

იმუნომოდულაციური თერაპიის თანამედროვე გამოწვევები, მტკიცებულებებზე დაფუძნებული მიდგომები და კლინიკური რეკომენდაციები

- რეზიუმე ბრიტანეთის რევმატოლოგიის საზოგადოების 2025 წლის რეკომენდაციები ANCA-ასოცირებული ვასკულიტის მართვაში
კეტრინ ბიდლი, ჯუდიტ ჯეიდი, ჰაროლდ უილსონ-მორკე
- ბიოლოგიური და მიზანმიმართული სინთეზური DMARD-ის უსაფრთხოება ანთებითი ართრიტის დროს: ბრიტანეთის რევმატოლოგიის საზოგადოების გაიდლაინის ფარგლები.
სტეფანი ე. ლინგი, ჯოშუა ლ. ბენეტი, ვანესა ჯ. რეიდი
- განახლება კლინიკურ მეცნიერებაში: აუტომუნური ჰეპატიტი
მაიკლ ა. პენეგანი, ანსგარ ვილჰელმ ლოჰსე

საჭმლის მომწელებელი სისტემა - მიღწევები, ახალი მიდგომები და თანამედროვე სტანდარტები დაავადებათა მართვასა და დიაგნოსტიკაში

- ერადიკაციური თერაპია კუჭის კიბოს პრევენციისთვის *Helicobacter pylori*-ზე დადებით პირებში: რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევებისა და ობსერვაციული კვლევების სისტემატური მიმოხილვა და მეტაანალიზი
ალექსანდრ ს. ფორდი, იუპონგ იუანი, ჯინ იანგ პარკი, დევიდ ფორმანი
- Helicobacter pylori*-ის საწყისი დიაგნოსტიკური სტრატეგიები: ხარჯ-ეფექტურობის ანალიზი სისხლმდენი პეპტიური წყლულის და ენდოსკოპიის საჭიროების მქონე პაციენტებში
მაიკლ გ. არტინი, ჟოზეფინა სოდანო
- ნაწლავის მიკრობიოტა - ორმხრივი მოდულატორი როლი ნაწლავის ანთებით დაავადებებსა და კოლორექტულ კიბოს განვითარებასა და პროგრესიაში
ქსილუნ ცუი, ჩანგფენგ ლი, ძინგ ჟონგ, იუანდა ლიუ

უჯრედული და მოლეკულარული მედიცინის მიღწევები და პერსპექტივები თანამედროვე კლინიკურ პრაქტიკაში

- მეზენქიმური ღეროვანი უჯრედების ინექციები ტრავმატოლოგიასა და ორთოპედიაში: გავრცელებული პრაქტიკა თუ კვლავ პერსპექტიული სფერო მრავალი გაურკვევლობით?
ედუარდ ბემუგლოვი, ილია დოლგალევი, მარია კუმნეცოვა, ანდრეი ჟოლინსკი

ბიორეგულაციური თერაპია. განახლებული მონაცემები და თანამედროვე თერაპიული მიდგომები

- ქრონიკული სტრესი როგორც ადამიანის ნაადრევი დაბერების პროგნოზული ფაქტორი
ვაკულენკო, გაისტრუკ, პროკოპივ
- მრავალკომპონენტური სამკურნალო პრეპარატი Hepar Compositum ამცირებს ღვიძლის ანთებასა და ფიბროზს სტრუქტურულ ცვლილებების და ცხიმით მდიდარი დიეტით ინდუცირებული MASLD/MASH-ის მოდელში
ივონ ბურმაისტერი, კათრინ ვეიერი, ახიმ დიორე, ბერნდ ბაილჰაიმერი, ახიმ დიორე
- კომპლექსური პრეპარატი Traumeel® S (Tr14) აუმჯობესებს ანთების ალაგვას
პოლ მ.ჰორდანი, ოლივერ ვერცი

სარედაქციო კოლეგია

დამფუძნებელი
ბესიკ შამუგია

პასუხისმგებელი
რედაქტორი
ალექსანდრე ჩიქოვანი

დირიჟორი
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.

ალადაშვილი ალექსანდრე
(თბილისი, საქართველო)

ბებრაშვილი ბაია
(თბილისი, საქართველო)

ბოხუა ზაზა
(თბილისი, საქართველო)

განკოვა-დუგანი ირინა
(მინსკი, ბელორუსია)

გორგილაძე ლევან
(ბათუმი, საქართველო)

გუბსკა ვლენა
(კიევი, უკრაინა)

დოლჟენკო მარინა
(კიევი, უკრაინა)

ვაშაკიძე ვლზა
(თბილისი, საქართველო)

ვაჭარაძე კახა
(თბილისი, საქართველო)

ზუპანევი ივორი
(ხარკოვი, უკრაინა)

თავართქილაძე ალექსანდრე
(თბილისი, საქართველო)

იანუშევიჩი ანდრეი
(ვარშავა, პოლონეთი)

იარემენკო ოლეგი
(კიევი, უკრაინა)

ივერიელი მანანა
(თბილისი, საქართველო)

იმედაძე ავთანდილ
(თბილისი, საქართველო)

კარანაძე ნინო
(თბილისი, საქართველო)

კასრაძე სოფიო
(თბილისი, საქართველო)

კაციტაძე ალექსანდრე
(თბილისი, საქართველო)

კვიციანი მარინა
(თბილისი, საქართველო)

კუშნეროვი ალექსანდრე
(მინსკი, ბელორუსია)

ლობუანიძე გია
(თბილისი, საქართველო)

ლომინაძე ზაზა
(ქუთაისი, საქართველო)

ლოშიძე 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 მია
(თბილისი, საქართველო)

ხოჭავა მანანა
(თბილისი, საქართველო)

ჯავახიძე მალვინა
(თბილისი, საქართველო)

ჯანაშია ჯონი
(თბილისი, საქართველო)

ჯაფარიძე შოთა
(თბილისი, საქართველო)

ჯაში რუსუდან
(ბათუმი, საქართველო)

რეზიუმე ბრიტანეთის რევმატოლოგიის საზოგადოების 2025 წლის რეკომენდაციები ANCA-ასოცირებული ვასკულიტის მართვაში

კეტრინ ბიდლი

რევმატოლოგიის დეპარტამენტი, გაის და წმინდა თომას NHS ფონდის ტრასტი, ლონდონი, დიდი ბრიტანეთი;

ჯუდიტ ჯედი

რევმატოლოგიის დეპარტამენტი, შეფილდის სასწავლო ჰოსპიტალების NHS ფონდის ტრასტი, შეფილდი, დიდი ბრიტანეთი;

ჰაროლდ უილსონ-მორკე

რევმატოლოგიის დეპარტამენტი, იმპერიული კოლეჯის ჯანდაცვის NHS ტრასტი, ლონდონი, დიდი ბრიტანეთი;

Kathryn Biddle, Judith Jade, Harold Wilson-Morkeh

აბსტრაქტი

ანტინეიტროფილურ ციტოპლაზმურ ანტისხეულებთან (ANCA) ასოცირებული ვასკულიტები (AAV) წარმოადგენს პეტეროგენულ, მულტისისტემურ დაავადებათა ჯგუფს, უცნობი ეტიოლოგიით, რომლებიც ხასიათდება მცირე და საშუალო კალიბრის სისხლძარღვების ანთებითა და ნეკროზით. გამოყოფილია სამი განსხვავებული კლინიკო-პათოლოგიური სინდრომი: გრანულომატოზი პოლიანგიოპათიით (GPA), მიკროსკოპული პოლიანგიოპათია (MPA), ეოზინოფილური გრანულომატოზი პოლიანგიოპათიით (EGPA). ეს სინდრომები ასოცირებულია აუტოანტისხეულებთან, რომლებიც მიმართულია ნეიტროფილების გრანულური ცილების, პროტეინაზა 3-ის (PR3) და მიელოპეროქსიდაზის (MPO), წინააღმდეგ. აღნიშნული მდგომარეობები იშვიათია: მათი ინციდენტობა დაახლოებით 25/მილიონ მოსახლეზე, პრევალენტობა დაახლოებით 200 შემთხვევას შეადგენს მილიონ მოსახლეზე [1]. მიუხედავად მკურნალობაში მნიშვნელოვანი პროგრესისა, სიკვდილიანობა კვლავ მაღალია და ზოგადი პოპულაციის მაჩვენებელს დაახლოებით 2.3-ჯერ აღემატება [2]. ადრეული დიაგნოსტიკა, შესაბამისი იმუნოსუპრესიული თერაპიის დროული დაწყება და მკურნალობასთან დაკავშირებული ტოქსიურობის მაქსიმალური შემზღვევა წარმოადგენს ძირითად ფაქტორებს AAV-ით განპირობებული სიკვდილიანობისა და ორგანოთა დაზიანების შემცირებისთვის.

საჭიროა მენეჯმენტის განახლებული რეკომენდაციები

ANCA-თან ასოცირებული ვასკულიტების (AAV) მართვის შესახებ ბრიტანეთის რევმატოლოგიის საზოგადოების (BSR) მოქმედი გაიდლაინი, რომელიც 2014 წელს გამოქვეყნდა, მნიშვნელოვანი ნაბიჯი იყო ამ რთული დაავადებების დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის ჰარმონიზაციისთვის. თუმცა, ბოლო წლებში დაგროვებულმა ახალმა კვლევებმა, კლინიკურმა ცდებმა და თერაპიულმა მიდნეებმა განახლების აუცილებლობა წარმოშვა. არსებული გაიდლაინი ვეღარ ასახავს თანამედროვე საუკეთესო კლინიკურ პრაქტიკას და არ მოიცავს ყველა მაღალი ხარისხის მტკიცებულებას, რომელიც AAV-ის მართვის საფუძველს წარმოადგენს. განახლებული რეკომენდაციები ითვალისწინებს ყველა ასაკის პაციენტის საჭიროებებს, განსაკუთრებული ყურადღებით ბავშვებსა და მოზარდებზე, მათ შორის ზრდასრულთა სამედიცინო სერვისებში გადაყვანის პროცესზე.

მიზნები

ეს რეკომენდაციები შემუშავდა საერთაშორისო გაიდლაინების შედარებისა და გაერთიანებული სამეფოს კლინიკურ პრაქტიკაზე ადაპტაციის საფუძველზე. ისინი წარმოადგენს მტკიცებულებაზე დაფუძნებულ დოკუმენტს, რომელიც მიზნად ისახავს კლინიციისტების მხარდაჭერას ANCA-თან ასოცირებული ვასკულიტების (AAV) მართვაში ცხოვრების ყველა ეტაპზე.

სამიზნე აუდიტორია

რეკომენდაციები განკუთვნილია ყველა კლინიციისტისთვის, მათ შორის პირველადი ჯანდაცვის სპეციალისტებისთვის, ასევე AAV-ით მცხოვრები ადამიანებისთვის.

სფეროები, რომლებიც არ არის განხილული

სისტემური GPA-სა და MPA-ს დიაგნოსტიკა, გამოკვლევა და ქრონიკული დაზიანების მართვა არ განხილვება, რადგან 2014 წლის BSR გაიდლაინის რეკომენდაციები კვლავ აქტუალურია. მიუხედავად დაავადების კლასიფიკაციაში მიღწეული პროგრესისა,

კლასიფიკაცია ჯერ არ არის დადასტურებული დიაგნოსტიკისა და კლინიკური მართვის ინსტრუმენტად [4].

შემუშავების მეთოდოლოგია და მეცნიერული სიზუსტე

ეს რეკომენდაციები მომზადდა ბრიტანეთის რევმატოლოგიის საზოგადოების (BSR) სახელმძღვანელო პრინციპების სამეთვალყურეო ჯგუფის (GSG) დავალებით. პროცესში შეიქმნა მრავალპროფილური სამუშაო ჯგუფი (WG), რომელშიც მონაწილეობდნენ შესაბამისი დაინტერესებული მხარეები. რეკომენდაციების შემუშავება განხორციელდა BSR-ის კლინიკური გაიდლაინების პროტოკოლისა და AGREE II მეთოდოლოგიის საფუძველზე, თუმცა სამუშაოს მოცულობა ლიტერატურული მიმოხილვის დასრულებამდე არ გამოქვეყნებულა. ამის მიზეზი იყო ის, რომ ACR (2021), KDIGO (2021 და 2024), EULAR (2022) და EESG (2024) გაიდლაინების გამოქვეყნების შემდეგ მნიშვნელოვანი ახალი მტკიცებულებები არ გამოვლენილა. მთავარი მიზანი იყო 2014 წლის BSR გაიდლაინის დროული განახლება და მისი ადაპტირება გაერთიანებული სამეფოს კლინიკური პრაქტიკისთვის, რის გამოც დოკუმენტი წარმოდგენილია როგორც „მართვის რეკომენდაციები“ და არა სრულფასოვანი „გაიდლაინი“.

სამუშაო ჯგუფის ვირტუალური შეხვედრების ფარგლებში განსაზღვრული ძირითადი თემები დაიყო კატეგორიებად. მცირე სამუშაო ჯგუფებმა მოამზადეს სანყისი რეკომენდაციები, რომლებიც შემდგომ განიხილა და დაარედაქტირა მთლიანმა WG-მ (სამუშაო ჯგუფი). თითოეული რეკომენდაცია შეფასდა ყველა წევრის მიერ 1%-დან 100%-მდე შეთანხმების სკალით და ფორმულირება იცვლებოდა მანამ, სანამ მინიმუმ 80%-იანი შეთანხმება არ მიიღწეოდა.

BSR-ის პროტოკოლის შესაბამისად, თითოეულ რეკომენდაციას თან ახლავს მითითება რეკომენდაციის სიძლიერისა და მტკიცებულებების ხარისხის შესახებ. GRADE მეთოდოლოგიით მტკიცებულებების ხარისხი კლასიფიცირდა სამ დონედ (A, B, C), რაც ასახავს მაღალი, საშუალო ან დაბალი/ძალიან დაბალი ხარისხის მტკიცებულებებს. რეკომენდაციები ასევე შეფასდა, როგორც ძლიერი (1) ან სუსტი (2). საბოლოო დოკუმენტი წარედგინა BSR-ის სამეთვალყურეო ჯგუფს შიდა განხილვისა და დაინტერესებული მხარეების უკუკავშირის მისაღებად.

ძირითადი რეკომენდაციები

სფერო 1: GPA და MPA მკურნალობა

1. აქტიური ANCA-თან ასოცირებული ვასკულიტის (AAV) მქონე ყველა პაციენტი, ახალი დიაგნოზით ან რეციდივით, უნდა შეფასდეს როგორც სიცოცხლისთვის

ან ორგანოებისთვის საშიში დაავადების მქონე პირი (GRADE 1C).

იმუნოსუპრესანტების გამოყენება GPA-სა და MPA-სთვის

2a. აქტიური GPA-ს ან MPA-ს დროს რეკომენდებულია რემისიის ინდუქცია იმუნოსუპრესანტებით გლუკოკორტიკოიდებთან (GC) ან მის ავაკოპანთან კომბინაციაში (GRADE 1A).

2b. ახლად დიაგნოზირებული GPA/MPA-ის დროს ინდუქციური თერაპიის ძირითად ვარიანტებად რეკომენდებულია ინტრავენური ციკლოფოსფამიდი (CYC) ან რიტუქსიმაბი (RTX) (GRADE 1A).

2c. მორეციდივე დაავადების შემთხვევაში უპირატესობა ენიჭება RTX-ს (GRADE 1B).

2d. სიცოცხლისთვის ან ორგანოებისთვის საშიშ შემთხვევებში შეიძლება განიხილებოდეს ციკლოფოსფამიდისა (CYC) და რიტუქსიმაბის (RTX) კომბინაცია (GRADE 2C).

2e. ნაკლებად მძიმე შემთხვევებში შესაძლებელია მეთოტრექსატის (MTX) ან მიკოფენოლათ მოფეტილის (MMF) გამოყენება (GRADE 1A).

პლაზმოფერეზის გამოყენება

3a. GPA/MPA-ისა და თირკმლის მძიმე დაზიანების დროს (კრეატინინი $>300 \mu\text{mol/l}$) შეიძლება განიხილებოდეს დამატებითი პლაზმოფერეზი (GRADE 2B).

3b. ბავშვებში პლაზმოფერეზის გამოყენება ინდივიდუალურად უნდა გადაწყდეს ექსპერტულ ცენტრთან კონსულტაციის შემდეგ (GRADE 2C).

3c. ფილტვისმიერი სისხლდენის დროს, თირკმლის მძიმე დაზიანების გარეშე, პლაზმოფერეზი რუტინულად რეკომენდებული არ არის (GRADE 1A).

გლუკოკორტიკოიდებით მკურნალობა იმ პირებში, რომლებიც არ განიხილავენ ავაკოპანის გამოყენებას

4a. ორგანოს ან სიცოცხლისთვის საშიში GPA/MPA-ის დროს რეკომენდებულია პერორალური GC 50–75 მგ ან 1 მგ/კგ/დღეში (მაქს. 75 მგ), დოზის თანდათან შემცირებით PEXIVAS სქემის მიხედვით, რათა 4–5 თვეში მიღწეულ იქნას 5 მგ/დღე (GRADE 1B).

4b. ნაკლებად მძიმე შემთხვევებში შეიძლება გამოყენებულ იქნას უფრო სწრაფი შემცირების რეჟიმი LoVAS სქემის მიხედვით, სანყისი დოზით 0.5 მგ/კგ/დღეში (GRADE 1B).

4c. PEXIVAS-ის შემცირების რეჟიმი შეიძლება განიხილებოდეს მოზარდებში, ხოლო მცირეწლოვან ბავშვებში, SHARE გაიდლაინების მიხედვით (GRADE 2C).

4d. ინტრავენური პულსური მეთილპრედნიზოლონი (IV MP) რუტინულად რეკომენდებული არ არის, თუმცა შესაძლოა გამოყენებულ იქნას ორგანოებისთვის საშიში გამოვლინებების, თირკმლის აქტიური დაავადებისა და დიფუზური ალვეოლური სისხლდენის დროს (GRADE 2C).

კომპლემენტის ინჰიბიტორის - ავაკოპანის გამოყენება

5. აქტიური GPA/MPA-ის დროს შეიძლება განიხილებოდეს ავაკოპანი, როგორც სტეროიდების დამზოგავი საშუალება, GC-ის მოკლე კურსით ან მის გარეშე (GRADE 1A).

რემისიის შემანარჩუნებელი მკურნალობა

6a. RTX- ან CYC-დაფუძნებული ინდექსის შემდეგ რეკომენდებულია RTX-ით რემისიის შენარჩუნება (GRADE 1A).

6b. RTX-ის შემანარჩუნებელი დოზაა 500-1000 მგ ყოველ 4-6 თვეში (GRADE 1A).

6c. ალტერნატიულად შეიძლება გამოყენებულ იქნას აზათიოპრინი (AZA) ან მეთოტრექსატი (MTX) (GRADE 1A).

6d. MMF გამოიყენება ნაჩვენებია RTX-ის, AZA-ის ან MTX-ის აუტანლობის ან უკუჩვენების დროს (GRADE 2B).

რემისიის შენარჩუნება: იმუნოსუპრესიის ხანგრძლივობა

7a. შემანარჩუნებელი თერაპია რეკომენდებულია 24-48 თვის განმავლობაში (GRADE 1A).

7b. დიალიზდამოკიდებულ პაციენტებში აუცილებელია ინფექციის რისკისა და იმუნოსუპრესიის სარგებლის ინდივიდუალური შეფასება (GRADE 2C).

რემისიის შენარჩუნება: GC-ით მკურნალობის ხანგრძლივობა

8. GC-ის ოპტიმალური ხანგრძლივობა უცნობია, თუმცა სრული მოხსნა შესაძლებელია რემისიის ინდექსიდან 6-12 თვეში (GRADE 2B).

თირკმლის გადანერგვის დრო GPA-სა და MPA-ში

9. თირკმლის ტრანსპლანტაციამდე GPA/MPA-ის მქონე პაციენტები უნდა იმყოფებოდნენ სტაბილურ რემისიაში მინიმუმ 6-12 თვის განმავლობაში (GRADE 2C).

სფერო 2: რეკომენდაციები სუბგლოტური სტენოზისა და ყელ-ყურ-ცხვირის (ENT) დაავადებების შესახებ

GPA-სთან დაკავშირებული სუბგლოტური სტენოზის დიაგნოსტიკური გასათვალისწინებელი საკითხები

10. GPA-ის მქონე პაციენტები სასუნთქი გზების სიმპტომებით: დატვირთვისას ქოშინი, აქ მძიმე არ უნდა, უნდა შეფასდნენ ENT და/ან სასუნთქი გზების სტენოზის მართვაში გამოცდილ სპეციალისტთან (GRADE 1C).

სუბგლოტური სტენოზის სისტემური და ქირურგიული მკურნალობა

11. GC ამცირებს ანთებას GPA-სუბგლოტური სტენოზის დროს, თუმცა არ არის სასურველი შემანარჩუნებელი თერაპიისთვის. მძიმე შემთხვევებში საჭიროა ინდექსური და შემანარჩუნებელი თერაპია GPA/MPA-ის რეკომენდაციების მიხედვით (GRADE 1C).

სინო-ნაზალური GPA-ს ნომენკლატურა

12. ტერმინი „ლიმიტირებული GPA“ შესაძლოა დაავადების სიმძიმეს აკნინებდეს; უმჯობესია „ENT-ლოკალიზებული“ ან „სინო-ნაზალური GPA“ (GRADE 1C).

სინო-ნაზალური GPA-ს მულტიდისციპლინური შეფასება

13. სინო-ნაზალური AAV-ის მქონე პაციენტებს უნდა ჩაუტარდეთ მულტიდისციპლინური შეფასება ENT ქირურგებისა და AAV-ის მართვაში გამოცდილი ექიმების მონაწილეობით (GRADE 1C).

კოკაინთან ასოცირებული ვასკულიტის ამოცნობა

14. AAV-ის ეჭვისას უნდა შეფასდეს კოკაინის წარსულში/მიმდინარე მოხმარება და საჭიროების შემთხვევაში ჩატარდეს განმეორებითი ტოქსიკოლოგიური სკრინინგი, განსაკუთრებით მუდმივი ან რეფრაქტული სინო-ნაზალური დაავადების დროს (GRADE 1B).

სინო-ნაზალური დაავადებების მკურნალობა

15a. ორგანოსთვის საშიში ENT დაავადების დროს პირველი რიგის მკურნალობაა RTX ან CYC, GC-თან ან ავაკოპანთან ერთად (GRADE 1A).

15b. სინო-ნაზალური დაავადებისას უნდა დაინიშნოს ადგილობრივი და სიმპტომური მკურნალობა (GRADE 1B).

15c. საჭიროა ბაქტერიული მტარებლობისა და ინფექციის სკრინინგი და საჭიროების შემთხვევაში ანტიმიკრობული მკურნალობა (GRADE 1C).

სინო-ნაზალური დაავადების ქირურგიული მკურნალობა

16. რეკონსტრუქციული ქირურგია რეკომენდებულია მხოლოდ ≥ 12 -თვიანი რემისიის პერიოდში და პრედნიზოლონის ≤ 5 მგ დოზის ფონზე, რათა შემცირდეს გართულებებისა და ოპერაციის წარუმატებლობის რისკი (GRADE 1C).

სფერო 3: EGPA-ის (ეოზინოფილური გრანულომატოზი პოლიანგიოტი) მართვა

17. EGPA უნდა განიხილებოდეს პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ ასთმა, ქრონიკული რინოსინუსიტი და პერიფერიული ეოზინოფილია ($\geq 1 \times 10^9/\text{ლ}$) ორგანოთა დაზიანებასთან ერთად (GRADE 1C).

18. EGPA-ის დიაგნოსტიკა საჭიროებს მულტიდისციპლინურ შეფასებას და სხვა ეოზინოფილური სინდრომების გამორიცხვას (GRADE 1C).

19. EGPA-ის მართვა უნდა ეფუძნებოდეს დაავადების სიმძიმესა და კლინიკურ გამოვლინებებს (GRADE 1C).

EGPA-ის რემისიის ინდექსი

20a. აქტიური EGPA ყველა შემთხვევაში უნდა შეფასდეს როგორც სიცოცხლისთვის ან ორგანოსთვის პოტენციურად საშიში მდგომარეობა (GRADE 1C).

20b. რეკომენდებულია გლუკოკორტიკოიდების (GC) კომბინაცია სხვა იმუნომოდულაციურ თერაპიებთან (GRADE 1C).

20c. სიცოცხლისთვის ან ორგანოსთვის საშიში EGPA-ის დროს პირველი რიგის მკურნალობად გამოიყენება ციკლოფოსფამიდი (CYC), ხოლო რიტუქსიმაბი (RTX) - CYC-ის აუტანლობის ან უკუჩვენების შემთხვევაში (GRADE 1C).

20d. სიცოცხლისთვის არასაშიში EGPA-ის დროს რეკომენდებულია Anti-IL-5/IL-5R თერაპია როგორც რემისიის ინდექსის საშუალება (GRADE 1A).

20e. Anti-IL-5/IL-5R თერაპიის მიუწვდომლობისას შესაძლებელია MTX, MMF ან AZA-ის გამოყენება (GRADE 2C).

EGPA-ის რემისიის შენარჩუნება

21a. რემისიის შესანარჩუნებლად და GC-ის დოზის შესამცირებლად რეკომენდებულია Anti-IL-5/IL-5R თერაპია (GRADE 1A).

21b. RTX, MTX, MMF ან AZA შეიძლება გამოყენებულ იქნას ალტერნატიულ ან დამხმარე თერაპიად (GRADE 2C).

21c. GC-ის დოზა უნდა შემცირდეს ყველაზე დაბალ ეფექტურ დონემდე (GRADE 1A).

დომენი 4: AAV-ის (ANCA-ასოცირებული ვასკულიტის) სერვისის სპეციფიკაცია

სერვისებზე დროული წვდომა

22a. აქტიური AAV-ის ეჭვის მქონე პაციენტები უნდა შეფასდნენ ექსპერტთან არაუმეტეს 7 დღეში (GRADE 1B).

22b. AAV-ზე ეჭვის მქონე ბავშვები დაუყოვნებლივ უნდა შეფასდნენ სპეციალიზებულ პედიატრიულ

ცენტრებში (GRADE 1C).

22c. ინტრავენურ თერაპიაზე ხელმისაწვდომობა უზრუნველყოფილი უნდა იყოს ≤ 7 დღეში როგორც სანყისი მკურნალობის, ისე რეციდივის დროს (GRADE 1C).

ინტეგრირებული ზრუნვა

23a. AAV-ის მქონე პაციენტების მოვლა რეკომენდებულია სპეციალიზებულ კოჰორტულ კლინიკებში (GRADE 1B).

23b. მულტისპეციალიზებული კლინიკები მიიჩნევა „ოქროს სტანდარტად“ (GRADE 1C).

23c. აუცილებელია ვასკულიტის მართვაში გამოცდილი ექთნების მონაწილეობა და ექთნის ხელმძღვანელობით კლინიკების დანერგვა (GRADE 1B).

ექსპერტიზაზე წვდომა

24a. პაციენტებისთვის ხელმისაწვდომი უნდა იყოს საექთნო საკონსულტაციო ხაზი (GRADE 1B).

24b. ყველა AAV სერვისს უნდა ჰქონდეს რეგულარული MDT შეხვედრები (GRADE 1B).

24c. MDT შეხვედრებისთვის საჭიროა შესაბამისი დროისა და ადმინისტრაციული მხარდაჭერის უზრუნველყოფა (GRADE 1C).

დამატებითი რეკომენდაციები სპეციალიზებული ცენტრებისთვის

25a-25d. სპეციალიზებულმა ცენტრებმა უნდა უზრუნველყონ რეგიონული MDT შეხვედრები, მრავალპროფილური მონაწილეობა, ძვირადღირებული თერაპიების კოორდინაცია და შესაბამისი ადმინისტრაციული რესურსები (GRADE 1C).

სპეციალიზებული ცენტრები უნდა ემსახურობოდნენ მინიმუმ 50 AAV პაციენტს, მონაწილეობდნენ კვლევებში და ხელს უწყობდნენ ახალი თერაპიების დანერგვას.

სფერო 5: პაციენტის განათლება და მხარდაჭერა

26a. ყველა ბრდასრულმა, ბავშვმა და ახალგაზრდამ AAV-ით, ასევე მათმა ოჯახებმა და მომვლელებმა, უნდა მიიღონ უწყვეტი და ინდივიდუალურად მორგებული ინფორმაცია დაავადების, მკურნალობის, გვერდითი მოვლენების, რეციდივის, დიეტის, ფიზიკური აქტივობისა და მხარდაჭერის სისტემების შესახებ კვალიფიციური სპეციალისტისგან (GRADE 1C, SoA 98%).

ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში

a.Rheumatology, 2025, 64, 4463-4469 doi: 10.1093/rheumatology/keaf242

ბიოლოგიური და მიზანმიმართული სინთეზური DMARD-ების უსაფრთხოება ანთებითი ართრიტის დროს: ბრიტანეთის რევმატოლოგიის საზოგადოების გაიდლაინის ფარგლები.

სტეფანი ფ. ლინგი

საყრდენ-მამოძრავებელი სისტემის კვლევის ცენტრი, მანჩესტერის უნივერსიტეტი, მანჩესტერი, დიდი ბრიტანეთი
ჯოშუა ლ. ბენეტი

პედიატრიული რევმატოლოგიის განყოფილება, გრეთ ნორზის ბავშვთა საავადმყოფო, ნიუკასლი, დიდი ბრიტანეთი

ვანესა ჯ. რეიდი

კელგრენის რევმატოლოგიის ცენტრი, მანჩესტერის უნივერსიტეტის NHS ფონდი, მანჩესტერი, დიდი ბრიტანეთი

Stephanie F. Ling, Joshua L. Bennett, Vanessa J. Reid

აბსტრაქტი

ეს გაიდლაინი უზრუნველყოფს განახლებულ და მტკიცებულებებზე დაფუძნებულ რეკომენდაციებს ბიოლოგიური და მიზანმიმართული სინთეზური DMARD-ების უსაფრთხო გამოყენებისთვის ანთებითი ართრიტის (IA) მქონე პირებში, ცხოვრების ყველა ეტაპზე. ამ გაიდლაინის 2019 წლის ვერსიასთან შედარებით მნიშვნელოვანი განახლებები მოიცავს ახალი ფარმაკოთერაპიული საშუალებების (როგორცაა ჯაკ კინაზის ინჰიბიტორები) ინტეგრაციას და სამიზნე კლინიკური პოპულაციის გაფართოებას, რათა მოიცვას ანთებითი ართრიტის მქონე ბავშვები და მოზარდები. გაიდლაინი განახლდება და შემუშავდება British Society for Rheumatology-ის კლინიკური გაიდლაინების შემუშავების პროტოკოლის შესაბამისად (განახლებული 2023).

შესავალი

ანთებითი ართრიტის (IA) სამკურნალოდ ხელმისაწვდომი თერაპიული საშუალებების სპექტრი მუდმივად ფართოვდება. გარდა ამისა, სულ უფრო მეტ აღიარებას პოულობს ფაქტი, რომ IA-ის მქონე პაციენტებს ხშირად თან ახლავთ მრავალი ქრონიკული თანხლები დაავადება [1], რაც დამატებით ართრებს მიზნობრივი თერაპიების უსაფრთხო დანიშნას. 2019 წელს British Society for Rheumatology (BSR)-ის მიერ შემუშავდა გაიდლაინი ბიოლოგიური DMARD-ების (bDMARDs) გამოყენების უსაფრთხოების შესახებ IA-ის მქონე მოზრდილებში [2]. გაიდლაინი მოიცავდა TNF ინჰიბიტორების (TNFis), აბატაცეპტის, რიტუქსიმების, ტოცილიზუმებისა და უსტეკინუმების გამოყენებას რევმატოიდული ართრიტის (RA), ფსორიაზული ართრიტის (PsA) და აქსიალური სპონდილოართრიტის (axSpA, მათ შორის ანკილოზური სპონდილიტი - AS) სამკურნალოდ. თუმცა, 2016 წლის ივნისის შემდეგ National Institute for Health and Care Excellence-ის მიერ აღნიშნული ჩვენებებისთვის დამტკიცებული მიდგომები გაიდლაინში არ იყო გათვალისწინებული.

რატომ არის საჭირო განახლებული გაიდლაინი

2019 წლის BSR-ის გაიდლაინის გამოქვეყნების შემდეგ ანთებითი ართრიტის (IA) მკურნალობაში ხელმისაწვდომი გახდა ბიოლოგიური თერაპიის ახალი კლასები, მათ შორის IL-17 ინჰიბიტორები (ბიმეკიზუმაბი, იქსეკიზუმაბი, სეკუკინუმაბი) და IL-23 ინჰიბიტორები (გუსელკუმაბი, რისანკიზუმაბი). ასევე დაინერგა ჯაკ-კინაზის ინჰიბიტორები (JAKis) - ბარიციტინიბი, ფილგოტინიბი, ტოფაციტინიბი და უპადაციტინიბი, რომლებიც კლასიფიცირდება როგორც მიზანმიმართული სინთეზური DMARD-ები (tsDMARDs). JAK ინჰიბიტორების უსაფრთხოებასთან დაკავშირებული რისკების გამო MHRA-მ და EMA-მ გამოსცეს რეკომენდაციები, რომლებიც მათი გამოყენებისას განსაკუთრებულ სიფრთხილეს მოითხოვს გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების (CVD), ვენური თრომბოემბოლიისა (VTE) და ავთვისებიანი სიმსივნეების რისკ-ფაქტორების მქონე პაციენტებში [3].

2019 წლის გაიდლაინი მოიცავდა bDMARD-ების უსაფრთხო გამოყენებას IA-ის მქონე მოზრდილებში, თუმცა მსგავსი რეკომენდაციები არ არსებობდა იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის (JIA) მქონე ბავშვებისა და მოზარდებისთვის. რადგან მრავალი

პაციენტი ზრდასრულ ასაკშიც აგრძელებს b/tsDMARD-ებით მკურნალობას, განახლებული გაიდლაინი მოიცავს როგორც მოზრდილებს, ისე ბავშვებსა და მოზარდებს. ამ მიზეზით, ახალ დოკუმენტში დამატებულია ანაკინრა და კანაკინუმაბიც, რომლებიც ძირითადად გამოიყენება JIA-ისა და Still-ის დაავადების დროს. შემდგომში ტერმინი „IA“ მოიცავს JIA-ს, Still-ის დაავადებას, RA-ს, PsA-ს და სპონდილოართროიტის ფორმებს, მათ შორის axSpA-ს, AS-სა და nr-axSpA-ს.

მიზნები

ამ დოკუმენტის მიზანია რევმატოლოგიური სამოგადოების ინფორმირება, რომ მიმდინარეობს British Society for Rheumatology (BSR)-ის 2019 წლის bDMARD-ების უსაფრთხოების გაიდლაინის განახლება ანთებითი ართროიტის (IA) შესახებ. ასევე აღწერილია განახლებული გაიდლაინის ფარგლები, მეთოდოლოგია და უზრუნველყოფილია პროცესის გამჭვირვალობა საბოლოო ვერსიის გამოქვეყნებამდე.

ვისთვის არის განკუთვნილი გაიდლაინი

განახლებული გაიდლაინი განკუთვნილია იმ ჯანდაცვის პროფესიონალებისთვის, რომლებიც მართავენ b/tsDMARD-ებით მკურნალობაზე მყოფ IA-ის მქონე პაციენტებს, მათ შორის ექიმებისთვის, ექთნებისთვის, ფარმაცევტებისთვის და სხვა სპეციალისტებისთვის. ის მოიცავს როგორც მოზრდილ, ისე პედიატრულ პაციენტებს მოზარდ (CYP). გაიდლაინი ასევე სასარგებლო იქნება ზოგადი პრაქტიკის ექიმებისთვის, სხვა სპეციალისტების ექიმებისა და ქირურგებისთვის, აგრეთვე IA-ის მქონე პაციენტებისა და მათი ოჯახებისთვის.

რას მოიცავს გაიდლაინი

სამიზნე კლინიკური პოპულაცია
სამიზნე პოპულაცია არის ყველა ასაკის ადამიანი (მოზრდილები, CYP) IA-ით, როგორც ეს ზემოთ არის განსაზღვრული.

კლინიკური გარემო

მოიცავს პირველადი, მეორადი და მესამეული დონის სამედიცინო მომსახურების სისტემებს, განსაკუთრებით მოზრდილთა და პედიატრიულ რევმატოლოგიურ განყოფილებებს.

ძირითადი საკითხები, რომლებსაც გაიდლაინი მოიცავს

გაიდლაინი მოიცავს:
რეგისტრირებული და ხელმისაწვდომი b/tsDMARD-ების, მათ შორის JAK ინჰიბიტორების (JAKis), გამოყენების განახლებულ რეკომენდაციებს;

ახალ რეკომენდაციებს b/tsDMARD-ების დანიშვნის შესახებ ინფექციების, მედიკამენტით ინდუცირებული წითელი მგლურას, ავთვისებიანი სიმსივნეების, HIV-ის, ვენური თრომბოემბოლიისა (VTE) და გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების (CVD) რისკის შეფასების საფუძველზე;

განახლებულ რეკომენდაციებს b/tsDMARD-ების შერჩევითი IA-ისა და შემაერთებული ქსოვილის დაავადებასთან ასოცირებული ინტერსტიციული ფილტვის დაავადების (CTD-ILD) მქონე პაციენტებში;

რეკომენდაციებს იმ პაციენტებისთვის, რომელთაც IA-ის მკურნალობის ფონზე უკეთარდებათ უკვიტი, ფსორიაზი ან ნაწლავის ანთებითი დაავადება (IBD);

b/tsDMARD-ებით მკურნალობაზე მყოფი პაციენტების პერიოპერაციული მართვის განახლებულ გაიდლაინს;

რეკომენდაციებს ვაქცინაციის ინტერვალების შესახებ b/tsDMARD-ებზე მყოფ IA-ის მქონე პაციენტებში, მათ შორის ბავშვებსა და მოზარდებში (CYP).

საკითხები, რომლებიც არ იქნება განხილული

გაიდლაინი არ მოიცავს:
კონვენციური სინთეზური DMARD-ებისა (csDMARDs) და აპრემილასტის გამოყენებას, რადგან ეს საკითხები განხილული იქნება BSR-ის IA-ის უსაფრთხოების გაიდლაინის მომავალ გამოცემაში [6];

b/tsDMARD-ებით თერაპიის დანიშვნის ჩვენებებსა და ეფექტურობის შეფასებას;

ორსულობისა და ძუძუთი კვების პერიოდში b/tsDMARD-ების გამოყენებას, რადგან ამ თემაზე არსებობს ცალკე BSR-ის გაიდლაინი [7];

b/tsDMARD-ების გამოყენებას IA-ის გარდა სხვა დაავადებების დროს;

ბიოსიმილარებთან დაკავშირებულ სპეციფიკურ რეკომენდაციებს, თუმცა გაიდლაინის რეკომენდაციები თანაბრად ვრცელდება როგორც ორიგინალ, ისე ბიოსიმილარულ პრეპარატებზე.

მეთოდოლოგია

არსებული გაიდლაინი განახლდება British Society for Rheumatology (BSR)-ის კლინიკური გაიდლაინების შემუშავების პროტოკოლის შესაბამისად [8]. 2024 წელს 2019 წლის bDMARD-ების უსაფრთხოების გაიდლაინი გადაიხედა BSR-ის სამუშაო ჯგუფის მიერ ონლაინ გამოკითხვის ფორმატში, რათა გამოვლენილიყო რეკომენდაციები, რომლებიც საჭიროებდნენ განახლებას ან რომლებზეც ახალი მტკიცებულებები არსებობდა. მიღებული შედეგები საფუძვლად დაედო განახლებული გაიდლაინის ძირითადი საკითხებისა და რეკომენდაციების ფორმულირებას.

დაგეგმილია სისტემატური ლიტერატურული მიმოხილვა ახალი კვლევების გამოსავლენად, რომლებიც შეეხება b/tsDMARD-ებით მკურნალობის

უსაფრთხოებას, მონიტორინგსა და მართვას. შემდგომ ეტაპზე ექსპერტთა პანელი შეაფასებს მტკიცებულებებს და მოამზადებს გაიდლაინის პროექტს. პროექტი ხელმისაწვდომი იქნება საჯარო და პროფესიული კონსულტაციისთვის, მათ შორის ჯანდაცვის პროფესიონალებისა და IA-ის მქონე პაციენტთა ორგანიზაციებისთვის. მიღებული უკუკავშირი აისახება საბოლოო დოკუმენტში, რის შემდეგაც გაიდლაინი გამოქვეყნდება.

ასოცირებული გაიდლაინები:

სხვა ექსპერტული ორგანიზაციების შესაბამისი რეკომენდაციების არსებობის შემთხვევაში, განახლებული b/tsDMARD გაიდლაინი მათ გაითვალისწინებს, რათა თავიდან იქნას აცილებული ლიტერატურული მიმოხილვის დუბლირება.

PICO-ს განცხადება 1

პოპულაცია (P): IA-ის მქონე პაციენტები, რომლებიც იწყებენ TNF ინჰიბიტორით (TNFi) მკურნალობას
ინტერვენცია (I): პრეტერაპიული ANA სკრინინგი
შედარება (C): ANA-ს არ შემოწმება
შედეგი (O): TNFi-ით მკურნალობისას მედიკამენტით ინდუცირებული ლუპუსის მსგავსი სინდრომის განვითარების სიხშირე

PICO-ს განცხადება 2

პოპულაცია (P): IA-ის მქონე პაციენტები, რომლებიც იწყებენ b/tsDMARD-ებით მკურნალობას და აქვთ ინფექციის მაღალი რისკი

ინტერვენცია (I): შედარებით უსაფრთხო ინფექციური პროფილის მქონე პრეპარატის არჩევა

შედარება (C): სტანდარტული ადგილობრივი გაიდლაინების გამოყენება რისკის სტატუსის გათვალისწინებლად

შედეგი (O): ინფექციების განვითარების სიხშირე PICO-ს განცხადება 3

პოპულაცია (P): IA-ის მქონე პაციენტები, რომლებიც იწყებენ b/tsDMARD-ებით მკურნალობას და აქვთ პრემალიგნური მდგომარეობა

ინტერვენცია (I): ინდივიდუალურად შერჩეული თერაპია ავთვისებიანი სიმსივნის რისკის გათვალისწინებით

შედარება (C): სტანდარტული დანიშვნის გაიდლაინების მიყოლა რისკის შეფასების გარეშე

შედეგი (O): ავთვისებიანი სიმსივნეების განვითარების სიხშირე

PICO-ს განცხადება 4

პოპულაცია (P): IA-ის მქონე პაციენტები თანმხლები ფილტვის ინტერსტიციული დაავადებით (CTD-ILD), რომლებიც იწყებენ b/tsDMARD-ით მკურნალობას

ინტერვენცია (I): ინდივიდუალურად შერჩეული b/tsDMARD თერაპია IA-ისა და ILD-ის უკეთესი კონტროლისთვის

შედარება (C): სტანდარტული გაიდლაინების გამოყენება ILD-ის სტატუსის გათვალისწინებლად

შედეგი (O): ფილტვებთან დაკავშირებული კლინიკური შედეგები

PICO-ს განცხადება 5

P: IA-ის მქონე პაციენტები, რომლებიც იღებენ ეტანერცეპტს და უვითარდებათ უვითი

I: ალტერნატიულ b/tsDMARD-ზე გადართვა

C: ეტანერცეპტით მკურნალობის გაგრძელება

O: უვითის ინციდენტობა და რეციდივის სიხშირე

PICO-ს განცხადება 6

P: IA-ის მქონე პაციენტები, რომლებიც იწყებენ b/tsDMARD-ით მკურნალობას

I: VTE-ის რისკ-ფაქტორების პრეტერაპიული შეფასება და რისკზე დაფუძნებული თერაპიის შერჩევა

C: სტანდარტული დანიშვნის გაიდლაინების გამოყენება VTE-ის რისკის გათვალისწინებლად

O: ვენური თრომბოემბოლიის (VTE) განვითარების სიხშირე

PICO-ს განცხადება 7

P: IA-ის მქონე პაციენტები, რომლებიც იწყებენ b/tsDMARD-ით მკურნალობას

I: CVD-ის რისკ-ფაქტორების პრეტერაპიული შეფასება და ინდივიდუალურად შერჩეული თერაპია

C: სტანდარტული გაიდლაინების გამოყენება CVD-ის რისკის გათვალისწინებლად

O: გულ-სისხლძარღვთა მოვლენების სიხშირე PICO-ს განცხადება 8

P: IA-ის მქონე პაციენტები, რომლებიც იღებენ b/tsDMARD-ებს და საჭიროებენ გეგმიურ ოპერაციას

I: b/tsDMARD-ის შეწყვეტა ოპერაციამდე ერთი დღეებში ინტერვალით ადრე

C: მკურნალობის ჩვეულ რეჟიმში გაგრძელება

O: პოსტოპერაციული გართულებების სიხშირე PICO-ს განცხადება 9

P: IA-ის მქონე პაციენტები, რომლებიც იღებენ b/tsDMARD-ებს და საჭიროებენ ქირურგიულ ჩარევას

I: b/tsDMARD-ის განახლების გადადება ოპერაციის შემდეგ ≥ 14 დღემდე, ჭრილობის შეხორცებისა და ინფექციის რისკის გათვალისწინებით

C: მკურნალობის ჩვეულ რეჟიმში გაგრძელება

O: პოსტოპერაციული გართულებების სიხშირე PICO-ს განცხადება 10

P: IA-ის მქონე პაციენტები, რომლებიც იღებენ IL-17 ინჰიბიტორს და უვითარდებათ IBD

I: ალტერნატიულ b/tsDMARD-ზე გადართვა

C: IL-17 ინჰიბიტორით მკურნალობის გაგრძელება

O: IBD-ის ინციდენტობა და რეციდივის სიხშირე PICO-ს განცხადება 11

P: IA-ის მქონე პაციენტები, რომლებიც იწყებენ ან იღებენ b/tsDMARD-ებს

I: ვაქცინაციის გრაფიკის შეცვლა/შეწყვეტა „Green Book“-ის მიხედვით

C: ვაქცინაციის სტანდარტული გრაფიკის გაგრძელება

O: ვაქცინების იმუნოგენურობა და ინფექციების განვითარების სიხშირე

ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში
Rheumatology Advances in Practice, 2025, 9(4), rkaf104 doi:10.1093/rap/rkaf104

განახლება კლინიკურ მენიერებაში: აუტოიმუნური ჰეპატიტი

მაიკლ ა. ჰენეგანი
ანსგარ ვილჰელმ ლოჰსე

Michael A. Heneghan, Ansgar Wilhelm Lohse

აბსტრაქტი

აუტოიმუნური ჰეპატიტი (AIH) წარმოადგენს რთულ, შედარებით იშვიათ დაავადებას, რომელსაც კლინიკური გამოვლინების მრავალფეროვანი სპექტრი ახასიათებს და რომლის პათოგენეზი, დიაგნოსტიკა და მართვა დღემდე მნიშვნელოვან გამოწვევად რჩება. ადრეულ მიმოხილვაში შეფასდა ფუნდამენტური მეცნიერების, ეპიდემიოლოგიის, კლინიკური მეცნიერების, თერაპიისა და რეგულატორული მეცნიერების სფეროებში ბოლო წლებში მიღწეული პროგრესი. განსაკუთრებული ყურადღება ეთმობა იმ სირთულეებს, რომლებიც უკავშირდება ტრანსლაციური კვლევისა და კლინიკური კვლევების დიზაინის გამოყენებას დაავადების ისეთ ფორმასთან მიმართებით, რომელიც კლინიკურად მრავალფეროვანია და რომლის შედეგები შეიძლება მერყეობდეს შედარებით კეთილსაიმედო მიმდინარეობიდან ციროზამდე და ღვიძლის მწვავე უკმარისობამდე. მიმოხილვა ფოკუსირებულია 2020 წლიდან მოყოლებულ განვითარებებზე, რათა წარმოვადგინოთ მომავალზე ორიენტირებული ხედვა იმ გამოწვევებისა და ჯერ კიდევ პასუხგაუცემელი კითხვების შესახებ, რომელთა გადაჭრაც აუცილებელია AIH-ის დროს პაციენტთა მოვლისა და კლინიკური შედეგების გასაუმჯობესებლად. ასევე განხილულია აქტიური დისკუსიის სფეროები და წარმოდგენილია მათთან დაკავშირებული მოსაზრებები.

1. ეპიდემიოლოგია

აუტოიმუნური ჰეპატიტი (AIH) მსოფლიოში გავრცელებული იშვიათი აუტოიმუნური დაავადებაა, რომლისთვისაც არ არის დადგენილი მკაფიო გეოგრაფიული ან გარემო ფაქტორებით განპირობებული ნიმუში. საშუალოდ, მისი წლიური ინციდენტობა 1–2 შემთხვევაა 100,000 მოსახლეზე, ხოლო პრევალენტობა - დაახლოებით 20 შემთხვევა 100,000-ზე. მსგავსი მაჩვენებლები ფიქსირდება ევროპაში, ამერიკასა და აზიაში, თუმცა აზიის ქვეყნებში დაავადება შედარებით ნაკლებად გვხვდება. აშშ-ში ჩატარებული ფართომასშტაბიანი კვლევის მიხედვით, AIH-ის პრევალენტობა 26.6/100,000-ს, ხოლო ინციდენტობა 4.0/100,000-ს შეადგენდა. აფრიკაში მონაცემები შეზღუდულია, თუმცა აფროამერიკელებში დაავადების გავრცელება ევრაზიულ პოპულაციებთან მსგავსია. ამასთან, მათში დიაგნოზის დასმისას ციროზი უფრო ხშირად გვხვდება, რაც სავარაუდოდ დაგვიანებულ დიაგნოსტიკას უკავშირდება. კვლევები მიუთითებს, რომ AIH-ის ინციდენტობა იზრდება, განსაკუთრებით ხანდაზმულ პაციენტებში.

2. პათოგენეზი

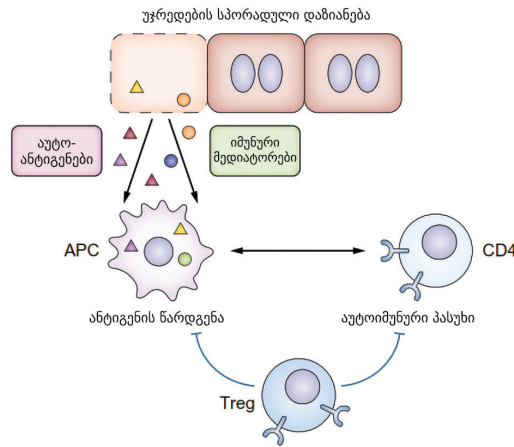
როგორც სხვა აუტოიმუნური დაავადებების შემთხვევაში, აუტოიმუნური ჰეპატიტის (AIH) ზუსტი პათოგენეზი უცნობია [9]. მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება გენეტიკურ წინასწარგანწყობას, განსაკუთრებით HLA-DRB10301 ალელს, რაც მიუთითებს T უჯრედებით მართულ იმუნურ მექანიზმებზე [10]. ახალი იმუნოქეპენიერების

კვლევებმა და ექსპერიმენტულმა მოდელებმა დაადასტურა T უჯრედების პათოგენური მნიშვნელობა [11,12]. გენომურმა კვლევებმა ასევე გამოავლინა CD28/CTLA4/ICOS და SYNPR გენების კავშირი AIH-თან [13].

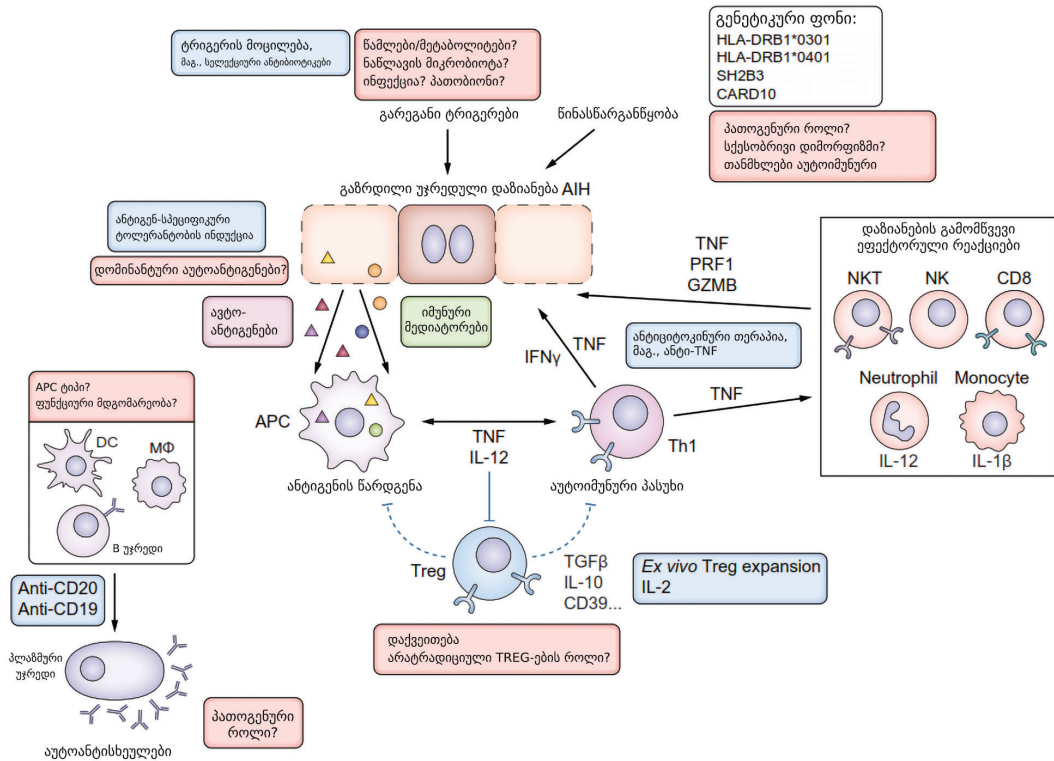
მიუხედავად იმისა, რომ ჰიპერგამაგლობულინემია და აუტოანტისხეულები AIH-ის დამახასიათებელი ნიშნებია, B უჯრედების ზუსტი როლი ბოლომდე გარკვეული არ არის ცხოველურ მოდელებში მათი ფუნქცია ძირითადად მოდულაციურია [14], თუმცა ადამიანებში Rituximab-ისა და BAFF-ის სანიანალმდეგო თერაპიის ეფექტურობა მიუთითებს B უჯრედების მნიშვნელობაზე. მიმდინარეობს ანტი-BAFF რეცეპტორის ანტისხეულების კლინიკური კვლევებიც (NCT03217422).

აუტოანტისხეულების სამიზნე ანტიგენები უკვე იდენტიფიცირებულია, თუმცა მათი პათოგენური როლი კვლავ ჰიპოთეზურია. ერთ-ერთი თეორიის მიხედვით, დაავადების ტრიგერი შესაძლოა უცნობი გარემო ანტიგენები იყოს, მსგავსად ცელიაკიისა. COVID-19-ის ვაქცინასა და AIH-ს შორის შესაძლო კავშირიც აქტიურად განიხილება. 470,000-ზე მეტ პაციენტში ღვიძლის დაზიანება მხოლოდ 0.038%-ში დაფიქსირდა [15]. უმეტეს შემთხვევაში მიმდინარეობა მსუბუქი იყო. VILI-ის შემთხვევებში ხშირად აღინიშნებოდა ANA და SMA აუტოანტისხეულები, ლიმფოციტური ინფილტრაცია და ფოკალური ნეკროზი. გენური ექსპრესიის კვლევებმა აჩვენა, რომ VILI-ში მეტად აქტიურია ოქსიდაციური სტრესისა და

A ფიზიოლოგიური თვითშეზღუდული აუტოიმუნიტეტი



B პათოლოგიური, თვითგანვითარებადი აუტოიმუნური რეაქცია AIH-ის დროს



გრაფიკი 1. აუტოიმუნური ჰეპატიტის იმუნოპათოგენები და შესაძლო თერაპიული სტრატეგიები.

მიტოქონდრიული მეტაბოლიზმის გზები, ხოლო ანთება ძირითადად CD8+ T უკრედებით არის განპირობებული [17].

AIH ქალებში დაახლოებით სამჯერ უფრო ხშირია, რაც ჰორმონალური და გენეტიკური ფაქტორების მნიშვნელობაზე მიუთითებს. ასევე განიხილება ვირუსული ტრიგერები, განსაკუთრებით EBV, პარვოვირუს B19 და ჰეპატიტი E [22,23]. ბოლო კვლევებმა STAT1 და TNFAIP3 გენების მუტაციებიც გამოავლინა [24,25], რაც შესაძლოა მიზნობრივი თერაპიის ახალი შესაძლებლობების საფუძველი გახდეს.

3. აუტოიმუნური ჰეპატიტის (AIH) კლინიკური გამოვლინება და დიაგნოსტიკა.

აუტოიმუნური ჰეპატიტის (AIH) დიაგნოზი რთულია, რადგან დაავადება სხვადასხვა ფორმით შეიძლება გამოვლინდეს, მსუბუქი ტრანსამინაზების მატებიდან ფულმინანტურ ჰეპატიტამდე და ღვიძლის მწვავე უკმარისობამდე (გრაფიკი 2). AIH უნდა განიხილებოდეს ყველა პაციენტში, რომელსაც ღვიძლის ფერმენტების მატება აღენიშნება, სიყვითლით ან მის გარეშე [26].

განასხვავებენ AIH-ის რამდენიმე ფორმას:

მწვავე AIH: სიყვითლით, კოაგულოპათიის გარეშე;

მძიმე მწვავე AIH: სიყვითლითა და INR ≥ 1.5 -ით, ენცეფალოპათიის გარეშე;

მწვავე უკმარისობით მიმდინარე AIH: სიყვითლით, კოაგულოპათიითა და ენცეფალოპათიით.

AIH-ის მქონე პაციენტებში ხშირია სხვა აუტოიმუნური დაავადებები, განსაკუთრებით აუტოიმუნური თირეოიდიტი. ასევე მნიშვნელოვანია ოჯახური ანამნეზი [27]. IgG-ის მატება პაციენტების დაახლოებით 90%-ში გვხვდება, თუმცა მწვავე შემთხვევებში შესაძლოა ნორმალურიც იყოს, რაც ამყარებს მოსაზრებას, რომ AIH ძირითადად T უჯრედებით მართული დაავადებაა.

აუტოანტისხეულების შეფასება დიაგნოსტიკის მნიშვნელოვანი ნაწილია, თუმცა მათი ინტერპრეტაცია რთულია. ყველაზე ხშირია ANA და anti-SMA, თუმცა ისინი არასპეციფიკურია [28]. რეკომენდებულია ANA, SMA, AMA და LKM ანტისხეულების კვლევა იმუნოფლოუორესცენციით, ხოლო SLA/LP - ELISA/ Immunoblot მეთოდებით [29]. განსაკუთრებული დიაგნოსტიკური მნიშვნელობა აქვს anti-SLA/LP და anti-dsDNA ანტისხეულებს, რომლებიც მაღალი სპეციფიკურობით ხასიათდება AIH-ისთვის.

AIH-ის დიაგნოზის დასადასტურებლად აუცილებელია ღვიძლის ბიოფსია და ჰისტოლოგიური ანთების დადგენა. ლაბორატორიული მონაცემები და აუტოანტისხეულები დამოუკიდებლად საკმარისი არ არის [31]. ახალი კონსენსუსის მიხედვით, ისეთი ნიშნები, როგორიცაა ლობულური ჰეპატიტი და ცენტროლობულური ნეკროზი, შეიძლება AIH-ის გამოვლინებად ჩაითვალოს და არა მხოლოდ მედიკამენტით ინდუცირებული ღვიძლის დაზიანების

(DILI) ნიშნად [32,33].

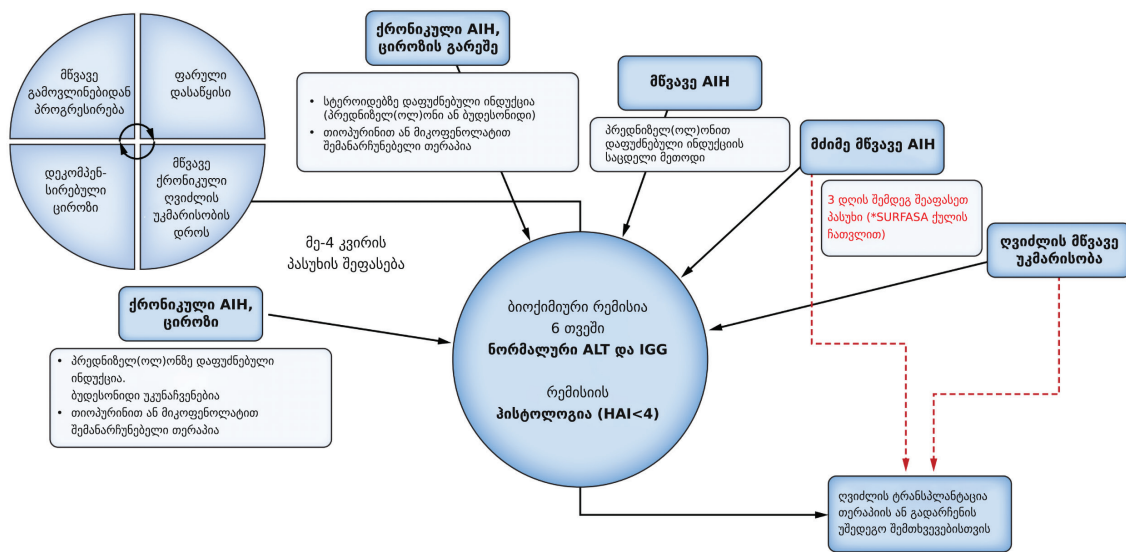
AIH-ისა და DILI-ის დიფერენციაცია ხშირად რთულია, განსაკუთრებით მწვავე შემთხვევებში, როდესაც აუტოანტისხეულები დაბალი ტიტრით ვლინდება, ხოლო IgG ნორმალურია. ასეთ სიტუაციებში რეკომენდებულია სავარაუდო მედიკამენტის შეწყვეტა, სტეროიდული თერაპია და პაციენტის მჭიდრო მონიტორინგი. ჰეპატიტის რეციდივი AIH-ის დიაგნოზს ამყარებს [28].

4. თერაპია

4.1 სტანდარტული მკურნალობა, პირველი და მეორე ხაზი (გრაფიკი 3)

აუტოიმუნური ჰეპატიტის (AIH) ტრადიციული მკურნალობა ეფუძნება სტეროიდების გამოყენებას რემისიის ინდუქციისთვის, ხოლო აზათიოპრინს ან მიკოფენოლატ მოფეტილს (MMF) - რემისიის შესანარჩუნებლად [28]. მიუხედავად სხვადასხვა სქემისა და დოზირების განხილვისა, ბოლო 50 წლის განმავლობაში მკურნალობის ძირითადი პრინციპები მნიშვნელოვნად არ შეცვლილა. აუტოიმუნური ჰეპატიტის საერთაშორისო ჯგუფმა (IAIHG) განსაზღვრა მკურნალობის პასუხის კრიტერიუმები [34]. სრული ბიოქიმიური პასუხი (CBR) გულისხმობს AST/ALT-ისა და IgG-ის ნორმალიზაციას 6 თვეში. არასაკმარისი პასუხი აღნიშნავს ამ კრიტერიუმების შეუსრულებლობას, ხოლო უპასუხოება — AST/ALT-ის 50%-ზე ნაკლებ შემცირებას 4 კვირაში [31]. სრული რემისია ასევე მოიცავს ჰისტოლოგიურ გაუმჯობესებას [35].

მიუხედავად ამ კრიტერიუმების მნიშვნელობისა, კვლავ განიხილება, უნდა შეფასდეს თუ არა პასუხი 6 თუ 12 თვეში. ზოგიერთ პაციენტში ბიოქიმიური



გრაფიკი 2. აუტოიმუნური ჰეპატიტის სპექტრი და მართვის ვარიანტები.

გაუმჯობესება მოგვიანებით ვითარდება. ასევე სადავოა IgG-ის ნორმალიზაციის პროგნოსტიკური მნიშვნელობა. კვლევები აჩვენებს, რომ ამინოტრანსფერაზების ნორმალიზაცია უკეთ პროგნოზთან შედარებით არის დაკავშირებული, ვიდრე IgG-ის ცვლილება [36,37]. თანამედროვე მონაცემები მიუთითებს, რომ მაღალი დონის პრედნიზოლონს მკაფიო უპირატესობა არ გააჩნია [38]. ბუდესონიდის გამოყენებაც სადავოა, განსაკუთრებით ციროზის მქონე პაციენტებში, სადაც იგი უკუნაჩვენებია. ესპანეთის რეესტრის მიხედვით, ბუდესონიდით მკურნალობისას ბიოქიმიური პასუხი მნიშვნელოვნად ნაკლები იყო პრედნიზოლონთან შედარებით (49% vs. 87%) [39].

AIH-ის მკურნალობაში სრული ბიოქიმიური პასუხის მიღწევა კვლავ გამოწვევად რჩება და მხოლოდ 55-60%-ში ფიქსირდება, მათ შორის ექსპერტულ ცენტრებშიც [40,41]. CAMARO კვლევაში MMF-ისა და აზათიოპრინის შედარებამ აჩვენა, რომ MMF ჯგუფში პასუხი უფრო ხშირად მიიღწეოდა (56.4% vs. 29%), თუმცა განსხვავება ნაწილობრივ აზათიოპრინის აუტანლობით იყო განპირობებული [42,43]. MMF ჯგუფში ასევე ნაკლები სერიოზული გვერდითი მოვლენა აღინიშნებოდა და IgG-ის ნორმალიზაცია უფრო ხშირი იყო (74.4% vs. 45.2%). თუმცა MMF-ის გამოყენებისას აუცილებელია ტერატოგენული რისკის გათვალისწინება. ორსულობის დაგეგმვის შემთხვევაში მისი შეწყვეტა საჭიროა მინიმუმ 12 კვირით ადრე როგორც ქალებში, ისე მამაკაცებში [44].

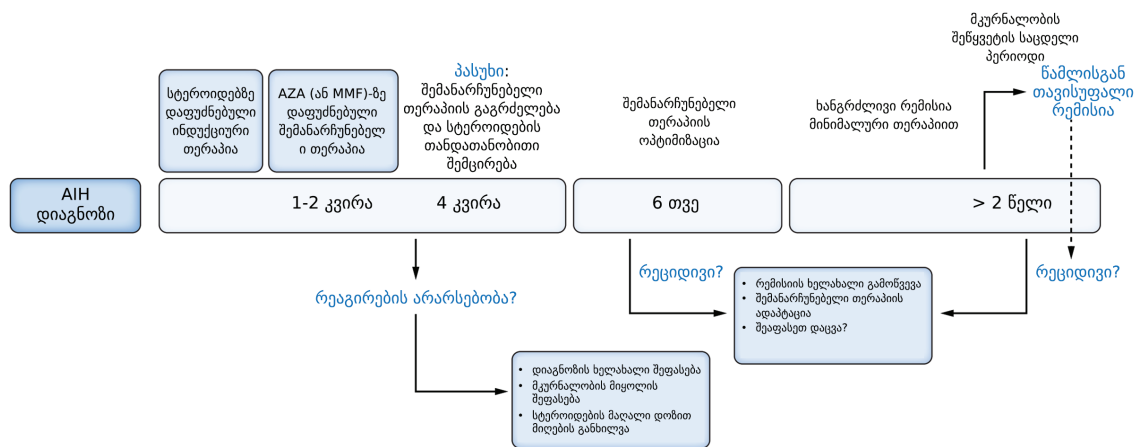
4.2 აზათიოპრინის მკურნალობის ოპტიმიზაცია და რისკები

აზათიოპრინის მთავარი მეტაბოლიტის-6-თიოგუანინის განსაზღვრა შესაძლოა მნიშვნელოვანი იყოს AIH-ის თერაპიის ოპტიმიზაციისა და მკურნალობისადმი არასაკმარისი შესრულების გამოსავლენად [45]. ERN RARE-LIVER-ის 2020 წლის რეკომენდაციების მიხედვით, მეორე და მესამე ხაზის თერაპიის დანერგვამდე აუცილებელია აზათიოპრინის

მეტაბოლიტების შეფასება, ალტერნატიული დიაგნოზების გამორიცხვა, თერაპიის შესრულების კონტროლი და სტანდარტული მკურნალობის ინტენსიფიკაცია [46]. გარკვეულ შემთხვევებში შესაძლებელია ალოპურინოლისა და დაბალი დოზის აზათიოპრინის კომბინაციის გამოყენებაც. არასაკმარისი პასუხისას გამოიყენება მესამე ხაზის თერაპია: ტაკროლიმუსი, ციკლოსპორინი, ინფლიქსიმები და რიტუქსიმები. თუმცა ამ პრეპარატების ეფექტურობის პირდაპირი შედარებითი მონაცემები ჯერ არ არსებობს.

AIH-ის მართვაში ნაკლებად არის გათვალისწინებული რეკომენდაცია, რომელიც ნაწლავის ანთებითი დაავადებების მკურნალობაში უკვე სტანდარტულია - აზათიოპრინის დანიშნვამდე EBV სტატუსის განსაზღვრა. EBV-უარყოფით იმუნოსუპრესირებულ პაციენტებში პირველადი ინფექცია შესაძლოა ასოცირდებოდეს ლიმფოპროლიფერაციულ დაავადებასთან ან ჰემოფაგოციტოზთან [47]. AIH-ის შემთხვევაში ეს გართულებები იშვიათია, თუმცა სანდო მონაცემები კვლავ შეზღუდულია. ბავშვებში ტიპი 1 და ტიპი 2 AIH-ის გრძელვადიანი პროგნოზის შეფასებამ აჩვენა, რომ ამ ორ ფორმას შორის მნიშვნელოვანი განსხვავება არ ფიქსირდება [48]. 30-წლიანი დაკვირვებისას საერთო გადარჩენა 81% იყო, ხოლო საკუთარი ღვიძლის შენარჩუნების ალბათობა - 61%. პროთრომბინის დროის გახანგრძლივება დაკავშირებული იყო ტრანსპლანტაციის მაღალ რისკთან. კვლევამ ასევე აჩვენა, რომ პაციენტთა ნაწილში შესაძლებელი იყო იმუნოსუპრესიის სრული მოხსნა და 4 წელზე მეტი ხანგრძლივობის რემისიის შენარჩუნება მკურნალობის გარეშე [49,50].

სტაბილური ბიოქიმიური რემისია აღმოჩნდა მკურნალობის წარმატებით შეწყვეტის მთავარი პროგნოზული ფაქტორი, მაშინ როდესაც ბიოფსიის დამატებითი მნიშვნელობა კვლავ სადავოა. მიუხედავად იმისა, რომ ტიპი 1 და ტიპი 2 AIH-ის კლასიფიკაცია სრულად გამართლებული აღარ



გრაფიკი 3. აუტოიმუნური ჰეპატიტის მართვის მიმდინარეობა ძირითადი გადაწყვეტილების მიღების წერტილებით.

არის, LKM-1 ანტიხეულების არსებობა კვლავ მნიშვნელოვან დიაგნოსტიკურ მნიშვნელობას ინარჩუნებს, რადგან პრაქტიკულად გამორიცხავს პირველადი მასკულროზირებული ქოლანგიტის (PSC) არსებობას [51].

4.3 მწვავე მძიმე აუტოიმუნური ჰეპატიტი AIH

მძიმე მწვავე აუტოიმუნური ჰეპატიტის (AIH) დროს კვლავ სადავოა როგორც კორტიკოსტეროიდების ოპტიმალური დოზა და ხანგრძლივობა, ისე ღვიძლის ტრანსპლანტაციაზე გადასვლის დრო. კვლევებში ძირითადად გამოიყენებოდა ინტრავენური მეთილპრედნიზოლონი, რომელიც პრედნიზოლონის 0.5-1 მგ/კგ/დღის ეკვივალენტურია, პრაქტიკაში კი შეესაბამება 40-80 მგ/დღე პრედნიზოლონს. უფრო მაღალი დოზების გამოყენებამ შესაძლოა გაზარდოს ტრანსპლანტაციის გარშემო სეფსისის რისკი.

ფრანგულმა კონსორციუმმა შეისწავლა 128 პაციენტი INR >1.5-ითა და ბილირუბინის >200 მკმოლ/ლ დონით. მიღებული მონაცემების საფუძველზე შეიქმნა SURFASA ქულა, რომელიც ეფუძნება INR-ისა და ბილირუბინის ცვლილებებს სტეროიდული თერაპიის ფონზე. მკურნალობის დაწყებიდან 3 დღეში აღნიშნული მოდელი ტრანსპლანტაციის საჭიროებას ან სიკვდილს პროგნოზირებდა 88% სპეციფიკურობით და 84% მგრძობელობით [52]. ესპანურმა კვლევამ მოიცვა 242 პაციენტი, რომელთაგან 203 იღებდა სტეროიდულ მკურნალობას. 90-დღიანი გადარჩენა ტრანსპლანტაციის გარეშე 61.6% იყო. პროგნოზული ნომოგრამა ეფუძნებოდა ასაკს, MELD ქულას, ენცეფალოპათიისა და ასციტის არსებობას, ხოლო პროგნოზული სიმუსე C-index = 0.8-ს აღწევდა [52,53]. მკურნალობაზე მოპასუხე პაციენტებში MELD ქულა 3-14 დღეში უმჯობესდებოდა, ხოლო უპასუხო პაციენტებში უცვლელი რჩებოდა. MELD ≥ 25 მკურნალობის მე-7 დღეს აღმოჩნდა პასუხის საუკეთესო პროგნოზული მაჩვენებელი [52,53].

ამ კვლევების მიხედვით შესაძლებელია გარკვეული პრაქტიკული რეკომენდაციების ჩამოყალიბება მძიმე მწვავე AIH-ის მართვისთვის, თუმცა გადამწყვეტი მნიშვნელობა კვლავ სწრაფ კლინიკურ გადაწყვეტილებას ენიჭება. ტრანსპლანტაციის საჭიროების შეფასებისას აუცილებელია არა მხოლოდ პროგნოზული ქულების, არამედ ინფექციის რისკის, დაავადების პროგრესირების სისწრაფისა და ტრანსპლანტაციის ლოგისტიკური ფაქტორების გათვალისწინებაც. მიუხედავად იმისა, რომ აღნიშნული მონაცემები რანდომიზებულ კვლევებს არ ეფუძნება, დაავადების იზოთობიდან გამომდინარე, ასეთი კვლევების ჩატარება პრაქტიკულად რთულად მისაღწევია.

4.4 მომავალი თერაპიული მიდგომები

ერთი ქეისების სერია აღწერს 25 აუტოიმუნური ჰეპატიტის მქონე პაციენტს, რომელთაც თანახლად ღვიძლგარეთა იმუნური დაავადებები

და საჭიროებდნენ ახალ იმუნომოდულატორულ პრეპარატებს [54]. დამატებით გამოყენებულმა თერაპიებმა პაციენტების უმრავლესობაში დადებითად იმოქმედა AIH-ის მიმდინარეობაზე, თუმცა BAFF-ის ანტაგონისტი ბელიმუმაბი შედარებით ნაკლებად ეფექტური აღმოჩნდა. ბოლო ქეის-რეპორტები მიუთითებს, რომ JAK ინჰიბიტორები შესაძლოა სასარგებლო იყოს გარკვეულ პაციენტებში [55,56]. აღნიშნული შემთხვევები ძირითადად პედიატრიულ პაციენტებს ეხებოდა, რომელთაც ჰქონდათ ფუნქციის გაძლიერების გენეტიკური მუტაციები, რომლებიც JAK ინჰიბიტორებით კონტროლდებოდა. მიუხედავად იმისა, რომ ამ მონაცემების ზრდასრულთა AIH-ზე განზოგადება შეზღუდულია, ისინი მიუთითებს სპეციფიკური პათოგენური გზების არსებობაზე, რომლებიც შესაძლოა მიზნობრივი თერაპიის სამიზნე გახდეს. მიუხედავად სტანდარტული მკურნალობის ეფექტურობისა, პაციენტების დაახლოებით მესამედი ვერ აღწევს მდგრად სრულ ბიოქიმიურ რემისიას, ხოლო გრძელვადიანი გვერდითი ეფექტები მნიშვნელოვან პრობლემად რჩება. ამიტომ აუცილებელია ახალი იმუნოთერაპიების აქტიური კვლევა და ინდივიდუალურად მორგებული სამკურნალო სქემების განვითარება, რაც მოითხოვს პროფესიული საზოგადოების, ფარმაცევტული ინდუსტრიისა და მარეგულირებელი ორგანოების თანამშრომლობას.

ინფლიქსიმაბი უკვე გამოყენებულია როგორც გადაუდებელი თერაპია რთულად სამართავ შემთხვევებში, და მისი ეფექტურობა ახლახან დადასტურდა მულტიცენტრულ ქეისების სერიაში [57]. ძალიან მალე მოსალოდნელია IIa ფაზის კვლევის შედეგებიც, რომელშიც შეფასდა სტეროიდების გარეშე ინდუქციური თერაპია ინფლიქსიმაბით (Eudra-CT 2017-003311-19). პაციენტების პერსპექტივიდან, სტეროიდების გარეშე ინდუქციური მკურნალობა, მართლაც, შესაძლოა ერთ-ერთ უმაღლეს პრიორიტეტს წარმოადგენდეს.

5. დაავადების პროგრესირების მონიტორინგი და გრძელვადიან გამოსავალზე მოქმედი ფაქტორები

აუტოიმუნურ ჰეპატიტთან (AIH) ასოცირებული ციროზის დროს კვლავ სადავოა არაინვაზიური პროგნოზული მაჩვენებლების გამოყენება, ჰეპატოცელულური კარცინომის (HCC) სკრინინგი და მეტაბოლური რისკ-ფაქტორების მნიშვნელობა. ესპანურმა მულტიცენტრულმა კვლევამ შეაფასა ღვიძლის სიმკვრივის გაზომვის (LSM) და Baveno VI/ANTICIPATE მოდელების ეფექტურობა პორტული ჰიპერტენზიისა და ვარიკოზების შეფასებაში [58]. პორტული ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებში LSM უფრო მაღალი იყო, თუმცა შემთხვევების ნახევარზე მეტში მაჩვენებელი მაინც დიაგნოსტიკურ ზღვარზე დაბალი დარჩა. არაინვაზიურმა კრიტერიუმებმა ენდოსკოპიების 46-63%-ის თავიდან აცილება

შესაძლებელი გახდა, თუმცა ზოგი მოდელი რისკს არასაკმარისად აფასებდა.

AIH-ის დროს ფიბროზისა და ანთების შეფასებისთვის აქტიურად იკვლევენ ახალ არაინვაზიურ მეთოდებს. რადენობრივმა MRI-მ და CT1 გამოსახულებებმა აჩვენა კავშირი ანთებასთან და ღვიძლის სიმკვრივესთან, თუმცა მათი უპირატესობა FibroScan®-თან შედარებით ჯერ დადასტურებული არ არის [60,61].

HCC-ის რუტინული სკრინინგის საჭიროება AIH-თან ასოცირებულ ციროზში კვლავ სადავოა, რადგან დაავადების ინციდენტობა შედარებით დაბალია [62]. დიდმა რევსტრულმა კვლევამ აჩვენა, რომ HCC-ის რისკი დროთა განმავლობაში იზრდება და 30 წლის შემდეგ 6.6%-ს აღწევს [63]. სიმსუქნე, ციროზი და AIH/PSC ვარიანტული სინდრომი დამოუკიდებელი რისკ-ფაქტორებად გამოვლინდა, რაც რისკზე დაფუძნებული სკრინინგის მნიშვნელობას უსვამს ხაზს.

ასევე ამკარა ხდება მეტაბოლურ დისფუნქციასთან ასოცირებული სტეატოზური ღვიძლის დაავადების (MASLD) როლი AIH-ის პროგრესირებაში [64]. 640 პაციენტის კვლევაში სტეატოზური დაავადება 22.8%-ში გამოვლინდა. AIH/MASLD-ის მქონე პაციენტები უფრო ხშირად იყვნენ ხანდაზმულები, ჰქონდათ სიმსუქნე, დიაბეტი და ჰიპერტენზია. ამ ჯგუფში ციროზი და დეკომპენსაცია უფრო ხშირი იყო. MASLD-ის დროს აუტოანტიბიოტების ხშირად გვხვდება, რაც დიაგნოსტიკას ართულებს. კვლევებმა აჩვენა, რომ ANA და anti-SMA დაახლოებით 23%-ში ფიქსირდება [65,66]. ამიტომ, განსაკუთრებით IgG-ის მატებისას, შესაძლოა ღვიძლის ბიოფსია აუცილებელი გახდეს დაავადების ბუნების ზუსტი შეფასებისთვის.

5.1 ცხოვრებისა და სამედიცინო დახმარების ხარისხი

კვლევების მიხედვით, აუტოიმუნური ჰეპატიტის (AIH) მქონე პაციენტებში ცხოვრების ხარისხი ხშირად მნიშვნელოვნად არის დაქვეითებული [67]. ამაზე გავლენას ახდენს როგორც კორტიკოსტეროიდული თერაპია [68], ისე ღვიძლის დაავადებასთან დაკავშირებული სტიგმა, გრძელვადიანი პროგნოზის გაურკვევლობა და მკურნალობის გვერდითი ეფექტებისადმი შფოთვა. ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესება პაციენტებისთვის ერთ-ერთ მთავარ პრიორიტეტს წარმოადგენს და ეს საკითხი უფრო მეტად უნდა აისახოს კლინიკურ კვლევებსა და სამედიცინო პროექტებში [69].

ასევე დადგინდა, რომ სანდო ექსპერტულ ცენტრში მკურნალობა და ექიმის აქტიური, პაციენტზე ორიენტირებული ჩართულობა პირდაპირ აუმჯობესებს პაციენტების კეთილდღეობას [70]. რაც უფრო მაღალია პაციენტის ნდობა მიღებული მკურნალობის მიმართ, მით უკეთესია მისი ცხოვრების ხარისხიც.

ამიტომ AIH-ის მართვის გაუმჯობესებასთან ერთად მნიშვნელოვანია ჰეპატოლოგების პაციენტზე ორიენტირებული მიდგომების განვითარებაც.

დასკვნა

აუტოიმუნური ჰეპატიტი კვლავ რთულ და მრავალფაქტორულ დაავადებად რჩება, რომლის პათოგენეზი ბოლომდე დადგენილი არ არის. მიუხედავად ამისა, გაუმჯობესებული დიაგნოსტიკური და ჰისტოპათოლოგიური კრიტერიუმები ხელს უწყობს დაავადების უფრო ადრეულ გამოვლენას და მკურნალობის სტანდარტიზაციას. მკურნალობაზე პასუხის მკაფიო კრიტერიუმებმა და მეორე-მესამე ხაზის თერაპიის რეკომენდაციებმა AIH-ის მართვა უფრო ეფექტური გახდა.

თუმცა, მიუხედავად ინდექსურ თერაპიაზე ხშირი დადებითი პასუხისა, გრძელვადიანი შედეგები კვლავ პრობლემურია, რადგან პაციენტების უმრავლესობას სიცოცხლის განმავლობაში მკურნალობა სჭირდება და ხშირად ცხოვრების ხარისხის დაქვეითება აღენიშნება. ახალი იმუნოლოგიური ცოდნა და ინოვაციური იმუნოთერაპიები ქმნის უფრო მიზნობრივი და ეფექტური მკურნალობის შესაძლებლობას. დაავადების გავრცელების ზრდასთან ერთად მოსალოდნელია, რომ მომავალი კვლევები და ახალი თერაპიული მიდგომები AIH-ის მართვას კიდევ უფრო გააუმჯობესებს.

ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში

Journal of Hepatology, vol. 82 j 926-937
Doi:10.1016/j.jhep.2024.12.041

ერადიკაციული თერაპია კუჭის კიბოს პრევენციისთვის Helicobacter pylori-ზე დადებით პირებში: რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევებისა და ობსერვაციული კვლევების სისტემატური მიმოხილვა და მეტაანალიზი

ალექსანდრ ს. ფორდი

ლიდის გასტროენტეროლოგიის ინსტიტუტი, სენტ-ჯეიმსის უნივერსიტეტის საავადმყოფო, ლიდსი,
გაერთიანებული სამეფო

იუპონგ იუანი

ფარნკომბის ოჯახის საქმლის მომწოდებელი სისტემის ჯანმრთელობის კვლევითი ინსტიტუტი, მაკმასტერის
უნივერსიტეტი, ჰამილტონი, ონტარიო, კანადა

ჯინ იანგ პარკი

კიბოს კვლევის საერთაშორისო სააგენტოს (IARC/WHO) ადრეული გამოვლენის, პრევენციისა და ინჟექციების
ფილიალი, ლიონი, საფრანგეთი

დევიდ ფორმანი

ლიდის სამედიცინო კვლევების ინსტიტუტი სენტ-ჯეიმსთან, ლიდის უნივერსიტეტი, ლიდსი, გაერთიანებული
სამეფო

Alexander C. Ford, Yuhong Yuan, Jin Young Park, David Forman

აბსტრაქტი

ფონი და მიზნები: Helicobacter pylori-ზე სკრინინგი და ერადიკაციული თერაპია შესაძლოა ამცირებდეს კუჭის კიბოს
ინციდენტობასა და მასთან დაკავშირებულ სიკვდილიანობას როგორც ზოგად პოპულაციაში, ისე კუჭის ადრეული
ნეოპლაზიის მქონე პაციენტებში. აღნიშნულის შესაფასებლად განახლდა რანდომიზებული კონტროლირებადი
კვლევების (RCTs) მეტაანალიზი.

მეთოდები: მოვიძიეთ ლიტერატურა 2024 წლის 4 ოქტომბრამდე. შეფასდა H. pylori-დადებით მოზრდილებში
ერადიკაციული თერაპიის გავლენა კუჭის კიბოს განვითარების რისკზე, როგორც ნეოპლაზიის არმქონე პირებში,
ისე EMR-ის შემდეგ კუჭის ნეოპლაზიის მქონე პაციენტებში. გაანალიზდა როგორც RCT-ები, ასევე ობსერვაციული
კვლევები, მინიმუმ 2-წლიანი დაკვირვებით.

შედეგები: მეტაანალიზში შევიდა 11 RCT და 13 ობსერვაციული კვლევა. RCT-ებში ერადიკაციული თერაპია
ასოცირდებოდა კუჭის კიბოს განვითარების მნიშვნელოვნად დაბალ რისკთან როგორც ჯანმრთელ H. pylori-
დადებით პირებში (RR = 0.64; 95% CI, 0.48-0.84), ისე EMR-ის შემდეგ ნეოპლაზიის მქონე პაციენტებში (RR =
0.52; 95% CI, 0.38-0.71). ასევე შემცირებული იყო კუჭის კიბოთი სიკვდილიანობა (RR = 0.78; 95% CI, 0.62-0.98).
ობსერვაციულ კვლევებშიც ერადიკაციული თერაპია ასოცირდებოდა კუჭის კიბოს უფრო დაბალ რისკთან.

დასკვნა: მეტაანალიზი ადასტურებს, რომ H. pylori-ის ერადიკაციული თერაპია მნიშვნელოვნად ამცირებს კუჭის
კიბოს განვითარების რისკს, რაც თანმიმდევრულად დასტურდება სხვადასხვა ტიპის კვლევებში.

შესავალი

კუჭის ადენოკარცინომა მსოფლიოში მეხუთე
ყველაზე გავრცელებული კიბოა და ყოველწლიურად
968,000-ზე მეტი ახალი შემთხვევა ფიქსირდება [1].
ობსერვაციულმა და რანდომიზებულმა კვლევებმა
აჩვენა, რომ Helicobacter pylori ძლიერად

არის დაკავშირებული კუჭის ადენოკარცინომის
განვითარებასთან [2-6], რაც მიუთითებს, რომ H.
pylori-ის სკრინინგმა და ერადიკაციულმა თერაპიამ
შესაძლოა შეამციროს კუჭის კიბოს ინციდენტობა
და მასთან დაკავშირებული სიკვდილიანობა. ამ
საფუძველზე, ზოგიერთი საერთაშორისო გაიდლაინი

რეკომენდაციას უწევს *H. pylori*-ის სკრინინგისა და მკურნალობის სტრატეგიების გამოყენებას კუჭის კიბოს პრევენციის მიზნით [7,8], თუმცა სხვა გაიდლაინებში მსგავსი რეკომენდაციები ჯერ არ არის შეტანილი [9]. მიუხედავად ამისა, ეროვნული მასშტაბის პროგრამები პრაქტიკულად არ არსებობს. რეგიონული პროგრამები მოქმედებს ტაივანის მატსუს კუნძულებსა და ბუტანში [10,11], ხოლო იაპონიაში *H. pylori*-ის მკურნალობა სახელმწიფო დაზღვევით ფინანსდება ენდოსკოპიურად დადასტურებული გასტრიტის შემთხვევაში [12].

ეროვნული პროგრამების ფართო დანერგვის შეფერხება ნაწილობრივ უკავშირდება არსებული მტკიცებულებების შეზღუდულ მოცულობასა და ხარისხს. ჩვენ მიერ ჩატარებულმა წინა სისტემატურმა მიმოხილვამ და რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევების (RCTs) მეტაანალიზმა [13,14] აჩვენა, რომ *H. pylori*-ის სკრინინგი და ერადიკაციული თერაპია ამცირებდა კუჭის ადენოკარცინომის განვითარების რისკს, თუმცა მტკიცებულებების ხარისხი დაბალი იყო. მთავარი შეზღუდვა იყო კუჭის კიბოს შემთხვევების მცირე რაოდენობა, რის გამოც ეფექტის შეფასება არასაკმარისად სანდოდ მიიჩნეოდა. მოგვიანებით გამოქვეყნდა დამატებითი პოპულაციებზე დაფუძნებული კვლევები [15,16], რის საფუძველზეც განახლდა სისტემატური მიმოხილვა და RCT-ებზე დაფუძნებული მეტაანალიზი.

ამ განახლებებში ჩვენ ასევე ჩავრთეთ კოჰორტული კვლევების მონაცემები, რომლებიც აფასებენ, ამცირებს თუ არა *Helicobacter pylori*-ის ერადიკაციული თერაპია კუჭის კიბოს შემდგომ განვითარების რისკს. აღნიშნული წარმოდგენს ობსერვაციული მონაცემების ყველაზე მაღალი ხარისხის წყაროს, რომელიც მიკერძობისადმი ნაკლებად არის მიდრეკილი, ვიდრე შემთხვევა-კონტროლის ტიპის კვლევები [17]. სხვა ავტორებმა აჩვენეს, რომ როგორც რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევების (RCTs), ასევე ობსერვაციული მონაცემების ერთობლივი შეფასება იძლევა უფრო სრულ სურათს ინტერვენციის ეფექტის მიმართულებისა და ძალის შესახებ [18], ვინაიდან ობსერვაციული კვლევები ხშირად მოიცავს უფრო ფართოდ წარმომადგენელ პოპულაციას [19]. ამგვარი მიდგომით მეტაანალიზის განახლება, შესაბამისად, შეიძლება გააუმჯობესოს მტკიცებულებების ხარისხი, რაც მომავალში ხელს შეუწყობს გაიდლაინებისა და ჯანდაცვის პოლიტიკის ჩამოყალიბებას.

2. მეთოდები

2.1 ძიების სტრატეგია და კვლევის შერჩევა

ჩვენ განვახლეთ წინა სისტემატური მიმოხილვა და მეტაანალიზი, რომელიც აფასებდა *Helicobacter pylori*-ის ერადიკაციული თერაპიის გავლენას კუჭის კიბოს მომავალ ინციდენტობაზე [13,14,20,21], და დამატებით ჩავრთეთ ობსერვაციული კვლევებიც. კვლევების იდენტიფიცირებისთვის მონაცემთა ძიება

განხორციელდა MEDLINE-ში (1946–2024), EMBASE/EMBASE Classic-ში (1947–2024) და Cochrane-ის კონტროლირებადი კვლევების ცენტრალურ რეესტრში. ასევე მოძიებულ იქნა გამოქვეყნებული ან დამატებითი მონაცემები clinicaltrials.gov-ის ბაზაში. დამატებით გაანალიზდა საერთაშორისო გასტროენტეროლოგიური კონფერენციების მასალები (Digestive Diseases Week, American College of Gastroenterology, United European Gastroenterology Week და Asian Pacific Digestive Week) 2001–2024 წლების პერიოდში. საბოლოოდ, გამოყენებულ იქნა რეკურსული ძიების მეთოდი შესაბამისი სტატიების ბიბლიოგრაფიების საფუძველზე.

შესაფასებლად შეტანილი რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევები (RCTs) აფასებდნენ მინიმუმ 7-დღიანი *Helicobacter pylori*-ის ერადიკაციული თერაპიის გავლენას კუჭის კიბოს შემდგომ განვითარებაზე *H. pylori*-დადებით მოზრდილებში, რომლებიც ან სხვა მხრივ ჯანმრთელები იყვნენ, ან ჰქონდათ კუჭის ნეოპლაზია (დისპლაზია ან ადრეული კუჭის კიბო), რომელიც ექვემდებარებოდა ენდოსკოპიურ მუკოზურ რემექციას (EMR). საკონტროლო ჯგუფი იღებდა პლაცებოს ან არ იღებდა ერადიკაციულ თერაპიას. ობსერვაციული კვლევები მოიცავდა *H. pylori*-დადებით პაციენტებს კუჭის ნეოპლაზიის გარეშე ან EMR-ისთვის შესაფერისი ნეოპლაზიის მქონე პირებს. ექსპოზიციური ჯგუფი იღებდა აღიარებულ ერადიკაციულ სქემას, ხოლო კონტროლი - არა. ყველა კვლევაში ჩართული იყვნენ მხოლოდ ≥ 18 წლის პაციენტები, დაკვირვების პერიოდი იყო მინიმუმ 2 წელი და დაფიქსირებული უნდა ყოფილიყო სულ მცირე 2 კუჭის კიბოს შემთხვევა. საბოლოო წერტილები შეფასდა დაკვირვების ბოლო ეტაპზე.

ძიების სტრატეგია წარმოდგენილია დანართ მასალებში. იდენტიფიცირებული ყველა აბსტრაქტი დამოუკიდებლად შეაფასა ორმა მკვლევარმა (YY და ACF), ხოლო პოტენციურად რელევანტური ნაშრომები სრულ ტექსტში დეტალურად განიხილეს წინასწარ განსაზღვრული კრიტერიუმების მიხედვით. უთანხმოების შემთხვევაში გადაწყვეტილებას იღებდა მესამე მკვლევარი (PM). ენის მიხედვით შეზღუდვა არ არსებობდა და საჭიროების შემთხვევაში უცხოენოვანი სტატიები ითარგმნა. იმ კვლევებისთვის, სადაც კუჭის კიბოს შემდგომი განვითარების მონაცემები არ იყო წარმოდგენილი, ავტორებს დამატებითი ინფორმაციისთვის დაუკავშირდნენ. თუ ერთი და იგივე კვლევის რამდენიმე პუბლიკაცია არსებობდა, გამოყენებულ იქნა მხოლოდ ყველაზე გვიანი ვერსია. ეთიკური ნებართვა საჭირო არ ყოფილა.

2.2 შედეგების შეფასება

რანდომიზებულ კონტროლირებად კვლევებში (RCTs) ჩვენი პირველადი გამოსავალი იყო *Helicobacter pylori*-ის ერადიკაციული თერაპიის გავლენა, პლაცებოსთან ან ერადიკაციული

თერაპიის არ ჩატარებასთან შედარებით, კუჭის კიბოს შემდგომ განვითარებაზე. ობსერვაციულ კვლევებში ჩვენი პირველადი გამოსავალი იყო H. pylori-ის ერადიკაციული თერაპიის გავლენა, ერადიკაციული თერაპიის არ გამოყენებასთან შედარებით, კუჭის კიბოს შემდგომ განვითარებაზე. RCT-ებში მეორეული გამოსავლები მოიცავდა ერადიკაციული თერაპიის გავლენას კუჭის კიბოსთან დაკავშირებულ სიკვდილიანობაზე ან ნებისმიერი მიზეზით გამოწვეულ სიკვდილიანობაზე.

2.3 მონაცემთა ამოღება

ორმა მკვლევარმა (YY და ACF) მონაცემები დამოუკიდებლად ამოიღო დიქტომიური შედეგების ფორმით (კუჭის კიბოს არსებობა ან არარსებობა). თითოეული კვლევისთვის შეგროვდა ინფორმაცია ქვეყნის, ცენტრების რაოდენობის, Helicobacter pylori-ის ინფექციის დადასტურების მეთოდის, გამოყენებული ერადიკაციული სქემის (პრეპარატები, დოზები და მიღების რეჟიმი), მკურნალობის ხანგრძლივობის, ერადიკაციის მაჩვენებლის, დაკვირვების ხანგრძლივობის, კუჭის კიბოს ახალი შემთხვევების გამოვლენის მეთოდის, ასევე კუჭის კიბოთი და სხვა მიზეზებით გამოწვეული სიკვდილიანობის შესახებ. ობსერვაციული კვლევებისთვის დამატებით ამოღებული იყო მონაცემები ერადიკაციული თერაპიის გამოყენების, მკურნალობის შედეგებისა და კუჭის კიბოს ახალი შემთხვევების შეფასების მეთოდების შესახებ, სადაც შესაბამისი ინფორმაცია ხელმისაწვდომი იყო.

ჩვენ მიერ იდენტიფიცირებულ რანდომიზებულ კონტროლირებად კვლევებში (RCTs) დაკვირვების მინიმალური ხანგრძლივობა იყო ≥ 4 წელი, შესაბამისად, კვლევებიდან გამოთიშვის (dropout) მაჩვენებელი შედარებით მაღალი იყო. ამის გამო, RCT-ებიდან მონაცემები ამოვიღეთ მოდიფიცირებული intention-to-treat ანალიზის გამოყენებით. რანდომიზაციის შემდეგ არაშესაფერისად მიჩნეული პირები (მაგალითად, სხვაგვარად ჯანმრთელი პირები, რომელთაც საწყის ეტაპზე დაუდგინდათ კუჭის კიბო; კუჭის ნეოპლაზიის მქონე პაციენტები, რომელთაც ჩაუტარდათ ქირურგიული ჩარევა EMR-ის ნაცვლად; ან კვლევის მონაწილეები, რომლებიც აღმოჩნდნენ H. pylori-უარყოფითები) გამოირიცხულნი იყვნენ ანალიზიდან. ასევე გამოირიცხნენ ის მონაწილეები, რომლებმაც არ მიიღეს მათთვის განკუთვნილი ინტერვენცია. შედეგის შედარებით იშვიათი ბუნებიდან გამომდინარე, დაკვირვების პერიოდში დაკარგული ყველა მონაწილე დარჩა კვლევის დენომინატორში იმ დაშვებით, რომ მათ კუჭის კიბო არ განუვითარდათ.

2.4 ხარისხის შეფასება და მიკერძოების რისკი

მიკერძოების რისკის შეფასება განხორციელდა კვლევის დონეზე. იგი დამოუკიდებლად შეაფასა ორმა მკვლევარმა (PM და ACF): რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევებისთვის (RCTs) გამოყენებული იყო Cochrane-ის მიკერძოების რისკის ინსტრუმენტი, ხოლო ობსერვაციული კვლევებისთვის

- ROBINS-I (Risk Of Bias In Non-randomised Studies of Interventions) [22,23]. უთანხმოების შემთხვევაში გადაწყვეტილებას იღებდა მესამე მკვლევარი (YY). RCT-ებში შეფასდა: რანდომიზაციის მეთოდი, allocation concealment, დაბრმავება, არასრული მონაცემების არსებობა და შერჩევითი ანგარიშგების რისკი. ობსერვაციულ კვლევებში შეფასდა კონფაუნდინგი, მონაწილეთა შერჩევითი, ინტერვენციის კლასიფიკაციით, დაკარგული მონაცემებითა და გამოსავლების შეფასებით გამოწვეული შესაძლო მიკერძოება. RCT-ების მტკიცებულებების საერთო ხარისხი შეფასდა GRADE მეთოდოლოგიის გამოყენებით [24].

2.5 მონაცემთა სინთეზი და სტატისტიკური ანალიზი

მონაცემები გაერთიანდა შემთხვევითი ეფექტების მოდელის (random effects model) გამოყენებით [25], რათა კვლევებს შორის ჰეტეროგენობის გათვალისწინებით მიღებულიყო Helicobacter pylori-ის ერადიკაციული თერაპიის გავლენის უფრო კონსერვატიული შეფასება კუჭის კიბოს მომავალ ინციდენტობაზე. შედეგები წარმოდგენილი იყო კუჭის კიბოს განვითარების ფარდობითი რისკის (RR) და 95% სანდოობის ინტერვალის (CI) სახით. RCT-ებში დამატებით გამოითვალა მკურნალობის საჭირო რაოდენობა (NNT) შესაბამისი ფორმულის გამოყენებით.

კვლევებს შორის ჰეტეროგენობა შეფასდა χ^2 ტესტითა და I^2 სტატისტიკით. χ^2 ტესტისთვის $P < 0.10$ ნაითვალა სტატისტიკურად მნიშვნელოვან ჰეტეროგენობად, ხოლო I^2 -ის მიხედვით ჰეტეროგენობა კლასიფიცირდა დაბალ (25%-49%), საშუალო (50%-74%) და მაღალ ($\geq 75%$) დონედ [26].

ერთ-ერთი კვლევა იყო კლასტერულად რანდომიზებული [15], სადაც რანდომიზაცია განხორციელდა სოფლების მიხედვით. ამიტომ გამოყენებული იქნა კლასტერის ზომა და შიდაკორელაციის კოეფიციენტი (ICC), რის საფუძველზეც გამოითვალა „ეფექტური ნიმუშის ზომა“ მონაცემთა გაერთიანებაზე [29]. ეს მიდგომა აუცილებელი იყო „ანალიზის ერთეულის შეცდომის“ თავიდან ასაცილებლად, რომელიც სხვაგვარად გამოიწვევდა ერადიკაციული თერაპიის ეფექტისა და კვლევის წონის გადაჭარბებულ შეფასებას მეთანალიზში [30].

3. შედეგები

განახლებული ძიების სტრატეგიით იდენტიფიცირდა 941 ახალი ციტირება. სათაურებისა და აბსტრაქტების შეფასების შემდეგ, 89 პოტენციურად შესაბამისი სტატია სრულ ტექსტში იქნა განხილული (დანართი გრაფიკი 1). კვლევების შერჩევისას მკვლევრებს შორის თანხვედრა ძალიან მაღალი იყო (კაპას სტატისტიკა = 0.81). განახლებულ ანალიზში შევიდა ერთი ახალი კვლევა და ერთი განახლებული

ანგარიში, რომლებიც დაემატა წინა მეტაანალიზებში უკვე ჩართულ 10 RCT-ს [13,14,20,21]. დამატებით იდენტიფიცირდა 12 ობსერვაციული კვლევა, წარმოდგენილი 13 სტატიაში. ასევე გამოვლინდა ერთი RCT, რომელიც ადარებდა FIT-სა და H. pylori-ის სკრინინგის კომბინირებულ სტრატეგიას მხოლოდ FIT-სთან [16]. აღნიშნული კვლევა ვერ შევიდა RCT-მეტაანალიზში, რადგან მხოლოდ FIT-ის ჯგუფში H. pylori-ის სტატუსი უცნობი იყო. თუმცა, იმ მონაწილეთა მონაცემები, რომლებმაც ორივე ტესტი ჩაიბარეს, გამოყენებულ იქნა ობსერვაციული კვლევის ფორმატში, ერადიკაციული თერაპიის მიღების მიხედვით.

საბოლოოდ მეტაანალიზისთვის შეირჩა 24 კვლევა, წარმოდგენილი 32 სტატიაში, და ყველა მათგანი ინგლისურ ენაზე იყო გამოქვეყნებული. მათგან 8 დამოუკიდებელი რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევა (RCT), წარმოდგენილი 14 სტატიაში [6,15,31-42], ადარებდა Helicobacter pylori-ის ერადიკაციულ თერაპიას პლაცებოს ან მკურნალობის არჩატარებას 58,628 ჯანმრთელ H. Pylori-ით დაავადებულ პირში. შვიდ კვლევაში მონაწილეობდნენ კუჭის ნეოპლაზიის არმქონე საზოგადოებაში მცხოვრები პირები, ხოლო ერთ სამხრეთკორეულ კვლევაში - კუჭის კიბოს მქონე პაციენტების პირველი ხარისხის ნათესავები [42]. სამი RCT, წარმოდგენილი 4 სტატიაში [43-46], მოიცავდა 1,841 H. pylori-დადებით პაციენტს კუჭის ნეოპლაზიით, რომელიც ექვემდებარებოდა ენდოსკოპიურ მუკოზურ რეზექციას (EMR). გარდა ამისა, 11 ობსერვაციულმა კვლევამ შეაფასა ერადიკაციული თერაპიის გავლენა 89,774 H. pylori-დადებით პირში, რომლებსაც საწყის ეტაპზე კუჭის ნეოპლაზია არ ჰქონდათ [16,47-56]. კიდევ ორი ობსერვაციული კვლევა, წარმოდგენილი 3 სტატიაში [57-59], მოიცავდა 269 H. pylori-დადებით პაციენტს EMR-ისთვის შესაფერისი კუჭის ნეოპლაზიით.

ჯანმრთელ პოპულაციებში ჩატარებული ყველა რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევა (RCT) განხორციელდა აღმოსავლეთ აზიაში, გარდა ერთი კოლუმბიური კვლევისა [31-33], რომლის მონაწილეებიც ადრე უკვე შეფასებული იყვნენ კუჭის კიბოს მაღალი რისკის მქონე პირებად [60-62]. დაკვირვების ხანგრძლივობა მერყეობდა ≥ 4 წლიდან [37] 26.5 წლამდე [35,36]. მიკერძობის რისკის შეფასებით, 5 კვლევა კლასიფიცირდა როგორც დაბალი რისკის მქონე [15,35,39-42], 1, როგორც გაურკვეველი რისკის მქონე [37], ხოლო 2 - როგორც მაღალი რისკის მქონე [6,31-34]. მაღალი რისკის მიზეზები იყო პლაცებო-კონტროლის არარსებობა და მონაცემთა ანგარიშგების შეუსაბამობები. H. pylori-დადებითი პაციენტების RCT-ებიც, რომელთაც ჰქონდათ EMR-ისთვის შესაფერისი კუჭის ნეოპლაზია, ასევე აღმოსავლეთ აზიაში ჩატარდა. დაკვირვების ხანგრძლივობა 5.9-დან 10 წლამდე მერყეობდა [43-46]. ერთი კვლევა შეფასდა როგორც გაურკვეველი რისკის მქონე, პაციენტების გამორიცხვისა და ჯგუფებს შორის დისბალანსის გამო [46], ხოლო ორი კვლევა - მაღალი რისკის მქონედ, რადგან პლაცებო-კონტროლი გამოყენებული არ იყო [43-45].

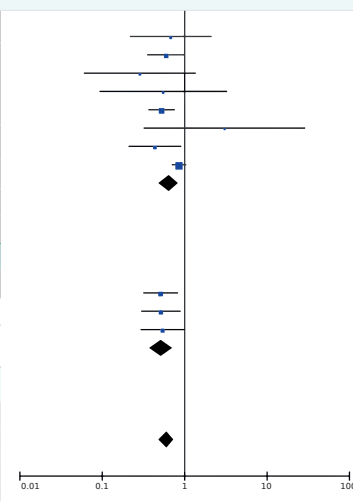
ყველა ობსერვაციული კვლევა, რომელიც მოიცავდა Helicobacter pylori-დადებით პირებს საწყის ეტაპზე კუჭის ნეოპლაზიის გარეშე, ჩატარდა აღმოსავლეთ აზიაში, გარდა ერთი კვლევისა, რომელიც განხორციელდა აშშ-ში [56]. დაკვირვების ხანგრძლივობა მერყეობდა 2 წლიდან [47] 9.5 წლამდე [52]. მიკერძობის რისკი შეფასდა როგორც საშუალო 6 კვლევაში [16,47-49,53,56], ხოლო დანარჩენებში - მაღალი. ორი ობსერვაციული კვლევა, რომელიც მოიცავდა H. pylori-დადებით პაციენტებს EMR-ისთვის შესაფერისი კუჭის ნეოპლაზიით, ასევე აღმოსავლეთ აზიაში ჩატარდა. დაკვირვების საშუალო ხანგრძლივობა შეადგენდა 4.3 და 5 წელს. მიკერძობის რისკი ერთ კვლევაში შეფასდა როგორც საშუალო [57,58], ხოლო მეორეში - მაღალი.

3.1 ერადიკაციული თერაპიის ეფექტი რანდომიზებულ კონტროლირებად კვლევებში

ჯანმრთელ H. pylori-დადებით პირებში ჩატარებული 8 რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევის (RCT) გაერთიანებულმა ანალიზმა [6,15,31-42] აჩვენა, რომ ერადიკაციული თერაპიის მიმღებ 29,782 პაციენტში კუჭის კიბო განვითარდა 258 შემთხვევაში (0.87%), მაშინ როდესაც კონტროლის ჯგუფში, რომელიც მოიცავდა 28,846 პირს, კუჭის კიბო დაფიქსირდა 351 შემთხვევაში (1.2%). ერადიკაციული თერაპია ასოცირდებოდა კუჭის კიბოს განვითარების მნიშვნელოვნად დაბალ რისკთან (RR = 0.64; 95% CI, 0.48-0.84), ხოლო კვლევებს შორის ჰეტეროგენობა დაბალი იყო ($I^2 = 35\%$; $P = .15$). მკურნალობის საჭირო რაოდენობა (NNT) შეადგენდა 228-ს (95% CI, 158-514). მხოლოდ დაბალი მიკერძობის რისკის მქონე 5 კვლევის ანალიზმაც მსგავსი შედეგი აჩვენა (RR = 0.65; 95% CI, 0.46-0.91). მეტაანალიზში ყველაზე დიდი წონა ეკავა ჩინეთში ჩატარებულ ორ ხანგრძლივ კვლევას [38-40]. GRADE-ის მიხედვით, მტკიცებულებების საერთო ხარისხი შეფასდა როგორც „საშუალო“, კვლევებს შორის ჰეტეროგენობის გამო.

სამ რანდომიზებულ კონტროლირებად კვლევაში (RCT), რომლებიც მოიცავდა H. pylori-დადებით პაციენტებს EMR-ისთვის შესაფერისი კუჭის ნეოპლაზიით [43-46], ერადიკაციული თერაპიის ჯგუფში 910 პაციენტიდან კუჭის კიბოს შემდგომი შემთხვევა დაფიქსირდა 54-ში (5.9%), ხოლო კონტროლის ჯგუფში, რომელიც მოიცავდა 931 პაციენტს, - 106 შემთხვევაში (11.4%). ერადიკაციული თერაპია ასოცირდებოდა კუჭის კიბოს განვითარების მნიშვნელოვნად დაბალ რისკთან (RR = 0.52; 95% CI, 0.38-0.71), ხოლო კვლევებს შორის ჰეტეროგენობა არ გამოვლენილა ($I^2 = 0\%$; $P = .99$). მკურნალობის საჭირო რაოდენობა (NNT) შეადგენდა 18-ს (95% CI, 14-30). კვლევების მცირე რაოდენობის გამო პუბლიკაციური მიკერძობის შეფასება ვერ მოხერხდა. ეფექტის მნიშვნელოვნად განსხვავებული შედეგები არ დაფიქსირდა ზოგად პოპულაციასა და EMR-ის შემდეგ ნეოპლაზიის მქონე პაციენტებს შორის (ქვეკვლევებს შორის $P = .33$; $I^2 = 0\%$). მეტაანალიზში ყველაზე დიდი წონა (41.6%) ეკავა იაპონურ RCT-ს 10-წლიანი

კვლევა ან ქვეჯგუფი	HP-ის ერადიკაცია		კონტროლი		ნაწილი	ფარდობითი რისკი	ფარდობითი რისკი
	მოვლენები	სულ	მოვლენები	კონტროლი		M-H, შემთხვევითი, 95% CI ნელი	wM-H, შემთხვევითი, 95% CI
5.1.1 H. pylori-დადებითი ჯანმრთელი პირები							
კორეა 2000-კორეა 2001-პიახუელუ 2021	5	437	7	415	3.1%	0.68 [0.22, 1.12]	2000
ვონგი 2004 - იანი 2022	21	817	35	813	10.8%	0.60 [0.35, 1.02]	2004
ლეუნგი 2004-ჟოუ 2014	2	276	7	276	1.7%	0.29 [0.06, 1.36]	2004
საიტო 2005	2	379	3	313	1.3%	0.55 [0.09, 3.27]	2005
იუ 2006-მაისი 2012-ლი 2019	41	1130	78	1128	17.1%	0.52 [0.36, 0.76]	2006
ვონგი 2012	3	255	1	258	0.8%	3.04 [0.32, 28.99]	2012
ჩიო 2020	10	912	23	914	6.6%	0.44 [0.21, 0.91]	2020
ბანი 2024	174	25576	197	24729	27.2%	0.85 [0.70, 1.05]	2024
სუბტოტალური (95% CI)	29782		28846		68.6%	0.64 [0.48, 0.84]	
ჯამური მოვლენები	258		351				
ჰეტეროგენულობა: Tau ² = 0.05; Chi ² = 10.80, df = 7 (P = 0.15); I ² = 35%							
საერთო ეფექტის ტესტი: Z = 3.15 (P = 0.002)							
5.1.2 H. pylori-დადებითი პაციენტები კუჭის ნეოპლაზიით, რომლებიც სანეს ეტაპზე ლორწოვანის ენდოსკოპიურ რეზექციას გადიან							
ფუკასე 2008-კატო2012	22	272	43	272	12.3%	0.51 [0.31, 0.83]	2012
ჩიო 2018ა	18	444	36	457	10.3%	0.51 [0.30, 0.89]	2014
ჩიო 2018ბ	14	194	27	202	8.8%	0.54 [0.29, 1.00]	2019
ქვეჯგუფი (95% CI)	910		931		31.4%	0.52 [0.38, 0.71]	
ჯამური მოვლენები	54		106				
ჰეტეროგენულობა: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.02, df = 2 (P = 0.99); I ² = 0%							
საერთო ეფექტის ტესტი: Z = 4.09 (P < 0.0001)							
სულ (95% CI)	30692		29777		100.0%	0.61 [0.49, 0.75]	
ჯამური მოვლენები	312		457				
ჰეტეროგენულობა: მნიშვნელობა ² = 0.03; Chi ² = 14.11, df = 10 (P = 0.17); I ² = 29%							
საერთო ეფექტის ტესტი: Z = 4.70 (P < 0.00001)							
ქვეჯგუფების განსხვავებების ტესტი: Chi ² = 0.94, df = 1 (P = 0.33), I ² = 0%							



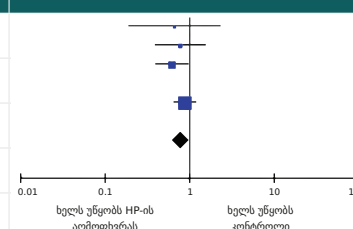
გრაფიკი 1. RCT-ების Forest plot: H. pylori-ის ერადიკაციული თერაპიის გავლენა კუჭის კიბოს შემდგომ განვითარებაზე ჯანმრთელ H. pylori-დადებით პირებში ან H. pylori-დადებით პაციენტებში კუჭის ნეოპლაზიით, რომლებიც გადიოდნენ EMR-ს

დაკვირვებით [43,44].

ყველა 11 რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევის (RCT) გაერთიანებულმა ანალიზმა, რომელიც მოიცავდა როგორც ჯანმრთელ H. pylori-დადებით პირებს, ისე EMR-ისთვის შესაფერისი კუჭის ნეოპლაზიის მქონე პაციენტებს [6,15,31-46], აჩვენა, რომ ერადიკაციული თერაპიის ჯგუფში 30,692 პაციენტიდან კუჭის კიბო განვითარდა 312

შემთხვევაში (1.0%), ხოლო პლაცებოს ან თერაპიის არმილების ჯგუფში, რომელიც მოიცავდა 29,777 პირს, - 457 შემთხვევაში (1.5%). Helicobacter pylori-ის ერადიკაციული თერაპია ასოცირდებოდა კუჭის კიბოს განვითარების მნიშვნელოვნად დაბალ რისკთან (RR = 0.61; 95% CI, 0.49-0.75). კვლევებს შორის ჰეტეროგენობა დაბალი იყო (I² = 29%; P = .17), ხოლო Egger-ის ტესტით პუბლიკაციური მიკერძობების ან მცირე კვლევებთან დაკავშირებული ეფექტების

კვლევა ან ქვეჯგუფი	HP-ის ერადიკაცია		კონტროლი		ნაწილი	ფარდობითი რისკი	ფარდობითი რისკი
	მოვლენები	სულ	მოვლენები	კონტროლი		M-H, შემთხვევითი, 95% CI ნელი	wM-H, შემთხვევითი, 95% CI
ლეუნგი 2004-ჟოუ 2014	4	295	6	292	3.5%	0.66 [0.19, 2.31]	2004
ვონგი 2004-იანი 2022	14	817	18	813	11.6%	0.77 [0.39, 1.55]	2004
იუ 2006-მა 2012-ლი 2019	29	1130	47	1128	26.6%	0.62 [0.39, 0.97]	2006
ჩიო 2020	0	912	0	914	1.3%	შუფასებელი არ არის 2020	
ბანი 2024	77	25576	85	24729	58.3%	0.88 [0.64, 1.19]	2024
სულ (95% CI)	28730		27876		100.0%	0.78 [0.62, 0.98]	
ჯამური მოვლენები	124		156	914	6.6%		
ჰეტეროგენულობა: Tau ² = 0.00; Chi ² = 1.65, df = 3 (P = 0.65); I ² = 0%							
საერთო ეფექტის ტესტი: Z = 2.09 (P = 0.04)							



გრაფიკი 2. RCT-ების Forest plot: ერადიკაციული თერაპიის გავლენა კუჭის კიბოსთან დაკავშირებულ შემდგომ სიკვდილიანობაზე ჯანმრთელ H. pylori-დადებით პირებში

კვლევა ან ქვეკვლევი	HP-ის ვრდიკაცია		კონტროლი		წონა	ფარდობითი რისკი	ფარდობითი რისკი
	მოვლენები	სულ	მოვლენები	კონტროლი		M-H, შემთხვევითი, 95% CI წელი	wM-H, შემთხვევითი, 95% CI
კორეა 2000-კორეა 2001-ჰაიპუკლო 2021	12	437	6	415	1.5%	1.90 [0.72, 5.01] 2000	
ვონგ 2004-ინი 2022	127	817	126	813	28.4%	1.00 [0.80, 1.26] 2004	
იოუ 2006-მა 2012-ლი 2019	264	1130	272	1128	66.5%	0.97 [0.84, 1.12] 2006	
ვონგ 2012	1	255	4	258	0.3%	0.25 [0.03, 2.25] 2012	
ჩიი 2020	16	912	18	914	3.3%	0.89 [0.46, 1.74] 2020	
სულ (95% CI)		3551		3528	100.0%	0.98 [0.87, 1.11]	
ჯამური მოვლენები	420		426				
ჰეტეროგენობა: Tau ² = 0.00; Chi ² = 3.40, df = 4 (P = 0.49); I ² = 0%							
საერთო ეფექტის ტესტი: Z = 0.30 (P = 0.77)							

გრაფიკი 3. RCT-ების Forest plot: ვრდიკაციული თერაპიის გავლენა ნებისმიერი მიზნით გამოწვეულ შემდგომ სიკვდილიანობაზე ჯანმრთელ H. pylori-დადებით პირებში

მტკიცებულება არ გამოვლენილა (P = .15).

არსებობდა 5 რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევა (RCT), ჩატარებული ჯანმრთელ H. pylori-დადებით პირებში, რომლებშიც წარმოდგენილი იყო კუჭის კიბოთი გამოწვეული სიკვდილიანობის მონაცემები, საერთო ჯამში 56,606 მონაწილეში [6,15,34-36,38-40,42]. დაკვირვების ხანგრძლივობა მერყეობდა 9.2-დან 26.5 წლამდე. ვრდიკაციული თერაპიის ჯგუფში, რომელიც მოიცავდა 28,730 პირს, კუჭის კიბოთი გარდაიცვალა 124 ადამიანი (0.43%), ხოლო პლაცებოს ან თერაპიის არმილების ჯგუფში, რომელიც მოიცავდა 27,876 მონაწილეს, - 156 ადამიანი (0.56%). Helicobacter pylori-ის ვრდიკაციული თერაპია ასოცირდებოდა კუჭის კიბოთი სიკვდილიანობის მნიშვნელოვნად დაბალ რისკთან (RR = 0.78; 95% CI, 0.62-0.98). კვლევებს შორის ჰეტეროგენობა არ გამოვლენილა (I² = 0%; P = .65). NNT შეადგენდა 812-ს (95% CI, 470-8935).

5 რანდომიზებულ კონტროლირებად კვლევაში (RCT), რომლებშიც წარმოდგენილი იყო ნებისმიერი მიზნით გამოწვეული სიკვდილიანობის მონაცემები, მონაწილეობდა 7,079 ჯანმრთელი H. pylori-დადებითი პირი [31-33,35,36,38-42]. დაკვირვების ხანგრძლივობა მერყეობდა 5-დან 26.5 წლამდე. დაკვირვების საბოლოო ეტაპზე, ვრდიკაციული თერაპიის ჯგუფში 3,551 პაციენტიდან გარდაცვლილი იყო 420 (11.8%), ხოლო პლაცებოს ან თერაპიის არმილების ჯგუფში 3,528 პაციენტიდან - 426 (12.1%). Helicobacter pylori-ის ვრდიკაციული თერაპია არ ასოცირდებოდა ნებისმიერი მიზნით გამოწვეული სიკვდილიანობის სტატისტიკურად მნიშვნელოვან შემცირებასთან (RR = 0.98; 95% CI, 0.87-1.11). კვლევებს შორის ჰეტეროგენობა არ გამოვლენილა (I² = 0%; P = .49).

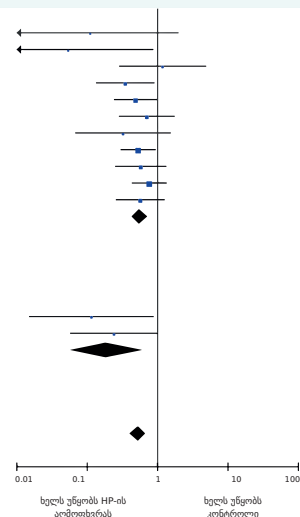
3.2 ვრდიკაციული თერაპიის ეფექტი ობსერვაციულ კვლევებში

11 ობსერვაციული კვლევის გაერთიანებულმა ანალიზმა, რომლებიც მოიცავდა H. pylori-დადებით პირებს სანყის ეტაპზე კუჭის ნეოპლაზიის გარეშე [16,47-56], აჩვენა, რომ ვრდიკაციული თერაპიის ჯგუფში 49,957 პაციენტიდან კუჭის კიბო განვითარდა 146 შემთხვევაში (0.29%), ხოლო თერაპიის არმილების ჯგუფში 39,817 პაციენტიდან - 277 შემთხვევაში (0.70%). ვრდიკაციული თერაპია ასოცირდებოდა კუჭის კიბოს განვითარების მნიშვნელოვნად დაბალ რისკთან (RR = 0.56; 95% CI, 0.43-0.73), ხოლო კვლევებს შორის ჰეტეროგენობა არ გამოვლენილა (I² = 0%; P = .60).

ორი ობსერვაციული კვლევის ანალიზში, რომლებიც მოიცავდა EMR-ისთვის შესაფერისი კუჭის ნეოპლაზიის მქონე H. pylori-დადებით პაციენტებს [57-59], ვრდიკაციული თერაპიის ჯგუფში 114 პაციენტიდან კუჭის კიბო განვითარდა 3 შემთხვევაში (2.6%), ხოლო თერაპიის არმილების ჯგუფში 155 პაციენტიდან - 24 შემთხვევაში (15.5%). ამ შემთხვევაში ფარდობითი რისკი იყო 0.19 (95% CI, 0.06-0.61). ორ ქვეჯგუფს შორის ეფექტის განსხვავებაში აღინიშნებოდა საშუალო ხარისხის ჰეტეროგენობა (I² = 68%).

ყველა 13 ობსერვაციული კვლევის გაერთიანებულმა ანალიზმა [16,47-59] აჩვენა, რომ ვრდიკაციული თერაპიის ჯგუფში 50,071 პაციენტიდან კუჭის კიბო განვითარდა 149 შემთხვევაში (0.30%), ხოლო თერაპიის არმილების ჯგუფში 39,972 პაციენტიდან - 301 შემთხვევაში (0.75%). ვრდიკაციული თერაპია ასოცირდებოდა კუჭის კიბოს განვითარების მნიშვნელოვნად დაბალ რისკთან (RR = 0.53; 95% CI, 0.41-0.68). კვლევებს შორის ჰეტეროგენობა არ გამოვლენილა (I² = 0%; P = .45), თუმცა Egger-ის ტესტით დაფიქსირდა პუბლიკაციური მიკერძობის ან მცირე ზომის კვლევებთან დაკავშირებული ეფექტების მტკიცებულება (P = .015).

კვლევა ან ქაჩვაჟი	Hp-ის ერადიკაცია		კონტროლი		წონა	ფარდობითი რისკი		ფარდობითი რისკი	
	მოვლენები	სულ	მოვლენები	კონტროლი		M-H, შემოხვევითი, 95% CI	სული	wM-H, შემოხვევითი, 95% CI	
5.2.1 H. pylori-დადებითი ჯანმრთელი პირები									
საითო 2000	5	437	7	415	3.1%	0.68 [0.22, 1.12]	2000		
უემურა 2001	21	817	35	813	10.8%	0.60 [0.35, 1.02]	2004		
Hsu 2007	2	276	7	276	1.7%	0.29 [0.06, 1.36]	2004		
ოგურა 2008	2	379	3	313	1.3%	0.55 [0.09, 3.27]	2005		
ბად 2009	41	1130	78	1128	17.1%	0.52 [0.36, 0.76]	2006		
ინაოკა 2009	3	255	1	258	0.8%	3.04 [0.32, 28.99]	2012		
კუბოტა 2017	10	912	23	914	6.6%	0.44 [0.21, 0.91]	2020		
ბე 2018	174	25576	197	24729	27.2%	0.85 [0.70, 1.05]	2024		
ნამი 2019									
ლი 2023									
ლი 2024									
სუბტალური (95% CI)		29782		28846	68.6%	0.64 [0.48, 0.84]			
ჯამური მოვლენები	258		351						
ჰეტეროგენულობა: Tau ² = 0.00; Chi ² = 8.30, df = 10 (P = 0.60); I ² = 0%									
საერთო ეფექტის ტესტი: Z = 4.36 (P < 0.0001)									
5.2.2 H. pylori-დადებითი პაციენტები კუჭის ნეოპლაზიით, რომლებიც სანყის ეტაპზე იტარებენ ღორივანი გარის ენდოსკოპიურ რემექციას									
უემურა 1997-უემურა 2000	22	272	43	272	12.3%	0.51 [0.31, 0.83]	2012		
კიმ 2014	18	444	36	457	10.3%	0.51 [0.30, 0.89]	2014		
სუბტალური (95% CI)	14	194	27	202	8.8%	0.54 [0.29, 1.00]	2019		
ჯამური მოვლენები	54		106						
ჰეტეროგენულობა: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.02, df = 2 (P = 0.99); I ² = 0%									
საერთო ეფექტის ტესტი: Z = 4.09 (P < 0.0001)									
სულ (95% CI)		30692		29777	100.0%	0.61 [0.49, 0.75]			
ჯამური მოვლენები	312		457						
ჰეტეროგენულობა: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.34, df = 1 (P = 0.56); I ² = 0%									
საერთო ეფექტის ტესტი: Z = 2.80 (P = 0.005)									



გრაფიკი 4. ობსერვაციული კვლევების Forest plot: H. pylori-ის ერადიკაციული თერაპიის გავლენა კუჭის კიბოს შემდგომ განვითარებაზე H. pylori-დადებით პირებში, რომელთაც სანყის ეტაპზე არ ჰქონდათ კუჭის ნეოპლაზია, ან H. pylori-დადებითი პაციენტებში კუჭის ნეოპლაზიით, რომლებიც გადიოდნენ EMR-ს

4. დისკუსია

ჩვენ განვაახლეთ ჩვენი წინა მეთაანალიზები, რომლებიც აფასებდა Helicobacter pylori-ის ერადიკაციული თერაპიის გავლენას კუჭის კიბოს მომავალ ინციდენტობასა და სიკვდილიანობაზე, როგორც H. pylori-დადებით პირებში სანყის ეტაპზე კუჭის კიბოს გარეშე, ასევე იმ პაციენტებში, რომელთაც სანყის ეტაპზე ჰქონდათ EMR-ისთვის შესაფერისი კუჭის ნეოპლაზია. ამ განახლებამ პოპულაციამ დაფუძნებულ RCT-ებში ჩართული H. pylori-დადებითი მონაწილეების რაოდენობა 8,323-დან 58,628-მდე გაზარდა, რამაც მნიშვნელოვნად გააძლიერა ეფექტის შეფასების სანდოობა და GRADE-ის მიხედვით მტკიცებულების ხარისხი „სუსტი“ დონიდან „საშუალომდე“ აიყვანა. გარდა ამისა, ანალიზში პირველად შევიდა ობსერვაციული კვლევებიც ორივე ჯგუფისთვის. RCT-ების გაერთიანებულმა ანალიზმა H. pylori-დადებითი ჯანმრთელი პირებში, რომლებსაც სანყის ეტაპზე კუჭის კიბო არ ჰქონდათ, აჩვენა: კუჭის კიბოს განვითარების ფარდობითი რისკის 36%-იანი შემცირება; კუჭის კიბოთი სიკვდილიანობის ფარდობითი რისკის 22%-იანი შემცირება; თუმცა, საერთო (ნებისმიერი მიზეზით გამოწვეულ) სიკვდილიანობაზე მნიშვნელოვანი გავლენა არ გამოვლენილა.

იმ RCT-ებში, რომლებიც მოიცავდა პაციენტებს EMR-ისთვის შესაფერისი კუჭის ნეოპლაზიით, Helicobacter pylori-ის ერადიკაციული თერაპია ასოცირდებოდა კუჭის კიბოს განვითარების ფარდობითი რისკის 48%-იან შემცირებასთან. ყველა RCT-ის გაერთიანებულმა ანალიზმა, მონაწილე პოპულაციის მიუხედავად, აჩვენა, რომ ერადიკაციული თერაპიის მიმღებ პირებში კუჭის კიბოს განვითარების ფარდობითი რისკი 39%-ით დაბალი იყო პლაცებოს ან თერაპიის არმიღების ჯგუფთან შედარებით. ობსერვაციული კვლევების გაერთიანებულმა ანალიზმა ასევე დაადასტურა მსგავსი ტენდენცია. იმ H. pylori-დადებით პირებში, რომელთაც სანყის ეტაპზე კუჭის ნეოპლაზია არ ჰქონდათ, ერადიკაციული თერაპია ასოცირდებოდა კუჭის კიბოს განვითარების ფარდობითი რისკის 44%-იან შემცირებასთან. იმ პაციენტებში კი, რომელთაც უკვე ჰქონდათ EMR-ისთვის შესაფერისი კუჭის ნეოპლაზია, თერაპიასთან ასოცირებული იყო კუჭის კიბოს განვითარების ფარდობითი რისკის 81%-იანი შემცირება, თუმცა ამ შეფასების სანდოობის ინტერვალი ფართო იყო. საბოლოოდ, ყველა ობსერვაციული კვლევის გაერთიანებულმა ანალიზმა აჩვენა, რომ H. pylori-ის ერადიკაციული თერაპია დაკავშირებული იყო კუჭის კიბოს განვითარების ფარდობითი რისკის საერთო 47%-იან შემცირებასთან იმ პირებთან შედარებით, რომლებიც თერაპიას არ

იღებდნენ.

ეს განახლებული მეტაანალიზი მოიცავდა უახლესი კლასტერულად რანდომიზებული კვლევის მონაცემებს, რომელშიც მონაწილეობდა 100,000-ზე მეტი ჯანმრთელი *H. pylori*-დადებითი პირი [15]. კვლევის ეფექტურ ნიმუშის ზომამე გადაყვანის შემდეგ შესაძლებელი გახდა RCT-ების ანალიზში თითქმის 60,000 *H. pylori*-დადებითი პირის მონაცემების ჩართვა, რაც მნიშვნელოვნად აძლიერებს შეფასებების სანდოობას როგორც კუჭის კიბოს განვითარების, ისე კუჭის კიბოთი სიკვდილიანობის რისკთან დაკავშირებით. ობსერვაციული კვლევების დამატებით ჩართვამ ანალიზში კიდევ დაახლოებით 90,000 *H. pylori*-დადებითი პირის მონაცემები შეიტანა, რამაც RCT-ებში მიღებული შედეგები დამატებით გაამყარა. მიუხედავად იმისა, რომ ობსერვაციულ კვლევებს შედარებით ნაკლებად მკაცრი მეთოდოლოგია ჰქონდა, ისინი, სავარაუდოდ, უკეთ ასახავდნენ რეალურ პოპულაციას. პოპულაციების მაქსიმალური შედარებადობის უზრუნველსაყოფად, ანალიზში შევიდა მხოლოდ ის ობსერვაციული კვლევები, რომლებიც ადარებდა *H. pylori*-დადებით მოზრდილებში კუჭის კიბოს ინციდენტობას ერადიკაციული თერაპიის მიმღებებსა და არამიმღებებს შორის. კვლევები, რომლებიც ერთმანეთს ადარებდა წარმატებულ და წარუმატებელ ერადიკაციას, არ ჩაითვალა შესაფერისად. შესაფერისი კვლევების რაოდენობის გასაზრდელად, დამატებითი მონაცემების მისაღებად მკვლევრები დაუკავშირდნენ სამი კვლევის ავტორებს [15,16,56]. გარდა ამისა, შემთხვევითი ეფექტების მოდელისა და მოდიფიცირებული intention-to-treat ანალიზის გამოყენებამ შეამცირა იმის ალბათობა, რომ *Helicobacter pylori*-ის ერადიკაციული თერაპიის ეფექტი კუჭის კიბოს ინციდენტობასა და კიბოსთან დაკავშირებულ სიკვდილიანობაზე გადაჭარბებულად შეფასებულიყო.

აღნიშნული კვლევები თითქმის მთლიანად აღმოსავლეთ აზიაში ჩატარდა [31,56], რის გამოც სხვა რეგიონებში *Helicobacter pylori*-ის ერადიკაციის გავლენის შესახებ კუჭის კიბოს ინციდენტობაზე მონაცემები კვლავ შეზღუდულია. იდენტიფიცირებული RCT-ების ხარისხობრივი შეფასების მიხედვით, მხოლოდ 5 კვლევა შეფასდა როგორც დაბალი მიკერძობების რისკის მქონე [35,39-42], და ყველა მათგანში მონაწილეობდნენ ჯანმრთელი *H. pylori*-დადებითი პირები სანყის ეტაპზე კუჭის ნეოპლაზიის გარეშე. ობსერვაციული კვლევები კი მთლიანობაში შეფასდა როგორც საშუალო ან მაღალი მიკერძობების რისკის მქონე. მიუხედავად ამისა, დაბალი მიკერძობების რისკის მქონე RCT-ებმა აჩვენა კუჭის ადენოკარცინომის ინციდენტობის შემცირების მსგავსი ეფექტი, რაც მიუთითებს, რომ კვლევის ხარისხმა ძირითადი დასკვნები არსებითად არ შეცვალა. ჩვენი წინა მეტაანალიზი გამოქვეყნდა 2020 წელს [14], ხოლო მიმდინარე განახლებაში დაემატა ერთი ახალი კვლევა და ერთ უკვე ჩართულ RCT-ზე გახანგრძლივებული დაკვირვების

ანგარიში [15,36]. გარდა ამისა, ClinicalTrials.gov-ისა და UK Clinical Study Registry-ის მონაცემებით, ამჟამად მიმდინარეობს სამი დამატებითი კვლევა: გაერთიანებულ სამეფოში (ISRCTN71557037), სამხრეთ კორეაში (NCT02112214) და ჩინეთში (NCT01133951). მათი შედეგების გამოქვეყნება მოსალოდნელია შესაბამისად 2026, 2029 და 2032 წლებში. მნიშვნელოვანია აღინიშნოს, რომ ინდივიდუალური RCT-ების მონაცემთა წარმოდგენის თავისებურებების გამო, ამ მეტაანალიზში შეფასდა *Helicobacter pylori*-ის ერადიკაციული თერაპიის ეფექტი და არა უშუალოდ წარმატებული ერადიკაციის ეფექტი კუჭის კიბოს მომავალ ინციდენტობაზე.

დღემდე ჩატარებულ ყველაზე მასშტაბურ კვლევაში, რომელიც ჩინეთში 100,000-ზე მეტ ჯანმრთელ *H. pylori*-დადებით პირს მოიცავდა, ერადიკაციულმა თერაპიამ კუჭის კიბოს განვითარების პრევენციის თვალსაზრისით სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ეფექტი არ აჩვენა მას შემდეგ, რაც კლასტერულად რანდომიზებული დიზაინი ეფექტურ ნიმუშის ზომამე გადაიყვანეს [15]. კვლევის ორივე ჯგუფი აქტიურ მკურნალობას იღებდა, ხოლო საკონტროლო ჯგუფში გამოყენებული იყო ომეპრაზოლისა და ბისმუტის კომბინაცია, რადგან პლაცებოს ან მკურნალობის არმიცემა ეთიკურად მიუღებლად მიიჩნეოდა. თუმცა, ბისმუტს სავარაუდოდ გააჩნია ბაქტერიციდული მოქმედება [63], რასაც ისიც ადასტურებს, რომ საკონტროლო ჯგუფის დაახლოებით 15% მკურნალობის შემდეგ *H. pylori*-უარყოფითი გახდა. ამ ფაქტორმა, ისევე როგორც ერადიკაციული თერაპიის ჯგუფში შედარებით დაბალმა ერადიკაციის მაჩვენებელმა (72.9%), შესაძლოა შეამცირა განსხვავება ორ ჯგუფს შორის. გარდა ამისა, კვლევის დაწყებისას ენდოსკოპიური სკრინინგი არ ჩატარებულა, რის გამოც ვერ გამოირიცხა უკვე არსებული კუჭის კიბოს შემთხვევები. შესაბამისად, კვლევაში შესაძლოა ერთდროულად მოხვედრილიყო როგორც პრევალენტური, ისე ინციდენტური შემთხვევები, რაც შედეგების ინტერპრეტაციას ართულებს.

ტაივანში ჩატარებული კიდევ ერთი, ახლახან გამოქვეყნებული კვლევა [16] ვერ შევიდა RCT-ების მეტაანალიზში, რადგან ის ადარებდა ორ განსხვავებულ სკრინინგულ სტრატეგიას: FIT-ისა და *H. pylori*-ის ანტიგენის ტესტის ერთობლივ გამოყენებას; მხოლოდ FIT-ის ჩატარებას. იმ მონაწილეებში, რომლებმაც მხოლოდ FIT ჩაიტარეს, *H. pylori*-ის სტატუსი უცნობი იყო. მიუხედავად ამისა, ავტორებთან კომუნიკაციის შედეგად შესაძლებელი გახდა დამატებითი მონაცემების მიღება ინფიცირებული პირების მკურნალობის სტატუსის მიხედვით, რის შემდეგაც კვლევა ობსერვაციული კვლევის სახით იქნა ჩართული ანალიზში. ამ მიმოხილვაში შეტანილ მრავალ კვლევაში შემთხვევების რაოდენობა მცირე იყო, რის გამოც კვლევებს შორის ჰეტეროგენობა შესაძლოა არასათანადოდ შეფასებულიყო [64].

გარდა ამისა, იშვიათი გამოსავლების შემთხვევაში მეტაანალიზები მონაცვლია ე.წ. sparse data bias-ის მიმართ, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს შეჯამებული ეფექტის გადაჭარბებული შეფასება [65].

გლობალური დემოგრაფიული ცვლილებების ფონზე პროგნოზირებულია, რომ კუჭის კიბოს ახალი შემთხვევების რაოდენობა 2022 წლის 968,000-დან 2050 წლისთვის დაახლოებით 1.8 მილიონამდე გაიზრდება, ხოლო კუჭის კიბოთი გამოწვეული სიკვდილიანობა - 660,000-დან 1.3 მილიონამდე. ეს პროგნოზები ეფუძნება საერთაშორისო ეპიდემიოლოგიურ ანალიზებსა და მოდელირებებს. ჩვენი შედეგები დამატებით ამყარებს მიდგომას, რომლის მიხედვითაც *Helicobacter pylori*-ზე სკრინინგი და შემდგომი ერადიკაციული თერაპია შეიძლება გამოყენებულ იქნას კუჭის კიბოს მომავალი ინციდენტობის შესამცირებლად იმ ჯანმრთელ ინფიცირებულ პირებში, რომლებიც მიეკუთვნებიან საშუალო ან მაღალი რისკის პოპულაციებს. ასევე, მიღებული მონაცემები დამატებით ადასტურებს, რომ *H. pylori*-დადებით პაციენტებში, რომელთაც აქვთ დისპლაზია ან ადრეული კუჭის კიბო და რომლებიც ექვემდებარებიან ენდოსკოპიურ მუკოზურ რეზექციას (EMR), ერადიკაციული თერაპია ამცირებს მეტაქრონული კუჭის კიბოს განვითარების სიხშირეს. ეს განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია იმ ქვეყნებში, სადაც ფართოდ გამოიყენება კუჭის კიბოს ენდოსკოპიური სკრინინგი, მაგალითად იაპონიაში და სამხრეთ კორეაში, რადგან ასეთ გარემოში ადრეული ნეოპლაზიური დაზიანებების გამოვლენის ალბათობა უფრო მაღალია.

იმის გათვალისწინებით, რომ *Helicobacter pylori*-ით ინფიცირება უმეტესად ბავშვობის ასაკში ხდება [67,68], ხოლო წარმატებული ერადიკაციის შემდეგ რეინფექცია შედარებით იშვიათია [10,69], სავარაუდოა, რომ მსგავსი სკრინინგ-პროგრამა თითოეული ადამიანის ცხოვრებაში მხოლოდ ერთხელ ჩატარებას საჭიროებდეს. რამდენიმე ეკონომიკურმა მოდელირებამ აჩვენა, რომ ასეთი მიდგომა ხარჯეფექტურია [70-75], ხოლო წინა მეტაანალიზის მიხედვით, მსგავსი პროგრამის დანერგვამ შესაძლოა მსოფლიოში დაახლოებით 9 მილიონი DALY-ის (disability-adjusted life years) დაზოგვა უზრუნველყოს [14]. მიუხედავად იმისა, რომ უფრო ადრეულ ეტაპზე ჩატარებულ სკრინინგსა და მკურნალობას, შესაძლოა, ჰქონდეს ყველაზე დიდი პოტენციური ატროფიიდან → ნანლაკური მეტაპლაზიამდე → დისპლაზიამდე → კიბომდე მიმდინარე პროგრესიის პრევენციისთვის [76], ჩვენი მონაცემები მიუთითებენ, რომ ერადიკაციული თერაპია მნიშვნელოვნად ამცირებს კუჭის კიბოს მომავალ ინციდენტობას იმ პაციენტებშიც კი, რომელთაც უკვე აქვთ დისპლაზია ან ადრეული კუჭის კიბო, რომელიც EMR-ისთვის არის შესაფერისი. ეს დაკვირვება ეწინააღმდეგება ე.წ. „დაბრუნების გარეშე წერტილის“ (point of no return) თეორიას [77,78], რომლის მიხედვითაც *H. pylori*-ის ერადიკაცია ვეღარ აბრუნებს კუჭის ლორწოვანი გარსის უკვე ჩამოყალიბებულ პათოლოგიურ

ცვლილებებს. თუმცა, ამ თეორიის საბოლოოდ უარყოფისთვის კვლავ საჭიროა სპეციალურად დაგეგმილი კვლევები იმ პაციენტებში, რომელთაც აქვთ *H. pylori*-თან ასოცირებული კუჭის ატროფია ან ნანლაკური მეტაპლაზია და რომლებშიც საბოლოო გამოსავლად შეფასდება კუჭის კიბოს ინციდენტობა.

ამრიგად, შეჯამების სახით, ეს განახლებული სისტემატური მიმოხილვა და მეტაანალიზი დამატებით ადასტურებს, რომ *Helicobacter pylori*-ის ერადიკაციული თერაპიის ჩატარება როგორც ჯანმრთელ ინფიცირებულ პირებში, ასევე იმ ინფიცირებულ პაციენტებში, რომელთაც აქვთ დისპლაზია ან ადრეული კუჭის კიბო, რომელიც არის EMR-ისთვის შესაფერისი, იწვევს კუჭის კიბოს მომავალ ინციდენტობასა და კუჭის კიბოსთან დაკავშირებული სიკვდილიანობის მნიშვნელოვან შემცირებას, თუმცა ზოგად სიკვდილიანობაზე მნიშვნელოვანი გავლენა არ აღინიშნება. მიღებული შედეგები თანმიმდევრული იყო როგორც რანდომიზებულ კონტროლირებად კვლევებში (RCTs), ასევე ობსერვაციულ კვლევებში. შესაბამისად, გაზრდილი ნიმუშის ზომა და ეფექტის დადასტურება განსხვავებული დიზაინის კვლევებში ზრდის ჩვენს ნდობას მიღებული შედეგების ინტერპრეტაციის მიმართ. თუმცა, სხვა ქვეყნებიდან არსებული კვლევების სიმცირის გამო, აღნიშნული შედეგები შესაძლოა სრულად არ გავრცელდეს აღმოსავლეთ აზიის ფარგლებს გარეთ მდებარე რეგიონებზე. ამ მიმართულებით კვლავ მიმდინარეობს რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევები, და მათი შედეგების გამოქვეყნების პარალელურად ეს სამუშაო მომავალშიც განახლდება. მანამდე კი, კუჭის კიბოს საშუალო ან მაღალი რისკის მქონე ქვეყნებმა უნდა განიხილონ *H. pylori*-ზე პოპულაციამდე დაფუძნებული სკრინინგისა და მკურნალობის პროგრამების დანერგვა, როგორც კუჭის კიბოს პრევენციის საშუალება.

ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში

Gastroenterology 2025;169:261-276 doi: 10.1053/j.gastro.2024.12.033

Helicobacter pylori-ის სანყისი დიაგნოსტიკური სტრატეგიები: ხარჯ-ეფექტურობის ანალიზი სისხლმდენი პეპტიური წყლულის და ენდოსკოპიის საჭიროების მქონე პაციენტებში

მაიკლ გ. არტინი

მედიცინის დეპარტამენტი, პენსილვანიის უნივერსიტეტის საავადმყოფო, ფილადელფია, პენსილვანია

ჟოზეფინა სოდანო

მედიცინის დეპარტამენტი, კოლუმბიის უნივერსიტეტის ირვინგის სამედიცინო ცენტრი, ნიუ-იორკი

Michael G. Artin, Josephine Soddano

აბსტრაქტი

ფონი და მიზნები: Helicobacter pylori (H. pylori) წარმოადგენს პეპტიური წყლულოვანი დაავადებისა და კუჭ-ნაწლავის ზედა ტრაქტის სისხლდენის მნიშვნელოვან მიზეზს. მისი გამოვლენა და ერადიკაცია ამცირებს განმეორებითი სისხლდენისა და ჰოსპიტალიზაციის რისკს. კვლევის მიზანი იყო სისხლმდენი პეპტიური წყლულის მქონე პაციენტებში H. pylori-ის გამოვლენის ყველაზე ხარჯთეფექტური სტრატეგიის განსაზღვრა.

მეთოდები: ერთმანეთს შევადარეთ H. pylori-ის ტესტირების ექვსი სტრატეგია: ტესტირების არგამოყენება, ჰისტოლოგია, ურეაზის სწრაფი ტესტი, განავლის ანტიგენის ტესტი, შარდოვანას სასუნთქი ტესტი (UBT) და სეროლოგია. შეფასდა განმეორებითი ჰოსპიტალიზაცია, სიცოცხლის ხანგრძლივობა, ხარისხზე მორგებული სიცოცხლის წლები (QALY), ხარჯები და ხარჯ-ეფექტურობა.

შედეგები: ტესტირების არგამოყენებასთან შედარებით, UBT-მა გაზარდა QALY 0.02-ით, შეამცირა თითო პაციენტზე ხარჯები 2140 დოლარით და ყოველ 10,000 პაციენტზე აირიდა 1675 ჰოსპიტალიზაცია. ერთი დამატებითი ჰოსპიტალიზაციის თავიდან ასაცილებლად საჭირო მკურნალობის რაოდენობა (NNT) იყო 167. UBT აღმოჩნდა ყველაზე ეფექტური და ნაკლებად ხარჯიანი სტრატეგია.

დასკვნა: UBT წარმოადგენს H. pylori-ის გამოვლენის ხარჯთეფექტურ და უსაფრთხო მეთოდს სისხლმდენი პეპტიური წყლულის მქონე პაციენტებში. არაინვაზიური ტესტირება რეკომენდებულია როგორც ჰოსპიტალიზაციის პერიოდში, ისე პაციენტთან უშუალო კონტაქტისას.

1. შესავალი

პეპტიური წყლულოვანი დაავადება (PUD), რომელიც ხასიათდება კუჭ-ნაწლავის (GI) ტრაქტში წყლულების წარმოქმნით, მსოფლიოში ავადობისა და სიკვდილიანობის მნიშვნელოვანი მიზეზია. Helicobacter pylori (H. pylori) წარმოადგენს PUD-ისა და ზედა კუჭ-ნაწლავური სისხლდენის ერთ-ერთ მთავარ მიზეზს. H. pylori-ის გამოვლენა და ერადიკაცია წარმოადგენს მნიშვნელოვან ჩარევას, რომელიც ამცირებს PUD-თან დაკავშირებული მომავალი გართულებების, მათ შორის განმეორებითი სისხლდენისა და ჰოსპიტალიზაციის რისკს. თუმცა, მწვავე სტაციონარულ პირობებში ტესტირების ჩატარებას სხვადასხვა ფაქტორი ზღუდავს, მათ შორის თეორიული რისკი, რომ Helicobacter pylori-ის ტესტირების მგრძობელობა შეიძლება შემცირდეს პროტონული ტუმბოს ინჰიბიტორებით (PPI)

თანხლები თერაპიის დროს, ასევე შეშფოთება, რომ კუჭის ბიოფსიამ შესაძლოა გაზარდოს დამატებითი კუჭ-ნაწლავური სისხლდენის რისკი [2-4].

მიჩნეულია, რომ მსოფლიოს მოსახლეობის 50%-ზე მეტი ინფიცირებულია H. pylori-ით, თუმცა მისი გავრცელება მნიშვნელოვნად განსხვავდება რეგიონების მიხედვით [5]. დაავადებათა პრევენციისა და კონტროლის ცენტრის (CDC) მონაცემებით, განვითარებად ქვეყნებში H. pylori-ის გავრცელება დაახლოებით 70%-ს შეადგენს, ხოლო ინდუსტრიულ ქვეყნებში, როგორცაა აშშ, მისი გავრცელება 30%-დან 40%-მდე მერყეობს [6]. H. pylori-ით ინფიცირებულ პაციენტებში ხშირად აღინიშნება ეპიგასტრიული ტკივილი, ანემია და წყლულით გამოწვეული კუჭ-ნაწლავური სისხლდენა კუჭისა და წვრილი ნაწლავის დონეზე. თუმცა, ზოგიერთი ადამიანი შესაძლოა

უსიმპტომოდ დარჩეს [7,8]. პეპტიური წყლულის წარმოქმნის ყველაზე გავრცელებულ მიზეზებს შორისაა *H. pylori*-ის ინფექცია და არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატების (NSAID) ჭარბი გამოყენება [9,10]. მოწვევა და ალკოჰოლის ჭარბი მოხმარებაც ზრდის წყლულისა და მასთან დაკავშირებული სისხლდენის განვითარების რისკს [11-14]. თუ არ არსებობს ინფორმაცია პაციენტის მიერ NSAID-ების გამოყენების ან *H. pylori*-ის ინფექციური სტატუსის შესახებ, კლინიკოსებს არ შეუძლიათ ენდოსკოპიური შეფასებისას წყლულის ეტიოლოგიის სარწმუნოდ დიფერენცირება მხოლოდ მისი მაკროსკოპული იერსახის საფუძველზე, დამატებითი დიაგნოსტიკური კვლევების გარეშე [15-18].

H. pylori-ის დიაგნოსტიკა შესაძლებელია როგორც ინვაზიური, ისე არაინვაზიური მეთოდებით. ინვაზიურ ტესტებს მიეკუთვნება ურეაზის სწრაფი ტესტი (RUT) და ჰისტოლოგიური კვლევა, რომლებიც ქსოვილის ბიოფსიას საჭიროებს. RUT აფასებს *H. pylori*-ის მიერ შარდოვანას დაშლის შედეგად წარმოქმნილ ამიაკს [19]. არაინვაზიური მეთოდებია განავლის ანტიგენის ტესტი (SAT), შარდოვანას სასუნთქი ტესტი (UBT) და სეროლოგიური კვლევა. UBT ამოსუნთქულ ჰაერში ნახშირორჟანგს განსაზღვრავს, ხოლო SAT - ბაქტერიულ ანტიგენს განავალში [20-22]. სეროლოგიური ტესტი კი აქტიური ინფექციის ნაცვლად ბაქტერიასთან კონტაქტს ასახავს. ზედა კუჭ-ნაწლავური სისხლდენის დროს PPI-თერაპია და აქტიური სისხლდენა ამცირებს ტესტების მგრძობელობასა და სპეციფიკურობას [23-25], რის გამოც *H. pylori*-ის გამოვლენა ხშირად ვერ ხერხდება ჰოსპიტალიზაციის ეტაპზე, ხოლო შემდგომი ტესტირება ხშირად აღარ ტარდება [26,27]. ამიტომ, სისხლმდენი პეპტიური წყლულის დროს მნიშვნელოვანია ყველაზე ეფექტური ტესტირების სტრატეგიის განსაზღვრა.

2. მასალები და მეთოდები

2.1 მოდელის მიმოხილვა

მარკოვის კოჰორტული მოდელი აგებული იყო ლიტერატურიდან მიღებული გარდამავალი ალბათობების საფუძველზე. მოდელში პაციენტები ერთვებოდნენ 65 წლის ასაკში, პეპტიური წყლულიდან სისხლდენის გამო პირველი ჰოსპიტალიზაციისა და ენდოსკოპიური კვლევის შემდეგ. *H. pylori*-ის გამოსავლენად გამოიყენებოდა 6 სტრატეგია: ტესტირების არგამოყენება, ჰისტოლოგია, ურეაზის სწრაფი ტესტი (RUT), განავლის ანტიგენის ტესტი (SAT), შარდოვანას სასუნთქი ტესტი (UBT) და სეროლოგიური კვლევა. პაციენტების მონიტორინგი მიმდინარეობდა 100 წლის ასაკამდე ან სიკვდილამდე, ინფექციის, ერადიკაციის, რეინფექციისა და განმეორებითი სისხლდენის შესაძლო გადასვლების გათვალისწინებით [28,29]. *H. pylori*-დადებითი პაციენტები იღებდნენ კლარითრომიცინზე დაფუძნებულ სამკომპონენტურ, ხოლო საჭიროების შემთხვევაში ოთხკომპონენტურ

ერადიკაციულ თერაპიას. მოდელში არ იყო გათვალისწინებული განმეორებითი ტესტირება, სისხლდენის გარეთ ჩატარებული დიაგნოსტიკა და *H. pylori*-ის გავლენა კუჭის კიბოზე. საბაზისო სცენარში *H. pylori*-ის გავრცელებად გამოყენებული იყო 17%, ხოლო მგრძობელობის ანალიზში ეს მაჩვენებელი მერყეობდა 10%-დან 90%-მდე [30].

2.2 *H. pylori*-ის ერადიკაციული თერაპიები

H. pylori-ის ერადიკაციული თერაპიის პარამეტრები ავიღეთ *H. pylori*-ის მკურნალობის ტორონტოს გაიდლაინებიდან [31]. კლარითრომიცინზე დაფუძნებული სამ კომპონენტური ერადიკაციული თერაპია მოიცავს: პროტონული ტუმბოს ინჰიბიტორის (PPI) მიღებას დღეში ორჯერ, კლარითრომიცინის (500 მგ) მიღებას დღეში ორჯერ, ამოქსიცილინის (1 გ) მიღებას დღეში ორჯერ. მკურნალობის ხანგრძლივობა შეადგენს 14 დღეს [23,31-33]. ოთხ კომპონენტური ანტიბიოტიკოთერაპია *H. pylori*-ის ერადიკაციისთვის მოიცავს: პროტონული ტუმბოს ინჰიბიტორის (PPI) მიღებას დღეში ორჯერ, ბისმუტის სუბციტრატის (120-300 მგ ან 420 მგ) ან ბისმუტის სუბსალიცილატის (300 ან 524 მგ) მიღებას დღეში ოთხჯერ, ტეტრაციკლინის (500 მგ) მიღებას დღეში ოთხჯერ, მეტრონიდაზოლის (500 მგ) მიღებას დღეში 3-4-ჯერ. ოთხმაგი ერადიკაციული თერაპიის ხანგრძლივობა ასევე შეადგენს 14 დღეს [23,31,32,34].

2.3 ტესტების ეფექტურობა და ხარჯები

საბაზისო შეფასებები მიღებული იყო სისტემური მიმოხილვისა და მეტა-ანალიზის საფუძველზე, რომელიც აფასებდა *H. pylori*-ის ტესტირების ეფექტურობას სისხლმდენი პეპტიური წყლულის მქონე სტაციონარულ პაციენტებში [35]. კვლევა ითვალისწინებდა PPI-თერაპიის ფონზე ტესტების შემცირებულ მგრძობელობას. მოდელში გამოყენებული ალბათობები, უტილობები და ხარჯები შერჩეული იყო ადრე გამოქვეყნებული ლიტერატურიდან (ცხრილი A1). ტესტირების ხარჯები აღებული იყო Medicare & Medicaid Services-ის მონაცემებიდან. შეფასების საბოლოო მაჩვენებლები მოიცავდა: ხარისხზე მორგებულ სიცოცხლის წლებს (QALY), საერთო ხარჯებს, თავიდან აცილებული სისხლდენების რაოდენობას, მკურნალობის საჭირო რაოდენობას (NNT) და ინკრემენტულ ხარჯ-ეფექტურობის თანაფარდობას (ICER). საერთო ხარჯები მოიცავდა ტესტირებას, ერადიკაციულ თერაპიასა და ჰოსპიტალიზაციას. ყველა ხარჯი დაკორექტირდა 2022 წლის აშშ დოლარის მიხედვით, ხოლო ხარჯები და QALY-ები დისკონტირებული იყო წლიური 3%-ით [36]. ხარჯ-ეფექტურობის ზღვარად გამოყენებული იყო 100,000 აშშ დოლარი თითო QALY-ზე [37].

2.4 სტატისტიკური ანალიზი

მონაცემების დამუშავება და სტატისტიკური ანალიზი განხორციელდა R-ის პროგრამული უზრუნველყოფის გამოყენებით (ვერსია 4.2.3; R Core Team 2023). მოდელის პარამეტრების გაურკვევლობის გავლენის შესაფასებლად ჩატარდა ცალმხრივი და ალბათური

მგრძობელობის ანალიზები. ასევე შეფასდა სხვადასხვა სცენარი, სადაც *H. pylori*-დადებითი შემთხვევების გავრცელება 10%-დან 90%-მდე მერყობდა. ცალმხრივ ანალიზში თითოეული პარამეტრი ცალკე იცვლებოდა, დანარჩენების უცვლელად დატოვებით, ხოლო ზღვრული მნიშვნელობები განისაზღვრა 95%-იანი სანდოობის ინტერვალით. ხარჯებისთვის გამოყენებული იყო გამა-განაწილება, რადგან იგი ასახავს ჯანდაცვის ხარჯებისთვის დამახასიათებელ ასიმეტრიას, ხოლო სხვა ცვლადებისთვის - ბეტა-განაწილება, რომელიც 0-1 დიაპაზონის ალბათობებისთვის არის შესაფერისი. ალბათური მგრძობელობის ანალიზი ჩატარდა თითოეული სტრატეგიისთვის 10,000 იტერაციის ფარგლებში.

ჩვენ არ გავითვალისწინეთ მრავალჯერადი შედარებები, როგორც ეს ტიპურია ხარჯთეფექტურობის ანალიზში. ჩვენი კვლევა ფოკუსირებულია სხვადასხვა სტრატეგიის ფარდობითი ეფექტურობის შედარებაზე და არა მათი ეკვივალენტობის ან უპირატესობის შესახებ კონკრეტული ჰიპოთეზების შეფასებაზე.

3. შედეგები

3.1 საბაზისო შემთხვევის შედეგები

ჩვენი საბაზისო სცენარისთვის ყველა არაინვაზიური სტრატეგია (SAT, UBT და სეროლოგიური კვლევა) ნაკლებად ხარჯიანი და უფრო ეფექტური იყო ინვაზიურ სტრატეგიებთან (ჰისტოლოგიური კვლევა და RUT) შედარებით. ტესტირების არგამოყენების სტრატეგიის შემთხვევაში მიღებული იყო 16.58 QALY და საერთო ხარჯი შეადგენდა 3142 აშშ დოლარს. UBT აღმოჩნდა ხარჯ-ეფექტური სტრატეგია, რომელმაც ტესტირების არგამოყენებასთან შედარებით უზრუნველყო 2140 აშშ დოლარის ეკონომია და 0.32 QALY-ის მატება. UBT-ის ICER შეადგენდა -6786 აშშ დოლარს თითო დამატებით მიღებულ QALY-ზე, სადაც უარყოფითი ICER მიუთითებს, რომ აღნიშნული სტრატეგია ტესტირების არგამოყენებასთან შედარებით იყო როგორც ნაკლებად ხარჯიანი, ასევე უფრო ეფექტური (ცხრილი 1). UBT-მ ასევე უზრუნველყო 1675 სისხლდენის პრევენცია და მკურნალობის საჭირო რაოდენობა (NNT) შეადგენდა 5.98-ს რეფერენტულ სტრატეგიასთან შედარებით.

3.2 სცენარის ანალიზი

ჩვენ შევცვალეთ *H. pylori*-დადებითი სისხლმდენი პეპტიური წყლულების გავრცელების მაჩვენებელი 10%-დან 90%-მდე ფარგლებში (ცხრილი A2). გავრცელების მაჩვენებლის ცვლილების მიუხედავად, UBT კვლავ რჩებოდა ხარჯ-ეფექტურ სტრატეგიად. ტესტირების არგამოყენებასთან შედარებით, UBT უზრუნველყოფდა: დამატებით 0.19-1.31 QALY-ს, თითო პაციენტზე 1253.39-11,387.52 აშშ დოლარის ეკონომიას, ICER-ის მაჩვენებელს -6596.79 აშშ დოლარი/QALY-დან -8692.76 აშშ დოლარი/QALY-მდე, ყოველწლიურად 10,000 პაციენტზე 985-8865 სისხლდენის თავიდან აცილებას, და NNT-ის

მაჩვენებელს 1.13-10.15 ფარგლებში, რათა 35 წლის განმავლობაში აგვერიდებინა დამატებითი სისხლდენა თითო პაციენტზე. *H. pylori*-ის გავრცელების ზრდასთან ერთად იზრდებოდა უარყოფითი ICER-ის მასშტაბიც. ეს განპირობებული იყო იმით, რომ *H. pylori*-ის გავრცელების ზრდასთან ერთად იზრდებოდა მიღებული QALY-ების რაოდენობაც. რადგან UBT და სეროლოგიური კვლევა ყოველთვის ხელმისაწვდომი არ არის, ჩვენს მოდელში განვიხილეთ სცენარი, სადაც UBT და სეროლოგია ტესტირების შესაძლო ვარიანტებს არ წარმოადგენდა. ამ სცენარში SAT გახდა ხარჯ-ეფექტური ტესტი. ტესტირების არგამოყენებასთან შედარებით, SAT უზრუნველყოფდა 0.2 QALY-ით მატებას და 2074 აშშ დოლარის ეკონომიას, ICER-ის მაჩვენებლით -10,370 აშშ დოლარი/QALY. ამრიგად, იმ შემთხვევებში, როდესაც UBT ხელმისაწვდომი არ არის, უპირატესი ალტერნატივა SAT-ია.

3.2 ცალმხრივი მგრძობელობის ანალიზი

ჩვენ ჩავატარეთ ერთმხრივი მგრძობელობის ანალიზი SAT-სა და UBT-ს შორის, რადგან ისინი მოდელში ყველაზე ეფექტურ სტრატეგიებად გამოვლინდა. მარკოვის მოდელში პაციენტები ერთვებოდნენ 65 წლის ასაკში, პეპტიური წყლულიდან სისხლდენის გამო პირველი ჰოსპიტალიზაციისა და ენდოსკოპიის შემდეგ. მონიტორინგი მიმდინარეობდა ყოველწლიურად 100 წლის ასაკამდე ან სიკვდილამდე. შეფასებული იყო 6 სტრატეგია: ტესტირების არგამოყენება, ჰისტოლოგია, ურეაზის სწრაფი ტესტი (RUT), განავლის ანტიგენის ტესტი (SAT), შარდოვანას სასუნთქი ტესტი (UBT) და სეროლოგიური კვლევა. მოდელი ითვალისწინებდა ჭეშმარიტ და ცრუ დადებით/უარყოფით პასუხებს, ასევე *H. pylori*-ით რეინფექციისა და განმეორებითი სისხლდენის შესაძლებლობას. *H. pylori*-ის 17%-იანი გავრცელების პირობებში, UBT ყველა საწყისი პარამეტრის დიაპაზონში SAT-თან შედარებით ხარჯ-ეფექტურ სტრატეგიად დარჩა. მოდელი ყველაზე მგრძობიარე იყო *H. pylori*-დადებითი მდგომარეობის უტილობის, SAT-ის მგრძობელობის, UBT-ის ღირებულებისა და UBT-ის მგრძობელობის მიმართ.

3.3 ალბათობის მგრძობელობის ანალიზი

ჩვენი მოდელის საბაზისო სცენარში, *H. pylori*-ის 17%-იანი გავრცელებისა და 100,000 აშშ დოლარი/QALY-ის გადახდის მზაობის (WTP) ზღვრის პირობებში, UBT ხარჯ-ეფექტური იყო იტერაციების 87.8%-ში. SAT ხარჯ-ეფექტურ ვარიანტს წარმოადგენდა დარჩენილი 12.2% იტერაციებში. *H. pylori*-ის ტესტირების ყველა სხვა სტრატეგია ხარჯ-ეფექტური არ ყოფილა არცერთ იტერაციაში ნებისმიერი WTP ზღვრის პირობებში.

4. დისკუსია

ამ ნაშრომში შევაფასეთ *H. pylori*-ის ტესტირების ხარჯ-ეფექტურობა სისხლმდენი პეპტიური წყლულოვანი დაავადების დროს ენდოსკოპიის ჩატარებისას. ერთმანეთს შევადარეთ *H. pylori*-ის ტესტირების 5 სტრატეგია და ტესტირების არგამოყენება მწვავე სტაციონარულ პირობებში [38].

ცხრილი 1. ICER-ის მაჩვენებლები ექვსვე სტრატეგიისთვის სისხლმდენი პეპტიური წყლულების დროს *H. pylori*-დადებითი შემთხვევების 17%-იანი გავრცელების პირობებში

სტრატეგია	პრევენციული სისხლმდენები	NNT	ხარჯები (ტესტირება + მედიკამენტური თერაპია)	QALYS	ICER
ტესტირება არ არის	Ref.	Ref.	\$1474	16.581	Ref.
RUT	1316	7.60	\$1474	16.818	Dominated
ჰისტოლოგია	1364	7.33	\$1412	16.828	Dominated
SAT	1602	6.24	\$1068	16.880	Dominated
სეროლოგია	1615	6.19	\$1053	16.883	Dominated
UBT	1675	5.98	\$1002	16.896	-6786.27

PPI-ებმა, NSAID-ებმა და კუჭში სისხლის არსებობამ შესაძლოა გავლენა მოახდინოს ტესტების სიზუსტეზე, რაც ართულებს ყველაზე შესაბამისი მეთოდის არჩევას [39–43]. ანალიზმა აჩვენა, რომ შარდოვანას სასუნთქი ტესტი (UBT) ყველაზე ეფექტური და ხარჯ-ეფექტური სტრატეგიაა. UBT ხარჯ-ეფექტურ სტრატეგიად დარჩა ყველა ერთმხრივ მგრძობელობის ანალიზში და ალბათური ანალიზის 87.8% იტერაციებში. ჰისტოლოგია, RUT, SAT და სეროლოგია UBT-თან შედარებით დაკავშირებული იყო უფრო მაღალ ხარჯებთან და ნაკლებ QALY-ებთან. მიუხედავად უფრო მაღალი საწყისი ღირებულებისა, UBT-ის მაღალი სიზუსტე ამცირებდა განმეორებით ჰოსპიტალიზაციებს და საბოლოო ხარჯებს. დამატებით, UBT-ს შეიძლება ჰქონდეს სხვა უპირატესობებიც, მათ შორის სწრაფი შედეგები და პაციენტებში უკეთესი მიღება [44].

ჩვენი მოდელი აფართოებს წინა კვლევების შედეგებს, რომლებიც სტაციონარულ პირობებში *H. pylori*-ის ოპტიმალური ტესტირების მეთოდს აფასებდნენ. პირველ რიგში, ჩვენ ვაჩვენებთ, რომ არაინვაზიური ტესტირების სტრატეგიები ხარჯ-ეფექტურად რჩება *H. pylori*-ის გავრცელების ფართო დიაპაზონში - 10%-დან 90%-მდე. ამასთანავე, ბოლო ათწლეულის განმავლობაში *H. pylori*-ის გავრცელება თანდათან მცირდება. ჩვენ აშშ-ში *H. pylori*-ის საბაზისო გავრცელებად 17% მივიჩნით, მაშინ როდესაც წინა ლიტერატურაში ეს მაჩვენებელი გაცილებით მაღალი, დაახლოებით 60%, იყო [30]. გარდა ამისა, ჩვენ SAT-იც ჩავრთეთ შესაძლო სტრატეგიებს შორის. შედეგად, შეგვიძლია SAT რეკომენდაცია გავუწიოთ, როგორც UBT-ის ალტერნატივას იმ შემთხვევებში, როდესაც UBT ხელმისაწვდომი არ არის. ჩვენს მოდელში პაციენტები PPI-ს იღებდნენ მხოლოდ *H. pylori*-ის მკურნალობის პერიოდში, რაც უკეთ შეესაბამება კლინიკურ რეკომენდაციებს [45]. ბოლოს, ჩვენ პაციენტებს საწყისი ჰოსპიტალიზაციის შემდეგ ხანგრძლივი პერიოდის განმავლობაში, 35 წლის განმავლობაში, ვაკვირდებოდით. ინდექსური ჰოსპიტალიზაციის პერიოდში *H. pylori*-ის ტესტირების ერთ-ერთი უპირატესობა ის არის, რომ გადადებული ტესტირება შესაძლოა საბოლოოდ აღარ შესრულდეს, თუ პაციენტი შემდგომ მეთვალყურეობას გამოეთიშება. *H. pylori*-ზე დადებითი პაციენტები რაც შეიძლება სწრაფად უნდა მკურნალობდნენ,

რათა მოკლევადიან პერიოდში შემცირდეს პეპტიური წყლულიდან განმეორებითი სისხლმდენის რისკი, ხოლო გრძელვადიან პერსპექტივაში - კიბოს, მათ შორის კუჭის კიბოს განვითარების რისკი [46–49]. მიუხედავად იმისა, რომ წინა კვლევებმა აჩვენა *H. pylori*-ის ერადიკაციის ეფექტი უსიმპტომო პაციენტებში კუჭის კიბოს განვითარების სიხშირის შემცირებაზე [50,51], ჩვენ მოდელში არ ჩავრთეთ კუჭის კიბოს პრევენციასთან დაკავშირებული გრძელვადიანი სარგებელი და სხვა პოტენციური დადებითი ეფექტები. ეს განპირობებული იყო არსებული მონაცემების შემზღველობით და იმით, რომ მსგავსი ანალიზი ჩვენი კვლევის ფარგლებს სცდებოდა. კვლევებმა ასევე აჩვენა, რომ *H. pylori*-ის ერადიკაცია ხელს უშლის პეპტიური წყლულოვანი დაავადებისა და დისპეფსიის მომავალ განვითარებას, რაც საბოლოოდ აუმჯობესებს ცხოვრების ხარისხს [52].

ჩვენი მოდელი რამდენიმე მნიშვნელოვან ძლიერ მხარეს ავლენს. იგი ასახავს გავრცელებულ კლინიკურ სიტუაციას, რომელსაც მრავალი გასტროენტეროლოგი ყოველდღიურ პრაქტიკაში აწყდება. გარდა ამისა, ჩვენი ანალიზი პასუხობს შემოთვლას, რომ კუჭ-ნაწლავის ზედა ტრაქტის მწვავე სისხლმდენისა და PPI-თერაპიის ფონზე *H. pylori*-ის ტესტირება ამცირებს ტესტების ეფექტურობას. ჩვენს მოდელში გამოყენებული ტესტების ეფექტურობის მახასიათებლები ეფუძნება სისტემურ მიმოხილვასა და მეტა-ანალიზს ზედა კუჭ-ნაწლავური სისხლმდენის პირობებში [35]. ჰისტოლოგიური კვლევა და ურეაზის სწრაფი ტესტი (RUT) ყველაზე ნაკლებად მგრძობიარე და სპეციფიკური სტრატეგიები იყო, ხოლო SAT და UBT - ყველაზე მაღალი მგრძობელობისა და სპეციფიკურობის მქონე სტრატეგიები. ბიოფსიაზე დაფუძნებული ტესტების, როგორცაა RUT და ჰისტოლოგიური კვლევა, დაბალი ეფექტურობა შესაძლოა ნაწილობრივ განპირობებული იყოს *H. pylori*-ის არათანაბარი განაწილებით კუჭის ეპითელიუმში [53].

ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში

Gastro Hep Advances 2025;4:100602 doi 10.1016/j.gastha.2024.100602

ნაწლავის მიკრობიოტა – ორმხრივი მოდულატორი: როლი ნაწლავის ანთებით დაავადებებსა და კოლორექტულ კიბოს განვითარებასა და პროგნოზში

ქსილუნ ცუი

ენდოსკოპიის ცენტრის განყოფილება, ჯილინის უნივერსიტეტის ჩინეთ-იაპონიის გაერთიანებული საავადმყოფო, ჩანჩუნი, ჩინეთი

ჩანგფენგ ლი

ენდოსკოპიის ცენტრის განყოფილება, ჯილინის უნივერსიტეტის ჩინეთ-იაპონიის გაერთიანებული საავადმყოფო, ჩანჩუნი, ჩინეთი

ძინგ ჟონგ

სამედიცინო ვიზუალიზაციის განყოფილება, ჩანჩუნის ჩინური მედიცინის უნივერსიტეტის მესამე შვილობილი საავადმყოფო, ჩანჩუნი, ჩინეთი

იუანდა ლიუ

ენდოსკოპიის ცენტრის განყოფილება, ჯილინის უნივერსიტეტის ჩინეთ-იაპონიის გაერთიანებული საავადმყოფო, ჩანჩუნი, ჩინეთი

Xilun Cui, Changfeng Li, Jing Zhong, Yuanda Liu

აბსტრაქტი

ნაწლავის მიკრობიოტა წარმოადგენს მრავალფეროვან ეკოსისტემას, რომელიც მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს ადამიანის ჯანმრთელობასა და დაავადებების მიმდინარეობაზე. ადრეული სტატიები ძირითადად განიხილავენ, თუ როგორ ურთიერთქმედებს ნაწლავის მიკრობიოტა ნაწლავის ანთებით დაავადებებთან და კოლორექტულ სიმსივნეებთან, განსაკუთრებით იმუნური რეგულაციის თვალსაზრისით. ნაწლავის მიკრობიოტა მონაწილეობს იმუნური სისტემის განვითარებასა და რეგულაციაში, მაშინ როდესაც ორგანიზმის იმუნურმა სტატუსმა, თავის მხრივ, შესაძლოა იმოქმედოს მიკრობიოტის შემადგენლობაზე. აღნიშნული მიკროორგანიზმები ავლენენ პათოგენურ ეფექტებს ან აკორექტირებენ დაავადების მიმდინარეობას კუჭ-ნაწლავის დაავადებების დროს, ტოქსინებისა და სეკრეტებზე მოქმედების, იმუნური პასუხის დათრგუნვის, დნმ-ის დაზიანების, გენის ექსპრესიის რეგულაციისა და ცილების სინთეზის მეშვეობით. მიკრობიოტას და მის მეტაბოლიტებს გადამწყვეტი მნიშვნელობა ენიჭებათ ნაწლავის ანთებით დაავადებებისა და კოლორექტული სიმსივნეების განვითარებასა და პროგრესირებაში. სიმსივნეებთან და ანთებასთან ამ კავშირის სირთულემ და ბიდირექციულობამ (ორმხრივობამ) ის შესაძლოა ახალ თერაპიულ სამიზნედ აქციოს. შესაბამისად, ჩვენ განვიხილავთ ნაწლავის მიკრობიოტაზე მიმართულ თერაპიულ სტრატეგიებს, სადაც ხაზგასმულია პრობიოტიკებისა და მიკრობიოტის ფეკალური ტრანსპლანტაციის პოტენციური მიკრობიომასის აღდგენის ან კორექტირებისთვის. გარდა ამისა, ჩვენ შევხებით გამონვევებსა და კვლევის სამომავლო მიმართულებებს ამ სფეროში, ნაწლავის ანთებით დაავადებებთან და კოლორექტულ სიმსივნეებთან მიმართებით.

1. შესავალი

ადამიანის ორგანიზმი მასპინძლობს მრავალფეროვან მიკროორგანიზმებს, მათ შორის ბაქტერიებს, ვირუსებს, სოკოებსა და უმარტივესებს, რომლებიც სხეულის მასის დაახლოებით 1-3%-ს შეადგენენ. განსაკუთრებით მდიდარია ნაწლავის მიკრობიოტა, რომელიც დაახლოებით 1000 სახეობას მოიცავს და ადამიანის გენომზე დაახლოებით 100-ჯერ მეტ გენს აკოდირებს [1-3]. სწორედ ამიტომ, მას ხშირად „მეორე გენომსაც“ უწოდებენ. ნაწლავის მიკრობიოტი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს იმუნური სისტემის რეგულაციაში, საქმლის მონელებაში, ჰორმონალური და ნერვული სიგნალების მართვას, მედიკამენტების მეტაბოლიზმსა და ტოქსიკური

ნივთიერებების დეტოქსიკაციაში [4]. კვლევები აჩვენებს, რომ მიკრობიოტი ხელს უწყობს იმუნური სისტემის განვითარებასა და მისი ნორმალური ფუნქციის შენარჩუნებას, ხოლო იმუნური სტატუსი, თავის მხრივ, მოქმედებს მიკრობიოტის შემადგენლობაზე [5]. ნაწლავის მიკრობიოტის დისბიოზი დაკავშირებულია მრავალ დაავადებასთან, მათ შორის კუჭ-ნაწლავის, გულ-სისხლძარღვთა, ნევროლოგიურ და სიმსივნურ პათოლოგიებთან [6-12]. განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია მისი გავლენა კუჭ-ნაწლავის ტრაქტზე, სადაც მიკრობები უშუალოდ ქმნიან კოლონიებს და მონაწილეობენ ანთებით და ნეოპლაზიური პროცესების განვითარებაში.

ნაწლავის ანთებითი დაავადება (IBD) წარმოადგენს კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ქრონიკულ ანთებით პათოლოგიას, რომელიც მოიცავს წყლულოვან კოლიტსა (UC) და კრონის დაავადებას (CD) [13]. დაავადება ხასიათდება ლორწოვანი გარსის დაზიანებით, ნაწლავის მიკრობიოტის ცვლილებითა და სისტემური ბიოქიმიური დარღვევებით. IBD შეიძლება განვითარდეს ნებისმიერ ასაკში, თუმცა ყველაზე ხშირად პირველად მოზარდობის პერიოდში ვლინდება, ხოლო მისი გავრცელება მსოფლიოში მზარდია [14]. IBD-ის ზუსტი პათოგენეზი ბოლომდე დადგენილი არ არის, თუმცა მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება იმუნური რეგულაციის დარღვევას. თანამედროვე მკურნალობაში გამოიყენება იმუნოსუპრესანტები, ბიოლოგიური აგენტები და მცირე მოლეკულური პრეპარატები, რომლებმაც მნიშვნელოვნად გააუმჯობესეს დაავადების კონტროლი და გართულებების მართვა. IBD-ის მქონე პაციენტებში მომატებულია კოლორექტული კიბოს (CRC) განვითარების რისკი, რაც ცნობილია როგორც კოლიტთან ასოცირებული კიბო [15]. ნაწლავის მიკრობიოტა მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს დაავადების მიმდინარეობაზე: სასარგებლო ბაქტერიები ხელს უწყობენ იმუნოსუპრესიულ პროცესებს, ხოლო პათოგენური ბაქტერიები ასტიმულირებენ ანთებით ციტოკინებს და იწვევენ ნაწლავის დაზიანებას [16,17]. განსაკუთრებით აღსანიშნავია *Escherichia coli*-სა და *Bacteroides fragilis*-ის სიჭარბე, რომლებიც დაკავშირებულია როგორც აქტიურ IBD-სთან, ისე კოლორექტულ კიბოსთან [18–20]. ამ მიმართულებით მიმდინარე გენეტიკური და მიკროეკოლოგიური კვლევები საფუძველს ქმნის პერსონიფიცირებული თერაპიის განვითარებისთვის, რომელიც მიზნად ისახავს ნაწლავის მიკრობიოტაზე ზემოქმედებით პაციენტის სიმპტომებისა და ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესებას.

ნაწლავში მიმდინარე ქრონიკული ანთებითი პროცესები მჭიდროდ არის დაკავშირებული კიბოს განვითარებასთან. კოლორექტული კიბო (CRC) კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული ავთვისებიანი სიმსივნეა და მსოფლიოში სიმსივნით გამოწვეული სიკვდილიანობის მიხედვით მეორე ადგილს იკავებს. ბოლო წლებში CRC-ის ინციდენტობა სხვადასხვა ქვეყანაში გაიზარდა, თუმცა გავრცელებისა და სიკვდილიანობის მაჩვენებლები რეგიონების მიხედვით მნიშვნელოვნად განსხვავდება. ჩინეთის კიბოს ეროვნული ცენტრის მონაცემებით, CRC მამაკაცებში მეორე, ხოლო ქალებში მეოთხე ყველაზე გავრცელებული სიმსივნეა [21]. სიმსივნის იმუნოლოგიის განვითარებამ მნიშვნელოვნად გააღრმავა ცოდნა ანტი-სიმსივნური იმუნური პასუხისა და სიმსივნის იმუნური „თავის არიდების“ მექანიზმების შესახებ. მიუხედავად იმუნოთერაპიის პროგრესისა, სიმსივნეების დიდი ნაწილი კვლავ დაბალი მგრძობელობით ხასიათდება არსებული თერაპიების მიმართ, რაც უკავშირდება სიმსივნის ძლიერ იმუნურ ტოლერანტობასა და მაღალ ჰეტეროგენულობას. თანამედროვე

მეტაბოლოგიური და მაკროგენომიკური კვლევები აჩვენებს, რომ ნაწლავის მიკრობიოტა მნიშვნელოვან როლს ასრულებს როგორც კიბოს პრევენციაში, ისე სიმსივნის პროგრესირებასა და ანტი-სიმსივნური მკურნალობის ეფექტურობაზე ზემოქმედებაში [22]. ზოგიერთი ბაქტერია ავლენს პრო-კანცეროგენულ თვისებებს, მაშინ როდესაც სხვებს აქვთ სიმსივნის დამორგუნველი ეფექტი [23]. შესაბამისად, ნაწლავის მიკრობიოტის მიზანმიმართული მოდიფიკაცია შესაძლოა მომავალში გამოყენებულ იქნას როგორც თერაპიული სამიზნე და იმუნომოდულაციური მიდგომა კოლორექტული კიბოს მართვისა და პრევენციისთვის.

ნაწლავის მიკრობიოტაზე ორიენტირებულ თერაპიულ მიდგომებს ნაწლავური დაავადებების მკურნალობაში პერსპექტიული მომავალი აქვს. ჩვენ შევავაშთებთ ნაწლავის მიკრობიოტის მოქმედების მექანიზმებს ნაწლავის ანთებითი დაავადებისა (IBD) და კოლორექტული კიბოს (CRC) დროს, ასევე ამ დაავადებების მართვისთვის მიზნობრივი თერაპიის თანამედროვე მდგომარეობას.

2. ნაწლავის მიკრობიოტა და ნაწლავის ანთებითი დაავადება

ნაწლავის ანთებითი დაავადება (IBD) არის საქმლის მომწოდებელი ტრაქტის ქრონიკული, რეციდიული ანთებითი დარღვევა, რომელიც დაკავშირებულია აუტოიმუნურ პროცესებთან. ნაწლავის მიკრობიოტის შემადგენლობა და მრავალფეროვნება მჭიდროდ არის დაკავშირებული IBD-ის დაწყებასა და პროგრესირებასთან [24].

2.1 ნაწლავის მიკრობიოტის ანთების საწინააღმდეგო ეფექტები

ადამიანის ნაწლავის მიკრობიოტაში Firmicutes (F) და Bacteroidetes (B) დომინანტურ ბაქტერიულ ჯგუფებს წარმოადგენენ და მთლიან პოპულაციის დაახლოებით 90%-ს შეადგენენ [25]. ნაწლავის ანთებითი დაავადების (IBD) დროს ხშირად აღინიშნება F/B თანაფარდობის შემცირება და Firmicutes-ის მრავალფეროვნების დაქვეითება. განსაკუთრებით მცირდება Clostridia-ს კლასის ანაერობული კომენსალური ბაქტერია *Faecalibacterium prausnitzii*, რომელსაც მნიშვნელოვანი ანთების საწინააღმდეგო ფუნქცია გააჩნია [26–30]. *F. prausnitzii* წარმოქმნის ბუტირატს, რომელიც თრგუნავს HDAC1-ს, ასტიმულირებს Foxp3-ს და ბლოკავს IL-6/STAT3/IL-17 სასიგნალო გზას, რის შედეგადაც ინარჩუნებს Th17/Treg ბალანსს და ამცირებს ანთებით პროცესებს [31]. ასევე მცირდება *Phascolarctobacterium*-ის რაოდენობა, რომელიც მონაწილეობს პროპიონატის, ანთების საწინააღმდეგო მოკლეუჭავიანი ცხიმოვანი მჟავის (SCFA), წარმოქმნაში [32,33]. მისი შემცირება შესაძლოა ასუსტებდეს SCFA-ების დამცავ ეფექტს და ამძიმებდეს IBD-ის მიმდინარეობას [34]. ანთების საწინააღმდეგო მოქმედებით გამოირჩევა არაბაქტერიული *Bacteroides fragilis* (NTBF),

რომლის პოლისაქარიდი A (PSA) TLR2-ის მეშვეობით ააქტიურებს Treg-ებს, თრგუნავს Th17 პასუხს და ხელს უწყობს იმუნურ ტოლერანტობას [35]. ასევე დადასტურებულია, რომ *Bacteroides fragilis*-ისა და *Bacteroides ovatus*-ის გარკვეულ შტამებს შეუძლიათ LPS-ით ინდუცირებული ანთების შემცირება და Treg/Th17 ბალანსის აღდგენა [36].

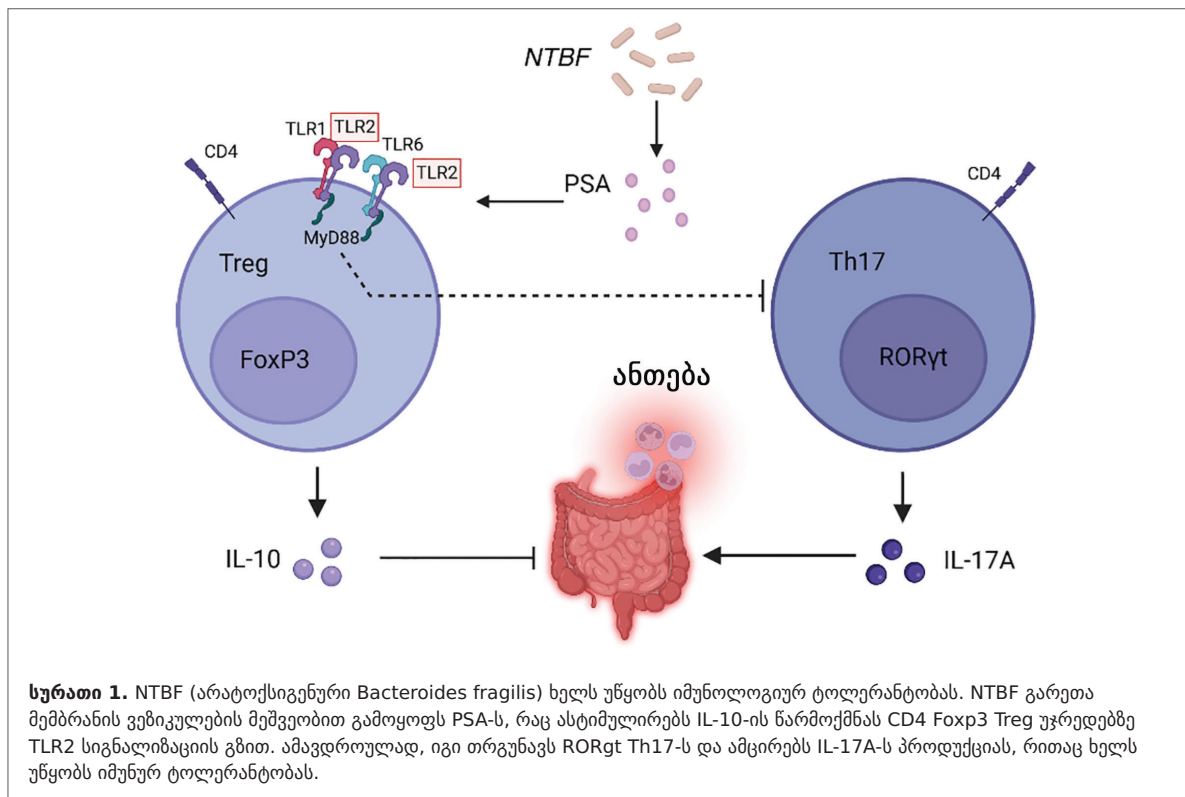
2.2 ნაწლავის მიკრობიოტის პრო-ანთებითი ფუნქციები

ზოგიერთი მიკროორგანიზმი, პირიქით, ხელს უწყობს ანთებითი პროცესების განვითარებას ნაწლავის ანთებითი დაავადების (IBD) დროს. ადჰეზიურ-ინვაზიურ *E. coli*-ს შეუძლია დააზიანოს ეპითელიური მიტოქონდრიები და გაზარდოს ნაწლავის გამტარუნარიანობა [37]. *Enterococcus faecalis* აძლიერებს ციტოკინების ექსპრესიას მსხვილ ნაწლავში და ხელს უწყობს კოლიტის განვითარებას [38]. ენტეროტოქსიგენური *Bacteroides fragilis* (ETBF) და მისი ტოქსინი (BFT) ააქტიურებს STAT3-სა და Th17 იმუნურ პასუხებს, რაც ზრდის ლორწოვანი გარსის შეღწევადობას და აძლიერებს ანთებას [39,40]. ასევე დადგინდა, რომ *Clostridium innocuum* ჭარბად გვხვდება მძიმე კრონის დაავადების მქონე პაციენტებში და მონაწილეობს ქსოვილის რემოდელირებასა და ცხიმოვანი ბარიერების ფორმირებაში [41]. გარდა ამისა, *Ruminococcus gnavus* გამოყოფს TLR4-ზე დამოკიდებულ გლუკორამინანულ პოლისაქარიდს, რომელიც ასტიმულირებს დენდრიტულ უჯრედებს TNF- α -ის სეკრეციისთვის და ამით აძლიერებს კრონის დაავადებისთვის დამახასიათებელ ანთებით რეაქციებს [42].

ნაწლავის მიკრობიოტის კვლევებმა აჩვენეს, რომ ნაწლავის ანთებით დაავადებებთან (IBD) ასოცირებული ბაქტერიული გვარების რაოდენობა უფრო მაღალია კრონის დაავადების (CD) შემთხვევაში, ვიდრე წყლულოვანი კოლიტის (UC) დროს [43]. ჯანმრთელ პირებთან შედარებით, IBD-ის მქონე პაციენტებში აღინიშნება მიკრობიოტის ალფა-მრავალფეროვნების შემცირება, რაც განსაკუთრებით გამოხატულია კრონის დაავადებისას. ასევე იცვლება მიკრობიოტის შემადგენლობა (ბეტა-მრავალფეროვნება), თუმცა ეს ცვლილებები უფრო მკვეთრია CD-ის დროს (სურათი 2) [43]. კვლევებმა აჩვენა, რომ კრონის დაავადების შემთხვევაში დისბიოზი უფრო მძიმეა და ხასიათდება მიკრობიოტის დაბალი მრავალფეროვნებითა და გაზრდილი არასტაბილურობით [44]. CD-ის მქონე პაციენტებში იზრდება *Actinomyces*-ის, *Veillonella*-სა და *Escherichia coli*-ს რაოდენობა, ხოლო მცირდება *Christensenellaceae*-ს, *Coriobacteriaceae*-სა და განსაკუთრებით *Clostridium leptum*-ის შემცველობა. წყლულოვანი კოლიტის დროსაც აღინიშნება *E. coli*-ს მატება, თუმცა მცირდება *Eubacterium rectale*-სა და *Akkermansia*-ს რაოდენობა [45]. ამასთან, *Intestinibacter*-ის გავრცელება იზრდება როგორც CD-ის, ისე UC-ის დროს, ხოლო *Enterococcus faecalis*-ის რაოდენობა განსაკუთრებით შემცირებულია კრონის დაავადების მქონე პაციენტებში [46].

2.3 მიკრობიომ-თერაპია ნაწლავის ანთებითი დაავადების დროს

მიკრობიოტის ფეკალური ტრანსპლანტაციის (FMT) გამოყენებასა და პრობიოტიკებით, განსაკუთრებით



ბუტირატის მაპროდუცირებელი ბაქტერიებით, შევსებას შეუძლია ხელი შეუწყოს IBD-ის მდგომარეობის გაუმჯობესებას [47]. როგორც კვლევების ერთ-ერთი ყველაზე აქტუალური მიმართულება („ცხელი წერტილი“), FMT თერაპიას შესწევს უნარი აღადგინოს ნაწლავის ლორწოვანი გარსის იმუნური ჰომეოსტაზი IBD პაციენტებში. წყლულოვანი კოლიტის (UC) მქონე პაციენტებში FMT-ის პირველი გამოყენება 1989 წლით თარიღდება [48].

2.3.1 მიკრობიოტის ფეკალური ტრანსპლანტაცია (FMT)

მიკრობიოტის ფეკალური ტრანსპლანტაცია (FMT) პერსპექტიულ თერაპიულ მიდგომად მიიჩნევა საშუალო და მძიმე ნაწლავის ანთებითი დაავადების (IBD) დროს, განსაკუთრებით მაშინ, როდესაც დაავადებას თან ახლავს რეფრაქტული ან რეციდივირებადი *Clostridium difficile* ინფექცია. ასეთ პაციენტებში ნაწლავის მიკრობიოტის დისბიოზი უფრო გამოხატულია, რის გამოც FMT-ს შეუძლია კლინიკური გაუმჯობესების გამოწვევა [49,50]. კვლევების მიხედვით, FMT-ის ერთჯერადი პროცედურა შედარებით უსაფრთხოა, თუმცა მიკრობიოტის ცვლილებები უმეტეს შემთხვევაში დროებით ხასიათს ატარებს. დადგინდა, რომ მკურნალობიდან დაახლოებით 10 კვირის შემდეგ რეციპიენტის მიკრობიოტა მნიშვნელოვნად შორდება დონორის ბაქტერიულ პროფილს [51]. ამიტომ, მნიშვნელოვანი ხდება ტრანსპლანტაციის შემდეგ მიკრობიოტის კოლონიზაციის მონიტორინგი და საჭიროების შემთხვევაში პროცედურის განმეორება. მრავალეტაპიანმა FMT-მ აჩვენა უნარი აღადგინოს ნაწლავის მიკრობიოტის ბალანსი და ხელი შეუწყოს აქტიური წყლულოვანი კოლიტის (UC) რემისიას. ამ პროცესს თან ახლავს მიკრობიოტის მნიშვნელოვანი ცვლილებები, განსაკუთრებით Firmicutes-ის რაოდენობის ზრდა, რომელიც შენარჩუნებულია თერაპიის დასრულებიდან რამდენიმე თვის შემდეგაც [52]. ასევე აღინიშნა, რომ დოზირების ინტენსიფიკაცია და მრავალი დონორისგან მიღებული მასალის გამოყენება შესაძლოა უფრო ეფექტური იყოს კლინიკური და ენდოსკოპიური რემისიის მისაღწევად [53].

მიკრობიოტის ფეკალური ტრანსპლანტაციის (FMT) ეფექტურობაზე მოქმედებს როგორც დონორის, ისე რეციპიენტის გენეტიკური და ფიზიოლოგიური თავისებურებები. კვლევები მიუთითებენ, რომ დონორის ნაწლავის მიკრობიოტის აქტივობის დეტალური შეფასება მნიშვნელოვანია FMT-ის ეფექტურობის პროგნოზირებისთვის და მისი მექანიზმების გასაგებად [54]. ასევე დადგინდა, რომ Enterobacteriaceae-ს სიჭარბე და Lachnospiraceae-ს დეფიციტი დაკავშირებულია დაავადების სიმძიმესა და FMT-ზე უკეთეს პასუხთან, განსაკუთრებით წყლულოვანი კოლიტის (UC) მქონე პაციენტებში [55]. კვლევებმა აჩვენა, რომ FMT-ის ეფექტი შესაძლოა გაძლიერდეს წინასწარი ანტიბიოტიკოთერაპიით, კერძოდ ამოქსიცილინის, ფოსფომიცინისა და

მეტრონიდაზოლის (AFM) კომბინაციით. აღნიშნული მიდგომა ხელს უწყობს დისბიოზური Bacteroidetes-ის შემცირებას და დონორის სასარგებლო ბაქტერიების უკეთ კოლონიზაციას [56]. FMT-ის მოკლევადიანი უსაფრთხოება შედარებით მაღალია. მეტა-ანალიზების მიხედვით, პლაცებოსთან შედარებით მძიმე გვერდითი მოვლენების მატება არ აღინიშნება; უმეტესად გვხვდება მსუბუქი სიმპტომები, როგორცაა კუჭ-ნაწლავის დისკომფორტი და ცხელება [57,58]. თუმცა, გრძელვადიანი უსაფრთხოების შესახებ მონაცემები კვლავ შეზღუდულია. ცალკეულ კვლევებში აღწერილია ისეთი პოტენციური გართულებები, როგორცაა გამონაყარი და მიასთენია [59], ხოლო მძიმე დაავადებების, მათ შორის აუტოიმუნური დარღვევებისა და სიმსივნეების განვითარების რისკი ანტიბიოტიკოთერაპიის მსგავსი აღმოჩნდა [60]. ამიტომ, მომავალში აუცილებელია FMT-ის მომზადებისა და მიწოდების მეთოდების დახვეწა, რათა გაუმჯობესდეს მისი უსაფრთხოება, ეფექტურობა და გრძელვადიანი კლინიკური შედეგები.

2.3.2 პრობიოტიკები

VSL#3 წარმოადგენს მრავალკომპონენტთან პრობიოტიკულ ნარევს, რომლის ეფექტურობა ნაწლავის ანთებითი დაავადების (IBD) სიმპტომების შემცირებაში არაერთმა კლინიკურმა კვლევამ დაადასტურა [61,62]. იგი შეიცავს რვა ბაქტერიულ შტამს: *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus delbrueckii* და *Streptococcus thermophilus* [63]. VSL#3 ხელს უწყობს ნაწლავური გარემოს გაუმჯობესებას, მიკრობიოტის რემოდულირებას და ანთებითი პროცესების შემცირებას, რის შედეგადაც ამსუბუქებს IBD-ის კლინიკურ გამოვლინებებს [64,65]. სხვა კვლევების მიხედვით, *Lactobacillus GG*, *Bifidobacterium longum/Synergy 1* და ბიფიდობაქტერიებით ფერმენტირებული რძე ასევე ეფექტურად აუმჯობესებს ნაწლავის ანთებით პროფილს წყლულოვანი კოლიტის (UC) მქონე პაციენტებში და მნიშვნელოვან როლს ასრულებს რემისიის შენარჩუნებაში [66].

E. coli Nissle 1917 (EcN) წარმოადგენს პრობიოტიკულ შტამს, რომელიც გამოიყენება პრეპარატ Mutaflor-ში. ეს არის არაპათოგენური გრამუარყოფითი ბაქტერია, რომელსაც შეუძლია *Salmonella*-სა და სხვა პათოგენური მიკროორგანიზმების ზრდის დათრგუნვა. EcN ერთადერთი პრობიოტიკია, რომელიც რეკომენდებულია European Crohn's and Colitis Organisation-ს გაიდლაინებში წყლულოვანი კოლიტის (UC) დროს, ხოლო მისი ეფექტურობა რემისიის შენარჩუნებაში მესალაზინის ეფექტს უტოლდება. EcN F1C ფიზიოლოგიური მემკვიდრეობით ახერხებს ნაწლავის ეპითელიუმის სტაბილურ კოლონიზაციას და ასტიმულირებს დეფენსინების გამომუშავებას, რაც აფერხებს პათოგენების მიმაგრებასა და

ეპითელიურ უჯრედებში შეჭრას. გარდა ამისა, იგი ამცირებს პროანთებითი ციტოკინების, IL-2, TNF- α და IFN- γ , დონეს და ზრდის ანთების საწინააღმდეგო ციტოკინების კონცენტრაციას [67].

Clostridium butyricum (CB) კიდევ ერთი პრობიოტიკია, რომელიც გამოიყენება კუჭ-ნაწლავის ფუნქციური დარღვევების დროს. CB-ის მიერ წარმოქმნილი ბუტირატი ამცირებს ნაწლავის ლორწოვანი გარსის ანთებას. კვლევებმა აჩვენა, რომ CB ასტიმულირებს მსხვილი ნაწლავის მაკროფაგებს IL-10-ის, ანთების საწინააღმდეგო ციტოკინის, წარმოსაქმნელად TLR2/MyD88 სასიგნალო გზის მეშვეობით, რაც იწვევს ნაწლავის ანთების დათრგუნვას IBD-ის ექსპერიმენტულ მოდელებში [68].

2.3.3 დიაგნოსტიკა და პერსონალიზებული მედიცინა

ნაწლავის ანთებითი დაავადების (IBD) ადრეული პროგნოზირება ხშირად რთულია, ხოლო ანთებითი აქტივობის შეფასებისთვის დღესაც ფართოდ გამოიყენება ინვაზიური მეთოდები, როგორცაა კოლონოსკოპია. ამიტომ იზრდება ინტერესი ნაწლავის მიკრობიოტაზე დაფუძნებული არაინვაზიური დიაგნოსტიკისა და მონიტორინგის მიმართ. სინთეზური ბიოლოგიის განვითარებამ შესაძლებელი გახადა ინჟინერიული მიკროორგანიზმების გამოყენება IBD-ის ბიომარკერების აღმოსაჩენად. ერთ-ერთ კვლევაში შეიქმნა ინჟინერიული პრობიოტიკი *E. coli* Nissle 1917 (EcN), რომელსაც შეუძლია განავალში კალპროტექტინის აღმოჩენით პაციენტებში დაავადების აქტივობის არაინვაზიური მონიტორინგი [69]. ნაწლავური ანთების ბიომარკერებად ასევე განიხილება ნიტრატი და თიოსულფატი. კვლევებმა აჩვენა, რომ EcN-ში ინტეგრირებული ნიტრატზე რეაგირებადი გენეტიკური წრედები ბიოსენსორებს საშუალებას აძლევს აღმოაჩინონ ეს მოლეკულები და ხელი შეუწყონ კოლიტის დიაგნოსტიკას [70]. ასევე შეიქმნა „ჭკვიანი რეაგირების ბაქტერია“ (i-ROBOT), რომელიც თიოსულფატის დონის ცვლილების მიხედვით არეგულირებს იმუნომოდულატორ AvCystatin-ის გამოყოფას [71]. გარდა ამისა, პერსონალიზებული მკურნალობის ახალ მიმართულებად განიხილება პაციენტის მიკრობიომის პროფილზე დაფუძნებული FMT და სპეციფიკურ microRNA-ებზე (miRNA) ზემოქმედება, რაც საშუალებას იძლევა შემცირდეს არამიზნობრივი ეფექტები და გაუმჯობესდეს თერაპიის სტაბილურობა [72].

3. ნაწლავის მიკრობიოტა და მსხვილი ნაწლავის კიბო

ქრონიკული ანთება მნიშვნელოვან როლს ასრულებს სიმსივნეების განვითარებაში და კიბოს ერთ-ერთ ძირითად რისკ-ფაქტორად ითვლება. ნაწლავის ანთებითი დაავადების (IBD) დროს ანთებიდან დისპლაზიამდე და შემდგომ

კოლორექტულ კიბომდე (CRC) პროგრესირება უფრო სწრაფად მიმდინარეობს, ვიდრე სპორადული CRC-ის კლასიკური ადენომა-კარცინომის გზის შემთხვევაში [73]. IBD პაციენტებში ხშირად აღინიშნება ანთებითი გენების მომატებული ექსპრესია და ანთებითი უჯრედების ინტენსიური ინფილტრაცია, რაც ხელს უწყობს ეპითელიური უჯრედების პროლიფერაციას და საბოლოოდ CRC-ის განვითარებას. შესაბამისად, ხანგრძლივი IBD-ის მქონე პირებში კოლორექტული კიბოს განვითარების რისკი 2-3-ჯერ მაღალია, ვიდრე ზოგად პოპულაციაში. IBD-დან CRC-ის განვითარებასთან დაკავშირებით აღწერილია სამი ძირითადი თეორია: „ალფა-ბაქტერიის“ (alpha-bug), „მძღოლი-მგზავრის“ (driver-passenger) და „საერთო საფუძვლის“ (common ground) ჰიპოთეზები [74]. გენომური მუტაციების თავისებურებების მიხედვით, CRC იყოფა კოლიტთან ასოცირებულ კოლორექტულ კიბოდ (CAC) და სპორადულ კოლორექტულ კიბოდ (SCC). ნაწლავი წარმოადგენს მიკროორგანიზმებით მდიდარ ეკოსისტემას, რომელიც მოიცავს ბაქტერიებს, სოკოებსა და ვირუსებს; მათი საერთო რაოდენობა შესაძლოა 100 ტრილიონსაც აღწევდეს [75]. კოლორექტულ კიბოს შეუძლია შეცვალოს ნაწლავის მიკრობიოტის შემადგენლობა, ხოლო მიკრობიოტასა და მის მეტაბოლიტებს, თავის მხრივ, შეუძლიათ გავლენა მოახდინონ სიმსივნის პროგრესირებაზე. პირველი კვლევა, რომელმაც ნაწლავის მიკრობიოტა CRC-ს დაუკავშირა, გამოქვეყნდა ვაისბურგერის ჯგუფის მიერ [76], ხოლო შემდგომმა მრავალმა კვლევამ დაადასტურა კავშირი პათოგენურ ბაქტერიებსა და კოლორექტული კიბოს განვითარებას შორის.

3.1 ნაწლავის მიკრობიოტის პროკანცეროგენული ეფექტები

ჯანმრთელ პირებთან შედარებით, კოლორექტული კიბოს (CRC) მქონე პაციენტების ნაწლავის მიკრობიოტის შემადგენლობა განიცდის არსებით ტრანსფორმაციას, რაც ხასიათდება Firmicutes-ისა და Proteobacteria-ს სიჭარბით [77]. დადგენილია, რომ გარკვეული სპეციფიკური ბაქტერიული სახეობები დაკავშირებულია CRC-ის წარმოქმნასა და განვითარებასთან, მათ შორის: *Fusobacterium nucleatum*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus gallolyticus* და *Bacteroides fragilis* [78, 79]. ამ მიკროორგანიზმებს შეუძლიათ წარმოქმნან ტოქსინები და მეტაბოლიტები, რომლებიც არეგულირებენ სიმსივნური უჯრედების პროლიფერაციასა და ინვაზიას, ან ხელს უწყობენ CRC-ის წარმოქმნასა და პროგრესირებას იმუნური პასუხის დათრგუნვის, ონკოგენების ექსპრესიის სტიმულირებისა და/ან სხვა გზებით (ცხრილი 1).

3.1.1 *Fusobacterium nucleatum*

კვლევებმა აჩვენა, რომ *Fusobacterium nucleatum* (Fn) მნიშვნელოვნად არის დაკავშირებული კოლორექტულ კიბოსთან (CRC); მისი რაოდენობა სიმსივნურ ქსოვილებში დაახლოებით 400-ჯერ

აღემატება მიმდებარე ნორმალურ ქსოვილებში არსებულ დონეს [104,105]. Fn-ის მიერ ექსპრესირებული ზედაპირული ადჰეზიური ცილა FadA წარმოადგენს ვირულენტობის მნიშვნელოვან ფაქტორს, რომელიც არეგულირებს ბაქტერიულ ადჰეზიასა და ინვაზიას [106]. FadA უკავშირდება ნაწლავის ეპითელიური უჯრედების E-კადჰერინს და ააქტიურებს E-cadherin/ β -catenin სასიგნალო გზას. შედეგად იზრდება ციკლინ D1-ის აქტივობა, რაც აძლიერებს ეპითელიური უჯრედების პროლიფერაციას, ანთებით რეაქციებსა და სიმსივნის ფორმირებას. საინტერესოა, რომ E-cadherin-ზე FadA-ს დამაკავშირებელი 11-ამინომჟავიანი რეგიონიდან მიღებულ პეპტიდს შეუძლია Fn-ით ინდუცირებული კანცეროგენული ეფექტების დათრგუნვა. ადენომისა და ადენოკარცინომის მქონე პაციენტებში FadA გენის ექსპრესია 10-100-ჯერ მაღალია, ვიდრე ჯანმრთელ პირებში [80]. Fn-ის მეტაბოლიტმა — ფორმილტმა — აჩვენა სიმსივნის წარმოქმნისა და სიმსივნური ღეროვანი უჯრედების თვისებების გაძლიერების უნარი. იგი ხელს უწყობს გლუტამინის მეტაბოლიზმს და კოლორექტული კიბოს პროგრესიას AhR სასიგნალო გზის საშუალებით [81]. გარდა ამისა, Fn-ის მიერ წარმოქმნილი მოკლეჯაჭვიანი ცხიმოვანი მჟავები (SCFAs) არეგულირებენ Th17 იმუნურ პასუხს

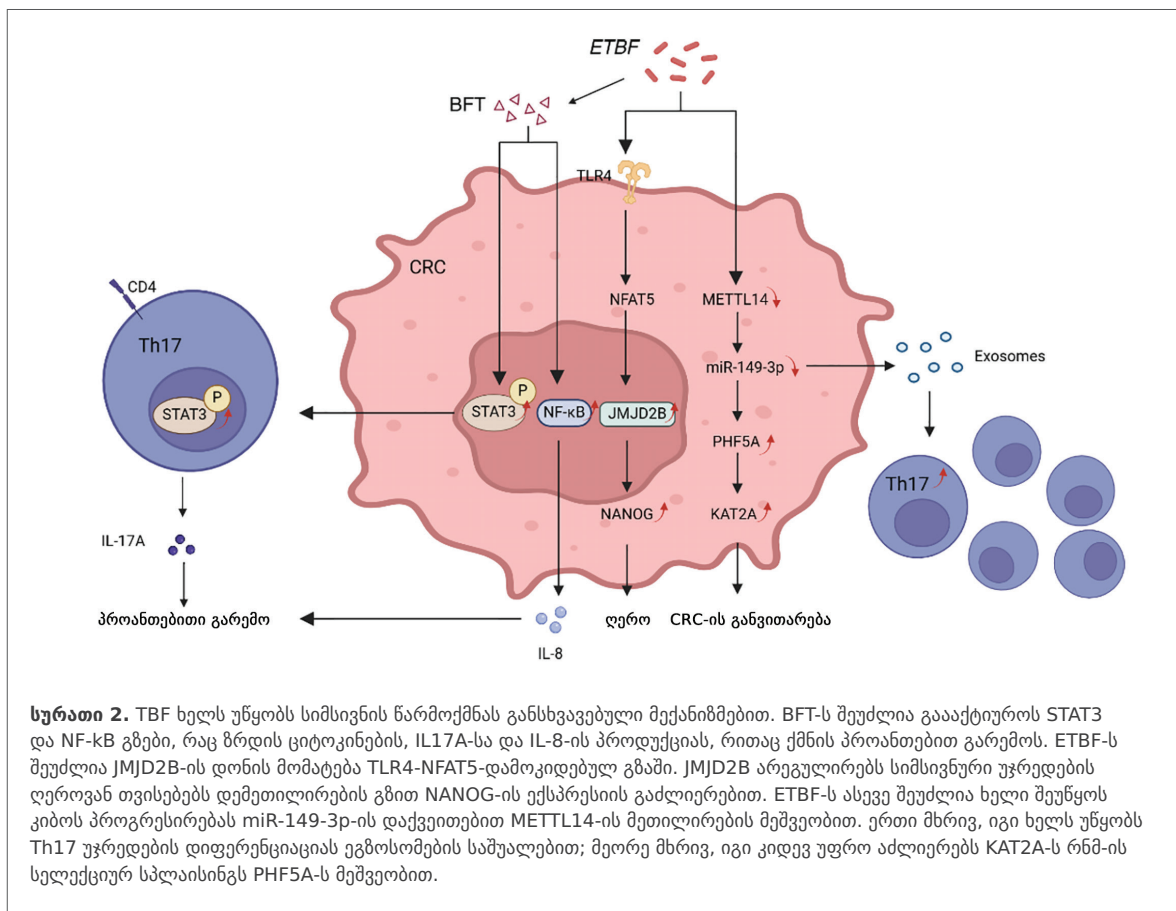
FFAR2-დამოკიდებული მექანიზმით, რაც ამცირებს ანტისიმსივნური იმუნური უჯრედების აქტივობას და ხელს უწყობს სიმსივნურ ანგიოგენეზს [82].

3.1.2 კოლიბაქტინის მაპროდუცირებელი E. Coli

კოლიბაქტინის მაპროდუცირებელი *Escherichia coli* (CoPEC) მჭიდროდ არის დაკავშირებული კოლორექტული კიბოს (CRC) განვითარებასთან [107]. კვლევებმა აჩვენეს, რომ ლორწოვანთან ასოცირებული და უჯრედებში ინტერნალიზებული *E. coli*-ს რაოდენობა სიმსივნურ ქსოვილებში მნიშვნელოვნად მაღალია, ვიდრე ნორმალურ ქსოვილებში, ხოლო მისი კოლონიზაცია CRC-ის უარეს პროგნოზთან ასოცირდება [19]. განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება B2 ფილოგენეტიკური ჯგუფის *E. coli*-ს, რომელიც ატარებს პოლიკეტიდსინთაზას (pks) გენომურ კუნძულს და წარმოქმნის გენოტოქსინ კოლიბაქტინს. კოლიბაქტინს შეუძლია ეუკარიოტულ უჯრედებში დნმ-ის დაზიანების, უჯრედული ციკლის შეჩერების, მუტაციების და ქრომოსომული არასტაბილურობის გამოწვევა. იფტხარისა და კოლეგების კვლევამ აჩვენა, რომ pks+ *E. coli*-ს გაანჩია ძლიერი ტრანსფორმაციული პოტენციალი: ნაწლავის ორგანიზმების ინფიცირებისას იგი იწვევს

ცხრილი 1. ნაწლავის მიკრობიოტის პროკანცეროგენული ეფექტები.

მიკრობული სახეობები	ვირულენტობის ფაქტორი	მექანიზმი	ციტირება
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	FadA	E-კადერინის/ β -კატენინის/Wnt სასიგნალო გზის გააქტიურება	(80)
	ფორმატი	სიმსივნური ღეროვანი უჯრედების განახლების ხელშეწყობა და AhR სასიგნალო გზის	(81)
	SCFA	FFAR2-დამოკიდებული Th17 პასუხის რეგულირება	(82)
	წყალბადის სულფიდი	აუტოფაგოზის პროცესზე ზემოქმედება	(81, 83)
	Fap2	TIGIT-ის დამინება იმუნური უჯრედების აქტივობის დასაბრუნებლად	(84)
	გარე მემბრანული ვეზიკულა	ანთებითი გარემოს ხელშეწყობა TLR4-ის მეშვეობით ERK, CREB და NF- κ B გააქტიურებით	(85)
კოლიბაქტინის წარმოქმნილი <i>E. coli</i>		NEIL2-ის დაუნ რეგულაცია და დნმ-ის დაზიანების გამოწვევა	(86)
		m(6)A მოდიფიკაციის შემცირება YAP/FOXO3/METTL3/KIF26B ღერძის მეშვეობით	(87)
		უჯრედების ადჰეზიის ხელშეწყობა ALPK1/NF- κ B/ICAM1 ღერძის მეშვეობით	(87,88)
		გლიკოლიზის ხელშეწყობა lncRNA ENO1-IT1 ტრანსკრიფციის გამრდიტით	(89)
<i>Enterococcus faecalis</i>	O ₂ და H ₂ O ₂	დნმ-ის დაზიანება	(92)
	ბილივერდინი	PI3K/AKT/mTOR სასიგნალო გზის გააქტიურება ანგიოგენეზის ხელშეწყობად	(93)
	ჟელატინაზა	ნაწლავის ეპითელიური ბარიერის დაზიანება და ანთების ხელშეწყობა	(94)
<i>Streptococcus gallolyticus</i>	Pil3 pilus	მსხვილი ნაწლავის ლორწოზე მიმაგრება	(95)
		იზიდავს CD11b+ TLR4+ უჯრედებს იმუნური პასუხის დასაბრუნებლად	(96)
		ზრდის პრო-ანთებითი ფაქტორების ექსპრესიას	(97)
		ააქტივებს b-კატენინს, c-Myc-ს და PCNA-ს	(98)
<i>Bacteroides fragilis</i>		არეგულირებს ნაწლავის ეპითელიური უჯრედების ბიოტრანსფორმაციის გზებს AhR-დამოკიდებული გზით	(99)
	BFT	STAT3/Th17 იმუნური პასუხის გააქტიურება	(100)
	BFT	NF- κ B და MAPKs იმუნური პასუხის გააქტიურება	(101)
		JMJ2B დონის ანევა TLR4-NFAT5 დამოკიდებული გზის მეშვეობით სიმსივნის ღეროს რეგულირებისთვის	(102)
		განპირობებული KAT2A RNA ალტერნატიული სპლაისინგის ხელშეწყობად	(103)
		HDAC3/miR-139-3p გზის რეგულირება	(104)



დნმ-ის ორჯაჭვიანი სტრუქტურის რღვევას, მუტაციებს და ხელს უწყობს ავთვისებიან ტრანსფორმაციას. აღნიშნული მონაცემები ხაზს უსვამს Wnt-დამოუკიდებელი ასლების რაოდენობის ვარიაციის (CNV) მუტაციების მნიშვნელობას, როგორც კოლორექტული კიბოს ადრეულ მამოძრავებელ ფაქტორებს. შედეგად, უფრო მკაფიო ხდება კავშირი კოლიბაქტერიის მუტაგენურ მოქმედებასა და CRC-ის წარმოქმნას შორის [90].

3.1.3 Enterococcus faecalis

Enterococcus faecalis (Efa), *E. coli*-ს მსგავსად, ხელს უწყობს კანცეროგენებს მსხვილი ნაწლავის ეპითელიუმის დაზიანების, ლორწოვან ზედაპირზე ბაქტერიული კოლონიზაციის გაძლიერებისა და ეპითელიური უჯრედების განახლების (რეპლიკაციის) სტიმულირების გზით [108, 109]. პაკმა და სხვებმა აღმოაჩინეს, რომ Efa წარმოქმნის უჯრედგარე სუპეროქსიდს და წყალბადის ზეჟანგს, რაც იწვევს დნმ-ის დაზიანებას. ეს უჯრედგარე თავისუფალი რადიკალები კორელაციაშია ადენომატოზური პოლიპოზისა და კოლორექტული კიბოს პროგრესირებასთან [92]. გარდა ამისა, მის მეტაბოლურ პროდუქტს - ბილივერდინს, შეუძლია PI3K/AKT/mTOR სასიგნალო გზის მოდულირება, რაც საგრძობლად ზრდის IL-8-ისა და VEGFA-ს ექსპრესიის დონეებს, რითაც ხელს უწყობს სიმსივნური უჯრედების პროლიფერაციასა და ანგიოგენეზს [93].

3.1.4 Streptococcus gallolyticus ქვესახეობა gallolyticus

Streptococcus gallolyticus-ის ქვესახეობა *gallolyticus* (Sgg), რომელიც ცნობილია როგორც *Streptococcus bovis* ბიოტიპი I, იყენებს Pil3 ბუსუსებს მსხვილი ნაწლავის ლორწოვან გარსზე მისამაგრებლად. ლიტერატურული მონაცემები მონიშნავენ, რომ Sgg-ს გავრცელება საგრძობლად იმატებს კოლორექტული კიბოს მქონე პაციენტებში. Sgg-ს შეუძლია მოიზიდოს CD11b+TLR4+ უჯრედები, რაც ასტიმულირებს IL-8, COX-2 და IL-1-ის ექსპრესიას. იგი ასევე ზრდის სიმსივნის პროგრესირებასთან ასოცირებული ტრანსკრიფციული ფაქტორების დონეებს, როგორცაა β-catenin, c-Myc და PCNA, რითაც წარმართავს ანთებით პროცესებს და ხელს უწყობს სიმსივნურ პროლიფერაციას [95-98]. გარდა ამისა, მას შესწევს უნარი გაააქტიუროს CYP1A ფერმენტის აქტივობა AhR-დამოუკიდებელი მექანიზმით, რაც არეგულირებს მსხვილი ნაწლავის ეპითელიური უჯრედების ბიოტრანსფორმაციის გზებს და კიდევ უფრო უწყობს ხელს სიმსივნის პროგრესირებას [99]. საპირისპიროდ, კოლორექტული კიბოს მქონე პაციენტებში ნაღვლის მჟავების მაღალი კონცენტრაცია ხელსაყრელ გარემოს ქმნის Sgg-ს კოლონიზაციისთვის, ხოლო მეორადი ნაღვლის მჟავები მნიშვნელოვნად აძლიერებენ გალოლიზინის აქტივობას [110].

3.1.5 Bacteroides fragilis

Bacteroides fragilis (Bf) არის კომენსალური ბაქტერია, რომელიც იყოფა ტოქსიგენურ და არატოქსიგენურ ფორმებად. ენტეროტოქსიგენური *B. fragilis* (ETBF) დაკავშირებულია აქტიურ IBD-სა და კოლორექტულ კიბოსთან. მისი ტოქსინი BFT ასტიმულირებს c-Myc-ისა და IL-8-ის ექსპრესიას, იწვევს დნმ-ის ოქსიდაციურ დაზიანებას, ეპითელიური ბარიერის დარღვევას და ააქტიურებს STAT3/Th17 პასუხს [39,111,112]. ETBF ასევე ააქტიურებს NF-κB-ს და ზრდის COX-2-ის დონეს, რაც ხელს უწყობს ანთებით გარემოს [100]. ETBF-ისა და ენტეროტოქსიგენური *E. coli*-ს ერთობლივი კოლონიზაცია აძლიერებს IL-17-ის წარმოქმნას და აჩქარებს CRC-ის პროგრესირებას [113]. დამატებით, ETBF მოქმედებს CRC-ის ღეროვანი უჯრედების თვისებებსა და რნმ-ის ალტერნატიულ სპლაისინგზე, რაც ხელს უწყობს ნაწლავის ანთებასა და სიმსივნის განვითარებას [101,102].

3.2 ნაწლავის მიკრობიოტის ანტიკანცეროგენული ეფექტები

თუმცა, კავშირი ნაწლავის მიკრობიოტასა და მასპინძლის იმუნურ სისტემას შორის საკმაოდ რთულია და ყველა მიკროორგანიზმს არ აქვს კანცეროგენული თვისებები. პირიქით, ნაწლავის გარკვეული მიკრობული ჯგუფების მეტაბოლურ პროდუქტებს შესწევთ უნარი, დადებითად იმოქმედონ იმუნური უჯრედების ანტიმსივნურ აქტივობაზე.

3.2.1 რძეშავა ბაქტერიები

ზოგიერთ სასარგებლო ბაქტერიას, რომელიც მონაწილეობს ნაწლავის მიკრობიოტული ბალანსის შენარჩუნებაში, შესწევს უნარი დათრგუნოს ოპორტუნისტული პათოგენების ზრდა, გააძლიეროს ნაწლავის ეპითელიუმის ბარიერული ფუნქცია და, როგორც წესი, შეასრულოს დამცავი როლი კიბოს პრევენციაში. რძეშავა ბაქტერიები, რომლებიც ყველაზე გავრცელებულ სასარგებლო მიკრობებს შორის არიან, აწარმოებენ ორგანულ მჟავებს, რომელთაც გააჩნიათ ანტიბაქტერიული ეფექტი. გარდა ამისა, *Lactococcus lactis* და *Streptococcus lactis* გამოყოფენ ნიზინს, ბაქტერიოცინს, რომელიც ბლოკავს გრამდადებითი ბაქტერიების უმეტესობისა და მათი სპორების ზრდას [114]. ეს ასევე მიუთითებს იმაზე, რომ ერთი და იმავე ბაქტერიული ჯგუფის როლი საჭმლის მომწელებელი ტრაქტის სხვადასხვა ნაწილში ლოკალიზებული სიმსივნეების დროს შეიძლება დიამეტრულად საპირისპირო იყოს.

3.2.2 SCFA-ების მაპროდუცირებელი სხვა ძირითადი ბაქტერიები

მოკლეჭაჭვიანი ცხიმოვანი მჟავები (SCFAs) ნაწლავის მიკრობიოტის მნიშვნელოვანი მეტაბოლიტები არიან, რომლებიც ხელს უწყობენ ნაწლავური ანთების დათრგუნვას და ლორწოვანი გარსის იმუნური ბალანსის შენარჩუნებას. კვლევებმა

აჩვენეს, რომ ბუტირატი და ვალპროის მჟავა აძლიერებენ ციტოტოქსიური T-ლიმფოციტებისა (CTLs) და CAR-T უჯრედების ანტიმსივნურ აქტივობას mTOR-ის გააქტიურებისა და ჰისტონ-დეაცეტილაზების (HDACs) ინჰიბირების გზით, რაც კიბოს იმუნოთერაპიის ეფექტურობის გაუმჯობესებას უწყობს ხელს [115]. *Roseburia intestinalis* ასევე ავლენს სიმსივნის დამთრგუნველ ეფექტს კოლორექტული კიბოს (CRC) სხვადასხვა სუბტიპში. მის მიერ წარმოქმნილი ბუტირატი უკავშირდება CD8+ T-უჯრედების Toll-მსგავს რეცეპტორ 5-ს (TLR5), ააქტიურებს NF-κB სასიგნალო გზას და აძლიერებს ციტოტოქსიური T-უჯრედების ფუნქციას. შედეგად იზრდება ანტიმსივნური იმუნური პასუხი და უმჯობესდება anti-PD-1 თერაპიის ეფექტურობა [116].

დასკვნის სახით შეიძლება ითქვას, რომ კავშირი ნაწლავის მიკრობიოტასა და სიმსივნეებს შორის არის კომპლექსური და ორმხრივი. სიმსივნის პროგრესირებას შეუძლია შეცვალოს მიკრობიოტა, ხოლო მიკრობიოტის ცვლილებებს (დისბიოზს), თავის მხრივ, შეუძლია იმოქმედოს სიმსივნის მიმდინარეობასა და განვითარებაზე [117]. ნაწლავის მიკრობიოტასა და მის მეტაბოლიტებს მნიშვნელოვანი გავლენა აქვთ კოლორექტული კიბოს (CRC) წარმოქმნასა და მიმდინარეობაზე. შესაბამისად, სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვანია მიკრობიოტის ფუნქციებისა და პოტენციური მექანიზმების დაზუსტება CRC-ის მკურნალობის უფრო ეფექტური სტრატეგიების შესამუშავებლად.

3.3 მიკრობიომ-თერაპია კოლორექტული კიბოს დროს

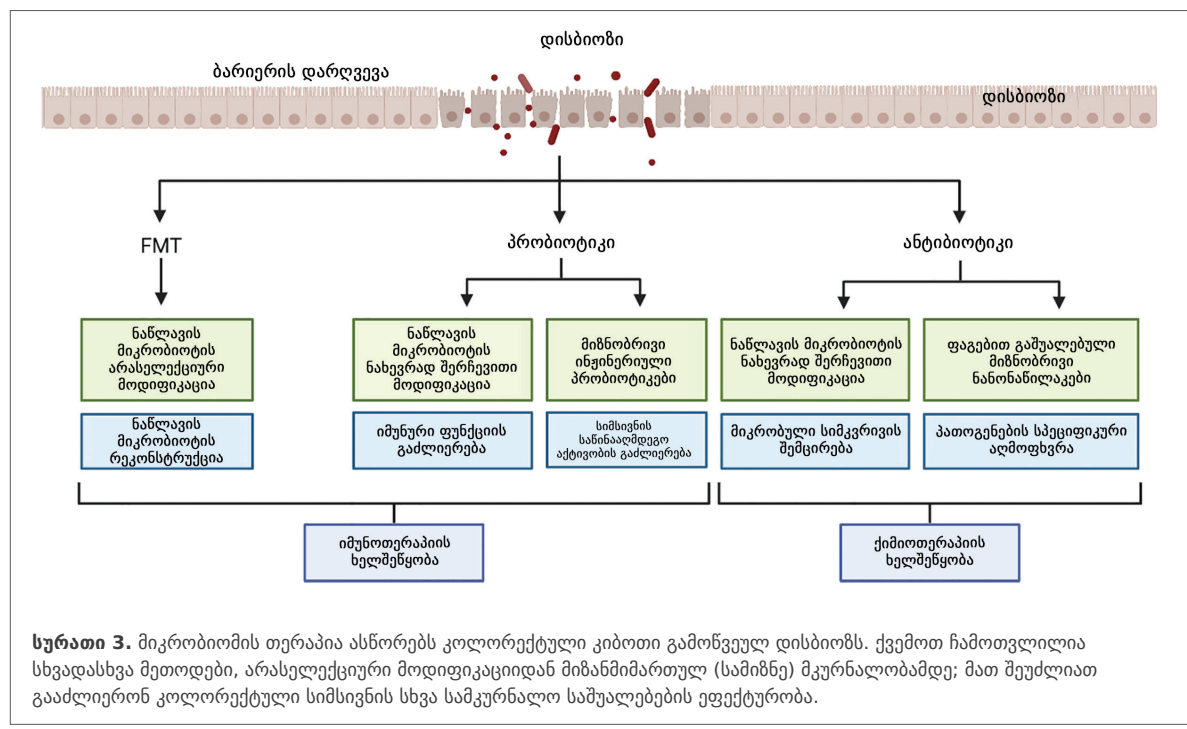
ნაწლავის მიკრობიოტის მოდულირება წარმოადგენს კოლორექტული კიბოს მკურნალობის პოტენციურ სტრატეგიას. სხვადასხვა მეთოდს შეუძლია შეცვალოს ნაწლავის მიკრობიოტის შემადგენლობა, გააუმჯობესოს ნაწლავური გარემო, გააძლიეროს იმუნური სისტემა და დათრგუნოს სიმსივნის ზრდა.

3.3.1 მიკრობიოტის ფეკალური ტრანსპლანტაცია (FMT)

მიკრობიოტის ფეკალური ტრანსპლანტაცია (FMT) წარმოადგენს მეთოდს, რომლის დროსაც ჯანმრთელი დონორის ფეკალიებიდან მიღებული სასარგებლო მიკროორგანიზმები შეჰყავთ პაციენტის კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში მიკრობიოტის ბალანსის აღსადგენად. FMT ხელს უწყობს მარეგულირებელი T-უჯრედების (Tregs) ზრდას და მიკრობული ეკოსისტემის სტაბილიზაციას, რაც ეფექტურია როგორც ნაწლავური, ისე სისტემური დაავადებების მართვაში [118]. FMT უკვე დამტკიცებულია U.S. Food and Drug Administration-ს მიერ რეფრაქტული *Clostridioides difficile* ინფექციის სამკურნალოდ და სტანდარტულ თერაპიებთან შედარებით უფრო მაღალი ეფექტურობით ხასიათდება [119,120]. პროცედურა შესაძლებელია ჩატარდეს როგორც

პერორალური კაფსულებით, ისე კოლონოსკოპიის ან გასტროსკოპიის გზით [121]. ბოლო წლებში FMT აქტიურად განიხილება კიბოს იმუნოთერაპიის გასაძლიერებლად. კვლევებმა აჩვენა, რომ FMT-ს შეუძლია anti-PD-1 თერაპიის ეფექტურობის გაუმჯობესება, განსაკუთრებით რეფრაქტორული მელანომის მქონე პაციენტებში [122]. ამჟამად მიმდინარეობს კლინიკური კვლევები FMT კაფსულების გამოყენებაზე კუჭ-ნაწლავის კიბოების დროს anti-PD-1 თერაპიასთან კომბინაციაში [123]. თერაპიული წარმატება დამოკიდებულია არა მხოლოდ მიკრობიოტის გადატანაზე, არამედ მის გრძელვადიან კოლონიზაციაზეც [124].

მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ანტი-სიმსივნური იმუნოტერაპიის გაძლიერებაში anti-PD-L1 თერაპიის დროს [130]. თანამედროვე კვლევები ფოკუსირებულია ინჟინერულ პრობიოტიკებზეც, რომლებიც სიმსივნის მიზნობრივი თერაპიისთვის გამოიყენება [131]. პარალელურად, პრობიოტიკები, განსაკუთრებით ფრუქტოოლიგოსაქარიდები (FOS) და გალაქტოოლიგოსაქარიდები (GOS), ხელს უწყობენ სასარგებლო ბაქტერიების ზრდას და ზრდიან მოკლეაჭვიანი ცხიმოვანი მჟავების (SCFAs) წარმოებას, რაც დადებითად მოქმედებს ნაწლავის მიკრობიოტასა და ონკოლოგიური მკურნალობის ეფექტურობაზე [132-134].



3.3.2 პრობიოტიკები

პრობიოტიკები წარმოადგენს სასარგებლო მიკროორგანიზმებს, რომლებიც არეგულირებენ ნაწლავის მიკრობიოტასა და იმუნურ პასუხს და ამ გზით თრგუნავენ სიმსივნური უჯრედების პროლიფერაციას [126,127]. მიკრობიოტის ფეკალური ტრანსპლანტაციასთან (FMT) შედარებით, მათ ინფექციური გართულებების ნაკლები რისკი ახასიათებთ. ფართოდ გამოყენებული პრობიოტიკები, როგორცაა Bifidobacterium და Lactobacillus, ეფექტურად გამოიყენება კუჭ-ნაწლავის სხვადასხვა დაავადების დროს [128]. კვლევებმა აჩვენა, რომ Lactobacillus plantarum ბუტირატის მეშვეობით არეგულირებს უჯრედულ ციკლს და თრგუნავს მსხვილი ნაწლავის კიბოს უჯრედების პროლიფერაციას [129]. ასევე, ბიფიდობაქტერიები

3.3.3 ანტიბიოტიკები

პრობიოტიკების გამოყენებასთან ერთად, ნაწლავის მიკრობიოტით მანიპულირების კიდევ ერთ სტრატეგიას წარმოადგენს პათოგენური მიკროორგანიზმების წინააღმდეგ ანტიბიოტიკოთერაპია. კლინიკურმა კვლევებმა აჩვენა, რომ Rifaximin ეფექტურია კიბოს მკურნალობასთან ასოცირებული ინფექციების, დიარეისა და კუჭ-ნაწლავის ტოქსიკურობის შემცირებაში [135]. იგი ასევე გამოიყენება რეციდივირებადი Clostridioides difficile ინფექციის პრევენციისთვის და ხელს უწყობს ლორწოვანი ბარიერის ფუნქციის გაუმჯობესებას. თუმცა, ანტიბიოტიკების ფართო გამოყენებას აქვს უარყოფითი მხარეებიც. კვლევები მიუთითებენ, რომ ისინი შეიძლება დაკავშირებული იყოს ქრონიკული კოლიტისა და იმუნური გამშვები პუნქტების

ინჰიბიტორების (ICIs) ეფექტურობის შემცირებასთან და არასახარბიელო პროგნოზთან [136,137]. ანტიბიოტიკები არა მხოლოდ პათოგენურ მიკრობებს ანადგურებენ, არამედ არღვევენ სასარგებლო მიკრობიოტის ბალანსსაც, ზოგჯერ ნაწლავის მიკრობული დატვირთვის 10,000-ჯერ შემცირებით [5,139]. თანამედროვე ნანოტექნოლოგია და ბაქტერიოფაგური თერაპია ახალი შესაძლებლობებს ქმნის მიზნობრივი მკურნალობისთვის. ნანონაწილაკებს შეუძლიათ ანტიბიოტიკების ზუსტად სამიზნე უბნებში მიწოდება, ხოლო ბაქტერიოფაგებით გაშუალებული სისტემები სპეციფიკურად მოქმედებენ ისეთ პათოგენებზე, როგორცაა *Fusobacterium nucleatum*, რითაც აძლიერებენ ქიმიოთერაპიის ეფექტურობას კოლორექტული კიბოს დროს [143].

3.3.4 დიაგნოსტიკა და პერსონალიზებული მედიცინა

ნაწლავის მიკრობიოტა გამოირჩევა მაღალი ცვალებადობითა და პლასტიკურობით, რაც მას პერსონალიზებული მედიცინის მნიშვნელოვან კომპონენტად აქცევს. თანამედროვე კვლევები მულტიომიკური მონაცემებისა და ხელოვნური ინტელექტის ინტეგრაციით იყენებენ მიკრობიოტის პროფილს კოლორექტული კიბოს (CRC) გამოსავლენად. ერთ-ერთმა კვლევამ ღრმა ნირონული ქსელის (DNN) მოდელით შეძლო CRC-ის კლასიფიკაცია ნაწლავის მიკრობიოტის მონაცემებზე დაყრდნობით [144]. რამანის სპექტროსკოპია (RS) საშუალებას იძლევა რეალურ დროში შეფასდეს მიკროორგანიზმების შემადგენლობა და მეტაბოლური აქტივობა, რაც აძლიერებს ბიომარკერების აღმოჩენისა და პერსონალიზებული დიაგნოსტიკის შესაძლებლობებს [145]. განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევს ინჟინერული მიკროორგანიზმებიც. კვლევებში გენეტიკურად მოდიფიცირებულ *Escherichia coli*-ს შეუძლია სპეციფიკურად მიემატოს CRC უჯრედებს და მიროზინაზის სეკრეციით ბოსტნეულში არსებული ნაერთები გარდაქმნას ანტისიმსივნი მცირე მოლეკულებად, რაც თრეგნავს სიმსივნურ ზრდას [131]. ნაწლავის მიკრობიოტის ინტეგრაცია ზუსტ მედიცინასთან პერსპექტიულ მიდგომად განიხილება პრეპარატების ეფექტურობის გასაზრდელად და ტოქსიკურობის შესამცირებლად [147]. შედეგად, მიკრობიომზე დაფუძნებული დიაგნოსტიკა და პერსონალიზებული თერაპია მომავალში შესაძლოა კლინიკური პრაქტიკის მნიშვნელოვანი ნაწილი გახდეს.

3.4 ნაწლავის მიკრობიოტა არეგულირებს კოლორექტული სიმსივნის სხვა თერაპიულ მიდგომებს

ბოლო პერიოდში აღმოჩნდა, რომ ნაწლავის მიკრობიომი მჭიდრო კავშირშია კოლორექტული კიბოს საყოველთაოდ მიღებული მკურნალობის მეთოდების ეფექტურობასთან, ტოქსიურობასა და გვერდით მოვლენებთან. ნაწლავის მიკრობიომს გააჩნია განსხვავებული რეგულატორული ეფექტი

ქიმიოთერაპიასა და იმუნოთერაპიაზე; კერძოდ, მას შეუძლია გააუმჯობესოს იმუნოთერაპიის შედეგები, თუმცა, იმავდროულად, ხელი შეუწყოს ქიმიოთერაპიისადმი რეზისტენტობის (მდგრადობის) ჩამოყალიბებას.

3.4.1 ნაწლავის მიკრობიოტა ხელს უწყობს ქიმიოთერაპიის მიმართ რეზისტენტობას

ნაწლავის მიკრობიოტა მნიშვნელოვანად მოქმედებს ქიმიოთერაპიული პრეპარატების მეტაბოლიზმსა და ეფექტურობაზე, ასევე მასპინძლის ტოქსიკურობისადმი მგრძობელობაზე [148]. კვლევებმა აჩვენა, რომ ზოგიერთი ბაქტერია, განსაკუთრებით გამაპროტეობაქტერიები, გემციტაბინს არააქტიურ ფორმად გარდაქმნიან ბაქტერიული ფერმენტის, ციტიდინ დეამინაზის (CDDL), მეშვეობით, რაც ქიმიოთერაპიის რეზისტენტობას იწვევს. აღნიშნული ეფექტის შემცირება შესაძლებელია Ciprofloxacin-თან კომბინაციით [149]. ნაწლავის მიკრობიოტა ასევე მოქმედებს ისეთი პრეპარატების ეფექტურობაზე, როგორცაა Cyclophosphamide, Cisplatin და Fluorouracil (5-FU) [150-152]. ლორწოვანი გარსის ანთების დროს ბაქტერიების ტრანსლოკაცია ააქტიურებს ROS-სა და Th17-დამოკიდებულ ანთებით პასუხებს, რაც მოქმედებს ქიმიოთერაპიის ეფექტზე [148,151]. მნიშვნელოვანია ისიც, რომ კომენსალური მიკრობიოტის შენარჩუნება აუცილებელია ეფექტური ანტისიმსივნური პასუხისთვის, რადგან იგი არეგულირებს სიმსივნის მიკროგარემოში იმუნური უჯრედების ფუნქციას [150]. ნაწლავის მიკრობიოტის მეტაბოლიტებიც მონაწილეობენ ქიმიოთერაპიული პასუხის მოდულაციაში; მაგალითად, *Prevotella*-სთან ასოცირებული 3-ოქსოქოლის მჟავა ამცირებს FOLFOX სქემის ეფექტურობას [154]. გარდა ამისა, კოლიბაქტინ-მაპროდუცირებელი *Escherichia coli* (CoPEC) სიმსივნურ უჯრედებში იწვევს ლიპიდური წვეთების დაგროვებას და ფოსფატიდილქოლინის რემოდელირებას, რაც უჯრედებს დამატებით ენერჯის აძლევს და ქიმიოთერაპიისადმი რეზისტენტობას აძლიერებს [155]. შედეგად, ნაწლავის მიკრობიოტა განიხილება როგორც მნიშვნელოვანი ფაქტორი ქიმიოთერაპიის ეფექტურობისა და სიმსივნის მკურნალობის პერსონალიზაციის პროცესში.

3.4.2 ნაწლავის მიკრობიოტა ხელს უწყობს სიმსივნის იმუნოთერაპიას

იმუნური გამშვები პუნქტების ბლოკადა მიზნად ისახავს სიმსივნის მიერ ჩამოყალიბებული იმუნური რეზისტენტობის დაძლევას და ორგანიზმის ანტისიმსივნური იმუნური პასუხის გაძლიერებას. ყველაზე მნიშვნელოვანი სამიზნეებია Programmed Cell Death Protein 1, Programmed Death-Ligand 1 და Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4. იმუნური გამშვები პუნქტების ინჰიბიტორები უკვე გამოიყენება Colorectal Cancer-ის გარკვეული ფორმების სამკურნალოდ. კვლევები აჩვენებს, რომ ნაწლავის მიკრობიოტა მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს იმუნოთერაპიის ეფექტურობაზე.

Bifidobacterium ასოცირდება გაძლიერებულ ანტისიმსივნურ პასუხთან, რადგან აქტიურებს დენდრიტულ უჯრედებსა და CD8+ T-ლიმფოციტებს, რაც აუმჯობესებს anti-PD-1/PD-L1 თერაპიის ეფექტს [130]. ბიფიდობაქტერიების პერორალურმა მიღებამ ცალკე ანტისიმსივნური მოქმედება გამოავლინა, ხოლო იმუნოთერაპიასთან კომბინაციამ თითქმის სრულად შეაჩერა სიმსივნის ზრდა ექსპერიმენტულ მოდელებში. ასევე მნიშვნელოვანი როლი აქვს Fusobacterium nucleatum-ს, რომელსაც შეუძლია PD-L1-ის ექსპრესიის სტიმულირება STING სასიგნალო გზის მეშვეობით და სიმსივნის მგრძობელობის გაზრდა PD-L1 ბლოკადისადმი [156]. დამატებით, აღმოჩნდა, რომ Fc და მის მიერ წარმოქმნილი ბუტირატი ზრდის მიკროსატელიტურად სტაბილური (MSS) CRC-ის მგრძობელობას Pembrolizumab-ის მსგავსი PD-1 ინჰიბიტორების მიმართ [158]. მეორე მხრივ, იმუნოთერაპიას შეიძლება თან ახლდეს აუტოიმუნური გართულებები, მათ შორის კოლიტი. კვლევებმა აჩვენა, რომ Bifidobacterium ამცირებს CTLA-4 ბლოკადით გამოწვეულ ნაწლავურ ანთებას ანტისიმსივნური ეფექტის შემცირების

გარეშე [159]. anti-CTLA-4-ით ინდუცირებული კოლიტი დაკავშირებულია CD4+ T-უჯრედების ჭარბ აქტივაციასთან და მარეგულირებელი T-უჯრედების (Tregs) ფუნქციის დაქვეითებასთან [160]. საბოლოოდ, ნაწლავის მიკრობიოტა განიხილება როგორც მნიშვნელოვანი მოდულატორი სიმსივნის იმუნოთერაპიის ეფექტურობის, ტოქსიკურობისა და კლინიკური პროგნოზის განსაზღვრაში.

4. კლინიკური მნიშვნელობის კვლევები

ნაწლავის მიკრობიოტის მოდულირებას შეუძლია მნიშვნელოვანი როლი ითამაშოს IBD-ისა (ნაწლავის ანთებითი დაავადება) და CRC-ის მკურნალობაში. მიუხედავად იმისა, რომ გარკვეული პროგრესი მიღწეულია, ჯერ კიდევ საჭიროა ფართომასშტაბიანი კვლევები ამ მკურნალობის ვარიანტების ეფექტურობის საბოლოოდ დასადგენად. რამდენიმე კლინიკურმა კვლევამ აჩვენა, რომ FMT-ს, პრობიოტიკებსა და პრებიოტიკებს შეუძლიათ მიკრობიოტით მანიპულირება IBD-ის სამკურნალოდ (ცხრილი 2)

ცხრილი 2. ძირითადი კლინიკური კვლევების შეჯამება.

კლინიკური კვლევის ID	კვლევის დასახელება პაციენტი		ჩარევა	მთავარი დასკვნა
NCT00175292	კრონის დაავადების ოპერაციის შემდეგ ენდოსკოპიური რეციდივის პრევენციისთვის VSL#3-ის რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევა	CD	VSL#3	VSL#3-ს შეუძლია ენდოსკოპიური რეციდივის პრევენცია.
NCT00114465	VSL#3-ის რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევა კრონის დაავადების ოპერაციის შემდეგ ენდოსკოპიური რეციდივის პრევენციისთვის	CD	VSL#3	VSL#3 აჩვენებს ეფექტურობას პოუჩიტის დანყების პრევენციაში.
NCT00803829	წყლულოვანი კოლიტის მქონე პაციენტების სინბიოზური მკურნალობა	UC	სინბიოტიკი (Syn-ergy 1/B. longum)	ხანმოკლე მკურნალობამ გააუმჯობესა ქრონიკული ანთების კლინიკური გამოვლინებები.
NCT04102852	წყლულოვანი კოლიტის მქონე პაციენტების სინბიოზური მკურნალობა	UC	Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)	LGG ავლენს ეფექტურ ანთების სანინააღმდეგე ეფექტებს.
NCT04969679	მსუბუქი და საშუალო სიმძიმის წყლულოვანი კოლიტის მქონე პაციენტებში	UC	E. coli შტამი 1917	EcN-ს შეუძლია დაავადების პროგრესირების პრევენცია მსუბუქი და საშუალო სიმძიმის პაციენტებში და მიაღწიოს როგორც კლინიკურ, ასევე ენდოსკოპიურ რემისიას.
NCT01896635	მსუბუქი და საშუალო სიმძიმის წყლულოვანი კოლიტის მქონე პაციენტებში	UC	FMT ინფუზიები	ინტენსიური დოზირება და შრავალდონორიანი FMT შეიძლება გამოიწვიოს კლინიკური რემისია და ენდოსკოპიური გაუმჯობესება.
NCT02460705	პრობიოტიკების დამატებითი ეფექტი წყლულოვანი კოლიტის მქონე პაციენტებში 5-ASA მკურნალობაზე	CD	ბიოლოგიურად აქტიური ადამიანის ფეკალური მასა (OpenBiome)	ერთჯერადი დოზა FMT აჩვენებს ზომიერ თერაპიულ ეფექტურობას, მაგრამ ასოცირდება პოტენციურ რისკებთან.
NCT01560819	მიკრობიოტის ფეკალური ტრანსპლანტაცია წყლულოვანი კოლიტის დროს (FOCUS)	UC	FMT	FMT ხელს უწყობს კლინიკურ რემისიას მისაღები გვერდითი ეფექტებით.
NCT01847170	განავლის მიკრობიოტის ტრანსპლანტაცია ნაწლავის ანთებითი დაავადების დროს	CD	FMT	FMT ზრდის ნაწლავის მიკრობულ მრავალფეროვნებას მისაღები უსაფრთხოების პროფილით.
NCT02097797	ნაწლავის მიკრობული ტრანსპლანტაცია პედიატრიულ ნაწლავის ანთებითი დაავადებების დროს (GMT)	CD	FMT	დონორის მიკრობიოტის მიერ უფრო მაღალი კოლონიზაცია ასოცირდებოდა რემისიის შენარჩუნებასთან.
NCT02516384	განავლის ბიოთერაპიის (FBT) გავლენა მიკრობულ მრავალფეროვნებაზე პაციენტებში საშუალო და მძიმე სიმძიმის ნაწლავის ანთებითი დაავადებით	UC	FMT	Odoribacter splanchnicus FMT-ის მიმღებებში ზღუდავს მსხვილი ნაწლავის ანთებას.
NCT01545908	ფეკალური ფლორის ტრანსპლანტაციის გავლენა კრონის დაავადებაზე (IMPACT-Crohn)	UC	ფეკალური მიკრობიოტის ოცნა	FMT-მ გამოიწვია კლინიკური რემისია პაციენტებში, გვერდითი მოვლენების მხრივ მნიშვნელოვანი განსხვავების გარეშე საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით.

[15]. მიუხედავად იმისა, რომ FMT-ის უსაფრთხოება და გრძელვადიანი ეფექტურობა შემდგომ შეფასებას საჭიროებს, კვლევების უმეტესობა მიუთითებენ, რომ მას აქვს სასარგებლო გავლენა კლინიკური, ენდოსკოპიური და ჰისტოლოგიური რემისიის მიღწევაში [161]. მრავალმა კლინიკურმა კვლევამ დაადასტურა, რომ VSL#3 (მაღალკონცენტრირებული მრავალშტამიანი პრობიოტიკი) ეფექტურად აუმჯობესებს IBD-ის მდგომარეობას უსაფრთხოების გარკვეული ხარისხით. მას შეუძლია შეამციროს ენდოსკოპიური რეციდივი კრონის დაავადების (CD) ოპერაციის შემდეგ, გამოიწვიოს რემისია მსუბუქი და საშუალო სიმძიმის აქტიური წყლულოვანი კოლიტის (UC) მქონე პაციენტებში და შეამციროს ანთება. მისი კომბინაცია სტანდარტულ თერაპიასთან უფრო ეფექტურია UC-ის მკურნალობაში, ვიდრე მხოლოდ სტანდარტული თერაპია [15, 162]. ორმაგმა ბრმა კვლევებმა ასევე აჩვენა EcN (*Escherichia coli* Nissle 1917), როგორც მესალაზინის ალტერნატივა UC-ის მკურნალობისთვის. მან აჩვენა ეფექტურობა და უსაფრთხოება, რომელიც შედარებადია "ოქროს სტანდარტთან" რემისიის შენარჩუნების პროცესში [163].

CRC ოპერაციის შემდგომ პერიოდში ქიმიოთერაპიაზე მყოფი პაციენტებისთვის პრობიოტიკების მიღებას შეუძლია ეფექტურად შეამციროს ქიმიოთერაპიით გამოწვეული მიკრობიოტის დარღვევები და კუჭ-ნაწლავის გართულებები, როგორცაა დიარეა [164]. გარდა ამისა, პრობიოტიკული თერაპია სასარგებლოა ოპერაციის შემდგომი ალდგენისთვის; იგი ასოცირებულია სიკვდილიანობის დაბალ მაჩვენებლებთან, პოსპიტალიზაციის ხანგრძლივობის შემცირებასთან, ქირურგიული ჭრილობის ინფექციების პრევენციასთან და პოსტოპერაციული გაუვალობის რისკის შემცირებასთან [165, 166]. შეჯამების სახით შეიძლება ითქვას, რომ პრობიოტიკების გამოყენებას შეუძლია გააძლიეროს ანტიბიოტიკური მკურნალობის ეფექტურობა, შეამციროს CRC-ის გართულებები და გააუმჯობესოს პროგნოზი. მიუხედავად იმისა, რომ მრავალმა *in vitro* და ცხოველებზე ჩატარებულმა ექსპერიმენტმა აჩვენა ნაწლავის მიკრობიოტის პოტენციური CRC-ის დამხმარე (ადიუვანტურ) მკურნალობაში, კლინიკური კვლევები კვლავ შეზღუდულია, განსაკუთრებით FMT-თან დაკავშირებული ტესტირებები. ისეთი საკითხები, როგორცაა გვერდითი რეაქციების შემსუბუქება სხვა ანტიბიოტიკურ პრეპარატებთან ერთობლივი გამოყენებისას, კვლავ საჭიროებს გადაჭრას.

5. დასკვნა

ნაწლავის მიკრობიოტას ახასიათებს დინამიკური ცვლილებები სხვადასხვა ფიზიოლოგიურ და პათოლოგიურ მდგომარეობაში. Inflammatory Bowel Disease-ის დროს მცირდება Firmicutes-ის მრავალფეროვნება, ხოლო Colorectal Cancer-ის შემთხვევაში იგი მატულობს. ერთსა და იმავე

მიკრობულ ჯგუფს სხვადასხვა გარემოში შესაძლოა განსხვავებული, ზოგჯერ ურთიერთსაპირისპირო როლი ჰქონდეს. მაგალითად, რძეშავა ბაქტერიები (LAB), რომლებიც დაკავშირებულია Gastric Cancer-ის კანცეროგენეზთან, ნაწლავებში ავლენენ დამცავ და ანტიბაქტერიულ ეფექტს CRC-ის პრევენციაში. *Fusobacterium nucleatum* მჭიდროდ უკავშირდება CRC-ის პროგრესირებას, თუმცა ზოგ შემთხვევაში შეუძლია სიმსივნის მგრძობელობის გაზრდაც იმუნოთერაპიის მიმართ. ასევე, *Enterococcus faecalis* და ენტეროტოქსიგენური *Bacteroides fragilis* აძლიერებენ ანთებით პროცესებსა და კიბოს პროგრესირებას, მაშინ როცა არატოქსიგენური *Bacteroides fragilis* და Bf HCK-B3 ამცირებენ ანთებას და აძლიერებენ ნაწლავის ბარიერულ ფუნქციას. მიკრობიოტის პეტეროგენულობა ქმნის პერსპექტივას პერსონალიზებული თერაპიებისთვის. პრობიოტიკები, როგორცაა *Bifidobacterium* და *Lactobacillus*, შესაძლოა გამოყენებულ იქნას ქიმიოთერაპიასა და იმუნოთერაპიასთან კომბინაციაში. ასევე აქტიურად იკვლევენ ინჟინერულ ბაქტერიებსა და Fecal Microbiota Transplantation-ს, თუმცა გამოწვევად რჩება უსაფრთხოების, სტანდარტიზაციისა და გრძელვადიანი ეფექტურობის საკითხები. მომავალმა კვლევებმა უნდა განსაზღვროს მიკრობიოტის ზუსტი როლი იმუნურ პასუხსა და სიმსივნის მიკროგარემოზე, რათა განვითარდეს უფრო ეფექტური და უსაფრთხო თერაპიული მიდგომები.

ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში

DOI: 10.3389/fimmu.2025.1523584

მეზენქიმური ღეროვანი უჯრედების ინექციები ტრავმატოლოგიასა და ორთოპედიაში: გავრცელებული პრაქტიკა თუ კვლავ პერსპექტიული სფერო მრავალი გაურკვევლობით?

ედუარდ ბეზუგლოვი
ილია დოლგალევი
მარია კუზნეცოვა
ანდრეი ჟოლინსკი

Eduard Bezuglov, Ilya Dolgalev, Maria Kuznetsova, Andrey Zholinskiy

აბსტრაქტი

მიზანი: შეფასებულიყო მეზენქიმური ღეროვანი უჯრედების (MSC-ების) ინექციების კვლევითი მიმართულებები ტრავმატოლოგიასა და ორთოპედიაში.

მეთოდები: გაანალიზდა რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევებისა (RCT) და სისტემური მიმოხილვების (SR) პროტოკოლები, რომლებიც მოიცავდა MSC-ების გამოყენებას სხვადასხვა ორთოპედული და ტრავმატოლოგიური მდგომარეობის დროს. მონაცემები მოძიებულ იქნა ClinicalTrials.gov-ის, WHO ICTRP-ის, EU Clinical Trials Register-ისა და PROSPERO-ს ბაზებიდან 2023 წლის დეკემბრამდე.

შედეგები: სულ იდენტიფიცირდა 449 კლინიკური კვლევა, რომელთაგან მხოლოდ 35.4% იყო დასრულებული, ხოლო რეცენზირებად ჟურნალებში გამოქვეყნებული შედეგები მხოლოდ 12.5%-ს ჰქონდა. კვლევების დასრულების საშუალო ხანგრძლივობა შეადგენდა 40.6 ± 26.5 თვეს. ყველაზე ხშირად შესწავლილი ჩვენებები იყო Osteoarthritis (37.6%) და ზურგის ტვინის დაზიანებები (10.5%). MSC-ების ძირითადი წყაროები იყო ძვლის ტვინი, ადიპოზური ქსოვილი და ჭიპლარი. უჯრედების დოზირება მნიშვნელოვნად განსხვავდებოდა კვლევებს შორის, ხოლო პროტოკოლების ნახევარზე მეტში MSC-ების კონცენტრაცია საერთოდ არ იყო მითითებული. ასევე გამოვლინდა 114 სისტემური მიმოხილვის პროტოკოლი, თუმცა მათი მხოლოდ მცირე ნაწილი იყო დასრულებული და გამოქვეყნებული.

დასკვნა: MSC-ების ინექციები სწრაფად მზარდ კვლევით მიმართულებას წარმოადგენს ტრავმატოლოგიასა და ორთოპედიაში, თუმცა არსებული მტკიცებულებები ჯერ კიდევ არასაკმარისია, რადგან გამოქვეყნებული და სრულად ხელმისაწვდომი კვლევების რაოდენობა შეზღუდულია. ეს ართულებს თერაპიის ეფექტურობისა და უსაფრთხოების სრულფასოვან შეფასებას კლინიკურ პრაქტიკაში.

1. შესავალი

ბოლო ათწლეულებში მნიშვნელოვნად გაიზარდა ინტერესი ორთოპედოლოგიური მკურნალობის მეთოდების მიმართ. განსაკუთრებით ფართოდ გამოიყენება თრომბოციტებით გამდიდრებული პლაზმა (PRP) და მეზენქიმური ღეროვანი უჯრედები (MSC-ები). MSC-ები წარმოადგენს ჰეტეროგენურ უჯრედულ პოპულაციას, რომელიც გამოიყოფა სხვადასხვა ქსოვილიდან [1]. მრავალი კვლევა ადასტურებს PRP-ის ეფექტურობას საყრდენ-მამოძრავებელი სისტემის პათოლოგიების დროს [2-6], ხოლო MSC-ებთან დაკავშირებული მონაცემები მიუთითებს მათ პოტენციურ ეფექტურობაზე ტენდინოპათიების, Osteoarthritis-ის, დისკოგენური ტკივილისა და შეუხორცებელი მოტეხილობების მკურნალობაში [7-10].

დღემდე ყველაზე მსხვილ აკადემიურ მონაცემთა ბაზებში არ მოიპოვება ღია წვდომის მონაცემები MSC-ების ეფექტურობის შესახებ ელიტურ სპორტსმენებში, რომლებიც ტრადიციულად მკურნალობის შედეგებზე განსაკუთრებით მაღალი მოთხოვნები აქვთ [11-15]. ამასთანავე, მედიაში ვრცელდება ცნობები, რომ ზოგიერთი მათგანი MSC-ებით მკურნალობას მიმართავს როგორც „სასწაულებრივ“ საშუალებას, რომელიც მათ ჯანმრთელობის პრობლემებს აგვარებს [16-19].

ამასთან, ელიტურ სპორტსმენებში MSC-ების გამოყენების ეფექტურობის შესახებ ღია წვდომის მონაცემები კვლავ შეზღუდულია [11-15], მიუხედავად იმისა, რომ მედიაში ხშირად ვრცელდება

ინფორმაცია მათი „სასწავლებრივი“ ეფექტის შესახებ [16–19]. MSC-ების კლინიკურ პრაქტიკაში გამოყენებას ართულებს ინექციის პროტოკოლების პეტეროგენობა, უჯრედების სხვადასხვა წყარო და კვლევებში მონაწილე პაციენტების განსხვავებული პოპულაციები. ამ კონტექსტში მნიშვნელოვანია კლინიკური კვლევებისა და სისტემური მიმოხილვების პროტოკოლების ანალიზი, რათა შეფასდეს MSC-ების ეფექტურობა ტრავმატოლოგიასა და ორთოპედიაში და პრაქტიკოსებს მიეცეთ მტკიცებულებებზე დაფუძნებული მკურნალობის სტრატეგიების შერჩევის შესაძლებლობა.

კვლევის მიზანი: შეფასდეს MSC-ების (მეზენქიმური ღეროვანი უჯრედების) ინექციების კვლევის მიმართულებები ტრავმატოლოგიასა და ორთოპედიაში კლინიკური კვლევებისა და სისტემური მიმოხილვების პროტოკოლების ანალიზის, ასევე მათი დასრულებისა და გამოქვეყნების სტატუსის შეფასების გზით.

2. მეთოდები

კვლევაში გაანალიზდა რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევების (RCT-ების) და სისტემური მიმოხილვების (SR-ების) პროტოკოლები, რომლებიც შეისწავლიდნენ მეზენქიმური ღეროვანი უჯრედების (MSC-ების) ინექციებს ტრავმატოლოგიურ და ორთოპედიულ პათოლოგიებში. RCT-ების პროტოკოლები მოძიებულ იქნა ClinicalTrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform და EU Clinical Trials Register მონაცემთა ბაზებში, ხოლო სისტემური მიმოხილვები - PROSPERO-ში. მონაცემები მოიცავდა პერიოდს ბაზების შექმნიდან 2023 წლის დეკემბრამდე.

საძიებო ტერმინები შეირჩა წინასწარი ლიტერატურული ძიების საფუძველზე და მოიცავდა შემდეგ სიტყვებს: Mesenchymal Stem Cell, Mesenchymal Stromal Cell, Stem cell therapy, Adipose derived stem cell, Allogeneic Cell-based therapy, Hematopoietic Stem Cell, Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell, Traumatic injury, Traumatology, Trauma, Orthopedic Disorder, Sports Injury და Athletic Injury.

თითოეული მონაცემთა ბაზიდან მიღებული შედეგები დაფიქსირდა Excel-ის ცხრილში და დამოუკიდებლად გადამოწმდა სამი მკვლევრის მიერ. თითოეული კვლევის პროტოკოლისთვის შეფასდა: სათაური, მონაწილეთა რაოდენობა, MSC-ების ტიპი, დოზირება, ჩატარების ქვეყანა, პათოლოგია, კვლევის დაწყების თარიღი, დასრულებისა და გამოქვეყნების სტატუსი. მონაცემებში არსებული შეუსაბამობები გადაწყდა უფროსი მკვლევრის ჩართულობით.

დამატებით, შედგენილ იქნა იმ ხუთი ყველაზე ხშირად შესწავლილი პათოლოგიისა და იმ ათი ქვეყნის რეიტინგი, სადაც MSC-ებთან დაკავშირებული

კვლევები ყველაზე აქტიურად ტარდებოდა. ეთიკის კომიტეტის ნებართვა საჭირო არ ყოფილა, რადგან გამოყენებული იყო საჯაროდ ხელმისაწვდომი მონაცემები. კვლევა ჩატარდა ჰელსინკის დეკლარაციის პრინციპების დაცვით და მონაწილეთა ინფორმირებული თანხმობა არ იყო საჭირო. სტატისტიკური ანალიზი განხორციელდა Python-ის (ვერსია 3.11.9) და scipy.stats პაკეტის გამოყენებით. მონაცემების ნორმალურობის შესაფასებლად გამოყენებულ იქნა კოლმგოროვ-სმირნოვის ტესტი. სტატისტიკური მნიშვნელოვნების ზღვარი განისაზღვრა $p < 0.05$ -ით.

3. შედეგები

3.1 კლინიკური კვლევები

იდენტიფიცირდა სულ 449 კლინიკური კვლევა, რომელთაგან პირველი 1995 წელს დაიწყო. კვლევის მომენტისთვის 159 (35.4%) კვლევა დასრულებული იყო, ხოლო მხოლოდ 56-ის (12.5%) შედეგები იყო გამოქვეყნებული რეცენზირებად სამეცნიერო ჟურნალებში. კვლევების უმეტესობა რეგისტრირებული იყო ClinicalTrials.gov-ზე (62.8%), შემდეგ მოდიოდა International Clinical Trials Registry Platform (24.72%) და EU Clinical Trials Register (12.47%).

მიმდინარე კვლევების რაოდენობის ანალიზმა აჩვენა მნიშვნელოვანი ზრდა ათწლეულების განმავლობაში. 1995–2005 წლებში დაწყებული იყო მხოლოდ 6 კვლევა, მაშინ როდესაც 2006–2016 წლებში დარეგისტრირდა 202 კვლევა, ხოლო 2017–2024 წლებში - 241 კვლევა. კლინიკური კვლევების დასრულების მონაცემები ნორმალურად იყო განაწილებული ($p=0.145$). კვლევების დასრულების საშუალო ხანგრძლივობა შეადგენდა 40.6 26.5 თვეს (დიაპაზონი: 1–153 თვე). მონაცემთა შეგროვების მომენტში 290 კვლევა კვლავ მიმდინარე იყო.

MSC-ების ინექციების გამოყენება ყველაზე ხშირად შესწავლილი იყო თუქოსა და მუხლის ოსტეოართროზის დროს (37.6%), ზურგის ტვინის დაზიანებების შემთხვევაში (10.5%), ასევე ხრტილის დეფექტებისა და სხვადასხვა ლოკალიზაციის მოტეხილობების დროს (7.8%). კვლევების დასრულების ყველაზე მაღალი მაჩვენებელი დაფიქსირდა ზურგის ტვინის დაზიანებების (40.4%), ოსტეოართროზის (37.9%) და მოტეხილობების (37.1%) კვლევებში. მიუხედავად ამისა, განსაკუთრებით აღსანიშნავია, რომ გამოქვეყნებული კვლევების წილი არც ერთ კლინიკურ მდგომარეობაში არ აღემატებოდა ჩატარებული კვლევების საერთო რაოდენობის 13%-ს (ცხრილი 1).

ყურადღებას იქცევს ასევე მიმდინარე კლინიკური კვლევების გეოგრაფიული განაწილება. ყველაზე მეტი რეგისტრირებული კვლევა დაფიქსირდა ჩინეთში (69), ამერიკის შეერთებულ შტატებში (51) და ესპანეთში (50). ამასთანავე, დასრულებული კვლევების ყველაზე მაღალი რაოდენობა დაფიქსირდა ესპანეთში (22),

ამერიკის შეერთებულ შტატებში (20) და სამხრეთ კორეაში (19)(ცხრილი 2).

MSC-ების წყაროებს შორის ყველაზე ხშირად გამოიყენებოდა BM-MSC-ები, ანუ ძვლის ტვინიდან მიღებული მემენტიმური ღეროვანი უჯრედები (26.5%), AD-MSC-ები, ანუ ადიპოზური ქსოვილიდან მიღებული მემენტიმური ღეროვანი უჯრედები (20.5%), და UC-MSC-ები, ანუ ჭიპლარიდან მიღებული მემენტიმური ღეროვანი უჯრედები (15.4%). სხვა წყაროები გამოიყენებულ იყო გაცილებით იშვიათად.

ანგარიშგებულ კვლევებში MSC-ების უჯრედული კონცენტრაცია მნიშვნელოვნად მერყეობდა და შეადგენდა 0.5×10^6 -დან 9.7×10^8 უჯრედამდე. ყველაზე ხშირად გამოიყენებულ დოზები იყო 1×10^7 (8.2%), 2×10^7 (8.0%), 5×10^7 (5.8%) და 10×10^7 (5.8%) უჯრედი, ხოლო დამატებით 59 სხვა დოზირების სქემა, თითოეული გამოყენებული იყო კვლევების 1%-ზე ნაკლებში. აღსანიშნავია, რომ 249

პროტოკოლს ჰქონდა მიკერძობის ზომიერი რისკი(ცხ 4).

3.2 სისტემური მიმოხილვების პროტოკოლები

PROSPERO-ში იდენტიფიცირდა 114 სისტემური მიმოხილვის პროტოკოლი, რომელთაგან 32 (28.1%) დასრულებული იყო, ხოლო 30-ის (26.3%) შედეგები გამოქვეყნდა რეცენზირებად ჟურნალებში. მიმოხილვები ძირითადად ეხებოდა MSC-ების ეფექტურობას ოსტეოართროზის (59.7%), ოსტეონეკროზისა (8.8%) და ტრავმული/იმემიური დაზიანებების (5.3%) დროს. დასრულებულ და გამოქვეყნებულ კვლევებში ყველაზე მაღალი წილი მოდიოდა ზურგის ტვინის დაზიანებების (100%), ტენდინოპათიების (50%) და სახსრის ხრტილის დაზიანებების (60%) კვლევებზე.

4. განხილვა

ძირითად კლინიკურ კვლევათა ბაზებში ჩატარებულმა ძიებამ აჩვენა, რომ MSC-ების ინექციები ტრავმატოლოგიასა და ორთოპედიაში სწრაფად განვითარებადი ორთოპედოლოგიური მიმართულებაა. კლინიკური კვლევების რაოდენობა მნიშვნელოვნად გაიზარდა, 2010–2015 წლებში დაწყებული 145 კვლევის შემდეგ, 2016–2021 წლებში მათი რაოდენობა 215-ს შეადგენდა.

მიუხედავად ამისა, კვლევის მომენტისთვის დასრულებული იყო მხოლოდ 159 კვლევა (35.4%), ხოლო რეცენზირებად ჟურნალებში გამოქვეყნებული იყო მხოლოდ 56-ის (12.5%) შედეგები. შესაბამისად, MSC-ებთან დაკავშირებული მტკიცებულებითი ბაზა ეფუძნება ჩატარებული კვლევების მხოლოდ მცირე ნაწილს, რაც მნიშვნელოვან შებლუდვას წარმოადგენს და გასათვალისწინებელია სისტემური მიმოხილვებისა და მეტაანალიზების ინტერპრეტაციისას. კლინიკური კვლევების დაუსრულებლობა ან შედეგების გამოქვეყნებლობა შესაძლოა დაკავშირებული იყოს დაფინანსების შეწყვეტასთან, მეთოდოლოგიურ პრობლემებთან ან შედეგების გამოქვეყნების სირთულეებთან [20,21]. ეს გარემოება შესაძლოა მიუთითებდეს გამოქვეყნების მიკერძობის რისკზე.

ერთ-ერთ მთავარ გამოწვევად რჩება MSC-ების წყაროების, დოზირებისა და კვლევითი პოპულაციების მაღალი ჰეტეროგენულობა. გამოყენებული იყო MSC-ების მინიმუმ რვა განსხვავებული ტიპი, მრავალი დოზირების სქემა და ფართო ასაკობრივი დიაპაზონი (18–75 წელი). ასეთ პირობებში სანდო დასკვნების მიღება შესაძლებელია მხოლოდ სტანდარტიზებული პროტოკოლებისა და ერთმანეთთან შედარებადი პოპულაციების მქონე კვლევების საფუძველზე, თუმცა გამოქვეყნებული კვლევების შებლუდული რაოდენობა ამ შესაძლებლობას მნიშვნელოვნად ზღუდავს.

კვლევები არათანაბრად არის განაწილებული სხვადასხვა პათოლოგიას შორის - დომინირებს

ცხრილი 1. სუთი ყველაზე გავრცელებული ორთოპედიული და ტრავმატოლოგიური მდგომარეობა, რომელთა დროსაც კლინიკურ კვლევებში გამოიყენება მემენტიმური ღეროვანი უჯრედები.

მდგომარეობა	ცდების რაოდენობა	გამოქვეყნებული
ოსტეოართროზი	169 (37.6%)	64 (37.9%) 18 (10.7%)
ზურგის ტვინის დაზიანებები	47 (10.5%)	19 (40.4%) 6 (12.8%)
ხრტილის დეფექტი	35 (7.8%)	9 (25.7%) 4 (11.4%)
მთქმელობები	35 (7.8%)	13 (37.1%) 2 (5.7%)
ტენდინოპათია	7 (1.6%)	1 (14.3%) 0

ცხრილი 2. ათი ქვეყანა, რომლებმაც ტრავმატოლოგიურ პათოლოგიებში მემენტიმური ღეროვანი უჯრედების გამოყენების შესახებ კლინიკური კვლევების ყველაზე მეტი რაოდენობა გამოაქვეყნეს.

ქვეყანა	ცდების რაოდენობა	დასრულებული	გამოქვეყნებული
ჩინეთი	69 (15.37%)	10 (14.49%)	4 (5.80%)
აშშ	51 (11.36%)	20 (39.22%)	8 (16.69%)
ესპანეთი	50 (11.14%)	22 (44.00%)	8 (16.00%)
ირანი	36 (8.02%)	12 (33.33%)	5 (13.89%)
სამხრეთ კორეა	33 (7.35%)	19 (57.58%)	5 (15.15%)
იტალია	15 (3.34%)	2 (13.33%)	0
საფრანგეთი	10 (2.23%)	4 (40.00%)	1 (10.00%)
ინდოეთი	10 (2.23%)	1 (10.00%)	1 (10.00%)
ტაივანი	10 (2.23%)	5 (50.00%)	1 (10.00%)
ბრაზილია	10 (2.23%)	2 (20.00%)	0

პროტოკოლში (55.5%) უჯრედების კონცენტრაცია საერთოდ არ იყო მითითებული. დეტალური ინფორმაცია კონკრეტული ტრავმატოლოგიური და ორთოპედიული მდგომარეობების, გამოყენებული MSC-ების წყაროებისა და შესაბამისი უჯრედული კონცენტრაციების შესახებ წარმოდგენილია მესამე ცხრილში.

მიკერძობის რისკის ანალიზმა აჩვენა, რომ ამ მიმოხილვაში ჩართულ ყველა კლინიკური კვლევის

ცხრილი 3. ხუთი ყველაზე გავრცელებული ორთოპედიული და ტრავმატოლოგიური მდგომარეობის სამკურნალოდ გამოყენებული წყაროები და დოზები, რომელთა დროსაც კლინიკურ კვლევებში გამოიყენება მეზენქიმური ღეროვანი უჯრედები.

მდგომარეობა	ცდების რაოდენობა	წყაროები	სამი ყველაზე გავრცელებული დოზა	უცნობი წყაროს მქონე კვლევების რაოდენობა	უცნობი დოზების მქონე კვლევების რაოდენობა
ოსტეოართრიტი	169 (37.64%)	AD-MSCs – 47 (27.81%) BM-MSCs – 39 (23.07%) UC-MSCs – 27 (15.98%)	1 × 10 ⁷ -17 (10.06%) 2 × 10 ⁷ -15 (8.88%) 5 × 10 ⁷ -13 (7.69%)	46 (27.22%)	98 (57.99%)
ზურგის ტვინის დაზიანებები	47(10.47%)	BM-MSCs – 20 (42.55%) UC-MSCs – 8 (17.02%) AD-MSCs – 8 (17.02%)	1 × 10 ⁶ – 7 (14.89%) 1 × 10 ⁸ -5 (10.64%) 2 × 10 ⁷ -3 (6.38%)	12 (25.53%)	26 (55.32%)
ხრტილის დეფექტი	35 (7.80%)	BM-MSCs – 12 (34.29%) UC-MSCs – 7 (20.00%) AD-MSCs – 4 (11.43%)	5 × 10 ⁷ -3 (8.57%) 1 × 10 ⁶ -2 (5.71%) 2 × 10 ⁷ -1 (2.86%)	13 (37.14%)	26 (74.29%)
მოტეხილობები	35 (7.80%)	BM-MSC – 17 (48.57%) AD-MSC - 6 (17.14%) UC-MSC – 5 (14.28%);	1 × 10 ⁷ -6 (17.14%) 2 × 10 ⁷ -5 (14.29%) 4 × 10 ⁷ – 2 (5.71%)	10 (28.57%)	19 (54.29%)
ტენდინოპათია	7 (1.56%)	AD-MSCs – 2 (28.57%) BM-MSCs – 1 (14.29%) Placenta MSCs – 1 (14.29%)	1 × 10 ⁶ -2 (28.57%) 2 × 10 ⁷ -2 (28.57%) 1 × 10 ⁷ -1 (14.29%)	2 (28.57%)	2 (28.57%)

ცხრილი 4. ათი ყველაზე გავრცელებული ორთოპედიული და რევმატოლოგიური მდგომარეობა, რომელთა დროსაც მეზენქიმური ღეროვანი უჯრედები გამოიყენება სისტემატური მიმოხილვების პროტოკოლებში

მდგომარეობა	სისტემური მიმოხილვების პროტოკოლების რაოდენობა	დასრულებული	გამოქვეყნებული
ოსტეოართრიტი	68 (59.65%)	17 (25%)	15 (22.06%)
ოსტეონეკროზი	10 (8.77%)	3 (30%)	3 (30%)
ძვლის ტრავმული და იშვიათი დაზიანებები	6 (5.26%)	1 (16.67%)	1 (16.67%)
სახსროვანი ხრტილის დაზიანებები	5 (4.39%)	3 (60%)	3 (60%)
Rotator cuff-ის დაზიანებები	4 (3.51%)	1 (25%)	1 (25%)
დისკის დეგენერაციული დაავადებები	4 (3.51%)	1 (25%)	1 (25%)
ოსტეოქონდრული დაზიანებები	3 (2.63%)	1 (33.33%)	1 (33.33%)
ზურგის ტვინის დაზიანებები	2 (1.75%)	2 (100%)	2 (100%)
ტენდინოპათია	2 (1.75%)	1 (50%)	1 (50%)
სახსრების დეგენერაცია	2 (1.75%)	0 (0%)	0 (0%)

ოსტეოართროზი და ზურგის ტვინის დაზიანებები, მაშინ როდესაც ტენდინოპათიები და ლიგამენტების დაზიანებები შედარებით ნაკლებად არის შესწავლილი. ასევე მნიშვნელოვანია, რომ კვლევებში პრაქტიკულად არ მონაწილეობენ პროფესიონალი სპორტსმენები, მიუხედავად იმისა, რომ ისინი მკურნალობის შედეგებისადმი ერთ-ერთ ყველაზე მოთხოვნად პოპულაციას წარმოადგენენ [22-24]. პარადოქსულად, სპორტსმენები ხშირად მიმართავენ მეთოდებს, რომელთა ეფექტურობის მტკიცებულებითი ბაზა ჯერ კიდევ შეზღუდულია [25-27].

სპორტსმენებში MSC-ების მიღების პროცედურების დამატებით სირთულეებს უკავშირდება. ყველაზე ხშირად გამოიყენება ადიპოზური ქსოვილის აღება ან ძვლის ტვინის ასპირაცია, რაც შესაძლოა დაკავშირებული იყოს გართულებებთან, მათ შორის ქსოვილოვანი ფიბროზთან, ინფექციებთან, ალერგიულ რეაქციებთან და ტკივილთან [28-32]. პროფესიონალ სპორტსმენებში, განსაკუთრებით ფეხბურთელებში, შედარებით უფრო მისაღებ მეთოდად მიიჩნევა ძვლის

ტვინის პუნქცია, რადგან მათში ადიპოზური ქსოვილის რაოდენობა დაბალია [33].

მომავალმა კვლევებმა განსაკუთრებული ყურადღება უნდა დაუთმოს MSC-ების ეფექტურობის შეფასებას სპორტსმენებში, რადგან სწორედ ამ პოპულაციას ახასიათებს ფუნქციური აღდგენისა და ფიზიკურ დატვირთვასთან სწრაფი დაბრუნების ყველაზე მაღალი მოთხოვნები.

5. დასკვნა

მეზენქიმური ღეროვანი უჯრედების (MSC-ების) ინექციები ტრავმატოლოგიასა და ორთოპედიკაში სწრაფად განვითარებად კვლევით მიმართულებას წარმოადგენს. თუმცა, კლინიკური კვლევებისა და სისტემური მიმოხილვების მხოლოდ მცირე ნაწილის შედეგები ქვეყნდება რეცენზირებად ჟურნალებში, რაც პრაქტიკოს სპეციალისტებს, სავარაუდოდ, არ აძლევს საშუალებას, ჩამოაყალიბონ სრული და სანდო წარმოდგენა ამ მკურნალობის ეფექტურობისა და უსაფრთხოების შესახებ. შესაბამისად, ამჟამად არსებული ნებისმიერი მონაცემი მისი ეფექტურობის ან არაეფექტურობის შესახებ უნდა შეფასდეს როგორც წინასწარი და დამატებით კვლევის საჭიროებად.

ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში

Bezuglov et al. BMC Musculoskeletal Disorders (2025) 26:840 doi: 10.1186/s12891-025-09123-8

ქრონიკული სტრესი როგორც ადამიანის ნაადრევი დაბერების პროგნოზული ფაქტორი

CHRONIC STRESS AS A PREDICTOR OF PREMATURE AGING IN HUMANS

ვაკულენკო ლ.

სამედიცინო ცენტრი „მედლაიტი“, კიევი, უკრაინა

გაისტრუკ ნ.

ვინიცის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი ნ.ი. პიროგოვი, ვინიცა, უკრაინა

პროკოპივ მ.

ბოგომოლევცის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, კიევი, უკრაინა

L. Vakulenko, N. Haistruk, M. Prokopiv

აბსტრაქტი

მოსახლეობის დაბერება წარმოადგენს შეუქცევად გლობალურ ტენდენციას, რომელსაც აქვს რთული სამედიცინო, სოციალურ-ეკონომიკური და პოლიტიკური შედეგები. თავის ტვინის დაბერება ხშირად უსწრებს სხვა სომატურ გამოვლინებებს. თავის ტვინის დაბერებას საფუძვლად უდევს: სისხლის ნაკადის შემცირება, ტვინის მასის შემცირება, ნეირონებს შორის ფუნქციური კავშირების დარღვევა, რაც განპირობებულია ნეირომედიატორების რაოდენობრივი ცვლილებებით. არსებობს დაბერების რამდენიმე თეორია: ორგანიზმის ცვეთისა და დანახარჯების თეორია, აუტონტოქსიკაციის თეორია, რომელიმე სისტემის ან ორგანოს ფუნქციის დასუსტების შედეგი, უკრძელური, მოლეკულური, გენეტიკური, გადაჭარბებული დიფერენციაციისა და სპეციალიზაციის თეორია, ადაპტაციური რეგულაციური თეორია. უკრძელური დაბერების საფუძველში დევს ტელომერების მოკლეობა, რაც იწვევს დნმ-ის რეპლიკაციის აქტივაციას და უკრძელური ციკლის შეჩერებას - ანუ უკრძელების დაყოფისა და განახლების პროცესის შეწყვეტას, რაც საბოლოოდ განაპირობებს უკრძელ დაბერებას. დაბერების პროცესზე გავლენას ახდენს მრავალი ფაქტორი: მემკვიდრეობა, ცხოვრების ხარისხი, ქრონიკული დაავადებები, მავნე ჩვევები, და ქრონიკული სტრესი. არსებობს მკაფიო კავშირი სტრესსა და თავის ტვინის ნაადრევ დაბერებას შორის. თავის ტვინის ქერქის პრეფრონტალური ზონის ფუნქციური კავშირი ამიგდალასთან ნეირომედიატორულ დონეზე უზრუნველყოფს სტრესთან ადაპტაციას და ქვევის კონტროლს. ქრონიკული სტრესის პირობებში, ისევე როგორც ფიზიოლოგიური დაბერებისას: მცირდება დოფამინის, სეროტონინის, გლუტამატის დონე. აცეტილქოლინერგული სისტემის გამოფიტვა შეიძლება გამოიწვიოს: მოძრაობითი დარღვევების ადრეული განვითარება, კოგნიტიური ცვლილებები, ქვევითი დარღვევები. ქრონიკული სტრესი გავლენას ახდენს არა მხოლოდ თავის ტვინზე, არამედ ორგანიზმის სხვა სისტემებზეც: გულ-სისხლძარღვთა სისტემა (არტერიული ჰიპერტენზია, ადრეული ათეროსკლეროზი), ენდოკრინული სისტემა (შაქრიანი დიაბეტი, ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის დარღვევა), ფერტილობის დარღვევა. მნიშვნელოვანია სტრესთან სწორად ადაპტაციისა და რეაგირების უნარი, ასევე ფიზიკური და მენტალური ჯანმრთელობის დაცვა.

Abstract

Population aging is an irreversible global trend with complex medical, socioeconomic, and political implications. Brain aging frequently precedes other somatic manifestations. The underlying mechanisms of brain aging include reduced cerebral blood flow, decreased brain mass, and disruption of functional interneuronal connections through alterations in neurotransmitter levels. Several theories of aging have been proposed, including the wear-and-tear and resource expenditure theory, autointoxication theory, aging as a consequence of the weakening of a particular system or organ, cellular, molecular, and genetic theories, aging due to excessive differentiation and specialization, and the adaptive-regulatory theory. At the cellular level, aging is driven by telomere shortening, which leads to activation of the DNA damage response and cell cycle arrest - inhibiting cell division and renewal, thereby initiating cellular senescence. The aging process is influenced by numerous factors, including heredity, quality of life, chronic diseases, detrimental behavioral habits, and chronic stress. A clear relationship exists between stress and premature brain aging. The functional connection between the prefrontal cortex and the amygdala at the neurotransmitter level enables adaptation to stress and behavioral regulation. Under conditions of chronic stress, as in physiological aging, levels of dopamine, serotonin, and glutamate are reduced, while depletion of the cholinergic system may contribute to the early development of motor disturbances, as well as cognitive and behavioral changes. Chronic stress affects not only the brain but also other body systems: the cardiovascular system (arterial hypertension, premature atherosclerosis), the endocrine system (diabetes mellitus, thyroid dysfunction), and impairment of reproductive function. The ability to adapt appropriately to stress and to preserve both physical and mental health is of paramount importance.

საკვანძო სიტყვები: დაბერება, სტრესი, კოგნიტიური ფუნქციების დაქვეითება, ფერტილობის დარღვევები, სტრესისადმი რემისტენტობა

შესავალი

ბოლო ათწლეულებში მსოფლიოს მრავალ ქვეყანაში სიცოცხლის ხანგრძლივობა გაიზარდა, თუმცა ეს არ ნიშნავს, რომ დაბერების პროცესები შენედა. დაბერება წარმოადგენს თანდათანობით, უწყვეტ პროცესს, რომელიც იწყება ადრეული ზრდასრულობის პერიოდში, როდესაც ორგანიზმის ფუნქციები ნელ-ნელა ქვეითდება. ყველა ადამიანი განსხვავებულად ბერდება და ეს პროცესი სხვადასხვა ასაკში იწყება. უკვე 30 წლის შემდეგ თავის ტვინის ნეირონების რაოდენობა იწყებს შემცირებას, ხოლო 50 წლის შემდეგ ეს პროცესი უფრო ინტენსიური ხდება. თავის ტვინის დაბერების საფუძველში დევს: სისხლის ნაკადის შემცირება, ტვინის მასის შემცირება, ნეირონებს შორის ფუნქციური კავშირების დარღვევა, რაც განპირობებულია ნეირომედიატორების რაოდენობრივი ცვლილებებით. ეს ცვლილებები იწვევს: ადამიანის გამძლეობის შემცირებას ადრე ჩვეულ დატვირთვებთან მიმართებაში, რეაქციის სიჩქარის დაქვეითებას, ფსიქიკისა და ქცევის ცვლილებებს, მეხსიერების გაუარესებას, ფიზიკური და გონებრივი შრომისუნარიანობის შემცირებას, მოტორული აქტივობის დარღვევას. არსებობს დაბერების რამდენიმე თეორია: ორგანიზმის ცვთისა და დანახარჯების თეორია, აუტონიტოქსიკაციის თეორია, რომელიც სისტემის ან ორგანოს ფუნქციის დასუსტების შედეგი, უჯრედული, მოლეკულური, გენეტიკური, გადაჭარბებული დიფერენციაციისა და სპეციალიზაციის თეორია, ადაპტაციურ-რეგულაციური თეორია [1]. დაბერების პროცესზე გავლენას ახდენს მრავალი ფაქტორი: მემკვიდრეობა, ცხოვრების ხარისხი, ქრონიკული დაავადებების არსებობა, მავნე ჩვევები, და სხვა მრავალი ფაქტორი, მათ შორის ქრონიკული სტრესი.

დაბერების პროცესში ცენტრალურ როლს ასრულებენ ტელომერები. ეს არის ქრომოსომების ბოლოებზე მდებარე დამცავი სტრუქტურები, რომლებიც ყოველ უჯრედული გაყოფის შემდეგ მოკლდებიან. როდესაც ისინი იმდენად მცირდებიან ზომაში, რომ მათი დაცვით არსებული გენები დაზიანების რისკის წინაშე დგება, უჯრედები წყვეტენ გაყოფასა და რეგენერაციას. ამას მოჰყვება ასევე უჯრედის ფუნქციური დაღვევები [2]. ეს პროცესი დამოკიდებულია არა მხოლოდ გენეტიკურ წინასწარგანწყობაზე. მასზე მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს ასევე ქრონიკული სტრესი.

სტრესი თავისთავად ყოველთვის არ ატარებს დამაზიანებელ ხასიათს. თუმცა, როდესაც ის ხანგრძლივად გრძელდება და გადადის ქრონიკულ ფაზაში, იწვევს ორგანიზმის ფუნქციონირების დარღვევას და უკვე იძენს პათოლოგიური პროცესის სტატუსს. ამიტომ ძალიან მნიშვნელოვანია არ დავუშვათ მწვავე სტრესის ქრონიკულ ფორმაში გარდაქმნა. ქრონიკული სტრესი წარმოადგენს ორგანიზმის არასპეციფიკურ რეაქციას ხანგრძლივ გარე ან შიდა გამაღიზიანებელზე. ზოგიერთი ორგანო

სხვებზე მეტად რეაგირებს სტრესზე. მათ მიეკუთვნება: გულ-სისხლძარღვთა სისტემა, შარდ-სასქესო სისტემის ორგანოები (მაგალითად, თირკმელები), ენდოკრინული სისტემა, და თავის ტვინი.

არსებობს მკაფიო კავშირი სტრესსა და თავის ტვინის ნაადრევ დაბერებას შორის. თავის ტვინის პრეფრონტალური ზონა მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ადამიანის კოგნიტიური შესაძლებლობების განვითარებაში (შენონ ოდელი, კვლევები, 2013). სწორედ თავის ტვინის ვენტრომედიალური პრეფრონტალური ქერქისა და ამიგდალის ფუნქციური კავშირი უზრუნველყოფს ადამიანის უნარს, ადაპტირდეს სტრესთან და მართოს საკუთარი ქცევა სხვადასხვა გამაღიზიანებლის, მათ შორის სტრესის, გემოქმედების საპასუხოდ [3]. ნეიროვიზუალიზაციის მეთოდები გვიჩვენებს თავის ტვინს, როგორც ფუნქციურად და სტრუქტურულად ერთმანეთთან დაკავშირებული უბნების რთულ სისტემას. ნეირონები, რომელთაგან თითოეული დაახლოებით 10 000 სხვა ნეირონთან არის დაკავშირებული, ქმნიან ბიოლოგიურ ნეირონულ ქსელებს. ნეირონული აქტივობა და ნეირონებს შორის კავშირები მუდმივად იცვლება [4]. სტრესული სტიმულები იწვევს მრავალფეროვან ცვლილებებს როგორც „მოსვენების“ ნეირონულ ქსელებში (მაგალითად, კოგნიტიური კონტროლის ქსელში), ასევე ტვინის სხვა ფუნქციურ ქსელებში, მათ შორის იმ კავშირებში, რომლებიც პასუხისმგებელია ნეგატიური სტიმულების დამუშავებაზე [5-10].

ასევე არსებობს კავშირი ნეირომედიატორების დონის ცვლილებებს შორის ფიზიოლოგიური დაბერებისა და ქრონიკული სტრესის პირობებში - მცირდება დოფამინის, სეროტონინისა და გლუტამატის დონე [11-14]. ხანგრძლივი სტრესის პირობებში იფიქტება აცეტილქოლინერგული სისტემა, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს: მოძრაობითი დარღვევების ადრეული განვითარება, კოგნიტიური და ცვლილებები.

ქრონიკული სტრესის პირობებში არა მხოლოდ თავის ტვინში, არამედ ადამიანის სხვა ორგანოებშიც ვითარდება დაბერებისთვის დამახასიათებელი პროცესები: ვრცელდება არტერიული ჰიპერტენზია, ვითარდება სისხლძარღვების ადრეული ათეროსკლეროზი, შაქრიანი დიაბეტი, ფერტილობის ფუნქციის დარღვევები და სხვა.

სტრესი წარმოადგენს ერთ-ერთ მნიშვნელოვან ფაქტორს, რომელიც უარყოფითად მოქმედებს ქალის რეპროდუქციულ ჯანმრთელობაზე, იწვევს საკვერცხეების ნაადრევ დაბერებას და მათი ფუნქციის დარღვევას. მწვავე სტრესი ააქტიურებს მოლეკულურ დონეზე მიმდინარე მექანიზმებს, კერძოდ ჰიპოთალამუს-ჰიპოფიზ-საკვერცხეების ღერძს, რაც ცვლის ჰორმონალურ რეგულაციას და შეიძლება გამოიწვიოს ოვულაციის დარღვევა. სტრესულ მდგომარეობასთან ასოცირებული კორტიზოლის

სიმპტომების კომპლექსი	კომპლექსური ბიორეგულაციური პრეპარატები
ასთენია, კოგნიტური დარღვევები	ცერებრუმ კომპოზიტუმი
ვესტიბულური დარღვევები	ვერტიგოპელი
გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დარღვევები	კორ-კომპოზიტუმი, კრალონინი
სასუნთქი სისტემის დარღვევები	ბრონქიალისი, სპასკუპრელი
კუჭ-ნაწლავის დარღვევები	გასტრიკუმელი, ჰეპელი, მომორდიკა კომპოზიტუმი
მენსტრუალური დარღვევები	მულიმენი, ოვარიუმ კომპოზიტუმი
ერექციული დისფუნქცია	ტესტის კომპოზიტუმი

მომატებული დონე ამცირებს ოვარიულ რეზერვს და შესაძლოა გამოიწვიოს საკვერცხეების ნაადრევი უკმარისობა (PNYA).

ქრონიკული სტრესი იწვევს ესტროგენებისა და პროგესტერონის დონის შემცირებას, რაც ორგანიზმის ტიპური რეაქციაა ხანგრძლივ სტრესზე. ქალებში, რომლებაც გადაიტანეს მძიმე სტრესი, აღინიშნება კორტიზოლის მომატებული დონე, რაც არღვევს მენსტრუალურ ციკლს და ამცირებს დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიების (ART) ეფექტურობას.

საკვერცხეების ნაადრევი უკმარისობის (PNYA) განვითარებაში მნიშვნელოვანი როლი შეიძლება ითამაშოს აუტოიმუნურმა პროცესებმა, რადგან ნაადრევი მენოპაუზისა და აუხსნელი უნაყოფობის მქონე ქალებში უფრო ხშირად ვლინდება საკვერცხეების მიმართ ანტისხეულები (OVAB), რაც მიუთითებს იმუნურ დარღვევებსა და რეპროდუქციული ფუნქციის მოშლას შორის შესაძლო კავშირზე.

შესაძლებელია თუ არა ქრონიკული სტრესის დამანგრეველი ზემოქმედების პრევენცია ან შეჩერება?

ადამიანის რეაქცია სტრესზე დამოკიდებულია ინდივიდუალურ სტრესგამძლეობაზე. სტრესთან სწორად ადაპტაციისა და რეაგირების უნარი წარმოადგენს სტრესგამძლეობის მნიშვნელოვან ფაქტორს. ეს ადამიანს აძლევს საშუალებას შეინარჩუნოს როგორც ფიზიკური, ასევე მენტალური ჯანმრთელობა. ადამიანები, რომლებიც დაკავებულნი არიან საყვარელი საქმიანობით, ეწევიან აქტიურ ცხოვრების წესს, აქვთ ჰობი ან სხვა ინტერესები, მისდევენ სპორტს, მუსიკას [15, 16], ცეკვას - მნიშვნელოვნად მარტივად უმკლავდებიან სტრესს. ისინი არა მხოლოდ შედარებით დიდხანს ცოცხლობენ, არამედ მათში დაბერების ნიშნები გაცილებით გვიან ვლინდება. ეს აიხსნება იმით, რომ აღნიშნულ ადამიანებს აქვთ უფრო მაღალი სტრესგამძლეობა, მათში არ ვითარდება პათოლოგიური ცვლილებები ჰიპოთალამუს-ჰიპოფიზ-ადრენალური სისტემაში, მათი ტვინი უფრო ხანგრძლივად ინარჩუნებს ნეიროპლასტიკურობას, ხოლო ასაკობრივი დეგენერაციული დაავადებების განვითარების რისკი მნიშვნელოვნად დაბალია. აღსანიშნავია, რომ ადამიანები, რომლებმაც მრავალჯერ გადაიტანეს

სტრესი, მაგრამ შეძლეს საკუთარი თავის კონტროლი, ჰქონდათ ბიოლოგიური ასაკის მნიშვნელოვნად დაბალი მაჩვენებელი იმ პირებთან შედარებით, რომლებმაც იგივე რაოდენობის სტრესი გადაიტანეს, თუმცა ემოციების კონტროლი ნაკლებად შეძლეს. გარდა ამისა, თვითკონტროლი ამცირებდა კავშირს სტრესის დონესა და დაბერების დაჩქარებას შორის, რაც აისახებოდა ინსულინრეზისტენტობის მაჩვენებელზეც [17]. ამრიგად, მეცნიერები მივიდნენ დასკვნამდე, რომ თუნდაც ახალგაზრდა და ჯანმრთელ ადამიანებში ქრონიკული სტრესი იწვევს ნაადრევ დაბერებას. ეს ნიშნავს, რომ ფსიქოლოგიური მდგარდობის გაზრდა, ემოციებისა და ქვევის მართვის უნარების გაუმჯობესებით, შეიძლება დაეხმაროს ორგანიზმს თავიდან აიცილოს დაჩქარებული დაბერება და მასთან დაკავშირებული უარყოფითი შედეგები.

თუმცა აუცილებელია ყურადღება მივაქციოთ ერთ მნიშვნელოვან გარემოებას: ადამიანის რეაგირება სტრესზე როგორც ფიზიოლოგიური, ასევე ფსიქოლოგიური პასუხებით სრულიად ბუნებრივი მოვლენაა. სტრესის წარმოქმნის ფაქტი თავისთავად წარმოადგენს ნორმალურ დამცავ რეაქციას ნებისმიერი საფრთხის შემცველი ზემოქმედების მიმართ, რაც ადამიანს ეხმარება დაცვაში, პრობლემების გადაჭრასა და გარემოსთან ადაპტაციაში. ამასთან, სტრესის გადაჭარბებული ან ხანგრძლივი ზემოქმედების შემთხვევაში ვითარდება აგზნებითი ამინომჟავების ჰიპერაქტივაცია, რომლებიც პოტენცირდება გლუკოკორტიკოიდებით, რაც თავის მხრივ შეიძლება გამოიწვიოს თავის ტვინის შუუქცევადი დაზიანება. ამრიგად, სტრესის მწვავე ფაზის დროული „დასრულება“ ხელს უშლის იმ შემდგომი დამაზიანებელი პროცესების განვითარებას, რომლებიც დამახასიათებელია ქრონიკული სტრესისთვის.

იმ შემთხვევაში, როდესაც ადამიანი ვერ ახერხებს სტრესთან დამოუკიდებლად გამკლავებას, საჭიროა მედიკამენტოზური დახმარება. არსებობს მრავალი ალოპათიური პრეპარატი ანქსიოლიტიკური და ანტიდეპრესიული მოქმედებით, თუმცა მათ გააჩნიათ გვერდითი ეფექტები, მათ შორის სედაციური/ანქსიოლიტიკური ზემოქმედება, რაც შეიძლება ხელს უშლიდეს პაციენტს სამუშაო პროცესში

და ართულებდეს აქტიური ცხოვრების წესის შენარჩუნებას. ამ მიზნით პაციენტები ხშირად უარს ამბობენ მკურნალობაზე ან თვითნებურად წყვეტენ პრეპარატის მიღებას, სასურველი ეფექტის მიღწევამდე. ბიორეგულაციური მოქმედების პრეპარატებს პრაქტიკულად არ აქვთ უკუჩვენებები, კარგად გადაიტანება, მოქმედებენ სწრაფად და ეფექტურად. ამ პრეპარატების დანიშნისას აუცილებელია გათვალისწინებულ იქნას: სტრესულ მდგომარეობაში ყოფნის ხანგრძლივობა, და ის ცვლილებები, რომლებიც სტრესმა უკვე გამოიწვია ორგანიზმში. მწვავე სტრესის დროს ძირითად პრეპარატს წარმოადგენს Neurexan. მისი დროული დანიშვნა საშუალებას აძლევს ადამიანს სწრაფად და სრულად დაასრულოს სტრესული რეაქცია და თავიდან აიცილოს მისი ქრონიკულ ფაზაში გადასვლა. იმ შემთხვევაში, როდესაც სტრესი უკვე გადავიდა ქრონიკულ სტადიაში და აქვს სომატოფორმული გამოვლინებები, საჭიროა დამატებით იმ ორგანოებისა და სისტემების მკურნალობა, რომლებიც ამ პროცესის შედეგად ზიანდება.

დასკვნა

1. მწვავე სტრესი ხანგრძლივი ზემოქმედების შემთხვევაში გადადის ქრონიკულ სტადიაში, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს ცვლილებები მთელ ორგანიზმში, პირველ რიგში - თავის ტვინში.
2. ქრონიკული სტრესი იწვევს ადამიანის ნაადრევ დაბერებას.
3. მწვავე სტრესის დროული დასრულება ხელს უშლის მის ქრონიკულ სტადიაში გადასვლას და იმ დამაზიანებელი პროცესების განვითარებას, რომლებიც ქრონიკული სტრესისთვის არის დამახასიათებელი.
4. სტრესგამძლეობის გაზრდა, რელაქსაციური მეთოდების გამოყენება და საჭიროების შემთხვევაში მედიკამენტოზური ანტისტრესული თერაპია ხელს უწყობს სტრესის დროულ დასრულებას და, შესაბამისად, ამცირებს ნაადრევ დაბერების რისკს.
5. კომპლექსური ბიორეგულაციური პრეპარატების დანიშვნა მწვავე სტრესის დროს უზრუნველყოფს სტრესის დროულ და სრულ დასრულებას და ხელს უშლის მის ქრონიკულ სტადიაში გადასვლას.

ხელოვნური ინტელექტი რევმატოლოგიაში: Quo Vadis?

ალექსანდრა აინაცოლდუ

თესალონიკი, საბერძნეთი, ჰიპოკრატისონის საავადმყოფო, შინაგანი მედიცინის მეოთხე განყოფილება

ბოლო წლებში ხელოვნური ინტელექტის (AI) გამოყენება მედიცინაში მნიშვნელოვნად გაიზარდა და მნიშვნელოვანი ცვლილებები შეიტანა ტრადიციულ სამედიცინო მიდგომებში. AI აქტიურად დაინერგა რევმატული და საყრდენ-მამოძრავებელი

დაავადებების (RMDs) სფეროშიც, რამაც ახალი შესაძლებლობები შექმნა რევმატოლოგიური პაციენტების დიაგნოსტიკასა და მართვაში. Mediterranean Journal of Rheumatology-ში გამოქვეყნებული კვლევები მიმოიხილავს როგორც AI-ის შესაძლებლობებს, ისე მის გამოწვევებს რევმატოლოგიაში. AI-ის მთავარი შესაძლებლობაა ადამიანის აზროვნებისა და კოგნიციის იმიტაცია, რაც ეხმარება ექიმებს ინფორმირებული გადაწყვეტილებების მიღებაში. მანქანური სწავლება (ML), რომელიც AI-ის ქვესექტორია, ქმნის პროგნოზულ მოდელებს და ამოიცნობს მონაცემებში არსებულ კავშირებს. ML განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია გენომურ და ტრანსკრიპტომულ კვლევებში, რომლებიც პერსონალიზებული მედიცინის საფუძველს წარმოადგენს. AI ასევე ხელს უწყობს სამედიცინო განათლებას, ელექტრონული ჯანმრთელობის ჩანაწერების განვითარებას, სამედიცინო გამოსახულებების ანალიზს, ადრეულ დიაგნოსტიკასა და ახალი მედიკამენტების შექმნას. რევმატოლოგიაში AI-ის გამოყენების მაგალითებია ღრმა სწავლების მოდელები ულტრაბგერითი გამოსახულებების ანალიზისთვის, ოსტეოციტების შეფასება და ტელემედიცინა, სადაც სმარტფონის ფოტოებზე დაყრდნობით ფასდება სახსრების ანთება. ასევე ვითარდება ციფრული ბიომარკერები, რომლებიც ტარებადი მოწყობილობებიდან მიღებული მონაცემებით პროგნოზირებენ დაავადების გამწვავებას და უზრუნველყოფენ პაციენტების მუდმივ მონიტორინგს. მიუხედავად ამისა, AI-ის ინტეგრაცია რევმატოლოგიაში მრავალი სირთულით ხასიათდება. რევმატული დაავადებები მრავალფეროვანი სიმპტომებით გამოირჩევა და ხშირად რთულად ექვემდებარება სტანდარტიზაციას. განსხვავებით რადიოლოგიისგან, რევმატოლოგიაში ექიმის კლინიკური მსჯელობა და პაციენტთან ერთობლივი გადაწყვეტილების მიღება გადამწყვეტ როლს ასრულებს. მრავალი დაავადება არ ფლობს ერთმნიშვნელოვან დიაგნოსტიკურ ტესტს, ხოლო პაციენტები ხშირად ავლენენ ატიპიურ სიმპტომებს, რაც საჭიროებს ექიმის გამოცდილებასა და კონტექსტის გათვალისწინებას. პრობლემას წარმოადგენს ასევე მონაცემთა კონფიდენციალურობა, მოდელების „შავი ყუთის“ ბუნება და მონაცემებში არსებული მიკერძოება. ML მოდელებს სჭირდებათ სუფთა და ერთგვაროვანი მონაცემები, თუმცა რევმატოლოგიური პაციენტების განსხვავებული თერაპიული პასუხები ალგორითმების სტანდარტიზაციას ართულებს. ამის მიუხედავად, AI უკვე წარმატებით გამოიყენება ადრეული სისტემური ლუპუსის (SLE) დიაგნოსტიკაში და პაციენტების ენდოტიპების განსაზღვრაში, რაც პერსონალიზებული მკურნალობის საფუძველს ქმნის. ექიმების დამოკიდებულება AI-ის მიმართ ძირითადად პოზიტიურია, თუმცა მისი ეფექტური და ეთიკური გამოყენებისთვის აუცილებელია მრავალდისციპლინური თანამშრომლობა, რეგულაციების განვითარება და ექიმების განათლების გაუმჯობესება.

მრავალკომპონენტიანი სამკურნალო პრეპარატი Hepar Compositum ამცირებს ღვიძლის ანთებასა და ფიბროზს სტრუქტოზოტოცინითა და ცხიმით მდიდარი დიეტით ინდუცირებული MASLD/MASH-ის მოდელში

ივონ ბურმაისტერი

Heel GmbH, 76532 ბადენ-ბადენი, გერმანია; yvonneburmeister@gmx.de (დაბადების ბაკალავრი);
bernd.seilheimer@gmail.com

კათრინ ვეიერი

Heel GmbH, 76532 ბადენ-ბადენი, გერმანია; yvonneburmeister@gmx.de (დაბადების ბაკალავრი);
bernd.seilheimer@gmail.com

ახიმ დიორე

დამოუკიდებელი მკვლევარი, 14641 ნაუნი, გერმანია; achim.doerre@googlemail.com

ბერნდ ზაილჰაიმერი

Heel GmbH, 76532 ბადენ-ბადენი, გერმანია; yvonneburmeister@gmx.de (დაბადების ბაკალავრი);
bernd.seilheimer@gmail.com

ახიმ დიორე

დამოუკიდებელი მკვლევარი, 14641 ნაუნი, გერმანია; achim.doerre@googlemail.com

Yvonne Burmeister, Kathrin Weyer, Achim Dörre, Bernd Seilheimer

აბსტრაქტი

მეტაბოლურ დარღვევებთან ასოცირებული ღვიძლის სტეატოზური დაავადება (MASLD), ადრე ცნობილი როგორც ღვიძლის არაალკოჰოლური ცხიმოვანი დაავადება (NAFLD), მსოფლიოში ყველაზე გავრცელებული ღვიძლის ქრონიკული დაავადებაა. ამჟამად არ არსებობს MASLD-ის სამკურნალოდ დამტკიცებული ფარმაკოთერაპია. Hepar compositum (HC-24) მრავალკომპონენტიანი სამკურნალო პრეპარატია, რომელიც 24 ბუნებრივი ინგრედიენტისგან შედგება. პრეპარატმა აჩვენა ანთების საწინააღმდეგო თვისებები ჭარბწონიანობასთან ასოცირებულ MASLD-ის თავგების მოდელში, თუმცა მისი პოტენციური MASLD-თან ასოცირებული ფიბროზის შემცირებაში ამ კვლევამდე შესწავლილი არ ყოფილა. ამ კვლევაში ჩვენ გამოვიკვლიეთ HC-24-ის ღვიძლის ანთების საწინააღმდეგო და ანტიფიბროზული პოტენციური სტრუქტოზოტოცინით (STZ) და მაღალციხმიანი დიეტით (HFD) ინდუცირებულ MASLD მოდელში. 2 დღის ასაკში თავგებმა მიიღეს STZ-ის დაბალი დოზის ერთჯერადი ინექცია, რასაც მოჰყვა ცხიმით გამდიდრებული დიეტა (HFD) 4-დან 9 კვირის ასაკამდე. 6-დან 9 კვირამდე თავგები მკურნალობდნენ HC-24-ით ყოველ მეორე დღეს, ან პოზიტიური კონტროლით, ტელმისარტანიით, ყოველდღიურად. ჯანმრთელი რეფერენსული ჯგუფის სახით ჩართული იყო ჯანმრთელი საკონტროლო ჯგუფი. მცირე მასშტაბის საპილოტე კვლევამ აჩვენა, რომ HC-24-მა გააუმჯობესა ღვიძლის ჰისტოლოგია, რამაც გამოიწვია NAFLD-ის აქტივობის ქულის (NAS) დაქვეითება და ღვიძლის ფიბროზის შემცირება. შემდგომმა სრულმა კვლევამ დაადასტურა ეს ეფექტები და აჩვენა, რომ HC-24-მა შეამცირა ღვიძლის ანთება, კერძოდ, შეამცირა T-ჰელპერი უჯრედების და ნეიტროფილების ინფლუქსი და ღვიძლის ფიბროზი (I და III ტიპის კოლაგენის იმუნოჰისტოქიმიური ხარისხობრივი შემცირებით). აღნიშნული ეფექტები დაფიქსირდა სხეულის მასაზე, ღვიძლის წონაზე, სისხლში გლუკოზის დონესა და ღვიძლის სტეატოზზე მნიშვნელოვანი გავლენის გარეშე. აღნიშნული შედეგები აჩვენებს, რომ HC-24-ს გააჩნია პეპატოპროტექტორული, ანთების საწინააღმდეგო და ანტიფიბროზული თვისებები STZ-ით და HFD-ით გამოწვეულ MASLD/MASH მოდელში, რაც მიუთითებს, რომ ამ მრავალკომპონენტიან პრეპარატს MASLD-ის მქონე პაციენტებში თერაპიული პოტენციური გააჩნია.

1. შესავალი

მეტაბოლურ დარღვევებთან ასოცირებული ღვიძლის სტეატოზური დაავადება (MASLD), ადრე

ცნობილი როგორც ღვიძლის არაალკოჰოლური ცხიმოვანი დაავადება (NAFLD) [1], მსოფლიოში

ყველაზე გავრცელებული ღვიძლის ქრონიკული დაავადებაა. ამჟამინდელი შეფასებით, ის მსოფლიო მოსახლეობის დაახლოებით 32%-ს აწუხებს [2]. NAFLD-ის ეს ახალი ნომენკლატურა დაინერგა იმისათვის, რომ უკეთ ასახულიყო დაავადების მეტაბოლური კომპონენტი და ჩამოყალიბებულიყო დაავადების დადებითი, არამასტიგმატიზებული სახელწოდება. ამ დაავადების პრევალენტობა იზრდება სიმსუქნისა და ტიპი 2 დიაბეტის პრევალენტობის მატების პარალელურად, რადგან ორივე MASLD-ის ძირითად რისკ-ფაქტორებს წარმოადგენენ [3,4]. MASLD მოიცავს ღვიძლის დაავადებათა სპექტრს, დაწყებული ღვიძლში ცხიმის შედარებით კეთილთვისებიანი დაგროვებით (მარტივი სტეატოზი), დამთავრებული უფრო პროგრესირებადი ფორმით - მეტაბოლურ დაზარეულებთან ასოცირებული სტეატოჰეპატიტით (MASH; ღვიძლის ანთება ცხიმის დაგროვებასთან ერთად) - რომელიც ადრე ცნობილი იყო როგორც არაალკოჰოლური სტეატოჰეპატიტი (NASH) - ღვიძლის ფიბროზით ან მის გარეშე. MASLD-ის მქონე პაციენტებში, ღვიძლის ფიბროზი წარმოადგენს გრძელვადიანი შედეგების (როგორც ღვიძლთან დაკავშირებული, ისე საერთო ჯამური) პროგნოზირების ძირითად ინდიკატორს [5,6]. შესაბამისად, ფიბროზის შემცირება ხშირად გამოყენებული პირველადი საბოლოო წერტილია MASLD/MASH-ის მკურნალობაზე ფოკუსირებულ კლინიკურ კვლევებში. იქიდან გამომდინარე, რომ ამჟამად MASLD-ისთვის არ არსებობს დამტკიცებული ფარმაცოთერაპია, არსებობს საჭიროება ამ დაავადების ეფექტური თერაპიული საშუალებების შესაქმნელად.

აღიარებულია, რომ ის ძირითადი პროცესი, რომლის დროსაც მარტივი სტეატოზი პროგრესირებს MASH-ში და ფიბროზში, მოიცავს მრავალ ურთიერთდაკავშირებულ მოლეკულურ გზას [7,8]. სტეატოზი განიხილება MASLD-ის ადრეულ ეტაპად, რომელიც შედარებით კეთილთვისებიანია და MASH-ში გადასასვლელად საჭიროებს დამატებით სტიმულებს. MASH-თან ასოცირებული ანთება გამოწვეულია დამატებითი (შიდა და გარე ღვიძლისმიერი) ფაქტორებით, როგორცაა ლიპოტოქსიკურობა და ოქსიდაციური სტრესი, და მასში ჩართულია სხვადასხვა ტიპის იმუნური უჯრედები, როგორცაა მაკროფაგები, T-უჯრედები და ნეიტროფილები [9]. ხანგრძლივმა ანთებამ და ჰეპატოციტულარულმა სტრესმა შეიძლება გამოიწვიოს ჰეპატოციტების დაზიანება და შემდგომში ღვიძლის ვარსკვლავისებრი უჯრედების (stellate cells) აქტივაცია, რომლებიც წარმოადგენენ უჯრედგარე მატრიქსის (ECM) წარმოქმნელ ძირითად უჯრედებს MASLD-თან ასოცირებული ფიბროზის დროს [10]. აქტივირებული ვარსკვლავისებრი უჯრედების მიერ ECM-ის ცილების (როგორცაა I და III ტიპის კოლაგენი) გადაჭარბებული წარმოება, როდესაც ის სათანადოდ არ არის დაბალანსირებული დეგრადაციით, იწვევს ღვიძლში ECM-ის დაგროვებას, ანუ ფიბროზს [10].

MASLD-ის პათოგენეზის მულტიფაქტორული ბუნებიდან გამომდინარე, ამ დაავადების მკურნალობა, სავარაუდოდ, საჭიროებს პათოგენეზის მრავალ ასპექტზე ერთდროულ ზემოქმედებას. Hepar compositum (HC-24) არის მრავალკომპონენტიანი, მულტიტარგეტული სამკურნალო პროდუქტი, რომელიც 24 ბუნებრივი ინგრედიენტისგან შედგება. იგი შეიცავს მცენარეული ექსტრაქტების, ბიოაქტიური მეტაბოლიტებისა და ცხოველური წარმოშობის ექსტრაქტების კომბინაციას (სრული შემადგენლობა მოცემულია დამატებით ცხრილში S1). HC-24-ს აქვს სხვადასხვა წარმოშობის ღვიძლის დაავადების დამხმარე თერაპიის სახით გამოყენების ხანგრძლივი ისტორია [11]. ობსერვაციული კვლევის შედეგების მიხედვით სავარაუდოა, რომ HC-24-მა შესაძლოა გააუმჯობესოს ღვიძლის ფუნქციის ბიომარკერები (ბილირუბინი და ALT) ვირუსული ჰეპატიტის მქონე პაციენტებში [12]. HC-24-ის რამდენიმე კომპონენტს გააჩნია თვისებები, რომლებიც, მოსალოდნელია, რომ სასარგებლო იქნება MASLD-ის მკურნალობისთვის. მაგალითად, *Sylibum marianum* (ბაყაყურა), რომელიც შეიცავს სილიმარინს (ფლავოლიგნანურ კომპლექსს), აღწერილია როგორც ანტიდიაბეტური და ჰეპატოპროტექტორული ეფექტის მქონე საშუალება, რომელიც ამცირებს ანთებას და ოქსიდაციურ სტრესს *in vivo* (მიმოხილულია [13,14]-ში). ანალოგიურად, *Taraxacum officinale* (სამკურნალო ბაბუნჯვერა) მიიჩნევა ანტიდიაბეტური თვისებების მქონედ [15] და არსებობს მონაცემები, რომ იგი იცავს ვირთხების ღვიძლს ქიმიური ტოქსინებისგან [16]. *Avena sativa* (შვრია) ასევე აღწერილია, როგორც ანთების საწინააღმდეგო თვისებების მქონე [17] და მას შეუძლია დაიცავს ღვიძლი LPS-ით (ლიპოპოლისაქარიდით) გამოწვეული დაზიანებისგან [18].

ადრე ნახვენები იყო, რომ HC-24 ამცირებს ღვიძლის ანთებასა და დიეტით გამოწვეულ ჭარბწონიანობასთან ასოცირებულ MASH-ის მოდელში (მაღალციხიმიანი დიეტით გამოკვებილი *Ldlr*-*Leiden* თაგვები; [19,20]). თუმცა, მისი პოტენციური ღვიძლის ფიბროზის განვითარების შესამცირებლად გაურკვეველი რჩება. ამ კვლევაში ჩვენი მიზანი იყო შეგვესწავლა HC-24-ის გავლენა ღვიძლის ანთებასა და ფიბროზზე. ამისათვის ჩვენ გამოვიყენეთ MASH-ის STAM თაგვების მოდელი [21], რომელშიც ახალშობილ თაგვებს ეძლევათ სტრეპტოზოტოცინის (STZ) დაბალი დოზა, რასაც მოჰყვება მაღალციხიმიანი დიეტა 4-დან 9 კვირამდე, რათა მივიღოთ დიაბეტური ფენოტიპი ღვიძლის სტეატოზით, ანთებითა და ფიბროზით. დავიწყეთ მცირე მასშტაბის საპილოტე კვლევით, რათა შეგვესწავლა HC-24-ის პოტენციური ღვიძლის დაავადების შესამცირებლად, რასაც მოჰყვება სრული კვლევა მისი სავარაუდო ანთების საწინააღმდეგო და ანტიფიბროზული ეფექტების უფრო დეტალური გამოკვლევისთვის. დადებით კონტროლად გამოყენებული იქნა ანგიოტენზინ II-ის რეცეპტორების ბლოკატორი ტელმისარტანი, რომელმაც ადრე ამ მოდელში აჩვენა ანტისტეატოზური, ანთების

საინალმდეგო და ანტიფიბროზული ეფექტები [22]. რენინ-ანგიოტენზინის სისტემის ბლოკირების გარდა, ტელმისარტანი ასევე აღწერილია, როგორც PPAR-γ და PPAR-δ აგონისტი - ყველა ეს მექანიზმი მიიჩნევა სასარგებლოდ MASLD/MASH-ის მკურნალობისთვის [23,24].

2. მასალები და მეთოდები

2.1. ცხოველები

C57BL/6 ხაზის თაგვები (15 დღის ორსული მდედრები) საპილოტე კვლევისთვის მიღებულ იქნა Charles River Laboratories Japan-იდან (იოკოჰამა, კანაგავა, იაპონია), ხოლო ძირითადი კვლევისთვის - Japan SLC Inc.-იდან (შიზუოკა, იაპონია). ამ მდედრების მამრი შთამომავლობა იქნა გამოყენებული მოცემულ კვლევაში. კვლევაში ჩართული ყველა ცხოველი მოთავსებული იყო და მათზე ზრუნვა ხორციელდებოდა იაპონიის ფარმაკოლოგიური საზოგადოების ცხოველთა გამოყენების გაიდლაინების შესაბამისად. კვლევის პროტოკოლები დამტკიცდა SMC IACUC-ის მიერ, ნებართვის ნომრებით: RP-138 საპილოტე კვლევისთვის (MNPO48-1208-8) და RP-138-1 ძირითადი კვლევისთვის (SMC009-1410-3). ცხოველები იმყოფებოდნენ სპეციფიკური პათოგენებისგან თავისუფალ (SPF) გარემოში, სადაც ფარდობითი ტენიანობა იყო $45 \pm 10\%$, ტემპერატურა - $23 \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$, ხოლო ხელოვნური განათებისა და სიბნელის ციკლი შეადგენდა 12 საათს (დილის 8-დან საღამოს 8 საათამდე). ცხოველთა ოთახში ნარჩუნდებოდა მაღალი წნევა ($20 \pm 4 \text{ Pa}$), რათა თავიდან აცილებულიყო ობიექტის პოტენციური დაბინძურება. თაგვები განთავსებულნი იყვნენ ჯგუფურად CL-0133 პოლიმეთილპენტენის გალიებში (CLEA Japan, შიზუოკა, იაპონია), მაქსიმუმ 4 თაგვი თითო გალიაში, საკვებსა და წყალზე თავისუფალი (ad libitum) წვდომით.

2.2. კვლევის მედიკამენტი

HC-24-ის საინექციო ხსნარი და საკონტროლო ხსნარი (vehicle control) დამზადდა და ჩამოსხმა შესაბამისად 2.2 მლ და 1.1 მლ მოცულობის შუშის ამპულაებში Heel GmbH-ის მიერ (ბადენ-ბადენი, გერმანია), საერთაშორისო კარგი წარმოების პრაქტიკის (GMP) სტანდარტების დაცვით. HC-24-ის ინგრედიენტები მოცემულია დამატებით ცხრილში S1. საკონტროლო ხსნარის თითოეული ამპულა შეიცავდა საინექციო 0.9%-იან ნატრიუმის ქლორიდს. კვლევისთვის განკუთვნილი მედიკამენტების შეფუთვა, ტრანსპორტირება და მარკირება განხორციელდა კომპანია Heel GmbH-ის მიერ, გერმანია.

2.3. ექსპერიმენტული დიზაინი

საპილოტე კვლევისთვის 30 მამრი თაგვი რანდომიზებული იქნა 5 ექსპერიმენტულ ჯგუფში ($n = 6/\text{ჯგუფში}$). ჯანსაღ რეფერენსულ ჯგუფად

ჩართული იყო ჯანმრთელი საკონტროლო ჯგუფი (STZ-ით დამუშავების გარეშე, სტანდარტული საკვები რაციონით, შემდგომში მოხსენიებული როგორც „ნორმა“). ყველა სხვა ჯგუფისთვის დაავადება ინდუცირდა 2 დღის ასაკში სტრეპტოზოტოცინის ერთჯერადი კანქვემა ინექციით (STZ; Sigma-Aldrich, სენტ-ლუისი, მისური, აშშ; 200 მკგ/თაგვზე) და 4 კვირის ასაკიდან მაღალციხიანი დიეტით (HFD; 57 კკალ % ცხიმი, კატ#: HFD32, CLEA Japan, Inc., ტოკიო, იაპონია; ამ დიეტის შემადგენლობა მოცემულია დამატებით ცხრილში S2). ეს კვლევა მოიცავდა არანამკურნალებ დაავადებულ საკონტროლო ჯგუფს და ტელმისარტანით ნამკურნალებ ჯგუფს (10 მგ/კგ, 10 მლ/კგ მოცულობით, ორალური ზონდით დღეში ერთხელ, 6-დან 9 კვირის ასაკამდე), როგორც პოზიტიურ კონტროლს. HC-24 ან ფიზიოლოგიური ხსნარი (Heel GmbH, ბადენ-ბადენი, გერმანია) შეჰყავდათ ინტრაპერიტონეალური ინექციით (1.5 მლ/კგ, ყოველ მეორე დღეს) 6-დან 9 კვირის ასაკამდე. ყოველდღიურად კონტროლდებოდა სიცოცხლისუნარიანობა, კლინიკური ნიშნები და ქცევა. მკურნალობამდე აღირიცხა სხეულის მასა. ყველა ცხოველზე განვახორციელეთ ევთანაზია, 9 კვირის ასაკში ეთერის ანესთეზიის ქვეშ (Wako Pure Chemical Industries Ltd., ოსაკა, იაპონია) პირდაპირი კარდიალური პუნქციით სისხლის გამოშვების (ექსსანგვინაციის) გზით. ძირითადი კვლევისთვის 50 მამრი თაგვი რანდომიზებული იქნა 5 ექსპერიმენტულ ჯგუფში ($n = 10/\text{ჯგუფში}$). ეს კვლევა მოიცავდა იმავე ჯგუფებს, რომლებიც აღწერილია საპილოტე კვლევისთვის; კვლევისა და მკურნალობის ხანგრძლივობა ძირითად კვლევაში იგივე იყო, რაც საპილოტეში. ექსპერიმენტული დიზაინის მიმოხილვა მოცემულია გრაფიკ 1-ში. ძირითადი კვლევის ტელმისარტანის ჯგუფის ერთი თაგვი მკვდარი იპოვეს კვლევის მე-3 კვირას და ის მოხსნა ანალიზიდან.

2.4. მთლიანი სისხლისა და პლაზმის ბიოქიმია

სისხლში გლუკოზის დონე გაიზომა (არამშიერ მდგომარეობაში) მთლიან სისხლში პორტატული გლუკომეტრით (LIFE CHECK, EIDIA Co. Ltd., ტოკიო, იაპონია). პლაზმის გამოსაყოფად, სისხლი გროვდებოდა პოლიპროპილენის სინჯარებში ანტიკოაგულანტთან ერთად (Novo-Heparin, Mochida Pharmaceutical, ტოკიო, იაპონია) და ცენტრიფუგირდებოდა $1000 \times g$ სინჯარებზე 15 წუთის განმავლობაში $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ტემპერატურაზე. ზედა შრე (სუპერნატანტი) გროვდებოდა და ინახებოდა $-80 \text{ }^{\circ}\text{C}$ -ზე გამოყენებამდე. პლაზმაში ALT-ის (ალანინამინოტრანსფერაზა) და ტრიგლიცერიდების დონეები გაიზომა FUJI DRI-CHEM 7000 აპარატის საშუალებით (Fujifilm, ტოკიო, იაპონია).

2.5. ღვიძლის ბიოქიმია

ღვიძლის ლიპიდური ექსტრაქტები მიღებულ იქნა ფოლჩის (Folch) მეთოდით [25]. ღვიძლის ნიმუშები ჰომოგენიზირდა ქლოროფორმ-მეთანოლის ხსნარში (2:1, v/v) და ის დაინკუბირდა მთელი

ღამის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე. ქლოროფორმ-მეთანოლ-წყლის (28:4:3, v/v/v) ნარევით გარეცხვის შემდეგ, ექსტრაქტები აორთქლდა სრულ სიმშრალემდე და გაიხსნა იზოპროპანოლში. ღვიძლის ტრიგლიცერიდების დონეები გაიზომა Triglyceride E-test-ის (Wako Pure Chemical Industries) საშუალებით. ინტრაპეპატული (ღვიძლისშიდა) თავისუფალი ქოლესტერინის დონეები ნორმალურ, საკონტროლო სხნარისა და HC-24-ის ჯგუფებში გაანალიზდა მაღალეფექტური თხელფენიანი ქრომატოგრაფიით (HPTLC), როგორც ეს ადრე იყო აღწერილი [19]. თავისუფალი ქოლესტერინის დონე გამოხატული იყო ღვიძლის ცილის მგ-ზე, რომელიც გაანალიზდა იმავე ჰომოგენატებში ლოურის ცილის ანალიზის გამოყენებით [26].

2.6. ღვიძლის პისტოპათოლოგია

ღვიძლის ქსოვილი დაფიქსირდა ბუენის (Bouin) ხსნარში და მოთავსდა პარაფინში. ანათლები შეიღება მაიერის მოდიფიცირებული ჰემატოქსილინით (ლილის მოდიფიკაცია) (Muto Pure Chemicals Co., Ltd., ტოკიო, იაპონია) და ეოზინის ხსნარით (Wako Pure Chemical Industries). NAFLD-ის აქტივობის ქულა (NAS) განისაზღვრა კლაინერისა და ბრანტის კრიტერიუმების შესაბამისად [27]. ღვიძლის სტეატოზი შეფასდა შემდეგნაირად: 0 ქულა: <5% სტეატოზი; 1 ქულა: 5-33% სტეატოზი; 2 ქულა: 33-66% სტეატოზი; 3 ქულა: >66% სტეატოზი. ღვიძლის ანთება შეფასდა შემდეგნაირად: 0 ქულა: ანთებითი კერები არ შეინიშნება; 1 ქულა: <2 კერა 200x მხედველობის არეში; 2 ქულა: 2-4 კერა 200x მხედველობის არეში; 3 ქულა: >4 კერა 200x მხედველობის არეში. ღვიძლის ფიბროზის ანალიზისთვის ღვიძლის ანათლები შეიღება პიკრო-სირიუს-წითელი ხსნარით (Waldeck GmbH & CO.KG, მიუნსტერი, გერმანია). ფიბროზის არეალის რაოდენობრივი ანალიზისთვის, სირიუს-წითელი შეღებილი ანათლების სურათები გადაღებულ იქნა ცენტრალური ვენის გარშემო ციფრული კამერით (DFC280; Leica, ვეცლარი, გერმანია) 200x გადიდებაზე. პოზიტიური ადგილები გაიზომა 5 არეში თითოეულ ანათალზე ImageJ პროგრამული უზრუნველყოფის გამოყენებით (<https://imagej.net/ij/>), ჯანმრთელობის ეროვნული ინსტიტუტი, ბეთესდა, მერილენდი, აშშ).

იმუნოჰისტოქიმიური ანალიზისთვის გამოყენებული იქნა აცეტონში ფიქსირებული ნიმუშები. ენდოგენური პეროქსიდაზას აქტივობა დაიბლოკა 0.03%-იანი H₂O₂-ს გამოყენებით 5 წუთის განმავლობაში, რასაც მოჰყვა ბლოკირება Block Ace რეაგენტით 10 წუთის განმავლობაში (Dainippon Sumitomo Pharma, ოსაკა, იაპონია). ანათლები დაინკუბირდა პირველად ანტისხეულებთან: F4/80 (1:200), CD4 (1:50), GR-1 (1:50), α-SMA (1:200), I ტიპის კოლაგენი (1:2000) ან III ტიპის კოლაგენი (1:2000) 1 საათის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე. მეორად ანტისხეულთან (HRP-თხის ანტი-ვირთხის ან HRP-თხის ანტი-ბოცვის ანტისხეული) ინკუბაციის შემდეგ, ფერმენტ-სუბსტრატის რეაქციები განხორციელდა

DAB პეროქსიდაზას სუბსტრატის ნაკრების გამოყენებით. იმუნოჰისტოლოგიური შედეგა შეაფასა სერტიფიცირებულმა პათანატომმა ბრმა ანალიზის მეთოდით. F4/80-, CD4- და GR-1-პოზიტიური უჯრედების რაოდენობა განისაზღვრა 5 არაგადამკვეთ არეში პოზიტიური უჯრედების დათვლით და გამოიხატა პოზიტიური უჯრედების რაოდენობით ერთ არეში. α-SMA შეფასდა ნახევრადრაოდენობრივი ქულით პორტული არეებისა და სინუსოიდებისთვის, სადაც განისაზღვრა შემდეგი ქულები: 0 = შედეგის გარეშე; 1 = მინიმალური შედეგა; 2 = მსუბუქი შედეგა; 3 = ზომიერი შედეგა. პორტული და სინუსოიდური არეების ქულები შეიკრიბა α-SMA-ს საერთო ქულის მისაღებად.

2.7. სტატისტიკური ანალიზი

სტატისტიკური ანალიზი ჩატარდა პროგრამა R-ში (ვერსია 4.0.2; [28]). HC-24 ჯგუფში, GR-1 შედეგისას, ორ თავგს ჰქონდა უკიდურესად მაღალი GR-1 მაჩვენებლები. დარჩენილი 8 თავგის GR-1 მნიშვნელობებსა და ნორმალურ აპროქსიმაციაზე დაყრდნობით ($p = 0.395$ შაპირო-ვილკის ტესტის მიხედვით), ჩვენ დავადასტურეთ, რომ ეს 2 მნიშვნელობა იყო გამონაკლისი, რადგან ორივე მათგანი 0.1%-იან კვანტილზე მაღალი იყო. შესაბამისად, ეს 2 ნიმუში ამოღებულ იქნა GR-1-ის ანალიზიდან. სხეულის წონის, სირიუს-წითელი შეღებილი პოზიტიური არეების, ასევე F4/80, CD4, GR-1 და α-SMA შედეგების მონაცემები შემონმდა ნორმალურობაზე შაპირო-ვილკის (Shapiro-Wilk) ტესტის გამოყენებით. ნორმალურობის დაშვება არ იქნა უარყოფილი არცერთი ცვლადისთვის (მნიშვნელოვნების 5%-იან დონეზე), გარდა CD4 შედეგისა. ვინაიდან ამ შედეგისთვის ნორმალურობა უარყოფილ იქნა, ჯგუფებს შორის წყვილადი შედარებები განხორციელდა უილკოქსონის (Wilcoxon) რანგული ჯამის ორმხრივი ტესტით, უწყვეტობის კორექციით. კვლევის ბოლო დღეს სხეულის წონის შესადარებლად ყველა განხილულ ჯგუფს შორის გამოყენებულ იქნა ერთფაქტორიანი დისპერსიული ანალიზი (One-way ANOVA); შესაბამისი p-მნიშვნელობა ეფუძნება F-ტესტს. დარჩენილი ანალიზებისთვის, ჯგუფებს შორის წყვილადი შედარებები ჩატარდა უელჩის (Welch) ორსინჯიანი t-ტესტების გამოყენებით, გარდა NAS-ის, NAS-ის ქვექულების და α-SMA ქულისა. ამ უკანასკნელთა ჯგუფური შედარებისთვის გამოყენებულ იქნა უილკოქსონის რანგული ჯამის ორმხრივი ტესტი უწყვეტობის კორექციით, რათა გათვალისწინებული ყოფილიყო ამ ცვლადების ორდინალური (რიგობრივი) სკალა. ყველა ჯგუფის წყვილური შედარებისას გამოვლენილი განსხვავებების სტატისტიკური მნიშვნელოვნება ნაჩვენებია გრაფიკებზე. სიმარტივისთვის, ტექსტში განხილულია მხოლოდ შედარებები: "ნორმა" დაავადების კონტროლის წინააღმდეგ, "დაავადების კონტროლი" ტელმისარტანის წინააღმდეგ და "საკონტროლო ხსნარი" HC-24-ის წინააღმდეგ.

შენიშვნა: საკონტროლო ხსნარი სტატისტიკურად მნიშვნელოვნად არ განსხვავდებოდა დაავადების საკონტროლო ჯგუფისგან არცერთი მოხსენებული პარამეტრით, გარდა სრული კვლევის „პლაზმის ტრიგლიცერიდების“ პარამეტრისა (სადაც $p = 0.0262$). p -მნიშვნელობა < 0.05 მიჩნეულ იქნა სტატისტიკურად მნიშვნელოვნად. ყველა აღწერილობითი რეზიუმე წარმოდგენილია როგორც საშუალო \pm სტანდარტული გადახრა, გარდა NAS-ისა და მისი კომპონენტებისა (სტეატოზის ქულა და ანთების ქულა) და α -SMA ქულისა, რომლებიც შეჯამებულია მედიანისა და ინტერკვარტილური დიაპაზონის (IQR) სახით.

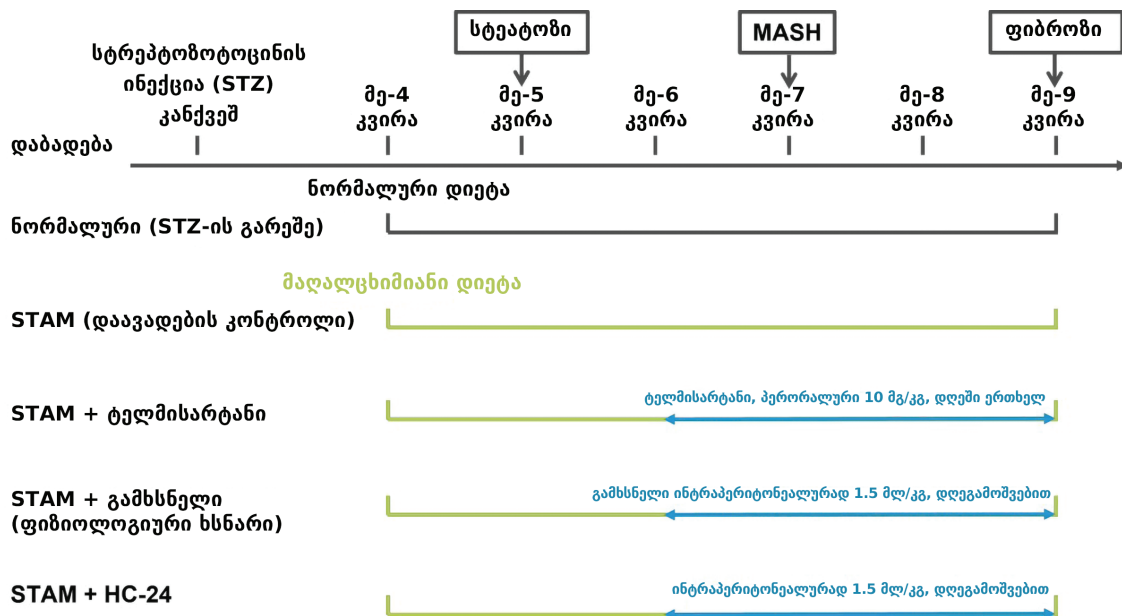
3. შედეგები

3.1. HC-24 არ მოქმედებს მეტაბოლურ რისკ-ფაქტორებზე, მაგრამ ამცირებს არაალკოჰოლური ცხიმოვანი ღვიძლის აქტივობის ქულასა (NAS) და ფიბროზს, მცირე მასშტაბის პილოტურ კვლევაში

ჩვენ ჯერ გამოვიკვლიეთ HC-24-ის პოტენციური ღვიძლის ჯანმრთელობის გაუმჯობესებაში მცირე მასშტაბის საპილოტე კვლევის ფარგლებში ($n = 6/$ ჯგუფში), STZ-ით და HFD-ით დამუშავებულ თაგვებში. დაავადების ინდუცირებამ STZ-ით და HFD-ით გამოიწვია სხეულის წონის მნიშვნელოვანი შემცირება, სისხლში გლუკოზისა და პლაზმის ტრიგლიცერიდების მნიშვნელოვანი მატება და პლაზმის ALT-ის მატების ტენდენცია ($p = 0.06$) ნორმალურ საკონტროლო

ჯგუფთან შედარებით (ცხრილი 1). პოზიტიური კონტროლით, ტელმისარტანით მკურნალობამ კიდევ უფრო შეამცირა სხეულის წონა (დაავადების საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით) და დაწია პლაზმის ALT-ის დონე, პლაზმის ტრიგლიცერიდებსა და სისხლის გლუკოზაზე ზემოქმედების გარეშე (ცხრილი 1). HC-24-ით მკურნალობამ არ იმოქმედა სხეულის წონაზე, სისხლის გლუკოზაზე, ან პლაზმის ALT-სა და ტრიგლიცერიდებზე საკონტროლო ხსნართან შედარებით (ცხრილი 1).

შემდეგ, ჩვენ ჩავატარეთ ამ საპილოტე კვლევის ფარგლებში მიღებული ღვიძლის ნიმუშების ჰისტოპათოლოგიური ანალიზი, რათა შეგვეფასებინა HC-24-ის გავლენა NAS-ზე (გრაფიკი 2A) და ღვიძლის ფიბროზზე (გრაფიკი 2B). დაავადების ინდუცირებამ STZ-ითა და HFD-ით გამოიწვია NAS-ის (NAFLD-ის აქტივობის ქულა) მნიშვნელოვანი მატება (მედიანა 0.0, IQR 0.0 ნორმაში; მედიანა 5.0, IQR 2.0 დაავადებულ ჯგუფში; $p = 0.003$), ხოლო პოზიტიური კონტროლით, ტელმისარტანით მკურნალობამ მნიშვნელოვნად შეამცირა ეს მაჩვენებელი (მედიანა 2.0, IQR 1.3 ტელმისარტანის ჯგუფში; $p = 0.005$ დაავადების საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით). HC-24-ით მკურნალობამ მნიშვნელოვნად დაწია NAS ქულა საკონტროლო ხსნართან შედარებით (მედიანა 5.0, IQR 2.0 საკონტროლო ხსნარში; მედიანა 3.0, IQR 2.0 HC-24-ის ჯგუფში; $p = 0.004$). ღვიძლის ფიბროზი ასევე მნიშვნელოვნად იყო ინდუცირებული დაავადების საკონტროლო ჯგუფებში ($0.3 \pm 0.1\%$ ნორმაში; $0.8 \pm 0.3\%$ დაავადებულებში; $p =$



გრაფიკი 1. ექსპერიმენტული დიზაინის სქემატური მიმოხილვა. STAM თაგვებს 2 დღის ასაკში გაუკეთდა სტრეპტოზოტოცინის (STZ) კანქვეშა (s.c.) ინექცია, ხოლო 4 კვირის ასაკიდან ისინი გადაიყვანეს მაღალციხიანი დიეტაზე (HFD) ღვიძლის ანთებისა და ფიბროზის ინდუცირებისთვის. 6 კვირის ასაკიდან, ტელმისარტანის ჯგუფის თაგვები იღებდნენ ტელმისარტანს (პერორალური ზონდით დღეში ერთხელ), საკონტროლო ხსნარის (vehicle) ჯგუფი მუშავდებოდა ფიზიოლოგიური ხსნარით (ინტრაპერიტონეალური (i.p.) ინექცია დღეგამოშვებით), ხოლო HC-24-ის ჯგუფის თაგვები იღებდნენ HC-24-ს (i.p. ინექცია დღეგამოშვებით). ნორმალური საკონტროლო ჯგუფი (STZ-ის გარეშე, სტანდარტული საკვებით) ჩართული იყო ჯანსაღი ეტალონის სახით. ყველა თაგვი დაექვემდებარა ანალიზს 9 კვირის ასაკში. ეს ექსპერიმენტული დიზაინი გამოყენებული იყო როგორც საპილოტე კვლევისთვის ($n = 6$ თითო ჯგუფში), ისე ძირითადი კვლევისთვის ($n = 10$ თითო ჯგუფში).

ცხრილი 1. HC-24-ის გავლენა სხეულის წონასა და მეტაბოლურ რისკ-ფაქტორებზე მცირე მასშტაბის პილოტურ კვლევაში.

	ნორმალური	დაავადების კონტროლი	ტელმისარტანი	საკონტროლო გამხსნელი	HC-24
სხეულის წონა (კგ)	25.0 ± 1.6	21.4 ± 1.6 **	18.2 ± 1.8	21.2 ± 2.4	20.8 ± 1.4
სისხლში გლუკოზა (მგ/დლ)	162.8 ± 20.8	572.8 ± 118.5 **	659.2 ± 236.7	585.8 ± 72.6	560.3 ± 108.2
პლამზის ALT (U/L)	36.2 ± 17.0	62.3 ± 22.4	42.5 ± 5.9	62.2 ± 24.2	39.5 ± 13.8
პლამზაში ტრიგლიცერიდები (მგ/დლ)	94.8 ± 34.4	587.0 ± 439.6 **	937.5 ± 664.6	838.3 ± 607.7	447.0 ± 365.9

ნაჩვენები მონაცემები წარმოდგენს საშუალო ± სტანდარტული გადახრას კვლევის ბოლოს. * მიუთითებს მნიშვნელობას დაავადების კონტროლისა და ნორმალური მდგომარეობის შედარებისთვის (** p < 0.01), # მიუთითებს მნიშვნელობას ტელმისარტანისა და დაავადების კონტროლის შედარებისთვის (# p < 0.05; ## *p < 0.01) და + მიუთითებს მნიშვნელობას HC-24-ისა და პლაცებოსთან შედარებისთვის.

0.004), ხოლო ფიბროზის არეალი მნიშვნელოვნად შემცირდა ტელმისარტანის ზემოქმედებით (0.5 ± 0.1% ტელმისარტანის ჯგუფში; p = 0.030 დაავადების საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით). HC-24-ით მკურნალობამ მნიშვნელოვნად შეამცირა ღვიძლის ფიბროზი საკონტროლო ხსნართან შედარებით (0.8 ± 0.2% საკონტროლო ხსნარში; 0.5 ± 0.1% HC-24-ის ჯგუფში; p = 0.014). ამ საპილოტე კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით, ჩვენ გავაგრძელებთ მუშაობა სრული კვლევით, რათა უფრო დეტალურად შეგვესწავლა სავარაუდო ეფექტები ღვიძლის ანთებისა და ფიბროზზე უფრო დიდი ზომის ჯგუფების გამოყენებით (n = 10/ჯგუფში).

3.2. მკურნალობის გავლენა მეტაბოლურ რისკ-ფაქტორებზე

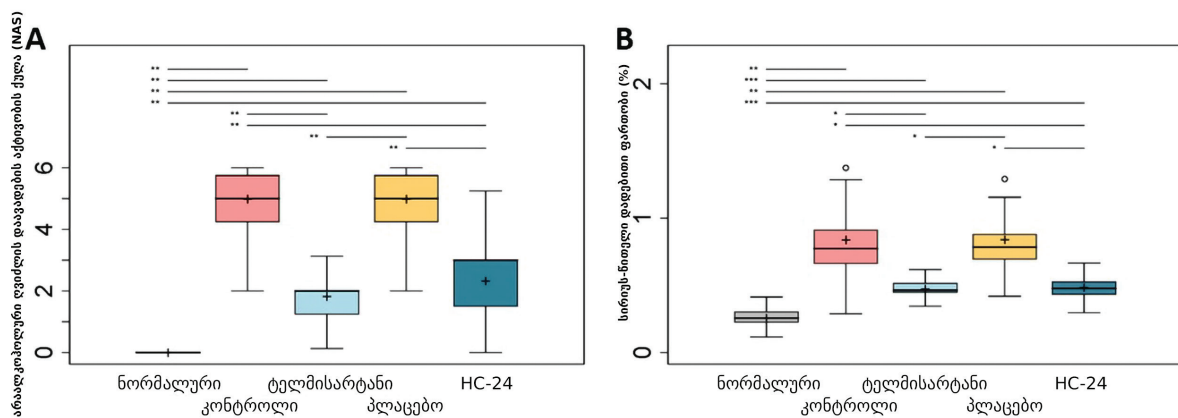
ამ სრულ კვლევაში მიღებული მეტაბოლური რისკ-ფაქტორების - სხეულის წონის, სისხლის გლუკოზის, პლამზის ALT-ისა და პლამზის ტრიგლიცერიდების, მიმოხილვა მოცემულია ცხრილ 2-ში. დაავადების ინდუცირებამ STZ-ითა და HFD-ით გამოიწვია სხეულის წონის მნიშვნელოვანი შემცირება ნორმალურ

საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. სისხლის გლუკოზა, პლამზის ALT და პლამზის ტრიგლიცერიდები მნიშვნელოვნად გაიზარდა დაავადების საკონტროლო ჯგუფში ნორმალთან შედარებით. ტელმისარტანით მკურნალობამ კიდევ უფრო შეამცირა სხეულის წონა დაავადების საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით და გავლენა არ ჰქონია სისხლის გლუკოზაზე, პლამზის ALT-სა თუ ტრიგლიცერიდებზე. საპილოტე კვლევის შედეგების შესაბამისად, HC-24-ს არ უმოქმედია სხეულის წონაზე, სისხლის გლუკოზასა და პლამზის ALT-ზე. პლამზის ტრიგლიცერიდების დონე

მნიშვნელოვნად შემცირდა HC-24-ით მკურნალობის შედეგად, საკონტროლო ხსნართან შედარებით.

3.3. HC-24 ამცირებს არაალკოჰოლური ღვიძლისმიერი დაავადების აქტივობის ქულას (NAS)

შემდეგ, ჩვენ გავაანალიზეთ HC-24-ის გავლენა ღვიძლის წონაზე (გრაფიკი 3A) და ღვიძლის ჰისტოპათოლოგიაზე NAS-ის გამოყენებით (გრაფიკი 3B და წარმომადგენლობითი ფოტომიკროგრაფები გრაფიკზე 3C). დაავადების ინდუცირებამ STZ-



გრაფიკი 2. HC-24-ის გავლენა NAFLD აქტივობის ქულაზე (NAS) და ღვიძლის ფიბროზზე მცირე მასშტაბის პილოტურ კვლევაში. თავგები (n = 6/ჯგუფი) მკურნალობდნენ STZ-ით 2 დღის ასაკში და კვებავდნენ მაღალციხიმიან დიეტას 4 კვირის ასაკიდან (დაავადების კონტროლი). ნორმალური საკონტროლო ჯგუფი (STZ-ის გარეშე, სტანდარტული საკვები დიეტა) ჩართული იყო ჯანსაღი საცნობარო ჯგუფის სახით. ტელმისარტანი (მკურნალობა 6-დან 9 კვირამდე ასაკამდე) ჩართული იყო დადებითი კონტროლის სახით. თავგები მკურნალობდნენ HC-24-ით ან გამხსნელით კონტროლით 6-დან 9 კვირამდე ასაკამდე. (A) ჰისტოპათოლოგიის შეფასება NAS-ის მეტოდი და (B) ფიბროზის შეფასება Sirius-ის წითლად შეღებილი მონაკვეთების ავტომატური რაოდენობრივი განსაზღვრით. მონაცემები წარმოდგენილია კვადრატულ-ულვაშოვანი დიაგრამების სახით (შუა ხაზი: მედიანა; კვადრატი: მე-25 და მე-75 პერცენტილები; ჯვარი: საშუალო მნიშვნელობა; ულვაშები: პირველი და მესამე კვარტილი +/- 1.5 × IQR, შესაბამისად, ან შემოკლებული ყველაზე მცირე და უდიდესი შესაძლო მნიშვნელობამდე, სადაც გადაჭარბებულია; თეთრი წრები: მნიშვნელობები, რომლებიც Q1-ზე დაბალია - 1.5 × IQR ან მეტია Q1 + 1.5 × IQR-ზე). p < 0.05; p < 0.01; p < 0.001.

ცხრილი 2. HC-24-ის გავლენა სხეულის წონასა და მეტაბოლურ რისკ-ფაქტორებზე.

	ნორმალური	დაავადების კონტროლი	ტელმისარტანი	საკონტროლო გამსხნელი	HC-24
სხეულის წონა (გ)	22.4 ± 1.2	18.9 ± 1.8 ***	16.3 ± 0.7 ##	18.6 ± 1.3	18.3 ± 0.9
სისხლში გლუკოზა (მგ/დლ)	168.4 ± 28.3	560.2 ± 121.8 ***	659.8 ± 177.7	556.9 ± 109.8	556.5 ± 112.3
პლამბის ALT (U/L)	20.9 ± 7.8	71.3 ± 59.1 *	46.9 ± 14.7	158.9 ± 167.2	87.1 ± 49.6
პლაზმაში ტრიგლიცერიდები (მგ/დლ)	75.9 ± 24.7	225.8 ± 186.2 *	360.6 ± 394.8	550.0 ± 365.7	266.0 ± 122.0 †

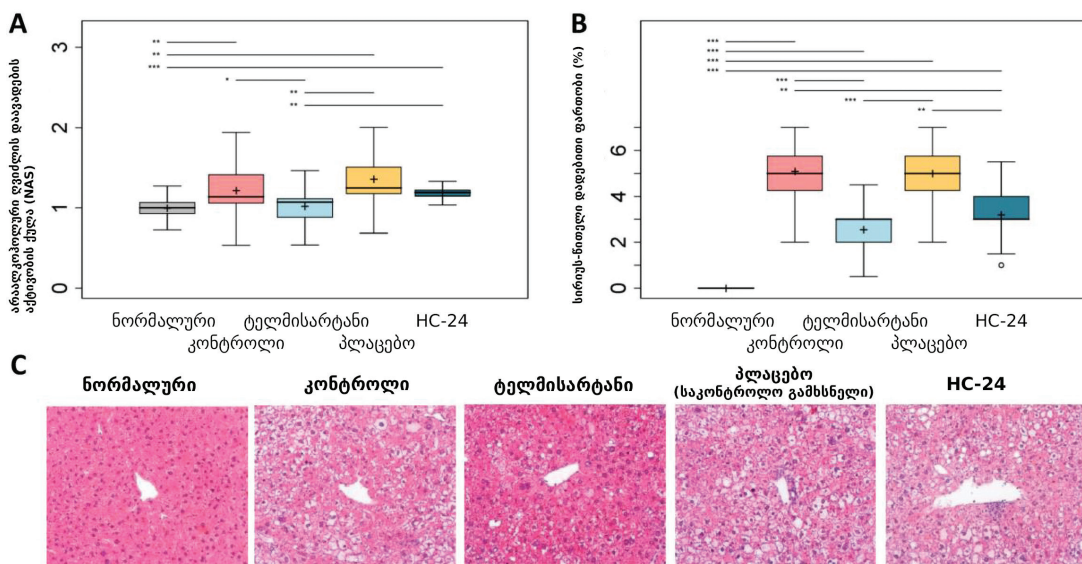
მონაცემები წარმოდგენილია საშუალო მნიშვნელობისა და სტანდარტული გადახრის სახით (mean ± SD) კვლევის დასასრულს. * აღნიშნავს სტატისტიკურ სარწმუნოებას დაავადების საკონტროლო ჯგუფისა და ნორმალური ჯგუფის შედარებისას (* p < 0.05; *** p < 0.01\$). # აღნიშნავს სარწმუნოებას ტელმისარტანისა და დაავადების საკონტროლო ჯგუფის შედარებისას (## p < 0.01), ხოლო † აღნიშნავს სარწმუნოებას HC-24-ისა და საკონტროლო ხსნარის შედარებისას († p < 0.05).

ითა და HFD-ით გამოიწვია ღვიძლის წონის მნიშვნელოვანი მატება ნორმალურ საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (1.0 ± 0.1 გ ნორმაში; 1.2 ± 0.2 გ დაავადებულებში; p = 0.009), ხოლო ტელმისარტანით მკურნალობამ მნიშვნელოვნად შეამცირა ღვიძლის წონა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (1.0 ± 0.1 გ ტელმისარტანის ჯგუფში; p = 0.026 კონტროლის წინააღმდეგ). HC-24-ით მკურნალობას არ გამოუწვევია ღვიძლის წონის შემცირება საკონტროლო ხსნართან შედარებით (1.4 ± 0.3 გ საკონტროლო ხსნარში; 1.2 ± 0.1 გ HC-24-ის ჯგუფში; p = 0.103). როგორც მოსალოდნელი იყო, NAS ქულა გაიზარდა დაავადებულ კონტროლში ნორმასთან შედარებით (მედიანა 0.0, IQR 0.0 ნორმაში; მედიანა 5.0, IQR 2.0 დაავადებულებში; p < 0.001). ტელმისარტანმა მნიშვნელოვნად შეამცირა NAS დაავადების საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (მედიანა 3.0, IQR 2.0 ტელმისარტანის ჯგუფში; p < 0.001 დაავადების კონტროლის წინააღმდეგ). საპილოტე კვლევაში დაფიქსირებული HC-24-ის მიერ NAS-ის შემცირება დადასტურდა სრულ კვლევაშიც,

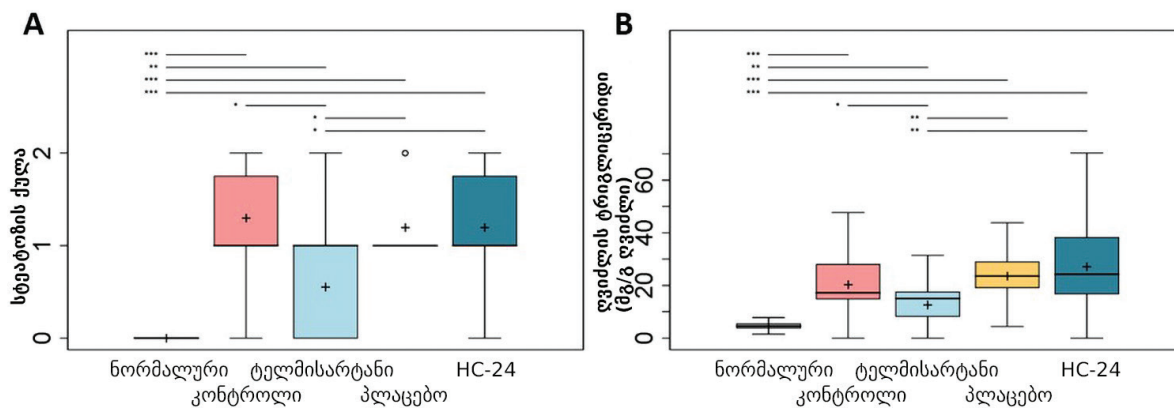
HC-24-ით ნამკურნალებ ცხოველებში გამოვლინდა მნიშვნელოვანი კლება საკონტროლო ხსნართან (პლაცებო) შედარებით (მედიანა 5.0, IQR 2.0 საკონტროლო ხსნარში; მედიანა 3.0, IQR 1.3 HC-24-ის ჯგუფში; p = 0.002). HC-24-ის ეფექტების შემდგომი დაზუსტების მიზნით, ჩვენ გამოვიკვლიეთ NAS-ის ორი ინდივიდუალური კომპონენტი: სტეატოზი და ანთეზა.

3.4. HC-24 არ მოქმედებს ღვიძლის სტეატოზზე

HC-24-ის ეფექტი ღვიძლის სტეატოზზე შეფასდა ჰისტოლოგიურად (სტეატოზის ქულის განსაზღვრით; გრაფიკი 4A) და ბიოქიმიურად (ღვიძლის ტრიგლიცერიდების გაზომვით; გრაფიკი 4B). დაავადების ინდუცირების შემდეგ სტეატოზის ქულა იყო 1.0 (მედიანა, IQR: 0.75-ით) დაავადების საკონტროლო ჯგუფში, რაც მნიშვნელოვანი მატება იყო ნორმასთან შედარებით (მედიანა: 0.0, IQR: 0.0; p < 0.001). ტელმისარტანმა მნიშვნელოვნად შეამცირა სტეატოზის არსებობა ღვიძლში (მედიანა: 1.0, IQR: 1.0 ტელმისარტანის ჯგუფში; p = 0.010 დაავადების



გრაფიკი 3. HC-24-ის ეფექტი ღვიძლის წონასა და NAS-ზე. თავგებს (n = 10/ჯგუფში, გარდა ტელმისარტანით ნამკურნალები ჯგუფისა, სადაც n = 9) 2 დღის ასაკში გაუკეთდა STZ და 4 კვირის ასაკიდან იკვებებოდნენ მაღალკალორიული დიეტით (დაავადების კონტროლი). ნორმალური საკონტროლო ჯგუფი (STZ-ის გარეშე, სტანდარტული საკვებით) ჩართული იყო ჯანსაღი ეტალონის სახით. ტელმისარტანი (მკურნალობა 6-დან 9 კვირის ასაკამდე) ჩართული იყო პოზიტიური კონტროლის სახით. თავგები მკურნალობდნენ HC-24-ით ან საკონტროლო ხსნარით 6-დან 9 კვირის ასაკამდე. (A) ღვიძლის წონა, (B) ჰისტოპათოლოგია შეფასებული NAFLD-ის აქტივობის ქულით (NAS) და (C) ჰემატოქსილინ-ეოზინით შეღებილი ღვიძლის ანათელების წარმომადგენლობითი სურათები შეფასდა 9 კვირის ასაკში (200-ჯერადი გადიდება).



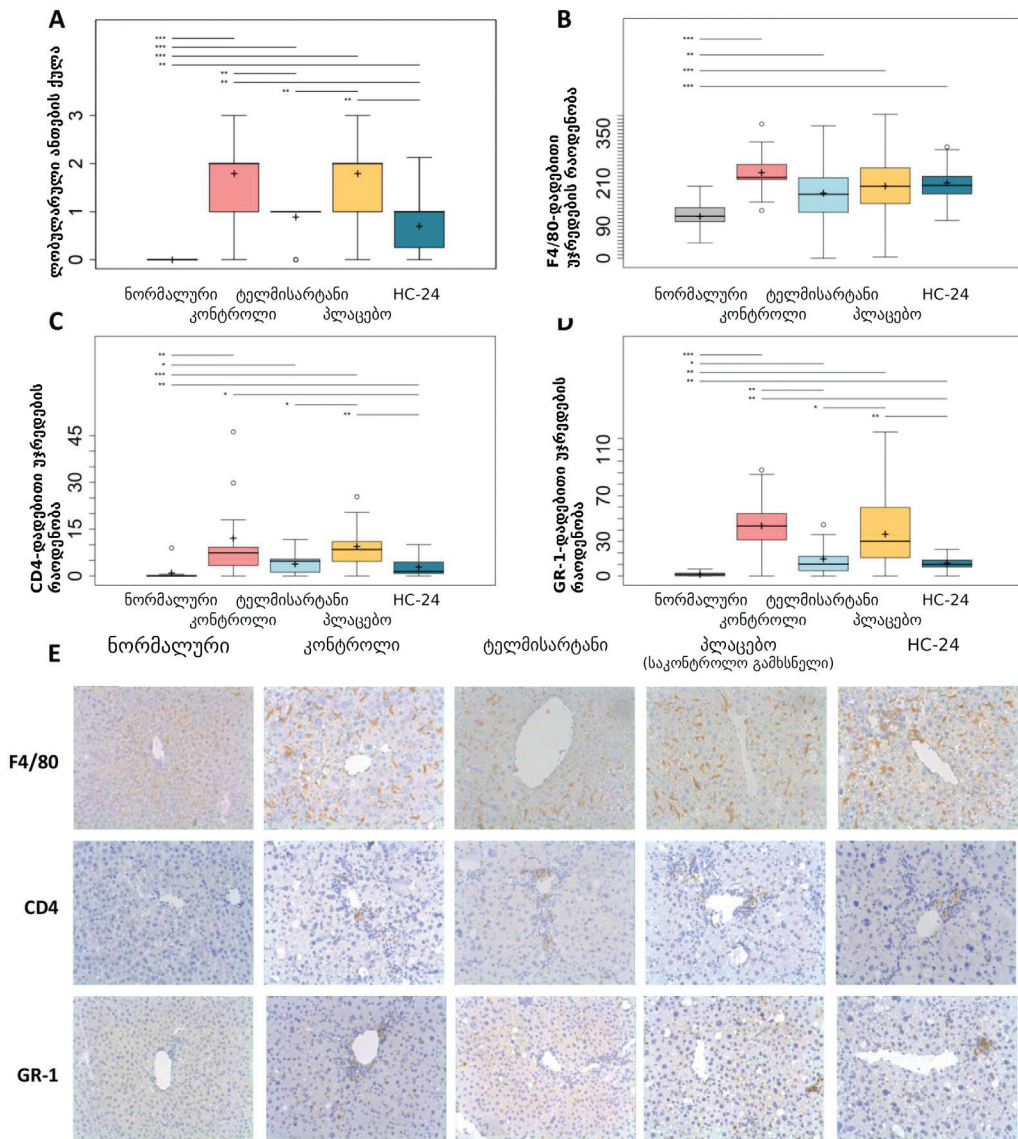
გრაფიკი 4. HC-24-ის ეფექტი ღვიძლის სტეატოზზე. თავებს (n = 10/ჯგუფში, გარდა ტელმისარტანით ნამკურნალები ჯგუფისა, სადაც n = 9) 2 დღის ასაკში გაუკეთდა STZ და 4 კვირის ასაკიდან იკვებებოდნენ მაღალციხიმიანი დიეტით (დაავადების კონტროლი). ნორმალური საკონტროლო ჯგუფი (STZ-ის გარეშე და სტანდარტული საკვებით) ჩართული იყო ჯანსაღი ეტალონის სახით. ტელმისარტანი (მკურნალობა 6-დან 9 კვირის ასაკამდე) ჩართული იყო პოზიტიური კონტროლის სახით. თავები მკურნალობდნენ HC-24-ით ან საკონტროლო სხნარით 6-დან 9 კვირის ასაკამდე. (A) ჰისტოლოგიურად შეფასებული ღვიძლის სტეატოზი და (B) ბიოქიმიურად განსაზღვრული ღვიძლის ტრიგლიცერიდები შეფასდა 9 კვირის ასაკში. მონაცემები წარმოდგენილია "Box-whisker" გრაფიკების სახით (შუა ხაზი: მედიანა; ყუთი: 25-ე და 75-ე პერცენტილები; ჯვარი: საშუალო მნიშვნელობა; "ულვაშები": პირველი და მესამე კვარტილი $\pm 1.5 \times$ IQR, შესაბამისად, ან შეკვეცილია უმცირეს და უდიდეს შესაძლო მნიშვნელობამდე, სადაც ეს ზღვარი გადაჭარბებულია; თეთრი წრები: მნიშვნელობები, რომლებიც ნაკლებია Q1 - 1.5 (times IQR-ზე ან მეტია Q1 + 1.5 (times IQR-ზე)). * p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001.

კონტროლის წინააღმდეგ). HC-24-ით მკურნალობას არ ჰქონდა ეფექტი სტეატოზის ქულაზე (მედიანა: 1.0, IQR: 0.0 საკონტროლო სხნარში; მედიანა: 1.0, IQR: 0.75 HC-24-ის ჯგუფში; p = 0.962). ამის შესაბამისად, ღვიძლის ტრიგლიცერიდების დონეები მნიშვნელოვნად გაიზარდა დაავადებულ კონტროლში ნორმასთან შედარებით (4.7 ± 1.0 მგ/გ ქსოვილში ნორმაში; 20.4 ± 8.1 მგ/გ ქსოვილში დაავადებულებში; p < 0.001), ხოლო ტელმისარტანმა მნიშვნელოვნად შეამცირა ღვიძლის ტრიგლიცერიდები დაავადების საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (12.7 ± 6.9 მგ/გ ქსოვილში ტელმისარტანის ჯგუფში; p = 0.040 დაავადების კონტროლის წინააღმდეგ). HC-24-ს არ ჰქონია გავლენა ღვიძლში ტრიგლიცერიდების დაგროვებაზე ($23.6 \pm$ მგ/გ ქსოვილში 6.6 საკონტროლო სხნარში; 27.2 ± 11.7 HC-24-ის ჯგუფში; p = 0.412).

3.5. HC-24 ამცირებს ღვიძლის ანთებას

შემდეგ, ჩვენ გავანალიზეთ HC-24-ის ეფექტი ღვიძლის ანთებაზე NAS-ის ანთების კომპონენტის ქულის (გრაფიკი 5A) და სპეციფიკური იმუნური უჯრედების ქვეტიპების იმუნოჰისტოლოგიური ანალიზის (გრაფიკი 5B-E) დახმარებით. STZ-ისა და HFD-ის კომბინირებულმა მკურნალობამ გამოიწვია ანთების ქულის მნიშვნელოვანი მატება დაავადების საკონტროლო ჯგუფში ნორმასთან შედარებით (მედიანა: 0.0, IQR: 0.0 ნორმაში; მედიანა: 2.0, IQR: 1.0 დაავადებულებში; p < 0.001), ხოლო ანთების ქულა მნიშვნელოვნად შემცირდა ტელმისარტანის ჯგუფში (მედიანა: 1.0, IQR: 0.0 ტელმისარტანში; p = 0.007 დაავადების კონტროლის წინააღმდეგ). HC-24-ით მკურნალობამ ასევე მნიშვნელოვნად შეამცირა ღვიძლის ანთება (მედიანა: 2.0, IQR: 1.0 საკონტროლო სხნარში; მედიანა: 1.0, IQR: 0.75 HC-24-ში; p = 0.003). HC-24-ის ანთების საწინააღმდეგო

ეფექტის შემდგომი დახასიათების მიზნით, ჩვენ იმუნოჰისტოლოგიური ანალიზით შევისწავლეთ მისი გავლენა მაკროფაგებზე (F4/80), T-უჯრედებსა (CD4) და ნეიტროფილებზე (GR-1). ამ ანალიზმა აჩვენა, რომ F4/80-პოზიტიური უჯრედების რაოდენობა (გრაფიკი 5B) მნიშვნელოვნად გაიზარდა დაავადების საკონტროლო ჯგუფში ნორმასთან შედარებით (117 ± 26 ნორმაში; 241 ± 67 დაავადების კონტროლში; p < 0.001). არც ტელმისარტანს (183 ± 55 ტელმისარტანში; p = 0.061 დაავადების კონტროლის წინააღმდეგ) და არც HC-24-ს (203 ± 56 საკონტროლო სხნარში; 211 ± 44 HC-24-ში; p = 0.695) არ ჰქონია გავლენა F4/80-პოზიტიური უჯრედების არსებობაზე. CD4-პოზიტიური T-უჯრედების რაოდენობა (გრაფიკი 5C) მნიშვნელოვნად გაიზარდა დაავადების საკონტროლო ჯგუფის ღვიძლის წილაკებში ნორმასთან შედარებით (1.0 ± 2.8 ნორმაში; 12.2 ± 14.4 დაავადების კონტროლში, p = 0.001), და მათ რაოდენობაზე ტელმისარტანს მნიშვნელოვანი არ უმოქმედია (3.9 ± 2.7 ტელმისარტანში, p = 0.055 დაავადების კონტროლის წინააღმდეგ). HC-24-ით მკურნალობამ მნიშვნელოვნად შეამცირა CD4-პოზიტიური უჯრედების რაოდენობა საკონტროლო სხნართან შედარებით (9.5 ± 7.0 საკონტროლო სხნარში; 2.9 ± 3.1 HC-24-ში; p = 0.005). დაავადების ინდუქციას საკონტროლო ჯგუფში თან ახლდა GR-1-პოზიტიური უჯრედების (ნეიტროფილების) რაოდენობის მნიშვნელოვანი მატება (გრაფიკი 5D) ნორმასთან შედარებით (1.5 ± 1.7 ნორმაში; 44 ± 23 დაავადების კონტროლში, p < 0.001). GR-1-პოზიტიური უჯრედების რაოდენობა მნიშვნელოვნად შემცირდა ტელმისარტანით ნამკურნალებ ცხოველებში (15.1 ± 14.1 ტელმისარტანში; p = 0.004 დაავადების კონტროლის წინააღმდეგ) და HC-24-ით ნამკურნალებ ცხოველებში (36.6 ± 23.8 საკონტროლო სხნარში; 11.4 ± 6.1 HC-24-ში; p = 0.009) მათ შესაბამის კონტროლებთან შედარებით.



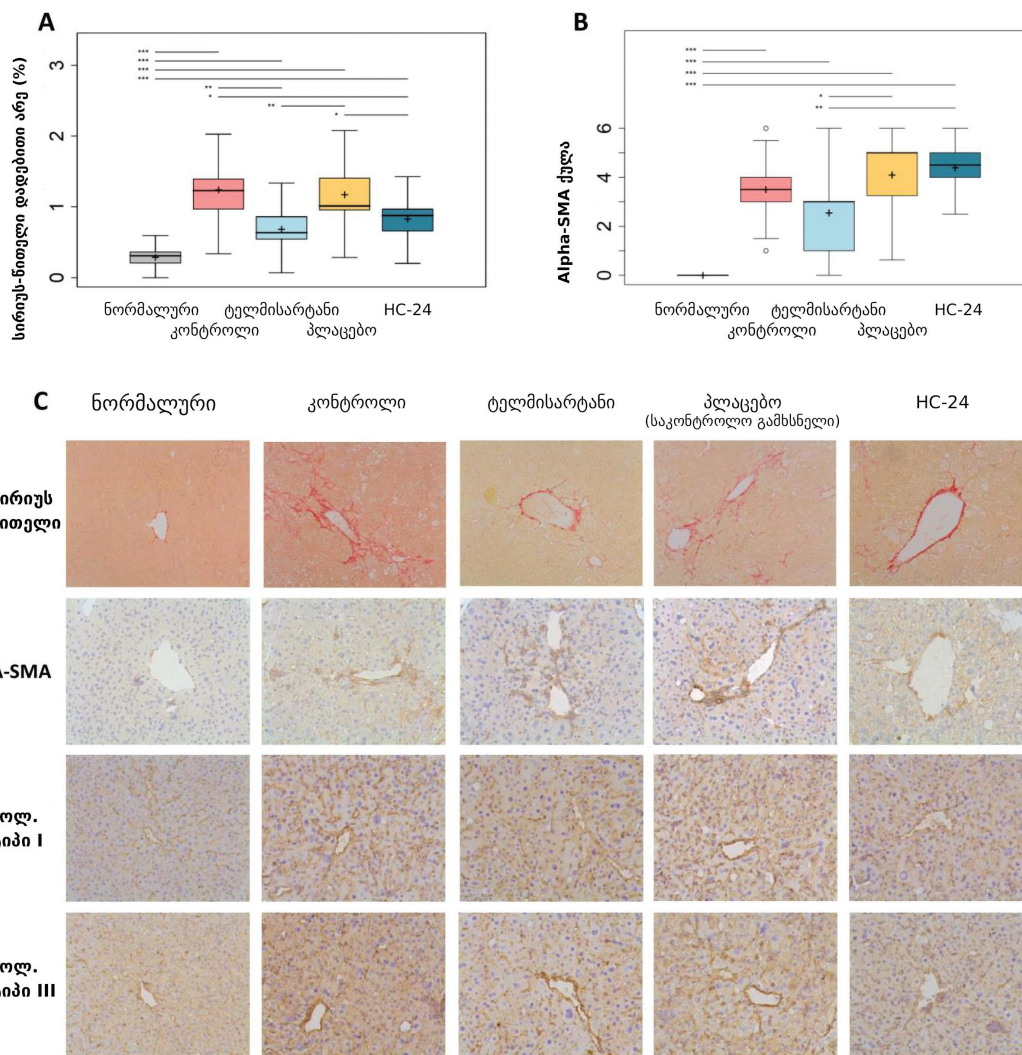
გრაფიკი 5. HC-24-ის ეფექტი ღვიძლის ანთებაზე. თავგებს (n = 10/ჯგუფში, გარდა ტელმისარტანი ნამკურნალები ჯგუფისა, სადაც n = 9) 2 დღის ასაკში გაუკეთდა STZ და 4 კვირის ასაკიდან იკვებებოდნენ მაღალციხიმიანი დიეტით (დაავადების კონტროლი). ნორმალური საკონტროლო ჯგუფი (STZ-ის გარეშე, სტანდარტული საკვებით) ჩართული იყო ჯანსაღი ეტალონის სახით. ტელმისარტანი (მკურნალობა 6-დან 9 კვირის ასაკამდე) ჩართული იყო პოზიტიური კონტროლის სახით. თავგები მკურნალობდნენ HC-24-ით ან საკონტროლო სხნარით (vehicle) 6-დან 9 კვირის ასაკამდე. 9 კვირის ასაკში შეფასდა: (A) ჰისტოლოგიურად შეფასებული ღვიძლის ანთება; (B) F4/80-პოზიტიური უჯრედების (მაკროფაგების) რაოდენობა 400-ჯერადი გადიდების ველზე; (C) CD4-პოზიტიური უჯრედების (T-უჯრედების) რაოდენობა 200-ჯერადი გადიდების ველზე; (D) GR-1-პოზიტიური უჯრედების (ნეიტროფილების) რაოდენობა 200-ჯერადი გადიდების ველზე და (E) ამ იმუნოჰისტოქიმიური შედეგების წარმომადგენლობითი სურათები (ყველა 200-ჯერადი გადიდებით). მონაცემები წარმოდგენილია "Box-whisker" გრაფიკების სახით (შუა ხაზი: მედიანა; ყუთი: 25-ე და 75-ე პერცენტილები; ჯვარი: საშუალო მნიშვნელობა; "ულვაშები": პირველი და მესამე კვარტილი $\pm 1.5 \times$ IQR, შესაბამისად, ან შეკვეცილია უმცირეს და უდიდეს შესაძლო მნიშვნელობამდე, სადაც ეს ზღვარი გადაჭარბებულია; თეთრი წრეები: მნიშვნელობები, რომლებიც ნაკლებია $Q1 - 1.5 \times$ IQR-ზე ან მეტია $Q1 + 1.5 \times$ IQR-ზე). * p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001.

ვინაიდან მანამდე აღწერილი იყო, რომ HC-24-ს ახასიათებს ანთების სანინალმდეგო ეფექტი, რომელიც დაკავშირებული იყო ღვიძლისშიდა თავისუფალი ქოლესტერინის დაგროვების შემცირებასთან [19], ჩვენ შევისწავლეთ HC-24-ის გავლენა ღვიძლის თავისუფალ ქოლესტერინზე, როგორც ამ კვლევაში დაფიქსირებული ანთების სანინალმდეგო ეფექტების შესაძლო საფუძვლად არსებული მექანიზმი. ღვიძლისშიდა თავისუფალი ქოლესტერინის ბიოქიმიურმა ანალიზმა აჩვენა, რომ თავისუფალი ქოლესტერინის დონე ნორმაში იყო 8.3 ± 2.0 მკგ/მგ ღვიძლის ცილაზე, ხოლო საკონტროლო

სხნარის (პლაცებო) ჯგუფს ჰქონდა მსგავსი დონე (8.6 ± 1.0 მკგ/მგ ღვიძლის ცილაზე; p = 0.91). HC-24-ით მკურნალობას არ ჰქონია გავლენა ღვიძლში თავისუფალი ქოლესტერინის დაგროვებაზე (8.5 ± 1.2 მკგ/მგ ღვიძლის ცილაზე; p = 0.99 საკონტროლო სხნართან შედარებით).

3.6. HC-24 ამცირებს ღვიძლის ფიბროზს

საბოლოოდ, ჩვენ გამოვიკვლიეთ HC-24-ის ეფექტი ღვიძლის ფიბროზზე სირიუს-ნიტლით (Sirius-red) შეღებილი ანათლების რაოდენობრივი



გრაფიკი 6. HC-24-ის ეფექტი ღვიძლის ფიბროზზე. თავგებს (n = 10/ჯგუფში, გარდა ტელმისარტანით ნამკურნალები ჯგუფისა, სადაც n = 9) 2 დღის ასაკში გაუკეთდა STZ და 4 კვირის ასაკიდან იკვებებოდნენ მალალციმიანი დიეტით (დაავადების კონტროლი). ნორმალური საკონტროლო ჯგუფი (STZ-ის გარეშე და სტანდარტული საკვებით) ჩართული იყო ჯანსაღი ეტალონის სახით. ტელმისარტანი (მკურნალობა 6-დან 9 კვირის ასაკამდე) ჩართული იყო პოზიტიური კონტროლის სახით. თავგები მკურნალობდნენ HC-24-ით ან საკონტროლო ხსნარით 6-დან 9 კვირის ასაკამდე. 9 კვირის ასაკში შეფასდა: (A) სირიუს-წითლით (Sirius-red) შეღებილი ღვიძლის ანათლების ავტომატური რაოდენობრივი განსაზღვრა; (B) პათოლოგის მიერ შეფასებული ვვ- α -SMA-ით შეღებილი ღვიძლის ანათლების ნახევრადრაოდენობრივი ანალიზი და (C) სირიუს-წითლით შეღებილი ანათლების წარმომადგენლობითი სურათები და ღვიძლის ვარსკვლავისებრი უჯრედების აქტივაციის მარკერის α -SMA-ს, I ტიპის კოლაგენისა და III ტიპის კოლაგენის იმუნოჰისტოქიმიური შედეგები (ყველა 200-ჯერადი გადიდება). მონაცემები წარმოდგენილია "Box-whisker" გრაფიკების სახით (შუა ხაზი: მედიანა; ყუთი: 25-ე და 75-ე პერცენტილები; ჯვარი: საშუალო მნიშვნელობა; "ულვაშები": პირველი და მესამე კვარტილი $-/+ 1.5 \times$ IQR, შესაბამისად, ან შეკვეცილია უშცირეს და უდიდეს შესაძლო მნიშვნელობამდე, სადაც ეს ზღვარი გადაჭარბებულია; თეთრი წრები: მნიშვნელობები, რომლებიც ნაკლებია Q1 - 1.5 IQR-ზე ან მეტია Q1 + 1.5 IQR-ზე). * p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001

და ნახევრადრაოდენობრივი ანალიზით, ასევე ღვიძლის ვარსკვლავისებრი უჯრედების აქტივაციის შეფასებით (გრაფიკი 6A, B; წარმომადგენლობითი ფოტომიკროგრაფები მოცემულია გრაფიკზე 6C) და კოლაგენის ხარისხობრივი იმუნოჰისტოლოგიური ანალიზით (გრაფიკი 6C). სირიუს-წითლით შეღებილი ანათლების გამოსახულების ანალიზმა აჩვენა, რომ, როგორც მოსალოდნელი იყო, დაავადების ინდუცირებამ გამოიწვია სირიუს-წითელი-პოზიტიური არეალის მნიშვნელოვანი ზრდა ($0.3 \pm 0.1\%$ ნორმაში; $1.2 \pm 0.4\%$ დაავადებულებში; $p < 0.001$). სირიუს-წითელი-პოზიტიური არეალი მნიშვნელოვნად შემცირდა ტელმისარტანით

მკურნალობის შედეგად ($0.7 \pm 0.2\%$ ტელმისარტანში; $p = 0.002$ დაავადების კონტროლის წინააღმდეგ). HC-24-ით მკურნალობამ ასევე შეამცირა სირიუს-წითელი-პოზიტიური არეალი საკონტროლო ხსნართან შედარებით ($1.2 \pm 0.4\%$ საკონტროლო ხსნარში; $0.8 \pm 0.2\%$ HC-24-ში; $p = 0.027$), რითაც დაადასტურა საპილოტე კვლევაში გამოვლენილი HC-24-ის ანტიფიბროზული ეფექტი. α -SMA-ს იმუნორეაქტიულობის ნახევრადრაოდენობრივმა ანალიზმა, როგორც ღვიძლის ვარსკვლავისებრი უჯრედების აქტივაციის მარკერმა (გრაფიკი 6B), გამოავლინა α -SMA-პოზიტიური შედეგების მნიშვნელოვანი მატება დაავადების საკონტროლო

ჯგუფში ნორმასთან შედარებით (მედიანა: 0.0, IQR: 0.0 ნორმაში; მედიანა: 3.5, IQR 1.0 დაავადების კონტროლში; $p < 0.001$). α -SMA შეღებვის ხარისხზე გავლენა არ ჰქონია არც ტელმისარტანს (მედიანა 3.0, IQR 2.0 ტელმისარტანში; $p = 0.180$ დაავადების კონტროლის წინააღმდეგ) და არც HC-24-ს (მედიანა 5, IQR 1.75 საკონტროლო ხსნარში; მედიანა 4.5, IQR 1.0 HC-24-ში; $p = 0.968$). I და III ტიპის კოლაგენის იმუნოჰისტოლოგიურმა შეღებვამ აჩვენა ორივე ტიპის კოლაგენის სინუსოიდური დეპონირების აშკარა მატება დაავადების საკონტროლო და საკონტროლო ხსნარის ჯგუფებში ნორმასთან შედარებით. ტელმისარტანმაც და HC-24-მაც ხარისხობრივად შეამცირეს ამ ტიპის კოლაგენების არსებობა მათ შესაბამის კონტროლებთან შედარებით, რითაც კიდევ ერთხელ დაადასტურეს მათი ანტიფიბროზული ეფექტი.

4. დისკუსია

ეს კვლევა აჩვენებს, რომ მრავალკომპონენტური სამკურნალო პრეპარატით, HC-24-ით მკურნალობას გააჩნია მრავალმიზნობრივი ანთების საწინააღმდეგო და ანტიფიბროზული ეფექტები MASLD/MASH-ის STZ-ით და HFD-ით ინდუცირებულ მოდელში. ჩვენ შევძელით გვეჩვენებინა, რომ HC-24-ით მკურნალობა იწვევს NAS ქულის შემცირებას და ღვიძლში ანთებითი უჯრედების ინფილტრატების კლებას, კერძოდ, ამცირებს ნეიტროფილებისა და T-ჰელპერების არსებობას. ეს ანთების საწინააღმდეგო ეფექტი ასოცირებული იყო ღვიძლის ფიბროზის შემცირებასთან და გამოვლინდა სტეატოზზე (ცხიმოვან დაგროვებაზე) ზემოქმედების არარსებობის პირობებში.

იმის შესაბამისად, რაც ადრე დაფიქსირდა სიმსუქნესთან ასოცირებული MASLD/MASH-ის დიეტით ინდუცირებულ მოდელში [19], HC-24-ს არ ჰქონია გავლენა სხეულის წონაზე, სისხლის გლუკოზაზე ან ღვიძლის სტეატოზზე, თუმცა გამოავლინა მკაფიო ანთების საწინააღმდეგო ეფექტი ღვიძლში. წინა კვლევის მსგავსად, ჩვენ აღმოვაჩინეთ, რომ HC-24 სპეციფიკურად ამცირებდა ნეიტროფილების (GR-1-პოზიტიური უჯრედები) ინფილტრაციას ღვიძლში F4/80 იმუნოჰისტოლოგიაზე, ანუ მაკროფაგების რაოდენობაზე, ზემოქმედების გარეშე. მიჩნეულია, რომ ნეიტროფილებს აქვთ უარყოფითი გავლენა ქრონიკულ ანთებით დაავადებებზე რეაქტიული ჟანგბადის სახეობების (ROS), ციტოკინების, ქემოკინების, პროტეაზებისა და ნეიტროფილების უჯრედგარე ხაფანგების (NETs) წარმოქმნის გზით [9]. ადამიანის MASH-ის დროს, მათი ინფილტრაცია დაავადების საკვანძო ჰისტოლოგიურ ნიშნად ითვლება [29,30]. ნეიტროფილების მიერ წარმოქმნილ ROS-ს შეუძლია ხელი შეუწყოს ქსოვილის დაზიანებას ისეთ ბიოლოგიურ სუბსტრატებთან რეაქციით, როგორცაა დნმ, ცილები და ლიპიდები. გარდა ამისა, აღწერილია, რომ ნეიტროფილები და ROS ააქტიურებენ ღვიძლის ვარსკვლავისებრ უჯრედებს

და ამით ხელს უწყობენ ღვიძლის ფიბროზის განვითარებასა და პროგრესირებას [31–33]. ამ მოსაზრების შესაბამისად, მიელოპეროქსიდაზას (MPO), ნეიტროფილებში ROS-ის მწარმოებელი ერთ-ერთი ძირითადი ფერმენტის, გენეტიკური ნოკაუტი ან თერაპიული ინჰიბირება ამცირებს მაღალციხიმიანი და მაღალქოლესტერინული დიეტით გამოწვეულ ღვიძლის ფიბროზს თავებში [34]. ნეიტროფილების ინფილტრაციაზე დამთრგუნველი ეფექტის გარდა, აღმოჩნდა, რომ HC-24 ასევე ამცირებს ღვიძლში T-ჰელპერების (Th-უჯრედები; CD4-პოზიტიური უჯრედები) ინფილტრაციას. ცნობილია, რომ ადამიანის MASH-ის დროს ამ უჯრედების რაოდენობა ღვიძლში იზრდება [35,36], ხოლო ჰუმანიზებულ MASH თავებში T-ჰელპერების გამოფიტვამ აჩვენა ციტოკინების წარმოქმნისა და ფიბროზის პროგრესირების შემცირება [37]. ამრიგად, HC-24-ის დამთრგუნველი ეფექტი ნეიტროფილებისა და Th-უჯრედების ინფილტრაციაზე შესაძლოა (ნაწილობრივ) საფუძვლად ედოს მკურნალობისას დაფიქსირებულ ანტიფიბროზულ ეფექტს. აღსანიშნავია, რომ HC-24-ის ანთების საწინააღმდეგო ეფექტი ნეიტროფილებზე, როგორც ჩანს, დამოუკიდებელია დაავადების გამომწვევი მექანიზმებისგან (ანუ, ის შეინიშნება როგორც აქ აღწერილ STZ- და HFD-ინდუცირებულ STAM მოდელში, ისე მანამდე აღწერილ დიეტით ინდუცირებულ Ldlr-/-Leiden მოდელში [19]). იმის მტკიცებულებას, რომ HC-24-ის ანთების საწინააღმდეგო ეფექტი დამოუკიდებელია დაავადების გამომწვევი მექანიზმებისგან, კიდევ უფრო ამყარებს ამ კვლევაში ღვიძლისშიდა თავისუფალი ქოლესტერინის დაგროვებაზე ეფექტის არარსებობა. წინა კვლევაში დადგინდა, რომ ქოლესტერინის გამრდილი სინთეზი და ღვიძლში თავისუფალი ქოლესტერინის შემდგომი დაგროვება განაპირობებდა ღვიძლის ანთებას, ხოლო HC-24-ის ანთების საწინააღმდეგო ეფექტები ასოცირებული იყო ამ ლიპოტოქსიკური ლიპიდური სახეობის სინთეზისა და დაგროვების შემცირებასთან [19]. წინამდებარე კვლევაში გამოყენებულ STZ- და HFD-ინდუცირებულ მოდელში ჩვენ არ დავაფიქსირეთ თავისუფალი ქოლესტერინის დაგროვება, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ ამ მოდელში ღვიძლის ანთება სხვა პროანთებითი ფაქტორებითაა გამოწვეული. მიუხედავად იმისა, რომ STZ-ით გამოწვეული ღვიძლის დაზიანებისას ანთებითი პასუხის მექანიზმები ბოლომდე არ არის განმარტებული, ითვლება, რომ STZ-ის მეტაბოლიზმისას წარმოქმნილი თავისუფალი რადიკალები იწვევს დნმ-ისა და ქრომოსომების დაზიანებას, რაც განაპირობებს ჰეპატოციტების სიკვდილს და შემდგომ ანთებით რეაქციას [38].

ჩვენ ვაჩვენეთ, რომ ანთების საწინააღმდეგო თვისებების გარდა, HC-24 ასევე აფერხებს ფიბროზის განვითარებას. ეს მნიშვნელოვანი მიგნებაა, ვინაიდან ფიბროზი წარმოადგენს სიკვდილიანობისა და ღვიძლთან დაკავშირებული ავადობის ძირითად პროგნოზულ მარკერს MASLD-ის დროს; ამასთან, ღვიძლის მძიმე დაავადებებისა და სიკვდილიანობის რისკი იზრდება ფიბროზის ყოველი მომდევნო

სტადიის პარალელურად [5,6,39,40]. ჩვენ აღმოვაჩინეთ, რომ HC-24-მა შეამცირა ფიბროზის საერთო ფართობი, რაც შეფასდა სირიუს-წითლით (Sirius-red) შეღებვით, ხოლო იმუნოჰისტოლოგიური ანალიზები მიუთითებს I და III ტიპის ფიბრილარული კოლაგენების სპეციფიკურ შემცირებაზე. ცნობილია, რომ ორივე მათგანის რაოდენობა იზრდება ადამიანის ღვიძლის ფიბროზის დროს [41].

MASH-ის პათოფიზიოლოგია კომპლექსურია და მოიცავს მრავალ ღვიძლისშიდა და ღვიძლგარე ფაქტორს, რომლებიც შესაძლოა მოქმედებდნენ პარალელურად ან თანმიმდევრულად, განსხვავდებოდნენ დაავადების სპექტრის მიხედვით ან დინამიკურად იცვლებოდნენ დროთა განმავლობაში [42]. აქედან გამომდინარე, გავრცელებული მოსაზრების თანახმად, კომბინირებული თერაპია იქნება გადამწყვეტი MASH-ის მკურნალობისთვის [43,44]. არ არის მოსალოდნელი, რომ ერთმიზნობრივი (single-target) მიდგომა საკმარისი აღმოჩნდეს MASH-ის სამკურნალოდ. ამ მოსაზრებას კიდევ უფრო ამყარებს მონაცემები სხვადასხვა მოქმედების მექანიზმის მქონე რამდენიმე (ერთმიზნობრივი) მოლეკულის შესახებ, რომლებმაც დღემდე შეზღუდული კლინიკური ეფექტურობა აჩვენეს. ფარმაკოლოგიური ინტერვენციის შედეგების გასაუმჯობესებლად, MASH-ის მკურნალობა, სავარაუდოდ, რამდენიმე სამიზნე ერთდროულ ზემოქმედებას მოითხოვს [43]. შესაბამისად, სხვადასხვა აგენტის კომბინაცია, როგორც არის მრავალკომპონენტური და მულტიტარგეტული სამკურნალო პროდუქტი HC-24, ამ კომპლექსური დაავადების მკურნალობის ლოგიკურ მიდგომას წარმოადგენს.

ამ კვლევის ერთ-ერთ შეზღუდვას წარმოადგენს ის ფაქტი, რომ აქ გამოყენებული STAM თავების მოდელი შედარებით აგრესიულია და მასში დაავადების ინდუცირება სწრაფად ხდება. მიუხედავად იმისა, რომ ეს მოდელი იმორებს MASLD/MASH-ის გარკვეულ ჰისტოლოგიურ ასპექტებს (მაგალითად, ანთებასა და ფიბროზს), ის არ ასახავს სიმსუქნით გამოწვეულ მეტაბოლურ ფენოტიპს, რომელიც დამახასიათებელია MASH-ით დაავადებული პაციენტებისთვის [45]. ბევრი MASLD/MASH პაციენტისგან განსხვავებით, STAM თავები გამხდრები და ნორმოლიპიდემიური (სისხლში ლიპიდების ნორმალური დონით) არიან. გარდა ამისა, STZ-ით გამოწვეული პანკრეასის ბეტა-უჯრედების ტოქსიკურობა იწვევს ტიპი 1 დიაბეტის ფენოტიპს, ნაცვლად ტიპი 2 დიაბეტისა. თუმცა, ამ კვლევის შედეგები ამყარებს მტკიცებულებებს HC-24-ის ჰეპატოპროტექტორული ეფექტების შესახებ და ადასტურებს ანთების საწინააღმდეგო მოქმედებას, რომელიც მანამდე MASLD/MASH-ის ტრანსლაციურ, დიეტით ინდუცირებულ მოდელში დაფიქსირდა [19]. ანთების საწინააღმდეგო ეფექტთან ერთად, STAM მოდელის აგრესიული ბუნების მიუხედავად, HC-24-მა შეძლო ფიბროზის განვითარების შემცირება ამ თავებში. ეს ადასტურებს მის ჰეპატოპროტექტორულ თვისებებს დაავადების ასეთ მძიმე პირობებშიც კი.

საერთო ჯამში, ჩვენ ვაჩვენებთ, რომ HC-24 ამცირებს ღვიძლის ანთებას, ზღუდავს T-ჰელპერებისა და ნეიტროფილების ინფლუქსს ღვიძლში და ამცირებს ღვიძლის ფიბროზს MASLD/MASH-ის STZ-ით და HFD-ით ინდუცირებულ მოდელში. ეს დასკვნები დამატებით ადასტურებს HC-24-ის გამოყენების ეფექტურობას ანთების და ფიბროზის სამკურნალოდ MASLD პაციენტებში.

ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში

Biomedicines 2023, 11, 3216. Doi: 10.3390/biomedicines11123216

სპორტის მეტარესერჩი (Metaresearch): ახალი მიმართულება სპორტის მეცნიერებაში

სპორტის მეცნიერებაში ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი პრობლემა არის კვლევების დაბალი ხარისხი, არასწორი სტატისტიკური მეთოდების გამოყენება და შედეგების გადაჭარბებული ინტერპრეტაცია. სწორედ ამ პრობლემების გადასაჭრელად ვითარდება ახალი მიმართულება - მეტარესერჩი (Metaresearch), ანუ „კვლევა კვლევაზე“. მეტარესერჩის მთავარი მიზანია შეაფასოს, რამდენად სანდოა არსებული კვლევები და როგორ შეიძლება მათი გაუმჯობესება. ის ეხმარება მეცნიერებს უკეთ გაიაზრონ, სად არის შეცდომები და როგორ უნდა შეიცვალოს კვლევის პრაქტიკა. სპორტის მეცნიერებაში გამოვლენილია რამდენიმე ძირითადი პრობლემა: არასწორად გამოყენებული სტატისტიკური მეთოდები ნიმუშის მცირე ზომა, შედეგების გადაჭარბებული დადებითი ინტერპრეტაცია, არასრული ან არათანამიმდევრული რეპორტირება, კვლევების გამეორების ნაკლებობა. განსაკუთრებული გამოწვევაა ისიც, რომ სპორტში კვლევა ხშირად პრაქტიკასთანაა შერწყმული - მეცნიერები მუშაობენ გუნდებთან და მონაცემები გამოიყენება სწრაფი გადაწყვეტილებებისთვის. ეს კი ართულებს კონტროლირებული და მაღალი ხარისხის კვლევების ჩატარებას. მეტარესერჩი მოიცავს რამდენიმე ძირითად მიმართულებას: მეთოდების შეფასება (Methods), კვლევის წერისა და რეპორტირების ანალიზი (Reporting), შედეგების გამეორებადობა (Reproducibility), კვლევის ხარისხის შეფასება (Evaluation), სტიმულები და აკადემიური სისტემა (Incentives). კვლევები აჩვენებს, რომ ზოგიერთ სფეროში დიდი რაოდენობით რესურსი იხარჯება არასანდო ან დაბალი ხარისხის კვლევებზე, რაც „research waste“-ს იწვევს. მეტარესერჩის მიზანია ამ დანაკარგის შემცირება და მეცნიერების უფრო ეფექტური განვითარება.

კომპლექსური პრეპარატი Traumeel® S (Tr14) ხელს უწყობს ანთების აღაგებას

პოლ მ.ჯორდანი
ოლივერ ვერცი

Paul M. Jordan, Oliver Werz

აბსტრაქტი

ანთების აღაგება დიდი ხნის განმავლობაში ასოცირდებოდა ანთების მედიატორების მოხსნასთან, რომელთა სინთეზი ითრგუნება NSAID-ებით (არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატები). თუმცა, ბოლოდროინდელი კვლევები აჩვენებენ, რომ ანთების შემცირება აქტიურად კონტროლირებადი პროცესია, რომელიც სპეციალიზებული პროტეოლიტიკური მედიატორების (SPM) მონაწილეობით ხორციელდება. მათ წარმოქმნას ხელს უწყობს კომპლექსური პრეპარატი Tr14 (Traumeel® S).

1. ანთების აღაგება აქტიურად კონტროლირებადი პროცესია.

თითქმის ყველა დაზიანება ასოცირდება ანთებასთან, რომელიც, როგორც შეხორცების პროცესის ნაწილი, ხელს უწყობს დაზიანებული ქსოვილისა და ჰომეოსტაზის აღდგენას. ანთების არასაკმარისად აღმოფხვრა ზრდის მუდმივი, „ჩუმი“ ანთების განვითარების რისკს, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს ქრონიკული ტკივილი, ქსოვილების მუდმივი დაზიანება და ფიბროზი [1]. ანთების აღაგების მიზანმიმართულმა ხელშეწყობამ შეიძლება შეამციროს ეს რისკები, შეამსუბუქოს ტკივილი და გააუმჯობესოს შეხორცება.

დიდი ხნის განმავლობაში ითვლებოდა, რომ არაქილონის მუხაკს განაპირობებდა ანთების მედიატორები (ეიკოზანოიდები, როგორცაა თრომბოქსანები, პროსტაგლანდინები და ლეიკოტრიენები) გადამწყვეტ როლს თამაშობდნენ ანთებითი პროცესის შენარჩუნებაში. ამ მიდგომამ ასევე ხელი შეუწყო იდეის ჩამოყალიბებას, რომელიც ეფუძნებოდა იმ ვარაუდს, რომ ანთება მთავრდება, მას შემდეგ, რაც ტრიგერი მოიხსნება ან მედიატორები აღარ წარმოიქმნება. თუმცა მედიკამენტური მკურნალობის მიუხედავად, კლინიკურ პრაქტიკაში კვლავ ხშირად ფიქსირდება ქრონიკული ანთებასთან დაკავშირებული ჩივილები, რისი ახსნაც ამ მოდელით საკმაოდ რთულია. შესაბამისად, ფუნდამენტურმა კვლევებმა დაიწყეს მთელი ანთებითი პროცესისა და მისი ფარმაკოლოგიური მოდულაციის უფრო დეტალურად შესწავლა. მაგალითად, მეცნიერებმა აღმოაჩინეს, რომ გლუკოკორტიკოიდები, რომლებსაც იმუნოსუპრესიული ეფექტი ახასიათებთ, ასევე აფერხებენ ჭრილობების შეხორცებას და რომ არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატები, როგორცაა COX-2 ინჰიბიტორები, არტერიული იშემიის განვითარებას მომატებულ რისკთან ასოცირდებიან. გარდა ამისა, დადგინდა, რომ ანთების აღაგება არ არის პასიური პროცესი, რომლის დროსაც ანთებითი მედიატორები

უბრალოდ აღარ წარმოიქმნება, არამედ აქტიურად კონტროლირებადი პროცესია, რომელიც მოიცავს სპეციალიზებულ უჯრედებსა და სპეციალურ, ანთების აღაგების (რეზოლუციის) ხელშეწყობს მედიატორებს[1].

მრავალკომპონენტიანი პრეპარატი Tr14 (Traumeel® S) დადებითად მოქმედებს ანთებით დაავადებებზე. გარდა ობსერვაციული კვლევებისა, რანდომიზებულმა კლინიკურმა კვლევებმა, რომლებშიც Tr14 შედარებულია არასტეროიდულ ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატებთან ან პლაცებოსთან, ასევე აჩვენა მისი ეფექტურობა და კარგი ტოლერანტობა [2, 3]. ანთებითი პროცესის რეზოლუციასთან დაკავშირებული ბოლოდროინდელი მონაცემების გათვალისწინებით, ჩატარდა შემდგომი პრეკლინიკური კვლევები იმის გასაგებად, მოქმედებს თუ არა და, თუ მოქმედებს, როგორ მოქმედებს Tr14 ანთების რეზოლუციაზე უჯრედულ და მოლეკულურ დონეებზე [3].

2. სპეციალიზებული პროტეოლიტიკური მედიატორები, როგორც ახალი სამიზნე

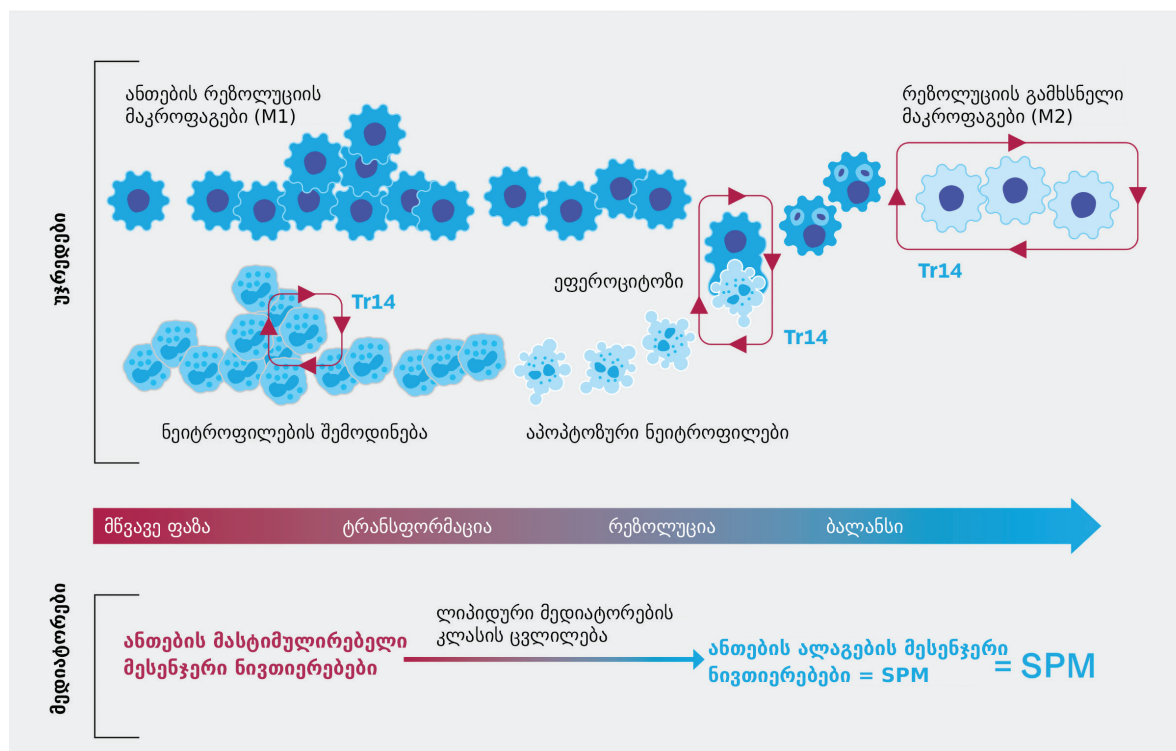
ანთების ადრეულ სტადიებზე, ძირითადად, წარმოიქმნება პრო-ანთებითი ციტოკინები, რომლებიც ასტიმულირებენ M1 ფენოტიპის მაკროფაგების წარმოქმნას და მონაწილეობენ პრო-ანთებითი ლიპიდური მედიატორების (LMs) სინთეზში (სურ. 1). პროანთებითი LM-ები მოიცავს ლეიკოტრიენებს (LTs) და პროსტაგლანდინებს (PGs), რომლებიც წარმოიქმნებიან არაქილონის მუხაკსგან (AA) ძირითადი ფერმენტების, შესაბამისად, 5-ლიპოქსიგენაზის (5-LOX) და ციკლოოქსიგენაზის (COX-1 და -2) მოქმედებით. არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებები ბლოკავენ პროსტაგლანდინების (PGs) ბიოსინთეზს და ამით

თრგუნავენ ანთების ყველაზე მნიშვნელოვან ნიშნებს. რეზოლუციის ფაზის წამყვანი პროცესია მაკროფაგების გარდაქმნა: პროანთებითი M1 მაკროფაგები იცვლიან თავიანთ ფენოტიპს და გარდაიქმნიებიან რეზოლუციის ხელშემწყობ M2 მაკროფაგებად, რომლებიც ერთდროულად წარმოქმნიან ე.წ. სპეციალიზებულ პრორეზოლუციურ მედიატორებს (SPMs). რეზოლუციის ხელშემწყობ SPM-ებს მიეკუთვნება ლიპოქსინები (LXs), რეზოლვინები (Rvs), მარვინები (MaRs) და პროტექტინები (PDs), რომლებიც, 5-LOX-ის გარდა, წარმოიქმნიან არაქილონის მჟავისგან, ეიკოზაპენტაენის მჟავისგან და დოკოზაჰექსაენის მჟავისგან სხვა ლიპოქსიგენაზების, კერძოდ, 12- და 15-LOX-ის დახმარებით. ეს SPM-ები მოქმედებენ G-ცილასთან შეკავშირებულ რეცეპტორებზე სხვადასხვა იმუნურ უჯრედებში და იწვევენ ანთების ადეკვატურ ალაგებას, მაგალითად, ნეიტროფილების ჭარბი ინფილტრაციის შეზღუდვას. გარდა ამისა, ისინი ამცირებენ პროანთებითი ციტოკინების წარმოქმნას და ასტიმულირებენ აპოპტოზური უჯრედების ფაგოციტოზსა და ეფეროციტოზს. ამიტომ, ფარმაკოლოგიური თვალსაზრისით, ლოგიკურია ანთების ალაგების ხელშემწყობა, მაგალითად, ენდოგენური SPM-ების წარმოების სპეციფიკური სტიმულირებით, როგორც ეს უკვე დაფიქსირდა ბუნებრივი პროდუქტების გამოყენების შემდეგ. პრეკლინიკურმა კვლევებმა აჩვენეს, რომ Tr14-ს ასევე შესაძლებელია ჰქონდეს ეს ანთების ალაგების ხელშემწყობი ეფექტი [3]. Tr14 შეიცავს

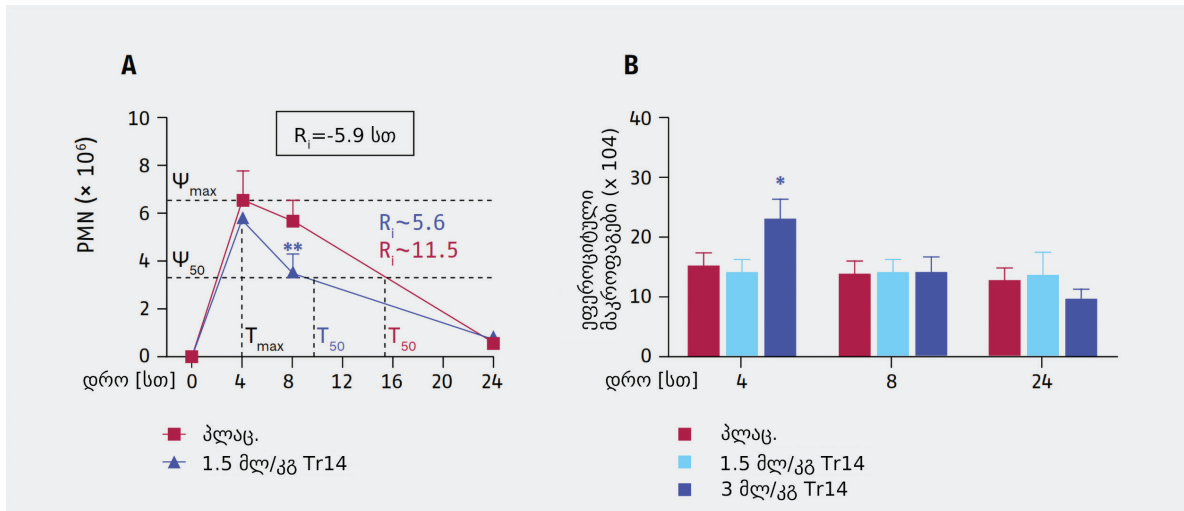
14 მცენარეულ და მინერალურ ინგრედიენტს, რომლებიც მიღებულია ევროპული ფარმაკოპეის (Ph. Eur.) რეგულაციების შესაბამისად.

3. ნეიტროფილების ინფილტრაცია in vivo მნიშვნელოვნად შემცირდა

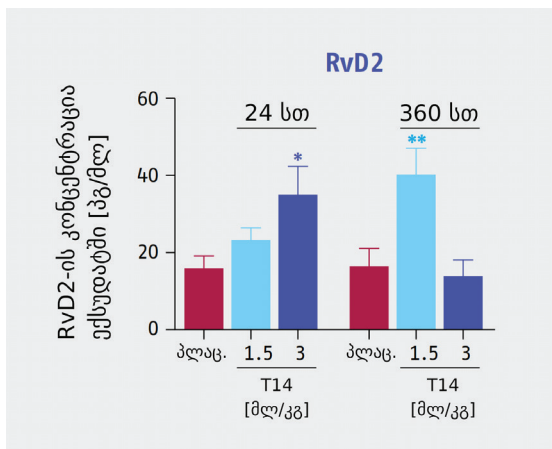
In vivo ექსპერიმენტებისთვის გამოვიყენეთ თავების ანთების ვალიდირებული მოდელი, სადაც გამოიწვიეს პერიტონიტი ზიმოსანის ინტრაპერიტონეალური (ი.პ.) შეყვანით. თავები ყოველდღიურად იღებდნენ Tr14-ს ზიმოსანის ინექციამდე (პროფილაქტიკური მიზნით) ექვსი დღის განმავლობაში და შემდეგ თერაპიული სახით ოთხი და რვა საათის განმავლობაში, დაბალი დოზით (1.5 მლ/კგ), ან მაღალი დოზით (3 მლ/კგ), ან 0.9%-იან ფიზიოლოგიურ ხსნარს, როგორც პლაცებოს. უჯრედების მაქსიმალური ინფილტრაცია მიღწეული იქნა ზიმოსანის ინექციიდან (ი.პ.) ოთხი საათის შემდეგ. ინფილტრატი უპირატესად შეიცავდა ნეიტროფილებს (PMN), რომელთა რაოდენობა რვა საათის შემდეგ Tr14-ის დაბალი დოზის პროფილაქტიკური მიღებით მნიშვნელოვნად შემცირდა ($p < 0.01$). ამ კვლევაში, Tr14-მა შეამცირა რეზოლუციის ინტერვალი Ri (დროის ინტერვალი Tmax დროსა, როდესაც გაიზომა PMN-ის ყველაზე მაღალი რაოდენობა, და T50 დროს შორის, როდესაც PMN-ის რაოდენობა შემცირდა მისი მაქსიმალური მნიშვნელობის ნახევარამდე) მაღალი დოზის



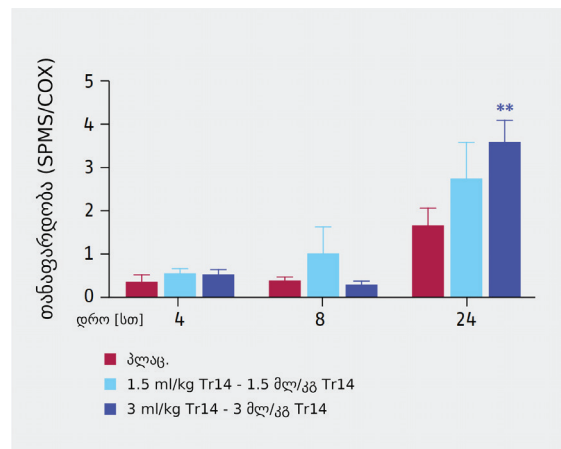
სურ. 1. ანთებითი პროცესის ბიოგენური ძირითადი ელემენტის სქემატური წარმოდგენა: ანთების ადრეულ ეტაპებზე ჭარბობს ანთების ხელშემწყობი მესენჯერი ნივთიერებები, ნეიტროფილური გრანულოციტები და M1 მაკროფაგები. დროთა განმავლობაში ხდება ნეიტროფილების ფაგოციტოზი მაკროფაგების მიერ (ეფეროციტოზი), ასევე მრავალდღიან რეზოლუციის ხელშემწყობი M2 მაკროფაგები. მედიატორების დონეზე ხდება ლიპიდური მედიატორების კლასის ცვლილება, რაც შემდგომ ფაზებში სპეციალიზებული პრორეზოლუციური მედიატორების (SPM) რაოდენობის მატებას იწვევს [©Heel].



სურ. 2. Tr14-ის პროფილაქტიკური მიღება ზიმოსანით გამოწვეული პერიტონიტის დროს: (A) შემოკლებული რეზოლუციის ინტერვალი: ექსუდატში ნეიტროფილების რაოდენობის წარმოდგენა დროის ფუნქციის მიხედვით. პლაცებოსთან (Veh.) შედარებით, Tr14-მა (1.5 მლ/კგ) მნიშვნელოვნად შეამცირა ნეიტროფილების რაოდენობა (PMN) 8 საათის შემდეგ და, ასევე, ანთების რეზოლუციის ინტერვალი (Ri) 5.9 საათით. (B) გაზრდილი ეფეროციტოზი: მაკროფაგების რაოდენობის არსებობა დროის ფუნქციის მიხედვით. პლაცებოსთან შედარებით, Tr14-ის უფრო მაღალმა დოზამ (3 მლ/კგ) მნიშვნელოვნად გაზარდა ეფეროციტოზში ჩართული მაკროფაგების რაოდენობა 4 საათის შემდეგ [3]. *p < 0.05; **p < 0.01



სურ. 3. რეზოლუციის ხელშემწყობი ლიპიდური მედიატორების გაზრდილი წარმოება. საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, რომელსაც მიენიშნებოდა პლაცებო (Veh.), Tr14-ის თერაპიულმა მიღებამ მნიშვნელოვნად გაზარდა რეზოლუციის (ამ შემთხვევაში: RvD2) წარმოება ანთების როგორც ადრეულ (24 საათის შემდეგ), ასევე გვიან (15 დღის შემდეგ) რეზოლუციის ფაზაში (* p < 0,05; ** p < 0,01) [3].

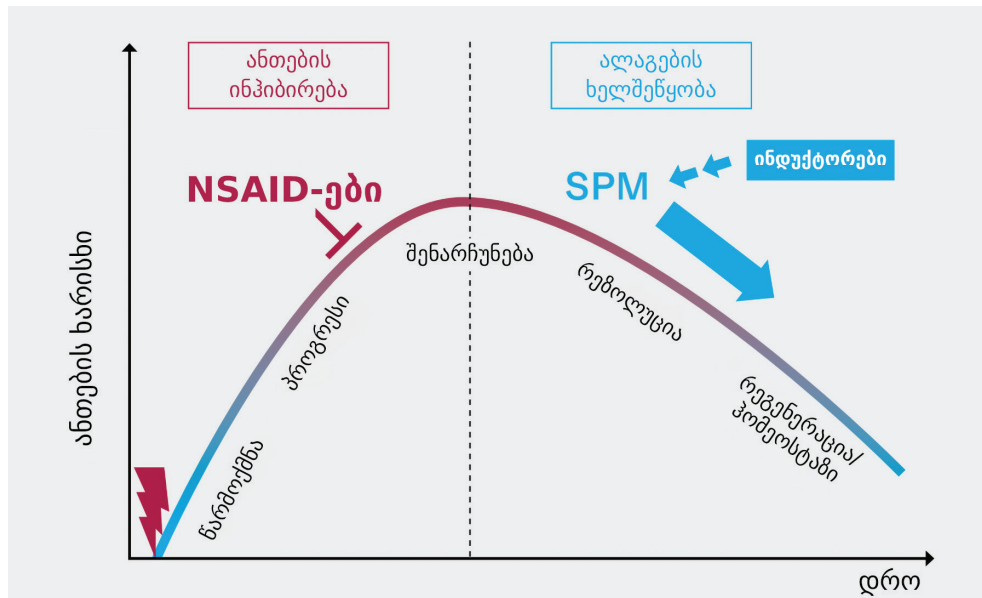


სურ. 4. რეზოლუციის ხელშემწყობი ლიპიდური მედიატორების გაზრდილი თანაფარდობა COX პროდუქტებთან შედარებით. პლაცებოს მქონე საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, Tr14-მა მნიშვნელოვნად გაზარდა რეზოლუციის ხელშემწყობი მედიატორების (SPMS) თანაფარდობა COX-ასოცირებულ, ანთების ხელშემწყობ მედიატორებთან (PGE2 და TXB2) შედარებით პროფილაქტიკური მიღებიდან 24 საათის შემდეგ (** p < 0,01) [3].

შემთხვევაში - 1.3 საათით, ხოლო დაბალი დოზის შემთხვევაში - 5.9 საათით (სურ. 2) [3]. საინტერესოა, რომ Tr14-ის უფრო მაღალმა დოზამ მნიშვნელოვნად გაზარდა ეფეროციტოზში ჩართული მაკროფაგების რაოდენობა ოთხი საათის შემდეგ (p<0.05), რაც არ დაფიქსირებულა დაბალი დოზის ან დროის უფრო გვიანი წერტილების შემთხვევაში (სურ. 2).

4. კლასის ცვლილება პროანთებითი ფაქტორებიდან პრორეზოლუციურ ლიპიდურ მედიატორებზე

საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, Tr14-ის თერაპიულმა მიღებამ მნიშვნელოვნად გაზარდა რეზოლუციის წარმოება ანთების როგორც ადრეული (24 საათის შემდეგ; p<0.05), ასევე რეზოლუციის გვიან ფაზაში (15 დღის შემდეგ; p<0.01) (სურ. 3). მიუხედავად იმისა, რომ Tr14-ით პროფილაქტიკურმა მკურნალობამ მნიშვნელოვნად არ იმოქმედა LM-ების



სურ. 5. საყრდენ-მამოძრავებელი სისტემის ანთების სექმატური პროგრესირება, არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებების და SPM გავლენა მის მიმდინარეობაზე. ანთების ინჰიბირების გარდა, მისი ალაგების ხელშეწყობა სულ უფრო მეტად იქცევა ყურადღებას მომავალ კვლევებში. (შეცვლილია [4]-ის მიხედვით)

მთლიან წარმოებაზე, მან გაზარდა SPM-ების (PD1, MaR1, RvD2, RvD5 და LXA4) თანაფარდობა COX-ით მიღებულ LM-ებთან მიმართებით (PGE2 და TXB2), რაც იმაზე მიუთითებს, რომ Tr14 ხელს უწყობს ლიპიდური მედიატორების კლასის გადასვლას პროანთებითიდან პრორეზორციულ ლიპიდურ მედიატორებზე (სურ. 4).

5. Tr14 ცვლის ლიპიდური მედიატორის პროფილს მაკროფაგების პოლარიზაციის დროს

ინ ვიტრო, შეფასდა აქვს თუ არა Tr14-ს უნარი მაკროფაგების M1 და M2 ტიპებად პოლარიზაციაზე მოქმედების. ამ ექსპერიმენტში, მაკროფაგები დამუშავდა Tr14-ის დაბალი (0.1%) ან მაღალი (10%) დოზებით და პოლარიზდა 48 საათის განმავლობაში LPS/IFN- γ -ის გამოყენებით M1 მაკროფაგებად ან IL-4-ის გამოყენებით M2 მაკროფაგებად დიფერენციაციისთვის. ეს მაკროფაგები დაინკუბირეს *Staphylococcus aureus*-თან და შემდეგ შეაფასეს წარმოქმნილი LM-ების დონე. დაფიქსირდა პოლარიზებულ M2 მაკროფაგებში 15-LOX1-ით განპირობებული LM-ების, განსაკუთრებით SPM-ების, გაზრდილი სინთეზი. შედარებისთვის, Tr14-მა შეამცირა 5-LOX-განპირობებული LTB4-ის და COX-განპირობებული PGE2-ის წილი, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ Tr14 მაკროფაგების პოლარიზაციის დროს მიმართავს ანთების მიმდინარეობას რეზორციულის ხელშეწყობა LM პროფილისკენ [3].

6. ეფექტების, მათ შორის გვერდითი, პროფილებში განსხვავებები აიხსნება მოლეკულურ დონეზე მოქმედებით

როგორც კვლევის შედეგები აჩვენებს, Tr14 ხელს უწყობს ანთების ალაგებას. ნაჩვენებია იყო ასევე, რომ Tr14 ამცირებს რეზორციულის ინტერვალს და ზრდის მაკროფაგების ეფეროციტულ შესაძლებლობებს. აღმოჩნდა, რომ სასიგნალო მოლეკულების დონეზეც კი არ ხდება ანთების საწინააღმდეგო მედიატორების, როგორცაა პროსტაგლანდინები და ლეიკოტრიენები, შემცირება, საპირისპიროდ, იზრდება ანთების ალაგების ხელშეწყობის მედიატორების, როგორცაა რეზორციულები, რაოდენობა, რაც ასევე ცვლის SPM-ებისა და COX პროდუქტების თანაფარდობას. ანთების ინჰიბირების ნაცვლად, Tr14 ხელს უწყობს ალაგების პროცესს (სურ. 5), რაც აისახება რეზორციულის ინტერვალის შემცირებასა და ეფეროციტური მაკროფაგების რაოდენობის ზრდაში, რომლებიც მნიშვნელოვანია ანთების დასაწყისში წარმოქმნილი აპოპტოზური პოლიმორფონუკლეარული ნეიტროფილებისა და უჯრედული ნარჩენების მოსაშორებლად. ამრიგად, ამ *in vitro/in vivo* კვლევის შედეგებს საინტერესო წვლილი შეაქვთ მოქმედების მექანიზმის გარკვევაში და ამყარებს Tr14-ის ტკივილგამაყუჩებელი ეფექტის შესახებ მრავალ კლინიკურ კვლევას.

ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში

Evid Self Med 2025;5:250001. doi: 10.52778/efsm.25.0001