

ՀԱՍՏԱՏՎԱԾ Է
ԵՊԲՀ ԳԻՏԱԿՈՐՐԴԻՆԱՑԻՈՆ
ԽՈՐՀՐԴԻ ՆԻՍՏՈՒՄ
ՆԱԽԱԳԱՀ՝ Կ.Գ.Դ., ՊՐՈՖԵՍՈՐ
Կ.Բ. ԵՆԿՈՅԱՆ

Արձանագրություն N _____ “ _____ ” _____ 201_թ.

Բժշկական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման
ատենախոսության

Պ Լ Ա Ն - Ա Ն Ո Տ Ա Ց Ի Ա

Հայցորդ -	Մարիամ Ռուբիկի Մովսիսյան
Թեզի վերնագիրը -	ԵՊԲՀ Կլինիկական ալերգոլոգիայի ամբիոնի ասպիրանտ «Վիտամին Դ-ի ազդեցությունը քրոնիկական եղնջացանի ծանրության աստիճանի և ընթացքի վրա»
Գիտական ղեկավար	բ.գ.թ. Արմինե Վիլենի Հակոբյան, ԵՊԲՀ Կլինիկական ալերգոլոգիայի ամբիոնի դոցենտ, բ.գ.թ.
Մասնագիտական դասիչը	ԺԴ. 00. 03. «Ներքին հիվանդություններ»

2017թ.

1. ԹԵՄԱՅԻ ԱՐԴԻԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ

1.1. Ներածություն (արդիականությունը, գիտ. թեմայի նորոյթը)

Եղնջացանը հիվանդություն է, որը բնութագրվում է բլիթների (եղնջայտուց), անգիոայտուցի կամ երկուսի միաժամանակյա դրսևորմամբ: Եթե այս ախտանիշների դրսևորումը դիտվում է ճշաբաթից ավել տևողությամբ, ապա վիճակը գնահատվում է որպես քրոնիկական եղնջացան (11): Քրոնիկական եղնջացանը տարածված հիվանդություն է, որը լուրջ ազդեցություն է ունենում հիվանդի կյանքի որակի վրա՝ բերելով հիվանդի աշխատունակության իջեցմանը:

Հիվանդների մեծամասնությունը բավարար կերպով պատասխանում է հակահիստամինային դեղորայքով բուժմանը, սակայն մի մասը ռեզիստենտ (կայուն) են բուժման նկատմամբ և դրական դինամիկան բացակայում է (3):

Եղնջացանի հստակ տարածվածությունը անհայտ է, սակայն ըստ տարբեր տվյալների, այն հանդիպում է ընդհանուր պոպուլյացիայի 0,1%-3%-ի շրջանում (22):

Քրոնիկական եղնջացանի մեծ մաս դեպքերում պատճառը չի հայտնաբերվում, որը թույլ չի տալիս իրականացնել այս հիվանդների լիարժեք ախտորոշում և հետևաբար կատարվում է միայն սիմպտոմատիկ բուժում կյանքի որակը բարելավելու նպատակով: Եղնջացանի այս տարբերակն անվանվում է քրոնիկական իդիոպաթիկ եղնջացան: Միջազգային EAACI/GA2LEN/EDF/WAO ուղեցույցը (28) առաջարկում է քայլ առ քայլ թերապիա, որի դեպքում ռեֆրակտեր հիվանդների համար հակահիստամինային դեղերին զուգահեռ առաջարկվում է ցիկլոսպորին, լեյկոտրիենային ընկալիչների անտագոնիստներ կամ օմալիզումաբ: Սակայն քրոնիկական եղնջացանի կառավարման համար շատ հաճախ անհրաժեշտ է լինում այլընտրանքային բուժում, որը հիմնված կլինի ապացուցողական բժշկության հիման վրա, իսկ դրա համար կարիք կա ախտորոշման համապատասխան ալգորիթմների մշակման և նոր ախտորոշիչ գործիքների առաջարկման (6):

Հայտնի է, որ եղնջացանի ախտանիշներն ի հայտ են գալիս տարբեր ազդակներով մաշկի պարարտ բջիջների և բազոֆիլների դեգրանուլյացիայի հետևանքով: Այս բջիջների կողմից արտադրվում են մի շարք կենսաբանական ակտիվ նյութեր, ինչպիսիք են հիստամինը, թրոմբոցիտների ակտիվացման գործոնը, սերոտոնինը, C3a և C5a անաֆիլատոքսինները, ցիտոկինները, նեյրոպեպտիդները և արախիդոնաթթվի մետաբոլիզմի ածանցյալները (պրոստագլանդին D2, լեյկոտրիեն C4, D4, E4): Այս գործոններից ամենակարևորը հիստամինն է, որն էլ բերում է զգայական նյարդերի ակտիվացման, անոթների լայնացման և պլազմայի էքստրավազացիայի, ինչպես նաև եղնջայտուցի օջախներում բջիջների կուտակման: Այս ամենի հետևանքով տեղի է ունենում էրիթեմայի, բլթերի և քորի առաջացում (23):

Պարարտ բջիջների և բազոֆիլների դեգրանուլյացիան կարող է տեղի ունենալ ինչպես իմունոլոգիական (կոմպլեմենտի ակտիվացում, IgE-ի խաչաձև կապում), այնպես էլ ոչ իմունոլոգիական (պսևդոալերգիաներ, ինֆեկցիա կամ պարարտ բջիջների ակտիվացում ուղղակի ազդակների միջոցով) և խառը մեխանիզմներով:

Դեպքերի զգալի մասում քրոնիկական եղնջացանը համարվում է իդեոպաթիկ, մինչդեռ այն 35-40% հիվանդների մոտ ունի աուտոիմուն ծագում, քանզի նրանք ունեն շրջանառվող IgG հակամարմին ուղղված բարձր աֆինայնությամբ IgE-ի ընկալիչի α ենթամիավորի (FcεR1α) կամ առավել հազվադեպ հենց IgE-ի դեմ: Շրջանառվող հակամարմինները խաչաձև կապվելով IgE-ի ընկալիչներին և ակտիվացնելով մաշկի պարարտ բջիջները, եղնջացանի պատճառ են

հանդիսանում: Աուտոիմուն եղնջացանը իրենից ներկայացնում է քրոնիկական եղնջացանի ամենածանր ձևը: Այնուամենայնիվ, քրոնիկական իդեոպաթիկ եղնջացանով հիվանդների 55-60%-ի մոտ պաթոգենետիկ մեխանիզմները մնում են անհայտ: Այլ շրջառավոլ մեդիատորներ,ինչպիսիք են ցիտոկինները, որոնք արտադրվում են ծայրամասային արյան մոնոնուկլեար բջիջներում(PBMCs), կարող են ակտիվացնել մի շաք ցիտոկինների արտադրությունը բազմաթիվ այլ բնածին և ադապիվ իմունիտետի բջիջների կողմից, բացի այդ նրանք կարող են ազդել որպես հիստամինի ձերբազատման գործոններ (18):

Ամբողջ աշխարհում աուտոիմուն եղնջացանի սկրինինգային մեթոդ հանդիսանում է մաշկի աուտոլոգիական շիճուկային թեստը, որն առաջին անգամ կիրառվել է Գրատանի և համահեղինակների կողմից (5): Այն հանդիսանում է in vivo սկրինինգային թեստ, որը թույլ է տալիս հայտնաբերել հիստամինի ձերբարտազամանը բերող աուտոհակամարմիններ և այլ վազոակտիվ նյութեր: Վերջինիս և սպեցիֆիկությունը, և զգայունությունը կազմում են 80% (12, 19, 21):

Հաշվի առնելով քրոնիկական եղնջացանի մասին հայտնի փաստերը, ենթադրվում է, որ քրոնիկական եղնջացանի դեպքում մի քանի էթիոլոգիկ գործոններ գործում են միաժամանակ կամ շարունակաբար, որպես միմյանցից անկախ կամ կախյալ մեխանիզմներ, բերելով պարարտ բջիջների դեգրանուլյացիայի և մի շարք կենսաբանորեն ակտիվ նյութերի ձերբազատման: Չնայած առկա բազում հետազոտություններին, քրոնիկական եղնջացանի հստակ էթիոլոգիկ և պրոգնոստիկ գործոնները մնում են չբացահայտված:

Վերջին տարիներին ակտիվացել են այն հետազոտությունները, որոնցում խոսվում է վիտամին Դ-ի հնարավոր դերի մասին (8,18,24):

Վիտամին Դ-ն սեկոստերոիդ է՝ հանքային հոմեոստազի և ոսկրային մետաբոլիզմի հայտնի մեխանիզմներով: Հայտնի է, որ վիտամին Դ-ն օժտված է իմունոմոդուլյատոր ակտիվությամբ (15):

Ինչպես բացահայտվել է, վիտամին Դ-ի ռեցեպտորը էքսպրեսվում է իմուն համակարգի որոշ բջիջների մակերեսին, մասնավորապես T և B լիմֆոցիտների, ինչպես նաև անտիգեն ներկայացնող բջիջների: Բացի այդ, այս բջիջները էքսպրեսում են 1- α -հիդրօքսիլազա ֆերմենտ և ունակ են սինթեզելու վիտամին Դ-ի ակտիվ մետաբոլիտ՝ 25-հիդրօքսիվիտամին Դ-ն վերածելով 1, 25-հիդրօքսիվիտամին Դ-ի: Վիտամին Դ-ն բացի իր ազդեցության էնդոկրին եղանակից, կարող է ազդել նաև պարակրին, աուտոկրին և ինտրաակրին մեխանիզմներով: Այսպիսով, քանզի անտիգեն ներկայացնող բջիջները, T և B լիմֆոցիտները ունեն անհրաժեշտ մեխանիզմներ ակտիվ վիտամին Դ սինթեզելու և դրան պատասխանելու, հետևաբար վիտամին Դ-ն կարող է աուտոկրին և պարակրին եղանակով ազդել իմուն միջավայրում:

Վիտամին Դ ունի տարբեր ազդեցություն իմուն համակարգի տարբեր բջիջների վրա, մասնավորապես այն ճնշում է Bլիմֆոցիտների պրոլիֆերացիան, արգելակում է Bլիմֆոցիտների տարբերակումը և իմունոզոլոբուլինների սինթեզը: Բացի այդ, վիտամին Դ-ն նաև ճնշում է բորբոքային Th17բջիջների և նպաստում Tռեգուլյատոր բջիջների առաջացմանը: Այս ազդեցությունը դրսևորվում է բորբոքային ինտերլեյկինների, մասնավորապես ԻԼ17, ԻԼ 22-ի սինթեզի ճնշման, և հակաբորբոքային ցիտոկինների, մասնավորապես ԻԼ10-ի սինթեզի խթանման տեսքով:

Վիտամին Դ-ի անբավարարությունը ասոցացվում է աուտոիմուն հիվանդությունների բարձր ռիսկի հետ (1):

Տարբեր հիվանդությունների ժամանակ, մասավորապես ուռուցքային, աուտոիմուն և ալերգիկ հիվանդությունների, ներառյալ ասթման և ատոպիկ դերմատիտը, վիտամին Դ-ի հնարավոր դերը վերջին տարիներին գտնվում է գիտնականների ուշադրության կենտրոնում (9):

Մեծ հետաքրքրություն է ներկայացնում վիտամին Դ-ի դերը տարբեր քրոնիկական հիվանդություններում, սակայն քրոնիկական եղնջացանով հիվանդների շրջանում վիտամին Դ-ի մակարդակի մասին տվյալները սահմանափակ են (26):

Ըստ որոշ հեղինակների, առկա է բացասական կապ վիտամին Դ-ի մակարդակի և քրոնիկական եղնջացանի ակտիվության և տևողության միջև (26):

Ըստ Roohi Rasool-ի և համահեղինակների, ևս քրոնիկական եղնջացանով հիվանդների շրջանում առկա է վիտամին Դ-ի ցածր մակարդակ, իսկ վիտամին Դ-ի և հակահիստամինային դեղերի զուգակցման դեպքում դիտվում է եղնջացանի ակտիվության նվազում և հիվանդների վիճակի բարելավում: Ընդ որում, այս դեպքում նկատվում է ավելի լավ արդյունք համեմատած հակահիստամինային դեղերով մոնոթերապիայի հետ:

Շիճուկում վիտամին Դ-ի մակարդակի և մաշկի աուտոլոգիական շիճուկային թեստի միջև առկա կապի մասին առկա են տարբեր կարծիքներ: Woo-ի կատարված հետազոտություններում դիտվել է վիտամին Դ-ի խիստ ցածր մակարդակ այն հիվանդների մոտ, ովքեր ունեցել են մաշկի աուտոլոգիական շիճուկային թեստի դրական արդյունք, մինչդեռ ըստ Thorp-ի և համահեղինակների և Grzanka-ի և համահեղինակների, ոչ մի կապ այս երկու ցուցանիշների միջև չի հայտնաբերվել (26):

Սանտոս-ի և համահեղինակների կողմից ստացվել են տվյալներ, ըստ որի քրոնիկական եղնջացանով հիվանդների շրջանում դիտվում է տուլերոգեն ֆենոտիպի փոփոխություն, ներառյալ Դոեգույաստոր բջիջներին հատուկ գեների էքսպրեսիայի մեծացում կալցիտրիոլով և Իլ2-ով մշակված մարդկային T-բջիջների կուլտուրայում: Դոեգ. բջիջները ճնշում են իմուն բջիջների կողմից պրոբոբոբային պատասխանը, որի նպատակն է կանխել ուժգնացած կամ աուտոիմուն պատասխանը: Այս բջիջների ճնշող ազդեցությունը իրականացվում է տարբեր մեխանիզմներով, ինչպես բջիջների կոնտակտի, այնպես էլ Իլ10-ի և աճի տրանսֆորմացնող գործոնի արտազատման միջոցով (10, 17):

Կան հակասական տվյալներ քրոնիկական եղնջացանի ժամանակ ԻԼ 10-ի մակարդակի վերաբերյալ: Ըստ Արշիի և համահեղինակների(2014) Իլ10-ի մակարդակի հավաստի տարբերություն քրոնիկական եղնջացանով հիվանդների և առողջ անձանց մոտ չի հայտնաբերվել (2):

Ի հակադրություն դրան, ըստ Տավակոլի և համահեղինակների(2014), Իլ10-ի և աճի տրանսֆորմացնող գործոնի գենետիկական փոփոխականությունը կարող է բերել քրոնիկական իդիոպաթիկ եղնջացանի առաջացման հակվածության: Բացի այդ, այս հիվանդների մոտ առկա գենոտիպերը բերում են Իլ10-ի և աճի տրանսֆորմացնող գործոնի մեծ քանակի արտադրության:

Հաշվի առնելով վիտամին Դ-ի կարևորությունը ֆունկցիոնալ իմուն համակարգի համար և դրա հայտնաբերված դերը աուտոիմուն հիվանդություններում, ինչպես նաև նաև անբավարարության և հիվանդության սրության միջև առկա կորելյացիոն կապը՝ կարևոր խնդիր է պարզել, թե աուտոիմուն հիվանդությունների ժամանակ իմուն համակարգի առանձին բաղադրիչներ ինչպես են պատասխանում վիտամին Դ-ին: Ըստ տարբեր աշխատանքների, իմուն համակարգի տարբեր բջիջներ աուտոիմուն հիվանդությունների ժամանակ պատասխանում են վիտամին Դ-ի իմունոկարգավորող ազդեցությանը: Օրինակ, ակտիվ

համակարգային գայլախտով հիվանդների մոտ վիտամին Դ-ի ազդեցությամբ B լիմֆոցիտների կողմից ընկճվում է իմունոգլոբուլինների սինթեզը (14):

Քսիե-ն և համահեղինակները ցույց են տվել, որ վիտամին Դ-ի ազդեցությամբ տեղի է ունենում T ռեգուլյատոր բջիջների, CD4+ IL-10+ Կբջիջների և ռեգուլյատոր B բջիջների քանակի ավելացում աուտոիմուն էնցեֆալոմիելիտի ժամանակ (27):

Սակայն հետազոտություններ, որի ժամանակ քրոնիկական եղնջացանի դեպքում ուսումնասիրված կլինեն վիտամին Դ-ի ազդեցությունը առանձին իմուն բաղադրիչների վրա, սակավաթիվ են:

Այսպիսով, թեև քրոնիկական եղնջացանի պաթոգենետիկ մեխանիզմներին ուղղված հետազոտությունները մեծ թիվ են կազմում, սակայն այնուամենայնիվ անհրաժեշտ են նոր հետազոտություններ քրոնիկական եղնջացանի ժամանակ վիտամին Դ-ի և IL-10 միջև առկա կապի բացահայտման ուղղությամբ:

1.2. ԺԱՄԱՆԱԿԱԿԻՑ ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՔՆՆԱԴԱՏԱԿԱՆ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆԸ (յուրաքանչյուրի համար լրիվ մատենագիտական հղումներով)

ա) Woo YR, Jung KE, Koo DW, Lee JS. Vitamin D as a Marker for Disease Severity in Chronic Urticaria and Its Possible Role in Pathogenesis. *Ann Dermatol.* 2015; 27(4): 423-430. doi: 10.5021/ad.2015.27.4.423.

Այս հետազոտությունը կատարվել է վիտամին Դ-ի և խրոնիկ եղնջացանի կլինիկական բնութագրերի միջև կապը ուսումնասիրելու նպատակով: Ռետրոսպեկտիվ դիտարկվել են 72 հիվանդ խրոնիկ եղնջացանով, 26 ատոպիկ դերմատիտով հիվանդ և 26 սուր եղնջացանով հիվանդ, որպես դրական կոնտրոլ խումբ, 72 առողջ մարդիկ, որոնք համապատասխանում էին իրեց տարիքով և սեռով, որպես բացասական կոնտրոլ խումբ, պացիենտների բժշկական քարտերը:

Հետազոտության արդյունքում պարզվել է, որ խրոնիկ եղնջացանով հիվանդների մոտ, համեմատած մնացած խմբերի, 25-(OH)D3-ի մակարդակը նշանակալի ցածր էր: Ինչպես նաև նրանց խմբում առավել բարձր էր վիտամին Դ-ի կրիտիկական ցածր մակարդակ ունեցող հիվանդներ մասնաբաժինը: Նկատեցին նշանակալի բացասական կապ շիճուկում վիտամին Դ-ի մակարդակի և հիվանդության տևողության ու ծանրության միջև: Բացի այդ, շիճուկում վիտամին D մակարդակը զգալիորեն ցածր էր դրական աուտոլոգիկ շիճուկային մաշկային թեստով հիվանդներ մոտ: Սակայն հետազոտությունը կատարվել է ռետրոսպեկտիվ, ինչպես նաև պացիենտների տախիքային ինտերվալը շատ լայն է, այդ թվում երեխաների ընդգրկմամբ: Հաշվի չի առնվել ստուգիչ խմբից և հիվանդներից վերցված անալիզների սեզոնային համապատասխանությունը: Ստացված արդյունքներից միայն հիվանդության սրության և վիտամին Դ-ի քանակի միջև կապի վրա չի ազդի վիտամին Դ-ի սեզոնային փոփոխությունների հաշվի չառնելը, մնացած դեպքերում անհրաժեշտ է հաշվի առնել այն (հիվանդության տևողություն, ASST-արդյունքների հետ համեմատություն)

բ) Degirmenci Papatya Bayrak, Kirmaz Cengiz, Vatansever Seda, Onur Ece, Nal Emine, Erdin Soner, Ozyurt Beyhan. Analysis of the association of chronic spontaneous urticaria with interlekin-4, -10, transforming growth factor-b1, interferon- γ , interleukin-17A and -23 by autologous serum skin test. *Adv Dermatol Allergol* 2016; XXXIV (1): 70–76. DOI: <https://doi.org/10.5114/pdia.2016.57679>

Հետազոտության նպատակը քրոնիկական իդիոպաթիկ եղնջացանի պաթոգենետիկ ուսումնասիրությունն էր՝ աուտոիմունիտետի և ցիտոկինների միջև կապի բացահայտմամբ:

Հետազոտության մեջ ընդգրկվել են 20 ASST դրական, 20 ASST բացասական և 20 առողջ անձինք: Սակայն ստացված տվյալները խիստ հակասական են: Ըստ արդյունքների և ASST դրական, և ASST բացասական խմբերում դիտվել է ինչպես ԻԼ10-ի, այնպես էլ ԻԼ17-ի ցածր մակարդակ, որը խիստ տարբերվում է ոլորտում առկա այլ հետազոտությունների տվյալներից:

q) Roohi Rasool, Khalid Z Masoodi, Irfan A Shera, Qayser Yosuf, Imtiyaz A Bhat, Iqbal Qasim, Saniya Nissar, Zafar A Shah. Chronic urticaria merits serum vitamin D evaluation and supplementation; a randomized case control study. World Allergy Organization Journal (2015) 8:15, DOI 10.1186/s40413-015-0066-z

Հետազոտության նպատակն էր ուսումնասիրել 25 հիդրոքսիվիտամին Դ-ի մակարդակը քրոնիկական եղնջացանի դեպքում և վիտամին Դ-ի թերապևտիկ ազդեցությունը:

Հետազոտության ընթացքում վերցվել է 192 հիվանդ, ուսումնասիրվել է վիտամին Դ-ի մակարդակը, այնուհետև ըստ ստացած բուժման բաժանվել են 3 խմբերի՝ 1-ին խմբի հիվանդները ստացել են միայն վիտամին Դ, 2-րդ խումբը հակահիստամինային դեղորայք և կորտիկոստերոիդ, իսկ 3-րդ խումբը հակահիստամինային դեղորայք, կորտիկոստերոիդ և վիտամին Դ: Վիտամին Դ-ի դոզան եղել է 60.000 միավոր մեկ շաբաթվա համար: Արդյունքները գնահատվել են 6 շաբաթ անց: Հետազոտության արդյունքում առավել արտահայտված լավացում դիտվել է քրոնիկական եղնջացանով այն հիվանդների մոտ, ովքեր ստացել են կոմբինացված բուժում: Սակայն արդյունքների գնահատումը կատարվել է միայն վիտամին Դ-ի մակարդակի և քրոնիկական եղնջացանի սիմպտոմատիկայի գնահատմամբ: Բացի վիտամին Դ-ի մակարդակից, այլ օբյեկտիվ տվյալներ չեն որոշվել: Հետազոտության թերություններից է նաև այն, որ վերցվել է 18-60 տարեկան՝ բավական լայն տարիքային խումբ: Նաև վիտամին Դ-ի դոզայի որոշման դեպքում հաշվի չի առնվել վիտամին Դ-ի բազիսային մակարդակը:

1.3. Օգտագործված գրականության ցանկ

1. Aranow C. Vitamin D and the Immune System. J Investig Med. 2011 August ; 59(6): 881–886. doi:10.231/JIM.0b013e31821b8755.
2. Arshi, Saba, Babaie, Delara, Nabavi, Mohammad, Tebianian, Majid, Ghalehbaghi, Babak, Jalali, Farhad, Ahmadvand, Alireza, & Gholami, Reza Circulating level of CD4+ CD25+ FOXP3+ T cells in patients with chronic urticaria. International Journal of Dermatology, 2014; 53(12), e561-e566./
3. Asero R. D-dimer: a biomarker for antihistamine-resistant chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol. 2013; 132(4): 983-986. doi: 10.1016/j.jaci.2013.04.037.
4. Bossi F, Frossi B, Radillo O, Cugno M, Tedeschi A., et al. Mast cells are critically involved in serum-mediated vascular leakage in chronic urticaria beyond high-affinity IgE receptor stimulation. Allergy. 2011;66(12):1538-1545. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02704.x.
5. Degirmenci Papatya Bayrak, Kirmaz Cengiz, Vatanserver Seda, Onur Ece, Nal Emine, Erdin Soner, Ozyurt Beyhan. Analysis of the association of chronic spontaneous urticaria with interlekin-4, -10, transforming growth factor-b1, interferon- γ , interleukin-17A and -23 by autologous serum skin test. Adv Dermatol Allergol 2016; XXXIV (1): 70–76. DOI: <https://doi.org/10.5114/pdia.2016.57679>

6. *Gino A. Vena, Marcus Maurer, Nicoletta Cassano, and Torsten Zuberbier.* Alternative treatments for chronic spontaneous urticaria beyond the guideline algorithm. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2017, 17:000–000, DOI:10.1097/ACI.0000000000000372
7. *Grattan CE, Sabroe RA, Greaves MW.* Chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 46(5): 645-657.
8. *Grzanka A, Machura E, Mazur B, Misiolek M, Jochem J., et al.* Relationship between vitamin D status and the inflammatory state in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Inflamm (Lond).* 2014;11(1):2.doi: 10.1186/1476-9255-11-2.
9. *Holick MF.* Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357(3): 266-281.
10. *Jonuleit H, Schmitt E, Stassen M, et al.* Identification and functional characterization of human CD4+ CD25+ T cells with regulatory properties isolated from peripheral blood. *J Exp Med* 2001; 193: 1285–1294./:
11. *Kolkhir P, André F, Church MK, Maurer M, Metz M.* Potential blood biomarkers in chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy.* 2017; 47(1): 19-36. doi: 10.1111/cea.12870.
12. *Konstantinou G, Asero R, Maurer M, et al.* EAACI/GA(2)LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1256-68.
13. *Komiyama Y, Nakae S, Matsuki T, Nambu A, Ishigame H, Kakuta S, et al.* IL-17 plays an important role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2006;177:566–73.
14. *Linker-Israeli M, et al.* Vitamin D(3) and its synthetic analogs inhibit the spontaneous in vitro immunoglobulin production by SLE-derived PBMC. *Clin Immunol.* 2001; 99(1):82–93.
15. *Piemonti L, Monti P, Sironi M, Fraticelli P, Leone BE, et al.* Vitamin D3 affects differentiation, maturation, and function of human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol.* 2000; 164(9): 4443-4451.
16. *Puccetti A, Bason C, Simeoni S, Millo E, Tinazzi E, Beri R et al.* In chronic idiopathic urticaria autoantibodies against Fc epsilonRII/ CD23 induce histamine release via eosinophil activation. *Clin Exp Allergy.* 2005; 35(12): 1599-1607.
17. *Randolph D.A, Fathman C.G.* CD4+ CD25+ regulatory T cells and their therapeutic potential. *Annu Rev Med* 2006; 57: 381–402.
18. *Rasool R, Masoodi KZ, Shera IA, Yosuf Q, Bhat IA., et al.* Chronic urticaria merits serum vitamin D evaluation and supplementation; a randomized casecontrol study. *World Allergy Organ J.* 2015; 8(1): 15. doi: 10.1186/s40413-015-0066-z.
19. *Sabroe RA, Greaves MW.* Chronic idiopathic urticaria with functional autoantibodies: 12 years on. *Br J Dermatol* 2006; 154: 813-9.
20. *Santos Juliana Cristina dos, Azor Mayce Helena, Nojima Viviane Yoshimi, Lourenço Francinelson Duarte, Prearo Erica, Maruta Celina Wakisaka, Rivitti Evandro Ararigbóia, Duarte Alberto José da Silva, Sato Maria Notomi.* Increased circulating pro-inflammatory cytokines and imbalanced regulatory T-cell cytokines production in chronic idiopathic urticaria. *International Immunopharmacology*, 2008; Volume 8, Issue 10, Pages 1433-1440
21. *Taskapan O, Kutlu A, Karabudak O.* Evaluation of autologous serum skin test results in patients with chronic idiopathic urticaria, allergic/nonallergic asthma or rhinitis and healthy people. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33: 754-8.

22. *Tedeschi A, Asero R, Lorini M, Marzano AV, Cugno M.* Serum eotaxin levels in patients with chronic spontaneous urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2012; 44(5): 188-192.
23. *Tedeschi A, Kolkhir P, Asero R, Pogorelov D, Olisova O., et al.* Chronic urticaria and coagulation: pathophysiological and clinical aspects. *Allergy.* 2014; 69(6): 683-691. doi: 10.1111/all.12389.
24. *Thorp WA, Goldner W, Meza J, Poole JA.* Reduced vitamin D levels in adult subjects with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(2):413; author reply 413-414. doi: 10.1016/j.jaci.2010.04.040.
25. *van Beelen AJ, Teunissen MBM, Kapsenberg ML, Jong EC.* Interleukin-17 in inflammatory skin disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:374–81.
26. *Woo YR, Jung KE, Koo DW, Lee JS.* Vitamin D as a Marker for Disease Severity in Chronic Urticaria and Its Possible Role in Pathogenesis. *Ann Dermatol.* 2015; 27(4): 423-430. doi: 10.5021/ad.2015.27.4.423.
27. *Xie Z, Chen J, Zheng C, Wu J, Cheng Y, Zhu S, Lin C, Cao Q, Zhu J, Jin T1.* 25-dihydroxyvitamin D3-induced dendritic cells suppress experimental autoimmune encephalomyelitis by increasing proportions of the regulatory lymphocytes and reducing T helper type 1 and type 17 cells. *Immunology.* 2017;152(3):414-424. doi: 10.1111/imm.12776. Epub 2017 Jul 10.
28. *Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z., et al.* The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy.* 2014; 69(7): 868-887. doi: 10.1111/all.12313.

2. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՊԱՏԱԿՆ ՈՒ ԽՆԴԻՐՆԵՐԸ

Հետազոտության նպատակն է ուսումնասիրել վիտամին Դ-ի ազդեցությունը քրոնիկական եղնջացանի ծանրության և ընթացքի, ինչպես նաև բացահայտել վիտամին Դ-ի շիճուկային կոնցենտրացիայի կապը Իլ 10-ի և հակա-FceRI հակամարմինների համանման ցուցանիշների հետ:

Խնդիրներ

1. Հետազոտել քրոնիկական եղնջացանով հիվանդների շրջանում վիտամին Դ-ի մակարդակը, ուսումնասիրել վիտամին Դ-ի մակարդակը մաշկի աուտոլոգիական շիճուկային թեստի դրական և բացասական արդյունքով հիվանդների շրջանում և վերջինիս կապը հիվանդության ծանրության հետ:
2. Ուսումնասիրել ԻԼ10-ի մակարդակը մաշկի աուտոլոգիական շիճուկային թեստի դրական և բացասական արդյունքով հիվանդների շրջանում:
3. Հետազոտել հակաFceRI-ի հանդեպ հակամարմինների մակարդակը մաշկի աուտոլոգիական շիճուկային թեստի դրական և բացասական արդյունքով հիվանդների շրջանում:
4. Բացահայտել քրոնիկական եղնջացանով հիվանդների շրջանում վիտամին Դ-ի կապը Իլ 10-ի և հակաFceRI-ի հանդեպ հակամարմինների հետ և դրանց փոփոխությունը վիտամին Դ-ով բուժման արդյունքում:

5. Ուսումնասիրել հիվանդության ընթացքի և ծանրության համեմատական վերլուծությունը ստանդարտ հակահիստամինային թերապիայով և վիտամին Դ-ով զուգակցված բուժման արդյունքում:

3. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՏԵՍԱԿԸ

Կլինիկա-լաբորատոր, վիճակագրային:

4. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹԸ ԵՒ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ

Հետազոտության ընթացքում ուսումնասիրվելու են քրոնիկական եղնջացանով 80 հիվանդ և 30 առողջ անհատ՝ 20-50 տարիքային խմբում: Քրոնիկական եղնջացանով հիվանդները մաշկի աուտոլոգիական շիճուկային թեստի միջոցով բաժանվելու են ASST-դրական և ASST-բացասական խմբերի: Մաշկի աուտոլոգիական շիճուկային թեստի ընթացքում մասնակցից վերցվելու է 2մլ երակային արյուն, որն այնուհետև 30րոպե պահվելու է սենյակային ջերմաստիճանում մակարդման համար: Այնուհետև կատարվելու է շիճուկի ցենտրիֆուգում: Այս գործընթացից հետո կատարվելու է ստացված նմուշի, ինչպես նաև հիստամինի և ստերիլ ֆիզ.լուծույթի ինտրադերմալ ներարկում մասնակցի նախաբազկի շրջանում: Թեստից 15 րոպե անց գնահատվելու է թեստի արդյունքը:

Բացի այդ բոլոր խմբերում որոշվելու են մի շարք ստանդարտ պարամետրեր և հավելյալ գործոններ՝

1. Արյան ընդհանուր քննություն
2. Տրանսամինազներ
3. C-ռեակտիվ սպիտակուց
4. ASLO
5. Հակացիտրոլինային հակամարմիններ
6. Ընդհանուր ԻգԵ
7. Վիտամին Դ
8. ԻԼ 10
9. ՀակաFceRI-ի հանդեպ հակամարմիններ

Իլ10-ի և հակաFceRI հակամարմինների մակարդակը որոշվելու է հիվանդների արյան միջոցով ELISA իմունոֆերմենտային մեթոդի օգնությամբ: Հիվանդության ակտիվությունը գնահատվելու է կիրառելով EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO պրոտոկոլի կողմից առաջարկվող եղնջացանի ակտիվության սանդղակը:

Վերոնշյալ հետազոտություններից հետո վերոնշյալ 2 խմբերը կբաժանվեն ևս երկու խմբի, որոնցում բուժումը կկատարվի 2տարբեր սխեմաներով՝ մի սխեմայի դեպքում բուժում կիրականացվի ստանդարտ հակահիստամինային դեղորայքով, մյուս սխեմայի դեպքում հակահիստամինային դեղորայքին զուգահեռ կնշանակվի նաև վիտամին Դ՝ համապատասխան վիտամին Դ-ի բազիսային մակարդակի:

Հետազոտվող խմբերից կբացառվեն հղիները, կերակրող մայրերը, զուգակցված հիվանդություններով տառապող անձիք:

Ստացված արդյունքների վիճակագրական վերլուծությունն իրականացվելու է IBM SPSS / MS Excel ծրագրի միջոցով:

5. ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ՀԱՄԱՊԱՏԱՍԽԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ ՀԱՍՏԱՏՎԱԾ ԹԵՄԱՅԻՆ

Սույն աշխատանքը համապատասխանում է ամբիոնի գիտական աշխատանքների ուղղությանը:

6. ՆԱԽԱԳԾԻ ՎԵՐԱԲԵՐՅԱԼ ՀՐԱՏԱՐԱԿՎԱԾ ԱՇԽԱՏԱՆՔՆԵՐ, ԳԻՏԱԿԱՆ ԶԵԿՈՒՑՈՒՄՆԵՐ

-

7. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿԱՑՈՒՅՑ

1.	Սկզբնաղբյուրների վերլուծություն	2016թ. դեկտեմբեր-2017թ. դեկտեմբեր
2.	Հետազոտության մեթոդների տիրապետում	2017 թ.-2018թ
3.	Հետազոտությունների նյութերի հավաքում	2017թ. հունիս-2019թ.
4.	Գիտական հոդվածների հրատարակում	2017-2020թթ.
5.	Աշխատանքի ձևակերպում	2019-2020թթ.
6.	Աշխատանքի նախնական փորձաքննություն	2020թ.
7.	Ատենախոսության պաշտպանություն	2020թ.

Գիտական ղեկավար՝

ստորագրություն

Ա.Վ.Հակոբյան

Հայցորդ՝

ստորագրություն

Մ.Ռ.Մովսիսյան

+37455247454, +37493117355,

mariamrmovsisyan@gmail.com

mariammovsisyan@meduni.am