



საქართველოს დიალიზის,
ნეფროლოგიისა და თირკმლის
ტრანსპლანტაციის კავშირი

№6 ნომერი—დეკემბერი 2006

ნეფროლოგია

აქტუალური საკითხები

თბილისი 2006

სარჩევი

1. მემბრანულ-პროდიფერაციული გლომერულონეფრიტი	3
2. ამილოიდოზი	14
3. რენული ანემია	22

სარედაქციო ჯგუფი

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

მემბრანულ-პროლიფერაციული გლომერულონეფრიტი (მპგნ)

მპგნ იმუნოკომპლექსური დაავადებაა, რომელიც კლინიკურად ნეფრიტული ან ნეფროზული სინდრომით ვლინდება, ხასიათდება კომპლემენტის პერსისტული დაქვეითებით, მორფოლოგიური ცვლილებების ვარიაბელობით (I, II და III მორფოლოგიური ტიპები), ბაზალური მემბრანის დაზიანებითა და მეზანგიუმის პროლიფერაციით. მემბრანულ-პროლიფერაციული გლომერულონეფრიტის სინონიმებია მეზანგიოკაპილარული გლომერულონეფრიტი, ლობულური გლომერულონეფრიტი, პერსისტული ჰიპოკომპლემენტემიური გლომერულონეფრიტი

ეპიდემიოლოგია

მპგნ ბავშვთა და ახალგაზრდა ასაკის ერთ-ერთი ხშირი დაავადებაა. იგი გლომერულონეფრიტით დაავადებულ პაციენტთა 25%-ში გვხვდება. უკანასკნელ წლებში განვითარებულ ქვეყნებში სტრეპტოკოკული ინფექციებისა და ჰეპატიტების შემთხვევების მნიშვნელოვანი კლების პარალელურად, მპგნ-ის სიხშირემ მკვეთრად იკლო (2-6%), განსაკუთრებით შემცირდა I ტიპის მპგნ-ის შემთხვევები. განვითარებად ქვეყნებში მპგნ ჯერ კიდევ ხშირად გვხვდება.

პირველადი ანუ იდიოპათიური მპგნ მოზრდილებში იშვიათია და უპირატესად ბაგშვებსა და ახალგაზრდა ასაკში (8-30 წელი) გვხვდება. იდიოპათიური მპგნ-ის თითქმის 80% მოდის I ტიპის მპგნ-ზე, 10-20% - II ტიპის მპგნ-ზე და < 5% – III ტიპის მპგნ-ზე. I ტიპის მპგნ უფრო ხშირია ქალებში; დაავადების II ტიპი თანაბარად გვხვდება როგორც ქალებში, ასევე მამაკაცებში.

ცხრ.1 პირველადი და მეორადი მემბრანულ-პროლიფერაციული გლომერულონეფრიტი

<p>იმუნური კომპლექსების ჩალაგება</p> <ul style="list-style-type: none">იდიოპათიური (ანტიგნის იდენტიფიცირების გარეშე): მპგნ I ტიპი, მპგნ II ტიპი (მპვრივი დეპოზიტების დაავადება), მპგნ III ტიპიაუტოიმუნური დაავადებები: სისტემური წითელი მგლურა, შოგრენის სინდრომი, რევმატოიდული ართრიტიქრონიკული ინფექციები: ვირუსული (B და C ჰეპატიტი), ბაქტერიული (ენდოკარდიტი, ინფიცირებული ვენტრიკულოატრიული შენტი, მრავლობითი ვისცერული აბსცესი, მენინგოკოკური მენინგიტი), პროტოზოები (მალარია), სხვა ინფექციები (მიკოპლაზმა, ბორელიოზი, ლეიშმანიოზი)სხვა: ღვიძლის ქრონიკული დაავადებები (ციროზი და Α₁ ანტიტრიფსინის დეფიციტი)	<p>ქრონიკული და გამოჯანმრთელების ფაზის თრომბოზული მიკროანგიოპათიები</p> <ul style="list-style-type: none">ჰემოლიზურ-ურემიული სინდრომის/თრომბოზულ-თრომბოციტოპენიური პურპურის გამოჯანმრთელების ფაზაანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულების სინდრომისხივური ნეფრიტიქვლის ტვინის გადანერგვის შემდგომი ნეფროპათიამედიკამენტებით გამოწვეული თრომბოტული ანგიოპათიანამგლისებრ-უჯრედოვანი ანემია და ჰემარიტი პოლიციტემია	<p>პარაპროტეინის ჩალაგება</p> <ul style="list-style-type: none">გლომერულოპათია I ტიპის კრიოგლობულინემიის დროსვალდენშტარემის დაავადებაიმუნტაქტორიული გლომერულოპათიამსუბუქი და მძიმე ჯაჭვების დაავადებაფიბრილური გლომერულოპათია
---	---	--

ეტიოლოგია და პათოგენეზი

I ტიპის მემბრანულ-პროლიფერაციული გლომერულონეფრიტის პათოგენეზში წამყვანი როლი ქრონიკულ ანტიგენებისა და ნეფრიტოგენური იმუნური კომპლექსების ფორმირებას ენიჭება. შემთხვევათა უმრავლესობაში ანტიგენის ჰეშმარიტი წყარო უცნობია, რის გამოც დაავადება „იდიოპათიურად” არის წოდებული. მეორადი მპგნის დროს იმუნური კომპლექსების წარმოქმნა განპირობებულია ინფექციით, იმუნური დაავადებით ან ნეოპლაზიური პროცესით. აღნიშნულის საპირისპიროდ, სრულიად უცნობია II ტიპის მპგნის - „მკვრივი დეპოზიტების დაავადების” წარმოშობის ზუსტი მექანიზმი.

მემბრანულ-პროლიფერაციული გლომერულონეფრიტის პათოგენეზში გარკვეულ როლს უნდა თამაშობდეს:

1. თრომბოციტები – ისინი შეიცავენ გარკვეულ მიტოგენურ ფაქტორებს, მათ შორის თრომბოციტ-სპეციფიურ ზრდის ფაქტორს (PDGF – Platelet Derived Growth Factor), რომლებიც გამოიჩინებიან ქემოტაქტოდური აქტივობით ნეიტროფილებისა და მონოციტების მიმართ. გარდა ამისა, გააქტივებული თრომბოციტები გამოიმუშავებენ გარდამქმნელ ზრდის ფაქტორს (TGF-beta), რომელსაც ერთ-ერთი წამყვანი როლი ენიჭება გლომერული ფიბროზის პროცესის სტიმულაციაში. თრომბოციტების როლზე მიუთითებს ანტიაგრუგანტებით მკურნალობის (ასპირინი + დიპირიდამოლი, ე.წ. დონადიოს სქემა) ეფექტურობა, რომლის ფონზეც პაციენტთა დაახლოებით ორ მესამედში შეინიშნება გლომერულური ფილტრაციის სიჩქარის გაუმჯობესება ან სტაბილიზაცია.

2. შრატში მოცირკულე იმუნური კომპლექსები – ამის დასტურია მემბრანულ-პროლიფერაციული გლომერულონეფრიტი მქონე პაციენტთა შრატში მოცირკულე იმუნური კომპლექსების არსებობა და იმუნოპისტოქიმიური კვლევით გლომერულებში იმუნოკოპლექსების ჩანართების გამოვლენა. ამასვე მოწმობს ის ფაქტიც, რომ მეორადი მპგნ სწორედ მაღალი იმუნოკომპლექსური აქტივობის მქონე დაავადებების ფონზე (მაგალითად სისტემური წითელი მგლურა, ქრონიკული ბაქტერიუმია, ჰეპატიტი B და C და სხვ.) აღმოცენდება.

3. ჰიპოკომპლემენტებია – აღინიშნება სამივე ტიპის მპგნ-ს დროს. მემბრანულ-პროლიფერაციული გლომერულონეფრიტის მქონე პაციენტთა 50-60%-ს დაბალი აქვს სისხლში C3 და CD50 კონცენტრაცია მაშინ, როდესაც C4 კომპლემენტის შემცველობა ნორმის ფარგლებშია (სხვა სახის ჰიპოკომპლემენტებისაგან განმასხვავებელი ნიშანი!). ტიპი II და III მპგნ-ის დროს ჰიპოკომპლემენტების არსებობა აიხსნება სისხლში აუტოანტისხეულების ე.წ. C3 ნეფრიტული ფაქტორის (C3NeF) პერსისტირებით, რომლის ზეგავლენით ადგილი აქვს C3 კონვერტაზის ალტერნატიული გზით გააქტივებას: ნეფრიტული ფაქტორი უკავშირდება C3 კონვერტაზის, რის შედეგადაც ადგილი აქვს ამ კომპლექსის სტაბილიზაციას და რეზისტენტობას კომპლემენტის დეგრადაციის ინჰიბიტორის - H ფაქტორის ზეგავლენის მიმართ. ყოველივე ამის შედეგად იზრდება აღნიშნული კომპლექსის ნახევარდაშლის პერიოდი და შესაბამისად ადგილი აქვს C3 კომპლემენტის დეპრესიას. მემბრანულ-პროლიფერაციული გლომერულონეფრიტის II და III ტიპების შემთხვევაში სისხლში პერსისტირებადი ნეფრიტული ფაქტორები რამდენადმე განსხვავდებიან ერთმანეთისგან C3 კონვერტაზისთან ურთიერთქმედების სასიათოთ.

ცხრ.2 C3 ნეფრიტული ფაქტორის მახასიათებლები

	C3NeF_a	C3NeF_t
ძირითადი დაავადება	მპგნ II ტიპი	მპგნ III ტიპი
კომპლემენტის აქტივაცია	C3	C3; C5-9
მოქმედების სისწრაფე	სწრაფი	ნელი

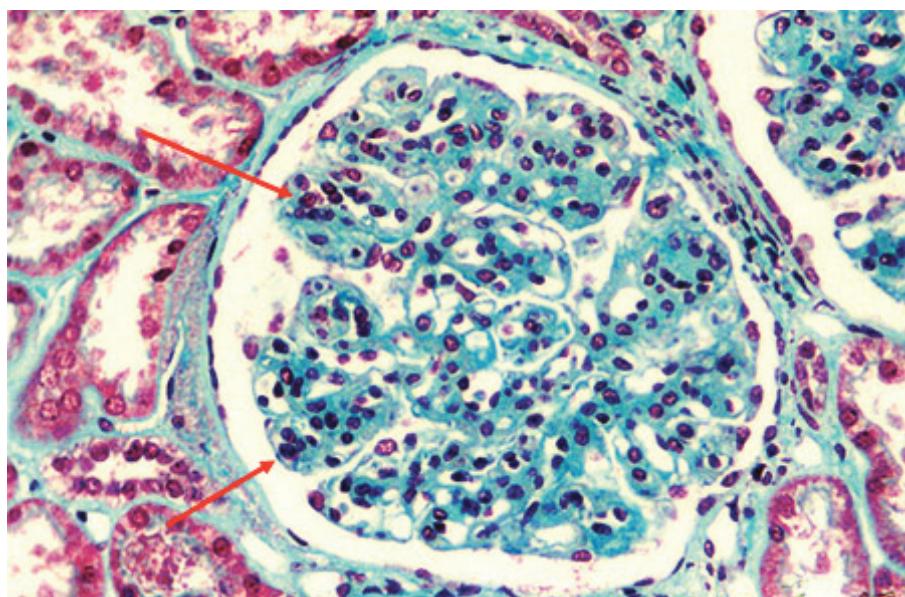
4. სტრუქტურული ცვლილებები გლომერულის კაპილარულ და ტუბულურ ბაზალურ მემბრანაში – ბიოქიმიური დეფექტი, რომელიც შეიძლება იყოს პირველადი ან ვითარდებოდეს თირკმელში უცხო ანტიგენის მოხვედრის შედეგად, განსაკუთრებით ტიპი 2 მპგნ-ის დროს. თავის მხრივ სტრუქტურაშეცვლილი ბაზალური მემბრანის ზედაპირი, სხვა ზედაპირულ აქტივატორების მსგავსად, შეიძლება საკუთრივ იწვევდეს კომპლემენტის სისტემის ალტერნატიული გზით გააქტივებას. კომპლემენტის კასკადის გააქტივების შედეგად განვითარებულ ანთებით პროცესს კი მეორადად თან სდევს მეზანგიუმის გამრავლება და მატრიქსის ექსპანსია.

მპგნ-ის განვითარებაში გარკვეულ როლს უნდა თამაშობდეს გენეტიკური ფაქტორიც: დაღგენილია ასოციაცია HLA-B8, -DR3 SC01, -G402 გენოტიპებისა და მპგნ I ტიპს შორის.

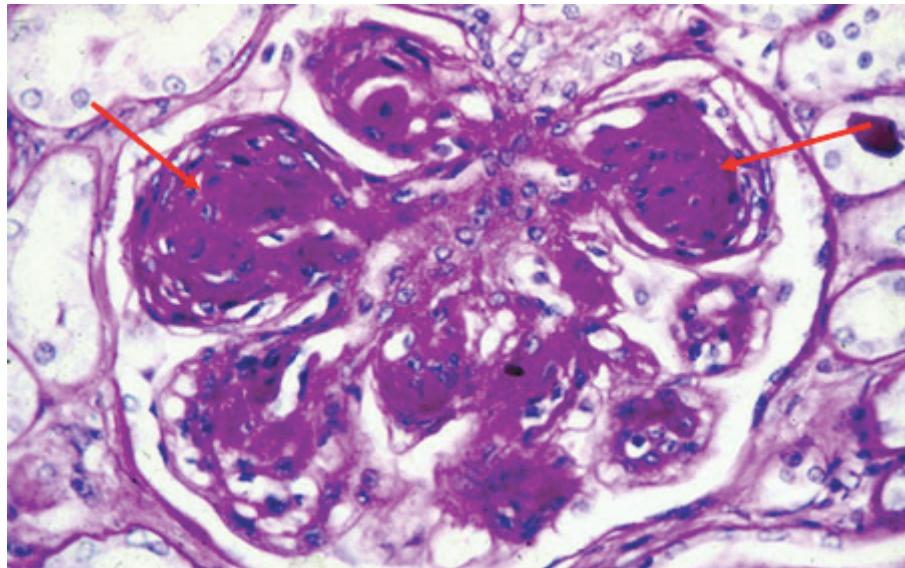
ჰისტოლოგია

I ტიპის მემბრანულ-პროლიფერაციული გლომერულონეფრიტი

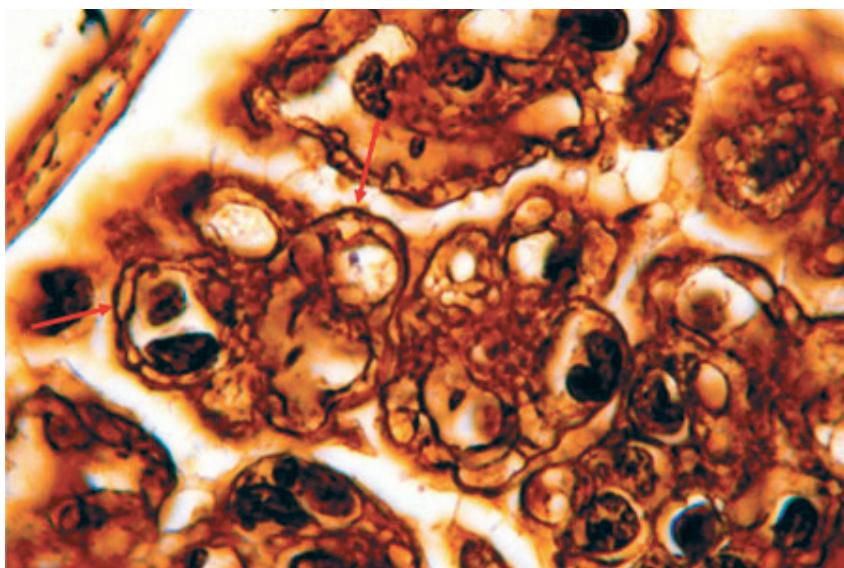
სინათლის მიკროსკოპია: გლომერულა გამოირჩევა გლობალური ჰიპერუჯრედოვნებით, რაც წილაკოვანი აგებულების მქონე გლომერულის სურათს იძლევა. მეზანგიუმის მატრიქსის მატება იწვევს მეზანგიური ანუ ცენტრალური არის გაფართოებას, რომლის ირგვლივ თითქოს „შემოკრებილია“ ზემოაღნიშნული წილაკები.



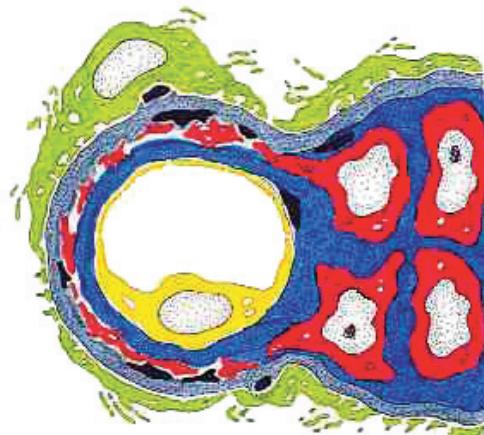
მეზანგიუმის დაზიანების ხარისხი კორელირებს დაავადების მიმდინარეობის ხანგრძლივობასთან: წილაკოვნების პროგრესირებასთან ერთად ადგილი აქვს უჯრედოვნების ხარისხის შემცირებას, რომლის ადგილს თანდათანობით გამრავლებული მეზანგიური მატრიქსი და ფიბროზული ქსოვილი იკავებს (იხ. სურათი მე-6 გვერდზე).



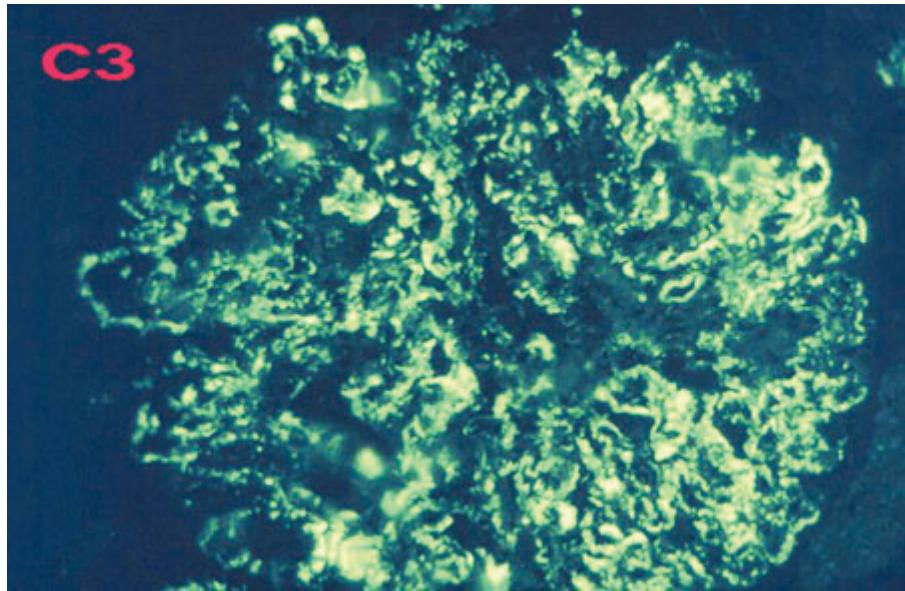
I გიპის მპან-ისათვის ასევე დამახასიათებელია გლომერულის კაპილარული კედლის დიფუზური გასქელება: PAS და ვერცხლის მეთენამინით შეღებვისას სინათლის მიკროსკოპი კარგად მოჩანს ორმაგკონტურიანი ბაზალური მემბრანა, რომელიც „ტრამვაის ხაზის” (tram tracking) სახელწოდებითაც არის ცნობილი.



ორმაგი კონტურის ჩამოყალიბება ხდება მეზანგიუმის ინტერკოზიციით სუბენდოთელურ ზონაში ანუ მეზანგიური უჯრედების მიგრაციით კაპილარის „კედელში”. ამასთან ერთად ადგილი აქვს ბაზალური მემბრანის რეპლიკაციას. ეს კარგად ჩანს ქვემოთ მოყვანილ დიაგრამაზე.

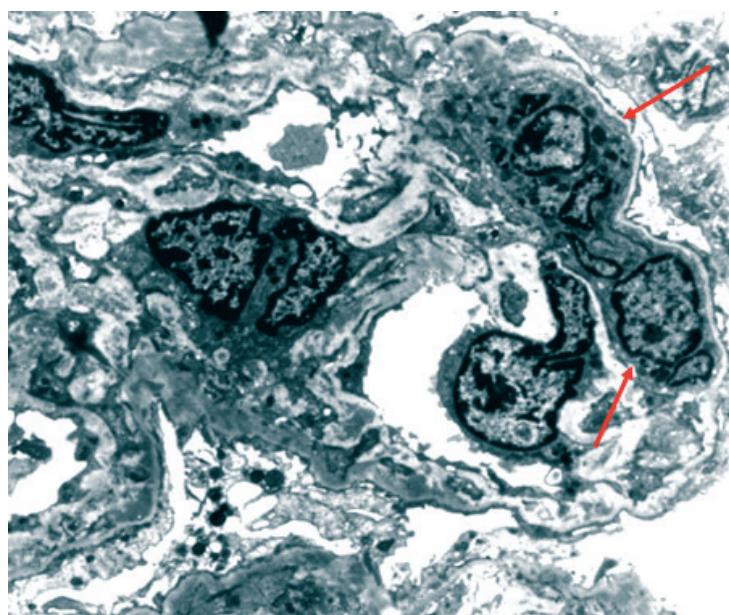


იმუნოფლუორესცენცია: მკვეთრად დადებითია C3 კომპლემენტის ჩართვა, რომელიც ლაგდება გრანულურად გლომერულური კაპილარის კედლის გასწვრივ და უფრო იშვიათად მეზანგიუმში. ამიტომ მასალის C3 კომპლემენტით დამუშავებისას უფრო ინტენსიურია ფლოურესცენციური ნათება პერიფერიაზე, ვიდრე ცენტრალურ ნაწილში, სადაც მეზანგიუმია გამრავლებული.



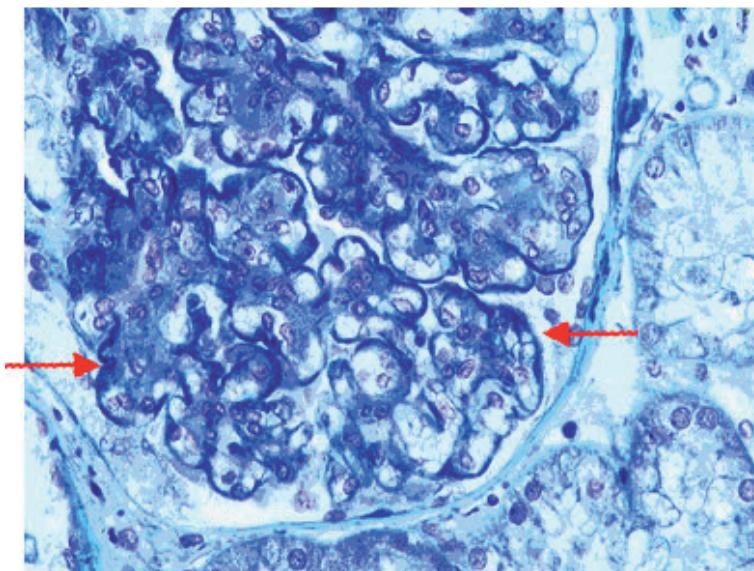
ასევე შეიძლება ადგილი ჰქონდეს ნაწილობრივ IgG-ს ჩართვას. IgM-ის ინტენსიური ჩართვის შემთხვევაში კი საფიქრებელია მეორადად აღმოცენებული I ტიპის მპგნის არსებობა, რომელიც ვითარდება ქრონიკული ბაქტერიული ინფექციის (მაგალითად ოსტეომიელიტი) ფონზე.

ელექტრონული მიკროსკოპია: გამოიყენება კაპილარული კედლის შემადგენლობის დიფერენცირებისათვის, რაც საშუალებას იძლევა დაზუსტდეს სინათლის მიკროსკოპით მიღებული მონაცემები. მაგალითად, იმ შემთხვევაში, თუ კაპილარული კედლის ორმაგი კონტური არის არა მეზანგიური უჯრედების, არამედ მონოციტების ინტერპოზიციის შედეგი, მაშინ საჭმე გვაქვს კრიოგლობულინემიის ფონზე განვითარებულ მპგნ-თან.

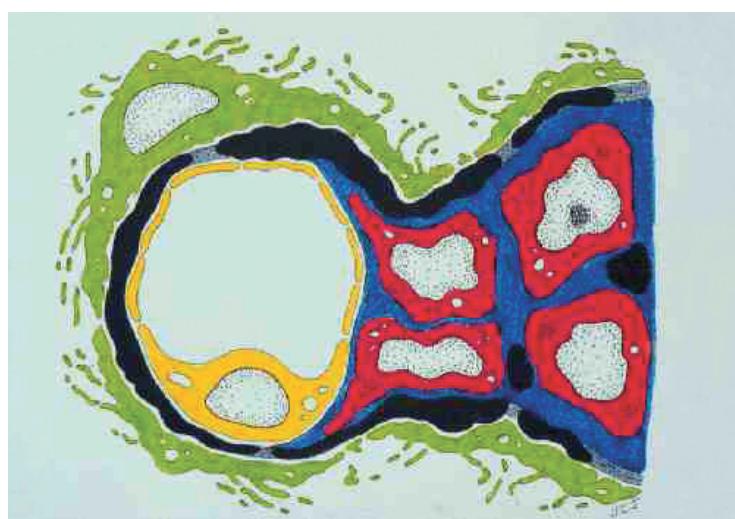


II ტიპის მემბრანულ-პროლიფერაციული გლომერულონეფრიტი (მკვრივი დეპოზიტების დაავადება)

სინათლის მიკროსკოპია: ტიპიურია გლომერულის კაპილარის კედელში არარეგულარულად, ხშირად „ლენტისებრად” განლაგებული ინტრამემბრანული მკვრივი დეპოზიტების არსებობა, რომლებიც განაპირობებენ ბაზალური მემბრანის სისქის მატებას. სწორედ აქედან გამომდინარე არის წოდებული II ტიპის მემბრანულ-პროლიფერაციული გლომერულონეფრიტი „მკვრივი დეპოზიტების დაავადებად”. ტულოიდინის ლურჯით შეღებვისას ინტრამემბრანული დეპოზიტები მოჩანს მუქი ლურჯი ჩანართების სახით.

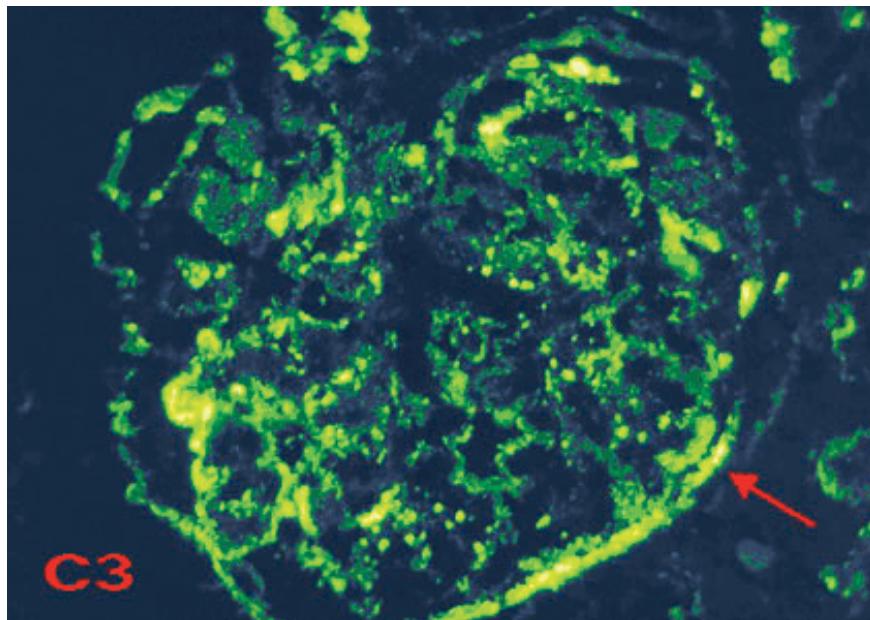


ქვემოთ მოყვანილია „მკვრივი დეპოზიტების დაავადების” (II ტიპის მკგნ) ამსახველი დიაგრამა, რომელზეც კიდევ ერთხელ ნათლად ჩანს, რომ მკვრივი დეპოზიტები ლაგდება არა სუბენდოთელურად ან სუბეპითელურად, არამედ მკაცრად ინტრამემბრანულად.



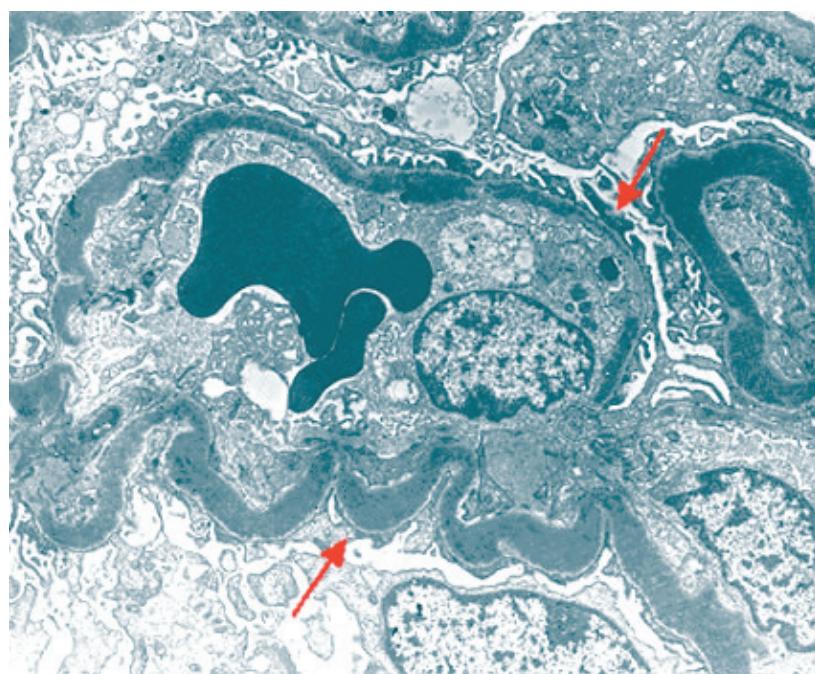
ადსანიშნავია, რომ შესაძლებელია იგივე დეპოზიტების იდენტიფიცირება პროქსიმალური და დისტალური მილაკების ბაზალურ მემბრანაშიც.

იმუნფლუორესცენცია: ხასიათდება C3-ის ინტენსიური ჩართვით არა მხოლოდ გლომერულური კაპილარის კედლის გასწვრივ, არამედ მეზანგიუმშიც. იმუნფლუორესცენციური ჩართვის ხასიათი შეიძლება მრავალფეროვანი იყოს: ხაზოვანი, ფსევდო-ხაზოვანი, ლენტისებრი, გრანულური ან კვანძოვანი. დეპოზიტების ჩართვა ასევე აღინიშნება ბოუმენის კაფსულასა და მილაკების ბაზალურ მემბრანაში.

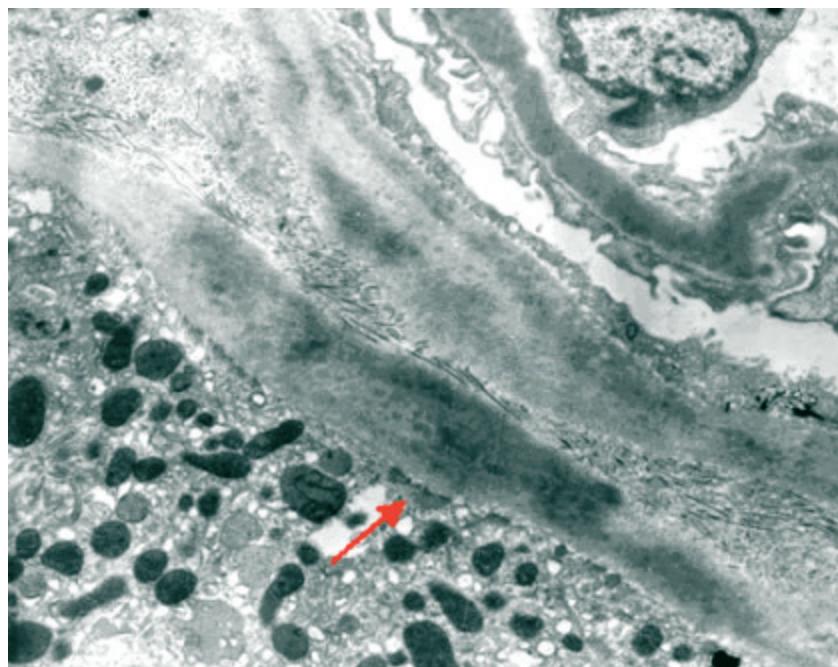


სწორედ იმუნპისტოქიმიით არის შესაძლებელი მკვრივი დეპოზიტების დაავადების დიფერენცირება მსუბუქი ჯაჭვების დაავადებისაგან, როდესაც სინათლის მიკროსკოპით II ტიპის მემბრანულ-პროლიფერაციული გლომერულონეფრიტის იდენტური სურათია სახეზე.

ელექტრონული მიკროსკოპია: კიდევ ერთხელ ადასტურებს ბაზალურ მემბრანაში ტიპიური მკვრივი ოსმოფილური ულტრასტრუქტურების არსებობას: ლენტისებრ უბნებს ენაცვლება მოკლე შეუცვლელი მონაკვეთები.



შესაძლებელია დაფიქსირდეს იგივე სიმკვრივის ულტრასტრუქტურული წარმონაქმნები ბოჟმენის კაფსულასა და ტუბულურ ბაზალურ მემბრანაში.

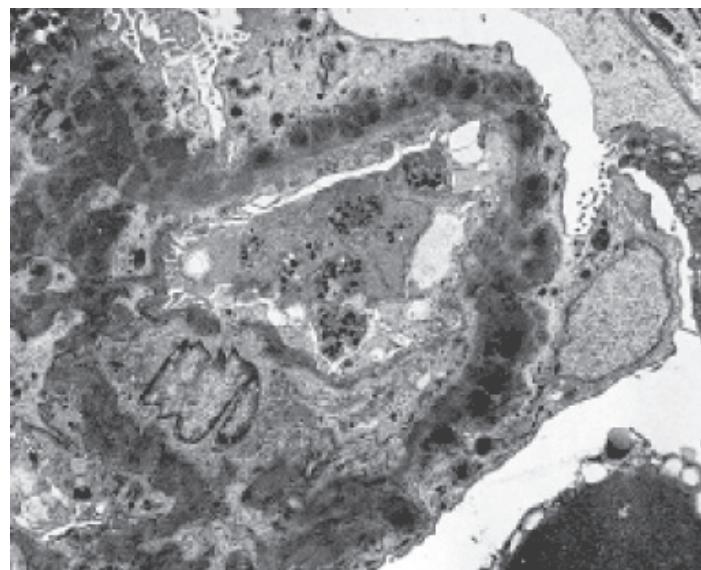


III ტიპის მემბრანულ-პროლიფერაციული გლომერულონეფრიტი

სინათლის მიკროსკოპია: ხასიათდება როგორც I ტიპის მპგნ-ისათვის დამახასიათებელი მონაცემებით, როგორიცაა ორკონტურიანი ბაზალური მემბრანა, მეზანგიუმის ინტერპოზიცია, ასევე მგნ-ისათვის დამახასიათებელი სუბეპიოთელური მახვილისებრი მორჩების არსებობით.

იმუნოფლუორესცენცია: ხასიათდება C3-ის გრანულური ჩართვით კაპილარის კედლის გასწვრივ და მეზანგიუმში, ასევე ალინიშნება ნაწილობრივ IgG და IgM ჩანართებიც.

ელექტრონული მიკროსკოპია: ბაზალური მემბრანის ქვეშ ვლინდება ელექტრონულად მკვრივი დეპოზიტების არარეგულარული ჩანართები. ასევე ბაზალური მემბრანის კომპლექსური დაშლა, გასქელება და ექსპანსია.



კლინიკური მიმდინარეობა და ლაბორატორიული მონაცემები

მებრანულ-პროლიფერაციული გლომერულონეფრიტის კლინიკური სურათი გლომერულური დაზიანების ხარისხზეა დამოკიდებული: ფოკალური დაზიანების შემთხვევაში ჰემატურია 5-10%-ში ვლინდება, ასიმპტომური პროტეინურია - 20-30%-ში. მაგნის დიფუზური ფორმის დროს ჰიპერტონია 20% -შია გამოხატული, ნეფროზული სინდრომი 10-20% ვლინდება, ხოლო ასიმპტომური ჰიპერკრეატინინემია პაციენტთა 10-20%-ს ადენიშნება. მებრანული გლომერულონეფრიტისაგან განსხვავებით, სპონტანური რემისია მაგნის დროს იშვიათია. დიფუზური ხასიათის მაგნის მქონე პაციენტთა 50%-ში თირკმლების ტერმინალური უკმარისობა 10-15 წლის შემდეგ ვითარდება.

მაგნის არაკეთილსამედო პროგნოზული ფაქტორებია:

- ნეფროზული სინდრომი
- დიაგნოსტიკის მომენტში გფს-ის დაქვეითება
- ჰიპერტონია
- თირკმლის ბიოფსიით ტუბულოინტერსტიციული ფიბროზი

მკურნალობა

მეორადი ფორმების მკურნალობაში მაგნ-ს გამომწვევი დაავადების თერაპია იგულისხმება, მაგალითად, ბაქტერიული ენდოკარდიტის დროს – ანტიბიოტიკოთერაპია, ლუპუს-ნეფრიტის შემთხვევაში – იმუნოსუპრესიული, ჰემატიტის დროს – ანტივირუსული თერაპია.

პირველადი ფორმების მკურნალობა მოიცავს:

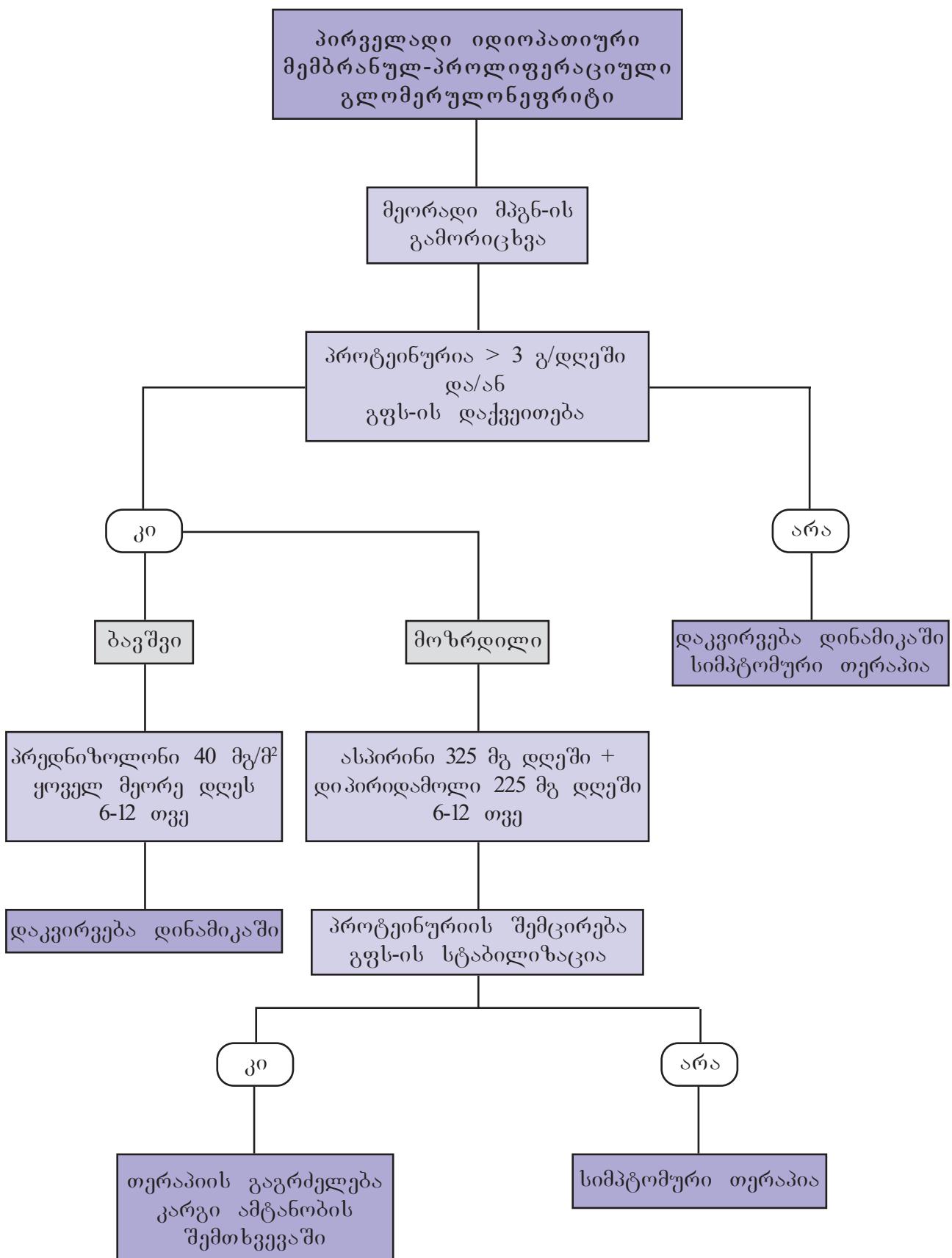
- მხოლოდ სიმპტომურ თერაპიას,
- სტეროიდებისა და იმუნოსუპრესიული აგენტების და
- თრომბოციტების აგრეგაციის ინჰიბიტორების (ასპირინი, დიპირიდამოლი) გამოყენებას.

დაავადების კეთილსამედო მიმდინარეობისას, როდესაც მორფოლოგიურად გამოხატულია მხოლოდ ფოკალურ-სეგმენტური დაზიანება, სახეზეა პროტეინურია < 3 გ, ხოლო კრეატინინის მაჩვენებელი კი < 130 მგ/დლ (< 1.5 მგ/დლ), მოწოდებულია სიმპტომური თერაპია აგფ-ინჰიბიტორებით და/ან არ-ბლოკერებით.

ბავშვებში ნეფროზული სინდრომით მიმდინარე მაგნ-ის დროს, როდესაც დარღვეულია თირკმლის ფუნქცია, გამოიყენება სტეროიდი (40 მგ/გ² დღეგამოშვებით) 6-12 თვის განმავლობაში. მკურნალობის არაეფექტურობის შემთხვევაში გრძელდება სიმპტომური თერაპია აგფ-ინჰიბიტორებით და/ან არ-ბლოკერებით.

მოზრდილ პაციენტებში ისეთი არაკეთილსამედო პროგნოზული კრიტერიუმების არსებობისას, როგორიცაა პროტეინურია $> 3\text{g}$ და/ან კრეატინინის მაჩვენებლი 150-350 მკმოლ/ლ (1.5-4 მგ/დლ) გამოიყენება თრომბოციტების აგრეგაციის ინჰიბიტორები: ასპირინი – 325 მგ/დღეში, დიპირიდამოლი - 225 მგ დღეში (დონადიოს სქემა). თუ ექსთვიანი მკურნალობის შემდეგ აღინიშნა გლომერულური ფილტრაციის მატებისკენ და პროტეინურიის შემცირებისკენ ტენდენცია და აღნიშნული პრეპარატების დამაკმაყოფილებელი სუბიექტური ამტანობა, გრძელდება აღნიშნული მკურნალობა.

თერაპიული დონისძიებების ალგორითმი პირველადი მპგნ-ის დროს



მემბრანულ-პროლიფერაციული გლომერულონეფრიტის რეციდივი თირკმლის ტრანსპლანტაციში

არსებობს გარკვეული ჰისტოლოგიური მსგავსება ტრანსპლანტაციის ქრონიკულ გლომერულოპათიასა და მემბრანულ-პროლიფერაციულ გლომერულონეფრიტს შორის. დიფერენციული დიაგნოზისათვის მნიშვნელოვანია იმუნოფლუორესცენციული კვლევა, რომელიც მპგნ-ის რეციდივის შემთხვევაში C3-ის უფრო ინტენსიურ ჩართვას უჩვენებს IgM-თან შედარებით (ტრანსპლანტაციის გლომერულოპათიასაგან განსხვავებით). ელექტრონული მიკროსკოპით I ტიპის მპგნ-ის შემთხვევაში ჩანს სუბენდოთელური მკვრივი ჩანართები.

მპგნ-ის ტრანსპლანტაციში რეციდივის მთავარი კლინიკური გამოვლენაა პროტეინურია, რომელმაც შეიძლება ნეფროზულ ხარისხს მიაღწიოს. პროტეინურიის გარდა, გვხვდება პემატურია, არტერიული ჰიპერტენზია და თირკმლის ფუნქციის პროგრესული დაქვეითება ტრანსპლანტაციის ტერმინალური უკმარისობის განვითარებამდე.

თირკმლის ტრანსპლანტაციში მპგნ-ის რეციდივის სიხშირის შესახებ განსხვავებული მონაცემები არსებობს. ითვლება, რომ დაავადების ჰისტოლოგიური ნიშნები ტრანსპლანტაციში თითქმის 100%-ში გვხვდება (განსაკუთრებით II ტიპის მპგნ-ის შემთხვევაში), თუმცა კლინიკური გამოვლენა შესაძლებელია მნიშვნელოვნად განსხვავდებოდეს - დაწყებული ასიმპტომური მიმდინარეობიდან დამთავრებული ნეფროზული სინდრომით ან ტერმინალური უკმარისობის სწრაფი განვითარებით.

ტრანსპლანტაციში მპგნ-ის რეციდივის სპეციფიური მკურნალობა არ არსებობს. მნიშვნელოვანია ჰიპერტენზიის, მძიმე პროტეინურიისა და ჰიპერლიპიდემიის კონტროლი, ორომბოზული გართულებების პრევენცია. მეორადი მპგნ-ის შემთხვევაში შესაძლოა ეფექტური იყოს ძირითადი დაავადების მკურნალობა - მაგალითად, ლამივუდინის გამოყენება B ჰეპატიტის ვირუსის პერსისტული ანტიგენების შემთხვევაში. არსებობს ცალკეული მონაცემები ტრანსპლანტაციში ჰიპერენალური მპგნ-ის რეციდივის შემთხვევაში ციკლოფოსფამიდის ან პლამზაფერეზის გამოყენების შესახებ, თუმცა ამ სახის თერაპიის ეფექტურობა დადასტურებული არ არის.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Ulrich Kuhlmann, Dieter Walb: Nephrologie Pathophysiologie-Klinik-Nierenersatzverfahren, Georg Thieme Verlag 2003
2. Alex M. Davison et al.: Oxford Textbook of Clinical Nephrology, 2005
3. Schrier, Robert W.: Diseases of the Kidney & Urinary Tract, 8th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2007
4. Franko Ferrario, Maria Pia Rastaldi. Membranoproliferative Glomerulonephritis. Renal Pathology Learning.
5. European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation.

ამილოიდოზი

ამილოიდოზი წარმოადგენს დაგროვების დაავადებას, რომლის დროსაც ადგილი აქვს ჩეულებრივ პირობებში ხსნადი ცილების ჩალაგებას უხსნადი ფიბრილების (ამილოიდი) სახით ქსოვილებში, რაც ამ უკანასკნელთა სტრუქტურისა და ფუნქციის დარღვევას იწვევს. ამილოიდოზი შეიძლება იყოს სისტემური ან ლოკალური, სიცოცხლისათვის საშიში ან უსიმპტომო. სისტემური ამილოიდოზი, რომლის დროსაც ამილოიდის ჩალაგება პრაქტიკულად ყველა ორგანოში (ტვინის პარენქიმის გარდა) შეიძლება მოხდეს, დღემდე პოტენციურად ლეტალურ დაავადებად განიხილება. ლოკალური ამილოიდოზი, რომლის დროსაც დეპოზიტები გარკვეულ ორგანოსა ან ქსოვილებში ლაგდება, კლინიკურად ხშირად უსიმპტომოდ მიმდინარეობს, თუმცა შეიძლება მძიმე გართულებებითაც გამოვლინდეს, მაგალითად სისხლდენა რესპირატორული ან უროგენიტალური ტრაქტიდან AL ამილოიდოზის შემთხვევაში. ამილოიდის ლოკალური ჩალაგება დამახასიათებელია ასევე ალცენიურის დაავადებისა და შაქრიანი დიაბეტისათვის.

ამილოიდოზის პათოგენეზი და კლასიფიკაცია

ამილოიდოგენეზი მოიცავს სხვადასხვა ცილის (ე.წ. ამილოიდის პრეკურსორი ცილები) ნატიური სტრუქტურის დარღვევას, რის შედეგადაც ხდება მათი აუტოგრეგაცია და ფიბრილების ფორმირება. ცნობილია ამილოიდის პრეკურსორი დაახლოებით ოცი ცილა და ამილოიდოზის პათოლოგიური და კლინიკური კლასიფიკაცია სწორედ ცილის ტიპის მიხედვით ხდება.

ცხრილი 1. ამილოიდოზის კლასიფიკაცია

ტიპი	პრეკურსორი ცილა	კლინიკური სინდრომი
AA	SAA (შრატის A ამილოიდი)	შემენილ ან მემკვიდრულ ქრონიკული ანთებით დაავადებასთან ასოცირებული სისტემური ამილოიდოზი
AL	მსუბუქი ჯაჭვები	მიელომასთან, მონოკლონურ გამოპათიასთან, B-უჯრედოვან დისკრაზიასთან ასოცირებული ამილოიდოზი
ATTR	ნორმალური ტრანსტერიტინი	სენილური სისტემური ამილოიდოზი უპირატესად გულის დაზიანებით
	ტრანსტერიტინის გუნეტიკური ვარიანტები	ოჯახური ამილოიდური პოლინეიროპათია სისტემური ამილოიდოზითა და გამოხატული კარდიომიოპათიით
A β_2 M	β_2 -მიკროგლობულინი	დიალიზთან ასოცირებული ამილოიდოზი უპირატესად ძვალ-კუნთოვანი სიმპტომებით
A β	β -ცილა	ცერებროვასკულური და ინტრაცენტრული ამილოიდური ფოლაქები ალცენიურის დაავადების დროს
AApoAl	აპოლიპოპროტეინის გუნეტიკური ვარიანტები	აუტოსომურ-დომინანტური სისტემური ამილოიდოზი, უპირატესად არანეიროპათიური მიმდინარეობით და გამოხატული ვისცერული დაზიანებით, განსაკუთრებით ნეფროპათიით
Afib	ფიბრინოგენის α ჯაჭვის გუნეტიკური ვარიანტები	აუტოსომურ-დომინანტური სისტემური ამილოიდოზი, არანეიროპათიური, გამოხატული ნეფროპათიით
Alys	ლიზოციმის გუნეტიკური ვარიანტები	აუტოსომურ-დომინანტური სისტემური ამილოიდოზი, არანეიროპათიური, თირკმლისა და გასტროინტესტინური ტრაქტის გამოხატული დაზიანებით
Acys	ცისტატინი C-ს გუნეტიკური ვარიანტი	მემკვიდრეობითი ცერებრული პემორაგია, ცერებრული და სისტემური ამილოიდოზით
AGel	გელსოლინის გუნეტიკური ვარიანტები	აუტოსომურ-დომინანტური სისტემური ამილოიდოზი კრანიალური ნეფროს უპირატესი დაზიანებით
AIAPP	კუნძულოვანი ამილოიდური პელიპტიდი	ამილოიდი ლანგერჰანსის კუნძულებში შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის და ინსულინმის შემთხვევაში

ამილოიდური დეპოზიტების წარმოქმნა შეიძლება მოხდეს სხვადასხვა სიტუაციაში:

1) სისხლში ხანგრძლივი დროის მანძილზე სტრუქტურულად ნორმალური ცილის მაღალი კონცენტრაციის არსებობა, მაგალითად SAA-ს - ქრონიკული ანთებითი მდგომარეობების (იწვევს AA ამილოიდოზის განვითარებას) და წ₂-მიკროგლობულინის - ჰემოდიალიზზე ყოფნის (იწვევს დიალიზთან ასოცირებული ამილოიდოზის განვითარებას) შემთხვევაში.

2) მაღალი ამილოიდოგენური თვისების მქონე ცილის არსებობა სისხლში, მაგალითად მსუბუქი ჯაჭვების - მონოკლონური გამოპათიის (იწვევს AL ამილოიდოზის განვითარებას) და ფიბრინოგენის α ჯაჭვის, ლიზოციმის, ცისტატინი C-ს, აპოლიპოპროტეინის გენეტიკური ვარიანტების - ოჯახური ამილოიდოზის შემთხვევაში.

3) ნორმალური სტრუქტურის მქონე სუსტი ამილოიდოგენური თვისების ცილის არსებობა სისხლში ნორმალური კონცენტრაციით ძალიან დიდი ხნის მანძილზე, მაგალითად ტრანსტირეტინის - სენილური კარდიული ამილოიდოზის შემთხვევაში.

გარდა პრეკურსორი ცილებისაგან წარმოქმნილი ფიბრილებისა, ამილოიდური ჩანართები შედგება ასევე არაფიბრილური კომპონენტებისაგან. მათ მიეკუთვნება ჰეპარანითა და დერმატანით სულფირებული გლიკოზამინოგლიკანები (GAG) და პროტეოგლიკანები, რომლებიც ხელს უწყობენ ამილოიდოგენეზს. ამილოიდის უნივერსალური კომპონენტია ასევე SAP (შრატის ამილოიდის P კომპონენტი), რომელსაც ბოლო ხანებში განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება ამილოიდოზის დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის პერსპექტივების თვალსაზრისით, რაზეც ქვემოთ გვექნება საუბარი.

მიუხედავად იმისა, რომ ამილოიდის პრეკურსორი ცილები სხვადასხვაა, ამილოიდური ფიბრილები უნივერსალური ულტრასტრუქტურითა და თვისებებით ხასიათდებიან. ისინი წარმოადგენენ რიგიდულ, დაუტოტავ, 10-15 ნანომეტრი დიამეტრისა და საშუალო სიგრძის მქონე ცილებს, რომლებიც არ იხსნებიან ფიზიოლოგიურ ხსნარებში. კონგოს წითლით შეღებილი ამილოიდური ფიბრილები ხასიათდებიან მოწითალო-მომწვანო ნათებით პოლარიზებული მიკროსკოპით დათვალიერებისას.

AA ამილოიდოზი

ამ ტიპის ამილოიდოზს მეორად ამილოიდოზსაც უწოდებენ. მისი განვითარების წინაპირობაა სისხლში SAA-ს (შრატის S ამილოიდი) მაღალი კონცენტრაციის არსებობა ხანგრძლივი დროის განმავლობაში. ეს უკანაკნელი წარმოადგენს ანთების მწვავე ფაზის პროტეინს (C რეაქტიული ცილის მსგავსად), რომლის კონცენტრაციაც მკვეთრად იმატებს ორგანიზმში ანთებითი პროცესის დროს.

AA ამილოიდოზის გამომწვევ დაავადებებს მიეკუთვნება:

- ქრონიკული ანთებითი დაავადებები (რევმატოიდული ართრიტი, ფსორიაზი, ბებტერევის დაავადება, რეიტერის სინდრომი, სტილის სინდრომი, სისტემური წითელი მგლურა, შოგრენის სინდრომი, კრონის დაავადება, არასპეციფიური წყლულოვანი კოლიტი);
- ქრონიკული ინფექციები (ტუბერკულოზი, ოსტეომიელიტი, ბრონქოექტაზიური დაავადება);
- ნეოპლაზიები (პოჯკინის დაავადება, ჰიპერნეფრომა);
- ხანგრძლივად მიმდინარე პარაპლეგია;
- ხმელთაშუა ზღვის ცხელება.

AL ამილოდოზი

ამილოდოზის ამ ფორმის განვითარებას საფუძვლად ვა პლაზმური უჯრედების დისკრაზია უდევს. დაზიანებული უჯრედების მიერ ხდება მონოკლონური იმუნოგლობულინების (კაპა ან ლამბდა) სინთეზი, რომლებიც მაღალი ამილოდოგენური ბუნებით ხასიათდებიან და შეიძლება AL ამილოდის სახით სხვადასხვა ორგანოში ჩალაგდნენ. ხშირად AL ამილოდოზი მრავლობითი მიელომის ფარგლებში აღმოცვენდება.

მემკვიდრეობითი სისტემური ამილოდოზი

მემკვიდრეობითი სისტემური ამილოდოზის განვითარება აღწერილია შემდეგი ცილების გენეტიკური ვარიანტების არსებობის შემთხვევაში: ტრანსტირეტინი, ცისტატინი C, გელსოლინი, აპოლიპოპროტეინი AI, ლიზოციმი და ფიბრინოგენ A-ს აჯაჭვი. აღნიშნული მემკვიდრული დაავადებები აუტოსომურ-დომინანტურია და კლინიკურად შეიძლება ნებისმიერ ასაკში გამოვლინდეს. ცალკეული მათგანის მოკლე დახასიათება მოყვანილია ცხრილში N1.

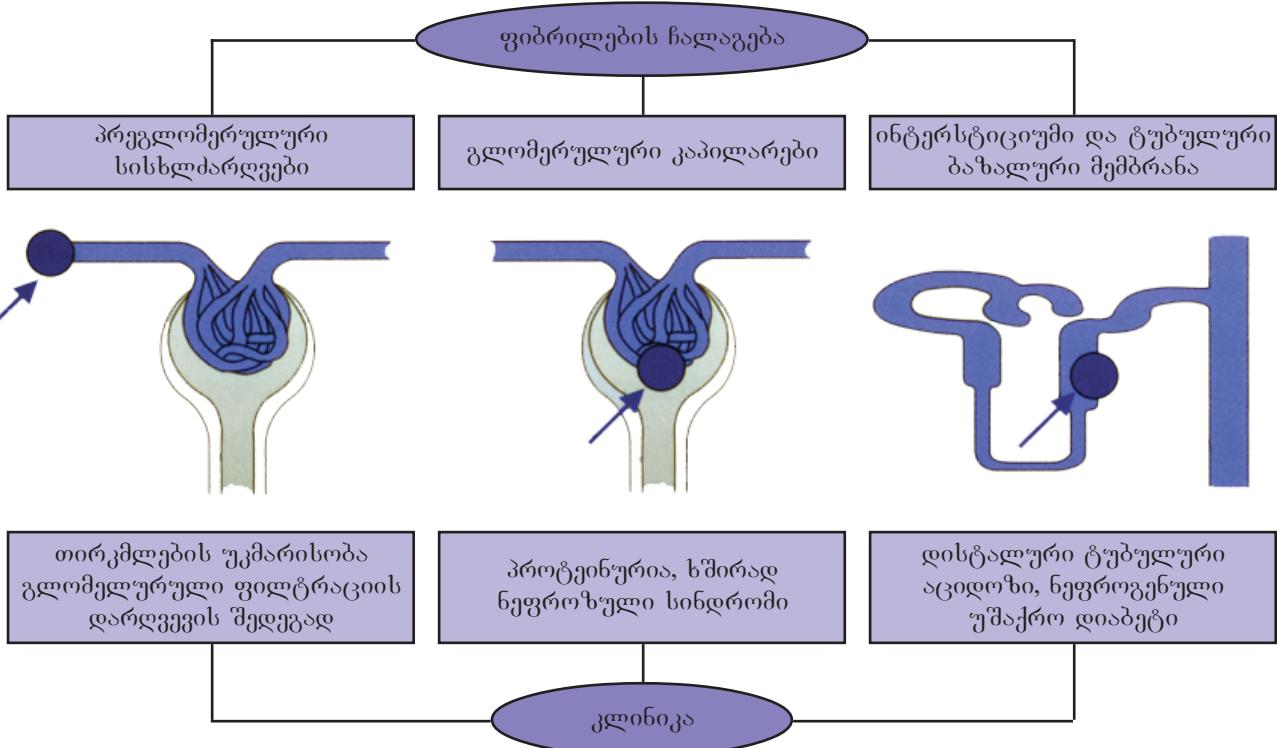
β₂-მიკროგლობულინ-ამილოდოზი

ამილოდოზის ამ ფორმას დიალიზთან ასოცირებულ ამილოდოზსაც უწოდებენ. ის ჩვეულებრივ ვითარდება ჰემოდიალიზზე ხანგრძლივად მყოფ პაციენტებში β2-მიკროგლობულინის გაძლიერებული სინთეზისა და ორგანიზმიდან დაქვეითებული ელიმინაციის შედეგად. ყველაზე ტიპიური გამოვლენაა მტევნის გვირაბის სინდრომი.

ამილოდოზის კლინიკური მიმდინარეობა

ამილოდოზის კლინიკური მიმდინარეობა დამოკიდებულია დაზიანებულ ორგანოზე და შეიძლება ისეთი სიმპტომებით გამოვლინდეს, როგორიცაა რესტრიქციული კარდიომიოპათიის შედეგად განვითარებული გულის უკმარისობა (ხშირია AL ამილოდოზის შემთხვევვაში), ჰეპატოსპლენომეგალია, მალაბსორბცია, ჰერიფერიული ნეიროპათია, მტევნის გვირაბის სინდრომი (დამახასიათებელია β₂-მიკროგლობულინ-ამილოდოზისათვის), მაკროგლოსია (სპეციფიური AL ამილოდოზისათვის). თირკმლის ამილოდოზის კლინიკური გამოვლენა თირკმლის ქსოვილში ფიბრილების ლოკალიზაციაზეა დამოკიდებული:

- უპირატესად პრეგლომერულური სისხლძარღვების დაზიანების შემთხვევაში ირდვევა გლომერულური პერფუზია, რაც თირკმლების მოპროგრესირე უკმარისობის განვითარებას იწვევს;
- ფიბრილების გლომერულურ კაპილარებში ჩალაგების შედეგად ზიანდება ფილტრაციული ბარიერი და მოსალოდნელია ნეფროზული სინდრომის განვითარება;
- ინტერსტიციუმსა და ტუბულურ ბაზალურ მემბრანებში ფიბრილების ჩალაგება იშვიათია და შეიძლება დისტალური ტუბულური აციდოზით ან ნეფროგენული უშაქრო დიაბეტით გამოვლინდეს;
- ხშირია ფიბრილების ერთდროულად პრეგლომერულურ და გლომერულურ კაპილარებში ჩალაგება, რის შედეგადაც ნეფროზული სინდრომი და თირკმლების უკმარისობის ერთდროული ვლინდება.

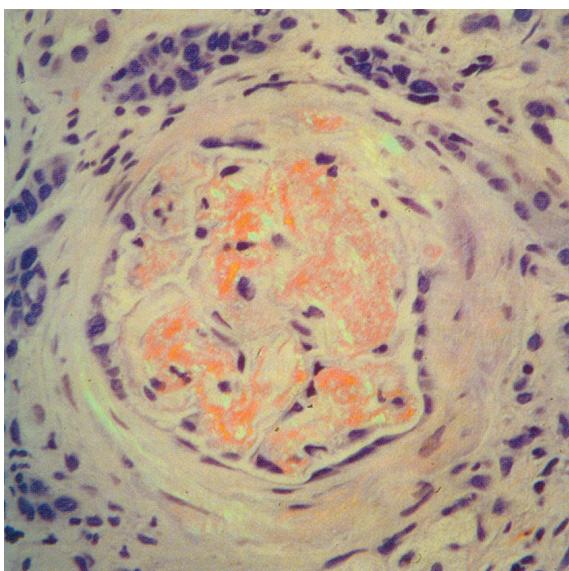


სურ.1 თირკმლის ამილოიდოზის კლინიკური გამოვლენა ამილოიდის სხვადასხვა ლოკალიზაციისას

ამილოიდოზის დიაგნოსტიკა

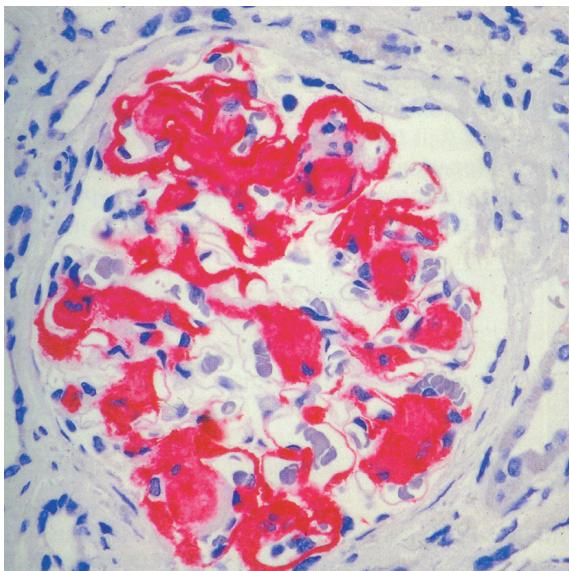
კლინიკურად ამილოიდოზზე ეჭვის მიტანის შემთხვევაში ამილოიდოზის დიაგნოსტიკის ოქროს სტანდარტად შეიძლება ქსოვილის მორფოლოგიური კვლევა ჩაითვალოს. ამ მიზნით შეიძლება ჩატარდეს დაზიანებული ორგანოს (თირკმელი, დვიძლი, კანი), ასევე კანქვეშა ცხიმოვანი ქსოვილის, სწორი ნაწლავის ლორწოვანის, დრძილების ბიოფსია. ყველაზე ნაკლებად ინვაზიური და საკმაოდ მაღალინფორმატიული მეთოდია ნემსით კანქვეშა ქსოვილის ასპირაცია და მიღებული მასალის მაპოლარიზებელი მიკროსკოპის ქვეშ კონგრ. წითლით შეღებვა.

სინათლის მიკროსკოპით თირკმლის ბიოფტატში ამილოიდოზის დადგენა ადგილია კონგრ. წითლით შეღებვის საფუძველზე.

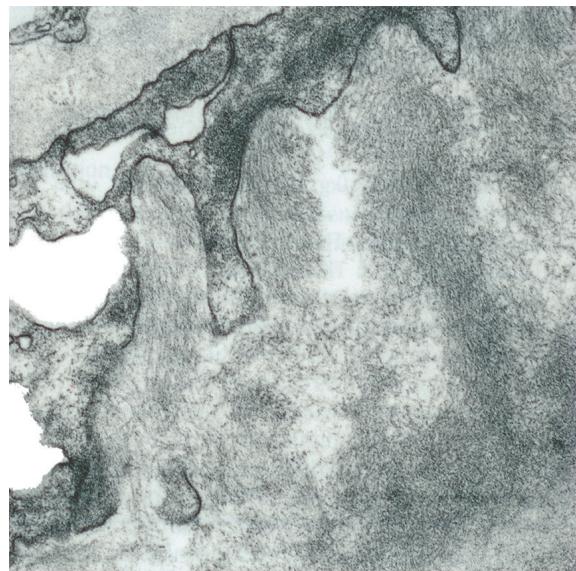


სურ.2 კონგრ. წითელზე დადებითი გლომერულა სინათლის მიკროსკოპში

იმუნფლუორესცენციული კვლევით SAA-ს და მსუბუქი ჯაჭვების საწინააღმდეგო ანტისხეულებით შეიძლობა ამილოიდის შემადგენლობის შესახებ ინფორმაციის მიღება. ელექტრონული მიკროსკოპით ჩანს ამილოიდური ფიბრილები.

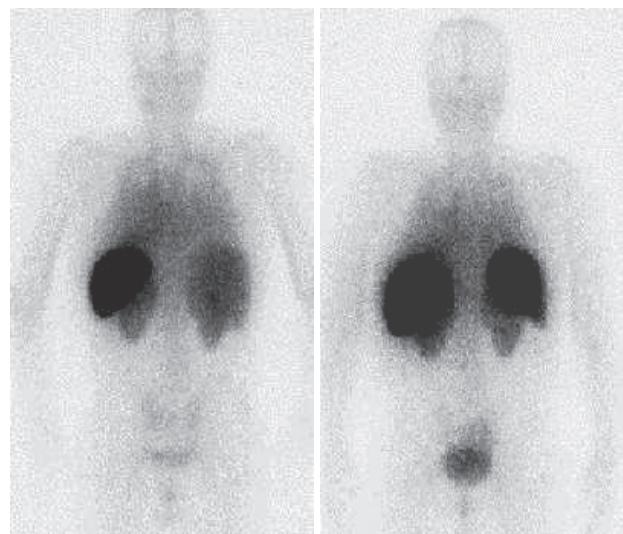
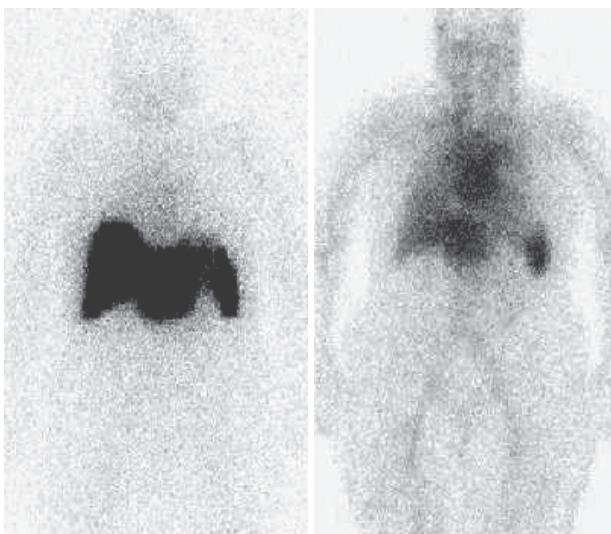


სურ.3 AA ამილოიდის დეპოზიტები
იმუნფლუორესცენციით



სურ.4 გლომერულურ ბაზალურ
მემბრანაში ჩალაგებული ამილოიდის
ფიბრილები ელექტრონულ მიკროსკოპში

ამილოიდოზის დიაგნოსტიკის საინტერესო თანამედროვე მეთოდია SAP რადიოიზოტოპური სცინტიგრაფია. ის ეფუძნება იმ ფაქტს, რომ SAP ყველა ტიპის ამილოიდის შემადგენელი უნივერსალური ნაწილია. ამ მეთოდის გამოყენებით შესაძლებელია არა მხოლოდ ამილოიდოზის დიაგნოსტიკა, არამედ მისი მიმდინარეობის დინამიკა შეფასება.



სურ. 5. SAP სცინტიგრაფია

პაციენტი AL ამილოიდოზით. პირველი სურათი უჩვენებს ინტენსიურ ამილოიდურ დეპოზიტებს დვიძლსა და ელენთაში. მელფალან-სტეროიდით თერაპიის დაწყებიდან 6 თვის შემდეგ გადადებულ მეორე სურათში ჩანს დვიძლიდან ამილოიდის სრული და ელენთიდან ნაწილობრივი რეგრესია.

AA ამილოიდოზი იუვენილური რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტში. პირველ სურათზე ჩანს ამილოიდის ინტენსიური ჩალაგება დვიძლში, ელენთასა და თირკმლებში. მკურნალობის ორი წლის შემდეგ სახეზეა ამილოიდოზის მნიშვნელოვანი რეგრესია.

ამილოიდოზის თანამედროვე მკურნალობა და მომავალი პერსპექტივები

ამილოიდოზის მკურნალობა მოიცავს სიმპტომურ და პათოგენურ მკურნალობას. სიმპტომური მკურნალობა გულისხმობს ორგანოს დაზიანებით გამოწვეული სიმტკომებისა და ბიოქიმიური დარღვევების საწინააღმდეგო ღონისძიებებს. თირკმლის ამილოიდოზის შემთხვევაში ეს შეიძლება ნიშნავდეს ნეფროზული სინდრომის სიმპტომურ მკურნალობას, უფრო გვიან სტადიებზე კი – თირკმლების ქრონიკული დაავადების კონსერვატულ თერაპიას და თირკმლის ჩანაცვლებით თერაპიას.

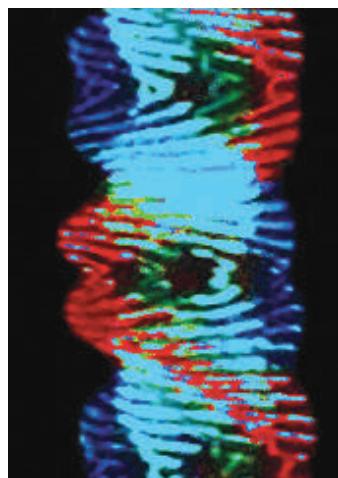
ამილოიდოზის თანამედროვე და მომავალი პათოგენური მკურნალობა შეიძლება სამ ჯგუფად დაიყოს: ამილოიდის პრეცენტრსორი ცილის კონცენტრაციის შემცირებისაკენ, ამილოიდოგენეზის ინჰიბიტებისა და ამილოიდის დაშლისაკენ მიმართული ღონისძიებები.

პრეცენტრსორი ცილი



პრეცენტრსორი ცილის
კონცენტრაციის
შემცირება

ამილოიდი



ამილოიდოგენეზი

ამილოიდოგენეზის
ინჰიბიტება

ამილოიდის დაშლა

სურ.6 ამილოიდოზის მკურნალობის სტრატეგიები

პრეცენტრსორი ცილის კონცენტრაციის შემცირება

დღესდღეობით ამილოიდოზის მკურნალობა ძირითადად სწორედ ამ სტრატეგიას ეფუძნება. წარმატებული მკურნალობის შემთხვევაში შესაძლებელია დაავადების პროგრესირების შეფერხება და გარკვეულწილად ამილოიდური დეპოზიტების რეგრესიაც კი. AA ამილოიდოზის შემთხვევაში ეს სტრატეგია გულისხმობს ანთების საწინააღმდეგო საშუალებების გამოყენებით ქრონიკული ანთების პროცესის ინჰიბიტებას და SAA-ს კონცენტრაციის ნორმალიზებას. არსებობს მონაცემები, რომ თუ მიღწეული იქნება 10მგ/ლ-ზე დაბალი კონცენტრაცია, შესაძლებელია ამილოიდური ჩანართების რეგრესია, დაზიანებული ორგანოს ფუნქციის გაუმჯობესება და გადარჩენის მაჩვენებლის გაზრდა.

AL ამილოიდოზის მკურნალობა მოიცავს B-უჯრედოვანი დისკრაზიის საწინააღმდეგო ქიმიოთერაპიას (მაგ. მელფალანი + პრედნიზოლონი) მონოკლონური მსუბუქი ჯაჭვების პროდუქციის შემცირების მიზნით. მკურნალობის ეფექტი შეიძლება შეფასდეს სისხლში თავისუფალი მსუბუქი ჯაჭვების (FLC) კონცენტრაციის დინამიკით.

β₂-მიკროგლობულინ-ამილოიდოზის (ე.წ. დიალიზთან ასოცირებული ამილოიდოზის) შევექტურ მკურნალობას წარმოადგენს თირკმლის ტრანსპლანტაცია, რომელიც უზრუნველყოფს სისხლში ამ ნივთიერების კონცენტრაციის სწრაფ ნორმალიზებას და დაავადების სიმპტომების უკუგანვითარებას.

თანდაყოლილი ტრანსტირეტინული და ფიბრინოგენის α ჯაჭვის ამილოიდოზის შემთხვევაში დაიძლის ორთოტოპული ტრანსპლანტაცია აღმოფხვრის ამილოიდოგენური ცილის გენეტიკურ ვარიანტებს.

β-სეკრეტაზას და γ-სეკრეტაზას ფერმენტული სისტემების ინპიბირება, რომლებიც განაპირობებენ β ცილის წარმოქმნას უფრო დიდი პრეკურსორი ცილისაგან, ამჟამად ალცენიმერის დაავადების მკურნალობის ექსპერიმენტულ სტადიაზეა.

ცხრილი 2. ამილოიდოზის მკურნალობა პრეკურსორი ცილების კონცენტრაციის შემცირების გზით

დაავადება	მკურნალობის მიზანი	მკურნალობის მაგალითები
AA ამილოიდოზი	SAA კონცენტრაციის	ანთების საწინააღმდეგო და იმუნოსუპრესიული თერაპია რევმატოდული ართრიტის დროს; კოლხიცინი ხელოთაშუა ზღვის ცხელებისთვის; ოსტეომიელიტის ქირურგიული მკურნალობა
AL ამილოიდოზი	მონოკლონური ჯაჭვების პროდუქციის ინპიბირება	მსუბუქიმონოკლონური გამოპათიის საწინააღმდეგო ქიმიოთერაპია (ყველაზე გავრცელებული სქემა: მელფალანი + პრედნიზოლონი)
მეგვიდრული ამილოიდოზი	ცილის გენეტიკური ვარიანტის აღმოფხვრა	დაიძლის ორთოტოპული ტრანსპლანტაცია
ჰემოდიალიზთან ასოცირებული ამილოიდოზი	β ₂ -მიკროგლობულინის კონცენტრაციის ნორმალიზება	თირკმლის ტრანსპლანტაცია

ამილოიდოგენების ინპიბირება

როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, გლიკოზამინოგლიკანები (GAG) ნებისმიერი ტიპის ამილოიდის შემადგენერულ კომპონენტს წარმოადგენენ და ამილოიდოგენების პროცესში მონაწილე მნიშვნელოვან ნივთიერებებად განიხილებიან. გლიკოზამინოგლიკანებსა და ამილოიდურ ფიბრილებს შორის ურთიერთქმედების ინპიბირება პერსპექტიულ თერაპიულ მიღვომას წარმოადგენს ამილოიდოზის ყველა ტიპისათვის. GAG-მიმეტური მედიკამენტი Fibrilex® ამჟამად კლინიკური შესწავლის ფაზაშია. მიმდინარეობს ახალი პრეპარატების შემუშავებაც.

იმ შემთხვევაში, როცა ამილოიდის წარმოქმნისაკენ მიღრეკილება განპირობებულია სისხლში მაღალი ამილოიდოგენური თვისების მქონე ცილის (გენეტიკური ვარიანტები) არსებობით, თერაპიული სტრატეგია შეიძლება მიმართული იყოს ამ პრეკურსორი ცილის სტაბილიზაციისაკენ. მაგალითად ნაჩვენებია, რომ არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალება დიფლუნიზალი უკავშირდება ტრანსტერიტინის მოლეკულას და ახდენს ამილოიდის ფორმირების ინპიბირებას. უახლოეს მომავალში მოსალოდნელია ოჯახური ამილოიდოზური პოლინეიროპათიის სამკურნალოდ დიფლუნიზალის გამოყენების კლინიკური კვლევების დაწყება.

ამილოდიზის დაშლა

როგორც ზემოთ იყო აღნიშნული, გლიკოპროტეინი SAP ყველა ტიპის ამილოდის უნივერსალური შემადგენელი კომპონენტია. ეს ნივთიერება გამოირჩევა რეზისტენტულობით პროტეოლიზის მიმართ და შესაბამისად მისი კავშირი ამილოდურ ფიბრილებთან იცავს ამ უკანასკნელთ ფაგოციტური უჯრედებისა და პროტეულიზური ფერმენტების მიერ დეგრადაციისაგან. SAP-ისა და ფიბრილის შორის კავშირის დარღვევა ამილოდოზის მკურნალობის პერსპექტიულ სტრატეგიას წარმოადგენს. ამ მიზნით შექმნილი ნივთიერება CPHPC ამჟამად კლინიკური კვლევის სტადიაშია.

ამილოდოზის მკურნალობის მიმზიდველი სტრატეგიაა იმუნოთერაპია, რაც გულისხმობს ამილოდის საწინააღმდეგო ანტისეულების გამოყენებით ამილოდური დეპოზიტების დაშლას. უკვე შექმნილია ერთ-ერთი ასეთი ანტისეული და მოსალოდნელია მისი კლინიკური შესწავლის დაწყება AL ამილოდოზით დაავადებულ პაციენტებში. იმუნოთერაპია ყველაზე უკეთ შესწავლილია ალცენიმერის დაავადების შემთხვევაში, სადაც მუშავდება β ცილის მიმართ პასიური და აქტიური იმუნიზაციის სტრატეგიები.

გამოყენებული დიტერატურა:

1. Alex M. davison, J.Stewart Cameron, Jean-Pierre Grunfeld, Claudio Ponticheli, Eberhard Ritz, Cristopher G. Winearls, Charls van Yaperele. Oxford Textbook of Clinical Nephrology, 2005.
2. Ulrich Kulmann, Dieter Walb, frierich C. Luft. Nephrologie.Pathophysiologie-Klinik-Nierenersatzverfahren. *Georg Thieme Verlag. Stutgard-new York.*
3. Drug Insight: emerging therapies for amyloidosis. Julian D Gillmore, Philip N Hawkins. Nature Clinical Practice Nephrology 2, 263 - 270 (01 May 2006)
4. Dwomoa Adu, Paul Emery and Michael Madaio. Rheumatology and the Kidney. Oxford University Press, 2001.

რენული ანემია

თირკმლების ფუნქციის გამოხატული დაქვეითების (თირკმლების ქრონიკული დაავადება IV-V სტადია) მქონე პაციენტების უმრავლესობას აღენიშნება ნორმოციტული, ნორმოქრომული ანემია. რენული ანემია პაციენტების ავადობისა და სიკვდილობის ხელშემწყობი მნიშვნელოვანი ფაქტორია. ის მრავალი სიმპტომის განვითარებას განაპირობებს, როგორიცაა საერთო სისუსტე, დაღლილობა, თავბრუსხვევა, სუნთქვის გახშირება, სქესობრივი ფუნქციის დაქვეითება, მიღის დარღვევა, იმუნური სისტემის დასუსტება. გარდა ამისა, რენული ანემია ურემიულ პაციენტებში სისხლდენისადმი მიღრეკილების ერთ-ერთი პათოფიზიოლოგიური ფაქტორია. მნიშვნელოვანია ანემიის კარდიული გართულებები, როგორიცაა გულის წუთმოცულობის გაზრდა და ამის შედეგად მარცხენა პარკუჭის დილატაცია და ჰიპერტონია, ასევე სტენოკარდიის გაუარესება გულის იშემიური დაავადების მქონე პაციენტებში.

ეტიოლოგია

თირკმლების ქრონიკული დაავადების (თქდ) დროს ანემიის განვითარების წამყვანი პათოფიზიოლოგიური მექანიზმია დაავადებული თირკმლების მიერ ერითროპოეტინის გამომუშავების შემცირება. ამის დასტურია ის ფაქტი, რომ თირკმლების აუტოსომურ-დომინანტური პოლიცისტური დაავადების შემთხვევაში ჩვეულებრივ ანემია უფრო გვიან სტადიაზე აღმოცენდება თირკმლების ქრონიკული დაავადების გამომწვევ სხვა მიზეზებთან შედარებით, რაც პოლიცისტური თირკმლების მიერ ერითროპოეტინის სეკრეციის უნარის შენარჩუნებით აიხსნება.

ერითროპოეტინის დეფიციტის გარდა, რენული ანემიის განვითარებას შეიძლება მრავალი სხვა ფაქტორი უწყობდეს ხელს:

- ერითროპოეზის დაქვეითება
 - ერითროპოეტინის დეფიციტი
 - ერითროპოეზის ინკიბირება ურემიული ტოქსინების და ციტოკინების (ინფექციური და ანთებითი მდგომარეობები) მიერ
 - ძვლის ტვინის ფიბროზი მეორადი ჰიპერპარათირეოზის გამო
 - ძვლის ტვინის ფუნქციის დათრგუნვა ძირითადი დაავადებით (მაგ. მრავლობითი მიელომა) ან მედიკამენტებით (მაგ. იმუნუსუპრესანტები)
- ერითროციტების სიცოცხლის ხანგრძლივობის შემცირება
 - ურემიული ტოქსინები და მეორადი ჰიპერპარათირეოზი
 - ფოსფორშემბოჭველების ჭარბი დოზირებით გამოწვეული ჰიპოფოსფატემია
 - მეთილდოპათი განპირობებული ჰიმოლიზური ანემია
 - ძირითადი დაავადება
 - მედიკამენტები (ფენაცეტინი, პარაცეტამოლი)
 - ჰიმოლიზურ-ურემიული სინდრომი
 - სისტემური წითელი მგლურა
- რკინის დეფიციტი
 - მცირე რაოდენობით სისხლის დანაკარგი ჰიმოდიალიზის ყოველ სეანსზე
 - ლაბორატორიული ანალიზებისათვის სისხლის აღება
 - გასტროინტესტინური სისხლდენა (ფარული ან გამოხატული)
- ფოლიუმის მჟავას და/ან B12 ვიტამინის დეფიციტი
- ჰიმოდილუცია ჰიპერჰიდრატირებულ პაციენტში
- ალუმინით ქრონიკული ინტოქსიკაცია (დღესდღეობით ძალზე იშვიათია)
- ჰიპოთირეოზი
- ჰიმოგლობინოპათიები

დიაგნოსტიკა

თირკმლების ქრონიკული დაავადების მქონე პაციენტში აუცილებელია ჰემოგლობინის რეგულარული კონტროლი. სხვადასხვა გაიდლაინებში ანემიის დეფინიციისათვის ჰემოგლობინის განსხვავებული მაჩვენებლები გამოიყენება. K/DOQI 2006 წლის გაიდლაინების მიხედვით, ანემია განისაზღვრება, როგორც ჰემოგლობინის მაჩვენებელი < 13.5 გ/დლ მამაკაცებში და < 12 გ/დლ ქალებში (2000 წლის გაიდლაინებში ეს მაჩვენებლები იყო შესაბამისად < 12 გ/დლ და < 11 გ/დლ).

ანემიის სიმძიმის, ტიპის, ერითროპოეზური აქტივობის, ანთების, რკინის მარაგისა და ფუნქციური რკინის შესახებ ინფორმაციის მოსაპოვებლად თირკმლების ქრონიკული დაავადების მქონე პაციენტს რუტინულად უნდა ჩაუტარდეს რიგი გამოკვლევები:

- ჰემოგლობინის კონცენტრაციის განსაზღვრა – ანემიის ხარისხის შესაფასებლად (ჰემოდიალიზზე მყოფ პაციენტებში – დიალიზის სეანსის დაწყებამდე);
- ერითროციტების გამოკვლევა (MCV – საშუალო კორპუსკულური ჰემოგლობინი) ანემიის ტიპის განსასაზღვრად;
- რეტიკულოციტების რაოდენობის განსაზღვრა – ერითროპოეზური აქტივობის შესაფასებლად;
- ფერიტინის კონცენტრაციის განსაზღვრა – ორგანიზმში რკინის მარაგის შესაფასებლად;
- ერითროპოეზისათვის ფუნქციური რკინის არსებობის შესაფასებლად რომელიმე ქვემოთ ჩამოთვლილი მაჩვენებლის განსაზღვრა: ტრანსფერინის გაჯერების ინდექსი (TSAT), ჰიპოერომული ერითროციტები ან რეტიკულოციტებში ჰემოგლობინის შემცველობა (CHr);
- C რეაქტიული ცილის (CRP) განსაზღვრა – ანთების შესაფასებლად;
- დიალიზზე მყოფ პაციენტებში – დიალიზის ადეპვატურობის შეფასება.

გარკვეულ კლინიკურ სიტუაციებში შეიძლება ნაჩვენები იყოს უფრო ფართო გამოკლევების ჩატარება:

- გასტროინტესტინური ტრაქტიდან სისხლის ფარული დანაკარგის შეფასება;
- სისხლში B_{12} ვიტამინისა და ერითროციტებში ფოლატის განსაზღვრა;
- ინტაქტური პარათიროიდული ჰორმონის განსაზღვრა;
- ლეიკოციტური ფორმულისა და თრომბოციტების გამოკვლევა;
- ტესტები ჰემოლიზზე (ჰაპტოგლობინი, ლაქტატდიგნოზენაზა, ბილირუბინი, კუმბისის ტესტი);
- სისხლის და/ან შარდის ცილების ელექტროფორეზი;
- ალუმინის კონცენტრაციის განსაზღვრა სისხლში;
- ცალკეულ შემთხვევებში – ჰემოგლობინის ელექტროფორეზი და ძვლის ტვინის გამოკვლევა.

ერითროპოეტინის დეფიციტის შედეგად განვითარებული რენული ანემიის დიაგნოზის დასმისათვის აუცილებელია შემდეგი ორი კრიტერიუმი:

- თირკმლების ფუნქციის მნიშვნელოვანი დაქვეითება;
- ლაბორატორიული გამოკვლევებით ანემიის სხვა მიზეზების გამორიცხვა.

რენული ანემიის დიაგნოზის დასადგენად სისხლში ერითროპოეტინის კონცენტრაციის განსაზღვრა ნაკლებად ინფორმატიულია და რუტინულად არ გამოიყენება. ის შეიძლება იყოს დაქვეითებული, ნორმალური ან ოდნავ მომატებული (ჯანმრთელი არაანემიური ადამიანის მაჩვენებელთან შედარებით). აღსანიშნავია, რომ სხვა გენეზით განპირობებული მძიმე ანემიის შემთხვევაში ერითროპოეტინის კონცენტრაცია შეიძლება 6-10-ჯერ მომატებული იყოს.

მკურნალობის სამიზნე მაჩვენებლები

პრაქტიკულად ყველა თანამედროვე გაიდლაინის მიხედვით, ჰემოგლობინის სამიზნე მაჩვენებელი განისაზღვრება, როგორც > 11 გ/დლ. შედარებით მეტი აზრთა სხვადასხვაობაა ჰემოგლობინის ზედა ლიმიტთან მიმართებაში. ერთის მხრივ, ჰემოგლობინის მაჩვენებლის მატებასთან ერთად უმჯობესდება პაციენტის სიცოცხლის ხარისხი - ქვეითდება მიდრეკილება დეპრესიისა და დაღლილობისაკენ, თუმცა მეორეს მხრივ არსებობს მონაცემები, რომ ჰემოგლობინის ზედმეტად მაღალი კონცენტრაცია ზრდის კარდიოგასკულური და ცერებროგასკულური გართულებების რისკს. აღნიშნული ფაქტორების გათვალისწინებით, K/DOQI 2006 წლის გაიდლაინების მიხედვით ჰემოგლობინის სამიზნე კონცენტრაცია > 11 გ/დლ, ამასთან საჭიროა სიფრთხილე იმ შემთხვევაში, როცა ერითროპოეტინოთ მკურნალობის შედეგად ეს მაჩვენებელი > 13 გ/დლ.

ჰემოგლობინის სამიზნე მაჩვენებელი დამოკიდებულია კონკრეტულ კლინიკურ სიტუაციაზე. მაგალითად, გულ-სისხლძარღვთა მძიმე დავადების მქონე პაციენტებში (NYHA III-IV ფუნქციური კლასი) სასურველია, ჰემოგლობინის კონცენტრაცია იყოს 11-12 გ/დლ-ის ფარგლებში. იგივე შეიძლება ითქვას შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებზე. ამის საპირისპიროდ, იმ პაციენტებში, რომლებსაც ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დავადება და ქრონიკული ჰიპოერენერგიული მაღალი მაჩვენებლის მიღწევა.

ERA-EDTA 2004 წლის გაიდლაინებში ხაზგასმითაა ნათქვამი, რომ ჰემოგლობინის სამიზნე მაჩვენებლები ეხება ერითროპოეტინოთ მკურნალობას და არ ვრცელდება იმ პაციენტებზე, რომლებსაც ანტიანემიური მკურნალობა ერითროციტული მასის გადასხმით უტარდებათ.

ჰემოგლობინის კონცენტრაციის გარდა, დიდი მნიშვნელობა აქვს ორგანიზმი რკინის შემცველობის სამიზნე მაჩვენებლების განსაზაღვრას. ERA-EDTA 2004 წლის გაიდლაინებში მოცემულია შემდეგი მინიმალური მაჩვენებლები:

- ფერიტინი > 100 მკგ/ლ და
- ტრანსფერინის გაჯერების ინდექსი (TSAT) $> 20\%$, ან ჰიპოქრომული ერითროციტები $< 10\%$, ან რეტიკულოციტებში ჰემოგლობინის შემცველობა (CHr) > 29 პგ/უჯრედი.

კლინიკურ პრაქტიკაში ზემოთ მოცემული მინიმალური კრიტერიუმების გარანტირებულად დასაკმაყოფილებლად დასახული უნდა იქნას შემდეგი სამიზნე მაჩვენებლები:

- ფერიტინი 200-500 მკგ/ლ
- TSAT 30-40%, ან ჰიპოქრომული ერითროციტები $< 2.5\%$, ან CHr > 35 პგ/უჯრედი.

გასათვალისწინებელია, რომ ორგანიზმში რკინის შემცველობის შესასწავლად ანალიზი ადებულ უნდა იქნეს ინტრავენური რკინის გაკეთებიდან მინიმუმ ერთი კვირის გასვლის შემდეგ.

ზემოთაღნიშნული კრიტერიუმები შემუშავებულია ერითროპოეზის მასტიმულებელი აგენტებით ნამკურნალევი პაციენტებისათვის (აღნიშნული პრეპარატები ზრდიან ორგანიზმის მოთხოვნილებას რკინაზე).

ERA-EDTA 2004 წლის გაიდლაინების მიხედვით, ფერიტინის რეკომენდებული ზედა ზღვარია 800 მკგ/ლ. ერითროპოეტინამდელ ერაში, როცა რენული ანემიის

მკურნალობის ძირითად მეთოდს ჰქმოტრანსფუზია წარმოადგენდა, არცთუ იშვიათად გვხვდებოდა ფერიტინის ძალიან მაღალი კონცენტრაციები (>1000 - 2000 მკგ/ლ), რაც ქმნიდა რკინით ინგოქსიკაციისა და ჰქმოსიდეროზის განვითარების რისკს. მნიშვნელოვანია იმის ცოდნა, რომ ფერიტინი მიეკუთვნება მწვავე ფაზის პროტეინებს და ანთებამ შეიძლება მისი კონცენტრაციის 2-4-ჯერ მომატება გამოიწვიოს. აღნიშნულ შემთხვევაში ფერიტინის მაღალი მაჩვენებელი მწვავე ანთების არსებობაზე და არა რკინით გადატვირთვაზე მიუთითებს. შესაძლო შეცდომის გამოსარიცხად რეკომენდებულია ფერიტინთან ერთად რუტინულად C რეაქტიული ცილის განსაზღვრაც.

რენული ანემიის მკურნალობა

რენული ანემიის მკურნალობაში ცალ-ცალკე უნდა იქნას განხილული თერაპია ერითროპოეზის მასტიმულებელი აგენტებით, რკინით თერაპია, ე.წ. „დამატებითი“ თერაპია და ჰქმოტრანსფუზია.

თერაპია ერითროპოეზის მასტიმულებელი აგენტებით

ერითროპოეზის მასტიმულებელი აგენტების დანერგვა თირკმლების ქრონიკული დაავადების მქონე პაციენტების მკურნალობის პროგრესირების გზაზე უმნიშვნელოვანეს ეტაპს წარმოადგენდა. ამ პრეპარატებმა მნიშვნელოვნად შეამცირეს პაციენტების ავადობა და სიკვდილობა, გააუმჯობესეს სიცოცხლის ხარისხი. მათი გამოყენებით შესაძლებელია:

- რენული ანემიის კორექცია;
- ჰქმოტრანსფუზიის საჭიროების მინიმუმამდე დაყვანა და შესაბამისად სხვადასხვა ვირუსით დაინფიცირების, ასევე სენსიბილიზაციის და ციტოტოქსიური ანტისეულებების გამომუშავების რისკის შემცირება;
- ურემიის ისეთი სიმპტომების გაუმჯობესება, როგორიცაა ქავილი, მამაკაცთა სექსუალური დარღვევები, ჰქმოსტაზის სისტემის დარღვევა.

ერითროპოეზის მასტიმულებელი პრეპარატების ისტორია გასული საუკუნის ოთხმოციანი წლებიდან იწყება, მას შემდეგ, რაც გამოყოფილი იქნა ერითროპოეტინის გენი და შეიქმნა ადამიანის რეკომბინანტული ერითროპოეტინი. ეს უკანასკნელი, ენდოგენური ერითროპოეტინის ანალოგიურად, უკავშირდება დიმერიზებულ ერითროპოეტინურ რეცეპტორს და ერითროპოეზის სტიმულირებასა და ჰქმოგლობინის კონცენტრაციის გაზრდას იწვევს. რეკომბინანტული ერითროპოეტინი ორი ფორმით გვხვდება – ერითროპოეტინი α (Eprex®, Erypo®) და ერითროპოეტინი β (Recormon®, Neo-Recormon®). ერითროპოეტინის საწყისი დოზა დამოკიდებულია პაციენტის წონაზე, ანემიის ხარისხსა და მიზეზებზე. ჩვეულებრივ გამოიყენება საწყისი დოზა 50-100 ერთ/გზ კვირაში ორჯერ ან სამჯერ. შესაძლებელია ორი მიდგომა: დასაწყისში შედარებით მცირე დოზის გამოყენება და შემდგომ ზრდა საჭიროების მიხედვით ან მაღალი დოზით დაწყება და დოზის თანდათანობითი კლება. ერითროპოეტინის ორგანიზმში შეყვანის გზის შესახებ სხვადასხვაგვარი რეკომენდაციები გვხვდება. ზოგადად, ინტრავენური გზის უპირატესობაა უმტკივნეულობა, ნაკლი – უფრო მაღალი დოზების გამოყენების საჭიროება (თუმცა ბოლო დროს გამოჩნდა მონაცემები, რომლებიც ერითროპოეტინის ინტრავენური გამოყენების თანაბარ ეფექტურობაზე მიუთითებენ), ხოლო კანქვეშა გზის უპირატესობაა დამზოგველი დოზირება, ნაკლი კი - მტკივნეულობა და აპლაზიური ანემიის განვითარების რისკი, რაზეც ქვემოთ გვხქნება საუბარი.

ერითროპოეზის მასტიმულებელი აგენტების მეორე თაობაა დარბოპოეტინია (Aranesp®). ეს ნივთიერება შეიცავს ორ დამატებით ამინომჟავას, რომლებიც მისი მეტაბოლური სტაბილურობის გაზრდას და ნახევარდაშლის პერიოდის გახსნგრძლივებას უზრუნველყოფენ. პირველი თაობის ერითროპოეტინისაგან განსხვავებით, დარბოპოეტინი კვირაში ან ორ კვირაში ერთხელ კეთდება. ამასთან, ამ პრეპარატისათვის დამტკიცებულია კანქვეშა და ინტრავენური გამოყენების თანაბარი ეფექტურობა.

მიღდინარებს ერითროპოეზის მასტიმულებელი აგენტების ახალი ფორმების შემუშავება. მესამე თაობის პრეპარატიდ ითვლება ე.წ. ერითროპოეტინის რეცეპტორების მუდმივი აქტივაციორი - CERA (Mircera®). ამ პრეპარატის მოლეკულაში დამატებულია პოლიმერული ჯაჭვი, რომელიც ნახევარდაშლის პერიოდს 130 საათამდე ზრდის. კლინიკურ პრაქტიკაში მისი დანერგვა უახლოეს მომავალშია მოსალოდნელი.

მონიტორინგი ერითროპოეზის მასტიმულებელი აგენტებით თერაპიისას

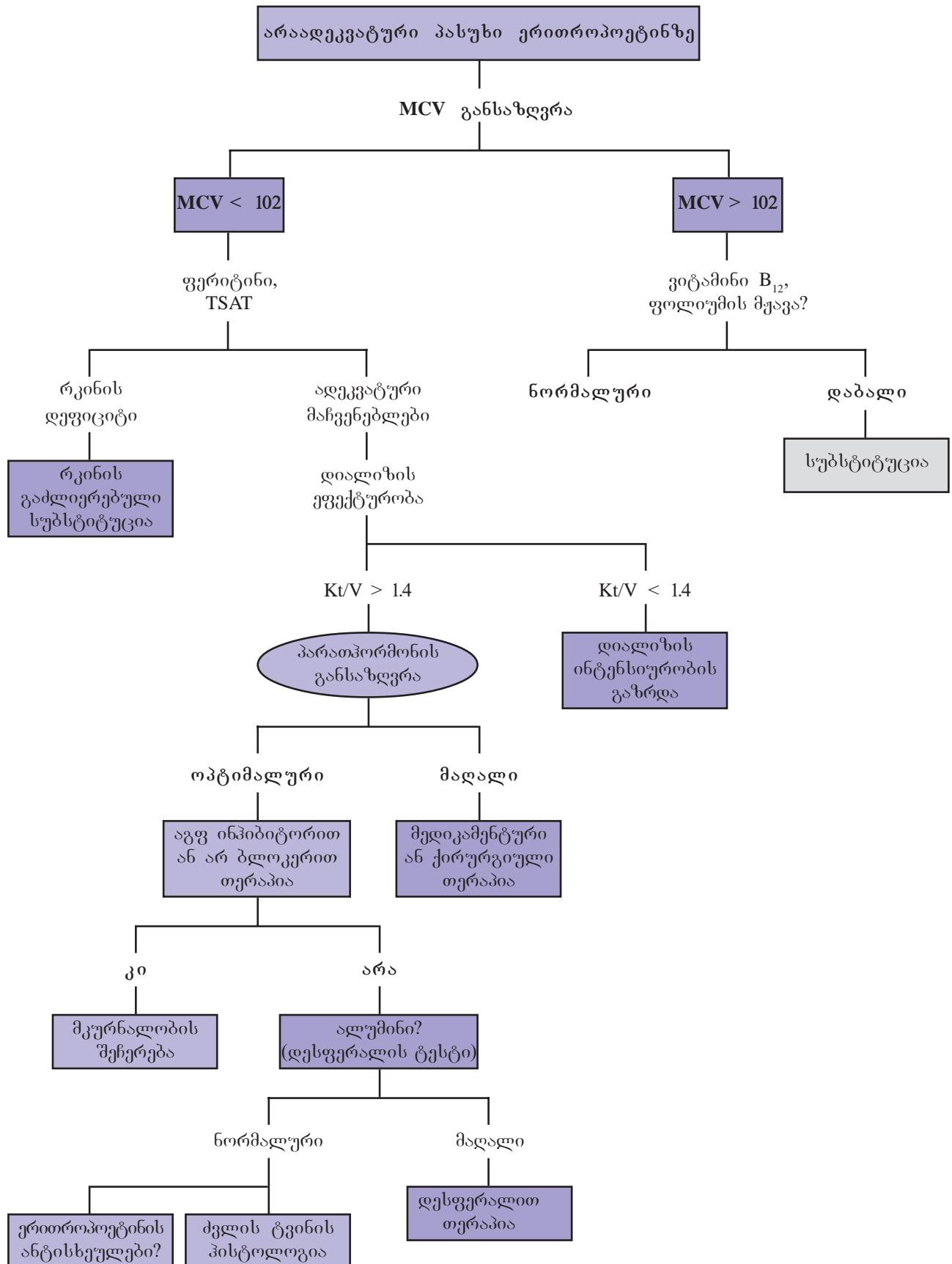
ანემიის კორექციის ფაზაში უნდა მოხდეს პემოგლობინის მაჩვენებლის შემოწმება 2-4 კვირაში ერთხელ. პემოგლობინის მაჩვენებლის საწყისი მატება უნდა შეადგენდეს 1-2 გ/დლ-ს თვეში. თუ აღნიშნული მაჩვენებლის მიღწევა არ ხერხდება, ერითროპოეზის მასტიმულებელი აგენტის დოზა უნდა გაიზარდოს 25%-ით ეტაპობრივად. თუ პემოგლობინის მაჩვენებლის აწევა ზედმეტად სწრაფი ტემპით ხდება, სასურველია ერითროპოეტინის დოზის 25-50%-ით შემცირება.

შემანარჩუნებელ ფაზაში, როცა პემოგლობინის მაჩვენებელი სტაბილურია, მისი განსაზღვრა აუცილებელია 1-2 თვეში ერთხელ, ხოლო იმ პაციენტებში, რომლებიც ჯერ დიალიზზე არ იმყოფებიან - შესაძლოა უფრო იშვიათადაც. პემოგლობინის მაჩვენებლის ფლუქტუაცია > 1 გ/დლ ერითროპოეტინის დოზის კორექციას მოითხოვს.

იმ შემთხვევაში, თუ ერითროპოეზის მასტიმულებელი აგენტის ადეკვატური დოზის გამოყენების მიუხედავად ვერ ხდება ანემიის კორექცია, საქმე გვაქვს ერითროპოეტინ-რეზისტენტულ ანემიასთან. ის შეიძლება სხვადასხვა მიზეზით იყოს განპირობებული:

- რკინის დეფიციტი (ფერიტინი < 200 მკგ/ლ, ტრანსფერინის გაჯერების ინდექსი $< 20\%$). იმის გამო, რომ ერითროპოეტინი მკვეთრად ზრდის ორგანიზმის მოთხოვნილებას რკინაზე, მისი დანიშვნა ნაჩვენებია პრაქტიკულად უგელა პაციენტში, რაზეც ქვემოთ გვექნება საუბარი;
- ფარული ან მანიფესტირებული გასტრონეტესტინური სისხლდენა;
- ფოლიუმის მჟავის ან ვიტამინ B_{12} -ის დეფიციტი;
- ინფექციები, ონკოლოგიური დაავადებები;
- ალუმინით ქრონიკული ინტენსიკაცია დაბალი ხარისხის სადიალიზო წყლის ან ალუმინის შემცველი ფოსფორშემბოჭველების გამოყენების შედეგად;
- პემატოლოგიური დაავადება (მაგ. მიელოდისკლაზიური სინდრომი, თალასემია და ა.შ.)
- მძიმე მეორადი პიპერარათირეოზის შედეგად განვითარებული ძვლის ტვინის ფიბროზი;
- მალნუტრიცია;
- პემოლიზი;
- თერაპია აგფ ინჰიბიტორებით ან არ ბლოკერებით (გარდა კანდესართანისა);
- დიალიზის არაადეკვატურობა.

მოგვყავს ერითროპოეტინ-რეზისტენტული რენული ანემიის შესაძლო სადიაგნოსტიკო-სამკურნალო ალგორითმი:



სურ.1 ერითროპოეტინ-რეზისტენტული ანემიის სადიაგნოსტიკო-სამკურნალო ალგორითმი

ერითროპოეზის მასტიმულებელი აგენტების გვერდითი მოვლენები

ერითროპოეტინით მკურნალობის შესაძლო გვერდით მოვლენებს მიეკუთვნება: არტერიული ჰიპერტენზია, გენერალიზებული კრუნქსევები, გრიპისმაგვარი სიმპტომები, თრომბოზებისაკენ მიღრეცილება და ერითროპოეტინის საწინააღმდეგო ანტისეულების წარმოქმნა.

ერითროპოეტინით ნამკურნალევი პაციენტების დაახლოებით 30%-ში ადგილი აქვს არტერიული ჰიპერტენზიის აღმოცენებას ან გაუარესებას. პათოგენეზურად ეს განპირობებულია პერიფერიული წინააღმდეგობის გაზრდით. ადნიშნული გვერდითი მოვლენის განვითარების რისკი უფრო მაღალია შემდეგ შემთხვევებში:

- საწყისი მძიმე ანემია;
- არსებული არტერიული ჰიპერტენზია;
- ანემიის სწრაფი კორექცია.

არტერიული ჰიპერტენზიის განვითარების რისკის შემცირება და პრაქტიკულად თავიდან აცილება შესაძლებელია ერითროპოეტინის დაბალი საწყისი დოზების გამოყენებით და ადეკვატური ანტიპერტენზიული თერაპიით.

გენერალიზებული კრუნქსევების განვითარება ძალზე იშვიათია და შეიძლება შეგვევდეს ჰემატოკრიტის სწრაფი აწევისა და მძიმე არტერიული ჰიპერტენზიის განვითარების შემთხვევაში. ერითროპოეტინის სწორი დოზირების და ანტიპერტენზიული თერაპიის შემთხვევაში ეს გართულება პრაქტიკულად არ გვხვდება.

ერითროპოეტინით ნამკურნალევი პაციენტების დაახლოებით 5%-ს აღენიშნება ისეთი სიმპტომები, როგორიცაა ცხელება, კონიუქტივიტი და კუნთების ტკივილი. ამ მოვლენის პათოგენეზი უცნობია.

სისხლის შედედების სისტემის გააქტივება და თრომბოზული გართულებებისაკენ მიღდება ერითროპოეტინით მკურნალობის მთავარ გვერდით მოვლენას წარმოადგენს. ის შეიძლება გამოიხატოს ცერებროვასკულური გართულების განვითარებით, არტერიოვენური შენტის თრომბოზით, ჰემოდიალიზზე ჰეპარინის დოზაზე მოთხოვნილების გაზრდით.

ერითროპოეტინით მკურნალობის ძალზე იშვიათი და ყველაზე მძიმე გართულებაა ერითროპოეტინის საწინააღმდეგო ანტისეულების წარმოქმნა და აპლაზიური ანემიის განვითარება. ასეთი შემთხვევები აღწერილია ძირითადად ერითროპოეტინ ა-ს კანქვეშა გამოყენების დროს, რის გამოც ERA-EDTA 2004 წლის გაიდლაინების მიხედვით ამ პრეპარატის გამოყენება მხოლოდ ინტრავენურადაა რეკომენდებული. თუმცა უახლოესი მონაცემების მიხედვით, ერითროპოეტინ ა-ს მოლეკულაში გარკვეული ცვლილებების შეტანამ შესაძლებელი გახადა აღნიშნული გართულების რისკის მინიმუმადე დაყვანა და მისი კანქვეშ გამოყენების დაშვება.

აპლაზიურ ანემიაზე ეჭვი მიტანილ უნდა იქნეს იმ შემთხვევაში, როცა:

- ერითროპოეზის მასტიმულებელი აგენტით მკურნალობის უწყვეტობის მიუხედავად ადგილი აქვს ჰემოგლობინის მაჩვენებლის სწრაფ დაჭვეოთებას (0.5-1 გ/დლ კვირაში), ანემიის სხვა აშკარა მიზეზის არარსებობის ფონზე;
- თრომბოციტების და ლეიკოციტების მაჩვენებლები ნორმალურია;
- რეტიკულოციტების რაოდენობა $< 10 \times 10^9/\text{ლ}$.

ერითროპოეტინის საწინააღმდეგო ანტისხეულების წარმოქმნის დადასტურება შესაძლებელია სისხლში მათი არსებობის განსაზღვრით, ასევე ძვლის ტვინის გამოკვლევით, რომელიც მძიმე აპლაზიურ ანემიაზე მიუთითებს.

ადნიშნული გართულების აღმოცენების შემთხვევაში დაუყოვნებლივ უნდა შეწყდეს ერითროპოეტინით თერაპია და დაწყებულ იქნეს ჰემოტრანსფუზია მძიმე ანემიის საკორექციოდ. კარგ შედეგებს იძლევა იმუნოსუპრესიული თერაპიის დაწყება, თუმცა მკურნალობის ზუსტი ერთმნიშვნელოვანი სქემა არ არსებობს.

რკინით თერაპია

რკინა ისევე აუცილებელია ჰემოგლობინის წარმოქმნისათვის, როგორც ერითროპოეტინი. თირკმლების ქრონიკული დაავადების მქონე პაციენტებში რკინის დეფიციტსა და მის მართვასთან დაკავშირებით მნიშვნელოვანია შემდეგი ფაქტორების გათვალისწინება:

- რკინის (სისხლის) ქრონიკული დანაკარგი მაღალია, პერძოდ ჰემოდიალიზზე მყოფ პაციენტებში. ჰემოდიალიზის სეანსებზე დაკარგული რკინის ასანაზღაურებლად პაციენტს წელიწადში საშუალოდ 2000 მგ ინტრავენური რკინა ესაჭიროება;
- რკინის პერორალური მედიკამენტები ჩვეულებრივ ვერ უზრუნველყოფენ რკინის ადეკვატური მარაგის შენარჩუნებას, კერძოდ ჰემოდიალიზზე მყოფ პაციენტებში. მათი გამოყენება შეიძლება ადეკვატური იყოს თქდ უფრო ადრეული სტადიებზე და პერიტონეულ დიალიზზე მყოფ პაციენტებში;
- ერითროპოეტინით მკურნალობა ხშირად რკინის დეფიციტის განვითარებას განაპირობებს;
- ინტრავენური რკინის პრეპარატებით რეგულარული თერაპია ახდენს რკინის დეფიციტის პრევენციას და აუმჯობესებს ერითროპოეზს. შესაძლოა რიგ შემთხვევაში მან ანემიის კორექცია ერითროპოეტინის გამოყენების გარეშეც კი მოახდინოს.

ინტრავენური რკინის პირველ პრეპარატს რკინის დექსტრანი წარმოადგენდა. მისი გამოყენება შეიძლება გარკვეულ გვერდითი მოვლენების რისკთან იყოს დაკავშირებული. ყველაზე სერიოზული გვერდითი მოვლენაა მძიმე ანაფილაქსიური რეაქცია. ის ჩვეულებრივ მედიკამენტის ინტრავენური შეყვანიდან პირველი წუთების განმავლობაში ვითარდება და გამოიხატება სუნთქვის უეცარი გაძნელებითა და კარდიოვასკულური კოლაფსით. აღწერილია ფატალური შემთხვევები. პიპერმგრძნობელობის შედარებით მსუბუქ გამოვლენებს მიეკუთვნება ჭინჭრის ციება, გამონაყარი, ქავილი, გულისრევა და კანკალი. შესაძლოა შეგვხვდეს ისეთი მოგვიანებითი (რამდენიმე საათის ან დღის შემდეგ) რექციები, როგორიცაა კანის ქავილი, ქოშინი, ტკივილი გულმკერდის არეში, გულისრევა, პიპოტენზია, ლიმფური კვანძების გადიდება, დისპეფსია, დიარეა, წამოწითლება, თავის ტკივილი, გულის გაჩერება და სახსრებისა და კუნთების ტკივილი. რკინის დექსტრანის გვერდითი მოვლენების სიხშირე შემცირებულია ფრაქციორებული, დაბალმოლექულური რკინის დექსტრანის (Cosmofer®) გამოყენების შემთხვევაში.

რკინის გლუკონატი (Ferrlecit®) ანაფილაქსიური რეაქციის განვითარების გაცილებით იშვიათად იწვევს. სიკვდილის შემთხვევა აღწერილი არ არის, შესაძლოა შეგვხვდეს მსუბუქი გვერდითი მოვლენები. გვერდითი მოვლენები პრაქტიკულად არ გვხვდება რკინის საქარატის (Venofer®) გამოყენების შემთხვევაში.

“დამატებით” თერაპია

“დამატებით” თერაპიას მიეკუთვნება ვიტამინებისა და ბიოლოგიურად აქტიური სხვა პრეპარატების გამოყენება ერითროპოეზის მასტიმულებელი აგენტის მიმართ პასუხის რატიმიზაციის მიზნით. ამგვარი თერაპიის რუტინული გამოყენების ეფექტურობა დადგენილი არ არის და ძირითადად გარკვეული ჩვენებების მიხედვით ხდება.

Е ვიტამინით მკურნალობის შედეგად შეიძლება შემცირდეს ოქსიდაციური სტრესი, რომელიც ერითროპოეზის მასტიმულებელი აგენტისადმი რეზისტენტობის განვითარებას უწყობს ხელს. პერიოდულად E ვიტამინის ერთჯერადი დოზის (1200 ერთ.) მიცემა პემოდიალიზის სეანსის დაწყებამდე 6 საათით ადრე, ინტრავენური რკინის მაღალ დოზასთან ერთად, ახდენს ოქსიდაციური სტრესით განპირობებული დაავადების განვითარების პრევენციას.

C ვიტამინის გამოყენებამ შეიძლება შეამციროს ერითროპოეზის მასტიმულებელი აგენტის მიმართ რეზისტენტობა და მოახდინოს E ვიტამინის ანტიოქსიდაციური ეფექტის პოტენცირება. C ვიტამინის გამოყენება ძირითადად ნაჩვენებია რკინის ფუნქციური დეფიციტის შემთხვევაში, რამდენადაც მას სხვაგვარად მიუწვდომელი რკინის მარაგის მობილიზება შეუძლია. მაღალი დოზით C ვიტამინის გამოყენება მონიტორინგს მოითხოვს.

ითვლება, რომ დაბალანსებული კვების შემთხვევაში ანემიის საკორექციოდ დამატებით B₁₂ ვიტამინის და ფოლიუმის მჟავის რუტინული გამოყენება საჭირო არ არის. მათი გამოყენება ნაჩვენებია შესაბამისად B₁₂ ვიტამინისა და ფოლიუმის მჟავას დეფიციტის დადასტურების შემთხვევაში.

არსებობს მონაცემები, რომ პემოდიალიზე მყოფ პაციენტებში შეიძლება დადებითი ეფექტი ქონდეს L-კარნიტინის გამოყენებას. L-კარნიტინის დეფიციტი ვითარდება მისი შემცირებული სინთეზის და განსაკუთრებით დიალიზის სეანსებზე კარგვის გამო. L-კარნიტინი წარმოადგენს მცირე ზომის მოლეკულას, რომელიც მნიშვნელოვანია ცხიმოვანი მჟავების β-ოქსიდაციისათვის. ის თრგუნავს ანთებით ციტოკინებს, აუმჯობესებს ლიპიდურ პროფილს, ცილების სინთეზს, აზოტის ბალანსს და შეიძლება დადებითი ეფექტი ქონდეს ერითროპოეზის მასტიმულებელ აგენტზე მოთხოვნილების შემცირების თვლასასაზრისით. თუმცა “დამატებითი” თერაპიის ამ ფორმის უნივერსალური და რუტინული გამოყენება დადასტურებული სამეცნიერო ფაქტების მოპოვებამდე ნაჩვენები არ არის.

გარკვეულ პაციენტებში შეიძლება ერითროპოეზის სტიმულაციის მიზნით გამოყენებულ იქნეს ანდროგენებით თერაპია. კერძოდ, მუდმივ ამბულატორიულ პერიტონეულ დიალიზზე მყოფ 50 წელზე უფროს მამაკაცებში კვირაში ერთხელ ნანდროლონის ინტრამუსკულურმა შეყვანამ შეიძლება შეამციროს ანემიის სიმპტომები და დადებითი გავლენა მოახდინოს ნუტრიციულ სტატუსზე. სერიოზული გვერდითი ეფექტების განვითარების რისკის გამო პაციენტთა სხვა ჯგუფებში ანდროგენებით თერაპია უკუნაჩვენებია.

არსებობს გარკვეული მონაცემები იმის შესახებ, რომ ერითროპოეტინისადმი რეზისტენტობის შესამცირებლად შეიძლება ეფექტური აღმოჩნდეს შემცირებული გლუტათიონის გამოყენება, თუმცა ეს შემდგომ კვლევებსა და დადასტურებას მოითხოვს.

პერიოდული განვითარებით თირკმლის ტრანსპლანტაციის მომლოდინები

რენული ანემის მქონე, განსაკუთრებით თირკმლის ტრანსპლანტაციის მომლოდინები, პაციენტებში ერითროციტული მასის ტრანსფუზია შეძლებისდაგვარად თავიდან უნდა იქნას აცილებული. კლინიკურ პრაქტიკაში ერითროპოეზის მასტიმულებელი აგენტების დანერგვამ ჰემოტრანსფუზიის საჭიროება მკვეთრად შეამცირა. თანამედროვე რეკომენდაციების მიხედვით, ჰემოტრანსფუზიის გამოყენება მხოლოდ მკაცრი ჩვენებით უნდა მოხდეს, კერძოდ, შემდეგ შემთხვევებში:

- ჰემორაგიის შედეგად განვითარებული ან გაუარესებული მწვავე ანემია;
- ანემის თანმხლები სიმპტომების არსებობს – სტენოკარდია, ქოშინი და სხვ;
- ჰემატოლოგიური დაავადებით (მაგ. თალასემია) განპირობებული რეზისტენტობა ერითროპოეტინის მიმართ;
- ერითროპოეტინის საწინააღმდეგო ანტისხეულების წარმოქმნის შედეგად განვითარებული აპლაზიური ანემია.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Alex M. davison, J.Stewart Cameron, Jean-Pierre Grunfeld, Claudio Ponticheli, Eberhard Ritz, Cristopher G. Winearls, Charls van Yaperele. Oxford Textbook of Clinical Nephrology, 2005.
2. Ulrich Kulmann, Dieter Walb, frierich C. Luft. Nephrologie.Pathophysiologie-Klinik-Nierenersatzverfahren. Georg Thieme Verlag. Stutgard-new York.
3. European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure
4. NKF-DOQI guidelines for anemia of chronic kidney disease
5. Kimberly L Fircke. Treatment of anemia in chronic kidney disease: Past, Present, Future.

