

მარიამ თუთაშვილი, ქეთევან მაჭავარიანი, სოლომონ დონღუზაშვილი,
ვერა გოგოხია, ნატო კორსანტია

ქრონიკული ურტიკარია

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2025.02.24>

MARIAM TUTASHVILI, KETEVAN MACHAVARIANI, SOLOMON DONGHUZASHVILI,
VERA GOGOKHIA, NATO KORSANTIA

CHRONIC URTICARIA

Tbilisi State Medical University

SUMMARY

Chronic spontaneous urticaria is one of the serious challenges of modern clinical allergology, which causes serious decrease and discomfort of patients' quality of life. A separate problem is the difficulties of its management and the low effectiveness of traditional antihistamine drugs (symptomatic treatment). Because of all this, the agenda was on the development of chronic spontaneous urticaria pathogenesis and developing innovative methods in this regard. Serving the article below to discuss this problem.

Keywords: urticaria, chronic, allergology

ქრონიკული ურტიკარია (ჭინჭრის ციება) ალერგიული დაავადებების ერთ-ერთი ყველაზე ხშირი გამოვლინებაა. ხასიათდება კანიდან ამოზრდული სხვადასხვა ზომის და ფორმის ბებერებით, რომელსაც შეიძლება თან ახლდეს შეშუპება, ქავილი და ერითემა. გამონაყარი, როგორც წესი, 24 საათამდე პერიოდში იცვლება, შეიძლება გადიდდეს, ფორმები შეიცვალოს, შემცირდეს ან გაქრეს. გაქრობისას როგორც წესი, უკვალოდ ქრება და ვიზუალურ ცვლილებებს არ ტოვებს კანის ზედაპირზე. მიმდინარეობის მიხედვით იგი იყოფა მწვავე და ქრონიკულ ფორმებად და მათ შორის სადიფერენციაციოდ 6 კვირიანი პერიოდი ითვლება. 6 კვირაზე მეტი ხანგრძლივობის ურტიკარია ქრონიკულ ურტიკარიად მიიჩნევა.

ქრონიკული სპონტანური ურტიკარიის ინიცირება შესაძლოა გამოიწვიოს სხვადასხვა მიზეზებმა, მათ შორის ფიზიკურმა ფაქტორებმა (მაგ. გარემოს ტემპერატურა), მექანიკურმა ფაქტორებმა (ზეწოლა, მჭიდრო ტანსაცმელი), ფსიქოლოგიურმა ფაქტორებმა (სტრესი). ადგილობრივ სიმპტომებთან ერთად შეიძლება გამოვლინდეს ზოგადი სიმპტომებიც, მაგალითად, ზოგადი სისუსტის, ცხელების, სახსრების ტკივილის ან შეშუპების სახით. მსგავსი სიმპტომების გამოვლენის დროს განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია დროული დიფერენციული დიაგნოსტიკა და ურტიკარიული ვასკულიტის გამორიცხვა.

ქრონიკული სპონტანური ურტიკარია თანამედროვე ალერგოლოგია-იმუნოლოგიის ერთ-ერთ სერიოზულ გამოწვევად ითვლება და ხშირად წარმოადგენს დისკომფორტს, პაციენტთა ფსიქოსოციალური მდგომარეობისთვის. მისი შემთხვევების რაოდენობა 1%-ს აღწევს. რაოდენობასთან ერთად მის აქტუალობაში ასევე განსაკუთრებულ როლს თამაშობს მისი მართვის სირთულე და ტრადიციული მკურნალობის ხშირად არცთუ საკმარისი ეფექტურობა. ქრონიკული სპონტანური ურტიკარიის მართვისთვის და მისი მკურნალობის ეფექტური მეთოდების შემუშავებისთვის უაღრესად დიდი მნიშვნელობა აქვს მისი პათოგენეზური მექანიზმების დაზუსტებას. ვინაიდან იკვეთება გარკვეული კორელაციები პაციენტებში აუტოიმუნური დაავადებების არსებობასა და ქრონიკული სპონტანური ურტიკარიების გამოვლენის სიხშირეს შორის, ამ მიმართულებით კვლევების ჩატარება საკმაოდ პერსპექტიულია. მაგალითად ამ მხრივ ყურადღებას იქცევს სისხლში ანტი-TPO და ANA ანტისხეულების დონემომატებულ პაციენტებში ქრონიკული ურტიკარიების გამოვლენის რისკის მატება.

ურტიკარიულ ინფილტრაციაში შედის მონოკლონური უჯრედები (ძირითადად CD4+ ლიმფოციტები), მონოციტები, ნეიტროფილები, ეოზინოფილები და ბაზოფილები. ქსუ-ის დროს ციტოკინური პროფილი ხასიათდება IL-4, IL-5 და IFN-gamma-ს ზრდით, რაც იმუნოლოგიური პასუხის კომპლექსურობაზე მიუთითებს (Th1/Th2) [1,2]. რაც შეეხება IgE ანტისხეულებს, მათი როლი ქრონიკული სპონტანური ურტიკარიის განვითარებაში ფრიალ საკამათოა. დადგენილია, რომ IgE სენსიბილიზაცია ასეთ პაციენტებში უფრო მაღალია, ვიდრე საკონტროლო ჯგუფში, მაგრამ ამავე დროს, ტესტირებით სენსიბილიზაცია დადასტურებულ პაციენტებში ვერ ხერხდება ალერგიული გამოვლინების ინიცირება, რის გამოც მკვლევარები ვარაუდობენ, რომ IgE ანტისხეულებით სენსიბილიზაცია ქრონიკული ანთების განვითარების ხელშემწყობია, ეს მდგომარეობა კი მკვეთრად ზრდის ორგანიზმის მგრძნობელობას სხვადასხვა გამაღიზიანებელ ფაქტორებზე.

ქრონიკული სპონტანური ურტიკარიის მქონე პირების 40-50% აუტოიმუნური ურტიკარიის მქონე პაციენტებია [3]. აუტოიმუნური ურტიკარიის არსებობა დასტურდება, როდესაც საკუთარი შრატით ჩატარებული კანის სინჯი (აუტოლოგიური სინჯი) დადებითია, რაც მიანიშნებს IgG აუტოანტისხეულების არსებობაზე, რომლებიც მიმართულია IgE რეცეპტორების ან მათი Fc ფრაგმენტების მიმართ [4,5,6]. შემჩნეულია, რომ ქრონიკული სპონტანური ურტიკარიების დროს სისხლში ფიქსირდება IgG და IgA ანტისხეულები, რომელებიც მასტოციტების გამააქტიურებლები არიან, თავის მხრივ მასტოციტები და მათგან გამოთავისუფლებული ჰისტამინი, კი ქრონიკული ურტიკარიის მთავარ პათოგენზურ მექანიზმად ითვლება. ამ დროს ასევე პროდუცირდება ტრიპტაზა, პროსტაგლანდინი D2, ქსოვილოვანი მანეკროზირებელი ფაქტორი (TNF), ინტერლეიკინები-4, 5, 13, 17 და 31, რომელთაც შეუძლიათ გავლენა მოახდინონ კანის, როგორც ადგილობრივ, ასევე პროცესში გარედან ჩართულ უჯრედებზე (მაგ. T. უჯრედები, ეოზინოფილები, ბაზოფილები) [7, 8]. ამ პროცესის პათოგენზში მონაწილეობას იღებს რამდენიმე რგოლი. მნიშვნელოვანია, მასტოციტების ზედაპირზე არსებული რეცეპტორები, როგორც დეგრანულაციის გამააქტიურებელი, ასევე მაინჰიბირებელი რეცეპტორები. ამ რეცეპტორების შესაბამისი მედიატორები, მათი გადაცემის გზები. ყველა ამ რგოლზე შესაძლო ზემოქმედება მნიშვნელოვანია მკურნალობის პერსპექტიული მეთოდების შემუშავებისთვის [7,8,9].

მასტოციტების ზედაპირზე არსებული რეცეპტორებიდან აღსანიშნავია IgE რეცეპტორი (FcεRI), G-პროტეინთან დაწყვილებული Mas-დაკავშირებული X2 რეცეპტორი (MRGPRX2), კომპლემენტის კომპონენტის 5a რეცეპტორი (C5aR), პროტეინაზას აქტივაციის რეცეპტორი 1 და 2 (PAR1, PAR2), ჰემატრაქტანტ რეცეპტორ-ჰომოლოგების მოლეკულები T ჰელპერ 2 უჯრედებზე (CRTh2) და ციტოკინური რეცეპტორები, რომლებიც ააქტიურებენ სხვადასხვა სასიგნალო გზებს [8]. ღეროვანი უჯრედების ფაქტორის (SCF) ურთიერთქმედება, რომელიც სინთეზირდება ფიბრობლასტების, ენდოთელური უჯრედების და მასტოციტების მიერ, მასტოციტების ზედაპირზე არსებული KIT (CD117) რეცეპტორთან ერთად წარმოადგენს მთავარ მამოძრავებელს მასტოციტების დიფერენცირების, მიგრაციის, პროლიფერაციის, გადარჩენის და აპოპტოზის პროცესში [10]. ამ რეცეპტორების მეშვეობით მასტოციტების აქტივაციაში და შედეგად დეგრანულაციაში მონაწილეობას იღებს სხვადასხვა პროტეინები. მაგალითად LYN თიროზინ კინაზა, ელენთის თიროზინ კინაზა და ბრუტონის თიროზინ კინაზა (BTK). აღნიშნული ფერმენტები მასტოციტების აქტივაციაზე მოქმედებენ სამიზნე FcεRI რეცეპტორის β- ჯაჭვის და γ-ჯაჭვის ფოსფორილირების გზით. პირველ ეტაპზე პროცესი ხორციელდება LYN თიროზინ კინაზას მიერ, რასაც შემდეგ მოყვება ელენთის თიროზინ კინაზას და ბრუტონის თიროზინ კინაზას (BTK) აქტივაცია [11,12]. აღსანიშნავია ბრუტონის თიროზინ კინაზას (BTK) კიდევ ერთი მნიშვნელოვანი ფუნქცია, რაც გამოიხატება ზემოთ აღწერილი მექანიზმის დაბლოკვაში. ამ პროცესში მონაწილეობას იღებს მასტოციტების ზედაპირზე არსებული მაინჰიბირებელ სპეციალური რეცეპტორები, ისეთი

როგორცაა სიალის მუავასთან დაკავშირებული იმუნოგლობულინის-მსგავსი ლექტინი 8 (Siglec, CD200R, CD300 და FcγRIIb რეცეპტორი). გელის და კუმბის კლასიფიკაციის მიხედვით ამ ეტაპზე გამოყოფენ კანის მასტოციტების აქტივაციის ორ ძირითადად აუტოიმუნურ მექანიზმს, რომლებშიც განსხვავებული აუტოანტისხეულები მონაწილეობენ. პირველი ტიპის აუტოიმუნური მექანიზმის დროს საკუთარი ანტიგენების მიმართ ჭარბად პროდუცირებული IgE ანტისხეულებია მიმართული [13,14]. ხოლო მეორე ტიპის დროს IgG ანტისხეულები უერთდება აუტოანტიგენებს და კლასიფიცირდება, როგორც IIb ქვეტიპი. ამ ორ მექანიზმს შორის გადაფარვა ხშირია, რაც აღწერილია კვლევებში [15]. აღსანიშნავია, რომ ვიზუალურად ორივე მექანიზმი საბოლოოდ ერთ შედეგამდე მიდის, რაშიც ქავილი და ურტიკარია იგულისხმება. კლინიკურად და ლაბორატორიულად კი შესაძლოა ბევრი განსხვავება დაფიქსირდეს, მათ შორის მკურნალობაზე რეაქცია იგულისხმება.

უკვე დაახლოებით 3 ათეული წელია რაც გამოჩნდა მონაცემები ქრონიკული სპონტანური ურტიკარიის დროს აუტო IgE ანტისხეულების შესახებ [16]. ამ მონაცემების საფუძველზე ჩატარდა დამატებითი კვლევები და პაციენტების სამკურნალოდ გამოყენებული იქნა IgE ანტისხეულების საწინააღმდეგო ანტისხეულები, რამაც აჩვენა კარგი შედეგი. მსგავსი ტიპის კვლევები ადასტურებს ტიპი 1 აუტოიმუნურ ენდოტიპის, ანუ აუტოალერგიული ქრონიკული სპონტანური ურტიკარიის არსებობას [13,14,17,18]. დაახლოებით იგივე პერიოდში გამოჩნდა მნიშვნელოვანი ცნობები ქრონიკული სპონტანური ურტიკარიის დროს IgE ან მაღალი აფინურობის FcRI რეცეპტორის მიმართ არსებული IgG ანტისხეულების შესახებ, რაც ასევე იწვევს მასტოციტების დეგრანულაციას. ეს პროცესი უდევს საფუძვლად აუტოლოგიური შრატის კანის ტესტს (ASST) [19], როცა საკუთარი პლაზმის მარტივი ფრაქცია (>100 kDa) კანქვეშა ინექციის დროს წარმოქმნის ბებერას (ურტიკას). ასე რომ, FcRI რეცეპტორის მიმართ არსებულ IgG ანტისხეულებს ასევე მნიშვნელოვანი როლი აქვთ მასტოციტების აქტივაციასა და დეგრანულაციაში. სწორედ IgG ანტისხეულების მქონე პაციენტები წარმოადგენენ IIb ტიპით მიმდინარე ქრონიკული სპონტანური ურტიკარიის მქონე პაციენტებს.

ქრონიკული სპონტანური ურტიკარიის მართვის ამჟამინდელი მეთოდები სიმპტომური მკურნალობით შემოიფარგლება, ანუ პაციენტმა მედიკამენტი უნდა მიიღოს ამ დაავადების არსებობის მთელი პერიოდის განმავლობაში, სიმპტომების საწინააღმდეგოდ, ხოლო თავად დაავადების ხანგრძლივობაზე მკურნალობა გავლენას არ ახდენს. პაციენტთა უდიდეს უმრავლესობას გამოყენებული მედიკამენტების სტანდარტული დოზები არ ყოფნის, პაციენტების 1/3-ის მდგომარეობის მართვა კი ვერ ხერხდება ამ მედიკამენტების მაღალი დოზებითაც კი [20]. ასეთ სიტუაციებში ნაჩვენებია IgG მონოკლონური ანტისხეულები, რომლებიც IgE-ის Fc მონაკვეთის წინააღმდეგ არის მიმართული. ამ მეთოდის არაეფექტურობის შემთხვევაში კი შესაძლოა მკურნალობაში ციკლოსპორინ A-ს ჩართვა გახდეს საჭირო [21].

თავის დროზე ერთ-ერთი ახალი იდეა ამ მიმართულებით მოწოდებული იქნა პროფესორ ალექსანდრე (დავით) თელიას მიერ, რომელმაც გამოთქვა ვარაუდი, რომ აუტოლოგიური სისხლის შრატიდან, ცენტრიფუგირებით, გამოყოფილი მარტივი ფრაქციის მეშვეობით შესაძლებელი იყო პაციენტებში ჩატარებულიყო იმუნოთერაპია - ჰიპოსენსიბილიზაცია. კერძოდ, გამოითქვა ვარაუდი, რომ პაციენტის კანქვეშა აღმავალი დოზებით შეყვანილი აუტოლოგიური შრატი გამოიწვევდა მასტოციტების დეგრანულაციაში მონაწილე IgE ანტისხეულების საწინააღმდეგო IgG ანტისხეულების გამოუმუშავებას და საბოლოო ჯამში, მათი ბლოკირების გზით, ქრონიკული სპონტანური ურტიკარიის პათოგენეზზე ზემოქმედებას და შედეგად სიმპტომების შემცირებას. ამ მიმართულებით ერთ-ერთ პირველ კვლევასაც მსოფლიოში ბატონმა დავით თელიამ ჩაუყარა საფუძველი, რომელიც მაშინდელი რესპუბლიკური საავადმყოფოს ბაზაზე,

პირველ საუნივერსიტეტო კლინიკაში თსსუ ასთმის, ალერგიის და იმუნოლოგიის კათედრაზე ჩატარდა. ამ მეთოდის განვითარების სასარგებლოდ, გარდა მისი ლოგიკურობისა, ასევე მიუთითებს მისი სიმარტივე, სიიაფე და ჩვენს დროში ფარმაცევტული ინდუსტრიის მიერ წარმოებული მზა მონოკლონური ანტი IgE ანტისხეულების მაღალი ფასი. ყოველივე ზემოთქმულიდან გამომდინარე თვალსაჩინოა ამ მიმართულებით კლინიკური კვლევების გაგრძელების პერსპექტიულობა და მნიშვნელობა.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. P. Kolkhir, F. André, M. K. Church, M. Maurer, and M. Metz, "Potential blood biomarkers in chronic spontaneous urticaria," *Clinical and Experimental Allergy*, vol. 47, no. 1, pp. 19–36, 2017.
2. O. Schmetzer, E. Lakin, F. et al., IL-24 is a common and specific autoantigen of IgE in patients with chronic spontaneous urticaria. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 142, no. 3, pp. 876–882, 2018.
3. Grattan CE, Wallington TB, Warin RP, et al. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria—a clinical, immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol* 1986; 114:583.
4. Mari A. Allergy-like asthma and rhinitis. A cross-sectional survey of a respiratory cohort and a diagnostic approach using the autologous serum skin test. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 133:29.
5. Guttman-Yassky E, Bergman R et al. The autologous serum skin test in a cohort of chronic idiopathic urticaria patients compared to respiratory allergy patients and healthy individuals. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21:35.
6. Taskapan O, Kutlu A, Karabudak O. Evaluation of autologous serum skin test results in patients with chronic idiopathic urticaria, allergic/non-allergic asthma or rhinitis and healthy people. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33:754.
7. Church, M., Kolkhir, P. et al. The role and relevance of mast cells in urticaria. *Immunol. Rev.* 282, 232–247 (2018).
8. Kolkhir, P., Elieh-Ali-Komi, D., Metz, M., Siebenhaar, F. & Maurer, M. Understanding human mast cells: lesson from therapies for allergic and non-allergic diseases. *Nat. Rev. Immunol.* 22, 294–308 (2022).
9. Yanase, Y., Takahagi, S., Ozawa, K. & Hide, M. The role of coagulation and complement factors for mast cell activation in the pathogenesis of chronic spontaneous urticaria. *Cells* 10, 1759 (2021).
10. Okayama, Y. & Kawakami, T. Development, migration, and survival of mast cells. *Immunol. Res.* 34, 97–115 (2006).
11. Gilfillan, A., Tkaczyk, C. Integrated signaling pathways for mast-cell activation. *Nat. Rev. Immunol.* 6, 218–30 (2006).
12. Mendes-Bastos, P. et al. Bruton's tyrosine kinase inhibition — an emerging therapeutic strategy in immune-mediated dermatological conditions. *Allergy*. 2022.
13. Schmetzer O, Lakin E, Topal FA, Preusse P, Freier D, Church MK, et al. IL-24 is a common and specific autoantigen of IgE in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:876–82.
14. Altrichter S, Peter HJ, Pisarevskaja D, Metz M, Martus P, Maurer M. IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase—a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? *PLoS One* 2011;6:e14794.
15. Asero R, Marzano AV, Ferrucci S, Lorini M, Carbonelli V, Cugno M. Co-occurrence of IgE and IgG autoantibodies in patients with chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Immunol* 2020;200:242–9.
16. Bar-Sela S, Reshef T, Mekori YA. IgE antithyroid microsomal antibodies in a patient with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1216–7.
17. Kolkhir P, Church MK, Weller K, Metz M, Schmetzer O, Maurer M. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: what we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1772–1778. e1.

18. Maurer M, Altrichter S, Bieber T, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. J Allergy Clin Immunol 2011;128:202-9.e5.
19. Grattan CE, Wallington TB, Warin RP, Kennedy CT, Bradfield JW. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria—a clinical, immunological and histological evaluation. Br J Dermatol 1986;114:583-90.
20. Gould HJ, Sutton BJ. IgE in allergy and asthma today. Nat Rev Immunol. 2008;8(3):205–217. doi:10.1038/nri2273
21. Zuberbier, T.; Abdul Latiff, A.H.; Abuzakouk, M.; Aquilina, S.; Asero, R.; Baker, D.; Ballmer-Weber, B et al. The international EAACI/GA2LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol. 2022, 77, 734–766.
22. ბიძინა კულუმბეგოვი - ქრონიკული სპონტანური ურტიკარიის პერსონალიზებული მართვა ანთებითი ბიომარკერებისა და ანტი-IgE მონოკლონური ანტისხეულების გამოყენებით. სადისერტაციო ნაშრომი, თბილისი, 2024
23. ზაზა თელია - სტრესის, დეპრესიის, შფოთვის, ძილის დარღვევებისა და კანის ალერგიული დაავადებების ურთიერთგავლენა მოზრდილი ასაკის პირებში (რეტროსპექტული საცდელ-საკონტროლო კვლევა), სადისერტაციო ნაშრომი, თბილისი, 2023

*მარიამ თუთაშვილი, ქეთევან მაჭავარიანი, სოლომონ დონდუშაშვილი,
ვერა გოგობია, ნატო კორსანტია*
ქრონიკული ურტიკარია
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

რეზიუმე

ქრონიკული სპონტანური ურტიკარია თანამედროვე კლინიკური ალერგოლოგიის ერთ-ერთი სერიოზული გამოწვევაა. იგი იწვევს პაციენტების ცხოვრების ხარისხის მნიშვნელოვან დაქვეითებას და დისკომფორტს. ცალკე პრობლემას ქმნის მისი მართვის სირთულეები და ტრადიციული ანტიჰისტამინური პრეპარატების (სიმპტომური მკურნალობის) დაბალეფექტურობა. ყოველივე ამის გამო, დღის წესრიგში დადგა ქრონიკული სპონტანური ურტიკარიის პათოგენეზზე მოქმედი მკურნალობის მეთოდების შემუშავება და ამ მიმართულებით ინოვაციური მედიკამენტების შექმნა. აღნიშნული პრობლემის განხილვას ემსახურება მოცემული სტატია.

