილეები დაიყვნენ სამ ჯგუფად გამოცდილების მიხედვით: დამწყებები (0 ბრონქოსკოპია), საშუალო გამოცდილების მქონე (1–249 ბრონქოსკოპია) და გამოცდილი სპეციალისტები (≥ 250 ბრონქოსკოპია). თითოეულმა მონაწილემ განახორციელა ორი ბრონქოსკოპია რეალისტურ ფიზიკურ ფანტომზე (realistic physical phantom) - ერთი ხელოვნური ინტელექტის გამოყენებით (AmbuBronchoSimulatorTrainingGUIDE v.0.0.1, პროტოტიპი, Ambu) და ერთი სტანდარტული პროცედურის სახით. F1-ჯგუფმა, პირველ პროცედურაზე გამოიყენა ხელოვნური ინტელექტის შესაძლებლობები, ხოლო F2-ჯგუფმა — მეორე პროცედურაზე. ტესტირებით სწავლის ეფექტის გასაკონტროლებლად გამოყენებულ იქნა ჯვარედინი რანდომიზაცია. ყველა პროცედურა შეფასდა ავტომატურად შემდეგი პარამეტრების მიხედვით: დათვალიერებული სეგმენტების რაოდენობა, სტრუქტურირებული პროგრესია და პროცედურის დრო.

შედეგები: ხელოვნური ინტელექტის დახმარებით მონაწილეებმა დაათვალიერეს მეტი სეგმენტი (საშ. სხვაობა, წყვილოვანი t-ტესტი: $+6.0$ სეგმენტი, $p < 0.001$), განახორციელეს უფრო სტრუქტურირებული პროგრესია ($+5.2$ პროგრესია, $p < 0.001$) და დახარჯეს მეტი დრო პროცედურაზე ($+72$ წამი, $p < 0.001$) სტანდარტულ პროცედურასთან შედარებით. ხელოვნური ინტელექტის გავლენა სეგმენტებსა და სტრუქტურირებულ პროგრესიაზე ყველაზე მეტად გამოჩნდა დამწყებებში, თუმცა შედეგი იყო სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ნებისმიერი გამოცდილების მქონე ჯგუფში: დამწყებები ($+8.2$ სეგმენტი, $p = 0.012$ და $+6.6$ პროგრესია, $p < 0.001$), საშუალო გამოცდილების მქონენი ($+5.7$ სეგმენტი, $p = 0.006$ და $+5.1$ პროგრესია, $p < 0.001$) და გამოცდილი სპეციალისტები ($+4.3$ სეგმენტი, $p = 0.006$ და $+3.8$ პროგრესია, $p < 0.016$).

დასკვნა: ხელოვნური ინტელექტის ხელმძღვანელობამ ხელი შეუწყო ყველა დონის ბრონქოსკოპისტს მეტი სეგმენტის დათვალიერებაში შედარებით მეტად სტრუქტურირებული თანმიმდევრობით. AI-ის კლინიკურმა დანერგვამ მომავალში შეიძლება უზრუნველყოს შედარებით სრულყოფილი ბრონქოსკოპიული გამოკვლევები.

1. შესავალი

ფილტვის კიბო წარმოადგენს სიმსივნით გამოწვეული სიკვდილიანობის მთავარ მიზეზს მსოფლიოში. მიუხედავად იმისა, რომ ევროპაში სიკვდილიანობა შემცირების ტენდენციას აჩვენებს, იგი კვლავ ლიდერ პოზიციაზე რჩება. სკრინინგის პროგრამების ზრდამ ადრეულ სტადიაზე აღმოჩენილი კიბოს რაოდენობა გაზარდა, რამაც ბრონქოსკოპიის რაოდენობის მატება გამოიწვია, როგორც დიაგნოსტიკის პირველადი მეთოდის. ბრონქოსკოპია ოპერატორზე დამოკიდებული პროცედურაა, რომელიც მოითხოვს ბრონქული ხის სტრუქტურირებულ

დათვალიერებას, რადგან რიგ შემთხვევებში სიმსივნე უხილავია დაბალი დოზის CT-ზე ან ვლინდება პაციენტებში, რომლებშიც მალიგნიზაციის საწყისი ეჭვი არ იყო.

ბრონქოსკოპიის კომპეტენციის შეფასების მთავარი მაჩვენებელია დიაგნოსტიკური სრულყოფილება (DC) - დათვალიერებული სეგმენტების რაოდენობა. დამწყებები როგორც წესი დაბალ DC-ს აჩვენებენ, თუმცა გამოცდილი ბრონქოსკოპისტებშიც სეგმენტების გამოტოვება ხშირია. დამატებითი ინდიკატორებად

გამოყენება სტრუქტურირებული პროგრესია (SP) და საშუალო ინტერსეგმენტური დრო (MIT), რომლებიც კარგად ასახავს უნარების დონეს. მიუხედავად სხვადასხვა სასწავლო მეთოდების არსებობისა, მათი ფართო დანერგვა რთულია. ბოლო მონაცემებით, AI-ზე დაფუძნებული ბრონქული ლუმენის იდენტიფიკაციის სისტემამ მნიშვნელოვნად გააუმჯობესა დამწყებთა სწავლა.

ამ კვლევის მიზანი იყო ხელოვნური ინტელექტის კვლევის შეფასება სხვადასხვა გამოცდილების მქონე ენდოსკოპისტების ბრონქოსკოპიის შესრულების ხარისხზე.

2. მასალები და მეთოდები

2.1 კვლევის ადგილი, აღჭურვილობა და პირობები

კვლევა ჩატარდა სიმულაციურ გარემოში — კლინიკური უნარების მქონე ზონაში ევროპის რესპირატორული საზოგადოების (ERS) წლიურ კონგრესზე, რომელიც გაიმართა მილანში, იტალიაში, 2023 წლის 9–13 სექტემბერს. კვლევის მიზანი იყო სტანდარტიზებული გარემოს უზრუნველყოფა და სხვადასხვა გამოცდილების მქონე დარგობრივი სპეციალისტების ჩართვა.

მთავარი მკვლევარები (KC და KA) მონაწილეებს ინვედნენ თავიანთ სტენდზე ორი იდენტური მოწყობილობის გამოყენებით (სურათი 1), შემდეგი პარამეტრებით: ერთჯერადი ბრონქოსკოპია (aScope 5 Broncho HD 5.0/2.2, Ambu, ბალერუპი, დანია), რომელიც დაკავშირებული იყო პორტატულ მონიტორთან (aView 2 Advance, Ambu, ბალერუპი, დანია) და დამატებით ტრანსლაცია 27-დიუმიან ეკრანზე ხელოვნური ინტელექტის ინტერფეისით

(ჩართული ან გამორთული რეჟიმი; Ambu Broncho Simulator, პროტოტიპის ვერსია, AmbuBronchoSimulatorTrainingGUIDE v.0.0.1, Ambu).

პროცედურა აერთიანებდა ბრონქული სისტემის პირველ ოთხ-ხუთ დანაყოფს (Bronchoscopy Training Model LM-092, Koken Co., LTH, ტოკიო, იაპონია). Ambu Broncho Simulator-ის პროტოტიპი შეიქმნა ნეირონული ქსელის გამოყენებით, რომელიც ვიზუალურად ამოიცნობდა ანატომიურ მდებარეობებს aScope 5 Broncho HD-ის მეშვეობით, რომელიც მომხმარებლებს აწვდიდა მონაცემებს ტრენინგის სწორად წარმართვისთვის (Bronchoscopy Training Model LM-092, Koken Co.).

მონაწილეობა იყო მოხალისეობრივი. კვლევაში დარეგისტრირებამდე მონაწილეებმა წარმოადგინეს წერილობითი თანხმობა.

2.2 კვლევის დიზაინი, შეფასების კრიტერიუმები, რანდომიზაცია და ქულების მინიჭება

კვლევა ატარებდა ჯვარედინი ტიპის კვლევის სახეს და მიმდინარეობდა CONSORT-ის სიმულაციაზე დაფუძნებული კვლევების დებულებებს^[18]. მონაწილეებს დაევალიათ ორი ბრონქოსკოპიის შესრულება. „ტესტირებით სწავლის“ ეფექტის გათვალისწინებით, მონაწილეები შემთხვევითობის პრინციპით დავყავით ორ ჯგუფად. F1-ჯგუფმა პირველი ბრონქოსკოპიისთვის მიიღო AI-ს მხარდაჭერა (AI-First), ხოლო მეორე ბრონქოსკოპიისთვის – არა (Standard-Second). F2-ჯგუფმა AI-ს მხარდაჭერა მიიღო მხოლოდ მეორე ბრონქოსკოპიისას (AI-Second), ხოლო პირველზე – არა (Standard-First). რანდომიზაცია განხორციელდა Sealed Envelope-ის გამოყენებით (Sealed Envelope, London, UK).

სურათი 1. Ambu-ს ხელოვნური ინტელექტის უკუკავშირი მისი ფიდბეკის სამი ფუნქციით: ეკრანზე არსებული ლეიბლი ფილტვების ხის დიაგრამა და სტრუქტურირებული პროგრესირების ქულა.



მონაწილეები სტრატეგიებიდან სქესის მიხედვით, რადგან წინა კვლევებმა გამოავლინა, რომ სქესს შეიძლება გავლენა ჰქონდეს უნარების შეძენაზე სწავლის ადრეულ ეტაპზე ^[19]. მონაწილეები დაიყვნენ გამოცდილების მიხედვით სამ ქვეკატეგორიად (დამწყებები: 0 ბრონქოსკოპია; საშუალო გამოცდილება: 1-249 ბრონქოსკოპია; გამოცდილი: ≥ 250 ბრონქოსკოპია).

მონაწილეებს მიენოდათ მოკლე შესავალი AI ინტერფეისის შესახებ. მათ დაევალებათ ფანტომის ყველა 18 სეგმენტის ვიზუალიზაცია (მარჯვენა მხარეს 10 სეგმენტი და მარცხენა მხარეს – 8 სეგმენტი; სადაც 1 და 2 სეგმენტები გაერთიანებულია). მონაწილეებს შეეძლოთ დაწყება მარცხენა ან მარჯვენა ფილტვიდან, თუმცა მათ უნდა გაეგრძელებინათ სეგმენტების ნომრის მიხედვით (მარჯვენა მხარეს: RB1→RB2→RB3) რაც შეიძლება მოკლე დროში, თუმცა დროის ზღვარი არ არსებობდა, რადგან შეფასება მიმდინარეობდა AI-ს მიერ შემდეგი ოთხი შედეგობრივი მაჩვენებლის საფუძველზე. ეს მაჩვენებლები შერჩეული იყო იმის გამო, რომ მანამდე ადრე ჩატარებულ რანდომიზებულ კონტროლირებად კვლევებში მაღალი დისკრიმინაციული უნარი გამოავლინა ^[20] და გამოყენებული იყო წინა სიმულაციურ კვლევებშიც ^[12-14].

დიაგნოსტიკური სრულყოფილება (DC): იზომებოდა ნაწახი ბრონქული სეგმენტების რაოდენობით. მაქსიმალური ქულა – 18.

სტრუქტურირებული პროგრესი (SP): ქულა ენიჭებოდათ ყოველ ჯერზე, როცა ბრონქოსკოპისტი გადადიოდა შემდგომ მიმდევარ სეგმენტზე (RB1→RB2 = 1 ქულა, RB2→RB1 = 0 ქულა) ^[13].

პროცედურის დრო (PT): ქრონომეტრი ავტომატურად იწყებოდა დემოს ვიზუალიზაციის შემდეგ და სრულდებოდა ბრონქოსკოპის ამოღებისას.

საშუალო ინტერსეგმენტული დრო (MIT): პროცედურის დრო (PT) იყოფოდა დიაგნოსტიკურ სრულყოფილებაზე (DC), რათა მიღებულიყო სეგმენტებს შორის მოძრაობის დროის მაჩვენებელი. PT ასახავს კომპეტენციას, თუმცა პირდაპირ არ ასახავს პროცედურის ეფექტურობას.

პროცედურების მიმდინარეობისას მკვლევარები არ აწვდიდნენ მონაწილეებს ფიდექსს, თუმცა ეხმარებოდნენ AI-ს მიერ მიღებული ქულების ინტერპრეტაციაში. ყველა პროცედურა ავტომატურად შეფასდა AI-ს მიერ, როგორც მიუკერძოებელი და ავტომატიზირებული შეფასების ინსტრუმენტი, რომელსაც გააჩნია მაღალი ვალიდობის მტკიცებულებები ^[21].

2.3 სტატისტიკური ანალიზი — ხელოვნური ინტელექტის ეფექტი

ყველა სტატისტიკური ტესტირება ჩატარდა მონაწილეთა მთელ ნიმუშზე და ქვე-ჯგუფებზე ოთხივე შედეგის პარამეტრისთვის (DC, SP, PT და MIT). ანალიზი განხორციელდა პროგრამა R-ში (R

version 4.1.2, ვენა, ავსტრია) მკვლევარ K. Cold-ის მიერ და Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)-ში (version 27, PASW v27.0; SPSS Inc., ჩიკაგო, აშშ) მკვლევარ L. Konge-ის მიერ, რათა უზრუნველყოფილიყო სტატისტიკური გამართულობა და ტესტირების წინაპირობების დაცვა. სრული გამჭვირვალობისთვის, ყველა მონაცემი ხელმისაწვდომია.

ხელოვნური ინტელექტის ხელმძღვანელობის ეფექტის შესაფასებლად, ყველა პროცედურა, რომელიც განხორციელდა AI-ის გამოყენებით (AI-First და AI-Second), შედარებული იქნა იმ პროცედურებთან, რომლებიც ჩატარდა მის გარეშე (Standard-First და Standard-Second), წყვილოვანი t-ტესტების გამოყენებით. ეს ანალიზი ჩატარდა როგორც მთლიანი ნიმუშისთვის, ასევე თითოეული გამოცდილების ჯგუფისთვის.

“სწავლის ტესტირების გზით” ეფექტის შესაფასებლად, რომელიც შეიძლება გამოვლენილიყო AI-ის გამოყენებით ერთჯერადი პროცედურის შემდეგ, Standard-Second პროცედურები შეადარეს Standard-First პროცედურებს დამოუკიდებელი ნიმუშების t-ტესტით. პირველი პროცედურის გავლენის შესაფასებლად, რომელიც ჩატარდა ხელოვნური ინტელექტის გარეშე, AI-Second პროცედურები შეადარეს AI-First პროცედურებს ასევე დამოუკიდებელი ნიმუშების t-ტესტით.

სტრუქტურირებული პროგრესი (SP) სისწორისა და სანდობის დასადასტურებლად, მისი კორელაცია დიაგნოსტიკურ სრულყოფილებასთან (DC) გამოითვალა პირსონის კორელაციის კოეფიციენტის (r) გამოყენებით.

3. შედეგები

კვლევა დაასრულა 101 მონაწილემ, რომლებიც წარმოდგენილი იყვნენ 38 ქვეყნიდან: 23 დამწყები, 55 საშუალო გამოცდილების მქონე და 23 გამოცდილი სპეციალისტი ერთი მონაწილე გამოეთიშა კვლევას პირველი პროცედურის მიმდინარეობისას (p_{031} , F1-AI-First). სხვა გაეთიშა სისტემა პროცედურის მიმდინარეობისას, თუმცა მან ხელახლა გაიარა პროცედურა (p_{046} , F2-AI-Second).

ხელოვნური ინტელექტის პროცედურების დახმარებით, სტანდარტულ პროცედურებთან შედარებით, მონაწილეებმა ბრონქული ხის უფრო მეტი ნაწილი დაათვალიერეს, DC (საშუალო სხვაობა, +6.0 სეგმენტი, $p<0.001$), უფრო სტრუქტურირებული თანმიმდევრობით; SP (+5.2 პროგრესირება, $p<0.001$), რომელიც ამას უფრო მეტ დროს უთმობდა; PT (+72 წმ, $p<0.001$), თუმცა, უფრო მაღალი ეფექტურობით; MIT (-10.3 წმ, $p<0.001$).

ჯგუფებს შორის სტანდარტული პროცედურების შედარებისას, F1-სტანდარტული-მეორე ჯგუფმა მეტი

ცხრილი 1. ხელოვნური ინტელექტის (AI) პროცედურები (F1-AI-First და F2-AI-Second) სტანდარტულ პროცედურებთან შედარებით (F1-სტანდარტული-მეორე და F2-სტანდარტული-პირველი)

ხელოვნური ინტელექტის პროცედურები სტანდარტულ პროცედურებთან შედარებით	ხელოვნური ინტელექტის პროცედურები	სტანდარტული პროცედურები	საშუალო სხვაობა	p-მნიშვნელობა
სულ DC, სეგმენტები	16.2±3.4	10.2±4.8	6.0	<0.001
სულ SP, პროგრესიები	9.4±5.0	4.2±3.7	5.2	<0.001
სულ PT, წამები	346±174	273±128	72	<0.001
სულ MIT, წამები	23±14.8	33±23.3	-10	<0.001
დამწყები DC, სეგმენტები	16.2±3.4	8.0±3.7	8.2	0.012
დამწყები SP, პროგრესიები	8.4±4.0	1.8±1.7	6.6	<0.001
დამწყები PT, წამები	467±200	351±169	116	<0.001
დამწყები MIT, წამები	30±12.6	52±32.3	-22	0.002
საშუალო გამოცდილების DC, სეგმენტები	16.4±3.0	10.7±4.7	5.7	0.006
საშუალო გამოცდილების SP, პროგრესიები	9.7±4.9	4.6±3.5	5.1	<0.001
საშუალო გამოცდილების PT, წამები	323±155	269±104	54	<0.001
საშუალო გამოცდილების MIT, წამები	21±14.4	31±17.5	-10	<0.001
გამოცდილი DC, სეგმენტები	15.8±4.4	11.4±5.3	4.3	0.006
გამოცდილი SP, პროგრესიები	9.7±6.0	5.8±4.4	3.8	0.016
გამოცდილი PT, წამები	278±131	205±90	73	<0.001
გამოცდილი MIT, წამები	21±16.4	19±8.6	2	0.53

ცხრილი 2. სტანდარტულ პროცედურებს შორის შესრულების სხვაობა (F1-სტანდარტული-მეორე და F2-სტანდარტული-პირველი)

სტანდარტული პროცედურები	F1-სტანდარტული-მეორე	F2-სტანდარტული-პირველი	საშუალო სხვაობა	p-მნიშვნელობა
სულ DC, სეგმენტები	12.2±4.1	8.4±4.7	3.7	<0.001
სულ SP, პროგრესიები	5.4±3.8	3.2±3.8	5.2	0.002
სულ PT, წამები	283±108	264±145	19	0.45
სულ MIT, წამები	28±17.2	39±27.0	-11	0.016
დამწყები DC, სეგმენტები	8.5±3.0	7.6±4.3	0.9	0.56
დამწყები SP, პროგრესიები	1.8 ±1.4	1.8±1.9	-0.1	0.94
დამწყები PT, წამები	318±152	376±183	-57	0.42
დამწყები MIT, წამები	41±22.4	60±36.9	-19	0.16
საშუალო გამოცდილების DC, სეგმენტები	12.6±3.6	8.7±4.9	3.94	0.001
საშუალო გამოცდილების SP, პროგრესიები	5.5±3.2	3.6±3.5	1.9	0.037
საშუალო გამოცდილების PT, წამები	293±93	243±110	50	0.07
საშუალო გამოცდილების MIT, წამები	27±14.5	36±19.4	-9	0.05
გამოცდილი DC, სეგმენტები	14.4±4.2	8.6±4.9	5.6	0.007
გამოცდილი SP, პროგრესიები	8.3±4.3	3.7±3.7	4.6	0.011
გამოცდილი PT, წამები	225±81	188±99	38	0.33
გამოცდილი MIT, წამები	18±11.0	20±5.6	-2	0.53

თითოეული ქვეჯგუფისთვის: დამწყები (0.84, $p<0.001$), შუალედური (0.73, $p<0.001$) და გამოცდილი (0.77, $p<0.001$).

სეგმენტი ვიზუალიზება მოახერხა, F2-სტანდარტული-პირველი ჯგუფთან შედარებით. DC (საშუალო სხვაობა +3.7 სეგმენტი, $p<0.001$) უფრო სტრუქტურირებული თანმიმდევრობით; SP (+2.2 პროგრესია, $p=0.002$), თუმცა PT-ის მნიშვნელოვნად გაზრდის გარეშე (+20

წმ, $p=0.45$), მაგრამ MIT-ის შემცირების გარეშე (-11 წმ, $p=0.016$). ეს იგივე სურათი იყო როგორც გამოცდილი, ასევე საშუალო დონის მონაწილეებისთვის, მაგრამ არა დამწყებთათვის (ცხრილი 1).

4. განხილვა

ეს არის პირველი ბრონქოსკოპიული კვლევა, რომელიც განხორციელდა ხელოვნური ინტელექტის (AI) მართვის სისტემით. AI-ით მართულ და სტანდარტულ პროცედურებს შორის შედარებამ აჩვენა, რომ AI მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს შედეგებს: DC-ის საშუალო სხვაობა იყო +6.0 სეგმენტი ($p < 0.001$), SP-ის კი +5.2 ($p < 0.001$), რაც მიუთითებს უფრო სრულ და სტრუქტურირებულ ინსპექციაზე. ყველაზე დიდი სარგებელი მიიღეს დამწყებმა (DC +8.2; SP +6.6), თუმცა საშუალოდ გამოცდილმა (DC +5.7; SP +5.1) და გამოცდილმა ოპერატორებმაც (DC +4.3; SP +3.8) მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება აჩვენეს.

ბრონქოსკოპიის პროცესში ერთ-ერთი მთავარი მიზანია ბრონქული ხის სრული დათვალიერება, რის საფუძველზეც DC გამოიყენება შესრულების ხარისხის ძირითად ინდიკატორად. მიუხედავად გამოცდილებისა, ოპერატორების ნაწილმა ვერ დაათვალიერა ყველა სეგმენტი, რაც ემთხვევა სხვა სიმულაციურ კვლევების შედეგებს. ცნობილია, რომ სწავლის მრუდი ინდივიდუალურია და ზოგ დასჭირდება 250-მდე პროცედურა მაღალი კომპეტენციისთვის, ამიტომ DC-ის გაუმჯობესება მნიშვნელოვნად რჩება გამოცდილ სპეციალისტებშიც. ამდენად, საჭიროა AI-ის შეფასება კლინიკურ გარემოში მისი ეფექტურობის დასადგენად.

კვლევაში დაფიქსირდა, რომ მხოლოდ ერთი AI პროცედურის შემდეგ F1-Standard-Second ჯგუფმა უკეთ შეასრულა პროცედურა, ვიდრე F2-Standard-First ჯგუფმა. სავარაუდოდ, ეს დაკავშირებულია „learning-by-testing“ ეფექტთან, თუმცა AI-ით შესრულებული პროცედურების პირდაპირ შედარებისას განსხვავება არსებითად არ გამოვლენილა. ეს შეიძლება აიხსნას დამწყებთა შეზღუდული ანატომიური ცოდნით. მიუხედავად ამისა, AI-მ გააუმჯობესა შედეგები ყველა გამოცდილების ჯგუფში, განსაკუთრებით საშუალოდ გამოცდილებისა და გამოცდილ ბრონქოსკოპისტებში, რაც მიუთითებს მის პოტენციალზე ტრენინგსა და პრაქტიკაში. მომავალში რეკომენდებულია ფოკუსირება საშუალო/გამოცდილ ოპერატორთა ტრენინგზე და კლინიკურ დანერგვაზე.

ყველა მონაწილე პროგრესირებდა SP ქულის შესაბამისად. უახლესი სისტემური მიმოხილვა SP-ს მაღალი ვალიდობის მქონე ინსტრუმენტად აფასებს და მის გამოყენებას მომავალი კვლევებისთვის ამართლებს. SP მნიშვნელოვნად კორელირებდა DC-სთან (საერთო $r = 0.76$; $p < 0.001$; დამწყებები 0.84; შუალედური 0.73; გამოცდილები 0.77), რაც ადასტურებს, რომ SP-ის მიხედვით პროგრესირებისას ვიზუალიზირდება მეტი სეგმენტი. თუმცა ინტერპრეტაცია სიფრთხილეს მოითხოვს, რადგან გამოცდილ ოპერატორებს შესაძლოა ჰქონდეთ განსხვავებული, მაგრამ ეფექტური ნავიგაციის სტრატეგია, რომელიც SP-ს არ მიჰყვება ზუსტად. კვლევაში გამოყენებულიყო რიცხვითი

ნომენკლატურა, თუმცა მონაწილეთა ყოველდღიური პრაქტიკის ტერმინოლოგია უცნობია, რაც შედეგზე ზეგავლენის პოტენციურ წყაროს ტოვებს.

AI-მ DC და SP მნიშვნელოვნად გააუმჯობესა, თუმცა გაზარდა პროცედურის დრო (PT). მიუხედავად იმისა, რომ PT მარტივი და ფართოდ გამოყენებადი მაჩვენებელია, ის ნაკლებად ასახავს ეფექტურობას. MIT (PT/DC) უფრო ზუსტია, რადგან აფასებს ნავიგაციის სისწრაფეს. AI ჯგუფში MIT მნიშვნელოვნად შემცირდა (± 10.3 წმ, $p < 0.001$), რაც მიუთითებს უფრო ოპტიმიზებულ მოძრაობაზე სეგმენტებს შორის. PT-ის ზრდა სავარაუდოდ გამოწვეულია ახალი სისტემისადმი ადაპტაციით. წინა კვლევამ აჩვენა, რომ AI-ტრენინგი ამცირებს PT-ს დამწყებებში, ამიტომ მოსალოდნელია ეფექტურობის გაუმჯობესება განმეორებითი პროცედურებისას. ამის დასადასტურებლად საჭიროა დამატებითი კვლევა.

კვლევის ძლიერი მხარეებია: მონაწილეთა ყველაზე დიდი რაოდენობა ($n = 101$), გამოცდილების ფართო დონე, ექვსი კონტინენტის წარმომადგენლობა და მაღალი გარე ვალიდურობა. გამოყენებულ იქნა რანდომიზებული კროსოვერ დიზაინი, შეფასება კი განხორციელდა ავტომატური, მიუკერძოებელი AI სისტემით. მონაწილეობის მაჩვენებელი მაღალი იყო და კვლევა ამ მიმართულებით ყველაზე მასშტაბურია.

შეზღუდვები მოიცავს: კომერციული AI მოდელის განვითარების დეტალების მიუწვდომლობას, ფანტომზე ჩატარებას და კლინიკური მონაცემების არქონას. უცნობია სისტემის ეფექტურობა სხვა ფანტომებსა და ანატომიურ ვარიაციებზე. თითოეულ მონაწილეს ჩაუტარდა მხოლოდ ორი პროცედურა, რის გამოც ვერ შეფასდა განმეორებითი პრაქტიკის გავლენა. მომავალი კვლევები საჭიროებს კლინიკურ ტესტირებას, მრავალჯერადი გამოყენებით და სწავლის მრუდის გრძელვადიანი დაკვირვებით.

5. დასკვნა

ყველა დონის გამოცდილების მქონე ბრონქოსკოპისტები უკეთესად ასრულებენ AI-ით, ვიდრე მის გარეშე, უფრო მეტი სეგმენტის დათვალიერებით უფრო სტრუქტურირებული თანმიმდევრობით და უფრო ეფექტურად.

ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში

ERJ Open Res 2025; 11: 00395-2024 [DOI: 10.1183/23120541.00395-2024].

ბიორეგულაციური პრეპარატი Traumeel S-ის ეფექტურობის კლინიკურ-პათოგენეტიკური დასაბუთება მწვავე რესპირატორული ინფექციების გართულებების მკურნალობასა და პროფილაქტიკაში

ლ.ს ბაბინეცი, მ.ა გული, ნ.პ ლერმან

უკრაინის ჯანდაცვის სამინისტრო, ი. ია. ჰორბანეცკის სახელობის ტერნოპოლის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, არაკომერციული ორგანიზაცია „უკრაინის ბიორეგულაციური მედიცინის აკადემია“

აბსტრაქტი

რეზიუმე: უკრაინაში ყოველწლიურად რეგისტრირდება 4.0–4.8 მილიონი მწვავე რესპირატორული ინფექციებით (მრი) და გრიპით ავადმყოფობის შემთხვევები, რაც კვლევის თემას აქტუალურს ხდის. ყველაზე რაციონალური მიდგომა მრი-ის მქონე პაციენტების მართვაში არის პროფილაქტიკა. ამიტომაც, ბოლო წლებში მეცნიერები და პრაქტიკოსები სულ უფრო ხშირად უწევენ რეკომენდაციას მსოფლიოში აღიარებულ სტრატეგიას - „დაელოდე და დააკვირდი“ - ანუ ადიუვანტურ საშუალებებს მრი-ით დაავადებულ პაციენტთა მართვაში, რომლებიც მრდთან ორგანიზმის რეზისტენტობას ინფექციების მიმართ და აღადგენენ დაავადებული ადამიანის ორგანიზმისა და ორტანოთა სისტემების დარღვეულ ფუნქციებს.

მიზანი: პრეპარატ Traumeel S-ის ეფექტურობის შესწავლა არაგართულებული მწვავე რესპირატორული ინფექციის დროს მოზრდილებსა და ბავშვებში ზედა და ქვედა სასუნთქი გზების ანთებითი გენეზის გართულებების პროფილაქტიკისთვის.

მასალა და მეთოდები: დასახული მიზნის მისაღწევად ჩატარდა მრავალცენტრული, ღია, პროსპექტიული, შედარებითი კლინიკური კვლევა 300 პაციენტზე (200 მოზრდილი და 100 ბავშვი) დადასტურებული მრი-ის დიაგნოზით. კვლევის ხანგრძლივობა შეადგენდა 21 დღეს: მკურნალობის კურსი - 14 დღე, დაკვირვების პერიოდი - 7 დღე. გამოკვლევაში მონაწილეობდნენ მოზრდილები (კაცები და ქალები 18–65 წლის ასაკში) და ორივე სქესის ბავშვები (1–18 წლის ასაკში).

შედეგები: დადგინდა, რომ მრი-ის კლინიკური სიმპტომების შემცირების მხრივ ტაბლეტირებული Traumeel S-ის კურსის დამატებით კომპლექსური მკურნალობა სტატისტიკურად სარწმუნოდ უფრო ეფექტური იყო როგორც მოზრდილებში, ისე ბავშვებში ($p \leq 0,05$), ასევე ანთებითი ხასიათის გართულებების პრევენციის თვალსაზრისით (გართულებები იყო მხოლოდ 10,0 % პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ Traumeel S-ს, და 47,0 % - სტანდარტული მკურნალობის ჯგუფში). ამას თან ახლდა არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებებისა და ანტიბიოტიკების გამოყენებაში სარწმუნოდ უფრო დაბალი საჭიროება (Traumeel S ჯგუფის პაციენტების მხოლოდ 15.0%-ს და ანტიბიოტიკების 2.0%-ს, სტანდარტული თერაპიის ჯგუფის პაციენტების 64.0%-თან და 33.0%-თან შედარებით, შესაბამისად).

დასკვნა: Traumeel S-ს ჩართვით, მკურნალობის ეფექტურობა უფრო მაღალი იყო სტანდარტულ მკურნალობასთან შედარებით: ლეიკოციტების 12.5%-ით, ჩიბირითიანი ლეიკოციტებში 11.8%-ით, სეგმენტებში 11.4%-ით, ედს-ში 6.6%-ით, C-რეაქტიული ცილაში 81.5%-ით, ლიმფოციტებში 9.6%-ით ($p \leq 0,05$).

დამტკიცებულია, რომ Traumeel S-ის კურსით გამდიდრებული თერაპიული კომპლექსი უფრო ეფექტურად მოქმედებს ბავშვების სისხლის საერთო ანალიზის ყველა პათოლოგიურად შეცვლილ პარამეტრზე: ლეიკოციტების შემცირება 9,5 %-ით, ჩიბირითიანი ლეიკოციტების - 11,8 %-ით, სეგმენტების - 6,7 %-ით, ეოზინოფილების - 8,8 %-ით, შრდს-ის - 23,9 %-ით, ხოლო C-რეაქტიული პროტეინის - 67,7 %-ით ($p \leq 0,05$).

საკვანძო სიტყვები: მწვავე რესპირატორული ინფექცია; გრიპი; ბიორეგულაციური პრეპარატი; ანთების რემოლუცია; გართულებების მკურნალობა და პროფილაქტიკა; Traumeel S.

1. შესავალი

მწვავე რესპირატორული ინფექციები (მრი) როგორც წესი სასუნთქი გზების ლორწოვანი გარსების მსუბუქი ინფექციაა, რომლებიც უმეტეს შემთხვევაში ვირუსებით არის გამოწვეული ^[1]. ის ოჯახის ექიმთან მიმართვის ყველაზე ხშირი მიზეზია, პოსპიტალიზაციის სამ ყველაზე ხშირ მიზეზს შორის

კი ერთ-ერთია, ასევე სამუშაოს გამოტოვების მესამე ყველაზე გავრცელებული მიზეზია, რაც წარმოადგენს მრი-ს როგორც ჯანდაცვის მნიშვნელოვან პრობლემას ^[2]. ვირუსების გარდა, მრი-ს მიზეზი შეიძლება იყოს ბაქტერიები და იშვიათად - სოკოები და სხვა პირობით-პათოგენური ინფექციები. მრი-ის დროს ბაქტერიული

სუპერინფექცია შედარებით ხშირ გართულებას წარმოადგენს, რომელიც ახანგრძლივებს და ართულებს დაავადების მიმდინარეობას^[1]. მრი-ის და მათი გართულებების პროფილაქტიკა საოჯახო მედიცინის მეტად აქტუალურ პრობლემად რჩება, რადგან მრი გულისხმობს ნოზოლოგიებს, რომლებიც მაღალი სიხშირით გვხვდება ნებისმიერი ასაკის ადამიანებში. თუმცა, მრი-ის სიხშირე ასაკთან ერთად მცირდება: ბავშვები მრი-ით წელიწადში 5-7-ჯერ ავადდებიან, მოზრდილები - საშუალოდ ორჯერ, მაშინ როდესაც მცირე ასაკის ბავშვების მშობლები, სხვა მოზრდილებთან შედარებით, შედარებით გაზრდილი საფრთხის ქვეშ არიან^[3].

ყოველწლიურად უკრაინაში რეგისტრირდება მრი-ისა და გრიპის 4,0-4,8 მილიონი შემთხვევა. უკრაინის ჯანდაცვის სამინისტროს მონაცემებით, 2019 წელს გრიპითა და მრი-ით დაავადდა 5,4 მილიონი ადამიანი, რომელთა 65,3 % შეადგენდა 17 წლამდე ბავშვები^[4]. მრი-ს ავადობის დონე აღემატება ყველა სხვა ინფექციის დონეს: ბავშვებში - 7,0-7,7-ჯერ, მოზრდილებში - 1,5-3-ჯერ^[5, 6]. მსოფლიოს ჯანდაცვის ორგანიზაციის (WHO) მონაცემებით, ამ დაავადების გავრცელება ბოლო წლებში მუდმივად იზრდება^[7, 8]. განსაკუთრებით მძიმეა მრი-ს მიმდინარეობა პატარა ბავშვებში და ხანდაზმულ ადამიანებში - ე.წ. „რისკის ჯგუფის“ პაციენტებში^[6]. უკრაინელი ბავშვებისა და მოზარდების იმუნური სისტემა ფორმირდება დღეს არასასურველი ინფექციური გარემოს პირობებში, რაც განპირობებულია ანტი- და ნეონატალური ინფიციების უკიდურესად მაღალი რისკით. ძლიერმა ინტოქსიკაციამ შეიძლება გამოიწვიოს არასასურველი შედეგები, განსაკუთრებით ხანდაზმულ ადამიანებში, ქრონიკული დაავადებებით^[9, 10]. სიკვდილიანობის დონე, მაგალითად, გრიპის გართულებების შემდეგ, შეადგენს 0,3 % მთელს მსოფლიოში^[11]. ინფექციის აგენტი გადაეცემა ჰაერ-წვეთოვანი გზით - ოთხი ცნობილი გადაცემის მექანიზმიდან ყველაზე მარტივი, რაც საშუალებას აძლევს გრიპის აგენტს იმუნიტეტის არასრულფასოვნების შემთხვევაში სწრაფად გავრცელდეს კონტინენტურ და გლობალურ მასშტაბებში^[5, 12]. თუმცა ამჟამად არ არსებობს მრი-ის სპეციფიკური, მტკიცებულებებზე დაფუძნებული მკურნალობა^[13], და ჯანდაცვის სამინისტრო გვთავაზობს მედიკამენტების მხოლოდ შემზღუდველ სიას. ანტივირუსული და სიმპტომური თერაპიის საშუალებები, მათ შორის არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატები, უამრავი უკუჩვენებით არიან ცნობილი^[4]. ეს ზრდის გვერდითი მოვლენებისა და მრი-ის გართულებების, სხვა ორგანოებისა და სისტემების მხრივ, განვითარების ალბათობას^[14-16].

დამტკიცებულია, რომ მრი ამცირებს იმუნური სისტემის რეგისტრატობას და ხელს უწყობს ქრონიკული დაავადებების „გაღვიძებას“, განსაკუთრებით რისკის ჯგუფებში, ბავშვებში, ორსულებში და ხანდაზმულ პირებში. მრი უკიდურესად საშიშია სწორედ მისი გართულებებით (ფილტვების - პნევმონია, ბრონქიტი; ზედა სასუნთქი გზებისა და ორგანოების - ოტიტი, სინუსიტი; გულ-სისხლძარღვთა სისტემის - მიოკარდიტი და სხვ.), რაც ანტიბიოტიკების

დანიშნის აუცილებლობას ქმნის. ანტიბაქტერიული თერაპია ეფექტურია, თუმცა მას თან ახლავს სხვა სამედიცინო-სოციალური პრობლემები - პაციენტებში დისბიოზების განვითარება, ორგანოებისა და სისტემების ფუნქციური დარღვევების წარმოქმნა, ასევე ანტიბიოტიკორეზისტენტობის ზრდა^[17, 18].

გემოალინშულიდან გამომდინარე, შეიძლება ითქვას, რომ მრის მქონე პაციენტთა მართვის ყველაზე რაციონალური მიდგომა არის პროფილაქტიკური თერაპია. ეს ამცირებს შესაძლო გართულებების განვითარების რისკს იმუნური სისტემის ოპტიმიზაციისა და ანთებითი პროცესის პარამონიული დასრულების. ამიტომ, ბოლო წლებში, მწვავე რესპირატორული ინფექციების მქონე პაციენტების მართვის ზოგადად მიღებული „დაელოდე და დააკვირდი“ მიდგომის გარდა, მეცნიერები და პრაქტიკოსები სულ უფრო ხშირად ურჩევენ დამხმარე საშუალებებს, რომლებიც აძლიერებენ ორგანიზმის რეგისტრატობას ვირუსული და სხვა ინფექციების მიმართ და აღადგენენ პაციენტის ორგანოებისა და სისტემების დარღვევულ ფუნქციას.

ოპტიმიზაციისა და ანთებითი პროცესის პარამონიული დასრულების გზით, რაც გამოწვეულია ვირუსული და სხვა პათოგენური აგრესიის შედეგად. ამიტომ, ბოლო წლებში, მწვავე რესპირატორული ინფექციების მქონე პაციენტების მართვის ზოგადად მიღებული „დაელოდე და დააკვირდი“ მიდგომის გარდა, მეცნიერები და პრაქტიკოსები სულ უფრო ხშირად ურჩევენ პაციენტებს დამხმარე საშუალებებს, რომლებიც აძლიერებენ ორგანიზმის წინააღმდეგობას ვირუსული და სხვა ინფექციების მიმართ და აღადგენენ პაციენტის ორგანოებისა და ორგანოთა სისტემების დარღვევულ ფუნქციას.

პრეპარატების ჩამონათვალი, რომლებიც შეიძლება უსაფრთხოდ გამოვიყენოთ მრი-ის მქონე პაციენტებში, განსაკუთრებით მცირე ასაკის ბავშვებსა და ხანდაზმულებში, შეზღუდულია მათი ტოქსიკურობის, გვერდითი მოვლენებისა და დაბალი ეფექტურობის გამო. ამ ნაკლოვანებებისგან თავისუფლები არიან ბიორეგულაციური პრეპარატები (ბრპ), ან კომპლექსური ჰომეოპათიური საშუალებები. ბრპ-ები, მაღალი ეფექტურობის პარალელურად, არ ავლენენ ტოქსიკურ და ალერგიულ მოქმედებას, ასევე არ იწვევენ გართულებებს, რის გამოც მათი გამოყენება შეიძლება ხანგრძლივად და ნებისმიერი სხვა თერაპიულ მეთოდთან კომბინაციამ.

ასეთ ბრპ-ებს მიეკუთვნება პრეპარატი Traumeel S („Biologische Heilmittel Heel GmbH“, ბადენ-ბადენი, გერმანია; რეგ. მოწმობა №AU5934/03/01), შექმნილი გამოჩენილი გერმანელი მეცნიერი ჰანს-ჰაინრიხ რეკვეგის მეცნიერული მემკვიდრეობის საფუძველზე. დღეს უკვე არსებობს ამ პრეპარატის წარმატებული პრაქტიკული გამოყენების 84-წელზე მეტი გამოცდილება 50-ზე მეტ ქვეყანაში. Traumeel S და სხვა ბრპ ოფიციალური სტატუსით შეტანილია ევროპულ და რიგ ეროვნულ ფარმაცოპეებში, მათ შორის გერმანიის ჰომეოპათიურ ფარმაცოპეაში

(GHP), საფრანგეთის ჰომეოპათიურ ფარმაცოპეაში (PFX), აშშ-ის ჰომეოპათიურ ფარმაცოპეაში (HPUS), ბრიტანულ ჰომეოპათიურ ფარმაცოპეაში (BHP), ასევე უკრაინის სახელმწიფო ფარმაცოპეაში.

ბოლო წლების სამეცნიერო კვლევები იძლევა შესაძლებლობას Traumeel S დავახასიათოთ როგორც უნივერსალური პრეპარატი ანთების ეფექტური მკურნალობისთვის სხვადასხვა პათოლოგიური მდგომარეობებისას [19, 20], მათ შორის მრი-ის წინააღმდეგ [21-24]. პრეპარატი არა მხოლოდ ბლოკავს ანთებას, არამედ ხელს უწყობს მისი სრული დაცვითი რეაქციის რეალიზაციას, არ აძლევს დაავადებას ქრონიკულ ფაზაში გადასვლის საშუალებას, რაც ზუსტად ასახავს Traumeel S-ის პროგნოზირებად ეფექტს გართულებების წინააღმდეგ. გართულებების პრევენციის არსი მდგომარეობს ანთების პროცესის ოპტიმიზაციასა და კორექციაში - დამხმარე იმუნური პასუხის ჩართვით [25] და ლიპიდური მედიატორების აქტივაციით [19], რაც ბლოკავს ანთების ქრონიზაციას და აჩქარებს გამოჯანმრთელებას. გარდა ამისა, დადასტურებულია, რომ Traumeel S არ არღვევს ჰომეოსტაზს და რომ არ მოქმედებს უარყოფითად თირკმლისა და ღვიძლის ფუნქციაზე, რაც უზრუნველყოფს გვერდითი მოვლენების პრაქტიკულად სრულ არარსებობას [26, 27].

მწვავე რესპირატორული ინფექციებისა და გრიპის გართულებების პროფილაქტიკისთვის Traumeel S-ს ტაბლეტის ფორმით გამოყენების ეფექტურობის კლინიკური კვლევები ჯერ არ არსებობს, ამიტომ მიზანშეწონილად მივიჩნიეთ ასეთი სამეცნიერო და კლინიკური კვლევის ჩატარება.

მიზანი: შეფასდეს Traumeel S-ის გამოყენების ეფექტურობა არაგართულებული მწვავე რესპირატორული ინფექციის დროს როგორც მოზრდილებში, ისე ბავშვებში, ზედა და ქვედა სასუნთქი გზების ანთებითი წარმოშობის გართულებების პროფილაქტიკის მიზნით.

მასალა და მეთოდები

დასახული მიზნის მისაღწევად ჩატარდა მრავალცენტრული, ღია, პროსპექტული შედარებითი კლინიკური კვლევა 300 პაციენტზე (200 მოზრდილი და 100 ბავშვი), რომელთაც დადასტურებული ჰქონდათ მწვავე რესპირატორული ინფექციის დიაგნოზი, შესაბამისი 16.07.2014 წლის №499 ბრძანების („გრიპისა და მწვავე რესპირატორული ინფექციების დროს სამედიცინო დახმარების სტანდარტიზაციის სამედიცინო-ტექნოლოგიური დოკუმენტების დამტკიცებისა და დანერგვის შესახებ“) და 17.05.2019 წლის საქართველოს ჯანდაცვის სამინისტროს №1126 ბრძანების საფუძველზე („გრიპისა და მწვავე რესპირატორული ვირუსული ინფექციების ეპიდემიოლოგიური ზედამხედველობის ჩატარების წესის, ასევე ეპიდემიურ პერიოდში მზადყოფნის ღონისძიებების დამტკიცების შესახებ...“).

კვლევა ჩატარდა შემდეგ კლინიკურ ბაზებზე:

- ამბულატორია №1, პეჩერსკის რაიონის ПМCD ცენტრი, კიევის ქალაქი;
- დღის სტაციონარი ГКП „ტერნოპოლის საქალაქო კომუნალური საავადმყოფო №2“ და ПМCD ცენტრი, ტერნოპოლი – მოზრდილები;
- ФОП „ოჯახის ექიმის კაბინეტი სტეცუკ ლ. ს.“ ფასტოვში, კიევის ოლქი – ბავშვები.

კვლევა ჩატარდა რამდენიმე ეტაპად:

1. დადგინდა მწვავე რესპირატორული დაავადებების (მრი) შემდეგ ყველაზე გავრცელებული გართულებები და მათი სიხშირე მოზრდილებსა და ბავშვებში - სტატისტიკური კვლევის ჩატარებით ოჯახის ექიმებისა და უბნის პედიატრების პაციენტებში, უკრაინაში;
2. ჩატარდა შედარებითი ანალიზი გართულებების განვითარების სიხშირისა და ბუნების შესახებ მრი-პაციენტებში, საერთო მიღებული პროტოკოლური თერაპიის ფონზე და, ასევე, იმ პაციენტებში, რომლებიც დამატებით ტრაუმელ S-ის კურსს იღებდნენ;
3. შეფასდა მრი-ს მიმდინარეობის სიმძიმე იმ პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ მხოლოდ სტანდარტულ პროტოკოლურ თერაპიას და იმ პაციენტებში, რომლებსაც მკურნალობის სქემაში დამატებული იყო ტრაუმელ S.

კვლევის ხანგრძლივობა შეადგენდა 21 დღეს: მკურნალობის კურსი - 14 დღე, დაკვირვების პერიოდი - 7 დღე. კვლევაში მონაწილეობდნენ მოზრდილები (კაცები და ქალები 18-65 წლის ასაკში) და ორივე სქესის ბავშვები (1-18 წლის). ჩართვის კრიტერიუმები იყო: ზედა სასუნთქი გზების ინფექციის დადასტურებული დიაგნოზი მრი-ის სიმპტომების არსებობით არაუმეტეს 72 საათისა; სხეულის ტემპერატურა $\geq 37,1^{\circ}\text{C}$; ზოგადი სიმპტომების გამოხატულება ვერბალური-ანალოგური შკალით ≥ 2 ქულა; კვლევაში მონაწილეობისა და მონაცემთა შეგროვებაზე წერილობითი ინფორმირებული თანხმობა; გამორიცხვის კრიტერიუმების არარსებობა.

გამორიცხვის კრიტერიუმებად ითვლებოდა: დაავადების სიმძიმე, რომელიც მოითხოვდა სტაციონარულ მკურნალობას; ზედა სასუნთქი გზების ინფექციის მძიმე ან გართულებული მიმდინარეობა; ნებისმიერი ქრონიკული დაავადება (ENT ან სასუნთქი სისტემის დაავადება, რომელიც საჭიროებს სისტემურ ანტიბაქტერიულ თერაპიას; ობსტრუქციული ანატომიური ცვლილებები ნაზოფარინგსში; გულის, თირკმლის ან ღვიძლის თანდაყოლილი დეფექტები ბავშვებში; გულის დაავადებები (გულ-სისხლძარღვთა უკმარისობა III ან IV კლასი), HIV ინფექცია, არაკონტროლირებადი შაქრიანი დიაბეტი, ცელიაკია, იმუნოსუპრესიული მდგომარეობები ან ის პირობები, რომლებიც საჭიროებენ იმუნოსუპრესიულ თერაპიას; ბრონქული ასთმა; მუკოვოსციდოზი ბავშვებში; ფილტვისმიერი გული (III ან IV სტადია)); არითმიები; პირები, რომლებიც ვერ იღებენ პერორალურ პრეპარატებს; ფსიქიკური დარღვევების მქონე პაციენტები; ნებისმიერი სამედიცინო ან

სოციალური მდგომარეობა, რომელიც, ექიმის აზრით, აფერხებს პაციენტის კვლევაში უსაფრთხო მონაწილეობასა და მის დასრულებას; პაციენტები, რომლებიც, მკვლევარის შეფასებით, არ დაიცავდნენ პროტოკოლის მოთხოვნებს; კვლევაში მონაწილეობის უარყოფა ნებისმიერ ეტაპზე; გართულებების განვითარება, რომლებიც მოითხოვენ დამატებით მკურნალობას (ანტიბაქტერიული თერაპია, ჰორმონოთერაპია) ან ჰოსპიტალიზაციას.

კვლევის სქემა.

ვიზიტი 1 – პაციენტის ჩართვა კვლევაში: ინფორმირებულ თანხმობაზე ხელმოწერა, ანამნეზური მონაცემების შეგროვება და ობიექტური გამოკვლევა (დემოგრაფიული და ანთროპომეტრიული მონაცემები: ასაკი, სქესი, სიმაღლე, სხეულის მასა, სხეულის მასის ინდექსი; ფიზიკური გამოკვლევა და სიცოცხლისთვის მნიშვნელოვანი პარამეტრები: სხეულის ტემპერატურა, არტერიული წნევა, პულსი (გულის შეკუმშვის სიხშირე) და სუნთქვის სიხშირე), პაციენტის შეფასება ჩართვის/გამორიცხვის კრიტერიუმებთან შესაბამისობაზე, მდგომარეობის შეფასება ვერბალურ-ანალოგური შკალით (ცხრ. 1), ლაბორატორიული ანალიზების დანიშვნა და მკურნალობის დაწყება;

ვიზიტი 2 – 1 კვირის შემდეგ: საერთო მდგომარეობის შეფასება; თერაპიის ეფექტურობის განსაზღვრა (შეიძლება განხორციელდეს ტელეფონით);

ვიზიტი 3 – 2 კვირის შემდეგ: თერაპიის ეფექტურობის შეფასება – პაციენტის გამოკითხვა, ობიექტური გამოკვლევა, მდგომარეობის შეფასება ვერბალურ-ანალოგური შკალით, განმეორებითი ლაბორატორიული კვლევების დანიშვნა და მკურნალობის კორექცია;

ვიზიტი 4 (კვლევის დასრულება) – 3 კვირის შემდეგ: პაციენტის მდგომარეობის შეფასება ვერბალურ-ანალოგური შკალით, ვიზიტის დროს ან სატელეფონო საუბრის ფარგლებში.

მრი-ის მქონე პაციენტები სამკურნალო სქემების მიხედვით ორ ჯგუფად გაიყვნენ:

- 1. ძირითადი ჯგუფი:** იღებდა სტანდარტულ მკურნალობას, რომელიც მოიცავდა ამბულატორიულ რეჟიმს, პროტეინის შემცირებული შემცველობით კვებას, სითხის დამატებით მიღებას 1,5–2,0 ლ/დღე (ჩაი ლიმონით, ჟოლოსით, ლიმონით), ასკორბინის მჟავას 500 მგ ორჯერ დღეში, სიმპტომურ მკურნალობას საჭიროებისამებრ (პარაცეტამოლი, იბუპროფენი სხეულის ტემპერატურის 38,5°C-ზე ზემოთ; ვაზოკონსტრიქტორები ძლიერი რინიტის დროს არაუმეტეს 3 დღე; ადგილობრივი ანთისეპტიკები – ყელის ტკივილისას) ანტიბიოტის და ანტიბაქტერიული პრეპარატების გარეშე; დამატებით პაციენტები იღებდნენ ბიორეგულაციურ პრეპარატ ტრაუმელ S-ს შემდეგი სქემით: დაავადების 1-ლი დღე – 1 ტაბლეტი (სუბლინგვალურად) ყოველ 15 წუთში 2 საათის განმავლობაში, შემდგომ – 1 ტაბლეტი 3-ჯერ დღეში, საკვებამდე 15–20 წუთით ადრე

ან ჯამიდან 1 საათის შემდეგ, ორი კვირის განმავლობაში;

- 2. კონტროლის ჯგუფი** იღებდა მხოლოდ სტანდარტულ მკურნალობას.

კვლევის ეფექტურობის ძირითადი პარამეტრები იყო ზედა და ქვედა სასუნთქი გზების ანთებითი წარმოშობის დაავადებების არარსებობა, რომლებიც ითვლება მრი-ის გართულებებად. ეფექტურობის დამატებითი პარამეტრები იყო მრი-ის მიმდინარეობის სიმძიმე და მისი ხანგრძლივობა. უსაფრთხოების შეფასება ტარდებოდა პაციენტის სუბიექტურ და ობიექტურ კლინიკურ სიმპტომებზე დაყრდნობით. საერთო სისხლის ანალიზი და C-რეაქტიული პროტეინის განსაზღვრა ჩატარდა კლინიკურად მიღებული სტანდარტული მეთოდით.

სტატისტიკური ანალიზი ჩატარდა Microsoft Excel-ის კომპიუტერული პროგრამების პაკეტის გამოყენებით, ადაპტირებული სამედიცინო-ბიოლოგიური კვლევებისთვის, ვარიაციული სტატისტიკის, კორელაციური, დისპერსიული და დისკრეტულ-დინამიკური ანალიზის მეთოდების გამოყენებით. პარამეტრების სხვაობა მიიჩნეოდა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანად, როდესაც სტიუდენტის t-ტესტის მნიშვნელობა იღებდა მნიშვნელობას $\leq 0,05$.

შედეგები და განხილვა.

კვლევის პირველ ეტაპზე შეფასდა მრი-ის (მათ შორის გრიპის) კლინიკური ფორმებისა და გართულებების სპექტრის შესახებ პაციენტებში (ბავშვებში და მოზრდილებში) 162 ამბულატორიული ქსელის ექიმის გამოკითხვისა და სტატისტიკური ანგარიშგების მონაცემებით, უკრაინის სხვადასხვა ქალაქებიდან. მათ შორის იყვნენ: ოჯახის ექიმები – 37 %, თერაპევტები – 27 %, პედიატრები – 35 %, იმუნოლოგები – 1 %. ჯამში, 01.10.2018–31.03.2019 პერიოდში რეგისტრირებულია მრი-ის 109 786 შემთხვევა. გართულებული ფორმების რაოდენობა შეადგენდა 16 064 შემთხვევას (მონაცემთა საერთო რაოდენობის დაახლოებით 15 %).

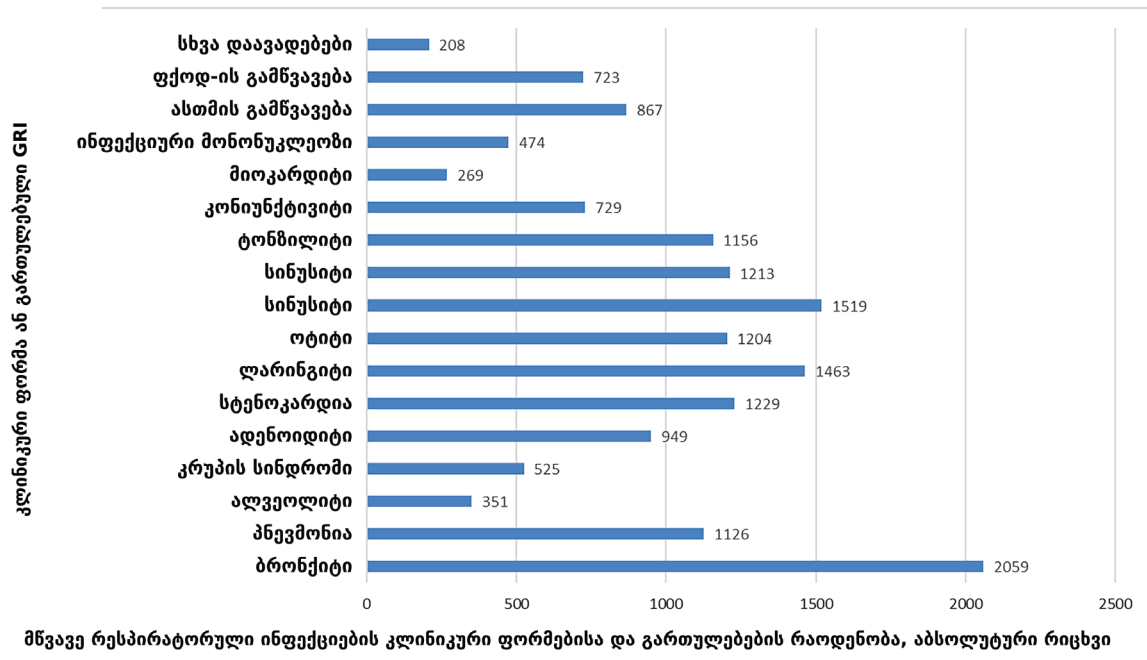
როგორც ჩატარებული ანალიზის შედეგები მიუთითებენ (გრაფიკი 1), მრი-ის შემთხვევაში, ინტოქსიკაციური და ასთენო-ვეგეტატიური სინდრომების გარდა, ყველაზე ხშირად აღინიშნებოდა ზედა და ქვედა სასუნთქი გზების დაზიანების სინდრომი – ბრონქიტი (2059 შემთხვევა), სინუსიტი (1519 შემთხვევა) პაიზორიტი (1213 შემთხვევა), ლარინგიტი (1463 შემთხვევა), ანგიზა (1229 შემთხვევა). მრი-ის ყველა დაზიანება და გართულება (ბრონქული ასთმის და ფქოდ-ის გამწვავება, მიოკარდიტი და სხვა) ანთებითი ხასიათისაა, რაც განაპირობებს აუცილებლობას გაძლიერებული თერაპიული ზემოქმედების მიმართ ანთებითი სინდრომის კონტროლისთვის, რათა თავიდან იქნას აცილებული მძიმე ფორმები და აღნიშნული კლინიკური ფორმების ქრონიზაცია.

აღსანიშნავია, რომ ჩატარებულ კვლევაში მრი-

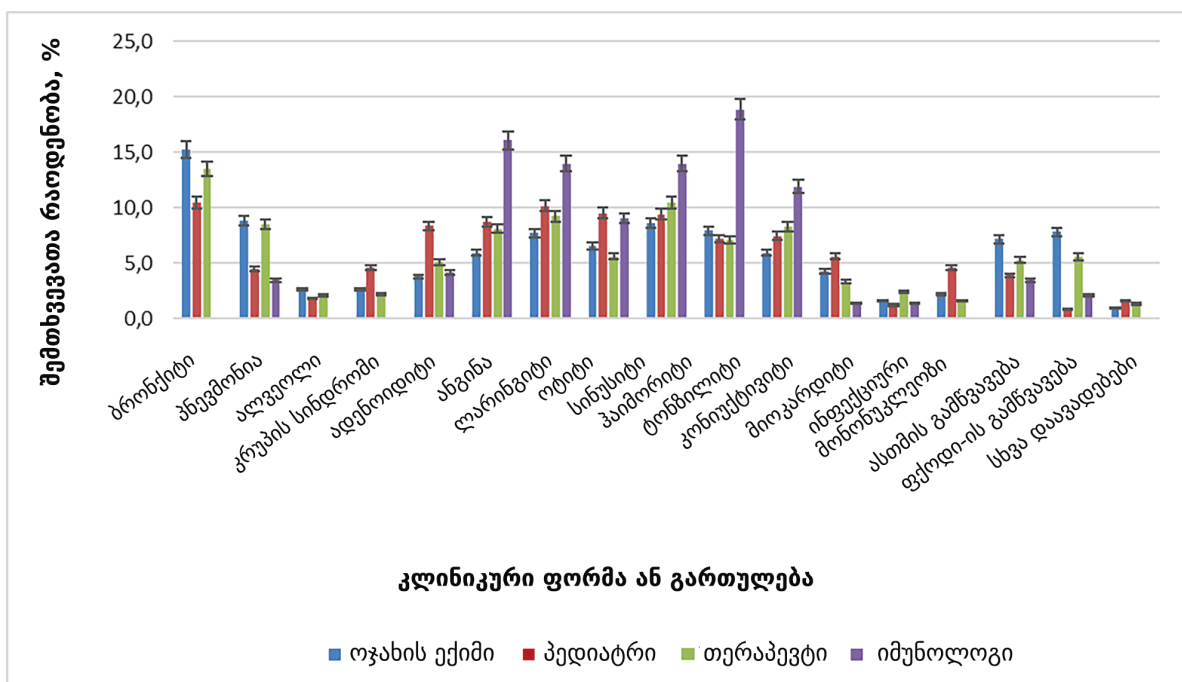
ის კლინიკური ფორმებისა და გართულებების განაწილება, რომლის დადგენა მოხერხდა სხვადასხვა სპეციალობის ექიმების მიერ (გრაფიკი 2), იყო შემდეგი: ბრონქიტი დიაგნოზს ყველაზე ხშირად სვამდნენ ოჯახის ექიმები, პედიატრები და თერაპევტები (მონაწილეთა განაწილებით 15,3 %, 10,4 % და 13,5 %), ჰაიმორიტს უმეტესად აკონტროლებდნენ იმუნოლოგები – 18,9 % შემთხვევებში. აღნიშნული მონაცემები სპეციფიკურია მხოლოდ ამ ნიმუშისთვის, რადგან კვლევაში არ

მონაწილეობდნენ ისეთი სპეციალისტები, როგორებიც არიან ყელ-ყურ-ცხვირის ექიმები, პულმონოლოგები, ინფექციონისტები, ნევროლოგები და სხვა. თუმცა ჩატარებული ანალიზი ხაზს უსვამს საწყისი რგოლის ექიმების დიდ როლს მრი-ის მქონე პაციენტების მართვაში. ეს განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია, რადგან პრევენციული ხასიათის მკურნალობა საწყის რგოლში ამცირებს დატვირთვას მეორადი რგოლის სპეციალისტებზე (მათ შორის იმუნოლოგებზე), უტოვებს მათ მხოლოდ რთულ შემთხვევებს. ამ ფონზე

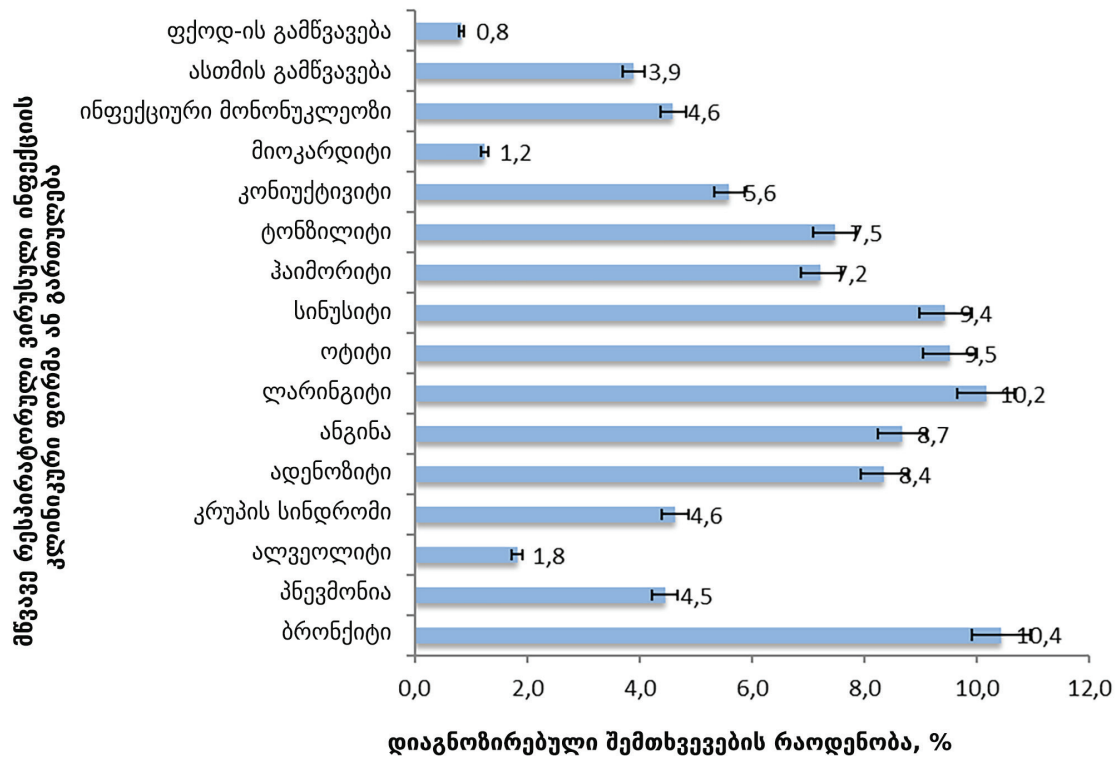
გრაფიკი 1. მწვავე რესპირატორული ინფექციების გაანალიზებული შემთხვევების კლინიკური ფორმებისა და გართულებების ანალიზი მოზრდილებსა და ბავშვებში 2018 წლის 1 ოქტომბრიდან 2019 წლის 31 მარტამდე პერიოდში.



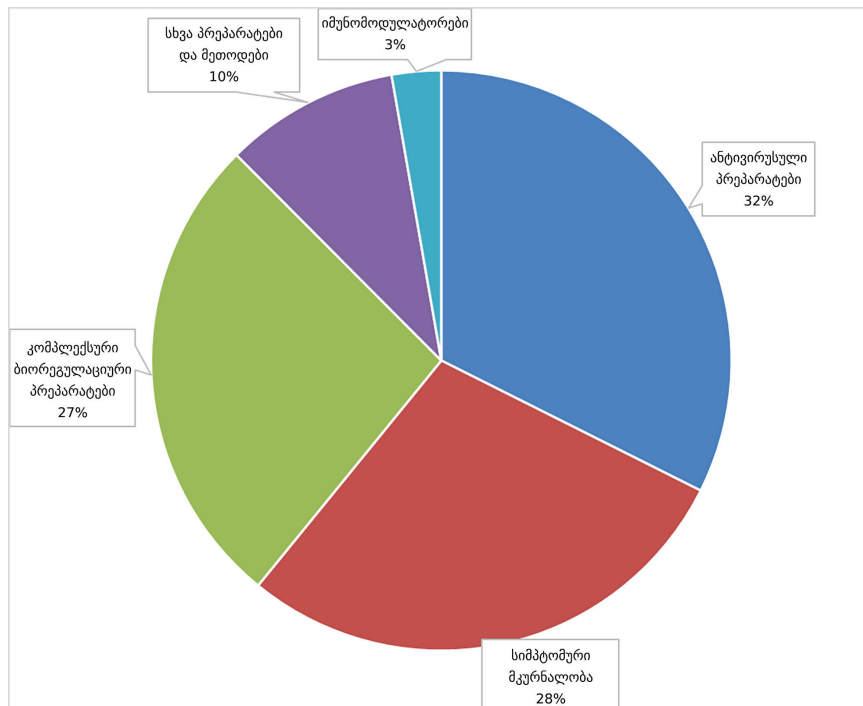
გრაფიკი 2. ამ კვლევის პაციენტთა კოჰორტაში სხვადასხვა სპეციალობის ექიმების მიერ GRI-ს კლინიკური ფორმების გამოვლენის სიხშირე და სირთულე ($p \leq 0.05$).



გრაფიკი 3. ჩვილებში მწვავე რესპირატორული ინფექციების დიაგნოზირებული კლინიკური ფორმებისა და გართულებების სიხშირე და ტიპები ($p \leq 0.05$).



გრაფიკი 4. კვლევაში მონაწილე ექიმების მიერ გამოყენებული მწვავე რესპირატორული ინფექციების მქონე პაციენტების - მოზრდილებისა და ბავშვების - მკურნალობის მეთოდების ანალიზი.

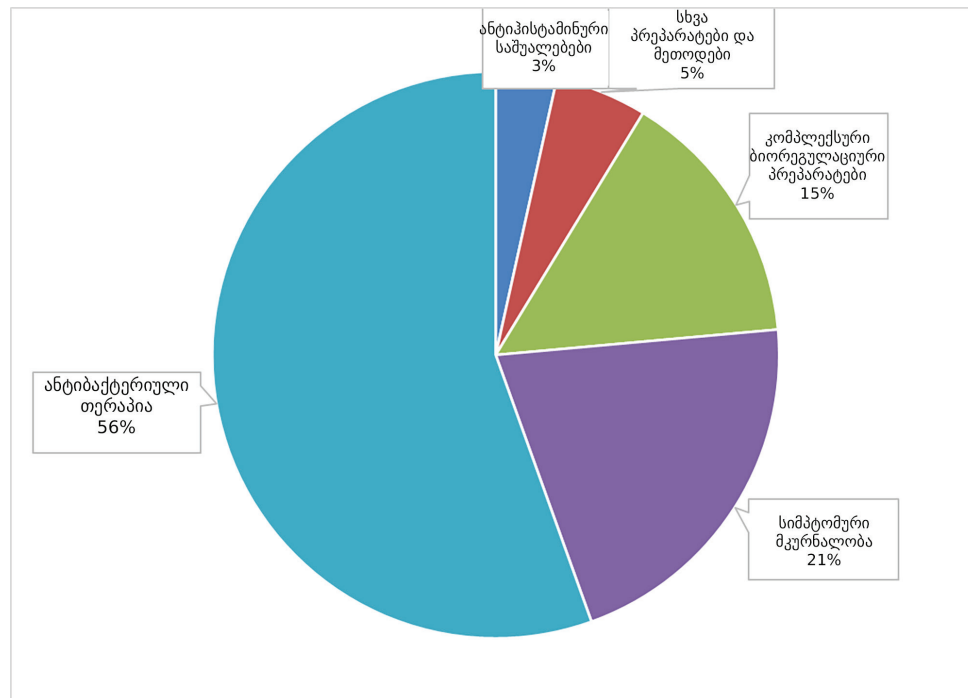


პროტოკოლური მკურნალობის იმუნოტროპული და ანთების ოპტიმიზაციის საშუალებებით ადიუვანტური გაძლიერება არის მიზანშეწონილი.

რაც შეეხება მრი-ის სხვადასხვა კლინიკური

ფორმებისა და გართულებების გამოვლენას ბავშვთა ასაკის პაციენტებში, რომლებიც ჩართული იყვნენ კვლევაში, ყველაზე ხშირად დიაგნოზდებოდა ბრონქიტი და ლარინგიტი - შესაბამისად 10,4 % და 10,2 %, ოდნავ უფრო იშვიათად - ოტიტი და

გრაფიკი 5. კვლევაში მონაწილე ექიმების მიერ პაციენტებში - მოზრდილებსა და ბავშვებში - მწვავე რესპირატორული ინფექციების გართულებების მკურნალობის მეთოდების ანალიზი.



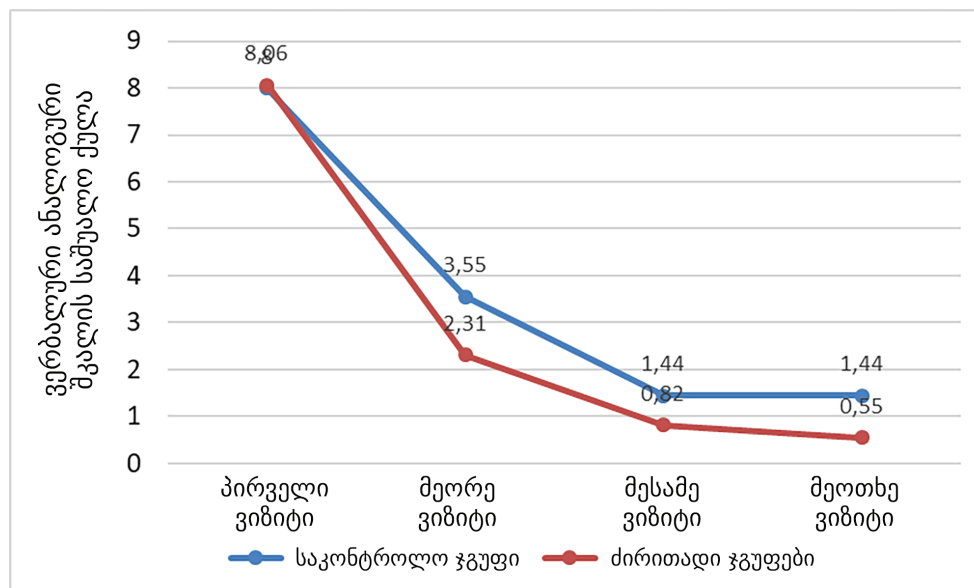
სინუსიტი – შესაბამისად 9,5 % და 9,4 % შემთხვევებში.

ჩატარებული კვლევის მონაცემებით, მრი-ის მქონე მოზრდილებისა და ბავშვების მკურნალობისთვის (გრაფიკი 4) 32 % შემთხვევებში გამოიყენებოდა ანტივირუსული საშუალებები, მიუხედავად იმისა, რომ მსოფლიო პროტოკოლების და უკრაინის ჯანდაცვის სამინისტროს რეკომენდაციებით ასეთ მკურნალობას არ აქვს საკმარის დამადასტურებელი საფუძველი [4, 7, 11, 17]. 28 % შემთხვევებში გამოიყენებოდა სიმპტომური მკურნალობა, კერძოდ – სიცხის დამწვევი საშუალებები,

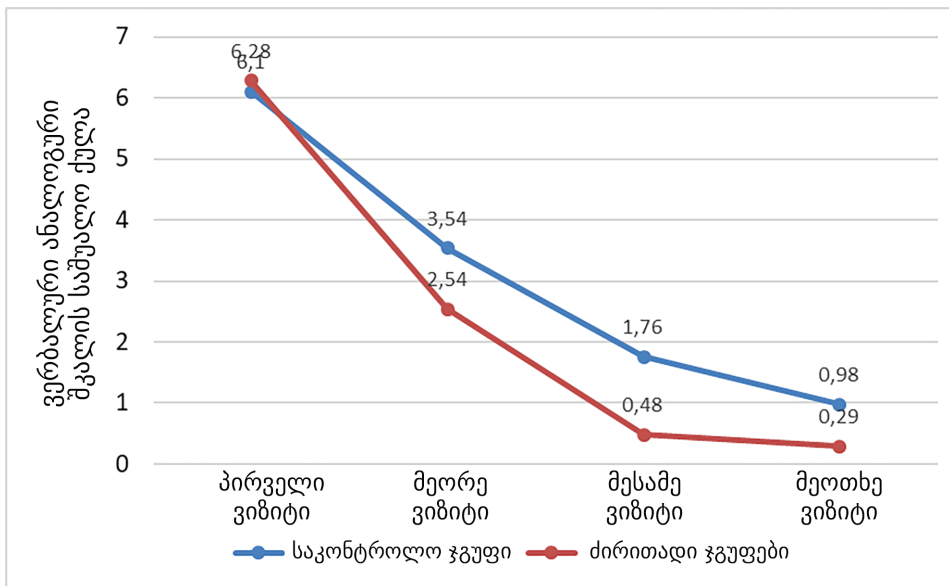
არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატები (აასს), ვაზოკონსტრიქტორული წვეთები. ამ საშუალებების ეფექტურობა საეჭვოა, ხოლო აასს-ებისა და ვაზოკონსტრიქტორული საშუალებების ხანგრძლივი გამოყენება განსაკუთრებით საშიშროა ბავშვებისთვის, მოხუცებისთვის და ქრონიკული დაავადებების მქონე პაციენტებისთვის [14, 15, 16].

მრი-ის გართულებების მკურნალობისთვის (გრაფიკი 5) მოზრდილთა და ბავშვთა 56 % პაციენტს

გრაფიკი 6. კლინიკური სიმპტომების დინამიკის შედარებითი ანალიზი კვლევის ჯგუფებში ($p \leq 0.05$) მწვავე ინფექციური დაავადებების მქონე ზრდასრული პაციენტების ვერბალური ანალოგური შკალის გამოყენებით ($n=200$).



გრაფიკი 7. კლინიკური სიმპტომების დინამიკის შედარებითი ანალიზი პედიატრიულ პაციენტებში მწვავე რესპირატორული ინფექციების გამოყენებით, კვლევის ჯგუფებში ($p \leq 0.05$).



ენიშნებოდათ ანტიბაქტერიული თერაპია, ხშირად ანტიბიოტიკების მიმართ მგრძნობელობაზე წინასწარი ტესტირების გარეშე. ანტიბაქტერიული თერაპია დანიშნული იყო ბავშვთა უმეტესად მშობლების მოთხოვნით, გართულებული მიმდინარეობის შიშით, მკურნალობის ამ ტიპის მკაფიო ჩვენებების გარეშე. თუმცა, როგორც საერთაშორისო ჯანდაცვის ორგანიზაციის (WHO) და მეცნიერების მონაცემები მიუთითებენ, სწორედ გაუმართლებელი და კონტროლირებადი ანტიბაქტერიული საშუალებების გამოყენება იწვევს ანტიბიოტიკრეზისტენტობის, იმუნოდეფიციტების, დისბიოზებისა და სხვა პათოლოგიური მდგომარეობების მნიშვნელოვან რაოდენობას [14-16, 18, 28].

ზემოთ მოცემული ანამნეზური-სტატისტიკური კვლევის შედეგები, რომელიც ჩვენმა ჯგუფმა შეაგროვა, ასევე ლიტერატურული მიმოხილვის მონაცემები გახდა მრი-ის მქონე პაციენტების სტანდარტულ-პროტოკოლურ მკურნალობაში ბიორეგულაციური საშუალების ჩართვის მოტივაცია, ბიორეგულაციური საშუალებები მიზნად ისახავენ ანთებითი პროცესის ეფექტურ დასრულებას, იმუნოტროპულ და დეტოქსიკაციურ მოქმედებას, დაავადების ეფექტურად მკურნალობისა და გართულებების თავიდან ასაცილებლად.

კვლევის შედეგებმა (გრაფიკი 6, 7) აჩვენა სწრაფი დადებითი დინამიკა ვერბალურ ანალოგურ შკალაზე პაციენტთა ძირითად ჯგუფებში - მოზრდილებსა და ბავშვებში - რომლებიც დამატებით იღებდნენ BRP Traumeel S-ს. შემოთავაზებული სქემა ხელს უწყობდა მრი-ის სიმპტომების ელიმინაციის დინამიკის ზრდას: სიცხის კლება, საერთო მდგომარეობის გაუმჯობესებას უკვე მეორე ვიზიტზე, მრი-ის სიმპტომატიკის სრულ გაქრობას უმეტეს პაციენტებში მესამე კვირის მკურნალობის შემდეგ. მოზრდილთა კოპორტის მონაცემები, რომლებიც წარმოდგენილია

მე-6 გრაფიკზე, იყო სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ($p \leq 0.05$).

რაც შეეხება გართულებების გამოვლენას, საკონტროლო ჯგუფის 100 ზრდასრულ პაციენტს შორის სასუნთქი გზების ანთებითი გართულებები (სინუსიტი, ლარინგოტრაქეიტი, ბრონქიტი და ა.შ.) განუვითარდა 47 (47.0%) პაციენტს, მაშინ როდესაც 100 ზრდასრულ პაციენტს, რომლებსაც მწვავე რესპირატორული ინფექციები ჰქონდათ, ეს მაჩვენებელი მხოლოდ 10 (10.0%) იყო. მრი-ის კლინიკური მიმდინარეობა საკონტროლო ჯგუფში განაპირობებდა აასს-ის გამოყენების საჭიროებას 64 პაციენტში (64,0 %), ძირითადი ჯგუფის შემთხვევაში - მხოლოდ 15 პაციენტში (15,0 %). ანტიბიოტიკოთერაპია საკონტროლო ჯგუფში დანიშნული იყო 33 შემთხვევაში (33,0 %), ხოლო ძირითადი ჯგუფის შემთხვევაში - მხოლოდ 2 პაციენტში (2,0 %). საკონტროლო ჯგუფში ჰოსპიტალიზაციის საჭიროების მქონე არაჰოსპიტალური პნევმონია მხოლოდ ერთ შემთხვევაში დადასტურდა. ძირითად ჯგუფში პნევმონიის შემთხვევები არ დაფიქსირებულა.

მიღებული მონაცემები აჩვენებს კომბინირებული თერაპიის, მათ შორის Traumeel S ტაბლეტების კურსის, სტატისტიკურად მნიშვნელოვნ მაღალ ეფექტურობას, ზრდასრულ პაციენტებში მწვავე რესპირატორული ინფექციების კლინიკური სიმპტომების შემსუბუქებაში, ასევე ანთებითი გართულებების პრევენციაში, რაც ხელს უწყობდა არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებების და ანტიბიოტიკების მოხმარების მნიშვნელოვნად შემცირებას.

50 ბავშვის საკონტროლო ჯგუფში გართულებები აღინიშნა 38 შემთხვევაში (76,0 %), მაშინ როცა ძირითადი ჯგუფის პაციენტებში - მხოლოდ 4 შემთხვევაში (8,0 %), რაც აჩვენებს Traumeel S-ის პროფილაქტიკურ ეფექტს მწვავე რესპირატორული

ცხრილი 1. სისხლის საერთო ანალიზისა და C-რეაქტიული ცილის მაჩვენებლების დინამიკის შედარებითი ანალიზი სამკურნალო კომპლექსების გავლენის ქვეშ მყოფი ზრდასრული პაციენტების სასწავლო ჯგუფებში ARI-ით

ლაბორატორიული მაჩვენებელი	ჯანსაღი ჯგუფის მაჩვენებელი	საკონტროლო ჯგუფი n=100		მთავარი ჯგუფი n=100	
		მკურნალობამდე	მკურნალობის შემდეგ	მკურნალობამდე	მკურნალობის შემდეგ
ლეიკოციტები, $\times 10^9/\text{ლ}$	5,9±0,7	8,5±0,6	7,2±1,3*	8,6±0,7	6,3±0,4*#
ერიტროციტები, $\times 10^{12}/\text{ლ}$	4,2±0,5	5,9±0,9	4,7±0,8	5,2±0,6	4,7±0,4
პემოგლობინი, გ/ლ	135,0±1,5	131,5±9,4	131,4±21,1	132,3±8,5	132,3±9,5
თრომბოციტები, $\times 10^9/\text{ლ}$	259±26,4	305,4±26,4	301,8±20,3	294,5±28,1	294,1±18,0
ჩხირბირთვიანი ნეიტროფილები, %	2,8±0,8	6,8±1,8	3,4±1,3*	7,04±2,0	3,0±1,2*#
სეგმენტბირთვიანი ნეიტროფილები, %	52,3±4,0	67,1±5,0	56,5±3,1*	66,6±3,8	50,1±4,8*#
ლიმფოციტები, %	27,4±6,3	24,7±3,3	32,5±2,5*	24,8±2,5	29,4±1,8*
მონოციტები, %	3,8±0,3	4,4±2,1	4,1±1,6	4,1±2,1	4,2±1,9
ეოზინოფილები, %	2,9±0,5	2,4±0,3	2,2±0,2	2,2±0,3	2,0±0,07
ედს, მმ/სთ	8,1±1,3	17,9±3,7	9,95±3,3*	17,0±3,2	8,3±1,2*
C-რეაქტიული ცილა, მგ/ლ	2,5±0,3	7,2±0,9	4,2±1,1*	7,0±1,3	1,2±0,3*#

ცხრილი 2. სისხლის საერთო ანალიზისა და C-რეაქტიული ცილის მაჩვენებლების დინამიკის შედარებითი ანალიზი სამკურნალო კომპლექსების გავლენის ქვეშ მყოფი მწვავე რესპირატორული ინფექციების მქონე პედიატრიული პაციენტების კვლევის ჯგუფებში

ლაბორატორიული მაჩვენებელი	ჯანსაღი ჯგუფის მაჩვენებელი	საკონტროლო ჯგუფი n=50		მთავარი ჯგუფი n=50	
		მკურნალობამდე	მკურნალობის შემდეგ	მკურნალობამდე	მკურნალობის შემდეგ
ლეიკოციტები, $\times 10^9/\text{ლ}$	5,8±0,8	8,5±0,4	7,1±0,5*	9,4±0,7	6,5±0,5*#
ერიტროციტები, $\times 10^{12}/\text{ლ}$	4,6±0,7	5,0±0,9	4,5±0,6	5,0±0,6	4,9±0,4
პემოგლობინი, გ/ლ	135,0±1,3	131,4±7,4	131,5±19,1	133,3±8,5	133,3±9,1
თრომბოციტები, $\times 10^9/\text{ლ}$	261±24,9	263,4±26,4	274,8±21,3	281,5±22,1	285,1±17,0
ჩხირბირთვიანი ნეიტროფილები, %	2,8±0,8	6,8±1,8	3,4±1,3*	7,04±2,0	3,0±1,2*#
სეგმენტბირთვიანი ნეიტროფილები, %	42,3±4,0	47,1±4,0	42,5±2,1*	49,6±2,8	40,1±3,1*#
ლიმფოციტები, %	41,4±5,3	44,1±2,3	49,5±2,1*	41,8±1,5	50,4±1,8*
მონოციტები, %	4,7±0,3	7,4±2,1	8,1±1,6	7,1±2,1	7,2±1,9
ეოზინოფილები, %	2,9±0,5	4,9±0,3	3,2±0,2*	4,8±0,3	2,6±0,2*#
ედს, მმ/სთ	8,1±1,3	17,9±3,7	10,9±3,3*	17,0±3,2	8,3±1,2*
C-რეაქტიული ცილა, მგ/ლ	7,1±0,4	23,2±0,9	9,3±1,1*	23,0±0,3	3,1±0,5*#

ინფექციების გართულებების განვითარებაზე (გრაფიკი 7). საკონტროლო ჯგუფში ექიმებმა დანიშნეს აასს 41 შემთხვევაში (82,0 %), ხოლო ძირითადი ჯგუფში მხოლოდ 10 შემთხვევაში (20,0 %).

ანტიბიოტიკების დანიშვნა საკონტროლო ჯგუფში იყო აუცილებელი 32 შემთხვევაში (64,0 %), ძირითადი ჯგუფში კი – მხოლოდ ერთ შემთხვევაში (2,0 %). მნიშვნელოვანია, რომ ძირითადი ჯგუფის პაციენტებს უკვე მეორე ვიზიტზე აღენიშნათ მდგომარეობის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება, ხოლო საკონტროლო ჯგუფში ანტიბიოტიკოთერაპია დანიშნული იყო იმავე ვიზიტზე. ეს კიდევ ერთხელ ადასტურებს ტრაუმელ ს-ის დადებით სამკურნალო ეფექტს მრი-ის წინააღმდეგ.

სისხლის საერთო ანალიზისა და C-რეაქტიული ცილის ანალიზის შედეგები ასევე რეპრეზენტაბელურია. როგორც ცხრილი 1-დან ჩანს, მკურნალობის ფონზე გაუმჯობესდა თითქმის ყველა პარამეტრი, რომელიც პათოლოგიურად იყო შეცვლილი და მწვავე ინფექციური ანთებითი პროცესის

მანიშნებელი იყო მწვავე ინფექციური ანთებითი პროცესის მქონე ზრდასრულ პაციენტებში, კვლევის ჯგუფში ეს მონაცემები ნორმალიზირდა. კომპლექსური მკურნალობის ეფექტურობა, რომელშიც შედიოდა ტრაუმელ S, იყო სტატისტიკურად მნიშვნელოვნად ძლიერი სტანდარტულ მკურნალობასთან შედარებით: ლეიკოციტების შემცირება – 12,5 %, ჩხირბირთვიანი ლეიკოციტების შემცირება – 11,8 %, სეგმენტბირთვიანების შემცირება – 11,4 %, ერიტროციტების დალექვის სინქარის შემცირება – 9,6 %, C-რეაქტიული პროტეინის შემცირება – 81,5 % ($p \leq 0,05$).

ცხრილი 2-ის მონაცემების ანალიზმა საშუალება მოგვცა ბავშვებში დაგვესკვნა – კომპლექსური მკურნალობის, ტრაუმელ ს-ის კურსით გაძლიერებული, უფრო მაღალი ეფექტურობა ყველა პათოლოგიურად შეცვლილ პარამეტრზე: ლეიკოციტების შემცირება – 9,5 %, ჩხირბირთვიანი ლეიკოციტების შემცირება – 11,8 %, სეგმენტბირთვიანების შემცირება – 6,7 %, ეოზინოფილების შემცირება – 8,8 %, ედს-ის

შემცირება – 23,9 %, C-რეაქტიული ცილის შემცირება – 67,7 % ($p \leq 0,05$).

აღსანიშნავია, რომ პედიატრიულ პაციენტებში Traumeel S-ს ჩართვამ, ლიმფოციტების საბაზისო დონის მაღალი დონის მიუხედავად, ამ ინდიკატორის მნიშვნელოვანი ცვლილებები არ გამოიწვია. თუმცა, მან მნიშვნელოვნად შეამცირა ეოზინოფილების რაოდენობა, რომლებიც მკურნალობამდე ნორმულ მდგომარეობაში იყო. განსაკუთრებით საინტერესო იყო C-რეაქტიული ცილის შესწავლა ბავშვებში: ამ ანთებითი მარკერის მომატებული დონე ხშირად არ შეესაბამებოდა კლინიკური სიმპტომების სიმძიმეს. გარდა ამისა, ლაბორატორიულმა ტესტირებამ აჩვენა ამ ინდიკატორის მნიშვნელოვნად შემცირება მკურნალობის განმავლობაში, ბავშვების კვლევის ჯგუფში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით – 67.7%-ით ($p \leq 0.05$).

ამგვარად, პაციენტთა ჯგუფებში, როგორც მოზრდილებში, ასევე ბავშვებში, რომლებიც დამატებით იღებდნენ Traumeel S-ს რეკომენდაციების მიხედვით, დაფიქსირდა სწრაფი დადებითი დინამიკა სიმპტომების ინტენსივობის შემცირების მიმართულებით (პირველივე კვირიდანვე), არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატების და ანტიბიოტიკების საჭიროების შემცირების, ასევე გართულებების შემთხვევების მნიშვნელოვნად შემცირების თვალსაზრისით, რაც ადასტურებს Traumeel S-ის მწვავე რესპირატორული ინფექციების საწინააღმდეგო ეფექტურ პრევენციულ ეფექტს.

დასკვნა

1. დადგინდა კომპლექსური მკურნალობის სტატისტიკურად მნიშვნელოვნად მაღალი ეფექტურობა, რომელშიც შედიოდა ტრაუმელ S-ის ტაბლეტირებული კურსი, კლინიკური სიმპტომების შეჩერების თვალსაზრისით გრიპისა და მწვავე რესპირატორული ინფექციის მქონე მოზრდილებში და ბავშვებში ($p \leq 0,05$), ასევე ანთებითი გართულებების პრევენციის მხრივ (გართულებები დარეგისტრირდა მხოლოდ 10,0 %-ში ტრაუმელ ს ჯგუფის პაციენტების, ხოლო 47,0 %-ში სტანდარტული მკურნალობის ჯგუფის პაციენტებში), რაც მნიშვნელოვნად ამცირებდა არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატებისა და ანტიბიოტიკების საჭიროებას (ტრაუმელ S ჯგუფში მხოლოდ 15,0 %-ს დასჭირდა არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატები და 2,0 %-ს – ანტიბიოტიკები, სტანდარტული თერაპიის ჯგუფში შესაბამისად 64,0 % და 33,0 %).
2. ტრაუმელ S-ის ჩართვით მკურნალობის ეფექტურობა იყო უფრო მაღალი, ვიდრე სტანდარტული მკურნალობისას: ლეიკოციტების მაჩვენებლის შემცირება – 12,5 %, ჩხირბირთვიანი ლეიკოციტების – 11,8 %, სეგმენტბირთვიანების – 11,4 %, ედს – 6,6 %, C-რეაქტიული ცილა – 81,5 %.
3. დადასტურდა, რომ ტრაუმელ S-ის კურსით

გაძლიერებული მკურნალობის კომპლექსის ეფექტურობა ბავშვებში სისხლის საერთო ანალიზის ყველა პათოლოგიურად შეცვლილ პარამეტრზე: ლეიკოციტების რაოდენობის 9.5%-ით, ჩხირბირთვიანი ლეიკოციტების 11.8%-ით, სეგმენტბირთვიანების 6.7%-ით, ედს-ის 8,8% და C-რეაქტიული ცილის 67.7%-ით შემცირება ($p \leq 0.05$).

ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში

УДК 616.2-022.6-085.276/.281 DOI
10.11603/1811-2471.2020.v.i3.11580

თითქმის დავიწყებული გულის სამკურნალო პრეპარატა კლასი შესაძლოა ალცჰაიმერის დაავადების სამკურნალოდ გამოდგეს

ქოლესტერინის დასაქვეითებლად შექმნილმა პრეპარატმა შეიძლება ტვინის ჯანმრთელობაზეც დადებითად იმოქმედოს და შეანელოს ალცჰაიმერის დაავადებასთან დაკავშირებული ბიოლოგიური ცვლილებები — ასეთია ახალი კვლევის შედეგები, წარმოდგენილი ალცჰაიმერის ასოციაციის საერთაშორისო კონფერენციაზე. მედიკამენტი, ობიცეტრაპიბი, არის ქოლესტერინის ეთერის გადამტანი ცილის (CETP) ინჰიბიტორი, რომელიც ხელს უშლის „კარგი“ HDL ქოლესტერინის „ცუდ“ LDL-ად გარდაქმნას. მიუხედავად იმისა, რომ მისი ძირითადი დანიშნულებაა გულის ჯანმრთელობის შენარჩუნება, კვლევამ ტვინისთვის მოულოდნელი სარგებელიც აჩვენა. ფაზა III BROADWAY კვლევაში 1,500-ზე მეტი გულის დაავადების მქონე პაციენტი შეისწავლეს 12 თვის განმავლობაში ალცჰაიმერის ბიომარკერების დონის მიხედვით. ობიცეტრაპიბის მიღებისას ფოსფორილირებული ტაუ ცილა-217-ის (p-tau217) მატების ტემპი ორჯერ დაბალი იყო — მხოლოდ 1.99% ზრდა, პლაცებოს შემთხვევაში კი 4.98%. განსაკუთრებული შედეგები დაფიქსირდა APOE4 გენის მატარებლებში, რომლებიც ალცჰაიმერის განვითარების მაღალი რისკის ქვეშ არიან. ორმაგი APOE4 მატარებლებში p-tau217-ის დონე 7.81%-ით შემცირდა ობიცეტრაპიბზე, მაშინ როცა პლაცებოზე 12.67%-ით გაიზარდა. მეცნიერები ფიქრობენ, რომ ეს ეფექტი პირდაპირ მოქმედებს ალცჰაიმერის მექანიზმებზე და მხოლოდ ქოლესტერინის ცვლასთან არ არის დაკავშირებული. „ლიპიდური დისრეგულაცია ალცჰაიმერში ძალიან მნიშვნელოვანია,“ — აღნიშნა კვლევის ხელმძღვანელმა, დოქტორმა ფილიპ შელტენსმა. პრეპარატის მწარმოებელი, ნიდერლანდური NewAmsterdam Pharma, ამ ეტაპზე კარდიოლოგიური გამოყენებისთვის დამტკიცებაზეა კონცენტრირებული. ალცჰაიმერის მკურნალობაში მისი გამოყენება ჯერ გაურკვეველია. თუმცა, კვლევა ახალ იმედს იძლევა, რომ გულისთვის შექმნილი წამალი ტვინსაც დაიცავს — რაც მედიცინაში იშვიათი ორმაგი სარგებელია.