

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

ზაზა თელია

სტრესის, დეპრესიის, შფოთვის, ძილის დარღვევებისა და კანის ალერგიული დაავადებების ურთიერთგავლენა მოზრდილი ასაკის პირებში (რეტროსპექტული საცდელ-საკონტროლო კვლევა)

დისერტაცია

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის
მოსაპოვებლად



თბილისი

2023 წელი

სადისერტაციო ნაშრომი შესრულებულია თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ალერგოლოგიისა და კლინიკური იმუნოლოგიის დეპარტამენტში

სამეცნიერო ხელმძღვანელი: ქეთევან მაჭავარიანი - მედიცინის აკადემიური დოქტორი,
ასოცირებული პროფესორი

სამეცნიერო კონსულტანტი: ალექსანდრე თელია, მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი,
პროფესორი

ექსპერტები: - ლიანა ჟორჯოლიანი, მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, ივანე
ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის
პროფესორი

- ნინო ოკრიბელაშვილი, მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, ივანე
ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის
პროფესორი

- თინა ქიტუაშვილი, მედიცინის აკადემიური დოქტორი, ივანე
ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის
ასოცირებული პროფესორი

დისერტაციის წინასწარი განხილვა შედგა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ალერგოლოგიისა და კლინიკური იმუნოლოგიის დეპარტამენტისა და საქართველოს ასთმოლოგთა, ალერგოლოგთა და იმუნოლოგთა ასოციაციის გაერთიანებულ სხდომაზე (23 მაისი, 2023 წელი).

სადისერტაციო ნაშრომის გაცნობა შესაძლებელია სამედიცინო უნივერსიტეტის ბიბლიოთეკაში (ვაჟა-ფშაველას გამზ. №29).

დისერტაციის დაცვა შედგება 2023 წლის 18 ივლისს თბილისის სამედიცინო უნივერსიტეტის ადმინისტრაციული კორპუსში, I სართულზე (ვაჟა-ფშაველას გამზ. № 33).

განაცხადი ეთიკის თაობაზე

სრული პასუხისმგებლობით ვაცხადებ, რომ ჩემი დისერტაცია (სტრესის, დეპრესიის, შფოთვის, ძილის დარღვევებისა და კანის ალერგიული დაავადებების ურთიერთგავლენა მოზრდილი ასაკის პირებში (რეტროსპექტული საცდელ-საკონტროლო კვლევა)) ორიგინალურია. ნაშრომში არ არის გამოყენებული სხვა ავტორთა ისეთი მეცნიერული თვალსაზრისი, დებულება, თეორია თუ კვლევის შედეგი, რომელიც მითითებული არ არის დადგენილი წესით, ხოლო კვლევის მეთოდების გამოყენების დროს სრულად არის დაცული ეთიკის ნორმები.

დოქტორანტი:

/ზაზა თელია/

Tbilisi State Medical University

Zaza Telia

**Interaction of stress, depression, anxiety, sleep disorders and allergic skin diseases in adults
(retrospective trial-control study)**

Thesis of Scientific Study for the
Academic Degree of PhD in Medicine



Tbilisi 2023

The Scientific Study is fulfilled at the Department of Allergology and Clinical Immunology of Tbilisi State Medical University

Scientific Supervisor:

- Ketevan Machavariani - MD, PhD, Associate Professor at the Department of Allergology and Clinical Immunology of Tbilisi State Medical University

Scientific consultant:

- Alexander Telia, MD, PhD, Professor at the Department of Allergology and Clinical Immunology of Tbilisi State Medical University

Experts:

- Liana Jorjoliani, MD, PhD, Professor, TSU
- Nino Okribelashvili, MD, PhD, Professor, TSU
- Tina Kituashvili, MD, PhD, Associate Professor, TSU

The Scientific materials are supported by the meeting of the Department of Allergology and Clinical Immunology and the Association of Asthmologists, Allergists, and Immunologists of Georgia (23 May 2023).

The Scientific Study is available at the Tbilisi State Medical University Library (29, Vazha-Pshavela Ave.).

The defense of the thesis will be held on 18 July 2023, in the administrative building of Tbilisi State Medical University, on the 1st floor (Vazha-Pshavela Ave. No. 33).

Application on ethics

I declare with full responsibility that my thesis (Interaction of stress, depression, anxiety, sleep disorders and allergic skin diseases in adults (retrospective trial-control study)) is original. The work does not use the scientific point of view, statement, theory, or research result of other authors, which are not indicated by the established rules, and ethical standards are fully respected when using research methods.

PhD student:

/Zaza Telia/

შინაარსი

სარჩევი	7
შემოკლებათა განმარტება	10
თავი I. შესავალი	13
საკითხის თანამედროვე მდგომარეობა, კვლევის მიზანი, ამოცანები, სამეცნიერო სიახლე, შედეგების თეორიული და პრაქტიკული ღირებულება	13
ატოპიური დერმატიტი და ქრონიკული სპონტანური ურტიკარია	13
1.1 ატოპიური დერმატიტი (AD)	13
1.1.1. ეპიდემიოლოგია	13
1.1.2. კლინიკური ნიშნები (AD)	13
1.1.3. გაუარესების ფაქტორები (AD)	14
1.1.4. პათოგენეზი (AD)	14
1.2 ქრონიკული სპონტანური ურტიკარიის (ქსუ)	16
1.2.1 ეპიდემიოლოგია	16
1.2.2 კლინიკური გამოვლინებები (CSU)	17
ანგიომეშუპება	18
სისტემური სიმპტომები	18
1.2.3 დაავადების მაპროგნოზირებელი ფაქტორები (CSU)	18
1.2.4 CSU - მექანიზმები	19
1.3 კანისა და ნერვული სისტემის ურთიერთქმედება	20
1.3.1 კანი და ნერვული სისტემა ატოპიური დერმატიტის დროს	21
1.3.2 კანი და ნერვული სისტემა სპონტანური ურტიკარიის დროს	22
1.4 შფოთვა და დეპრესია დერმატოლოგიურ პაციენტში	24
1.4.1 დეპრესიული აშლილობების მიმოხილვა და ეპიდემიოლოგია ...	24
1.4.2 შფოთვითი აშლილობები	25
1.4.3 ძილის დაღვევები	26
1.4.3.1 ძილის ხარისხი და ჯანსაღი ძილი	27
1.4.3.2 დარღვეული ძილი	27
თავი II. მთავარი მიზანი და საკვლევი კითხვები	29
2.1 კვლევის მიზანი	29

კვლევა - I	29
კვლევა - II	29
კვლევა - III	29
კვლევა - IV.....	29
თავი III. მასალა და მეთოდები, სტატისტიკური ანალიზი	30
კვლევა - I	30
3.1.1 მასალა და მეთოდები	30
3.1.2 სტატისტიკური ანალიზი	31
კვლევა - II	31
3.2.1 მასალა და მეთოდები	31
3.2.2 სტატისტიკური ანალიზი	32
კვლევა III	32
3.3.1 მასალა და მეთოდები	33
3.3.2 სტატისტიკური ანალიზი	33
კვლევა IV	34
3.4.1 მასალა და მეთოდები	34
3.4.2 სტატისტიკური ანალიზი	35
თავი - IV. კვლევის შედეგები	35
4.1 I კვლევის შედეგი	35
4.2 II კვლევის შედეგი	37
4.3 III კვლევის შედეგი	40
4.4 IV კვლევის შედეგი	43
თავი V. დისკუსია	46
5.1 საწყისი კითხვები და ახალი დასკვნები კონტექსტში	46
5.1.1 პირველი კვლევა	46
5.1.2 მეორე კვლევა	49
5.1.3 მესამე კვლევა (განხილვა)	51

5.1.4 მეოთხე კვლევის განხილვა	53
თავი VI. დასკვნები	54
6.1 დასკვნა - კვლევა I	54
6.2 დასკვნა - კვლევა II	55
6.3 დასკვნა - კვლევა III	56
6.4 დასკვნა - კვლევა IV	56
თავი VII. კვლევის ძლიერი და სუსტი მხარეები	57
თავი VIII. კვლევის პრაქტიკული ღირებულება	58
თავი IX. პრაქტიკული რეკომენდაციები	59
თავი X. გამოყენებული ლიტერატურა	60
თავი XI. დისერტაციის თეზისი (ინგლისურ ენაზე)	75
დანართი 1. კითხვარები	85
დანართი 2. დისერტაციის თემაზე გამოქვეყნებული პუბლიკაციები	91

შემოკლებათა განმარტება

- ACE inhibitor - აგფ (ანგიოტენზინ-გადამქმნელი ფერმენტის) ინჰიბიტორი
- ACTH - ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი
- AD - ატოპიური დერმატიტი (ად)
- ADHD (Attention deficit hyperactivity disorder) - ყურადღების დეფიციტის ჰიპერაქტიურობის სინდრომი
- BMI (body mass index) - სხეულის მასის ინდექსი
- CI - სარწმუნოების ინტერვალი
- CIU - ქრონიკული იდიოპათიური ურტიკარია
- CLA (Cutaneous Lymphocyte associated antigen) – კანის ლიმფოციტთან ასოცირებული ანტიგენი
- CLSE - ლოკალური + სისტემური გვერდითი ეფექტები
- CNS - ცენტრალური ნერვული სისტემა
- CRF - კორტიკოტროპინ-განმათავისუფლებელი ფაქტორი
- CSMS - სიმპტომქულები + მედიკამენტქულები
- CSU - ქრონიკული სპონტანური ურტიკარია
- dMS - წამლების დღიურად გამოყენების ქულები
- DHEA - დეჰიდროეპიანდროსტერონი
- DHEA-S - დეჰიდროეპიანდროსტერონის სულფატური წარმოებული
- ES - Effect Size (ეფექტის ზომა)
- FDA - აშშ საკვების და წამლის სააგენტო
- Forest plot - მეტაანალიზური სტატისტიკური ბლობოგრამა
- HDC - ჰისტიდინდეკარბოქსილაზა
- HPA (Hypothalamic-pituitary-adrenal) gland - ჰიპოთალამუს-ჰიპოფიზურ-თირკმელზედა ჯირკვავალი
- HT - ჰიდროქსიტრიპტამინი

IL - ინტერლეიკინი

I² - ჰეტეროგენულობის ინდექსი

IgE - ალერგიული ანტისხეული, E იმუნოგლობულინი

ISI (Insomnia Severity Index) - უძილობის სიმძიმის ინდექსი

LSE - ადგილობრივი გვერდითი ეფექტები

MD - Mean Difference (საშუალო განსხვავება)

MSH - მელანოციტების მასტიმულირებელი ჰორმონი

NGF - ნერვული ზრდის ფაქტორი

NNH - ერთი დადებითი ეფექტის პაციენტ საფასური

NO - აზოტის ოქსიდი

NPY - ნეიროპეპტიდი Y

NT - ნეიროტენზინი

OR (Odds Ratio) - შანსების შეფარდება

PACAP - ჰიპოფიზის ადენილატციკლაზას გამააქტიურებელი პოლიპეპტიდი

PHI - ჰისტიდინის იზოლეიცინის პეპტიდი

PHM - ჰისტიდინის მეთიონინის პეპტიდი

Random-effect - ცვლადების საშუალოთა შედარების მოდელი

RC - შედარებითი ღირებულება

REM - random-effects model (შემთხვევითი ეფექტების მოდელი)

Sample size - საკვლევ სუბიექტთა რაოდენობა

SMD - სტანდარტიზებული საშუალო განსხვავება

SP - სუბსტანცია-P

SS - სიმპოტომქულები

SSE - სისტემური გვერდითი ეფექტები

Th2 - ლიმფოციტები

TSH - thyroid-stimulating hormone (ფარისებრი ჯირკვლის მასტიმულირებელი ჰორმონი)

VAS - ვიზუალურ-ანალოგიური სკალა

VIP - ვაზოაქტიური ნაწლავის პოლიპეპტიდი

WAO - World Allergy Organization (ალერგიის მსოფლიო ორგანიზაცია)

WASO - Wakefulness After Sleep Onset (სიფხიზლე ძილის დაწყების შემდეგ)

თავი I. შესავალი

საკითხის თანამედროვე მდგომარეობა, კვლევის მიზანი, ამოცანები, სამეცნიერო სიახლე, შედეგების თეორიული და პრაქტიკული ღირებულება

ატოპიური დერმატიტი და ქრონიკული სპონტანური ურტიკარია

1.1 ატოპიური დერმატიტი (AD)

1.1.1 ეპიდემიოლოგია

ატოპიური დერმატიტი (AD) ქავილით მიმდინარე, კანის ქრონიკული ანთებითი დაავადებაა, რომელიც ჩვეულებრივ გვხვდება ატოპიური კონსტიტუციის მქონე ადამიანებში, რომლებსაც ასევე ხშირად უვითარდებათ ალერგიული რინიტი და ბრონქული ასთმა. AD გვხვდება როგორც ბავშვთა (15%), ასევე მოზრდილთა (2-3%) ასაკში. AD, როგორც წესი, იწყება ხუთ წლამდე და შეიძლება გაგრძელდეს მოგვიანებით ასაკშიც; ახასიათებს პერიოდული გამწვავებები და რემისიები; უფრო ხშირია ქალებში [1] და ცვალებადობს ასაკის მიხედვით [2]. მისი პრევალენტობა მუდმივად იზრდება, რის გამოც ეს დაავადება განიხილება ჯანმრთელობის მნიშვნელოვან პრობლემად მთელს მსოფლიოში (აშშ, ჩრდილოეთ და დასავლეთ ევროპა, აფრიკა, იაპონია, ავსტრალია და სხვა ინდუსტრიული ქვეყნები). საინტერესოა, რომ AD ნაკლებადაა გავრცელებული აგრარულ რეგიონებში (ჩინეთი და აღმოსავლეთ ევროპა, აფრიკის სოფლები და ცენტრალური აზია) [3].

1.1.2 კლინიკური ნიშნები (AD)

AD-ის დიაგნოზი შეიძლება დაისვას უილიამსის კრიტერიუმებით [4]. წამყვანი კლინიკური ნიშნებია კანის სიმშრალე, მასზე ნაკაწრების არსებობა და ძლიერი, განსაკუთრებით, ღამის ქავილი. დაავადებას ასევე ახასიათებს ერთეულ პაპულები, ექსკორიაციები და სეროზული ექსუდაციური გამონაჟონი, ლიქენიფიკაცია და კანის

მლიერი სიმშრალე. ადრეულ ასაკში უპირატესად ზიანდება სახის მიდამო და კიდურების გამშლელი ზედაპირები, ხოლო უფრო მოგვიანებით, მოზარდებსა და მოზრდილი ასაკის პირებში - გამონაყარი ძირითადად ლოკალიზებულია კიდურების მომხრელ ზედაპირებზე, პერიორბიტალურად და, ასევე, თავის ქალაზე.

1.1.3 გაუარესების ფაქტორები (AD)

AD შეიძლება გაუარესდეს ისეთი ფაქტორებით, როგორცაა: კლიმატი, გარემო ფაქტორები, მიკრობული აგენტები, სტრესი, დაბალი ტენიანობა, მაღალი ატმოსფერული ტემპერატურა და მშრალი ცივი ამინდი; ასევე - კანზე საპნების, ანტისეპტიკების, ქლორის ზემოქმედებით. ამ დაავადების ტრიგერების ჩამონათვალში განსაკუთრებული ადგილი ენიჭება ბაქტერიულ (სტაფილოკოკები, სტრეპტოკოკები) და სოკოვან ინფექციებს (მალასეზია და კანდიდა) [1]. დაბოლოს, AD განსაკუთრებით მწვავედება მეორადი ფსიქიკური ან სოციალური სტრესების და შფოთვის გამო [4, 5], ამასთან ერთად, ამ დაავადების მქონე პაციენტები განსაკუთრებით არიან მიდრეკილი შფოთვის და ფსიქონევროლოგიული აშლილობებისკენ [6, 7].

1.1.4 პათოგენეზი (AD)

უკანასკნელ პერიოდში აღწერილია AD-ის გამომწვევი კანის ბარიერული და იმუნური სისტემების დარღვევები [8, 9]. მათ შორის ისეთები, როგორცაა Th2-ტიპის იმუნური პასუხის პრევალირება, საერთო და სპეციფიკური IgE ანტისხეულების მკვეთრი მატება. დადგინდა ასევე, რომ ამ დაავადების დროს მომატებულია CLA ანტიგენის მაქსპრესირებელი T ლიმფოციტები; ქრონიკული მიმდინარეობის დროს - Th1 ლიმფოციტების ციტოკინების ექსპრესია. ადაპტაციური იმუნური სისტემის ასეთი დისფუნქცია განაპირობებს IgE ანტისხეულების მკვეთრ მატებას და კანის ინფექციების მიმართ მიდრეკილებას [10]; ნატიური იმუნური სისტემის დისფუნქცია [11] კი - პასუხისმგებელია პოლიმორფონუკლეალური უჯრედების (ნეიტროფილები) ქემოტაქსისის შენელებასა და ამრიგად, მიკროორგანიზმების მიმართ კანის ბარიერული ფუნქციის დაქვეითებაზე [12], რასაც ხშირად მოჰყვება კანის მიკრობებით კოლონიზაცია.

ამ თვალსაზრისით განსაკუთრებით აქტუალურია სტაფილოკოკური ინფექცია, რომელიც ძალზე ხშირად თან ახლავს AD-ს [8]. სახეზეა კანის ლიმფოციტთან ასოცირებული ანტიგენის (CLA) და ანტიმიკრობული პეპტიდების ექსპრესიის დაქვეითება. ქრონიკული მიმდინარეობის დროს პრევალირებს Th1 და Th2 ტიპის ციტოკინის ექსპრესია. ადაპტაციური იმუნური პასუხი ჰიპერაქტიული ხდება და სახეზეა IgE ანტისხეულების მატება, რაც დაკავშირებულია დაავადების სიმძიმესთან და ინფექციურ გართულებებთან. იცვლება ნატიური იმუნური სისტემის ფუნქციონირებაც, მათ შორის, ადგილი აქვს უჯრედების შემცირებულ ქემოტაქსისს, კანში ანტიმიკრობული პეპტიდების შემცირებას და ეპიდერმული ბარიერის დაქვეითებას, რამაც შესაძლოა მნიშვნელოვანი როლი ითამაშოს AD-ის დროს კანის მიკროორგანიზმებით კოლონიზაციაში. AD-ის მქონე პაციენტებს აქვთ უნიკალური მიდრეკილება სტაფილოკოკური ინფექციის მიმართ. ეს ბაქტერია AD-ის შემთხვევაში იდენტიფიცირებულია 90%-ში.

AD-ის პათოგენეზი რთულია [8]. ეფექტური მკურნალობის შემუშავებისთვის აუცილებელია კანის ბარიერული დისფუნქციის, ქავილის შეგრძნების, პათოლოგიური იმუნური რეაქციების და სტაფილოკოკური ინფექციის კანზე ზემოქმედების მექანიზმების შესწავლა, რაც საკმაოდ რთულია და ამიტომაც ჯერჯერობით საკამათო.

AD არის უაღრესად რთული გენეტიკური დაავადება, რომელსაც განსაზღვრავს სპეციფიკური ფილაგრინული გენები (FLG), რომელთაც დიდი მნიშვნელობა აქვს კანის ბარიერული ფუნქციის შენარჩუნებაში. ეს არის პროტეინები, რომლებიც ერთმანეთთან აკავშირებს ეპიდერმისის უჯრედებში კერატინის ბოჭკოებს. კანის ბარიერის აღნიშნული დეფექტი განიხილება AD-ის ერთ-ერთ ძირითად პათოფიზიოლოგიურ ანომალიად. უფრო მეტიც, კანის აღნიშნული დისფუნქციური ბარიერი წინ უსწრებს ანთებით პროცესს, ვინაიდან კანი დაუცველი ხდება სხვადასხვა გამლიზიანებელი ფაქტორების, ალერგენებისა და მიკრობების მიმართ.

ცნობილია, რომ ქავილი AD-ის მთავარი სიმპტომია, რომელიც ყველაზე დიდ გავლენას ახდენს პაციენტების ცხოვრების ხარისხზე. არასედაციური ანტიჰისტამინების

ნაკლებეფექტურობა მიანიშნებს, რომ AD-ის პათოგენეზში ჰისტამინის გარდა სხვა შუამავლები - ნეიროპეპტიდები და ციტოკინები არიან ჩართული [8].

1.2 ქრონიკული სპონტანური ურტიკარიის (ქსუ)

1.2.1 ეპიდემიოლოგია

CSU რთულად მართვადი ალერგიული დაავადებაა. ის აწუხებს მოსახლეობის 0.5-1%, ახასიათებს ქავილით მიმდინარე ურტიკარიული, დიფუზური გამონყარი და გრძელდება 6 კვირაზე მეტი დროის განმავლობაში. ზოგჯერ ურტიკარიას თან ახლავს ანგიოშეშუპებაც. ამ დაავადების პათოგენეზი და მისი ეფექტური მართვის პრინციპები ჯერჯერობით არ არის ჩამოყალიბებული [13,14]. იმის მიუხედავად, რომ ეს მდგომარეობა ალერგიულ დაავადებად მოიაზრება, მის განვითარებაში ალერგიული IgE ანტისხეულების ბრალეულობა ჯერ კიდევ საკამათოა. ამიტომაც, ბოლო დროს ბევრი ექსპერტის მიერ CSU უფრო მეტად ქრონიკულ ანთებად მოიხსენიება, ვიდრე ალერგიულ მდგომარეობად [15].

CSU არ წარმოადგენს სიცოცხლისათვის საშიშ მდგომარეობას, თუმცა იგი, როგორც წესი, პაციენტის, მისი ახლობლებისა და ექიმის გრძელვადიან დისკომფორტთან არის ასოცირებული [17]. CSU პირველი 5 წლის განმავლობაში რემისიებით მიმდინარეობს (30-55%) და ამ პაციენტთა დიდი ნაწილი მუდმივად მიმართავს ალერგოლოგებს და დერმატოლოგებს ასეთი „მომაბეზრებელი“ და „გაუთავებელი“ სიმპტომატიკის გამო [13, 16]. პაციენტების უმრავლესობა შეზღუდულია ფიზიკურ აქტივობაში და აქვთ ფსიქოლოგიური პრობლემები. ისინი ხშირად აცდენენ სამუშაოს, ჩამორჩებიან სასწავლო პროცესს და აქვთ მნიშვნელოვანი ფინანსური დანაკარგები [6], რის გამოც ეს პათოლოგია „ძვირად ღირებულ“ და რთულად კონტროლირებად მდგომარეობად არის მიჩნეული [17, 20].

უკანასკნელი კვლევებით ასევე დადგინდა, რომ CSU მნიშვნელოვნად მოქმედებს ადამიანის ფსიქოსოციალურ კეთილდღეობაზე, რასაც თავის მხრივ შესაძლოა მნიშვნელობა ჰქონდეს ამ დაავადების პათოგენეზში [18, 19].

1.2.2 კლინიკური გამოვლინებები (CSU) (UpToDate)

ურტიკარული გამონაყარი ბებერის სახელითაა ცნობილი, მას ახასიათებს 3 ძირითადი თვისება [21]:

- ეს არის კანის ზედაპირიდან ამოზნექილი სხვადასხვა ზომის, ფორმისა და ფერის ელემენტები, რომლებიც გარშემორტყმულია ერითემით;
- ახასიათებს ქავილი;
- გამონაყარი გრძელდება არაუმეტეს 24 საათის განმავლობაში და ქრება ფერის ცვლილების გარეშე.

ურტიკარული ელემენტები სხვადასხვა ფორმისაა (ოვალური, ნამგლისებრი, ხაზოვანი); ვლინდება სხეულის ნებისმიერ უბანზე (განსაკუთრებით, ტანსაცმლით დაფარულ რეგიონებში). ინტენსიური ქავილის შედეგად ხშირად ვითარდება კანის ექსკორიაციები. ქავილი ზოგჯერ იმდენად ინტენსიურია, რომ ადამიანს ხელს უშლის ყოველდღიურ ნორმალურ ფუნქციონირებაში და ურღვევს ძილს. რემისიების პერიოდში პაციენტების უმრავლესობას უჭირს თავისი ჩივილების (განსაკუთრებით კანზე გამონაყარის) ობიექტური აღწერა, რაც ართულებს დიაგნოზის დასმას და, უკეთეს შემთხვევაში, საჭიროებს ექიმისთვის ფოტო მასალის წარმოდგენას. ურტიკარული ელემენტი შეიძლება გადიდდეს და შეიცვალოს ფორმა 24 საათის განმავლობაში. თუ პაციენტს უჭირს გამონაყარის ხანდაზმულობის შეფასება, საჭირო ხდება ახლად წარმოქმნილი ელემენტის მარკირება და ამგვარად მისი ხანგრძლივობის დადგენა. იმ ტიპის გამონაყარის ელემენტები, რომლებიც 24 საათზე მეტი დროის განმავლობაში გრძელდება, ახასიათებს წვის ან ტკივილის შეგრძნება, იცვლის ფერს (ხდება მოლურჯო), ფასდება როგორც ურტიკარული ვასკულიტი.

ანგიოშემუპება

ურტიკარიას შესაძლოა თან ახლდეს ანგიოშემუპება. ეს არის სუბმუკოზური ან კანქვეშა ქსოვილების ეპიზოდური შეშუპება, რომელიც ვრცელდება არასიმეტრიულად, უპირატესად ტუჩებზე, ლოყებზე, პერიორბიტალურად, პერინაზალურად და პერიორალურად, ასევე კიდურებსა და გენიტალიებზე [22]. ის, როგორც წესი, ვითარდება რამდენიმე წუთში ან საათში და ლაგდება 1-3 დღის განმავლობაში (სიმძიმის მიხედვით). დაზიანებულ უბნებზე დამახასიათებელია ტკივილის, დაბუყების, ჩხვლეტის და წვის შეგრძნება. თუ შეშუპება ვლინდება ურტიკარიის გარეშე, ამ დროს შესაძლებელია დაზიანდეს ყელი, ენა და ტუჩები. ასეთი მდგომარეობა ყველაზე ხშირად უკავშირდება წამლის (ACE-ინჰიბიტორის) მიღებას და შეძენილ ან თანდაყოლილ C1q ესთერაზის ინჰიბიტორის დეფიციტს. ამ მდგომარეობის დროს ასევე შეიძლება ადგილი ჰქონდეს მუცლის ტკივილს და კუჭ-ნაწლავის აშლილობას.

სისტემური სიმპტომები

CSU-ის მქონე ზოგიერთ პაციენტს აღენიშნება სისტემური სიმპტომები, როგორცაა თავის ტკივილი, დაღლილობა, სახსრების ტკივილი ან შეშუპება, ხიხინი, სიწითლე, კუჭ-ნაწლავის აშლილობა და „პალპიტაცია“ [23, 24].

ასეთ პაციენტებში დაავადება უფრო მძიმედ და ხანგრძლივად მიმდინარეობს და სისხლში მატულობს ტრიპტაზას კონცენტრაცია იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებსაც სისტემური დარღვევები არ აღენიშნებათ (5.1 vs 3.9 ნგ/მლ, შესაბამისად). ძალზე მნიშვნელოვანია, რომ ურტიკარიისა და შეშუპების ერთდროული გამოვლინების დროს სწრაფად მოხდეს ცხელების და ართრალგიების თანაარსებობის გამოვლენა, რაც ურტიკარიულ ვასკულიტზე მიანიშნებს.

1.2.3 დაავადების მაპროგოცირებელი ფაქტორები (CSU) (UpToDate)

იმის მიუხედავად, რომ არ არის იდენტიფიცირებული CSU-ის გამწვავების განმაპირობებელი ერთადერთი ან რომელიმე წამყვანი ფაქტორი, პაციენტების გარკვეული ქვეჯგუფი განსაკუთრებით რეაგირებს სხვადასხვა ფიზიკურ ფაქტორებზე

(სიცხე, სიცივე, შხაპი, მაღალი ტენიანობა, მჭიდრო ტანსაცმელი, თასმები და ა.შ). იმ შემთხვევაში კი - როდესაც პაციენტი რეაგირებს მხოლოდ აღნიშნულ ფიზიკურ ფაქტორებზე, მაშინ ლაპარაკია ინდუცირებად ჭინჭრის ციებაზე, მაგალითად, როგორცაა ქოლინერგული და დაყოვნებული კომპრესიული ურტიკარია. შედარებით ახალი მონაცემები მეტყველებს, რომ ფიზიკური და ფსიქოლოგიური სტრესი - ასევე წარმოადგენს ურტიკარიის მაპროვოცირებელ ფაქტორს [25-32]. თუმცადა, რა მექანიზმებით არის ეს გამოწვეული, ჯერჯერობით უცნობია [33]. საკვებისა და ალკოჰოლის კავშირი ურტიკარიასთან ვლინდება მხოლოდ ურტიკარიით დაავადებული პაციენტების გარკვეულ ქვეჯგუფებში.

1.2.4 CSU - მექანიზმები

მიუხედავად იმისა, რომ პოხიერი უჯრედები მონაწილეობს ქრონიკული ჭინჭრის ციების განვითარებაში, ექსპერტები იშვიათად ადასტურებენ ამ მექანიზმის ჩართულობას აღნიშნულ პათოლოგიურ პროცესში. ასეთი კავშირი დასტურდება მხოლოდ 46.7%-ში [34]. იმ პაციენტებშიც კი, რომლებმაც ტესტირებით უდასტურდებთ ალერგენების მიმართ *in vitro/in vivo* სენსიბილიზაცია, საბოლოოდ ვერ ხერხდება ალერგიული გამოვლინების რეპროდუცირება, რის გამოც ამ დაავადების განვითარებაში ალერგიის ბრალეულობა ირიცხება. ამიტომაც, ბევრი ავტორის აზრით, მიუხედავად იმისა, რომ IgE სენსიბილიზაცია უფრო მაღალია ქრონიკული ჭინჭრის ციებით დაავადებულ პაციენტებში, ვიდრე საკონტროლო პოპულაციაში, CSU არ წარმოადგენს IgE ანტისხეულებით განპირობებულ ალერგიულ პათოლოგიას; ისინი ვარაუდობენ, რომ IgE ანტისხეულებით წინასწარი სენსიბილიზაცია ხელს უწყობს ქრონიკული ანთების განვითარებას, რის გამოც იწყება მკვეთრი რეაგირება სხვადასხვა ტრიგერულ ფაქტორებზე.

CSU-ით დაავადებული პაციენტები ძირითადად წარმოადგენენ ორ ქვეჯგუფს:

- ჭეშმარიტად იდიოპათიური ურტიკარიის მქონე;

- წარსულში იდიოპათიური, ამჟამად კი - აუტოიმუნური ურტიკარიის მქონე პაციენტები (40-50%) [35].

ამ უკანასკნელის 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 [36, 37, 38].

ლიტერატურის მონაცემების მიხედვით სახეზეა აზრთა სხვაობა CSU განვითარების მექანიზმებთან და მის ტრიგერულ ფაქტორებთან დაკავშირებით. ზოგიერთი კლინიცისტი თვლის, რომ CSU-ის ძირითად ტრიგერებს ინფექციები წარმოადგენს, მიუხედავად იმისა, რომ ამის დამადასტურებელი ფაქტები ნაკლებად მოიპოვება [39, 40].

გაურკვეველია ასევე ფსიქოლოგიური ტრიგერების როლი ამ დაავადების დროს. პრაქტიკოსი ექიმების დიდი ნაწილი ადასტურებს ამ ფაქტორების გავლენას უკვე არსებული CSU გამწვავებაზე ზოგიერთი ექსპერტისგან განსხვავებით, რომლებიც უარყოფენ ფსიქოლოგიური ფაქტორების გავლენას როგორც გამწვავებაზე, ასევე ურტიკარიის ფორმირებაზე. მიუხედავად ამისა, ალერგოლოგების უმრავლესობა ეთანხმება იმ აზრს, რომ ფსიქოლოგიური ფაქტორები მონაწილეობს ქრონიკული სპონტანური ურტიკარიის პათოგენეზში [41, 42, 43].

1.3 კანისა და ნერვული სისტემის ურთიერთქმედება

კვლევებით დადასტურებულია ორმხრივი კონტაქტი ნეიროენდოკრინულ სისტემასა და იმუნურ სისტემას შორის. როგორც ცნობილია, კანი ამ უკანასკნელის შემადგენელია [44, 45]. ეს იმას ნიშნავს, რომ სრულიად რეალურია კანის დაკავშირებულ ცენტრალურ და პერიფერიულ რეგიონებში ნეირომედიატორების, ლიგანდების და ლიგანდ-რეცეპტორების დისფუნქციის არსებობა. სტრესის დროს აქტიურდება ჰიპოთალამუს-ჰიპოფიზურ-თირკმელზედა (HPA) ჯირკვლის რეფლექსი, აქტიურდება

ასევე ავტონომიური ნერვული სისტემა და ნეიროპეპტიდების პროდუქცია. ამ პროცესში მონაწილეობს სხვადასხვა მედიატორები, რომლებიც პასუხისმგებელი არიან ნეიროენდოკრინული სისტემის და კანის „ერთიერთობაზე“ [46]. ერთ-ერთ ასეთ მნიშვნელოვან შუამავალ მედიატორს 5-ჰიდროქსიტრიპტამინი (5-HT - სეროტონინი) წარმოადგენს.

ადრეული კვლევებით დადასტურებულია, რომ მწვავე სტრესის დროს სისხლში მატულობს სეროტონინის კონცენტრაცია, ხოლო ქრონიკული სტრესის დროს მცირდება, ვინაიდან ამ დროს პლაზმაში მომატებულია კორტიზოლის დონე, რაც იწვევს სეროტონინის შემცირებას [47], სტრესის დროს ტვინის გარკვეულ უბნებში (პრეფრონტალური ქერქი, ჰიპოკამპი და ნუშისებრი სხეული) მიმდინარეობს ცვლილებები. იცვლება ნეირომედიატორების ექსპრესია და ვლინდება სეროტონერგული ცვლილებები. სტრესი ზეგავლენას ახდენს აგრეთვე ენდოკრინულ და იმუნურ სისტემებზე, რომლებიც სავარაუდოდ ასევე ჩართულნი არიან CSU-ის პათოგენეზში [48]. ქრონიკული ანთება განსაკუთრებით ცვლის თავის ტვინის წინა ნაწილის (ცერებრუმის) აქტივობას, რაც თავის მხრივ არეგულირებს ნეიროენდოკრინული და იმუნური სისტემების ფუნქციონირებას [49-52].

1.3.1 კანი და ნერვული სისტემა ატოპური დერმატიტის დროს

ატოპიური დერმატიტის დროს კანის ნეიროფიზიოლოგიასა და ნეირობიოლოგიაში შეინიშნება მრავალი სპეციფიკური ცვლილება. უპირველეს ყოვლისა, იცვლება კანის სენსორული ფუნქციები [47]. თავისუფლდება მრავალი ნეიროტრანსმიტერი და ნეიროჰორმონი (აღწერილია 30 ასეთი ფაქტორი), რომლებიც მონაწილეობს AD-ის პათოფიზიოლოგიაში. ასეთი ფაქტორებია: ჰორმონები, ნეიროპეპტიდები და კლასიკური ნეიროტრანსმიტერები, როგორცაა მონოამინები, აცეტილქოლინი, ადრენო-კორტიკოტროპული ჰორმონი (ACTH), 5-HT, კალციტონინი, გენური პეპტიდი, ანგიოტენზინი, კორტიკოტროპინ-განმათავისუფლებელი ჰორმონი,

ენდორფინები, ენკეფალინები, გალანინი, ჰისტამინი, გასტრინის გამომყოფი ჰორმონი, მელანოციტების მასტიმულირებელი ჰორმონი (MSH), აზოტის ოქსიდი (NO), ნეიროკინინი A და B, ნეიროპეპტიდი Y, ნეიროტენზინი, ჰისტიდინის იზოლეიცინის პეპტიდი (PHI), ჰისტიდინის მეთიონინის პეპტიდი (PHM), პროლაქტინი, პარათირეოიდული ჰორმონი, სომატოსტატინი, ნივთიერება P და ვაზოაქტიური ნაწლავის პოლიპეპტიდი (VIP) [47].

ქავილი AD-ის წამყვანი სიმპტომია. მისი განვითარება უკავშირდება პერიფერიულ და ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში შუამავალი მედიატორების გამოთავისუფლებას და აქტიურობას. მის განვითარებაში მნიშვნელობა აქვს ასევე კანის ბარიერული ფუნქციის დარღვევას [48]. იდენტიფიცირებულია რამდენიმე ახალი მედიატორი, რომლებიც, სავარაუდოდ, ასევე რომ მონაწილეობს AD-ით გამოწვეული ქავილის რეფლექსში (ინტერლეიკინი (IL)-31, სერინის პროტეაზები და ნერვული ზრდის ფაქტორი (NGF)). ყოველივე ეს მიუთითებს იმაზე, რომ AD-ის დროს ქავილი განპირობებულია პერიფერიული და ცენტრალური მექანიზმებით და სხვადასხვა შუამავალი მედიატორებით [48]. ამრიგად, AD არის დაავადება, რომელიც უარესდება როგორც მწვავე, ასევე ქრონიკული ფსიქოლოგიური სტრესის დროს და მას, როგორც წესი, თან ახლავს ძნელად კონტროლირებადი ქავილი [49, 50].

1.3.2 კანი და ნერვული სისტემა სპონტანური ურტიკარიის დროს

ფსიქოლოგიური ფაქტორების გავლენა CSU-ის განვითარებასა და გამწვავებაზე დადასტურებულია კვლევებით. ავტორების აზრით, CSU შეიძლება წარმოიქმნას ნერვულ და იმუნურ სისტემებს შორის ურთიერთქმედების შედეგად [51]. დაავადების სიმპტომების განვითარება გამოწვეულია პოხიერი უჯრედების აქტივაციით, რაც ხორციელდება ჰიპოთალამუს-ჰიპოფიზ-ადრენოკორტიკალური [51], სიმპათიკური და ადრენომედულარული სისტემებისა [52] და კანის ადგილობრივი ნერვული ბოჭკოების და რეცეპტორების დისფუნქციით [53]. სხვა კვლევები ასევე ადასტურებს სტრესის და

CSU-ის ურთიერთკავშირს. ცხოველებზე ჩატარებული კვლევების თანახმად მწვავე ფსიქოლოგიურმა სტრესმა შესაძლოა განაპირობოს პოხიერი უჯრედების დეგრანულაცია, რაც კორტიკოტროპინ-განმათავისუფლებელი ფაქტორის (CRF) რეცეპტორების ექსპრესიასთან არის დაკავშირებული [53]. ამაზე ისიც მეტყველებს, რომ სტრესამდე ანტი-CRF-ის გამოყენება თრგუნავს პოხიერი უჯრედების დეგრანულაციას. მიუხედავად იმისა, რომ აღნიშნული რეცეპტორები შერჩევით ათავისუფლებს ციტოკინებს და სხვა პროანთებით მედიატორებს, ავტორები ვარაუდობენ, რომ ანტი-CRF-ის მიღებამ სტრესამდე შეიძლება შეაფერხოს პოხიერი უჯრედების აქტივაცია [51].

ადამიანებზე ჩატარებული *in vitro* კვლევებით დადასტურდა, რომ შრატში კორტიზოლის მატებას თან ახლავს ბაზოფილების გააქტიურება, ვინაიდან ეს უჯრედები ავლენენ ჰიპერმგრძობელობას CRF-სა და ადრენოკორტიკოტროპულ ჰორმონზე, რომლებიც ქრონიკული იდიოპათიური ურტიკარიის დროს მკვეთრად არის მომატებული [54].

CSU-ის დროს მნიშვნელოვნად მატულობს კანში არსებული, ჰისტამინის პროდუქციაზე პასუხისმგებელი რეცეპტორების (CRF-R, CRF-R1) და ჰისტიდინდეკარბოქსილაზას ექსპრესია [55]. ნეიროენდოკრინული მექანიზმები ასევე შეიძლება დაკავშირებული იყოს ფსიქოლოგიური ფაქტორებით სტიმულირებულ CSU-თან.

CSU-ის მქონე პირებს აღენიშნებათ დეჰიდროეპიანდროსტერონის და მისი სულფატური წარმოებულის (DHEA-S) მნიშვნელოვანი შემცირება. ცნობილია, რომ ნერვული სისტემა არეგულირებს იმუნური სისტემის ჰომეოსტაზს, რომელშიც DHEA-S თამაშობს მნიშვნელოვან როლს, გაურკვეველი რჩება DHEA-S-ის დაბალი კონცენტრაცია წარმოადგენს CSU-ის პირველად თუ მეორად გამშვებ ფაქტორს [52].

პოხიერ უჯრედებსა და კანის ნერვულ ბოჭკოებს შორის პირდაპირი ურთიერთქმედება წარმოადგენს CSU-ის განვითარების კიდევ ერთ სავარაუდო მექანიზმს. ცხოველური მოდელები ცხადყოფს, რომ ნერვული სტიმულაცია (სტრესის მსგავსი) იწვევს ნეიროპეპტიდების (სუბსტანცია-P (SP), ნერვული ზრდის ფაქტორი (NGF), ნეიროტენზინი (NT), ჰიპოფიზის ადენილატციკლაზას გამააქტიურებელი

პოლიპეპტიდი (PACAP) და ვაზოაქტიური ნაწლავის პეპტიდი (VIP)) დიდი როლდენობით სეკრეციას, რასაც შეუძლია პოხიერი უჯრედების აქტივაცია [53].

1.4 შფოთვა და დეპრესია დერმატოლოგიურ პაციენტში

კანი არის ჩვენი უდიდესი ორგანო, რომელიც პირველ რიგში რეაგირებს გარემოსთან. ეს არის ადამიანის უპირველესი „ფარი“, რომელიც მას გარემოს მავნე ფაქტორებისგან იცავს. ფსიქოლოგიურმა სტრესმა შეიძლება გამოიწვიოს იმუნური სისტემის დისრეგულაცია, რაც ამცირებს კანის პროტექტორულ თვისებებს, რასაც მოჰყვება სხვადასხვა პათოგენების ინვაზია ან რეაქტივაცია. მრავალი წლის განმავლობაში ჩატარებული კვლევების მიუხედავად, ჩვენ ჯერჯერობით არ გვაქვს გაცნობიერებული თუ რა დიდ როლს თამაშობს ჩვენი ფსიქიკა სხვადასხვა სისტემებს შორის ჰარმონიის შენარჩუნებაში. სწორედ ამ საკითხების შესწავლაზე ორიენტირებული ფსიქონეიროიმუნოლოგია, რომელიც სწავლობს თუ რა სერიოზული გამოწვევების წინაშე შეიძლება აღმოჩნდეს ადამიანის ორგანიზმის ნორმალური ფუნქციონირება ფსიქოლოგიური სტრესის დროს.

1.4.1 დეპრესიული აშლილობების მიმოხილვა და ეპიდემიოლოგია

დეპრესია, შესაძლებლობის შეზღუდვის გამომწვევი ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული ფსიქიატრიული აშლილობაა მსოფლიოში [56]. ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის მონაცემებით, დღეს ამ დაავადებით 350 მილიონი ადამიანი არის შეპყრობილი [57]. აშშ-ში დეპრესიის სიხშირე 12% -20%-ს აღწევს [58]. ის ორჯერ უფრო ხშირია ქალებში, ვიდრე მამაკაცებში და ნაკლებადაა გავრცელებულია ხანდაზმულებში ახალგაზრდებთან შედარებით [59]. დადგენილია, რომ დერმატოლოგიური პაციენტების 25-30%-ს აქვს ფსიქიატრიული პრობლემები [60, 61]. მიუხედავად ამ მდგომარეობის ასეთი აქტუალობისა, ის სპეციალისტების უკიდურესად არასაკმარის ყურადღებას იმსახურებს, რის გამოც მისი დიაგნოსტიკა და მკურნალობა, როგორც წესი არარაციონალურია.

დეპრესია ჰეტეროგენული დაავადებების ჯგუფს მიეკუთვნება. მას ახასიათებს ცუდი გუნებაგანწყობის, სევდიანობის, „სიცარიელის“ ან გაღიზიანებულობის განცდა, რომელიც გავლენას ახდენს ადამიანის სოციალურ და/ან კოგნიტურ ფუნქციაზე. დეპრესიას ახასიათებს ადამიანის განწყობის მკაფიო ცვლილება, ფსიქოფიზიოლოგიური, კოგნიტური და ნეიროვეგეტატიური ცვლილებები (მათ შორის, ძილის, მადის და ენერჯის დონის ცვლილება). განწყობის ცვლილების დადასტურება ხშირად გართულებულია და ვერ აიხსნება ადამიანის ქცევის სპეციფიკით. მიუხედავად იმისა, რომ დეპრესიული მდგომარეობა შეიძლება იყოს ძალიან ცვალებადი, ის ჩვეულებრივ ხასიათდება ეპიზოდური გამოვლინებებით და ქრონიკული მიმდინარეობით. მკურნალობის გარეშე დეპრესიამ შეიძლება გამოიწვიოს ქრონიკული შესაძლებლობის შეზღუდვა ან თვითმკვლელობა.

დეპრესიის განვითარების რისკის ფაქტორებია: დეპრესიით გენეტიკური დატვირთვა, მდედრობითი სქესი, ნევროტიცზმი (პიროვნული თვისება, რომელიც ხასიათდება კონფლიქტის საპასუხოდ უარყოფითი ემოციური მდგომარეობის განცდის მიდრეკილებით), ნეგატიური კოგნიტური მიკერძოება (ფოკუსირება ნეგატიურ მოგონებებსა და აზრებზე), ცხოვრებისეული სტრესული მოვლენები და ბავშვობის არასასურველი მოგონებები [62]. მიუხედავად იმისა, რომ არ არსებობს დეპრესიის განვითარების ერთი კონკრეტული მექანიზმი, დეპრესია გულისხმობს ნეიროტრანსმიტერების არანორმალურ ფუნქციონირებას და დაკავშირებულია თავის ტვინის სხვადასხვა უბნებში განვითარებულ დისრეგულაციებთან [63]. დეპრესიის თანამედროვე ფარმაკოლოგიური მკურნალობის უმეტესობა მიზნად ისახავს ნეიროტრანსმიტერების დისბალანსის რეგულირებას.

1.4.2 შფოთვითი აშლილობები

შფოთვა და შიში ადამიანისთვის დამახასიათებელი ნორმალური და ადაპტაციური მოვლენაა. შფოთვის დროს სახეზეა მოსალოდნელი (წარმოსახვითი) საფრთხის მიმართ უსიამოვნო განცდა. შიში კი დაკავშირებულია რეალურ საფრთხესთან და ის ასოცირდება ჩვეულებრივ სტრესულ რეაქციასთან. როდესაც ეს

ნორმალური სტრესული რეაქციები ხდება უმართავი, ისინი სიმპტომებად გვევლინება და განიხილება როგორც შფოთვითი აშლილობა - ე. წ. შფოთვით გამწვავებული სამედიცინო მდგომარეობა. შფოთვით აშლილობებს ახასიათებს მუდმივი, გადაჭარბებული და დამლელი შფოთვის და/ან შიშის ქრონიკული განცდა, რომელსაც ხშირად თან ახლავს „ამრიდებლური ქცევები“. შფოთვითი აშლილობები ფსიქიკური ჯანმრთელობის ყველაზე გავრცელებული პათოლოგიაა მთელს მსოფლიოში [64], პრევალენტობა 25%-ზე მეტია [65]. შფოთვის განვითარების მაღალი რისკის ჯგუფებს მიეკუთვნებიან პირები, რომელთაც ბავშვობაში გადატანილი აქვთ სტრესები ან ტრავმები, ასევე დაბალი შემოსავლის მქონე ქალები, საშუალო ასაკის ქვრივები, მარტოხელები ან განქორწინებული ინდივიდები [66, 67, 68].

1.4.3 ძილის დაღვევები

ალოსტაზური სტრესის თეორიის მიხედვით [69] (McEwen 1998) სტრესის რეაქცია მოითხოვს აღდგენას, რათა თავიდან იქნას აცილებული სიტუაციის ესკალაცია. ძილი შეიძლება განვიხილოთ, როგორც აღდგენის საბოლოო ფორმა და ორგანიზმზე სტრესის უარყოფითი ზეგავლენის პრევენციის ეფექტური აქტი. ძილი რთული ფიზიოლოგიური პროცესია. ეს არის გარემოსგან „პოზიტიური განრიდების“ მდგომარეობა, რომელსაც ახასიათებს ფიზიკური უმოქმედობა, დახუჭული თვალები და აღზნების გაზრდილი ბარიერი. ამტკიცებდნენ, რომ ძილის დროს ტვინის სხვადასხვა ნაწილები წყვეტენ ერთმანეთთან კომუნიკაციას და მცირდება სენსორული აქტივობა [70] (Carskadon and Dement, 1982).

ჰიპოთეზა, რომ ძილი მხოლოდ სხეულისა და ტვინის დასვენებაა, დავიწყებას მიეცა. დადგინდა, რომ ამ დროს რეალურად სახეზეა ტვინის აქტივობის გარდამავალი პერიოდები, ზოგჯერ უფრო მეტიც კი, ვიდრე სიფხიზლის დროს. ჩვენ ცხოვრების დაახლოებით მესამედს ძილში ვატარებთ, ამიტომ, რომ ამ პროცესს მეცნიერები საუკუნეზე მეტი ხნის განმავლობაში აკვირდებიან და სწავლობენ. მიუხედავად ამისა, დღესდღეობით ძილის საიდუმლოებების მხოლოდ რამდენიმე გამოცანას მოეფინა ნათელი (ძილის ცირკადული რიტმი და თვალის სწრაფი მოძრაობის ფენომენი).

მკვლევარები დღესაც ვერ თანხმდებიან, თუ რა არის ძილის მთავარი ფუნქცია. აღდგენითი ფუნქციის თეორია ხაზს უსვამს ცვლილებებს მეტაბოლიზმსა და ზრდაში, მაგალითად, ზრდის ჰორმონის გათავისუფლებას და უჯრედების აღდგენის ხელშეწყობას. სხვა თეორიების თანახმად კი - ძილის დროს ადგილი აქვს ენერჯის კონსერვაციას (თერმორეგულაციის და მეტაბოლიზმის შემცირება). სახეზეა მეტაბოლიტების კლირენსი, ნარჩენების მოცილება, იმუნური სისტემის და კანის ბარიერული ფუნქციის გაძლერება [71] (Xie, Kang et al. 2013), [72] (Bryant, Trinder et al. 2004), [73] (Van Someren 2006).

1.4.3.1 ძილის ხარისხი და ჯანსაღი ძილი

ძილის ხარისხის ობიექტური შეფასება რთულია, რადგან ის მოიცავს როგორც ხარისხობრივ, ასევე რაოდენობრივ ასპექტებს. არ არსებობს რეალური კონსენსუსი იმის თაობაზე, თუ რას ნიშნავს ხარისხიანი ძილი. ცუდი ძილის სუბიექტური შეფასება ჩვეულებრივ ასოცირდება ძილის შეწყვეტის ეპიზოდებთან (ძილის დაბალი ეფექტურობა, მეტი გამოღვიძება და სიფხიზლე ძილის დაწყების შემდეგ (WASO)) [74] (Baglioni, Regen et al. 2014), [75] (Akerstedt, Schwarz et al. 2019), [76] (Saletu 1975). ობიექტურად კი - ძილის ხარისხის მნიშვნელოვანი ასპექტებია როგორც მისი უწყვეტობა, ასევე ხანგრძლივობაც [77] (Akerstedt, Hume et al. 1994), [78] (Akerstedt, Nilsson et al. 2009).

„ჯანსაღი ძილის“ ახალი კონცეფცია [79] (Buysse 2014): ავტორთა აზრით „ჯანსაღი ძილი“ წარმოადგენს „ძილ-სიფხიზლის მრავალგანზომილებიან მოვლენას, რომელიც ადაპტირებულია ინდივიდუალურ და სოციალურ გარემოსგან თავდაცვით მოთხოვნებზე, და ხელს უწყობს ადამიანის ფიზიკური და გონებრივი კეთილდღეობის შენარჩუნებას. „ჯანსაღი ძილი“ განისაზღვრება ადამიანის სუბიექტური კმაყოფილებით, ადეკვატური ხანგრძლივობით, მაღალი ეფექტურობითა და გაღვიძების შემდეგ მდგრადი სიფხიზლით.

1.4.3.2 დარღვეული ძილი

„უძილობა“ (არასაკმარისი ძილი) სულ უფრო ხშირად გვხვდება თანამედროვე საზოგადოებებში მრავალი მიზეზის გამო (სმარტფონები და კომპიუტერები [80] (Do, Shin et al. 2013), ხელოვნური განათების წყაროები, არაადეკვატური სამუშაო საათები და გარემო [81] (Akerstedt, Kecklund et al. 2007), [82] (Ingre, Kecklund და სხვ. 2008), [83] (Kronholm, Partonen et al. 2008).

ამიტომაც, ზოგიერთ ქვეყანაში ძილის დარღვევები მოზრდილი მოსახლების დაახლოებით 25-30%-ს უფიქსირდება. ზოგიერთი მკვლევარი „უძილობას“ გლობალურ ეპიდემიად მიიჩნევს [84] (Bin, Marshall et al. 2012), [85] (Walker 2019) და აღნიშნავს, რომ ეს პრობლემა, გაცილებით უფრო აქტუალური გახდა, ვიდრე უკანასკნელი 40 წლის განმავლობაში [86] (Kronholm, Partonen et al. 2008), [87] (Rowshan Ravan, Bengtsson et al. 2010). რამდენიმე კვლევამ აჩვენა, რომ ადამიანებს ახლა ნაკლებად სძინავთ, ვიდრე რამდენიმე ათეული წლის წინ (NCHS 2005) [88] (Ford, Cunningham et al. 2015).

ძილის დარღვევები ასევე მტკიცედ არის დაკავშირებული ჯანმრთელობის რესურსების ჭარბხმარებასთან [89] (Daley, Morin et al. 2009) და ისეთ დაავადებებთან, როგორცაა [90] (Lallukka, Haaramo et al. 2013), დიაბეტი ტიპი-2, გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები და სხვა [91] (Buysse, Grunstein et al. 2010). უძილობა, მნიშვნელოვნად ზრდის სიმპათიკური ნერვული სისტემის აქტივობას და სისხლძარღვების ენდოთელიუმის დისფუნქციას, რაც თავის მხრივ გულ-სისხლძარღვთა დაავადების რისკ ფაქტორს წარმოადგენს [92] (Khan and Aouad 2017). უძილობისას CNS-ის გაზრდილი აქტივობა მნიშვნელოვნად ზრდის ნორადრენალინისა და ადრენალინის გამომუშავებას, იმუნოკომპეტენტური უჯრედების შემცირებას [93] (Irwin 2019) და ანთებითი ბიომარკერების ზრდას [94] (Haack, Sanchez et al. 2007). არასაკმარისმა ძილმა შეიძლება დაარღვიოს გლუკოზის მეტაბოლიზმი [95] (Schmid, Hallschmid et al. 2015) და გავლენა იქონიოს ჰორმონების დონეზე, კერძოდ კი - გაზარდოს კორტიზოლის დონე და შეამციროს ტესტოსტერონის, TSH-ისა და ზრდის ჰორმონის დონე [96] (Briançon-Marjollet, Weiszenstein et al. 2015), [97] (Mullington, Haack et al. 2009). ის უარყოფითად მოქმედებს ადამიანის კოგნიტურ ფუნქციებზე და აქვეითებს აღქმის, ყურადღების კონცენტრაციის და კრეატიულობის უნარებს [98] (Wickens, Hutchins et al. 2015), [99]

(Jackson and Van Dongen 2011), (Killgore 2010) და, ასევე, აუარესებს ადამიანის განწყობასა და ემოციურ მდგომარეობას [100] (Deliens, Gilson et al. 2014). დასწავლის, მეხსიერების და კონსოლიდაციის უნარი აგრეთვე მნიშვნელოვნად უარესდება [101] (Yoo, Hu et al. 2007).

თავი II. მთავარი მიზანი და საკვლევი კითხვები

2.1 კვლევის მიზანი

ნაშრომის მიზანს წარმოადგენდა CSU-ის და AD-ის კავშირის შესწავლა ისეთ ნეიროფსიქიატრიულ დარღვევებთან, როგორცაა დეპრესია, შფოთვა და უძილობა.

მიზნის განხორციელებისთვის დასახულ იქნა კონკრეტული ამოცანები, რომლებიც აისახა ოთხ, ერთმანეთისგან დამოუკიდებელ კვლევაში:

კვლევა -I

სხვადასხვა ასაკის, სქესის და დემოგრაფიული თავისებურებების მქონე CSU-ით დაავადებულ და ჯანმრთელ პირებში შფოთვისა და დეპრესიის გამოვლინების თავისებურებების შესწავლა.

კვლევა -II

სხვადასხვა ასაკის, სქესის და დემოგრაფიული თავისებურებების მქონე ატოპიური დერმატიტით დაავადებულ და ჯანმრთელ პირებში შფოთვისა და დეპრესიის გამოვლინების თავისებურებების შესწავლა.

კვლევა III

დეპრესიისა და შფოთვის, როგორც სავარაუდო პროგნოზული რისკ ფაქტორების მნიშვნელობის შესწავლა ატოპიურ დერმატიტთან და ქრონიკულ სპონტანურ ურტიკარიასთან მიმართებაში.

კვლევა-IV

ძილის დარღვევები ატოპიური დერმატიტისა და ქრონიკული სპონტანური ურტიკარიის დროს და მისი პროგნოზული ღირებულების შესწავლა.

თავი III. მასალა და მეთოდები, სტატისტიკური ანალიზი

კვლევა - I

3.1.1 მასალა და მეთოდები

ქრონიკული სპონტანური ურტიკარიის იდენტიფიცირებისას ვხელმძღვანელობდით ორი ძირითადი პარამეტრით:

- ურტიკარიული გამონაყარი გრძელდება ექვს კვირაზე მეტი დროის განმავლობაში და რამდენჯერმე მეორდება თვეების ან წლების პერიოდში;
- ურტიკარიის დიაგნოზი დადასტურებულია მინიმუმ ოთხჯერ.

საკონტროლო ჯგუფში შევიდნენ შემთხვევით შერჩეული სხვადასხვა ასაკისა და სქესის ინდივიდები (მათ შორის, თსსუ-ის სტუდენტები და აკადემიური პერსონალი), რომლებთაც არასდროს ჰქონიათ ჭინჭრის ციება ან სხვა ალერგიული გამოვლინებები. შფოთვისა და დეპრესიის იდენტიფიცირება ხორციელდებოდა შესაბამისი კითხვარებით (GAD-7 და PHQ-9) [103, 104, 105, 106] ალერგოლოგების, დერმატოლოგების და ზოგადი პრაქტიკის ექიმების მიერ. კვლევა ჩატარდა საცდელ-საკონტროლო პროტოკოლის მიხედვით და მასში შევიდა 18-დან 70 წლამდე ასაკის 690 პირი. საცდელი და საკონტროლო ჯგუფები შედგებოდა შესაბამისად CSU-ის მქონე 330 და 360 ჯანმრთელი პირისგან. CSU-ის მქონე პირთა დემოგრაფიული და კლინიკური მონაცემები (ასაკი, სქესი, თანმხლები დაავადებები (დიაბეტი, სიმსუქნე, ფარისებრი ჯირკვლის დისფუნქცია) და თამბაქოს მოხმარება) მოპოვებული იყო თსსუ-ის ალერგოლოგიისა და კლინიკური იმუნოლოგიის დეპარტემენტის კლინიკების მონაცემთა ბაზიდან.

3.1.2 სტატისტიკური ანალიზი

სტატისტიკური ანალიზი განხორციელდა SPSS და Review Manager 5.4.1 სტატისტიკური პროგრამების უკანასკნელი ვერსიებით ბინიალური ცვლადების გამოყენებით. ისაზღვრებოდა შანსების კოეფიციენტები (ORs) 95%-იანი ნდობის ინტერვალით და სარწმუნოდ ითვლებოდა 0.05-ზე დაბალი ალბათობის p-კოეფიციენტი. ანალიზი ჩატარდა ოთხ ქვეჯგუფში დემოგრაფიული და კლინიკური მახასიათებლების მიხედვით.

კვლევა - II

3.2.1 მასალა და მეთოდები

ატოპიური დერმატიტის მქონე პაციენტების გამოკითხვა ხორციელდებოდა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ალერგოლოგიისა და კლინიკური იმუნოლოგიის დეპარტამენტის კლინიკურ ბაზებზე და, ასევე, სატელეფონო კონტაქტით. გაანალიზდა მათი სამედიცინო ჩანაწერები (2018-2021 წლები), რათა დადგენილიყო ამ პაციენტებში შფოთვისა და დეპრესიის თანაარსებობა. გამოკითხვა განხორციელდა შესაბამისი კითხვარებით (GAD-7 და PHQ-9) [105, 106]. კვლევა ჩატარდა საცდელ-საკონტროლო პროტოკოლით და მასში შევიდა 18-დან 70 წლამდე ასაკის 315 სუბიექტი. „საცდელი“ და „საკონტროლო“ ჯგუფები შესაბამისად შედგებოდა ატოპიური დერმატიტის მქონე 154 და საკონტროლო ჯგუფში შემავალი 161 ჯანმრთელი სუბიექტისგან, რომლებიც შერჩეულნი იყვნენ მარტივი რანდომიზაციის მეთოდით.

საკონტროლო ჯგუფში მოხვდნენ, ასევე, თსსუ-ის სტუდენტები, აკადემიური პერსონალი და მათი ოჯახის წევრები.

კვლევადან განითესნენ პირები, რომელთაც ჰქონდათ ასთმა, რინიტი, ჭინჭრის ციება, სეზონური დერმატიტი, ფსორიაზი და კონტაქტური დერმატიტი. კვლევაში ჩართულმა პაციენტებმა ასაკის მიხედვით შეადგინეს სამი ჯგუფი: 18-29 წლის, 30-49 წლის და 50-69 წლის ინდივიდები. AD-ის სიმძიმის კლასიფიკაციის სიძნელის გამო, მისი შეფასება ხორცილედებოდა მკურნალობის დროს გამოყენებული საშუალებების სახეობის და რაოდენობის მიხედვით:

მსუბუქი AD (პაციენტები იყენებდნენ მხოლოდ დამატენიანებელ საშუალებებს და ადგილობრივ თერაპიას - ადგილობრივი კორტიკოსტეროიდების (TCS) მოკლე კურსს და ადგილობრივი კალცინეურინის ინჰიბიტორებს (TCIs)),

ზომიერი AD (პაციენტები, რომლებიც იღებდნენ დამატებით ორალურ ანტიჰისტამინებს) და

მძიმე AD (პაციენტები, რომლებიც იღებდნენ სხვა ორალურ იმუნოსუპრესანტებს).

3.2.2 სტატისტიკური ანალიზი

სტატისტიკური ანალიზი განხორციელდა SPSS და Review Manager 5.4.1 სტატისტიკური პროგრამების უკანასკნელი ვერსიებით ბინიალური ცვლადების გამოყენებით. ისაზღვრებოდა შანსების კოეფიციენტები (ORs) 95%-იანი ნდობის ინტერვალით. სარწმუნოდ ითვლებოდა 0.05-ზე დაბალი ალბათობის p-კოეფიციენტი. ანალიზი ჩატარდა ოთხ ქვეჯგუფში დემოგრაფიული და კლინიკური მახასიათებლების მიხედვით.

კვლევა III

3.3.1 მასალა და მეთოდები

კვლევა ჩატარდა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ალერგოლოგიისა და კლინიკური იმუნოლოგიის დეპარტამენტის კლინიკაში. კვლევაში გამოყენებული იყო საცდელ-საკონტროლო პროტოკოლი. საკონტროლო ჯგუფმა (I ჯგუფი) მოიცვა 18-69 წლის ასაკის 160 ჯანმრთელი ინდივიდი (თსსუ მე-5 კურსის სტუდენტები, აკადემიური პერსონალი და მათი ახლობლები). საცდელი ჯგუფი კი შედგებოდა ქრონიკული სპონტანური ურტიკარიით დაავადებული 120 (II ჯგუფი) და ატოპიური დერმატიტით დაავადებული 110 პაციენტისგან (III ჯგუფი). საკვლევ სუბიექტებზე დაკვირვება წარმოებდა სამი წლის განმავლობაში (2018-2021). შფოთვის და დეპრესიის იდენტიფიცირება ხორციელდებოდა შესაბამისი კითხვარებით (GAD-7 და PHQ-9), იხ. დანართი N1.

კვლევიდან განთესილი იყვნენ პირები, რომლებსაც ქონდათ ასთმა, რინიტი, სეზონური დერმატიტი, ფსორიაზი, კონტაქტური დერმატიტი, რომლებიც რეგულარულად ლებულობდნენ ანტიჰისტამინებს, ანტიდეპრესანტებს და შფოთვის საწინაარმდეგო მედიკამენტებს. კვლევაში ჩართული პაციენტები ასაკის მიხედვით განაწილდნენ სამ ჯგუფად: 18-29 წლის, 30-49 წლის და 50-69 წლის.

3.3.2 სტატისტიკური ანალიზი

მიზეზ-შედეგობრივი კავშირების და რისკების პროგნოზირების შეფასება განხორციელდა ლოგისტიკური რეგრესიის საშუალებით. გამოყენებული იყო „ლორენცის მრუდი“ და „ჯინის კოეფიციენტი“, რომელთა საშუალებითაც შეფასდა CSU-ის და AD-ის დროს შფოთვისა და დეპრესიის რისკების კონცენტრაცია. მონაცემების სტატისტიკური ანალიზი ჩატარდა SPSS 25 IL, Excel-ის და RevMan 5.4. პროგრამებით.

კვლევა IV

3.4.1 მასალა და მეთოდები

კვლევის საწყის ეტაპზე გენერირებულ იქნა ნულოვანი ჰიპოთეზა, რომლის თანახმად: AD და CSU არ არის დაკავშირებული ძილის დარღვევასთან. ჰიპოთეზა ტესტირებული იქნა საცდელ-საკონტროლო კვლევის პროტოკოლით. 18-69 წლის ასაკის ორივე სქესის საკვლევი სუბიექტები (რანდომულად შერჩეული) განაწილდნენ სამ ჯგუფში.

საკონტროლო ჯგუფი შეადგინეს კანის მწვავე და ქრონიკული დაავადებების არმქონე სუბიექტებმა, ხოლო საცდელ ჯგუფში შევიდნენ ატოპიური დერმატიტითა და ქრონიკული სპონტანური ურტიკარიით დაავადებული პირები. ყველა სუბიექტის სამედიცინო ჩანაწერები გულდასმით იქნა განხილული, თავად პაციენტები კი - გამოკითხულნი სტანდარტიზებული კითხვარების საშუალებით მათი ძილის დარღვევების ხასიათისა და სიმძიმის შესაფასებლად.

უძილობის სიმძიმის ინდექსი (ISI) შეფასდა სამი პარამეტრით. ეს სისტემა წარმოადგენს 7-პუნქტიან თვითშეფასების კითხვარს, რომლითაც ფასდება უძილობის მიზეზი, ხასიათი (ჩამინების და ძილის შენარჩუნების პრობლემები, ადრე გაღვიძება, ძილით უკმაყოფილება), სიმძიმე და მისი გავლენა ადამიანის ჩვეულ ფუნქციონირებასა და ცხოვრების წესზე. თითოეული ელემენტი შეფასდა 5-ქულიან ლიკერტის სკალაზე (მაგ., 0 = პრობლემა არ არის; 4 = ძალიან სერიოზული პრობლემა), ქულების მაქსიმალური რაოდენობა 28. ნორმალური ძილი (0 – 7 ქულა); უმნიშვნელო უძილობა (8 – 14 ქულა); ზომიერი უძილობა (15 – 21 ქულა) და ძლიერი უძილობა (22 – 28 ქულა) [102]. ქავილის სიმძიმის შესაფასებლად გამოყენებულ იქნა თვითშეფასების ვიზუალურ-ანალოგიური სკალა (VAS), ქულების რაოდენობით 1-დან 10 ქულამდე (ქავილი არ არის - 1 ქულა, აუტანელი ქავილი - 10 ქულა, კლინიკურად მნიშვნელოვანი ქავილი - 4 ქულაზე მეტი) [103].

3.4.2 სტატისტიკური ანალიზი

სტატისტიკური ანალიზი ჩატარდა SPSS და Review Manager 5.4.1 პროგრამების საშუალებით. ჯგუფებისა და ქვეჯგუფების მონაცემები დარდებოდა ბინიალური და რიცხობრივი შედეგობრივი ცვლადებით „Forest plot“-ის გრაფიკული გამოსახულებების საშუალებით. ვინაიდან კვლევა საცდელ-საკონტროლო და რეტროსპექტული იყო, გამოყენებულ იქნა შანსების შეფარდებები (ORs), ხოლო რიცხვითი მნიშვნელობები ერთმანეთს დარდებოდა სტანდარტული საშუალო სხვაობის (SMD) 95% სანდოობის ინტერვალით, 0.05-ზე დაბალი p-მნიშვნელობით მიჩნეული იყო სარწმუნოდ. ანალიზი ჩატარდა 3 ძირითად ჯგუფში, რომლებიც, თავის მხრივ, დანაწილდა ქვეჯგუფებად დემოგრაფიული მონაცემების, უძილობის სიმძიმის და ანტიჰისტამინების გამოყენების მიხედვით.

თავი - IV. კვლევის შედეგები

4.1 I კვლევის შედეგი

კვლევის მიზნიდან გამომდინარე ერთმანეთს შედარდა CSU-ით დაავადებულ და ჯანმრთელ სუბიექტებში შფოთვისა და დეპრესიის გამოვლინების ტენდენციები დემოგრაფიული თავისებურებების მიხედვით.

თავდაპირველად შეფასდა საკვლევი და საკონტროლო ჯგუფების ჰომოგენურობა დემოგრაფიული და კლინიკური პარამეტრების გათვალისწინებით, რამაც დაადასტურა, რომ ეს ჯგუფები არ განსხვავდებოდნენ ერთმანეთისგან ასაკის ($M = 47.4$, $SD = 16.7$ და $M = 46.2$ $SD = 17.1$) და სქესის (მამაკაცები - 34% vs. 30%, $OR = 0.80$, 95% CI 0.58 -1.10; ქალები - 65% vs. 70% $OR = 1.25$, 95% CI 0.91-1.72) მიხედვით. ჯგუფებს შორის სხვაობა დაფიქსირდა მხოლოდ ისეთი თანმხლები დაავადებებისა და მდგომარეობების

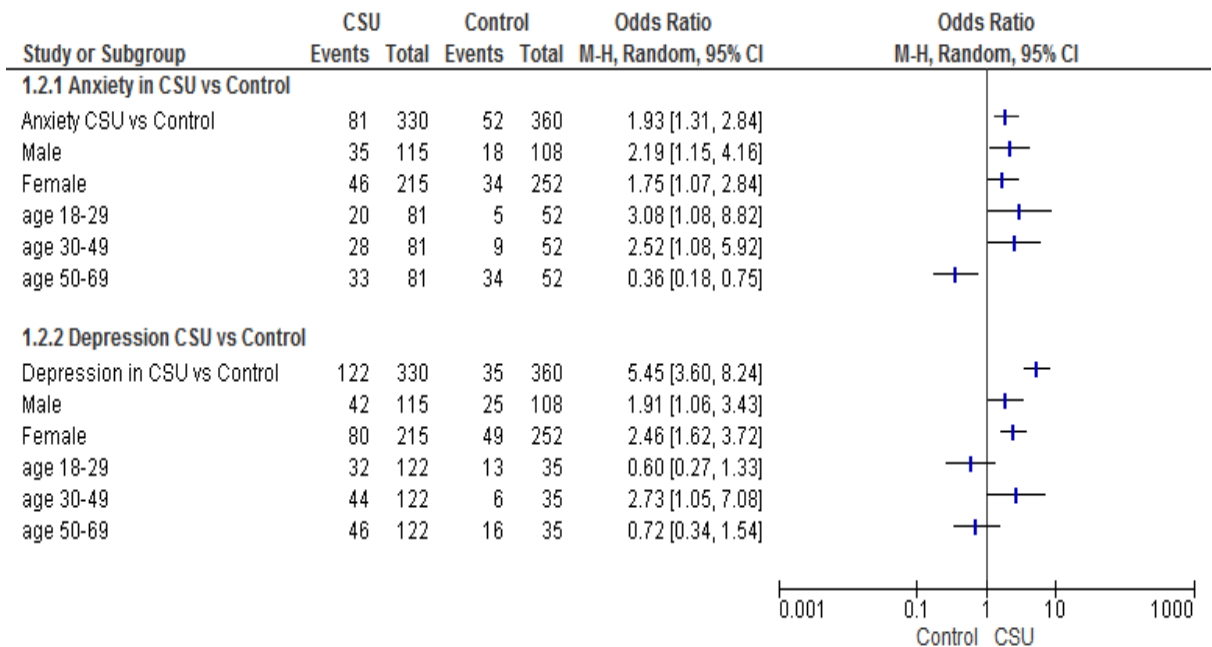
მიხედვით (74% CSU წინააღმდეგ 19.4% კონტროლი; OR=0.26, 95% CI 0.13-0.52), როგორცაა ფიზიკური ურტიკარია (OR = 0.09, 95% CI 0.05- 0.15), ფარისებრი ჯირკვლის დისფუნქცია (OR = 0.23, 95% CI 0.12-0.43), დიაბეტი (OR = 0.36, 95% CI 0.14-0.93), სიმსუქნე (OR = 0.47, 95% CI 0.26-0.84) და თამბაქოს მოხმარება (OR = 0.42, 95% CI 0.22-0.79) (იხ. ცხრილი 1).

ცხრილი 1. საკვლევი ჯგუფების დემოგრაფიული და კლინიკური მახასიათებლები

Study or Subgroup	CSU		Control		Odds Ratio (Non-event) M-H, Random, 95% CI	Odds Ratio (Non-event) M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
1.1.1 Demographic factors						
Axiety (CSU vs Control)	330	690	360	690	1.19 [0.96, 1.47]	+
Male	115	330	108	360	0.80 [0.58, 1.10]	+
Female	215	330	252	360	1.25 [0.91, 1.72]	+
1.1.2 Clinical factors						
Physical urticaria	118	330	17	360	0.09 [0.05, 0.15]	+
Thyroid disease	47	330	13	360	0.23 [0.12, 0.43]	+
Diabetes	15	330	6	360	0.36 [0.14, 0.93]	+
Obesity	35	330	19	360	0.47 [0.26, 0.84]	+
Smoking	31	330	15	360	0.42 [0.22, 0.79]	+

ასაკისა და სქესის მიხედვით სტრატეფიცირებულ, CSU-ით დაავადებულ პირებში შფოთვის გამოვლენის შეფარდებითი რისკები წარმოდგენილია ცხრილი 2-ში. როგორც ამ ცხრილიდან ჩანს, შფოთვა 1.6-ჯერ უფრო ხშირი იყო CSU-ის, ვიდრე საკონტროლო ჯგუფის სუბიექტებში (24% vs 14%, შესაბამისად; OR = 1.93, 95 % CI 1.31- 2.84).

ცხრილი 2. შფოთვისა და დეპრესიის სიხშირე CSU-ში სტრატეფიცირებული დემოგრაფიული ცვლადების მიხედვით



ქრონიკული სპონტანური ურტიკარიის მქონე მამაკაცებში შფოთვა იყო 1.9-ჯერ და ქალებში 1.4-ჯერ მეტი, ვიდრე საკონტროლო ჯგუფებში, შესაბამისად - 30% vs 16%-ის წინააღმდეგ (OR = 2.19; 95% CI 1.15-4.16) და 21% vs 13%-ის წინააღმდეგ (OR = 1.75; 95% CI 1.07-2.84). ასაკობრივი სტრატეფიკაციის შემდეგ შფოთვის გავრცელების უფრო მაღალი მაჩვენებელი დაფიქსირდა მხოლოდ 50-69 ასაკობრივ ჯგუფში, ვიდრე იმავე ასაკობრივ საკონტროლო ჯგუფში (OR = 0.36, 95% CI 0.18-0.75).

ჭინჭრის ციებით დაავადებული პაციენტები უფრო ხშირად განიცდიდნენ დეპრესიას, ვიდრე საკონტროლო ჯგუფის სუბიექტები (36% vs 9.7%; OR = 5.45, 95% CI 3.60-8.24) და ასეთი ტენდენცია უფრო მეტად შეინიშნებოდა მდედრობით სქესის წარმომადგენლებში (37% vs 19%; OR = 2.46, 95% CI 1.62-3.72); ორივე სქესის პაციენტებში დეპრესია განსაკუთრებით გამოხატული იყო 30-49 წლის ასაკობრივ ჯგუფში (36% vs 17%; OR = 2.73, 95% CI 1.05-7.08).

4.2 II კვლევის შედეგი

კვლევის მიზნიდან გამომდინარე შევისწავლეთ შფოთვისა და დეპრესიის თანაარსებობა ატოპიური დერმატიტით დაავადებულ, სხვადასხვა დემოგრაფიული ნიშნების მიხედვით დაჯგუფებულ პაციენტებსა და ჯანმრთელ პირებში.

კვლევაში მონაწილე სუბიექტების დემოგრაფიული და კლინიკური პარამეტრები წარმოდგენილია ცხრილი 3-ში.

ცხრილი 3. საკვლევი სუბიექტების დემოგრაფიული და კლინიკური მონაცემები

Study or Subgroup	Atopic dermatitis		Control		Odds Ratio (Non-event)	
	Events	Total	Events	Total	M-H, Random, 95% CI	Odds Ratio (Non-event) M-H, Random, 95% CI
1.1.1 Demographic factors						
AD vs Control	154	315	161	315	1.09 [0.80, 1.49]	
Male	70	154	75	161	1.05 [0.67, 1.63]	
Female	84	154	86	161	0.96 [0.61, 1.49]	
1.1.2 Clinical factors						
Asthma	11	154	3	161	0.25 [0.07, 0.90]	
Allergic rhinitis	10	154	2	161	0.18 [0.04, 0.84]	
Urticaria	12	154	4	161	0.30 [0.10, 0.96]	
Seborrheic dermatitis	3	154	2	161	0.63 [0.10, 3.84]	
Psoriasis	1	154	1	161	0.96 [0.06, 15.42]	
Contact dermatitis	2	154	1	161	0.47 [0.04, 5.29]	

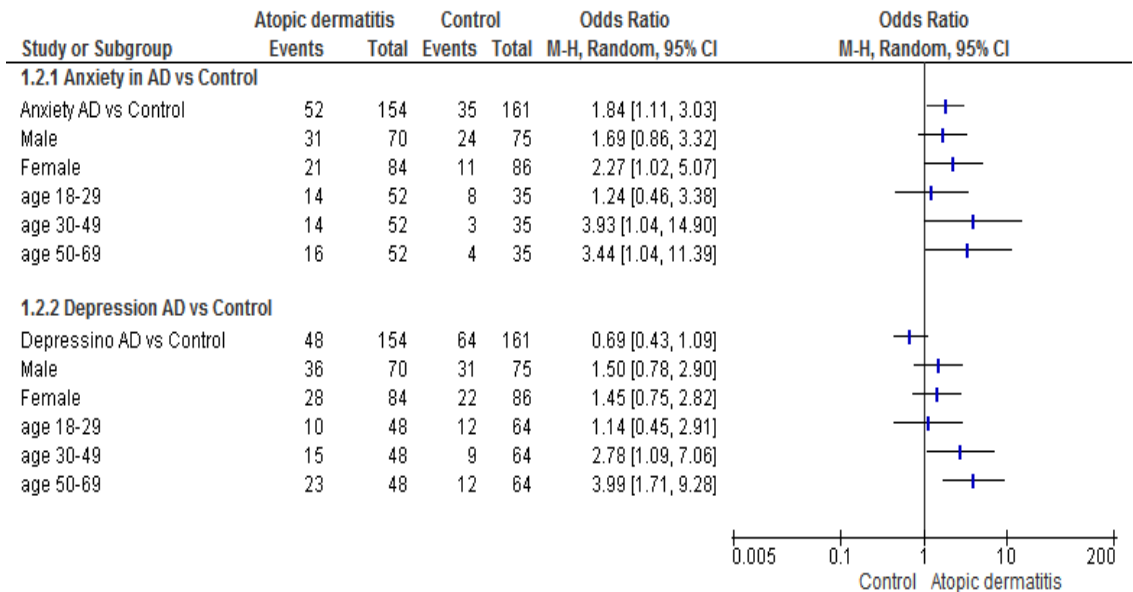
კვლევაში ჩართულ პირებს შორის ასაკობრივი და სქესობრივი თვისებურებების მიხედვით სხვაობა არ გამოვლინდა. ატოპიური დერმატიტით დაავადებული პაციენტების საშუალო ასაკმა 44.26 წელი (SD = 14.76), საკონტროლო ჯგუფში კი - 46.38 წელი (SD = 15.91) შეადგინა. საცდელ და საკონტროლო ჯგუფებში, სქესობრივი ნიშნით, სუბიექტების განაწილება შესაბამისად იყო 46,6% (კაცი) და 53,4% (ქალი). საცდელ და საკონტროლო ჯგუფებში განაწილებული პირების საერთო რაოდენობას შორის განსხვავება (OR = 1.09, 95% CI 0.80-1.49), ისევე როგორც გენდერული ნიშნით სხვაობა (OR=1.05, 95% CI 0.67-1.63; OR=0.96, 95% CI 0.61-1.49) - არ დაფიქსირებულა.

საცდელ ჯგუფში, საკონტროლოსთან შედარებით სხვაობა დაფიქსირდა კომორბიდული კლინიკური მდგომარეობების თანაარსებობის თვალსაზრისით, რაც იმაში მდგომარეობდა, რომ საცდელი ჯგუფის პაციენტებს შესაბამისად უფრო ხშირად

აღნიშნებოდათ: ასთმა (OR = 0.25, 95% CI 0.07-0.90), ალერგიული რინიტი (OR = 0.18, 95% CI 0.04-0.84) და ჭინჭრის ციება (OR = 0.30, 95% CI 0.10-0.96). სეზონური დერმატიტის, ფსორიაზისა და კონტაქტური დერმატიტის შემთხვევათა განაწილება ორივე ჯგუფში თანაბარი იყო (იხ. ცხრილი 3).

ატოპიური დერმატიტის (AD) დროს, შფოთვისა და დეპრესიის შანსების თანაფარდობა, ასაკისა და სქესის მიხედვით, წარმოდგენილია ცხრილში 4.

ცხრილი 4. ატოპიური დერმატიტის დროს შფოთვის და დეპრესიის შანსების თანაფარდობა



როგორც ცხრილიდან ჩანს, შფოთვა თითქმის 1.5-ჯერ უფრო ხშირი იყო AD-ის, ვიდრე საკონტროლო ჯგუფში (33.7% vs. 21.7% ან 1.84, 95% CI 1.11–3.03, p<0.001). შფოთვის პრევალენტობა ასევე უფრო მაღალი იყო ქალებში (OR = 2.27, 95% CI 1.02-5.07, p<0.001) და ორ ასაკობრივ ჯგუფში: 30-49 წელი, 50-69 წელი (შესაბამისად, OR = 3.93, 95% CI 1.04–14.90, p<0.001; OR = 3.44, 95% CI 1.04–11.39, p<0.001).

დეპრესიის გამოვლინება ორივე სქესის წარმომადგენლებში ერთნაირი იყო (31.2% vs 39.7%; OR 0.69, 95% CI 0.43–1.09, p<0.001). თუმცადა, ის პრევალირებდა ორივე სქესის ორ ასაკობრივ ჯგუფში - 30-49 წელი (OR = 2.78, 95% CI 1.09-7.06) და 50-69 წელი (OR = 3.99, 95% CI 1.71-9.28).

4.3 III კვლევის შედეგი

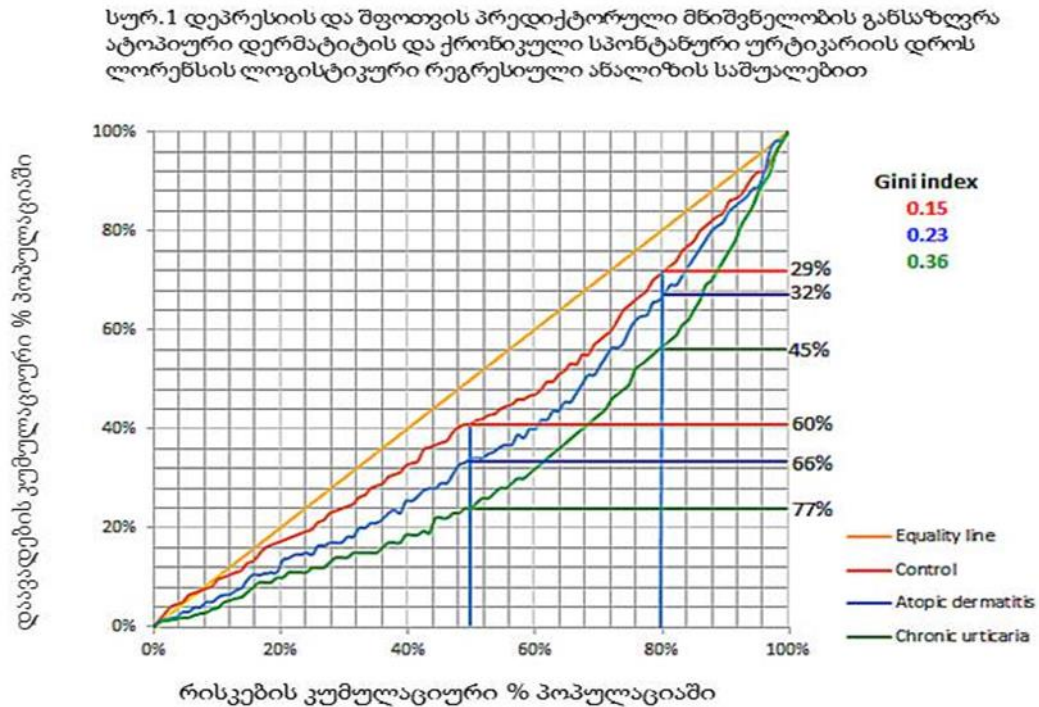
კვლევის მიზნის შესაბამისად ჩვენ შევაფასეთ შფოთვის და დეპრესიის, როგორც პროგნოზული (პრედიქტორული) რისკ ფაქტორების მნიშვნელობა AD-ის და CSU-ის განვითარებაში (დამოკიდებული ცვლადები).

ამ მიზნით განხორციელდა ლოგისტიკური რეგრესიული ანალიზი, „ლორენცის“ ლოგისტიკური მრუდის და „ჯინის“ კოეფიციენტის საშუალებით (იხ. სურათი 1).

დადგინდა, რომ შფოთვის და დეპრესიის, როგორც რისკ ფაქტორების 50%-იანი კუმულაციური ინტენსივობის (კონცენტრაციის) ნიშნულზე CSU-ისა და AD-ის გამოვლინების ალბათობა შესაბამისად 77% და 66% უდრის. რისკების კონცენტრაციის უფრო მაღალ, 20%-იან ნიშნულზე ამ დაავადებების გამოვლენის ალბათობა შესაბამისად 45 (ჯინი=0,36 - მწვანე ხაზი) და 32 პროცენტამდე (ჯინი=0.23 - ლურჯი ხაზი) ქვეითდება. საკონტროლო ჯგუფში ამ დაავადებების განვითარების რისკი არ აღემატება 29%-ს (ჯინი=0.15 - წითელი ხაზი). ამრიგად, დადგინდა, რომ სახეზეა ამ რისკების კონცენტრაციის პირდაპირპროპორციული კავშირი ატოპიური დერმატიტის და სპონტანური ურტიკარიის პრევალენტობასთან (იხილეთ სურათი 1).

Gini index ანალიზით დადგინდა, რომ ჩვენს მიერ კვლევადი პროგნოზული რისკ ფაქტორების ინტენსივობის განაწილება (შფოთვა და დეპრესია) ჯანმრთელებში, AD-ით და CSU-ით დაავადებულ პირებში შესაბამისად იყო 0.15, 0.23 და 0.36-ია, რაც იმას ნიშნავს, რომ შფოთვა და დეპრესია განსაკუთრებული ინტენსივობით ვლინდებოდა შემდეგი თანმიმდევრობით: მაღალი ინტენსივობით - CSU-ის მქონე (0.36); საშუალო ინტენსივობით - AD-ის მქონე (0.23) და დაბალი ინტენსივობით - ჯანმრთელ პირებში (0.15). შესაბამისად, აღნიშნული რისკ ფაქტორების პროგნოზული ღირებულება განსაკუთრებით გამოიკვეთა CSU -ის დროს.

სურათი 1. ლორენცის მრუდების საშუალებით AD-ის და CSU-ის განვითარების პროგნოზირებადობა რისკ ფაქტორების (დეპრესია და შფოთვა) საფუძველზე.



ლორენცის მეთოდით გამოთვლილი, კუმულაციური რისკების ინტენსივობის განაწილების სტატისტიკური ანალიზი წარმოდგენილია ბლობოგრამაზე (იხ. ცხრილი 5).

ცხრილი 5. რისკის ინტენსივობის განაწილების სტატისტიკური მნიშვნელობა

Study or Subgroup	CSU		Control		Odds Ratio (Non-event)	Odds Ratio (Non-event)
	Events	Total	Events	Total	M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI
1.1.1 The concentration of risks at 50% levels of the Lorenz curve						
Risk conc. up 50% CSU vs Control	92	120	64	160	0.20 [0.12, 0.34]	+
Risk conc. up 50% AD vs Control	73	110	64	160	0.34 [0.20, 0.56]	+
Risk conc. up 50% CSU vs AD	92	120	73	110	0.60 [0.34, 1.07]	+
1.1.2 The concentration of risks at 20% levels of the Lorenz curve						
Risk conc. up 20% CSU vs Control	54	120	46	160	0.49 [0.30, 0.81]	+
Risk conc. up 20% AD vs Control	35	110	46	160	0.86 [0.51, 1.47]	+
Risk conc. up 20% CSU vs AD	54	120	35	110	0.57 [0.33, 0.98]	+
1.1.3 The concentration of risk factors at 50% vs 20% levels on the Lorenz curve						
Risk conc. up 50% vs 20% CSU	92	120	54	120	0.25 [0.14, 0.43]	+
Risk conc. Up 50% vs 20% AD	73	110	35	110	0.24 [0.13, 0.42]	+
Risk conc. up 50% vs 20% control	64	160	46	160	0.61 [0.38, 0.96]	+

ბლობოგრამაზე წარმოდგენილ სამ ქვეჯგუფში ერთმანეთს შედარებულია სხვადასხვა ინტენსივობის რისკების პროგნოზული მნიშვნელობები. როგორც ცხრილიდან ჩანს, პირველ ქვეჯგუფში შედიოდნენ პაციენტები, რომლებშიც დაავადების გამოვლინების რისკი 50%-ს აღემატებოდა. ამ ქვეჯგუფში მნიშვნელოვანი განსხვავებები დაფიქსირდა CSU-ის (OR=0.20, 95% CI 0.12-0.34) და AD-ის (OR=0.34, 95% CI 0.20-0.56) სასარგებლოდ კონტროლთან შედარებით. მეორე ქვეჯგუფში შედარება მოხდა რისკის 20%-იანი ინტენსივობის დონეზე და ამ შემთხვევაში სარწმუნო განსხვავება დაფიქსირდა CSU-ის სასარგებლოდ როგორც კონტროლთან (OR = 0.49, 95% CI 0.30-0.81), ისე AD-თან (OR = 0.57, 95% CI 0.33-0.98) შედარებით. მესამე ქვეჯგუფში განხორციელდა სხვადასხვა კონცენტრაციის (50% vs 20%) რისკების ერთმანეთთან შედარება, და დადგინდა, რომ 50%-იანი ინტენსივობის რისკის პროგნოზული ღირებულება სამივე - CSU-ის (OR = 0.25, 95% CI 0.14-0.43), AD-ის (OR = 0.24, 95% CI 0.13-0.42) და კონტროლის (OR = 0.61, 95% CI 0.38-0.96) შემთხვევაში სტატისტიკურად სარწმუნო იყო.

4.4 IV კვლევის შედეგი

ამ კვლევით შევისწავლეთ ძილის დარღვევების გავლენა ატოპიურ დერმატიტსა და ქრონიკულ ურტიკარიაზე და, ასევე, მისი, როგორც დამატებითი პროგნოზული ფაქტორის, კლინიკური ღირებულება.

კვლევაში მონაწილეობდა 180 პაციენტი (მამაკაცი 56, ქალი 124), აქედან ატოპიური დერმატიტით (AD) დაავადებული - 74 და ქრონიკული სპონტანური ურტიკარიით (CSU) დაავადებული - 106 პაციენტი; პაციენტები დაიყო ორ ძირითად ჯგუფად: პირველი ჯგუფი (ცხრილი 6) მოიცავდა ორ ქვეჯგუფს, რომლებშიც მონაცემები გაანალიზდა სტანდარტიზებული საშუალოების სხვაობის (SMD) გამოყენებით; მეორე ჯგუფში (ცხრილი 7) შედიოდა 3 ქვეჯგუფი, რომლებშიც მონაცემები ერთმანეთს დარღებოდა ბინიალური (OR-შანსების თანაფარდობა) ცვლადების საშუალებით; კვლევის პროცესში ყველა პაციენტი ავსებდა შესაბამის კითხვარს.

ცხრილი 6. ასაკის, BMI, ISI და ქავილის სიმძიმის შედარება ქვეჯგუფებში

Study or Subgroup	Atopic dermatitis			Chronic urticaria			Std. Mean Difference	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	IV, Random, 95% CI	
1.1.1 Demographic date								
Age, years,	43	16.4	74	47.2	12.4	106	-0.29 [-0.59, 0.00]	
BMI kg/m2	25.8	3.9	74	26.4	5.3	106	-0.13 [-0.42, 0.17]	
1.1.2 Descriptive characteristics of the insomnia severity								
ISI_clinical	15.2	3.6	74	18.4	3.2	106	-0.95 [-1.26, -0.63]	
Pruritus	5.8	1.6	74	6.5	2.3	106	-0.34 [-0.64, -0.04]	

BMI = Body Mass Index; ISI = The Insomnia Severity Index.

ჯგუფებსა და ქვეჯგუფებში მონაცემების შედარებამ არ აჩვენა მნიშვნელოვანი განსხვავება ასაკის, სქესის და სხეულის მასის ინდექსის (BMI) მიხედვით. პაციენტის

ასაკი მერყეობდა 18-დან 77 წლამდე, საშუალოდ 43.0 წელი AD-ით და 47.2 წელი CSU-ით დაავადებულებში (SMD = -0.29, 95% CI 0.59 - 0.00). BMI მერყეობდა 17-დან 42 კგ/მ2-მდე, საშუალოდ 25.8 კგ/მ2 AD-ის და 26.4 კგ/მ2 CSU-ის მქონე პაციენტებში (SMD = -0.13, 95% CI -0.42 - 0.17). უძილობა და მისი სიმძიმე შეფასდა ორივე ძირითად ჯგუფში ბინიარული და უწყვეტი ცვლადებით.

პირველი ჯგუფის მეორე ქვეჯგუფში წარმოდგენილია ატოპიური დერმატიტისა და ქრონიკული სპონტანური ჭინჭრის ციების მქონე პაციენტებში უძილობის სიმძიმის ინდექსის (ISI) და ქავილის სტანდარტული საშუალო სხვაობათა მნიშვნელობები (SMD). ამ მონაცემების მიხედვით როგორც უძილობა, ასევე ქავილი მეტად იყო გამოხატული ატოპიური დერმატიტით დაავადებულ პირებში, ვიდრე სპონტანური ურტიკარიით დაავადებულებში (იხილეთ ცხრილი 6), შესაბამისად (SMD = -0.95, 95% CI -1.26, -0.63), (SMD = -0.34 , 95% CI -0.64, -0.04), რაც თავის მხრივ დაემთხვა ბინიარული ცვლადებით ჩატარებულ კვლევის შედეგებს.

ცხრილი 7. BMI-ის, ქავილის, ISI-ის და ანტიჰისტამინურების გამოყენების შედარება AD-ის და CSU-ის მქონე პაციენტებში

Study or Subgroup	n / N		n / N		Odds Ratio (Non-event)	Odds Ratio (Non-event)
	Events	Total	Events	Total	M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI
3.1.1 Descriptive characteristics of groups.						
Men (AD vs CSU)	29	74	27	106	0.53 [0.28, 1.01]	
Women (AD vs CSU)	45	74	79	106	1.89 [0.99, 3.57]	
Overweight (AD vs CSU)	29	74	31	106	0.64 [0.34, 1.20]	
Pruritus (AD vs CSU)	71	74	86	106	0.18 [0.05, 0.64]	
3.1.2 ISI (Clinical insomnia)						
ISI_AD vs control	58	74	55	120	0.23 [0.12, 0.45]	
ISI_CSU vs control	79	106	71	120	0.50 [0.28, 0.87]	
ISI_AD vs CSU	58	74	65	106	0.44 [0.22, 0.86]	
3.1.3 Use of antihistamines						
H1A (AD vs control)	65	74	15	120	0.02 [0.01, 0.05]	
H1A (CSU vs control)	56	106	15	120	0.13 [0.07, 0.25]	
H1A (AD vs CSU)	70	74	80	106	0.18 [0.06, 0.53]	

ISI უფრო მაღალი იყო ატოპიური დერმატიტის და ურტიკარიის დროს საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (შესაბამისად, OR=0.23, 95% CI 0.12 - 0.45 და OR=0.50, 95% CI 0.28 - 0.87). ამასთან ერთად, უძილობა უფრო მეტად იყო გამოხატული ატოპიური დერმატიტის დროს, ვიდრე ურტიკარიისას (OR=0.44, 95% CI 0.22 - 0.86), იხილეთ ცხრილი 7.

ვინაიდან AD და CSU-ის მქონე პაციენტები ყველაზე ხშირად იყენებენ ანტიჰისტამინებს, რომლებმაც შეიძლება ხელი შეუშალოს ძილის დარღვევის სიმძიმის შეფასებას, გავანალიზეთ ამ პრეპარატების გამოყენება ჩვენს საკვლევ პაციენტებში. ანალიზმა დაადასტურა, რომ ატოპიური დერმატიტის AD (OR=0.02, 95% CI 0.01, 0.05) და ქრონიკული ჭინჭრის ციების CSU (OR=0.13, 95% CI 0.07, 0.25) მქონე პირები ამ პრეპარატებს უფრო ხშირად იყენებდნენ, ვიდრე საკონტროლო ჯგუფში განაწილებული პირები. ორი დაავადების ერთმანეთთან შედარებისას კი დაფიქსირდა, რომ ანტიჰისტამინები უფრო ხშირად ატოპიური დერმატიტის დროს გამოიყენება, ვიდრე სპონტანური ურტიკარიის დროს (OR=0.18, 95% CI 0.06, 0.53), იხილეთ ცხრილი 7.

თავი V. დისკუსია

დისერტაციაში შესწავლილია ქავილით მიმდინარე კანის ალერგიული დაავადებებისა (ატოპიური დერმატიტი (AD) და ქრონიკული სპონტანური ურტიკარია CSU)) და ნეიროფსიქოლოგიური გამოვლინებების (დეპრესია, შფოთვა და უძილობა) ურთიერთკავშირი.

5.1 საწყისი კითხვები და ახალი დასკვნები კონტექსტში

ნაშრომი მოტივირებულია კლინიცისტებისა და პაციენტების მრავალი დაკვირვებით, რომ კანის ქავილით მიმდინარე სხვადასხვა ალერგიული დაავადებები (AD და CSU) შეიძლება დაკავშირებული იყოს ნეიროფსიქიატრიულ გამოვლინებებთან [108, 109]. კვლევაში დასმული იყო 5 ძირითადი კითხვა:

- კონკრეტულად რა ტიპის კავშირები შეიძლება არსებობდეს ამ მდგომარეობებს შორის?
- რა ფსიქოპათოლოგიური მექანიზმებით შეიძლება აიხსნას ასეთი დაკვირვებები?
- როგორი რაოდენობრივი და თვისობრივი მახასიათებლებით არის წარმოდგენილი თითოეული ეს ნეიროფსიქოლოგიური გამოვლინება AD-ის, CSU-ის და ამ დაავადებების არმქონე სხვადასხვა სქესის და ასაკის პოპულაციაში?
- შეიძლება თუ არა ეს ნეიროფსიქოლოგიური გამოვლინებები განხილულ იქნას AD-ისა და CSU-ის რისკ ფაქტორებად?
- რა პროგნოზული მნიშვნელობა შეიძლება ჰქონდეთ მათ ამ დაავადებების დიაგნოსტიკისა და პრევენციის თვალსაზრისით?

5.1.1 პირველი კვლევა

ჩვენი პირველი კვლევის შედეგებმა დაადასტურა სხვა ავტორების მოსაზრება იმის თაობაზე, რომ შფოთვა და დეპრესია მაღალი პრევალენტობით არის წარმოდგენილი CSU-ის მქონე პაციენტებში (შფოთვა (24.5%), დეპრესია (36.9%)) [109] და, რომ ამ ემოციურ დისტრესებს დამოუკიდებელი გავლენა აქვს ამ დაავადებაზე [110]. დადგინდა ასევე, რომ ეს ორივე მდგომარეობა ერთნაირად ხშირად ვლინდება ორივე სქესის პირებში საკონტროლო ჯგუფთან მიმართებაში. ასაკობრივი ჯგუფების ანალიზმა გამოავლინა, რომ CSU-ის დროს შფოთვა უფრო ხშირია 50-69, ხოლო დეპრესია - 30-49 წლის პირებში, რაც არ დაემთხვა სხვა ავტორების კვლევების შედეგებს, სადაც CSU-ის დროს შფოთვა უფრო ხშირად 18-29 და 30-49 წლის ასაკში, ხოლო დეპრესია - 50-69 წლის ასაკში გამოვლინდა [109]. ამასთან ერთად, ჩვენ დავადასტურეთ წინა კვლევები, რომლებიც მიგვანიშნებენ, რომ CSU-ით შეპყრობილ პირებს უფრო ხშირად აღენიშნებათ შფოთვა და დეპრესია ისეთი კომორბიდული დაავადებების თანაარსებობის დროს, როგორცაა: ინდუცირებადი ურტიკარია, ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგიები, დიაბეტი და, ასევე, აქვთ ჭარბი წონა და ეწევიან თამბაქოს [109].

მრავალი კვლევის თანახმად ნეგატიური ემოციური ფაქტორები მნიშვნელოვნად მოქმედებენ დერმატოლოგიურ გამოვლინებებზე, მათ შორის ჭინჭრის ციებაზე [111, 112]. კავშირი, ერთის მხრივ, ქრონიკულ ჭინჭრის ციებასა და, მეორე მხრივ, შფოთვისა და დეპრესიას შორის ჯერ კიდევ არასაკმარისად არის შესწავლილი [113]. ზოგიერთი ავტორი ვარაუდობს, რომ ჭინჭრის ციება ჭარბობს აუტოიმუნური დაავადებების მქონე ზრდასრულ ქალებში [114] და, რომ ის ხშირად ასოცირდება შფოთვისა და დეპრესიასთან (უპირატესად, 50-69 ასაკობრივ ჯგუფში [115]). ეს პოსტულატები ნაწილობრივ ადასტურებს ჩვენი კვლევების შედეგებს ორივე სქესის პაციენტებში შფოთვის გამოვლინების შესახებ. ავტორთა უმრავლესობა დეპრესიასა და შფოთვისასაკობრივ ფაქტორსაც უკავშირებს და თვლის, რომ აღნიშნული ემოციური აშლილობები დაკავშირებულია ასაკთან ასოცირებული მარტოობის, სოციალური გარიყულობისა და იზოლაციის განცდებთან (ხანდაზმულებში). ამავე დროს, ავტორები თანხმდებიან, რომ ასეთივე განცდები საკმაოდ ხშირია ჯანმრთელ პოპულაციაშიც, რაც თავის მხრივ

ართულებს ამ ორი ფენომენის ურთიერთკავშირის შესწავლას სხვადასხვა დაავადებების დროს [116, 117, 118, 119].

ზოგიერთი ავტორი თვლის, რომ ჭინჭრის ციება წინ უსწრებს აუტოიმუნური დაავადებების დაწყებას, განსაკუთრებით, ზრდასრულ ქალებში [120] და რომ ეს ტენდენცია ასოცირდება ასაკობრივ ფაქტორთან. მათი აზრით CSU ახალგაზრდებში უფრო ხშირად შფოთვასთან თანაარსებობს, ხოლო ხანდაზმულებში - დეპრესიასთან. ჩვენმა კვლევამ არ დაადასტურა ასეთი მკაფიო კავშირის არსებობა; შესაძლოა სხვა დამატებითი კოფაქტორების (რომლებიც ასევე იწვევენ შფოთვასა და დეპრესიას) განხილვაც. ასე მაგალითად: ახალგაზრდები უფრო მგრძობიარენი არიან დერმატოლოგიური პრობლემების მიმართ, ვიდრე მოხუცები; ხოლო ხანდაზმულებში ეს მდგომარეობა უკავშირდება ბევრ უცნობ ფაქტორს (ეთნიკური, სოციალური, რელიგიური, გეოგრაფიული და ა.შ.) [121].

მეტად მნიშვნელოვანია ასევე კვლევების ჩატარების მეთოდოლოგიური საკითხების განხილვაც. პაციენტების შერჩევის, განთესვის, განაწილების, პირველადი და მეორადი შედეგობრივი ცვლადების იდენტიფიცირებისა და შესაბამისი სტატისტიკური დამუშავების მეთოდების სწორი გამოყენება. სამწუხაროდ, ამ მხრივ კვლევების უმრავლესობაში შეინიშნება მნიშვნელოვანი ხარვეზები. ასე მაგალითად: რიცხვითი და ბინიალური ცვლადების ოპტიმალური გამოყენება, რაზედაც მნიშვნელოვნად არის დამოკიდებული მიღებული შედეგები; ე.წ. “P-ჰაკინგის“ ფენომენი, რომელიც შეინიშნება მრავალ კვლევაში და რომელიც ხასიათდება I ტიპის ცრუ დადებითი შეცდომების მაღალი ნიშნულით [122].

წარმოდგენილ კვლევაში მაქსიმალურად იქნა გათვალისწინებული ზემოაღნიშნული ხარვეზები, რის გამოც შესაძლოა მიღებული შედეგები ნაკლებად თანხვედრადია სხვა კვლევებთან. ვინაიდან კვლევა თავისი შინაარსით ობსერვაციული, საცდელ-საკონტროლო და, რაც მთავარია, რეპლიკაციურია, ის სავარაუდოდ შეავსებს ამ ტიპის კვლევების არსებულ დეფიციტს, რის გარეშეც, როგორც ცნობილია, შეუძლებელია ყველაზე მაღალი მტკიცებულების მქონე კვლევების (სისტემური მიმოხილვითი მეტა-ანალიზი) განხორციელება [123]. ამრიგად, კვლევა ადასტურებს, რომ თანმხლები

ფსიქიატრიული გამოვლინებები საკმაოდ ხშირია ქავილით მიმდინარე კანის ალერგიული დაავადებების დროს და, რომ ამის გათვალისწინება აუცილებელია ამ მდგომარეობების მკურნალობისას [124, 125].

გამოიკვეთა ასევე გარკვეული ფაქტორები, რომლებმაც სავარაუდოდ იმოქმედა კვლევის შედეგებსა და მათი სარწმუნოების ხარისხზე. უპირველეს ყოვლისა, ლაპარაკია კვლევის პროტოკოლზე („საცდელ-საკონტროლო“ case-control), რომელიც მეორე ადგილზეა ობსერვაციული კვლევების იერარქიაში (კოჰორტული კვლევების შემდეგ). გასათვალისწინებელია, რომ ის რეტროსპექტული კვლევაა და ამრიგად აქვს გარკვეული ხარვეზები მიზეზ-შედეგობრივი კავშირების დადგენის დროს. ხარვეზად მოიაზრება ასევე, ისიც, რომ კვლევა შემოიფარგლა სამედიცინო ისტორიების და კითხვარების შეფასებით, რის გამოც საკვლევ ჯგუფებში სუბიექტების შერჩევის, განთესვის და შედეგობრივი ცვლადების სელექცია ასევე გარკვეულ პრობლემებთან ასოცირდებოდა.

5.1.2 მეორე კვლევა

შფოთვისა და დეპრესიის კავშირი ატოპიურ დერმატიტთან შესწავლილი იყო რამდენიმე წინამდებარე კვლევით და მათი შედეგები ურთიერთგამომრიცხავი აღმოჩნდა. კერძოდ, ზოგმა ავტორმა დაადასტურა, რომ AD-ით დაავადებულ პირებსა და ჯანმრთელებში შფოთვის გამოვლინება ერთნაირია [126, 127] და, ასევე, არ ვლინდება კორელაცია AD-ის სიმძიმესა და შფოთვის შორის [128]. სხვა მკვლევარების აზრით ასეთი ტენდენცია რეალურად არსებობს AD-ის სასარგებლოდ [129, 130]. ბოლო დროის პოპულაციურმა კვლევამ აჩვენა, რომ ზომიერი და მძიმე AD მნიშვნელოვნად ასოცირდება შფოთვის საწინააღმდეგო და ანტიდეპრესანტების გამოყენების გაზრდილ ალბათობასთან და, მაშასადამე, ეს ფენომენი აქტუალურია AD-ის დროს [131].

შფოთვა და დეპრესია ძირითადი დარღვევებია, რომლებიც დაკავშირებულია კანის ქრონიკულ დაავადებებთან. ეს მდგომარეობები მნიშვნელოვნად მონაწილეობს

ფსიქოლოგიურ დარღვევებში და ხშირად თანაარსებობს სხვა ატოპიური დაავადებების (ალერგიული რინიტი, ასთმა) დროს.

ჩვენი მეორე კვლევით დადასტურდა AD-ის და აღნიშნული ფსიქიკური დარღვევების (დეპრესია და შფოთვა) კავშირი, რომელიც მეტად გამოიხატა 30-69 ასაკობრივ ჯგუფში. ამ პაციენტებს დაუდასტურდათ ასევე სხვა თანაარსებული დაავადებები - ბრონქული ასთმა, ალერგიული რინიტი და ჭინჭრის ციება.

სხვა მკვლევარების მიერ ასეთი ტენდენციის არსებობა ვერ დადასტურდა, სავარაუდოდ, საკვლევ ჯგუფებში სათანადო რაოდენობის ინდივიდების ნაკლებობის გამო. ავტორთა გარკვეული ჯგუფი მიიჩნევს, რომ დერმატოლოგიურ პაციენტებში დეპრესიული სიმპტომები ასოცირდება მათ ვიზუალურ კოსმეტიკურ პრობლემებთან [132, 133] და ასევე, ქავილით მიმდინარე კანის სხვა დაავადებების (ფსორიაზი და ქრონიკული იდიოპათიური ჭინჭრის ციება) არსებობასთან [134].

ფსიქიკური დაავადებისა და AD-ის საფუძვლიანი მექანიზმები უცნობია. ერთ-ერთი თეორიის თანახმად შფოთვა და დეპრესია მრავალი ქრონიკული, მათ შორის, კანის ქრონიკული დაავადების - AD-ის შედეგი შეიძლება იყოს. ბლექმენმის და თანაავტორების მიერ დადასტურდა ეს ჰიპოთეზა [135] და მათ გამოავლინეს კანის ქრონიკული დაავადების, როგორც რისკ ფაქტორების კავშირი ბავშვების ემოციურ და ქცევით დარღვევებთან. ფსიქიკურ დაავადებასა და AD-ს შორის კავშირი შეიძლება აიხსნას AD-ის პათოგენეზში პროანთებითი ციტოკინების კონცენტრაციის მატებით, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს დეპრესია, შფოთვა და აუტიზმი [135, 136]. შმიტის მიერ [137] დადასტურდა, რომ ატოპიური ალერგიული რეაქციების დროს ამ მედიატორების ჭარბმა გამოთავისუფლებამ შეიძლება განაპირობოს თავის ტვინში უფრო სერიოზული დარღვევები.

იდენტიფიცირებულია რამდენიმე ექვმიტანილი გენი, რომლებიც იმუნური სისტემის ფუნქციონირებაში მონაწილე მნიშვნელოვანი პროტეინების სინთეზს კოდირებს და მონაწილეობს Th1/Th2 უჯრედების დიფერენციაციის რეგულირებასა და ეფექტურ ფუნქციონირებაში ალერგიული ატოპიური დაავადებების დროს [135]. ერთ-ერთ მათგანს მიეკუთვნება ტრანსკრიპციის აქტივატორი 6 (STAT6), რომელიც

არეგულირებს Th2 დამოკიდებულ იმუნურ პასუხს და ასოცირებულია ატოპიურ დაავადებებთან [135, 137].

აღნიშნული ფაქტორი (STAT6) ჭარბადაა წარმოდგენილი ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში და ითვლება, რომ ის მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ყურადღების დეფიციტის / ჰიპერაქტიურობის სინდრომის (ADHD) განვითარების პათოგენეზში [139]. ტყუპებზე ჩატარებულმა კვლევებმა დაადასტურა, რომ ატოპიური დაავადებების და ქცევითი დარღვევების ურთიერთკავშირი დეტერმინირებულია გენეტიკური ფაქტორებით [138].

5.1.3 მესამე კვლევა (განხილვა)

ექსპერტთა აზრით რისკის პროგნოზირების სიზუსტე დამოკიდებულია რისკის კონცენტრაციაზე, ვინაიდან ის ასახავს დაავადების ალბათობას მის მიმართ მიდრეკილი პოპულაციის იდეალურად მცირე ქვეჯგუფში. აღნიშნული ფაქტის გათვალისწინებით ავტორთა ჯგუფების მიერ [140, 141, 142] შემოთავაზებული იყო პროგნოზირების გრაფიკული მეთოდები, რომელთაგან ერთ-ერთ ყველაზე პერსპექტიულ მეთოდად ითვლება ლორენცის მრუდით შეფასება [143]. სწორედ ამიტომ, ჩვენს მიერ აღნიშნულ კვლევაში გამოყენებულ იქნა ლორენცის მეთოდოლოგია, რომელიც პაციენტების დაავადებებისადმი მიდრეკილების ასახვის მოხერხებულ და ინფორმაციულ დიაგრამას წარმოადგენს და შესაბამისი ქულებით (ჯინის ინდექსი) კარგად განასხვავებს დაავადების მიმართ მაღალი და დაბალი მიდრეკილების მქონე სუბიექტებს.

აღნიშნული ჯინის ინდექსის საშუალებით ჩვენ შევეცადეთ შეგვესწავლა შფოთვის და დეპრესიის, როგორც რისკ ფაქტორების, პროგნოზული მნიშვნელობა CSU-ისა და AD-ის განვითარებაში; ანუ, როგორია შფოთვის და დეპრესიის თანაარსებობის პირობებში ამ დაავადებების მიმართ მიდრეკილ პოპულაციაში მათი რეალური გაჩენის ალბათობა. ჩატარებულმა კვლევამ გვანახა, რომ CSU-ისა და AD-ის მიმართ ყველაზე მაღალი მიდრეკილების (ჯინის კოეფიციენტის მიხედვით) მქონე პირების 50%-დან ჭინჭრის

ციება რეალურად აღინიშნება 77%-ში, ხოლო ყველაზე მაღალი მიდრეკილების მქონე 20%-დან კი - 45%-ში.

Gini index-ით (ჯინის კოეფიციენტის მიხედვით) დადგინდა, რომ ჩვენს მიერ კვლევადი პროგნოზული რისკ ფაქტორების ინტენსივობის განაწილება (შფოთვა და დეპრესია) ჯანმრთელებში, AD-ით და CSU-ით დაავადებულ პირებში შესაბამისად იყო 0.15, 0.23 და 0.36, რაც იმას ნიშნავს, რომ შფოთვა და დეპრესია განსაკუთრებული ინტენსივობით ვლინდებოდა შემდეგი თანმიმდევრობით: მაღალი - CSU (0.36), საშუალო - AD (0.23), და დაბალი - ჯანმრთელები (0.11). შესაბამისად, აღნიშნული რისკ ფაქტორების პროგნოზული ღირებულება განსაკუთრებით გამოიკვეთა CSU-ის დროს. რაც შეეხება ჯანმრთელ პირებსა და AD-ით დაავადებულებს, მათში შფოთვის და დეპრესიის „გაბნევა“ შედარებით თანაბარი იყო, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ ამ პირებში აღნიშნული რისკ ფაქტორების პროგნოზული მნიშვნელობა შედარებით დაბალია.

მიუხედავად იმისა, რომ ჩვენს ნაშრომში დადასტურდა დეპრესიისა და შფოთვის პროგნოზული მნიშვნელობა განსაკუთრებით CSU-ს განვითარებაში, ჩვენ ვერ შევძელით ზუსტად განგვესაზღვრა მიზეზობრივი კავშირის მიმართულება ამ ფსიქოპათოლოგიურ და კანის დაავადებებთან, რადგან ისინი შეიძლება დაკავშირებული იყოს მრავალსამედიცინო, ეკონომიკურ და სოციალურ-ფსიქოლოგიურ ნოზოლოგიებთან და ფაქტორებთან [144, 145, 146]. მაგალითად, განწყობის დარღვევა ასოცირდება ციტოკინებით გამოწვეულ ქრონიკულ ანთებასთან [147], ნეიროტრანსმიტერების აქტივობის ცვლილებებთან [148], ასევე იმუნური სისტემის ანომალიებთან. რა თქმა უნდა, არსებობის უფლება აქვს უფრო ალტერნატიულ ჰიპოთეზასაც, რომლის მიხედვითაც კანის დაავადებების გამოვლინებები იწვევს სოციალურ იზოლაციას და ამძიმებს პაციენტების მდგომარეობას.

ვინაიდან ადრინდელ პუბლიკაციებში გამოყენებული იყო სრულიად განსხვავებული პროგნოზული მეთოდები CSU-ის შფოთვისასთან და დეპრესიასთან [149, 150] კავშირის დასადგენად, ჩვენს კვლევას აქვს როგორც თეორიული, ასევე კლინიკური ღირებულება. კერძოდ: პირველად იქნა გამოყენებული ლორენცის გრაფიკული მეთოდი CSU-ის და AD-ის განვითარებაში შფოთვის და დეპრესიის, როგორც პროგნოზული რისკ

ფაქტორების შესასწავლად. ვფიქრობთ, რომ ამ კვლევის შედეგები შეიძლება სასარგებლო იყოს თანამედროვე კლინიკური მედიცინის სხვა მიმართულებებში მსგავსი პროგნოზული კვლევების ჩატარების თვალსაზრისით [151, 152]. გამოიკვეთა ასევე კანის სხვა დაავადებების და ფსიქიკური აშლილობების კომპლექსური შესწავლის პერსპექტივა.

5.1.4 მეოთხე კვლევის განხილვა

ამ კვლევის მიზანი იყო შეგვესწავლა ძილის დარღვევების კავშირი ატოპიური დერმატიტისა და ქრონიკული სპონტანური ჭინჭრის ციების დროს და ამ სიმპტომის, როგორც რისკ ფაქტორის, პროგნოზული ღირებულება შფოთვისა და დეპრესიასთან ერთად, ამ ორი დაავადების შემთხვევაში.

ცნობილია, რომ მთელ მსოფლიოში ბევრ ადამიანს აწუხებს ძილის დარღვევები, რომელიც ამავდროულად, ხშირად თან ახლავს ძალზე ბევრ, მათ შორის კანის ქრონიკულ დაავადებებს. ამ კვლევაში ჩვენ შევეცადეთ ასეთი ასოციაციის შეგვესწავლა ატოპიური დერმატიტსა და ქრონიკულ სპონტანურ ურტიკარიასთან მიმართებაში და დავადასტურეთ მისი შესაძლო არსებობა. თუმცადა, კვლევაში გამოიკვეთა ის ფაქტი, რომ ორივე ამ დაავადების შემთხვევაში პაციენტების დიდი უმრავლესობა, ქავილით მიმდინარე ამ ქრონიკული დაავადებების დროს, მათთვის შეთავაზებული მკურნალობის უკმაყოფილობის ფონზე, ხანგრძლივად და თვითნებურად ღებულობს ძილის მომგვრელ სხვადასხვა მედიკამენტებს (ანტიჰისტამინები, ანტიდეპრესანტები) [153, 154].

ჩვენმა კვლევამ დაადასტურა ასეთი ტენდენციის არსებობა და აღმოჩნდა, რომ საკვლევ ჯგუფებში ჩართული თითქმის ყველა პაციენტი გამუდმებით (მათ შორის კვლევის პროცესში) იღებდა ანტიჰისტამინურ, სედატიურ და ანტიდეპრესანტულ მედიკამენტებს, უპირველეს ყოვლისა, ქავილის და ძილის მოსაწესრიგებლად. ჩვენ შევადარეთ ეს ჯგუფები ერთმანეთს და საკონტროლო ჯგუფს და სხვა ავტორებისგან

განსხვავებით [155,156,157,158,159] შეუძლებელად მივიჩნიეთ მიღებული შედეგების ობიექტური ინტერპრეტაცია აღნიშნული პრეპარატების გამოყენების ფონზე. თუმცადა, სხვა ავტორების [160,161] მსგავსად დავადასტურეთ ის ფაქტი, რომ სპონტანური ურტიკარიის, განსაკუთრებით კი - ატოპიური დერმატიტის დროს სახეზეა ქავილის და ძილის დარღვევები.

თავი VI. დასკვნები

ნაშრომი ადასტურებს კანის ალერგიულ დაავადებებსა და ფსიქოპათოლოგიურ რეაქციებს შორის კავშირის არსებობას. ასეთი ალბათობა ეფუძნება ლიტერატურის მონაცემებს, რომლებიც მიუთითებს მჭიდრო კავშირზე ნეიროენდოკრინულ და იმუნურ სისტემებს შორის, რომლის ერთ-ერთ შემადგენელს კანი წარმოადგენს. ქავილით მიმდინარე კანის მრავალ დაავადებას შფოთვა, დეპრესია და ძილის დარღვევები ახასიათებს, რომლებიც შეიძლება გამოვლინდეს როგორც მათ დაწყებამდე, ასევე მიმდინარეობის პროცესში. ასეთ დაავადებათა შორის ყველაზე აქტუალური ქრონიკული სპონტანური ურტიკარია და ატოპიური დერმატიტია. კანის ამ დაავადებებს და ფსიქოპათოლოგიურ რეაქციებს შორის ასოციაცია დაადასტურა ლოგისტიკურმა რეგრესიამ, რაც იმას ნიშნავს, რომ ზემოაღნიშნული ფსიქოპათოლოგიური რეაქციების გამოვლენას ურტიკარიისა და ატოპიური დერმატიტის დროს, შეიძლება ამ დაავადებათა პროგნოზირების მნიშვნელობა ჰქონდეს.

6.1 დასკვნა - კვლევა I

კვლევამ აჩვენა, რომ: ქრონიკული სპონტანური ჭინჭრის ციებით დაავადებულ პაციენტებში საკმაოდ ხშირია შფოთვა და დეპრესია; ეს ემოციური დისტრესი სავარაუდოდ დამოუკიდებელ გავლენას ახდენს ამ მდგომარეობათა მიმდინარეობაზე. CSU-ის და AD-ის დროს შფოთვა და დეპრესია თანაბარი სიხშირით გვხვდება ორივე

სქესის წარმომადგენლებში. CSU-ის დროს შფოთვა 1.6-ჯერ უფრო ხშირად ვლინდება ჯანმრთელ პირებთან შედარებით და ის უფრო ხშირია კაცებში, ვიდრე ქალებში. ამ დაავადების დროს ორივე სქესის წარმომადგენლებში შფოთვის განსაკუთრებით მაღალი პრევალენტობა 50-69 ასაკობრივ ჯგუფში დაფიქსირდა. ჭინჭრის ციებით დაავადებული პაციენტები ჯანმრთელებისგან განსხვავებით ასევე უფრო ხშირად განიცდიან დეპრესიას, რომელიც უფრო ხშირია ქალებში. ორივე სქესის პაციენტებში დეპრესია ურო მეტად გამოხატული (ნაკლებად არასარწმუნო) იყო 30-49 წლის ასაკობრივ ჯგუფში.

CSU-სთან შფოთვისა და დეპრესიის თანარსებობის დროს ასევე ხშირად სახეზეა ინდუცირებადი ურტიკარია, ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგიები, შაქრიანი დიაბეტი, სიმსუქნე და თამბაქოს მოწევა. დეპრესიისა და შფოთვის ჩართულობა ქრონიკული ურტიკარიის პათოგენეზში ჯერჯერობით კარგად არ არის გასაგები. CSU-ით დაავადებულ პაციენტებში შფოთვის და დეპრესიის თანარსებობის განსაზღვრას დიაგნოსტიკური და პროგნოზული მნიშვნელობა აქვს. ალერგოლოგების და დერმატოლოგების მიერ საჭიროა ყურადღების გამახვილება ამ ფსიქოლოგიურ აშლილობებზე CSU-ით დაავადებული პაციენტების მართვის დროს. მიზანშეწონილია დამატებითი რეპლიკაციური კვლევების ჩატარება ამ პათოლოგიებს შორის მიზეზ-შედეგობრივი კავშირების გასარკვევად.

6.2 დასკვნა - კვლევა II

ამ კვლევამ აჩვენა, რომ დეპრესია და შფოთვა ასევე უფრო ხშირად ვლინდება ატოპიური დერმატიტით დაავადებულ პაციენტებში, ვიდრე ჯანმრთელებში. ეს ფსიქოლოგიური აშლილობები უფრო ხშირია 30-69 ასაკობრივ ჯგუფში. AD-ს ახასიათებს ისეთი კომორბიდული დაავადებების თანარსებობა, როგორცაა - ბრონქული ასთმა, ალერგიული რინიტი და ჭინჭრის ციება. დეპრესიისა და შფოთვის კავშირი ქრონიკულ AD-თან კარგად არ არის შესწავლილი. მომავალ კვლევებში რეკომენდებულია ატოპიურ დერმატიტსა და აღნიშნულ ფსიქიკურ აშლილობებს (დეპრესია და შფოთვა) შორის მიზეზშედეგობრივი კავშირების ჰიპოთეზების ტესტირება.

6.3 დასკვნა - კვლევა III

კვლევამ აჩვენა, რომ დეპრესია და შფოთვა შეიძლება განხილულ იქნეს ქრონიკული სპონტანური ჭინჭრის ციების და, ნაკლებად, ატოპიური დერმატიტის მნიშვნელოვან რისკ ფაქტორებად. აღნიშნული რისკ ფაქტორები განსაკუთრებით გამოიკვეთა ქრონიკული სპონტანური ურტიკარიის (CSU) და შედარებით ნაკლებად - AD-ის დროს, ჯანმრთელ პირებთან შედარებით. ლოგისტიკური რეგრესიული ანალიზით შესაძლებელია დაავადებათა რისკების პროგნოზული მნიშვნელობის შეფასება რისკის განაწილების კონცენტრაციის საშუალებით, ვინაიდან ის ასახავს დაავადების ალბათობას მის მიმართ მიდრეკილი პოლპულაციის იდეალურად მცირე ქვეჯგუფში. ლორენცის მრუდის და ჯინის კოეფიციენტის საშუალებით შესაძლებელია ავადობის რისკის კონცენტრაციის განსაზღვრა და ყველაზე მაღალი რისკის მქონე სუბიექტებში დაავადების გამოვლენის ალბათობის შეფასება. ამ მეთოდის გამოყენება მიზანშეწონილია მეტად CSU-ის, ნაკლებად კი - AD-ის პროგნოზირების და დიაგნოსტიკის მიზნით. ჩვენი აზრით, საჭიროა მსგავსი კვლევების ჩატრება ამ მიმართულებით ზოგიერთი საკამათო საკითხის შემდგომი დაზუსტების მიზნით.

6.4 დასკვნა - კვლევა IV

კვლევამ, დაადგინა, რომ AD-ის და CSU-ის მქონე პაციენტებში, მნიშვნელოვნად არის გამოხატული ქავილით განპირობებული ძილის დარღვევები. ეს ტენდენცია განსაკუთრებით გამოხატულია ატოპიური დერმატიტის მქონე პაციენტებში. მიუხედავად ამისა, ჩვენ ვერ დავადასტურეთ ამ რისკ ფაქტორის გამოყენების სარგებლიანობა ამ დაავადებების პროგნოზირების თვალსაზრისით, ვინაიდან კვლევაში ჩართული სუბიექტები უკონტროლოდ იყენებდნენ მედიკამენტებს, რომლებიც გავლენას ახდენენ ძილის პროცესზე. აღნიშნულის გამო ჩვენ ვერ ჩავატარეთ რეგრესიული ანალიზი ამ რისკ ფაქტორის გამოყენებით. მიგვაჩნია, რომ საჭიროა ამ მიმართულებით დამატებითი კვლევების ჩატრება.

თავი VII. კვლევის ძლიერი და სუსტი მხარეები

შფოთვის და დეპრესიის კვლევის დროს საერთო პრობლემაა ამ მდგომარეობების აღმოცენების, მიმდინარეობის და მექანიზმების ყოვლისმომცველი თეორიის არარსებობა.

ჩვენ გავიზიარეთ ერთ-ერთი „მიკრომოდელი“, რომელიც ალოსტაზის ჰიპოთეზითაა ცნობილი. რასაკვირველია, ყოველთვის უმჯობესია თუნდაც საკამათო მოდელის არსებობა, მის არარსებობასთან შედარებით.

დღეს ეს თეორიები დახვეწის ეტაპზეა და, სავარაუდოდ, ის მოიპოვებს ყოვლისმომცველი თეორიის სტატუსს, რომელიც ახსნის, თუ რა არის სტრესორი, რა წარმოადგენს სტრესზე პასუხს, დაბოლოს, როგორ და როდის იწყება, როგორ მიმდინარეობს ის და, რაც მთავარია, სასარგებლოა თუ საზიანო. ნათელია, რომ შფოთვას, დეპრესიას, ძილსა და ალერგიას შორის ასოციაციების შესასწავლად მულტიდისციპლინური მიდგომაა საჭირო. ასევე არსებობს გარკვეული შეზღუდვები კვლევისთვის. პირველ კვლევაში (ნაშრომები I და II) ჩვენ ჩავრთეთ ალერგიასთან დაკავშირებული იმუნური ზომების მრავალფეროვნება. თუმცა, ჩვენ არ ჩავრთეთ იმუნური უჯრედების ფუნქციური პარამეტრები, რომლებიც შეესაბამება ალერგიას, და არა მხოლოდ უჯრედების და ციტოკინების რაოდენობას. ამ ცვლილებების ბიოლოგიური მნიშვნელობა უცნობია. კვლევის დროს მონაწილეებში არ იყო გამოვლენილი სენსიბილიზაცია ალერგენ(ებ)ის მიმართ.

თავი VIII. კვლევის პრაქტიკული ღირებულება

მეცნიერული პრაქტიკული ღირებულება

- კვლევა განხორციელდა სრულიად ახალი მეთოდოლოგიური მიდგომით - გამოყენებული იქნა ლოგისტიკური და „Forest plot“ ანალიზები, რომლებიც ამ მიმართულებით ჩატარებული კვლევების ამსახველ ლიტერატურაში დღემდე არ ყოფილა გამოყენებული.
- კვლევას აქვს პრაქტიკური მეცნიერული მნიშვნელობა პროგნოზული მიმართულების კვლევების განხორციელების თვალსაზრისით. შრომაში გამოყენებული მეთოდები სასარგებლო იქნება სხვა მკვლევარებისთვის მათ პრაქტიკულ სამეცნიერო საქმიანობაში.

კლინიკური პრაქტიკული ღირებულება

- კვლევამ დაადასტურა, რომ შფოთვა და დეპრესია წარმოადგენს მნიშვნელოვან რისკ ფაქტორებს ატოპიური დერმატიტისა და ქრონიკული სპონტანური ურტიკარიის განვითარებაში. შესაბამისად, მათ იდენტიფიცირებას და გათვალისწინებას ექიმის კლინიკურ საქმიანობაში აქვს მნიშვნელოვანი დიაგნოსტიკური, სამკურნალო და პროფილაქტიკური ღირებულება ამ ორი მდგომარეობის წარმატებული მართვის თვალსაზრისით.

თავი IX. პრაქტიკული რეკომენდაციები

- ქრონიკული სპონტანური ურტიკარიითა და ატოპიური დერმატიტით დაავადებული პაციენტების წარმატებული დიაგნოსტიკისა და მართვის თვალსაზრისით მნიშვნელოვანია ექიმების მიერ შესაბამისი კითხვარების გამოყენება პაციენტებში დეპრესიისა და შფოთვის იდენტიფიცირების მიზნით.
- განსაკუთრებულად ყურადსაღებია შფოთვისა და დეპრესიის თანაარსებობის გათვალისწინება ქრონიკული სპონტანური ურტიკარიის მქონე პაციენტთა მართვის დროს.
- „შეუპოვრად“ მიმდინარე, არაკონტროლირებადი ქრონიკული სპონტანური ურტიკარიის და ატოპიური დერმატიტის მართვის პროცესში მიზანშეწონილია ფსიქოლოგის და/ან ფსიქიატრის ჩართვა, რათა მკურნალობა იყოს კომპლექსური და, შესაბამისად, ეფექტური.
- ქრონიკული სპონტანური ურტიკარიითა და ატოპიური დერმატიტით დაავადებული პაციენტების წარმატებული დიაგნოსტიკისა და მართვის თვალსაზრისით განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ექიმის მიერ ისეთი კომორბიდული დაავადებების გამოვლენა და მკურნალობა, როგორცაა ბრონქული ასთმა, ალერგიული რინიტი და სხვა ატოპიური პროფილის ალერგიული მდგომარეობები.
- რეკომენდებულია ჩატარდეს დამატებითი რეპლიკაციური (რეპროდუცირებადი) კვლევები, რომელთა საშუალებითაც შესაძლებელი იქნება დაზუსტდეს ქრონიკული სპონტანური ურტიკარიის და ატოპიური დერმატიტის

ურთიერთკავშირი შფოთვისა და დეპრესიას შორის ლოგისტიკური რეგრესიული ანალიზის გამოყენებით.

თავი X. გამოყენებული ლიტერატურა

1. Leung DYM, Eichenfield LF, Boguniewicz M. Atopic Dermatitis. In (Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI et al., eds): Fitzpatrick 's Dermatology in General Medicine, Seventh ed., McGrawHill, New York, 2008: pp.146-58.
2. Yu JS, Lee CJ, Lee HS *et al.* Prevalence of atopic dermatitis in Korea: analysis by using national statistics. *J Korean Med Sci* 2012; **27**: 681-5.
3. King RM, Wilson GV. Use of a diary technique to investigate psychosomatic relations in atopic dermatitis. *J Psychosom Res* 1991; **35**: 697-706.
4. Williams HC, Burney PG, Pembroke AC *et al.* The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. III. Independent hospital validation. *Br J Dermatol* 1994; **131**: 406-16.
5. Suarez AL, Feramisco JD, Koo J *et al.* Psychoneuroimmunology of psychological stress and atopic dermatitis: pathophysiologic and therapeutic updates. *Acta Derm Venereol* 2012; **92**: 7-15.
6. Buske-Kirschbaum A, Ebrecht M, Kern S *et al.* Personality characteristics in chronic and non-chronic allergic conditions. *Brain Behav Immun* 2008; **22**: 762-8.
7. Oh SH, Bae BG, Park CO *et al.* Association of stress with symptoms of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2010; **90**: 582-8.
8. Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev* 2011; **242**: 233-46.
9. Elias PM, Wakefield JS. Mechanisms of abnormal lamellar body secretion and the dysfunctional skin barrier in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014; **134**:781.

10. Feingold KR, Elias PM. Role of lipids in the formation and maintenance of the cutaneous permeability barrier. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1841:280
11. Kuo IH, Yoshida T, De Benedetto A, Beck LA. The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131:266
12. Feingold KR, Elias PM. Role of lipids in the formation and maintenance of the cutaneous permeability barrier. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1841:280
13. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter CG, Church MK, Gimenez-Arnau A et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009; 64:1417–1426.
14. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter CG, Church MK, Gimenez-Arnau AM et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009; 64:1427–1443.
15. Augey F, Gunera-Saad N, Bensaid B, Nosbaum A, Berard F, Nicolas JF. Chronic spontaneous urticaria is not an allergic disease. *Eur J Dermatol* 2011; 21:349–353.
16. Ben-Shoshan M, Clarke A, Raz A. Psychosocial factors and the pathogenesis of chronic hives: a survey of Canadian physicians. *J Allergy Therapy* 2012; 3:00–00.
17. Ferrer M. Epidemiology, healthcare, resources, use and clinical features of different types of urticaria. *Alergologica* 2005. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19(Suppl 2):21–26
18. Ben-Shoshan M, Clarke A, Raz A. Psychosocial factors and the pathogenesis of chronic hives: a survey of Canadian physicians. *J Allergy Therapy* 2012; 3:00–00.
19. Buffet M. Management of psychologic factors in chronic urticaria. When and how? *Ann Dermatol Venereol* 2003; 130 Spec No 1:1S145–1S159.
20. Walter CG, Church MK, Gimenez-Arnau AM et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009; 64:1427–1443.
21. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018; 73:1393.

22. Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:465.
23. Doong JC, Chichester K, Oliver ET, et al. Chronic Idiopathic Urticaria: Systemic Complaints and Their Relationship with Disease and Immune Measures. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5:1314.
24. Sabroe RA, Seed PT, Francis DM, et al. Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-FcepsilonRI or anti-IgE autoantibodies. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:443.
25. Hunkin V, Chung MC. Chronic idiopathic urticaria, psychological co-morbidity and posttraumatic stress: the impact of alexithymia and repression. *Psychiatr Q* 2012; 83:431.
26. Staubach P, Dechene M, Metz M, et al. High prevalence of mental disorders and emotional distress in patients with chronic spontaneous urticaria. *Acta Derm Venereol* 2011; 91:557.
27. Chung MC, Symons C, Gilliam J, Kaminski ER. The relationship between posttraumatic stress disorder, psychiatric comorbidity, and personality traits among patients with chronic idiopathic urticaria. *Compr Psychiatry* 2010; 51:55.
28. Malhotra SK, Mehta V. Role of stressful life events in induction or exacerbation of psoriasis and chronic urticaria. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008; 74:594.
29. Kimyai-Asadi A, Usman A. The role of psychological stress in skin disease. *J Cutan Med Surg* 2001; 5:140.
30. Ozkan M, Oflaz SB, Kocaman N, et al. Psychiatric morbidity and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99:29.
31. Chung MC, Symons C, Gilliam J, Kaminski ER. Stress, psychiatric co-morbidity and coping in patients with chronic idiopathic urticaria. *Psychol Health* 2010; 25:477.
32. Hergüner S, Kiliç G, Karakoç S, et al. Levels of depression, anxiety and behavioural problems and frequency of psychiatric disorders in children with chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 2011; 164:1342.
33. Ben-Shoshan M, Blinderman I, Raz A. Psychosocial factors and chronic spontaneous urticaria: a systematic review. *Allergy* 2013; 68:131.

34. Vonakis BM, Saini SS. New concepts in chronic urticaria. *Curr Opin Immunol* 2008; 20:709
35. 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.
36. 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.
37. Guttman-Yassky E, Bergman R, Maor C, 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.
38. 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.
39. Ventura MT, Napolitano S, Menga R, et al. Anisakis simplex hypersensitivity is associated with chronic urticaria in endemic areas. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 160:297.
40. Liutu M, Kalimo K, Uksila J, Kalimo H. Etiologic aspects of chronic urticaria. *Int J Dermatol* 1998; 37:515.
41. Staubach P, Dechene M, Metz M, Magerl M, Siebenhaar F, Weller K et al. High prevalence of mental disorders and emotional distress in patients with chronic spontaneous urticaria. *Acta Derm Venereol* 2011; 91:557–561.
42. Barbosa F, Freitas J, Barbosa A. Chronic idiopathic urticaria and anxiety symptoms. *J Health Psychol* 2011; 16:1038–1047.
43. Yang HY, Sun CC, Wu YC, Wang JD. Stress, insomnia, and chronic idiopathic urticaria—a case-control study. *J Formos Med Assoc* 2005; 104:254–263.
44. Ben-Shoshan M, Clarke A, Raz A. Psychosocial factors and the pathogenesis of chronic hives: a survey of Canadian physicians. *J Allergy Therapy* 2012; 3:00–00.
45. Stokes JHT, Kulchar GV, Pillsbury D. Effect on the skin of emotional and nervous states. *Arch Dermat & Syph* 1935; 31:470.
46. Kasperska-Zajac A. Does dehydroepiandrosterone influence the expression of urticaria?-A

mini review. *Inflammation* 2010;34:362–366.

47. Bossu P, Cutuli D, Palladino I *et al.* A single intraperitoneal injection of endotoxin in rats induces long-lasting modifications in behavior and brain protein levels of TNF-alpha and IL-18.

J Neuroinflammation 2012; **9**: 101.

48. Johansson CB, Youssef S, Koleckar K *et al.* Extensive fusion of haematopoietic cells with Purkinje neurons in response to chronic inflammation. *Nat Cell Biol* 2008; **10**: 575-83.

49. Suarez AL, Feramisco JD, Koo J *et al.* Psychoneuroimmunology of psychological stress and atopic dermatitis: pathophysiologic and therapeutic updates. *Acta Derm Venereol* 2012; **92**: 7-15.

50. Zachariae R. Psychoneuroimmunology: a bio-psycho-social approach to health and disease. *Scand J Psychol* 2009; **50**: 645-51.

51. Theoharides TC, Singh LK, Boucher W, Pang X, Letourneau R, Webster E *et al.* Corticotropin-releasing hormone induces skin mast cell degranulation and increased vascular permeability, a possible explanation for its proinflammatory effects. *Endocrinology* 1998; **139**:403–413.

52. Kasperska-Zajac A. Does dehydroepiandrosterone influence the expression of urticaria?-A mini review. *Inflammation* 2010; **34**:362–366.

53. Theoharides TC, Donelan JM, Papadopoulou N, Cao J, Kempuraj D, Conti P. Mast cells as targets of corticotropin-releasing factor and related peptides. *Trends Pharmacol Sci* 2004; **25**:563–568.

54. Dyke SM, Carey BS, Kaminski ER. Effect of stress on basophil function in chronic idiopathic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2008; **38**:86–92.

55. Papadopoulou N, Kalogeromitros D, Staurianeas NG, Tiblalex D, Theoharides TC. Corticotropin-releasing hormone receptor-1 and histidine decarboxylase expression in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 2005; **125**:952–955.

56. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, Patten SB, Freedman G, Murray CJ, Vos T, Whiteford HA. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS Med.* 2013; **10**(11):e1001547.

57. WHO | Depression. In: WHO. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>. Accessed 6 Jan 2016.

58. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Rush AJ, Walters EE, Wang PS. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 2003; 289:3095–105.
59. Pedersen CB, Mors O, Bertelsen A, Waltoft BL, Agerbo E, McGrath JJ, Mortensen PB, Eaton WW. A comprehensive nationwide study of the incidence rate and lifetime risk for treated mental disorders. *JAMA Psychiatry*. 2014; 71:573–81.
60. Picardi A, Abeni D, Melchi CF, Puddu P, Pasquini P. Psychiatric morbidity in dermatological outpatients: an issue to be recognized. *Br J Dermatol*. 2000; 143:983–91.
61. Hughes JE, Barraclough BM, Hamblin LG, White JE. Psychiatric symptoms in dermatology patients. *Br J Psychiatry*. 1983; 143:51–4.
62. Fava M, Kendler KS. Major depressive disorder. *Neuron*. 2000; 28:335–41.
63. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2000; 157(10):1552–62.
64. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, editors. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
65. Association AP, et al. Highlights of changes from DSM-IV-TR to DSM-5. Arlington, VA Am Psychiatr Assoc. 2013:1–19. <http://www.dsm5.org/documents/changes%20from%20dsm-iv-tr%20to%20dsm-5.pdf>
66. Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Chatterji S, Lee S, Ormel J, Bstyn TB, Wang PS. The global burden of mental disorders: an update from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. *Epidemiol Psichiatr Soc*. 2009; 18:23–33.
67. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62:593–602.
68. Grant BF, Hasin DS, Stinson FS, Dawson DA, June Ruan W, Goldstein RB, Smith SM, Saha TD, Huang B. Prevalence, correlates, co-morbidity, and comparative disability of DSM-IV

generalized anxiety disorder in the USA: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychol Med.* 2005; 35:1747–59.

69. McEwen, B. S. (1998). "Protective and damaging effects of stress mediators." *N Engl J Med* 338(3): 171-179.

70. Carskadon, M. and W. Dement (1982). "The multiple sleep latency test: What does it measure?" *Sleep* 5: 67-72.

71. Xie, L., H. Kang, Q. Xu, M. J. Chen, Y. Liao, M. Thiyagarajan, J. O'Donnell, D. J. Christensen, C. Nicholson, J. J. Iliff, T. Takano, R. Deane and M. Nedergaard (2013). "Sleep drives metabolite clearance from the adult brain." *Science* 342(6156): 373-377.

72. Bryant, P. A., J. Trinder and N. Curtis (2004). "Sick and tired: Does sleep have a vital role in the immune system?" *Nat Rev Immunol* 4(6): 457-467.

73. Van Someren, E. J. (2006). "Mechanisms and functions of coupling between sleep and temperature rhythms." *Prog Brain Res* 153: 309-324.

74. Baglioni, C., W. Regen, A. Teghen, K. Spiegelhalder, B. Feige, C. Nissen and D. Riemann (2014). "Sleep changes in the disorder of insomnia: a meta-analysis of polysomnographic studies." *Sleep Medicine Review* 18(3): 195-213.

75. Schwarz, J., J. Axelsson, A. Gerhardsson, S. Tamm, H. Fischer, G. Kecklund and T. Åkerstedt (2019). "Mood impairment is stronger in young than in older adults after sleep deprivation." *Journal of sleep research* 28(4): e12801-e12801.

76. Saletu, B. (1975). "Is the subjectively experienced quality of sleep related to objective sleep parameters?" *Behavioral Biology* 13: 433-444.

77. Akerstedt, T., K. Hume, D. Minors and J. Waterhouse (1994). "The meaning of good sleep: a longitudinal study of polysomnography and subjective sleep quality." *Journal of Sleep Research* 3: 152-158.

78. Akerstedt, T., P. M. Nilsson and G. Kecklund (2009). *Sleep and recovery. Current perspectives on job-stress recovery.* Bingley, United Kingdom, JAI Press/Emerald Group Publishing: 205-247.

79. Buysse, D. J. (2014). "Sleep health: can we define it? Does it matter?" *Sleep* 37(1): 9-17.

80. Do, Y. K., E. Shin, M. A. Bautista and K. Foo (2013). "The associations between self-reported sleep duration and adolescent health outcomes: what is the role of time spent on Internet use?" *Sleep medicine* 14(2): 195-200.
81. Akerstedt, T., G. Kecklund and M. Gillberg (2007). "Sleep and sleepiness in relation to stress and displaced work hours." *Physiology & Behavior* 92(1-2): 250-255.
82. Ingre, M., G. Kecklund, T. Åkerstedt, M. Söderström and L. Kecklund (2008). "Sleep length as a function of morning shift-start time in irregular shift schedules for train drivers: Self-rated health and individual differences." *Chronobiology International* 25(2-3): 349-358.
83. Kronholm, E., T. Partonen, T. Laatikainen, M. Peltonen, M. Harma, C. Hublin, J. Kaprio, A. R. Aro, M. Partinen, M. Fogelholm, R. Valve, J. Vahtera, T. Oksanen, M. Kivimaki, M. Koskenvuo and H. Sutela (2008). "Trends in self-reported sleep duration and insomnia-related symptoms in Finland from 1972 to 2005: a comparative review and re-analysis of Finnish population samples." *Journal of Sleep Research* 17(1): 54-62.
84. Bin, Y. S., N. S. Marshall and N. Glozier (2012). "Secular trends in adult sleep duration: a systematic review." *Sleep Med Rev* 16(3): 223-230.
85. Walker, M. P. (2019). "A Societal Sleep Prescription." *Neuron* 103(4): 559-562. Van Dongen, H. P., G. Maislin, J. M. Mullington and D. F. Dinges (2003). "The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation." *Sleep* 26(2): 117-126.
86. Kronholm, E., T. Partonen, T. Laatikainen, M. Peltonen, M. Harma, C. Hublin, J. Kaprio, A.R. Aro, M. Partinen, M. Fogelholm, R. Valve, J. Vahtera, T. Oksanen, M. Kivimaki, M. Koskenvuo and H. Sutela (2008). "Trends in self-reported sleep duration and insomnia-related symptoms in Finland from 1972 to 2005: a comparative review and re-analysis of Finnish population samples." *Journal of Sleep Research* 17(1): 54-62.
87. Rowshan Ravan, A., C. Bengtsson, L. Lissner, L. Lapidus and C. Bjorkelund (2010). "Thirty-six-year secular trends in sleep duration and sleep satisfaction, and associations with mental stress and socioeconomic factors--results of the Population Study of Women in Gothenburg, Sweden." *J Sleep Res* 19(3): 496-503.

88. Ford, E. S., T. J. Cunningham and J. B. Croft (2015). "Trends in self-reported sleep duration among US adults from 1985 to 2012." *Sleep* 38(5): 829-832.
89. Daley, M., C. M. Morin, M. LeBlanc, J. P. Gregoire and J. Savard (2009). "The economic burden of insomnia: direct and indirect costs for individuals with insomnia syndrome, insomnia symptoms, and good sleepers." *Sleep* 32(1): 55-64.
90. Lallukka, T., P. Haaramo, O. Rahkonen and B. Sivertsen (2013). "Joint associations of sleep duration and insomnia symptoms with subsequent sickness absence: the Helsinki Health Study." *Scandinavian Journal of Public Health* 41(5): 516-523.
91. Buysse, D. J., R. Grunstein, J. Horne and P. Lavie (2010). "Can an improvement in sleep positively impact on health?" *Sleep Medicine Review* 14(6): 405-410.
92. Khan, M. S. and R. Aouad (2017). "The Effects of Insomnia and Sleep Loss on Cardiovascular Disease." *Sleep Med Clin* 12(2): 167-177.
93. Irwin, M. R. (2019). "Sleep and inflammation: partners in sickness and in health." *Nat Rev Immunol* 19(11): 702-715.
94. Haack, M., E. Sanchez and J. M. Mullington (2007). "Elevated inflammatory markers in response to prolonged sleep restriction are associated with increased pain experience in healthy volunteers." *Sleep* 30(9): 1145-1152.
95. Schmid, S. M., M. Hallschmid and B. Schultes (2015). "The metabolic burden of sleep loss." *Lancet Diabetes Endocrinol* 3(1): 52-62.
96. Briancon-Marjollet, A., M. Weiszenstein, M. Henri, A. Thomas, D. Godin-Ribuot and J. Polak (2015). "The impact of sleep disorders on glucose metabolism: endocrine and molecular mechanisms." *Diabetology & Metabolic Syndrome* 7(1): 25.
97. Mullington, J. M., M. Haack, M. Toth, J. M. Serrador and H. K. Meier-Ewert (2009). "Cardiovascular, Inflammatory, and Metabolic Consequences of Sleep Deprivation." *Progress in Cardiovascular Diseases* 51(4): 294-302.
98. Wickens, C. D., S. D. Hutchins, L. Laux and A. Sebok (2015). "The Impact of Sleep Disruption on Complex Cognitive Tasks: A Meta-Analysis." *Hum Factors* 57(6): 930-946.

99. Jackson, M. L. and H. P. A. Van Dongen (2011). Cognitive effects of sleepiness. *Sleepiness: Causes, Consequences and Treatment*. M. J. Thorpy and M. Billiard. Cambridge, Cambridge University Press: 72-81.
100. Deliens, G., M. Gilson and P. Peigneux (2014). "Sleep and the processing of emotions." *Experimental Brain Research* 232(5): 1403-1414.
101. Yoo, S.-S., P. T. Hu, N. Gujar, F. A. Jolesz and M. P. Walker (2007). "A deficit in the ability to form new human memories without sleep." *Nature Neuroscience* 10(3): 385-392.
102. The prevalence of depressive symptoms, anxiety symptoms and sleep disturbance in higher education students during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis Jiawen Deng, Fangwen Zhou, et al. l. www.elsevier.com/locate/psychres.
103. Spitzer, Robert L.; Kroenke, Kurt; Williams, Janet B.W.; Löwe, Bernd (22 May 2006). "A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: The GAD-7". *Archives of Internal Medicine*. **166** (10): 1092–7. doi:10.1001/archinte.166.10.1092. PMID 16717171.
104. Swinson, Richard P. (December 2006). "The GAD-7 scale was accurate for diagnosing generalized anxiety disorder". *Evidence-Based Medicine*. **11** (6): 184. doi:10.1136/ebm.11.6.184. PMID 17213178.
105. Kroenke, Kurt; Spintzer, Robert L.; Williams, Janet B.W.; Monahan, Patrick O.; Löwe, Bernd (6 March 2007). "Anxiety disorders in primary care: prevalence, impairment, comorbidity, and detection". *Annals of Internal Medicine*. **146** (5): 317–25. Doi: 10.7326/0003-4819-146-5-200703060-00004. PMID 17339617.
106. Jump up to: Löwe, Bernd; Decker, Oliver; Müller, Stefanie; Brähler, Elmar; Schellberg, Dieter; Herzog, Wolfgang; Herzberg, Philipp Yorck (2008). "Validation and standardization of the Generalized Anxiety Disorder Screener (GAD-7) in the general population". *Medical Care*. **46** (3): 266–74. doi:10.1097/mlr.0b013e318160d093. PMID 18388841.
107. Wright, R.J., M. Rodriguez, and S. Cohen, *Review of psychosocial stress and asthma: an integrated biopsychosocial approach*. Thorax, 1998. **53**(12): p. 1066-74.

108. Kodama, A., et al., *Effect of stress on atopic dermatitis: Investigation in patients after the Great Hanshin Earthquake*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 1999. **104**(1): p. 173-176.
109. The association of chronic spontaneous urticaria (CSU) with anxiety and depression: a nationwide cohort study Dana Tzur Bitan, Daniella Berzin, Arnon Cohen. Archives of Dermatological Research (2021) 313:33–39.
110. Anxiety, depression, and stress in Korean patients with chronic urticarial Gil-Soon Choi¹, Young-Hee Nam at all, and Hee-Kyoo Kim. Korean J Intern Med 2020; 35:1507-1516.
111. Altinöz AE, Taşkintuna N, Altinöz ST, Ceran S (2014) A cohort study of the relationship between anger and chronic spontaneous urticaria. Adv Ther 31:1000–1007.
112. Konstantinou GN, Konstantinou GN (2019) Psychiatric comorbidity in chronic urticarial patients: a systematic review and meta-analysis Clin Transl Allergy 9:42.
113. Katon WJ (2011) Epidemiology and treatment of depression in patients with chronic medical illness. Dialogues Clin Neurosci 13:7–23.
114. Kolkhir P, Borzova E, Grattan C, Asero R, Pogorelov D, Maurer M (2017) Autoimmune comorbidity in chronic spontaneous urticaria: a systematic review. Autoimmun Rev 16:1196–1208.
115. Mann M, Hosman CM, Schaalma HP, de Vries NK (2004) Self-esteem in a broad-spectrum approach for mental health promotion. Health Educ Res 19:357–372.
116. Sousa RDD, Rodrigues AM, Gregyrio MJ et al. (2017) Anxiety and depression in the Portuguese older adults: prevalence and associated factors. Front Med 4:196.
117. Liu L, Gou Z, Zuo J (2016) Social support mediates loneliness and depression in elderly people. J Health Psychol 21:750–758.
118. Altinüz AE, Taşkintuna N, Altinüz ST, Ceran S (2014) A cohort study of the relationship between anger and chronic spontaneous urticaria. Adv Ther 31:1000–1007.
119. Konstantinou GN, Konstantinou GN (2019) Psychiatric comorbidity in chronic urticarial patients: a systematic review meta-analysis. Clin Transl Allergy 9:42.

120. Kolkhir P, Borzova E, Grattan C, Asero R, Pogorelov D, Maurer M (2017) Autoimmune comorbidity in chronic spontaneous urticaria: a systematic review. *Autoimmun Rev* 16:1196–1208.
121. Mann M, Hosman CM, Schaalma HP, de Vries NK (2004) Selfesteem in a broad-spectrum approach for mental health promotion. *Health Educ Res* 19:357–372.
122. P-hacking in academic research. Michael Ingre. The academic dissertation for the Degree of Doctor of Philosophy in Psychology at Stockholm University is to be publicly defended on Monday, 22 May 2017, at 13.00 in David Magnussonsalen (U31).
123. Why Most Published Research Findings Are False John P. A. Ioannidis (2005). Why most published reseafindingsings are false. *PLoS Med* 2(8): e124.
124. Katon WJ (2011) Epidemiology and treatment of depression in patients with chronic medical illness. *Dialogues Clin Neurosci* 13:7–23.
125. The prevalence of depressive symptoms, anxiety symptoms and sleep disturbance in higher education students during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis Jiawen Deng, Fangwen Zhou, et al. (2021) / www.elsevier.com/locate/psychres.
126. Silverberg JI, Garg NK, Paller AS, Fishbein AB, Zee PC. According to a US population-based study, sleep disturbances in adults with eczema are associated with impaired overall health. *J Invest Dermatol.* 2015; 135:56–66. doi:10.1038/jid.2014.325.
127. Kim JP, Chao LX, Simpson EL, Silverberg JI. Persistence of atopic dermatitis (AD): a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2016; 75:681–7.e11. doi:10.1016/j.jaad.2016.05.028.
128. Linnet J, Jemec GB. An assessment of anxiety and dermatology life quality in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1999; 140:268–272. doi:10.1046/j.1365-2133.1999.02661.x.
129. Yaghmaie P, Koudelka CW, Simpson EL. Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131:428–433. doi:10.1016/j.jaci.2012.10.041.
130. Cheng CM, Hsu JW, Huang KL, et al. Risk of developing the major depressive disorder and anxiety disorders among adolescents and adults with atopic dermatitis: a nationwide longitudinal study. *J Affect Disord.* 2015; 178:60–65. doi:10.1016/j.jad.2015.02.025.

131. Thyssen JP, Hamann CR, Linneberg A, et al. Atopic dermatitis is associated with anxiety, depression, and suicidal ideation, but not with hospitalisation or suicide. *Allergy*. 2017. Doi: 10.1111/all.13231.
132. Gupta MA, Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol*. 1998; 139:846–850.
133. Klockklokk M, Gotestam KG, Mykletun A. Factors accounting for the association between anxiety and depression, and eczema: the Hordaland health study (HUSK). *BMC Dermatol*. 2010; 10:3. Doi: 10.1186/1471-5945-10-3.
134. Holloway JW, Holgate ST. Genetics of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125:S81–S94. doi:10.1016/j.jaci.2009.10.071.
135. Lau M, Tsantikos E, Maxwell MJ, Tarlinton DM, Anderson GP, Hibbs ML. Loss of STAT6 promotes autoimmune disease and atopy on a susceptible genetic background. *J Autoimmun*. 2012; 39:388–397. doi:10.1016/j.jaut.2012.06.003.
136. Lau M, Tsantikos E, Maxwell MJ, Tarlinton DM, Anderson GP, Hibbs ML. Loss of STAT6 promotes autoimmune disease and atopy on a susceptible genetic background. *J Autoimmun*. 2012; 39:388–397. doi:10.1016/j.jaut.2012.06.003.
137. Yukawa K, Kishino M, Goda M, et al. STAT6 deficiency inhibits tubulointerstitial fibrosis in obstructive nephropathy. *Int J Mol Med*. 2005; 15:225–230.
138. Thomsen SF, Kyvik KO, Backer V. Etiological relationships in atopy: a review of twin studies. *Twin Res Hum Genet*. 2008; 11:1112–1120. doi:10.1375/twin.11.2.112.
139. Miyazaki C, Koyama M, Ota E, et al. Allergic diseases in children with attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2017; 17:120. Doi: 10.1186/s12888-017-1489-6.
140. Huang Y, Pepe MS. Assessing risk prediction models in case-control studies using semiparametric and nonparametric methods. *Stat Med*. 2010; 29:1391–1410.
141. Lorca LJ, Delgado-Rodríguez M. Visualising exposure-disease association: the Lorenz curve and the Gini index. *Med Sci Monit*. 2002; 8: MT193–MT197.

142. Pepe MS, Feng Z, Huang Y, et al. Integrating the predictiveness of a marker with its performance as a classifier. *Am J Epidemiol.* 2008; 167:362–368.
143. Janes H, Pepe M, Kooperberg C, Newcomb P. Identifying target populations for screening or not screening using logic regression. *Stat Med.* 2005; 24:1321–1338.
144. Altınüz AE, Taşkintuna N, Altınüz ST, Ceran S (2014) A cohort study of the relationship between anger and chronic spontaneous urticaria. *Adv Ther* 31:1000–1007.
145. Konstantinou GN, Konstantinou GN (2019) Psychiatric comorbidity in chronic urticarial patients: a systematic review and metaanalysis. *Clin Transl Allergy* 9:42.
146. Ponarovsky B, Amital D, Lazarov A, Kotler M, Amital H (2011) Anxiety and depression in patients with allergic and non-allergic cutaneous disorders. *Int J Dermatol* 50:1217–1222.
147. Lorenz MO. Methods of measuring the concentration of wealth. *J Am Stat Assoc.* 1905; 9: 209–219.
148. Tat TS (2019). Higher levels of depression and anxiety in patients with chronic urticaria. *Med Si Monit* 25:115–120.
149. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW (2008). From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 9:46–56.
150. Miller AH, Raison CL (2016). The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immuno* 16:22–34.
151. Chu CY, Cho YT, Jiang JH, Chang CC, Liao SC, Tang CH (2019) Chronic urticaria patients have a higher risk of psychiatric disorders: a population-based study. *Br J Dermatol.* <https://doi.org/10.1111/bjd.18240>.
152. Tat TS (2019). Higher levels of depression and anxiety in patients with chronic urticaria. *Med Si Monit* 25:115–120.
153. Maurer M, Staubach P, Raap U et al. ATTENTUS, a German online survey of chronic urticaria patients highlighting the burden of disease, unmet needs and real-life clinical practice. *Br J Dermatol* 2016; 174(4): 892– 4.

154. Caroline M. Matthias D. Hans-Günter W. Petra S., Sleep Disturbance in Patients with Urticaria and Atopic Dermatitis: An Underestimated Burden. *Acta Derm Venereol* 2020; 100: adv00073.
155. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Gimenez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA(2)LEN task force report. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2011; 66(3):317-30. [EMBASE: 2011077490].
156. Caroline M. Matthias D. Hans-Günter W. Petra S., Sleep Disturbance in Patients with Urticaria and Atopic Dermatitis: An Underestimated Burden. *Acta Derm Venereol* 2020; 100: adv00073.
157. Kaaz K, Szepietowski JC, Matusiak L. Influence of itch and pain on sleep quality in atopic dermatitis and psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2019; 99: 175–180.
158. Henriette R. Katja B. Andrea Bauer. Treatment satisfaction in chronic urticaria during guideline-based therapy. *Journal of the German Society Dermatology*. DOI: 10.1111/ddg.14415.
159. Jensen P, Zachariae C, Skov L, Zachariae R. Sleep disturbance in psoriasis: a case-controlled study. *Br J Dermatol* 2018; 179: 1376–1384.
160. Kaaz K, Szepietowski JC, Matusiak L. Influence of itch and Pain on sleep quality in patients with hidradenitis suppurativa. *Acta Derm Venereol* 2018; 98: 757–761.
161. Hye-Jin Ahn¹, et al. I. Bark-Lynn Lew⁵ Cross-sectional study of psychiatric comorbidities in patients with atopic dermatitis and nonatopic eczema, urticaria, and psoriasis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2019;15 1469–1478.

თავი XI. დისერტაციის თეზისი (ინგლისურ ენაზე)

The state of the problem

Many studies have found that neuropsychiatric disorders such as depression and anxiety are risk factors for chronic pruritic skin conditions. These diseases include chronic spontaneous urticaria (CSU) and atopic dermatitis (AD).

Both of these conditions are very common throughout the world and significantly affect the lifestyle of the patient, the financial situation of the patient and his family, labor productivity, psycho-emotional and general health.

However, it is not yet known how these risks affect these diseases, either individually or collectively.

The study of such causal relationships is of particular importance in identifying specific genotypes of patients with chronic urticaria and atopic dermatitis, which, in turn, may be essential for the diagnosis, treatment, and prevention of these diseases.

Aim of the work

This study aimed to investigate the association between chronic spontaneous urticaria and atopic dermatitis with neuropsychiatric disorders (depression, anxiety and insomnia). The specific aims are:

Study-I. This study aimed to assess the chronic association between CSU and anxiety and CSU and depression while employing a data mining approach to match CSU patients to gender and age control participants.

Study-II. This study aimed to evaluate the association of AD with anxiety and depression using a data mining approach to match patients with AD.

Study-III. We aimed to investigate the impact of depression and anxiety as risk factors for atopic dermatitis and urticaria. We also assessed the predictive value of the logistic regression method in prospective observational clinical trials.

Study-IV. Therefore, in this study, we were tasked with studying the relationship between sleep disorders, atopic dermatitis, and chronic urticaria and determining the feasibility of adding this risk factor to the previous two (anxiety and depression) to increase their combined predictive power.

Materials and methods

Study-I

Anxiety and depression were identified through appropriate questionnaires (GAD-7 and PHQ-9) by allergists, dermatologists, and general practitioners. The study was conducted using a case-control protocol and included 690 individuals aged 18 to 70. The study and control groups had 330 people with chronic urticaria and 360 randomly selected healthy individuals. Demographic and clinical data of the subjects were obtained from the department database and included age, sex, diabetes, obesity, thyroid dysfunction, and smoking status. Subjects completed questionnaires on stress and health behaviors, underwent lung function tests, bronchial methacholine challenge, measurements of exhaled nitric oxide and urine cortisol. Blood cells were phenotyped, and cytokines from mononuclear blood cells were analysed.

Study-II

The study was conducted according to the case-control protocol and included 315 people aged 18 to 69. The "case" and "control" groups consisted of 154 people with chronic atopic dermatitis and 161 randomly selected healthy individuals (including medical students, their family members, and teaching staff without the presence of asthma, rhinitis, urticaria, seborrheic dermatitis, psoriasis and contact dermatitis). We classified patients by age: 18-29 years old, 30-49 years old, and 50-69 years old. Since the severity of AD is difficult to classify, we assess the severity of the disease based on the drugs used by patients: mild AD (patients used only moisturisers and topical therapy - topical corticosteroids (TCS) short course and topical calcineurin inhibitors

(TCIs), moderate AD (patients who received additional oral antihistamines), and severe AD (patients who received other oral immunosuppressants). Anxiety and depression were identified through appropriate questionnaires GAD-7 (Generalized Anxiety Disorder) and PHQ-9 (Patient Health Questionnaire) by allergists, dermatologists, and general practitioners.

Study-III

The control group (group I) included 160 healthy individuals aged 18-69 (students in the 5th year of TSSU, academic staff, and their relatives). The experimental group consisted of 120 patients with chronic spontaneous urticaria (group II) and 110 patients with atopic dermatitis (group III).

Research subjects were observed for three years (2018-2021). Anxiety and depression were identified with respective questionnaires (GAD-7 and PHQ-9).

Subjects who had asthma, rhinitis, seborrheic dermatitis, psoriasis, and contact dermatitis and who regularly took antihistamines, antidepressants, and anti-anxiety medications were excluded from the study.

The patients involved in the study were divided into three groups by age: 18-29 years old, 30-49 years old, and 50-69 years old.

Study-IV

The Insomnia Severity Index (ISI) was assessed on three dimensions. The ISI is a 7-item self-report questionnaire assessing the nature, severity, and impact of insomnia: Severity of sleep onset, sleep maintenance and problems with early morning awakenings, sleep dissatisfaction, interference of sleep problems with daytime functioning, visibility of sleep problems by others, and distress caused by sleep problems. Each item is scored on a 5-point Likert scale (e.g., 0 = no problem; 4 = very serious problem), giving an overall score from 0 to 28. The total score is interpreted as follows: no insomnia (0 -7); subthreshold insomnia (8-14); moderate insomnia (15-21); and severe insomnia (22-28). To measure the severity of itching, patients were asked to rate

their itching on a visual analogue scale (VAS) from 1 (no itching) to 10 (unbearable itching). An itch score ≥ 4 was considered significant.

Statistical analysis was performed using software version 25 SPSS and Review Manager 5.4.1. Odds ratios (ORs) utilised a 95% confidence interval, with a *p-value* lower than 0.05 considered significant. The analysis was carried out in 4 subgroups according to demographic and clinical characteristics.

Results and Conclusions

Study-I

Based on the purpose of the study, the trends of anxiety and depression in CSU patients and healthy subjects were compared according to demographic characteristics.

Initially, the homogeneity of the study and control groups was assessed considering demographic and clinical parameters, which confirmed that these groups did not differ from each other in terms of age (M = 47.4, SD = 16.7, and M = 46.2 SD = 17.1) and gender (males -34% 30%, OR = 0.80, 95% CI 0.58 -1.10; women - 65% vs. 70% OR = 1.25, 95% CI 0.91-1.72). Between-group differences were observed only in comorbid conditions (74% CSU vs. 19.4% controls; OR=0.26, 95% CI 0.13–0.52), such as physical urticaria ((OR=0.09, 95% CI 0.05–0.15 95% CI), thyroid dysfunction ((OR = 0.23, 95% CI 0.12-0.43), diabetes (OR = 0.36, 95% CI 0.14-0.93), obesity (OR = 0.47, 95% CI 0.26-0.84) and tobacco use (OR = 0.42, 95% CI 0.22-0.79).

Urticaria patients were more likely to be depressed than control subjects (36% vs 9.7%; OR = 5.45, 95% CI 3.60-8.24);

This trend was more pronounced in females (37% vs 19%; OR = 2.46, 95% CI 1.62-3.72);

In patients of both genders, depression was particularly pronounced in the 30-49 age group (CVD 36% vs 17%; OR = 2.73, 95% CI 1.05-7.08).

The study showed that: in patients suffering from chronic spontaneous urticaria, anxiety and depression are pretty common; this emotional distress probably has an independent effect on this state. Anxiety and depression occur in both sexes. In this disease, urticaria is more often observed at the age of 50-69 years and depression in the group of 30-49 years. The presence of anxiety and depression in CSU is often accompanied by physical urticaria, thyroid pathologies, diabetes, obesity and tobacco smoking. The association of depression and anxiety with chronic

urticaria is not well understood. Further study is required to elucidate the causal relationship between these conditions.

Study-II

Based on the purpose of the study, we studied the coexistence of anxiety and depression in patients with atopic dermatitis and healthy individuals grouped according to different demographic characteristics.

There was no difference between the persons involved in the study in terms of age and sex characteristics. The mean age of patients with atopic dermatitis was 44.26 years (SD=14.76), and in the control group - 46.38 years (SD = 15.91). The distribution of subjects by gender in the experimental and control groups was 46.6% (male) and 53.4% (female), respectively. Comparison between the total number of individuals allocated to the experimental and control groups (OR = 1.09, 95% CI 0.80-1.49), as well as the difference by gender (OR=1.05, 95% CI 0.67-1.63; OR=0.96, 95% CI 0.61-1.49), was not observed.

In the experimental group compared to the control, a difference was observed in terms of the coexistence of comorbid clinical conditions, which was that patients in the experimental group had more often: asthma (OR = 0.25, 95% CI 0.07-0.90), allergic rhinitis (OR = 0.18, 95% CI 0.04 -0.84) and urticaria (OR = 0.30, 95% CI 0.10-0.96). The distribution of cases of seborrhoeic dermatitis, psoriasis, and contact dermatitis was equal in both groups.

Our study has shown that concomitant diseases (bronchial asthma, allergic rhinitis and urticarial) were more often observed in patients with atopic dermatitis; Depression and anxiety are also more common in this condition in the 30-69 age group. The association of depression and anxiety with chronic AD is not well understood. Future studies recommend exploring the inverse relationship between atopic dermatitis and psychiatric disorders (depression and anxiety).

Anxiety was almost 1.5 times more common in AD than in controls (33.7% vs. 21.7% OR 1.84, 95% CI 1.11-3.03, $p < 0.001$). The prevalence of anxiety was also higher in women (OR = 2.27, 95% CI 1.02-5.07, $p < 0.001$) and two age groups: 30-49 years, 50-69 years (respectively, OR = 3.93, 95% CI 1.04- 14.90, $p < 0.001$; OR = 3.44, 95% CI 1.04-11.39, $p < 0.001$). The prevalence of depression was similar in both sexes (31.2% vs 39.7%; OR 0.69, 95% CI 1.11-3.03, $p < 0.001$). However, it was prevalent in two age groups of both sexes (30-49 years OR = 2.78, 95% CI 1.09-7.06; 50-69 years OR = 3.99, 95% CI 1.71-9.28 respectively).

Study-III

By the aim of the study, the importance of anxiety and depression as prognostic (predictive) risk factors in the development of AD and CSU (dependent variables) was evaluated.

For this purpose, a logistic regression analysis was carried out using the "Lorentz" logistic curve and the "Gini" coefficient, see Figure 1 (cumulative rates of CSU and AD manifestations at the first highest risk 50% and 20% intensity points are presented). It was determined that at the 50% cumulative intensity (concentration) mark of anxiety and depression as risk factors, the probability of CSU and AD manifestation is 77% and 66%, respectively. At a higher, 20% level of risk concentration, the probability of detecting these diseases decreases to 32% (Gini=0.23 – blue line) and 45% (Gini=0.36 – green line), respectively. In the control group, the risk of developing these diseases does not exceed 29% (Gini=0.15 - red line). Thus, a directly proportional relationship between the concentration of these risks and the prevalence of atopic dermatitis and spontaneous urticaria was established. The Gini index analysis determined that the distribution of the intensity of the prognostic risk factors (anxiety and depression) studied by us in healthy people, in AD and CSU patients were 0.15, 0.23, and 0.36, respectively, which means that anxiety and depression were manifested with special intensity in the following order: High - CSU (0.36); Domestic - AD (0.23); Low - in healthy people (0.11). Therefore, the prognostic value of the mentioned risk factors was especially highlighted during CSU.

It is concluded that depression and anxiety are considered significant risk factors for developing chronic spontaneous urticaria and, to a lesser extent, atopic dermatitis. The strongest association between anxiety and depression was found in patients suffering from chronic spontaneous urticaria (CSU). This relationship was less pronounced in the control group and individuals with atopic dermatitis. The Lorenz curve characterizes the concentration of the risk of morbidity in individuals with the most significant threat. It can be successfully used to predict the development of chronic spontaneous urticaria. We believe further research is needed to shed light on the pathophysiological interaction pathways between these clinical conditions.

Study-IV

Insomnia and its severity were assessed in both primary groups with binary and continuous variables. ISI was higher in atopic dermatitis and urticaria compared to controls (OR=0.23, 95% CI 0.12 - 0.45 and OR=0.50, 95% CI 0.28 - 0.87, respectively), and insomnia was more pronounced in atopic dermatitis than in urticaria (OR=0.44, 95% CI 0.22 - 0.86). Since patients with AD and CSU most often use antihistamines, which may interfere with the assessment of the severity of sleep disturbances, we analyzed the use of these drugs in the study patients. The analysis confirmed that individuals with atopic dermatitis and chronic urticaria used these drugs more often (OR=0.02, 95% CI 0.01, 0.05) than individuals distributed in the control group (OR=0.13, 95% CI 0.07, 0.25). When comparing the two diseases, it was observed that antihistamines are used more often in atopic dermatitis than in spontaneous urticaria (OR=0.18, 95% CI 0.06, 0.53).

Comparison of data in groups and subgroups in this study showed no significant differences in age, sex, and body mass index (BMI). Patient age ranged from 18 to 77 years, with a mean of 43.0 years in AD and 47.2 years in CSU (SMD = -0.29, 95% CI -0.59, 0.00). BMI ranged from 17 to 42 kg/m², with a mean of 25.8 kg/m² in AD and 26.4 kg/m² in CSU (SMD = -0.13, 95% CI -0.42, 0.17).

The second subgroup of the second group presents the standard mean differences (SMD) of the Insomnia Severity Index (ISI) in patients with atopic dermatitis and chronic spontaneous urticaria. According to these data, both insomnia and pruritus were more pronounced in subjects with atopic dermatitis than in subjects with spontaneous urticaria, respectively (SMD = -0.95, 95% CI -1.26, -0.63), (SMD = -0.34, 95% CI -0.64, -0.04), which in turn coincided with the results of the research conducted with binary variables.

In our study, we rejected the null hypothesis and confirmed the presence of sleep disorders and pruritus in patients with AD and CVS, which may influence the course of these disorders. This trend is especially pronounced in patients with atopic dermatitis. We were unable to confirm the usefulness of using this risk factor for predicting (logistic regression) these diseases because the studied patients usually used drugs that affect the sleep process. Based on the foregoing, it is advisable to conduct additional repeated studies.

The practical value of research

Scientific practical value

- The research was carried out with a completely new methodological approach - logistic and "Forest plot" analyses were used, which have not been used in the literature describing research conducted in this direction.

- The research has a practical scientific value in terms of carrying out prognostic research. The methods used in the work will be useful to other researchers in their practical scientific activities.

Clinical practical value

- Research has confirmed that anxiety and depression are important risk factors in the development of atopic dermatitis and chronic spontaneous urticaria. Therefore, their identification and consideration in the clinical activity of the doctor have significant diagnostic, therapeutic, and preventive value in terms of the successful management of these two conditions.

Practical recommendations

- To successfully diagnose and manage patients with chronic spontaneous urticaria and atopic dermatitis, it is important for physicians to use appropriate questionnaires to identify depression and anxiety in patients.

- It is especially important to consider the coexistence of anxiety and depression in the management of patients with chronic spontaneous urticaria.

- It is advisable to involve a psychologist and/or a psychiatrist in the process of managing chronic spontaneous urticaria and atopic dermatitis that is ongoing, and uncontrolled so that the treatment is complex and, therefore, effective.

- In terms of successful diagnosis and management of patients suffering from chronic spontaneous urticaria and atopic dermatitis, it is especially important to detect and treat comorbid diseases such as bronchial asthma, allergic rhinitis, and other allergic conditions of atopic profile.

- It is recommended to carry out additional replicative (reproducible) studies, through which it will be possible to clarify the relationship between chronic spontaneous urticaria and atopic dermatitis using logistic regression analysis.

კითხვარები

დეპრესიის შეფასების კითხვარი (PHQ9)	
ბოლო 2 კვირის განმავლობაში, რამდენად ხშირად შეგაწუხათ ჩამოთვლილმა პრობლემებმა?	
ნაკლები ინტერესი/სიამოვნება საკუთარ საქმიანობასთან დაკავშირებით	0- არა 1- რამდენიმე დღე 2- 7 დღე და უფრო მეტი 3- თითქმის ყოველდღე
ცუდი გუნება-განწყობა, დეპრესია ან უიმედობა	0- არა 1- რამდენიმე დღე 2- 7 დღე და უფრო მეტი 3- თითქმის ყოველდღე
ჩამინების ან ძილის პროცესის პრობლემა ან ზედმეტი ძილიანობა.	0- არა 1- რამდენიმე დღე 2- 7 დღე და უფრო მეტი 3- თითქმის ყოველდღე
დაღლილობის განცდა ან ენერჯის არქონა	0- არა 1- რამდენიმე დღე 2- 7 დღე და უფრო მეტი 3- თითქმის ყოველდღე
უმადობა ან გადაჭარბებული მადა	0- არა 1- რამდენიმე დღე 2- 7 დღე და უფრო მეტი 3- თითქმის ყოველდღე
საკუთარი თავით უკმაყოფილება ან წარუმატებლობის განცდა ან არარეალიზებულობის შეგრძნება, საკუთარი ან ოჯახის მოლოდინების არ გამართლება	0- არა 1- რამდენიმე დღე 2- 7 დღე და უფრო მეტი 3- თითქმის ყოველდღე
პრობლემებზე და საკითხებზე კონცენტრაციის შეუძლებლობა ან სირთულე, მაგალითად: კითხვის ან ტელევიზორის ყურებისას.	0- არა 1- რამდენიმე დღე 2- 7 დღე და უფრო მეტი 3- თითქმის ყოველდღე
მომძრაობის ან მეტყველების შესამჩნევად შენელება ან კიდევ პირიქით ჰიპერაქტიურობა	0- არა 1- რამდენიმე დღე 2- 7 დღე და უფრო მეტი 3- თითქმის ყოველდღე
პერიოდულად სიკვდილის ნატვრა ან კიდევ საკუთარი თავისთვის ზიანის მიყენების სურვილი.	0- არა 1- რამდენიმე დღე 2- 7 დღე და უფრო მეტი 3- თითქმის ყოველდღე
ქულების საერთო რაოდენობა = /27	
დეპრესიის სიმძიმე: 0-4 არა, 5-9 მსუბუქი, 10-14 საშუალო, 15-19 საშუალოდ ძლიერი, 20-27 ძლიერი.	

ID _____ თარიღი _____

ასაკი _____ დაბადების თარიღი _____ სქესი _____

ქვეყანა _____

ალერგიულ ების არსებობა _____

სხვა ების არსებობა _____

Patient Health Questionnaire (PHQ9)	
Over the last two weeks, how often have you been bothered by any of the following problems?	
Little interest or pleasure in doing things?	0-Not at all 1-Several days 2-More than half the days 3-Nearly every day
Feeling down, depressed, or hopeless?	0-Not at all 1-Several days 2-More than half the days 3-Nearly every day
Trouble falling or staying asleep, or sleeping too much?	0-Not at all 1-Several days 2-More than half the days 3-Nearly every day
Feeling tired or having little energy?	0-Not at all 1-Several days 2-More than half the days 3-Nearly every day
Poor appetite or overeating?	0-Not at all 1-Several days 2-More than half the days 3-Nearly every day
Feeling bad about yourself or that you are a failure or have let yourself or your family down?	0-Not at all 1-Several days 2-More than half the days 3-Nearly every day
Trouble concentrating on things, such as reading the newspaper or watching television?	0-Not at all 1-Several days 2-More than half the days 3-Nearly every day
Moving or speaking so slowly that other people could have noticed or the opposite being so fidgety or restless that you have been moving around a lot more than usual?	0-Not at all 1-Several days 2-More than half the days 3-Nearly every day
Thoughts that you would be better off dead, or of hurting yourself in some way?	0-Not at all 1-Several days 2-More than half the days 3-Nearly every day
Total = /27	
Depression Severity: 0-4 none, 5-9 mild, 10-14 moderate, 15-19 moderately severe, 20-27 severe.	

ID _____ Date _____

Age _____ Date of birth _____

Gender _____

Country _____

Allergic history _____

Any other chronic disorders _____

შფოთვის შეფასების კითხვარი (GAD7)	
ბოლო 2 კვირის განმავლობაში, რამდენად ხშირად შეგაწუხათ ჩამოთვლილმა პრობლემებმა?	
ნერვიულობა, შფოთვა ან გაღიზიანებადობა	0- არა 1- რამდენიმე დღე 2- 7 დღე და უფრო მეტი 3- თითქმის ყოველდღე
შფოთვის და ლელვის გადაღახვის შეუძლებლობა	0- არა 1- რამდენიმე დღე 2- 7 დღე და უფრო მეტი 3- თითქმის ყოველდღე
სხვადასხვა პრობლემებზე გადაჭარბებული შფოთვა	0- არა 1- რამდენიმე დღე 2- 7 დღე და უფრო მეტი 3- თითქმის ყოველდღე
რელაქსაციის სიმძნელე ან შეუძლებლობა	0- არა 1- რამდენიმე დღე 2- 7 დღე და უფრო მეტი 3- თითქმის ყოველდღე
იმდენად ძლიერი შფოთვა რომ შეუძლებელი ხდება მსვიდად ჯდომა	0- არა 1- რამდენიმე დღე 2- 7 დღე და უფრო მეტი 3- თითქმის ყოველდღე
წონასწორობიდან ადვილად გამოსვლა ან ადვილად გაღიზიანებადობა	0- არა 1- რამდენიმე დღე 2- 7 დღე და უფრო მეტი 3- თითქმის ყოველდღე
მუდმივი შისი იმისა, რომ რაღაცა ცუდი შეიძლება მოხდეს	0- არა 1- რამდენიმე დღე 2- 7 დღე და უფრო მეტი 3- თითქმის ყოველდღე
საერთო რაოდენობა = /27	0- არა 1- რამდენიმე დღე 2- 7 დღე და უფრო მეტი 3- თითქმის ყოველდღე
თითოეულ კატეგორიას ენიჭება შესაბამისად ქულები 0, 1, 2, და 3, რის შემდეგაც ქულები იკრიბება და ფასდება შფოთვის ხარისხი	
5 ქულა= მსუბუქი შფოთვა; 10 ქულა= საშუალო დონის შფოთვა; 15 ქულა = ძლიერი 10 ქულის ძვეით საჭიროა დამატებითი გამოკვლევის ჩატარება.	

ID _____ თარიღი _____

ასაკი _____ დაბადების თარიღი _____ სქესი _____

ქვეყანა _____

ალერგიულ ების არსებობა _____

სხვა ების არსებობა _____

Generalised Anxiety Disorder Questionnaire (GAD7)	
Over the last 2 weeks, how often have you been bothered by any of the following problems?	
Feeling nervous, anxious or on edge?	0-Not at all 1-Several days 2-More than half the days 3-Nearly every day
Not being able to stop or control worrying?	0-Not at all 1-Several days 2-More than half the days 3-Nearly every day
Worrying too much about different things?	0-Not at all 1-Several days 2-More than half the days 3-Nearly every day
Trouble relaxing?	0-Not at all 1-Several days 2-More than half the days 3-Nearly every day
Being so restless that it is hard to sit still?	0-Not at all 1-Several days 2-More than half the days 3-Nearly every day
Becoming easily annoyed or irritable?	0-Not at all 1-Several days 2-More than half the days 3-Nearly every day
Feeling afraid as if something awful might happen?	0-Not at all 1-Several days 2-More than half the days 3-Nearly every day
Total = /27	0-Not at all 1-Several days 2-More than half the days 3-Nearly every day
The GAD7 score is calculated by assigning scores of 0, 1, 2, and 3, to the response categories of 'not at all', 'several days', 'more than half the days', and 'nearly every day', respectively, and adding together the scores for the seven questions	
Scores of 5, 10, and 15 are taken as the cutoff points for mild, moderate and severe anxiety, respectively. When used as a screening tool, further evaluation is recommended when the score is 10 or greater.	

უძილობის შეფასების კითხვარი - უძილობის სიმძიმის ინდექსი

კითხვარი მოიცავს 7 შეკითხვას, რომელთა ქულები საბოლოოდ ჯამდება. შეჯამებული ქულების მიხედვით ხდება უძილობის სიმძიმის ინტერპრეტაცია. პასუხის გაცემისას შემოხაზეთ შესაბამისი რიცხვები. ფასდება ძილის პრობლემები უკანასკნელი 2 კვირის განმავლობაში.

უძილობის	არა	მსუბუქი	საშუალო	მძიმე	უმძიმესი
1. ჩაძინების გართულება	0	1	2	3	4
2. პრობლემა ძილის დროს	0	1	2	3	4
3. ადრე გაღვიძების პრობლემა	0	1	2	3	4

4. რამდენად დამაკმაყოფილებელი/არადამაკმაყოფილებელია ამჟამად თქვენი ძილი?

ძალზე დამაკმაყ. საშუალოდ დამაკმაყ. არადამაკმაყ. ძალზე
0 1 2 3 4

5. რამდენად არის შესამჩნევი სხვებისთვის, რომ თქვენი უძილობის პრობლემა ცვლის თქვენი ცხოვრების წესს?

არ არის ნაკლებად საშუალოდ ძალზე უკიდურესად
0 1 2 3 4

6. რამდენად შემაწუხებელი/დამაუძღვრებელია ამჟამად თქვენი ძილის პრობლემები?

არა მცირედ შესამჩნევად ძალზე უკიდურესად
0 1 2 3 4

7. ამჟამად რა დონეზე ახდენს გავლენას თქვენი ძილის პრობლემები თქვენს ყოველდღიურ საქმიანობაზე (დღის განმავლობაში დაღლილობაზე, ხასიათზე, სამსახურსა და სახლში საქმიანობაზე, კონცენტრაციაზე, მახსოვრობაზე)?

არ ახდენს მცირედ შესამჩნევად ძალზე უკიდურესად
0 1 2 3 4

ინტერპრეტაცია:

შეჯამეთ ყველა კითხვის ქულები (კითხვები 1 + 2 + 3 + 4 + 5 + 6 + 7) =

0-7 = კლინიკურად არამნიშვნელოვანი უძილობა

8-14 = კლინიკურად ზღვრული უძილობა

15-21 = საშუალო სიმძიმის უძილობა

22-28 = მძიმე უძილობა

ID _____ თარიღი _____

ასაკი _____ დაბადების თარიღი _____ სქესი _____

ქვეყანა _____

ალერგიულ ების არსებობა _____

სხვა ების არსებობა _____

Insomnia Severity Index

The Insomnia Severity Index has seven questions. The seven answers are added up to get a total score. When you have your total score, look at the 'Guidelines for Scoring/Interpretation' below to see where your sleep difficulty fits. For each question, please CIRCLE the number that best describes your answer.

Please rate the *CURRENT* (i.e. *LAST 2 WEEKS*) *SEVERITY* of your insomnia problem(s).

Insomnia Problem	None	Mild	Moderate	Severe	Very Severe
1. Difficulty falling asleep	0	1	2	3	4
2. Difficulty staying asleep	0	1	2	3	4
3. Problems waking up too early	0	1	2	3	4

5 How SATISFIED/DISSATISFIED are you with your CURRENT sleep pattern?

Very Satisfied Satisfied Moderately Satisfied Dissatisfied Very Dissatisfied
0 1 2 3 4

6 How NOTICEABLE to others do you think your sleep problem is in terms of impairing the quality of your life?

Not at all
Noticeable A Little Somewhat Much Very Much Noticeable
0 1 2 3 4

7 How WORRIED/DISTRESSED are you about your current sleep problem?

Not at all
Worried A Little Somewhat Much Very Much Worried
0 1 2 3 4

8 To what extent do you consider your sleep problem to INTERFERE with your daily functioning (e.g. daytime fatigue, mood, ability to function at work/daily chores, concentration, memory, mood, etc.) CURRENTLY?

Interfering A Little Somewhat Much Very Much Interfering
0 1 2 3 4

Add the scores for all seven items (questions 1 + 2 + 3 + 4 + 5 + 6 + 7) = your total score

Total score categories:

0–7 = No clinically significant insomnia 8–14 = Sub threshold insomnia

15–21 = Clinical insomnia (moderate severity)

22–28 = Clinical insomnia (severe)

ID _____ Date _____

Age _____ Date of birth _____

Gender _____

Country _____

Allergic history _____

Any other chronic disorders _____

დისერტაციის თემაზე გამოქვეყნებული პუბლიკაციები:

№	სამეცნიერო ნაშრომის დასახელება	გამომცემლობა, ჟურნალი, კრებული (დასახელება, წელი, ნომერი, გვერდები), ან საავტორო მოწმობის/პატენტის ნომერი	თანავტორი/ები	შენიშვნა (ინფორმაცია გამოცემის რეფერირებადობის, იმპაქტ-ფაქტორის, სხვ. შესახებ)
1	2	3	4	5
1	Anxiety and depression in patients with chronic urticaria	<i>Journal Georgian Scientists / Volume 4 / Issue 4 / © Platform & Workflow by: Open Journal Systems /Pages 253-260</i>		DOI: https://doi.org/10.52340/g E-ISSN: 2667-9760 Google Scholar IF - 0.36 (2022) Cite Factor - Impact Factor 0.62 (2020-21)
2	The association of atopic dermatitis (AD) with anxiety and depression	<i>Journal Georgian Scientists / Volume 4 / Issue 4 / © Platform & Workflow by: Open Journal Systems /Pages 261-267</i>	Ketevan Machavariani, Alexander Telia	DOI: https://doi.org/10.52340/g E-ISSN: 2667-9760 Google Scholar IF - 0.36 (2022) Cite Factor - Impact Factor 0.62 (2020-21)
3	Anxiety And Depression In Predicting The Risk Of Chronic Spontaneous Urticaria (CSU) And Atopic Dermatitis (AD)	<i>EXPERIMENTAL AND CLINICAL MEDICINE GEORGIA/ Issue 7 / Publ. date 2022/10/27/ p.p. 99-102</i>	Ketevan Machavariani, Alexander Z. Telia, Alexander A. Telia	DOI: https://doi.org/10.52340/jecm ISSN: 1512-0392 E-ISSN: 2667-9736
4	Insomnia In Patients With Urticaria And Atopic Dermatitis	<i>EXPERIMENTAL AND CLINICAL MEDICINE GEORGIA/ Issue 7 / Publ. date 2022/10/27/ p.p. 103-106</i>	Ketevan Machavariani, Alexander Z. Telia, Alexander A. Telia	DOI: https://doi.org/10.52340/jecm ISSN: 1512-0392 E-ISSN: 2667-9736

ZAZA TELIA, KETEVAN MACHAVARIANI, ALEXANDER Z. TELIA, ALEXANDER A. TELIA
ANXIETY AND DEPRESSION IN PREDICTING THE RISK OF CHRONIC SPONTANEOUS
URTICARIA (CSU) AND ATOPIC DERMATITIS (AD)

Department of Allergology and Clinical Immunology, Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia
Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2022.07.19>

გაზა თელია, ქეთევან მაჭავარიანი, ალექსანდრე ზ. თელია, ალექსანდრე ა.თელია
შფოთვა და დეპრესია ქრონიკული სპონტანური ურტიკარიის (CSU) და ატოპიური დერმატიტის
(AD) რისკის პროგნოზირებაში

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის, ალერგოლოგიისა და კლინიკური
იმუნოლოგიის დეპარტამენტი, თბილისი, საქართველო

რეზიუმე

წინა კვლევებმა აჩვენა, რომ შფოთვა და დეპრესია დაკავშირებულია კანის ბევრ ქრონიკულ დაავადებასთან, მათ შორის ქრონიკულ სპონტანურ ურტიკარიასა (CSU) და ატოპიურ დერმატიტთან (AD). ამ ფენომენებს შორის მიზეზ-შედეგობრივი კავშირი ჯერ კიდევ არ არის დადგენილი. ავტორთა უმეტესობა თვლის, რომ ეს ქავილით მიმდინარე მგომარეობები ხშირად იწვევს შფოთვას, დეპრესიას და უძილობას. ჩვენ შევეცადეთ შეგვეფასებინა შფოთვისა და დეპრესიის, როგორც CSU-ისა და AD-ის რისკის ფაქტორების, პროგნოზირებადი მნიშვნელობა. მიზნის განსაზოციელებლად ჩატარებული იქნა პროსპექტული ობსერვაციული კლინიკური კვლევა ლოგისტიკური რეგრესიის გამოყენების საშუალებით. კვლევაში მონაწილეობდა თსსუ-ის საუნივერსიტეტო კლინიკებში 2018-2021 წ.წ. რეგისტრირებული CSU-ით დაავადებული 120 და AD-ით დაავადებული 110 პაციენტი. შესწავლილ ჯგუფებში რისკის კონცენტრაციის შედარება განხორციელდა ლორენცის მრუდის მიხედვით და ჯინის კოეფიციენტის გაანგარიშებით. კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ დეპრესია და შფოთვა განიხილება მნიშვნელოვან რისკ-ფაქტორებად CSU-ის და, ნაკლებად, AD-ის განვითარებისთვის. ლორენცის მრუდი ახასიათებს ავადობის რისკის კონცენტრაციას ყველაზე მნიშვნელოვანი საფრთხის მქონე პირებში. მისი წარმატებით გამოყენება შესაძლებელია CSU-ის განვითარების პროგნოზირებისთვის.

Introduction. Previous research has shown that anxiety and depression are associated with many chronic skin diseases, including chronic spontaneous urticaria (CSU) and atopic dermatitis (AD) [1, 8, 13, 17, 18]. A causal relationship between these phenomena has not yet been established [7, 14, 19]. Most authors believe that these itchy conditions cause anxiety, depression, and insomnia rather than the other way around. The publications consider several possible mechanisms to explain the coexistence of CSU/AD with anxiety and depression. However, the inverse relationship between these states has not yet been studied. Therefore, the predictive value of these neuropsychiatric conditions in developing atopic dermatitis and chronic spontaneous urticaria is still unknown. In our work, we attempted to assess the predictive value of anxiety and depression as risk factors for chronic urticaria and atopic dermatitis.

Developing risk prediction new tools have become an important research topic for methodologists in recent years [15]. The most commonly used methods are disease risk variation, which evaluates whether the disease burden for a particular subgroup exceeds a selected threshold. One of the research methods is logistic regression by constructing the Lorenz curve [4]. When predicting disease risk using this method, the cumulative proportion of individuals at risk (y-axis) is ranked from lowest to highest. The abscissa represents the cumulative percentage of risk, and the cumulative number of people predicted to have a particular disease (i.e., the estimated total disease burden) [9].

We aimed to investigate the impact of depression and anxiety as risk factors for atopic dermatitis and urticaria. We also assessed the predictive value of the logistic regression method in prospective observational clinical trials.

Methods

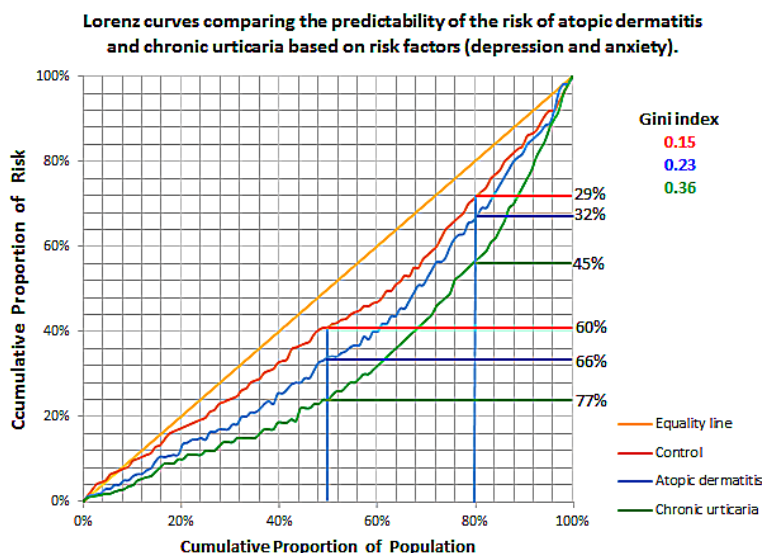
Study population. The study was conducted at the Department of Allergology and Clinical Immunology, Tbilisi State Medical University. The study used a case-control observation protocol. The

control group (I-group) consisted of 160 healthy individuals (aged 18-69 years) (5th-year students, as well as academic staff and their relatives). The study included 120 patients suffering from chronic spontaneous urticaria (II-group) and 110 patients with atopic dermatitis (III-group) registered at the university clinics for three years (2018-2021). Anxiety and depression were identified using appropriate questionnaires (GAD-7 and PHQ-9) by allergists, dermatologists and general practitioners.

Statistical analysis. We used conventional logistic regression and built a Lorenz curve that estimates risk concentration to demonstrate the association between CSU and AD and anxiety and depression. A comparison of risk concentration in the studied groups was carried out according to the Lorenz curve and by calculating the Gini coefficient. All statistical analysis was performed using SPSS software, version 25 IL, USA), Excel and RevMan 5.4.

Results. Our study showed how well propensity measures distinguish patients from healthy individuals. The upper half of patients with the highest risk of disease manifestation accounted for 77% of all patients with urticaria and 67.3% with atopic dermatitis. Quantification of the predictive value of risk factors (depression and anxiety) using the Lorenz curve and the Gini coefficient revealed a persistent increase in the concentration of risk factors in the groups of atopic dermatitis and CSU. In patients with the highest risk of developing the disease, atopic dermatitis develops in 32% (Gini=0.23 - blue line) and chronic urticaria in 45% (Gini=0.36 - green line). The control group's risk of developing these diseases does not exceed 29% (Gini=0.15 - red line), see Table. 1.

Table 1.



The statistical significance of the risk intensity distribution on the Lorenz curve is represented in the forest plot (see Table 2).

Table 2. The statistical significance of the risk intensity distribution

Study or Subgroup	CSU		Control		Odds Ratio (Non-event) M-H, Random, 95% CI	Odds Ratio (Non-event) M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
1.1.1 The concentration of risks at 50% levels of the Lorenz curve						
Risk conc. up 50% CSU vs Control	92	120	64	160	0.20 [0.12, 0.34]	+
Risk conc. up 50% AD vs Control	73	110	64	160	0.34 [0.20, 0.56]	+
Risk conc. up 50% CSU vs AD	92	120	73	110	0.60 [0.34, 1.07]	+
1.1.2 The concentration of risks at 20% levels of the Lorenz curve						
Risk conc. up 20% CSU vs Control	54	120	46	160	0.49 [0.30, 0.81]	+
Risk conc. up 20% AD vs Control	35	110	46	160	0.86 [0.51, 1.47]	+
Risk conc. up 20% CSU vs AD	54	120	35	110	0.57 [0.33, 0.98]	+
1.1.3 The concentration of risk factors at 50% vs 20% levels on the Lorenz curve						
Risk conc. up 50% vs 20% CSU	92	120	54	120	0.25 [0.14, 0.43]	+
Risk conc. Up 50% vs 20% AD	73	110	35	110	0.24 [0.13, 0.42]	+
Risk conc. up 50% vs 20% control	64	160	46	160	0.61 [0.38, 0.96]	+

The first subgroup consisted of patients whose risk of disease manifestation exceeded 50%. This subgroup observed a significant difference (compared to control) in patients with chronic spontaneous

urticarial (OR= 0.20, 95% CI 0.12-0.34) and atopic dermatitis (OR= 0.34, 95% CI 0.20-0.56). **The second subgroup** consisted of patients whose risk of disease manifestation exceeded 20%. In this subgroup, a significant difference was found in patients with CSU compared with the control group (OR= 0.49, 95% CI 0.30-0.81) and CSU vs AD (OR= 0.57, 95% CI 0.33-0.98). In **the third subgroup**, the predictive value of the concentration of risk factors at various levels (50% vs 20%) was compared. It turned out that, the concentration of risk factors (anxiety and depression) is significantly higher with an average concentration (above 50%) compared with a high concentration (20%) with CSU (OR= 0.25, 95% CI 0.14-0.43) and AD (OR= 0.24, 95% CI 0.13-0.42).

Discussion. Many authors believe that the accuracy of risk prediction depends on the concentration of risk, as it reflects the likelihood of disease in a predictable, ideally small subset of the population. That is why Pepe and his colleagues [5, 9, 12] offer graphical forecasting methods, one of which is the estimation of the Lorenz curve [6]. We used this method in our work and have shown that the Lorenz diagram well differentiates the predisposition of patients to various diseases, and more often, there are persons with the highest predisposition score to the illness (CSU and AD).

By quantifying this discrimination using the Gini index, we showed to what extent the level of predisposition to disease reflects the likelihood of their (urticaria and atopic dermatitis) actual manifestation in the population. In our case, in 50% of patients with the highest predisposition score, urticaria occurs in 77% of all patients with urticaria, and in the 20% of patients with the highest score, it occurs in 45%.

Although in our work we confirmed the predictive value of depression and anxiety in the development of CSU, we were unable to determine exactly the direction of causal relationships with these psychopathological and skin diseases since they can be associated with many medical, economic and socio-psychological factors [1, 8, 13], for example, mood disorders are associated with chronic inflammation caused by cytokines [10], changes in neurotransmitter activity [16], as well as abnormalities of the immune system. Of course, a more straightforward theory has the right to exist, according to which the manifestations of skin diseases cause social isolation and aggravate the condition of patients.

Since the early publications used completely different predictive methods to identify the relationship of CSU with anxiety and depression [3, 11], the current study has theoretical and clinical significance. We first used the Lawrence graphical method to identify predictive risk factors (anxiety and depression) in the development of CSU. It turned out that the current study's results can be helpful in solving such scientific hypotheses and in many other areas of modern clinical medicine [2, 16]. It is also interesting to further study the role of psychiatric diseases in developing urticaria and other chronic skin diseases.

Conclusion.

It is concluded that depression and anxiety are considered significant risk factors for developing chronic spontaneous urticaria and, to a lesser extent, atopic dermatitis.

The strongest association between anxiety and depression was found in patients suffering from chronic spontaneous urticaria (CSU). This relationship was less pronounced in the control group and individuals with atopic dermatitis. The Lorenz curve characterizes the concentration of the risk of morbidity in individuals with the most significant threat. It can be successfully used to predict the development of chronic spontaneous urticaria. We believe further research is needed to shed light on the pathophysiological interaction pathways between these clinical conditions.

References:

1. Altinüz AE, Taşkintuna N, Altinüz ST, Ceran S (2014) A cohort study of the relationship between anger and chronic spontaneous urticaria. *Adv Ther* 31:1000–1007;
2. Chu CY, Cho YT, Jiang JH, Chang CC, Liao SC, Tang CH (2019) Chronic urticaria patients have a higher risk of psychiatric disorders: a population-based study. *Br J Dermatol*. <https://doi.org/10.1111/bjd.18240>;
3. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW (2008) From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 9:46–56;
4. Green C, Yu BN, Marrie RA. Exploring the implications of small area variation in the incidence of multiple sclerosis. *Am J Epidemiol*. 2013; 178:1059–1066;

5. Huang Y, Pepe MS. Assessing risk prediction models in case-control studies using semiparametric and nonparametric methods. *Stat Med.* 2010; 29:1391–1410;
6. Janes H, Pepe M, Kooperberg C, Newcomb P. Identifying target populations for screening or not screening using logic regression. *Stat Med.* 2005;24:1321–1338;
7. Katon WJ (2011) Epidemiology and treatment of depression in patients with chronic medical illness. *Dialogues Clin Neurosci* 13:7–23;
8. Konstantinou GN, Konstantinou GN (2019) Psychiatric comorbidity in chronic urticarial patients: a systematic review and metaanalysis. *Clin Transl Allergy* 9:42;
9. Iorca L J, Delgado-Rodríguez M. Visualising exposure-disease association: the Lorenz curve and the Gini index. *Med Sci Monit.* 2002;8: MT193–MT197;
10. Lorenz MO. Methods of measuring the concentration of wealth. *J Am Stat Assoc.* 1905; 9: 209–219;
11. Miller AH, Raison CL (2016) The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immuno* 16:22–34;
12. Pepe MS, Feng Z, Huang Y, et al. Integrating the predictiveness of a marker with its performance as a classifier. *Am J Epidemiol.* 2008; 167:362–368;
13. Ponarovsky B, Amital D, Lazarov A, Kotler M, Amital H (2011) Anxiety and depression in patients with allergic and non-allergic cutaneous disorders. *Int J Dermatol* 50:1217–1222;
14. Remrod C, Sjoström K, Svensson A (2015) Pruritus in psoriasis: a study of personality traits, depression and anxiety. *Acta Derm Venereol* 95:439–443;
15. Steyerberg EW, Moons KG, van der Windt DA, et al.; PROGRESS Group. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 3: prognostic model research. *PLoS Med.* 2013;10:e1001381;
16. Tat TS (2019) Higher levels of depression and anxiety in patients with chronic urticaria. *Med Si Monit* 25:115–120;
17. Telia Z. // Anxiety and depression in patients with chronic urticaria // *Georgian Scientists*, Vol. 4 Issue 4, 2022, pp. 253-260 // <https://doi.org/10.52340/gS.2022.04.04.28>;
18. Telia Zaza, Machavariani Ketevan, Telia Alexander // The association of atopic dermatitis (AD) with anxiety and depression // *Georgian Scientists*, Vol. 4 Issue 4, 2022, pp. 261-267
<https://doi.org/10.52340/gS.2022.04.04.28>;
19. Tey HL, Wallengren J, Yosipovitch G (2013) Psychosomatic factors in pruritus. *Clin Dermatol* 31:31–40.

ZAZA TELIA, KETEVAN MACHAVARIANI, ALEXANDER Z. TELIA, ALEXANDER A. TELIA
**ANXIETY AND DEPRESSION IN PREDICTING THE RISK OF CHRONIC SPONTANEOUS
 URTICARIA (CSU) AND ATOPIC DERMATITIS (AD)**

Department of Allergology and Clinical Immunology, Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

SUMMARY

Previous research has shown that anxiety and depression are associated with many chronic skin diseases, including chronic spontaneous urticaria (CSU) and atopic dermatitis (AD). A causal relationship between these phenomena has not yet been established. Most authors believe that these itchy conditions cause anxiety, depression, and insomnia rather than the other way around. In our work, we attempted to assess the predictive value of anxiety and depression as risk factors for chronic urticaria and atopic dermatitis. We aimed to investigate the impact of depression and anxiety as risk factors for atopic dermatitis and urticaria. We also assessed the predictive value of the logistic regression method in prospective observational clinical trials. The study included 120 patients suffering from chronic spontaneous urticaria and 110 patients with atopic dermatitis registered at the university clinics of TSMU for 2018-2021 years. A comparison of risk concentration in the studied groups was carried out according to the Lorenz curve and by calculating the Gini coefficient. It is concluded that depression and anxiety are considered significant risk factors for developing chronic spontaneous urticaria and, to a lesser extent, atopic dermatitis. The Lorenz curve characterizes the concentration of the risk of morbidity in individuals with the most significant threat. It can be successfully used to predict the development of chronic spontaneous urticaria.

Keywords: anxiety, depression, chronic spontaneous urticaria, atopic dermatitis

The association of atopic dermatitis (AD) with anxiety and depression

Z. Telia¹, K. Machavariani², A. Telia²

¹ MD PhD student of the Department of Allergology and Clinical Immunology of Tbilisi State Medical University

² Department of Allergology and Clinical Immunology of Tbilisi State Medical University

Abstract

Atopic dermatitis (AD), a common chronic inflammatory skin disease that may persist into adulthood, is associated with intense itching and a high incidence of sleep disturbances [1, 2]. The worldwide prevalence of AD is 15-20% among children [3] and 1-3% among adults. Psychological distress is a common comorbidity associated with atopic dermatitis and can negatively impact the quality of life [4]. Previous large-scale population-based studies have identified an association between AD and psychiatric illness [5–8]. Children with AD in the United States had a significantly higher prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD, depression, anxiety, behavioral disorders, and autism) than children without AD [5]. Other authors [6] found that Taiwanese patients with AD had an increased risk of developing the major depressive disorder (MDD) and anxiety disorders. And also, depressive symptoms were significantly higher in patients with AD than in the control group [7, 8].

This study aimed to evaluate the association of AD with anxiety and depression using a data mining approach to match patients with AD with controls by sex and age.

Materials and methods

Patients with atopic dermatitis were interviewed at the Allergology and Clinical Immunology Department of the Tbilisi State Medical University clinics. Their medical records (2018-2021 years) were analyzed to determine the coexistence of this disease with anxiety and depression. The study was conducted according to the case-control protocol and included 315 people aged 18 to 69. The "case" and "control" groups consisted of 154 people with chronic atopic dermatitis and 161 randomly selected

healthy individuals (including medical students, their family members, and teaching staff without the presence of asthma, rhinitis, urticaria, seborrheic dermatitis, psoriasis and contact dermatitis). We classified patients by age: 18-29 years old, 30-49 years old, and 50-69 years old. Since the severity of AD is difficult to classify, we assess the severity of the disease based on the drugs used by patients: mild AD (patients used only moisturisers and topical therapy - topical corticosteroids (TCS) short course and topical calcineurin inhibitors (TCIs), moderate AD (patients who received additional oral antihistamines), and severe AD (patients who received other oral immunosuppressants).

Anxiety and depression were identified through appropriate questionnaires GAD-7 (Generalized Anxiety Disorder) and PHQ-9 (Patient Health Questionnaire) by allergists, dermatologists, and general practitioners.

Statistical analysis was performed using software version 25 SPSS and Review Manager 5.4.1. The study was carried out in 4 subgroups according to demographic and clinical characteristics. Odds ratios (ORs) utilised a 95% confidence interval, with a p-value lower than 0.05 considered significant.

Results

Demographic and clinical parameters of the study population are presented in Table. 1. There were no significant differences in gender; the mean age of patients with AD was 44.26 (SD = 14.76), and the control group was 46.38 (SD = 15.91). The percentage ratio between patients with AD and control was 45.4% vs 46.6% in men and 54.5% vs 53.4% in women. There were no significant differences in the overall number of participants in AD and control (OR = 1.09, 95% CI 0.80-1.49) and gender groups (Case vs Control in male, OR=1.05, 95% CI 0.67-1.63; Case vs Control in female, OR=0.96, 95% CI 0.61-1.49). Significant differences were found in the prevalence of only three (out of six) clinical variables studied (asthma, allergic rhinitis, urticaria, respectively: OR = 0.25, 95% CI 0.07-0.90; OR = 0.18, 95% CI 0.04-0.84; OR = 0.30, 95% CI 0.10-0.96), but not in seborrheic dermatitis, psoriasis, and contact dermatitis.

Table 1. Demographic and clinical parameters of the study population

Study or Subgroup	Atopic dermatitis		Control		Odds Ratio (Non-event)	
	Events	Total	Events	Total	M-H, Random, 95% CI	Odds Ratio (Non-event) M-H, Random, 95% CI
1.1.1 Demographic factors						
AD vs Control	154	315	161	315	1.09 [0.80, 1.49]	
Male	70	154	75	161	1.05 [0.67, 1.63]	
Female	84	154	86	161	0.96 [0.61, 1.49]	
1.1.2 Clinical factors						
Asthma	11	154	3	161	0.25 [0.07, 0.90]	
Allergic rhinitis	10	154	2	161	0.18 [0.04, 0.84]	
Urticaria	12	154	4	161	0.30 [0.10, 0.96]	
Seborrheic dermatitis	3	154	2	161	0.63 [0.10, 3.84]	
Psoriasis	1	154	1	161	0.96 [0.06, 15.42]	
Contact dermatitis	2	154	1	161	0.47 [0.04, 5.29]	

Odds ratios for the association between atopic dermatitis (AD), anxiety, and depression stratified by age and sex, are demonstrated in Table 2. Anxiety was nearly 1.5 times more prevalent in the AD group than in the controls (33.7% vs 21.7%; OR 1.84, 95% CI 1.11–3.03, $p < 0.001$). Anxiety prevalence also was higher in women (OR = 2.27, 95% CI 1.02–5.07, $p < 0.001$) and two age groups: 30-49 y, 50-60 y (respectively OR = 3.93, 95% CI 1.04–14.90, $p < 0.001$; OR = 3.44, 95% CI 1.04–11.39, $p < 0.001$).

There was no difference between the prevalence of depression in men and women. (31.2% vs 39.7%; OR 0.69, 95% CI 1.11–3.03, $p < 0.001$). However, depression was more prevalent in the following age groups (30-49 y, 50-69 y; OR = 2.78, 95% CI 1.09–7.06, OR = 3.99, 95% CI 1.71–9.28 respectively) of both sexes.

Table 2. Association between Atopic Dermatitis (AD), anxiety and depression

Study or Subgroup	Atopic dermatitis		Control		Odds Ratio M-H, Random, 95% CI	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
1.2.1 Anxiety in AD vs Control						
Anxiety AD vs Control	52	154	35	161	1.84 [1.11, 3.03]	
Male	31	70	24	75	1.69 [0.86, 3.32]	
Female	21	84	11	86	2.27 [1.02, 5.07]	
age 18-29	14	52	8	35	1.24 [0.46, 3.38]	
age 30-49	14	52	3	35	3.93 [1.04, 14.90]	
age 50-69	16	52	4	35	3.44 [1.04, 11.39]	
1.2.2 Depression AD vs Control						
Depressino AD vs Control	48	154	64	161	0.69 [0.43, 1.09]	
Male	36	70	31	75	1.50 [0.78, 2.90]	
Female	28	84	22	86	1.45 [0.75, 2.82]	
age 18-29	10	48	12	64	1.14 [0.45, 2.91]	
age 30-49	15	48	9	64	2.78 [1.09, 7.06]	
age 50-69	23	48	12	64	3.99 [1.71, 9.28]	

Discussion

Previous research on the relationship between anxiety/depression and atopic dermatitis has been inconsistent. Several studies have reported no significant difference in anxiety levels between AD patients and controls [1, 2] and no significant correlation between AD severity and anxiety [10]. However, other studies have shown that AD patients are more likely to experience anxiety than healthy individuals [5, 6]. A recent large population-based study showed that moderate to severe AD is significantly associated with an increased risk of using anxiolytics and antidepressants [11].

Anxiety and depression are the primary disorders associated with chronic skin diseases. This disease can contribute significantly to psychological distress and is often associated with other atopic conditions such as allergic rhinitis (AR) and asthma.

Our study confirmed the association between AD and some mental illnesses (depression and anxiety) in the 30-69 age group compared to healthy individuals; It was also revealed that patients with atopic dermatitis suffer more often from diseases such as bronchial asthma, allergic rhinitis and urticaria.

Many authors failed to confirm the hypothesis that the severity and duration of dermatitis affect depression because they couldn't find a correlation, probably due to the shortage of observed individuals in the respective groups. Some publications claim that depressive symptoms in

dermatological patients are associated with cosmetic malformations and body image problems [12, 13] and that most pruritic depressive skin diseases include psoriasis and chronic idiopathic urticaria [14]. The mechanisms underlying mental illness and AD are unknown. One theoretical tool is that mental illness may be a common consequence of many chronic illnesses, including AD. Blackman et al. [15] found that children with chronic illnesses are at increased risk of emotional and behavioural problems. The link between mental illness and AD can be explained by elevated levels of pro-inflammatory cytokines in AD, which can lead to depression, anxiety, and autism [15,16]. Schmitt et al. [17] suggested that sustained overexpression of inflammatory mediators released during atopic reactions may influence brain circuits.

Several candidate genes encoding significant elements of the immune system and proteins involved in regulating Th1/Th2 cell differentiation and effector function for atopic traits have been identified [18]. In particular, genetic variants in the gene encoding signal transducer and activator of transcription 6 (Stat6), a key regulatory element of Th2 immune response, have been associated with atopy-related traits [19].

Activator of transcription 6 (Stat 6) is also highly expressed in the central nervous system and is suggested to play a significant role in Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) pathogenesis [19]. In addition, previous research on the association between atopy and behavioural symptoms in twins has supported the hypothesis of shared genetic factors influencing the risk for atopic and behavioural disorders [18].

Conclusion

Our study has shown that concomitant diseases (bronchial asthma, allergic rhinitis and urticarial) were more often observed in patients with atopic dermatitis; Depression and anxiety are also more common in this condition in the 30-69 age group.

The association of depression and anxiety with chronic AD is not well understood. Future studies recommend exploring the inverse relationship between atopic dermatitis and psychiatric disorders (depression and anxiety).

Reference

1. Silverberg JI, Garg NK, Paller AS, Fishbein AB, Zee PC. According to a US population-based study, sleep disturbances in adults with eczema are associated with impaired overall health. *J Invest Dermatol.* 2015; 135:56–66. doi:10.1038/jid.2014.325;
2. Kim JP, Chao LX, Simpson EL, Silverberg JI. Persistence of atopic dermatitis (AD): a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2016; 75:681–7.e11. doi:10.1016/j.jaad.2016.05.028;
3. Asher MI, Montfort S, Bjorksten B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phases one and three repeat multicounty cross-sectional surveys. *Lancet.* 2006; 368:733–743. doi:10.1016/S0140-6736(06)69283-0;

4. Wittkowski A, Richards HL, Griffiths CE, et al. The impact of psychological and clinical factors on quality of life in individuals with atopic dermatitis. *J Psychosom Res.* 2004; 57:195–200. doi:10.1016/j.jpsychores.2004.04.371;
5. Yaghmaie P, Koudelka CW, Simpson EL. Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131:428–433. doi:10.1016/j.jaci.2012.10.041;
6. Cheng CM, Hsu JW, Huang KL, et al. Risk of developing the major depressive disorder and anxiety disorders among adolescents and adults with atopic dermatitis: a nationwide longitudinal study. *J Affect Disord.* 2015; 178:60–65. doi:10.1016/j.jad.2015.02.025;
7. Kim S, Lee JY, Oh JY, Chekal L, Lee DC. The association between atopic dermatitis and depressive symptoms in Korean adults: the fifth Korea national health and nutrition examination survey, 2007–2012. *Korean J Fam Med.* 2015; 36:261–265. doi:10.4082/kjfm.2015.36.6.261;
8. Lee S, Shin A. Association of atopic dermatitis with depressive symptoms and suicidal behaviours among adolescents in Korea: the 2013 Korean youth risk behaviour survey. *BMC Psychiatry.* 2017; 17:3. doi:10.1186/s12888-017-1489-6;
9. Gupta MA, Gupta AK. The use of antidepressant drugs in dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001; 15:512–518. doi:10.1046/j.1468-3083.2001.00278.x;
10. Linnet J, Jemec GB. An assessment of anxiety and dermatology life quality in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1999; 140:268–272. doi:10.1046/j.1365-2133.1999.02661.x;
11. Thyssen JP, Hamann CR, Linneberg A, et al. Atopic dermatitis is associated with anxiety, depression, and suicidal ideation, but not with hospitalisation or suicide. *Allergy.* 2017. doi:10.1111/all.13231;
12. Gupta MA, Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol.* 1998; 139:846–850;
13. Klockklokk M, Gotestam KG, Mykletun A. Factors accounting for the association between anxiety and depression, and eczema: the Hordaland health study (HUSK). *BMC Dermatol.* 2010; 10:3. doi:10.1186/1471-5945-10-3;
14. Holloway JW, Holgate ST. Genetics of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125:S81–S94. doi:10.1016/j.jaci.2009.10.071;
15. Lau M, Tsantikos E, Maxwell MJ, Tarlinton DM, Anderson GP, Hibbs ML. Loss of STAT6 promotes autoimmune disease and atopy on a susceptible genetic background. *J Autoimmun.* 2012; 39:388–397. doi:10.1016/j.jaut.2012.06.003
16. Lau M, Tsantikos E, Maxwell MJ, Tarlinton DM, Anderson GP, Hibbs ML. Loss of STAT6 promotes autoimmune disease and atopy on a susceptible genetic background. *J Autoimmun.* 2012; 39:388–397. doi:10.1016/j.jaut.2012.06.003;
17. Yukawa K, Kishino M, Goda M, et al. STAT6 deficiency inhibits tubulointerstitial fibrosis in obstructive nephropathy. *Int J Mol Med.* 2005;15:225–230;
18. Thomsen SF, Kyvik KO, Backer V. Etiological relationships in atopy: a review of twin studies. *Twin Res Hum Genet.* 2008; 11:1112–1120. doi:10.1375/twin.11.2.112;

19. Miyazaki C, Koyama M, Ota E, et al. Allergic diseases in children with attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. BMC Psychiatry. 2017; 17:120. doi:10.1186/s12888-017-1489-6.

Связь атопического дерматита (АД) с тревогой и депрессией

З. Телиа¹, К. Мачавариани², А. Телиа²

¹ докторант департамента аллергологии и клинической иммунологии Тбилисского Государственного Медицинского Университета

² департамент аллергологии и клинической иммунологии Тбилисского Государственного Медицинского Университета

Атопический дерматит (АД), распространенное хроническое воспалительное заболевание кожи, которое может сохраняться во взрослом возрасте, связано с интенсивным зудом, высокой частотой нарушений сна и низким качеством жизни. Распространенность АД среди детей составляет 15–20%, и 1-3% среди взрослых во всем мире. Психологический дистресс является одним из распространенных сопутствующих заболеваний, связанных с атопическим дерматитом, и может негативно влиять на качество жизни. Предыдущие крупномасштабные популяционные исследования выявили связь между АД и психическими заболеваниями. Целью нашего исследования было провести всестороннее сравнение психических заболеваний во всех возрастных группах пациентов с АД среди Грузинского населения.

Исследование проводилось по протоколу случай-контроль и включало 315 человек в возрасте от 18 до 69 лет. В основную и контрольную группы вошли 154 человек с хроническим атопическим дерматитом и 161 произвольно выбранных здоровых лиц (включая студентов-медиков, членов их семьи и преподавателей). Пациенты были стратифицированы по демографическим (пол и возраст) и клиническим характеристикам (астма, аллергический ринит, крапивница, себорейный дерматит, псориаз и контактный дерматит). Мы классифицировали пациентов по возрасту: 18-29 лет; 30-49 лет и 50-69 лет.

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения версии 25 SPSS и Review Manager 5.4.1. Отношения шансов (OR) использовали 95% доверительный интервал, при этом р-значение ниже 0.05 считалось значимым. Анализ проводился в 4 подгруппах по демографическим и клиническим характеристикам. Наши исследования показали, что у больных с атопическим дерматитом, по сравнению со здоровыми лицами в возрасте 30-69 лет частота депрессии и тревоги была выше. У больных атопическим дерматитом коморбидные заболевания, такие как бронхиальная астма, аллергический ринит, крапивница, также наблюдались чаще, чем в контрольной группе.

Наше исследование показало, что у больных атопическим дерматитом чаще

наблюдались сопутствующие заболевания по сравнению с контрольной группой в виде бронхиальной астмы, аллергического ринита и крапивницы; Депрессия и тревога также чаще встречаются при АД. Поскольку нам не удалось сопоставить проявления депрессии и тревоги с тяжестью атопического дерматита, необходимы дальнейшие исследования для уточнения этих взаимосвязей.

ატოპიური დერმატიტის (AD) კავშირი შფოთვისთან და დეპრესიასთან

ზ. თელია¹, ქ. მაჭავარიანი², ალ. თელია²

¹ თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ალერგოლოგიისა და კლინიკური იმუნოლოგიის დეპარტამენტის დოქტორანტი

² თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ალერგოლოგიისა და კლინიკური იმუნოლოგიის დეპარტამენტი

ატოპიური დერმატიტი (AD), კანის გავრცელებული ქრონიკული ანთებითი დაავადებაა, რომელიც შეიძლება გაგრძელდეს ზრდასრულ ასაკშიც. ეს დაავადება მნიშვნელოვნად აქვეითებს ადამიანის ცხოვრების ხარისხს. უკანასკნელი კვლევების თანახმად ატოპიური დერმატიტი შესაძლოა იწვევდეს სხვადასხვა ფსიქოლოგიურ დისტრესულ მდგომარეობებს. ჩვენი კვლევის მიზანი იყო შეგვესწავლა ფსიქიკური დაავადებების (შფოთვა და დეპრესია) თანაარსებობა ატოპიური დერმატიტით დაავადებულ სხვადასხვა ასაკის და სქესის პირებში.

კვლევა ჩატარდა საცდელ-საკონტროლო პროტოკოლით და მოიცავდა 18-დან 69 წლამდე ასაკის 315 პირს. საკვლევ და საკონტროლო ჯგუფებში შევიდა 154 ქრონიკული ატოპიური დერმატიტით დაავადებული და 161 შემთხვევით შერჩეული ჯანმრთელი ინდივიდი. საკვლევ სუბიექტების დაჯგუფება მოხდა დემოგრაფიული და კლინიკური მახასიათებლების მიხედვით (ასტმა, ალერგიული რინიტი, ჭინჭრის ციება, სეზონური დერმატიტი, ფსორიაზი და კონტაქტური დერმატიტი) მიხედვით.

სტატისტიკური ანალიზი ჩატარდა 25 SPSS და Review Manager 5.4.1 სტატისტიკური პროგრამების საშუალებით. შანსების კოეფიციენტები (ORs) გამოთვლა განხორციელდა 95% ნდობის ინტერვალით, 0.05-ზე. მონაცემების ანალიზი ჩატარდა 4 ქვეჯგუფში დემოგრაფიული და კლინიკური მახასიათებლების მიხედვით.

ჩვენმა კვლევამ აჩვენა, რომ ატოპიური დერმატიტის მქონე (30-69 წლის) პაციენტებში, ამავე ასაკის ჯანმრთელ პირებთან შედარებით, დეპრესიისა და შფოთვის სიხშირე უფრო მაღალი იყო. ატოპიური დერმატიტის მქონე პირებში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით ასევე უფრო ხშირად აღინიშნებოდა თანმხლები დაავადებები, როგორცაა ბრონქული ასტმა, ალერგიული რინიტი, ჭინჭრის ციება. ვინაიდან ჩვენ ვერ შევძელით დეპრესიისა და შფოთვის გამოვლინებების კორელაციის შესწავლა ატოპიური დერმატიტის სიმძიმესთან, მიზანშეწონილია შემდგომი კვლევების ჩატარება ამ ურთიერთობების დასადგენად.

Anxiety and depression in patients with chronic urticaria

Z. Telia

MD PhD student of the Department of Allergology and Clinical Immunology of Tbilisi State Medical University

Introduction

Urticaria is an allergic and dermatological disease caused by the degranulation of mast cells and clinically manifested by wheals and angioedema [1]. Acute urticaria lasts for six weeks, while chronic urticaria for more time [2]. Chronic Spontaneous Urticaria (CSU) deserves special attention from physicians and researchers as it impacts a person's quality of life and often lasts for several years [3]. This condition is accompanied by itching and psycho-neurological problems [4], which negatively affect a person's daily activities, mood and appearance. Recent studies have shown that 35-60% of patients with chronic urticaria have sleep disorders, anxiety, depression, and other psychiatric disorders [5-8].

This study aimed to assess the association between CSU and anxiety and CSU and depression while employing a data mining approach to match CSU patients to gender and age control participants. Were used the database of the Allergology and clinical immunology department clinics of TSMU (Tbilisi State Medical University). This assessment considered demographic and clinical factors (thyroid disease, diabetes, physical urticaria, obesity and smoking). Anxiety and depression rates were assessed using the GAD-7 (Generalized Anxiety Disorder) and PHQ-9 (Patient Health Questionnaire) questionnaires [25].

Methods

Study population

In chronic urticaria, the urticarial rash that lasted more than six weeks and recurred over months or years was assessed. Also, if this diagnosis has been made at least four times. Controls included individuals of randomly selected age and sex (including medical students) who did not have urticaria or any other allergic manifestations. Anxiety and depression were identified through appropriate questionnaires (GAD-7 and PHQ-9) by allergists, dermatologists, and general practitioners. The study

was conducted using a case-control protocol and included 690 individuals aged 18 to 70. The study and control groups had 330 people with chronic urticaria and 360 randomly selected healthy individuals. Demographic and clinical data of the subjects were obtained from the department database and included age, sex, diabetes, obesity, thyroid dysfunction, and smoking status.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using software version 25 SPSS and Review Manager 5.4.1. Odds ratios (ORs) utilised a 95% confidence interval, with a *p-value* lower than 0.05 considered significant. The analysis was carried out in 4 subgroups according to demographic and clinical characteristics.

Results

The homogeneity of the study and control groups according to demographic and clinical parameters was assessed first. This analysis confirmed that these groups did not differ in age (M = 47.4, SD = 16.7 and M = 46.2 SD=17.1) and sex (men -34% vs. 30%, OR= 0.80, 95% CI 0.58 -1.10; women - 65% vs. 70% OR = 1.25, 95% CI 0.91-1.72). The difference between the groups was observed only according to the coexisting clinical factors (74% CSU vs. 19.4% control; OR=0.26, 95% CI 0.13-0.52) such as physical urticaria ((OR = 0.09, 95% CI 0.05-0.15 95% CI), thyroid dysfunction ((OR = 0.23, 95% CI 0.12-0.43), diabetes (OR = 0.36, 95% CI 0.14-0.93), obesity (OR = 0.47, 95% CI 0.26-0.84), and tobacco use (OR = 0.42, 95% CI 0.22-0.79) (see in Table 1).

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the study groups

Study or Subgroup	CSU		Control		Odds Ratio (Non-event)	Odds Ratio (Non-event)
	Events	Total	Events	Total	M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI
1.1.1 Demographic factors						
Anxiety (CSU vs Control)	330	690	360	690	1.19 [0.96, 1.47]	
Male	115	330	108	360	0.80 [0.58, 1.10]	
Female	215	330	252	360	1.25 [0.91, 1.72]	
1.1.2 Clinical factors						
Physical urticaria	118	330	17	360	0.09 [0.05, 0.15]	
Thyroid disease	47	330	13	360	0.23 [0.12, 0.43]	
Diabetes	15	330	6	360	0.36 [0.14, 0.93]	
Obesity	35	330	19	360	0.47 [0.26, 0.84]	
Smoking	31	330	15	360	0.42 [0.22, 0.79]	

Odds ratios for the association between CSU and anxiety, stratified by age and sex, are demonstrated in Table 2. Anxiety was almost 1.7 times more common in the CSU group than in controls (24% vs 14%, respectively; OR = 1.93, 95% CI 1.31- 2.84). More precisely in men with chronic urticaria anxiety was 1.9 times and in women 1.6 times more higher than in control groups respectively 30%

vs. 16% (OR = 2.19; 95% CI 1.15-4.16) and 21% vs. 13% (OR = 1.75; 95% CI 1.07-2.84). After age stratification, a higher rate of anxiety prevalence was observed only in the 50-69 age group with CSU than in the same age control group (OR = 0.36, 95% CI 0.18-0.75).

Patients with urticaria were more likely to suffer from depression than controls (36% vs 9.7%; OR = 5.45, 95% CI 3.60-8.24). However, it was more common in women with urticaria (37% vs 19%; OR = 2.46, 95% CI 1.62-3.72); It should be noted that this trend was not found in men. However, depression was particularly pronounced in patients of both sexes in the age group 30-49 years (CVD 36% vs 17%; OR = 2.73, 95% CI 1.05-7.08).

Table 2. Frequency of anxiety and depression in CSU stratified by demographic variables

Study or Subgroup	CSU		Control		Odds Ratio M-H, Random, 95% CI	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
1.2.1 Anxiety in CSU vs Control						
Anxiety CSU vs Control	81	330	52	360	1.93 [1.31, 2.84]	
Male	35	115	18	108	2.19 [1.15, 4.16]	
Female	46	215	34	252	1.75 [1.07, 2.84]	
age 18-29	20	81	5	52	3.08 [1.08, 8.82]	
age 30-49	28	81	9	52	2.52 [1.08, 5.92]	
age 50-69	33	81	34	52	0.36 [0.18, 0.75]	
1.2.2 Depression CSU vs Control						
Depression in CSU vs Control	122	330	35	360	5.45 [3.60, 8.24]	
Male	42	115	25	108	1.81 [1.06, 3.43]	
Female	80	215	49	252	2.46 [1.62, 3.72]	
age 18-29	32	122	13	35	0.60 [0.27, 1.33]	
age 30-49	44	122	6	35	2.73 [1.05, 7.08]	
age 50-69	46	122	16	35	0.72 [0.34, 1.54]	

Discussion

These results (anxiety (24.5%) and depression (36.9%)) support previous studies by other authors that have found a higher prevalence of anxiety and depression in patients with CSU [10] and confirm the hypothesis of an independent effect of this emotional distress on urticaria [9]. The study also found that anxiety and depression were more common in both sexes in the active group than in the control group. At the same time, anxiety is reliably elevated in individuals aged 50-69 with chronic urticaria and depression - in the 30-49 age group.

According to other authors association of CSU with anxiety was the strongest in the 18–29 and 30-49 age groups, and depression was highest in the 50-69 age group and not in the 18–29 and 30-49 age groups [10], in our study on the contrary - significant higher anxiety was in the 50–69 age group, and depression - in 30-49 age group. Our results support previous studies showing a higher prevalence of anxiety and depression in patients with CSU is often accompanied by physical urticaria, thyroid disorders, diabetes, obesity, and tobacco smoking [10].

Many studies indicate the influence of negative emotional factors on dermatological manifestations, including urticaria [11, 12], this association between chronic urticaria, on the one hand, and anxiety and depression, on the other hand, is still not well understood [13]. Some authors have

suggested that urticaria predominates in autoimmune diseases, predominantly in adult women [14] and that it is often associated with anxiety and depression (mainly in the 50-69 age group [15]). This is consistent with the data of our studies on the manifestation of anxiety in patients of both sexes. Most authors link depression and anxiety to the age factor. They believe that these emotional disorders are associated with feelings of loneliness, social exclusion, and isolation (especially at a later age). However, they also agree that they are pretty standard in the healthy population, which significantly complicates the study of the links between these two phenomena in different diseases [16, 17, 18, 19].

Some authors believe that urticaria predates the onset of autoimmune diseases, especially in adult women [20], and this trend is associated with an age factor. This disease is more common with anxiety in young people and depression in the elderly. Our research could not confirm such a clear connection, probably because different additives cause anxiety and depression at different ages. So, for example, young people experience dermatological problems more painfully than the elderly. In the elderly, this condition is associated with many unknown factors (ethnic, social, religious, geographical, etc.) [21].

The results of the current study have both scientific and practical significance. Most of the studies conducted in this direction differ in methodological terms. They were first selecting the subjects involved in the research, their distribution in the groups, and the agreed results' processing. The phenomenon of "P-hacking" is observed in most studies, which increases the likelihood of false-positive type I errors [22]. Current research provides additional information on the association between chronic urticaria, anxiety and depression. This study is also essential in the context of a total deficit of replication studies, which makes it significantly more difficult to conduct systematic reviews (highest level of evidence) [23]. Research confirms that concomitant psychiatric manifestations are quite common in skin diseases and that their consideration is essential in managing these conditions [24, 25].

Of course, several methodological factors were identified during and after the study that could not be ignored for various reasons. The study protocol we use (case-control) ranks third in the hierarchy of evidence (after cohort and experimental-control studies). Thus, the case-control study does not allow establishing a causal relationship between CHF and anxiety and CHF and depression. The study was limited to the evaluation of medical history and questionnaires, and the methods used in selecting and assigning subjects to groups also had certain shortcomings.

Conclusion

The study showed that: in patients suffering from chronic spontaneous urticaria, anxiety and depression are pretty common; this emotional distress probably has an independent effect on this state. Anxiety and depression occur in both sexes. In this disease, urticaria is more often observed at the age of 50-69 years and depression in the group of 30-49 years. The presence of anxiety and depression in CSU is often accompanied by physical urticaria, thyroid pathologies, diabetes, obesity and tobacco

smoking. The association of depression and anxiety with chronic urticaria is not well understood. Further study is required to elucidate the causal relationship between these conditions.

Reference

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R et al. (2018) The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 73:1393–1414;
2. Shahzad Mustafa S, Sanchez-Borges M (2018) / Chronic urticaria: comparisons of US, European, and Asian Guidelines. *Curr Allergy Asthma Rep* 18:36;
3. O'Donnell BF (2014) Urticaria: impact on quality of life and economic cost. *Immunol Allergy Clin North Am* 34:89–104;
4. Doeglas HM (1975) Reactions to aspirin and food additives in patients with chronic urticaria, including the physical urticarias. *Br J Dermatol* 93:135–144;
5. Sánchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein JA, Canonica GW et al. (2012) Diagnosis and treatment of urticarial and angioedema: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J* 5:125–147;
6. Engin B, Uguz F, Yilmaz E, Ozdemir M, Mevlitoglu I (2008) The levels of depression, anxiety and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 22:36–40;
7. Stauch P, Eckhardt-Henn A, Dechene M, Vonend A, Metz M, Mageri Met al. I (2006) Quality of life in patients with chronic urticaria is differentially impaired and determined by psychiatric comorbidity. *Br J Dermatol* 154:294–298;
8. Chu CY, Cho YT, Jiang JH, Chang CC, Liao SC, Tang CH (2019) Chronic urticaria patients have a higher risk of psychiatric disorders: a population-based study. *Br J Dermatol*. [HTTP://doi.org/10.1111/bjd.18240](http://doi.org/10.1111/bjd.18240);
9. Anxiety, depression, and stress in Korean patients with chronic urticarial Gil-Soon Choi1, Young-Hee Nam at all, and Hee-Kyoo Kim. *Korean J Intern Med* 2020; 35:1507-1516;
10. The association of chronic spontaneous urticaria (CSU) with anxiety and depression: a nationwide cohort study Dana Tzur Bitan, Daniella Berzin, Arnon Cohen. *Archives of Dermatological Research* (2021) 313:33–39;
11. Altinöz AE, Taşkintuna N, Altinöz ST, Ceran S (2014) A cohort study of the relationship between anger and chronic spontaneous urticaria. *Adv Ther* 31:1000–1007;

12. Konstantinou GN, Konstantinou GN (2019) Psychiatric comorbidity in chronic urticarial patients: a systematic review and meta-analysis *Clin Transl Allergy* 9:42;
13. Katon WJ (2011) Epidemiology and treatment of depression in patients with chronic medical illness. *Dialogues Clin Neurosci* 13:7–23;
14. Kolkhir P, Borzova E, Grattan C, Asero R, Pogorelov D, Maurer M (2017) Autoimmune comorbidity in chronic spontaneous urticaria: a systematic review. *Autoimmun Rev* 16:1196–1208;
15. Mann M, Hosman CM, Schaalma HP, de Vries NK (2004) Self-esteem in a broad-spectrum approach for mental health promotion. *Health Educ Res* 19:357–372;
16. Sousa RDD, Rodrigues AM, Gregyrio MJ et al. (2017) Anxiety and depression in the Portuguese older adults: prevalence and associated factors. *Front Med* 4:196;
17. Liu L, Gou Z, Zuo J (2016) Social support mediates loneliness and depression in elderly people. *J Health Psychol* 21:750–758;
18. Altınöz AE, Taşkintuna N, Altınöz ST, Ceran S (2014) A cohort study of the relationship between anger and chronic spontaneous urticaria. *Adv Ther* 31:1000–1007;
19. Konstantinou GN, Konstantinou GN (2019) Psychiatric comorbidity in chronic urticarial patients: a systematic review meta-analysis. *Clin Transl Allergy* 9:42;
20. Kolkhir P, Borzova E, Grattan C, Asero R, Pogorelov D, Maurer M (2017) Autoimmune comorbidity in chronic spontaneous urticaria: a systematic review. *Autoimmun Rev* 16:1196–1208;
21. Mann M, Hosman CM, Schaalma HP, de Vries NK (2004) Self-esteem in a broad-spectrum approach for mental health promotion. *Health Educ Res* 19:357–372;
22. P-hacking in academic research. Michael Ingre. The academic dissertation for the Degree of Doctor of Philosophy in Psychology at Stockholm University is to be publicly defended on Monday, 22 May 2017, at 13.00 in David Magnussonsalen (U31);
23. Why Most Published Research Findings Are False John P. A. Ioannidis Ioannidis JPA (2005) / Why most published reseafindingsings are false. *PLoS Med* 2(8): e124;
24. Katon WJ (2011) Epidemiology and treatment of depression in patients with chronic medical illness. *Dialogues Clin Neurosci* 13:7–23;
25. The prevalence of depressive symptoms, anxiety symptoms and sleep disturbance in higher education students during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis Jiawen Deng, Fangwen Zhou, et al. I. www.elsevier.com/locate/psychres.

Тревога и депрессия у больных хронической крапивницей

З. Телиа

докторант департамента аллергологии и клинической иммунологии Тбилисского
Государственного Медицинского Университета

Крапивница – аллергическо-дерматологическое заболевание, обусловленное дегрануляцией тучных клеток и клинически проявляющееся крапивницей и ангионевротическим отеком. Недавние исследования показали, что у 35-60% больных хронической крапивницей наблюдаются нарушения сна, тревога, депрессия и другие психические расстройства. Это исследование было направлено на оценку связи между хронической спонтанной крапивницей (ХСК - CSU) и тревогой и CSU и депрессией с использованием подхода интеллектуального анализа данных, чтобы сопоставить пациентов CSU с участниками контроля пола и возраста. Используются данные клинических баз департамента аллергологии и клинической иммунологии ТГМУ (Тбилисский Государственный Медицинский Университет). Уровень тревоги и депрессии оценивали с помощью опросников Генерализованного Тревожного Расстройства (ГТР - GAD-7) и Анкетой Здоровья Пациента (АЗП - PHQ-9). Исследование проводилось по протоколу случай-контроль и включало 690 человек в возрасте от 18 до 70 лет. В основную и контрольную группы соответственно вошли 330 человек с хронической крапивницей и 360 случайно выбранных здоровых лиц. Эти результаты (распространенность тревоги (24.5%) и депрессии (36.9%)) подтверждают предыдущие исследования, в которых была обнаружена высокая распространенность тревоги и депрессии у пациентов с CSU, и подтверждают гипотезу о независимом влиянии этого эмоционального расстройства на крапивницу. По данным других авторов, ассоциация CSU с тревожностью была наиболее сильной в возрастных группах 18–29 и 30–49 лет, а депрессия — в возрастной группе 50–69 лет, а не в возрастных группах 18–29 и 30–49 лет, в нашем исследовании, наоборот, достоверно более высокая тревожность была в возрастной группе 50-69 лет, а депрессия - в возрастной группе 30-49 лет. Наши результаты подтверждают предыдущие исследования, показывающие более высокую распространенность тревоги и депрессии у пациентов с CSU, которые часто сопровождаются физической крапивницей, нарушениями щитовидной железы, диабетом, ожирением и курением табака. Результаты настоящего исследования имеют как научное, так и практическое значение. Большинство исследований, проводимых в этом направлении, различаются в методологическом плане. Прежде всего, в части выбора испытуемых, участвующих в исследовании, их распределения по группам и обработки согласованных результатов. Феномен «P-hacking» наблюдается в большинстве исследований, что увеличивает вероятность ложноположительных ошибок типа-I. Это исследование также важно в условиях тотального дефицита репликационных исследований, что значительно затрудняет проведение систематических обзоров (высший уровень доказательности). Исследования подтверждают, что сопутствующие психические проявления довольно распространены при кожных заболеваниях и что их учет необходим для полноценного лечения этих состояний.

შფოთვა და დეპრესია ქრონიკული ჭინჭრის ციების მქონე პაციენტებში

ზ. თელია

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ალერგოლოგიისა და კლინიკური იმუნოლოგიის დეპარტამენტის დოქტორანტი

ჭინჭრის ციება არის ალერგიულ-დერმატოლოგიური დაავადება, რომელიც გამოწვეულია პოხიერი უჯრედების დეგრანულაციით და კლინიკურად ვლინდება ურტიკარიული გამონაყრით და ანგიონევროზული შეშუპებით. ბოლო კვლევებმა აჩვენა, რომ ქრონიკული ჭინჭრის ციებით დაავადებულთა 35-60%-ს აღენიშნება ძილის პრობლემები, შფოთვა, დეპრესია და სხვა ფსიქიკური ხასიათის დარღვევები. ეს კვლევა მიზნად ისახავდა ქრონიკულ სპონტანურ ურტიკარიას (ქსუ - CSU) და შფოთვას და CSU-სა და დეპრესიას შორის კავშირის შეფასებას მაქსიმალურად ჰომოგენურ საკვლევ ჯგუფებში. გამოყენებულ იქნა თსუ-ის (თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის) ალერგოლოგიისა და კლინიკური იმუნოლოგიის დეპარტამენტის კლინიკურ ბაზათა მონაცემები. შფოთვისა და დეპრესიის დონე შეფასდა გენერალიზებული შფოთვითი აშლილობის (გშა - GAD-7) და პაციენტის ჯანმრთელობის კითხვარის (პჰკ - PHQ-9) გამოყენებით. კვლევა ჩატარდა საცდელ-საკონტროლო პროტოკოლის მიხედვით და მოიცავდა 18-დან 70 წლამდე ასაკის 690 საკვლევ სუბიექტს. ძირითად და საკონტროლო ჯგუფებში შევიდა 330 ქრონიკული ჭინჭრის ციებით და 360 შემთხვევით შერჩეული ჯანმრთელი ინდივიდი. კვლევამ გამოავლინა, რომ ქრონიკული ურტიკარიის მქონე პირების 24.5%-ს ასევე აღენიშნებოდა შფოთვითი, ხოლო 36.9%-ს კი - დეპრესიული აშლილობები. სხვა ავტორების აზრით, CSU-ს კავშირი შფოთვასთან ყველაზე ძლიერი იყო 18-29 და 30-49 ასაკობრივ ჯგუფებში, ხოლო დეპრესია - 50-69 ასაკობრივ ჯგუფში და არა 18-29 და 30-49 ასაკობრივ ჯგუფებში; ჩვენს კვლევაში, პირიქით, - შფოთვა მნიშვნელოვნად მაღალი იყო 50-69 ასაკობრივ ჯგუფში, ხოლო დეპრესია - 30-49 ასაკობრივ ჯგუფში. ჩვენი შედეგები ადასტურებს წინა კვლევებს, რომლებიც აჩვენებენ შფოთვისა და დეპრესიის უფრო მაღალ პრევალენტობას CSU-ის მქონე პაციენტებში, რომელსაც ხშირად თან ახლავს ფიზიკური ჭინჭრის ციება, ფარისებრი ჯირკვლის დარღვევები, დიაბეტი, სიმსუქნე და თამბაქოს მოწევა. ამ კვლევის შედეგებს აქვს როგორც სამეცნიერო, ასევე პრაქტიკული მნიშვნელობა, ვინაიდან ამ მიმართულებით ჩატარებული კვლევების დიდი წილი განსხვავებულია მეთოდოლოგიური თვალსაზრისით, უპირველეს ყოვლისა, კვლევაში მონაწილე სუბიექტების შერჩევის, ჯგუფებად განაწილებისა და მიღებული მონაცემების დამუშავების კუთხით. კვლევათა უმრავლესობაში შეინიშნება ე. წ. „P-ჰაკინგ“ ფენომენი, რომელიც მნიშვნელოვნად ზრდის ცრუ დადებითი მიზეზ-შედეგობრივი რეზულტატების მიღების (I-ტიპის შეცდომა) ალბათობას. კვლევა მნიშვნელოვანია რეპლიკაციური კვლევების ტოტალური დეფიციტის კონტექსტშიც, რაც მნიშვნელოვნად ართულებს სისტემატური მიმოხილვების ჩატარებას (მტკიცებულების უმაღლესი დონე). კვლევა ადასტურებს, რომ თანმხლები ფსიქიატრიული გამოვლინებები საკმაოდ ხშირია კანის დაავადებებში და რომ მათი გათვალისწინება აუცილებელია ამ მდგომარეობების ოპტიმალური მართვის თვალსაზრისით.

ZAZA TELIA, KETEVAN MACHAVARIANI, ALEXANDER Z. TELIA, ALEXANDER A. TELIA
INSOMNIA IN PATIENTS WITH URTICARIA AND ATOPIC DERMATITIS

Department of Allergology and Clinical Immunology, Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia
Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2022.07.20>

ზაზა თელია, ქეთევან მაჭავარიანი, ალექსანდრე ზ. თელია, ალექსანდრე ა. თელია
ატოპიური დერმატიტის და ქრონიკული ურტიკარიის გავლენა უძილობაზე
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ალერგოლოგიისა და კლინიკური იმუნოლოგიის
დეპარტამენტი, თბილისი, საქართველო

რეზიუმე

უძილობა მთელს მსოფლიოში აწუხებს ადამიანთა მნიშვნელოვან რაოდენობას (10-20%). ის შეიძლება გამოწვეული იყო მრავალი პირველადი დაავადებით, მათ შორის, ატოპიური დერმატიტითა და ქრონიკული სპონტანური ურტიკარიით. ჩვენ მიზნად დავისახეთ შეგვესწავლა კავშირი უძილობასა და ამ ორ დაავადებას შორის. კვლევა ჩატარდა 2020-2021 წ.წ. თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის კლინიკებში; ის მოიცავდა სულ 180 პაციენტს (მამაკაცი 56, ქალი 124): 74-ს ატოპიური დერმატიტით (AD) და 106-ს ქრონიკული ურტიკარიით (CSU); ჩატარებული გამოკვლევით ვერ იქნა დადასტურებული წინასწარ გენერირებული ნულოვანი ჰიპოთეზა ამ მდგომარეობათა შორის სავარაუდო კავშირის არარსებობის შესახებ. გამოვლინდა, რომ AD-ისა და CSU-ის მქონე პირებს საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით ჰქონდათ ძილის მნიშვნელოვანი დარღვევები.

Introduction

Insomnia affects a considerable number (10-20%) of people worldwide [18]. The cause of this disease is still unknown. Described only its clinical forms: occurrence falling asleep, staying asleep, waking up early or a lack of sleep despite opportunities to sleep [2, 4]. Many primary clinical diseases may underlie the occurrence of these symptoms. Among them may be atopic dermatitis and chronic spontaneous urticaria [13, 14], which, in turn, are multifactorial conditions and are determined by many hormonal fluctuations, psychological stress, infectious diseases and triggers [12]. Atopic dermatitis and chronic urticaria worldwide affect 10 and 30% of the population.

Many recent studies confirm that chronic urticaria and atopic dermatitis is often accompanied by neuropsychiatric problems such as anxiety, depression and insomnia [1]. However, a causal relationship between these two pathological conditions has not yet been established [7]. Our recent logistic regression studies confirmed that anxiety and depression could be predictive risk factors for developing atopic dermatitis and chronic urticaria [19].

Therefore, in this study, we were tasked with studying the relationship between sleep disorders, atopic dermatitis, and chronic urticaria and determining the feasibility of adding this risk factor to the previous two (anxiety and depression) to increase their combined predictive power.

Methods

To achieve this goal, we formulated a null hypothesis: atopic dermatitis and chronic urticaria are not associated with sleep disorders. This hypothesis was tested according to a case-control protocol. Randomly selected subjects were divided into three groups.

The control group consisted of persons without acute and chronic skin diseases. And the second group consisted of people suffering from atopic dermatitis and chronic urticaria. The medical records of all subjects were carefully reviewed and interviewed using standardized questionnaires to assess the nature and severity of their insomnia.

The Insomnia Severity Index (ISI) was assessed on three dimensions. The ISI is a 7-item self-report questionnaire assessing the nature, severity, and impact of insomnia: Severity of sleep onset, sleep maintenance and problems with early morning awakenings, sleep dissatisfaction, interference of sleep problems with daytime functioning, visibility of sleep problems by others, and distress caused by sleep problems. Each item is scored on a 5-point Likert scale (e.g., 0 = no problem; 4 = very serious problem), giving an overall score from 0 to 28. The total score is interpreted as follows: no insomnia (0-7); subthreshold insomnia (8-14); moderate insomnia (15-21); and severe insomnia (22-28) [15, 16]. To

measure the severity of itching, patients were asked to rate their itching on a visual analogue scale (VAS) from 1 (no itching) to 10 (unbearable itching). An itch score ≥ 4 was considered significant [17].

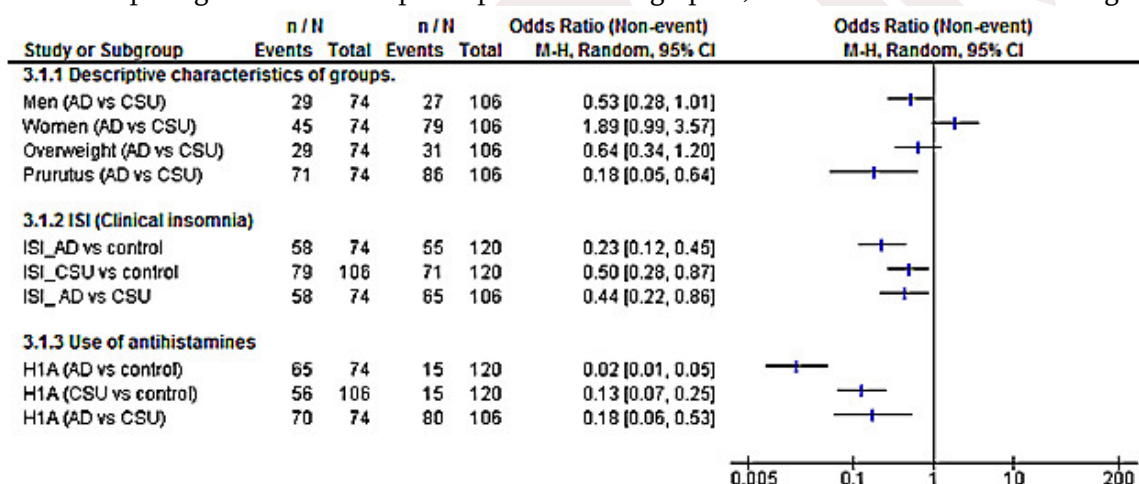
Statistical analysis

Statistical analysis was performed using software version 25 SPSS and Review Manager 5.4.1. Comparison between all the studied groups and subgroups was carried out by the graphical Forest plot method using Odds ratios (ORs), and Standard mean difference (SMD) utilized a 95% confidence interval, with a p-value lower than 0.05 considered significant. The analysis was carried out in 5 subgroups, which made up two main groups: In the first group (consisting of three subgroups), descriptive characteristics of the studied subjects, a comparative assessment of the manifestation of insomnia in different groups, as well as the use of medications affecting the sleep process by patients were evaluated. The second group (consisting of two subgroups) presents the demographic parameters of patients and the nature and severity of sleep disturbance.

Results

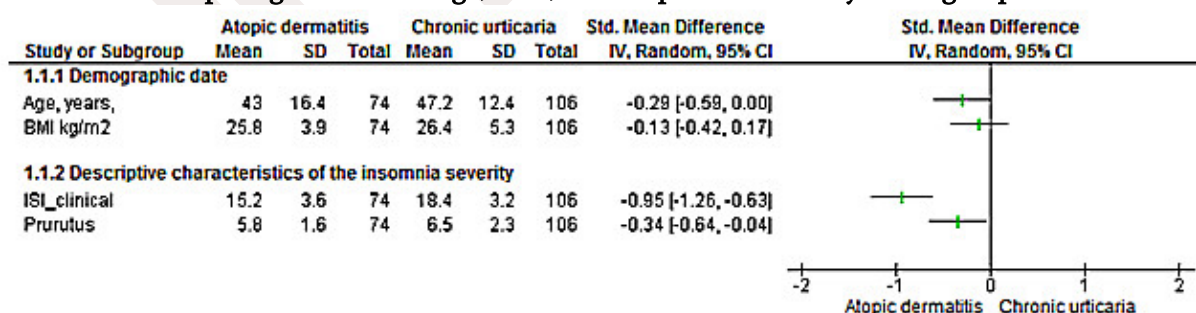
The study included 180 patients (men 56, women 124) suffering from Atopic Dermatitis (AD) – 74 and Chronic Spontaneous Urticaria (CSU) – 106; the patients were divided into two main groups: The first group (Table 1) was recruited from 3 subgroups in which data were compared using relative measurements (Odds ratio - OR); The second group (Table 2) included two subgroups in which data analysis was carried out using Standardized mean difference (SMD). All patients were asked to fill out the appropriate questionnaires.

Tab 1. Comparing the number of participants in demographic, insomnia and H1A users subgroups



AD = Atopic Dermatitis; CSU = Chronic Spontaneous Urticaria; ISI = The Insomnia Severity Index; H1A = H1-Antihistamines; BMI = Body Mass Index

Tab 2. Comparing the SMD of age, BMI, ISI and pruritus severity in subgroups



BMI = Body Mass Index; ISI=The Insomnia Severity Index

Data comparison in groups and subgroups showed no significant difference in age, sex and body mass index (BMI). Patient age ranged from 18 to 77 years, with a mean of 43.0 years for patients with AD and 47.2 years for patients with CSU (SMD = -0.29, 95% CI -0.59, 0.00). BMI ranged from 17 to 42 kg/m2 with a mean of 25.8 kg/m2 in AD and 26.4 kg/m2 in CSU (SMD = -0.13, 95% CI -0.42, 0.17). The presence of insomnia and its severity were assessed in both main groups by binary and continuous variables (Table 2).

When comparing groups according to binary variables, it was established that compared to the control group, patients with AD (OR=0.23, 95% CI 0.12, 0.45) and CSU (OR=0.50, 95% CI 0.28, 0.87) had more frequent sleep disturbances. A similar trend was observed between groups of AD and CSU (OR=0.44, 95% CI 0.22, 0.86), see Table 1. The second subgroup of the second group presents a comparative characteristic (according to the SMD index) of the severity of insomnia in patients with atopic dermatitis and chronic spontaneous urticarial. These data show a significant difference in the presence of insomnia and pruritus in the compared groups in favor of AD compared with CSU (SMD = -0.95, 95% CI -1.26, -0.63), (SMD = -0.34, 95% CI -0.64, -0.04), and thus coincide with the results obtained using the binary outcomes, see Table 2.

Since patients with AD and CSU most commonly use antihistamines, which can interfere with sleep, we analyzed the use of these drugs in our study patients. The analysis confirmed that individuals with atopic dermatitis and chronic urticaria used mentioned medications more frequently (OR=0.02, 95% CI 0.01, 0.05) than those in control (OR=0.13, 95% CI 0.07, 0.25) groups (OR=0.18, 95% CI 0.06, 0.53). At the same time, patients with AD are prone to use antihistamines compared to those with CSU (OR=0.18, 95% CI 0.06, 0.53), see Table 2.

Discussion

It is well known that many people worldwide have insomnia, which often accompanies many conditions, including chronic skin diseases. In the present study, we attempted to determine the association of insomnia with common chronic skin diseases (atopic dermatitis and chronic spontaneous urticaria), which, according to many studies, are associated with various mental disorders. Our results indicate that AD and CSU may influence the onset and severity of insomnia. However, it should always be taken into account that these diseases last for many years, and, as a rule, patients self-medicate as they are not satisfied with the results of the proposed treatment [1, 13].

Our study confirmed the existence of such a phenomenon. It turned out that patients included in the study groups constantly took various drugs (antihistamines, sedatives and antidepressants) to suppress itching and improve sleep. Therefore, we compared these groups with each other and with the control group.

Unlike other authors [1, 5, 8, 9, 14], this study did not find any correlation between gender, age, and BMI. Differences between the two diseases were observed regarding pruritus and sleep quality. However, it is impossible to objectively interpret these results against the background of the use of these drugs (affecting itching and sleep). Our data are consistent with the data of other authors, which confirm the presence of pruritus and sleep disturbances in individuals with AD and CSU [6, 10, 11].

Conclusion

In our study, we rejected the null hypothesis and confirmed the presence of sleep disorders and pruritus in patients with AD and CVS, which may influence the course of these disorders. This trend is especially pronounced in patients with atopic dermatitis. We were unable to confirm the usefulness of using this risk factor for predicting (logistic regression) these diseases because the studied patients usually used drugs that affect the sleep process. Based on the foregoing, it is advisable to conduct additional repeated studies.

References:

1. Caroline M. Matthias D. Hans-Günter W. Petra S., Sleep Disturbance in Patients with Urticaria and Atopic Dermatitis: An Underestimated Burden. *Acta Derm Venereol* 2020; 100: adv00073;
2. Gaig P, Olona M, Munoz Lejarazu D, Caballero MT, Dominguez FJ, Echechipia S, et al. Epidemiology of Urticaria in Spain. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology* 2004; 14(3):214-20. [PUBMED: 15552715];
3. Hanifin M, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1980; suppl 92: 44-47;
4. Hellgren L. The prevalence of urticaria in the total population. *Acta Allergologica* 1972; 27(3):236-40. [MEDLINE: 4678809];
5. Henriette R. Katja B. Andrea Bauer. Treatment satisfaction in chronic urticaria during guideline-based therapy. *Journal of the German Society Dermatology*. DOI: 1111/ddg.14415. 1610-0379/2021;

6. Hye-Jin Ahn¹, et al. I. Bark-Lynn Lew⁵ Cross-sectional study of psychiatric comorbidities in patients with atopic dermatitis and nonatopic eczema, urticaria, and psoriasis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2019;15 1469–1478;
7. Irwin MR, Olmstead R, Carroll JE. Sleep disturbance, duration, and inflammation: a systematic review and meta-analysis of cohort studies and experimental sleep deprivation. *Biol Psychiatry* 2016; 80: 40–52;
8. Jensen P, Zachariae C, Skov L, Zachariae R. Sleep disturbance in psoriasis: a case-controlled study. *Br J Dermatol* 2018; 179: 1376–1384;
9. Kaaz K, Szepietowski JC, Matusiak L. Influence of itch and pain on sleep quality in atopic dermatitis and psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2019; 99: 175–180;
10. Kaaz K, Szepietowski JC, Matusiak L. Influence of itch and Pain on sleep quality in patients with hidradenitis suppurativa. *Acta Derm Venereol* 2018; 98: 757–761;
11. Kulthanan K, Chiawsirikajorn Y, Jiamton S. Acute urticaria: etiologies, clinical course and quality of life. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2008; 26: 1–9;
12. Levin J, Friedlander SF, Del Rosso JQ. Atopic dermatitis and the stratum corneum: part 2: other structural and functional characteristics of the stratum corneum barrier in atopic skin. *J Clin Aesthet Dermatol* 2013; 6: 49-54;
13. Maurer M, Staubach P, Raap U et al. ATTENTUS, a German online survey of chronic urticaria patients highlighting the burden of disease, unmet needs and real-life clinical practice. *Br J Dermatol* 2016; 174(4): 892-4;
14. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Gimenez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA(2)LEN task force report. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2011; 66(3):317-30. [EMBASE: 2011077490];
15. Miner B, Kryger MH. Sleep in the aging population. *Sleep Med Clin* 2017; 12: 31–38;
16. Morin CM; Belleville G; Bélanger L; Ivers H. The insomnia severity index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *SLEEP* 2011; 34(5):601-608;
17. Reich A, Heisig M, Phan NQ, Taneda K, Takamori K, Takeuchi S, et al. Visual analogue scale: evaluation of the instrument for the assessment of pruritus. *Acta Derm Venereol* 2012; 92: 497–501;
18. Sarbjit S. Chronic urticaria: clinical manifestations, diagnosis, pathogenesis, and natural history. [www.uptodate.com/contents/chronic-urticarial-clinical-manifestations-diagnosis-pathogenesis-and-natural-history/ source=see_link&anchor=H23#H25](http://www.uptodate.com/contents/chronic-urticarial-clinical-manifestations-diagnosis-pathogenesis-and-natural-history/source=see_link&anchor=H23#H25) (accessed 13 March 2014);
19. Telia Z., Anxiety and depression in predicting the risk of chronic spontaneous urticaria (CSU) and atopic dermatitis (AD), in publish.

ZAZA TELIA, KETEVAN MACHAVARIANI, ALEXANDER Z. TELIA, ALEXANDER A. TELIA
INSOMNIA IN PATIENTS WITH URTICARIA AND ATOPIC DERMATITIS

Department of Allergology and Clinical Immunology, Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

SUMMARY

Insomnia affects a considerable number (10-20%) of people worldwide. Many primary clinical diseases may underlie the occurrence of these symptoms. Among them may be atopic dermatitis (AD) and chronic spontaneous urticarial (CSU). A causal relationship between these two pathological conditions has not yet been established. We were tasked with studying the relationship between sleep disorders, AD and CSU, and determining the feasibility of adding this risk factor to the previous two (anxiety and depression) to increase their combined predictive power. The study was conducted in 2020-2021 years. at the clinics of TSMU. The study included 180 patients (men 56, women 124) suffering from AD (74) and CSU (106); we could reject the null hypothesis of an association between sleep disturbances and AD and CSU. It was found that individuals with atopic dermatitis and chronic urticaria had significant sleep disturbances compared with the control group. Therefore, we consider it reasonable to conduct additional repeated studies on more homogeneous scientific groups.

Keywords: Insomnia, urticaria, atopic dermatitis