



საქართველოს დიპლომის,  
ნეფროლოგიისა და თირკმლის  
ტრანსპლანტაციის კავშირი

1 4 ÉÀÈÉÓÉ – ÀÂÃÉÓÏ 2007

# ნეფროლოგია

აქტუალური საკითხები

თბილისი 2007

## ს ა რ ჩ ე ვ ი

თირკმლის დაზიანება სისტემური ვასკულიტის დროს	3
დიაბეტური ნეფროპათია	22
შემთხვევის განხილვა	34
ნეფროლოგიურ სიახლეთა მოკლე ანონსი	39
შემთხვევის განხილვა - პახუხები	40

## სარედაქციო ჯგუფი

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

**ავთანდილ თათარაძე**

**ნინო მაღლაკელიძე**

# თირკმლის დაზიანება სისტემური ვასკულიტის დროს

სისტემური ვასკულიტი წარმოადგენს სხვადასხვა ყალიბისა და ლოკალიზაციის სისხლძარღვების კედლის ანთებით პროცესს. ანთებითი და ობტურაციული პროცესების შედეგად ვითარდება ქსოვილების იშემიური დაზიანება. ამასთან ერთად, სისტემური ვასკულიტის ზოგიერთი ფორმის დროს (ვეგენერის გრანულომატოზი, ჩარგ-შტრაუსის სინდრომი) ადგილი აქვს ქსოვილების გრანულომატოზურ და ხშირ შემთხვევაში დესტრუქციულ ანთებას.

## კლასიფიკაცია

სისტემური ვასკულიტის კლასიფიკაცია შეიძლება ეტიოლოგიის, დაზიანებული სისხლძარღვების ყალიბის, სხვადასხვა ორგანოების დაზიანების, გრანულომების არსებობისა და იმუნოლოგიური მონაცემების მიხედვით.

ეტიოლოგიურად სისტემური ვასკულიტი შეიძლება დაიყოს პირველად და მეორად ფორმებად (ცხრ.1).

პირველადი სისტემური ვასკულიტები
<ul style="list-style-type: none"><li>• ვეგენერის გრანულომატოზი</li><li>• მიკროსკოპული პოლიანგიტი</li><li>• ჩარგ-შტრაუსის სინდრომი</li><li>• შონლაინ-ჰენოსის პურპურა</li><li>• ესენციური კრიოგლობულინემია</li><li>• კვანძოვანი პოლიარტერიტი</li><li>• კავასაკის დაავადება</li><li>• გიგანტურუჯრედოვანი პოლიარტერიტი</li><li>• ტაკაიასუს არტერიტი</li></ul>
მეორადი სისტემური ვასკულიტები
<ul style="list-style-type: none"><li>• ინფექციების დროს ვირუსული ინფექციები: B და C ჰეპატიტი, აივ, ციტომეგალოვირუსი, ებშტეინ-ბარის ვირუსი ბაქტერიული ინფექციები</li><li>• აუტომუნური დაავადებების დროს სისტემური წითელი მგლურა რევმატოიდული ართრიტი შოგრენის სინდრომი</li><li>• ონკოლოგიური დაავადებების დროს ლიმფომა სოლიდური ორგანოების სიმსივნეები</li><li>• მედიკამენტით ინდუცირებული ანტიბიოტიკები (სულფონამიდები, ბეტა-ლaktამები, მაკროლიდები) ანტირევმატული პრეპარატები და ალოპურინოლი ანტიარტიკული პრეპარატები (ამიოდარონი, ქინიდინი, პროკაინამიდი) ანტიკონვულსანტები (კარბამაზეპინი, ფენიტონი) ანტიჰიპერტენზიული პრეპარატები (აგფ ინჰიბიტორები, ჰიდრალაზინი)</li></ul>

ცხრილი 1. პირველადი და მეორადი სისტემური ვასკულიტები

პირველადი ვასკულიტების შემთხვევაში გამოიყენება Chapel-Hill Consensus Conference კლასიფიკაცია (ცხრ.2). აქ გათვალისწინებულია დაზიანებული სისხლძარღვების ყალიბი, გრანულომების არსებობა და კლინიკური თავისებურებები.

სისხლძარღვის ყალიბი	დაავადებები	აღწერა
<b>დიდი ყალიბის სისხლძარღვები</b>	გიგანტურუჯრედოვანი არტერიიტი	<ul style="list-style-type: none"> <li>• აორტის და მისი მთავარი ტოტების გრანულომატოზური არტერიიტი</li> <li>• დამახასიათებელია საძილე არტერიის ექსტრაკრანიული ტოტების, პირველ რიგში საფეთქლის არტერიის დაზიანება (ტემპორალური არტერიიტი)</li> <li>• დაავადების დაწყება 50 წლის შემდეგ</li> <li>• ხშირად ასოცირებულია რევმატულ პოლიმიალგიასთან</li> </ul>
	ტაკაიასუს არტერიიტი	<ul style="list-style-type: none"> <li>• აორტის და მისი მთავარი ტოტების გრანულომატოზური არტერიიტი</li> <li>• ჩვეულებრივ იწყება 50 წლამდე</li> </ul>
<b>საშუალო ყალიბის სისხლძარღვები</b>	კვანძოვანი პოლიარტერიიტი	<ul style="list-style-type: none"> <li>• საშუალო და მცირე ზომის არტერიების მანეკროზებელი ანთება</li> <li>• არ ვითარდება გლომერულონეფრიტი</li> <li>• არ ვითარდება არტერიოლების, კაპილარების და ვენულების ანთება</li> </ul>
	კავასაკის დაავადება	<ul style="list-style-type: none"> <li>• დიდი, საშუალო და მცირე ზომის არტერიების ანთება, ასოცირებული მუკოპუტანური ლიმფური კვანძების სინდრომთან</li> <li>• ხშირია კორონალური არტერიების დაზიანება</li> <li>• ხშირია პროცესში აორტისა და ვენების ჩართვა</li> <li>• ჩვეულებრივ იწყება ბავშვობის ასაკში</li> </ul>
<b>მცირე ყალიბის სისხლძარღვები</b>	ვეგენერის გრანულომატოზი	<ul style="list-style-type: none"> <li>• სასუნთქი გზების გრანულომატოზური ანთება</li> <li>• მცირე და საშუალო სისხლძარღვების (კაპილარები, ვენულები, არტერიოლები და არტერიები) მანეკროზებელი ანთება</li> <li>• ხშირია მანეკროზებელი გლომერულონეფრიტი</li> </ul>
	მიკროსკოპული პოლიანგიტი	<ul style="list-style-type: none"> <li>• სასუნთქი გზების გრანულომატოზური ანთება ეოზინოფილების ჩალაგებით</li> <li>• მცირე და საშუალო ზომის სისხლძარღვების მანეკროზებელი ანთება</li> <li>• ხშირია მანეკროზებელი გლომერულონეფრიტი და პულმონური კაპილარიტი</li> </ul>
	ჩარგ-შტრაუსის სინდრომი	<ul style="list-style-type: none"> <li>• მანეკროზებელი ვასკულიტი იმუნური დეპოზიტების გარეშე</li> <li>• მცირე და საშუალო სისხლძარღვების (კაპილარები, ვენულები, არტერიოლები) მანეკროზებელი ანთება</li> <li>• ხშირია ასთმისა და ეოზინოფილიის განვითარება</li> </ul>
	შონლაინ-ჰენოხის პურპურა	<ul style="list-style-type: none"> <li>• მცირე და საშუალო სისხლძარღვების (კაპილარები, ვენულები, არტერიოლები) მანეკროზებელი ანთება IgA-ს ჩალაგებით</li> <li>• ხშირია კანის, გასტროინტესტინური ტრაქტის, თირკმლების (გლომერულონეფრიტი) და სახსრების დაზიანება</li> </ul>
	ესენციური კრიოგლობულინემია	<ul style="list-style-type: none"> <li>• მცირე და საშუალო სისხლძარღვების (კაპილარები, ვენულები, არტერიოლები) მანეკროზებელი ანთება კრიოგლობულინების ჩალაგებით</li> <li>• კრიოგლობულინემია</li> <li>• ხშირია კანისა და გლომერულების დაზიანება</li> </ul>
	კანის ლეიკოკლასტური ვასკულიტი	<ul style="list-style-type: none"> <li>• იზოლირებული კანისმიერი გამოვლენა სისტემური ვასკულიტისა და გლომერულონეფრიტის გარეშე</li> </ul>

ცხრილი 2. პირველადი ვასკულიტების კლასიფიკაცია Chapel-Hill Consensus Conference მიხედვით

ნეფროლოგიური თვალსაზრისით პირველ რიგში მნიშვნელოვანია მცირე ყალიბის სისხლძარღვების სისტემური ანთება, რამდენადაც ამ დროს ხშირად ვითარდება სწრაფად პროგრესირებადი გლომერულონეფრიტი. იმ შემთხვევაში, თუ გლომერულონეფრიტთან ერთად გვხვდება ფილტვებიდან სისხლდენა, ისმება პულმონარული სინდრომის დიაგნოზი. ეს უკანასკნელი ხშირად გვხვდება ვეგენერის გრანულომატოზის, მიკროსკოპული პოლიანგიიტის და გუდპასჩერის სინდრომის დროს.

მცირე ყალიბის სისხლძარღვების სისტემური ვასკულიტის სხვადასხვა ფორმის პათოგენეზი განსხვავებულია. შესაბამისად დამახასიათებელია განსხვავებული იმუნოლოგიური ლაბორატორიული მონაცემები და იმუნოჰისტოლოგიური სურათი, რის მიხედვითაც გამოიყოფა სამი ჯგუფი (ცხვ.3):

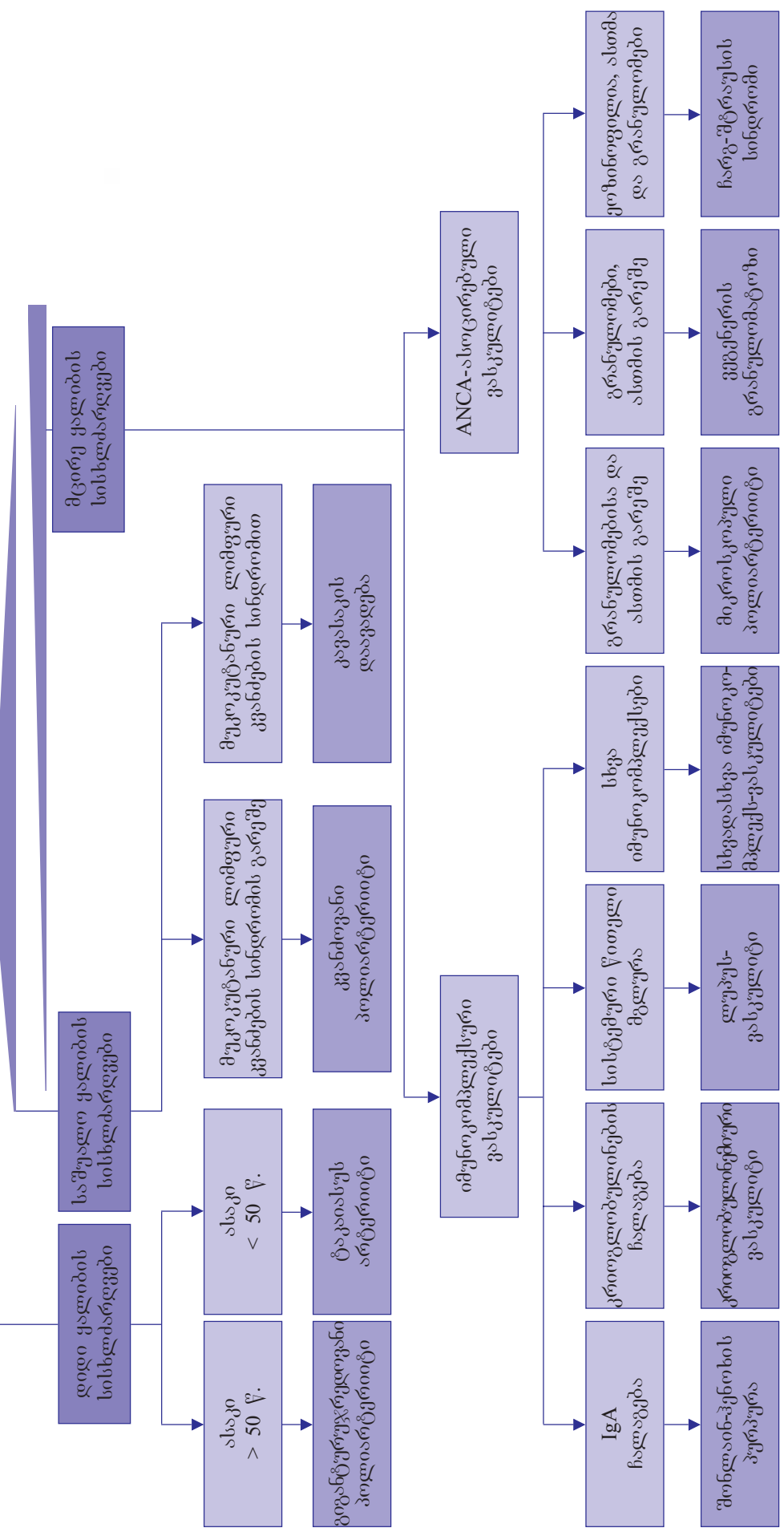
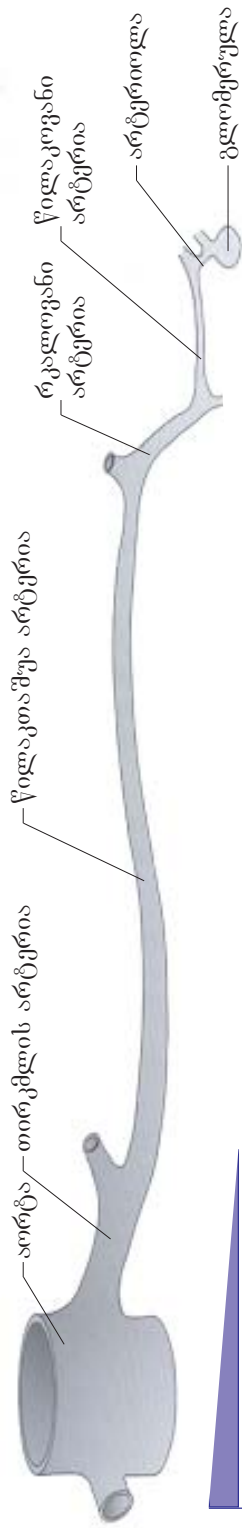
- ANCA- (ნეიტროფილების ციტოპლაზმის საწინააღმდეგო ანტისხეულები) ასოცირებული პირველადი ვასკულიტები;
- იმუნოკომპლექსებით განპირობებული პირველადი და მეორადი ვასკულიტები;
- ბაზალური მემბრანის საწინააღმდეგო ანტისხეულებით განპირობებული ვასკულიტი გლომერულებსა და ალვეოლებში (გუდპასჩერის სინდრომი).

აღსანიშნავია, რომ ავტორების უმრავლესობა (მათ შორის Chapel-Hill Consensus Conference) გუდპასჩერის სინდრომს არ განიხილავს სისტემურ ვასკულიტებს შორის.

	ANCA-ასოცირებული ვასკულიტები	იმუნოკომპლექსური ვასკულიტები	ბაზალური მემბრანის საწინააღმდეგო ანტისხეულებით განპირობებული ვასკულიტი
<b>შრავტი</b>	ხშირია ANCA	დაავადების მიხედვით: • IgA მომატება • კრიოგლობულინები • ანტინუკლეური ანტისხეულები და სხვ.	ბაზალური მემბრანის საწინააღმდეგო ანტისხეულები
<b>იმუნო-ფლუორესცენცია</b>	არ არის დამახასიათებელი იმუნოგლობულინების ჩალაგება	იმუნოკომპლექსების გრანულური ჩალაგება	IgG ხაზოვანი ჩალაგება
<b>ასოცირებული დაავადებები</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ვეგენერის გრანულომატოზი</li> <li>• მიკროსკოპული პოლიანგიიტი</li> <li>• ჩარგ-შტრაუსის სინდრომი</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• შონლაინ-ჰენოხის პურპურა</li> <li>• კრიოგლობულინემიური ვასკულიტი</li> <li>• სხვადასხვა დაავადების ფარგლებში აღმოცენებული მეორადი ვასკულიტები</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• გუდპასჩერის სინდრომი</li> </ul>

**ცხრილი 3. თირკმლების დაზიანებით მიმდინარე მცირე ყალიბის სისხლძარღვების სისტემური ვასკულიტების იმუნოლოგიური კლასიფიკაცია**

მოცემული იმუნოლოგიური კლასიფიკაციისა და Chapel-Hill Consensus Conference კლასიფიკაციის შეჯერების შედეგად შეიძლება მივიღოთ სისტემური ვასკულიტების მეტნაკლებად სრულყოფილი კლასიფიკაცია, რომელიც წარმოდგენილია სქემა 1-ზე.



სქემა 1. სისტემური ვასკულიტების კლასიფიკაცია

## ANCA ასოცირებული ვასკულიტები

მცირე ყალიბის სისხლძარღვების ვასკულიტების ამ ჯგუფს მიეკუთვნება ვეგენერის გრანულომატოზი, მიკროსკოპული პოლიანგიტი და ჩარგ-შტრაუსის სინდრომი.

### ვეგენერის გრანულომატოზი და მიკროსკოპული პოლიანგიტი

ვეგენერის გრანულომატოზი და მიკროსკოპული პოლიანგიტი ხშირად ერთად განიხილება, რამდენადაც ეს ორი დაავადება მსგავსი პათოგენეზით, ჰისტოპათოლოგიით, კლინიკური მიმდინარეობით და ლაბორატორიული მონაცემებით ხასიათდება, ანალოგიურია მკურნალობის სქემებშიც. Chapel Hill კლასიფიკაციის მიხედვით, ისინი მცირე ყალიბის სისხლძარღვების ვასკულიტებს მიეკუთვნებიან. ვეგენერის გრანულომატოზისათვის სპეციფიურია ანთებითი გრანულომების არსებობა, რაც არ გვხვდება მიკროსკოპული პოლიანგიტის დროს.

### კლინიკური მიმდინარეობა

დაავადება საწყის სტადიაში შეიძლება გამოვლინდეს ისეთი არასპეციფიური სიმპტომებით, როგორცაა წონის დაკლება, საერთო სისუსტე, დაღლილობა, ცხელება, გრიპისმაგვარი მოვლენები, ართრალგია და მიალგია.

თირკმლის დაზიანება შეიძლება გამოვლინდეს მიკროჰემატურიით, პროტეინურიით, გრანულური და ერითროციტული ცილინდრურიით და ხშირ შემთხვევაში გორგლოვანი ფილტრაციის სიჩქარის დაქვეითებით. არცთუ იშვიათია სწრაფად პროგრესირებადი გლომერულონეფრიტი, შეიძლება განვითარდეს ოლიგურია და თირკმლის ფუნქციის მკვეთრი დაქვეითება, რასაც მკურნალობის გარეშე რამდენიმე დღის ან კვირის განმავლობაში თირკმლის ტერმინალურ უკმარისობამდე მიყვავართ.

თირკმლებთან ერთად ხშირად ზიანდება ფილტვები და ვითარდება ე.წ. პულმონარული სინდრომი. მძიმე გართულებაა ალვეოლური ჰემორაგია, რაც ალვეოლური კაპილარიტის შედეგად ვითარდება. კლინიკურად ის შეიძლება გამოვლინდეს ხველით, სისხლიანი ნახველით, ქოშინით, გულმკერდის ტკივილით, ანემიით და ჰიპოქსიით. დამახასიათებელია დიფუზური დაჩრდილვის განვითარება რენტგენოგრაფიაზე (სურ.1).



ა



ბ

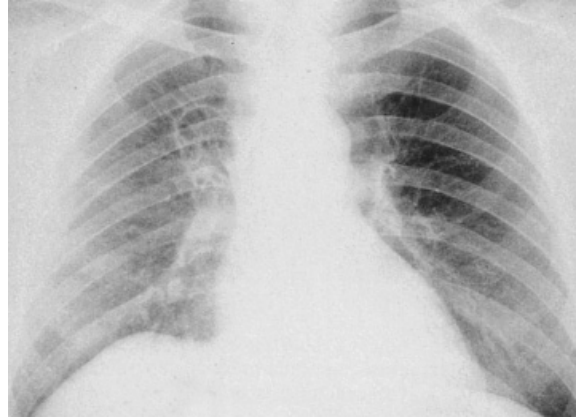
სურ. 1. პაციენტი მიკროსკოპული პოლიანგიტით. გულმკერდის რენტგენოგრაფიაზე ჩანს დიფუზური ალვეოლური ჰემორაგიის სურათი (ა), რომელიც მკურნალობის შემდეგ სწრაფ უკუგანვითარებას განიცდის (ბ).



ფილტვების დაზიანება გვხვდება როგორც ვეგენერის გრანულომატოზის, ასევე მიკროსკოპული პოლიანგიტიის დროს. ამასთან, ვეგენერის გრანულომატოზის შემთხვევაში შეიძლება გამოვლინდეს ფილტვის გრანულომატოზური დაზიანება. ამ შემთხვევაში რენტგენოგრაფიულად დამახასიათებელია მრგვალი, ხშირად კავერნოზული დაზიანებების არსებობა (სურ.2).



ა



ბ

**სურ. 2. პაციენტი ვეგენერის გრანულომატოზით. გულმკერდის რენტგენოგრამაზე ჩანს კავერნოზული გრანულომა (ა), რომელიც უკუგანვითარებას განიცდის მკურნალობის შემდეგ (ბ).**

გრანულომები ზოგჯერ ბრონქებშიც ვითარდება, რაც ადვილად ვლინდება ბრონქოსკოპიით. გრანულომებმა შეიძლება ბრონქის სტენოზი გამოიწვიოს, რაც ხშირად დისტალური ინფექციით რთულდება.

მიკროსკოპული პოლიანგიტიისაგან განსხვავებით, ვეგენერის გრანულომატოზისათვის დამახასიათებელია ზემო სასუნთქი გზების დაზიანება, რაც პაციენტთა 90%-ს აღენიშნება. ის შეიძლება გამოვლინდეს ცხვირიდან სისხლდენით, რინორეით, დისკომფორტის შეგრძნებით, ასევე სინუსების ან ცრემლსადენი გზების ობსტრუქციის სიმპტომებით. ზოგ შემთხვევაში ვითარდება რბილი ქსოვილების ნეკროზი და ხრტილების დესტრუქცია, რის შედეგადაც ცხვირი დამახასიათებელ დეფორმულ შესახედაობას იძენს - ე.წ. “უნაგირა” ცხვირი (სურ.3).



**სურ. 3. ცხვირის ტიპური დეფორმაცია ვეგენერის გრანულომატოზის შემთხვევაში**

ვეგენერის გრანულომატოზის დროს შესაძლოა განვითარდეს შუა ყურის ანთება, სმენის დაქვეითება, მასტოიდიური და ტიმპანური გრანულომები. ანთება შეიძლება ასევე გავრცელდეს ხორხზე, ტრაქეაზე და მსხვილ ბრონქებზე.



პაციენტების დაახლოებით 50%-ში გვხვდება თვალის დაზიანება. ეს ძირითადად დამახასიათებელია ვეგენერის გრანულომატოზისთვის და მოიცავს კონიუქტივიტს (სურ.4), ეპისკლერიტს, რქოვანას დაწყლულებას, უვეიტს, რეტინულ ვასკულიტს, ოპტიკურ ნეიროპათიას, საცრემლე არხების დახშობას. მიკროსკოპული პოლიანგიტის შემთხვევაში თვალის დაზიანება ჩვეულებრივ მხოლოდ ეპისკლერიტით გამოიხატება.



**სურ. 4. კონიუქტივიტი ვეგენერის გრანულომატოზის დროს**

ვასკულიტმა შეიძლება მოიცვას ტვინი, კრანული და პერიფერიული ნერვები. ცენტრალური ნერვული სისტემის დაზიანება შეიძლება გამოვლინდეს სხვადასხვა ხარისხით - მასსოვრობის მსუბუქი დაქვეითებიდან კრუნჩხვების განვითარებამდე. ხშირია პერიფერიული ნერვების დაზიანება ასიმეტრიული მრავლობითი მონონევრიტის ან უფრო იშვიათად დისტალური სენსორული ნეიროპათიის სახით.

კანის დაზიანება შეიძლება გამოვლინდეს პურპურის (სურ.5), ნეკროზული დაზიანებების, ფრჩხილის ირგვლივ ინფარქტის, ჰემორაგიების სახით. რბილი ქსოვილების ნეკროზი ძირითადად დამახასიათებელია დიდი ყალების სისხლძარღვების ვასკულიტისათვის, თუმცა აღწერილია მისი განვითარების შემთხვევები ვეგენერის გრანულომატოზის დროსაც.



**სურ. 5. პურპურა ვეგენერის გრანულომატოზით დაავადებულ პაციენტში**

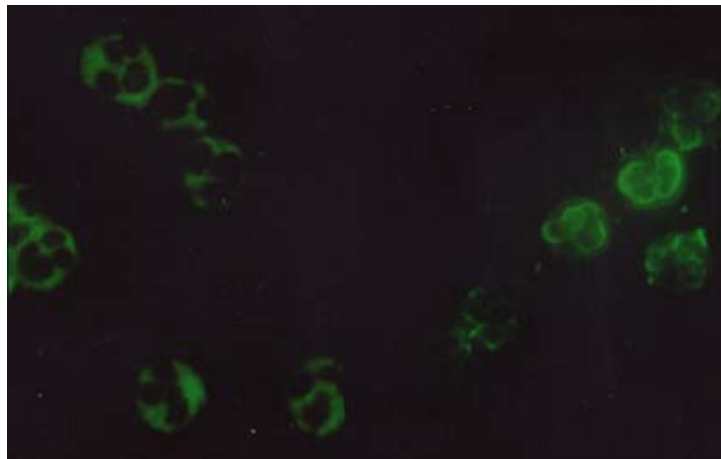
გასტროინტესტინული სისტემის დაზიანება შეიძლება გამოვლინდეს მუცლის ტკივილით, დიარეით ან სისხლდენით. სერიოზულ გართულებებს მიეკუთვნება ნაწლავის პერფორაცია და პროფუზული სისხლდენა. აღწერილია პირის ღრუს ლორწოვანზე მძიმე წყლულოვანი პროცესის განვითარება.

გულის დაზიანება შედარებით იშვიათია. აღწერილია არიტმიის, გულის უკმარისობის, დილატაციური კარდიომიოპათიის, პერიკარდიტის, სარქველოვანი პათოლოგიის განვითარების შემთხვევები.

## დიაგნოსტიკა

სისხლის საერთო ანალიზით ხშირად ვლინდება ანემია, ჩვეულებრივ ნორმოციტულ-ნორმოქრომული ტიპის; დამახასიათებელია ნეიტროფილური ლეიკოციტოზი, ზოგ შემთხვევაში გვხვდება ეოზინოფილია; ხშირია თრომბოციტების რაოდენობის მომატება; ხშირად მაღალია ედს, C რეაქტიული ცილა და რევმატოიდული ფაქტორი, რაც არ არის სპეციფიური სისტემური ვასკულიტისათვის. არ აღინიშნება კომპლემენტის სისტემის კომპონენტების დაქვეითება, რაც შესაძლოა დაგვეხმაროს სისტემური წითელი მგლურას, კრიოგლობულინემიური ვასკულიტის და ინფექციურ ენდოკარდიტთან ასოცირებული გლომერულონეფრიტის გამორიცხვაში.

სისტემური ვასკულიტების დიაგნოსტიკაში უაღრესად მნიშვნელოვანია სისხლში ნეიტროფილების ციტოპლაზმის საწინააღმდეგო ანტისხეულების (ANCA) აღმოჩენა. დღესდღეობით ამ მიზნით ძირითადად ორი მეთოდი გამოიყენება: არაპირდაპირი იმუნოფლუორესცენცია (სურ.6) და ELISA. არაპირდაპირი იმუნოფლუორესცენციით განასხვავებენ ორი ტიპის ANCA-ს: ციტოპლაზმური (c-ANCA) და პერინუკლეური (p-ANCA). ELISA-ს გამოყენებით შეიძლება კონკრეტულად სამიზნე ანტიგენების განსაზღვრა. C-ANCA ჩვეულებრივ მიმართულია ე.წ. პროტეინაზა 3-ს (PR3), P-ANCA კი ყველაზე ხშირად მიელოპეროქსიდაზას (MPO) მიმართ, თუმცა შეიძლება ის ასევე მიმართული იყოს სხვა სამიზნე ანტიგენების მიმართაც. ამ უკანასკნელ შემთხვევაში P-ANCA-ს არსებობა არ არის სპეციფიური სისტემური ვასკულიტისათვის. აქედან გამომდინარე, ANCA-ს იმუნოფლუორესცენციით აღმოჩენის შემდეგ სასურველია მისი სპეციფიურობის განსაზღვრა P3R და MPO ანტიგენების მიმართ. მიღებული შედეგების შესაბამისად შესაძლოა უმჯობესი იყოს ტერმინების P3R-ANCA და MPO-ANCA გამოყენება ტრადიციულად დამკვიდრებული C-ANCA და P-ANCA ნაცვლად.



სურ. 6. არაპირდაპირი იმუნოფლუორესცენციის მეთოდით აღმოჩენილი ANCA

აქტიური გენერალიზებული ვეგენერის გრანულომატოზის მქონე პაციენტთა დაახლოებით 90% ANCA-დადებითია. მათ შორის 80-90%-ში გვხვდება P3R-ANCA, დანარჩენ შემთხვევაში კი MPO-ANCA. ორივე ანტისხეულის ერთობლივი არსებობა იშვიათია და ჩვეულებრივ სხვა პათოლოგიაზე, მაგალითად სისტემურ წითელ მგლურაზე გვაფიქრებინებს. აღსანიშნავია, რომ აქტიური გენერალიზებული ვეგენერის გრანულომატოზის მქონე პაციენტთა 10% ANCA-ნეგატიურია, დაავადების ლიმიტირებული ფორმების შემთხვევაში კი (მაგალითად, იზოლირებულად ზედა სასუნთქი გზების დაზიანებით მიმდინარე) ეს მაჩვენებელი 40%-ს აღწევს. აქედან გამომდინარე, C-ANCA-ს არარსებობა არ გამორიცხავს ვეგენერის გრანულომატოზს.

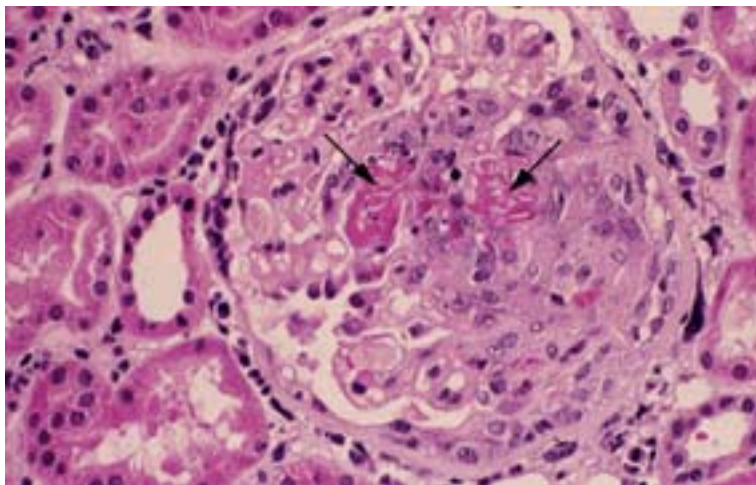
მიკროსკოპული პოლიანგიტის მქონე პაციენტთა დაახლოებით 70% ANCA-დადებითია. ვეგენერის გრანულომატოზისგან განსხვავებით, შემთხვევათა უმრავლესობაში გვხვდება MPO-ANCA და იშვიათად P3R-ANCA. იზოლირებულად თირკმლის დაზიანებით მიდინარე ვასკულიტების შემთხვევაში პაციენტთა უმრავლესობა ANCA-დადებითია, მათგან 75-80%-ში MPO-ANCA გვხვდება.

ძალიან იშვიათად გვხვდება შემთხვევები, როცა სისხლში ერთდროულად აღმოჩნდება ANCA და ბაზალური მემბრანის საწინააღმდეგო ანტისხეულები (რომელიც სპეციფიურია გუდპასჩერის სინდრომისათვის). ასეთ შემთხვევაში დაავადება კლინიკური მიმდინარეობით და მკურნალობაზე რეაქციით ჩვეულებრივ უფრო სისტემურ ვასკულიტს გავს, ვიდრე გუდპასჩერის სინდრომს.

ვეგენერის გრანულომატოზის და მიკროსკოპული პოლიანგიტის დიაგნოსტიკაში სასუნთქი სისტემის დაზიანების გამოსაკვლევად ხშირად საჭიროა ისეთი ინსტრუმენტული მეთოდების გამოყენება, როგორცაა გულმკერდის და თავის ქალის რენტგენოგრაფია, კომპიუტერული ტომოგრაფია, მაგნიტურ-ბირთვული რეზონანსი.

ჰისტოპათოლოგიურად ვეგენერის გრანულომატოზის დასადასტურებლად საჭიროა ნეკროზული გრანულომების არსებობის დემონსტრირება. ყველაზე ადვილია ზედა სასუნთქი გზების ბიოფსია, თუმცა ბიოფტატში ვასკულიტის, ნეკროზისა და გრანულომატოზური ანთების სრული სურათი იშვიათად გვხვდება, რაც ართულებს სხვა დაავადებებისაგან დიფერენცირებას. შედარებით მეტად დასაყრდენია ფილტვის ბიოფსია, თუმცა ღია მეთოდით პუნქცია საკმაოდ ინვაზიური პროცედურაა, ტრანსბრონქული ბიოფსიის შემთხვევაში კი მიღებული მასალა ხშირად არასაკმარისი ზომისაა და თანაც ფრაგმენტირებული.

ვეგენერის გრანულომატოზის და მიკროსკოპული პოლიანგიტის დიაგნოსტიკაში ცენტრალური როლი, ANCA-ს აღმოჩენასთან ერთად, თირკმლის ბიოფსიას უკავია. სინათლის მიკროსკოპით დამახასიათებელია ფოკალური ან დიფუზური მანეკროზებელი გლომერულონეფრიტის სურათი. ხშირად დაავადება მიმდინარეობს სწრაფად პროგრესირებადი გლომერულონეფრიტის სახით და ბიოფტატში გვხვდება ექსტრაკაპილარული პროლიფერაცია ნახევარმთვარეებით (სურ.7)



**სურ.7. სინათლის მიკროსკოპია, რომელიც უჩვენებს სეგმენტურ ნეკროზულ ცვლილებებს ფიბრინის წითელი დეპოზიტებით**

ზოგიერთ შემთხვევაში გლომერულებში შესაძლებელია აქტივირებული ნეიტროფილების, CD8 ლიმფოციტების, მაკროფაგების, ბოუმენის სივრცეში –



მონოციტების და/ან მაკროფაგების აღმოჩენა. მანეკროზებელ გლომერულონეფრიტთან ერთად ხშირად გვხვდება ინტერსტიციული ინფილტრაცია, ძირითადად CD4 ფენოტიპის T ლიმფოციტებით. შეიძლება შეგვხვდეს CD8 ლიმფოციტებიც. გრანულომებისა და წილაკთაშუა არტერიებისა და არტერიოლების ვასკულიტის აღმოჩენა მხოლოდ იშვიათად არის შესაძლებელი.

იმუნოპისტოლოგიით დამახასიათებელია ე.წ. მცირედიმუნური (pauci-immune) სურათის მიღება, რითაც შესაძლებელია სწრაფად პროგრესირებადი გლომერულონეფრიტის სხვა ტიპებისაგან (იმუნური კომპლექსების ხაზოვანი ან გრანულური ჩალაგება) დიფერენცირება.

## **მკურნალობა**

ვეგენერის გრანულომატოზისა და მიკროსკოპული პოლიანგიიტის მკურნალობა პრაქტიკულად იდენტურია და ორ ფაზას მოიცავს – ინდუქციური და შემანარჩუნებელი თერაპია. პაციენტების უმრავლესობაში ინდუქციური თერაპიისათვის გამოიყენება ციკლოფოსფამიდისა და გლუკოკორტიკოსტეროიდის კომბინაცია. ასეთი აგრესიული იმუნოსუპრესიული სქემა განსაკუთრებით ნაჩვენებია დაავადების სიცოცხლისათვის საშიში მიმდინარეობის შემთხვევაში, მათ შორის პაციენტებში კრეატინინის მნიშვნელოვნად მომატებული დონით (>2.0 მგ/დლ), ფილტვის დაზიანებით გამოწვეული პიპოქსემიით, ცნს დაავადებით და/ან ნაწლავის პერფორაციით.

ციკლოფოსფამიდი შეიძლება პაციენტს მიეცეს პერორალურად ან ინტრავენურად პულს-თერაპიის სახით. პერორალური მიღების შემთხვევაში ციკლოფოსფამიდის დოზაა 1.5-2.0 მგ/კგ დღეში. თერაპია გრძელდება სტაბილური რემისიის მიღწევამდე, რასაც ჩვეულებრივ სამიდან ექვს თვემდე ჭირდება. მკურნალობის პროცესში აუცილებელია ლეიკოციტების კონტროლი მძიმე ლეიკოპენიის თავიდან ასაცილებლად და საჭიროების შემთხვევაში დოზის შემცირება (ლეიკოციტები უნდა იყოს 3000/მ<sup>3</sup>-ზე მეტი, ხოლო მათ შორის ნეიტროფილები 1500/მმ<sup>3</sup>-ზე მეტი).

პერორალური ციკლოფოსფამიდის ნაცვლად ინტრავენური პულს-თერაპიის გამოყენებით შესაძლებელია მედიკამენტის მთლიანი კუმულაციური დოზის და ტოქსიურობის შემცირება. პულს-თერაპია გულისხმობს ყოველთვიურად 0.5-1.0 გ/მ<sup>2</sup> ციკლოფოსფამიდის ინფუზიას 3-6 თვის განმავლობაში, სტაბილური რემისიის მიღწევამდე. ციკლოფოსფამიდის პერორალური და ინტრავენური სქემების შედარებითი ეფექტურობის შესახებ მონაცემები მწირი და არაერთგვაროვანია – ზოგ კვლევაში პულს-თერაპიით გვერდითი მოვლენების სიხშირის შემცირების ფონზე ორივეს თანაბარი ეფექტურობა დაფიქსირდა, ზოგი კი ინტრავენური პულს-თერაპიით რემისიის მიღწევის შედარებით დაბალ ან რეციდივის განვითარების მომატებულ სიხშირეზე მიუთითებს.

სტეროიდებით თერაპია მძიმე რესპირატორული დაავადების და/ან ნახევარმთვარეებით მიმდინარე გლომერულონეფრიტის შემთხვევაში პულსით (7-15 მგ/კგ (500-1000 მგ) მეთილპრედნიზოლონი ინტრავენურად სამი დღის განმავლობაში) იწყება. საჭიროა თუ არა სტეროიდის პულსი დაავადების შედარებითი მსუბუქი მიმდინარეობის შემთხვევაში, ერთიანი აზრი არ არსებობს. პულსის შემდეგ თერაპია გრძელდება პერორალურად, დღეში 1 მგ/კგ პრედნიზონით (მაქსიმუმ 60-80 მგ). ასეთი დოზა ჩვეულებრივ გრძელდება 2-4 კვირის განმავლობაში. კლინიკური გაუმჯობესების შემთხვევაში სტეროიდის დოზა თანდათან ქვეითდება, ორი თვის შემდეგ ის ჩვეულებრივ არ აღემატება 20 მგ-ს, 6-9 თვის შემდეგ კი მთლიანად იხსნება.

ციკლოფოსფამიდის და კორტიკოსტეროიდის ტოქსიური ზემოქმედების შესამცირებლად მკურნალობის განმავლობაში უნდა მოხდეს შემდეგი გართულებების პრევენცია – პნევმოციტური პნევმონია (ტრიმეტოპრიმ-სულფომეტოქსაზოლი), სოკოვანი ინფექცია (ნისტატინი), გასტრიტი (H2 ბლოკერი ან პროტონის ტუმბოს ინჰიბიტორი გასტროდუოდენური სისხლდენის გაზრდილი რისკის შემთხვევაში), ოსტეოპოროზი (კალციუმი და D ვიტამინი და/ან ამინობისფოსფონატი), ამენორეა რეპროდუქციული ასაკის ქალებში (დეუპროლიდი), შარდის ბუშტის გაღიზიანება და კიბო (ჰიდრატაცია და მესნა).

იშვიათ შემთხვევაში სტეროიდ-ციკლოფოსფამიდით მკურნალობის მიუხედავად ვერ ხერხდება რემისიის მიღწევა და გრძელდება დაავადების აქტივობა. ასეთ რეფრაქტერულ შემთხვევებში თერაპიული შესაძლებლობები შეზღუდულია. აღწერილია ე.წ. ბიოლოგიური თერაპიის, რომელიც მიმართულია ლიმფოციტების საწინააღმდეგოდ და აბრკოლებს ლეიკოციტების ადჰეზიას, ეფექტურობის შემთხვევები. არსებობს მონაცემები რეფრაქტერული ვასკულიტების შემთხვევაში სხვადასხვა ანტისხეულების, მათ შორის ალემტუზუმაბის (ანტი-CDw52), ანტითიმოციტური გლობულინის, ინფლიქსიმაბის (ანტი-TNF), რიტუქსიმაბის (ანტი-CD20) ეფექტური გამოყენების შესახებ.

დაავადების შედარებით მსუბუქი მიმდინარეობისას ციკლოფოსფამიდ-სტეროიდით თერაპიის ალტერნატივაა მეტოტრექსატისა და სტეროიდის კომბინაცია. ის ძირითადად გამოიყენება პულმონური კვანძების ან ინფილტრატების არსებობის შემთხვევაში სუნთქვის ფუნქციის დარღვევის გარეშე და/ან თვალის დაზიანებისას. შეიძლება ამ სქემის გამოყენება მნიშვნელოვანი ჰიპერკრეატინინემიის გარეშე (<2.0 მგ/დლ) მიმდინარე გლომერულონეფრიტის შემთხვევაშიც, თუმცა რეციდივის მაღალი სისშირის გამო თირკმლის დაზიანების დროს ის ვერ ჩაითვლება პირველი არჩევის პრეპარატად და შეიძლება გამოყენებული იყოს მხოლოდ ციკლოფოსფამიდის უკუჩვენების შემთხვევაში. მეტოტრექსატის საწყისი დოზაა 0.3 მგ/კგ (მაქსიმუმ 15 მგ) კვირაში ერთხელ, ყოველკვირეულად 2.5 მგ-ის მატებით 20-25 მგ-მდე. მედიკამენტის ტოქსიურობის შესამცირებლად რეკომენდებულია ფოლიუმის მჟავის (1-2 მგ დღეში) ან ფოლინის მჟავის (2.5-5 მგ კვირაში, მეტოტრექსატის მიღებიდან 24 საათის შემდეგ) მიღება. ტოქსიურობის გამო უკუნაჩვენებია მეტოტრექსატის კომბინაცია ტრიმეტოპრიმ-სულფომეტოქსაზოლთან, ასევე მისი გამოყენება თირკმლის მნიშვნელოვანი უკმარისობის (კრეატინინი > 2.0 მგ/დლ) შემთხვევაში.

ვეგენერის გრანულომატოზის და მიკროსკოპული პოლიანგიტის განსაკუთრებით მძიმე შემთხვევებში მედიკამენტურ იმუნოსუპრესიასთან კომბინაციაში გამოიყენება პლაზმაფერეზი. პლაზმაფერეზის ჩვენებებს მიეკუთვნება:

- მძიმე პულმონური ჰემორაგია (განსაზღვრული რენტგენოგრაფიით ან ჟანგბადის სატურაციის მიხედვით) მკურნალობის დაწყებამდე ან მისი გაუარესება სტანდარტული თერაპიის მიუხედავად;
- თირკმლის მძიმე უკმარისობა მკურნალობის დაწყებამდე (კრეატინინი > 5.8 მგ/დლ ან უკმარისობის სადიალიზო ხარისხი);
- ANCA-სთან ერთად გლომერული ბაზალური მემბრანის საწინააღმდეგო ანტისხეულების აღმოჩენა სისხლში.

პლაზმაფერეზი შეიძლება მოიცავდეს 7 სეანსს (60 მლ/კგ პლაზმის ჩანაცვლება თითოეულ სეანსზე) ორი კვირის განმავლობაში. პლაზმის ჩანაცვლება ძირითადად ხდება ალბუმინით. ჰემორაგიული გართულებების არსებობის ან მაღალი რისკის შემთხვევაში პლაზმის ნაწილის (1-2 ლ) ჩასანაცვლებლად ახლად გაყინული პლაზმა

გამოიყენება. მძიმე ინფექციის განვითარების შემთხვევაში ანტისხეულების დონის ნაწილობრივ აღსადგენად შეიძლება ინტრავენური იმუნოგლობულინის (100-400 მგ/კგ) ინფუზია.

კლინიკური რემისიის მიღწევის შემდეგ დაავადების რეციდივის რისკის შესამცირებლად საჭიროა შემანარჩუნებელი იმუნოსუპრესიის გაგრძელება. ციკლოფოსფამიდის ხანგრძლივი გამოყენება მნიშვნელოვანი ტოქსიურობის რისკს ქმნის, რის გამოც რეკომენდებულია სხვა მედიკამენტზე გადასვლა. არჩევის პრეპარატებს შემანარჩუნებელი თერაპიისათვის მიეკუთვნება აზათიოპრინი და მეტოტრექსატი. ციკლოფოსფამიდიდან ნაკლებტოქსიურ მედიკამენტზე გადასვლა რეკომენდებულია სტაბილური რემისიის მიღწევისთანავე, რასაც ჩვეულებრივ 3-6 თვე ჭირდება. დიალიზზე მყოფ პაციენტში, რომელშიც თირკმლის ფუნქციის აღდგენის ნიშნები 2-3 თვის მკურნალობის მიუხედავად არ ჩნდება, აგრესიული იმუნოსუპრესიული თერაპიის გაგრძელება აზრს კარგავს.

აზათიოპრინის მიღება იწყება დოზით 2 მგ/კგ დღეში. ინდუქციური თერაპიის დაწყებიდან დაახლოებით ერთი წლის შემდეგ მისი დოზა შეიძლება 1-1.5 მგ/კგ-მდე შემცირდეს. შემანარჩუნებელი თერაპია ჩვეულებრივ სტაბილური რემისიის მიღწევიდან 12-18 თვის განმავლობაში გრძელდება. ზოგიერთ პაციენტში, რომელთაც შემანარჩუნებელი თერაპიის შეწყვეტის შემდეგ დაავადების რეციდივები აღენიშნებათ, მედიკამენტის მიღება უფრო ხანგრძლივად გრძელდება.

რემისიის შემანარჩუნებელ თერაპიაში აზათიოპრინის ალტერნატიული პრეპარატია მეტოტრექსატი, რომლის გამოყენებაც შეიძლება მხოლოდ იმ შემთხვევაში, როცა სისხლში კრეატინინის კონცენტრაცია არ აღემატება 2 მგ/დლ-ს.

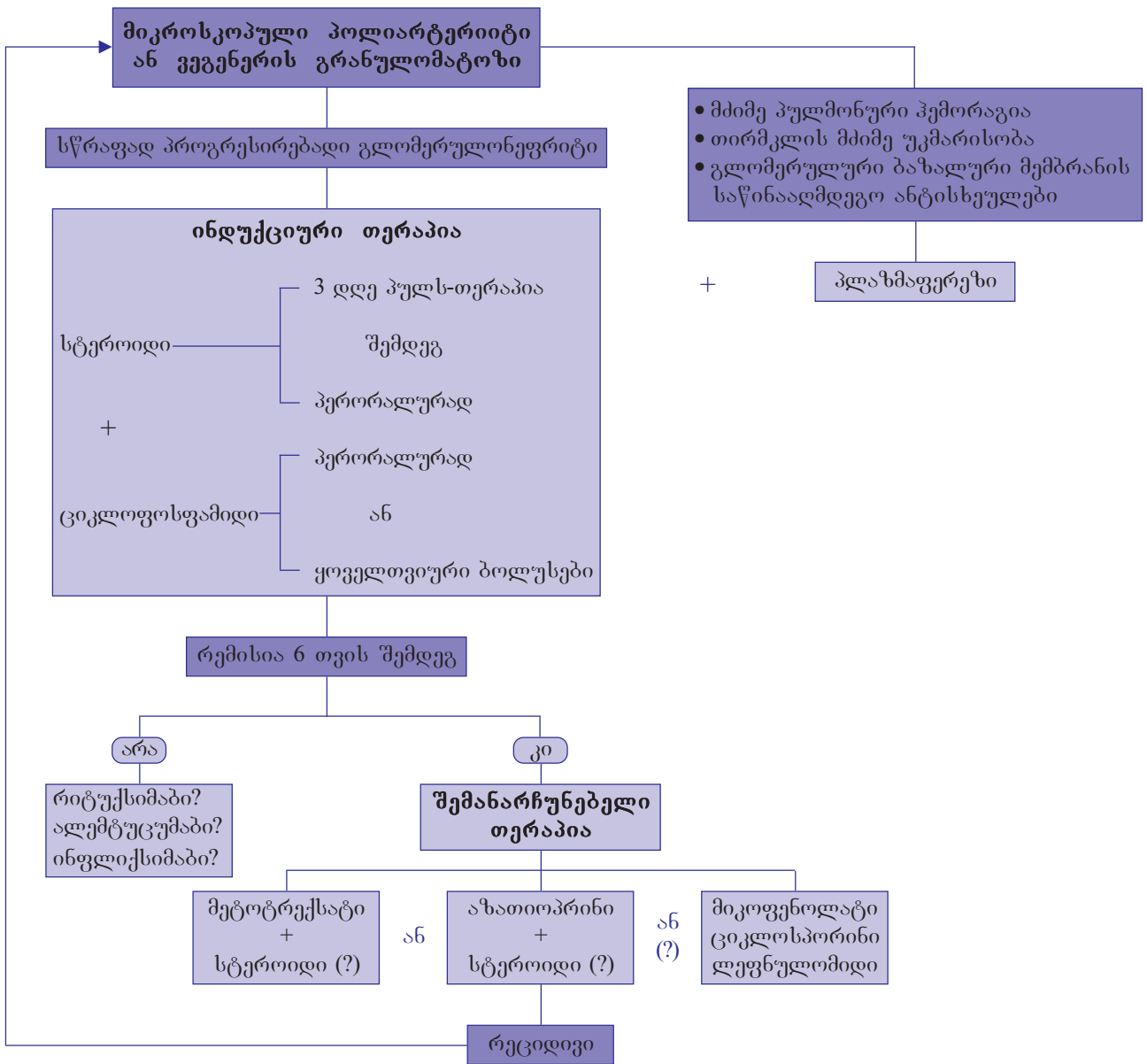
აზათიოპრინის და მეტოტრექსატის გარდა, არსებობს მწირი მონაცემები რემისიის შესანარჩუნებლად სხვა მედიკამენტების (მიკოფენოლატ მოფეტილის, ციკლოსპორინის, ლეფლუნომიდი და სხვ.) გამოყენების შესახებაც, რაც შეიძლება ეფექტური იყოს რეციდივებით მიმდინარე დაავადების შემთხვევაში.

რაც შეეხება კორტიკოსტეროიდს, როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, მისი დოზა კლინიკური გაუმჯობესების შემდეგ სწრაფად ქვეითდება და 6-9 თვის შემდეგ ჩვეულებრივ მთლიანად იხსნება, თუმცა ზოგი ავტორი სტეროიდის დაბალ დოზას (ზოგჯერ დღეგამოშვებით რეჟიმს) შემანარჩუნებელი თერაპიის მთელი ხანგრძლივობის მანძილზე იყენებს.

ვეგენერის გრანულომატოზის და მიკროკოპული პოლიანგიტის რეციდივი შეიძლება განვითარდეს როგორც იმუნოსუპრესიის შემცირების ფაზაში, ასევე მისი მოხსნის შემდეგ. რეციდივის სისშირე უფრო მაღალია იმ პაციენტებში, რომლებშიც კლინიკური გაუმჯობესების მიუხედავად, სისხლში ANCA-ს მაღალი მაჩვენებელი აღენიშნებათ. რემისიაში მყოფ პაციენტში ANCA-ს მზარდი კონცენტრაცია, მართალია არ წარმოადგენს იმუნოსუპრესიის გაძლიერების ჩვენებას, მაგრამ რეციდივის განვითარების რისკზე მიუთითებს და მისი ადრეული ნიშნების აღმოსაჩენად საჭიროა კლინიკური და ლაბორატორიული პარამეტრების გახშირებული კონტროლი.

კლინიკურად მძიმე რეციდივის განვითარების შემთხვევაში საჭიროა განმეორებით ინდუქციური თერაპიის ჩატარება, ხოლო მისი დასრულების შემდეგ შემანარჩუნებელ თერაპიაში გათვალისწინებული უნდა იქნას, თუ იმუნოსუპრესიის კლების რა ეტაპზე განვითარდა რეციდივი და რას შეეძლო მოეხდინა მისი პროვოცირება.





**სქემა 2. მიკროსკოპული პოლიარტერიიტის და ვეგენერის გრანულომატოზის მკურნალობის ალგორითმი**

თირკმლის ტერმინალური უკმარისობის განვითარების შემთხვევაში როგორც პერიტონეულ, ასევე ჰემოდიალიზზე პროგნოზი სიცოცხლის თვალსაზრისით დამაკმაყოფილებელია. იმუნოსუპრესიის საჭიროება ექსტრარენული გამოვლინებების მიხედვით განისაზღვრება. საჭიროა მონიტორინგი სისტემური ვასკულიტის გამოვლენის დროულად გამოსაცნობად. აღწერილია შემთხვევები, როცა პულმონური ჰემორაგია ჩაითვალა ჰიპერჰიდრატაციის გამოვლენად, ხოლო პერფორაციით გართულებული ნაწლავური ვასკულიტი პერიტონეულ დიალიზთან დაკავშირებულ პერიტონიტად.

თირკმლის ტრანსპლანტაციის შემთხვევაში პროგნოზი საკმაოდ კარგია, რეციდივი იშვიათია და ის ნაკლებად ახდენს გავლენას ტრანსპლანტაციის ფუნქციის ხანგრძლივობაზე. ტრანსპლანტაცია უნდა მოხდეს რემისიის ფაზაში, თუმცა არ არის განსაზღვრული რემისიის მინიმალური რეკომენდებული ხანგრძლივობა თირკმლის გადანერგვამდე. ANCA პოზიტიურობა არ წარმოადგენს ტრანსპლანტაციის უკუჩვენებას.

## **ჩარგ-შტრაუსის სინდრომი**

ჩარგ-შტრაუსის სინდრომი, ვეგენერის გრანულომატოზთან და მიკროსკოპულ პოლიანგიიტთან ერთად, მცირე ყალიბის სისხლძარღვების ANCA-ასოცირებულ ვასკულიტებს მიეკუთვნება. ამ დაავადებისათვის დამახასიათებელია:

- მორეციდივე ასთმური შეტევები და/ან ალერგიული რინიტი;
  - ხანგამოშვები ან მყარი ეოზინოფილია  $> 1500/მმ^3$ ;
  - მანეკროზებელი გრანულომები და/ან მანეკროზებელი არტერიიტი, რაც ვეგენერის გრანულომატოზის მსგავს კლინიკურ გამოვლინებებს იწვევს:
    - ფილტვები: პულმონური ინფილტრატები;
    - კანი: პურპურა, ეგზანთემა, კანქვეშა კვანძები;
    - ნერვული სისტემა: მრავლობითი მონონევრიტი, პოლინეიროპათია;
    - გული: პერიკარდიტი, გულის უკმარისობა და მიოკარდიუმის ინფარქტი;
    - საჭმლის მომნელებელი სისტემა: ეოზინოფილური გასტროენტერიტი, დიარეა, სისხლდენა;
    - თირკმლები: მიკროჰემატურია, ცილინდრურია, სხვადასხვა ხარისხის პროტეინურია (იშვიათად ნეფროზული სინდრომი), თირკმლის უკმარისობა.
- ვეგენერის გრანულომატოზისა და მიკროსკოპული პოლიანგიიტისაგან განსხვავებით, სწრაფად პროგრესირებადი გლომერულონეფრიტი შედარებით იშვიათად გვხვდება.

ცხრილ 4-ში მოცემულია ვეგენერის გრანულომატოზისა და ჩარგ-შტრაუსის შედარება.

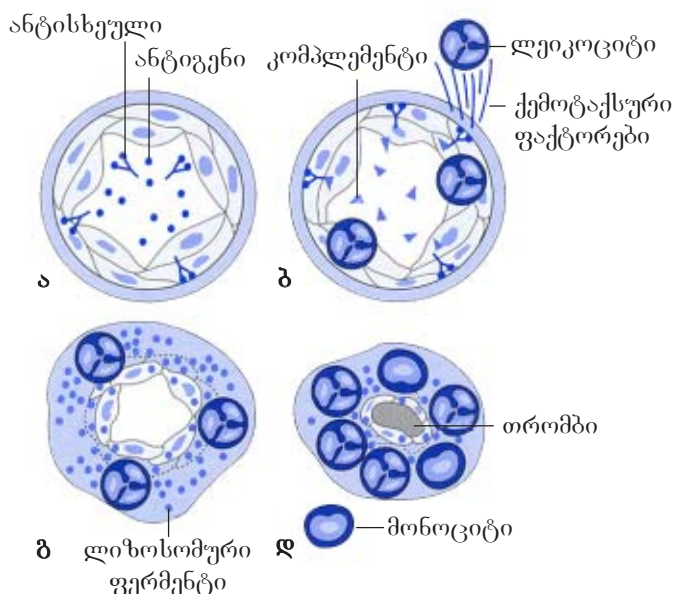
	<b>ჩარგ-შტრაუსის სინდრომი</b>	<b>ვეგენერის გრანულომატოზი</b>
<b>ასთმა</b>	დამახასიათებელია	არა
<b>ეოზინოფილია</b>	დამახასიათებელია	იშვიათად
<b>ალერგიული გამოვლინებები</b>	დამახასიათებელია	არა
<b>ზედა სასუნთქი გზების დესტრუქცია/დეფორმაცია</b>	არა	ხშირად
<b>სწრაფად პროგრესირებადი გლომერულონეფრიტი</b>	იშვიათად	ხშირად
<b>ANCA</b>	90%, ჩვეულებრივ PR3-ANCA	60%, ჩვეულებრივ MPO-ANCA

**ცხრილი 4. ვეგენერის გრანულომატოზისა და ჩარგ-შტრაუსის სინდრომის დიფერენციული დიაგნოზი**

ვეგენერის გრანულომატოზისა და მიკროსკოპული პოლიანგიიტისაგან განსხვავებით, ჩარგ-შტრაუსის სინდრომის დროს ხშირად ფეუქტურია სტეროიდით მონოთერაპია – დასაწყისში 0.5-1.5 მგ/კგ დღეში 4-12 კვირის მანძილზე, შემდგომში დოზის საფეხურებრივი შემცირებით. დაავადების სიცოცხლისათვის საშიში (საჭმლის მომნელების სისტემის, გულის, ცენტრალური ნერვული სისტემის მძიმე დაზიანებები) ან მძიმე გლომერულონეფრიტის (კრეატინინი  $> 1.6$  მგ/დლ ან პროტეინურია  $> 1$  გ/24 სთ) შემთხვევაში ტარდება სტეროიდ-ციკლოფოსფამიდით კომბინირებული თერაპია. არსებობს მწირი მონაცემები ჩარგ-შტრაუსის სინდრომის მკურნალობაში აზათიოპრინის, ციკლოსპორინის, იმუნოგლობულინების, ალფა ინტერფერონის გამოყენების შესახებ.

## იმუნოკომპლექსური ვასკულიტები

იმუნოკომპლექსური ვასკულიტები, ANCA-ასოცირებული ვასკულიტების მსგავსად, მცირე ყალიბის სისხლძარღვებს მოიცავს. სურ. 1-ზე მოცემულია იმუნოკომპლექსებით განპირობებული ვასკულიტების პათოგენეზის სქემა.



**სურ. 8.** იმუნოკომპლექს-ვასკულიტის პათოგენეზი. ა) ორგანიზმში შეჭრილ ან მასში წარმოქმნილ ანტიგენებს უკავშირდება მათი საწინააღმდეგო ანტისხეულები. აღნიშნული იმუნოკომპლექსები იჭრებიან სისხლძარღვის კედელში და ლაგდებიან სუბენდოთელურად და ბაზალურ მემბრანაში. ბ) იმუნოკომპლექსებს უკავშირდება კომპლემენტი და ხდება კომპლემენტის კასკადის გააქტიურება. ქემოტაქსისის გზით ხდება გრანულოციტების შეჭრა სისხლძარღვის კედელში. გ) ლეიკოციტებიდან ხდება ლიზოსომური ფერმენტების გამოთავისუფლება, რაც სისხლძარღვის კედლის რღვევის და ქსოვილების ნეკროზის განვითარებას იწვევს. დ) ანთებითი პროცესების შედეგად ხდება სისხლძარღვის სანათურის თრომბოტული დახშობა.

სისტემური ვასკულიტის განვითარება იმუნოკომპლექსების წარმოქმნის გზით შეიძლება შემდეგი დაავადების ფარგლებში მოხდეს:

- პირველადი ვასკულიტები:
  - შონლაინ-ჰენოხის პურპურა
  - ესენციური კრიოგლობულინემია
- მეორადი ვასკულიტები:
  - სისტემური წითელი მგლურა
  - ინფექციური ენდოკარდიტი
  - ქრონიკული B და C ჰეპატიტები და სხვ.

### შონლაინ-ჰენოხის პურპურა

შონლაინ-ჰენოხის პურპურა წარმოადგენს მცირე ყალიბის სისხლძარღვების პირველად იმუნოკომპლექსურ ვასკულიტს, რომელიც ძირითადად ბავშვთა და მოზარდთა ასაკში გვხვდება. დაავადება შეიძლება ნიშნებით ხასიათდებოდეს:

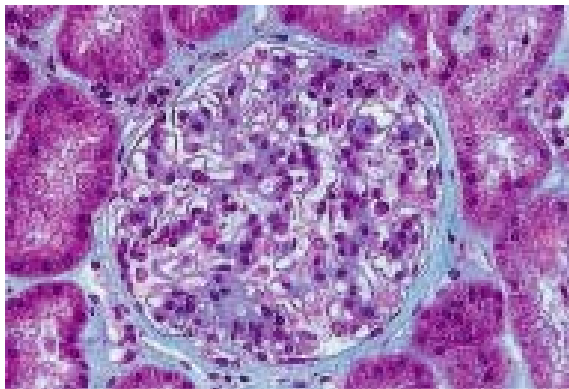
- ეგზანთემა, ჩვეულებრივ პურპურის სახით (სურ.8);
- ართრალგიები/ართრიტები;
- მუცლის ტკივილი და გასტროინტესტინული სისხლდენა;
- ჩვეულებრივ შედარებით მსუბუქად მიმდინარე გლომერულონეფრიტი.



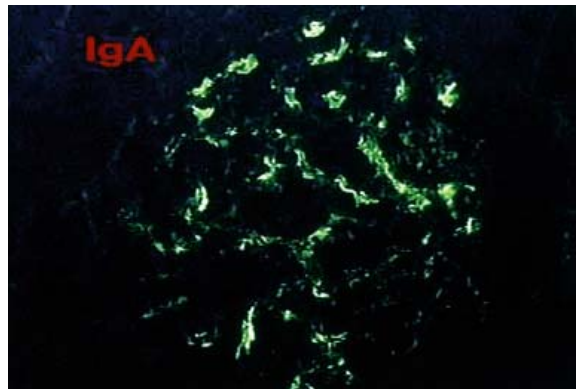
**სურ. 9. შონლაინ-ჰენოხის პურპურის კანისმიერი გამოვლენა**

თირკმლის დაზიანება შონლაინ-ჰენოხის პურპურის ფარგლებში ჩვეულებრივ ვლინდება მიკროჰემატურიისა და მსუბუქი ხარისხის პროტეინურიის სახით. უფრო იშვიათად გვხვდება არტერიული ჰიპერტენზია, თირკმლების უკმარისობა, მწვავე ნეფრიტული ან ნეფროზული სინდრომი.

შონლაინ-ჰენოხის პურპურის დროს თირკმელში ჰისტოლოგიურად IgA ნეფროპათიის ანალოგიური სურათი გვხვდება (სურ.9). ამ ორი დაავადების გამიჯვნა ექსტრარენული სიმპტომების არსებობის მიხედვით ხდება.



**ა**



**ბ**

**სურ. 10. გლომერულონეფრიტი შონლაინ-ჰენოხის პურპურის ფარგლებში: ა) სინათლის მიკროსკოპით ჩანს მეზანგიური მატრიქსის ექსპანსია და მეზანგიური ჰიპერუჯრედოვნება; ბ) IgA-ს მეზანგიური დეპოზიტები იმუნოფლუორესცენციით.**

იშვიათ შემთხვევაში შეიძლება განვითარდეს სწრაფად პროგრესირებადი გლომერულონეფრიტი ნახევარმთვარეების წარმოქმნით. ასეთ შემთხვევაში მკურნალობის გარეშე მოსალოდნელია თირკმლის ტერმინალური უკმარისობის განვითარება.

შონლაინ-ჰენოხის პურპურის მძიმე ექსტრარენული გამოვლენის, კერძოდ მუცლის ტკივილისა და ართრიტის, მკურნალობა ძირითადად კორტიკოსტეროიდით ხანმოკლე თერაპიას გულისხმობს. ზუსტად არ არის დადგენილი, არის თუ არა იმუნოსუპრესიული თერაპია (სტეროიდი, აზათიოპრინი და სხვა) ეფექტური მსუბუქი და ზომიერი სიმძიმის გლომერულონეფრიტის სამკურნალოდ. იმ შემთხვევაში, თუ შონლაინ-ჰენოხის პურპურა სწრაფად პროგრესირებადი გლომერულონეფრიტით რთულდება, ნაჩვენებია აგრესიული იმუნოსუპრესიული თერაპია მეთილპრედნიზოლონის პულსით და ციტოსტატიკური პრეპარატით (ციკლოფოსფამიდი, აზათიოპრინი).



## კრიოგლობულინემიური ვასკულიტი

კრიოგლობულინები წარმოადგენს სისხლში მოცირკულე პათოლოგიურ იმუნოგლობულინებს, რომელთა პრეციპიტაცია ხდება სისხლის 4°C-მდე გაყინვისას, ხოლო გათბობის შემდეგ კვლავ გახსნილ მდგომარეობაში გადადის. კრიოგლობულინემია შეიძლება იყოს იდიოპათიური ან გამოვლინდეს სხვადასხვა დაავადების ფარგლებში:

- ესენციური კრიოგლობულინემია (~30%);
- მეორადი კრიოგლობულინემია (~70%):
  - ლიმფოპროლიფერაციული დაავადებები,
  - აუტოიმუნური დაავადებები,
  - ინფექციები (ქრონიკული B და C ჰეპატიტი, სეპტიური ენდოკარდიტი) და სხვ.

კრიოგლობულინემიის კლასიფიკაცია შემადგენლობის მიხედვით შესაძლებელია სამ ტიპად:

- I ტიპის კრიოგლობულინემია – მონოკლონური იმუნოგლობულინები, ძირითადად IgM ტიპის, უფრო იშვიათად IgG, IgA და ბენს-ჯონსის ცილა;
- II ტიპის კრიოგლობულინემია – შერეული კრიოგლობულინები, რომლებიც შედგება ანტისხეულის თვისების მქონე მონოკლონური იმუნოგლობულინისა (IgM ან IgA) და ანტიგენის თვისების მქონე პოლიკლონური იმუნოგლობულინისაგან (IgG);
- III ტიპის კრიოგლობულინემია – შერეული კრიოგლობულინები, რომლებიც 2 პოლიკლონური იმუნოგლობულინისაგან შედგება.

I ტიპის კრიოგლობულინემია ძირითადად ვითარდება მრავლობითი მიელომის და ვალდენშტრომის დაავადების ფარგლებში, ხოლო II და III ტიპის კრიოგლობულინები, რომლებიც იმუნოკომპლექსებს წარმოადგენენ, შეიძლება შეგვხვდეს როგორც ესენციური, ასევე მეორადი კრიოგლობულინემიის ფარგლებში. ბოლოდროინდელი მონაცემების მიხედვით, II ტიპის კრიოგლობულინემიის შემთხვევათა 80%-ში პაციენტი ინფიცირებულია C ჰეპატიტის ვირუსით, რის გამოც ეს უკანასკნელი კრიოგლობულინემიის განვითარების უზშირეს ფაქტორად შეიძლება ჩაითვალოს.

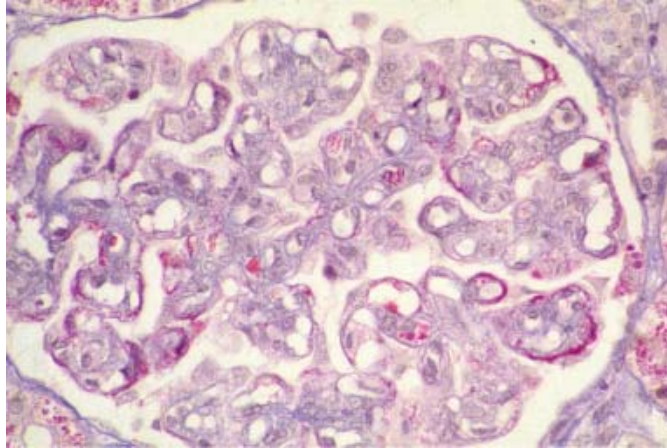
კრიოგლობულინემიის კლინიკური სიმპტომები ვითარდება მცირე და საშუალო ყალიბის სისხლძარღვებში (ვასკულიტი) და გლომერულებში (გლომერულონეფრიტი) იმუნოკომპლექსების ჩალაგების შედეგად. კრიოგლობულინემიის ექსტრარენულ გამოვლინებებს მიეკუთვნება:

- ართრალგიები და ცხელება;
- კანის სიმპტომები (პურპურა, რენოს სინდრომი, რეტიკულური ლივედო, აკროციანოზი);
- ლიმფადენოპათია და ჰეპატოსპლენომეგალია;
- პერიფერიული ნეიროპათია.

თირკმლების დაზიანება ძირითადად გვხვდება II ტიპის, უფრო იშვიათად კი III ტიპის კრიოგლობულინემიის შემთხვევაში. ის შეიძლება გამოვლინდეს:

- ასიმპტომური ჰემატურიით და/ან პროტეინურიით;
- ნეფროზული სინდრომით;
- მწვავე გლომერულონეფრიტით;
- სწრაფად პროგრესირებადი გლომერულონეფრიტით.

თირკმლის ბიოფტატის მორფოლოგიური კვლევით ყველაზე ხშირად გვხვდება დიფუზური-პროლიფერაციული ან მემბრანულ-პროლიფერაციული გლომერულონეფრიტი (სურ.10), უფრო იშვიათად ექსტრაკაპილარული პროლიფერაციული, ფოკალურ-სეგმენტური პროლიფერაციული ან მემბრანული გლომერულონეფრიტი.



სურ. 11. კრიოგლობულინემიური გლომერულონეფრიტი. ჩანს დიფუზური მეზანგიური პროლიფერაცია, ზომიერი ჰიპერუჯრედოვნება, კაპილარების კედლების დიფუზური გასქელება ზოგან “ორმაგი კონტურის”, ხოლო ზოგან სუბენდოთელური დეპოზიტების სახით.

ესენციური კრიოგლობულინემიის მსუბუქი მიმდინარეობის შემთხვევაში რეკომენდებულია დაკვირვება დინამიკაში. გლომერულონეფრიტის ან მძიმე ექსტრარენული გართულებების შემთხვევაში ნაჩვენებია იმუნოსუპრესიული თერაპია (კორტიკოსტეროიდისა და ციკლოფოსფამიდის კომბინაცია) კრიოგლობულინების წარმოქმნის დასაბლოკირებლად. ცირკულაციაში უკვე არსებული კრიოგლობულინების მოსაცილებლად შეიძლება პლაზმაფერეზის (კვირაში ორჯერ, 3-4 კვირის განმავლობაში) გამოყენება.

მეორადი კრიოგლობულინემიის შემთხვევაში მკურნალობა გულისხმობს ძირითადი დაავადების თერაპიას, მაგალითად ალფა ინტერფერონის და რიბავირინის გამოყენებას C ჰეპატიტთან ასოცირებული კრიოგლობულინემიის შემთხვევაში.

### საშუალო ყალიბის სისხლძარღვების ვასკულიტები

საშუალო ყალიბის სისხლძარღვების ვასკულიტებს მიეკუთვნება კვანძოვანი პოლიარტერიიტი და კავასაკის დაავადება. მათგან თირკმლის დაზიანება დამახასიათებელია კვანძოვანი პოლიარტერიიტისათვის.

### კვანძოვანი პოლიარტერიიტი

Chapel-Hill-ის მიხედვით, კვანძოვანი პოლიარტერიიტი განისაზღვრება, როგორც საშუალო და მცირე ყალიბის არტერიების მანეკროზებელი ანთება გლომერულონეფრიტისა და არტერიოლულების, კაპილარებისა და ვენულების დაზიანების გარეშე. არტერიიტის შედეგად ვითარდება ქსოვილების იშემია, ჰემორაგია, ნეკროზი, თრომბოზი, ორგანოს დისფუნქცია. ტიპურია მიკროანევრიზმების წარმოქმნა.

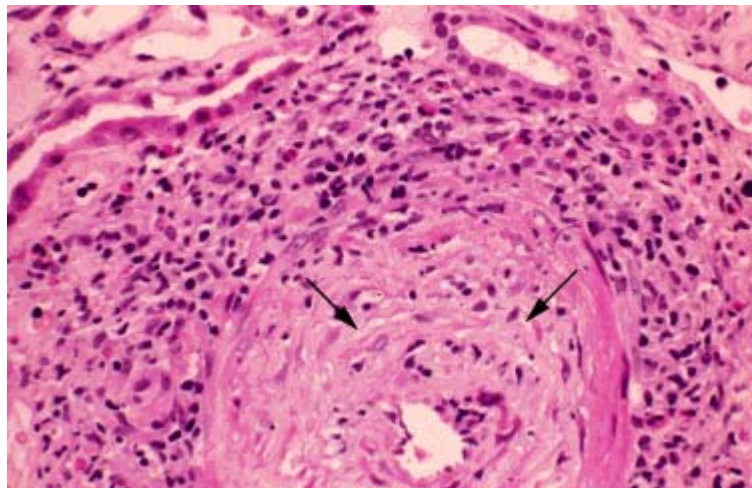


კვანძოვანი პოლიარტერიიტის შესაძლო კლინიკური გამოვლინებები სხვადასხვა ორგანოების მხრივ მოცემულია ცხრილ 5–ში.

ზოგადი სიმპტომები	ცხელება, წონის კლება, დაღლილობა
სახსრები და კუნთები	ართრალგიები, მიალგიები
თირკმლები	ტკივილი, ჰემატურია, პროტეინურია, არტერიული ჰიპერტენზია, თირკმლის უკმარისობა
გული	მიოკარდიუმის ინფარქტი
ნერვული სისტემა	პოლინეიროპათია, მონონევრიტი
ღვიძლი	ჰიპერტრანსამინაზემია
საჭმლის მომნელებელი სისტემა	მეზენტერიული ინფარქტი

**ცხრ. 5. კვანძოვანი პოლიარტერიიტის სიმპტომები**

კვანძოვანი პოლიარტერიიტის დიაგნოზის დასმა შესაძლებელია კლინიკური გამოვლინებების, ანგიოგრაფიული მონაცემების (მიკროანევრიზმები) და ჰისტოლოგიური კვლევის საფუძველზე. სურ.11–ზე მოცემულია თირკმლის ბიოფტატში არტერიის ტიპიური დაზიანების სურათი.



**სურ. 11.** კვანძოვანი პოლიარტერიიტის მორფოლოგიური სურათი თირკმლის ბიოფტატში. აღინიშნება შემაერთებული ქსოვილის დიფუზური ანთება, შიდა შრეების გამოხატული გასქელება და სანათურის მნიშვნელოვანი შევიწროვება.

კვანძოვანი პოლიარტერიიტის მკურნალობა მოიცავს იმუნოსუპრესიულ თერაპიას კორტიკოსტეროიდით – საწყისი დოზა 1 მგ/კგ დღეში, დოზის საფეხურებრივი კლებით დაავადების აქტივობის მიხედვით. ზოგიერთ შემთხვევაში ნაჩვენებია სტეროიდის კომბინაცია ციტოსტატიკურ პრეპარატთან (ციკლოფოსფამიდი, აზათიოპრინი):

- სტეროიდით მონოთერაპიაზე არადამაკმაყოფილებელი პასუხი;
- დაავადების აგრესიული მიმდინარეობა;
- იშემიისადმი დაბალტოლერანტული ორგანოების (გული, თირკმელი, ცნს, ნაწლავები) პროცესში ჩართვა;
- სტეროიდ-დამოკიდებულება;
- სტეროიდების მძიმე გვერდითი მოვლენების განვითარება.

აღსანიშნავია, რომ მთელ რიგ შემთხვევებში (დაახლოებით 20%) კვანძოვანი პოლიარტერიიტის განვითარება ასოცირებულია ქრონიკულ B ჰეპატიტთან. ასეთ შემთხვევაში დაავადების მკურნალობა ანტივირუსულ თერაპიას (ალფა ინტერფერონი, ლამივუდინი და სხვ.) გულისხმობს.

## დიაბეტური ნეფროპათია

ჯერ კიდევ მე-19 საუკუნის მეორე ნახევარში იყო ცნობილი, რომ შაქრიან დიაბეტთან ასოცირებული თირკმლის დაავადების ნიშანი პროტეინურიაა. მე-20 საუკუნის 30-იან წლებში Kimmelstiel და Wilson მიერ პირველად იქნა აღწერილი დიაბეტური ნეფროპათია, როგორც კვანძოვანი გლომერულოსკლეროზი, რომელიც ვლინდება პროტეინურიითა და ჰიპერტონიით. 50-იან წლებში აშკარა გახდა, რომ ნეფროპათია შაქრიანი დიაბეტის არცთუ იშვიათი გართულებაა – დიაბეტური ნეფროპათია დაფიქსირდა 50%-ზე მეტ პაციენტში, რომლებიც შაქრიანი დიაბეტის გამომწვევი 20 წელიწადზე მეტი ხნის განმავლობაში იმყოფებოდნენ დაკვირვების ქვეშ Joslin კლინიკაში (ბოსტონი, აშშ).

დღეისათვის შაქრიანი დიაბეტი თირკმლის ტერმინალური უკმარისობის გამომწვევი მიზეზთა შორის ერთ-ერთი წამყვანია.

## მიმდინარეობა და სტადირება

ტიპი-I შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულები დიაბეტური ნეფროპათიის გამოვლენამდე ბევრად უფრო ადრე უკვე იმყოფებიან სამედიცინო ზედამხედველობის ქვეშ, რაც საშუალებას იძლევა დიაბეტური ნეფროპათიის მიმდინარეობა უფრო დეტალურად სწორედ მათში იქნას შესწავლილი. ასეთი დაკვირვების საფუძველზე Mogensen მიერ მოწოდებულ იქნა დიაბეტური ნეფროპათიის სტადირება, რომელიც გამოიყენება ტიპი-II შაქრიანი დიაბეტის შემთხვევაშიც.

### **სტადია I: გლომერულური ჰიპერფილტრაცია**

- გფს-ის 20-40%-ით მატება
- გლომერულური ჰიპერტროფია
- სონოგრაფიულად თირკმლების ზომაში მატება

### **სტადია II: ლატენტური ფაზა**

- გფს ნორმის ზედა ზღვარზე ან ნორმალური
- მორფოლოგიურად ბაზალური მემბრანის გასქელება და მეზანგიუმის ექსპანსია

### **სტადია III: მიკროალბუმინურია**

- გფს ჯერ კიდევ ნორმალური ან კლებადი
- მიკროალბუმინურია (შარდში ალბუმინი 30-300 მგ/24 სთ)
- შესაძლოა არტერიული წნევის მატება

### **სტადია IV: მაკროალბუმინურია**

- გფს-ის დაქვეითება (თვეში 0,5-1,0 მლ/წთ-ით)
- პროტეინურია, რომელიც ფიქსირდება სკრინინგ-ტესტებითაც (ე.ი. > 300მგ/დღ), პროტეინურიის ხარისხის მატება წელიწადში 20-40%-ით, შესაძლოა ნეფროზული ხარისხის პროტეინურია
- არტერიული ჰიპერტენზია

### **სტადია V: თირკმლის უკმარისობა**

- გფს-ის სწრაფი კლება
- ხშირია ნეფროზული სინდრომი
- არტერიული ჰიპერტენზია

## ცხრილი 1. დიაბეტური ნეფროპათიის სტადირება Mogensen-ის მიხედვით

მოცემული ცხრილიდან ჩანს, რომ დიაბეტური ნეფროპათიის საწყის სტადიაზე ადგილი აქვს გლომერულების პერფუზიის გაძლიერებასა და გლომერულურ ჰიპერფილტრაციას. აღნიშნულს მოსდევს ლატენტური ფაზა, რომლის დროსაც თირკმელში უკვე სახეზეა ისეთი მორფოლოგიური ცვლილებები, როგორცაა გლომერულური ბაზალური მემბრანის გასქელება და მეზანგიუმის ექსპანსია. ამის შემდეგ იწყება მიკროალბუმინურიის სტადია. მისი გამოვლენა ხდება კვლევის

მხოლოდ იმ მეთოდით, რომელიც საშუალებას იძლევა შარდში ალბუმინი 30-300 მგ რაოდენობის ფარგლებში დაფიქსირდეს. მიკროალბუმინურიის განსაზღვრა ხდება ორი გზით:

- ა. 24 საათიან შარდში ალბუმინის საერთო რაოდენობის გამოთვლა;
- ბ. ერთჯერად შარდში ალბუმინ/კრეატინინის ფარდობის განსაზღვრა.

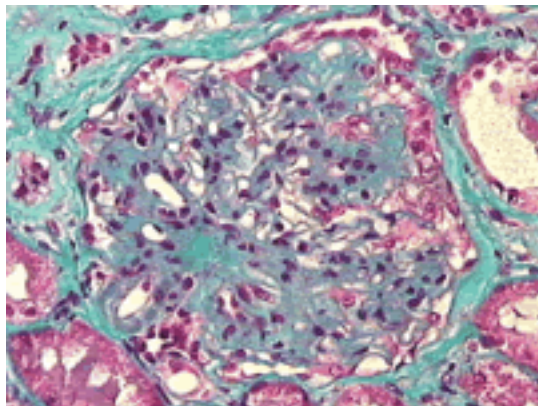
მიკროალბუმინურიის სტადიაში ადგილი აქვს არტერიული წნევის მაჩვენებლების მატებას საშუალოდ წელიწადში 3 მმ ვწყ.სვ.-ით. მიკროალბუმინურია ასოცირებულია კარდიოვასკულურ გართულებათა რისკთან, განსაკუთრებით ტიპი-II შაქრიანი დიაბეტის დროს. გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დაზიანების პათოგენეზის მრავალი თეორია არსებობს: ენდოთელიუმის დისფუნქცია, ლიპიდური ცვლის დარღვევა, ინსულინრეზისტენტობა, გლიკოზირებული პროტეინები, მაღალი არტერიული წნევა და სხვ. დიაბეტური ნეფროპათიის IV სტადიაში პროტეინურიის ხარისხი მატულობს ისე, რომ მისი აღმოჩენა უკვე ტესტერის მეთოდითაც არის შესაძლებელი. ამ სტადიიდან დაწყებული ჰიპერტენზია მუდმივ ხასიათს იღებს და გფს-იც პროგრესულად ქვეითდება.

### მორფოლოგიური ცვლილებები

დიაბეტური ნეფროპათიის დროს გლომერულებში შეიძლება შემდეგი სახის მორფოლოგიური ცვლილებები განვითარდეს:

- ა. დიფუზური მეზანგიური გლომერულოსკლეროზი;
- ბ. კვანძოვანი ინტერკაპილარული გლომერულოსკლეროზი;
- გ. ჰიალინური დაზიანებები;
- დ. კაფსულის ჩამონადგენი.

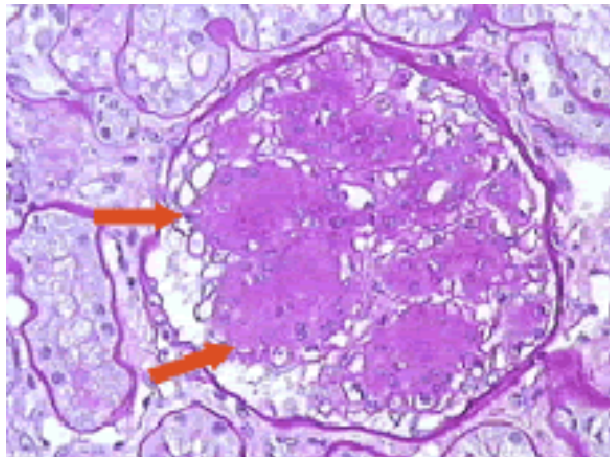
დიფუზური მეზანგიური გლომერულოსკლეროზი იწყება ჰილუსის ნაწილში. ის ასოცირებულია ჰილუსის არტერიოლების ჰიალინოზთან. აღნიშნული ვლინდება ყველგან, სადაც კი მეზანგიუმია გავრცელებული და თითქმის ყველა გლომერულას მოიცავს. დასაწყისში შეიმჩნევა უჯრედოვნების მატება (სურ.1), რომელიც მეზანგიუმის ექსპანსიასთან ერთად ქრება. ამავედროულად ადგილი აქვს კაპილარების კედლის სისქის მატებას. ყოველივე ამის შედეგად მცირდება კაპილარის სანათურის დიამეტრი და შესაბამისად, ფილტრაციის ფართობი. კაპილარების სრული ობლიტერაციის შემთხვევაშიც კი სკლეროზული გლომერულები დიდი ზომის რჩება.



სურ. 1. მეზანგიური პროლიფერაცია დიაბეტური გლომერულოსკლეროზის ფონზე



კვანძოვანი ინტერკაპილარული გლომერულოსკლეროზი წარმოადგენს დიაბეტური გლომერულოპათიის ე.წ. არქტიპს, რომელიც პირველად 1936 წელს Kimmelstil-მა და Wilson-მა აღწერეს ტიპი-II შაქრიანი დიაბეტით ხანგრძლივად დაავადებულ პაციენტებში. აღნიშნული წარმოადგენს მეზანგიუმში ჩალაგებულ ჰომოგენურ, ეოზინოფილურ (PAS და ვერცხლის საღებავებზე პოზიტიურ) მასას, რომელსაც მეზანგიუმის ამ ნაწილის ორმაგად გასქელების გამო (> 40 მიკრომეტრი) „კვანძს“ უწოდებენ. კვანძების ზომები მეტად ვარიაბელურია, ზოგიერთის ზომა ზოგჯერ 100 მიკრომეტრსაც კი აღემატება. „კვანძი“ უჯრედებით ღარიბი მასაა, რომელიც ძირითადად წარმოდგენილია მატრიქსის ნივთიერებით, ლიპიდებითა და მცირე რაოდენობით ფიბრინით.

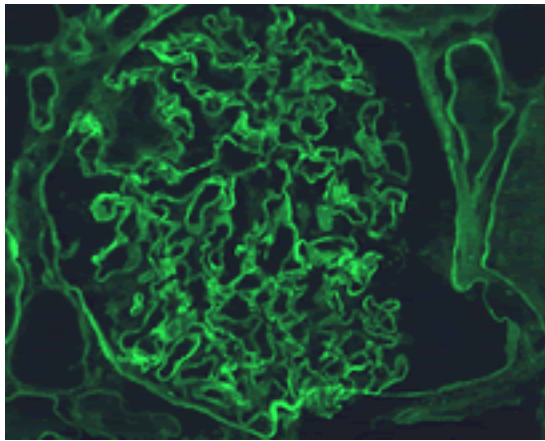


**სურ. 2. კვანძოვანი ინტერკაპილარული გლომერულოსკლეროზი**

ჰიალინური დაზიანებები (სინონიმებია: ჰიალინური ინსუდაცია, „ფიბრინული ქუდი“) დიაბეტური ნეფროპათიის დროს ხშირია. ისინი შედგება ჰომოგენური ჰიალინური მასისგან (PAS პოზიტიური, ვერცხლის საღებავზე კი - ნეგატიური), რომელიც განლაგებულია კაპილარების ენდოთელიუმსა და ბაზალურ მემბრანას შორის. დიფუზური და კვანძოვანი გლომერულოსკლეროზისგან განსხვავებით, რომლებიც მატრიქსის ადგილობრივი გამრავლების შედეგია, ჰიალინური დაზიანებები და კაფსულის ჩამონადგენთი (იხ. ქვემოთ) წარმოიქმნება მოცირკულირე სისხლის შემადგენელი ნივთიერებების, კერძოდ პლაზმის პროტეინებისა და ლიპიდების, ექსუდაციის შედეგად. აღნიშნული დაზიანებები ზოგჯერ იმდენად მნიშვნელოვანია, რომ შეუძლია კაპილარის სანათურის დახშობაც კი გამოიწვიოს. ჰიალინური ინსუდაცია არ წარმოადგენს მხოლოდ დიაბეტური ნეფროპათიისათვის სპეციფიურ დაზიანებას.

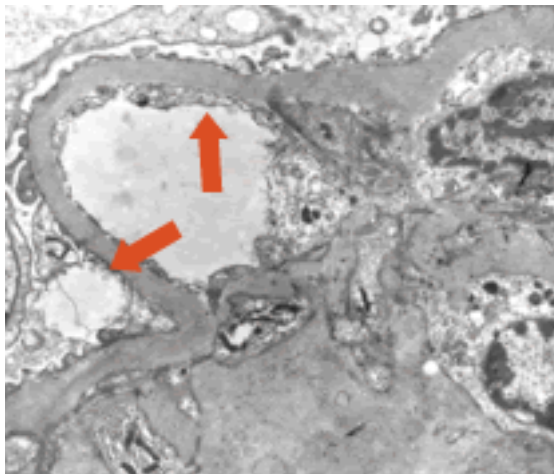
კაფსულის ჩამონადგენთი მრგვალი ან ოვალური ფორმის ეოზინოფილური მასაა (PAS პოზიტიური, ვერცხლის საღებავზე - ნეგატიური), რომელიც ჩალაგებულია ბაზალურ მემბრანასა და პარიეტულ ეპითელიუმს შორის. შედგება პლაზმის ცილებისა და ლიპიდებისგან. ის სხვა გლომერულური დაავადებების დროს ძალიან იშვიათად გვხვდება და ამდენად, დიაბეტური ნეფროპათიისათვის სპეციფიურ დაზიანებად არის მიჩნეული.

იმუნოფლოროესცენციური კვლევით დიაბეტური ნეფროპათიის დროს შეიძლება ცვლილებები არ გამოვლინდეს, ან ადგილი ქონდეს საშუალო ინტენსივობით IgG ხაზოვან ჩალაგებას, როგორც კაპილარების, ასევე ტუბულების ბაზალური მემბრანის გასწვრივ (სურ.3).



სურ 3. IgG ხაზოვანი ჩალაგება დიაბეტური ნეფროპათიის დროს.

ელექტრონული მიკროსკოპით დიაბეტური ნეფროპათიისათვის დამახასიათებელია კაპილარული ბაზალური მემბრანის სისქის მატება, კვანძოვანი ფორმის შემთხვევაში ასევე მეზანგიუმის ექსპანსია და სკლეროზი.



სურ. 4. დიაბეტური ნეფროპათიის ელექტრონულ-მიკროსკოპული სურათი.

### პათოგენეზი

დიაბეტურ ნეფროპათიას საფუძვლად უდევს თირკმლის მიკროცირკულაციის დარღვევა, რომელიც მეტაბოლური და ჰემოდინამიკური ფაქტორების ურთიერთქმედების შედეგია. მართალია, დიაბეტური ნეფროპათიის განვითარებაში დიდი როლი ენიჭება მაღალ არტერიულ წნევასა და გენეტიკურ ფაქტორებს, მაგრამ DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) და UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) კვლევებმა აჩვენა, რომ დიაბეტის გვიანი გართულებების პათოგენეზიც კი მაინც უფრო მეტად დაავადების დასაწყისში განვითარებული ჰიპერგლიკემიით არის დეტერმინირებული. M. Brownlee გამოთქვა ჰიპოთეზა იმის შესახებ, თუ რატომ აისახება ჰიპერგლიკემია უარყოფითად გარკვეული ტიპის უჯრედებზე (ბადურას კაპილარული ენდოთელიოციტები, გლომერულური მეზანგიოციტები, პერიფერიული ნერვული სისტემის ნეირონები). ამ ჰიპოთეზის თანახმად, აღნიშნული უჯრედები ვერ მოიხმარენ ჭარბი გლუკოზის იმ რაოდენობას, რომელსაც ადგილი აქვს ჰიპერგლიკემიის დროს.

ჰიპერგლიკემია უჯრედშიდა მეტაბოლიზმზე ოთხი ძირითადი მიმართულებით მოქმედებს:

*პოლიოლის ციკლი* – გლუკოზის უჯრედშიდა კონცენტრაციის მატებისას აღდგომის რეგულაციას ხელშეწყობს გლუკოზის გარდაქმნის სორბიტოლად. ამ რეაქციისას ხდება დიდ რაოდენობით NADPH მოხმარება, რომელიც რედუცირებული გლუტათიონის რეგენერირების ესენციური კოფაქტორია. თავის მხრივ, რედუცირებული გლუტათიონი ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ანტიოქსიდანტია. ამგვარად, პოლიოლის ციკლი იწვევს ოქსიდაციური სტრესის მიმართ უჯრედის მგრძობელობის გაზრდას და სორბიტოლის უჯრედშიდა აკუმულაციას.

*უჯრედშიდა გლიკოზირებული პროტეინების წარმოქმნა* – ჰიპერგლიკემიის შედეგად წარმოიქმნება გლიკოზირებული ცილები - AGEs (advanced glycation end products). AGEs უჯრედს აზიანებენ სამი სხვადასხვა გზით: პირველი მექანიზმია AGEs პირდაპირი ზემოქმედება გენური ტრანსკრიფციის რეგულირების პროცესებზე; მეორე - AGEs უჯრედიდან გასვლა; ამ დროს ზიანდება უჯრედგარე მატრიქსი, რაც იწვევს სხვა უჯრედებზე პათოლოგიური სიგნალების გადაცემის ინდუქციას და დაზიანების პროცესის შემდგომ გაგრძელებას; მესამე – AGEs უკავშირდებიან სპეციფიურ რეცეპტორებს, რის შედეგადაც ხდება პროანთებითი ციტოკინების გამოთავისუფლება.

*პროტეინკინაზა C* – ჰიპერგლიკემიის პირობებში ხდება პროტეინკინაზა C-ს გააქტივება, რომელსაც ერთ-ერთი საკვანძო როლი ენიჭება დიაბეტური ნეფროპათიის განვითარებაში: აქტივირებული პროტეინკინაზა C ასტიმულებს გლომერულური ენდოთელური უჯრედებით ბაზალური მემბრანის ტიპი-IV კოლაგენის პროდუქციას, ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის (VEGF) გამრავლებას, ზემოქმედებს მეზანგიურ უჯრედებზე და სხვ.

*ჰექსოზამინების ციკლი* – გლუკოზის უჯრედშიდა კონცენტრაციის მატებისას იწყება გლიკოლიზის პროცესი, რომლის შუალედური პროდუქტია ჯერ გლუკოზო-6-ფოსფატი და შემდეგ ფრუქტოზო-6-ფოსფატი. ამ უკანასკნელის ნაწილი ფერმენტ გლუტამინ-ფრუქტოზო-6-ფოსფატ-ამინოტრანსფერაზას (GFAT) ზემოქმედებით საბოლოოდ გარდაიქმნება N-აცეტილ-გლუკოზამინად – ურიდინ დიფოსფატი (UDP). N-აცეტილ-გლუკოზამინი უერთდება სერინისა და თრეონინის ჯგუფის ტრანსკრიფციურ ფაქტორებს, რასაც მოყვება გენური ტრანსკრიფცია. მაგალითად, ტრანსკრიფციულ ფაქტორთან Sp1 შეერთების შედეგად იწყება TGF $\beta$ 1 (ტრანსფორმირების ზრდის ფაქტორი) და PAI-1 (პლაზმინოგენის აქტივატორის ინჰიბიტორი) გამრავლება, რაც უარყოფით ზეგავლენას ახდენს გლომერულურ და ზოგადად სისხლძარღვებზე.

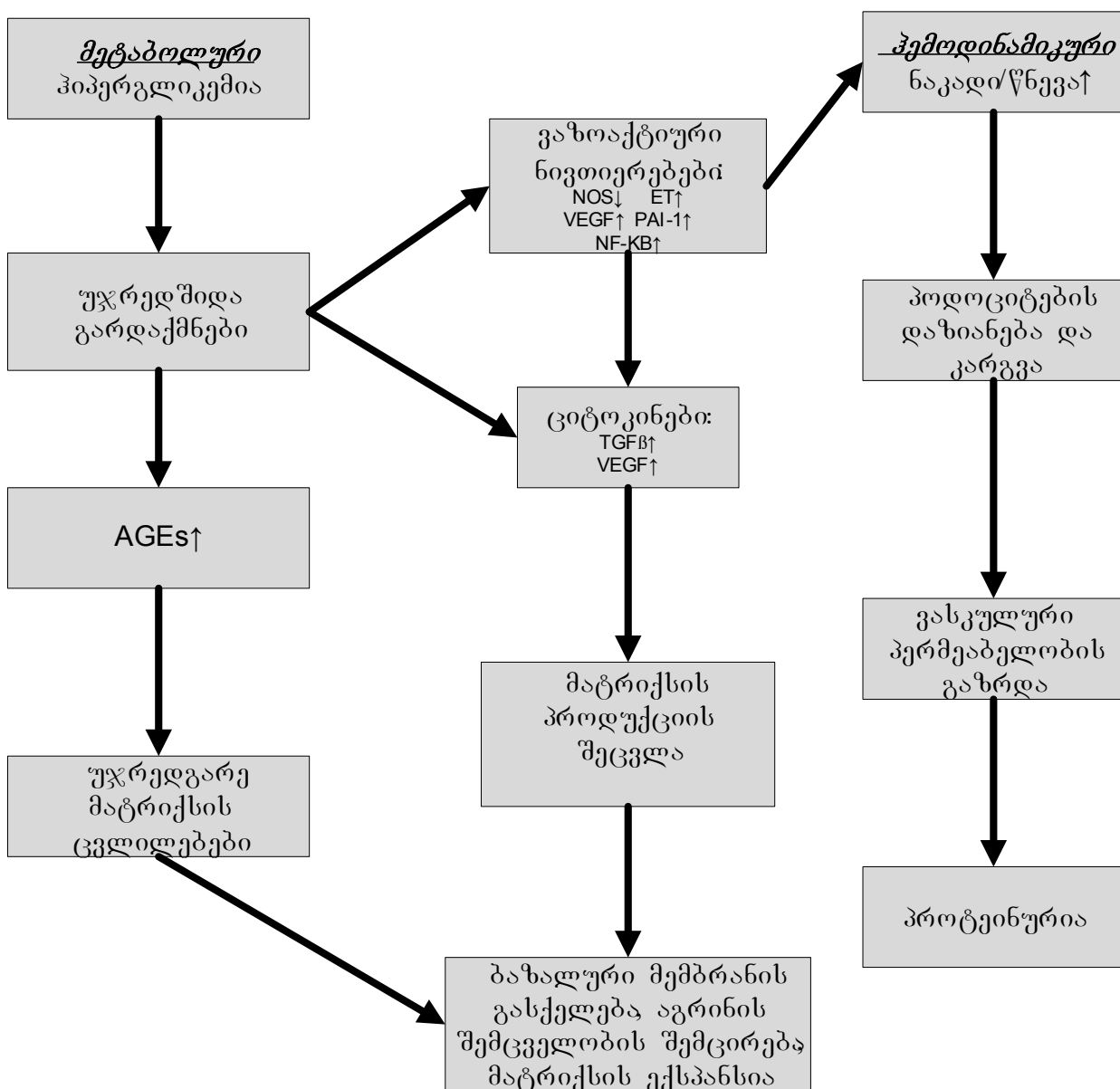
### *უჯრედგარე მატრიქსის ცვლილებები*

აღწერილი მეტაბოლური დარღვევები იწვევს მთელ რიგ ცვლილებებს გლომერულურში: ფიბრონექტინისა და IV, VI ტიპის კოლაგენის გამრავლებას და ბაზალური მემბრანის გასქელებას. ამასთან, გლომერულურ ბაზალურ მემბრანაში მცირდება სულფატირებული ჰეპარან-სულფატ-პროტეოგლიკანების (პირველ რიგში აგრინი) რაოდენობა. ეს უკანასკნელი განაპირობებს გლომერულური ბაზალური მემბრანის მუხტის ცვლილებას, რაც ხელს უწყობს ფილტრაციული ბარიერის პერმეაბელობის გაზრდას. გარდა ამისა, ბაზალური მემბრანის პერმეაბელობის მატებაში წამყვან როლს ასრულებს ნეფრინის შემცველობის კლება და პოდოციტების დენუდაცია (ანუ კარგვა). სავარაუდოდ, პოდოციტების კარგვის ერთ-ერთი მიზეზი გლომერულურ ზონაში მატებაა, რის გამოც იზრდება ის ფართობი, რომელიც უნდა დაფაროს ერთმა პოდოციტმა. განვითარებული შეუსაბამობა ხელს უწყობს პოდოციტების დესკვამაციას, აპოპტოზს ან ნეკროზს, ბაზალური მემბრანიდან დენუდაციას, სინექიებისა და საბოლოოდ გლომერულოსკლეროზის განვითარებას.



### ჰემოდინამიკური ცვლილებები

ექსპერიმენტულ ცხოველებში მიკროპუნქციით მიღებული მასალის გამოკვლევით გამოვლინდა, რომ იმ დიაბეტიანებშიც კი, რომელთაც არ აღენიშნებოდა სისტემური ჰიპერტენზია, დაფიქსირებულია ინტრაგლომერულური წნევის მნიშვნელოვანი მატება. აღნიშნული ცვლილებები რენული ჰემოდინამიკის მხრიდან აიხსნება ვაზოაქტიური ჰორმონების - ანგიოტენზინ II და ენდოთელინის (ET-1) გააქტივებით. ანგიოტენზინ II ინტრაგლომერულური ჰემოდინამიკური ცვლილებების გარდა იწვევს TGF- $\beta$ 1 გამოთავისუფლებას, რომელიც ერთერთი წამყვანი პროსკლეროზული ციტოკინია. ის ცენტრალურ როლს თამაშობს უჯრედგარე მატრიქსის გამრავლების სტიმულაციაში. *In vivo* კვლევებით გამოვლენილ იქნა, რომ ის ნივთიერებები, რომლებიც აინჰიბირებენ AGEs და ანგიოტენზინ II წარმოქმნას, ამავდროულად ამცირებენ თირკმლის უჯრედგარე მატრიქსში პროსკლეროზული ციტოკინის TGF- $\beta$ 1 რაოდენობას და შესაბამისად, თირკმელსა და სისხლძარღვებში განვითარებულ დაზიანებებს.



სქემა 1. კავშირი ჰიპერგლიკემიის შედეგად განვითარებულ უჯრედშიდა მეტაბოლურ და ჰემოდინამიკურ ცვლილებებს შორის

## გენეტიკური ფაქტორების როლი დიაბეტური ნეფროპათიის გენეზში

მრავალი კვლევით გამოვლენილია, რომ მიკროალბუმინურიის მქონე მშობლების შვილებში 24-ჯერ მატულობს თირკმლის დიაბეტური დაზიანების რისკი, რაც ხაზს უსვამს დიაბეტური ნეფროპათიის გენეზში გენეტიკური ფაქტორის არსებობას.

მე-18 ქრომოსომაზე აღმოჩენილ იქნა CNDP1-გენი, რომელშიც კოდირებულია ფერმენტი კარნოზინაზა (Carnosinase). კარნოზინაზა იწვევს პროტეინ კარნოზინის (Carnosin) დაშლას. პოდოციტებისა და მეზანგიური უჯრედების კულტივირებისას გამოვლენილ იქნა, რომ სისხლში არსებული კარნოზინი პოდოციტებსა და მეზანგიოციტებზე გლუკოზის მაღალი კონცენტრაციის საპირისპირო ზემოქმედებით ხასიათდება ანუ ასრულებს ბუნებრივი აგფ ინჰიბიტორის როლს. გამოყოფილია CNDP1-გენის სამი სახეობა (2191, 2188 და 2185 დნმ-იანი). მათ შორის ყველაზე მოკლეჯაჭვიანის შემთხვევაში უჯრედებით კარნოზინაზას გამომუშავება მცირეა, რის გამოც კარნოზინის კონცენტრაცია სისხლში მატულობს და შესაბამისად, იზრდება მისი ნეფროპროტექტორული ზემოქმედება.

## დიაგნოზი და დიფერენციული დიაგნოზი

დიაბეტური ნეფროპათიის დიაგნოზი, განსაკუთრებით ტიპი-I შაქრიანი დიაბეტის შემთხვევაში, სიძნელეს არ წარმოადგენს: თუ დიაბეტიან პაციენტთან დაავადების დაწყებიდან 10-20 წლის შემდეგ გამოვლინდა პროტეინურია, ჰიპერტონია, გფს-ის პროგრესული დაქვეითება, საქმე დიაბეტურ ნეფროპათიასთან უნდა გვქონდეს. დიაბეტური ნეფროპათიის დიაგნოზის სასარგებლოდ მეტყველებს ასევე დიაბეტური რეტინოპათიის არსებობა. თუმცა აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ტიპი-II დიაბეტიანი პაციენტების 30%-ში ბიოფსიით დადასტურებული დიაბეტური ნეფროპათიის მიუხედავად თვალის ფსკერზე ცვლილებები არ იქნა აღმოჩენილი.

დიაბეტური ნეფროპათიის დიაგნოსტიკისას ასევე გასათვალისწინებელია ყველა ის ექსტრარენული გართულება, რომელსაც ვხვდებით დიაბეტიან პაციენტებში:

### მიკროვასკულური გართულებები

- რეტინოპათია
- პოლინეიროპათია, მათ შორის ავტონომიური ნეიროპათია: გასტროპარეზი, დიარეა/შეკრულობა, დეტრუზორის პარეზი, ორთოსტატული ჰიპოტონია და სხვ.

### მაკროვასკულური გართულებები

- გულის იშემიური დაავადება
- ცერებროვასკულური გართულებები
- პერიფერიული არტერიების ოკლუზიური დაავადება

### შერეული ტიპის გართულება

- დიაბეტური ტერფი

მიუხედავად იმისა, რომ ტიპი-II დიაბეტიან პაციენტებში თითქმის იგივე გლობერულური ცვლილებებია დაფიქსირებული, რაც ტიპი-I შემთხვევაში, დაავადების მიმდინარეობა შეიძლება გარკვეულწილად მაინც განსხვავებული იყოს:

- ტიპი-II დიაბეტიანებში შემთხვევათა 50%-ში ძირითადი დიაგნოზის გამოვლენისას უკვე სახეზეა მიკრო/მაკროალბუმინურია და ჰიპერტონია;

- მაკროვასკულური გართულებები, კერძოდ კი გულის იშემიური დაავადება, მნიშვნელოვნად უფრო ხშირია ტიპი-II დიაბეტიანებში და წარმოადგენს სიკვდილობის წამყვან მიზეზს თირკმლის ტერმინალური უკმარისობის დროს;
- ტიპი-II დიაბეტიანი პაციენტების 20%-ში თირკმლის ბიოფსიით შეიძლება არადიაბეტური რენული პათოლოგიის აღმოჩენა;
- ტიპი-II დიაბეტიანების დროს ხშირია ისეთი გართულებები, როგორცაა ათეროსკლეროზული გენეზის თირკმლის არტერიის სტენოზი და ქოლესტერინული ემბოლია.

შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულებში მხედველობიდან არ უნდა გამოგვრჩეს ისიც, რომ დიაბეტურ გლომერულოპათიასთან ერთად შესაძლოა თირკმლის სხვა დაავადების აღმოცენებაც. არადიაბეტური გენეზის ნეფროპათიის არსებობაზე მიუთითებს:

- პროტეინურია, რომელიც გამოვლინდება ტიპი-I დიაბეტიანებში დაავადების მიმდინარეობის < 10წ პერიოდში;
- ექსტრარენული დიაბეტური გართულებების არარსებობა;
- გფს-ის სწრაფი დაქვეითება (> 10 მლ/წთ წელიწადში);
- თირკმლების არასიმეტრიული ზომები და გფს-ის სწრაფი ვარდნა აგფ-ინჰიბიტორებით მკურნალობისას, განსაკუთრებით ტიპი-II დიაბეტიანებში;
- ვასკულიტისათვის დამახასიათებელი ექსტრარენული სიმპტომები;
- ტიპი-I დიაბეტიანებში დიაბეტური რეტინოპათიის არარსებობა.

დიაბეტიანებში თირკმლის ბიოფსიის ჩვენებებია:

- შარდში დისმორფული ერითროციტების/ერითროციტული ცილინდრების (ნეფრიტული სინდრომი) აღმოჩენა;
- თირკმლის ფუნქციის სწრაფი გაუარესება;
- უცვლელი შარდის ანალიზის ფონზე სისხლში კრეატინინის მატება;
- არტერიული წნევის დარეგულირების მიუხედავად მძიმე ხარისხის პროტეინურია (>5-8გ/24სთ შარდში);
- ტიპი-I დიაბეტიანებში შაქრიანი დიაბეტის მიმდინარეობის < 10წ პერიოდში რენული დაავადების მანიფესტირება.

## **დიაბეტური ნეფროპათიის მკურნალობა და პრევენცია**

### *გლიკემიის ოპტიმალური კონტროლი*

კვლევებით დადასტურებულია, რომ ინტენსიური ინსულინოთერაპიის ფონზე შესაძლოა:

- გლომერულური ჰიპერფილტრაციისა და ჰიპერტროფიის შექცევადობა;
- მიკროალბუმინურიის განვითარების თავიდან აცილება;
- პროტეინურიის ხარისხის დასტაბილება ან შემცირება.

ახრი იმის შესახებ, რომ დიაბეტური ნეფროპათიის IV სტადიაში თირკმლის უკმარისობის პროგრესის შეჩერება გლიკემიის მკაცრი კონტროლის მიუხედავად შეუძლებელია, წინააღმდეგობაში აღმოჩნდა იმ მონაცემებთან, რომლებიც მიღებულ იქნა პანკრეასის იზოლირებული ტრანსპლანტაციის შემდეგ: დიაბეტური ნეფროპათიის სხვადასხვა სტადიის (3 ნორმოალბუმინურიით, 3 მიკროალბუმინურიით და მაკროპროტეინურიით) მქონე 8 პაციენტს ჩაუტარდა თირკმლის ბიოფსია პანკრეასის იზოლირებული ტრანსპლანტაციის წინ, ტრანსპლანტაციიდან 5 და 10 წლის შემდეგ. 10 წლის მონაცემებით გამოვლინდა:

- მეზანგიუმისა და მეზანგიური მატრიქსის მოცულობის მნიშვნელოვანი შემცირება პანკრეასის ტრანსპლანტაციიდან 10 წლის შემდეგ;
- გლომერულური და ტუბულური ბაზალური მემბრანის სისქის ნორმალიზაცია.

ტიპი-II დიაბეტიანი პაციენტების გლიკემიის სამიზნე მაჩვენებლებად მიჩნეულია:

- უზმოზე გლიკემიის დონე < 140 მგ/დლ, ოპტიმალურია < 110 მგ/დლ;
- გლიკოზირებული ჰემოგლობინის (HbA1) დონე < 7%.

უკანასკნელი წლების განმავლობაში დიაბეტური ნეფროპათიის პრევენციის თვალსაზრისით დაგროვდა მონაცემები თიაზოლიდინედიონების შესახებ, რომლებიც არამხოლოდ ეფექტურად აუმჯობესებენ გლიკემიის კონტროლს, არამედ მნიშვნელოვნად ამცირებენ ალბუმინურიას. ამ ჯგუფის მედიკამენტები (როსიგლიტაზონი, პიოგლიტაზონი) ინსულინის მიმართ სენსიტიურობას ზრდიან ბევრ ორგანოში განლაგებულ (ღვიძლი, ჩონჩხის კუნთები, ცხიმოვანი ქსოვილი) რეცეპტორთან - PPAR $\alpha$  (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor) მიერთებისა და ურთიერთქმედების გზით. Miyzaki et al. აჩვენებს, რომ ტიპი-II დიაბეტიანებში როსიგლიტაზონით მკურნალობის ფონზე პროანთებითი ადიპოკინის TNF- $\alpha$  დაქვეითებისა და ანტი-ანთებითი ადიპონექტინის მატების პარალელურად ადგილი ჰქონდა შარდში პროტეინ/კრეატინინის ფარდობის პროგრესულ კლებას.

### გლომერულური ჰემოდინამიკის მონიტორინგი

გლომერულური ჰემოდინამიკის მოწესრიგების თვალსაზრისით გლიკემიის კონტროლზე არანაკლებ მნიშვნელოვანია ინტრაგლომერულური წნევის რეგულირება. სწორედ ამ მიზნით არის მოწოდებულია დიეტაში ცილის შეზღუდვა (0,6-0,8 გ/კგ, გასათვალისწინებელია ცილოვანი მალნუტრიციის განვითარების რისკი!), თუმცა წამყვანი როლი რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემის ინჰიბირებას ენიჭება. აქედან გამომდინარე, დიაბეტური ნეფროპათიის პროფილაქტიკისა და მკურნალობის მიზნით გამოიყენება აგფ ინჰიბიტორები და არ ბლოკერები, რომლებიც სისტემური არტერიული წნევის დაქვეითებასთან ერთად შემდეგი მოქმედებით ხასიათდებიან:

- ანგიოტენზინ II-ის ფიბროპროლიფერაციული მოქმედების შემცირება;
- უპირატესად ეფერენტული არტერიოლის დილატაციის გზით ინტრაგლომერულური წნევის შემცირება.

აღწერილის გამო აგფ ინჰიბიტორებს / არ ბლოკერებს წამყვანი როლი ეკუთვნით გლომერულოსკლეროზის პროგრესირების შეწყვეტაში. ბოლო წლებში გამოქვეყნებული კვლევების თანახმად, აგფ ინჰიბიტორებით მონოთერაპიისას ხდება ანგიოტენზინ II-ის არასრული სუპრესია. მათი არ ბლოკერებთან კომბინირების დროს კი უფრო ეფექტურად ხდება ანგიოტენზინ II-ის ბლოკირება და პროტეინურიის ხარისხის შემცირება. ამასთან, აგფ ინჰიბიტორები აქვეითებენ ბრადიკინინის დეგრადაციას, ხოლო არ ბლოკერები ასტიმულირებენ კინინოგინაზას. ამიტომ მათი კომბინირებისას იზრდება ბრადიკინინური სიგნალები, რის შედეგადაც შესაძლოა გლომერულოსკლეროზის პროცესის შესუსტება.

გამოჩნდა მონაცემები ალდოსტერონის ანტაგონისტებისა (სპირონოლაქტონი, ეპლერენონი) და აგფ ინჰიბიტორების / არ ბლოკერების კომბინირებული თერაპიის შესახებაც, რომლის დროსაც დიაბეტიან პაციენტებში მცირდება პროტეინურიის ხარისხი.

ზემოაღნიშნული პრეპარატებით მკურნალობისას არ უნდა დავივიწყოთ ისეთი მოსალოდნელი გართულებების შესახებ, როგორც არის:

- ჰიპერკალემია, განსაკუთრებით:
  - თირკმლის ფუნქციის დაქვეითებისას,
  - ჰიპორენინემიული ჰიპოალდოსტერონიზმისას,
  - არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატების ან კალიუმის შემნახველი დიურეტიკების დამატებისას;
- სისხლში კრეატინინის > 20-30% მატება (რენოვასკულური დაავადება);
- ჰიპოგლიკემია (აგფ-ინჰიბიტორების ფონზე ინსულინის მიმართ სენსიტიურობის მატება).

სისტემური არტერიული წნევის მონიტორინგის თვალსაზრისით საერთაშორისო გაიდლაინებით მოწოდებულია:

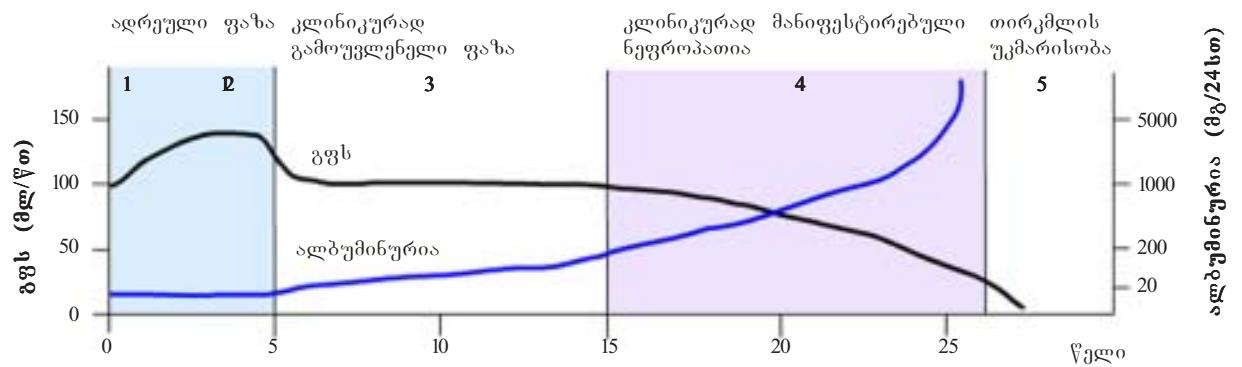
- დიაბეტიანებში სამიზნე არტერიული წნევა < 130/80 მმ ვწყ.სვ;
- ანტიჰიპერტენზიური მკურნალობის კომბინირებისას ერთ-ერთ კომპონენტად აგფ ინჰიბიტორის და/ან არ ბლოკერის ჩართვა

საჭიროების შემთხვევაში სისტემური არტერიული წნევის მართვისას შესაძლოა დამატებითი მედიკამენტების გამოყენებაც:

- დიურეტიკები;
- გახანგრძლივებელი მოქმედების კალციუმის ანტაგონისტები (ამლოდიპინი, დილთიაზემი, ვერაპამილი);
- კარდიოსელექტიური ბეტა-ბლოკერები.

ცხადია, ძალაშია ისეთი საყოფაცხოვრებო რჩევები, როგორცაა ჭარბი წონის კლება, ნატრიუმის შეზღუდვა და ფიზიკური აქტივობა.

ქვემოთ მოყვანილია სქემა, რომელზეც მოცემულია კორექცია კლინიკურ მიმდინარეობასა და თირკმელში განვითარებულ სტრუქტურულ/ფუნქციურ ცვლილებებს შორის ტიპი-I დიაბეტური ნეფროპათიის დროს, ასევე Mogensen სტადირება და თერაპია სტრუქტურული დაზიანებების შესაბამისად.



<b>ფუნქციური</b>	გფს ↑ (25-50%)	მიკროალბუმინურია, არტერიული ჰიპერტენზია	პროტეინურია, ნეფროზული სინდრომი, გფს ↓, არტერიული ჰიპერტენზია
<b>სტრუქტურული</b>	გლომერულური ჰიპერტროფია	მეზანგიუმის პროლიფერაცია, ბაზალური მემბრანის გასქელება, არტერიოლების ჰიალინოზი	კვანძოვანი და დიფუზური გლომერულო-სკლეროზი, ტუბულოინტერსტიციული ფიბროზი
<b>თერაპია</b>	გლიკემიის კორექცია	აგფ ინჰიბიტორები/არ ბლოკერები, სამიზნე არტერიული წნევა < 130/80 მმ ვწყ.სვ, კარდიოვასკულური რისკ-ფაქტორების საწინააღმდეგო ღონისძიებები	დალიზოზის მზადება

სქემა 2



ზემოაღწერილი დიაბეტური ნეფროპათიის პათოგენეზური მექანიზმების გათვალისწინებით კლინიკურ პრაქტიკაში დანერგილი და ექსპერიმენტული სამკურნალო ღონისძიებები შეიძლება დაჯგუფდეს შემდეგნაირად:

მექანიზმი	მკურნალობა
<b>მეტაბოლური</b> ჰიპერგლიკემია AGEs პოლიოლი პროტეინკინაზა C	ინსულინი, პანკრეასის ტრანსპლანტაცია ამინოგუადინი, ფენაცილთიაზოლინი ალდოზარედუქტაზას ინჰიბიტორი (მაგ. ეპალრესტატი) რუბოქსისტაურინი
<b>ჰემოდინამიკური</b> არტერიული ჰიპერტენზია გლომერულური ჰიპერტენზია ვაზოაქტიური ჰორმონები (ანგიოტენზინ II, ენდოთელინი)	ანტიჰერტენზიული მედიკაცია აგფ ინჰ / არ ბლოკ; ცილით ღარიბი დიეტა აგფ ინჰ / არ ბლოკ, ენდოთელინ- რეცეპტორების ბლოკერები
<b>შუალედური ფაქტორები</b> TGF- $\beta$ , IGF, VEGF პროტეოგლიკონების შემცირება ბაზალურ მემბრანაში	შესაბამისი ანტისხეულები ჰეპარინოიდები (სულოდექსილი)

**ცხრილი 2. დიაბეტური ნეფროპათიის სამკურნალო ღონისძიებების კლასიფიკაცია პათოგენეზური მექანიზმების მიხედვით**

### ჰიპერლიპიდემიის მნიშვნელობა

დიაბეტიანებში ხშირია ჰიპერლიპიდემია. გულის იშემიური დაავადების სიხშირის გათვალისწინებით მნიშვნელოვანია ლიპიდების საწინააღმდეგო ინტენსიური მკურნალობა, თუმცა ნეფროპათიის თვალსაზრისით არ არის საკმარისი კვლევები ამის შესახებ. Krolewski at al. ერთი პროსპექტული კვლევის მონაცემების თანახმად, პლაზმაში ქოლესტერინის  $> 220$  მგ/დლ დონე (5,7 მმოლ/ლ) დიაბეტური ნეფროპათიის პროგრესირების რისკის ფაქტორია, განსაკუთრებით, როცა დიასტოლური წნევა  $> 85$  მმ ვწყ.სვ.

### ორსულობა და დიაბეტური ნეფროპათია

ორსულობა სხვადასხვანაირად მოქმედებს დიაბეტური ნეფროპათიის გამოსავალზე. არ არსებობს დაბეჭდილებული მონაცემები იმის შესახებ, რომ თავისთავად ორსულობა აუარესებს გლომერულური ფილტრაციის სიჩქარეს. შესაძლოა, ორსულობის დროს აგფ ინჰიბიტორის და/ან არ ბლოკერის შეწყვეტა ხელს უწყობდეს დიაბეტური ნეფროპათიის პროგრესს. ორსულობის მესამე ტრიმესტრში მოსალოდნელია პროტეინურიის ხარისხის მატება და არტერიული ჰიპერტენზიის ციფრების გაზრდა. დღეისათვის არსებული მონაცემებით შეიძლება ითქვას მხოლოდ ის, რომ დიაბეტური ნეფროპათიის ადრეულ სტადიაზე ანუ მაშინ, როდესაც თირკმლის ფუნქცია ჯერ კიდევ შენახულია, მოსალოდნელია კარგი გამოსავალი როგორც ორსულობის, ასევე თირკმლის ფუნქციის თვალსაზრისით, რასაც ვერ ვიტყვით დიაბეტური ნეფროპათიის გვიანი სტადიების შემთხვევაში.



## დიალიზი და ტრანსპლანტაცია

თირკმლის ჩანაცვლებით თერაპიაზე მყოფ პაციენტთა შორის დიაბეტიანებში სხვებთან შედარებით გამოსავალი უარესია, განსაკუთრებით სისხლძარღვოვანი მიდგომის უზრუნველყოფის სირთულის თვალსაზრისით. ტრანსპლანტაციის შემდეგ დიაბეტიანებში, ისევე როგორც სხვა თქმ პაციენტებში, ცხოვრების ხარისხი მნიშვნელოვნად უმჯობესდება და გამოსავალიც უკეთესია. ტიპი-I დიაბეტიანებში რეკომენდებულია ერთდროულად პანკრეასისა და თირკმლის გადანერგვა, რომლის შედეგადაც ბევრი დიაბეტური გართულება უკუგანვითარებას განიცდის.

### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. პროფ. F.J. van der Woude (Mannheim) მოხსენება: „Die Diabetische Nephropathie”, miunsteri, 2006;
2. www.uptodate.com
3. Alex M. Davison, J. Stewart Cameron, Jean-Pierre Grünfeld, Claudio Pontichelli, Eberhard Ritz, Christopher G. Winearls, Charls van Yeperle. **Oxford Textbook of Clinical Nephrology, 2005**
4. Ulrich Kuhlmann, Dieter Walb, Friedrich C. Luft. **Nephrologie**. Pathophysiology – Klinik – Nierenersatzverfahren. *Georg Thieme Verlag. Stuttgart-New York*
5. Jennigs et al. Combination therapy with an ACE inhibitor and an angiotensin receptor blocker for diabetic nephropathy. *Diabet Med* 24: 486-493, 2007
6. Y Miyazaki et al. Rosiglitazone decreases albuminuria in type 2 diabetic patiens. *Kidney Int* 72, 1367-1373, 2007.

**შემთხვევის განხილვა:  
სწრაფად პროგრესირებადი გლომერულონეფრიტი**

**C. Hugo**

*Department of Clinical Medicine IV, Division of Nephrology and Hypertensiology,  
Friedrich-Alexander University Erlangen-Nuremberg Erlangen, Germany*

45 წლის პაციენტი საავადამყოფოში მოთავსდა მარჯვენა ფეხის მზარდი ინტენსივობის ტკივილის გამო, რომელიც დაეწყო 5 დღით ადრე. ტკივილის გარდა, ფეხზე აღინიშნებოდა შეშუპება, სიფერძნობა, პარესთეზია და პარალიზი. ტერფზე პულსი არ ისინჯებოდა.

სტაციონარში მოხვედრამდე 5 დღით ადრე პაციენტი თავს აბსოლუტურად ჯანმრთელად თვლიდა. ანამნეზში რაიმე დაავადებას ან მედიკამენტების მიღებას უარყოფდა. შემოსვლისას დაფიქსირდა მოსაზღვრე არტერიული ჰიპერტენზია (დაახლოებით 150/90 მმ ვწყ.სვ.), ანტიჰიპერტენზიულ მედიკამენტებს არ იღებდა. ეწეოდა დიდი რაოდენობით თამბაქოს.

ობიექტური გასინჯვით: სხეულის წონა – 70 კგ, სხეულის მასის ინდექსი 26.4 კგ/მ<sup>2</sup>, გულისცემის სიხშირე – 80/წთ, არტერიული წნევა – 150/80 მმ ვწყ.სვ., ტემპერატურა – 37.0°C, სუნთქვა ნორმალური. გულის, ნევროლოგიური და ფილტვის სტატუსი – ნორმალური. ლაბორატორიულად: ლეიკოციტოზი – 15.700/მმ<sup>3</sup>, ჰემოგლობინი – 17.0 გ/დლ, თრომბოციტები – 364000/მმ<sup>3</sup>, კრეატინინი – 1.1 მგ/დლ.

**კითხვა 1. რა არის პაციენტის დიაგნოზი?**

- ა) არტერიული თრომბოზი
- ბ) არტერიული ემბოლია
- გ) ვენური თრომბოზი
- დ) ერთდროულად არტერიული და ვენური თრომბოზი

დოპლეროგრაფიით და შემდგომ ანგიოგრაფიით დადასტურდა ერთდროულად ვენური და არტერიული თრომბოზის არსებობა – მათი მდებარეობის თრომბოზოგრაფიით. ჩატარდა თრომბექტომია და ადგილობრივი თრომბოლიზური თერაპია. სიმპტომები გაუმჯობესდა და დაიგეგმა პაციენტის გაწერა კლინიკიდან.

შემოსვლიდან ორი კვირის შემდეგ აღებულ რუტინულ ანალიზებში მოულოდნელად გამოვლინდა კრეატინინის მატება 1.8 მგ/დლ-მდე, რამდენიმე დღეში კი 2.4 მგ/დლ-მდე. შარდის ანალიზმა ტესტერზე აჩვენა 1+ ლეიკოციტი, 1+ ერითროციტი და 3+ ცილა. შარდის ნალექის მიკროსკოპიით გამოჩნდა რამდენიმე არაგლომერულური ერითროციტი, 9-10 ლეიკოციტი, მრავალი ეპითელიური უჯრედი, ცილინდრები ნანახი არ იქნა. 24 საათიან შარდში პროტეინურია – 6.6 გ, გლომერულური, არასელექტიური.

**კითხვა 2. რა არის თირკმლის დაზიანების სავარაუდო დიაგნოზი ამ ეტაპზე?**

- ა) კონტრასტ-ნეფროპათია
- ბ) თირკმლის ვენის თრომბოზი
- გ) სწრაფად პროგრესირებადი გლომერულონეფრიტი
- დ) ქოლესტერინული ემბოლია
- ე) ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომი
- ვ) გლომერულოპათია

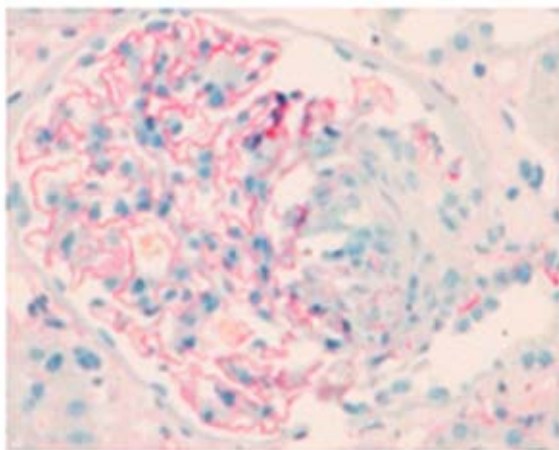
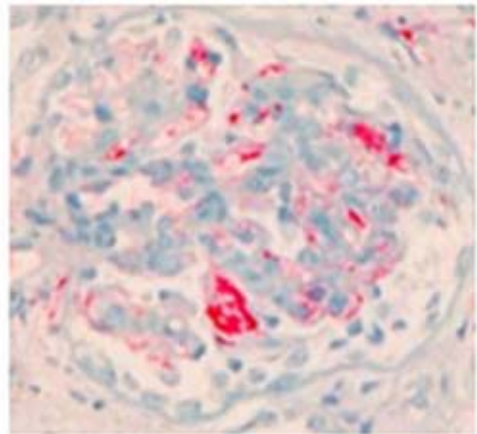
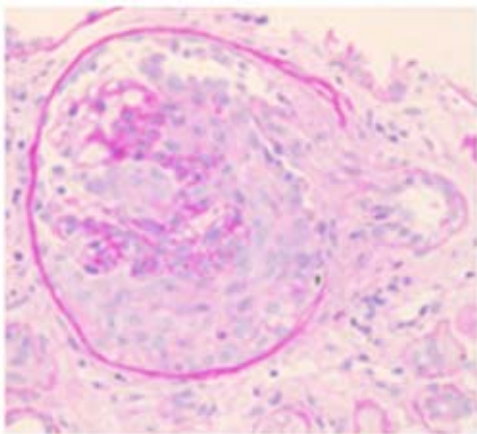
არტერიული და ვენური თრომბოზისა და თირკმლის უკმარისობის ერთდროული აღმოცენებიდან გამომდინარე, განხილულ იქნა შემდეგი დიაგნოზები:

- ჰუს/თთპ
- ვასკულიტი
- ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომი (პირველადი/მეორადი)
- გლომერულოპათია (პირველადი/მეორადი ნეფროზული სინდრომით)
- თირკმლის ვენების თრომბოზი კოაგულაპათიის ფონზე
- სეპტიცემია
- კონტრასტ-ნეფროპათია
- თირკმლის ათეროემბოლიური დაავადება
- ქოლესტერინული ემბოლია

ექოსკოპიით გამოვლინდა დიდი ზომის ჰიპერექოგენური თირკმლები შეშუპებული პარენქიმით, ობსტრუქციის ნიშნების გარეშე. ქვემოთ ჩამოთვლილი ლაბორატორიული ანალიზებიდან არც ერთი აღმოჩნდა პათოლოგიური:

- კრიოგლობულინები
- ანტი-სტრეპტოლიზინი
- კომპლემენტი C3, C4
- გლომერულის ბაზალური მემბრანის საწინააღმდეგო ანტისხეულები (არაპირდაპირი იმუნოფლუორესცენციით)
- c-ANCA, p-ANCA, ANA, Anti-ds-DNA
- კარდიოლიპინი
- პროტეინი S, C

კრეატინინის მაჩვენებელმა მიაღწია 2.8 მგ/დლ-ს. ჩატარდა თირკმლის ბიოფსია.



### კითხვა 3. რა ჩანს მოცემულ სურათებზე?

- ა) ნორმალური გლომერულები
- ბ) მეზანგიურ-პროლიფერაციული გლომერულონეფრიტი
- გ) ნახევართმეზარეებით მიმდინარე გლომერულონეფრიტი
- დ) ფოკალურ-სეგმენტური გლომერულოსკლეროზი

თირკმლის ბიოფსია: მწვავე მანეკროზებელი ნახევართმეზარეებით მიმდინარე გლომერულონეფრიტი. გლომერულის ბაზალური მემბრანის გასწვრივ IgG ხაზოვანი ჩალაგება გლომერულის ბაზალური მემბრანის საწინააღმდეგო ანტისხეულებით გამოწვეულ დაავადებაზე მიუთითებს.

### კითხვა 4. რომელი კლინიკურ-ლაბორატორიული მონაცემები მოდის წინააღმდეგობაში აღწერილ მორფოლოგიურ სურათთან?

- ა) შარდის ნალექის მიკროსკოპია
- ბ) სისხლის იმუნოლოგიური კვლევა
- გ) ნეფროზული სინდრომი
- დ) თრომბოტული მოვლენები
- ე) ყველა აღნიშნული

გლომერულის ბაზალური მემბრანის საწინააღმდეგო ანტისხეულებით გამოწვეული დაავადება ხასიათდება სწრაფად პროგრესირებადი გლომერულონეფრიტის განვითარებით. დამახასიათებელია ნეფრიტული შარდის ნალექი, რასაც ადგილი არ ქონდა ჩვენს შემთხვევაში. თუმცა იშვიათად აქტიური გლომერულური დაავადებები შეიძლება ნეფრიტული შარდის ნალექის გარეშეც მიმდინარეობდეს.

თირკმლის ბიოფსიის იმუნოლოგიური კვლევით მიღებული სურათიდან გამომდინარე, სისხლში მოსალოდნელი იყო გლომერულის ბაზალური მემბრანის საწინააღმდეგო ანტისხეულების არსებობა, თუმცა იშვიათად დაავადება სისხლში ამ ანტისხეულების არსებობის გარეშეც მიმდინარეობს.

სწრაფად პროგრესირებადი გლომერულონეფრიტი ჩვეულებრივ ნეფრიტული სინდრომით ვლინდება, მაგრამ იშვიათად შეიძლება ნეფროზული ხარისხის პროტეინურიაც შეგხვდეს. გლომერულის ბაზალური მემბრანის საწინააღმდეგო ანტისხეულებით განპირობებული გლომერულონეფრიტი არ არის ასოცირებული თრომბოტულ გართულებებთან. სავარაუდოდ ამის პროვოცირება მაღალი ხარისხის პროტეინურიის შედეგად მოხდა. დასაშვებია, რომ გლომერულის ბაზალური მემბრანის საწინააღმდეგო ანტისხეულებით განპირობებულმა დაავადებამ გამოიწვია გლომერულების მძიმე დაზიანება და ნეფროზული სინდრომი თრომბოზული გართულებების განვითარებამდე, როცა კრეატინინი ჯერ კიდევ ნორმაში იყო, თუმცა ეს ნაკლებად არის საფიქრებელი.

### კითხვა 5. აღნიშნული შეუსაბამობების რომელი ახსნაა მეტად სავარაუდო?

- ა) ცდება პათომორფოლოგი
- ბ) IgG ხაზოვანი ჩალაგება გლომერულური ბაზალური მემბრანის გასწვრივ არასპეციფიურია
- გ) პაციენტს ერთდროულად ორი გლომერულური დაავადება აქვს
- დ) პაციენტს აქვს არატიპიური ფოკალურ-სეგმენტური გლომერულოსკლეროზი



## კითხვა 6. რას მოიმოქმედებდით პირველ რიგში?

- ა) პათომორფოლოგთან გასაუბრება
- ბ) ელექტრონული მიკროსკოპის დანიშვნა
- გ) პაციენტთან გასაუბრება უწინდელი სიმპტომების გამოსავლენად
- დ) ძველი ანალიზების მოძიება
- ე) ყველა ჩამოთვლილი

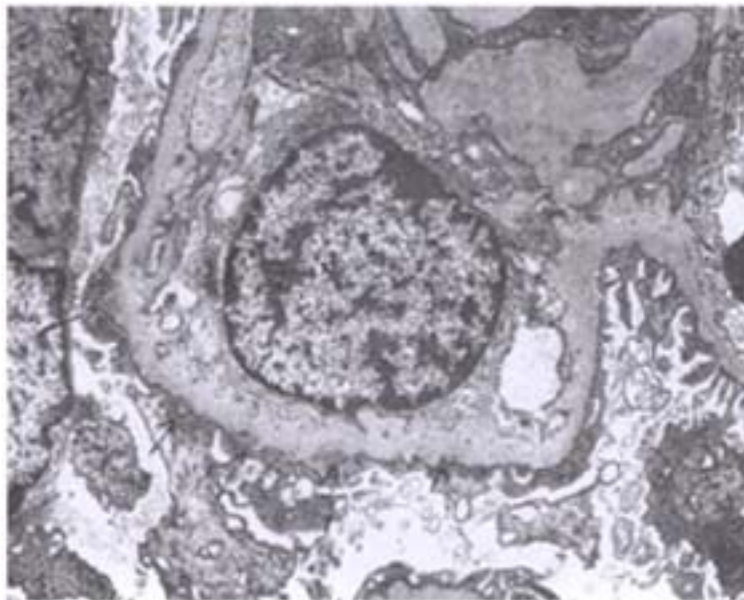
პათომორფოლოგმა დაასაღტურა ნახევარმთვარეებით მიმდინარე გლომერულის ბაზალური მემბრანის საწინააღმდეგო დაავადების დიაგნოზი. მან ასევე დაადასტურა IgG სპეციფიური და ხაზოვანი (და არა ფსევდო-ხაზოვანი) ჩალაგება. არასპეციფიური ჩალაგება შეიძლება შეგვხვდეს დიამეტური ნეფროპათიის, ლუპუს-ნეფრიტის, მსუბუქი ჯაჭვების დაავადების ან ფიბრილური გლომერულოპათიის დროს. მემბრანული გლომერულონეფრიტის შემთხვევაში გრანულურმა ჩალაგება შეიძლება მიიღოს ე.წ. „ფსევდო-ხაზოვანი“ ფორმა.

გამოითქვა აზრი ერთდროულად ორი გლომერულური დაავადების თანაარსებობის შესახებ. რამდენიმე ფაქტი მეტყველებს გლომერულის ბაზალური მემბრანის საწინააღმდეგო ანტისხეულებით განპირობებული გლომერულონეფრიტის განვითარებამდე უკვე არსებული მემბრანული გლომერულონეფრიტის სასარგებლოდ:

1) ნეფროზული სინდრომის ასაკობრივი ეპიდემიოლოგია: აღნიშნულ ასაკში მემბრანული გლომერულონეფრიტი ნეფროზული სინდრომის ყველაზე ხშირი მიზეზია

2) თრომბოტული გართულებები აღმოცენდა მაშინ, როცა თირკმლის ფუნქცია ჯერ კიდევ ნორმალური იყო. სამწუხაროდ, ამ დროს და არც მანამდე შარდის ანალიზი არ ჩატარებულა. ნაკლებად მოსალოდნელია, რომ გლომერულის ბაზალური მემბრანის საწინააღმდეგო ანტისხეულებით გამოწვეულ გლომერულონეფრიტს გამოეწვია ნეფროზული სინდრომი ნორმალური გფს-ის ფონზე.

3) ელექტრონული მიკროსკოპით გამოვლინდა სუბეპითელური ელექტრონულად მკვრივი დეპოზიტების არსებობა, რაც ტიპურია მემბრანული გლომერულონეფრიტისთვის.



**კითხვა 7. რომელი დაავადების ფონზე შეიძლება აღმოცენდეს მეორადად გლომერულის ბაზალური მემბრანის საწინააღმდეგო ანტისხეულებით გამოწვეულ გლომერულონეფრიტი?**

- ა) სისტემური ვასკულიტი
- ბ) მემბრანული გლომერულონეფრიტი
- გ) თირკმლის ტრანსპლანტაცია ალპორტის სინდრომის დროს
- დ) ობსტრუქციული ნეფროპათია
- ე) ყველა ჩამოთვლილი

აღწერილია შემთხვევები, როცა სისხშილი გლომერულის ბაზალური მემბრანის საწინააღმდეგო ანტისხეულების არსებობა დაფიქსირდა თირკმლის სხვა დაავადების (რომლებიც ჩამოთვლილია მე-7 კითხვაში) ფონზე. არსებობს ჰიპოთეზა, რომ აღნიშნულმა დაავადებებმა შეიძლება ხელი შეუწყონ ბაზალური მემბრანის გარკვეული ანტიგენების “გაშიშვლებას” და მათ საწინააღმდეგოდ ანტისხეულების წარმოქმნას.

აღწერილია დაახლოებით 20 შემთხვევა, როცა მემბრანული გლომერულონეფრიტის ფონზე ნახევარმთვარეებით მიმდინარე გლომერულონეფრიტი განვითარდა. მათგან დაახლოებით ნახევარში გვხვდებოდა ერთდროულად გლომერულის ბაზალური მემბრანის საწინააღმდეგო ანტისხეულების ხაზოვანი ჩალაგება (და მათი არსებობა სისხლში – რაც არ დაფიქსირდა ჩვენს შემთხვევაში) და ელექტრონული მიკროსკოპით მემბრანული გლომერულონეფრიტისთვის დამახასიათებელი სუბეპითელური გრანულური დეპოზიტები. ყველა აღწერილ შემთხვევაში თირკმლის ფუნქცია სწრაფად ქვეითდებოდა თირკმლის ტერმინალურ უკმარისობამდე.

აღწერილ შემთხვევაში დაწყებული იქნა იმუნოსუპრესიული თერაპია ციკლოფოსფამიდითა და სტეროიდით (კრეატინინი ამ დროისთვის უკვე 3.4 მგ/დლ იყო), ანტიპროტეინურიული თერაპია აგფ ინჰიბიტორისა და არ ბლოკერის კომბინაციით. შემდგომ თერაპიაში ჩართული იქნა პლაზმაფერეზი და იმუნოსუპრესიული მკურნალობა გაგრძელდა 6 თვის მანძილზე.

მკურნალობის შედეგად თირკმლის ფუნქცია დასტაბილდა და პროტეინურია გახდა სუბნეფროზული ხარისხის (კრეატინინი – 1.8-2.0 გ/დლ, პროტეინურია – 1 გ/24 სთ).

## ნეფროლოგიური სიახლეების მოკლე ანონსი

### ტაკროლიმუსი სტეროიდ-დამოკიდებული მინიმალური ცვლილებების გლომერულონეფრიტის სამკურნალოდ

სტეროიდ-დამოკიდებული მინიმალური ცვლილებების გლომერულონეფრიტის მქონე მოზრდილ ჩინელ პაციენტებზე ჩატარდა კვლევა, რომელმაც აჩვენა, რომ პერორალური ტაკროლიმუსი (პრედნიზონის დონის კლებასთან ერთად) ციკლოსპორინის ეფექტურ ალტერნატივას წარმოადგენს და შეიძლება მასთან შედარებით რემისიის უფრო სწრაფი მიღწევა უზრუნველყოს.

კვლევაში ჩართული იყო 26 პაციენტი ბიოფსიით დადასტურებული მინიმალური ცვლილებების გლომერულონეფრიტით, სტეროიდ-დამოკიდებული ნეფროზული სინდრომითა და კრეატინინის ნორმალური მაჩვენებლით. პაციენტებს ჩაუტარდათ 24 კვირიანი მკურნალობა პერორალური ტაკროლიმუსით (12 პაციენტი, ტაკროლიმუსის სამიზნე კონცენტრაცია – 4-8 ნგ/მლ) ან ინტრავენური ციკლოსპორინით (14 პაციენტი, 750 მგ/მ2 4 კვირაში ერთხელ). ყველა პაციენტი იღებდა პრედნიზონს 0.5 მგ/კგ დღეში, კლებადი დოზებით და სრული რემისიის დადგომის შემდეგ მოხსნით. ორივე ჯგუფში თითო პაციენტმა შეწყვიტა მკურნალობა მედიკამენტის სერიოზული გვერდითი ეფექტის გამო (ლეიკოპენია – ციკლოსპორინის და ფილტვის მძიმე ინფექცია – ტაკროლიმუსის შემთხვევაში). სრული რემისია მიღწეული იქნა 10-დან 13 პაციენტში ციკლოსპორინის (76.9%) და 11-დან 10 პაციენტში (90.9%) ტაკროლიმუსის ჯგუფში. ამასთან, ტაკროლიმუსის ჯგუფში რემისიის მიღწევისათვის საჭირო საშუალო დრო უფრო ნაკლები იყო ციკლოსპორინთან შედარებით ( $31.5 \pm 25.8$  და  $59.9 \pm 28.3$  დღე, შესაბამისად).

### ასპირინი არ ამცირებს კარდიული გართულებების რისკს ჰემოდიალიზზე მყოფ პაციენტებში

ჰემოდიალიზზე მყოფი პაციენტები კარდიოვასკულური დაავადების მაღალი რისკის ქვეშ იმყოფებიან. ზოგად პოპულაციაში ასპირინი ეფექტურია კარდიოვასკულური დაავადების პირველადი და მეორადი პრევენციისათვის. აღნიშნულ ფაქტზე დაყრდნობით, National Kidney Foundation-ის ექსპერტთა ჯგუფმა ჩათვალა, რომ ასპირინის გამოყენება რეკომენდებულია ჰემოდიალიზზე მყოფ იმ პაციენტებშიც, რომლებსაც აქვთ გულის იშემიური დაავადება ან მისი განვითარების მაღალი რისკის ქვეშ იმყოფებიან.

მოცემულ რეკომენდაციასთან წინააღმდეგობაში მოდის *American Journal of Kidney Diseases*-ის მიერ გამოქვეყნებული კოჰორტული კვლევის შედეგები. მკვლევარებმა შეისწავლეს სხვადასხვა ქვეყანაში ჰემოდიალიზზე მყოფი 28320 პაციენტის მონაცემები. ასპირინის დანიშვნის სიხშირე მერყეობდა 8-დან 40%-მდე. აღმოჩნდა, რომ ასპირინმა შეამცირა ინსულტის (ფარდობითი რისკი (RR) - 0.82; P=0.03), მაგრამ გაზარდა მიოკარდიუმის ინფარქტის (RR-0.82; P<0.01) რისკი. სტატისტიკურად სარწმუნო

განსხვავება ნანახი არ იქნა ასპირინის დანიშვნასა და გარდამავალი იშემიური შეტევის, საერთო სიკვდილობის, ჰოსპიტალიზაციის საერთო სიხშირის და გასტროინტესტინურ სისხლდენის რისკს შორის.

### **თირკმელგადანერგილ პაციენტებში BK პოლიომავირუსის პრეემპტიური მართვა**

თირკმელგადანერგილ პაციენტებში პოლიომავირუს BK-ასოცირებული ნეფროპათიის მიმდინარეობაზე ხშირად დადებით ეფექტს ახდენს იმუნოსუპრესიის დონის შემცირება. BK ვირემიის სკრინინგით შეიძლება იმ პაციენტების გამოვლენა, რომლებიც აღნიშნული ნეფროპათიის განვითარების რისკის ქვეშ იმყოფებიან, რაც შესაძლოა იმუნოსუპრესიის პრეემპტიურმა შემცირებამ თავიდან აგვაცილოს.

ჩატარდა კვლევა, რომელშიც 62 პედიატრულ თირკმელგადანერგილ პაციენტში შესწავლილი იქნა იმუნოსუპრესიის პრეემპტიური შემცირების შედეგები. სისხლსა და შარდში BK ვირუსის აღმოსაჩენად რეგულარულად გამოიყენებოდა პჯრ მეთოდი. მზარდი ვირემიის მქონე პაციენტებში ხდებოდა იმუნოსუპრესიის საფეხურებრივი კლება.

BK ვირურია აღმოჩნდა 39 (63%) პაციენტში ტრანსპლანტაციიდან საშუალოდ სამი თვის შემდეგ. BK ვირემია აღმოჩნდა 13 (21%) პაციენტში. იმუნოსუპრესიის პრეემპტიურმა შემცირებამ გამოიწვია ვირემიის გაქრობა ცამეტივე პაციენტში საშუალოდ 2 თვის განმავლობაში. მათგან 12 პაციენტში გაქრა ვირურიაც. იმუნოსუპრესიის კლების შედეგად ტრანსპლანტატის მწვავე მოცილების შემთხვევებს ადგილი არ ქონია.

### **პასუხები შემთხვევის განხილვისას დასმულ კითხვებზე (გვ. 34)**

1. დ
2. გ
3. გ
4. ე
5. გ
6. ე
7. ე