

ს ა რ ჩ ე ვ ი

ედემა, შარდმდენები და მათი კლინიკური გამოყენება	3
იმუნოგლობულინ A ნეფროპათია	18
თირკმლების აუტოსომურ-დომინანტური პოლიცისტური დაავადება	27
ნეფროლოგიურ სიახლეთა მოკლე ანონსი	38

სარედაქციო ჯგუფი

ირმა ჭოხონელიძე, საქართველოს დიალიზის, ნეფროლოგიისა და
თირკმლის ტრანსპლანტაციის კავშირის თავმჯდომარე

ავთანდილ თათარაძე

ნინო მაღლაკელიძე

თინათინ დავითაია

ედემა, შარდმდენები და მათი კლინიკური გამოყენება

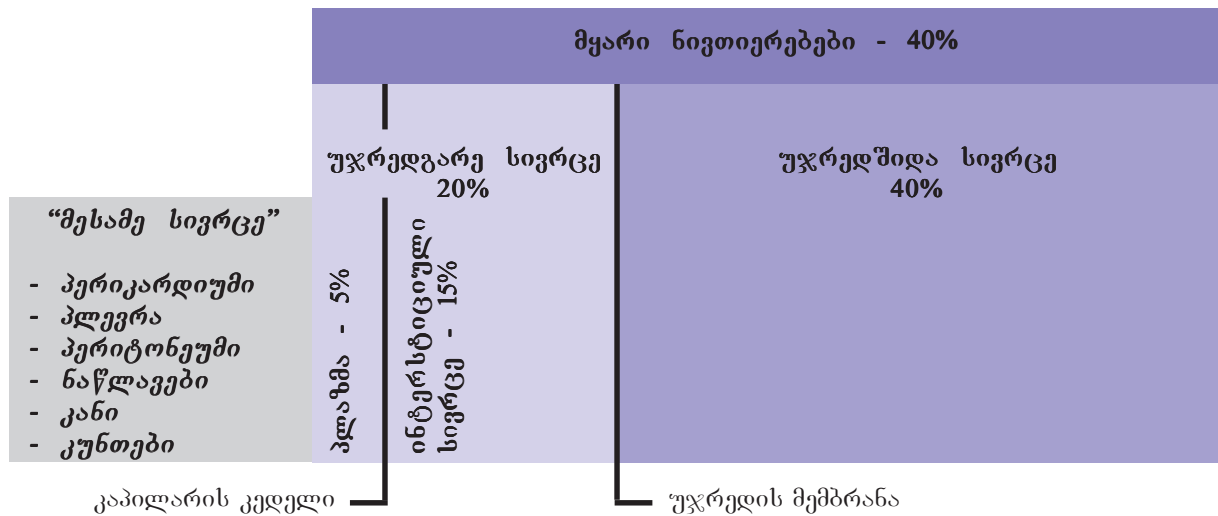
ქვემოთ განხილული პათოფიზიოლოგიური მექანიზმები, რომლებიც საფუძვლად უდევს ედემის ფორმირებას, ასევე ინფორმაცია შარდმდენების მოქმედების მექანიზმების შესახებ, არის მოკლე, მაგრამ საკმარისი გარკვეულ კლინიკურ სიტუაციებში სწრიფი ორიენტირებისათვის.

ორგანიზმში წყლის შემცველობა

სითხის შემცველობა ორგანიზმში შეადგენს სხეულის წონის 60%-ს, აქედან 40% მოდის უჯრედშიდა, ხოლო 20% - უჯრედგარე სივრცეზე. მაგალითად, 70კგ-იანი ადამიანის ორგანიზმში წყლის შემცველობა შეადგენს 40ლ-ს, აქედან 27ლ მოდის უჯრედშიდა, ხოლო 13ლ - უჯრედგარე სივრცეზე.

უჯრედგარე სივრცეში იგულისხმება:

- ინტერსტიციული სივრცე – შეადგენს სხეულის წონის 15%;
- სისხლძარღვშიდა სივრცე – შეადგენს სხეულის წონის 5 %;
- ტრანსუჯრედული ანუ ე.წ. „მესამე სივრცე“, რომელშიც გაერთიანებულია პლევრის, პერიკარდიუმის, პერიტონეუმის ღრუები, კანი, კუნთები და ნაწლავთა სანათური. ფიზიოლოგიურ მდგომარეობაში არსებითი მნიშვნელობა „მესამე სივრცეს“ არ ენიჭება. გარკვეული პათოლოგიური მდგომარეობების დროს კი ამ სივრცეებში შეიძლება დიდი რაოდენობით სითხე განთავსდეს.

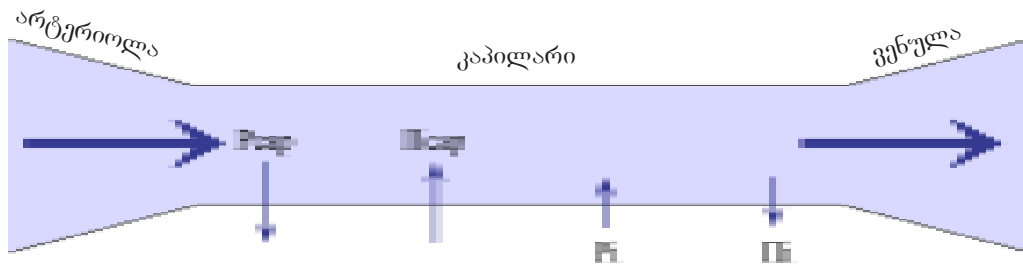


სურ.1 წყლის განაწილება ორგანიზმში

წყლის განაწილება სისხლძარღვშიდა სივრცესა და ინტერსტიციუმს შორის

აღნიშნულ სივრცეთა შორის სითხის განაწილებას განსაზღვრავს კაპილარშიდა და ინტერსტიციუმის ჰიდრავლიკური და კოლოიდოსმოსური წნევები. კაპილარშიდა და ინტერსტიციუმის ჰიდრავლიკური წნევები აღინიშნება, როგორც Pcap და Pi, ხოლო ონკოზური - როგორც Πcap და Πi. კაპილარის კედლის გასწვრივ სითხის ჯამური ფილტრაცია ტოლია: (Pcap - Pi) - (Πcap - Πi). ამ ფენომენს სტარლინგის ჰიპოთეზა ეწოდება (იხ. სურ.2).

$$\text{ფილტრაცია} = \Delta P (P_{cap} - P_i) - \Delta \Pi (\Pi_{cap} - \Pi_i)$$



სურ.2 სტარლინგის ჰიპოთეზა

თუ კაპილარის კედლის გასწვრივ სითხის ფილტრაცია აღემატება სითხის რეაბსორბციას (მაგ. კაპილარშიდა ონკოზური წნევის ვარდნის გამო) ან ინტერსტიციუმში გადასული ჭარბი სითხის ლიმფური სისტემით დრენირება არაადეკვატურია, ვითარდება შეშუპება. შეშუპების განვითარება იწვევს სისხლის ეფექტური მოცულობის ვარდნას, რომლის დროსაც ძლიერდება პროქსიმალური მილაკებით ნატრიუმის უკეშეწოვა და მცირდება შარდით ნატრიუმის ექსკრეცია. ამის საპირისპიროდ, თუ პირველად აღვილი აქვს ნატრიუმის ექსკრეციის დარღვევას (მაგ. მწვავე გლომერულონეფრიტი), სისხლის ეფექტური მოცულობის გაზრდის გამო მატულობს კაპილარშიდა ჰიდრავლიკური წნევა და სტარლინგის პრინციპის თანახმად, სითხე გადაადგილდება კაპილარშიდა სივრციდან ინტერსტიციუმში.

სითხის ჰომეოსტაზის მარეგულირებელი მექანიზმები

სითხის ჰომეოსტაზზე პასუხისმგებელია:

- სისხლის ეფექტური მოცულობა;
- რენინ-ანგიოტენზინის სისტემა;
- სიმპათიკური ნერვული სისტემა;
- წინაგულოვანი ნატრიურეზული პეპტიდი და ანალოგები;
- ინტარენული მექანიზმები.

რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემა

რენინი წარმოადგენს პროტეოლიზურ ენზიმს, რომელიც თირკმლის იუქსტაგლომერულურ აპარატში წარმოიქმნება. რენინის ზემოქმედებით ღვიძლში პროდუცირებული ანგიოტენზინოგენიდან წარმოიქმნება ანგიოტენზინ-I. ფილტვებსა და თირკმლებში არსებული პეპტიდაზას - ანგიოტენზინის გარდამქმნელი ფერმენტის (აფფ) ზეგავლენით ანგიოტენზინ-I ანგიოტენზინ-II-ად გარდაიქმნება.

რენინის გამონთავისუფლებას თირკმელში ასტიმულირებს:

- ანგიოტენზინ-II დონის დაქვეითება;
- ინტარენული ბარორეცეპტორების გააქტივება;
- კაროტიდული სინუსის სიმპათიკუსის სტიმულირება;
- პროსტაგლანდინები;
- ქლორის კონცენტრაცია Macula densa-ზე.

ანგიოტენზინ-II-ის ძირითადი თვისებებია:

- პერიფერიული სისხლძარღვების კონსტრიქცია;
- თირკმელზედა ჯირკვლის მიერ ალდოსტერონის სეკრეციის სტიმულირება;
- Na^+ -ის რეაბსორბციას გაზრდა Na^+ - H^+ იონთა ურთიერთგაცვლის მექანიზმზე პირდაპირი ზემოქმედების გზით;
- გორგლოვან ეფერენტულ არტერიოლაზე ზემოქმედება;
- წყურვილისა და მარილზე მოთხოვნილების გაზრდა.

ალდოსტერონი Na^+ - Cl^- კოტრანსპორტზე ზემოქმედების გზით იწვევს დისტალურ მილაკში Na^+ -ის უკუშეწოვას, რაც თავის მხრივ ზრდის სისხლის ეფექტურ მოცულობას. ამის საპასუხოდ ანგიოტენზინ-II პირდაპირი და არაპირდაპირი გზებით იწვევს არტერიული წნევის მატებას.

სიმპათიკური ნერვული სისტემა

სიმპათიკური ნერვული სისტემის გააქტივების შედეგად იცვლება არა მხოლოდ თირკმლის ჰემოდინამიკური მაჩვენებლები და აქტიურდება რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემა, არამედ ხდება პროქსიმალური მილაკების პირდაპირი სტიმულაციის გზით Na^+ უკუშეწოვის გაძლიერება.

ნატრიურეზული პეპტიდები

წინაგულოვანი ნატრიურეზული პეპტიდი (წნპ) გამომუშავდება მიოციტებში წინაგულების სითხით ექსპანსიის დროს. არსებობს ამ პეპტიდის სინთეზის სტიმულაციის ნეიროგენური გზაც, რომელიც ბარორეცეპტორების გააქტივების შედეგია. წნპ უჯრედის მემბრანის სპეციფიურ რეცეპტორებზე ზემოქმედების გზით ააქტივებს გუანილატციკლასას და წარმოიქმნება ციკლური გმფ. წინაგულოვანი ნატრიურეზული პეპტიდი იწვევს:

- აფერენტული არტერიოლის დილატაციას და შემკრებ მილაკში ნატრიუმის უკუშეწოვის ინჰიბირებას;
- რენინზე ზემოქმედების მეშვეობით ალდოსტერონის სინთეზის შემცირებას;
- შემკრებ მილაკზე არგინინვაზოპრესინის ზემოქმედების შემცირებას;
- დოპამინის გამონთავისუფლების სტიმულაციის მეშვეობით პროქსიმალურ მილაკში ნატრიუმის რეაბსორბციის ინჰიბირებას.

ტვინის ნატრიურეზული პეპტიდი (ტნპ) გამომუშავდება პარაკუჭებში და წარმოადგენს გულის უკმარისობის მარკერს.

უროდილატინი აღმოჩენილია ადამიანის შარდში და წარმოადგენს პრო-წნპ ფრაგმენტს, რომელიც შედგება 95-126 ამინომჟავისგან. პლაზმაში მისი შემცველობა უმნიშვნელოა, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ უროდილატინის სეკრეცია ხდება თირკმელში. სავარაუდოა, რომ უროდილატინის პრეკურსორია დისტალური მილაკის უჯრედებში წარმოქმნილი წნპ-პროჰორმონი. უროდილატინის ექსკრეცია შარდით ძლიერდება ჰიპერვოლემიის დროს და მისი ნატრიურეზული ეფექტი უახლოვდება წნპ-ს ეფექტს. მისი წარმოქმნის და გარდაქმნის მექანიზმები ბოლომდე შესწავლილი არ არის.

სითხის ბალანსის რეგულირების ინტარარენული მექანიზმები

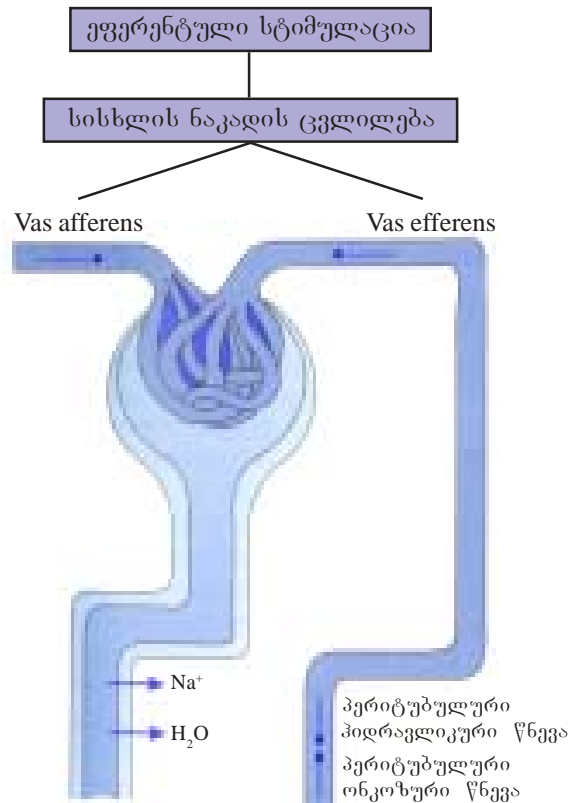
ცხრილში №1 მოყვანილია ის ინტარარენული ფაქტორები, რომლებიც მონაწილეობენ სითხისა და მარილის ნორმალური ჰომეოსტაზის შენარჩუნებაში.

ნეფრონის ნაწილი	სითხის და მარილის გამოყოფაზე მოქმედი ფაქტორები
პროქსიმალური ნეფრონი	<ul style="list-style-type: none"> გფს - პერიტუბულური სტარლინგის ძალები - მილაკისა და ინტერსტიციუმის სითხის შემაღეგნლობა - თირკმლის ნერეული სისტემა - ანგიოტენზინი, პროსტაგლანდინები და სხვა ჰორმონები - წინაგულოვანი ნატრიურეზული პეპტიდი, უროდილატინი
დისტალური ნეფრონი	<ul style="list-style-type: none"> - ალდოსტერონი - ანტიდიურეზული ჰორმონი - პროსტაგლანდინები - წინაგულოვანი ნატრიურეზული პეპტიდი, უროდილატინი

ცხრ. 1. სითხის ჰომეოსტაზზე მოქმედი ინტარარენული ფაქტორები

პერიტუბულური სტარლინგის მექანიზმი

პროქსიმალურ მილაკში ფილტრატის უკუშეწოვის პროცესი სტარლინგის მექანიზმს ეყრდნობა: გფს-ის შესანარჩუნებლად ანგიოტენზინ-II-ის ზეგავლენით ხდება ეფერენტული არტერიოლის კონსტრიქცია. შესაბამისად, პოსტგლომერულურ კაპილარში ეცემა ჰიდრაულიკური და იზრდება ონკოზური წნევა, რაც სტარლინგის ფენომენის თანახმად ქმნის წნევათა სხვაობას კაპილარშიდა სივრცესა და პერიტუბულურ ინტერსტიციუმს შორის. ყოველივე ამის შედეგად პროქსიმალურ მილაკში ძლიერდება Na^+ -ის და H_2O -ს რეაბსორბცია. პერიტუბულურ ინტერსტიციურ სივრცეში სითხის გადასვლა გრძელდება მანამ, სანამ ეს წნევა არ მიაღწევს გარკვეულ ზღვრულ სიდიდეს. ამის შემდეგ სითხე იწყებს უკუდენას მილაკის სანათურისკენ.



სურ.3 პერიტუბულური სტარლინგის მექანიზმი

გორგლოვანი ფილტრაციის სიჩქარის აუტორეგულაცია

გორგლოვანი ფილტრაციის სიჩქარის შესანარჩუნებლად მნიშვნელოვანია ინტრაკაპილარული წნევის შენარჩუნება. ორგანიზმში წნევის მერყეობის მიუხედავად, აუტორეგულაციური მექანიზმების მეშვეობით გფს და თირკმლის პლაზმის ნაკადი უცვლელი რჩება. აუტორეგულაციის მექანიზმი პირველ ყოვლისა დამოკიდებულია მეზანგიური უჯრედების კონტრაქტილობაზე (მეზანგიოციტები თავიანთი სტრუქტურით ემსგავსებიან გლუვკონთოვან უჯრედებს) და ტუბულო-გლომერულური უკუკავშირის (feedback) მექანიზმზე. მეზანგიური უჯრედების კონტრაქტილობა უზრუნველყოფს პრეგლომერულური აფერენტული არტერიოლის დილატაციას (წნევის დაქვეითებისას) და კონსტრიქციას (წნევის გაზრდისას) ისე, რომ გლომერულურ მარყუქებში ფილტრაციის წნევა ერთ დონეზე რჩება. ტუბულო-გლომერულური უკუკავშირი კი ხორციელდება Macula densa-ს მეშვეობით, რომელიც განლაგებულია ჰენლეს მარყუქის სქელ ასწვრივ ნაწილში (რომელიც ესაზღვრება დისტალურ მილაკს). გორგლოვანი ფილტრაციის გაძლიერება იწვევს Macula densa-მდე მიღწეული NaCl-ის კონცენტრაციის გაზრდას. აქ განლაგებული ქლორის არხები რეაგირებენ ქლორის კონცენტრაციაზე, რასაც თან სდევს ადენოზინის მეშვეობით გარკვეული კასკადური გარდაქმნების გააქტივება და რის შედეგადაც საბოლოოდ გრანულური უჯრედებიდან გამონთავისუფლება რენინი. რენინი, თავის მხრივ, ასტიმულირებს ლოკალურად ანგიოტენზინის წარმოქმნას, რომელიც იწვევს პრეგლომერულურ ვაზოკონსტრიქციას, გფს-ის ვარდნას და მარილისა და წყლის ფილტრაციის შემცირებას ანუ ირთვება ე.წ. „თავდაცვითი“ მექანიზმი, რომელიც იცავს ორგანიზმს წყლისა და მარილის შემდგომი დანაკარგისგან.

ინტარენული მარეგულირებელი მექანიზმებიდან დიდი მნიშვნელობა ენიჭება თირკმელში პროსტაგლანდინების ლოკალურ გამომუშავებას, რომლებიც გარკვეული პათოლოგიური მდგომარეობების დროს ამცირებენ პრე- და პოსტგლომერულური არტერიოლების კონსტრიქციას. მაგალითად, სისხლის ეფექტური მოცულობის შემცირების შემთხვევაში (გულის ქრონიკული უკმარისობა) აფერენტული და ეფერენტული არტერიოლების ვაზოკონსტრიქცია არ ვითარდება მხოლოდ იმიტომ, რომ თირკმელში ლოკალურად ძლიერდება ვაზოდილატატორული ეფექტის მქონე პროსტაგლანდინების გამომუშავება. სწორედ ამით აიხსნება, რომ გულის ქრონიკული უკმარისობის დროს არასტრეოიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებების დანიშნამ შეიძლება თირკმლების მწვავე უკმარისობის განვითარება გამოიწვიოს (პროსტაგლანდინების სინთეზის ინჰიბირება აძლიერებს აფერენტულ და ეფერენტულ ვაზონონსტრიქციას).

ზემოთ აღნიშნულის გარდა, გარკვეულ როლს წყლის ინტარენულ რეგულირებაში თამაშობენ შემდეგი ვაზოაქტიური ნივთიერებები:

- ადენოზინი
- წნკ
- ენდოთელინი
- აზოტის მონოქსიდი (NO)

ამ ნივთიერებების როლი დომინანტური ხდება პათოლოგიური მდგომარეობების დროს, მაგალითად როგორცაა თირკმლების მწვავე უკმარისობა.

ედემის ფორმირების პათოგენეზი

ედემა არის პალპაციით გამოვლენილი შეშუპება, რომელიც ვითარდება ინტერსტიციუმის (უჯრედგარე სივრცე) სითხით ექსპანსიისას. ედემა კლინიკურად ვლინდება მაშინ, როდესაც ამ სითხის რაოდენობა აღწევს 2,5-3 ლიტრს. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ უჯრედშიდა სივრცეში სითხის ჭარბი დაგროვება (ანტიდიურეზული ჰორმონის არაადეკვატური სეკრეციის სიდნრომის დროს), არ იწვევს ედემის განვითარებას. მოზრდილებში ედემა პირველ რიგში ვლინდება ქვემო კიდურებზე მაშინ, როდესაც ბავშვებში შეშუპება მეტად სახეზეა გამოხატული.

ედემის განვითარებას საფუძვლად უდევს ორი ძირითადი მექანიზმი:

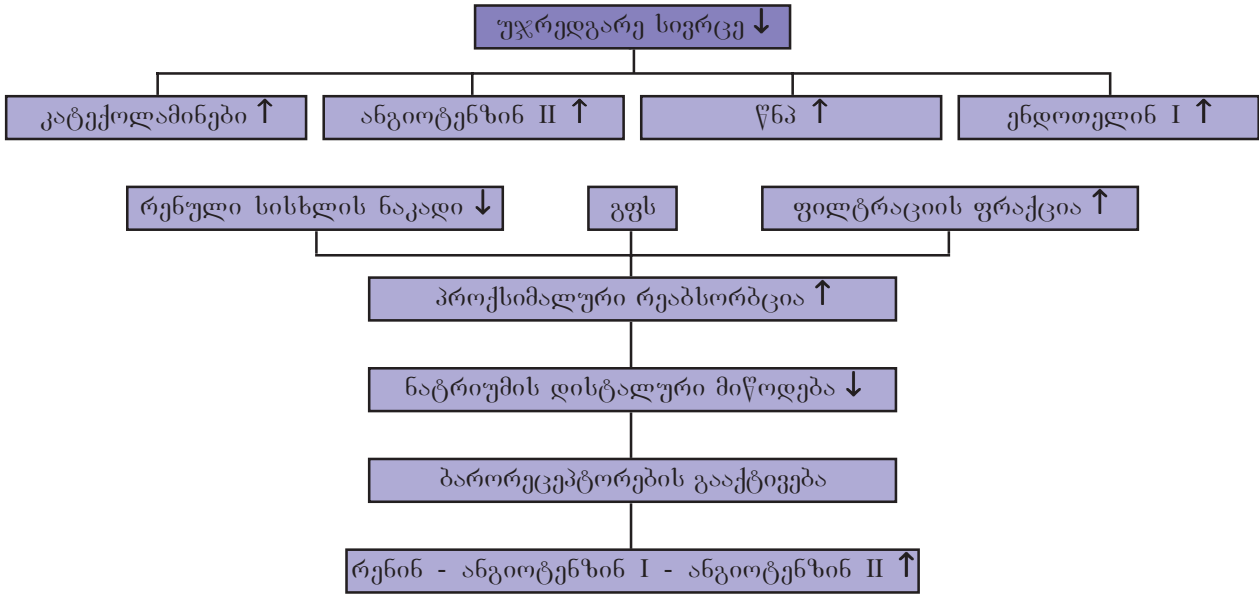
- თირკმლების მიერ წყლისა და მარილის რეტენცია;
- ჰემოდინამიკური დარღვევები კაპილარებში, რის შედეგადაც ხდება სითხის გადანაცვლება სისხლძრღვეშიდა სივრციდან ინტერსტიციუმში (სტარლინგის მექანიზმი, იხ. ზემოთ).

ედემის მიზეზები

- *კაპილარშიდა წნევის ანუ ჰიდრავლიკური წნევის მატება*
 - ა. თირკმლებით ნატრიუმისა და წყლის გაძლიერებული რეტენცია
 - გულის უკმარისობა
 - თირკმლის ყველა ის პათოლოგია, რომელიც მიმდინარეობს ნატრიუმის პირველადი რეტენციით
 - ღვიძლის ციროზის ადრეული სტადია
 - პრემენსტრუალური სინდრომი და ორსულობა
 - მედიკამენტური (მონოქსიდილი, აასს, ესტროგენები)
 - შარდმდენ-ასოცირებული შეშუპება
 - ბ. ვენური ობსტრუქცია
 - ლოკალური ვენური ობსტრუქცია
 - გ. არტერიული რეზისტენტობის დაქვეითება
 - კალციუმის ანტაგონისტები
 - იდიოპათიური შეშუპება
- *ჰიპოალბუმინემია ანუ პლაზმის კოლოიდ-ოსმოსური წნევის დაქვეითება:*
 - ა. ალბუმინის დანაკარგი
 - ნეფროზული სინდრომი
 - ცილის კარგვით მიმდინარე ენტეროპათიები
 - ბ. ალბუმინის სინთეზის დაქვეითება
 - ღვიძლის ციროზი
 - მალნუტრიცია
- *კაპილარების პერმეაბელობის მატება*
 - დამწვრობა
 - ტრავმა
 - სეფსისი
 - ალერგიული რეაქცია
 - ინტერლეიკინით მკურნალობა
 - შაქრიანი დიაბეტი
 - მალიგნიზებადი ასციტი
- ინტერსტიციუმში ონკოზური წნევის მატება ან ლიმფური ობსტრუქცია
 - ჰიპოთირეოზი
 - ლიმფური კვანძების ჰიპერტროფია

ედემა გულის უკმარისობის დროს

გულის უკმარისობის დროს განვითარებული სისხლის ეფექტური მოცულობის შემცირება იწვევს ბარორეცეპტორების გააქტივებას, რასაც თან სდევს კატექოლამინების, ანგიოტენზინ II, არგინინვაზოპრესინინისა და ენდოთელინის გამონთავისუფლება. ამასთან ქვეითდება თირკმლის პერფუზია, იზრდება ნატრიუმის ფრაქციული ფილტრაცია, რასაც თან სდევს პროქსიმალურ მილაკებში მისი გაძლიერებული რეაბსორბცია და შესაბამისად დისტალურ მილაკამდე მიღწეული NaCl-ის კონცენტრაციის შემცირება. ეს უკანასკნელი იწვევს იუქსტაგლომერული აპარატის გააქტივებას და ანგიოტენზინ II-ის სინთეზის გაძლიერებას.



სურ.4 ედემის მექანიზმი გულის უკმარისობის დროს

ყოველივე ამის შედეგად ძლიერდება ნატრიუმისა და წყლის რეტენცია, იზრდება კაპილარშიდა წნევა, ფილტრაცია აჭარბებს უკუშეწოვას, რაც ხელს უწყობს ედემის ფორმირებას.

ედემა ღვიძლის ციროზის დროს

ღვიძლის ციროზის დროს ედემის ფორმირებას საფუძვლად ორი თეორია უდევს:

„შეუვსებლობის“ (underfilling) თეორია – ამ თეორიის თანახმად, პერიფერიული ვაზოდილატაციის, პორტული ჰიპერტენზიისა და ჰიპოალბუმინემიით გამოწვეული ონკოზური წნევის დაქვეითების გამო ეცემა სისხლის ეფექტური მოცულობა. ეს ააქტივებს ვოლუმორეცეპტორებს და ირთვება ყველა ის მექანიზმი, რასაც თან სდევს თირკმლებით წყლისა და მარილის გაძლიერებული რეტენცია. ამას ემატება ვაზოპრესინის სეკრეციის გაძლიერება, რაც იწვევს წყლის ექსკრეციის შემცირებას და ედემის კიდევ უფრო გაღრმავებას.

„გადავსების“ (overfilling) თეორია – გარკვეული ნეიროჰუმორული მექანიზმების ზეგავლენით ძლიერდება პროქსიმალურ მილაკებში ნატრიუმის უკუშეწოვა, რაც შესაბამისად იწვევს წყლის შეკავებას, სისხლის ეფექტური მოცულობის გაზრდას და ედემის ფორმირებას.

ედემა ნევროზული სინდრომის დროს

დიდი ხნის განმავლობაში ნევროზული სინდრომის დროს ედემის ფორმირება მხოლოდ კაპილარშიდა ონკოზური წნევის დაქვეითებით აიხსნებოდა. ამ თეორიის (underfill) თანახმად, ონკოზური წნევის დაქვეითება იწვევს სისხლის ეფექტური მოცულობის ვარდნას, რასაც თან ახლავს წყლისა და ნატრიუმის რეტენციის გაძლიერება და შეშუპების ფორმირება. მაგრამ აღმოჩნდა, რომ გარკვეული გლომერულოპათიებისას, მაგალითად მემბრანული და მემბრანულპროლიფერაციული გლომერულონეფრიტების დროს, ადგილი აქვს პირველად პალზმის მოცულობის გაზრდას, რაც ნატრიუმის რეტენციით აიხსნება (overfill თეორია). რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემის სტიმულაცია ამ დროს არ დაფიქსირდა. დღეს უკვე ეჭვს არ ბადებს, რომ ნევროზული სინდრომის დროს ედემის ფორმირებას საფუძვლად ორივე მექანიზმი უდევს.

მიქსედემა

ჰიპოთირეოზის დროს შეიძლება ადგილი ჰქონდეს ალბუმინისა და პლაზმის სხვა პროტეინების ინტერსტიციუმში გადასვლის გაძლიერებას და თუ ამ დროს ლიმფური სისტემით აღნიშნული „ექსუდატის“ დრენირება არასაკმარისი აღმოჩნდება (მიქსედემის დროს ლიმფური ნაკადის სიჩქარე არ მატულობს ისე, როგორც ეს ხდება სხვა სახის შეშუპებების დროს), ადგილი ექნება ინტერსტიციუმში წნევის გაზრდას და შესაბამისად შეშუპების ფორმირებას.

ნეიროპათიური გენეზის ედემა

ვითარდება შაქრიანი დიაბეტის დროს სიმპათიკური აქტივობის დაქვეითებისა და პერიფერიული ნეიროპათიის შედეგად განვითარებული ე.წ. ავტონომიური ნეიროპათიული დარღვევების ფარგლებში. ავტონომიურად ინერვაციის მოშლა იწვევს სისხლძარღვთა მედიალური შრის გლუვკუნთოვან დგენერაციას და კალცინოზს, რასაც თან სდევს კაპილარების პერმეაბელობის გაძლიერება. ამ სახის შეშუპება ხშირად კარგად პასუხობს სიმპათიკომიმეტიკურ მკურნალობას.

„იდიოპათიური“ ედემა

ედემა ჩაითვლება „იდიოპათიურად“, როდესაც გამოირიცხება ედემის განვითარების ყველა სხვა ზემოთ ჩამოთვლილი მიზეზი. „იდიოპათიური“ ედემა უპირატესად გვხვდება ახალგაზრდა ქალებში, რომლებიც ძირითადად უჩივიან სხეულის კონკრეტული ნაწილების შეშუპებას – ქუთუთოები, თითები, ფეხები. ხშირად სიმპტომები ციკლური ხასიათისაა და კორელირებს მენსტრუალურ ციკლთან. ედემასთან ერთად პაციენტები უჩივიან შარდის რაოდენობის შემცირებასა და წონის მატებას. ამასთან, არცთუ იშვიათია ფსიქიური დარღვევები (დეპრესიები, ნევროზული სიმპტომები).

„იდიოპათიური“ ედემის პათოგენეზს სავარაუდოდ საფუძვლად უდევს სამი მექანიზმი:

1. კაპილარების პერმეაბელობის მატება, რომელიც ვითარდება გარკვეული ჰუმორული ფაქტორების ზეგავლენით (ჰიპოთალამუსის ჰიპოფუნქცია, პროლაქტინის, მალუთეინიზებელი და სხვ. ჰორმონების გამონთავისუფლების დაქვეითება);

2. refeeding ანუ ნორმალური კვების ხაგრძლივი დროით რესტრიქციის ან შიმშილის შემდეგ განვითარებული შეშუპება, რაც აიხსნება ინსულინის გაძლიერებული გამონთავისუფლებითა და რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემის გააქტივებით;

3. შარდმდენების თვითნებური და არაკონტროლირებადი მოხმარება, ე.წ. დიურეტიკ-დამოკიდებულება, რომლის დროსაც ადგილი აქვს რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემის გააქტივებას.

შარდმდენები და მათი კლინიკური გამოყენება

ედემის სამკურნალოდ მნიშვნელოვანია პათოფიზიოლოგიის გაცნობიერება. ასევე სხვადასხვა ჯგუფის შარდმდენების მოქმედების მექანიზმის გათვალისწინება. ოსმოსური შარდმდენების გარდა ყველა დანარჩენის მოქმედების მექანიზმი ეფუძნება ურთიერთქმედებას სპეციფიურ ენზიმებთან, სატრანსპორტო პროტეინებთან, ჰორმონის რეცეპტორებთან, იონების არხებთან ანუ ყველა იმ კომპონენტთან, რომლებიც განსაზღვრულ როლს თამაშობენ ნატრიუმის ტრანსეპითელურ გადატანაში. სწორედ ამ ურთიერთქმედების მიხედვით შარდმდენები გაერთიანებული არიან შემდეგ ჯგუფებში:

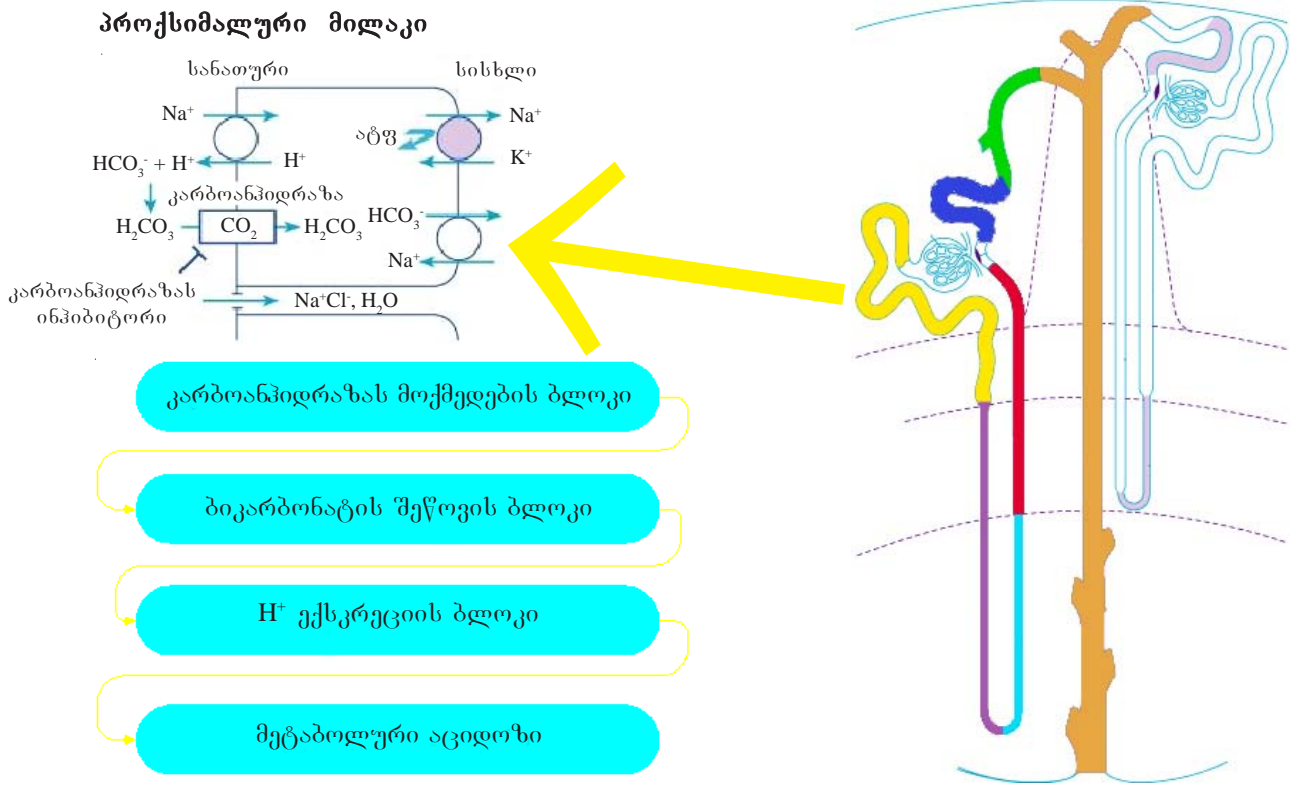
- კარბონჰიდრაზას ინჰიბიტორები, რომლებიც მოქმედებენ პროქსიმალურ მილაკზე;
- მარყუჟის შარდმდენები, რომელთა მოქმედების ადგილია ჰენლეს მარყუჟის სქელი ასწვრივი ტოტი და Macula densa;
- თიაზიდები, რომლებიც მოქმედებენ დისტალურ მილაკზე;
- კალიუმშემნახველი დიურეტიკები, რომელთა სამოქმედო ადგილია შემკრები მილაკი.

კარბონჰიდრაზას ინჰიბიტორები

პროქსიმალურ მილაკში $\text{Na}^+\text{-H}^+$ ტრანსეპითელური გადაადგილება ან ე.წ. კოტრანსპორტი უერთიერთსაპირისპიროა. მილაკის სანათურში მოხვედრილი H^+ პროტონი უკავშირდება HCO_3^- -ს და წარმოიქმნება H_2CO_3 , რომელიც თავის მხრივ იშლება CO_2 და H_2O -დ. CO_2 თავისუფლად აღწევს უჯრედში, სადაც ისევ წარმოქმნის H_2CO_3 -ს. ამ უკანასკნელის დისოციაციის შედეგად წარმოქმნილი H^+ კვლავ გადადის მილაკის სანათურში $\text{Na}^+\text{-H}^+$ ურთიერთგაცვლის პრინციპით, ხოლო უჯრედში დარჩენილი HCO_3^- მონაწილეობს კოტრანსპორტში, რომლის მეშვეობით Na^+ ბაზალური მემბრანის გავლით ხვდება სისხლში. H_2CO_3 -ის ამ გარდაქმნების კატალიზატორს როგორც ეპითელური უჯრედის მემბრანაზე, ასევე უჯრედის შიგნით, წარმოადგენს კარბონჰიდრაზა.

კარბონჰიდრაზას ინჰიბიტორები, როგორცაა აცეტაზოლამიდი, ზემოქმედებენ HCO_3^- უკუშეწოვის სამივე საფეხურზე: ამცირებენ CO_2 -ის წარმოქმნას სანათურში, უჯრედში HCO_3^- -ის რეგენერირებას და მის ბაზოლატერალურ ტრანსპორტს. ყოველივე ამის შედეგად მცირდება H^+ გადასვლა სანათურში და Na^+ გადასვლა სისხლში. ვითარდება ბიკარბონატურია და მეტაბოლური აციდოზი. გარდა ამისა, კარბონჰიდრაზას

არასრული ინჰიბირების და Na^+ უკუშეწოვის სხვა გზებით გააქტივების (პირველ ყოვლისა დისტალური მილაკით Na^+ შეწოვის გაძლიერება) გამო, ამ ჯგუფის შარდმდენების დიურეზული ეფექტი მცირეა. ამიტომ ისინი გამოიყენება მხოლოდ მეტაბოლური ალკალოზის ფარგლებში განვითარებული შეშუპების დროს: ჰიპერკაპნია ფილტვისმიერი გულის და მარცხენა პარკუჭის დისფუნქციის დროს; მთამსვლელებში მწვავედ განვითარებული პოსტჰიპერკაპნიური ალკალოზი და სითხის რეტენცია. აცეტაზოლამიდი ასევე ინიშნება გლაუკომის სამკურნალოდ.



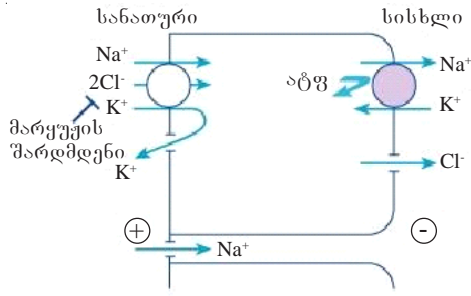
სურ.5 კარბონანჰიდრაზას ინჰიბიტორების მოქმედების მექანიზმი

მარყუჟის შარდმდენები

ჰენლეს მარყუჟის სქელი ასწვრივი ნაწილი წყალგაუმტარია. Na^+ -ის უკუშეწოვა ხორციელდება მილაკის სანათურის მემბრანის $\text{Na}^+-2\text{Cl}^--\text{K}^+$ არხების გასწვრივ Na^+-K^+ -ატფ-აზას გამოყენებით. უჯრედში მოხვედრილი Cl^- ტოვებს მას ბაზოლატერალურად განლაგებული Cl^- არხების მეშვეობით, რომლის პიპერპოლარიზებას განაპირობებენ K^+ არხები. ამ არხების (ე.წ. $\text{ROM}-\text{K}^+$ არხები) მეშვეობით K^+ კვლავ გადადის მილაკის სანათურში, რადგან K^+ -ის გარეშე ვერ განხორციელდება ზემოაღწერილი $\text{Na}^+-2\text{Cl}^--\text{K}^+$ კოტრანსპორტი.

მარყუჟის შარდმდენები (ფუროსემიდი, ტორასემიდი, ბუმეტანიდი, პირეტანიდი) აინჰიბირებენ $\text{Na}^+-2\text{Cl}^--\text{K}^+$ კოტრანსპორტს. შესაბამისად იზრდება დისტალურ მილაკამდე მიღწეული NaCl -ის კონცენტრაცია. ამასთან ირღვევა ინტერსიციუმის კონცენტრაციული გრადიენტი. შემკრებ მილაკში ძლიერდება Na^+ -ის უკუშეწოვა, რასაც თან სდევს K^+ -ის ექსკრეციის გაძლიერება და მეტაბოლური ალკალოზის განვითარება. ამასთან გასათვალისწინებელია ის ფაქტიც, რომ მარყუჟის შარდმდენების ზემოქმედებით მცირდება Cl^- -ის უჯრედშიდა შემცველობა. Macula densa-ში განლაგებული რენინმაპროდუცირებელი უჯრედების მემბრანული პოტენციალის გენერირება დამოკიდებული Cl^- არხებზე. ამიტომ Cl^- ვარდნა იწვევს ამ უჯრედების დეპოლარიზაციას, რაც ასტიმულირებს რენინის გამონთავისუფლებას.

მარყუვის სქელი ასწერივი ნაწილი



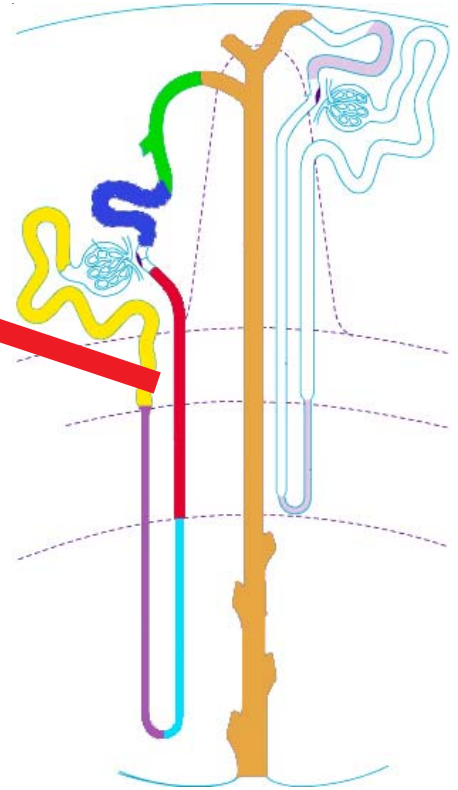
Na⁺-2Cl⁻-K⁺ კოტრანსპორტის ინჰიბირება

ინტერსტიციუმში კონცენტრაციული გრადიენტის დაქვეითება

კომპენსატორულად შემკრებ მილაკში Na⁺-ის შეწოვის გაძლიერება

K⁺-ის ექსკრეციის კიდევ უფრო გაზრდა

მეტაბოლური ალკალოზი და ჰიპოკალემია

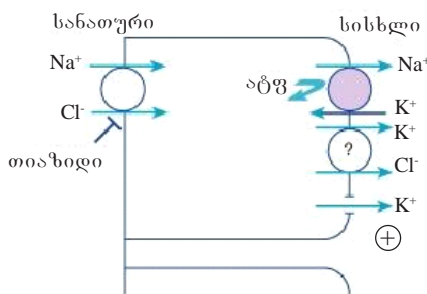


სურ.6 მარყუვის შარდმდენების მოქმედების მექანიზმი

თიაზიდები

დისტალურ მილაკში Na⁺-ის უკუმეწოვა ხორციელდება Na⁺-Cl⁻ კოტრანსპორტის გზით Na⁺-K⁺-ატფ-აზას მეშვეობით. დისტალური მილაკი წყალგაუმტარია და ამიტომ შარდი ამ ნაწილში განზავებულია. თიაზიდები აინჰიბირებენ Na⁺-Cl⁻ კოტრანსპორტს. Na⁺-ის რეაბსორბციის ინჰიბირებით თიაზიდები იწვევენ მემბრანის ჰიპერპოლარიზაციას, Ca⁺⁺-ის არხების გახსნას და Ca⁺⁺-ის უკუმეწოვის გაძლიერებას.

დისტალური მილაკი

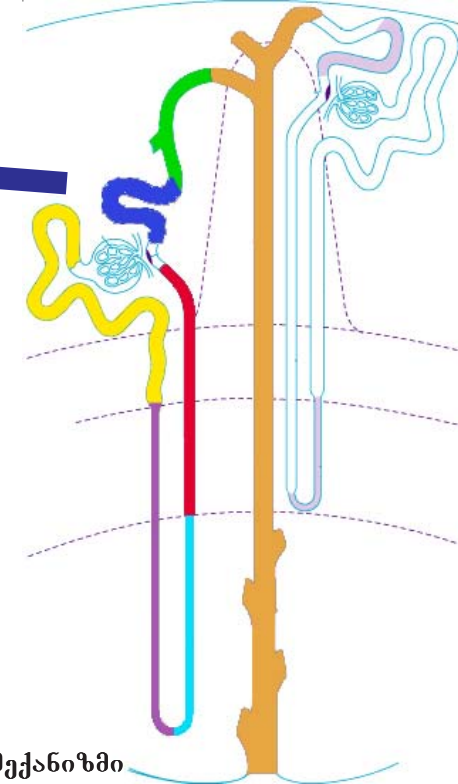


Na⁺-K⁺ კოტრანსპორტის ბლოკი

Na⁺-ის უკუმეწოვის ბლოკი

მემბრანის ჰიპერპოლარიზება და Ca⁺⁺-ის არხების გახსნა

Ca⁺⁺-ის გამოყოფის შემცირება

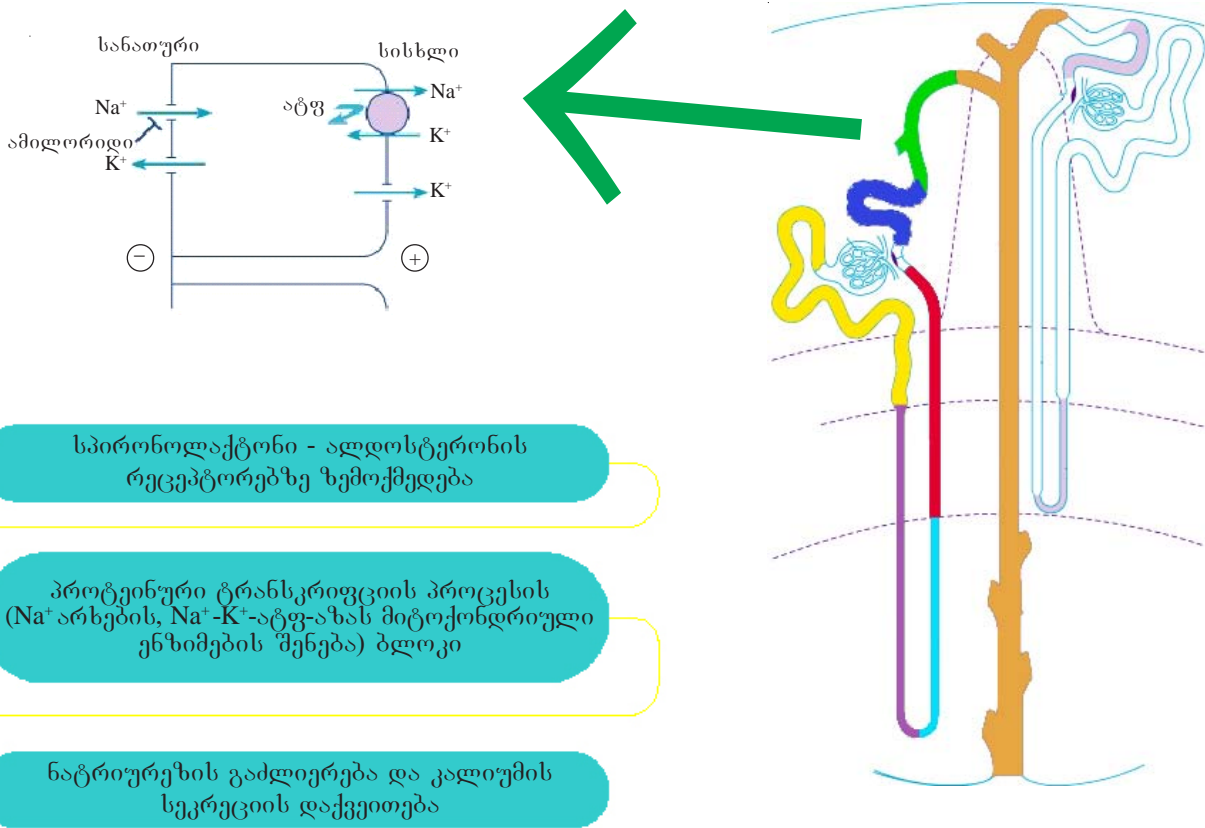


სურ.7 თიაზიდების მოქმედების მექანიზმი

კალიუმის შემნახველი შარდმდენები

შემკრებ მილაკში Na^+ -ის რეაბსორბცია ხორციელდება ამილორიდ ინჰიბირებადი Na^+ არხების მეშვეობით. ამ არხებს ეწოდებათ „ეპითელური ნატრიუმის არხები” და აღინიშნება, როგორც ENaC . Na^+ და K^+ იონების უჯრედის გასწვრივ გადაადგილება ურთიერთსაპირისპიროა, რის გამოც Na^+ -ის შეწოვის ინჰიბირება შესაბამისად იწვევს K^+ ექსკრეციის დათრგუნვას. Na^+ -ის უკუშეწოვაზე არხებით ზეგავლენას ახდენს ალდოსტერონი.

სპირონოლაქტონი და ეპლერენონი აინჰიბირებენ ალდოსტერონის რეცეპტორებს, რის შედეგადაც აღარ ხდება ალდოსტერონით ინდუცირებული პროტეინების, როგორცაა Na^+ არხები, $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -ატფ-აზა, K^+ არხები და მიტოქონდრიული ენზიმები, წარმოქმნა. მათგან განსხვავებით, ამილორიდი და ტრიამტერენი უშუალოდ აინჰიბირებენ ENaC არხებს, რასაც თან სდევს ნატრიუმის გაძლიერება და K^+ -ის ექსკრეციის შემცირება.



სურ.8 კალიუმის შემნახველი შარდმდენების მოქმედების მექანიზმი

შარდმდენების მოქმედების ზოგადი კლინიკური ასპექტები

შარდმდენების მოქმედება მნიშვნელოვნად არის დამოკიდებული პროქსიმალური მილაკის სეკრეციაზე, გორგლოვან ფილტრაციაზე და წყლის უკუშეწოვაზე ანუ ყველა იმ ფაქტორზე, რომლებიც განსაზღვრავენ შარდმდენის კონცენტრაციას მილაკის სანათში. შარდში შარდმდენების რაოდენობა 20-100-ჯერ უნდა აღემატებოდეს პლაზმაში კონცენტრაციას.

შარდმდენების მოქმედება შესუსტებულია შემდეგი ფაქტორების ზეგავლენით:

- სხვა ნივთიერებასთან კომბინირება (მაგ, β -ლაკტამური ანტიბიოტიკები);
- ჰიპოალბუმინემია;
- დეჰიდრატაცია, თირკმლის ჰიპოპერფუზია, გფს-ის დაქვეითება.

გასათვალისწინებელია ისიც, რომ ხანმოკლე მოქმედების შარდმდენების დანიშნისას შეიძლება ვერ იქნას მიღწეული ნატრიუმის ცვლის უარყოფითი ბალანსი. მაგალითად, ფუროსემიდის მიღებისას პირველი 6 საათის განმავლობაში ადგილი აქვს ნატრიუმის ექსკრეციის გაძლიერებას, ხოლო მისი მოქმედების შეწყვეტის შემდეგ გააქტივებას იწყებენ ნატრიუმის რეტენციის მასტიმულირებელი მექანიზმები, რის შედეგადაც დღის განმავლობაში ნატრიუმის წონასწორობა შეიძლება უცვლელი დარჩეს. მარყუჟის შარდმდენებისგან განსხვავებით, თიაზიდების მოქმედება შედარებით გახანგრძლივებულია და ნატრიუმის უარყოფითი ბალანსი შედარებით დიდხანს არის შენარჩუნებული.

ნატრიუმის უარყოფითი ბალანსის მისაღწევად რეკომენდებულია შემდეგი:

- ნატრიუმის მიღების შეზღუდვა;
- შარდმდენის დოზის საფეხურებრივი მატება;
- დღის განმავლობაში მიღების ჯერადობის გაზრდა;
- მარყუჟის შარდმდენებისა და თიაზიდების კომბინირება.

მნიშვნელოვანია შარდმდენების ანტიჰიპერტენზიულ ეფექტზე შეჩერება. შარდმდენების ანტიჰიპერტენზიული მოქმედება დამყარებულია პლაზმის მოცულობისა და გულის დარტყმითი მოცულობის შემცირებაზე, თუმცა პარალელურად ამისა ადგილი აქვს პერიფერიული რეზისტენტობის მატებას. აქვე უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ შარდმდენების ხანგრძლივი მიღების საპასუხოდ ვითარდება ე.წ. „რევერს აუტორეგულაცია“, რაც ნიშნავს იმას, რომ პლაზმის მოცულობისა და გულის დარტყმითი მოცულობის მაჩვენებლები უბრუნდებიან საწყის სიდიდეს, სისხლძრღვთა პერიფერიული რეზისტენტობა კი მცირდება. ეს ფენომენი აიხსნება შემდეგით:

- უჯრედშიდა Na^+ და Ca^{++} გაზრდილი კონცენტრაციების ნორმალიზება;
- ანგიოტენზინ II-ის და ნორადრენალინის ზემოქმედების საპასუხო ვაზოკონსტრიქციის შესუსტება;
- ვაზოდილატატორული ეფექტის მქონე პროსტაგლანდინების სინთეზის გაძლიერება;
- ვაზოკონსტრიქტორული თვისებების მქონე ენდოგენური ნატრიურული ჰორმონის სინთეზის დაქვეითება;
- რეზისტენტული არტერიების K^+ არხების გახსნა.

არ უნდა დაგვავიწყდეს, რომ შარდმდენებით ინდუცირებული წყლისა და მარილის კარგვის გაძლიერების შედეგად აქტიურდება რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის

სისტემა (რაას) და ვაზოპრესინი, რის შედეგადაც იზრდება Na^+ -ის რეაბსორბცია და რითაც აიხსნება ზემოხსენებული პერიფერიული რეზისტენტობის მატება. ამის გამო შარდმდენების ანტიჰიპერტენზიული ეფექტი ლიმიტირებულია და მათი დოზის მატება ანტიჰიპერტენზიული ეფექტის გასაძლიერებლად არ არის მიზანშეწონილი. ქვემოთ მოყვანილია ის მინიმალური დოზები, რომლებიც საკმარისია ანტიჰიპერტენზიული ეფექტის მისაღებად: ინდაპამიდი 1,25 მგ, ჰიდროქლოთიაზიდი 12,5 მგ, ფუროსემიდი 20/40 მგ, ტორასემიდი 2,5/5 მგ, სპირონოლაქტონი 75 მგ. რენინ-ანგიოტენზინ-აღდოსტერონის სისტემის გააქტივების საკომპენსაციოდ აგფ ინჰიბიტორებისა და/ან არ ბლოკერების დამატება აძლიერებს შარდმდენების ანტიჰიპერტენზიულ ეფექტს.

შარდმდენების ხანგრძლივი ან არაკონტროლირებადი მიღებისას მოსალოდნელია შემდეგი გვერდითი მოვლენების განვითარება:

- დეჰიდრატაცია
- აზოტემია
- ჰიპონატრემია (მხოლოდ თიაზიდები)
- ჰიპოკალემია (თითქმის ყოველთვის მეტაბოლური ალკალოზით)
- ჰიპერკალემია (კალიუმის შემნახველი შარდმდენები)
- ჰიპერურიკემია
- ჰიპომაგნემია
- ცხიმისა და ნახშირწყლების ცვლის მოშლა

შარდმდენები სხვადასხვა გენეზის ედემის დროს

გულის უკმარისობის დროს ეფექტურია თიაზიდების აგფ-ინჰიბიტორებთან კომბინაციაში მიღება. გულის უკმარისობის სიმძიმის ზრდასთან ერთად დეჰიდრატაციის გასაძლიერებლად აღნიშნულ კომბინაციას ემატება მარყუჟის შარდმდენები. ამასთან, კარდიალური ფიბროზის საპროფილაქტიკოდ რაციონალურია აღდოსტერონის ანტაგონისტების დამატება.

ღვიძლის ციროზის დროს გამოხატული მეორადი ჰიპერალდოსტერონიზმის გამო შეშუპების შესამცირებლად უკეთესია სპირონოლაქტონი (25-400 მგ დღეში). თუმცა გასათვალისწინებელია ის ფაქტი, რომ სპირონოლაქტონის მიღებისას შეიძლება მატულობდეს ამონიუმის სეკრეცია, რაც ღვიძლის ციროზის დროს განსაკუთრებით საყურადღებოა. მარყუჟის შარდმდენები ინიშნება სიფრთხილით ჰეპატორენული სინდრომის თავიდან აცილების მიზნით.

რეფრაქტორული ედემების დროს რეკომენდებულია მარყუჟის შარდმდენებისა და თიაზიდების კომბინაცია.

თირკმლების ფუნქციის დაქვეითების დროს ეფექტურია თიაზიდი მეტოლაზონი, რომელიც სხვა თიაზიდებისგან გამოირჩევა ეპითელური უჯრედების რეცეპტორებთან შეკავშირების გაძლიერებული უნარით. ამიტომ მისი კომბინაცია მარყუჟის შარდმდენებთან განსაკუთრებით ეფექტურია

მძიმე ნეფროზული სინდრომის დროს დიურეზული ეფექტი ძლიერდება, თუ ალბუმინის ხსნარს დაემატება მარყუჟის შარდმდენები და ისე მოხდება პაციენტისათვის ინფუზია. ამ დროს რამდენადმე მატულობს პროქსიმალურ მილაკამდე მიღწეული შარდმდენის კონცენტრაცია.

ქვემოთ მოყვანილ ცხრილში წარმოდგენილია შარდმდენებით მკურნალობის ეფექტურობის შემამცირებელი ფაქტორები და მათი საწინააღმდეგო ღონისძიებები.

პრობლემა	გადაჭრის გზა
ნატრიუმის ჭარბი მიღება	- შარდში ნატრიუმის განსაზღვრა - ნატრიუმის მიღების შეზღუდვა
დაქვეითებული ბიოშედწევადობა (ნაწლავის შეშუპება)	- ინტრავენური შეყვანა - დოზის გაზრდა
გადღიერებული დისტალური რეაბსორბცია	- თიაზიდის ან კალიუმის შემნახველი შარდმდენის დამატება
ჰენდეს მარყუჟამდე ნატრიუმის შემცირებული მიღწევა	- აცეტაზოლამიდის დამატება
შარდმდენის სეკრეციის დაქვეითება	- სპირონოლაქტონის გამოყენება - ალბუმინი + ფუროსემიდი - ფუროსემიდის უწყვეტი ინფუზია - ჰემოფილტრაცია

ცხრ. 2. პრობლემები შარდმდენებით მკურნალობისას და მათი გადაჭრის გზები

კლინიკურ პრაქტიკაში შარდმდენების საშუალო და მაქსიმალური დღიური დოზები წარმოდგენილია ცხრილში № 3:

ნივთიერება	ტაბლეტები მგ-ში	საწყისი დოზა (მგ)	საშუალო დღიური დოზა (მგ)	მაქსიმალური დღიური დოზა (მგ)	მოქმედების ხანგრძლივობა (სთ)
თიაზიდები:					
ჰიდროქლორთიაზიდი	12.5/25/50	12.5	25-50	100	6-12
ქლორტალიდონი	12.5/25/50	12.5	25-50	100	6-12
ქსიპამიდი	10/20/40	10	20-40	80	8
მარყუჟის შარდმდენები:					
ფუროსემიდი	20/40/125/250/500	20-125	დამოკიდებულია გფს-ზე	1000	6-8
ტორასემიდი	2.5/5/10/200	5-20		200	6-8
ბუმეტანიდი	1	0.5-2		10	4-6
პრეტანიდი	3/6/60	3-18		120	3-5
კალიუმის შემნახველები:					
სპირონოლაქტონი	25/50/100	25	50-100	400	48-72
ამილორიდი	5	5	5-10	20	24
ტრიამტერენი	50	50	50-100	30	7-9

ცხრ. 3. შარდმდენების დოზირება

იმუნოგლობულინ A ნეფროპათია

ეპიდემიოლოგია

იმუნოგლობულინ A ნეფროპათია ანუ მეზანგიოპროლიფერაციული გლომერულონეფრიტი თირკმლების ერთ-ერთი ყველაზე უფრო გავრცელებული დაავადებაა და ბიოფსიის შემთხვევათა 10-40%-ში აღინიშნება. იგი გვხვდება ყველა ასაკობრივ ჯგუფში, თუმცა უფრო მეტად გავრცელებულია ბავშვებსა და ახალგაზრდებში. IgA ნეფროპათია მამაკაცებში 2-3-ჯერ უფრო ხშირად გვხვდება ქალებთან შედარებით. განსხვავებულია IgA ნეფროპათიის სისშირე სხვადასხვა ქვეყანაში, განსაკუთრებით ხშირად ის იაპონიაში გვხვდება.

ეტიოლოგია

განასხვავებენ პირველად (იდოპათიურ) და მეორად IgA ნეფროპათიას. პირველად IgA ნეფროპათიას ბერჟეს დაავადებას უწოდებენ. საინტერესოა, რომ ჰენოხ-შონლაინის პურპურას დროს გლომერულური დაავადება პრაქტიკულად არ განსხვავდება IgA ნეფროპათიისაგან. აქედან გამომდინარე, ბერჟეს დაავადება შეიძლება ჰენოხ-შონლაინის პურპურის იზოლირებულად თირკმლის დაზიანებით მიმდინარე ვარიანტად იქნას განხილული.

ჰენოხ-შონლაინის პურპურასთან კავშირის გარდა, აღწერილია მეორადი IgA ნეფროპათიის განვითარების შემთხვევები შემდეგი დაავადებების დროს: რევმატოიდული ართრიტი, რეიტერის სინდრომი, ალკოჰოლური ციროზი, ჰერპესული დერმატიტი, მანანკილოზებელი სპონდილიტი, ფსორიაზი, არასპეციფიური წყლულოვანი კოლიტი, ცელიაკია, სხვადასხვა ორგანოს კარცინომა და სოკოვანი ინფექციები.

პათოგენეზი

IgA ნეფროპათიის ეტიოლოგია და პათოგენეზი საბოლოოდ გარკვეული არ არის, თუმცა კარგადაა ცნობილი, რომ მნიშვნელოვანი როლი ეკუთვნის IgA დეპოზიტების მეზანგიუმში ჩალაგებას. აღსანიშნავია, რომ IgA ნეფროპათიის დროს პლაზმაში მომატებულია პოლიმერული IgA₁-სა და IgA მატარებელი B ლიმფოციტების დონე, CD-4 უჯრედების ციტოპლაზმაში კი ადგილი აქვს ციტოკინების – TGF- β და IL-4 mRNA, მატებას. პლაზმაში IgA დონის მატება შესაძლებელია განპირობებული იყოს IgA პროდუქციის გაზრდით ან დეიდში მისი კატაბოლიზმის დაქვეითებით. ამასთან მნიშვნელოვანია, რომ მხოლოდ IgA კონცენტრაციის მატება საკმარისი არ არის IgA ნეფროპათიის განვითარებისათვის; მისი მატება აღინიშნება აივ-ინფექციითა და მიელომით დაავადებულ პაციენტებში, მაგრამ IgA ნეფროპათია არ ვითარდება.

IgA ნეფროპათიით დაავადებული პაციენტების პლაზმაში მოცირკულირე IgA მცირე რაოდენობით შეიცავს გალაქტოზებს, რაც ამცირებს ამ კომპლექსების კატაბოლიზმს დეიდში და ზრდის მათი ჩალაგების უნარს მეზანგიუმში. საბოლოოდ ადგილი აქვს მეზანგიუმის აგალაქტოზური IgA იმუნური კომპლექსებით

დაზიანებას - ექსპანსიასა და გაძლიერებულ პროლიფერაციას. IgA იმუნური კომპლექსები ხშირ შემთხვევაში შეიცავს ფიბრინექტინს, რომელიც აადვილებს იმუნური კომპლექსების მეზანგიუმის მატრიქსთან შეკავშირებას, თუმცა ეს არ არის სპეციფიური მხოლოდ IgA ნეფროპათიისათვის.

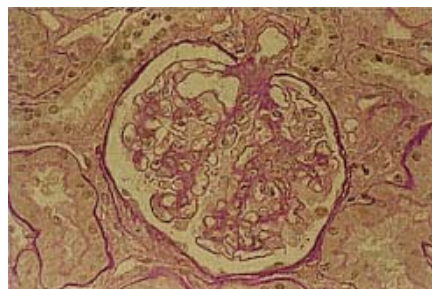
სხვადასხვა დაავადების ფონზე განვითარებული მეორადი IgA ნეფროპათიის პათოგენეზი განსხვავებულია: ღვიძლის ციროზის დროს IgA ნეფროპათია ვითარდება ღვიძლში იმუნური კომპლექსების კატაბოლიზმის დაქვეითების შედეგად; ცელიაკიის, არასპეციფიური წყლულოვანი კოლიტისა და ჰერპესული დერმატიტის დროს პათოგენეზური მექანიზმია IgA გაძლიერებული პროდუქცია; გაურკვეველია, თუ რა მექანიზმით ვითარდება IgA ნეფროპათია კუჭ-ნაწლავის ტრაქტისა და რესპირატორული სისტემის კარცინომის დროს.

ჰისტოლოგია

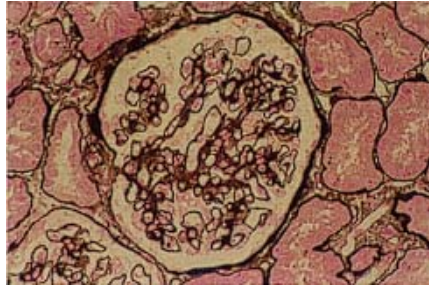
IgA ნეფროპათიის დიაგნოზი თირკმლის ბიოფტატის მორფოლოგიური კვლევის საფუძველზე ისმება. სინათლის მიკროსკოპით IgA ნეფროპათიისათვის დამახასიათებელია მეზანგიუმის მატრიქსის პროლიფერაცია და მონოციტური და ლიმფოციტური უჯრედებით ინფილტრაცია, გლომერულებში აღინიშნება დაზიანების სხვადასხვა მორფოლოგიური სურათი: კაფსულური ადჰეზია, სეგმენტური სკლეროზი და ექსტრაკაპილარული პროლიფერაცია (ექსტრაკაპილური ჩანართები და ნახევარმთვარეები).

თირკმლის მორფოლოგიური სურათის ვარიანტობა უდევს საფუძველად ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის მიერ მოწოდებულ კლასიფიკაციას, რომლის მიხედვითაც გამოყოფენ დაზიანების 3 ხარისხს: 1. მსუბუქი (G1) - მორფოლოგიური ცვლილებები თირკმლის ბიოფტატში სუსტადაა გამოხატული; 2. საშუალო (G2) - აღინიშნება ფოკალურ-სეგმენტური და დიფუზურ-პროლიფერაციული ცვლილებები; 3. მძიმე (G3) - თირკმლის ბიოფტატში გვხვდება სკლეროზული ცვლილებები. მორფოლოგიური სურათის დაზიანების ხარისხს განსაზღვრავს ნახევარმთვარეების რაოდენობა, ტუბულური ატროფიის არსებობა/არარსებობა, ინტესტიციუმის უჯრედოვანი ინფილტრაცია და ფიბროზი, გლომერულო-სკლეროზი და მეზანგიუმის პროლიფერაციის ხარისხი.

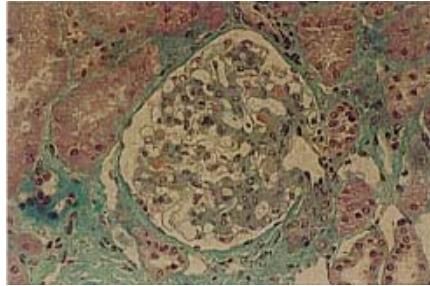
თირკმლის ბიოფტატში გამოხატული სხვადასხვა მორფოლოგიური ცვლილებების ერთობლიობა განაპირობებს IgA ნეფროპათიის შემდეგ მორფოლოგიურ სურათებს.



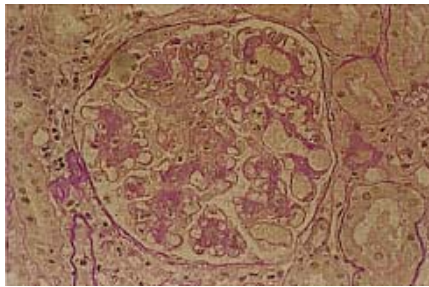
სურ.1 მეზანგიუმის მსუბუქად გამოხატული ექსპანსია და მეზანგიუმის სეგმენტური ჰიპერუჯრედოვნება



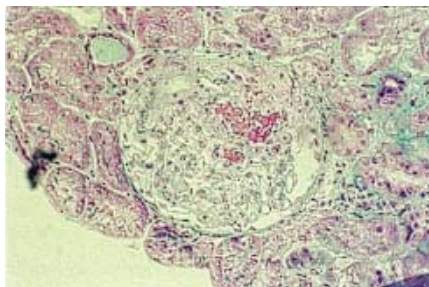
სურ.2 მეზანგიუმის საშუალოდ გამოსატული ექსპანსია და მეზანგიური ხე გლომერულაში



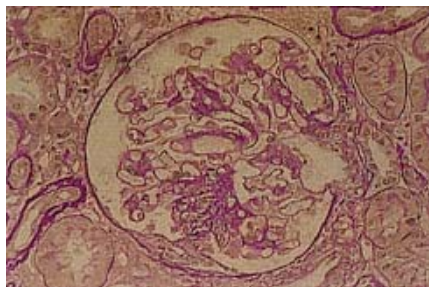
სურ.3 მეზანგიუმის კარგად გამოსატული ექსპანსია განპირობებული მეზანგიუმის ჰიპერუჯრედოვნებითა და დიდი ფუქსინ-დადებითი მეზანგიური დეპოზიტებით



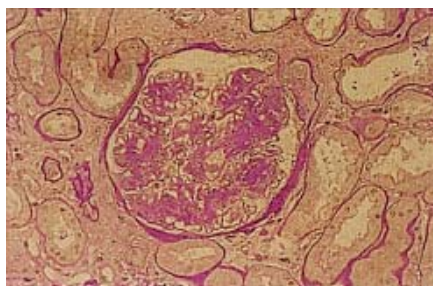
სურ.4 მეზანგიუმის მძიმე გლობალური ექსპანსია, რაც განპირობებულია მეზანგიუმის უჯრედების პროლიფერაციითა და მკერვივი დეპოზიტების არსებობით



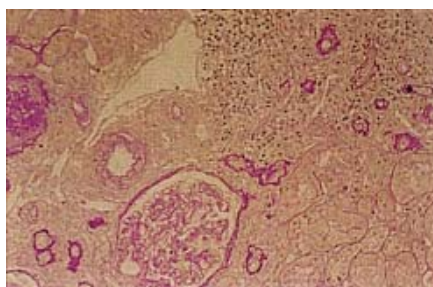
სურ.5 სეგმენტური ნეკროზი, ეპითელური უჯრედების პროლიფერაცია და ნახევარმთვარეების არსებობა



სურ.6 კაფსულურ ადჰეზიასთან შეუღლებული სეგმენტური სკლეროზი

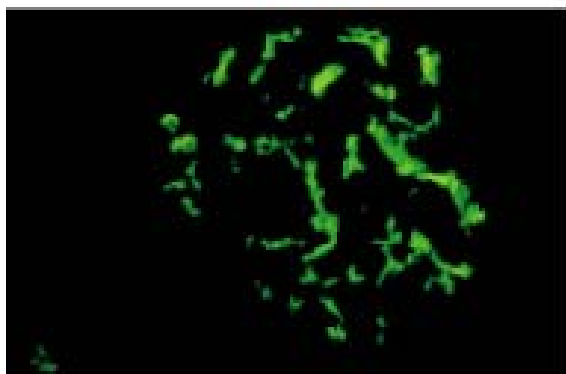


სურ. 7 კარგად გამოხატული მეზანგიური პროლიფერაცია, მკვრივი დეპოზიტების არსებობა და კაფსულური ადჰეზია

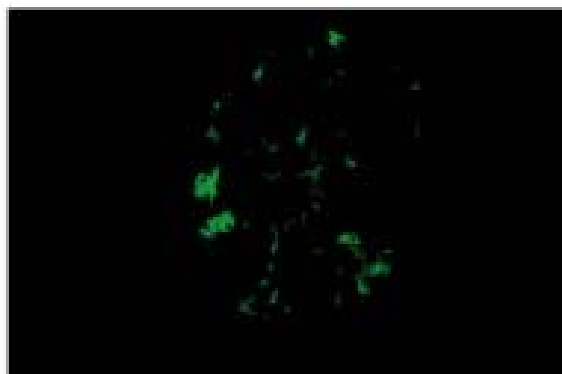


სურ. 8 ინტესტიციუმის ინფილტრაცია მონონუკლეური უჯრედებით, ტუბულური ატროფია და გლომერულური იშემია

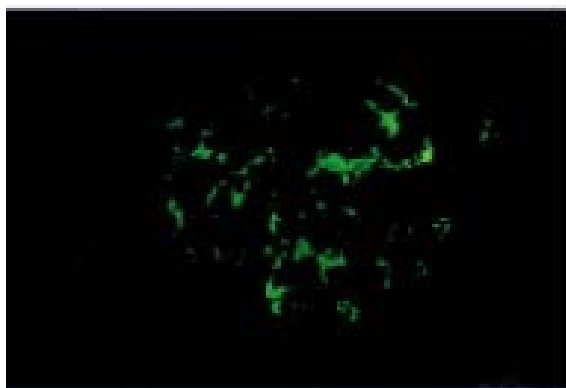
იმუნოჰისტოქიმიით აღინიშნება მეზანგიუმში IgA, განსაკუთრებით კი IgA₁ სუბკლასის ჩაღაგება. შემთხვევათა დაახლოებით 70%-ში მეზანგიუმში გვხვდება IgG-ც, მაგრამ IgA-სთან შედარებით ნაკლები ინტენსივობით. ასევე აღინიშნება კომლემენტ C3-სა და IgM მეზანგიუმში განლაგება.



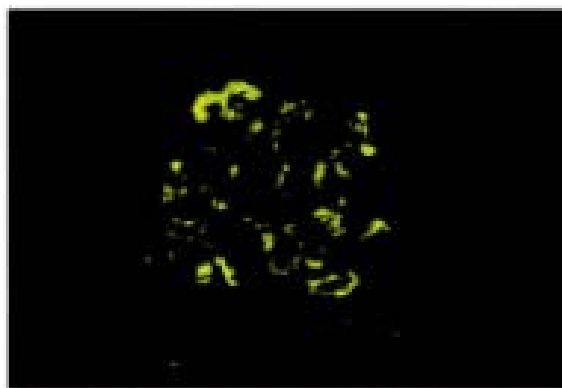
ა



ბ



გ



დ

სურ. 9 იმუნოფლორესცენციული დეპოზიტები მეზანგიო-პროლიფერაციული გლომერულონეფრიტის დროს - IgA (ა), IgG (ბ), IgM (გ) და C3 (დ) დეპოზიტები.

შემთხვევათა 30-40%-ში გვხვდება ფიბრინ/ფიბრინოგენის დეპოზიტები. იგი ლაგდება მეზანგიუმსა და გლომერულების კაპილარების ენდოთელურ უჯრედებში. გლომერულურ კაპილარებში აღინიშნება ფონ ვილენბრანტის ფაქტორისა და თრომბოციტების ჩალაგება, რომელიც შემდგომში იწვევს დაზიანებული გლომერულის სკლეროზს. გლომერულურ ფიბრინოგენის დეპოზიტების გავრცელება მკაცრად კორელირებს გლომერულურ სკლეროზთან. აღნიშნულის გათვალისწინებით შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ კოაგულაციური სისტემა მნიშვნელოვან როლს თამაშობს IgA ნეფროპათიის პათოგენეზში.

ელექტრონული მიკროსკოპით აღინიშნება ელექტრონულად მკვრივი დეპოზიტების ჩალაგება მეზანგიუმში და პარამეზანგიურად. ელექტრონულად მკვრივი დეპოზიტების ზომა, ფორმა, რაოდენობა და სიმკვრივე განსხვავებულია. IgA ნეფროპათიით დაავადებულ პაციენტთა 40%-ში აღინიშნება მეზანგიოლიზი, რომელიც კორელირებს სკლეროზირების პროცესთან. ელექტრონულად მკვრივი დეპოზიტები შესაძლებელია განლაგებული იყოს სუბენდოთელურადაც, ხოლო სუბეპითელური და ინტრამემბრანული განლაგება პრაქტიკულად არ გვხვდება.

კლინიკური სურათი

IgA ნეფროპათია კლინიკური სურათის ვარიანტებით ხასიათდება. შემთხვევათა 40-50%-ში დაავადება მორეციდივე მაკროჰემატურიის ეპიზოდებით ვლინდება. მაკროჰემატურია ჩვეულებრივ ზედა სასუნთქი გზების ინფექციის გადატანიდან 1-3 დღის შემდეგ ჩნდება და რამდენიმე დღეში გაივლის. უფრო იშვიათია მაკროჰემატურიის აღმოცენება მძიმე ფიზიკური სამუშაოს შესრულების ან ვაქცინაციის შემდეგ. 40 წლის შემდეგ ამგვარი ეპიზოდები პრაქტიკულად არ გვხვდება. აღსანიშნავია, რომ მაკროჰემატურიის ეპიზოდების არარსებობა და მის გარეშე მიკროჰემატურიის პერისისტირება არასახარბიელო პროგნოზულ ნიშნად ითვლება.

შემთხვევათა 30-50%-ში ბერეუს დაავადება ასიმპტომური ჰემატურიით (პროტეინურიით ან მის გარეშე) ვლინდება. პროტეინურია ნეფროზულ რანგს იშვიათად (შემთხვევათა 5%-ში) აღწევს. ნეფროზული სინდრომის განვითარებას რიგ შემთხვევაში IgA ნეფროპათიისა და მინიმალური ცვლილებების გლომერულონეფრიტის ერთდროული აღმოცენება უდევს საფუძვლად.

თირკმლების მწვავე უკმარისობა ბერეუს დაავადების დროს იშვიათია. შესაძლოა მისი აღმოცენება მაკროჰემატურიის ეპიზოდის შემდეგ, რაც ერთროციტების დაშლის შედეგად გამონთავისუფლებული რკინისა და ჰემოგლობინის ტუბულოტოქსიურობით აიხსება. კრეატინინის მატებისას მხედველობიდან არ უნდა გამოგვრჩეს სწრაფად პროგრესირებადი IgA ნეფროპათიის არსებობის შესაძლებლობა, რომელიც გვხვდება ექსტრაკაპილური პროლიფერაციისა და ნახევარმთვარეების არსებობის დროს. ამ ორი გართულების გასამიჯნად მნიშვნელოვანია თირკმლის ბიოფსიის ჩატარება.

პაციენტთა 10-20%-ს დიაგნოზი თირკმლების ქრონიკული უკმარისობის სტადიაში ესმება. ამას ჩვეულებრივ ექიმთან დაგვიანებული მიმართვა განაპირობებს.

IgA ნეფროპათიის შემთხვევათა 50 %-ში პლაზმაში იმატებს IgA, განსაკუთრებით კი IgA₁ სუბკლასი, შესაძლებელია მოიმატოს ანტინუკლეარული ანტისხეულებისა (ANA) და ანტიტრეპტოლიზინის ტიტრმა, ხოლო კომპლემენტ C3 და C4 კი ნორმის ფარგლებში რჩება.

მკურნალობა

დაავადების კლინიკური მიმდინარეობის სიმძიმის მიხედვით გამოყოფენ IgA ნეფროპათიით დაავადებულ პაციენტთა შემდეგ ჯგუფებს:

- პაციენტები თირკმლების ტერმინალური უკმარისობის განვითარების დაბალი რისკით:

- მაქსიმალური პროტეინურია < 1 გ/24 საათში;
- ნორმალური არტერიული წნევა;
- კრეატინინის კლირენსი ნორმის ფარგლებში.

- პაციენტები თირკმლების ტერმინალური უკმარისობის განვითარების მაღალი რისკით:

- პროტეინურია > 1 გ/24 საათში;
- არტერიული ჰიპერტენზია;
- კრეატინინის კლირენსი < 70 მლ/წთ.

- ატიპიურად მიმდინარე IgA ნეფროპათია:

- იშვიათ შემთხვევაში IgA ნეფროპათია მიმდინარეობს ექსტრაკაპილარული ჩანართებისა და ნახევარმთვარეების წარმოქმნით და კლინიკურად სწრაფად პროგრესირებადი გლომერულონეფრიტით ვლინდება. ასეთ შემთხვევაში ნაჩვენებია აგრესიული იმუნოსუპრესიული თერაპია.

- IgA ნეფროპათიისა და მინიმალური ცვლილებების გლომერულონეფრიტის ერთდროული აღმოცენების შემთხვევაში ვლინდება ნეფროზული სინდრომი, რომელიც კარგად ემორჩილება სტეროიდებით მკურნალობას.

როგორც წესი, დაბალი რისკის პაციენტები სპეციფიურ მკურნალობას არ საჭიროებენ, ისინი იმყოფებიან ნეფროლოგის მეთვალყურეობის ქვეშ და პერიოდულად უტარდებათ გამოკვლევები: 24 საათიან შარდში ცილის რაოდენობისა და კრეატინინის კლირენსის განსაზღვრა.

არტერიული ჰიპერტენზიის და/ან მნიშვნელოვანი პროტეინურიის (> 1 გ/24 სთ) არსებობის შემთხვევაში პირველ რიგში აგფ-ინჰიბიტორები და/ან ანგიოტენზინ 2 რეცეპტორის ბლოკერები ინიშნება. ისინი შემდეგი თვისებებით ხასიათდებიან:

- სისტემური არტერიული წნევის დაქვეითება;
- ანტიფიბროზული მოქმედება;
- ეფერენტული სისხლძარღვის დილატაციის გზით გლომერულური ფილტრაციული წნევის დაქვეითება და შესაბამისად პროტეინურიის ხარისხის კლება.

ჰიპერქოლესტერინემიის შემთხვევაში გენერალიზირებული ათეროსკლეროზისა და ჰიპერლიპიდემიით გამოწვეული გლომერულური დაზიანების შეფერხების მიზნით აუცილებელია შემდეგი ღონისძიებების გატარება:

- თამბაქოს მიღებისაგან თავის შეკავება;
- ქოლესტერინით ღარიბი დიეტა;
- HMG-CoA რედუქტაზას ინჰიბიტორების ხანგრძლივი გამოყენება (რაბდომიოლიზის რისკის გამო - კრეატინინაზას კონტროლით).

თუ ავფ ინჰიბიტორით და/ან არ ბლოკერით მკურნალობის მიუხედავად პროტეინურია > 1გ/24სთ და/ან აღინიშნება თირკმლების ფუნქციის დაქვეითება, საჭიროა დამატებითი ღონისძიებების გატარება. არსებობს მონაცემები IgA ნეფროპათიის მკურნალობაში კორტიკოსტეროიდების, სხვა იმუნოსუპრესანტების, თევზის ქონის, ანტიკოაგულანტებისა და ანტიაგრეგანტების, ტონზილექტომიის ეფექტურობის შესახებ.

კორტიკოსტეროიდები მოწოდებულია სიმპტომური თერაპიის მიუხედავად მნიშვნელოვანი პროტეინურიის პერსისტირების შემთხვევაში. გამოიყენება ე.წ. Pozzi-ს სქემა: 1 გ მეთილპრედნიზოლონი ინტრავენურად I, III და V თვის პირველი სამი დღის განმავლობაში, ხოლო თვის სხვა დღეებში 0,5 მგ/კგ პრედნიზოლონი პერორალურად ყოველ მეორე დღეს. მკურნალობის ხანგრძლივობა შეადგენს 6 თვეს. თირკმლების დაქვეითებული ფუნქციის (გფს < 70 მლ/წთ) შემთხვევაში სტეროიდებით თერაპია არაეფექტურია.

თევზის ქონით მკურნალობა (ეიკოსაპენტანის მუავა 1.8 გ და დოკოსაჰექსანის მუავა 1.2 გ დღეში) IgA ნეფროპათიის სამკურნალოდ მოწოდებულია პროტეინურიის პერსისტირებისა და თირკმლების ფუნქციის ნელი დაქვეითების შემთხვევაში. თევზის ქონის ეფექტურობას ყველა ავტორი არ აღიარებს, თუმცა გვერდითი მოვლენების სიმცირიდან გამომდინარე მისი გამოყენება შეიძლება რეკომენდებულად ჩაითვალოს.

ანტიკოაგულანტებითა და ანტიაგრეგანტებით მკურნალობას ძირითადად აზიაში იყენებენ. ერთ-ერთმა მცირე კვლევამ უჩვენა დიპირიდამოლით (75 მგ სამჯერ დღეში) და ვარფარინით (INR 1.3-1.5) მკურნალობის გარკვეული ეფექტი.

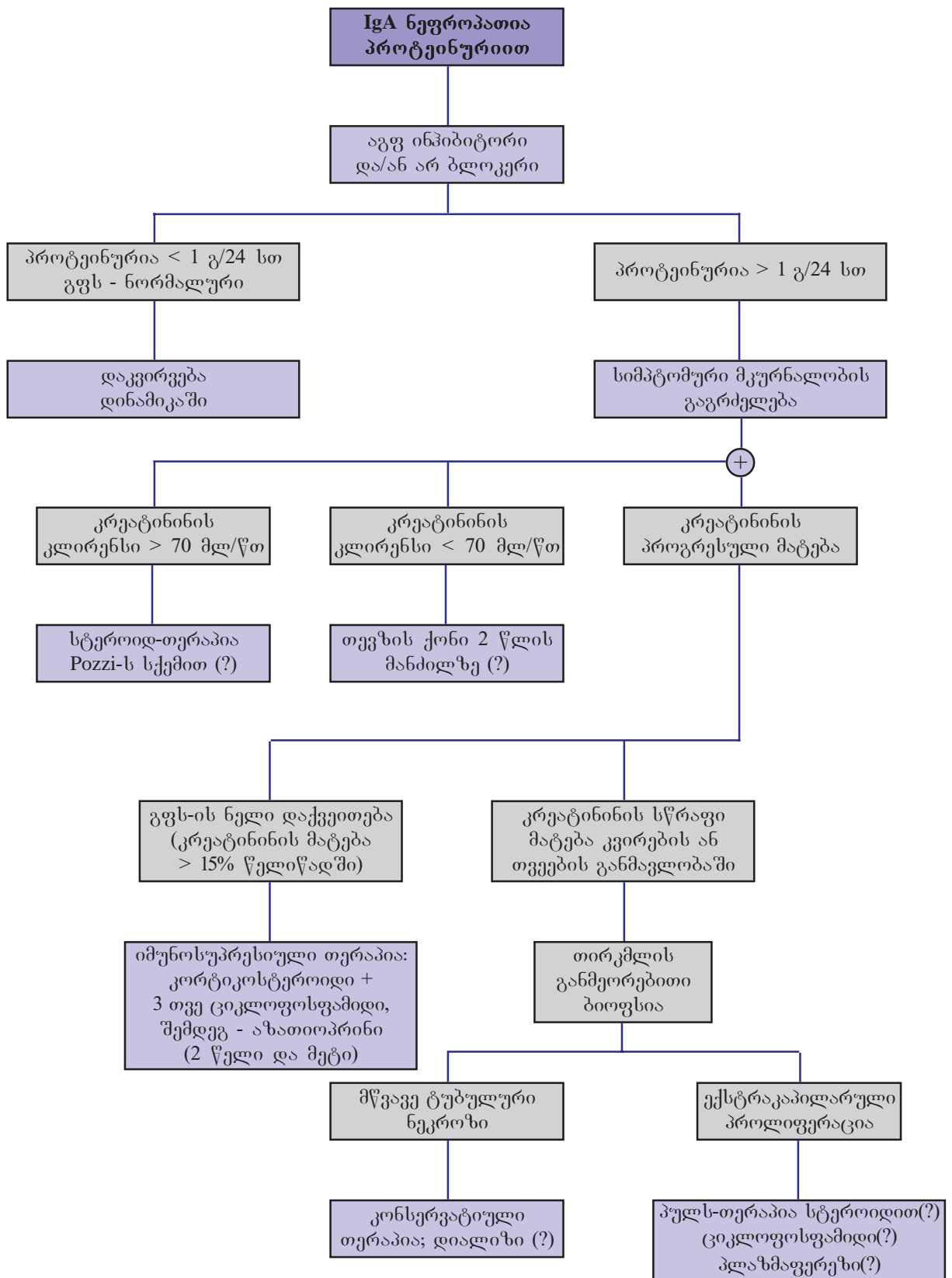
სწრაფად მოპროგრესირე გლომერულონეფრიტის განვითარების შემთხვევაში ნაჩვენებია აგრესიული იმუნოსუპრესიული თერაპია (ციკლოფოსფამიდი, აზათიოპრინი, ციკლოსპორინი?). მკურნალობის შესახებ ზუსტი რეკომენდაციები არ არსებობს, იმუნოსუპრესიის ერთ-ერთი შესაძლო სქემაა:

- პრედნიზოლონი 40 მგ/დღეში, დოზის ეტაპობრივი კლებით;
- ციკლოფოსფამიდი 1,5 მგ/კგ 3 თვის განმავლობაში;
- შემდეგ აზათიოპრინი 1,5 მგ/კგ 2-6 წლის განმავლობაში.

ბოლო დროს პუბლიკაციებში გაჩნდა ინფორმაცია IgA ნეფროპათიის სამკურნალოდ მიკოფენოლატ-მოფეტილის გამოყენების შესახებ. ჰონგ-კონგში ჩატარდა მიკოფენოლატ მოფეტილის ეფექტურობის შემსწავლელი კვლევა, რომლის მიხედვითაც ორი წლის განმავლობაში პროტეინურიის ხარისხი შემცირდა 62%-ით, ხოლო საკონტროლო ჯგუფში კი გაიზარდა 120%-ით. 2004 წელს აშშ-ში ჩატარდა მეორე კვლევა, რომლის მიხედვითაც მიკოფენოლატ მოფეტილი ნაკლებად ეფექტური აღმოჩნდა, რაც შესაძლებელია განპირობებული ყოფილიყო შემდეგ ფაქტორებით: სქესი, რასა და MMF დოზის ადეკვატურობა. ყოველივე ზემოთაღნიშნულის გათვალისწინებით MMF ეფექტურობა IgA ნეფროპათიის სამკურნალოდ საბოლოოდ დამტკიცებული არ არის და აქტიური შესწავლის ფაზაშია.

სადავო საკითხია რუტინული ტონზილექტომიის ჩატარების ეფექტურობა IgA ნეფროპათიით დაავადებულ პაციენტებში. ცნობილია, რომ ტონზილები მონაწილეობას იღებენ IgA, განსაკუთრებით IgA₁ სუბკლასის პროდუქციაში, ამასთან ტონზილიტი და ზედა სასუნთქი სისტემის ანთებითი დაავადებები ხშირად წინ უძღვის IgA ნეფროპათიის კლინიკურ გამოვლენას (მაკროჰემატურია). მიუხედავად ამისა, მრავალი ავტორი თვლის, რომ რუტინული ტონზილექტომია IgA ნეფროპათიით დაავადებულ პაციენტებში ნაჩვენები არ არის და მას მხოლოდ მორეციდივე ტონზილიტისა და მის შედეგად მაკროჰემატურიის ხშირი ეპიზოდების შემთხვევაში მიმართავენ.

IgA ნეფროპათიის მკურნალობის შესაძლო ალგორითმი



IgA ნეფროპათიის რეციდივი თირკმლის ტრანსპლანტატში

IgA ნეფროპათია ტრანსპლანტატში რეციდივის სიხშირის მიხედვით მეორე ადგილზეა ფოკალურ-სეგმენტური გლომერულოსკლეროზის შემდეგ. პაციენტთა უმრავლესობაში საწყის სტადიაზე IgA მორეციდივე დეპოზიტების წარმოქმნა კლინიკურად არ ვლინდება. დროთა განმავლობაში პაციენტთა მნიშვნელოვან პროცენტს უვითარდება მეზანგიოპროლიფერაციული გლომერულონეფრიტი და ტრანსპლანტატის მოპროგრესირე დისფუნქცია პროტეინურიით. ძირითადი დაავადების რეციდივი უფრო ხშირად გვხვდება ცოცხალი დონორიდან თირკმლის ტრანსპლანტაციის შემთხვევაში გვამურთან შედარებით. აღსანიშნავია, რომ რეციდივის რისკი დამოკიდებულია პაციენტის ასაკზე - რაც უფრო ახალგაზრდაა პაციენტი, მით მეტია ძირითადი დაავადების რეციდივის განვითარების რისკი გადანერგილ თირკმელში.

რეციდივის განვითარების მაღალი რისკის მიუხედავად IgA ნეფროპათიით დაავადებულ პაციენტებში თირკმლის ტრანსპლანტაცია უკუნაჩვენები არ არის და პროგნოზიც საკმაოდ კარგია. სავარაუდოდ დაავადების რეციდივის მიმდინარეობაზე დადებითი ეფექტი ექნება აგფ ინჰიბიტორებსა და/ან არ ბლოკერებს.

თირკმლების აუტოსომურ-დომინანტური პოლიცისტური დაავადება

თირკმლების აუტოსომურ-დომინანტური პოლიცისტური დაავადება (თაღპდ) წარმოადგენს მემკვიდრულ პათოლოგიას, რომელიც ჩვეულებრივ მოზრდილ ასაკში ვლინდება და ხასიათდება თირკმლებში მრავლობითი ცისტების განვითარებით, რასაც საბოლოოდ თირკმლების ტერმინალურ უკმარისობამდე მივყავართ. დღეისათვის უკვე განსაზღვრულია პოლიცისტური დაავადების განვითარებაზე პასუხისმგებელი გენები – შემთხვევათა 85%-ში ის წარმოდგენილია PKD1 გენით, ხოლო დანარჩენ შემთხვევაში – PKD2 გენით. ეს გენები ახდენენ მემბრანული გლიკოპროტეინების – შესაბამისად პოლიცისტინ-1-სა და პოლიცისტინ-2-ის კოდირებას. არსებობს ჰიპოთეზა PKD3 გენის არსებობის შესახებაც, თუმცა ამ მოსაზრებას ყველა ავტორი არ იზიარებს.

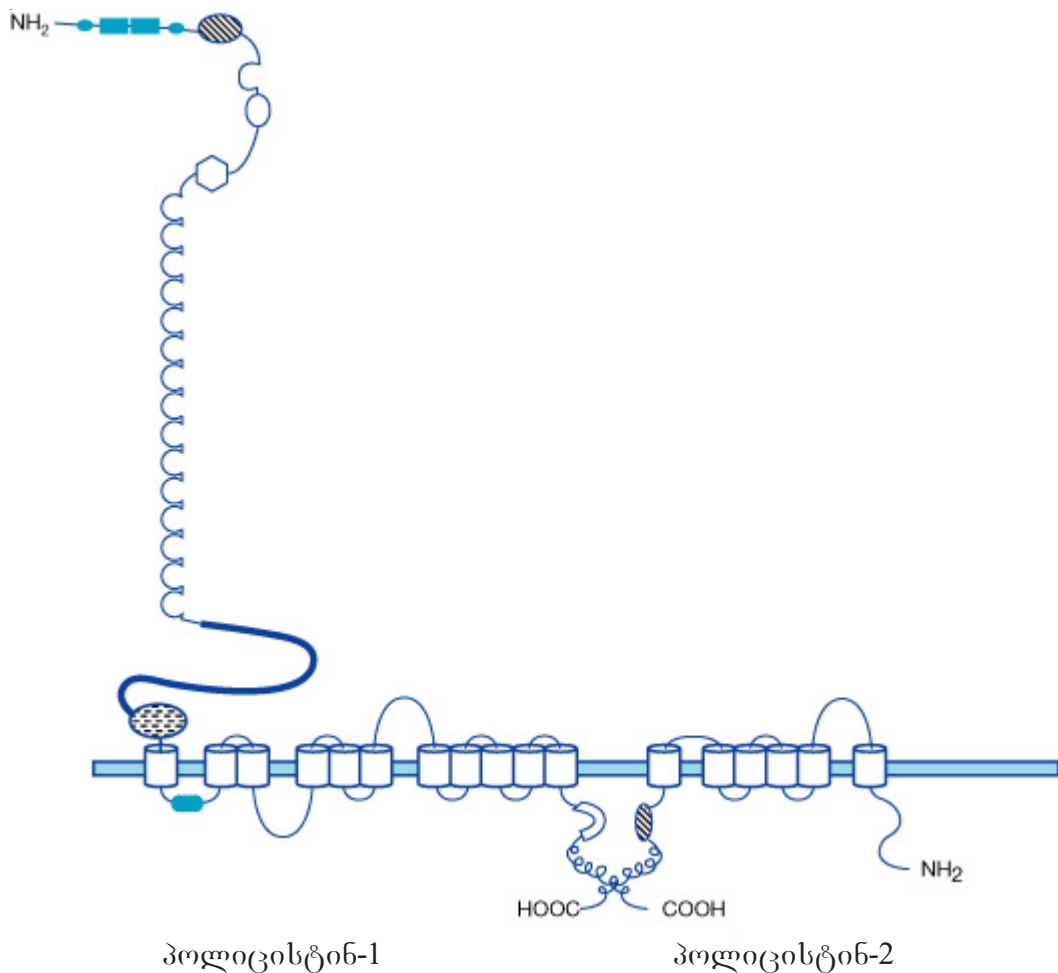
ეპიდემიოლოგია

თირკმლების აუტოსომურ-დომინანტური პოლიცისტური დაავადება თირკმლების მემკვიდრულ დაავადებებს შორის ყველაზე ხშირად გვხვდება. მისი გავრცელება შეადგენს ერთს ყოველი 400-დან 1000-მდე ჯანმრთელ ადამიანზე. დასავლეთის ქვეყნებში ჰემოდიალიზზე მყოფ პაციენტთა დაახლოებით 3-10%-ს თირკმლების ტერმინალური უკმარისობა თაღპდ-ის შედეგად აქვს განვითარებული.

პათოფიზიოლოგია

თირკმლების აუტოსომურ-დომინანტური პოლიცისტური დაავადება ხასიათდება სითხით სავსე ცისტების განვითარებით თირკმლის როგორც ქერქოვან, ასევე ტვინოვან შრეში. ცისტები წარმოიქმნება ნებისმიერი სეგმენტიდან, მათ შორის მნიშვნელოვანწილად შემკრები მილაკებიდან. თითოეული ცისტის კედელი შედგება ეპითელური უჯრედების ერთი შრისაგან, რომელიც გარშემორტყმულია ბაზალური მემბრანით. ცისტა ფორმირდება თირკმლის მილაკის ფოკალური ჰიპერპლასიის სახით, რომელიც შემდგომ ზრდასთან ერთად წყდება მილაკს. მან შეიძლება სხვადასხვა ზომას მიაღწიოს. პროგრესულად სქელდება ბაზალური მემბრანაც. ეპითელური უჯრედების პროლიფერაციის შედეგად წარმოქმნილ ღრუში ხდება სითხის სეკრეცია, რაც კიდევ უფრო ზრდის ცისტის ზომას. მრავლობითი ცისტების პროგრესული ზრდა თანდათანობით იწვევს მოფუნქციე პარენქიმის ზომის შემცირებას, რასაც უმრავლეს შემთხვევაში თირკმლების ტერმინალური უკმარისობის განვითარებამდე მივყავართ.

თაღპდ-ის პათოგენეზში მნიშვნელოვანია PKD1 და PKD2 გენების მიერ კოდირებული მემბრანოპროტეინები – შესაბამისად პოლიცისტინ-1 და პოლიცისტინ-2. აღნიშნული გენების დეფექტი ამ ცილების ნორმალური სტრუქტურის დარღვევას იწვევს. ფიზიოლოგიურ პირობებში პოლიცისტინ-1 შედგება გრძელი ექსტრაცელულური ნაწილის, 11 ტრანსმემბრანული დომეინის და ციტოპლაზმური კუდისაგან. ეს უკანასკნელი უკავშირდება უფრო მცირე ზომის მემბრანოპროტეინის, პოლიცისტინ-2-ის, შესაბამის რეგიონს. ეს კომპლექსი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ნეფრონის ნორმალური მორფოლოგიის ფორმირებასა და შენარჩუნებაში.



სურ.1 პოლიცისტინ-1-ს და პოლიცისტინ-2-ს სტრუქტურა და ურთიერთკავშირი

კლინიკური მიმდინარეობა

თირკმლების აუტოსომურ-დომინანტური პოლიცისტური დაავადება ადრეულ სტადიაზე შეიძლება სრულიად უსიმპტომოდ მიმდინარეობდეს. შარდის რუტინული ანალიზით დაახლოებით 25%-ში აღინიშნება ჰემატურია და უფრო ნაკლებში – პროტეინურია (ჩვეულებრივ < 1გ 24 საათში). დაავადება შეიძლება აღმოჩენილი იქნას ფიზიკური გასინჯვით ან ინსტრუმენტული კვლევით (ჩვეულებრივ ულტრასონოგრაფია) როგორც შემთხვევითი, ასევე დაავადებულთა ოჯახის წევრების კვლევის პროცესში. ჩვეულებრივ, თირკმლების პოლიცისტოზის დიაგნოზის დასადგენად საკმარისია:

- ასაკი < 30 წ. – თირკმლებში მინიმუმ ორი ცისტის არსებობა;
- ასაკი 30-59 წ. – მინიმუმ ორი ცისტის არსებობა თითოეულ თირკმელში;
- ასაკი > 60წ. – მინიმუმ ოთხი ცისტის არსებობა თითოეულ თირკმელში.

კლინიკურად თირკმლების აუტოსომურ-დომინანტური პოლიცისტური დაავადება შეიძლება გამოვლინდეს რენული და ექსტრარენული გართულებების სახით. ამ დაავადების ტიპური მანიფესტაციები და მათი სიხშირემოცემულია ქვემოთ მოყვანილ ცხრილში.

გამოვლენა	სისშირე
<p><i>რენული</i> არტერიული ჰიპერტენზია ტკივილი (მწვავე და ქრონიკული) მაკროპემატურია საშარდე გზების ინფექცია კენჭები თირკმლების უკმარისობა</p>	<p>60% - თირკმლების უკმარისობამდე, 90% - თქვ Vსტ. 60% 50% მამაკაცები – 20%, ქალები – 70% 20% 70 წლის ასაკში > 50%</p>
<p><i>ჰეპატობილიური</i> ღვიძლის ასიმპტომური ცისტები ღვიძლის სიმპტომური პოლიციტოზი ღვიძლის თანდაყოლილი ფიბროზი კაროლის დაავადება</p>	<p>60 წლის ასაკში – 80% ძალიან იშვიათად ძალიან იშვიათად ძალიან იშვიათად</p>
<p><i>კარდიოვასკულური</i> მიტრალური სარქველის პროლაფსი ინტრაკრანიული ანევრიზმა ინტრაკრანიული დოლიქოექტაზია აღმავალი აორტის განშრევა</p>	<p>25% 8% 2% ძალიან იშვიათად</p>
<p><i>სხვა</i> პანკრესის ცისტები არაქნოიდული ცისტები საზარდულის თიაქარი ჭიპის თიაქარი</p>	<p>9% 8% 13% 7%</p>

ცხრ.1. თაღპდ-ის კლინიკური მანიფესტაციები

რენული მანიფესტირება

ტკივილი წელის ან მუცლის არეში

თაღპდ-ით დაავადებულ პაციენტთა დაახლოებით 60%-ს სიცოცხლის განმავლობაში ერთხელ მაინც აღენიშნება ტკივილი წელის ან მუცლის არეში, ხოლო შემთხვევათა 20-30%-ში ის დაავადების პირველი გამოვლენას წარმოადგენს. მწვავე ტკივილი შეიძლება განპირობებული იყოს ინტრაციტური ჰემორაგიით, საშარდე გზების ობსტრუქციით (კოლტით ან კენჭით) ან ინფექციით (მაღალ ტემპერატურასთან ერთად). იშვიათად ის შეიძლება გამოწვეული იყოს ღვიძლში არსებული ცისტების ინფექციით ან სისხლდენით.

მიზეზი	სისშირე	ცხელება
<p><i>რენული</i> სისხლდენა</p>	+++	ნორმალური T ან მსუბუქი ცხელება (<38°C, მაქსიმუმ 2 დღის მანძილზე)
<p>კენჭები ინფექცია</p>	++ +	იშვითად (ჰიონეფროზის შემთხვევაში) ხანგრძლივი ცხელება
<p>ღვიძლისმიერი ცისტის ინფექცია სისხლდენა</p>	იშვიათი ძალიან იშვიათი	ხანგრძლივი ცხელება ნორმალური T ან მსუბუქი ცხელება (<38°C, მაქსიმუმ 2 დღის მანძილზე)

ცხრ.2. მუცლის მწვავე ტკივილის სპეციფიური მიზეზები თაღპდ-ის დროს

ქრონიკული ტკივილი თაღპდ-ის დროს ხშირად აბდომინური დისკომფორტით და სისავსის შეგრძნებით ვლინდება. ტკივილის მიზეზად ცისტების მიერ ირგვლივმდებარე ქსოვილების კომპრესია და თირკმლის კაფსულის გადაჭიმვა ითვლება. ტკივილის ინტენსივობა ხშირად თირკმლის ზომასთან კორელირებს.

თაღპდ-სთან დაკავშირებული ტკივილების მკურნალობა სიმპტომურია. ტკივილგამაყუჩებელი მედიკამენტები სიფრთხილით უნდა იქნას გამოყენებული, ყველაზე მეტად მისაღებია აცეტამინოფენი, უფრო რთულ შემთხვევებში კი – ტრამადოლი. უნდა მოვერიდოთ არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებების გამოყენებას, ასევე არასასურველია ნარკოტიკული ტკივილგამაყუჩებლების ხშირი მიღება.

კონსერვატიული თერაპიისადმი რეზისტენტული ტკივილების შემთხვევაში შესაძლოა სხვადასხვა ქირურგიული მეთოდის გამოყენება, მათ შორის: განსაკუთრებით მტკივნეული ერთი ან რამდენიმე ცისტის შიგთავსის პერკუტანული ასპირაცია (შესაძლოა მასკლეროზებელი ნივთიერების ინსტილაციით სითხის რეაქუმულაციის თავიდან აცილების მიზნით), თირკმლის დეკორტიკაცია ღია წესით ან ლაპარასკოპიით, თირკმლის ლაპარასკოპიული დენერვაცია, ნეფრექტომია.

წელის ან მუცლის არეში ტკივილის შემთხვევაში დიფერენციული დიაგნოზი უნდა გატარდეს ღვიძლის დიდი ზომის ცისტების არსებობასთან, ასევე სხვადასხვა მიზეზით გამოწვეულ ნევრალგიებთან.

ცისტური სისხლდენა

ჰემორაგია თაღპდ-ის ტიპური გართულებაა. სისხლდენისადმი მიდრეკილება განპირობებულია ცისტის კედლის მრავალრიცხოვანი სისხლძარღვოვანი წნულებით, ანევრიზმებისა და ნეოფორმული კაპილარების ჩათვლით. ინტრაცისტული ჰემორაგია შეიძლება გამოვლინდეს მწვავე ტკივილით და/ან მაკროჰემატურიით. ეს უკანასკნელი იმ შემთხვევაში ვითარდება, როცა სისხლმდენი ცისტა დაკავშირებულია შემკრებ სისტემასთან.

თაღპდ-ით დაავადებულ პაციენტთა დაახლოებით 50%-ს სიცოცხლის განმავლობაში აღენიშნება მაკროჰემატურიის ერთი ეპიზოდი მაინც, ხოლო შემთხვევათა 15-20%-ში ის დაავადების პირველ გამოვლენას წარმოადგენს. მისი სისშირე მატულობს თირკმლის ზომის მატებასთან ერთად. სისხლდენა შეიძლება განვითარდეს მძიმე ფიზიკურ აქტივობას ან მცირე ტრავმის შემდეგ, თუმცა ხშირია სპონტანური შემთხვევებიც.

ინტრაცისტულ ჰემორაგიას შეიძლება თან ახლდეს ხანმოკლე მსუბუქი ცხელება და ლეიკოციტოზი ინფექციის გარეშეც კი. აღწერილია პერირენული ან ინტრაპერიტონეული ჰემორაგიის განვითარების შემთხვევები.

ცისტური ჰემორაგიის შემთხვევაში რეკომენდებულია ფიზიკური აქტივობის მკვეთრი შეზღუდვა. მაკროჰემატურია ჩვეულებრივ სპონტანურად წყდება და 7 დღეზე მეტ ხანს იშვიათად გრძელდება. ჰემოტრანსფუზიის საჭიროება ჩვეულებრივ არ არის. ძალზე იშვიათად, პერსისტული და მძიმე სისხლდენის შემთხვევაში შეიძლება აუცილებელი გახდეს უნინეფრექტომია.

მაკროჰემატურიის შემთხვევაში დიფერენციული დიაგნოზი პირველ რიგში უნდა გატარდეს საშარდე გზების ინფექციასა და ნეფროლოთიაზთან. ასევე არ უნდა გამოგვრჩეს ჰემატურიის სხვა მიზეზების, მაგალითად შარდის ბუშტის კიბოს, არსებობის შესაძლებლობა.

ინფექცია

თაღპდ-ით დაავადებული ქალების დაახლოებით 70%-ს და კაცების 20%-ს სიცოცხლის განმავლობაში ერთხელ მაინც უვითარდება ქვედა საშარდე გზების ინფექციისათვის დამახასიათებელი სიმპტომები, ხოლო შესაბამისად შემთხვევათა 40%-ში და 3%-ში ის დაავადების პირველ გამოვლენას წარმოადგენს. ზედა საშარდე გზების ინფექცია შეიძლება განვითარდეს დაავადების ნებისმიერ სტადიაზე. მიკროორგანიზმები თირკმელში ჩვეულებრივ აღმავალი გზით ხვდებიან, რის გამოც ინფექციის ყველაზე ხშირ გამომწვევს ენტერობაქტერიები წარმოადგენენ. უფრო იშვიათად გვხვდება გრამდადებითი ან ანაერობული დაავადებით გამოწვეული ინფექციები.

თაღპდ-ით დაავადებული პაციენტის გაურკვეველი მიზეზით გამოწვეული ცხელების შემთხვევაში ყოველთვის უნდა გვახსოვდეს ცისტის დაინფიცირების ალბათობა. მნიშვნელოვანია, რომ პარენტული ინფექციისაგან განსხვავებით შარდი ხშირად სტერილურია, რამდენადაც ინფიცირებული ცისტა შეიძლება დაკავშირებული არ იყოს შემკრებ სისტემასთან. დიაგნოზის დასაზუსტებლად ხშირად ინფორმატიულია ინსტრუმენტული კვლევები, როგორცაა ულტრასონოგრაფია და კომპიუტერული ტომოგრაფია, რითაც შეიძლება გამოვლინდეს ინფიცირებული ცისტების პეტროგენული შიგთავსი და არათანაბრად გასქელებული კედლები.

ანტიბიოტიკების ეფექტურობა თაღპდ-ის შემთხვევაში ყოველთვის ერთნაირი არ არის. ზოგჯერ ინფექცია სწრაფად ითრგუნება, ხოლო ზოგ შემთხვევაში ცხელება შესაძლოა 5 დღეზე მეტ ხანს პერსისტირებდეს ადეკვატური ანტიბიოტიკოთერაპიის მიუხედავად. ცუდი კლინიკური პასუხი ცისტის ინფექციაზე ან შარდსაწვეთის ობსტრუქციაზე მიუთითებს. მკურნალობისადმი რეფრაქტურობის მთავარი მიზეზია ცისტების შიგთავსში ანტიბიოტიკების ცუდი შეღწევადობა. ადეკვატური ინტრაცისტური კონცენტრაციის სწრაფი მიღწევა შესაძლებელია ლიპოფილური ანტიბიოტიკების (ტრიმეტოპრიმი, ფტორქინოლონები და მეტრონიდაზოლი) გამოყენებით. ანტიბიოტიკის ემპირიული შერჩევა დამოკიდებულია დაავადების კლინიკურ გამოვლენაზე: სეპტიცემიით გართულებული მძიმე ინფექციის შემთხვევაში რეკომენდებულია მკურნალობის დაწყება ინტრავენური ფტორქინოლონით, შემდგომ დღეებში პერორალურ ფორმაზე გადასვლით. უფრო მსუბუქ შემთხვევებში შესაძლოა მკურნალობის თავიდანვე პერორალური მედიკამენტით დაწყება. ცისტის ინფექციის შემთხვევაში ანტიბიოტიკოთერაპია საკმაოდ ხანგრძლივი (4-6 კვირა) უნდა იყოს. რეფრაქტერული ან მორეციდივე ინფექციის შემთხვევაში შეიძლება საჭირო გახდეს ქირურგიული ჩარევა (ცისტის დრენირება, ნეფრექტომია).

თაღპდ-ით დაავადებული პაციენტის ცხელების შემთხვევაში დიფერენციული დიაგნოზი უნდა გატარდეს ღვიძლის ცისტების ინფექციასთან (იშვიათია), დივერტიკულიტთან (ძირითადად თირკმლის ტრანსსპლანტაციის შემდგომი მდგომარეობისას) და ცხელების სხვა შესაძლო მიზეზებთან.

კენჭები

ნეფროლითიაში თაღპდ-ით დაავადებულ პაციენტთა დაახლოებით 20%-ში ვითარდება. კენჭების განვითარებას ხელს უწყობს ანატომიური (შარდის სტაზი ცისტით კომპრესიის შედეგად) და მეტაბოლური (შარდით ციტრატისა და მაგნიუმის დაქვეითებული ექსკრეცია) დარღვევების კომბინაცია. ყველაზე ხშირად გვხვდება კალციუმის ოქსალატისა და შარდმჟავას კენჭები.

დიფერენციული დიაგნოზი უნდა გატარდეს კალციუმის კენჭსა და ცისტის კალციფიკაციას შორის. ეს უკანასკნელი ხშირად გვხვდება თაღპდ-ის შორსწასულ შემთხვევებში, სავარაუდოდ გადატანილი ინტრაცისტური ჰემორაგიების შედეგად.



სურ.2 კალციფიცირებული ცისტები რენტგენოგრამაზე

ავთვისებიანი სიმსივნე

ითვლება, რომ თირკმლის კარცინომის სიხშირე თაღპდ-ის შემთხვევაში ზოგად პოპულაციასთან შედარებით გაზრდილი არ არის, თუმცა ის გარკვეული თავისებურებებით ხასიათდება: უფრო ხშირად გვხვდება ბილატერალური (12% და 1-5%, შესაბამისად), მულტიცენტრული (28% და 6%) და სარკომატოიდური (33% და 1-5%) სიმსივნეები.

თირკმლის კარცინომის დიაგნოზი თაღპდ-ის შემთხვევაში გართულებულია, რამდენადაც ისეთი სიმპტომები, როგორცაა ჰემატურია, ტკივილი და ცხელება შეიძლება თაღპდ-ის ბანალურ გართულებად ჩაითვალოს. რთულია ინსტრუმენტული დიაგნოსტიკაც, კომპიუტერული და მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფიის გამოყენების შემთხვევაშიც კი.

ზოგ შემთხვევაში თირკმლების პოლიცისტოზი შეიძლება ვონ ჰიპელ-ლინდაუს დაავადების გამოვლენა იყოს, რომლის დროსაც მაღალია თირკმლის კარცინომის სიხშირე.

არტერიული ჰიპერტენზია

ჰიპერტენზია თაღდ-ის ადრეული და ხშირი გამოვლენაა. ის პაციენტთა 60%-ს თირკმლის ფუნქციის დაქვეითებამდე უვითარდება. სავარაუდო პათოფიზიოლოგიური მექანიზმია ცისტების მიერ სიხლძარღვების კომპრესიით გამოწვეული ინტრარენული იშემია და რენინ-ანგიოტენზინის სისტემის გააქტივება. გარკვეულ როლს თამაშობს ენდოთელური დისფუნქციაც, განპირობებული როგორც თირკმლის ენდოთელინის სისტემის გააქტივებით, ასევე აზოტის ოქსიდით გამოწვეული ვაზორელაქსაციის პროცესის დარღვევით. არცთუ იშვიათია ჰიპერტენზიის გამომწვევი სხვა დაავადებების, მათ შორის თირკმლის არტერიის სტენოზის, პირველადი ალდოსტერონიზმისა და ფეოქრომოციტომის, თანაარსებობა.

აუცილებელია არტერიული ჰიპერტენზიის მკაცრი კონტროლი, რამდენადაც კადიოვასკულური დაავადებები ამ პაციენტების სიკვდილის წამყვან მიზეზს წარმოადგენენ. ჰიპერტენზიის განვითარების გენეზში რენინ-ანგიოტენზინის სისტემის წამყვანი როლის გათვალისწინებით არჩევის პრეპარატებს წარმოადგენენ β ბლოკერები და აგფ ინჰიბიტორები ან ანგიოტენზინის რეცეპტორების ბლოკერები. სიფრთხილესა საჭირო აგფ ინჰიბიტორების დანიშვნისას თირკმლების დაქვეითებული ფუნქციის შემთხვევაში.

თირკმლების უკმარისობა

თირკმლების აუტოსომურ-დომინანტური პოლიციისტური დაავადებას შემთხვევათა უმრავლესობაში (თუმცა არა ყოველთვის) თირკმლების ტერმინალურ უკმარისობამდე მივყავართ. ყველაზე ხშირად ეს 40-60 წლის ასაკში ხდება (68%), იშვიათად უფრო ადრე (11%) ან უფრო გვიან (21%).

ჩვეულებრივ, ცისტების პროგრესული წარმოქმნის და ზრდის მიუხედავად ათწლეულების მანძილზე შენარჩუნებულია გლომერული ფილტრაციის ნორმალური სიჩქარე. მას შემდეგ კი, რაც გვს 50 მლ/წთ-ზე ნაკლები ხდება, მისი დაქვეითების შემდგომი ტემპი ჩვეულებრივ წელიწადში 5 მლ/წთ-ს შეადგენს. თირკმლების უკმარისობის განვითარების არასასურველ პროგნოზულ ფაქტორებს მიეკუთვნება:

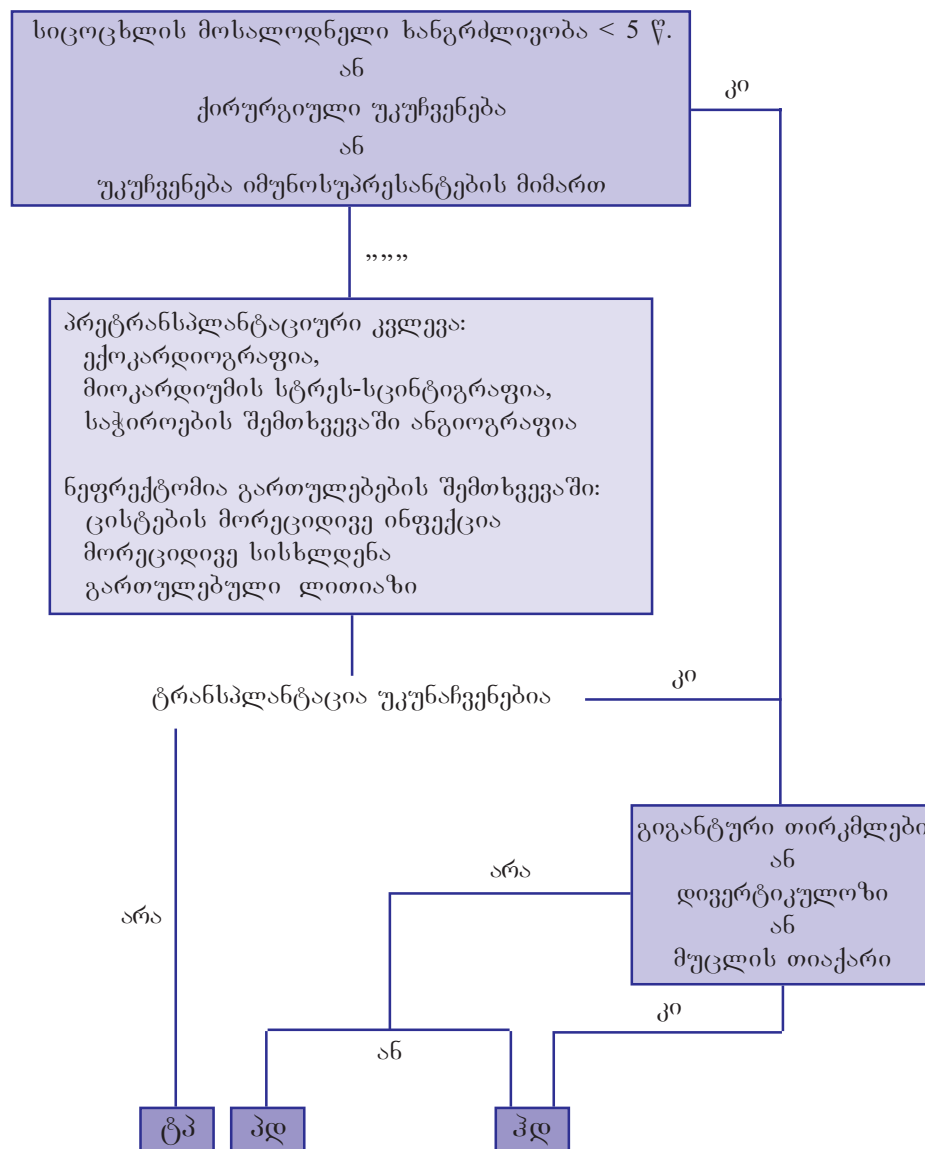
- PKD-1 გენი;
- ახალგაზრდა ასაკში გამოვლენა;
- მამრობითი სქესი;
- არტერიული ჰიპერტენზია და მარცხენა პარკუჭის ჰიპერტროფია;
- მაკროჰემატურია;
- საშარდე გზების ინფექციები მამაკაცებში.

თირკმლების ტერმინალური უკმარისობის განვითარების რისკი და ასაკი პირველ რიგში გენეტიკურ ფაქტორზეა დამოკიდებული. ამ მხრივ, PKD1 გენის მუტაციები უფრო ავთვისებიანად მიმდინარეობს PKD2 გენთან შედარებით. ამასთან, თითოეული გენისათვის აღწერილია მრავალი სხვადასხვა მუტაცია, რომლის ტიპიც მნიშვნელოვნად განსაზღვრავს დაავადების პროგრესს. პროგნოზი დამოკიდებულია სხვა გენების პოლიმორფიზმზეც.

გენეტიკური ფაქტორის გარდა, თირკმლების უკმარისობის პროგრესირების ტემპი დამოკიდებულია არტერიულ წნევაზე, დიეტაზე, თამბაქოს წევაზე და საშარდე გზების მორეციდივე ინფექციის არსებობაზე.

თირკმლების ტერმინალური უკმარისობის განვითარების შემდეგ ჩვეულებრივ შეიძლება როგორც თირკმლის ტრანსპლანტაცია, ასევე ჰემო- ან პერიტონეული დიალიზით მკურნალობა. თირკმლის ჩანაცვლებითი თერაპიის სახეობის შერჩევა სხვადასხვა ფაქტორზეა დამოკიდებული. სხვა მიზეზებით გამოწვეული თირკმლის ტერმინალური უკმარისობის მსგავსად, არჩევის თერაპიას შემთხვევათა უმრავლესობაში თირკმლის ტრანსპლანტაცია წარმოადგენს (გარდა იმ პაციენტებისა, რომელთა სიცოცხლის მოსალოდნელი ხანგრძლივობა ნაკლებია 5 წელზე). პრეტრანსპლანტაციურ კვლევები უნდა მოიცავდეს მუცლის ღრუს კომპიუტერულ ტომოგრაფიას, ექოკარდიოგრაფიას, სტრეს-ტესტს და ათეროსკლეროზის ნიშნების არსებობის შემთხვევაში ანგიოგრაფიას. პრეტრანსპლანტაციური ნეფრექტომია ნაჩვენებია საშარდე გზების მორეციდივე ინფექციების, სისხლდენების, გართულებული ნეფროლითიაზის ან სხვა გართულებების შემთხვევაში.

პერიტონეული დიალიზის უკუჩვენებებს წარმოადგენს გიგანტური ზომის თირკმლები, მუცლის თიაქარი და ნაწლავების დივერტიკულოზი.



სურ.3 თირკმლის ჩანაცვლებითი თერაპიის მოდალობის შერჩევა თაღდად-ის შემთხვევაში განვითარებული თირკმლების ტერმინალური უკმარისობის დროს

თირკმლების უკმარისობის განვითარების შეფერხების თერაპიული პერსპექტივები

სამწუხაროდ, დღესდღეობით არ არსებობს თადად-ის დროს თირკმლების უკმარისობის პროგრესირების შემაფერხებელი სპეციფიური თერაპია. მოსალოდნელია, რომ ამ დაავადების გენეტიკური და პათოფიზიოლოგიური საფუძვლების შესახებ დაგროვილი ცოდნა უახლოეს მომავალში შესაძლებელს გახდის ამ მხრივ მნიშვნელოვანი პროგრესის მიღწევას. აქტიურად მიმდინარეობს სხვადასხვა ტიპის მედიკამენტების შესწავლა თადად-ის უჯრედულ და ცხოველურ მოდელზე.

არსებობს მონაცემები ტრანსპლანტაციაში გამოყენებული იმუნოსუპრესანტის – რაპამიციინის (სიროლიმუსი) – შესაძლო დადებით ეფექტის შესახებ თადად-ის მკურნალობაში. როგორც ცნობილია, ეს მედიკამენტი წარმოადგენს პროლიფერაციული სიგნალის ინჰიბიტორს, კერძოდ მოქმედებს ე.წ. რაპამიციინის სამიზნეზე (mTOR) და მის ინჰიბირებას იწვევს. ამავე კინაზაზე მოქმედებს პოლიცისტინ-1-ის ციტოპლაზმური ნაწილი, ხოლო PKD1-ის მუტაციის შედეგად წარმოქმნილი არააქტიური პოლიცისტინ-1-ის არსებობის შემთხვევაში ეპითელური უჯრედების გაძლიერებული პროლიფერაცია მიმდინარეობს. თავის მოდელზე ჩატარებულ კვლევაში რაპამიციინმა ცისტური ეპითელური უჯრედების აპოფტოზი, ცისტების ზომების დაქვეითება, თირკმლების წონის მნიშვნელოვანი შემცირება და ფუნქციის გაუმჯობესება გამოიწვია. არსებობს ასევე საინტერესო დაკვირვება, რომ თადად-ითი დაავადებულ თირკმელგადანერგილ იმ პაციენტებში, რომელთა იმუნოსუპრესიული მკურნალობა რაპამიციინს შეიცავდა, ნატიური პოლიცისტური თირკმლების ზომის მნიშვნელოვანი შემცირება აღინიშნა.

როგორც ცნობილია, თირკმლების ცისტების წარმოქმნის პათოგენეზში გადამწყვეტ როლს ასრულებს ეპითელური უჯრედების პროლიფერაცია და წარმოქმნილ ღრუებში სითხის დაგროვება. დამტკიცებულია, რომ ეს პროცესები ციკლური ამფ-ის კონტროლის ქვეშ მიმდინარეობს. ცხოველებზე ჩატარებულმა ცდებმა აჩვენა, რომ ვაზოპრესინის V_2 რეცეპტორების ბლოკერები ციკლური ამფ-ის პროდუქციის ინჰიბირებას ახდენენ, რაც ანელებს ცისტების წარმოქმნის პროცესს. ამ ჯგუფის მედიკამენტები (ე.წ. „ვაპტანები“) უკვე გამოიყენება ანტიდიურეზული ჰორმონის არაადეკვატური სეკრეციის სინდრომით და სხვა მიზეზით (ღვიძლის ციროზი, გულის უკმარისობა) გამოწვეული წყლის შეკავების სამკურნალოდ კლინიკურ კვლევებში. აღნიშნული კვლევები ამ პრეპარატების უსაფრთხოებაზე მეტყველებს, რაც თადად-ის მკურნალობაში მათი ეფექტის კლინიკური შესწავლისათვის კარგ საფუძველს ქმნის.

ციკლური ამფ-ის პროდუქციის ინჰიბირება ეფუძნება თადად-ის მკურნალობაში სხვა პერსპექტიული პრეპარატის – სომატოსტატინის გამოყენებაც. არსებობს პაციენტთა მცირერიცხოვან ჯგუფზე ჩატარებული კვლევა, რომელშიც 40 მგ გახანგრძლივებული სომატოსტატინის 28 დღეში ერთხელ ინტრამუსკულურმა ინექციებმა ცისტებისა და მთლიანი თირკმლების ზომაში ზრდის შენელება გამოიწვია.

სხვადასხვა ექსპერიმენტული კვლევები ადასტურებს EGF (ეპიდერმული ზრდის ფაქტორი) – TGF- α (გარდამქმნელი ზრდის ფაქტორი) – EGFR (EGF რეცეპტორი) ღერძის მნიშვნელობას ტუბულური ეპითელური უჯრედების პროლიფერაციის და ცისტების ფორმირების პროცესში თადად-ის დროს. კერძოდ, გამოხატულია EGFR და მასთან ასოცირებული თიროზინ კინაზას რეცეპტორის – ErbB - გაძლიერებული ექსპრესია, დისლოკალიზაცია და EGF-თან შეკავშირების და უჯრედის პროლიფერაციის გამომწვევ სიგნალთა კასკადის გაშვების უნარი. ექსპერიმენტულ კვლევებში EGFR თიროზინ კინაზას რეცეპტორების გენეტიკური და/ან ფარმაკოლოგიური ინჰიბირება აფერხებს ცისტების წარმოქმნის პროცესს. საჭიროა შემდგომი კვლევები მედიკამენტების ამ კლასის თერაპიული პოტენციალის შესაფასებლად.

ექსტრარენული მანიფესტირება

ცისტები სხვა ორგანოებში

ცისტები ღვიძლში თაღპდ-ის ყველაზე ხშირ ექსტრარენულ გამოვლენას წარმოადგენს. მათი უმრავლესობა სანადვლე მილაკების პათოლოგიური ზრდის შედეგად წარმოიქმნება (ე.წ. ბილიური მიკროჰამარტომები), მეორე ტიპის ცისტები კი პერიბილიური ჯირკვლების დილატაციის გზით ვითარდება. ჩვეულებრივ, ღვიძლის ცისტები თირკმლის ცისტებთან შედარებით გვიან ჩნდება. 20 წლის ასაკამდე ისინი ძალზე იშვიათად გვხვდება, 60 წლისთვის კი პაციენტთა 80%-ში გვხვდება. ღვიძლის ცისტები უფრო ხშირია ქალებში მამაკაცებთან შედარებით.

შემთხვევათა უმრავლესობაში ღვიძლის ცისტები ასიმპტომურია და პაციენტს პრობლემას არ უქმნის. პარენქიმა შენახულია, რის გამოც ღვიძლის უკმარისობა არ ვითარდება. ძალზე გადიდებულმა პოლიციტურმა ღვიძლმა შეიძლება მუდმივი ან შეტევითი ტკივლები ან მუცლის დაჭიმულობა გამოიწვიოს. სხვადასხვა ორგანოს მექანიკური კომპრესიის გამო შეიძლება გამოვლინდეს ისეთი სიმპტომები, როგორცაა გულძმარვა, კუჭის სისავსის შეგრძნება, სუნთქვის გაძნელება, საზარდულისა და ჭიპის თიაქარი, საშვილოსნოს პროლაფსი, ასციტი, პორტული ჰიპერტენზია და სხვ. პაციენტთა დაახლოებით ნახევარს აღენიშნება სისხლში გამა-გლუტამილტრანსფერაზის კონცენტრაციის 2-5-ჯერ მომატება; ბილირუბინისა და ამინოტრანსფერაზების მატება იშვიათია.

იშვიათ შემთხვევებში ღვიძლის ცისტებში შეიძლება განვითარდეს ისეთი გართულებები, როგორცაა ინფექცია და ჰემორაგია. ცისტის ინფექცია ვლინდება ცხელებითა და ლოკალური ტკივილით, ჩვეულებრივ ამინოტრანსფერაზების მატებასთან ერთად. რეკომენდებულია ხანგრძლივი (დაახლოებით 6 კვირა) თერაპია კომბინირებული ანტიბიოტიკებით (მაგ. ციპროფლოქსაცინი და ამიკაცინი).

აუტოსომურ-რეცესიული პოლიციტური დაავადებისაგან განსხვავებით, თაღპდ-ის დროს ღვიძლის თანდაყოლილი ფიბროზი ძალზე იშვიათია. ის შეიძლება ასოცირებული იყოს სეგმენტური სანადვლე გზების ფოკალურ ან დიფუზურ ცისტურ დილატაციასთან (კაროლის სინდრომი).

სხვა ორგანოების ცისტები თაღპდ-ის დროს იშვიათად გვხვდება. აღწერილია ინტრაკრანიალი, პანკრეასისა და სათესლე ბუშტუკების ცისტები. ისინი ჩვეულებრივ უსიმპტომოა.

ინტრაცერებრული ანევრიზმა

თაღპდ-ით დაავადებულ პაციენტთა დაახლოებით 8%-ს ინტრაცერებრული ანევრიზმა აღენიშნება. ისევე, როგორც ზოგად პოპულაციაში, ანევრიზმის მთავარ, სიცოცხლისათვის საშიშ გართულებას მისი გასკდომა წარმოადგენს. ის ვლინდება უეცარი უძლიერესი თავის ტკივილით, რასაც შეიძლება თან ახლდეს გულისრევა, ღებინება, ფოტოფობია, ფოკალური ნევროლოგიური დეფიციტი, კრუნჩხვები, ლეთარგია, გონების დაკარგვა. დიაგნოზი დასაზუსტებლად კომპიუტერული ტომოგრაფია გამოიყენება. პროგნოზისათვის გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვს დროულ ნეიროქირურგიულ ჩარევას.

ანევრიზმის გასკდომის მძიმე პროგნოზის გამო სასურველია მაღალი რისკის პაციენტებს ჩაუტარდეთ ცერებრული ანევრიზმის სკრინინგული კვლევა. ამ ჯგუფს პირველ რიგში მიეკუთვნებიან თადპდ-ით დაავადებული ის ინდივიდები, რომელთაც აღნიშნებათ ცერებრული ანევრიზმის გასკდომის ოჯახური შემთხვევები.

თადპდ-ით დაავადებულ პაციენტთა 2%-ში აღმოჩენილია ინტრაკრანიალური არტერიების დოლიქოექტაზია (არტერიული სეგმენტის დაგრძელება და დილატაცია). ძალზე იშვიათია მუცლის აორტის ანევრიზმის შემთხვევები.

გულის სარქველოვანი პათოლოგიები

თადპდ-ის დროს აღწერილია გულის სხვადასხვა სარქველოვანი პათოლოგიები. დამტკიცებულია მიტრალური პროლაფსის გაზრდილი სისშირე (25%). ის ჩვეულებრივ უსიმპტომოა და რაიმე სახის ჩარევას არ საჭიროებს. ენდოკარდიტის პროფილაქტიკა რეკომენდებულია მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ მიტრალურ პროლაფსს თან ახლავს რეგურგიტაცია.

ნაწლავის დივერტიკულოზი

თადპდ-ის და ნაწლავის დივერტიკულოზს შორის ზუსტი კავშირის არსებობა დადგენილი არ არის. თირკმლის ტერმინალური უკმარისობის განვითარებამდე ამ პათოლოგიის სისშირე ზოგად პოპულაციასთან შედარებით მომატებული არ არის. ამავე დროს, დადგენილია დივერტიკულიტისა და ნაწლავის პერფორაციის გაზრდილი სისშირე თირკმლის ტრანსპლანტაციის შემდგომ პერიოდში.

ნეფროლოგიური სიახლეების მოკლე ანონსი

ახალი მედიკამენტები ნეფროლოგიაში

მოკლედ მიმოვიხილავთ იმ ახალ მედიკამენტებს, რომელთა დანერგვა კლინიკურ პრაქტიკაში მოსალოდნელია უახლოესი ორი წლის განმავლობაში.

2007 წლის მარტში FDA-ს მიერ დაშვებულია ალისკირენის (Novartis) გამოყენება არტერიული ჰიპერტენზიის სამკურნალოდ. ეს პრეპარატი აფილსინისა და ანგიოტენზინის ბლოკერების მსგავსად, რენინ-ანგიოტენზინის სისტემაზე მოქმედებს, თუმცა მათგან განსხვავებით ის ახდენს რენინის ინჰიბირებას, რითაც აბლოკირებს ანგიოტენზინოგენისაგან ანგიოტენზინ-1-ის წარმოქმნას.

პრაქტიკული სიახლეა ერთროპოეზის მასტიმულაციური აგენტების ჯგუფში. წელს ფარმაკოლოგიურ ბაზარზე ხელმისაწვდომი გახდება ე.წ. ერთროპოეტივის რეცეპტორების მულტივი აქტივატორი – CERA (Mircera®, Roche). ამ პრეპარატის ნახევარდაშლის პერიოდი დაახლოებით 135 საათს შეადგენს, რაც იძლევა მისი გაიშვითებული ინტრავენური ან სუბკუტანური დოზირების შესაძლებლობას – 1-2-ჯერ თვეში.

2007 წლის მეორე ნახევარში მოსალოდნელია რკინის ოქსიდის აგენტის – ფერუმოქსიტოლის დაშვება რკინით ჩანაცვლებითი თერაპიისათვის თქვენი პაციენტებისათვის. მისი ე.წ. ნანონაწილაკოვანი სტრუქტურა იძლევა რკინის არსებულ პრეპარატებთან შედარებით ინტრავენურად უფრო მაღალი ერთჯერადი დოზის შეყვანის საშუალებას.

2007-2008 წლებში ასევე მოსალოდნელია უკვე არსებული მედიკამენტების ახალი ფორმების რეგისტრირება, მაგალითად, ამლოდიპინისა და ვალსარტანის კომბინირებული პრეპარატის; ასევე ტაკროლიმუსის გახანგრძლივებული ფორმის (დღეში ერთჯერადი დოზირებით) გამოსვლა.

მნიშვნელოვანი სიახლეა კლინიკურ პრაქტიკაში ვაზოპრესინის ანტაგონისტების, ე.წ. ვაპტანების დანერგვა. ვაზოპრესინის რეცეპტორების ბლოკირების გზით ისინი ზრდიან თავისუფალი წყლის ექსკრეციას (აქვარეზი) და ჰიპონატრემიის კორექცია შეუძლიათ. ეს მედიკამენტები ოპტიმალურ თერაპიას წარმოადგენს ანტიდიურეზული ჰორმონის არაადეკვატური სეკრეციის სინდრომის (SIADH) დროს. მიმდინარეობს მათი ეფექტურობის შემსწავლელი კვლევები ღვიძლის ციროზითა და გულის უკმარისობით გამოწვეული წყლის შეკავების სამკურნალოდ. არსებობს ასევე მოსაზრება ამ პრეპარატების თერაპიული პერსპექტივების შესახებ თირკმლების აუტოსომურ-დომინანტური პოლიცისტური დაავადების მკურნალობაში. უკვე რეგისტრირებულია V_1/V_2 კომბინირებული ანტაგონისტი კონივაპტანი პარენტერული გამოყენებისათვის. უახლოეს ერთ-ორ წელიწადში მოსალოდნელია პერორალური V_2 სელექტიური ანტაგონისტის ტოლვაპტანის რეგისტრირება.

ტრანსპლანტაციაში პერსპექტიული პრეპარატია ბელატასეპტი, რომელიც T ლიმფოციტების გააქტივების ე.წ. II სიგნალის ბლოკირებას იწვევს. ეს სტრატეგია არსებული იმუნოსუპრესიული სქემების გვერდითი მოვლენების შემცირების იმედს იძლევა.

როსიგლოტაზონი ჰეპატიტის მქონე ჰემოდიალიზზე მყოფ პაციენტებში

თიაზოლიდინედიონების გამოყენება გლიკემიის სამკურნალოდ შეიძლება ქრონიკულ ჰემოდიალიზზე მყოფ პაციენტებში, მათ შორის B და C ჰეპატიტის ვირუსით ინფიცირებულებში – ასეთ დასკვნამდე მივიდნენ Chiang C-K *et al* 2007 წელს ჩატარებულ კვლევაში. ეს პრეპარატები ინსულინ-რეზისტენტობის საწინააღმდეგო მოქმედებით ხასიათდებიან, რომელიც ხშირია ჰემოდიალიზის პაციენტებში.

როსიგლოტაზონი ეძლეოდა ჰემოდიალიზის 78 პაციენტს, რომელთაგანაც 25 B ან C ჰეპატიტის ვირუსით იყო ინფიცირებული. მკურნალობის საშუალოდ 15.4 თვის განმავლობაში როსიგლოტაზონმა (დღეში 8 მგ-მდე) გამოიწვია გლიკემიის გაუმჯობესებული კონტროლი. მკურნალობას დაემორჩილა (გლიკოზირებული ჰემოგლობინი < 7%) პაციენტთა 86.1%. მედიკამენტმა ასევე მნიშვნელოვნად შეამცირა სისხლში ტრიგლიცერიდების დონე. არასასურველი მოვლენა იყო წონის მატება. ღვიძლის ამინოტრანსფერაზების მაჩვენებლები ვირუსული ჰეპატიტის მქონე პაციენტებში არაინფიცირებულბთან შედარებით არ შეცვლილა, რის გამოც კვლევის ავტორები ასკვნიან, რომ როსიგლოტაზონის გამოყენება უსაფრთხო ჰეპატიტის დროს.

აღსანიშნავია, რომ თიაზოლიდინედიონები აქამდე არ იყო რეკომენდებული გულის ან ღვიძლის უკმარისობის მქონე პაციენტებში სითხის შეკავებისაკენ მიდრეკილებისა და ჰეპატოტოქსიურობის გამო. აღნიშნული კვლევა ადასტურებს, რომ როსიგლოტაზონი უსაფრთხოდ შეიძლება დაინიშნოს ქრონიკულ დიალიზზე მყოფ, მათ შორის ქრონიკული ვირუსული ჰეპატიტის მქონე, პაციენტებში. თუმცა შესასწავლი რჩება მათი ხანგრძლივი ზეგავლენა კარდიოვასკულურ რეზერვზე.

მიკოფენოლატ მოფეტილი გლომერულონეფრიტების მკურნალობაში

Segarra *et al* მიერ ჩატარებული იქნა კვლევა, რომელიც მიზნად ისახავდა რეზისტენტული პირველადი გლომერულონეფრიტების მკურნალობაში მიკოფენოლატის ეფექტურობის შესწავლას. კვლევაში მონაწილეობა მიიღო სხვადასხვა ტიპის პირველადი გლომერულონეფრიტის მქონე 98 პაციენტმა, რომლებიც რეზისტენტული იყვნენ კლასიკური მკურნალობისადმი (მაგ. სტეროიდები, ციკლოფოსფამიდი, ციკლოსპორინი). მიკოფენოლატ მოფეტილი ეძლეოდა 12 თვის მანძილზე, დოზა შერჩეული იყო პაციენტის თირკმლების ფუნქციის მიხედვით (2 გ დღეში თუ კრეატინინის კლირენსი > 60 მლ/წთ და 1.5 დღეში თუ კრეატინინის კლირენსი < 60 მლ/წთ). პროტეინურიის სრული ან ნაწილობრივი რემისიის შემთხვევაში ხდებოდა დოზის თანდათანობითი შემცირება მკურნალობის შეწყვეტამდე ან რეციდივის განვითარებამდე. მკურნალობამდე 6 თვით ადრე პაციენტები აღარ იღებდნენ სხვა იმუნოსუპრესანტებს და არასტეროიდულ ანთების საწინააღმდეგო საშუალებებს, იმყოფებოდნენ დაბალმარილიან დიეტაზე და ავფ ინჰიბიტორსა ან ანგიოტენზინის რეცეპტორების ბლოკერზე.

7 პაციენტთან (7%) მიღწეული იქნა პროტეინურიის სრული, ხოლო 46 პაციენტთან (47%) – ნაწილობრივი რემისია. რემისიის მიღწევისათვის საჭირო ხანგრძლივობა იყო 141.5 ± 61.1 დღე. ცილის საშუალო გამოყოფა შემცირდა 5.6 ± 3.23 გ-დან 2.55 ± 1.06 –მდე დღეში დაკვირვების 12 თვის შემდეგ. გლომერულური ფილტრაციის სიჩქარის ან კრეატინინის მაჩვენებლის ცვლილება არ დაფიქსირებულა. პროტეინურიის გაუმჯობესება ყველაზე მეტად გამოხატული იყო თირკმლის კარგი ფუნქციის (გფს > 80 მლ/წთ/1.73მ²) და არანეფროზული რანგის პროტეინურიის მქონე პაციენტებში. გვერდითი ეფექტებიდან ყველაზე ხშირი იყო ვასტროინტესტინური სიმპტომები

იზოოსმოლარული საკონტრასტო ნივთიერებები კონტრასტ-ნეფროპათიის რისკის შესამცირებლად

საკონტრასტო ნივთიერებით გამოწვეული ნეფროპათია დღესდღეობით თირკმლის მწვავე დაზიანების ერთ-ერთი უხშირესი მიზეზია. კრეატინინის კონცენტრაციის შედარებით მცირე და დროებითი მატებაც კი ასოცირებულია ავადობისა და სიკვდილობის გაზრდასთან. სითხის ინტრავენურ ტრანსფუზიასთან ერთად, კონტრასტ-ნეფროპათიის პრევენციის ეფექტური მიდგომაა არაინოური დაბალსმოლარული საკონტრასტო ნივთიერების გამოყენება.

არსებობს მოსაზრება, რომ თირკმლის მწვავე დაზიანების რისკის უფრო მეტად შემცირება შესაძლებელია კიდევ უფრო დაბალი ოსმოლარობის მქონე ნივთიერების - იზოოსმოლარული პრეპარატის გამოყენებით. 2003 წელს ჩატარებულმა, ორმაგად ბრმა რანდომიზებულმა NEPHRIC კვლევამ უჩვენა, რომ იზოოსმოლარული საკონტრასტო ნივთიერების – იოდიქსანოლის გამოყენებით შაქრიანი დიაბეტის და თირკმლის დაქვეითებული ფუნქციის (გფს < 60 მლ/წთ) მქონე 129 პაციენტში კონტრასტ-ნეფროპათიის სიხშირე შემცირდა 26%-იდან (დაბალსმოლარული აგენტის – იოპქსოლის ჯგუფში) 3%-მდე.

გასათვალისწინებელია იოდიქსანოლის მაღალი ფასი, რის გამოც ძნელია მისი რუტინული გამოყენების რეკომენდება ყველა პაციენტში. იმის გასარკვევად, ამცირებს თუ არა იზოოსმოლარული საკონტრასტო ნივთიერება ნეფროპათიის განვითარების რისკს დაბალი რისკის ჯგუფის პაციენტებში, საჭიროა ფართომასშტაბიანი კვლევები.

სპირონოლაქტონის ჩართვა დიაბეტური ნეფროპათიის მკურნალობაში

ცნობილია, რომ რენინ-ანგიოტენზინის სისტემაზე მოქმედი მედიკამენტები დიაბეტური ნეფროპათიის შემთხვევაში რენოპროტექტორული მოქმედებით ხასიათდებიან. თირკმლის დაავადების პროგრესირებაში მნიშვნელოვანი როლი მიუძღვის ალდოსტერონს, რის საფუძველზეც Meiracker *et al.* მიერ ჩატარებული იქნა კვლევა, სადაც დიაბეტური ნეფროპათიის სტანდარტულ თერაპიას ალდოსტერონის ინჰიბიტორი - სპირონოლაქტონი დაემატა.

მეორე ტიპის შაქრიანი დიაბეტის და მიკროალბუმინურიის მქონე პაციენტები, რომლებიც ერთ წელიწადზე მეტ ხანს იმყოფებოდნენ აგფ ინჰიბიტორით ან ანგიოტენზინის რეცეპტორების ბლოკერით თერაპიაზე, რანდომიზებული იყვნენ ორ ჯგუფად – ერთ ჯგუფს (29 პაციენტი) დაენიშნა სპირონოლაქტონი 25-50 მგ დღეში ერთი წლის მანძილზე, ხოლო მეორე ჯგუფს (30 პაციენტი) – პლაცებო. კვლევას გამოეთიშა ხუთი პაციენტი სპირონოლაქტონის და ერთი პაციენტი პლაცებოს ჯგუფიდან მკურნალობის დაწყების შემდეგ განვითარებული ჰიპერკალემიის გამო.

ერთი წლის შემდეგ, პროტეინ/კრეატინინის და ალბუმინ/კრეატინინის ფარდობა მნიშვნელოვნად შემცირდა სპირონოლაქტონის ჯგუფში. ასევე აღინიშნა სისტოლური და დიასტოლური არტერიული წნევის დაქვეითება სპირონოლაქტონით მკურნალობისას. ამავე დროს სპირონოლაქტონის ჯგუფში, პლაცებოსაგან განსხვავებით, აღინიშნა სისხლში კალიუმის დონის მატება.

კვლევის ავტორები ასკნიან, რომ სპირონოლაქტონის დამატება აგფ ინჰიბიტორზე ან ანგიოტენზინის რეცეპტორის ბლოკერზე ამცირებს პროტეინურიას მკურნალობის დაწყებიდან 1 წლის განმავლობაში. ამასთან, ჰიპერკალემიის რისკის შესამცირებლად საწყისი დოზა არ უნდა აღემატებოდეს 25 მგ-ს.