

წინასიტყვაობა

წინამდებარე ჟურნალის გამოცემა გვაფიქრებინა იმ გარემოებამ, რომ დღეისათვის ნეფროლოგიაში არ არსებობს არც ერთი სახელმძღვანელო ქართულ ენაზე. მასში გაშუქებული იქნება აქტუალური საკითხები, როგორც კლინიკური ნეფროლოგიიდან, ასევე ჰემო- და პერიტონეული დიალიზიდან და თირკმლის ტრანსპლანტაციიდან. საკითხების შერჩევა იწარმოებს მათი პრაქტიკული ღირებულების მიხედვით და დაეფუძნება თანამედროვე ლიტერატურის მონაცემებს. ჟურნალში შეხედებით ბევრ ისეთ თემასაც, რომელიც ერთი შეხედვით „ძალიან ადვილია“, მაგრამ პაციენტის საწოლთან სამწუხაროდ ხშირად „გვავიწყდება“.

ჟურნალი ხელმისაწვდომი იქნება “საქართველოს დიალიზის, ნეფროლოგიისა და თირკმლის ტრანსპლანტაციის კავშირის” ყველა წევრისათვის. გამოიცემა შეზღუდული ტირაჟით. მიმდინარე წლის 1 აპრილიდან ფუნქციონირებას იწყებს ვებ-გვერდი www.dntunion.ge, რომლის ფორუმშიც მონაწილეობას მიიღებენ გამოცდილი სპეციალისტები და კონსულტაციებს გაუწევენ კოლეგებს როგორც სხვადასხვა ნეფროლოგიური საკითხების ირგვლივ, ასევე საინტერესო შემთხვევების დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის შესახებ.

„საქ. დიალიზის, ნეფროლოგიისა და თირკმლის ტრანსპლანტაციის კავშირის“ თავმჯდომარე, „უროლოგიის ეროვნული ცენტრის“ ნეფროლოგიური განყოფილების გამგე, მედ.მეც. კანდიდატი

ირმა ჭოხონელიძე

სარჩევი

1. თირკმლის ფუნქციის შეფასება	▶ 3
2. თირკმლის ბიოფსია	▶ 5
3. მშრალი წონის შეფასება ჰემოდიალიზზე მყოფ პაციენტებში	▶ 7
4. თირკმლის ტრანსპლანტაციის იმუნობიოლოგია	▶ 16
5. ჰემატურიის ალგორითმი	▶ 26
6. პროტეინურიის ალგორითმი	▶ 27

სარედაქციო ჯგუფი

ირმა ჭოხონელიძე, საქართველოს დიალიზის, ნეფროლოგიისა და
თირკმლის ტრანსპლანტაციის კავშირის თავმჯდომარე
ავთანდილ თათარაძე
ნინო მაღლაკელიძე
თინათინ დავითაია

თირკმლის ფუნქციის შეფასება

თირკმლის ფუნქცია ფასდება გლომერულური ფილტრაციის სიჩქარის მიხედვით, რომელიც განისაზღვრება გარკვეული ნივთიერების კლირენსის გაზომვის გზით. უნდა განვასხვავოთ ერთმანეთისგან გლომერულური ფილტრაციის სიჩქარე (გფს) და ნივთიერების კლირენსი. ნივთიერების კლირენსი არის გარკვეული ნივთიერების ის რაოდენობა, რომელიც გამოიყოფა ორგანიზმიდან დროის ერთეულში თირკმელების მიერ. გლომერულური ფილტრაციის სიჩქარე (გფს) არის გარკვეული ნივთიერების ის რაოდენობა, რომელიც გამოიყოფა ორგანიზმიდან დროის ერთეულში მხოლოდ გლომერულური ფილტრაციის გზით. ნივთიერების კლირენსი შემდეგი ფორმულით გამოითვლება:

$$C = \frac{U \times V}{P \times t} \times \frac{1.73}{SA} \text{ მ}^2$$

სადაც C-მლ/წთ, U-ნივთიერების კონცენტრაცია შარდში, V- შარდის მოცულობა, P – ნივთიერების კონცენტრაცია პლაზმაში, t- დრო

$$SA = 0.0235 \times \text{წონა}^{0.51456} \times \text{სიმაღლე}^{0.42246}$$

წონა იზომება კგ-ში, სიმაღლე – სმ-ში.

იმისათვის, რომ კლირენსის მნიშვნელობა მაქსიმალური სიზუსტით უახლოვდებოდეს გფს-ს, იდეალურია ნივთიერება, რომელიც ორგანიზმიდან გამოიყოფა მხოლოდ გლომერულური ფილტრაციის გზით, ანუ არ ხდება მილაკების მიერ მისი სეკრეცია ან რეაბსორბცია. ასეთ ნივთიერებად მიჩნეულია ინულინი. ინულინი არის ფრუქტოზის პოლიმერი, მისი მოლეკულური წონაა 5200 დალტონი. იგი ეგზოგენურად შეჰყავთ ორგანიზმში ერთი საათის განმავლობაში, შემდეგ პაციენტს თხოვენ შარდის ბუშტის დაცლას, რის შემდეგაც დროის გარკვეულ ინტერვალებში საზღვრავენ მის კონცენტრაციას შარდსა და პლაზმაში. ინულინის კლირენსი წარმოადგენს “ოქროს სტანდარტს” თირკმლის ფუნქციის განსაზღვრისათვის, მაგრამ პრაქტიკულად მას იშვიათად იყენებენ.

გლომერულური ფილტრაციის შესაფასებლად რუტინულად გამოიყენება:

1. კრეატინინის კლირენსი
2. კრეატინინისა და შარდოვანას საშუალო კლირენსი
3. ცისტატინი C-ს კონცენტრაცია
4. რადიოფარმაკოლოგიური საშუალებების კლირენსი

კრეატინინის კლირენსი. კრეატინინის მოლეკულური წონაა 113 დალტონი, მისი კონცენტრაცია პლაზმაში დამოკიდებულია მიღებული ცილის რაოდენობაზე და სხეულის წონაზე. კრეატინინი თავისუფლად გადის გლომერულურ ფილტრს, თუმცა მისი სეკრეცია ასევე ხდება პროქსიმალური მილაკების მიერ, ამიტომ კრეატინინის კლირენსი აღემატება გლომერულური ფილტრაციის ჭეშმარიტ სიჩქარეს. რაც უფრო მაღალია კრეატინინის კონცენტრაცია პლაზმაში, მით უფრო ძლიერდება მისი სეკრეცია მილაკების მიერ. კრეატინინის კლირენსის გლომერულურ ფილტრაციასთან მიახლოების მიზნით გამოიყენება ისეთი პრეპარატები, რომელიც აბლოკირებენ კრეატინინის სეკრეციას პროქსიმალური მილაკების მიერ (ციმეტიდინი, ტრიმეტოპრიმი, დაქსონი), მაგ, ავ-ს ეძლევა 800 მგ ციმეტიდინი შარდის შეგროვების წინა საღამოს.

კრეატინინის კლირენსის მიახლოებით განსაზღვრა შეიძლება Cockcroft-ის ფორმულითაც:

$$C_{cr} = \frac{(140 - \text{ასაკი}) \times \text{წონა}}{(Cr\text{ ea} \times 72)} \times \frac{1.73 \text{ მ}^2}{SA} \quad (\text{მამაკაცი})$$

$$C_{cr} = \frac{(140 - \text{ასაკი}) \times \text{წონა}}{(Cr\text{ ea} \times 85)} \times \frac{1.73 \text{ მ}^2}{SA} \quad (\text{ქალი})$$

სადაც: Crea – კრეატინინის კონცენტრაცია სისხლში, მგ/დლ, ასაკი – წლები, წონა – კგ

კრეატინინის და შარდოვანას საშუალო კლირენსი. შარდოვანას მოლეკულური წონაა 60 დალტონი, მისი კონცენტრაცია პლაზმაში დამოკიდებულია მიღებული ცილის რაოდენობაზე. შარდოვანა თავისუფლად გადის გლომერულურ ფილტრს, მაგრამ მისი ნაწილი რეაბსორბირდება მილაკების მიერ, რის გამოც შარდოვანას კლირენსი ნაკლებია გლომერულური ფილტრაციის ჭეშმარიტ სიჩქარეზე. ითვლება, რომ კრეატინინის და შარდოვანას კლირენსების საშუალო მაჩვენებელი ემთხვევა გლომერული ფილტრაციის სიჩქარეს.

$$\text{გფს} = \frac{C_{cr\text{ ea}} + C_{urea}}{2}$$

სადაც: Ccrea – კრეატინინის კლირენსი, Curea – შარდოვანას კლირენსი

ცისტატინი C-ს კონცენტრაცია. ცისტატინი C წარმოადგენს არაგლიკოზირებულ პოლიპეტიდს. მისი კონცენტრაცია პლაზმაში დამოკიდებულია მხოლოდ გლომერულური ფილტრაციის სიჩქარეზე და არა წონაზე, ასაკზე, სქესზე, მიღებული საკვების რაოდენობაზე და ა.შ., რის გამოც ის გლომერულურ ფილტრაციის სიჩქარის განსაზღვრის უნივერსალურ ენდოგენურ მარკერად ითვლება. ცისტატინ C-ს გარკვეულ კონცენტრაციას პლაზმაში შეესაბამება გლომერულური ფილტრაციის განსაზღვრული სიჩქარე.

რადიოფარმაკოლოგიური საშუალებები. გლომერულური ფილტრაციის სიჩქარის განსაზღვრად ყველაზე ხშირად გამოიყენება ^{99m}Tc -DTPA. რადიოფარმაკოლოგიური საშუალებებით გლომერულის ფილტრაციის განსაზღვრა ყველაზე ზუსტია და უფრო მეტად უახლოვდება ინულინის კლირენსს, ვიდრე სხვა მეთოდებით გამოთვლილი გფს, თუმცა პრაქტიკულად ის შედარებით იშვიათად გამოიყენება.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Alex M. Davison, J. Stewart Cameron, Jean-Pierre Grunfeld, Claudio Pontichelli, Eberhard Ritz, Christopher G. Winearls, Charls van Yeperle. **Oxford Textbook of Clinical Nephrology, 2005.**
2. B Grabensee. **Nephrologie, 2002.**

თირკმლის ბიოფსია

თირკმლის ბიოფსიის ჩვენებები

დიაგნოზი	თირკმლის ბიოფსიის ჩვენება
ჰემატურია	- იზოლირებული ჰემატურია 6 (12) თვეზე მეტი - ჰემატურია, რომელსაც თან ახლავს არტერიული ჰიპერტენზია, პროტეინურია ან თირკმლის ფუნქციის დაქვეითება - მიკროსკოპული ჰემატურია პოტენციურ ცოცხალ დონორში
პროტეინურია	- ნეფროზული ხარისხის პროტეინურია ($>3,5\text{გ}/24\text{სთ}$) - პროტეინურია, რომელსაც თან ახლავს $>2\text{გ}/24\text{სთ}$ არტერიული ჰიპერტენზია ან თირკმლის ფუნქციის დაქვეითება - პროტეინურია $>2\text{გ}/24\text{სთ}$, რომელიც პერსისტირებს ან იმატებს დინამიკაში
თირკმლების მწვავე უკმარისობა	- გაურკვეველი გენეზი - 4 კვირაზე მეტი ხანგრძლივობის ოლიგურია - მაღალი ხარისხის პროტეინურია - სწრაფად პროგრესირებადი გლომერულონეფრიტი
სისტემური დაავადებები	- იმუნოლოგიური და პარანეოპლასტიური დაავადებები (ვასკულიტი, მონოკლონური გამოპათია, ამილოიდოზი, რეუმატოიდული პოლიართრიტი, სკლეროდერმია, სისტემური წითელი მგლურა)
შაქრიანი დიაბეტი	- შაქრიანი დიაბეტი <10 წელზე - პროტეინურია რეტინოპათიის გარეშე
ორსულობა	- მძიმე ნეფროზული სინდრომი - გაურკვეველი გენეზის თმუ - აქტიური სისტემური წითელი მგლურა
ტრანსპლანტატი	- 10 დღეზე მეტი ხანგრძლივობის თირკმლის ფუნქციური უკმარისობა - თირკმლის მოგვიანებითი ფუნქციური უკმარისობა - ნეფროზული ხარისხის პროტეინურია - საკონტროლო ბიოფსია

თირკმლის ბიოფსიის საფუძველზე შესაძლებელია:

1. დიაგნოზის დასმა
2. პროგნოზის განსაზღვრა
3. თერაპიის განსაზღვრა

თირკმლის ბიოფსიის უკუჩვენებები

აბსოლუტური უკუჩვენებები:

1. ჰემორაგიული დიათეზი
2. სისხლის შედედების დროის გახანგძლივება
3. არაკონტროლირებადი არტერიული ჰიპერტენზია

შეღარებითი უკუჩვენებები:

1. ერთადერთი მოფუნქციე თირკმელი
2. ღვიძლის ციროზი
3. თირკმლის აბსცესი. ინფექცია
4. საშარდე გზების ობსტრუქცია

თირკმლის ბიოფსიის გართულებები

თირკმლის ბიოფსიის შემდეგ განვითარებული ქვემოთ ჩამოთვლილი გართულებები თანამედროვე ტექნიკის გამოყენებით გვხვდება იშვიათად:

1. მიკრო/მაკროჰემატურია გვხვდება 2%-3%-ში. ბუშტის ჰემოტამპონადა კიდევ უფრო იშვიათია, დაახლოებით 0,05%.
2. პერირენული ჰემატომა - 1%
3. AV ფისტულა < 1%
4. სხვა ორგანოების დაზიანება
5. ინფექცია და სეფსისი პრაქტიკულად აღარ გვხვდება

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Alex M Davison. JStevart Cameron. Jean-Pierre Grunfeld. Claudio Ponticheli. Eberhard Ritz. Christopher G.Winearls. Charls van Yeperle. **Oxford Textbook of Clinical Nephrology**
2. B Grabensee. **Nephrologie**

მშრალი წონის შეფასება ჰემოდიალიზზე მყოფ პაციენტებში

ჰემოდიალიზზე მყოფ პაციენტთა მკურნალობის ერთ-ერთი აქტუალური პრობლემაა ე.წ. “მშრალი წონის” განსაზღვრა. მშრალი წონა გულისხმობს პაციენტის იდეალურ პოსტდიალიზურ წონას, როცა ჭარბი სითხე სხეულიდან მთლიანად ან უმეტესწილად მაინც მოცილებულია. ის შეიძლება განისაზღვროს, როგორ მინიმალური წონა, რომელსაც პაციენტი ეგუება ინტრადიალიზური სიმპტომებისა და ჰიპოტენზიის განვითარების გარეშე. პრაქტიკულად ჰემოდიალიზზე მყოფი პაციენტისათვის მშრალი წონა განისაზღვრება ცდისა და შეცდომის მეთოდით, ხოლო უზუსტობის ხარისხი შეიძლება გამოვლინდეს ინტრადიალიზური სიმპტომების ან ქრონიკული მოცულობითი გადატვირთვის სახით. თითოეული პაციენტისთვის მშრალი წონა უნდა დაზუსტდეს ორ კვირაში ერთხელ. ჰემოდიალიზით მკურნალობის დაწყებისას ხანგრძლივ ურემიულ მდგომარეობაში ყოფნის გამო პაციენტებს ძირითადად აღენიშნებათ მალნუტრიცია და შესაბამისად ჰიპოალბუმინემია, რაც ართულებს ადეკვატურ ულტრაფილტრაციას. გასათვალისწინებელია, რომ დიალიზის დაწყების და ურემიის ხარისხის შემცირების შემდეგ მაღა უმჯობესდება და პაციენტის წონა ჩვეულებრივ მატულობს ქსოვილთა მასის ხარჯზე – ანუ მშრალი წონა იმატებს.

ჰემოდიალიზზე მყოფი პაციენტისთვის დიალიზის სეანსებს შორის წონის ოპტიმალურ მატებად ანუ რიის შემთხვევაში 2-3 კგ ითვლება. წონის უფრო მცირე მატება შეიძლება რაიმე დაავადებაზე მიანიშნებდეს, ხოლო წონის გადაჭარბებული მატება – დიეტის დარღვევაზე ან გაძლიერებულ წყურვილზე. ამ უკანასკნელის მიზეზი თავის მხრივ შეიძლება იყოს პლაზმის მომატებული ოსმოლარობა ჰიპერგლიკემიის ან ჰიპერნატრემიის (მარილის ჭარბი მოხმარება, გაძლიერებული ულტრაფილტრაცია) გამო. გაძლიერებული წყურვილი შეიძლება განპირობებული იყოს ასევე სხვადასხვა მედიკამენტის (ანტიჰიპერტენზიული, დიფენჰიდრამინი, პარაცეტამოლი და სხვ.) გამოყენებით.

მშრალი წონის დადგენისას ყურადღება უნდა გამახვილდეს შემდეგ ასპექტებზე:

- ორგანიზმში სითხის გადანაწილების ანალიზი;
- ანამნეზური და ობიექტური კვლევის შედეგები;
- ლაბორატორიული მონაცემები.

სითხის განაწილება ორგანიზმში

ადამიანის ორგანიზმში წყალი განაწილებულია უჯრედშიდა და უჯრედგარე სივრცეებში. უჯრედგარე სივრცე მოიცავს სისხლძარღვშიდა, ინტერსტიციულ და ტრანსცელულურ (ცერებროსპინალურ, პერიკარდიულ, პლევრალურ, პერიტონეულ, სინოვიალურ და ინტრაოკულარული სითხეები, ასევე ოფლი და საჭმლის მომნელებელი ტრაქტის სეკრეტი) სივრცეებს. შეშუპება ვითარდება მაშინ, როცა ჭარბი სითხე გროვდება ინტერსტიციულ სივრცეში. სივრცეთაშორის სითხეთა გადანაცვლებას განაპირობებენ ჰიდროსტატიკური და ოსმოსური წნევები.

მშრალი წონის განსაზღვრა წარმოადგენს მნიშვნელოვან საფეხურს სითხის იმ მოცულობის გამოსაანგარიშებლად, რომელიც ორგანიზმს უნდა მოცილდეს ულტრაფილტრაციის საშუალებით. ულტრაფილტრაციის დროს განიდევნება მხოლოდ სისხლძარღვშიდა სივრცეში არსებული სითხე. სისხლძარღვშიდა

სივრცეში სითხის რაოდენობის შემცირების შემდეგ პლაზმის მოცულობის შევსება ხდება ინტერსტიციული სივრციდან. პლაზმის მოცულობის ხელახალი შევსების (refilling) სისწრაფეზე ზეგავლენას შემდეგი ფაქტორები ახდენენ:

(1) სტარლინგის ძალა: წნევათა სხვაობა, რომელიც უზრუნველყოფს სითხის გადანაცვლებას ინტერსტიციუმიდან სისხლძარღვშია სივრცეში. ინტერსტიციული სივრციდან პლაზმაში წყლის გადაადგილების სიჩქარე მცირდება შემდეგი ფაქტორების ზეგავლენით: ჰიპოალბუმინემია; მარჯვენა პარკუჭის გადატვირთვა, როდესაც შეშუპება განპირობებულია ვენურ სისტემაში მაღალი წნევის არსებობით; კაპილარების მომატებული განვლადობა; ინტერსტიციუმში ცილის დაგროვება, რაც ინტერსტიციუმში ონკოზური წნევის მატებას იწვევს.

(2) ოსმოლარობა: თუ უჯრედშია ან ინტერსტიციუმის სითხის ოსმოლარობა ჭარბობს პლაზმისას, სითხე გადაადგილდება პლაზმიდან ინტერსტიციუმში ან უჯრედის შიგნით და პირიქით. აღნიშნულ პრინციპს ემყარება ჰემოდიალიზის დროს პლაზმის ოსმოლარობის გაზრდისა და პლაზმის ხელახალი შევსების მიზნით ჰიპეროსმოლარული ხსნარების (NaCl-ის 3-5%-იანი ხსნარი, გლუკოზა, მანიტოლი, ალბუმინი) გამოყენება.

ანამნეზი და ობიექტური კვლევის შედეგები

მშრალი წონის პრედიკტორი შეფასება

ჰიპერჰიდრატაცია სხვადასხვა კლინიკური ნიშნებით ხასიათდება. მისი ერთ-ერთი ხშირი გამოვლენაა არტერიული ჰიპერტენზია. იდეალურ შემთხვევაში პაციენტის არტერიული წნევის დარეგულირება შესაძლებელია მშრალი წონის სწორი შერჩევით, ჰიპოტენზიური მედიკამენტების გარეშეც კი.

ჰიპერჰიდრატაციაზე მიუთითებს ასევე პერიფერიული შეშუპება. შეშუპების ზუსტი შეფასებისათვის საჭიროა კანზე 5-10 წამის განმავლობაში ძლიერი ზეწოლა, მიღებული შედეგი უნდა შეფასდეს ოთხეულიანი სკალით. 0 ქულა შეშუპების არარსებობაზე მიანიშნებს, 4+ კი 4 მმ-იან ჩაღრმავებას გულისხმობს. შეშუპების ფორმას, როცა ზეწოლით ნაჭდევი არ წარმოიქმნება, მკვრივ შეშუპებას უწოდებენ და ის დამახასიათებელია პერიფერიული სისხლძარღვოვანი დაავადებისთვის.



ჰიპერვოლემიის ნიშანი შეიძლება იყოს საუფლეს ვენების დაჭიმულობა, რის შესაფასებლადაც პაციენტის სხეულის ზედა ნაწილი უნდა იყოს ჰორიზონტალური ზედაპირიდან 30-45°-ით წამოწეული: ასეთ პოზიციაში ვენების აღვილი იდენტიფიცირება სითხით გადატვირთვაზე მეტყველებს.

ჰიპერვოლემიის ერთ-ერთი შესაძლო გამოვლენაა რესპირატორული სიმპტომები – ორთოპნოე ან დისპნოე. დამახასიათებელია სუნთქვის გახშირება და გაღრმავება, რაც სითხით გადატვირთული ფილტვის ოქსიგენაციის გასაუმჯობესებელი კომპენსატორული მექანიზმია. ჰიპერჰიდრატაციის დროს შეიძლება მოისმინებოდეს სხვადასხვა ხასიათის ხიხინი.

ჰიპერვოლემიისას გულის აუსკულტაციით შეიძლება გამოვლინდეს ორი დამატებითი - S_3 და S_4 ტონი, რომელთაგან მე-3 ტონი მოცულობითი გადატვირთვისა და პარკუჭის გაზრდილი პრედატვირთვის შედეგია, ხოლო მე-4 – არტერიული ჰიპერტენზიის მაჩვენებელი. აუსკულტაციურ ფენომენს, როცა მოისმინება S_3 და/ან S_4 ტონები, გაღოპი ეწოდება. მუდმივი ჰიპერვოლემიისთვის დამახასიათებელია ისეთი ექოკარდიოსკოპიური ცვლილებები, როგორიცაა პარკუჭების და წინაგულების დილატაცია, ჰიპერტროფია, რეგურგიტაციული ნაკადები სხვადასხვა სარქველზე.

რაც შეეხება სითხის დაგროვებას ე.წ. „მესამე სივრცეში“ – პლევრა, პერიკარდიუმი, პერიტონეუმი – ეს შეიძლება განპირობებული იყოს როგორც ზოგადი ჰიპერჰიდრატაციით, ასევე რაიმე სხვა ინტერკურენტული პათოლოგიით.

გაცილებით იშვიათად გვხვდება საპირისპირო სიტუაცია, როცა პაციენტი დიალიზის დაწყებამდე ჰიპოვოლემიის მდგომარეობაში იმყოფება. ამის მიზეზი შეიძლება იყოს ღებინება, დიარეა, ჰიპერთერმია. სითხის დეფიციტზე შეიძლება მიუთითებდეს გულისცემის სიხშირის მატება ჰიპოტენზიასთან ერთად, მშრალი და წებოვანი ღორწოვანი გარსები, თავბრუსხვევა, დაღლილობა, ძლიერი საერთო სისუსტე, კაპილარული ავსების დროის გახანგრძლივება (2 წმ და მეტი).

მშრალი წონის ინტრადიალიზური შეფასება

ჰემოდიალიზის პროცედურის დროს გულისცემის სიხშირის მატება და სისხლის წნევის დაქვეითება შეიძლება მიუთითებს სითხის “ზედმეტ” ან “სწრაფ” კლებაზე. ზედმეტი კლება გულისხმობს ორგანიზმიდან სითხის იმაზე მეტი რაოდენობით მოცილებას, ვიდრე ეს საჭიროა მშრალი წონის მისაღწევად. სწრაფი კლების შემთხვევაში კი ირღვევა შესაბამისობა ულტრაფილტრაციასა და პლაზმის ხელახალი შევსების ანუ ე.წ. refilling-ის პროცესებს შორის, ანუ ულტრაფილტრაციის ტემპი უფრო მაღალია, ვიდრე ქსოვილოვანი სითხის პლაზმაში გადასვლის უნარი. ანალოგიურად, დიალიზის პროცედურის დროს განვითარებული კუნთების მტკივნეული შეკუმშვა ანუ ე.წ. cramp, რომელიც შეიძლება გრძელდებოდეს დიალიზის დასრულების შემდეგაც, გამოწვეულია refilling-ის შენელებით, აქედან გამომდინარე სისხლძარღვშიდა მოცულობის შემცირებითა და ე.წ. „ფარდობითი“ ჰიპონატრემიით. სისხლძარღვშიდა სითხის მკვეთრ ვარდნაზე მიუთითებს ასევე ინტრადიალიზურად განვითარებული პირღებინა (არააცცეპტური დიალიზის შემთხვევაში). ნებისმიერ შემთხვევაში სიმპტომი მოითხოვს მშრალი წონის მაჩვენებლისა და შესაბამისად ულტრაფილტრაციის რეჟიმის კორექციას. დიალიზზე მყოფი სტაბილური პაციენტისათვის ულტრაფილტრაციის დასაშვებ სისწრაფედ მიჩნეულია < 20 მლ/კგ/საათში.

მშრალი წონის პოსტდიალიზური შეფასება

ჰემოდიალიზის სეანსის დასრულებისთანავე უნდა განისაზღვროს პაციენტის სხეულის მასა. პრე- და პოსტდიალიზურ წონათა სხვაობით განისაზღვრება მკურნალობის განმავლობაში განდევნილი სითხის რაოდენობა (საყურადღებოა დიალიზის დროს კვების გათვალისწინება!). სხეულის მასის დაკარგვის თითოეული

კილოგრამი შეესაბამება 1.000 მლ სითხის დანაკარგს. სასწორზე დგომის მომენტში განვითარებული სისუსტე ხშირად ორთოსტატიული ჰიპოტენზიის ნიშანია. ორთოსტატიული ჰიპოტენზია ხშირად ვითარდება სუსტი ვაზომოტორული ტონუსის მქონე პაციენტებში (მაგ., შაქრიანი დიაბეტის დროს). ამ პაციენტებში სისხლის წნევის ნორმალური მაჩვენებლის შესანარჩუნებლად დასაშვებია ჭეშმარიტ მშრალ წონაზე ოდნავ უფრო მაღალი მაჩვენებლის შენარჩუნება.

ლაბორატორიული მონაცემები

მშრალი წონის შეფასების მიზნით შეიძლება შემდეგი ლაბორატორიული მაჩვენებლების გამოყენება: შრატის ნატრიუმი, გლუკოზა, ალბუმინი და ჰემატოკრიტი.

ნატრიუმი. ნატრიუმი, რომელიც უჯრედგარე სივრცის ძირითადი კათიონია, წარმოადგენს ოსმოლარობის მთავარ განმსაზღვრელს. ჰემოდიალიზზე მყოფ პაციენტებს ხშირად უვითარდებათ ჰიპონატრემია, რაც დაკავშირებულია ზედმეტი სითხის ექსკრეციის დარღვევითა და შესაბამისად ნატრიუმის სისხლძარღვშია დილუციით. აქედან გამომდინარე დიალიზზე მყოფ პაციენტებში, როგორც წესი, ჰიპერნატრემია უფრო მეტად დეჰიდრატაციაზე მიანიშნებს, ვიდრე ნატრიუმის ჭარბ მიღებაზე.

გლუკოზა. შრატში გლუკოზის დონის მაღალი შემცველობა იწვევს უჯრედგარე სითხის ოსმოლარობის გაზრდას და შესაბამისად წყურვილის შეგრძნების გაძლიერებას. ამიტომ შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულებში ინტერდიალიზური წონის დიდი ნამატის თავიდან ასაცილებლად აუცილებელია სისხლში გლუკოზის შემცველობის მკაცრი მონიტორინგი.

ალბუმინი. მაღლნუტრიცია ჰემოდიალიზზე მყოფ პაციენტთა დიდი ნაწილის პრობლემაა. ალბუმინის საკმარისი მარაგის შენარჩუნება ცილის ადეკვატურ მიღებაზეა დამოკიდებული. პლაზმის ალბუმინის, როგორც ოსმოლარობის აგენტის, ძირითადი დანიშნულებაა სითხის სისხლძარღვშია სივრცეში შეკავება. შესაბამისად ჰიპოალბუმინემია განაპირობებს სისხლძარღვშია სითხის გადანაცვლებას ინტერსტიციუმში, რაც ხილულ შეშუპებაში ვლინდება. ამიტომ მშრალი წონა პაციენტთა ნუტრიციული სტატუსის გათვალისწინებითაც უნდა დაზუსტდეს.

ჰემატოკრიტი. მაღლნუტრიციის მსგავსად, რენული ანემია ჰემოდიალიზზე მყოფ პაციენტთა უმრავლესობის მუდმივ პრობლემას წარმოადგენს. თუმცა რეკომბინანტული ერიტროპოეტინისა და პარენტერალურად რკინის პრეპარატის გამოყენებით შესაძლებელია მდგომარეობის მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება. აქედან გამომდინარე, მხოლოდ ჰემატოკრიტის მაჩვენებელით ძნელია შეფასდეს პაციენტის ჰიდრატაციის სტატუსი და ის მხოლოდ პირობითი და ინდივიდუალური ხასიათისაა.

ცხრილი 1

კლინიკურ მაჩვენებელთა კავშირი მშრალ წონასთან

კლინიკური პარამეტრები	შესაძლო მიზეზები/მოსალოდნელი შედეგები
ვიტალური ნიშნები გულისცემის სისწორის მატება და არტერიული წნევის დაქვეითება ორთოსტატიული ჰიპოტენზია ცხელება არტერიული ჰიპერტენზია დიალიზამდე არტერიული ჰიპოტენზია დიალიზის შემდეგ	პლაზმის მოცულობის შემცირება, რაც შეიძლება განპირობებული იყოს არასწორად შერჩეული მშრალი წონით ან ულტრაფილტრაციის სისწრაფით დარღვეული ვაზომოტორული ტონუსი ან სითხის დეფიციტი სითხის დეფიციტი განვითარებული სითხის შეუფასებელი დანაკარის ხარჯზე ჭარბი სითხე სითხის დეფიციტი ან სწრაფი ულტრაფილტრაცია
პაციენტის ჩივილები სისუსტე, კუნთების კრუნჩხვა, თავბრუსხვევა ინტერ/ინტრადიალიზური დებიზება/დიარეა დისპნოე/ორთოპნოე	სითხის მოცულობის დეფიციტი სითხის დეფიციტი ჭარბი სითხე
ობიექტური კვლევა ლორწოვანი გარსების სიმშრალე; კანის ტურგორის დაქვეითება; კაპილარული შევსება >2 წამი შეშუპება; საუღლე ვენების დაჭიმულობა; დაჭიმული პერიფერიული პულსი; გულის დამატებითი ტონები; სუნთქვითი ხმიანობები (ხიხინი, კრეპიტაცია), სუნთვის გაღრმავება და სისწორის გაზრდა	სითხის დეფიციტი ჭარბი სითხე
ლაბორატორიული მონაცემები ჰიპერნატრემია ჰიპონატრემია ჰიპერგლიკემია ჰიპოალბუმინემია ჰემატოკრიტის მატება	სითხის დეფიციტი ჭარბი სითხე ძლიერი წყურვილი, ინტერდიალიზური წონის მატება სითხის გადანაცვლება სისხლძარღვშიდა სივრციდან ინტერსტიციუმში სითხის დეფიციტი
ანამნეზიდან საყურადღებოა ხშირია დიალიზის დროს სისხლის წნევის მართვისათვის ფიზ. ხსნარის ბოლუსები ინტერდიალიზური წონის ჭარბი მატება	სითხის დეფიციტი მედიკამენტებით და/ან სითხის დეფიციტით განპირობებული გაძლიერებული წყურვილი

დამატებითი კვლევები

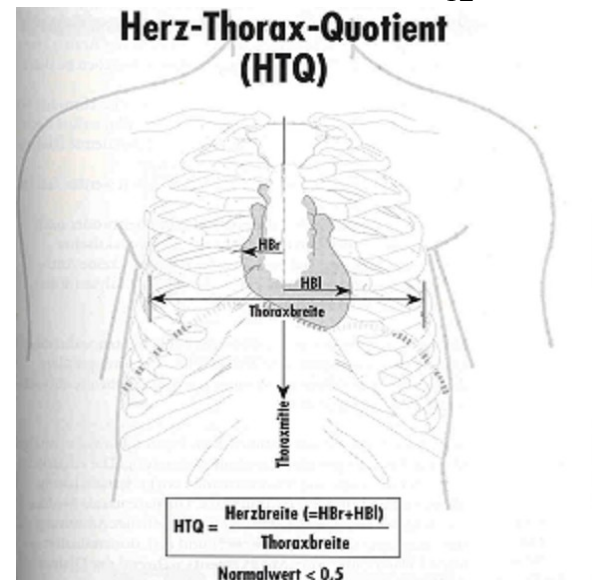
გულმკერდის რენტგენოგრაფია

მშრალი წონის ზუსტი დადგენისათვის მოყვანილ მონაცემებთან ერთად მნიშვნელოვანია ე.წ. კარდიოთორაკალური ინდექსის (კთი) განსაზღვრა:

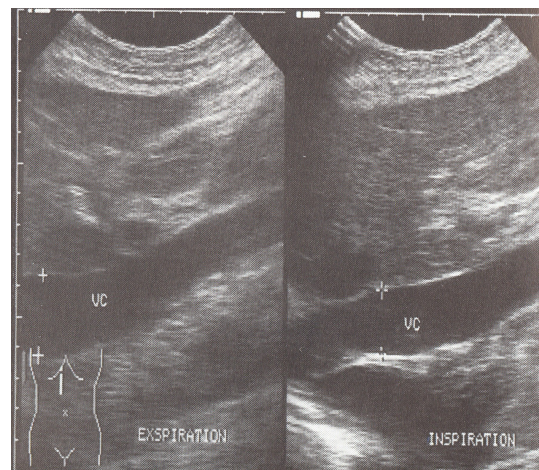
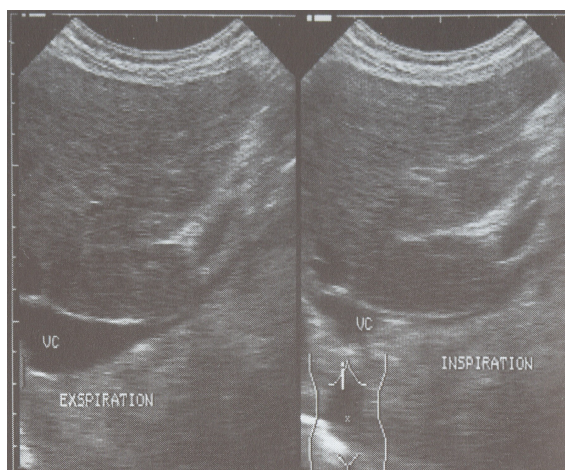
კთი = გულის სიგანე / გულმკერდის სიგანე

ნორმა < 0.5

(ჯანმრთელ ქალებში - 0.448, მამაკაცებში - 0.448.)



ქვემო ღრუ ვენის დიამეტრის (ქღვდ) სონოგრაფიული კვლევა. ქვემო ღრუ ვენის დიამეტრის ექოსკოპიური კვლევა მარტივი, სწრაფი და არაინვაზიური მეთოდია. ქვემო ღრუ ვენის დიამეტრის დადგენა ხდება ზურგზე მწოლიარე პოზიციაში, უშუალოდ დიაფრაგმის სეანსამდე და მისი დასრულებიდან 30-60 წთ შემდეგ. ქვემო ღრუ ვენის წინა-უკანა დიამეტრი ისაზღვრება დიაფრაგმიდან 1.5 სმ ქვემოთ პეპატურ სეგმენტში (5-10 წუთიანი მშვიდი პერიოდის შემდეგ) ამოსუნთქვისა და ჩასუნთქვის ფაზებში. ქვემო ღრუ ვენის დიამეტრის საშუალო მაჩვენებელი განისაზღვრება შემდეგნაირად: ქღვდ ჩასუნთქვის დროს + ქღვდ ამოსუნთქვის დროს/2 - (Dins+Dex)/2, ხოლო კოლაბირების ინდექსი: [(Dex-Dins)/Dex] x 100%. პირობითად, ჰიპოქიდრატაციისას ქღვ საშ. დიამეტრი < 8მმ, ხოლო კოლაბირების ინდექსი > 75%, ჰიპერჰიდრატაციისას – ქღვ. საშ. დიამეტრი > 11მმ, ხოლო კოლაბირების ინდექსი < 40%. ქვემო ღრუ ვენის დიამეტრის განსაზღვრა ჰიპო/ჰიპერჰიდრატაციის უკეთესი პრედიქტორია, ვიდრე ბიოქიმიური მარკერები მიუხედავად იმისა, რომ ეს მეთოდი ხასიათდება ინტერპაციენტული და ინტეროპერატორული ვარიაბელობით. ამასთან არ არის დაზუსტებული ქვემო ღრუ ვენის დიამეტრის ნორმის სტანდარტული მაჩვენებლები, განსაკუთრებით გულის მარჯვენამხრივი უკმარისობის შემთხვევაში.



ქვემო ღრუ ვენის დიამეტრი ამოსუნთქვა/ჩასუნთქვისას ნორმოვოლემიურ და ჰიპერჰიდრატირებულ პაციენტში

ბიოიმპედანსი. ბიოიმპედანსის პრინციპი ემყარება ცვალებადი დაბალი სისწორის დენის მიმართ ორგანიზმის ქსოვილთა წინააღმდეგობის განსაზღვრას, რომელიც კორელირებს სხეულში სითხის შემცველობასთან. თანამედროვე ანალიზატორების საშუალებით შესაძლებელი გახდა სისწორეთა ისეთი დიაპაზონის შერჩევა, რომლის მეშვეობითაც ფასდება ორგანიზმში წყლის ზუსტი შემცველობა. აქედან გამომდინარე, ბიოიმპედანსის გამოყენებით იზომება ჰემოდიალიზის დროს უჯრედგარე სითხის მოცულობა, რის მიხედვითაც შეირჩევა ულტრაფილტრაციის მოცულობა და მშრალი წონა. მიუხედავად ამისა, ყოველდღიურ პრაქტიკაში ამ მეთოდმა ფართო გამოყენება ვერ პოვა. ბიოიმპედანსით უფრო ხშირად სარგებლობენ სამეცნიერო კვლევებისათვის.

წინაგულოვანი ნატრიურული პეპტიდი. წინაგულოვანი ნატრიურული პეპტიდი (წნპ) სინთეზირდება, აკუმულირდება და გამოთავისუფლდება წინაგულის ქსოვილში წინაგულშიდა წნევის ცვლილებების საპასუხოდ. წნპ სისხლის შრატში ნახევარდაშლის პერიოდია 2-4 წთ. ჰემოდიალიზზე მყოფ პაციენტებში აღნიშნული პეპტიდის გამოყენება სისხლში სითხის სტატუსის შესაფასებლად განაპირობა იმან, რომ ის ხასიათდება მინიმალური კლირენსით დიალიზის დროს. აღმოჩნდა, რომ ჰემოდიალიზის პაციენტებში დიალიზამდე წნპ დონე, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, მომატებულია და მნიშვნელოვნად ქვეითდება როგორც ჰემოფილტრაციის, ასევე ჰემოდიალიზის შემდგომ. პლაზმაში წნპ დონე კორელაციაშია ჰიდრატაციის სტატუსთან მიუხედავად იმისა, რომ ჰემოდიალიზის მიმდინარეობისას მისი დონე მნიშვნელოვან მერყეობას განიცდის. ჰემოდიალიზის შემდგომ წნპ მაღალი მაჩვენებლების პერსისტირება დამახასიათებელია მყარი ჰიპერჰიდრატაციისთვის, თუმცა ის გვხვდება იმ შემთხვევაშიც, როდესაც დარღვეულია მარცხენა წინაგულოვანი ჰემოდინამიკა (გულის უკმარისობის დროს). ცხადია, რომ აღნიშნულ მდგომარეობაში წნპ მაჩვენებლების ინტერპრეტაცია ძნელია. დასკვნის სახით, შეიძლება აღინიშნოს, რომ პლაზმის წნპ ჰიპერჰიდრირებულ პაციენტთა გამოსავლენი არასპეციფიური, მაგრამ საკმაოდ სენსიტიური მაჩვენებელია.

ტვინოვანი ნატრიურული პეპტიდე (ტნპ). უკანასკნელ წლებში, ტნპ განსაკუთრებული ყურადღება ექცევა. ცნობილია, რომ ბიოქიმიური და ფიზიოლოგიური მახასიათებლებიდან გამომდინარე, წნპ ტნპ-სთან შედარებით, მწვავე მოცულობითი გადატვირთვისა და/ან სწრაფი კარდიოვასკულური ჰემოდინამიკური ცვლილებების უკეთესი მარკერია. თუმცა ჰემოდიალიზზე მყოფ პაციენტებში მოცირკულირე წნპ-ის კონცენტრაციაზე მნიშვნელოვან ზეგავლენას ახდენს სხეულის პოზიცია, ხოლო ჰემოდიალიზის პროცედურა მის თვალსაჩინო დაქვეითებას განაპირობებს, ვიდრე ეს ტნპ-ის კონცენტრაციასთან მიმართებაში აღინიშნება.

ციკლური გუანიდინ მონოფოსფატი (ცგმფ). ცგმფ წარმოიქმნება მაშინ, როდესაც წნპ ააქტივებს მემბრანა-შეკავშირებულ გუანილატციკლასას, რის გამოც დიალიზის პაციენტებში იგი მოცულობითი სტატუსის ინდიკატორად ითვლება. სითხის სტატუსის რუტინული შეფასებისათვის ცგმფ შესაძლოა პოტენციურად უფრო ხელსაყრელი მარკერი იყოს წნპ-თან შედარებით.

სისხლის მოცულობის on-line მონიტორინგი. ჰემოდიალიზის პროცედურის დროს შემუშავებულია სისხლის მოცულობის მონიტორინგის არაინვაზიური მეთოდები, რომლებიც დაფუძნებულია სისხლში ჰემატოკრიტის ან ცილის კონცენტრაციის

ცხრილი 2

მეთოდთა შედარებითი დახასიათება

მეთოდი	უპირატესობა	შეზღუდვები
ბიოქიმიური მარკერები	გამოყენების სიმარტივე არ საჭიროებს დამატებით შრომით ანაზღაურებას მოცულობითი გადატვირთვის გამოვლენის მაღალსენსიტიური მეთოდი ასახავს სისხლძარღვშიდა სითხის სტატუსს	გულის უკმარისობის, ტრიკუსპიდური/მიტრალური სარქველების პათოლოგიების დროს აღნიშნული მეთოდების გამოყენება სირთულეებთან არის დაკავშირებული ვერ უზრუნველყოფს ჰიპოპიდაციის მდგომარეობის ზუსტ იდენტიფიკაცია “ნორმის” მერყეობა (დიაპაზონი)? დაბალი მაჩვენებლის მნიშვნელობა?
ქვემო ღრუ ვენის დიამეტრი	ფართოდ გამოიყენება ასახავს ინტრავასკულური მოცულობის სტატუსს ზომის ცვლილება კარგად კორელირებს ულტრაფილტრატის მოცულობასთან/ჰემოდინამიკურ პარამეტრებთან	აღნიშნული მეთოდების გამოყენებასთან დაკავშირებული სირთულეები გულის უკმარისობის დროს ადგილი აქვს პოსტდიალიზურ დეჰიდრატაციის ხარისხის აგრავაციას ინტეროპერატორული ვარიაბელობა პოპულაციასთან მიმართებაში დიდი ვარიაბელობა/რთულია სისტემატიზაცია
ბიოიმპედანსი	სითხის მოცულობა კარგად კორელირებს იზოტოპური დილუციის მეთოდებთან გამოყენების სიმარტივე, სწრაფი შედეგები განმეორებადი მეთოდი ინტერსტიციული სივრცისა და უჯრედშიდა სითხის განსაზღვრა ნუტრიციული სტატუსის სწრაფი შეფასება ნორმალიზების ადვილი პოტენციალი სენსიტიურია ჰიპოპიდატირებული მდგომარეობის აღმოსაჩენად	ხშირად არასრულფასოვანია პოსტდიალიზურად უჯრედგარე სივრცის სითხის მოცულობის შესაფასებლად არასრულფასოვნად ფასდება ორგანიზმიდან განდევნილი სითხის მოცულობა არასრულფასოვნად ფასდება უჯრედშიდა სითხის მოცულობა, რომელზეც ზეგავლენას ახდენს ტემპერატურა და იონთა შემადგენლობა
სისხლის მოცულობის online მონიტორინგი	გამოყენების და ინტერპრეტაციის სიმარტივე უზრუნველყოფს ჰიპოტენზიის პრევენციას შეიძლება გამოყენებულ იქნას არაადეკვატურად მაღალი ან დაბალი მშრალი წონის სკრინინგისათვის	პლაზმის მოცულობა დამოკიდებულია მრავალ სხვა ფაქტორზე განსაზღვრავს მხოლოდ ფარდობით მოცულობებს ინტერპაციენტული ვარიაბელობა

ცვლილების online განსაზღვრაზე. ჰემოდიალიზის დროს ჰეატოკრიტისა და ცილის შემცველობა იცვლება სისხლის მოცულობის ცვლილების უკუპროპორციულად. სპეციალური ოპტიკური ხელსაწყოების საშუალებით ხდება ამ ცვლილების აღქმა და აპარატის მონიტორზე გამოტანა. თუმცა რაიმე სახის სტანდარტიზაცია ამ მეთოდის გამოყენებითაც არ არის შესაძლებელი, რადგან სხვადასხვა პაციენტი refilling-ის განსხვავებული სისწრაფით ხასიათდება: ზოგიერთი პაციენტი იტანს ისეთ დიდ მერყეობას, როგორიცაა სითხის მოცულობის 20%-ით კლება მაშინ, როდესაც სხვებს (მაგ, ხანდაზმულებს, შაქრიანი დიაბეტით, პულმონალური ჰიპერტენზიითა და გულის შეგუბებითი უკმარისობით დაავადებულებს) ბევრად მცირე ცვლილებების ტოლერირებაც კი არ შეუძლიათ.

დასკვნა: მართალია, უკანასკნელ წლებში ტექნოლოგიურმა წინსვლებმა შესაძლებელი გახადა მშრალი წონა განისაზღვროს მეცნიერული, ნაკლებ ცთომილებათა შემცველი მეთოდების გამოყენებით, მაგრამ თითოეულ ამ მეთოდს მაინც გააჩნია გარკვეული შეზღუდვები, რაც მათ კომბინირებული გამოყენების აუცილებლობაზე მიუთითებს. აღნიშნულიდან გამომდინარე ცხადია, რომ ჰემოდიალიზის პაციენტთა სიცოცხლის გასახანგრძლივებლად გადამწყვეტი მნიშვნელობა ეკლავ მშრალი წონის მუდმივ კლინიკურ მონიტორინგს უნდა მიენიჭოს.

გამოყენებული ლიტერატურა:

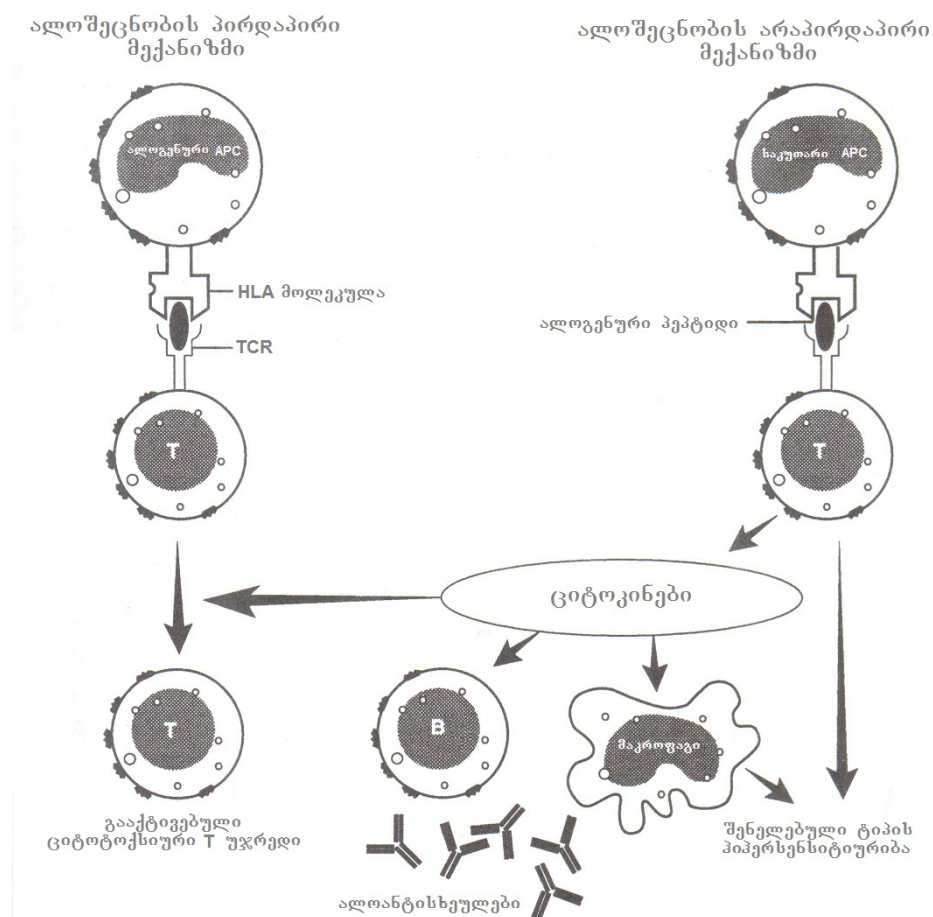
1. Jaeger J. Q. et al. Assessment of Dry Weight in Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 1999; 10: 392-403
2. Mitchell S. Estimated Dry Weight (EDW): Aiming for Accuracy –/www.hdcn.com/
3. Ishibe S., Peixoto A.J. Methods of Assessment of Volume Status and Intercompartmental Fluid Shifts in Hemodialysis Patients: Implications in Clinical Practice. *Seminars in Dialysis* 2004; Volume 17: Page 37
4. Clerico A., Silvia Del Ry. Measurement of Cardiac Natriuretic Hormones (Atrial Natriuretic Peptide, Brain Natriuretic Peptide, and Related Peptides) in Clinical Practice: The Need for a New Generation of Immunoassay Methods. *Clinical Chemistry*. 2000; 46:1529-1534
5. Günther Schünweil. Dialyse-Fibel. 1998, Abakiss-Verlag
6. Mandelbaum A, Ritz E. Vena cava diameter measurement for estimation of dry weight in haemodialysis patients *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11 Suppl 2:24-7
7. Chih-Cheng Wu, Yao-Ping Lin. The assessment of fluid status in haemodialysis patients: usefulness of the Doppler echocardiographic parameters. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19: 644-651
8. Hoenich N. A., Levin N. W. Can technology solve the clinical problem of ‘dry weight’? *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18: 647-650

თირკმლის ტრანსპლანტაციის იმუნობიოლოგია

თირკმლის ტრანსპლანტაცია თირკმლის ჩანაცვლებითი თერაპიის არჩევის მეთოდია თირკმლის ტერმინალური უკმარისობის მქონე პრაქტიკულად ყველა პაციენტისათვის. თირკმლის ტრანსპლანტაციის მზარდი წარმატების მიუხედავად, მნიშვნელოვან პრობლემებად რჩება ტრანსპლანტატის მწვავე და ქრონიკული მოცილება. ახალმა აღმოჩენებმა შესაძლებელი გახადეს ტრანსპლანტატის იმუნობიოლოგიის შესახებ ცოდნის გაღრმავება, რაც თავის მხრივ ხელს უწყობს ახალი იმუნოსუპრესიული რეჟიმების შემუშავებას.

ცნობილია, რომ ტრანსპლანტატის მოცილებას ხელს უწყობს გენების გარკვეული ჯგუფი, რომელსაც ჰისტოშეთავსების დიდი კომპლექსი (Major Histocompatibility Complex; MHC) ეწოდება. სწორედ ეს გენები განაპირობებენ ტრანსპლანტატის აღქმას უცხო სხეულად. ისინი ახდენენ მემკვიდრული ცილების, ე.წ. ადამიანის ლეიკოციტური ანტიგენების (Human Leucocyte Antigen; HLA) კოდირებას. ჩვეულებრივ, ორგანიზმში მათი ძირითადი იმუნოლოგიური ფუნქციაა უცხო ცილების (მაგ. ვირუსული ცილები, სიმსივნური ანტიგენები და სხვ.) ფრაგმენტებთან კომპლექსების წარმოქმნა. ეს კომპლექსები შემდგომ უკავშირდება T ლიმფოციტებს სპეციალური რეცეპტორების (T Cell Receptor; TCR) საშუალებით, რაც მათ გააქტივებასა და კლონურ ექსპანსიას იწვევს. ანალოგიური რეაქცია ვითარდება ორგანიზმში იმავე სახეობის სხვა, გენეტიკურად არაიდენტური ორგანიზმიდან ქსოვილის ტრანსპლანტაციის (ანუ ალოტრანსპლანტაციის) შემთხვევაში. ტრანსპლანტირებული ანტიგენების შეცნობის პროცესს ალოშეცნობა ეწოდება.

აღოშეცნობას საფუძვლად ორი განსხვავებული მექანიზმი უდევს – პირდაპირი და არაპირდაპირი. პირდაპირი მექანიზმის შემთხვევაში, რეციპიენტის T უჯრედები შეიცნობენ უშუალოდ გადანერგილი ქსოვილის ინტაქტურ HLA-ს - ეს უკანასკნელნი TCR-თან წარმოქმნიან ისეთივე კომპლექსებს, როგორსაც უცხო ანტიგენთან დაკავშირებული საკუთარი HLA. არაპირდაპირი მექანიზმის შემთხვევაში, T ლიმფოციტები შეიცნობენ არა უშუალოდ დონორის HLA მოლეკულებს, არამედ საკუთარ HLA მოლეკულებთან დაკავშირებულ დონორის HLA-ს კატაბოლიზმის შედეგად წარმოქმნილ ალოპეპტიდებს (იგივე მექანიზმი, რომელსაც იმუნური სისტემა იყენებს ნომინალური ანტიგენების წინააღმდეგ). პირდაპირი მექანიზმი განაპირობებს ციტოტოქსიური CD8+ T უჯრედოვანი პასუხის განვითარებას და დომინანტურ როლს ასრულებს ალოტრანსპლანტატის ადრეული მოცილების პროცესში. არაპირდაპირი მექანიზმი ხელს უწყობს და აძლიერებს მწვავე მოცილებას და დომინანტურია ქრონიკული მოცილების პროცესში.

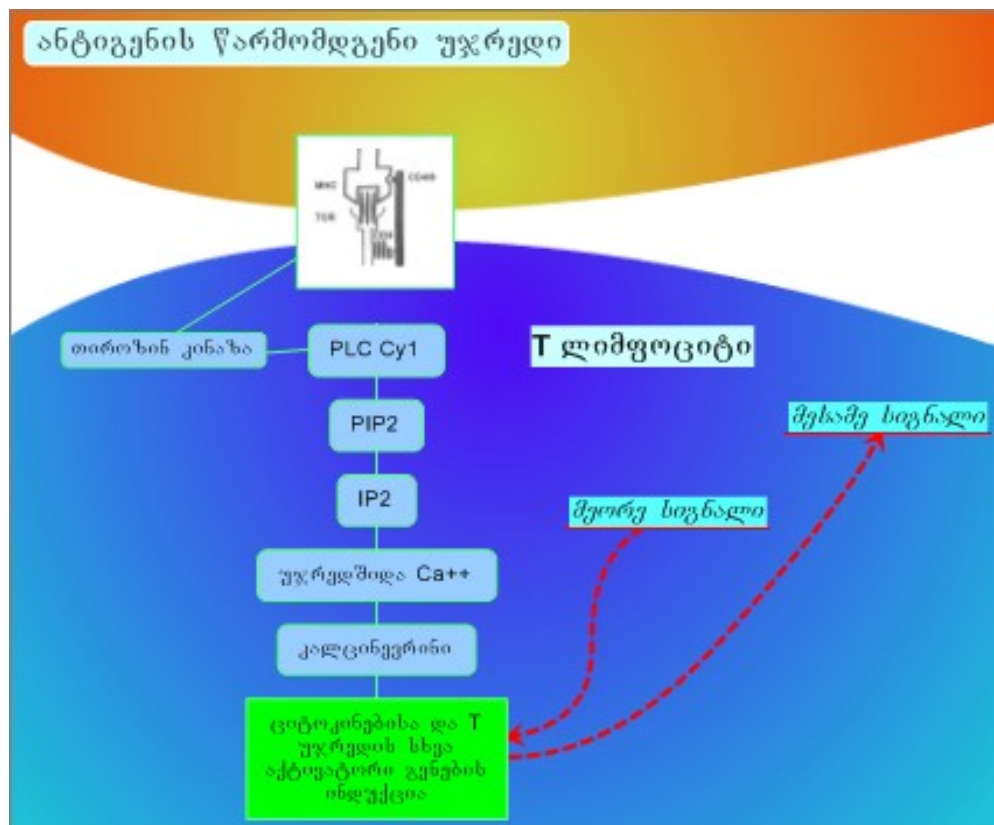


APC – ანტიგენის წარმომდგენი უჯრედი; HLA – ადამიანის ლეიკოციტური ანტიგენი; TCR – T ლიმფოციტის რეცეპტორი; T – T ლიმფოციტი;

B – B ლიმფოციტი;

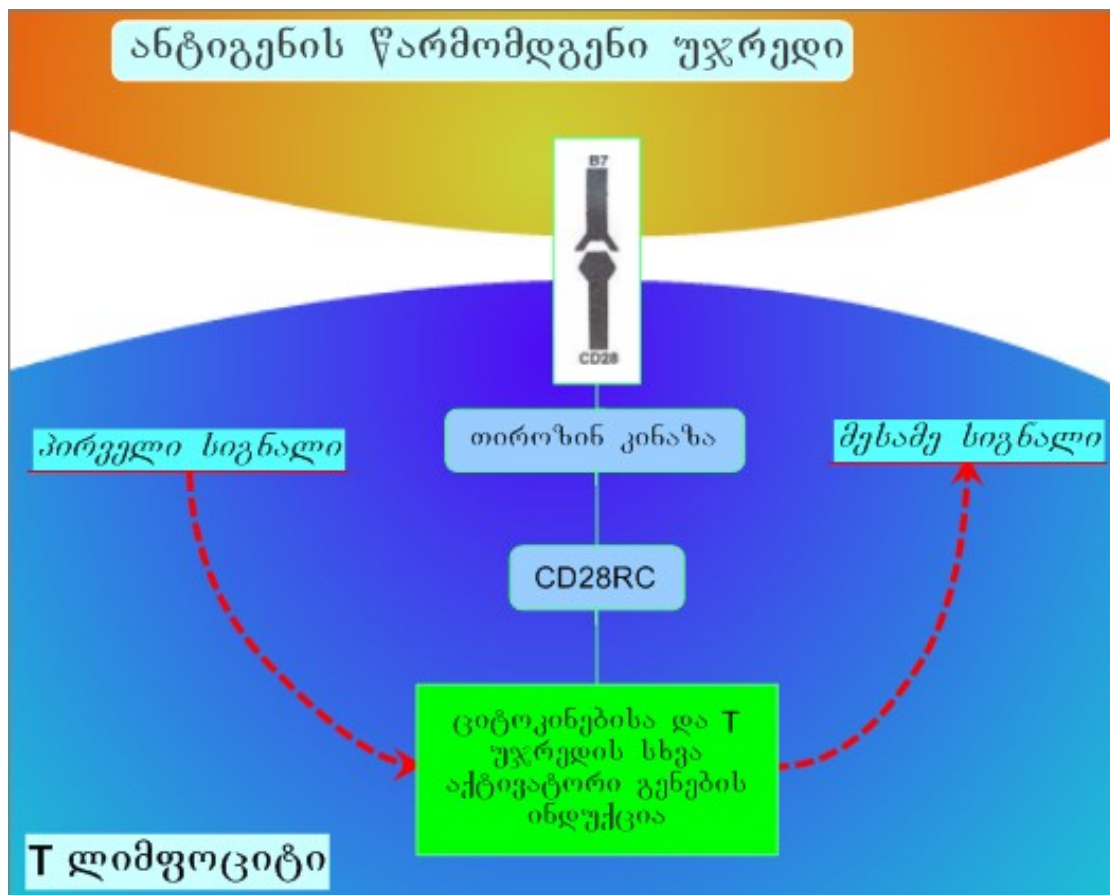
სურ. 1. აღოშეცნობის პირდაპირი და არაპირდაპირი მექანიზმები

იმისათვის, რომ T ლიმფოციტი გააქტივდეს და კლონური ექსპანსია განიცადოს, მას სამი სხვადასხვა სიგნალის მიღება ჭირდება. პირველი სიგნალი იწვება T ლიმფოციტის რეცეპტორთან HLA-ს დაკავშირებით. ამ პროცესთან ერთად ცვლილებას განიცდის უჯრედის ზედაპირზე არსებული, TCR-თან დაკავშირებული, ე.წ. CD3 კომპლექსი. TCR-თან ანტიგენის დაკავშირება და CD3 კომპლექსის შესაბამისი ცვლილება იწვევს უჯრედშიდა მექანიზმების, მათ შორის თიროზინ-კინაზას გააქტივებას. ამის შემდეგ იწვება ბიოქიმიური ცვლილებების კასკადი, რაც საბოლოოდ უჯრედშიდა მარაგიდან იონიზებული კალციუმის გამოთავისუფლებას ასტიმულებს. ციტოპლაზმაში გადმოსული კალციუმი უკავშირდება კალმოდულინს და იწვევს კალცინეურინის გააქტივებას. ეს უკანასკნელი, თავის მხრივ, გადამწყვეტ როლს ასრულებს ინტერლეიკინ-2-ის (IL-2) გენის ტრანსკრიპციისათვის აუცილებელი ფაქტორების აქტივაციაში. IL-2-ის წარმოქმნისათვის აუცილებელია T ლიმფოციტის მიერ პირველთან ერთად მეორე სიგნალის მიღებაც, ხოლო თვით IL-2 გადამწყვეტ როლს ასრულებს მესამე სიგნალის წარმოქმნაში.



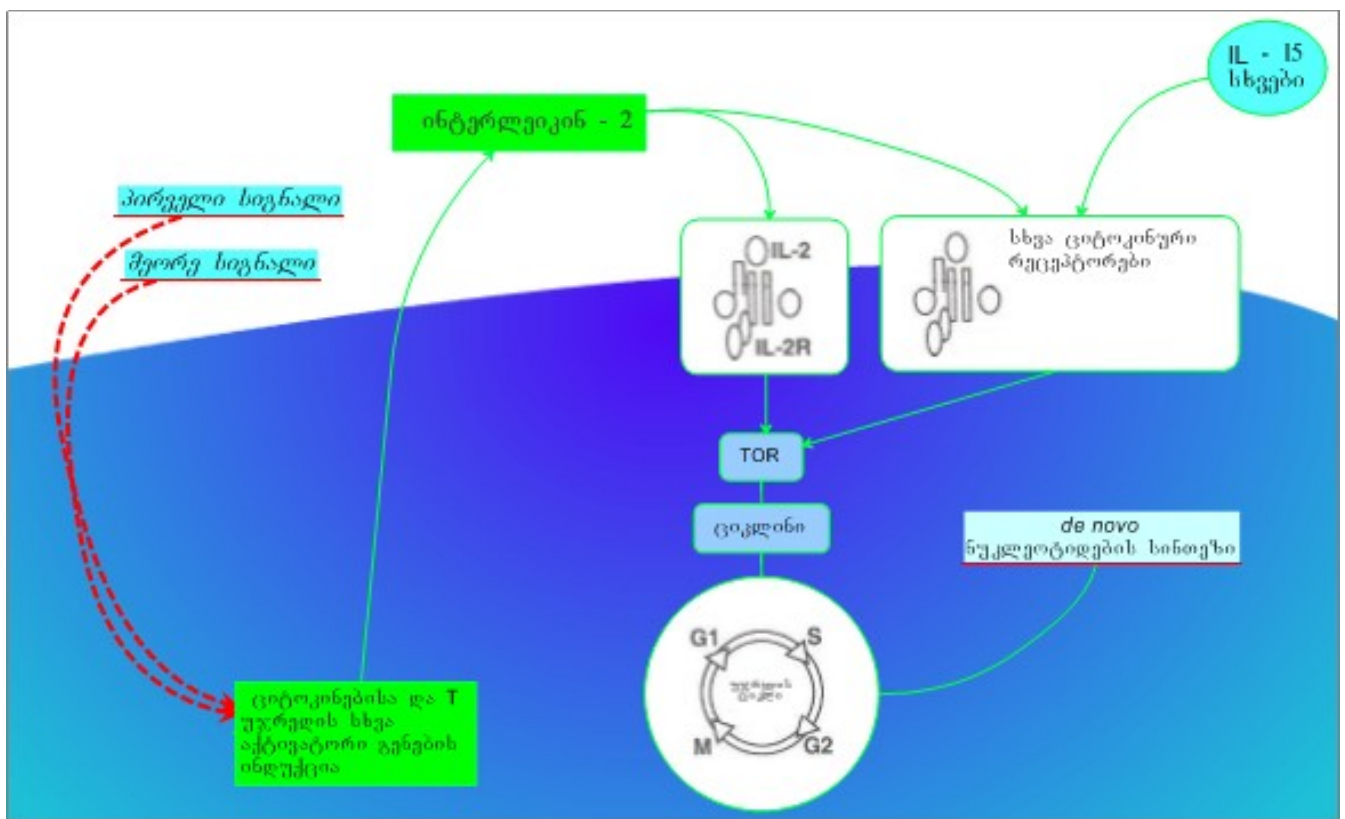
სურ 2. პირველი სიგნალი

მეორე სიგნალი, პირველისაგან განსხვავებით, ანტიგენ-დამოუკიდებელია და მის წარმოქმნაში მონაწილეობს T ლიმფოციტების ზედაპირზე არსებული ე.წ. დამატებითი მოლეკულები. ეს მოლეკულები უკავშირდებიან სამიზნე უჯრედის ზედაპირზე არსებულ შესაბამის ლიგანდებს და აძლიერებენ T ლიმფოციტსა და სამიზნე უჯრედს შორის კავშირს. როგორც აღვნიშნეთ, მეორე სიგნალი აუცილებელია ციტოკინების, მათ შორის IL-2-ის, პროდუქციისათვის. თუ T ლიმფოციტი მიიღებს პირველ სიგნალს მეორე სიგნალის გარეშე, ის არა მხოლოდ არ გააქტივდება, არამედ ხდება რეგრაქტერული იმ შემთხვევაშიც კი, თუ მოგვიანებით წარმოდგენილი იქნება აქტივაციისათვის აუცილებელი ყველა ელემენტი და განიცდის აპოპტოზს. ამ პროცესს კლონური ანერგია ეწოდება.



სურ. 3 მეორე სიგნალი

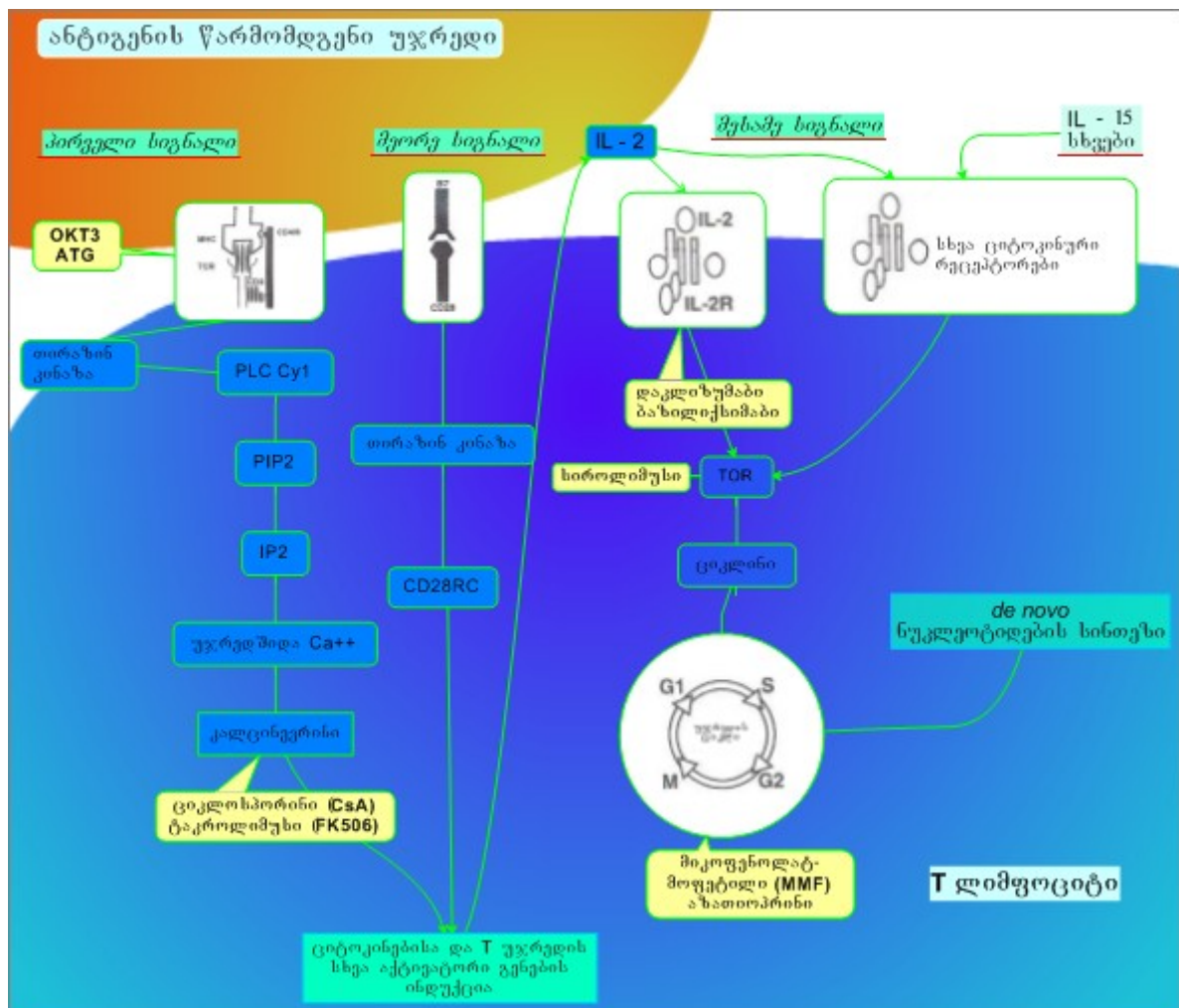
ზემოთქმულიდან გამომდინარე, პირველი და მეორე სიგნალების ერთდროული წარმოქმნა საბოლოო ჯამში T ლიმფოციტის მიერ IL-2-ის პროდუქციის სტიმულაციას იწვევს. ეს უკანასკნელი უკავშირდება იმავე T უჯრედის ზედაპირზე არსებულ IL-2 რეცეპტორებს, რაც მესამე სიგნალს წარმოქმნის. T უჯრედის მიერ მესამე სიგნალის მიღება ციკლინის გააქტივებას იწვევს. ეს უკანასკნელი ნივთიერება აუცილებელია უჯრედის ციკლის S ფაზაში გადასასვლელად და ის ინჰიბიტორული კონტროლის ქვეშ იმყოფება. IL-2-ისა და მასთან ერთად სხვა ციტოკინების შესაბამის რეცეპტორებთან დაკავშირება აბლოკირებს ამ კონტროლს, რითაც *de novo* ნუკლეოტიდების სინთეზისა და T უჯრედის კლონური ექსპანსიის პროცესი იწყება.



სურ. 4 მესამე სიგნალი

T ლიმფოციტის აქტივაციის აღწერილი მექანიზმი საშუალებას გვაძლევს, ნათლად წარმოვიდგინოთ ტრანსპლანტაციაში გამოყენებული იმუნოსუპრესიული მედიკამენტების მოქმედება. მონოკლონური ანტისხეული – OKT3 მიმართულია CD3 კომპლექსის წინააღმდეგ და ის შესაბამისად ფუნქციას უკარგავს TCR-ს. პოლიკლონური ანტისხეულები (მაგ. ATG) მიმართულია CD3 კომპლექსის და უჯრედის ზედაპირზე

არსებული სხვა მოლეკულების წინააღმდეგ. ციკლოსპორინი და ტაკროლიმუსი ახდენენ კალცინევრინის ინჰიბიციას, და შესაბამისად, IL-2 გენის ტრანსკრიპციის ბლოკირებას. მათ კალცინევრინის ინჰიბიტორებს უწოდებენ. ყველა დასახელებული მედიკამენტი პირველი სიგნალის წინააღმდეგ არის მიმართული. მეორე სიგნალზე მოქმედი მედიკამენტები ჯერჯერობით კლინიკურ პრაქტიკაში დანერგილი არ არის, თუმცა მომავალში შესაძლოა მათ მზარდი მნიშვნელობა შეიძინონ. მესამე სიგნალზე მოქმედ მედიკამენტებს მიეკუთვნება IL-2 რეცეპტორების წინააღმდეგ მიმართული, ე.წ. ჰუმანიზებული მონოკლონური ანტისხეულები (ბაზილიქსიმაბი და დაკლიცუმაბი), სიროლიმუსი (რომელიც მოქმედებს ე.წ. რაპამიციტინის სამიზნეზე (target of rapamycin – TOR) და ახშობს სიგნალს ციტოკინების რეცეპტორებსა და ციკლინს შორის) და *de novo* ნუკლეოტიდების სინთეზის ინჰიბიტორები – აზათიოპრინი და მიკოფენოლატ მოფეტილი.



სურ 5. იმუნოსუპრესიული მედიკამენტების მოქმედების ადგილი

HLA სისტემაში სულ მცირე, ექვსი დამოუკიდებელი გენი მონაწილეობს. თითოეული მათგანი შედგება ორი კოდომინანტური ალელისაგან, რომელთაგანაც ერთი დედის და ერთი მამის გამეტისაგან მიიღება. მეიოზის პროცესში მშობლის ქრომოსომიდან გამეტაში მოხვედრილ ერთ ჯაჭვში არსებული ალელები წარმოქმნიან ე.წ. პაპლოტიპს. უჯრედოვანი განაწილების, ქიმური და კრისტალოგრაფიული სტრუქტურის და იმუნოლოგიური ფუნქციის მიხედვით HLA 2 ძირითად ტიპად იყოფა – I და II კლასის ანტიგენები. HLA I კლასის ანტიგენები (HLA-A, -B და -C) პრაქტიკულად ყველა უჯრედის ზედაპირზე არსებობს, თუმცა მათი კონცენტრაცია საკმაოდ არაერთგვაროვანია. I კლასის მოლეკულების შეცნობა ხდება ციტოტოქსიური CD8+ T ლიმფოციტების მიერ. II კლასის ანტიგენები (HLA-DR, -DP და -DQ) გვხვდება ძირითადად ე.წ. ანტიგენის წარმომდგენ უჯრედებში, როგორცაა B ლიმფოციტები, მაკროფაგები, ლიმფოიდური ორგანოების დენდრიტული უჯრედები, თირკმლის მეზანგიური უჯრედები, კუპერის უჯრედები და იმუნური სისტემის სხვა ელემენტები. ისინი ცენტრალურ როლს ასრულებენ ტრანსპლანტაციის ანტიგენების მიმართ საწყისი იმუნური პასუხის განვითარებაში. II კლასის უცხო მოლეკულების შეცნობა CD4+ T ლიმფოციტების გააქტივებას იწვევს.

კლინიკურ პრაქტიკაში დონორ-რეციპიენტის წყვილის შერჩევა (ძირითადად გვამური ტრანსპლანტაციის შემთხვევაში) HLA-A, HLA-B და HLA-DR შეთავსების მიხედვით ხდება, მათ შორის კი უპირატესობა პირველ რიგში HLA-DR-ის მიხედვით შეთავსებას ენიჭება. როგორც დონორის, ასევე რეციპიენტის დახასიათება სწორედ ამ სამი ანტიგენის მიხედვით ხდება და შემდეგ განისაზღვრება მათი შეთავსება. მაგ, განვიხილოთ ორი ინდივიდი:

ა. A1, A24, B8, B44, DR4, DR15

ბ. A1, A24, B5, B8, DR13, DR16

ამ შემთხვევაში ადგილი აქვს 0-A, 1-B, 2-DR შეუთავსებლობას.

ხშირ შემთხვევაში ვერ ხდება ორივე ანტიგენის განსაზღვრა თითოეული HLA ლოკუსისათვის. ამის მიზეზი შეიძლება იყოს მემკვიდრეობით ერთი და იგივე ანტიგენის მიღება ორივე მშობლისაგან. ასეთ შემთხვევაში შეთავსების განსაზღვრისას გაითვალისწინება

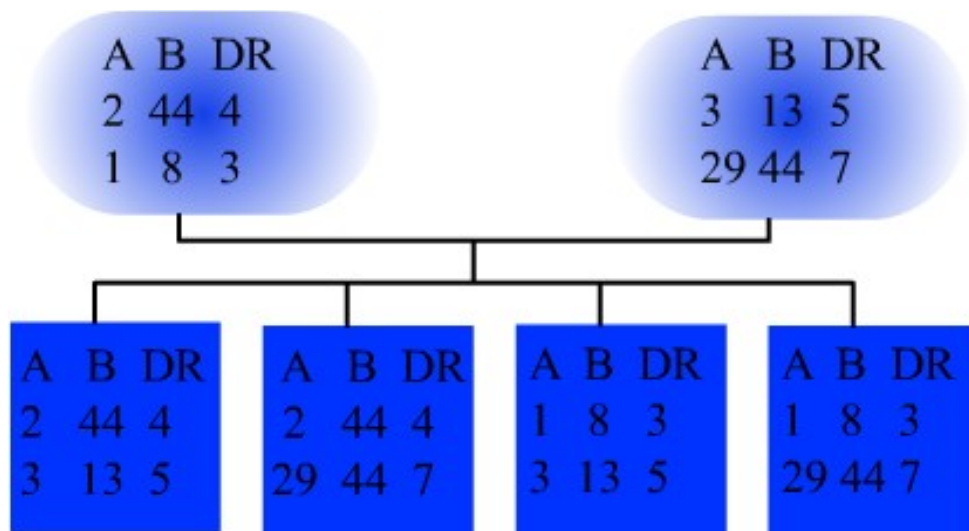
მხოლოდ დადგენილი ანტიგენები. მაგალითად, გავნისილოთ ორი ფენოტიპი HLA-ს მიხედვით;

ა. A2, -; B27, B13; DR3, DR4

ბ. A2, A3; B8, B14; DR3, -

თუ ა ინდივიდი არის ბ ინდივიდის დონორი, ადგილი აქვს 0-A, 2-B, 1-DR შეუთავსებლობას, ხოლო თუ ბ ინდივიდი არის ა ინდივიდის დონორი, ადგილი აქვს 1-A, 2-B, 0-DR შეუთავსებლობას.

რამდენადაც შვილი მშობლისაგან მემკვიდრეობით ერთ ჰაპლოტიპს იღებს, მათ შორის ადგილი აქვს ერთი ჰაპლოტიპით შეთავსებას. რაც შეეხება საერთო დედ-მამის შვილებს, 25% შემთხვევაში ადგილი აქვს სრულ (full-house) შეთავსებას, 50% შემთხვევაში – ერთი ჰაპლოტიპით შეთავსებას, ხოლო 25% შემთხვევაში – სრულ შეუთავსებლობას.



აღსანიშნავია, რომ მოცილების რეაქციის განვითარებას ადგილი აქვს HLA მიხედვით სრული შეთავსების შემთხვევაშიც კი. ეს მიუთითებს MHC-სგან დამოუკიდებელი სხვა სტრუქტურების არსებობაზე, რომლებიც ასევე შეიცნობა T ლიმფოციტების მიერ. მათ ჰისტოშეთავსების მცირე ანტიგენები (Minor Histocompatibility Antigens, MiHA) ეწოდება. ამ ანტიგენებს შეუძლიათ მოცილების რეაქციის განვითარება MHC იდენტურ ინდივიდებს შორის. იმუნოსუპრესიაზე უარის თქმა შესაძლებელია მხოლოდ ერთკვერცხუჯრედოვან ტყუპებს შორის ტრანსპლანტაციის შემთხვევაში (სინტრანსპლანტაცია), როცა იდენტურია ჰისტოშეთავსების როგორც დიდი, ასევე მცირე ანტიგენები.

ეტიოლოგიური, კლინიკური და პათოლოგიური პარამეტრების მიხედვით ტრანსპლანტატის მოცილების კლასიფიცირება შესაძლებელია ზემოთაღნიშნულ, მწვავე და ქრონიკულ ფორმებად.

ზემოთაღნიშნულ მოცილება ვითარდება სისხლძარღვოვანი ანასტომოზების გახსნიდან რამდენიმე წუთის ან საათის შემდეგ. ეს მოვლენა განპირობებულია რეციპიენტის ორგანიზმში უკვე არსებული ციტოტოქსიური anti-HLA ან anti-ABO ანტისხეულებით. ეს ანტისხეულები უკავშირდებიან ტრანსპლანტატის არტერიოლების ენდოთელიუმს, იწვევენ კომპლემენტის გააქტივებას და იწვევენ მძიმე სისხლძარღვოვან დაზიანებას, ტრანსპლანტატის სისხლძარღვების თრომბოზისა და ობლიტერაციის ჩათვლით. სტიმულირებული ენდოთელური უჯრედები ახდენენ ფონ ვილბრანდის ფაქტორის სეკრეციას, რაც ხელს უწყობს თრომბოციტების ადჰეზიასა და აგრეგაციას. კომპლემენტის აქტივაცია წარმოშობს კოაგულაციურ კასკადს და მრავლობითი ანთებითი მედიატორების გენერაციას. ტრანსპლანტირებულმა ქსოვილმა შეიძლება შეუქცევადი იშემიური დაზიანება განიცადოს. ტრანსპლანტაციის შერჩევა ABO შეთავსების მიხედვით პრაქტიკულად გამორიცხავს anti-ABO ანტისხეულებით განპირობებული ზემოთაღნიშნულ მოცილების განვითარებას. anti-HLA ანტისხეულებით განპირობებული ზემოთაღნიშნულ მოცილების განვითარების პრევენცია შესაძლებელია რეციპიენტის სისხლში დონორის უჯრედების წინააღმდეგ უკვე არსებული ციტოტოქსიური ანტისხეულების აღმომჩენი ტესტის ჩატარებით, რომელსაც ჯვარედინი შეთავსება (crossmatch) ეწოდება.

ტრანსპლანტაციიდან რამდენიმე დღის (1-4) განმავლობაში განვითარებულ მოცილებას აჩქარებულ მწვავე მოცილებას უწოდებენ. ის ვითარდება იმ შემთხვევაში, როცა რეციპიენტი უკვე სენსიბილიზებულია ტრანსპლანტატის ანტიგენების მიმართ გადატანილი ტრანსპლანტაციების ან ტრანსფუზიების შედეგად. მოცილების ეს ტიპი შეიძლება უჯრედოვანი და ანტისხეულებით განპირობებული მოცილების კომბინაციას წარმოადგენდეს. ის ძალზე სერიოზულ გართულებას წარმოადგენს და ხშირად შეუძლებელია მისი დაძლევა არსებული იმუნოსუპრესიული საშუალებებით.

მწვავე მოცილება, რომელიც ჩვეულებრივ ტრანსპლანტაციიდან დღეების ან კვირების შემდეგ ვითარდება, სისტემურ ანთებით რეაქციას წარმოადგენს, რომელიც შეიძლება ასოცირებული იყოს ისეთ სიმპტომებთან, როგორიცაა ცხელება, შემცივნება, მიაღვია და ართრაგლია. თანამედროვე იმუნოსუპრესიული აგენტების ფონზე ეს სიმპტომები ხშირად შენიღბულია და შეიძლება ადგილი ქონდეს მხოლოდ თირკმლის პათოლოგიურ ცვლილებებს. მწვავე მოცილების შემთხვევათა დაახლოებით 90% ძირითადად უჯრედოვანი (CD8+, CD4+ T ლიმფოციტები) ტიპით მიმდინარეობს, რაც შესაფერისი მკურნალობის შემთხვევაში ხშირად შექცევადია. შემთხვევათა 5-10%-ში მოცილების რეაქცია განპირობებულია ჰუმორული იმუნური პასუხით, რაც უფრო ცუდად ექვემდებარება მკურნალობას. ამ შემთხვევაში ალოანტიგენების წინააღმდეგ მიმართული დონორ-სპეციფიური IgG ანტისხეულები იწვევს კომპლემენტის გააქტივებას და ტრანსპლანტატში სიხლძარღვების დაზიანებას.

ქრონიკული მოცილება ხასიათდება გლომერულური სკლეროზით, ტუბულური ატროფიით, გლომერულის ბაზალური მემბრანის გახლეჩით, ინტერსტიციული ფიბროზით. ის ვითარდება ნელა თვეებისა და წლების მანძილზე და იწვევს თირკმლის ფუნქციის პროგრესულ დაქვეითებას. ქრონიკული მოცილების პათოგენეზი ბოლომდე ნათელი არ არის, თუმცა დადგენილია როგორც იმუნური (ალოანტიგენ-დამოკიდებული), ასევე არაიმუნური (ალოანტიგენ-დამოუკიდებელი) მექანიზმების მნიშვნელობა. დღეისათვის შეიმჩნევა ამ ორი ფორმის ერთმანეთისაგან გამიჯვნის ტენდენცია, კერძოდ ტერმინი “ქრონიკული მოცილება” იხმარება უპირველესად იმუნური მექანიზმებით ტრანსპლანტატის დაზიანების დროს, ხოლო მეორე შემთხვევაში – ტერმინი “ტრანსპლანტატის ქრონიკული ნეფროპათია”.

გამოყენებული ლიტერატურა

1. Gabriel M. Danovitch, M.D. **Handbook of Kidney Transplantation**, Third Edition. *Lippincott Williams & Wilkins*.
2. Ulrich Kuhlmann, Dieter Walb, Friedrich C. Luft. **Nephrologie**. Pathophysiology – Klinik – Nierenersatzverfahren. *Georg Thieme Verlag. Stuttgart-New York*.

ჰემატურის დიფერენციალური დიაგნოზის ალგორითმი

