

სარჩევი

- | | |
|--|------|
| 1. იმუნოლოგიური გამოკვლევები კლინიკურ ნეფროლოგიაში | ► 3 |
| 2. დუპლექსონოგრაფიული გამოკვლევები კლინიკურ ნეფროლოგიაში | ► 8 |
| 3. სისხლის შედედების სისტემის დარღვევები ურემიული სინდრომის დროს | ► 14 |
| 4. ქავილი ურემიული სინდრომის დროს | ► 20 |
| 5. თირკმლის ტრანსპლანტაციაში გამოყენებული იმუნოსუპრესიული
მედიკამენტები | ► 26 |
| 6. ძვლის მეტაბოლიზმისა და მინერალური ცვლის მართვის ალგორითმი | ► 36 |

სარედაქციო ჯგუფი

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

იმუნოლოგიური გამოკვლევები კლინიკურ ნეფროლოგიაში

დაავადების დიაგნოზის დასმისა და აქტივობის ხარისხის შეფასებაში ხშირად პლაზმაში მოცირკულირე ანტისეულების განსაზღვრას წამყვანი მნიშვნელობა ენიჭება. ქვემოთ განხილულია მხოლოდ იმ ანტისეულები, რომელთა ცოდნა აუცილებელია ნეფროლოგიურ პრაქტიკაში.

რევმატოიდული ფაქტორი (RF) წარმოადგენს IgG კლასის Fc ფრაგმენტის საწინააღმდეგოდ მიმართულ ანტისეულებს. RF წარმოდგენილია პოლიკლონური ანტისეულებით, რომლებიც მეტწილად IgM კლასს მიეკუთვნებიან, თუმცა შესაძლებელია ასევე IgG, IgA და IgE კლასების ანტისეულების არსებობაც.

განსაზღვრის მეთოდები:

- რაოდენობრივი: ნეფელომეტრია და ELISA;
- ხარისხობრივი: ლატექსფიქსაცია და ჰემაგლუტინაცია.

ნორმა: ჰემაგლუტინაცია <1:20, ნეფელომეტრია <40 U/ml.

RF მაღალია შემდეგი დაავადებების დროს: რევმატოიდული პოლიართორიტი, ფსორიაზული ართრიტი, მაალკილოზებელი სპონდილიტი, სისტემური ვასკულიტი, სისტემური წითელი მგლურა, ბაქტერიული ენდოკარდიტი, უფრო იშვიათად - სარკოიდოზის, სიფილისის, ტუბერკულოზის, პლაზმოციტომის შემთხვევაში.

აღსანიშნავია, რომ მაღალი RF შეიძლება ჯანმრთელ პოპულაციაშიც შეგვხვდეს - 60 წელზე უმცროსი ასაკის პირების 1-5%-ში, ხოლო 60 წელზე უფროსი ასაკის პირებში - 5-30%-ში.

ანტისეულეური ანტისეულები (ANA) წარმოადგენს უჯრედის ბირთვის სხვადასხვა ანტიგენის საწინააღმდეგოდ მიმართულ ანტისეულებს.

განსაზღვრის მეთოდები:

- ბირთადი მეთოდია არაპირდაპირი იმუნოფლოურესცენციის მეთოდი. ANA-ს განსასაზღვრად გამოიყენება HeP-2 უჯრედები - ადამიანის ლარინგოკარცინომის უჯრედები, დიდი ბირთვითა და ექსტრაცელულური მატრიქსის გარეშე;
- ELISA, რადიოიმუნური და იმუნოპრეციპიტაციის მეთოდები.

ნორმა: < 1:40 U/ml

დადებითი ANA შეიძლება შეგვხვდეს შემდეგი დაავადებების შემთხვევაში: სისტემური წითელი მგლურა, მედიკამენტური წითელი მგლურა, შერეული შემაერთებელქსოვილოვანი დაავადება, CREST სინდრომი, შოგრენის სინდრომი, სისტემური ვასკულიტი, დერმატომიოზიტი, რევმატოიდული ართრიტი.

ანტისეულები დნმ-ის მიმართ. განანსხვავებენ დნმ-ის საწინააღმდეგოდ მიმართული ანტისეულების 2 ჯგუფს: ანტისეულები ერთჯაჭვიანი (Anti-ss-DNA) და ორჯაჭვიანი (Anti-ds-DNA) დნმ-ის მიმართ.

განსაზღვრის მეთოდები:

- რადიოიმუნური;
- არაპირდაპირი იმუნოფლოურესცენცია;
- ELISA.

ნორმა: რადიოიმუნური მეთოდით განსაზღვრული $< 84 \text{ U/ml}$; არაპირდაპირი იმუნოფლოურესცენციური მეთოდით $< 1:10$:

Anti-ds-DNA დადებითია სისტემური წითელი მგლურას დროს. მისი საშუალებით შესაძლებელია დაავადების აქტივობაზეც ვიმსჯელოთ.

Anti-ss-DNA დადებითია სხვა რევმატოიდული და არარევმატოიდული დაავადებების შემთხვევაში.

ანტისტონური ანტისეულები: ჰისტონი წარმოადგენს უჯრედის დნმ-ის შემადგენელ გლობულურ ცილას.

განსაზღვრის მეთოდები:

- იმუნოფლოურესცენცია;
- იმუნობლოტინგი;
- ELISA;
- რადიოიმუნური.

ნორმა: ჯანმრთელ პოპულაციაში ანტიკისტონური ანტისეულები არ გვხვდება.

ანტიკისტონური ანტისეულების ადმოჩენა შესაძლებელია შემდეგი დაავადებებისას: მედიკამენტური სისტემური წითელი მგლურა და იუვენილური რევმატოიდული ართრიტი.

Ku ცილა წარმოადგენს უჯრედის დნმ-ის შემადგენელ ქრომოსომების ჰეტეროდიმერს.

განსაზღვრის მეთოდები:

- იმუნოფლოურესცენცია;
- იმუნობლოტინგი.

Ku ცილა დადებითია შემდეგი დაავადებებისას: სკლეროდერმია, დერმატომიოზიტი და სისტემური წითელი მგლურა.

გარდა ზემოთ ჩამოთვლილისა, ისაზღვრება ბირთვის ცილების საწინააღმდეგოდ მიმართული შემდეგი ანტისეულები: **ScI-70** (სისტემური სკლეროდერმია), **mRNP** (შერეული შემაერთებელქსოვილოვანი დაავადება) და სხვ.

ანტინეიტროფილური ანტისეეულები (ANCA) წარმოადგენს ნეიტროფილების საწინააღმდეგოდ მიმართულ ანტისეეულებს, რომელთა აღმოჩენაც შესაძლებელია ნეიტროფილებისა და მონოციტების გრანულოციტებში. განასხვავებენ პროტეზზა 3-ის (PR3) წინააღმდეგ მიმართულ - ციტოპლაზმურ (c-ANCA), მიელოპეროქსიდაზას (MPO) წინააღმდეგ მიმართულ - პერინუკლეურ (p-ANCA) და ატიპიურ (a-ANCA) ანტინეიტროფილურ ანტისეეულებს.

განსაზღვრის მეთოდები:

- იმუნოფლოურესცენციის;
- ELISA.

ნორმა: იმუნოფლოურესცენციით – უარყოფოთი, ELISA < 10 U/ml

c-ANCA დადებითია შემდეგი დაავადებებისას: ვეგენერის გრანულომატოზი (50%), მიკროსკოპული პოლიანგიიტი (45%), ჩარგ-შტრაუსის სინდრომი (10%). დადებითი c-ANCA შეიძლება ასევე შეგვხვდეს ინფექციური დაავადებებისას: აივ-ინფექცია, ტუბერკულოზი.

p-ANCA დადებითია ჩარგ-შტრაუსის სინდრომის (65%), მიკროსკოპული პოლიანგიიტის (45%) და ვეგენერის გრანულომატოზის (10%) შემთხვევაში.

a-ANCA დადებითია რევმატოდული პოლიართრიტის (10-30%), სისტემური წითელი მგლურას (20%), ქრონიკული ჰეპატიტის, პირველადი ბილიარული ციროზის, არასპეციფიური წყლულოვანი კოლიტის, კრონის დაავადების შემთხვევაში.

Anti-GBM ანტისეეულები წარმოადგენენ გლომერულის ბაზალური მემბრანის წინააღმდეგ მიმართული ანტისეეულებს. ბაზალური მემბრანა შედგება კოლაგენ IV, ფიბრინექტინისა და პროტეოგლიკანისაგან. Anti-GBM ანტისეეულები მიმართულია კოლაგენ IV α-3 ჯაჭვის მიმართ.

განსაზღვრის მეთოდები:

- ELISA
- იმუნობლოტინგი
- იმუნოფლოურესცენცია

ნორმა: ჯანმრთელ პოპულაციაში არ გვხდება.

Anti-GBM ანტისეეულების აღმოჩენა შესაძლებელია I ტიპის სწრაფად პროგრესირებადი გლომერულონეფრიტის დროს, რომელიც შეიძლება შეუდლებული იყოს პულმონურ ჰემორაგიასთან (გუდასჩერის სინდრომი). ეს ანტისეეულები ზოგ შემთხვევაში წარმოიქმნება ალპორტის სინდრომით დაავადებულ პაციენტში თირკმლის ტრანსპლანტაციის შემდეგ.

anti-C1q ანტისეეულები წარმოადგენს C1q კომპლემენტის საწინააღმდეგოდ მიმართულ ანტისეეულებს.

განსაზღვრის მეთოდები:

- ELISA
- რადიოიმუნოფერმენტული.

anti-C1q დადებითია სისტემური წითელი მგლურას, შერეული შემაერთებელ-ქსოვილოვანი დაავადების, მემბრანოპროლიფერაციული გლომერულონეფრიტის შემთხვევაში.

კომპლემენტის სისტემა: კომპლემენტის სისტემა წარმოადგენს პლაზმის ცილებს, რომლის გააქტიურებაც 3 გზით არის შესაძლებელი:

- კლასიკური,
- ალტერნატიული,
- ლექტინური.

კლინიკურ ნეფროლოგიაში მეტად მნიშვნელოვანია C3 და C4 კომპლემენტის ფაქტორების განსაზღვრა.

განსაზღვრის მეთოდი:

- იმუნოქიმიური.

ნორმა: C3 - 80-200 მგ/დლ, C4 - 16-40 მგ/დლ.

C3 და C4 კომპლემენტის ფაქტორების დაქვეითება აღინიშნება შემდეგი დაავადებებისას: სისტემური წითელი მგლურა, მეორე ტიპის მემბრანოპროლიფერაციული გლომერულონეფრიტი (იზოლირებულად C3 კომპლემენტის დაქვეითება), მწვავე პოსტინფექციური გლომერულონეფრიტი და შერეული კრიოგლობულინემია.

პარაპროტეინემია: პარაპროტეინი წარმოადგენს მონოკლონურ იმუნოგლობულინს, რომელიც სინთეზირდება B ლიმფოციტების პათოლოგიური კლონის მიერ. პარაპროტეინი შეიძლება წარმოადგენდეს ინტაქტური იმუნოგლობულინს ან შეიცავდეს მისი მოლეკულის ნაწილს - მძიმე (G, A, M, D ან M) ან მსუბუქ (κან λ) ჯაჭვებს.

პარაპროტეინის აღმოჩენა შესაძლებელია პლაზმის ან შარდის ცილების ელექტროფორეზის საშუალებით. მისი იდენტიფიცირება შეიძლება იმუნოელექტროფორეზითა ან იმუნოფიქსაციით.

AL ამილოიდოზის შემთხვევაში უფრო ხშირად გვხვდება ლამბდა მსუბუქი ჯაჭვები, კაპა ჯაჭვები კი უფრო მეტად დამასასიათებელია მსუბუქი ჯაჭვების დეპოზიტების დაავადებისა და ფანკონის სინდრომისათვის.

მონოკლონური მსუბუქი ჯაჭვები შეიძლება ჯანმრთელ პოპულაციაშიც შეგვხვდეს, განსაკუთრებით ხანდაზმულ ასაკში.

კრიოგლობულინები წარმოადგენენ პათოლოგიურ იმუნოგლობულინებს, რომლებიც სიცივეში პრეციპიტაციას განიცდიან. განანსხვავებენ 3 კლასის კრიოგლობულინებს. ტიპი I კრიოგლობულინები წარმოადგენენ IgM, IgE ან IgA კლასის მონოკლონურ იმუნოგლობულინებს. ტიპი II კრიოგლობულინები

წარმოადგენენ პოლიკლონური IgG და მონოკლონური IgM, ხოლო ტიპი III კრიოგლობულინები - პოლიკლონური IgG და პოლიკლონური IgM ნაერთს.

I ტიპის კრიოგლობულინები გვხვდება შემდეგი დაავადებებისას: ვალდენშტრემის მაკროგლობულინები, მრავლობითი მიელომა და კეთილთვისებიანი მონოკლონური გამოპათია. II და III ტიპის (შერეული) კრიოგლობულინები დამახასიათებელია შემდეგი დაავადებებისათვის: ინფექციური დაავადებები (ყველაზე ხშირად C ჰეპატიტი), ავთვისებიანი სიმსივნეები და სისტემური დაავადებები. შემთხვევათა 20%-ში საქმე გვაქვს ესენციურ კრიოგლობულინებისათან.

C3 ნეფრიტული ფაქტორი წარმოადგენს ანტისეულებს ფერმენტ C3 კონვერტაზას მიმართ. ის დადებითია მეორე ტიპის მემბრანოპროლიფერაციული გლომერულონეფრიტის (მკვრივი დეპოზიტების დაავადება) დროს.

პოსტსტრეპტოკოკული გლომერულონეფრიტისათვის დამახასიათებელია A ჯგუფის β ჰემოლიზური სტრეპტოკოკის მიმართ ანტისეულების მომატება სისხლში. ესენია: ანტისტრეპტოლიზინი (ASO), ანტიდეზოქსირიბონუკლეაზა (DNase B) და ანტიალურინიდაზა. ანტისტრეპტოლიზინის ტიტრის მომატება ხახის ინფექციის ტიპიური ნიშანია, უფრო იშვიათად გვხვდება კანის სტრეპტოკოკული დაზიანებისას. ანტისტრეპტოლიზინისა და ანტიდეზოქსირიბონუკლეაზას ტიტრი პირველი სამი კვირის განმავლობაში იმატებს და მაღალი შეიძლება დარჩეს რამდენიმე თვის განმავლობაში. ანტისტრეპტოლიზინის ტიტრის მომატების სპეციფიურობა და სენსიტიურობა შესაბამისად 42 და 84%-ია, ანტიდეზოქსირიბონუკლეაზას კი – 73 და 89%.

გამოყენებული ლიტერატურა:

- Alex M. Davison, J. Stewart Cameron, Jean-Pierre Grunfeld, Claudio Pontichelli, Eberhard Ritz, Christopher G. Winearls, Charls van Yperenle. **Oxford Textbook of Clinical Nephrology**, 2005.
- B. Grabensee. **Nephrologie**, 2002.
- Klaus L. Schmidt unter Mitarbeit von B. Hellmich, B. Manger, K. Tillmann, H. Truckenbrodt, **Rheumatologie**. 1999.

დუპლექსონოგრაფიული გამოკვლევები კლინიკურ ნეფროლოგიაში

დუპლექსონოგრაფიული მონაცემების სწორი ინტერპრეტაცია მნიშვნელოვანია რენოვასკულური ჰიპერტენზიის გამოსავლენად, ასევე თირკმლის ტრანსპლანტაციისა და არტერიო-ვენური (ა/ვ) ფისტულის ფუნქციური და მორფოლოგიური მდგომარეობის შესაფასებლად.

რენოვასკულური ჰიპერტენზია

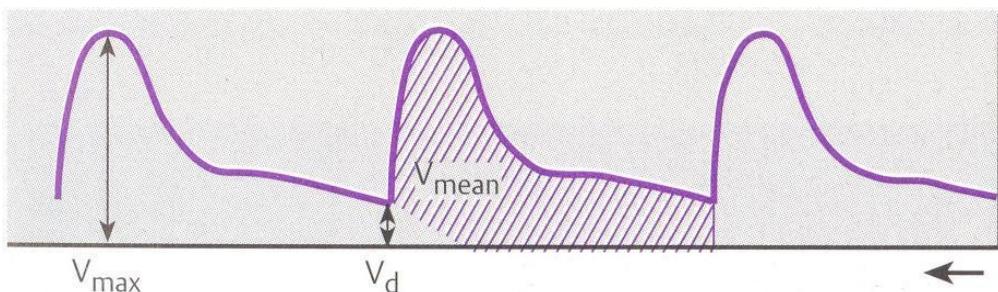
რენოვასკულურ ჰიპერტენზიას ერთი ან ორივე თირკმლის არტერიის სტენზი, კონსტრიქცია ან დაზიანება იწვევს თირკმლის არტერიის სტენზი, რომელიც ვითარდება თირკმლის არტერიის ან მისი ტოტების ათეროსკლეროზული ცვლილებების (70-80%), თირკმლის არტერიის ფიბრომაზესკულური დისპლაზიის (10-20%) ან უფრო იშვიათად ტრაგმის, ემბლოიის, გარევანი კომპრესიის ან არტერიიტის (კვანძოვანი პერიარტერიიტი, ტაკაიასუს არტერიიტი) შედეგად. თირკმლის არტერიის სტენზი იწვევს თირკმლის არტერიაში სისხლის ნაკადის სიჩქარის მატებას, ხოლო თირკმლის არტერიის პოსტსტენზურ უბანში, სადაც სისხლის დინება ტურბულენტურია, სისხლის ნაკადის სიჩქარე დაჭვეოთებულია.

სისხლის ნაკადის შესაფასებლად გამოიყენება რეზისტენტობის ინდექსისა (RI) და პულსური ინდექსის (PI) მაჩვენებლები. PI და RI გამოსათვლელი ფორმულებია:

$$RI = \frac{V_{max} - V_d}{V_{max}}$$

$$PI = \frac{V_{max} - V_{mean}}{V_{mean}}$$

სადაც:
 V_{max} - სისხლის ნაკადის მაქსიმალური სისტოლური სიჩქარე,
 V_d - სისხლის ნაკადის მინიმალური დიასტოლური სიჩქარე,
 V_{mean} - სისხლის ნაკადის საშუალო სიჩქარე.



განასხვავებენ თირკმლის არტერიის სტენზის პირდაპირ და არაპირდაპირ დუპლექსონოგრაფიულ ნიშნებს. პირდაპირი ნიშნებია:

- თირკმლის არტერიის მაქსიმალური სისტოლური სიჩქარე $> 180-200$ სმ/წმ
- მაქსიმალური სისტოლური სიჩქარე თირკმლის არტერიაში 3,5-ით მეტია აორტაში სისხლის ნაკადის სიჩქარეზე.

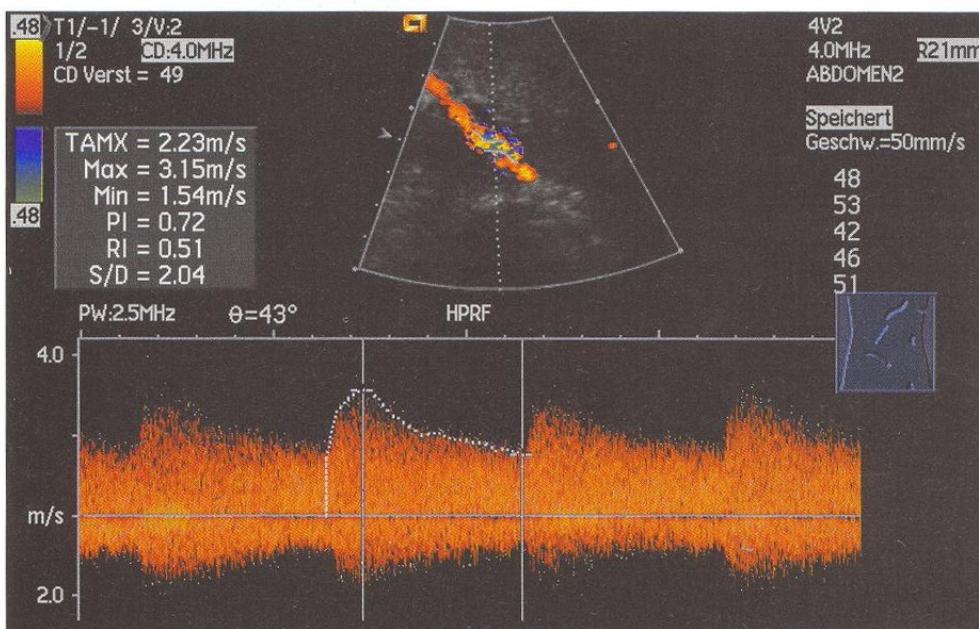
არაპირდაპირი ნიშნებია:

- ორივე თირკმლის არტერიაში გაზომილ RI-ის მონაცემებს ან 3 სხვადასხვა წილაკთაშუა არტერიაში გაზომილი ჯამურ RI-ის მონაცემებს შორის განსხვავება $> 0,05$. RI ნაკლებია სტენზირებულ მხარეს.
- თირკმლის არტერიების ორმხრივი სტენზის შემთხვევაში, RI შესაბამის ასაკობრივ ჯგუფის ნორმაზე ნაკლებია.

RI ნორმები ასაკობრივი ჯგუფების მიხედვით:

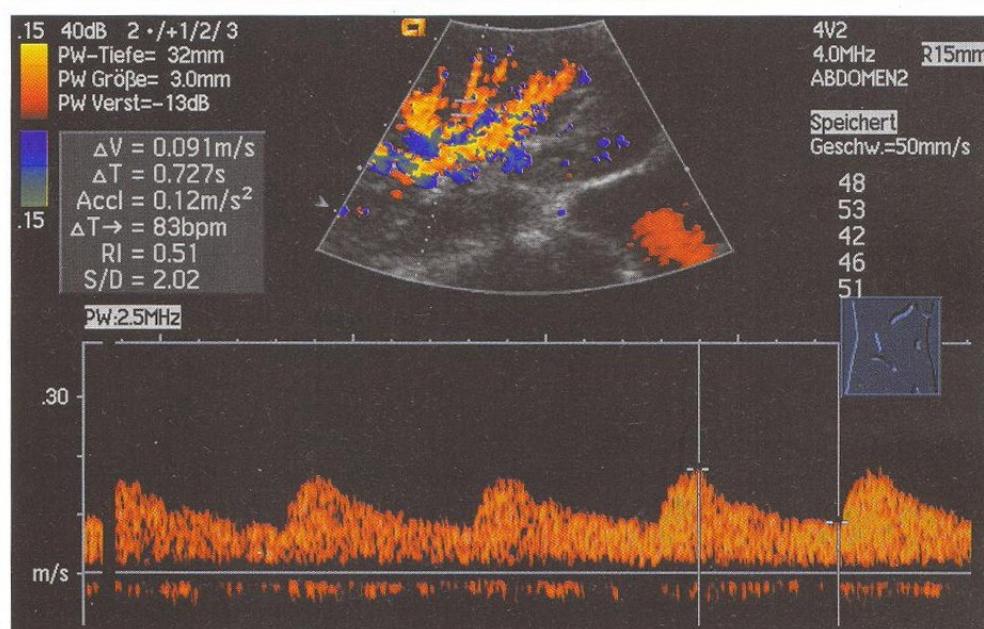
ასაკი	RI ნორმა
<30 წელი	0,52-0,62
31-50 წელი	0,55-0,68
51-60 წელი	0,60-0,73
61-70 წელი	0,65-0,82

გარდა ზემოთაღნიშნულისა, რენოვასკულური ჰიპერტენზის დიაგნოსტირებისათვის გამოიყენება კაპტოპრილის ტესტი. თირკმლის არტერიის სტენოზის შემთხვევაში 50-100 მგ კაპტოპრილის ან სხვა აგფ ინჰიბიტორის მიღებიდან 1 საათის შემდეგ ადგილი აქვს იფსილატერალურად ინტრარენულ თირკმლის არტერიაში RI-ის შემცირებას. ამ ტესტის სენსიტიურობა და სპეციფიურობა რენოვასკულური ჰიპერტენზისას დაახლოებით 90%-ია.



რენოვასკულური ჰიპერტენზით დაავადებული 38 წლის პაციენტის დუპლექს სორგრაფიული გამოგვლევა

ა) სისხლის ნაკადის მაღალი სიჩქარე (3.15 მ/წმ და მეტი) თირკმლის არტერიის სტენოზურ უბანში



ბ) რეზისტენტობის დაბალი ინდექსი (<0.5) თირკმლის არტერიის პოსტერენზურ უბანში (ინტრარენული და წილაკთაშორისი არტერიები)

არსებობს მონაცემები იმის შესახებ, რომ ინტრარენული RI-ის შეფასებით შესაძლებელია წინასწარ განისაზღვროს თირკმლის არტერიის სტენოზური უბნის დილატაციის (ენდოვასკულური ან ქირურგიული ინტერვენცია) მოსალოდნელი ეფექტურობა: როცა ინტრარენული RI < 0,8, დილატაციის შედეგად გლომერული ფილტრაციის სიჩქარის გაუმჯობესებისა და არტერიული წნევის ციფრების მოწესრიგების ალბათობა დიდია; როცა RI > 0,8, დილატაციის შედეგად არტერიული წნევის დაქვეითება და თირკმლის ფუნქციის პროგრესული გაუარესების შეფერხება ნაკლებადაა მოსალოდნელი. ეს კრიტერიუმი შეიძლება იყოს გადამწყვეტი რენოვასკულური პიპერტენზიის ენდოვასკულური ან ქირურგიული ინტერვენციის გზით მკურნალობის საკითხის დასმაში.

თირკმლის ტრანსპლანტაციის მორფოლოგიური და ფუნქციური მდგომარეობის შეფასება

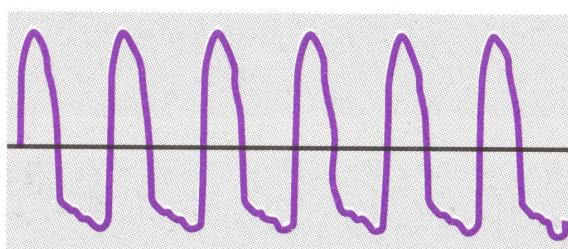
ა. ტრანსპლანტაციის არტერიის სტენოზი

ტრანსპლანტაციის არტერიის სტენოზის შემთხვევაში აღინიშნება თირკმლის ტრანსპლანტაციის არტერიაში სისხლის ნაკადის სიჩქარის მატება > 180 სმ/წმ; პრესტენოზურ ნაწილში სისხლის ნაკადის სიჩქარე 2,5-ით ან მეტით აღემატება სიჩქარეს პოსტსტენოზურ ნაწილში (მეთოდის სენსიტიურობა და სპეციფიურობა დახლოებით 90%-ს შეადგენს).

ბ. ტრანსპლანტაციის ვენური თრომბოზი

სრული ვენური თრომბოზისათვის დამახასიათებელია შემდეგი ნიშნები:

- ინტრარენული და თირკმლის კარის ვენების ვიზუალიზაციის გაძნელება;
- ინტრარენულ არტერიებში სისხლის ნაკადის გაძლიერება;
- ტრანსპლანტაციის აერფუზიის მნიშვნელოვანი დაქვეითება;
- სონოგრაფიულად ტრანსპლანტაციის ზომაში გადიდება;
- დიასტოლის ფაზაში ადგილი აქვს თირკმლის არტერიაში სისხლის ნაკადის რეტროგრადულ დინებას და მიიღება სპეციფიური დუპლექსონოგრაფიული სურათი:



გ. ტრანსპლანტაციის მწვავე მოცილების სინდრომი

ტრანსპლანტაციის მწვავე მოცილების დროს იზრდება წინააღმდეგობა სისხლის ნაკადის მიმართ, თუმცა ეს არ წარმოადგენს მწვავე მოცილების სპეციფიურ ნიშანს და უტყუარი დიაგნოზის დასმა მხოლოდ ერთჯერადად ჩატარებული დოპლეროგრაფიული მონაცემების საფუძველზე შეუძლებელია. აუცილებელია რეზისტენტობისა და პულსური ინდექსების დინამიკაში ყოველდღიური გაზომვა, რაც ტრანსპლანტაციის მწვავე მოცილების ალბათობის განსაზღვრის საშუალებას იძლევა.

მწვავე მოცილება	PI მატება	PI	RI მატება	RI
დაბალი ალბათობა (5%)	არ აღინიშნება	<1,5	არ აღინიშნება	<0,7
საორქოფო	0-0,6% დღეში	1,5-3,6	0-12% დღეში	0,7-0,95
მაღალი ალბათობა (75%)	6-1,5% დღეში	3,6-5,0	12-15% დღეში	0,95-1,03
ძალზე მაღალი ალბათობა (95%)	>15% დღეში	>5,0	>15% დღეში	>1,03

არტერიო-გენური ფისტულის დოპლეროგრაფიული გამოკვლევა

ა/ვ ფისტულის შექმნის წინ საჭიროა სიხლძარღვების დუპლექსონოგრაფიული გამოკვლევა. კარგად მოფუნქციე ა/ვ ფისტულის შესაქმნელად აუცილებელია სამი ძირითადი კრიტერიუმის გათვალისწინება:

- არტერიის დიამეტრი $> 1,6$ მმ
- ვენის დიამეტრი $> 2,0$ მმ
- არტერიის RI $< 0,7$

ა/ვ ფისტულაში სისხლის ნაკადის მოცულობის მიხედვით ფასდება ფისტულის ფუნქციური და მორფოლოგიურ მდგომარეობა, რაც მნიშვნელოვანია ადეკვატური ჰემოდიალიზის უზურუნველყოფის თვალსაზრისით. იმის გამო, რომ სისხლის ნაკადის სიჩქარე ა/ვ ფისტულაში ანასტომოზიდან დაშორების მიხედვით ცვალებადია, ზუსტი შეფასებისათვის გამოითვლება ფისტულაში ერთ წუთში გასული სისხლის მოცულობა:

$$\text{სისხლის ნაკადის მოცულობა (მლ/წთ)} = \pi \times R^2 \times V \times 60$$

სადაც: R – სისხლძარღვის რადიუსი (სმ²), V – საშუალო სიჩქარე (სმ/წთ)

თრომბოზის განვითარების რისკი მაღალია, თუ:

- PTFE პროთეზი სისხლის ნაკადის სიჩქარე $< 500-800$ მლ/წთ;
- ნატიურ ა/ვ ფისტულაში სისხლის ნაკადის სიჩქარე $< 300-500$ მლ/წთ.

ა/ვ ფისტულის სტენოზი

ულტრასონოგრაფია გვაძლევს ნათელ წარმოდგენას ა/ვ ფისტულის (ნატიური/PTFE) მორფოლოგიური მდგომარეობის შესახებ: ფასდება არა მარტო სისხლძარღვის განივევთი, არამედ მიმღებარე ქსოვილების მდგომარეობა - ჰემატომა, აბსცესი და სერომა. სტენოზის ხარისხის განსასაზღვრად შემდეგი ფორმულა გამოიყენება:

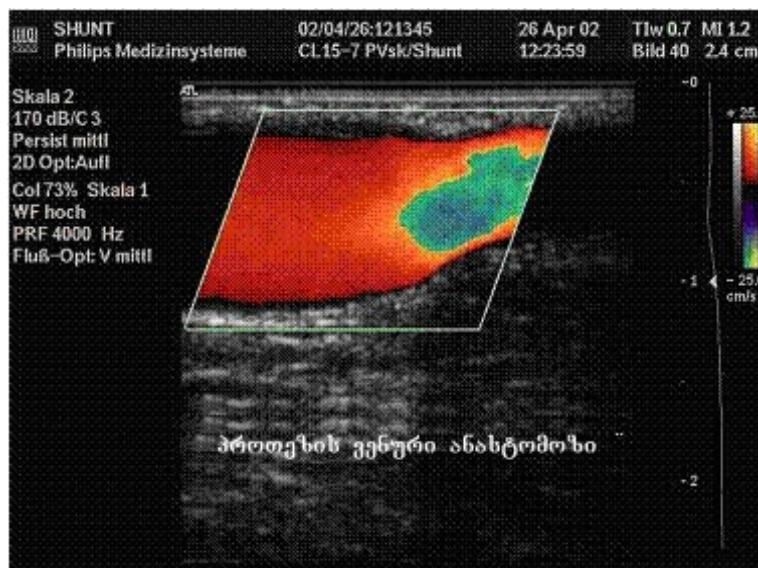
$$\text{სტენოზის ხარისხი} = \frac{\text{სისხლის საწყ. დიამ.} - \text{სტენოზის სისხლის დიამ.}}{\text{სისხლის საწყ. დიამ.}} \times 100\%$$

ა/ვ ფისტულის სტენოზის პირდაპირი დოპლეროგრაფიული ნიშნებია:

- სისხლძარღვის დიამეტრის შემცირება $> 50\%$;
- სისტოლური სისხლის ნაკადი > 400 სმ/წთ.

არაპირდაპირი ნიშნებია:

- ულტრაბგერითი ტალღებისადმი რეზისტენტობის მატება;
- სისხლის ნაკადის მოცულობის შემცირება.



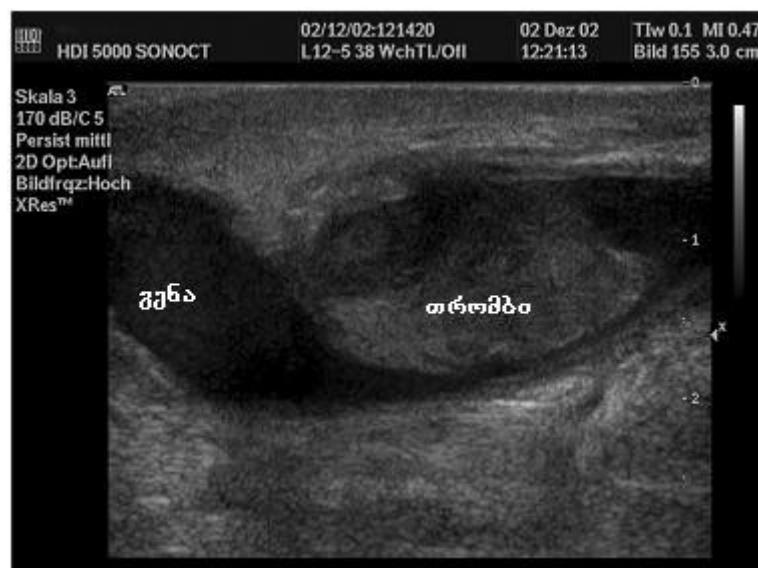
ტუბულუნტური ნაკადი პროთეზის ვენური ანასტომოზის არეში

ა/ვ ფისტულის თრომბოზი

ყველაზე ხშირად თრომბი ა/ვ ანასტომოზის ვენურ ბოლოში ყალიბდება. თრომბის ჩამოყალიბებას ხელს უწყობს:

- სისხლის ნაკადის სიჩქარის გარდნა;
- სისხლძარღვის განივევეთის შემცირება - სტენოზი (PTFE), არასაკმარისი დილატაცია (ნატიური ფისტული).

განასხვავებენ ა/ვ ფისტულის თრომბოზის პირდაპირ და არაპირდაპირ დოპლეროგრაფიულ ნიშნებს. არაპირდაპირი დოპლეროგრაფიული ნიშნებია: სამფაზიანი დოპლეროგრაფიული ტალღები და სისხლის ნაკადის დაბალი სიჩქარე, რომლებიც არ არის სპეციფიური თრომბოზისათვის. ამიტომ უფრო მეტი მნიშვნელობა ენიჭება თრომბის ვიზუალიზაციას (პირდაპირი ნიშანი). ახლადწარმოქმნილი თრომბის ექოგენობა შეიძლება არ განსხვავდებოდეს სისხლის ექოგენობისგან, რის გამოც მისი ვიზუალიზაცია მხოლოდ დოპლეროგრაფითა შესაძლებელი; თრომბის ხანდაზმულობასთან ერთად იზრდება მისი ექოგენობა და შესაბამისად მისი ექოსკოპიური ვიზუალიზაციის შესაძლებლობა.



ფისტულის ვენური ბოლოს თრომბოზი, ახალი და ძველი თრომბებით

„მოპარვის“ (Steal) სინდრომი

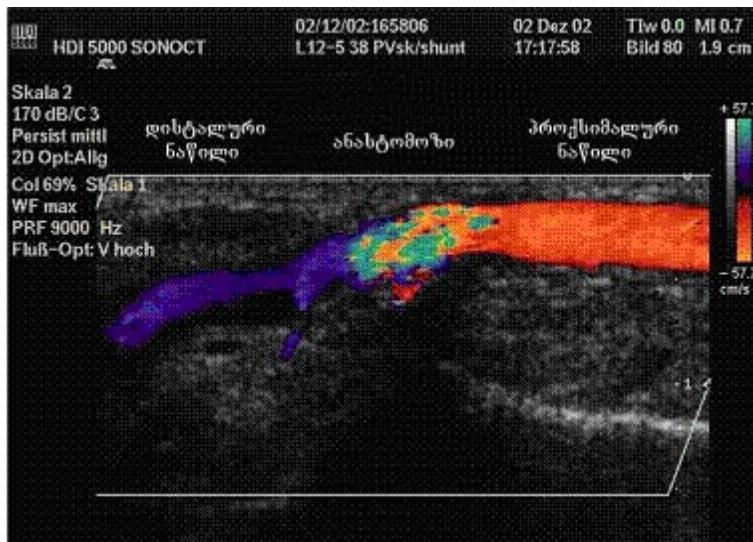
ა/ვ ფისტულის შექმნის შემდეგ შესაძლებელია განვითარდეს „მოპარვის“ სინდრომი - ფისტულით განპირობებული ხელის იშემია.

„მოპარვის“ სინდრომის განვითარდების რისკ-ფაქტორებია:

- ხანდაზმულობა (>60 წელი);
- შაქრიანი დიაბეტი;
- სისტემური ვასკულიტი;
- მდედრობითი სქესი.

ა/ვ ფისტულის ვენური ბოლოს დაბალი რეზისტენციის გამო ადგილი აქვს სისხლის ნაკადის როგორც ანტეგრადულ, ასევე რეტროგრადულ დინებას ა/ვ ფისტულის მკვებავი არტერიის მიმართულებით, რაც კიდურის პერფუზიის მკვეთრ გაუარესებას იწვევს. „მოპარვის“ სინდრომის კლინიკური სიმპტომებია: დასვენებისა და დიალიზის პროცედურის პროცესში ხელის ტკივილი, თითების დაწყლულება და შესაძლოა ქსოვილების ნეკროზი. კომპაქნსატორული მექანიზმების ამოწურვასა და ხელის პერფუზიის მკვეთრ გაუარესებამდე „მოპარვის“ სინდრომი კლინიკურად არ ვლინდება.

„მოპარვის“ სინდრომის დადგენა შესაძლებელია ფერადი დუპლექსონოგრაფიული კვლევით. ა/ვ ფისტულის პროქსიმალური და დისტალური ნაწილის ფერადი დუპლექსონოგრაფიული გამოკვლევისას სისხლის ნაკადის მიმართულების ცვლილების ვიზუალიზაციით ხდება „მოპარვის“ სინდრომი ვერიფიცირება.



მოპარვის ფენომენი სხივის არტერიის ანასტომოზის არეში

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Alex M. Davison, J. Stewart Cameron, Jean-Pierre Grunfeld, Claudio Pontichelli, Eberhard Ritz, Christopher G. Winearls, Charls van Yperen. **Oxford Textbook of Clinical Nephrology**, 2005.
2. B. Grabensee. **Nephrologie**, 2002.
3. Patrick Wiese, Barbara Nonnast. **Colour Doppler Ultrasound in Dialysis Access**. Nephrology Dialysis Transplantation. 2004

სისხლის შედედების სისტემის დარღვევები ურემიული სინდრომის დროს

ურემიული სინდრომის მქონე თითქმის ყველა პაციენტს აღენიშნება სისხლდენისადმი მიღრეკილება, თუმცა ამის გამოვლენა ხშირ შემთხვევაში დაგვიანებულია. პემოსტაზის დარღვევა შეიძლება სხვადასხვა ფორმით გამოიხატოს და ზოგჯერ სიცოცხლისათვის საშიში ისეთი გართულებები გამოიწვიოს, როგორიცაა პერიკარდიული ტამპონადა, ინტრაკრანიული სისხლჩაქცევა, გასტროინტესტინური სისხლდენა და სხვ. (იხ. ცხრ. 1).

ურემიული სინდრომის დროს სისხლდენებისადმი მიღრეკილება გასათვალისწინებელია ამა თუ იმ ინვაზიური ჩარევის დაგეგმვისას - ქირურგიული ოპერაცია, თირკმლის ბიოფსია, ორარხიანი კათეტერის ცენტრალურ ვენაში ჩადგმა და სხვ.

ცხრილი 1. ურემიული სისხლდენის კლინიკური გამოვლინებები*

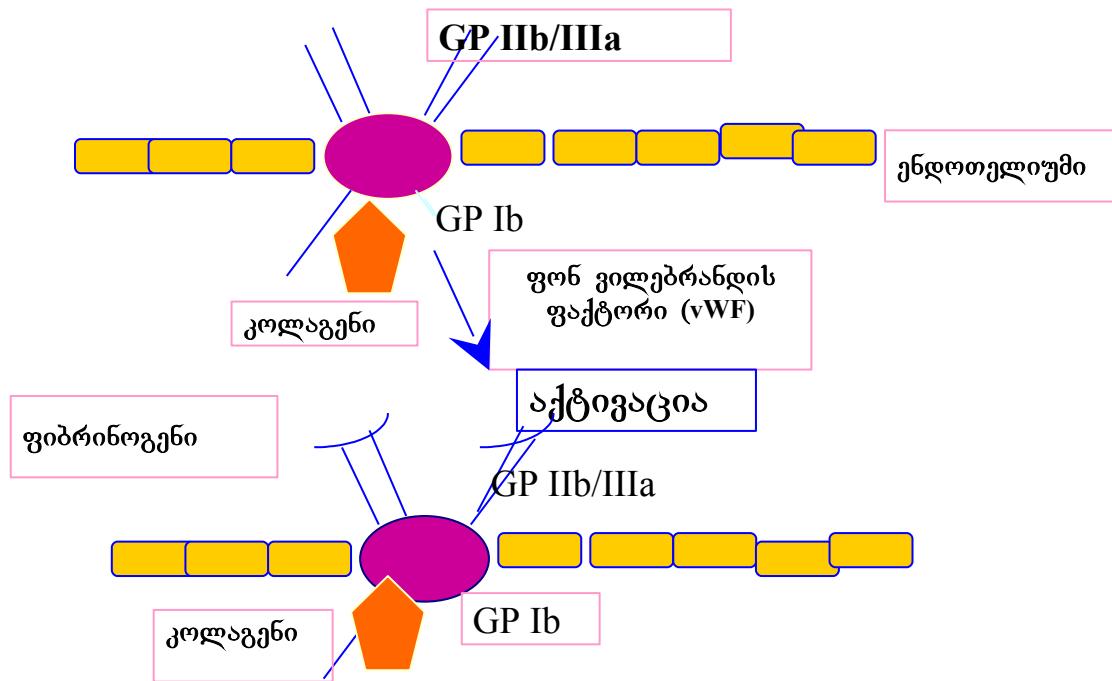
• პეტექიები, პურპურა, ექიმოზები
• ეპისტაქსისი
• ინვაზიური ჩარევის შემდგომი სისხლდენა
• ჰემორაგიული პერიკარდიტი
• ჰემოთორაქსი
• გასტროინტესტინური სისხლდენა
• ინტრაკრანიული სისხლჩაქცევა (მაგ., სუბდეურული ან სუბარაქნოიდული)
• რეტროპერიტონეული სისხლდენა (სპონგიანური ან ინფაზიური)
• ლვიძლის სპონგიანური სუბკაფსულური ჰემატომა
• ინტრაოკულური ჰემატომა
• სისხლდენა საშვილოსნოდან

* თანმიმდევრობა მოცემულია გართულებების სის შირის მიხედვით

თრომბოციტების აგრეგაცია ჯანმრთელ ორგანიზმში

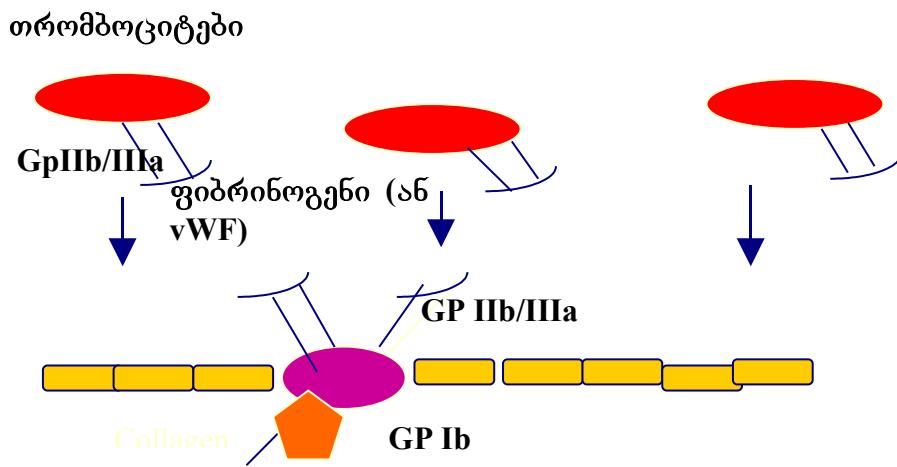
ურემიის დროს განვითარებული სისხლდენების ძირითადი მიზეზი თრომბოციტების აგრეგაციის დარღვევაა. ამ პროცესის უკეთ გასაგებად მოკლედ განვიხილავთ ჯანმრთელ ორგანიზმში სისხლის შედედების სისტემაში თრომბოციტების მონაწილოებას. ეს პროცესი პირობითად შეიძლება სამ თანმიმდევრულ საფეხურად დაიყოს: (1) თრომბოციტების აქტივაცია და ადჰეზია, (2) თრომბოციტების გრანულებიდან მედიატორების გამონთავისუფლება და (3) თრომბოციტების აგრეგაცია. ნორმალურ პირობებში პირველ საფეხურზე ხდება თრომბოციტების აქტივაცია თრომბინითა და სუბენდოთელური კოლაგენით. გარდა ამისა, ენდოთელური უჯრედები გამოიმუშავებენ ფონ ვილებრანდის ფაქტორს (von Willebrand's factor - vWF), რომელიც უკავშირდება სუბენდოთელურ სტრუქტურებსა და თრომბოციტების Ib-გლიკოპროტეინურ რეცეპტორის მოლეკულებს (GP1b). (იხ. სურ.1)

სურათი 1. თრომბოციტის აქტივაცია და ადჰეზია



ჰემოსტაზის მეორე საფეხურზე (სურ. 2) თრომბოციტების ადჰეზიას თან ახლავს მედიატორების გამონთავისუფლება, რომელთა შორის ადენოზინ დიფოსფატი და А₂-თრომბოქსანი ხელს უწყობს თრომბოციტების აგრეგაციასა და ვაზოკონსტრიქციას. თრომბოციტების ურთიერთშეკავშირებას ფიბრინოგენი უზრუნველყოფს. ამ კავშირის სრულფასოვნება და თრომბოციტის ზედაპირზე ფონ ვილებრანდის ფაქტორის მყარი ადჰეზია თრომბოციტის გლიკოპროტეინული კომპლექსის – IIb-IIIa რეცეპტორის მოლეკულების აქტივაციის შედეგია. საბოლოო საფეხურზე, შედედების ფაქტორებთან თრომბოციტების ურთიერთქმედება თრომბინისა და შემდგომში ფიბრინის კოლტების წარმოქმნას იწვევს.

სურათი 2. თრომბოციტების აგრეგაცია



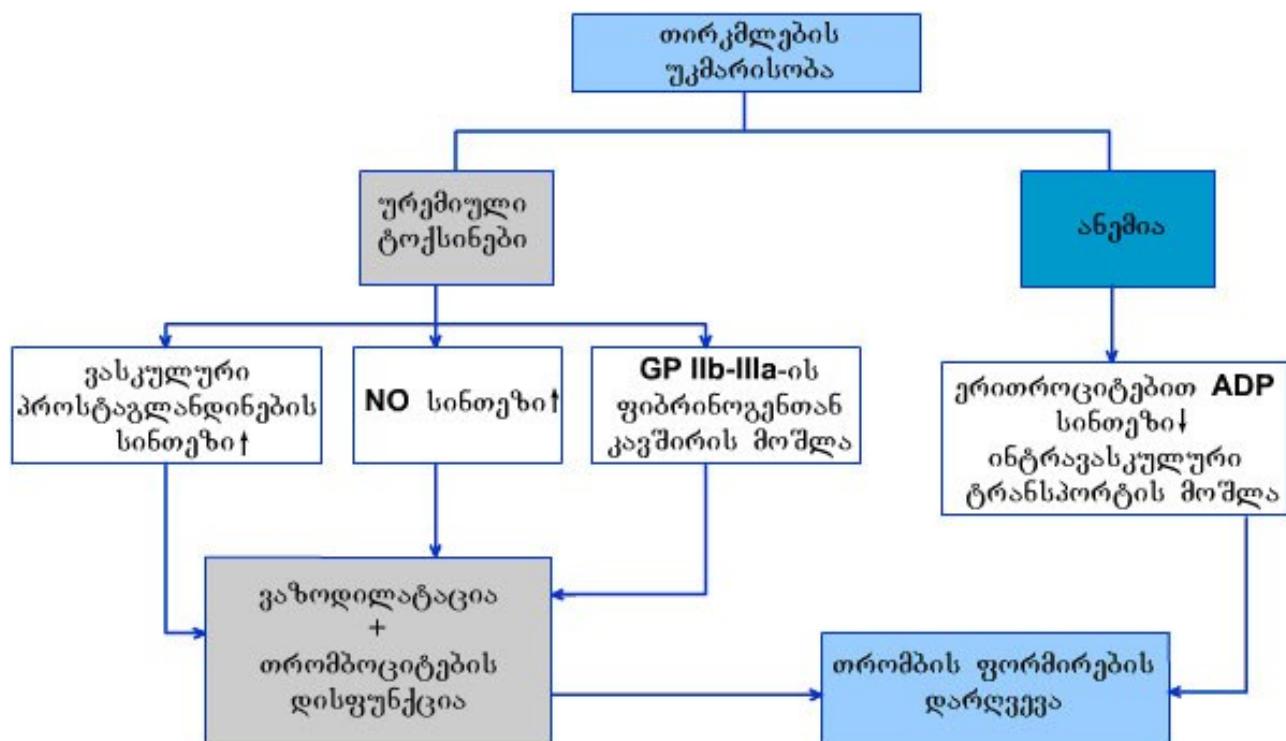
პემოსტაზში მონაწილე თრომბოციტული კომპონენტები და მათი ფუნქციები შეჯამებულია ცხრილში:

კომპონენტები	ფუნქცია
GP IIb-IIIa რეცეპტორები და ინეგრინ აშშვ	ფიბრინოგენთან და ფონ ვილებრანდის ფაქტორთან შეკავშირება
GP Ib/IX/V რეცეპტორები	ფონ ვილებრანდის ფაქტორთან კავშირი
ფოსფოლიპიდები	შეღედების ფაქტორთან შეკავშირება, მათ შორის პროთრომბინის კომპლექსი, ფაქტორი V, ფაქტორი VIII
თრომბოქსან A2	თორმბოციტების აგრეგაცია

ურემიული სისხლდენის მიზეზები

- თრომბოციტებიდან ადენოზინდიფოსფატის, სეროტონინის, თრომბოქსან A2-ის, თორმბოციტების ფაქტორ 3-ის გამოთავისუფლების შემცირება და GP IIb-IIIa-ის ფიბრინოგენთან შეკავშირების მოშლა, რაც თრომბოციტების აგრეგაციის დარღვევას განაპირობებს;
- ენდოთელიუმის მიერ პროსტაგლანდინებისა და NO-ს გაძლიერებული სინთეზი, რაც ვაზოდილატაციას იწვევს;
- ფონ ვილებრანდის ფაქტორის დეფექტური ფორმის გამოთავისუფლება;
- რენული ანემია, რომლის დროსაც მცირდება ერთროციტების მიერ ადენოზინდიფოსფატის გამომუშავება და ირღვევა თრომბოციტების მოძრაობა;

სურ.1. პემოსტაზის ურემიული დარღვევის სქემატური გამოსახულება:



ურემიული სისხლდენის დიაგნოსტიკა

სისხლდენისადმი მიღრეკილების დიაგნოსტიკის საუკეთესო და მარტივი მეთოდია სისხლდენის დროის განსაზღვრა. თუმცა ადნიშული კვლევის ტექნოლოგიური უზუსტობა შეიძლება ცრუ პოზიტიურ ან ცრუ ნეგატიურ შედეგებს იძლეოდეს.

ცხრილი 3. ურემიული ჰემოსტაზისათვის დამახასიათებელი ლაბორატორიული კვლევის მონაცემები

• თრომბოციტების ნორმალური ან მცირედ დაქვეითებული რაოდენობა
• თრომბოციტების ადჰეზიის დარღვევა
• თრომბოციტების აგრეგაციის დარღვევა
• თრომბოციტის ფაქტორების გამოთავისუფლების დარღვევა
• კოლტის რეტრაქციის შესუსტება
• ნორმალური PT/PTT
• სისხლდენის დროის გახანგრძლივება

სისხლდენის დროის გახანგრძლივება აღინიშნება რიგი მედიკამენტების გამოყენებისას (პენიცილინები, ცეფალოსპორინები, ასპირინი, არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატები და სხვ.). აღნიშნული პრეპარატები ზეგავლენას ახდენენ თრომბოციტების ფუნქციაზე თრომბოციტის მემბრანის აგონისტი რეცეპტორების ბლოკირების გზით. იშვიათ შემთხვევებში პროპრანოლოლი და სხვა β -ადრენერგული ბლოკერებიც შეიძლება იწვევდნენ თრომბოციტების დეფექტს.

ურემიული სისხლდენის პრევენცია

ურემიის დროს ნებისმიერი ინვაზიური პროცედურის განხორციელებამდე შესწავლილ უნდა იქნეს ორგანიზმის სრული კოაგულაციური პროფილი, რომლის აუცილებელი კომპონენტია სისხლდენის დროის შეფასება. ქირურგიულ ჩარევამდე ჰემატოკრიტის სამიზნე მაჩვენებელი სასურველია მერყეობდეს 27-32%-ს შორის. უნდა გადამოწმდეს რენის მარაგი და საჭიროების შემთხვევაში – შეივსოს. ძალიან როგორიცაც სისხლდენის კონტროლი ინფიცირებულ უბანზე, ამიტომ ქირურგიულ ჩარევამდე აუცილებელია ინფექციის მორჩნა. პრეოპერაციულ პერიოდში პაციენტებმა არ უნდა მიიღონ ასპირინი და სხვა არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო მედიკამენტი (ოპერაციამდე ერთი კვირით ადრე მაინც).

სისხლდენის თავიდან აცილების მიზნით მიზანშეწონილია შეფასდეს თირკმლის ჩანაცვლებითი თერაპიის ადეპვატურობა. არასაკმარისი დიალიზი სისხლდენისადმი ტენდენციის მაღალი რისკ-ფაქტორია. კარგად მოფუნქციები ნატიური არტერიოვენური ფისტულა ეფექტური დიალიზისა და მრავალი გართულების პრევენციის საფუძველია მაშინ, როდესაც პროთეზის გამოყენებისას მატულობს თრომბოზისა და ინფექციიებისადმი ტენდენცია.

ყურადღება უნდა მიექცეს პაციენტის ნაწლავების მოქმედების რეგულარობას: ყაბზობისაკენ მიღრეკილ პაციენტებში უფრო ხშირი და გახანგრძლივებულია სისხლდენა და ამდენად ჭინთვებმა დეფეკაციის დროს შეიძლება კათეტერის ირგვლივ სისხლდენის პროგრციება გამოიწვიონ. თუ პაციენტს გადაუდებელი დიალიზისათვის კათეტერი ბარძაყის ვენაში აქვს ჩაყენებული, მას საზარდულის მიდამოში მასიური ჰემატომის განვითარების მაღალი რისკის გამო უნდა შეეზღუდოს დაჯდომა და გადააღვილება.

ურემიული სისხლდენის მკურნალობის სტრატეგია

ადეკვატური დიალიზი: ეს პროცედურა შემთხვევათა 30-50%-ში უზრუნველყოფს გახანგრძლივებული სისხლდენის დროის კორექციას. ნიშანდობლივია, რომ პერიტონეულ დიალიზზე მყოფ პაციენტებში სისხლდენები იშვიათია.

მექანიკური ზეწოლა: სისხლდენის დროს საკმარისია ხილულ უბანზე ხანგრძლივი მექანიკური ზეწოლა (თუ სისხლდენის დრო მნიშვნელოვნად არ არის გახანგრძლივებული). სისხლმდენი უბანი უნდა მოთავსდეს გულის დონეზე მაღლა. ცენტრალურ ვენებში წნევის შემცირების მიზნით საჭიროა საწოლის თავის აწევა.

ანემის კორექცია: ერითროპოეტინი და ერითროციტული მასა.

დესმოპრესინის (1-დეზამინ-8-Д-არგინ-გაზოპრესინი) გამოყენება: დესმოპრესინი უზრუნველყოფს სისხლდენის ხანგრძლივობის ნორმალიზებას ურემიულ პაციენტთა 75%-ში. აღნიშნული თერაპიული აგენტის მოქმედების მექანიზმია ფართო მულტიმერული ფონ ვილებრანდის ფაქტორის გამოთავისუფლება ან მისი ჩანაცვლება. იგი ზრდის VIII კოაგულაციური და ფონ ვილებრანდის ფაქტორების და პლაზმინოგენ-აქტივაციორის დონეს დოზა-დამოკიდებული ფორმით. VIII ფაქტორის პიკური პასუხი მედიკამენტის ინფუზიისთვანავე ხდება, ფონ ვილებრანდის ფაქტორი კი პიკს 30-60 წუთის შემდეგ აღწევს. სხვა პემოსტაზურ ფაქტორებზე დესმოპრესინი ზემოქმედებას არ ახდენს.

დესმოპრესინი შეიძლება დაინიშნოს ინტრავენურად ან კანქეშ 0.3 მგ/კგ მასაზე, ინტრანაზალურად – 2-3 მგ/კგ მასაზე. ინტრავენური გზა მისაღებია მაშინ, როდესაც სისხლდენის საპროფილაქტიკოდ ფონ ვილებრანდის ფაქტორის მნიშვნელოვანი და სწრაფი მატებაა საჭირო. დესმოპრესინის ინფუზია ფიზიოლოგიურ ხსნართან (50 მლ) ერთად 30 წუთს გრძელდება. დესმოპრესინის გამოყენების შემდეგ სისხლდენის დრო მნიშვნელოვნად მცირდება 2-4 საათში, თუმცა ეს ეფექტი მხოლოდ 6-8 საათს გრძელდება.

ხანმოკლე ქირურგიული პროცედურების დროს სისხლდენის ეპიზოდები ან მისი პროფილაქტიკა დესმოპრესინის მხოლოდ ერთჯერად გამოყენებას საჭიროებს. ამიტომ წყლის მოსალოდნებლი რეტენცია არ წარმოადგენს აღნიშნული მედიკამენტის კლინიკური გამოყენების უკუჩვენებას.

კრიოპლაზმა შეიცავს VIII კოაგულაციურ და ფონ ვილებრანდის ფაქტორებს. პლაზმის ინფუზია გამოიყენება დესმოპრესინის მიმართ რეზისტენტულ პაციენტებში ან პრეპარატის მიმართ უკუჩვენების შემთხვევებში. ხშირად სისხლმდენი პაციენტებისათვის კრიოპრეციპიტატის რეკომენდებული დოზაა 10IU 30 წუთის განმავლობაში. სისხლის სხვა პროდუქტების მსგავსად, კრიოპლაზმის გამოყენებას თან ახლავს ინფექციათა გადაღების, ალერგიული ან იშვიათად, ანაფილაქსიური რეაქციის განვითარების რისკი.

კონიუგირებული ესტროგენები: კონიუგირებული ესტროგენების (მაგ, პრესომენი) ურემიულ სისხლდენაზე ზემოქმედების ზუსტი მექანიზმი უცნობია. საგარაუდოდ L-არგინინის ინჰიბიციის გზით ხდება NO-ს სინთეზის შემცირება. რეკომენდებულია კონიუგირებული ესტროგენის ინფუზია (0.6 მგ/კგ მასაზე დღეში) ზედიზედ 5 დღის განმავლობაში. სისხლდენის დროის შემცირება შეიმჩნევა პირველი დოზის გამოყენებიდან დაახლოებით 6 საათის შემდეგ და მაქსიმალურ ეფექტს 5-7 დღეში

ადწევს. სისხლდენის დროის კონტროლის მიზნით მიზანშეწონილია კონიუგირებული ესტროგენის სწრაფად მომქმედ აგენტებთან (მაგ., დესმოპრესინი და კრიოპრეციპიტატი) კომბინაციაში გამოყენება. ეფექტურია კონიუგირებული ესტროგენის per os და ტრასდერმული (50 მგ დღეში 7 დღის მანძილზე) ფორმებიც.

თრომბოციტული მასის ტრანსფუზია: ურემიული მდგომარეობის საწყის სტადიაშივე ვითარდება თრომბასთენია. აქედან გამომდინარე, თრომბოციტული მასის ტრანსფუზია ნაჩვენებია არაკონტროლირებადი ჰემორაგიის შემთხვევებში დესმოპრესინთან, კრიოპლაზმასა და ერითროციტულ მასასთან ერთად.

დასასრულს, ხაზი უნდა გაესვას, რომ სისხლის შედედების სისტემის ურემიული დარღვევების გამოსასწორებლად ისევე, როგორც ურემიის პრაქტიკულად ყველა სახის გართულების შემთხვევაში, საუკეთესო შედეგს თირკმლის ტრანსპლანტაცია იძლევა.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. S.Salman. **Uremic Bleeding: Pathophysiology, Diagnosis and Management.** *Hospital Physician.* May 2001;45-50
2. Malyszko J et al. **Hemostasis in chronic renal failure.** *Annales Academiae Medicae Bialostocensis.* 2005;50:126-31
3. Johannes H. M. Smits et al. **Coagulation and haemodialysis access thrombosis.** *Nephrol Dial Transplant* (2000) 15: 1755-1760
4. Ulrich Kuhlmann, Dieter Walb, Friedrich C. Luft. **Nephrologie.**

ქავილი ურემიული სინდრომის დროს

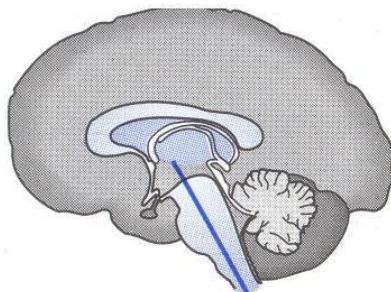
ქავილი თირკმლის ქრონიკული დაავადების IV-V სტადიაზე მყოფ პაციენტთათვის ერთერთ მნიშვნელოვან პრობლემას და დისკომფორტის მიზეზს წარმოადგენს. დიალიზზე მყოფ პაციენტთა 50-90%-ს სხვადასხვა ხარისხით გამოხატული ქავილი აღენიშნება, თუმცა უკანასკნელ წლებში ეს მაჩვენებელი მნიშვნელოვნად შემცირდა, რაც სადიაგნოსტიკო დონისძიებებისა და მკურნალობის სტრატეგიების სრულყოფით აიხსნება.

პათოფიზიოლოგია

ქავილის შეგრძნების აღქმა სამ საფეხურს მოიცავს: (1) რეცეპტორი, სადაც გაღიზიანება აღმოცენდება, (2) გაღიზიანების გადაცემის გზა ცნს-მდე და (3) ქერქის უბანი, სადაც სტიმულის ინტერპრეტაცია ხდება. პრურიტოგენული გაღიზიანება აღიქმება აფერენტულ, არამიელინიზებულ "C" ბოჭკოთა ტერმინალურ განშტოებებში (ქავილის რეცეპტორი ჯერჯერობით იდენტიფიცირებული არ არის). მასტოციტების აქტივაცია განაპირობებს სხვადასხვა პრურიტოგენული ნივთიერებების გამოთავისუფლებას - ჰისტამინი, პროტეაზები, ინტერლეიკინი-2 (IL-2), სიმსივნის ნეკროზული ფაქტორი (TNF) და სხვ. ქავილის შეგრძნების აღქმა ხდება ქერქულ დონეზე, მოტორულ უბნებსა და ქვედა პარიეტულ წილში მარცხენა პერისფეროს დომინირებით.

ცენტრალური მოდულაცია

- ობიატები
- ფსიქოლოგიური ფაქტორები

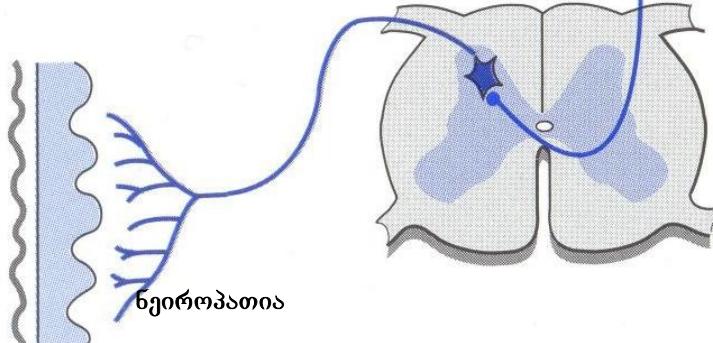


სელშემწყობი ფაქტორები

- აქერცლილი კანი
- სეროლოგიური ფაქტორები

სტიმულები:

პოპ
ჰისტამინი
ქსენო-
ბიოტიკები
ციტოკინები
ტოქსინები



რეცეპტორების პროლიფერაცია

ქავილის შეგრძნება ნეიროანატომიური გზის ნებისმიერ დონეზე შეიძლება აღმოცენდეს. ამ კონცეფციის მიხედვით, ქავილის სისტემატიზაცია ოთხ კატეგორიად ხდება:

- პრურიტოცეპტული – ქავილის მიზეზი კანზია;
- ნეიროპათიული – “დარღვევა” აფერენტული გზის ნებისმიერ მონაკვეთზეა;
- ნეიროგენული – ქავილი ცენტრალური წარმოშობისაა;
- ფსიქოგენული ანუ ცენტრალური – ორგანული მიზეზი იდენტიფიცირებული არ არის.

ურემიული ქავილის პათოგენეზში მრავალი ფაქტორია ჩართული და ის სხვადასხვა ხარისხით ზემოაღნიშნულ ოთხივე კატეგორიას მოიცავს – დაწყებული კანის სიმშრალიდან ფსიქიკურ დარღვევებამდე. განიხილება სხვადასხვა ურემიული ტოქსინის როლი ქავილის განვითარების მექანიზმში. ცნობილია, რომ დიალიზის “დოზის” (სეანსის ხანგრძლივობის, სეანსების რაოდენობის, დიალიზატორის კლირენსის, სისხლის ნაკადის სიჩქარის და ა.შ.) გაზრდა სიმპტომების გაუმჯობესებას იწვევს.

ურემიული ქავილის პათოგენეზში ერთ-ერთ მნიშნველოვან ფაქტორად პარათირეოიდულ ჰორმონს მიიჩნევენ. ურემიული ქავილი უფრო ხშირია და მძიმე კლინიკური გამოვლინებით მიმდინარეობს მეორადი ჰიპერპარათირეოზის შემთხვევაში, ხოლო პარათიროიდექტომიის შემდეგ სიმპტომები მკვეთრად უმჯობესდება. ქავილის ხელშემწყობ ფაქტორად ითვლება ჰიპერფოსფატემია და კალციუმისა და ფოსფორის ნამრავლის მაღალი მაჩვენებელი. თუმცა ამავე დროს უნდა აღინიშნოს, რომ მძიმე ურემიული ქავილი შეიძლება პარათჰორმონის, კალციუმისა და ფოსფორის მოწესრიგებული მაჩვენებლების ფონზეც შეგხვდეს.

თანამედროვე ეტაპზე აქტიურად განიხილება ურემიული ქავილის პათოგენეზის ორი ახალი კონცეფცია: იმუნოპიპოთეზა და ოპიოიდური ჰიპოთეზა. იმუნოპიპოთეზის მიხედვით, ურემიული ქავილის პათოგენეზში გადამწყვეტია იმუნური სისტემის დისფუნქცია ანთებისმაგვარი ცვლილებების განვითარებით. ამ ჰიპოთეზის სასარგებლოდ მეტყველებს ქავილის შემსუბუქება ულტრაიისფერი B სხივებით დასხივებისას, ჰემოდიალიზზე ბიოშეთავსებადი მემბრანების გამოყენებისას, ციკლოსპორინის მიღების, ტაკროლიმუსისა და თალიდომიდის მალამოების ხმარებისას, ასევე ის ფაქტი, რომ თირკმლის ტრანსპლანტაციის შემდეგ ქავილი პრაქტიკულად არ გვხვდება თირკმლის ფუქნციის მნიშვნელოვანი დაქვეითების შემთხვევაშიც კი (იმუნოსუპრესიული თერაპიის ეფექტი?). ქავილის პათოფიზიოლოგიაში მთავარ ფაქტორად ინტერლეიკინ-2 განიხილება, რომლის სეკრეციაც გააქტივებული Th1 ლიმფოციტების მიერ ხდება.

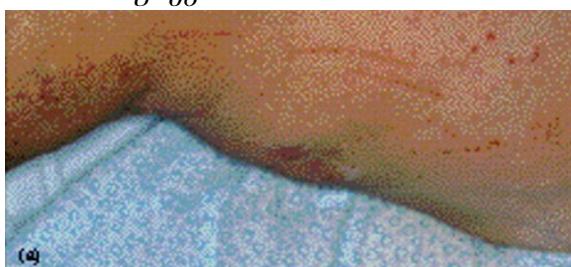
ოპიოიდური ჰიპოთეზის მიხედვით, ურემიული ქავილის პათოგენეზში მნიშვნელოვანია ოპიოიდერგული სისტემის ცვლილებები. მსგავსი მოსაზრება პირველად ქოლესტაზურ ქავილთან დაკავშირებით გამოითქვა, რასაც საფუძვლად ის ფაქტი, რომ მ-რეცეპტორების აგონისტები ქავილს იწვევენ; ცხოველებზე ჩატარებულმა კვლევებმა ცხადყო, რომ ქოლესტაზი ასოცირებულია ოპიოიდერგული ტონუსის მატებასთან; ოპიატური ანტაგონისტები ეფექტურია ქოლესტაზური ქავილის მკურნალობაში. არსებობს მონაცემები ოპიატ-რეცეპტორების ანტაგონისტების დადებითი ეფექტის შესახებ ურემიული ქავილის მკურნალობაშიც.

შეფასება

ქავილის შეფასება სიმძიმის, სიხშირისა და გავრცელების მიხედვით შეიძლება მოხდეს Duo-ს მიერ მოწოდებული და Ettang-ისა და Hiroshige-ის მიერ მოდიფიცირებული სისტემით:

სიმძიმის შეფასება:

- 1 ქულა: ხანმოკლე ქავილი, ნაკაწრები არ აღინიშნება
- 2 ქულა: ხახეზე ნაკაწრები გესერიაციების გარეშე
- 3 ქულა: ქავილის მუდმივი სურვილი, გესერიაციები
- 4 ქულა: მუდმივი ქავილი მოუსვენებით



ქულა: ქავილის მუდმივი სურვილი, გესერიაციები

- 4 ქულა: მუდმივი ქავილი მოუსვენებით

სიხშირის შეფასება:

ყოველი ოთხი მოკლე გპიზოდი (თითოეული <10 წელი) ან ერთი გრძელი გპიზოდი (>10 წელი) ფასდება ერთი ქულით, მაქსიმალურია 4 ქულა.

გავრცელების შეფასება:

- 1 ქულა: მონოლოქალური ქავილი
- 2 ქულა: გაფანტული ქავილი
- 3 ქულა: გენერალიზებული ქავილი

ქავილის შეფასება სხვა სუბიექტური მეთოდებითაც შეიძლება, მაგ. ქავილის ინტენსივობა: (1) არ აღინიშნება, (2) საშუალო სიმძიმის ან (3) მძიმე; აღმოცენების სიხშირის მიხედვით: (1) არ აღინიშნება, (2) იშვიათია, (3) გლინდება ყოველდღე.

გართულებები

ჩვეულებრივ, ურემიულ პოპულაციაში ქავილი კეთილთვისებიანია. თუმცა არცოუ იშვიათად, ქავილს შეიძლება თან ახლდეს ისეთი მნიშვნელოვანი გართულებები, როგორიცაა კანის ექსკორიაციები, ძილის გამოხატული დარღვევები, დეპრესია, სიცოცხლის ხარისხის მნიშვნელოვანი დაჭვებითება და სუიციდი.

მკურნალობა

ურემიული ქავილის ეტიოლოგიისა და პათოგენეზის მსგავსად, ბოლომდე განსაზღვრული არ არის სწორი თერაპიული მიდგომა. მონაცემები ქავილის სისტემური მკურნალობისათვის გამოყენებული სხვადასხვა მედიკამენტისა თუ სხვა სახის ჩარევის ეფექტურობის შესახებ ურთიერთსაპირისპირო და არასაკმარისად სარწმუნოა. ურემიული ქავილის დროს ყველაზე ხშირად გამოყენებულ სტრატეგიებს მიეკუთვნება:

- ადგილობრივი თერაპის ფორმები ცხიმის შემცველი მალამოებისა და კანის მოვლის სხვა საშუალებების გამოყენებით;
- დიალიზთან დაკავშირებული ჩარევის ფორმები: დიალიზის სიხშირის, ხანგრძლივობის ან ეფექტურობის გაზრდა; დიალიზაცის ტემპერატურის დაწევა; ინტრავენურად ლიდოკაინის გამოყენება დიალიზის პროცედურის დროს ძლიერი ქავილის შემთხვევაში;
- სხვადასხვა სახის მედიკამენტური თერაპია: გააქტივებული ნახშირი, ქოლესტირამინი, ერითროპოეტინი, სეროტონინის რეცეპტორების ანტაგონისტები, ოპიატ-რეცეპტორების ანტაგონისტები, ანტიპისტამინური პრეპარატები (ძირითადად არაეფექტურია);
- პარატირეოიდექტომია გამოხატული მეორადი პიპერპარატირეოზის შემთხვევაში;
- დასხივება ულტრაიისფერი სხივების გამოყენებით;
- აკუპუნქტურა.

ურემიული ქავილის შემთხვევაში პირველი რიგის სამკურნალო საშუალებებს ემოლიენტები (კანის დამატენიანებელი მალამოები) მიეკუთვნება. ეს პრეპარატები განსაკუთრებით ეფექტურია კანის გამოხატული სიმშრალის შემთხვევაში. ისინი სხვადასხვა შემადგენლობისაა და შეიძლება შეიცავდეს შარდოვანას, გლიცერინს, მინერალურ ან ბოსტეულის ზეთს.

ურემიული ქავილის შესამცირებლად საკმაოდ ეფექტურია კაპსაიცინი (Capsaicin), რომელიც ბუნებრივი ალკალოიდს წარმოადგენს და ტოპიკურად გამოიყენება (0.025% მალამო).

სტეროიდული მალამოების გამოყენება ურემიული ქავილის შემთხვევაში ეფუძნება იმ ფაქტს, რომ ისინი ეფექტურია სხვა გენეზის ქავილის დროს; ასევე იმ მოსაზრებას, რომ ქავილი ქრონიკული სისტემური ანთებითი მდგომარეობის შემადგენელი კომპონენტია. თუმცა მათი რუტინული გამოყენება შეზღუდულია კონტროლირებული კვლევების არარსებობისა და სტეროიდების გვერდითი ეფექტების გამო.

ნალტრექსონი (Naltrexone) წარმოადგენს ოპიატური რეცეპტორების ანტაგონისტს, რომელიც ზოგ შემთხვევაში ეფექტურია ურემიული ქავილის საწინააღმდევოდ. დამახასიათებელია მსუბუქი გვერდითი ეფექტები. ოპიატ-რეცეპტორების ანტაგონისტების გამოყენება ქავილის მხოლოდ მძიმე ფორმის შემთხვევებშია რეკომენდებული.

გაბაპენტინი (Gabapentin) წარმოადგენს ანტიკონვულსანტს, რომელიც სტრუქტურულად ნეიროტრანსმიტერის γ-ამინობუტირის მჟავას მსგავსია. მისი მოქმედების მექანიზმი ბოლომდე გარკვეული არ არის, თუმცა ითვლება, რომ გაბაპენტინს გააჩნია ეფექტი ვოლტაჟდამოკიდებულ კალციუმის არხებზე; აფერხებს რა ნეირონული კალციუმის შედინებას, მან შეიძლება დააბრკოლოს მოვლენათა მთელი სერია, რასაც სავარაუდო ქავილის შეგრძებამდე მივყავართ. რეკომენდებულია მედიკამენტის დაბალი დოზის (100 მგ ჰემოდიალიზის სეანსის შემდგომ) გამოყენება, რასაც პრაქტიკულად თან არ ახლავს გვერდითი ეფექტები.

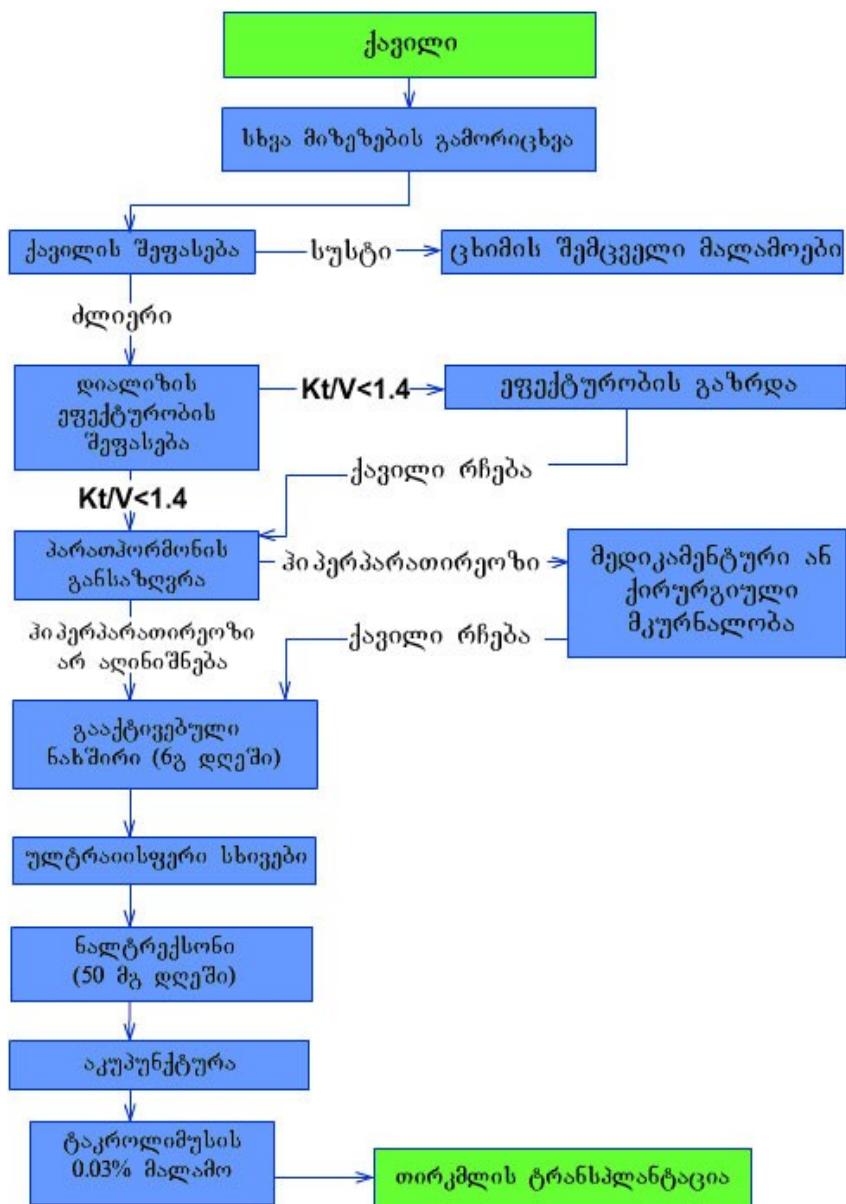
ურემიული ქავილის დროს საკმაოდ ეფექტურია ტაკროლიმუსი და თალიდომიდი. ეს პრეპარატები თრგუნავენ ინტერლეიკინ-2-ის პროდუქციას. თალიდომიდი ფართოდ გამოიყენება მისი ანტიანგიოგენური და იმუნოლოგიური ეფექტების გამო. თალიდომიდის რეკომენდებული დოზა არ აღემატება 100 მგ-ს დღეში. ტაკროლიმუსი წარმოადგენს ტრანსპლანტოლოგიაში ფართოდ გამოყენებულ კალცინევრინის ინპიბიტორს. ურემიული ქავილის სამკურნალოდ ის 0.03%-იანი მალამოს სახით გამოიყენება. მედიკამენტის ხმარების შეწყვეტის შემდეგ ჩვეულებრივ აღინიშნება რეციდივი. არ არსებობს მონაცემები მედიკამენტის ხანგრძლივი გამოყენების უსაფრთხოების შესახებ. შემზღვდავ ფაქტორს წარმოადგენს ასევე მედიკამენტის ფასი.

ნიცერგოლინი (Nicergoline), დოპამინ-რეცეპტორთა ანტაგონისტი **α-ადრენერგული მაბლოკირებელი** აქტივობით, გარკვეული წარმატებით გამოიყენება ურემიული ქავილის მკურნალობაში. მოქმედების მექანიზმი უცნობია. გამოიყენება როგორც ინფუზიის სახით, ასევე ტაბლეტირებული ფორმით პერორალურად მისაღებად.

არაფარმაკოლოგიური თერაპიის ფორმებს მიეკუთვნება B-ულტრაიისფერი სხივებით ფოტოერაპია და ელექტრონემსით სტიმულაცია. არსებობს ჰომეოპათიური მედიკამენტებისა და აკუპუნქტურის გამოყენების გამოცდილებაც.

ისეთ შემთხვევებში კი, როდესაც ყველა სამკურნალო დონისძიება უეფექტოა და ურემიული ქავილი პაციენტის სიცოცხლის ხარისხის მყარ და მნიშვნელოვან გაუარესებას იწვევს, ერთადერთი გამოსავალი თირკმლის ტრანსპლანტაციაა. ეს უკანასკნელი, როგორც სხვა ურემიული სიმპტომების შემთხვევაში, ურემიული ქავილის დროსაც მკურნალობის ოპტიმალური მეთოდია.

დასასრულს, მოგვაგს ურემიული ქავილის სადიაგნოსტიკო და თერაპიული მიდგომის ერთ-ერთი შესაძლო ალგორითმი.



გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Jocemir R. Lugon. **Uremic pruritus: A review.** *Hemodialysis International.* 2005, 9, 180-184
2. T. Mettang. **Uramischer Pruritus –Klinik und Pathophysiologie.** *Spektrum der Nephrologie.* 1997, 1, 11-17
3. Maryam Akhyani et al. **Pruritus in hemodialysis patients.** *BMC Dermatology* 2005;5
4. I. Narita et al. **Etiology and prognostic significance of severe uremic pruritus in chronic hemodialysis patients.** *Kidney International.* advance online publication, 8 February 2006;
5. G. Virga. **Pruritus In Haemodialysis Patients.** *Nephrology and Dialysis Unit, Camposampiero (Padova), Italy* – online publication
6. Thomas Mettang et al. **Uraemic pruritus – new perspectives and insights from recent trials.** *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2002, 17: 1558-1563
7. Martin Kimmel et al. **The role of micro-inflammation in the pathogenesis of uraemic pruritus in haemodialysis patients.** *Nephrology Dialysis Transplantation* 2006, 21: 749-755
8. Ali Ihsan Gunal et al. **Gabapentin therapy for pruritus in haemodialysis patients:** a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2004, 19: 3137-3139
9. Ulrich Kuhlmann, Dieter Walb, Friedrich C. Luft. **Nephrologie.**

თირკმლის ტრანსპლანტაციაში გამოყენებული იმუნოსუპრესიული მედიკამენტები

I. კორტიკოსტეროიდები

კორტიკოსტეროიდების გამოყენება თირკმლის ტრანსპლანტაციაში ჯერ კიდევ გასული საუკუნის სამოციანი წლებიდან დაიწყო. მათი იმუნოსუპრესიული მოქმედება ეფუძნება როგორც მაკროფაგებსა და T ლიმფოციტებზე ზემოქმედებას, ასევე არასპეციფიურ იმუნოსუპრესიულ და ანთების საწინააღმდეგო ეფექტებს. კორტიკოსტეროიდები ახდენენ ინტერლეიკინ-1, -2, -3, -6, TNF-α და გამა-ინტერფერონის ინჰიბირებას, რის შედეგადაც ხდება T ლიმფოციტების აქტივაციის პროცესის ყველა სტადიის ბლოკირება. ციტოკინების გამოთავისუფლება იწვევს ცხელებას, რაც ხშირად თან ახლავს ტრანსპლანტაცის მწვავე მოცილების რეაქციას. ეს ცხელება, როგორც წესი, სწრაფად ექვემდებარება მაღალი დოზებით კორტიკოსტეროიდებით მკურნალობას. მოქმედების ამ სპეციფიური მექანიზმის გარდა, როგორც აღნიშნეთ, სტეროიდები ხასიათდებიან ანთების საწინააღმდეგო ზოგადი ანუ არასპეციფიური მოქმედებითაც, რაზეც მეტყველებს ლიმფოპენიის განვითარება, ანთების უბანში მონოციტების მიგრაციის ბლოკირება და ქემოკინების, განვლადობის გამაუმჯობესებელი აგენტების და გაზოდილატატორების სინთეზის, გამოთავისუფლებისა და მოქმედების ინჰიბირება.

კლინიკურ ტრანსპლანტოლოგიაში კორტიკოსტეროიდები გამოიყენება როგორც ინტრავენური, ასევე პერიოდულური ფორმით. ყველაზე ხშირად ხმარებადი მედიკამენტებია პრედნიზოლონი, პრედნიზონი და მეთილპრედნიზოლონი. ევროპაში (მათ შორის საქართველოშიც) პერიორალურად პაციენტებს ძირითადად პრედნიზოლონი ენიშნებათ, ხოლო ინტრავენური პულს-თერაპიისათვის მეთილპრედნიზოლონი (სოლუ-მედიოლი) გამოიყენება. მართალია, ამ პრეპარატების ნახევარდაშლის პერიოდი რამდენიმე საათით განისაზღვრება, მაგრამ მათი მაინიჭირებელი მოქმედება 24 საათს აღწევს, რის გამოც დღეში ერთჯერადი დანიშვნა სავსებით საკმარისია.

კორტიკოსტეროიდების გვერდითი მოვლენები კარგადაა ცნობილი ყველა სპეციალობის ექიმებისათვის, ამიტომ აქ მათზე დაწვრილებით არ შევჩერდებით და მხოლოდ მათი ჩამოვლით შემოვიფარგლებით: კოსმეტიკური ცვლილებები (რაც განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია პაციენტის მხრიდან დამყოლობის თვალსაზრისით), ულცეროგენული ეფექტი, ზრდის შეფერხება, ჭრილობის შეხორცების პროცესის გაუარესება, ინფექციისადმი რეზისტენტობა, კატარაქტა, ჰიპერლიპიდემია, გლუკოზისადმი ტოლერანტობის დარღვევა და შაქრიანი დიაბეტი, ფსიქოპათოლოგიური ეფექტები.

ცალკე შევჩერდებით ოსტეოპოროზისა და ოსტეონეკროზის განვითარების რისკზე, რამდენადაც ის ტრანსპლანტაციის შემდგომ ავადობის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ფაქტორია. მისი პროფილაქტიკა უნდა მოხდეს პერიორალური კალციუმისა და რიგ შემთხვევაში D ვიტამინის დანიშვნით. არსებობს მონაცემები ბისფოსფონატებით თერაპიის დადებითი ეფექტის შესახებაც, მაგ. იბანდორონატის ინექცია ოთხჯერადად ტრანსპლანტაციის შემდგომი პირველი ცხრა თვის მანძილზე.

კორტიკოსტეროიდების გამოყენება ჩვეულებრივ ინტრაოპერაციულად იწყება – კეთდება 250-1000 მგ მეთილპრედნიზოლონი ვენაში. მომდევნო დღეებში ხდება დოზის სწრაფი შემცირება, მაგ, პირველ პოსტოპერაციულ დღეს 250 მგ-იდან და

მე-14 დღეს 30 მგ-მდე. გადანერგვიდან ერთ თვეში პრედნიზოლონის მაქსიმალური რეკომენდაციებით დოზაა 20 მგ, ხოლო 3 თვეში – 15 მგ. მექქსე თვისთვის შემანარჩუნებელი დოზა დაიყვანება 5-7.5 მგ-მდე. გადანერგვიდან ერთი წლის შემდეგ ბევრ შემთხვევაში მისაღებია სტეროიდის დღეგამოშვებითი რეჟიმიც.

კორტიკოსტეროიდების მრავალი გვერდითი მოვლენის გამო აქტიურად მიმდინარეობს იმუნოსუპრესიული სქემებიდან მისი ამოღების გზების ძიება. განასხვავებენ კორტიკოსტეროიდების მოგვიანებით მოხსნას (ერთი წლის შემდეგ), ნაადრევ მოხსნას (6 თვემდე) და იმუნოსუპრესიის თავიდანვე სტეროდიების გარეშე დაწყებას. თუმცა უნდა აღინიშნოს, რომ კლინიკების უმრავლესობა (მათ შორის საქართველოში არსებული კლინიკებიც) ტრანსპლანტაციის მოცილების რისკის გამო სტეროიდების გამოყენებაზე ჯერჯერობით უარს ვერ ამბობს. მოსალოდნელია, რომ მომავალში, კლინიკურ ტრანსპლანტოლოგიაში ახალი მედიკამენტებისა და პროტოკოლების დანერგვის შემდეგ, ხშირ შემთხვევაში შესაძლებელი გახდეს იმუნოსუპრესიული სქემებიდან სტეროიდების ამოღება.

გარდა ტრანსპლანტაციის მოცილების პრევენციისა, კორტიკოსტეროიდები აქტიურად გამოიყენება ტრანსპლანტაციის მწვავე მოცილების რეაქციის სამკურნალოდაც. ჩვეულებრივ ხდება სტეროიდებით პულს-თერაპია (250-500 მგ) 3-5 დღის მანძილზე; ამის შემდეგ შეიძლება პრედნიზოლონის მოცილების რეაქციის განვითარებამდე დანიშნულ დოზაზე დაბრუნება, თუმცა მრავალი აგტორი დოზის თანდათანობით კლებას ანიჭებს უპირატესობას.

II. კალცინევრინის ინპიბიტორები

გასული საუკუნის სამოცდაათიან წლებში იმუნოსუპრესიულ თერაპიაში კალცინევრინის ინპიბიტორის - ციკლოსპორინის გამოჩენით კლინიკური ტრანსპლანტოლოგიის ახალი ერა დაიწყო. დღესაც, მრავალი არასასურველი ეფექტისა და გვერდითი მოვლენის მიუხედავად, კალცინევრინის ინპიბიტორებს იმუნოსუპრესიულ მედიკამენტებს შორის ჯერ კიდევ ცენტრალური ადგილი უკავიათ. როგორც ჩვენი ურნალის პირველ გამოშვებაში (იანვარი-თებერვალი 2006) აღვნიშნეთ, ეს პრეპარატები T ლიმფოციტის გამააქტივებელ პირველ სიგნალზე მოქმედებენ, კერძოდ უკავშირდებიან კალცინევრინს და ამ გზით ამცირებენ უჯრედის გააქტივებისათვის აუცილებელი ციტოკინების (უპირველეს ყოვლისა ინტერლეიკინ-2-ის) ექსპრესიას. კალცინევრინის ინპიბიტორების თერაპიული დოზების გამოყენებისას კალცინევრინის აქტივობა დაახლოებით 50%-ით მცირდება, რის გამოც ძლიერი სიგნალის მიღების შემთხვევაში შენარჩუნებულია ციტოკინების ექსპრესიისა და ეფექტური იმუნური პასუხის განვითარების უნარი.

კლინიკურ პრაქტიკაში ამ ჯგუფის ორი პრეპარატი – ციკლოსპორინი და ტაკროლიმუსი გამოიყენება. არსებობს ორივე პრეპარატის ინგრავენური და პერიორალური ფორმები. ციკლოსპორინის გამოშვების პირველი პერიორალური ფორმა პრაქტიკულად მთლიანად შეიცვალა მიკრომულსიური ფორმით – Sandimmun Neoral® (Novartis Pharma) (სწორედ ეს პრეპარატი გამოიყენება საქართველოში). ეს უკანასკნელი წინამორბედთან შედარებით უკეთ შეიწოვება გასტროინტესტინური ტრაქტიდან და მისი შეწოვა ნაკლებადაა დამოკიდებული ნადვლის პროდუქციაზე. ტაკროლიმუსის (ლიტერატურაში ის ხშირად მოიხსენიება, როგორც FK506) საგაჭრო სახელწოდებაა Prograf® (Astellas Pharma), ის საქართველოში ჯერჯერობით დარეგისტრირებული არაა.

კალცინევრინის ინპიბიტორებს მრავალი გვერდითი მოვლენა ახასიათებთ. მათ შორის უმნიშვნელოვანესია ნეფროტოქსიურობა. ნეფროტოქსიურობის ერთ-ერთი გამოვლენაა რენული ვაზოკონტრიქცია, რასაც სავარაუდოდ არაქიდონის მჟავის მეტაბოლიზმის დარღვევა და ამის შედეგად ორომბოქსანის ჭარბი დაგროვება იწვევს. კლინიკურად ის შეიძლება გამოვლინდეს გლომერულური ფილტრაციის შემცირებითა და ტრანსპლანტაციის ფუნქციის შეფერხებით, ასევე არტერიული ჰიპერტენზიისა და ნატრიუმის შეკავებისაკენ ტენდენციის გაძლიერებით. ნეფროტოქსიურობის ეს ფორმა სისხლში წამლის კონცენტრაციაზეა დამოკიდებული და შექცევადია დოზის დაკლების შემთხვევაში. საინტერესოა, რომ სილდენაფილი (Viagra®, Pfizer) ტრანსპლანტირებულ პაციენტებში გლომერულური ფილტრაციის სიჩქარის გაზრდას იწვევს, რაც სავარაუდოდ კალცინევრინის ინპიბიტორების ვაზოკონსტრიქციული ეფექტის საწინააღმდეგო მოქმედებით აიხსნება.

კალცინევრინის ინპიბიტორების ნეფროტოქსიურობა ასევე შეიძლება გამოვლინდეს ინტერსტიციული ფიბროზის სახით, რაც ტრანსპლანტაციის ქრონიკული ნეფროპათიის განვითარების ერთ-ერთ უმნიშვნელოვანეს ფაქტორს წარმოადგენს. ჰისტოლოგიურად დამახასიათებელია არტერიოლების ობლიტერაცია იშემიური კოლაფსითა და გლომერულების დანაწიბურებით, მილაკებში ვაკუოლების წარმოქმნა და მათი ფოკალური ატროფია. ითვლება, რომ ეს ეფექტი TGF-β-ს ექსპრესიის გაძლიერებითაა განპირობებული. ინტერსტიციულ ფიბროზს შეიძლება ასევე ხელს უწყობდეს ხანგრძლივი ვაზოკონტრიქციით გამოწვეული რენული მიკროცირკულაციის დარღვევაც.

ნეფროტოქსიურობის იშვიათი, მაგრამ მძიმე გამოვლენაა თრომბოტული მიკროანგიოპათია, რაც წამლის სისხლძარღვთა ენდოთელიუმზე პირდაპირი ტოქსიური მოქმედებითაა განპირობებული. ამ დროს ჰემოლიზურ-ურემიული სინდრომის მსგავსი სურათი ვითარდება.

ნეფროტოქსიურობის გარდა, კალცინევრინის ინპიბიტორებს სხვა გვერდითი მოვლენებიც ახასიათებს. აღსანიშნავია კოსმეტიკური ცვლილებები, რომლებიც, მიუხედავად იმისა, რომ სუფთა სამედიცინო თვალსაზრისით დიდ პრობლემას არ წარმოადგენენ, სერიოზულ ყურადღებას მოითხოვს იმდენად, რამდენადაც მათ გამო პაციენტმა შეიძლება თვითნებურად წამლის მიღებაც კი შეწყვიტოს. პრაქტიკულად ყველა პაციენტს, ვინც ციკლოსპორინს იღებს, სხვადასხვა ხარისხით გამოხატული ჰიპერტრიქოზი უვითარდება, შესაძლოა გამოიხატოს სახის ნაკვების ცვლილებებიც. მნიშვნელოვანი გეერდითი ეფექტია ლრძილების ჰიპერპლაზია, რომლის საპროფილაქტიკოდ აუცილებელია პირის ლრჯს ჰიგიენის ზედმიწევნით დაცვა. ერთდროულად ნიფედიპინის მიღება აუარესებს ლრძილების ჰიპერპლაზიას. აღნიშნული გეერდითი მოვლენის სამკურნალოდ შესაძლოა მეტრონიდაზოლის ან მაკროლიდების გამოყენება. ზოგ შემთხვევაში აუცილებელი ხდება გინგივექტომია. ტაკროლიმუსმა შეიძლება ალოპეცია გამოიწვიოს.

ციკლოსპორინი ზოგ შემთხვევაში ლვიდლის დისფუნქციას იწვევს, რაც, როგორც წესი, ამინოტრანსფერაზებისა და ბილირუბინის მსუბუქ და ასიმპტომურ მატებაში გამოიხატება. ეს გვერდითი მოვლენა ტაკროლიმუსისათვის ნაკლებადაა დამახასიათებელი. სამაგიეროდ, ეს უკანასკნელი უფრო ხშირად იწვევს გასტრონიტესტინურ მოვლენებს: უმაღობა, გულისრევა, ლებინება, დიარეა, დისკომფორტი მუცლის არეში.

კალცინევრინის ინპიბიტორებისათვის დამახასიათებელია ნეიროტოქსიურობა – ტრემორი, პარესთეზიები, თავის ტკივილი, უძილობა, იშვიათად გულყრა და ლეიკონცეფალოპათია. ეს მოვლენები, როგორც წესი, შექცევადი და დოზადამოკიდებულია. ნეიროტოქსიური ეფექტი უფრო მეტად გამოხატულია ტაკროლიმუსის მიღების შემთხვევაში.

ციკლოსპორინი ხელს უწყობს პოსტტრანსპლანტაციური დისლიპიდემიის განვითარებას. ეს ეფექტი ნაკლებადად გამოხატული ტაკროლიმუსის შემთხვევაში. კალცინევრინის ორივე ინპიბიტორი (უფრო მეტად ტაკროლიმუსი) პანკრეასის მიმართ ტოქსიურობით ხასიათდება, რაც ზოგ შემთხვევაში გლუკოზისადმი ტოლერანტობის დარღვევასა და შაქრიანი დიაბეტის განვითარებას იწვევს. კალცინევრინის ინპიბიტორები შარდმჟავას კლირენსის დაქვეითების გამო ხშირად ჰიპერურიკემიას იწვევენ, რამაც შეიძლება შარდმჟავა დიათეზის ჩამოყალიბებამდე მიგვიყვანოს. გარდა ამისა, ეს მედიკამენტები ზრდიან თრომბოემბოლიური გართულებებისადმი მიღრეკილებას, აღწერილია მათი კარდიოტოქსიური ზემოქმედების მაგალითებიც (QT ინტერვალის გახანგრძლივება, ჰიპერტროფიული კარდიომიოპათია).

კალცინევრინის ინპიბიტორებთან დაკავშირებული ერთ-ერთი არსებითი და პრობლემური საკითხია მათი დოზირება. პერიორალურად მისაღებად ისინი ჩვეულებრივ 12 საათში ერთხელ ინიშნება, საკვებთან ერთად. ციკლოსპორინის საწყისი დღიური დოზაა 8-12 მგ/კგ (ინტრავენური გამოყენებისას – 4-6 მგ/კგ), ხოლო ტაკროლიმუსის – 0.15-0.30 მგ/კგ. დოზის კორექციისათვის აუცილებელია სისხლში მედიკამენტის კონცენტრაციის რეგულარული განსაზღვრა ბოლო დოზის მიღებიდან 12 საათის შემდეგ, ანუ უშუალოდ მომდევნო დოზის მიღებამდე. ციკლოსპორინის სამიზნე კონცენტრაციაა 100-350 ნგ/მლ, ტაკროლიმუსის – 10-40 ნგ/მლ (დასაწყისში – უფრო მაღალი, დოზის თანდათანობითი კლებით). თუმცა უკვე ითვლება, რომ მედიკამენტის თერაპიულ ზემოქმედებასა და ტოქსიურობასთან უფრო ზუსტ კოლერაციაშია ჰიგური კონცენტრაცია (მედიკამენტის მიღებიდან 2-4 საათის შემდეგ).

კალცინევრინის შეწოვასა და მეტაბოლიზმზე გავლენას ახდენს სხვადასხვა პრეპარატები, რომლებიც ხშირად ინიშნება თირკმლის ტრანსპლანტაციის შემდგომ. სისხლში მედიკამენტის კონცენტრაციის მატებას იწვევს კალციუმის არხების ბლოკერები (დილთიაზემი, ვერაპამილი, ამლოდიპინი, მაგრამ არა ნიფედიპინი), აზოლის ჯგუფის ანტიმიკოზური პრეპარატები (კეტოკონაზოლი, ფლუკონაზოლი), მაკროლიდები (ერითრომიცინი, კლარიტორმიცინი, მაგრამ არა აზითრომიცინი), ამიოდარონი, ხოლო კონცენტრაციის გამოხატულ დაქვეითებას - ანტიკონვულსანტები (ფენიტოინი, ფენობარბიტალი, კარბამაზეპინი) და რიფამპიცინი. ზოგჯერ კალციუმის არხის ბლოკერები მიზანმიმართულად ინიშნება სისხლში ციკლოსპორინის კონცენტრაციის გაზრდის და შესაბამისად მედიკამენტის დოზის დაზოგვის მიზნით.

თავის მხრივ, კალცინევრინის ინპიბიტორებმა შეიძლება სისხლში გარკვეული მედიკამენტების კუმულაცია გამოიწვიონ. ეს ეფექტი მნიშვნელოვანია ანტიქოლესტერინულ მედიკამენტებთან – HmG-CoA რედუქტაზას ინპიბიტორებთან - დაკავშირებით, რადგან ამ დროს იზრდება რაბდომიოლიზის განვითარების რისკი. კუმულაცია უფრო მეტადაა დამახასიათებელი ლოვასტატინისა და სიმვასტატინისათვის და ნაკლებად – ათორვასტატინისათვის.

მიუხედავად იმისა, რომ ციკლოსპორინი და ტაკროლიმუსი მოქმედების მექანიზმითა და გვერდითი მოვლენების სპექტრით მსგავსი პრეპარატებია, მათ შორის გარკვეული განსხვავებაც არსებობს. ტაკროლიმუსი უფრო ძლიერი იმუნოსუპრესიული მოქმედებით ხასიათდება, რის გამოც მას უპირატესობა ენიჭება ტრანსპლანტაციის მოცილების მაღალი რისკის მქონე პაციენტებში. ციკლოსპორინზე მყოფ პაციენტებში რეფრაქტერული ან მორეციდივე მწვავე მოცილების განვითარების შემთხვევაში მართებულია მათი ტაკროლიმუსზე გადაყვანა. ამ ორ მედიკამენტს შორის მცირე განსხვავები აღინიშნება გვერდითი მოვლენების თვალსაზრისითაც (იხ. ზემოთ).

კალცინევრინის ინჰიბიტორების მრავალი არასასურველი გვერდითი ეფექტის, უპირველეს ყოვლისა კი ნეფროტოქსიურობის გამო, აქტიურად მიმდინარეობს იმუნოსუპრესიული სქემებიდან ამ პრეპარატების ამოღების გზების ძიება. მრავალი კლინიკა თავს იკავებს მათი გამოყენებისაგან ტრანსპლანტაციის პირველ დღეებში, როცა განსაკუთრებით მაღალია ნეფროტოქსიური ზემოქმედების რისკი და ადექვატური იმუნოსუპრესიის უზრუნველსაყოფად სხვა მედიკამენტებს იყენებს (იხ. ქვემოთ). გარდა ამისა, არსებობს კალცინევრინის ინჰიბიტორისაგან თავისუფალი იმუნოსუპრესიული სქემები როგორც ტრანსპლანტაციიდან ერთი წლის შემდეგ (როცა უკვე შედარებით შემცირებულია ტრანსპლანტაციის მოცილების რისკი), ასევე დასაწყისიდანვე, თუმცა დღესდღეობით კლინიკათა უმრავლესობაში (მათ შორის საქართველოში არსებულ კლინიკებში) კალცინევრინის ინჰიბიტორი თირკმელგადანერგილ პაციენტებს მთელი სიცოცხლის მანძილზე ენიშნებათ.

III. ანტიმეტაბოლიტები

ამ ჯგუფს ორი მედიკამენტი მიეკუთვნება – აზათიოპრინი და მიკოფენოლატი. აზათიოპრინი თირკმლის ტრანსპლანტაციაში გამოყენებული ერთ-ერთი პირველი პრეპარატია. პირველი იმუნოსუპრესიული სქემა სწორედ აზათიოპრინისა და სტეროიდისაგან შედგებოდა. კლინიკურ პრაქტიკაში ციკლოსპორინის შემოსვლის შემდეგ აზათიოპრინმა შემავსებელი მედიკამენტის მნიშვნელობა შეიძინა, ხოლო 1995 წლიდან ის პრაქტიკულად მთლიანად ჩაანაცვლა მიკოფენოლატმა მოფეტილის (CellCept®, Roche) ან ნატრიუმის მარილის (Myfortic®, Novartis Pharma) სახით. მათგან საქართველოში ჯერჯერობით მხოლოდ CellCept®-ია დარეგისტრირებული.

ანტიმეტაბოლიტები ლიმფოციტის აქტივაციის მესამე სიგნალზე მოქმედებენ, კერძოდ ახდენენ ნეკლეოტიდების *de novo* სინთეზისა და შესაბამისად უჯრედის პროლიფერაციის ბლოკირებას. აზათიოპრინი პურინის ანტიგონისტია, ხოლო მიკოფენოლის მჟავა - ფერმენტ ინოზინ მონოფოსფატის დეპიდროგენაზას შექცევადი ინჰიბიტორი. აზათიოპრინის მოქმედება არასპეციფიურია და ის ძვლის ტგინის უკეთა შტოზე ვრცელდება, ხოლო მიკოფენოლატი შერჩევითად B და T ლიმფოციტების პროლიფერაციის ბლოკირებას იწვევს.

აზათიოპრინი მწვავე მოცილების საპრევნციოდ საკმაოდ ძლიერი მედიკამენტია, თუმცა არა აქვს უკვე დაწყებული მოცილების საწინააღმდეგო სამკურნალო ეფექტი. რაც შეეხება მიკოფენოლატს, ის წარმატებულად გამოიყენება რეფრაქტერული და მორეციდივე მოცილების რეაქციის სამკურნალოდ იმ პაციენტებში, რომლებიც მას გეგმიურად არ იღებენ.

აზათიოპრინის ძირითადი გვერდითი ეფექტები მის მიელოსუპრესიულ მოქმედებას უკავშირდება - შესაძლოა მძიმე ანემიის, ლეიკოპენიისა და თრომბოციტოპენიის

განვითარება. იშვიათად აზათიოპრინმა შეიძლება ქოლესტაზი, ჰეპატიტი ან პანკრეატიტი გამოიწვიოს. მიკოფენოლატის ძირითადი გვერდითი მოვლენები გასტროინტესტინური ხასიათისაა – დიარეა, გულისრევა, დებინება, გასტრიტი, ეზოფაგიტი. გარდა ამისა, ის, ოგორც იმუნოსუპრესანტი, ზრდის ინფექციური გართულების, პირველ რიგში კი ციტომეგალოვირუსული დაავადების განვითარების რისკს.

აზათიოპრინის ჩვეული დღიური დოზაა 1-2 მგ/კგ. აზათიოპრინი ფერმენტ ქსანტინ ოქსიდაზას ზეგავლენით არააქტიურ მეტაბოლიტად გარდაიქმნება. ალოპურინოლი ახდენს ამ ფერმენტის ინჰიბიციას, რის გამოც ამ მედიკამენტის დანიშვნისას აზათიოპრინის დოზა 25-50%-მდე უნდა შემცირდეს. მოფეტილის მიკოფენოლატის (CellCept®) სტანდარტული დოზაა 1 გ 12 საათში ერთხელ, ის დამოკიდებული არ არის თირკმლის, დვიდლის ფუნქციაზე და დიალიზზე. დოზა მცირდება გვერდითი მოვლენების აღმოცენების შემთხვევაში.

დღესდღეობით თირკმლის ტრანსპლანტაციაში გამოყენებული ყველაზე გავრცელებული იმუნოსუპრესიული სქემაა კორტიკოსტეროიდი – კალცინევრინის ინჰიბიტორი – მიკოფენოლატ მოფეტილი. სწორედ ეს სქემა გამოიყენება საქართველოშიც. თირკმლის გადანერგვიდან ერთი წლის შემდეგ მრავალი კლინიკა იმუნოსუპრესის თრკომპონენტიან სქემაზე გადადის, ერთ-ერთი მედიკამენტის (უფრო ხშირად – მიკოფენოლატის) მოხსნით.

IV. სიროლიმუსი

სიროლიმუსი (რაპამიცინი) კლინიკურ ტრანსპლანტაციაში 1999 წლიდან დაინერგა. ამ პრეპარატს აქვს ტაკროლიმუსის მსგავსი სტრუქტურა, თუმცა სრულიად განსხვავებული მოქმედების მექანიზმი. ანტიმეტაბოლიტების მსგავსად, ეს მედიკამენტიც ლიმფოციტის აქტივაციის მესამე სიგნალზე მოქმედებს; ის ახდენს გარკვეული ფერმენტის, ე.წ. რაპამიცინის სამიზნეს (TOR – Target of Rapamycin) ინჰიბირებას, რაც იწვევს სიგნალს დაბლოკირებს ციტოკინებსა და უჯრედის ციკლს შორის.

სიროლიმუსი გამოიყენება ტრანსპლანტატის მოცილების საპრევენციოდ, ძირითადად იმუნოსუპრესიულ სქემაში – კორტიკოსტეროიდი – კალცინევრინის ინჰიბიტორი – სიროლიმუსი. რამდენადაც სიროლიმუსისათვის ნეფროტოქსიურობა დამახასიათებელი არ არის, ზოგიერთი ავტორის აზრით, დადებითი შედეგი ექნება სამკომპონენტიან სქემაში სიროლიმუსით კალცინევრინის ინჰიბიტორის ჩანაცვლებას დასაწყისიდანვე ან მოგვიანებით. თუმცა ჯერჯერობით მსოფლიოში ყველაზე გავრცელებული მაინც კალცინევრინის ინჰიბიტორების შემცველი სქემები რჩება.

სიროლიმუსის გვერდით ეფექტებს მიეკუთვნება ჰიპერტრიგლიცერიდემია, ჰიპერქოლესტეროლემია (პაციენტების დაახლოებით ნახევარს ანტილიპიდური თერაპია ესაჭიროება), თრომბოციტოპენია, ლეიკოპენია, ანემია. ტრანსპლანტაციის წინა პერიოდში გამოხატული დისლიპიდემიის შემთხვევაში სიროლიმუსი უკუნაჩვენებია.

კლინიკურ პრაქტიკაში სიროლიმუსი სიროფის და ტაბლეტების სახით გვხვდება, მისი სავაჭრო დასახელებაა Rapamune® (Wyeth Pharmaceuticals). ჩვეულებრივ ის დღეში ერთხელ ინიშნება. სისხლში მედიკამენტის სამიზნე კონცენტრაციაა 5-15

ნგ/დლ, ჩვეული შემანარჩუნებელი დოზაა 2-5 მგ დღეში; ადეკვატური კონცენტრაციის მისაღწევად პირველ დღეს მედიკამენტის სამმაგი დოზა ინიშნება.

V. მონოკლონური და პოლიკლონური ანტილიმფოციტური ანტისხეულები

ეს პრეპარატი მიიღება ლიმფოიდური ქსოვილით ცხოველის იმუნიზაციის საპასუხოდ გამომუშავებული ანტისხეულების დამუშავებით. კლინიკურ ტრანსპლანტოლოგიაში ხმარებული მონოკლონური ანტისხეულია მურომონაბ-CD3 (OKT3), პოლიკლონური ანტისხეულები – ანტითომოციტური გლობულინები (ATG), ატგამი და თიმოგლობულინი. საქართველოში არც ერთი აღნიშნული პრეპარატი არ არის რეგისტრირებული.

ამ ჯგუფის პრეპარატები ლიმფოციტის აქტივაციის პირველ სიგნალზე მოქმედებენ. OKT 3-ის მოქმედება მიმართულია CD3 მოლეკულის წინააღმდეგ და ორგანიზმში მისი შეყვანის შემდეგ T ლიმფოციტის რეცეპტორი (TCR) ფუნქციას კარგავს. პოლიკლონური ანტისხეულები CD3-ის გარდა, T ლიმფოციტის სხვა ზედაპირულ მარკერებზეც მოქმედებენ. მონოკლონური და პოლიკლონური ანტისხეულები წარმატებით გამოიყენება ტრანსპლანტაციის მწვავე მოცილების რეაქციის სამკურნალოდ – ძირითადად სტერიდრეზისტენტული და მძიმე ვასკულური მოცილების შემთხვევაში. მათ ხშირად იყენებენ აგრეთვე ე.წ. ინდუქციური თერაპიის სახით – მწვავე მოცილების საპრევენციოდ მაღალი რისკის ჯგუფის პაციენტებში გადანერგვიდან პირველ დღეებში. შემანარჩუნებელ იმუნოსუპრესიულ სქემებში მონოკლონური და პოლიკლონური ანტისხეულები არ გამოიყენება.

რამდენადაც მონოკლონური და პოლიკლონური ანტისხეულები ადამიანის ორგანიზმისათვის უცხო (ქსენოგენურ) ცილას წარმოადგენენ, მათთვის ხშირი და სერიოზული გვერდითი ეფექტებია დამახასიათებელი. იშვიათად შესაძლოა ანაფილაქსიური რეაქციაც კი განვითარდეს. OKT3-ის პირველი დოზებისათვის დამახასიათებელია ე.წ. ციტოკინების გამოთავისუფლების სინდრომის განვითარება, რასაც საფუძვლად უდევს T ლიმფოციტის დაშლა და ციტოკინების (მათ შორის TNF, ინტერლეიკინ-2 და გამა-ინტერფერონის) ცირკულაციაში გადასვლა.

OKT3-ის პირველი დოზის შეყვანის შემდეგ პრაქტიკულად ყველა პაციენტს აღენიშნება ცხელება და შემცირება, რაც მომდევნო დოზებისას ჩვეულებრივ კლებულობს და ქრება. მძიმე გართულებაა ფილტვების არაკარდიოგენური შეშუპება, რაც განსაკუთრებით მოსალოდნელია პიპერპიდრატაციის (თუნდაც მსუბუქი ხარისხის) შემთხვევაში. OKT3-ისათვის, კალცინევრინის ინჰიბიტორების მსგავსად, ნეფროტქსიურობაა დამახასიათებელი, თუმცა ის, როგორც წესი, გარდამავალია და თირკმლის ფუნქცია რამდენიმე დღეში უმჯობესდება. ამ პრეპარატმა შეიძლება სხვადასხვა ხარისხის ნევროლოგიური დარღვევებიც გამოიწვიოს (ასეპტიური მენინგიტი, ენცეფალოპათია).

მონოკლონური და პოლიკლონური ანტისხეულები მძლავრ იმუნოსუპრესიულ მედიკამენტებს წარმოადგენენ და შესაბამისად ზრდიან ინფექციური გართულებების, პირველ რიგში კი ციტომეგალოვირუსული დაავადების განვითარების რისკს.

OKT3-ის სტანდარტული დოზაა 5 მგ ინტრავენურად დღეში ერთხელ, კურსი დაახლოებით 10 დღეს გრძელდება. გვერდითი მოვლენების მაქსიმალურად

შესამცირებლად OKT3-ის გამოყენება გარკვეული პროტოკოლის მიხედვით უნდა მოხდეს: პირველი დოზის შეყვანამდე პაციენტი უნდა იყოს მაქსიმალურად ახლოს “მშრალ წონასთან” (საჭიროების შემთხვევაში შარდმდენების ან ულტრაფილტრაციის გამოყენებით); პირველი და მეორე დოზის შეყვანამდე 15-60 წუთით ადრე უნდა ჩატარდეს პრემედიკაცია მეთილპრედნიზოლონით (5-8 მგ/კგ ივ), დიფენზიდორამინით (50 მგ ივ) და აცეტამინოფენით (500 მგ პერიოდურად); შემდეგი დოზების წინ პრემედიკაცია საჭირო აღარ არის (ცხელების შემთხვევაში ეძლევა სიმპტომურად აცეტამინოფენი); სასიცოცხლო ნიშნების კონტროლი უნდა მოხდეს დასაწყისში ყოველ 15 წუთში, 2 საათის შემდეგ კი ყოველ 2 საათში ერთხელ; პირველი ორი დოზის შემდეგ კორტიკოსტეროიდი გრძელდება იმუნოსუპრესიული სქემის მიხედვით; კურსის მიმდინარეობისას კალცინევრინის ინჰიბიტორი გამოიყენება ნახევარი დოზით, ხოლო სრულ დოზაზე პაციენტი კურსის დასრულებამდე ორი დღით ადრე გადადის; პირველი ორი დოზის შემდეგ უნდა მოხდეს პაციენტის ადგევატური ჰიდრატაცია; აუცილებელია შესაბამისი ანტიბაქტერიული და ანტივირუსული პროფილაქტიკური თერაპია.

VI. ინტერლეიკინ-2-ის რეცეპტორების საწინააღმდეგო ანტისხეულები

ამ მედიკამენტებს ჰუმანიზებულ მონოკლონურ ანტისხეულებსაც უწოდებენ. ისინი მიიღება ცხოველის იმუნიზაციით და წარმოქმნილ ანტისხეულებში გენეტიკური ინჟინერიის გზით მოლეკულის დიდი ნაწილის ადამიანური იმუნოგლობულინით ჩანაცვლებით. არსებობს ამ ჯგუფის ორი პრეპარატი – ბაზილიქსიმაბი (Simulect®, Novartis Pharma) და დაკლიზუმაბი (Zenapax®, Roche). საქართველოში არც ერთი მათგანი რეგისტრირებული არ არის.

მონოკლონური და პოლიკლონური ანტისხეულებისაგან განსხვავებით, ამ ჯგუფის პრეპარატები მოქმედებენ არა პირველ, არამედ მესამე სიგნალზე, კერძოდ ინტერლეიკინ-2-ის რეცეპტორებზე, რის შედეგადაც ინტერლეიკინ-2 საკუთარ რეცეპტორებს ვეღარ უკავშირდება. ბაზილიქსიმაბი და დაკლიზუმაბი გამოიყენება სტანდარტულ იმუნოსუპრესიულ თერაპიასთან ერთად ინდუქციურ თერაპიაში ტრანსპლანტაციის მწვავე მოცილების მაღალი რისკის ჯგუფებში. მანიფესტირებული მოცილების სამკურნალოდ ეს მედიკამენტები არ გამოიყენება.

IL-2 რეცეპტორების საწინააღმდეგო ანტისხეულების ძირითადი უპირატესობაა მნიშვნელოვანი გეერდითი მოვლენების არარსებობა. მათი მნიშვნელოვანწილად ადამიანური წარმომავლობის გამო პრაქტიკულად არ გხვდება ანაფილაქსიური და პირველი დოზის რეაქციები. აქედან გამომდინარე მოსალოდნელია, რომ ახლო მომავალში ჰუმანიზებული ანტისხეულები ინდუქციურ თერაპიაში მთლიანად ჩანაცვლებენ მონოკლონურ და პოლიკლონურ ანტისხეულებს.

ბაზილიქსიმაბის სტანდარტული დოზირებაა 20 მგ ინტრავენურად ორჯერადად – პრეპარაციულად და ტრანსპლანტაციიდან მეოთხე დღეს. დაკლიზუმაბის ერთჯერადი დოზაა 1 მგ/კგ, პირველი დოზა კეთდება პრეოპერაციულად და შემდეგ ორ კვირაში ერთხელ, მთლიანი კურსი 2-5 დოზისგან შედგება.

VII. ახალი და ექსპერიმენტული მედიკამენტები

რამდენადაც ტრანსპლანტოლოგიაში ხმარებული მედიკამენტები და იმუნოსუპრესიული სქემები ეფექტურობისა და მნიშვნელოვანი გვერდითი მოვლენების თვალსაზრისით იდეალურისაგან ძალზე შორსაა, ბუნებრივია, რომ მუდმივად მიმდინარეობს ახალი ნივთიერებების ძიება და პრეკლინიკურ და კლინიკურ კვლევებში მათი შესწავლა.

პრინციპულად ახალი და განსხვავებული მექანიზმის შემთხვევების გარდა მიმდინარეობს უკვე არსებულ ჯგუფებში გაუმჯობესებული მედიკამენტების შექმნის მცდელობა. მაგალითად, ინდოლილ-ASC ტაკროლიმუსის მსგავსი პრეპარატია გაუმჯობესებული თერაპიული ინდექსით; ERL080A მიკოფენოლატ მოფეტილის კაფსულირებული ფორმაა, რომელიც შესაძლოა ნაკლებ გასტროინტესტინურ გვერდით მოვლენებს იწვევდეს; ევეროლიმუსი (Certican®, Novartis Pharma) სიროლიმუსის მსგავსად, TOR-ის ინჰიბიტორია, რომელიც უკეთესი ბიოშეღწევადობით ხასიათდება.

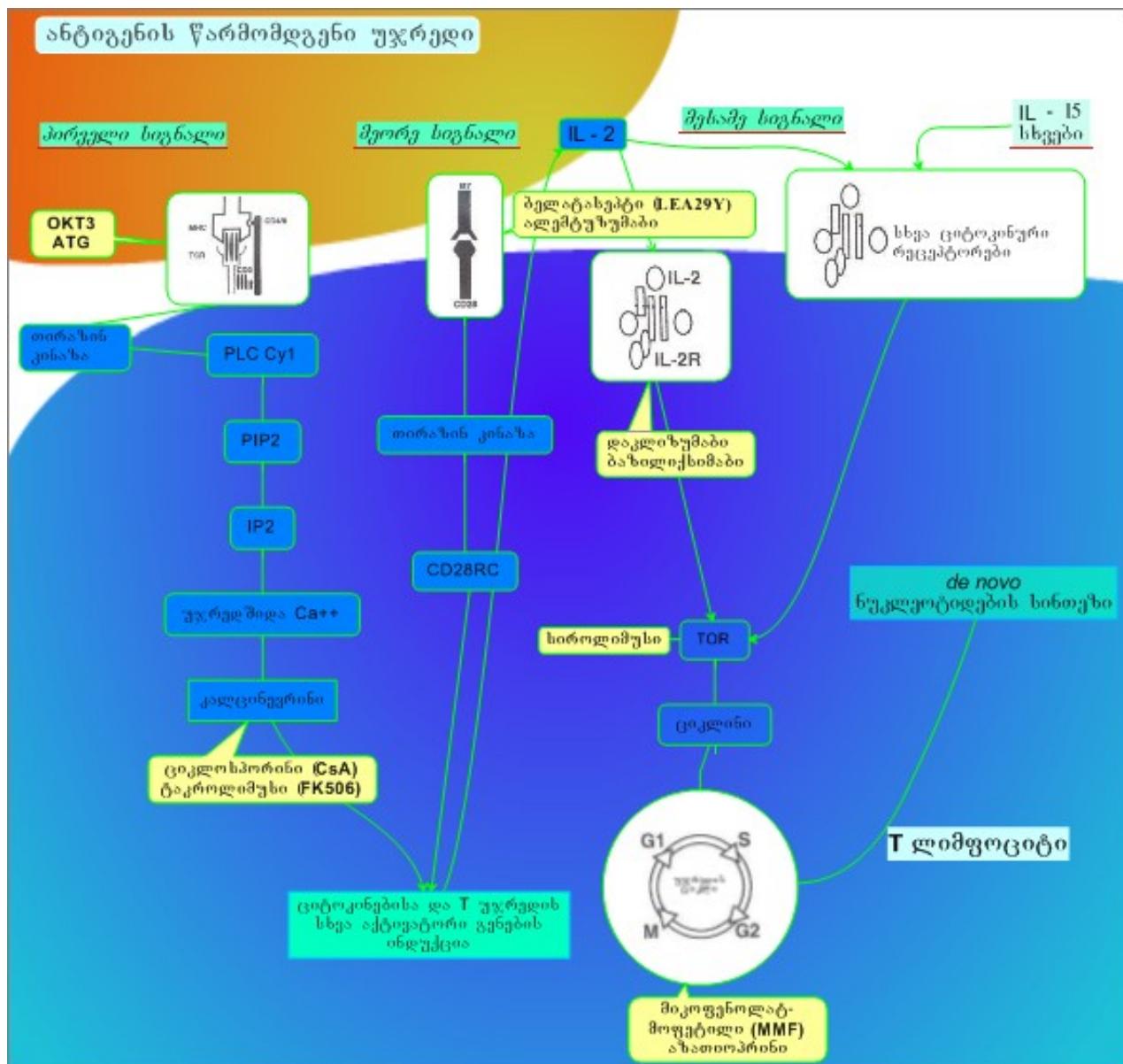
მიმდინარეობს T ლიმფოციტების რეცეპტორების საწინააღმდეგო ახალი ანტისხეულების შემუშავება. HuM291 - OKT3-ის ჰუმანიზებულ ფორმას წარმოადგენს მსგავსი ეფექტურობითა და ნაკლები ტოქსიურობით. როგორც ჩვენი უურნალის პირველ გამოშვებაში აღვნიშნეთ, T ლიმფოციტის აქტივაცია არ მოხდება, თუ პირველ (ანტიგენ-დამოკიდებულ) სიგნალთან ერთად არ მოხდება მისი მეორე (ანტიგენ-დამოუკიდებელი) სიგნალით სტიმულაციაც. აქედან გამომდინარე, საკმაოდ პერსპექტიულ პრეპარატებად ითვლება მეორე სიგნალზე (ე.წ. დამატებით მოლეკულებზე, მაგ. CD28, CD80, CD86) მოქმედი პრეპარატები. LEA29Y (Belatacept), რომელიც CD28-ზე მოქმედებს, კლინიკური კვლევის ფაზაშია.

ალემტუზუმაბი, CD52-ის საწინააღმდეგო ჰუმანიზებული მონოკლონური ანტისხეული, სელექტიურად მოქმედებს T და B ლიმფოციტებსა და მონოციტებზე და არა ძვლის ტვინის ღეროვან უჯრედებზე. ეს პრეპარატი გამოიყენება B-უჯრედოვანი ქრონიკული ლიმფოციტური ლეიკემიის სამკურნალოდ. არსებობს მონაცემები ალემტუზუმაბის გამოყენებაზე კლინიკურ ტრანსპლანტოლოგიაში როგორც ინდუქციური თერაპიის სახით, ასევე მწვავე მოცილების სამკურნალოდ.

რიტუქსიმაბი რეფრაქტერული არა-ჰოჯკინის ლიმფომის სამკურნალოდ გამოყენებული მონოკლონური ანტისხეულია. ის სპეციფიურად B ლიმფოციტის CD20 მოლეკულებზე მოქმედებს. არსებობს მონაცემები ამ პრეპარატის კლინიკურ ტრანსლატოლოგიაში გამოყენების შესახებ.

ლეფნულომიდი წარმოადგენს იზოქსაზოლის სინთეზურ წარმოებულს, რომელიც ანთების საწინააღმდეგო და იმუნომოდულაციური თვისებებით ხასიათდება და გამოიყენება რევმატოიდული ართრიტის სამკურნალოდ. კლასიკური ანტიმეტაბოლიტებისაგან (აზათომპრინი, მიკოფენოლატ მოფეტილი) განსხვავებით ის მოქმედებს არა პურინებზე, არამედ პირიმიდინებზე. არსებობს მონაცემები ამ პრეპარატის საბაზისო იმუნოსუპრესიულ თერაპიაში გამოყენების შესახებ.

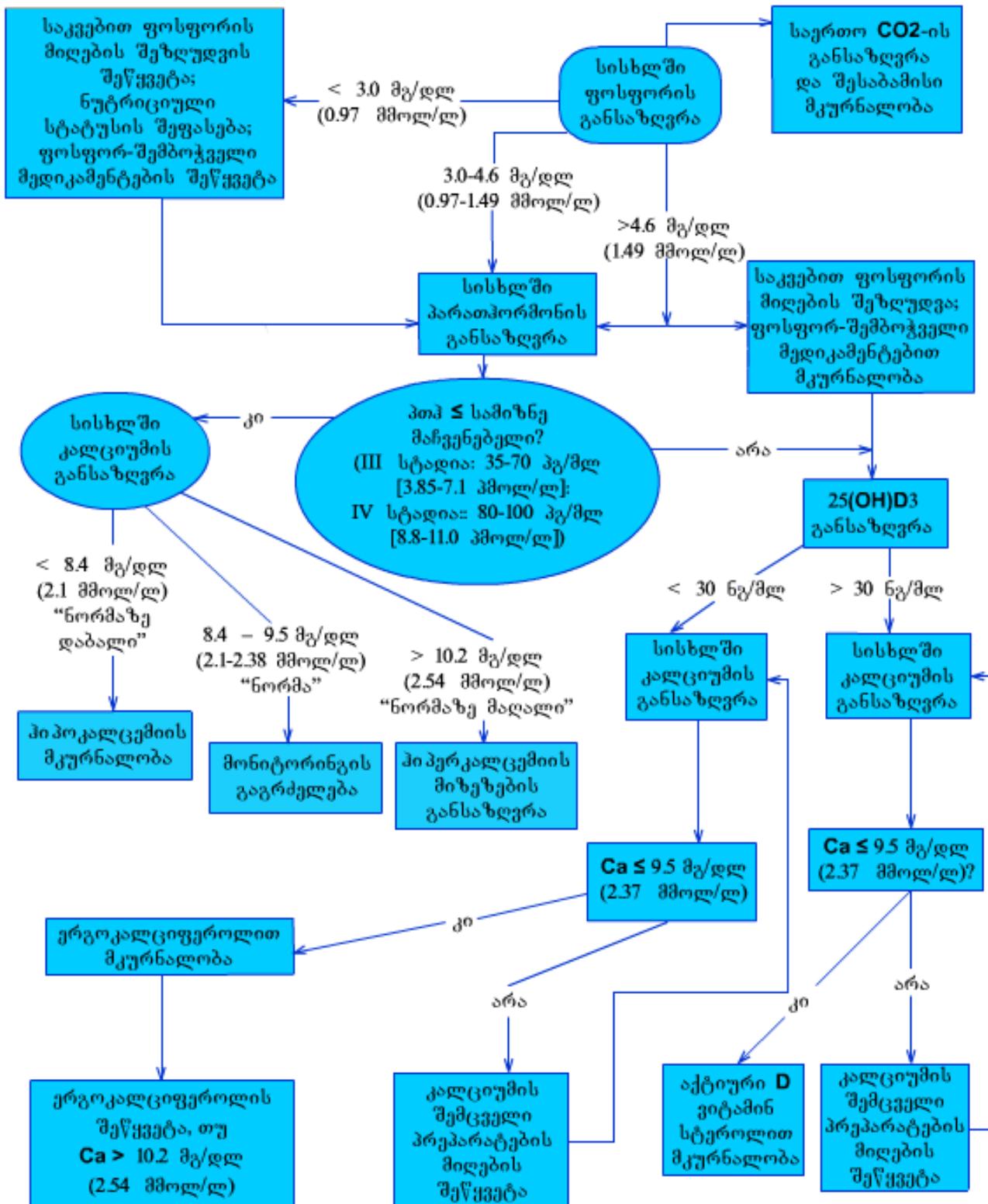
ყველა არსებული იმუნოსუპრესიული მედიკამენტისაგან სრულიად განსხვავებული მექანიზმი აქვს FTY720-ს. ის ახდენს პერიფერიულ სისხლში B და T ლიმფოციტების რაოდენობის შემცირებას ლიმფურ კვანძებში მათი დაგროვების სარჯზე; შესაბამისად, მცირდება ლიმფოციტების ინფილტრაცია ტრანსპლანტატში.



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**. Pathophysiologie – Klinik – Nierenersatzverfahren. *Georg Thieme Verlag*. *Stuttgart-New York*.
3. B. Grabensee. **Nephrologie**, 2002.
4. F. Diekmann and J.M.Campistol. **Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus in chronic allograft nephropathy: benefits and risks**. *Nephrology Dialysis Transplantation*. vol 21 #3 March 2006.
5. Mohamed H Sayegh and Anil Chandraker. **Does belatacept provide equivalent suppression of acute renal transplant rejection to cyclosporin?** *Nature Clinical Practice Nephrology*. vol 2 #1 March 2006

ძელის მეტაბოლიზმისა და მინერალური ცვლის მართვა
თქმ III და IV სტადიებზე



**ძვლის მეტაბოლიზმისა და მინერალური ცვლის მართვა
თქმ V სტადიაზე**

