

კონსტანტინე ხარაბაძე, დავით კობეშავიძე
**ფოლატის რეცეპტორების მიმართ აუტოანტისხეულები (FRAAs):
 მავნე ზეგავლენა სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფებში, დაძლევის გზები**
 თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; შ.პ.ს. „იმედის კლინიკა“,
 თბილისი, საქართველო

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2025.06.03>

KONSTANTINE KHARABADZE, DAVID KOBESHAVIDZE
**FOLATE RECEPTOR ANTI-AUTOANTIBODIES (FRAAs):
 DAMAGING EFFECTS IN DIFFERENT AGE GROUPS, WAYS TO OVERCOME**
 Tbilisi State Medical University; LLC “Imedi Clinic”, Tbilisi, Georgia

SUMMARY

Folate Receptor Autoantibodies (FRAAs) are antibodies produced by the body's immune system that are directed against its own folate receptors. These receptors are responsible for transporting folate into cells, including those in the brain and placenta. FRAAs interfere with the normal absorption of folate, causing a functional folate deficiency even when folate supplementation is adequate and blood folate levels appear normal.

This article reviews several aspects of FRAAs, including their causal factors, characteristics across different age groups, associations with other autoimmune diseases, and their impact on gestational and perinatal outcomes. It also discusses pathologies that may raise suspicion for FRAAs, laboratory methods for diagnosis, and treatment strategies, including the indications for using folic acid and folinic acid.

Keywords: folate, receptor, autoantibodies, FRAAs

აბრევიატურები:

FRAAs - ფოლატის რეცეპტორების მიმართ აუტოანტისხეულები.

FR α - α ფოლატ-რეცეპტორები.

ASD - აუტიზმის სპექტრის დარღვევები.

CFD - ცერებრული ფოლატის დეფიციტი.

NTD - ნერვული მილის დეფექტი.

HLA - ადამიანის ლეიკოციტარული ანტიგენები.

RA - რევმატოიდული ართრიტი.

SLE - სისტემური წითელი მგლურა.

Anti-tTG - ქსოვილის ტრანსგლუტამინაზის საწინააღმდეგო ანტისხეულები.

Anti-TPO - თიროიდ-პეროქსიდაზის საწინააღმდეგო ანტისხეულები.

DM - შაქრიანი დიაბეტი.

FGR - ნაყოფის ზრდის შეფერხება.

CSF - თავზურგტვინის სითხე.

5-MTHF - 5-მეთილტეტრაჰიდროფოლატი.

DHFR - დიჰიდროფოლატ-რედუქტაზა.

THF - ტეტრაჰიდროფოლატი.

IVIG - იმუნოგლობულინების ი/ვ შეყვანა.

მეანობა-გინეკოლოგიის და პერინატოლოგიის პროგრესი მნიშვნელოვანწილად არის განპირობებული ანტენატალური მოვლის გამართული და მწყობრი სისტემის შექმნით, რომელიც წარმატებით ფუნქციონირებს ჩვენს ქვეყანაში. ანტენატალური მეთვალყურეობის საერთაშორისო და ეროვნული გაიდლაინები/პროტოკოლები შეიცავს სკრინინგული, დიაგნოსტიკური, თუ პროგნოზური ხასიათის მტკიცებულებებს/რეკომენდაციებს (ტესტი ასიმპტომურ ბაქტერიურიაზე, სკრინინგული გენეტიკური ტესტები, გლუკოზის „მცირე“ ტესტი, ანტირემუს იმუნოგლობულინის ინექცია, GBS და ა.შ.), რომლებიც მყარად დამკვიდრდა ამ სერვისის განმახორციელებელი თითოეული სპეციალისტის ცნობიერებასა და ყოველდღიურ პრაქტიკულ საქმიანობაში.

ხსენებული რეკომენდაციების რიგს მიეკუთვნება ფოლიუმის მჟავის პერიკონცეპტუალური მიღება. სავარაუდოდ, ყველა მეანისთვის ცნობილია ამ ვიტამინის დანიშნულება, დოზირება, მიღების ვადები. თუმცა, ბევრ სპეციალისტს გაუჭირდება პასუხი კითხვაზე, თუ ფოლიუმის მჟავის

აპლიკაციის ყველა პირობის დაცვის მიუხედავად რატომ ვერ მიიღწევა ზოგიერთ შემთხვევებში ნაყოფის ნერვული მილის დეფექტის (NTD) სრულყოფილი პრევენცია.

მიმოხილვით სტატიაში წარმოდგენილი იქნება სრული ინფორმაცია ფოლატის რეცეპტორების მიმართ აუტოანტისხეულების შესახებ (FRAAs), რომლებიც არიან პასუხისმგებელი რიგ შემთხვევებში დაფიქსირებულ ფოლატის მუავის არაეფექტურ მოქმედებაზე. ინფორმაცია FRAAs-ის შესახებ სცილდება მხოლოდ ნაყოფის NTD-სთან ასოცირების ფარგლებს; იგი მოიცავს სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფებს, სხვა გესტაციურ და პერინატალურ გართულებებს, კავშირს აუტოიმუნურ დაავადებებთან და სხვა საინტერესო მომენტებს.

ფოლატის რეცეპტორების მიმართ აუტოანტისხეულები (FRAAs) გულისხმობს ორგანიზმის იმუნური სისტემის მიერ პროდუცირებულ ანტისხეულებს, რომელთა სამიზნეს შეცდომით წარმოადგენს ორგანიზმის საკუთარი ფოლატ-რეცეპტორები, განსაკუთრებით α ფოლატ-რეცეპტორი (FR α), რომელიც პასუხისმგებელია ფოლატის (Vit B $_9$) ტრანსპორტირებაზე უჯრედებში, სახელობრ ტვინში და პლაცენტაში. FRAAs იწვევენ უჯრედებში ფოლატის ტრანსპორტირების დარღვევას, განსაკუთრებით ჰემატო-ენცეფალური და პლაცენტარული ბარიერების სივრცეებში [19,20,27,28,29].

აუტოანტისხეულები წარმოადგენენ იმუნურ პროტეინებს, რომლებიც უკავშირდებიან ფოლატის რეცეპტორებს (განსაკუთრებით ფოლატის α -რეცეპტორს (FR α)) და აფერხებენ ფოლატის ნორმალური ათვისების პროცესებს. აქედან გამომდინარე, ისინი იწვევენ ფოლატის ფუნქციონალურ დეფიციტს მაშინაც კი, როდესაც ფოლატის მიღება საკვებით თუ პრეპარატის სახით (პერიკონცეპტუალურად) არის ადექვატური და მისი კონცენტრაცია სისხლში ნორმალურია [19,20,27,28,29].

განარჩევნ FRAAs 2 ტიპს:

- ა) „მაბლოკირებელი“ აუტოანტისხეულები - ახდენენ ფოლატის მის რეცეპტორებთან დაკავშირების პრევენციას.
- ბ) „დამაკავშირებელი“ აუტოანტისხეულები - ისინი უმაგრდებიან რეცეპტორებს, იწვევენ მათი ფუნქციების არევას და იმუნური რეაქციების გააქტიურებას [19,20,27,28].

FRAAs და ასაკს შორის კავშირი უმთავრესად განიხილება ნეიროგანვითარების დარღვევების, ორსულობის და აუტოიმუნურ კონტექსტებში.

- ჩვილებში და პატარა ბავშვებში. FRAAs ფართო გავრცელება დადგენილია ბავშვებში აუტიზმის სპექტრის დარღვევებით (ASD), 5 წლამდე ასაკში. FRAAs უარყოფითად მოქმედებს აგრეთვე ტვინის განვითარებაზე, განსაკუთრებით კრიტიკულ პერიოდებში. ცხოვრების ამ პერიოდში იმუნური სისტემა თავისი მოუმწიფებლობის გამო უფრო მიდრეკილია ხსენებული ანტისხეულების გენერირებისკენ [10,12,20,22,34].
- მოზარდებში აუტოანტისხეულების კონცენტრაციამ შეიძლება დაიკლოს ასაკის მატებასთან ერთად, სავარაუდოდ იმუნური სისტემის მომწიფების კვალდაკვალ. თუმცა, ქრონიკულ შემთხვევებში (გრძელვადიანი ASD, ან ცერებრული ფოლატის დეფიციტი - CFD) ანტისხეულების დონე შეიძლება შენარჩუნდეს [19,20,22,34].
- მოზრდილებში. დედებში, რომელთაც ჰყავთ შვილები ნერვული მილის დეფექტით (NTD), ან აუტიზმით, ნანახია FR α -აუტოანტისხეულები. მოზრდილთა ზოგიერთი აუტოიმუნური დაავადებების, ან ნევროლოგიური დარღვევების დროს ასევე დაფიქსირებულია ხსენებული ანტისხეულები [3,8,33].

- მოხუცებში FR α აუტოანტისხეულების გავრცელების, თუ მაგნე ზეგავლენის შესახებ მტკიცებულებები ძალზედ შეზღუდულია. კვლევათა უმეტესობა ფოკუსირებულია ადრეული განვითარების და რეპროდუქციული ასაკის ჯგუფებზე.

რატომ წარმოიქმნებიან FR α აუტოანტისხეულები?

FR α -აუტოანტისხეულების წარმოშობა განპირობებულია გენეტიკური, იმუნოლოგიური და გარემო ფაქტორების კომბინაციით:

- მოლეკულური მიმიკრია და ჯვარედინი რეაქტიულობა (ერთ-ერთი ყველაზე უფრო ფართოდ მხარდაჭერილი მექანიზმი). ძროხის რძის პროტეინებს აქვთ ადამიანის FR α -ს მსგავსი სტრუქტურა. იმუნურმა სისტემამ, განსაკუთრებით ჩვილებში და მცირე ასაკის ბავშვებში, შეიძლება გამოიმუშავოს მსხვილფეხა რქოსანი საქონლის პროტეინის საწინააღმდეგო ანტისხეულები, რომელთაც ახასიათებთ ადამიანის FR α -ის მიმართ ჯვარედინი რეაქცია. ეს მექანიზმი ცნობილია მოლეკულური მიმიკრიის სახელწოდებით [21].
- გენეტიკური განწყობა. ზოგიერთ ინდივიდს აღენიშნება გენეტიკური ვარიაციები იმუნურ რეგულაციასთან (მაგ.: HLA-გენები), ან ფოლატის მეტაბოლიზმთან მიმართებაში, რაც განაწყობს მათ აუტოანტისხეულების წარმოქმნისკენ. მემკვიდრული კომპონენტის სასარგებლოდ მეტყველებს FR α -აუტოანტისხეულების ოჯახური შემთხვევები [15].
- იმუნური დისრეგულაცია, ან აუტოიმუნიტეტი. ზოგიერთ ინდივიდს შეიძლება ჰქონდეს ზოგადი იმუნური დისფუნქცია, რაც მათ მიღრეკილს ხდის აუტოიმუნიტეტის ჩამოყალიბებისადმი. ეს უკანასკნელი მოიცავს 2 მომენტს: საკუთარი პროტეინების მიმართ იმუნური ტოლერანტობის დაკარგვა; ზედმეტად აქტიური B-უჯრედების მიერ აუტოანტისხეულების პროდუქცირება.
- გარემო ფაქტორებით გამოწვეული. ზოგადმა ინფექციებმა, კოლიტმა, სხვადასხვა ტოქსინის, თუ ქიმიკატის ზემოქმედებამ შეიძლება დააინიციროს, ან ხელი შეუწყოს აუტოანტისხეულების პროდუქციას.

ბუნებრივია, მეტად საინტერესოა FRAAs-ის ასოციატიური კავშირები სხვა აუტოიმუნურ დაავადებებთან:

- აუტოიმუნური თიროიდეული დაავადება (ჰაშიმოტოს/Graves). FRAA-პოზიტიურ ინდივიდებში ხშირია მათი თანაარსებობა თიროიდეულ აუტოანტისხეულებთან (მაგ.: ანტი-TPO; ანტითიროგლობულინი).
- რევმატოიდეული ართრიტი (RA). სხვადასხვა მოზრდილი პაციენტები რევმატოიდეული ართრიტით აღმოჩნდნენ FRAA-პოზიტიურები. ეს უკანასკნელი ასახავს პოლიაუტოიმუნიტეტის ფენომენს, რაც გულისხმობს ერთზე მეტი აუტოიმუნური პათოლოგიის თავმოყრას ერთ ინდივიდში [17,34].
- სისტემური წითელი მგლურა (SLE). აღწერილია შემთხვევები, სადაც FRAAs დაფიქსირდა წითელი მგლურას მქონე პაციენტებში, განსაკუთრებით ნევროლოგიური სიმპტომატიკის ჩართულობისას. ეს შეიძლება დაკავშირებული იყოს ჰემატოენცეფალური ბარიერის მომატებულ განვლადობასთან [17].
- ცელიაკია გულისხმობს იმუნურ პასუხს გლუტენზე და ასოცირებულია აუტოანტისხეულების (anti-tTG) არსებობასთან. ეს ანტისხეულები მიმართულია ენზიმის (tTG) საწინააღმდეგოდ, რომელიც თავის მხრივ ხელს უწყობს ქსოვილის აღდგენას. ანტი-tTG ანტისხეულები ძირითადად გამოიყენება ცელიაკიის სადიაგნოსტიკოდ, რომლის დროსაც გლუტენის მიღება იწვევს წვრილი ნაწლავის დაზიანებას. განარჩევენ ანტისხეულების 2 ტიპს: IgA ანტი-tTG და IgG ანტი-tTG. ანტი-tTG ტესტირება ნაჩვენებია: ქრონიკული დიარეის, შებერილობის, სისუსტის, ანემიის,

ოსტეოპოროზის, აუქსნელი უნაყოფობის შემთხვევებში [13,31]. დადგენილია FRAAs-ის ფართო გავრცელება ბავშვებსა და მოზრდილებში, რომელთაც აღენიშნებათ ცელიაკია, ან გლუტენის მიმართ მგრძნობელობა. გლუტენისგან თავისუფალი დიეტის პირობებში ხდებოდა FRAAs-ის დონის დაქვეითება [13,24,31].

- I ტიპის შაქრიანი დიაბეტი. არსებობს მონაცემები FRAAs-ის მომატებული გავრცელების შესახებ ოჯახებში, რომელთა წევრებს აღენიშნება DM-ის I ტიპი.

როდესაც დგინდება FRAAs-ის არსებობა, განსაკუთრებით ნერვული სიმპტომატიკის, ან განვითარების შეფერხების მქონე ბავშვებში, საჭიროა განხორციელდეს შემდეგი ქმედებები:

- სხვა აუტოიმუნური მარკერების სკრინინგი (მაგ: თიროიდეული, ცელიაკიის და ა.შ.);
- აუტოიმუნური დაავადებებისას ოჯახის ისტორიის მიმოხილვა [15].

FRAAs-ის გესტაციური და პერინატალური შედეგები:

- ნაადრევი მშობიარობა. ერთ-ერთი კვლევის მიხედვით ნაადრევი მშობიარობის მქონე ქალების 65,2%-ში ფიქსირდებოდა FRAAs, რაც 2-ჯერ და უფრო მეტად სჭარბობდა იმავე ანტისხეულების სიხშირეს დროული მშობიარობის დროს. ნაადრევი მშობიარობის შედეგად დაბადებულ დღენაკულ ახალშობილებს ასევე გაცილებით ხშირად აღენიშნებოდათ FRAAs (64%) დროულ ახალშობილებთან შედარებით (24%). დადგენილია, რომ FRAAs-ის მქონე ორსულებს აქვთ ნაადრევი მშობიარობის 4,9-ჯერ მეტი შანსი [4,9,11,16,23,26,28,30].
- სპონტანური აბორტი. შემთხვევა-კონტროლის კვლევებმა აჩვენა, რომ ქალებს, ანამნეზში სპონტანური აბორტით, გაცილებით ხშირად აღენიშნებოდათ FRAAs. FRAAs-ს და ნაყოფის გულის თანდაყოლილ მანკებს შორის მნიშვნელოვანი კავშირი არ იქნა ნანახი [6,23,26,28,30].
- ნერვული მილის დეფექტები (NTD). პოპულაციურმა კვლევებმა აჩვენა FRAAs-ის IgG და IgM ფორმების გაზრდილი დონე იმ ორსულთა სისხლის შრატში, რომელთა ნაყოფებს აღენიშნებოდათ spina bifida. ამ ორსულებს ჰქონდათ მომატებული შანსთა თანათარდება შემდეგ ფარგლებში - 2,1-3,2 [3,8,18,25,33]. სხვა წყაროების მიხედვით მტკიცე კავშირი FRAAs-ს და ნაყოფის NTD-ს შორის არ იქნა ნანახი [5,28].
- ტუჩის ნაპრალი/სასის ნაპრალი. დანიური პოპულაციის პროსპექტიული კვლევით არ იქნა ნანახი მნიშვნელოვანი სხვაობა FRAAs-ის დონეებს შორის ორსულებში, რომელთა ნაყოფებს ჰქონდათ, ან არ ჰქონდათ ტუჩის/სასის ნაპრალი [2,26].
- ნეიროგანვითარება. ექსპერიმენტული მონაცემების მიხედვით (ვირთაგვებზე) ორსულობის დროს და სიცოცხლის ადრეულ ეტაპზე FRAAs-ის მიცემა იწვევდა მწვავე ქცევითი და კოგნიტიური დეფიციტის განვითარებას, შფოთვის და სწავლის უნარის დაქვეითების სახით. მიუხედავად იმისა, რომ აღამიანებში ჯერ არ არის ცნობილი ობიექტური მონაცემები პირდაპირ პერინატალურ შედეგებთან დაკავშირებით, ზემოხსენებულ ინფორმაციაზე დაყრდნობით უნდა ვივარაუდოთ ნეიროგანვითარების პოტენციური, გრძელვადიანი რისკები. არსებობს აგრეთვე კლინიკური მტკიცებულება, რომ ფოლინის მჟავის დანამატების პრენატალური მიცემა FRAAs-პოზიტიური ორსულებისთვის იწვევს ნეიროგანვითარების დარღვევების რისკის შემცირებას [7,10,12,20].

FRAAs-ის პოტენციური კავშირი სხვა მანკებთან და დარღვევებთან:

- ვირთაგვის ექსპერიმენტული მოდელის შესწავლამ აჩვენა FRAAs-ის სავარაუდო ტერატოგენული პოტენციალი. დადგინდა აგრეთვე FRAAs-ს ნეგატიური ტერატოგენული გავლენის პრევენციის შესაძლებლობა ფოლინის მჟავის დანამატის გამოყენების გზით [14].

- კვლევები ნათელყოფს FRAAs-ის მავნე ზეგავლენას ადრეული ორსულობის პროცესზე. სახელობრ, ეს ეხება ტროფობლასტის ფუნქციებს, დეციდუალიზაციას, პლაცენტის განვითარებას. FRAAs არღვევს უჯრედების მიერ ფოლატის ათვისებას და იმუნურ რეგულაციას, რითაც აინდუცირებს ემბრიოგენეზის დარღვევებს და ორსულობის გართულებებს [1,23].
- არსებობს პოტენციური კავშირი FRAAs-ს და ნაყოფის ზრდის შეფერხებას (FGR) შორის. გრძელდება კვლევები ამ ურთიერთკავშირის სიღრმისეული დეტალების დადგენის მიზნით. FRAAs აბლოკირებს პლაცენტის ტროფობლასტური უჯრედების მიერ ფოლატის შთანთქმას, რაც იწვევს პლაცენტარულ უკმარისობას. ეს უკანასკნელი ამცირებს საკვების და ჟანგბადის მიწოდებას და შედეგად იწვევს FGR-ის განვითარებას. გარდა ამისა, FRAAs მონაწილეობს პლაცენტაში ოქსიდაციური სტრესის და ანთების განვითარებაში. ხსენებული პათოგენეზური რგოლები თავის მხრივ განაპირობებს FGR-ს და პრეეკლამფსიის განვითარებას [4,8,9,23].
- FRAAs-ს კავშირი პრეეკლამფსიასთან ასევე ინტენსიური შესწავლის სტადიაშია. როგორც ცნობილია FRAAs, განსაკუთრებით მახლოკირებელი ანტისხეულები, ხელს უშლიან ფოლატის შთანთქმას პლაცენტარულ დონეზე. ეს თავის მხრივ იწვევს: პლაცენტარულ დისფუნქციას, ანგიოგენეზის დაზიანებას, ოქსიდაციურ სტრესს, ენდოთელიალურ დისფუნქციას. თითოეული დასახელებული ცვლილება კი წარმოადგენს პრეეკლამფსიის პათოგენეზის საკვანძო მომენტს [30,32,35].

პრაქტიკული ღირებულების მატარებელია კითხვა: რომელი პათოლოგიური მდგომარეობებისთვის არის საეჭვო აუტოანტისხეულების არსებობა?

FRAAs-ს არსებობა საფარუდოა სხვადასხვა ნევროლოგიური და რეპროდუქციული დარღვევების, განვითარების შეფერხების და აუტოიმუნური პათოლოგიების დროს [12,19,27,28]:

ა) ნერვული განვითარების დარღვევები

ბ) აუტიზმის სპექტრის დარღვევები (ASD). FRAAs ნაწილობრივ ASD-ის მქონე ბავშვების 70%-ში [10,12,22].

გ) ცერებრალური ფოლატის უკმარისობის (CFD) სინდრომი. იგი წარმოადგენს იშვიათ ნევროლოგიურ დარღვევას, რომელიც ხასიათდება თავზურგტვინის სითხეში (CSF) დაბალი 5-მეთილტეტრაჰიდროფოლატის (5-MTHF) შემცველობით. ამ სინდრომისთვის დამახასიათებელია: განვითარების შეფერხება; ჰიპოტონია; კრუნჩხვები; ატაქსია; გაღიზიანებადობა.

დ) ორსულობასთან დაკავშირებული დარღვევები: ნერვული მილის დეფექტები (NTD); განმეორებითი თვითნებითი აბორტი და ნაადრევი მშობიარობა; ნაყოფის ზრდის შეფერხება; პრეეკლამფსია (კლასიკური რისკ-ფაქტორების არარსებობისას).

ე) აუტოიმუნური დაავადებები: სისტემური წითელი მგლურა; ჰაშიმოტოს თიროიდიტი; რევმატოიდული ართრიტი.

ვ) ნეიროფსიქიატრიული და კოგნიტური დარღვევები: შიზოფრენია; დეპრესია (რეზისტენტული მკურნალობის მიმართ).

ორსულობის დროს ფოლატის რეცეპტორების აუტოანტისხეულების (FRAAs) არსებობის ლაბორატორიული დადასტურება ემყარება სპეციალიზირებულ იმუნოლოგიურ ანალიზებს, რომელთა მეშვეობითაც ხდება ფოლატის რეცეპტორ α -ს (FR α) საწინააღმდეგო „მაბლოკირებელი“ და/ან „დამაკავშირებელი“ აუტოანტისხეულების დეტექცია დედის სისხლის შრატში. ეს არ არის რუტინული ტესტი და შესაბამისად არ არის ფართოდ ხელმისაწვდომი ყველა ქვეყანაში, თუ კლინიკურ ლაბორატორიაში. თუმცა, ის კრიტიკულად მნიშვნელოვანია მაღალი რისკის შემცველ სიტუაციებში.

ყველაზე ხშირად გამოიყენება შემდეგი ლაბორატორიული ანალიზები:

- რადიო-ლიგანდური კავშირის ანალიზი (RBA). ითვლება ოქროს სტანდარტად „მაბლოკირებელი“ FRAAs-ს დეტექციის პროცესში. წარმოებს შერჩევით კვლევით ლაბორატორიებში.
- ფერმენტ-დაკავშირებული იმუნოსორბენტული ანალიზი (ELISA). ძირითადად ზომავს „დამაკავშირებელ“ აუტოანტისხეულებს. გამოიყენება უფრო ფართოდ. ხელმისაწვდომია ზოგიერთ სპეციალიზირებულ ლაბორატორიაში.

კლინიკური ინტერპრეტაციის კონტექსტში:

- „მაბლოკირებელი“ FRAAs-ს აღმოჩენა გულისხმობს ფოლატის ტრანსპორტირების დარღვევას, რის გამოც იზრდება NTD-ის, თვითნებითი აბორტების, FGR-ს, ASD-ს რისკები.
- „დამაკავშირებელი“ FRAAs-ს აღმოჩენა მეტყველებს იმუნურ რეაქტიულობაზე, პლაცენტარული ლისფენქციის როლზე.
- ორივე ტიპის FRAAs-ს აღმოჩენა ასოცირებულია ნაყოფისმხრივი, თუ ნევროლოგიური გართულებების მაღალ რისკთან [26].

FRAAs-ს მკურნალობა დიფერენცირებულია და ემყარება შემდეგ მომენტებს: დიაგნოზი, ასაკი, სიმწვავე, კლინიკური კონტექსტი. მართალია მკურნალობის ქვაკუთხედს წარმოადგენს ფოლინის მუავა, მისი დოზა, ხანგრძლივობა და გამოყენებული დამატებითი ზომები ვარირებს. მიზანშეწონილად მიგვაჩნია ფოლიუმის მუავის და ფოლინის მუავის რიგი მახასიათებლების მოკლე, შეფარდებითი მიმოხილვა [18]:

ფოლიუმის მუავა წარმოადგენს ფოლატის სინთეზურ ფორმას. იგი არააქტიურია. მისი აქტივაცია ხდება დიჰიდროფოლატ-რედუქტაზის (DHFR) მეშვეობით, რის შედეგადაც წარმოიქმნება ტეტრაჰიდროფოლატი (THF). ფოლინის მუავა კი წარმოადგენს ფოლატის ბიოლოგიურად აქტიურ ფორმას. იგი არ საჭიროებს აქტივაციას DHFR-ის მიერ. მისი სინონიმია - ლეუკოვორინი. ფოლიუმის მუავა ზოგადად გამოიყენება პრენატალურ ვიტამინებში და საკვების გასამდიდრებლად. ფოლინის მუავა ჩვეულებრივ არ გამოიყენება რუტინული დანამატებისთვის.

ფოლიუმის მუავა არაეფექტურია მეტოტრექსატის მიღებისას. ფოლინის მუავა გამოიყენება მეტოტრექსატის მიღებისას. მიიღება ნორმალური უჯრედების MTX-ტოქსიკურობისგან „გადარჩენის“ მიზნით. ფოლიუმის მუავა FRAAs-ს შემთხვევებში შეიძლება იყოს არაეფექტური, ტრანსპორტირების ბლოკირების გამო. ფოლინის მუავა ფოლატის რეცეპტორების გვერდის ავლის გზით, ალტერნატიული „მარშრუტის“ მეშვეობით აღწევს მიზანს. ფოლიუმის მუავა ზოგადად გამოიყენება პერიკონცეპტუალურ პერიოდში ნაყოფის NTD-ს პრევენციის მიზნით. ფოლინის მუავას იყენებენ მაღალი რისკის ორსულებში, ან FRAAs-პოზიტიურ შემთხვევებში.

ამრიგად, ფოლინის მუავას ფოლიუმის მუავისგან განსხვავებით შეუძლია:

- გამოიყენოს ალტერნატიული სატრანსპორტო მექანიზმები;
- გვერდი აუაროს ბლოკირებულ ფოლატის რეცეპტორებს;
- უფრო საიმედოდ მიაღწიოს ნაყოფის ქსოვილებს და ცნს-ს.

ფოლინის მუავა წარმოადგენს FRAAs-ს მკურნალობის ძირეულ კომპონენტს. იგი ეფექტურია FRAAs-ს როგორც მახლოკირებელი, ასევე დამაკავშირებელი ფორმების დროს [18].

- იმუნომოდულაცია იშვიათია, თუმცა გამოიყენება CFD-ს მწვავე ან რეტრაქტული შემთხვევების დროს.
- IVIIG. ხორციელდება იმუნოგლობულინების ი/ვ შეყვანით. იგი არ მიეკუთვნება I რიგის მკურნალობის საშუალებას. IVIG გამოიყენება შემდეგ სიტუაციებში: სიმპტომების

პროგრესირება; ფოლინის მუავით წარმოებული მონოთერაპია არასაკმარისია; აუტოიმუნიტეტი არის აქტიური და დამაზიანებელი. იგი ტიპურად ხორციელდება ჰოსპიტალურ პირობებში.

- კორტიკოსტეროიდები.
- პლაზმაფერეზი.

ხსენებული საშუალებები გამოიყენება, როდესაც მხოლოდ ფოლინის მუავით თერაპია ნაკლებეფექტურია, ხოლო აუტოიმუნიტეტის გამოვლინებები კი - მწვავე.

მონიტორინგი:

- FRAAs-ს ტიტრის განმეორებითი განსაზღვრა ყოველ 6-12 თვეში.
- კლინიკური გაუმჯობესების (ნაყოფის ზრდა; კრუნჩხვების კონტროლი; ზრდა-განვითარების პროგრესი) მონიტორინგი.

და ბოლოს, რატომ არ არის რეკომენდებული ფოლიუმის მუავის გამოყენება მკურნალობის მიზნით?

- ა) ფოლიუმის მუავა მოქმედებს უშუალოდ ფოლატის რეცეპტორებზე. FRAAs ინვევენ ამ რეცეპტორების ბლოკირებას, რის გამოც ფოლიუმის მუავა ხდება არაეფექტური.
- ბ) მას შეუძლია სიმპტომების შენიღბვა, მიზეზის აღმოფხვრა კი - არა. იგი გვერდს ვერ უვლის ბლოკს და შესაბამისად ვერ აკორეგირებს ცნს/პლაცენტის დონეზე არსებულ დეფიციტს.

References:

1. Berrocal-Faragoza M.I., Murphy M.M., et all. Association between blocking folate receptor autoantibodies and subfertility. „The journal of Nutrition“, 2009., 139(5), 1037-1041.
2. Bille C., Pedersen D.A., et all. Autoantibodies to folate receptor during early pregnancy and risk of oral clefts in Denmark. „Pediatric Research“, 2010, 67 (3), 274-279.
3. Blick J.B., de jong-van den Berg L.T.W., et all. Maternal autoantibodies to folate receptors and neural-tube defects. „New England journal of Medicine“, 2006., 354(3), 331-332.
4. Bobrowski-Khowri N., Seueira J.M., et all. The role of folate receptor autoantibodies in preterm birth. „Nutrients“, 2015., 7(12), 9955-9966.
5. Boyles A.L., Willett W.C., et all. Lack of association between folate-receptor autoantibodies and neural tube defects. „New England journal of Medicine“, 2009., 360(25), 2690-2692.
6. Da Costa M., Heidrich K., et all. Could maternal autoantibodies against folate receptormembrane proteins cause spontaneous abortion or congenital heart defects? „American journal of Obstetrics and Gynecolog“, 2006., 194(3), 664-671.
7. Desai A., Seueira J.M., et all. Exposure to folate receptor alpha antibodies during gestation and weaning leads to severe behavioral deficits in rats. „ASN Neuro“, 2015., 8(2). 1759091416640934.
8. Cabrera R.M., Show G.M., et all. Autoantibodies to folate receptor during pregnancy and neural tube defect risk. „Journal of Reproductive immunology“, 2008., 79(1); 85-92.
9. Caviedes L., Castano E., et all. Folate transporters in placentas from preterm newborns and their relation to cord blood folate and Vit. B₁₂ levels. „PLOS ONE“, 2017., 12(1), e0170389.
10. Frye R.E., Sequeira J.M., et all. Folate receptor autoantibodies in autism spectrum disorders. „Molecular Psychiatry“, 2013, 18(3), 369-381.
11. Frye R.E., Seueira J.M., et all. The role of folate receptor autoantibodies in preterm birth. „Journal of Obstetrics and Gynecology“, 2015., 35(4), 347-351.
12. Frye R.E., Sequeira J.M., et all. Cerebral folate receptor autoantibodies in autism spectrum disorders. „Molecular Psychiatry“, 2016., 21(5), 712-719.
13. Hill L.D., Fasano A., et all. NASPGHAN clinical report on the diagnosis and treatment of gluten-related disorders. „Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition“, 2016., 63(1), 156-165.

14. Hoffman S., Gilfoa S.M., et al. Maternal folate receptor autoantibodies and risk of congenital heart defects. „Birth Defects Research. Part A: Clinical and Molecular Teratology“, 2013., 97(11), 781-788.
15. LIU X., Fhang I.U., et al. Gene variants in the folate pathway are associated with increased levels of folate receptor autoantibodies in pregnant women. „Journal of pathology and Clinical Research“, 2018,4(4), 247-255
16. Mury M.M., Seueira J.M., et al. The role of folate receptor autoantibodies in preterm birth. „American journal of Reproductive Immunology“, 2015, 73(6), 592-598.
17. Phunsawat P., Chiongiong W., et al. Folate receptor alpha autoantibodies in the serum of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). „Biomathematics“, 2022., 27(8), 715-719.
18. Quadrov E.V., Sequeira J.M. Cell biology of folate transport and the basis for the developmental disorders associated with deficiency. „Biofactors“, 2013, 39(1), 29-37.
19. Ramachers V.T., et al. Autoantibodies to folate receptors in the cerebral folate deficiency syndrome. „New England journal of Medicine“, 2005., 352(19), 1985-1991.
20. Ramachers V.T., Blau N., et al. Folate receptor autoimmunity and cerebral folate deficiency in low-functioning autism with neurological defects. „Neuropediatrics“, 2007., 38(5), 276-281.
21. Ramachers V.T., Sequeira J.M., et al. Potential impact of folate receptor autoantibodies on neural development and pregnancy outcome: A role for folate receptor autoimmunity in neural tube defects and pregnancy loss. „American journal of Medical Genetics. Part A“, 2007., 143A(24), 2715-2723.
22. Ramachers V.T., Quadros E.V., et al. Role of folate receptor autoantibodies in infantile autism. „Molecular Psychiatry“, 2013., 18, 270-271.
23. Rasenquist I.H., Finnell R.H., et al. recent advances in folates and autoantibodies against folate receptors in early pregnancy and miscarriage. „Nutrients“, 2023., 15(23), 4882.
24. Rostom A., Dube C., et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: A systematic review. „Gastroenterology“, 2005., 128(4), S38-S46.
25. Rothenberg S.P., da Costa M.P., et al. Autoantibodies against folate receptors in women with a pregnancy complicated by a neural-tube defect. „New England journal of Medicine“, 2004., 350(2), 134-142.
26. Rothenberg S.P., da Costa M.P., et al. Autoantibodies against folate receptors in women with a history of pregnancy complications. „American journal of Obstetrics and Gynecology“, 2004;190(2):469-475.
27. Sequeira J.M., Ramachers V.T., et al. The diagnostic utility of folate receptor autoantibodies in blood. „Clinical chemistry and laboratory medicine“. 2013. 51(3), 545-554.
28. Seueira J.M., Quadros E.V. Folate receptor autoantibodies and pregnancy outcomes. „Journal of Reproductive Immunology“, 2013, 97(1), 27-34.
29. Seueira J.M., Murph M.M., et al. Folate receptor autoantibodies: impact on folate transport and fetal development. „Future Medicine“, 2016., 11(5), 651-659.
30. Shapira J., Sequeira J.M., et al. Folate receptor autoantibodies in pregnancy-related complications. „Birth Defects Research. Part A: Clinical and Molecular Teratology“, 2015., 103(12), 1028-1030.
31. Sugai E., Hwang H.J., et al. Accuracy of testing for antibodies to synthetic deamidated gliadin peptides in celiac disease. „Clinical Gastroenterology and Hepatology“, 2010., 8(6), 530-535.
32. Wallukat G., Homuth V., et al. Angiotensin II type 1 receptor agonistic autoantibodies in preeclampsia. „The journal of Immunology“, 1999., 179(6), 3391-3395.
33. Wang M., Fhang T., et al. Maternal folate receptor autoantibodies are associated with increased risk of neural tube defects in a Chinese population. „Birth Defects Research. Part A: Clinical and Molecular Teratology“, 2016., 106(8), 677-686.
34. Wells L., O'Hara N., et al. Folate receptor alpha autoantibodies in the pediatric acute-onset Neuropsychiatric syndrome (PANS) and pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS) population. „Journal of personalized medicine“, 2024;14(2): 166.
35. Thou C.C., Thang J., et al. Autoantibody from women with preeclampsia induces soluble Fms-like trosine Kinase-1 production via angiotensin type 1 receptor and calcineurin/nuclear factor of activated T-cells signaling. „Journal of clinical investigation“, 2008., 118(8), 2671-2684.

კონსტანტინე ხარაბაძე, დავით კობეშვიძე
**ფოლატის რეცეპტორების მიმართ აუტოანტისხეულები (FRAAs):
 მავნე ზეგავლენა სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფებში, დაძლევის გზები**
 თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; შ.პ.ს. „იმედის კლინიკა“,
 თბილისი, საქართველო

რეზიუმე

ფოლატის რეცეპტორების მიმართ აუტოანტისხეულები (FRAAs) გულისხმობს ორგანიზმის იმუნური სისტემის მიერ პროდუცირებულ ანტისხეულებს, რომელთა სამიზნეს შეცდომით წარმოადგენს ორგანიზმის საკუთარი ფოლატ-რეცეპტორები, რომლებიც პასუხისმგებელი არიან ფოლატის (Vit B9) ტრანსპორტირებაზე უჯრედებში, სახელობრ ტვინში და პლაცენტაში. FRAAs აფერხებენ ფოლატის ნორმალური ათვისების პროცესს. აქედან გამომდინარე, ისინი იწვევენ ფოლატის ფუნქციონალურ დეფიციტს მაშინაც კი, როდესაც ფოლატის მიღება საკვებით, თუ პრეპარატის სახით (პერიკონცეპტუალურად) არის ადექვატური და მისი კონცენტრაცია სისხლში ნორმალურია.

სტატიაში განხილულია FRAAs წარმოქმნის მიზეზები, მისი გამოვლინებები სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფებში, ასოციატიური კავშირები სხვა აუტოიმუნურ დაავადებებთან. წარმოდგენილია FRAAs-ის გესტაციური და პერინატალური შედეგები. დაკონკრეტებულია პათოლოგიური მდგომარეობების ჩამონათვალი, რომელთა დროსაც საეჭვოა FRAAs-ს არსებობა. განხილულია FRAAs-ს სადიაგნოსტიკო ლაბორატორიული მეთოდები, აგრეთვე სამკურნალო ღონისძიებები. გაშუქებულია ფოლიუმის მჟავის და ფოლინის მჟავის გამოყენების ჩვენებები.

✍