

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

ხელნაწერის უფლებით

თინათინ დავითაია

მინიმალური ცვლილებებით ნეფროზული სინდრომის
რეციდიული მიმდინარეობის თავისებურებანი და
რისკ-ფაქტორები ბავშვთა ასაკში

14. 00. 09 – პედიატრია

მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატის სამეცნიერო
ხარისხის მოსაპოვებლად წარდგენილი დისერტაციის

ა ვ ტ ო რ ე ფ ე რ ა ტ ი

თბილისი – 2006

ნაშრომი შესრულებულია თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პედიატრიის კათედრაზე და მ. იაშვილის სახელობის ბავშვთა ცენტრალური საავადმყოფოს ნეფროლოგიის განყოფილებაში

სამეცნიერო ხელმძღვანელი

– მანჯავიძე ნინო
მედიცინის მეცნიერებათა
დოქტორი, პროფესორი

სამეცნიერო კონსულტანტი

– გოგიაშვილი ლიანა
მედიცინის მეცნიერებათა
დოქტორი, პროფესორი

ოფიციალური ოპონენტები:

– ლია ჟორჯოლიანი
მედიცინის მეცნიერებათა
დოქტორი, პროფესორი (14.00.09)

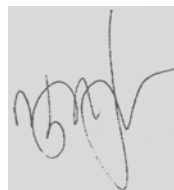
– ყარამან ფაღავა
მედიცინის მეცნიერებათა
დოქტორი, პროფესორი (14.00.09)

დისერტაციის დაცვა შედგება 2006 წლისსაათზე
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტში სადისერტაციო საბჭოს m
14.01 N7 სხდომაზე (0177, თბილისი, ვაჟა-ფშაველას გამზირი № 33).

დისერტაციის გაცნობა შეიძლება თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო
უნივერსიტეტის ბიბლიოთეკაში (0160, თბილისი, ვაჟა-ფშაველას გამზირი № 29).

ავტორეფერატი დაიგზავნა 2006 წლის

სადისერტაციო საბჭოს სწავლული
მდივანი, მედიცინის მეცნიერებათა
კანდიდატი, დოცენტი



ი. ჯიქია

Тбилисский Государственный Медицинский Университет

На правах рукописи

ДАВИТАЯ ТИНАТИН

РИСК-ФАКТОРЫ И ОСОБЕННОСТИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ТЕЧЕНИЯ
НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА С МИНИМАЛЬНЫМИ
ИЗМЕНЕНИЯМИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

14.00.09. - Педиатрия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации, представленной на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Тбилиси - 2006 г

Работа выполнена на кафедре педиатрии Тбилисского Государственного Медицинского Университета и в отделении нефрологии детской центральной клинической больницы им. М. Яшвили

Научный руководитель - **Манджавидзе Нино,**
доктор медицинских наук,
профессор

Научный консультант - **Гогиашвили Лиана,**
доктор медицинских наук,
профессор

Официальные оппоненты: - **Жоржوليани Лиа,**
доктор медицинских наук,
профессор (14.00.09.)

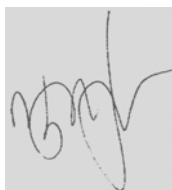
- **Пагава Караман,**
доктор медицинских наук,
профессор (14.00.09.)

Защита диссертации состоится «-----» ----- 2006 г. в ---- ч. на заседании диссертационного совета ТГМУ m 14.01 №7 в Тбилисском Государственном Медицинском Университете (0177, Тбилиси, пр.Важа- Пшавела №33)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Тбилисского Государственного Медицинского Университета (0160, Тбилиси, пр.Важа- Пшавела №29)

Автореферат разослан ---- ----- 2006 года

Ученый секретарь диссертационного совета, кандидат медицинских наук, доцент

- 

И.Джикия

ნაშრომის ზოგადი დახასიათება

პრობლემის აქტუალობა

ბავშვთა ასაკში მიმდინარეობის თავისებურების, მკურნალობის სირთულისა და არაერთგვაროვანი პროგნოზის გამო განსაკუთრებული ადგილი იდუპათიურ ნეფროზულ სინდრომს (ინს) უჭირავს. ცნება “ინს” მოიცავს გლომერულების უპირატესი ინიციალური დაზიანებით მიმდინარე დაავადებათა არაერთგვაროვან ჯგუფს, როდესაც სახეზეა მორფოლოგიურ ცვლილებათა ჰეტეროგენობა, პათოგენეზში კი მონაწილეობას იღებს სხვადასხვა იმუნური და არაიმუნური რეაქციები (H.Schnaper, 1989; P.Grimbert et al., 2003; J. van den Berg, J. Weening., 2004).

თირკმლის დაავადებათა შემსწავლელი საერთაშორისო ჯგუფის მიერ ინს შორის განსაკუთრებული ყურადღება მინიმალური ცვლილებებით ნეფროზულ სინდრომს (მცნს), IgM მეზანგიალურ ნეფროპათიას და ფოკალურ-სეგმენტურ გლომერულოსკლეროზს ექცევა (International Study of Kidney Disease in Children, 1981;1989).

მინიმალური ცვლილებებით ნეფროზული სინდრომი ანუ მინიმალური გლომერულოპათია (ლიტერატურული სინონიმები: ლიპოიდური ნეფროზი, Nil disease, Minimal change disease, იდუპათიური ნეფროზული სინდრომი ბავშვებში; ICD-9: 581.3; ICD-10: N04) სრულიად გამორჩეული პირველადი გლომერულოპათიაა, რომელიც ნეფროზული სინდრომით მიმდინარე პირველადი გლომერულონეფრიტების 80% შეადგენს და პედიატრ ნეფროლოგთან რეფერალის უხშირესი მიზეზია, უპირატესად ადრეული ასაკის ბავშვებში და უფრო ხშირად ვაჟებში ვლინდება და ხასითდება რეკურენტული მიმდინარეობით (A.Greenberg, 1998; K.Schärer, O.Mehl, 2002).

მინიმალური ცვლილებებით ნეფროზული სინდრომი პრაქტიკული მედიცინის იმ პარადოქსებს შორის განიხილება, როდესაც დაავადების განვითარების მექანიზმი უცნობია, მაგრამ მოწოდებული მკურნალობის რეჟიმები – დამაკმაყოფილებელი და გამოსავალიც უმეტესად პოზიტიურია. მიუხედავად აღნიშნულისა, მცნს ყველაზე კეთილთვისებიანი ფორმაც კი თავისი ბუნებით მორეციდივე პათოლოგიაა, შესაბამისად თითოეული ახალი რეციდივის შემთხვევაში ნეფროზული სინდრომი (ნს) გარკვეული დროით კვლავ მანიფესტირდება და პაციენტი განმეორებითი აგრესიული თერაპიის კანდიდატი ხდება (მ.გელოვანი თანაავტ.,1989; M. Haas et al., 1998; R.Cunard, C. Kelly, 2002; K. Roth et al., 2002)

უკანასკნელ წლებში, მცნს კლასიკური დეფინიცია – სრული და სუფთა ნს, ჰორმონომგრძნობელობა, რეკურენტული მიმდინარეობა და განკურნება შეიცვალა ხშირად მორეციდივე, ჰორმონოდამოკიდებული და ჰორმონორეზისტენტული ფორმების, ასევე მინიმალური ცვლილებებით ნეფროზული სინდრომის ფოკალურ-სეგმენტურ გლომერულოსკლეროზში ტრანსფორმაციის შემთხვევების გახშირებით (T.Srivastava et al., 1999; J.Kari, 2002; J.Kim et al., 2005).

დღეისათვის, მცნს მრავალ პრობლემათა შორის მეტად მნიშვნელოვანი და პრიორიტეტულია იმ რისკ-ფაქტორთა გამოვლენა, რომლებიც განაპირობებენ

როგორც წესი რეკურენტულ მიმდინარეობას, ასევე სტეროიდებზე არაერთგვაროვან პასუხს. ნიშანდობლივია, რომ პედიატრიულ ნეფროლოგიაში ამ ტიპის კვლევა ერთეულია, მაშინ როდესაც რისკ-ფაქტორთა დადგენა უზრუნველყოფს მცნს მიმდინარეობის პროგნოზირებას, პრევენციის ან/და მკურნალობის მიზანმიმართულ ორგანიზაციას (A. Contantinescu et al., 2000; H.Yap et al., 2001; J.Kim et al., 2005). აქტუალური და გულდასმითი შესწავლის ობიექტია დაავადების ეტიოლოგია, პათოგენეზი, კლინიკური მიმდინარეობის ვარიანტობა და რაც მთავარია, დღის წესრიგშია მკურნალობის ისეთი სტანდარტული რეჟიმების შემუშავების აუცილებლობა, რომელიც მაღალეფექტური იქნება არამარტო ჰორმონომგრძნობიარე, არამედ ხშირადმორეციდივე, ჰორმონოდამოკიდებული და ჰორმონორეზისტენტული ფორმების დროსაც.

მცნს პათოგენეზში იმუნური მექანიზმებისა და მისი ცალკეული რგოლის მონაწილეობის წამყვანი როლი ურთიერთსაწინააღმდეგო და საკამათოა. ავტორთა უმრავლესობის მონაცემებით, მცნს დროს გლომერულონეფრიტისათვის საერთო კლასიკური პათომორფოლოგიური ისეთი მახასიათებლები, როგორცაა ჰიპერუჯრედულობა ან/და მემბრანული გარდაქმნები, ბიოპტატის იმუნოფლორესცენციული კვლევით იმუნური კომპლექსების და/ან კომპლემენტის შემცველი დეპოზიტების სარწმუნო იდენტიფიკაცია არ იპყრობს ყურადღებას და სახეზეა მხოლოდ წესი მიმდინარე დაავადებებისათვის საერთო ნიშანი – გორგლის პოდოციტების პედიკულების დესტრუქცია (P.Brenchley, 2003; S. Shankland et al., 2006). ზემოაღნიშნული მონაცემები, დაავადების განვითარებაში აქტუალურს ხდის უჯრედული იმუნიტეტის დისფუნქციისა და I ტიპის ალერგიული რეაქციის მნიშვნელობის დამადასტურებელი ისეთი მახასიათებლების კვლევას, როგორებიცაა ალერგიული ანამნეზი, CD₄⁺ უჯრედების Th2 რეპერტუარში შემავალი კომპონენტების (IL3, IL4, IL5, GP – CSF, ინტერფერონები) განსაზღვრა, B-ლიმფოციტების IgE პროდუქციაზე გადართვა და ა.შ (E.Wardle, 1996; G.Lama et al., 2002; M. Kemper et al., 2003). საფიქრებელია, რომ მცნს დროს ორგანიზმის იმუნოგენეტიკური თავისებურება, იმუნორეგულაციური დისბალანსის და ტრიგერის ხასიათი განსაზღვრავს T-ლიმფოციტების აქტივაციის ტიპს (გამონთავისუფლდეს Th1 თუ Th2 იმუნოგენეზისათვის დამახასიათებელი ციტოკინური პროფილი), ხოლო სელექციური და ნეფროზული რანგის პროტეინურია, რომელიც მცნს განვითარების ქვაკუთხედაა, ციტოკინებით არის გაშუალდებული (C. Frank et al., 2000; P.Grimbert et al., 2003; M. Kemper et al., 2005)

ამგვარად, პედიატრიულ ნეფროლოგიაში მცნს პრობლემის აქტუალობას განსაზღვრავს ბავშვთა ასაკში მისი ფართო გავრცელება, რისკ-ფაქტორების, პათოგენეზში იმუნური მექანიზმების (უჯრედული იმუნიტეტის დისფუნქცია, ატოპია) პრიორიტეტული როლის და სისხლის ცალკეული უჯრედული ელემენტების დეტერმინანტული მნიშვნელობის დადგენა და მკურნალობასთან დაკავშირებული პრობლემები - მკურნალობის ანალოგიური რეჟიმების ფონზე პაციენტთა პასუხის ვარიანტობა, გლუკოკორტიკოსტეროიდებისა და ციტოსტატიკური პრეპარატების ხანგრძლივი გამოყენების შედეგად განვითარებული გართულებები.

კვლევის მიზანი

ბავშვთა ასაკში მინიმალური ცვლილებებით ნეფროზული სინდრომის რეკურენტული მიმდინარეობის რისკ-ფაქტორების გამოვლენა კლინიკური, იმუნოლოგიური და სისხლის უჯრედების ულტრასტრუქტურული მახასიათებლების გათვალისწინებით.

კვლევის ამოცანები

1. მცნს დაავადებულ ბავშვთა პოპულაციის ფორმირება და პროსპექტული კვლევის ჩატარება;
2. მცნს რეციდიული მიმდინარეობის ხელშემწყობი, პროგნოზულად ნეგატიური ღირებულების რისკ-ფაქტორების დადგენა;
3. ბავშვთა ასაკში მცნს რეციდიული მიმდინარეობის კლინიკური თავისებურებების შეფასება;
4. უჯრედული და ჰუმორული იმუნიტეტის როლის განსაზღვრა მცნს რეციდიულ მიმდინარეობაში; ატოპიის, როგორც სავარაუდო მარკერის, იდენტიფიკაცია;
5. მცნს მიმდინარეობის ხასიათისა და ჰორმონებისადმი მგრძობელობის გათვალისწინებით სისხლის უჯრედების ულტრასტრუქტურული ცვლილებების შეფასება.

შრომის მეცნიერული სიახლე

1. პირველად, პედიატრიულ ნეფროლოგიაში მცნს რეციდიული მიმდინარეობის რისკ-ფაქტორების გამოვლენის მიზნით ჩატარებულია კლინიკური, ინსტრუმენტული, ბიოქიმიური, იმუნოლოგიური და სისხლის უჯრედების ულტრასტრუქტურის კვლევა;
2. გამოიყო მცნს რეციდიული მიმდინარეობის რისკის ფაქტორები ბავშვთა ასაკში;
3. დადგინდა მიღებული მაჩვენებლების კავშირი დაავადების სხვადასხვა ფორმასთან; ჩატარებული კვლევა იძლევა შესაძლებლობას განისაზღვროს დაავადების განვითარების მექანიზმის ვარიანტები და პათოგენეზში Th1- ან Th2 - იმუნოგენეზის პრევალირება;
4. პირველად, მცნს პათოგენეზის დაზუსტების მიზნით ჩატარებულია სისხლის ფორმიანი ელემენტების (ნეიტროფილების, ლიმფოციტების, მონოციტების, ეოზინოფილების, ბაზოფილების, ერითროციტების) ულტრასტრუქტურის კვლევა.

ნაშრომის პრაქტიკული ღირებულება

1. მცნს პროგნოზული კრიტერიუმებისა და განვითარების წამყვანი მექანიზმების დაზუსტება იძლევა საშუალებას წინასწარ განისაზღვროს დაავადების მიმდინარეობის ხასიათი და განხორციელდეს მისი წარმატებული მართვა;
2. მცნს მიმდინარეობის სხვადასხვა ვარიანტის დროს გამოვლენილი იმუნოლოგიური და ციტომორფოლოგიური მარკერები გამოყენებული იქნება, როგორც მცნს დამატებითი დიაგნოსტიკური კრიტერიუმები;
3. მაღალი რისკის მქონე ჯგუფის იდენტიფიკაცია იძლევა საშუალებას დროულად იქნეს გამოვლენილი მცნს ხშირადმორეციდივე, ჰორმონების მიმართ დამოკიდებული და რეზისტენტული ფორმების რეალური კანდიდატები, წარმატებით ჩატარდეს კლინიკურ-ლაბორტორიული პარამეტრების მონიტორინგი და დროულად იქნეს გამოყენებული ინვაზიური დიაგნოსტიკური მეთოდი (ნეფრობიოფსია), რაც უსისტემო აგრესიული თერაპიისა და მასთან დაკავშირებული გართულებების თავიდან აცილების საუკეთესო საშუალებაა.

დასაცავად გამოტანილი ძირითადი დებულებები

- მცნს დროს იმუნოლოგიური პარამეტრების ცვლილებები მნიშვნელოვანია და არასპეციფიკურ ხასიათს ატარებს. იმუნოლოგიურ მაჩვენებელთა დისფუნქციის ხარისხი კავშირშია დაავადების მიმდინარეობის ხასიათსა და უარყოფითი პროგნოზული ღირებულების რისკ-ფაქტორებთან;
- პაციენტთა ძირითად ჯგუფში რემისიის ფაზაში დაავადების მიმდინარეობის პროგნოზულ მარკერს წარმოადგენს სტაბილური ხასიათის T-უჯრედული იმუნიტეტის დისფუნქცია უპირატესად ჰელპერული სისტემის დათრგუნვით, ინტერფერონის სისტემისა და ფაგოციტოზის მაჩვენებლების დაქვეითება;
- მცნს ჰორმონომგრძობიარე ფორმის დროს IgE სინთეზზე INF- γ ფიზიოლოგიური ინჰიბირებადი ზემოქმედების დაქვეითება უზრუნველყოფს Th2-ციტოკინების აქტივაციას;
- მცნს პათოგენეზურ მექანიზმში სისხლის უჯრედების აქტიურ მონაწილეობასა და დაავადების მიმდინარეობის ხასიათზე მნიშვნელოვან წარმოდგენას იძლევა სისხლის ფორმიანი ელემენტების ულტრასტრუქტურის ცვლილება.

შედეგების დანერგვა

ჩატარებული კვლევის შედეგები და ნაშრომის ძირითადი დებულებები დაინერგება თსსუ პედიატრიული და მ. იაშვილის სახელობის ბავშვთა ცენტრალური კლინიკების ნეფროლოგიურ განყოფილებებში; გამოკვლევების შედეგები გამოიყენება თსსუ პედიატრიის კათედრის სასწავლო პროგრამაში.

პუბლიკაციები. დისერტაციის თემაზე გამოქვეყნებულია 4 სამეცნიერო ნაშრომი სეს-ის მიერ რეკომენდებული ნუსხის შესაბამისად (იხ. ავტორეფერატის ბოლოს).

ნაშრომის აპრობაცია. ნაშრომის ძირითადი დებულებები მოხსენებულია:

- მედიკოსთა XVII საერთაშორისო სკოლა-კონფერენციაზე “ბაკურიანი – 2005”, 2005 წლის 26 იანვარი.
- საერთაშორისო სკოლა-სემინარი (თსსუ, საქართველოს პედიატრ-ნეფროლოგთა ასოციაცია, თურქეთის რესპუბლიკის ეგეოსის სამედიცინო უნივერსიტეტი): “ბავშვთა ნეფროლოგიის აქტუალური საკითხები”. თბილისი, 2006, 31 მაისი-1 ივნისი.

ნაშრომის აპრობაცია ჩატარდა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პედიატრიის კათედრისა და გ. ჟვანიას სახ. პედიატრიული კლინიკის გაერთიანებულ სხდომაზე 2006 წლის 12 აპრილს (ოქმი 112 (449)).

სადისერტაციო ნაშრომის სტრუქტურა და მოცულობა. ნაშრომი წარმოადგენს ქართულ ენაზე ნაბეჭდი ტექსტის 152 გვერდს. ნაშრომი მოიცავს შემდეგ თავებს: შესავალი, ლიტერატურის მიმოხილვა, კვლევის დიზაინი და მეთოდები, კვლევის შედეგები და მათი განხილვა, დასკვნები, პრაქტიკული რეკომენდაციები, 290 ციტირებული ლიტერატურული წყაროს სია. საკუთარი მასალა დოკუმენტირებულია 28 ცხრილით, 2 სქემით, 30 გრაფიკით, 17 ფოტოსურათით.

კვლევის მასალა და მეთოდები

კვლევა ჩატარდა მ. იაშვილის სახელობის ბავშვთა ცენტრალური საავადმყოფოს ნეფროლოგიის და “ხელოვნური თირკმლის” განყოფილებაში. კლინიკური პოპულაციის ფორმირება განხორციელდა შემთხვევითი შერჩევის გარეშე, სტაციონარში მომართვიანობის საფუძველზე. აღრიცხვაზე აყვანილი იქნა პაციენტები, რომელთაც მცნს დიაგნოზი კლინიკური, ანამნეზური და ლაბორატორიული მონაცემების საფუძველზე დაუდასტურდა. გათვალისწინებული იყო ნეფროზული სინდრომის განმსაზღვრელი ძირითადი კრიტერიუმები: ნეფროზული რანგის პროტეინურია (ბავშვებში - $40\text{მგ/მ}^2/\text{საათში}$), მასიური შეშუპება, ჰიპოალბუმინემია და ლიპიდური ცვლის დარღვევა. დაავადების მიმდინარეობა შეფასდა სტანდარტული კლინიკური კრიტერიუმების გათვალისწინებით (ISKDC 1981; Nash et al., 1992; K.Schärer, O.Mehl, 2002).

საკვლევ პოპულაციაში ჩართვა განხორციელდა პაციენტების მშობლების მხრიდან ინფორმირებული ზეპირი თანხმობის საფუძველზე. კვლევის დაწყებამდე მკაფიოდ განისაზღვრა კვლევაში ჩართვისა და განთესვის კრიტერიუმები.

კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმები

1. დაავადების ინიციალური პრეზენტაციისას ბავშვის ასაკი 1-დან 9 წლამდე;
2. დაავადების კლინიკური ნიშნების შესაბამისობა ნს საერთაშორისო სტანდარტებით განსაზღვრულ კრიტერიუმებთან: პროტეინურია ($>40\text{მგ/მ}^2/\text{სთ-ში}$), ჰიპოალბუმინემია ($<20\text{გ/ლ}$), ჰიპერლიპიდემია, მასიური შეშუპება;
3. შარდის ღარიბი სედიმენტი;
4. თირკმლის შეუცვლელი ფუნქცია.

კვლევიდან განთესვის კრიტერიუმები

1. სისტემური პათოლოგიისათვის დამახასიათებელი კლინიკური გამოვლინებები;
2. ოჯახურ ანამნეზში ნეფროზული სინდრომის შემთხვევა;
3. ჰიპოკომპლემენტემია;
4. უარი კვლევაში შემდგომ მონაწილეობაზე.

მცნს თითოეულ პაციენტზე (92 ბავშვი) შეესებული იქნა გამოკვლევის სტანდარტული რუქა, რომელიც მოიცავდა რეტროსპექტულ ანამნეზურ მონაცემებს, პრემორბიდულ ფონს, რენალური პათოლოგიით მემკვიდრული დატვირთვის ხარისხს, სოციალურ ფაქტორებს და სხვ.

პაციენტებზე დინამიკური დაკვირვება განხორციელდა დაავადების დებიუტის ან ნს რეციდივის დროს, მკურნალობის შემდეგ – რემისიის ფაზაში. მცნს ყველა შემთხვევაში ნს დებიუტისა და რეციდივის მკურნალობა მიმდინარეობდა პედიატრ-ნეფროლოგთათვის საყოველთაოდ მოწოდებული სტანდარტული სქემისა და მკურნალობის ალგორითმის გათვალისწინებით.

ნს რეციდიული მიმდინარეობის რისკ-ფაქტორების გამოვლენის მიზნით საკვლევი პოპულაცია პირობითად დაიყო ორ ჯგუფად. პირველ, ძირითად ჯგუფში გაერთიანდა პაციენტები, რომელთაც ხშირადმორეციდივე მცნს, დაავადების ჰორმონოდამოკიდებული ან მეორადად ჰორმონორეზისტენტული ვარიანტები დაუდასტურდათ, ხოლო საკონტროლო ჯგუფში გაერთიანდა პაციენტები, რომელთაც ანამნეზში აღენიშნებოდათ ნეფროზული სინდრომის მხოლოდ ერთი ეპიზოდი (პირველადად მგრძნობიარე, არამორეციდივე ნს) და იშვიათი რეციდივით (6 თვეში 1 ან 2) ჰორმონების მიმართ პირველადად მგრძნობიარე ნეფროზული სინდრომის შემთხვევები. სტეროიდების მიმართ მგრძნობელობის განსაზღვრა საყოველთაოდ მიღებულ შემდეგ მონაცემებს ეფუძნებოდა (ცხრილი 1):

ცხრილი 1.

მცნს კლინიკური დახასიათება სტეროიდებით თერაპიის

ეფექტურობის გათვალისწინებით [A.Greenberg,1998]

სტეროიდმგრძნობიარე
პროტეინურიის სრული გაქრობა 8-12 კვირის ფარგლებში, შემდგომში იშვიათი რეციდივი
ხშირად მორეციდივე/სტეროიდდამოკიდებული
რეციდივი აღინიშნება სტეროიდის დოზის დაქვეითებისას
რეციდივი აღინიშნება სიხშირით: ორჯერ ყოველ 6 თვეში ან ექვსჯერ 18 თვეში
რეციდივი აღინიშნება თერაპიის შეწყვეტიდან 2 კვირის განმავლობაში
სტეროიდრეზისტენტული

საკვლევი კონტიგენტის ჯგუფებად დაყოფის დროს დაცული იყო ჯგუფების ჰომოგენობის პრინციპი, განსაკუთრებით იმ საბაზისო მახასიათებლის მიხედვით, რომელთაც შეეძლო ემოქმედა დაავადების მიმდინარეობასა და გამოსავალზე (ასაკი, სქესი, დაავადების ფორმა, აქტივობა, ხანგრძლივობა, თანარსებული პათოლოგია და სხვ.). ჯგუფების მონაცემთა ანალიზის საფუძველზე განისაზღვრა ნს რეციდიული მიმდინარეობის ხელშემწყობი ნეგატიური მნიშვნელობის რისკის ფაქტორები.

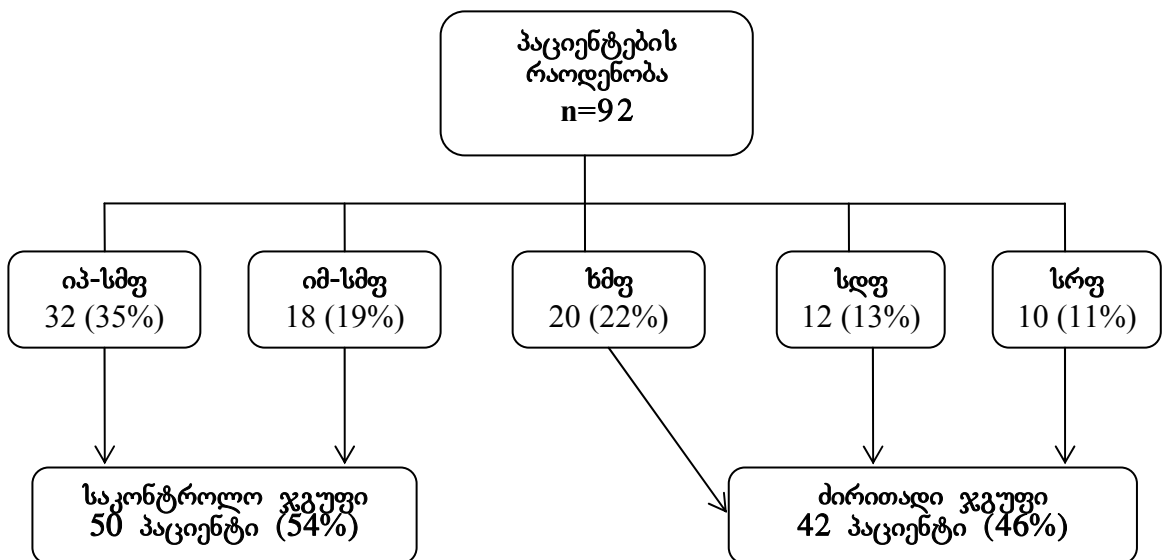
ძირითადი ჯგუფი: ძირითად ჯგუფში გაერთიანდა 42 (46%) პაციენტი (სქემა 1). პაციენტთა ამ კონტიგენტში დასტურდებოდა სტეროიდების მიმართ დამოკიდებულება ან/და მცნს ხასიათდებოდა ხშირად მორეციდივე მიმდინარეობით. სტეროიდების განმეორებითი კურსი ტარდებოდა მაშინ, როდესაც პრეპარატის დოზის დაკლების ან ჰორმონოთერაპიის შეწყვეტის პარალელურად პროტეინურია კვლავ იდენტიფიცირდებოდა ($n = 12$ (13%)). ნს მიმდინარეობის აღნიშნული ვარიანტი ჩვენს მიერ შეფასებული იყო, როგორც მცნს სტეროიდდამოკიდებული ფორმა (**მცნს-სდფ**), 20 შემთხვევაში (22%) ადგილი ქონდა ნს რეციდივს, რომლის სიხშირე 6 თვეში 2-3 და მეტი იყო ანუ სახეზე იყო მცნს ხშირადმორეციდივე ფორმა (**მცნს-ხმფ**). 10 შემთხვევაში (11%), ნს განმეორებითი რეციდივის დროს სტეროიდებით მკურნალობის მიუხედავად პროტეინურიამ პერსისტული ხასიათი მიიღო და 12-16 კვირიანი მკურნალობის კურსის მიუხედავად ნს აქტივობა სხვადასხვა ხარისხით ვლინდებოდა. ვინაიდან ამ შემთხვევებში მეორადი სტეროიდრეზისტენტობა სტეროიდებზე ინიციალური პასუხის შემდგომ განვითარდა, დაავადების მიმდინარეობის ეს ვარიანტი შეფასდა, როგორც იდიოპათიური ნეფროზული სინდრომის მეორადად სტეროიდრეზისტენტული ფორმა (**ინს-სრფ**), წინააღმდეგ შემთხვევაში მათი ჩართვა საკვლევ კოჰორტაში არ მოხდებოდა.

ცნობილია, რომ ნებისმიერი თირკმლის დაავადების დროს ნეფრობიოფსიის მიზანია დიაგნოზის დასაბუთება, გამოსავლის პროგნოზირება და მორფოლოგიური მონაცემების შესაბამისი სპეციფიკური თერაპიის ჩატარება. მოზარდებსა და მოზრდილებში სტეროიდმგრძნობიარე შემთხვევების დაბალი პრევალენტობის გამო ბიოფსია ტარდება მკურნალობის დაწყებამდე, ხოლო ბავშვთა ასაკში, როდესაც სახეზეა ნს მწვავე სტადია, განსაკუთრებით, დაავადების ინიციალური ეპიზოდი, თირკმლის ბიოფსიის ჩატარება არ არის მიზანშეწონილი. მცნს უმეტეს შემთხვევებში ნს ინიციალური ეპიზოდის მკურნალობა იდენტურია და სტეროიდების სტანდარტული რეჟიმის გამოყენებით ხორციელდება, რადგან მიიჩნევენ, რომ ნს მწვავე ფაზაში დიაგნოსტიკისა და პროგნოზის მიზნით ბიოფსიის ჩატარება ვერ აანაზღაურებს აღნიშნულ პროცედურასთან დაკავშირებული თრომბოზების, სისხლდენისა და ინფექციის შესაძლო რისკს. ამავე დროს, ნებისმიერი ასაკის პაციენტს, რომელსაც ნს გართულებული კლინიკური პრეზენტაცია ან სტეროიდებით მკურნალობის უარყოფითი შედეგები აღენიშნება, უნდა ჩაუტარდეს ჰისტოპათოლოგიური კვლევა ე.ი. დაავადების დინამიკა განსაზღვრას თირკმლის ბიოფსიის ჩატარების თარიღს (S.Karl et al., 2002; S. Gulati et

al., 2002; K.Schärer, O.Mehls, 2002; P.Walker et al.,2004). ჩვენს მასალაზე, მხოლოდ მეორადი სტეროიდრეზისტენტობის განვითარების შემდეგ დაისვა ნეფრობიოფსისის ჩატარების საკითხი.

საკონტროლო ჯგუფი: საკონტროლო ჯგუფში მცნს 50 (54%) პაციენტს დაუდასტურდა. ყველა შემთხვევაში სახეზე იყო სტეროიდების მიმართ მგრძობელობა ე.ი. ამ პაციენტებს სტეროიდებით მკურნალობის ფონზე 4-6 კვირის განმავლობაში სრული რემისია განუვითარდა, თუმცა ავადმყოფთა უმრავლესობა 2-3 კვირის ფარგლებში დაექვემდებარა მკურნალობის რეჟიმს. ამ ჯგუფში 32 პაციენტი (35%) ჩართული იქნა საკვლევ კოჰორტაში ინიციალური პრეზენტაციისას (იპ-სმფ), ხოლო 18 შემთხვევაში (19%) დაავადებას იშვიათად მორეციდივე ხასიათი ჰქონდა (იმ-ჰმფ). მათგან ანამნეზში 1-2 რეციდივის შემდეგ ნს უკუგანვითარება განიცადა 6 შემთხვევაში, დანარჩენ 12 შემთხვევაში რეციდივი იშვიათი იყო.

სქემა 1: საკვლევ პოპულაციაში პაციენტთა განაწილება



პაციენტებზე დაკვირვების პერიოდში განხორციელდა სათანადო კლინიკური და პარაკლინიკური გამოკვლევები.

პერიფერიულ სისხლში T-ლიმფოციტების რაოდენობრივი განსაზღვრა ხორციელდებოდა ცხვის ერითროციტებთან სპონტანური E-როზეტების წარმოქმნის მეთოდით. B-ლიმფოციტების პროცენტი კი დგინდებოდა კომპლემენტური როზეტების წარმოქმნის მეთოდით; ვსწავლობდით აგრეთვე T-ლიმფოციტების აქტიურ, ჰელპერულ და სუპრესორულ ფრაქციებს (M. Jondal et al., 1972; Д.К.Новиков, 1978). იმუნოგლობულინების სამი ძირითადი კლასის (IgG, IgA და IgM) რაოდენობრივი განსაზღვრა წარმოებდა აგარის გელზე რადიალური იმუნოდიფუზიის მეთოდით (G. Mancini et al., 1965), IgE შემცველობის განსაზღვრა ხდებოდა იმუნოფერმენტული მეთოდით (ELISA).

სისხლის ლეიკოციტების მიერ ინტერფერონის *in vitro* პროდუქციის უნარი ფასდებოდა В.Д.Соловьев, Т.А.Бектемиров-ის მიერ მოწოდებული მეთოდით (1981), ფაგოციტოზის შესწავლისას ფასდებოდა მისი სამი მაჩვენებელი: ფაგოციტური რიცხვი (ფრ) – შთანთქმის უნარის მქონე ნეიტროფილების რაოდენობა; ფაგოციტური ინდექსი (ფი)- მიკრობების საშუალო რიცხვი 1 ნეიტროფილზე; ფაგოციტოზის დასრულება (ფდ) – მონელებული მიკრობების პროცენტი საერთო რაოდენობიდან (Е.А. Кост, М.И. Степко, 1975; Н.С. Мотавкина и др., 1987).

პერიფერიული სისხლის მორფოლოგიური ელემენტების ელექტრონულ - მიკროსკოპული კვლევის მიზნით სისხლის ნიმუშის 1 მილილიტრიდან მიღებულია ლეიკოციტური აპკი, რომელსაც ვაფიქსირებდით გლუტარალდეჰიდის 2.5% და ოსმიუმის მჟავას 1% ბუფერულ ხსნარებში (pH 7.34) თანამიმდევრულად, ვაყალიბებდით ეპონის ნარევიში. ულტრათხელი ანათლები მიღებულ იქნა Reichert OM – И3 და ულტრამიკროტომზე. ანათლების შეღებვისათვის გამოყენებული იყო ურაცილაცეტატი და ტყვიის ციტრატით ორმაგი კონტრასტირების მეთოდი (Reynolds, 1963). გამოკვლევა წარმოებდა ელექტრონულ მიკროსკოპზე Tesla – BS 500 ამაჩქარებელი ძაბვა 70 კვტ.

სტატისტიკური ანალიზი

მიღებული მონაცემების სტატისტიკური დამუშავება ხორციელდებოდა SPSS/V 11.5 (Statistical Package for Social Sciencies) კომპიუტერული პროგრამით. რაოდენობრივი ცვლადები დამუშავდა Student's *t*-ტესტის ან Mann Whitney's U-ტესტის გამოყენებით (იმის გათვალისწინებით თუ როგორ ემორჩილებოდა მონაცემები ნორმულ განაწილებას). თვისობრივი მონაცემების შედარება ხდებოდა χ^2 - ტესტით. მრავლობითი ჯგუფის შედარებისას გამოყენებული იქნა ANOVA-ტესტი. გამოთვლილი იქნა შანსების თანაფარდობა (OR). სტატისტიკური დამუშავებისას სხვადასხვა ჯგუფისათვის მიღებული იქნა სარწმუნოების კოეფიციენტი (*p*). *p* – მაჩვენებელი < 0.05 მიჩნეული იქნა სარწმუნოების ზღვრად.

მიღებული შედეგები

1. მცნს რეციდიული მიმდინარეობის რისკ-ფაქტორები

საკვლევ პოპულაციას წარმოადგენდა 1-დან 14 წლამდე ასაკის 92 პაციენტი, რომელთაგან ვაჟი იყო 46 (50%), გოგონა – 46 (50%) (ცხრილი 2); ძირითადი ჯგუფისაგან განსხვავებით საკონტროლო ჯგუფში სჭარბობდა ვაჟები (*p*=0.048), რაც მცნს სპეციფიკურ მახასიათებელს წარმოადგენს (N. Kabuki et al., 1998; K.Schärer, O. Mehls, 2002; E. Ruth et al., 2005), ხოლო ძირითადი ჯგუფი მდედრობითი სქესის პრევალირებით ხასიათდებოდა (*p*=0.031).

ცხრილი 2. ავადმყოფების განაწილება სქესის მიხედვით

სქესი

გოგონა

ვაჟი

ძირითადი ჯგუფი	28 (66.7%)	14 (33,3%)
საკონტროლო ჯგუფი	18 (36%)	32 (64%)

საკვლევი პოპულაციის დაყოფისას თვალსაჩინო იყო ჯგუფებს შორის სხვაობა როგორც გენდერული განაწილების, ასევე დაავადების ინიციალური გამოვლინების ასაკის (5.2 ± 1.3 vs 3.6 ± 1.4 წელი, $P=0.000$) მიხედვით. აღსანიშნავია, რომ ძირითადი ჯგუფი წარმოდგენილი იყო უმეტესად არაქართველი მოსახლეობით – 29 პაციენტი (58%), ქართველი იყო მხოლოდ 13 (26%) ბავშვი ($n=42$). მიღებული მონაცემები ცხადყოფს, რომ ენობრივი ბარიერი ან არადაამაკმაყოფილებელი სოციალური პირობები ართულებს დაავადების მართვას და ხშირად განაპირობებს დაავადების არასასურველი ფორმების (ჰდვ, ხმფ) ჩამოყალიბებას: მშობლები თვითნებურად წყვეტენ მკურნალობას, შეაქვთ ცვლილებები მკურნალობის სტანდარტულ სქემებში და სხვ.

ძირითადი ჯგუფის პაციენტებში, საკონტროლო კონტიგენტთან შედარებით, სტეროიდზე ინიციალური პასუხიდან პირველ რეციდივამდე ინტერვალი მნიშვნელოვნად მოკლე იყო (2.9 თვე vs* 5.6 თვე $p=0.000$), ასევე მოკლე იყო რეციდივებს შორის ინტერვალი, ხშირი იყო ჰორმონოთერაპიის ფონზე ნს რეციდივის განვითარების შემთხვევები. საკონტროლო ჯგუფში თვალსაჩინო იყო სტეროიდების ინტერმისიულ კურსზე (6 კვირა) სწრაფი პოზიტიური პასუხი.

* vs (versus) - წინააღმდეგ

ცხრილი 3 საკვლევი პოპულაციის კლინიკური მახასიათებლები

ცვლადები	ძირითადი ჯგუფი (n=42)	საკონტროლო ჯგუფი (n=50)	P
დაავადების გამოვლინების ასაკი	5.2 ±1.3	3.6±1.4	0.000
ჰორმონზე ინიციალური პასუხის ვადა /კვირა/	2.7±0.6	2.6±0.5	0.725
რემისიის მიღწევიდან 1 რეციდივის განვითარების ვადა /თვე/	2.9±0.5	5.6±0.6	0.000

მონაცემები წარმოდგენილია საშუალო ± ს.გ (სტანდარტული გადახრა) სახით

მცნს თავისებურებებმა (ბავშვთა ასაკში გავრცელების სიხშირე, რეციდიული მიმდინარეობა, სტეროიდების მიმართ მგრძობელობის ვარიაბელობა და გამოსავლის არაერთგვაროვნება) და თანამედროვე ეტაპზე კლინიკურ მედიცინაში რისკ-ფაქტორთა გამოვლენის მიმართ მზარდმა ინტერესმა განსაზღვრა დაავადების უკეთ შეცნობისა და შესაბამისი პრევენციული ღონისძიებების შემუშავების მიზნით რისკ-ფაქტორთა იდენტიფიცირების აუცილებლობა.

მცნს რეციდიული მიმდინარეობის პრედიქტორების გამოვლენის მიზნით ჩვენს მიერ შეფასებული იქნა როგორც დაავადების კლინიკური მიმდინარეობის თავისებურებები, ასევე პაციენტთა მშობლების მიერ შევსებული წინასწარ შედგენილი კითხვარი.

როგორც ქვემოთ მოყვანილი ცხრილიდან ნათლად ჩანს, სხვადასხვა რისკ-ფაქტორის ზეგავლენა დაავადების მიმდინარეობაზე განსხვავებულია და არაერთმნიშვნელოვანი რიცხოვრივი მონაცემებით არის წარმოდგენილი. მცნს რეციდიული მიმდინარეობის მნიშვნელოვან რისკ-ფაქტორებს წარმოადგენს: ჰიპერტენზია, მიკროჰემატურია, თირკმლის ფუნქციის ალტერაცია. პრემორბიდული ანამნეზიდან საყურადღებო იყო სიცოცხლის პირველი წლის განმავლობაში სუნთქვის მოშლის სინდრომი, პაციენტებში შარდგამომყოფი სისტემის დაავადებები, რომლებიც ძირითადად საშარდე გზების ინფექციით იყო წარმოდგენილი და სხვა სომატური პათოლოგიები (ცხრილი 4).

ცხრილი 4

ცვლადი	OR (95% CI)	P
მიკროჰემატურია	1.9 (1.3 – 2.9)	0.000
ჰიპერტენზია	2.4 (1.8 – 3.1)	0.000
თირკმლის ფუნქციის ალტერაცია	2.7 (2.0 – 3.6)	0.000
რეციდივი ჰორმონოთერაპიის ფონზე	2.3 (1.8-3.0)	0.000
პრემორბიდული ანამნეზი		
სუნთქვის მოშლის სინდრომი	1.9 (1.3- 2.9)	0.000
შარდგამომყოფი სისტემის დაავადებები	1.2 (0.7-2.2)	0.000
სხვა სომატური დაავადება	2.3 (1.5-3.5)	0.087

სამეანო და ორსულობის ანამნეზიდან შეფასებული იყო შემდეგი მაჩვენებლები:

ცხრილი 5

ცვლადი	OR (95% CI)	P
გესტოზი	1.2 (0.8-1.9)	0.755
ანემია	1.4 (0.9-2.2)	0.034
ორს. პერიოდში მწვავე სომატური დაავადება	1.5 (0.9-2.4)	0.000
ორს. პერიოდში ქრ. სომატური დაავადება	1.6 (1.0-7.3)	0.006

ოჯახური ანამნეზიდან საყურადღებო იყო თირკმლისა და საშარდე გზების დაავადებები (დედა – OR -2.2, CI 1.4-3.6, $p=1.000$, მამა – OR – 2.2, CI 1.3-3.7, $p=0.585$) და არცთუ იშვიათად, ჰიპერტენზიის შემთხვევები (დედა – OR - 1.4, CI 0.9-2.4, $p=0.000$ მამა - OR - 1.5, CI 0.9-2.4, $p=0.000$). აღსანიშნავია, რომ ოჯახურ ანამნეზში ნეფროზული სინდრომის არსებობა წარმოადგენდა განთესვის ერთერთ კრიტერიუმს, რის გამოც კვლევაში შეძლებისდაგვარად არ მოხვდა ნეფროზული სინდრომის გენეტიკურად დეტერმინირებული ფორმები.

ძირითად ჯგუფში საკონტროლო კონტიგენტთან შედარებით ყურადღებას იპყრობდა პაციენტთა არადამაკმაყოფილებელი ცხოვრების პირობები (OR – 2.5, CI 1.7-3.8, $p = 0.009$) და ოჯახური მდგომარეობა (OR – 2.3, CI 1.6-3.6, $p=0.052$), რაც სავსებით ადასტურებს იმ მოსაზრებას, რომ ჰორმონომგრძობიარე მცნს უფრო ხშირია სოციალურად უზრუნველყოფილ ფენებში, სადაც კარგად არის დაცული ინფექციების მიმართ პრევენციული ღონისძიებები, მაგრამ სჭარბობს ალერგიული განწყობა (A. Abeed et al., 1999; W.Cheung et al., 2004). ამ უკანასკნელს, ჩვენს მასალაზე მცნს ჰორმონომგრძობიარე ფორმის დროს ადასტურებს IgE მაღალი მაჩვენებლების ფონზე ალერგიული განწყობის სიჭარბე როგორც პაციენტის, ასევე მათი მშობლების მხრიდან.

ამგვარად, მცნს დროს რისკ-ფაქტორების გამოყოფა საშუალებას გვაძლევს გამოვავლინოთ მაღალი რისკის მქონე ჯგუფი, მომავალში მცნს ხშირადმორეციდივე, ჰორმონოდამოკიდებული და ჰორმონორეზისტენტული ფორმების განვითარების შესაძლო კანდიდატები, რაც დაავადების დროული და ადექვატური მართვის მნიშვნელოვანი წინაპირობაა.

2. ორგანიზმის იმუნური სტატუსის შეფასება

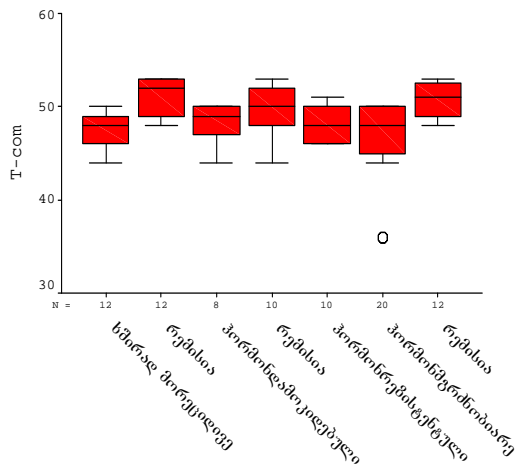
მცნს დროს ბავშვებში

მცნს ძირითად (42 შემთხვევა) და საკონტროლო (50 ბავშვი) ჯგუფებში გაერთიანებულ პაციენტებს იმუნოლოგიური კვლევა უტარდებოდა ნეფროზული სინდრომის აქტიურ და რემისიის ფაზებში. ჯგუფების შედარება ხდებოდა როგორც ჯანმრთელი კონტროლის ასევე რემისიის ფაზაში მიღებულ მონაცემებთან, ზოგიერთი ცვლადის შედარება წარმოებდა ნს აქტიურ ფაზაში მრავლობით ჯგუფს შორის. როგორც საკონტროლო, ასევე ძირითად ჯგუფებში ნს აქტიურ ფაზაში, მიუხედავად დაავადების მიმდინარეობის თავისებურებისა და ცვლილებების არასპეციფიკური ხასიათისა, იმუნოლოგიური პარამეტრების ცვლილება მნიშვნელოვანი იყო: გამოხატული იყო როგორც T-უჯრედული, ასევე ჰუმორული იმუნიტეტის ცვლილება, არასპეციფიკური დაცვის და ინტერფერონის სისტემის მაჩვენებლების დაქვეითება.

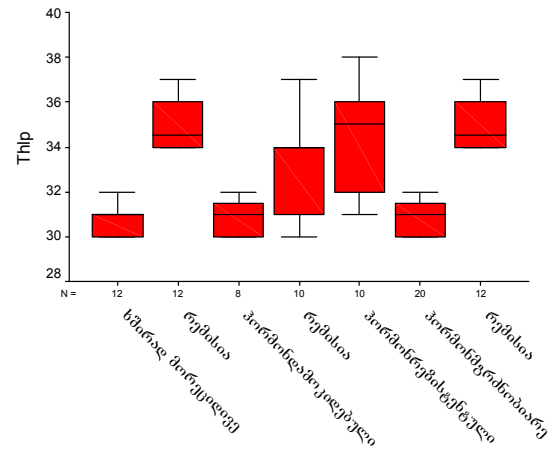
საკონტროლო ჯგუფში გაერთიანებულ პაციენტთა და ჯანმრთელ პირთა ანალოგიურ მაჩვენებელთან შედარებით T-ლიმფოციტების დაქვეითება და T-ჰელპერული სისტემის დათრგუნვა უფრო მკვეთრად იყო გამოხატული ძირითად ჯგუფში ($p<0.05$). ამ კონტიგენტში T^{3+} და T^{4+} ფენოტიპის მქონე ლიმფოციტების დაქვეითების პარალელურად აღინიშნა T^{8+} ლიმფოციტების (T-სუპრესორების)

რაოდენობის მატება. მიღებული შედეგები ასოცირებული იყო იმუნორეგულაციური ინდექსის (T^{4+} / T^{8+}) მნიშვნელოვან ცვლილებებთან ($p < 0.05$). ნიშანდობლივია, რომ იმუნოგენუზის მხრივ ცვლილებები ნაკლები გამოხატულების და საკონტროლო ჯგუფის მონაცემების იდენტური იყო ხშირადმორეციდივე ნს დროს.

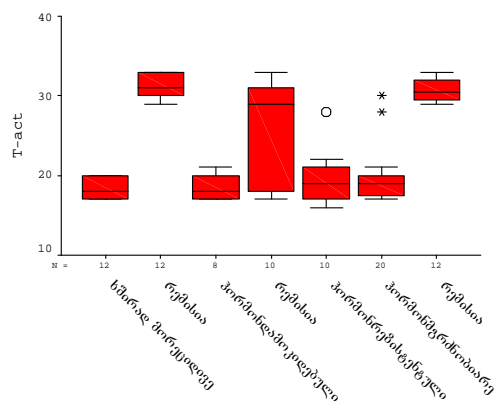
გრაფიკული გამოსახულების კლასტერი 11. მცნს სხვადასხვა ფორმით პაციენტთა იმუნური სტატუსის (1. - T-ლიმფოციტების; 2. - T-ჰელპერი; 3. - T-ლიმფოციტების აქტიური ფრაქციისა; 4. - T-სუპრესორების) გრაფიკული გამოსახულება:



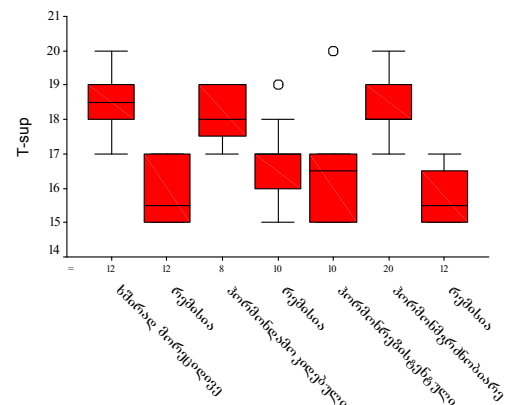
გრაფიკი 1 | T – ლიმფოციტები



გრაფიკი 2 | T – ჰელპერი



გრაფიკი 3 | T – აქტიური



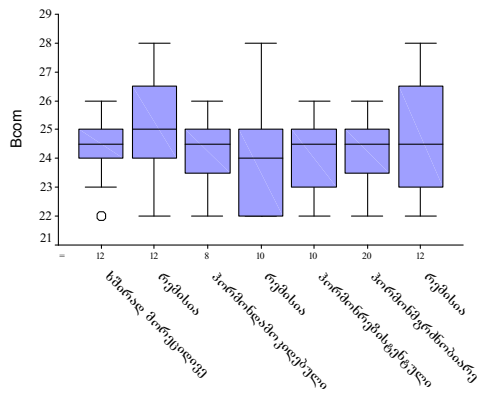
გრაფიკი 4 | T – სუპრესორები

მცნს რემისიის ფაზაში, ასევე ნს დაბალი აქტივობის დროს პაციენტთა ძირითად ჯგუფში საყურადღებო იყო T-ლიმფოციტების დისბალანსის პერსისტირება, ჰელპერული უჯრედების დაბალი შემცველობა ($p < 0.05$), რაც საკონტროლო ჯგუფში არ აღინიშნა. ნიშანდობლივია, რომ იმუნურ დარღვევათა სიმძიმე დაკავშირებული იყო რეციდივის სიხშირესა და ნს აქტივობის ხარისხთან.

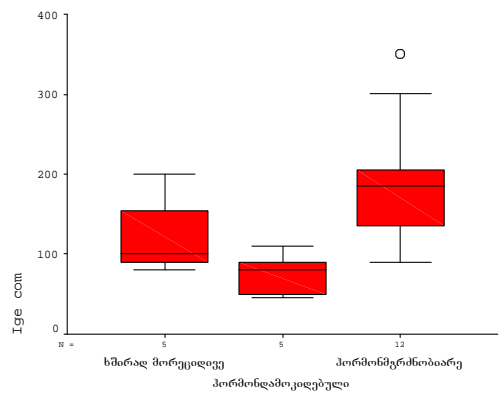
როგორც კვლევის მონაცემები ცხადყოფს, ძირითად კონტიგენტში დებიუტის ან წს მორიგი რეციდივის, ასევე წს დაბალი აქტივობის შემთხვევაშიც კი IFN- γ და IFN- α დონე ლეიკოციტებში სარწმუნოდ დაბალია ($p < 0.05$). მხოლოდ ხშირადმორეციდივე წს დროს აღნიშნული პარამეტრები საკონტროლო ჯგუფის – პირველადად მგრძნობიარე იშვიათადმორეციდივე წს მაჩვენებლების იდენტური იყო ($p < 0.001$).

ძირითად ჯგუფში ჰუმორული იმუნიტეტის მაჩვენებლებიდან ყურადღებას იპყრობდა B-ლიმფოციტების სტატისტიკურად არასარწმუნო მატება, IgA, IgG დაქვეითებული დონე და IgM მომატებული შემცველობა. საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით აღინიშნა IgG დაბალი შემცველობა. IgE არასარწმუნო მატება ნაწილობრივ საყურადღებო იყო ხშირადმორეციდივე წს დროს და არ დადასტურდა ჰორმონოდამოკიდებული და ჰორმონორეზისტენტული წს არცერთ შემთხვევაში.

გრაფიკული გამოსახულების კლასტერი 12. მცნს სხვადასხვა ფორმით პაციენტთა იმუნოლოგიური მაჩვენებლების (5. - B-ლიმფოციტებისა და 6. - IgE) გრაფიკული გამოსახულება:



გრაფიკი 5 | B – ლიმფოციტები



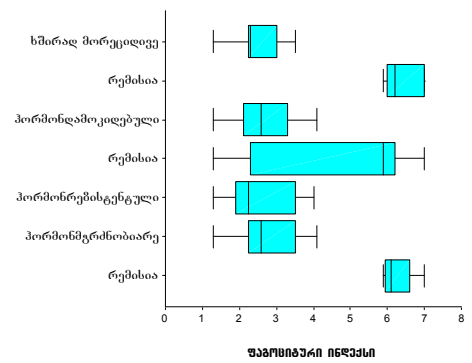
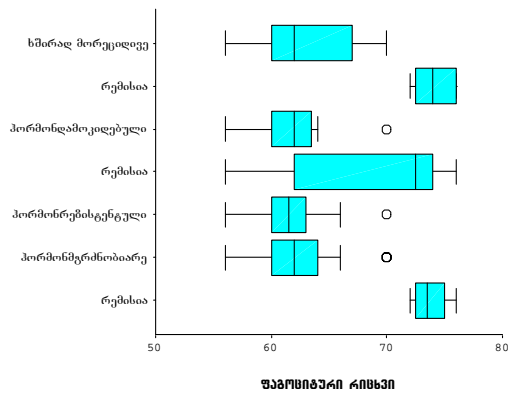
გრაფიკი 6 | IgE

საკონტროლო ჯგუფში B-ლიმფოციტების შედარებით მაღალი დონის ფონზე ჰუმორული იმუნიტეტის სხვა მახასიათებლები ძირითადი ჯგუფის ანალოგიური იყო, თუ მხედველობაში არ მივიღებთ იმუნური პარამეტრების დათრგუნვის ხარისხს. საყურადღებო იყო IgE მაღალი შემცველობა, რომლის მატების პარარელულად თითქმის ყველა შემთხვევაში ვლინდება სხვადასხვა ხასიათის ალერგიული რეაქცია. ურთიერთდამოკიდებულება IgE-ს მომატების ხარისხსა და დაავადების სიმძიმეს შორის, გარდა ერთეული შემთხვევებისა, სადაც რეაგენების შემცველობა საკმაოდ მაღალი იყო, არ შეიმჩნეოდა. საყურადღებოა, რომ ზოგიერთ შემთხვევაში ($n=9$ (18%)) კოლოს კბენა, პროხის რძისა ან ნიგოზის განმეორებითი მიღება წს რეკურენტული მიმდინარეობის საფუძველი გახდა. მიღებული შედეგები იმუნორეგულატორული ინდექსის (T^{4+}/T^{8+}) მხრივ ცვლილებებთან ($p=0.000$) ერთად მეტყველებს ეფექტორული ლიმფოციტების ანუ ჰელპერების დაბალ აქტივობაზე, რაც T-რეგულატორული ლიმფოციტების დისფუნქციასა და T-სუპრესორების მიმართ კონტროლის შესუსტების მაჩვენებელია.

ძირითადი ჯგუფში გამოიკვეთა ფაგოციტოზის სამივე კომპონენტის მნიშვნელოვანი დაქვეითება (ფაგოციტური რიცხვი, ფაგოციტური ინდექსი,

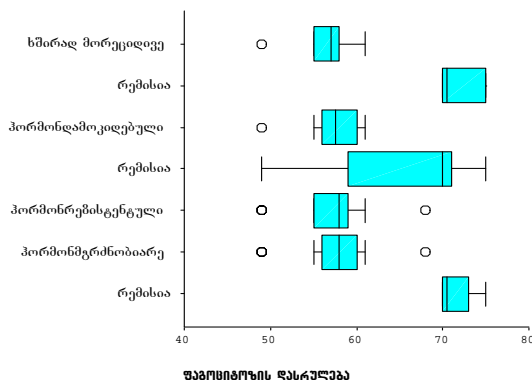
მონელების პროცენტი) ($p < 0.001$), IFN- γ და IFN- α აქტივობის მკვეთრი დეფიციტი, ვიდრე ეს აღინიშნებოდა საკონტროლო ჯგუფსა და ჯანმრთელ კონტროლთან შედარებით.

გრაფიკული გამოსახულების კლასტერი 13. ფაგოციტოზის კომპონენტების (7. - ფაგოციტური რიცხვი; 8. - ფაგოციტური ინდექსი; 9. - ფაგოციტოზის დასრულება) გრაფიკული გამოსახულება:



გრაფიკი 7 | ფაგოციტური რიცხვი ინდექსი

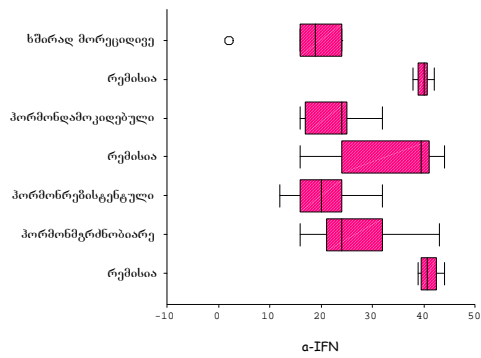
გრაფიკი 8 | ფაგოციტური



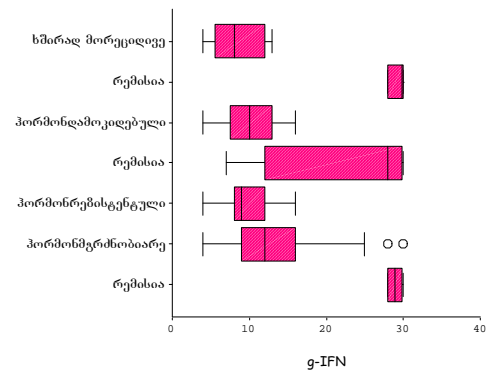
გრაფიკი 9 | ფაგოციტოზის დასრულება

საკონტროლო ჯგუფში ლეიკოციტებში IFN- γ აქტივობა ნს დებიუტის ან ნს მორიგი რეციდივის შემთხვევაში სარწმუნოდ დაბალია ($p < 0.005$), ვიდრე რემისიის დროს და ასოციაშია IgE-ს ჰიპერპროდუქციასთან. IgE-ს ჰიპერპროდუქცია IFN- γ შემცველობის დაქვეითებასთან ერთად მეტყველებს Th0 უჯრედების დიფერენციაციის შესაძლებლობაზე Th2 კლასში, რომელიც, თავის მხრივ, ასტიმულირებს რა IL4, TNF, IFN- α და სხვა ციტოკინების პროდუქციას, ინდუცირებს IgE ჰიპერპროდუქციას.

გრაფიკული გამოსახულების კლასტერი 14. ინტეფერონის სისტემის გრაფიკული გამოსახულება (10. α -INF და 11. γ -INF)



გრაფიკი 10 | α -IFN



გრაფიკი 11 | γ -IFN

ამგვარად, მიღებული მონაცემები ცხადყოფს, რომ მცნს დროს იმუნური სისტემის სხვადასხვა რგოლს შორის დისბალანსი და მისი ხასიათი განსაზღვრავს დაავადების მიმდინარეობის ჰეტეროგენობას და ჰორმონების მიმართ მგრძობელობის ხასიათს. მცნს პაციენტებს, მიუხედავად სტეოიდმგრძობელობისა, როგორც დებიუტის, ასევე რეციდივის სტადიაში, კომპლემენტის ნორმული დონის ფონზე, აღენიშნა ორგანიზმის არასპეციფიკური რეაქტიულობის მაჩვენებლების, კერძოდ, ფაგოციტოზის სამივე კომპონენტის (ფაგოციტური რიცხვი, ფაგოციტური ინდექსი, მონელების პროცენტი) დაქვეითება, როგორც IFN- α , ასევე IFN- γ აქტივობის შეცვლა, როგორც უჯრედული, ასევე ჰუმორული იმუნიტეტის დისფუნქცია.

ნს აქტივობა, დაავადების სრული თუ ნაწილობრივი რემისია კავშირშია T-ლიმფოციტების რაოდენობრივ ცვლილებებთან: სახელდობრ, ნს აქტივობა ურთიერთდამოკიდებულებაშია T ლიმფოციტების რაოდენობრივ მერყეობასთან. რეციდივის განვითარება, მისი სიხშირე და ინტენსივობა ურთიერთკავშირშია რემისიის დროს T-ლიმფოციტების საერთო რაოდენობასთან. ასე მაგ., საკონტროლო ჯგუფში იშვიათი რეციდივით T ლიმფოციტების საერთო რიცხვი ნორმას უახლოვდება, იმუნორეგულაციური ინდექსი, რეაგინების შემცველობა და IFN- γ დონე ნორმალიზდება, მაშინ, როდესაც, ძირითად ჯგუფში T-ლიმფოციტების საერთო რიცხვი საკონტროლო ჯგუფის პაციენტთა მონაცემებთან შედარებით დაქვეითებულია. B-უჯრედების რაოდენობრივი მერყეობა არ აღმოჩნდა კავშირში დაავადების მიმდინარეობის თავისებურებასთან. ჰორმონდამოკიდებული და ჰორმონორეზისტენტული ფორმების დროს იგი უპირატესად ჰუმორული რგოლის აქტივობის მაჩვენებელია.

მიღებული მონაცემები ცხადყოფს, რომ მცნს განვითარებაში აქტიურ მონაწილეობას იღებს ერთმანეთთან მჭიდრო კავშირში არსებულ იმუნურ პარამეტრთა ერთობლიობა და მნიშვნელოვან წილად განსაზღვრავს დაავადების მიმდინარეობის ხასიათს.

3 მცნს პაციენტთა პერიფერიული სისხლის უჯრედების

ულტრასტრუქტურა

მიუხედავად იმისა, რომ სისხლის სისტემაში მიმდინარე ცვლილებები მცნს პათოგენეზის ერთერთი შემადგენელი კომპონენტია, საკითხი სისხლის უჯრედების ულტრასტრუქტურის ცვლილებებისა და მათი სუბმიკროსკოპული რეორგანიზაციის შესახებ ლიტერატურაში ჯერ კიდევ არ არის დამაკმაყოფილებლად გაშუქებული. ჩვენი კვლევის მონაცემები დაფუძნებულია სისხლის ფორმიანი ელემენტების მორფოფუნქციურ დახასიათებაზე ელექტრონულმიკროსკოპული და იმუნოლოგიური კვლევების შედეგად მიღებულ მონაცემებზე.

მცნს ჰორმონომგრძობიარე (ჰმგ) ფორმის დროს ანუ საკონტროლო ჯგუფში 15 პაციენტს (30%) ჩაუტარდა სისხლის უჯრედების (მონოციტები, ნეიტროფილები, ლიმფოციტები, ეოზინოფილები, ბაზოფილები, ერითროციტები) ულტრასტრუქტურის კვლევა. ჰორმონომგრძობიარე ნეფროზული სინდრომის აქტიურ ფაზაში მკურნალობამდე პერიფერიული სისხლის მონოციტების ულტრასტრუქტურა შემდეგი თავისებურებით ხასიათდებოდა: მონოციტთა უმრავლესობა (სურათი 1 [a]) ხასიათდებოდა ლობიოს ფორმის ბირთვის, მსხვილი ბირთვაკის და დისპერგირებული ქრომატინის შემცველობით. ციტოპლაზმაში, განსაკუთრებით გოლჯის ზონაში, მრავალი მეორადი ლიზოსომაა. პრედნიზოლონით მკურნალობის შემდეგ მონოციტებში [b] გაჩნდა ღრმა ბირთვოვანი ჯიბეები, მრავლობითი პირველადი და მეორადი ლიზოსომები, ვეზიკულური და ვაკუოლური სტრუქტურები. ციტოპლაზმის მემბრანის მიმდებარე ზონების მნიშვნელოვანი გაიშვიათება უჯრედში კატაბოლიზმის პროცესების სიჭარბეზე მიუთითებდა, რაც არ აღინიშნებოდა სტეროიდებით მკურნალობის დაწყებამდე. პაციენტთა ამ ჯგუფში მონოციტების ულტრასტრუქტურის ცვლილებების პარალელურად საყურადღებო იყო ატოპურ გამოვლინებათა სიჭარბე, IgE მაღალი შემცველობა და INF- γ დაბალი დონე. ცხადია, რომ მცნს რთულ პათოგენეზურ მექანიზმში, მონონუკლეალური ლეიკოციტები მონოციტების სახით გარკვეული ტრიგერის როლს ასრულებს იმუნოგენეზის Th2-პასუხის ჩამოყალიბებაში შესაბამისი ციტოკინური პროფილის ფორმირების თვალსაზრისით. ძირითად ჯგუფში (10 პაციენტი (24%) მონოციტების ულტრასტრუქტურის მხრივ განსხვავებული ცვლილებები აღინიშნა: ჰორმონოთერაპიის მიუხედავად მონოციტებში არ გაჩნდა ღრმა ბირთვოვანი ჯიბეები, მრავლობითი პირველადი და მეორადი ლიზოსომები, ვეზიკულური და ვაკუოლური სტრუქტურები. ციტოპლაზმის მემბრანის მიმდებარე ზონებში არ აღინიშნა შემუშების დამადასტურებელი სურათი.

პაციენტთა ამ კონტიგენტში სპეციფიკური ცვლილებები აღინიშნა ასევე ეოზინოფილური [c] და ბაზოფილური ლეიკოციტების [d] ულტრასტრუქტურის მხრივ. კერძოდ, მაღალი პოპულაციური ჰეტეროგენობით გამოირჩეოდა ეოზინოფილური ლეიკოციტების ულტრასტრუქტურა. ასე, მაგალითად, IgE მაღალი მაჩვენებლის დროს სჭარბობდა ეოზინოფილები მნიშვნელოვანი ხარისხის დეგრანულაციით, მათი შემცველობა არაერთგვაროვანი იყო, მემბრანის გასწვრივ შემუშებით, მრავალ გრანულაში მატრიქსის კრისტალური სტრუქტურა შეცვლილი იყო, იგი ხდებოდა უფრო ჰომოგენური და ნათელი. ბაზოფილურ ლეიკოციტებში გრანულების რიცხვი მემბრანის შეუცვლელი სტრუქტურით ვიზუალურად განსაკუთრებით შემცირებული იყო, კონუსისმაგვარი გრანულები შეინიშნებოდა მხოლოდ დაავადების კუთილთვისებიანი მიმდინარეობის დროს.

საკონტროლო კონტიგენტის სისხლის შრატში სჭარბობდა ბაზოფილური ლეიკოციტები, რომელთა გრანულების გამჭვირვალობა მაღალი იყო, არც თუ იშვიათად ეგზოციტოზის შემდეგ გრანულები გარდაქმნას განიცდიდა ნარჩენი ვაკუოლის სახით.

მონონუკლეარული ლეიკოციტების მსგავსად, ეოზინოფილებისა და ბაზოფილების ულტრასტრუქტურული ცვლილებები შეიძლება მივიჩნიოთ ნს პროგნოზულ, იმუნოგენეზის Th2-გზის აქტივაციის მარკერისა და გარკვეულწილად, ჰორმონომგრძობელობისა და შესაბამისად, ნეფროზული სინდრომის კეთილსაიმედო გამოსავლის პრედიქტორად.

T-ლიმფოციტი მკურნალობამდე [e] წარმოდგენილი იყო გაიშვიათებული ციტოპლაზმით და გაღარიბებული ორგანელებით, საყურადღებო იყო დისტროფიულად შეცვლილი მიტოქონდრიები. თვალსაჩინო იყო ციტოპლაზმის მკვეთრად დაბალი ელექტრონული სიმკვრივე, რაც მის მომატებულ ჰიდროფილობაზე მიუთითებდა.

მცნს ჰორმონომგრძობიარე და ხშირადმორეციდივე ფორმების დროს მკურნალობის შემდეგ აღინიშნა ციტოპლაზმის გამდიდრება ორგანელებით, აზუროფილური გრანულებით. ვლინდება მრავალრიცხოვანი მიტოქონდრიები და რიბოსომები. პლაზმური მემბრანის რელიეფი უსწორმასწოროა, შეიცავს ფსევდოპოდიებს, რაც ოფსონიზაციის და ქემოტაქსისის გააქტივების ნიშნად შეიძლება ჩაითვალოს [f]. მსგავსი ტრანსფორმაცია ნაკლებად ან საერთოდ არ აღინიშნებოდა მცნს ჰორმონოდამოკიდებული და ჰორმონორეზისტენტული ფორმების დროს.

ლიმფოციტებს (B-ლიმფოციტი) [g] შორის სჭარბობდა დიდი ბირთვის მქონე უჯრედები. ბირთვსა და ციტოპლაზმას შორის თანაფარდობა მომატებული იყო. პლაზმოლემაზე მრავლობითი მსხვილი ხაოები აღინიშნებოდა. გამოხატული იყო პოლისომების, თავისუფალი რიბოსომების და მარცვლოვანი ენდოპლაზმური ბადის ელემენტების ჰიპერპლაზია, მკურნალობის პროცესში მნიშვნელოვან ტრანსფორმაციას განიცდიდა ნუკლეოპროტეიდული ჩანართები. მცირდებოდა მათი რაოდენობა, სიმკვრივე. აღინიშნებოდა პიკნოზური ბირთვის მქონე ლიმფოციტები [h].

საფიქრებელია, რომ მცნს დროს ლიმფოციტების ულტრასტრუქტურულ ცვლილებათა ხასიათი გარკვეულ კავშირშია სტეროიდების მიმართ მგრძობელობასთან: მის ეფექტურობას, ნაწილობრივ ან/და სრულ რეფრაქტურობასთან.

ერიტროციტების სუბმიკროსკოპული ცვლილებები უპირატესად ანიზო-პოიკილოციტოზის სახით ვლინდებოდა, საყურადღებო იყო განტელისმაგვარი და ნახევარმთვარის ფორმის ერიტროციტები, ერთეული მიკროციტები, უჯრედების ნაგლეჯები [i]. ერიტროციტების პლაზმოლემა არასრულყოფილად კონტურირებული და გაფაშრებული იყო. დიდ სივრცეზე ვლინდებოდა მემბრანის გაგლეჯა და შიგთავსის ანუ ჰემოლიზური ან არაჰემოლიზური ფორმების [j] პლაზმაში გადასვლა. საყურადღებო იყო ერიტროციტების ციტოპლაზმის დაბალი სიმკვრივის ზონებით. მნიშვნელოვანი ხარისხით დაზიანებულ ერიტროციტებში ვლინდებოდა ვაკუოლებისმაგვარი დიდი ზომის ღრუები.

მკურნალობის შემდეგ ერთროციტების მხრივ ანიზო-პოიკილოციტოზის ხარისხი მცირდებოდა, თუმცა ერთროციტების ციტოპლაზმის კეროვანი დაშლის ზონები შენარჩუნებული იყო, განსაკუთრებით, იმ უბნებში, რომელიც იდენტიფიცირდება როგორც ჰემოგლობინის ექვივალენტი, სადაც მარცვლოვანი სუბსტრატი ლოკალიზდება. ამ შემთხვევებში საყურადღებო იყო მაკროციტების სიჭარბე.

ნეიტროფილების ულტრასტრუქტურის მხრივ ელექტრონულ-მიკროსკოპული კვლევით მნიშვნელოვანი ცვლილება გამოვლინდა: იშვიათად მორეციდივე ნს დროს ნეიტროფილების მხრივ (5 შემთხვევა) უპირატესად “ინტაქტური” სტრუქტურის მქონე ნეიტროფილები იპყრობდა ყურადღებას. ხშირადმორეციდივე, ჰორმონოდამოკიდებული და ჰორმონორეზისტენტული ნს დროს კი ნეიტროფილების მხრივ გამოვლინდა უმეტესად (10-დან 7 შემთხვევაში) ნეიტროფილების ორგანელების დისტროფიული ცვლილებები და იშვიათად (3 პაციენტი) თითქმის “ინტაქტური” სტრუქტურის მქონე უჯრედები [k]. გამოხატული დისტროფიული ცვლილებების მქონე უჯრედების პლაზმური მემბრანა იყო სადა. ოპტიკურად გამჭვირვალე შიგთავსის მქონე მრავლობითი ვაკუოლები ბირთვის ახლო ზონაში იყო მოთავსებული. ბირთვთან ახლო ლოკალიზდებოდა ასევე ნუკლეოლემასთან შერწყმული მსხვილი კომპრესირებული ვაკუოლები. I ტიპის გრანულები (აზუროფილური) საშუალო რაოდენობითაა წარმოდგენილი და მნიშვნელოვნად არის გამორეცხილი. შიგთავსი გრანულების ცენტრშია თავმოყრილი ან განლაგებულია მემბრანის შიდა ზედაპირის (რომელიც ხშირად ფაშარია) გასწვრივ. II ტიპის მარცვლოვანება, რომლებიც სხვა უჯრედებში ლიზოსომების ექვივალენტად გვევლინება, მკვრივი გრანულების სახით არის წარმოდგენილი.

მკურნალობის პროცესში აზუროფილური გრანულების რაოდენობა და სიმკვრივე იცვლება. ისინი ბირთვთან იყრიან თავს. ვლინდება განსხვავებული ფორმის (ჩხირისმაგვარი ბირთვი) უჯრედები, დაკბილული, არათანაბარი მემბრანით. II ტიპის გრანულების ტოპოგრაფია და რაოდენობა მნიშვნელოვან ცვლილებებს არ განიცდის [l].

როგორც ვხედავთ, მცნს დროს პერიფერიული სისხლის უჯრედული ელემენტები მნიშვნელოვან ცვლილებებს განიცდიან, იღებენ რა აქტიურ მონაწილეობას დაავადების პათოგენეზურ მექანიზმებსა და კლინიკური სურათის განვითარებაში, რასაც ადასტურებს მნიშვნელოვანი განსხვავება ულტრასტრუქტურულ მახასიათებლებს შორის ძირითად და საკონტროლო ჯგუფებში.

ამგვარად, მცნს დროს პერიფერიული სისხლის უჯრედთა ულტრასტრუქტურის ცვლილებების ხასიათი განსაზღვრავს მის ფუნქციურ შესაძლებლობებს და, გარკვეულად ჰორმონების მიმართ მგრძობელობას, რაც, თავის მხრივ, დაავადების მიმდინარეობისა და გამოსავლის პროგნოზირების საშუალებას იძლევა.

დასკვნები

1. მცნს მიმდინარეობასა და ჰორმონების მიმართ მგრძობელობის ხასიათზე მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს როგორც პროგნოზული ღირებულების რისკის ფაქტორები, ასევე ორგანიზმის იმუნოლოგიური მაჩვენებლების დისფუნქციისა და პერიფერიული სისხლის უჯრედების ულტრასტრუქტურულ ცვლილებათა დინამიკა
2. მცნს რეციდიული მიმდინარეობის პროგნოზულად არაკეთილსაიმედო რისკ-ფაქტორებს წარმოადგენს მიკროჰემატურია OR -1.9 (CI 1.3–2.9), ჰიპერტენზია OR - 2.4 (CI 1.8–3.1), თირკმლის ფუნქციის ალტერაციის ეპიზოდები OR -2.7(CI 2.0–3.6), ნეფროზული სინდრომის რეციდივი ჰორმონოთერაპიის ფონზე OR - 2.3 (CI 1.8-3.0);
წარსულში გადატანილი შარდგამომყოფი სისტემის დაავადებები OR-1.2 (CI 0.7-2.2), სუნთქვის მოშლის სინდრომი OR - 1.9 (CI 1.3-2.9), სხვა სომატური დაავადებები OR - 2.3 (CI 1.5-3.5).
3. მცნს პაციენტთა ძირითად ჯგუფში იმუნოპათოლოგიური ძვრები, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, უფრო ღრმა და მნიშვნელოვანია: T-ლიმფოციტების სარწმუნოდ დაბალი მაჩვენებლისა და იმუნორეგულაციური ინდექსის მნიშვნელოვანი ცვლილების პარალელურად განსაკუთრებით თვალსაჩინოა T-ჰელპერული სისტემის ღრმა დათრგუნვა, რაც T-სუპრესორებზე ეფექტორული ლიმფოციტების ფიზიოლოგიური ინჰიბირებადი ზემოქმედების შემცირების შედეგია.
4. პაციენტთა ძირითად ჯგუფში რემისიის ფაზაში დაავადების მიმდინარეობის (ხშირადმორეციდივე, ჰორმონორეზისტენტული, ჰორმონოდამოკიდებული ფორმების) პროგნოზულ მარკერს წარმოადგენს პერსისტიული ხასიათის T-უჯრედული იმუნიტეტის დისფუნქცია ჰელპერული სისტემის დათრგუნვის პრევალირებით, ინტერფერონული სისტემისა და ფაგოციტოზის მაჩვენებლების დაქვეითება.
5. მცნს ჰორმონომგრძობიარე ფორმის დროს Th2–დამოკიდებული იმუნოგენეზის აქტიური როლის მაჩვენებელია B–ლიმფოციტების შედარებით მაღალი დონის პარალელურად უარყოფითი კავშირი IgE სინთეზსა და INF- γ მაჩვენებელს შორის: IgE სინთეზზე INF- γ ფიზიოლოგიური ინჰიბირებადი ზემოქმედების დაქვეითება განაპირობებს Th2–უჯრედებისა და მასთან დაკავშირებული შესაბამისი ციტოკინების აქტივაციას, რაც, თავის მხრივ, დაავადების კეთილსაიმედო პროგნოზის პრედიქტია.
6. მცნს დაავადებულთა ძირითად და საკონტროლო ჯგუფებში პერიფერიული სისხლის უჯრედული ელემენტების ულტრასტრუქტურულ ცვლილებათა ხასიათი და დინამიკა შესაბამისობაშია დაავადების პათოგენეზური მექანიზმის ვარიანტელობასთან და იძლევა მკურნალობის ეფექტურობისა და მიმდინარეობის ხასიათის პროგნოზის საშუალებას.

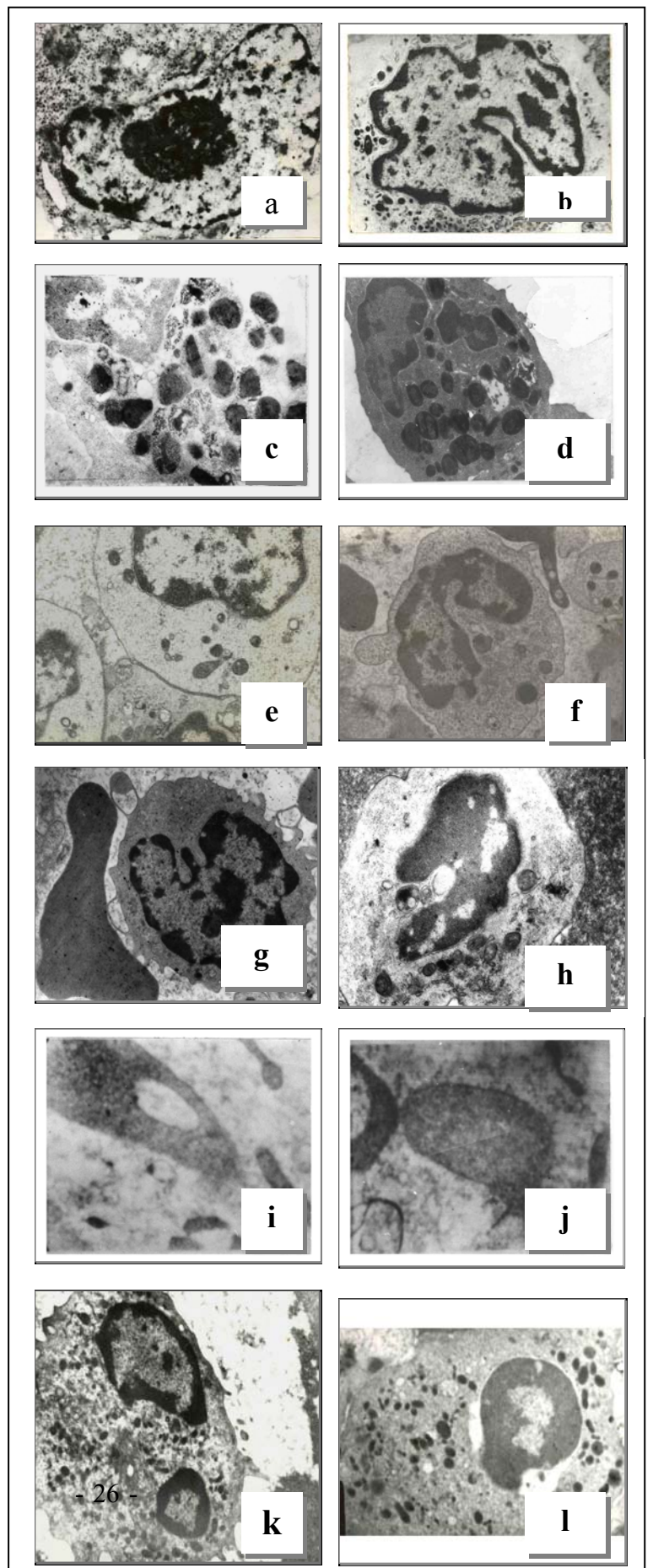
პრაქტიკული რეკომენდაციები

1. დაავადების მონიტორინგის თვალსაზრისით მცნს დროს მნიშვნელოვანია მიმდინარეობის პროგნოზული რისკ-ფაქტორების გამოვლენა: მცნს ხშირად მორეციდივე, ჰორმონოდამოკიდებული და მეორადად სტეროიდრეზისტენტული ფორმების რისკ-ფაქტორებად შეიძლება მივიჩნიოთ მიკროჰემატურიის, ჰიპერტენზიის, თირკმლის ფუნქციის ალტერაციის ეპიზოდები, რეციდივი ჰორმონოთერაპიის ფონზე.
2. დაავადების მონიტორინგისათვის მნიშვნელოვანია T-ლიმფოციტების საერთო რაოდენობის და ჰელპერული სისტემის შეფასება რემისიის ფაზაში. აღნიშნული სისტემის დისფუნქცია შეიძლება ჩავთვალოთ რეციდივის პრედიქტად.
3. დაავადების პროგნოზისათვის მნიშვნელოვანია მცნს განვითარებაში Th2 იმუნოგენეზის პრევალირების იდენტიფიკაცია (IgE მაღალი შემცველობა IFN- γ დაბალ დონესთან და ატოპურ ანამნეზთან ერთად, ეოზინოფილების, ბაზოფილების, მონოციტების ულტრაქსტრუქტურის ცვლილებები) და ატოპური მდგომარეობის პრევენციის ადექვატური გზების დროული შემუშავება.

დისერტაციის თემაზე გამოქვეყნებულ ნაშრომთა სია იხილეთ გვ.40

სურათი 1. მცნს დროს სისხლის
ფორმიანი ელემენტების
ულტრასტრუქტურა

Рисунок 1. Ультраструктура
форменных элементов крови
при НСМИ



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Среди болезней почек, в связи с разнообразием течения, сложностью лечения и неоднозначностью прогноза, особое место занимает идиопатический нефротический синдром (ИНС) у детей. Понятие "ИНС" объединяет неоднородную группу заболеваний с преимущественным инициальным поражением клубочков и гетерогенностью морфологических изменений, а также участием в патогенезе различных иммунных и неиммунных реакций (H.Schnaper, 1989; P. Grimbert et al., 2003; J. van den Berg, J. Weening, 2004).

Среди ИНС особое значение уделяется нефротическому синдрому с минимальными изменениями (НСМИ), IgM-мезангиальной нефропатии и фокально-сегментарному гломерулонефриту (International Study of Kidney Disease in Children., 1981).

НСМИ или минимальная гломерулопатия (литературные синонимы: липоидный нефроз, Nil disease, Minimal change disease, идиопатический нефротический синдром у детей, ICD-9: 581.3; ICD-10: N04) представляет собой первичную гломерулопатию, частота которой составляет 80% среди различных форм нефротического синдрома (НС) детского возраста и является ведущей причиной обращения к педиатру нефрологу. НСМИ в основном выявляется у детей раннего возраста, чаще у мальчиков и характеризуется рекуррентным течением. Интерес нефрологов к вышеуказанной патологии обусловлен также особенностями ее клинической вариабельности (патологический процесс может иметь самое различное течение - от частых рецидивов с неуклонно прогрессирующим течением, до спонтанного выздоровления), прогнозировать которое до настоящего времени связано с определенными трудностями, а часто не представляется возможным (A.Greenberg, 1998; K.Schärer, O.Mehl, 2002).

На сегодняшний день НСМИ относится к тем парадоксам практической медицины, когда механизм развития болезни не известен, тогда как существующий режим лечения – в целом удовлетворительный, а исход НС в основном, позитивный. Примечательно также, что даже самая доброкачественная форма НСМИ по природе является рекуррентной патологией. Соответственно, при каждом новом рецидиве заболевание на некоторое время возобновляется и пациенты повторно подвергаются агрессивной терапии (M. Haas, et al., 1998; R.Cunard, C. Kelly, 2002; K. Roth et al., 2002).

В последние годы классическая дефиниция НСМИ – полный и чистый НС, гормоночувствительность, рецидивное течение и выздоровление, сменилась учащением случаев часторецидивирующих, гормонозависимых и гормонорезистентных форм заболевания, нередкой трансформацией НСМИ в фокально-сегментарный гломерулосклероз (T.Srivastava et al., 1999; J.Kari, 2002; J.Kim et al., 2005).

НСМИ является объектом многосторонних исследований и все более настоятельной становится необходимость выявления риск-факторов, способствующих длительному течению и частым рецидивам НС. Решение этой проблемы требует уточнения вопросов этиологии, патогенеза и вариабельности клинического течения заболевания и, что самое главное, разработки оптимальных стандартных схем лечения, высокоэффективных при часторецидивирующих, стероидозависимых и стероидорезистентных формах НСМИ. Примечательно, что на сегодняшний день, ни один из этих вопросов нельзя считать разрешенным. Особо противоречивыми являются данные о патогенезе НСМИ, широко обсуждается роль иммунных механизмов и приоритетность его отдельных звеньев в развитии НС.

Известно, что такие классические и общеморфологические особенности гломерулонефритов, как гиперклеточность или/и мембранные преобразования при НСМИ не наблюдаются, а при иммунофлуоресцентном изучении биоптата не удается достоверно идентифицировать депозиты иммунных комплексов и/или комплемент. В тоже время, единственным, но неспецифическим патоморфологическим маркером НСМИ является деструкция педикул подоцитов: общий паттерн для всех заболеваний, протекающих с НС (P.Brenchley, 2003; S.Shankland et al., 2006). Отсутствие иммунных депозитов в почках и их низкое содержание в крови при НСМИ указывает на актуальность дисфункции клеточного иммунитета в развитии заболевания и на необходимость изучения показателей, подтверждающих значение аллергической реакции I-го типа: аллергический анамнез, компоненты, входящие в Th2 репертуар CD₄⁺ клеток (IL3, IL4, IL5, GP – CSF, интерфероны) и переключение В- лимфоцитов на синтез IgE (E.Wardle, 1996; G.Lama et al., 2002; M.Kemper et al., 2003.)

По данным различных авторов, наиболее частым триггером дебюта и рецидива НСМИ являются вирусные и микробные инфекции, первичная или повторная экспозиция организма к разным типам атопенов. В тоже время, медикаменты, действующие на медиаторы аллергической реакции (декортин, эндоксан и др.) при НСМИ достаточно эффективны. Эти положения, в свою очередь подчеркивают, что при НСМИ иммуногенетическая особенность организма, иммунорегуляторный дисбаланс и характер триггера определяют тип активации Т- лимфоцитов: стимулируется высвобождение цитокинов, характерных для Th1 или Th2 типа иммуногенеза. Таким образом, можно предполагать, что при НСМИ селективная протеинурия нефротического ранга, являющаяся основным звеном развития НС, опосредована именно цитокинами (С. Frank et al., 2000; P. Grimbert et al., 2003; M.Kemper et al., 2005)

Таким образом, в педиатрической нефрологии актуальность проблемы НСМИ определяются его частотой, сложностью патогенеза и проблемами лечения. Приоритетами проблемы НСМИ являются роль иммунных механизмов в патогенезе заболевания (дисфункция клеточного иммунитета, атопия) и уточнение детерминантного значения отдельных элементов клеток крови, вариабельность ответа пациентов при аналогичных режимах лечения и, что самое главное, учащение случаев часто рецидивирующих, гормонозависимых и гормонорезистентных форм заболевания, профилактика тяжелых осложнений в результате длительного применения гормональных и цитотоксических препаратов.

Цель исследования. Выявление риск-факторов рецидивирующего течения НСМИ в детском возрасте, с учетом клинических, иммунологических и ультраструктурных изменений клеток крови.

Задачи исследования

1. Формирование популяции детей, больных НСМИ, для проведения проспективного исследования;
2. Выявление факторов риска негативного значения, способствующих рецидивирующему течению НСМИ;
3. Оценка клинических особенностей рецидивирующего течения НСМИ у детей;
4. Оценка роли клеточного и гуморального звеньев иммунитета при рецидивирующем течении НСМИ; Определение значимости атопии в генезе НСМИ в качестве диагностического маркера заболевания;

5. Установление характера и информативность ультраструктурных изменений клеток крови при НСМИ с учетом особенностей течения заболевания и различной чувствительности к идентичному режиму гормонотерапии.

Научная новизна

- Впервые в педиатрической нефрологии с целью выявления риск-факторов рецидивирующего течения НСМИ проведено комплексное клиническое, инструментальное, биохимическое, иммунологическое исследование и изучение ультраструктуры клеток крови;
- Выделены риск-факторы рецидивирующего течения НСМИ в детском возрасте;
- Выявленная корреляция этих параметров с различными формами НСМИ позволяет объяснить механизм вариабельности развития НС и превалирования в патогенезе заболевания Th1- или Th2 – пути иммуногенеза;
- Впервые с целью уточнения механизма развития НСМИ проведено исследование ультраструктуры клеток крови (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, лимфоциты, моноциты, эритроциты).

Практическая ценность работы

1. Предложены различные критерии НСМИ и ведущие механизмы развития болезни дают возможность заранее прогнозировать течение и исход заболевания и повысить эффективность лечения как дебюта, так и рецидива НС;
2. Выявленные нами иммунологические и цитоморфологические маркеры могут быть использованы в качестве ценных дополнительных диагностических критериев при различных вариантах НСМИ у детей;
3. Идентификация групп высокого риска НСМИ дает возможность своевременного выявления реальных кандидатов часторецидивирующего, гормонозависимых и гормонорезистентных форм заболевания, своевременно провести мониторинг клиничко-лабораторных параметров и применить дополнительные инвазивные методы диагностики (нефробиопсия), что является наилучшим способом превенции нецеленаправленной агрессивной терапии и связанных с ней осложнений.

Основные положения, выносимые на защиту

- При НСМИ изменения иммунологических параметров существенны и носят неспецифический характер. Дисфункция иммунологических показателей находится в тесной взаимосвязи с характером течения заболевания и наличием риск-факторов прогностического значения;
- В основной группе пациентов в фазе ремиссии прогностическим маркером рецидивирующего течения заболевания являются дисфункция Т-клеточного иммунитета особенно, хелперной системы, понижение показателей интерферона и фагоцитоза;
- При гормончувствительной форме НСМИ понижение физиологического ингибирующего воздействия γ - INF на синтез IgE способствует активации Th2– цитокинов;

- Об активном участии клеток крови в патогенетических механизмах НСМИ и о характере течения заболевания существенное представление дают ультраструктурные изменения форменных элементов крови.

Внедрение в практику

Полученные результаты и основные положения работы внедрены в практику педиатрической клиники ТГМУ и нефрологического отделения детской центральной клинической больницы им. М.Яшвили, а результаты проведенных исследований используются в учебной программе кафедры педиатрии ТГМУ.

Публикации. По материалам диссертации опубликованы 4 научные работы. Основные положения диссертации были представлены и доложены на научных конференциях:

- XVII Международная школа-конференция медиков, "Бакуриани, 2005". 26.01.2005.
- Международная школа-семинар (ТГМУ, Ассоциация педиатров-нефрологов Грузии, Эгеосский медицинский университет, Турция): "Актуальные вопросы детской нефрологии". Тбилиси, 2006, 31 Май-1 Июнь.

Апробация работы состоялась на объединенном заседании кафедры педиатрии ТГМУ и педиатрической клиники ТГМУ им. Г.Жвания 12.04.2006 года.

Объем и структура диссертации

Диссертация представлена на грузинском языке, содержит 152 страницы печатного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, собственных исследований, анализа полученных результатов, заключения, практических рекомендаций и списка литературы. Библиография включает 290 литературных источников. Работа содержит 28 таблиц, 2 схемы и 30 графиков, иллюстрирована 17 фотоснимками.

Материалы и методы исследования

Исследования проведены в отделении нефрологии и искусственной почки детской центральной клинической больницы имени М.Яшвили. Формирование клинической популяции проводилось без случайной выборки, на основании обращаемости в стационар. На учет были взяты пациенты, у которых на основании клинических, анамнестических и лабораторных данных был подтвержден диагноз НСМИ. Главными критериями НС являлись: протеинурия нефротического ранга ($>40\text{мг/м}^2/\text{час}$), массивный отек, гипоальбуминемия и гиперлипидемия. Течение заболевания было оценено стандартными клиническими критериями (ISKDC 1981; Nash et al., 1992; K.Schärer, O.Mehl, 2002).

Включение пациентов в популяцию исследования проводилось на основе информированного устного согласия со стороны родителей пациентов. До начала исследования были четко определены критерии включения и отсеивания.

Критерии включения в исследование

1. Возраст детей от 1 до 9 лет при инициальной презентации заболевания;
2. Соответствие клинических показателей заболевания со стандартными международными критериями: протеинурия ($>40\text{мг/м}^2/\text{час}$), гипоальбуминемия ($<20\text{г/л}$), гиперлипидемия, массивный отек;
3. Скудный осадок мочи;
4. Функция почек сохранена;

Критерии отсеивания

1. Клинические проявления, свойственные системным патологиям;
2. НС в семейном анамнезе;
3. Гипокомплементемия;
4. Отказ от участия в исследовании.

На каждого пациента (92 больных) была заполнена стандартная карта исследования, которая содержала данные ретроспективного анамнеза, преморбидного фона заболевания, степень наследственной отягощенности ренальной патологией, социальные факторы и др.

Динамическое наблюдение над пациентами проводилось при дебюте или рецидивах НС и во время ремиссии. Лечение больных проводилось по общепринятой стандартной схеме НСМИ с учетом лечебного алгоритма педиатров-нефрологов.

С целью выявления риск-факторов рецидивирующего течения НС, исследуемая популяция была разделена на две группы. В первой (основной группе) были объединены пациенты с часто рецидивирующим, гормонзависимым или гормонорезистентным вариантом заболевания, а контрольную группу составили пациенты с гормончувствительным НС. Для определения чувствительности к стероидам учитывали (Таблица 1) следующие критерии (Greenberg A. 1998).

Таблица 1.

Клиническое описание НСМИ с учетом эффективности гормонотерапии

Стероидчувствительность

Полное исчезновение протеинурии в пределах 8-12 недель, в последующем - редкие рецидивы

Часто рецидивирующий/ стероидзависимый

Рецидив развивается при снижении дозы стероида

Рецидив развивается с частотой: 2х каждые 6 месяцев или 6 х в 18 месяцев

Рецидив развивается после прекращения гормонотерапии в течении 2 недель

Стероидрезистентный

Ремиссию достичь невозможно в течении 12 недель гормонотерапии

При распределении пациентов на группы был учтен принцип гомогенности популяции и те базисные показатели, которые могли повлиять на течение и исход НС (возраст, пол, форма активности и продолжительности болезни, сопутствующие патологии и др.). Были определены риск-факторы негативного значения, способствующие рецидивному течению НСМИ.

Основная группа:

Основную группу составили 42 пациента (46%) с НСМИ (Схема 1). В этом контингенте с учетом эффективности гормонотерапии и характера течения НС были выделены следующие формы заболевания:

В 20 случаях (22%) имели место рецидивы НС, частота которых составляла за 6 месяцев 2 -3 или более, т.е. была констатирована часторецидивирующая форма НСМИ (ЧРФ).

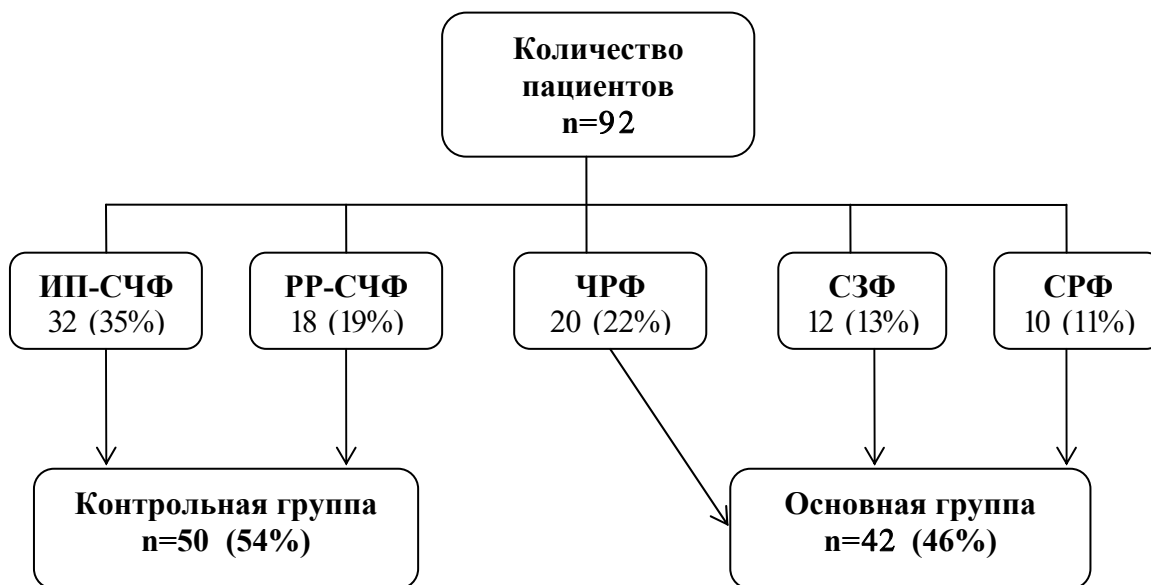
У 12 пациентов (13%) подтверждалась зависимость к стероидам: повторный курс стероидами возобновлялся в тех случаях, когда при понижении дозы или сразу после отмены стероида вновь развивался рецидив НС. Этот вариант течения НС нами был оценен как стероидзависимая форма НСМИ (СЗФ).

В 10 случаях (11%) при повторном рецидиве НС протеинурия имела персистирующий характер и несмотря на полный курс гормонотерапии (в течении 12-16 недель) была выражена разная степень активности НС. Примечательно, что у этих пациентов стероидрезистентность развилась вторично - после положительного инициального ответа на стероиды, иначе эти случаи не были бы включены в когорту исследования. Этот вариант течения НСМИ нами был оценен как вторично стероидрезистентная форма ИНС (СРФ).

Как известно, при заболеваниях почек прижизненное морфологическое исследование почечной ткани (биопсия) дает возможность уточнить диагноз, прогнозировать исход патологического процесса и проведения целенаправленной патогенетической терапии. У подростков и взрослых из-за низкой превалентности стероидчувствительных случаев НС, биопсия проводится до начала лечения, а у детей при острой стадии НС, особенно при инициальном эпизоде, проведение биопсии с целью диагностики и прогнозирования заболевания не соразмерно с риском тромбозов, кровотечения и инфекции, связанных с данной процедурой. В тоже время, в любом возрасте, при клинических проявлениях смешанной формы НС или отрицательных эффектах стероидтерапии, обязательным является проведение гистопатологического исследования почек. Таким образом, характер проявления НС, эффективность лечения и динамика болезни определяют срок проведения биопсии почек (K.Roth et al., 2002; S.Gulati et al., 2002; K.Schärer, O.Mehls 2002; P.Walker et al., 2004). На нашем материале, вопрос нефробиопсии был поставлен только после развития вторичной стероидрезистентности.

Контрольная группа: В контрольную группу вошли 50 пациентов (54%) с НСМИ (Схема 1). Во всех случаях была подтверждена чувствительность к стероидам, т.е. у этих пациентов полная ремиссия НС развилась за 4-6 недель лечения стероидами. Примечательно, что большинство пациентов "подчинились" лечению в течении 2-3 недель. Из этой группы, 32 пациента (35%) были включены в когорту исследования при инициальной презентации (ИП-СЧФ) НС, а в 18 случаях (19%) заболевание имело редкорезидивирующее течение (РР-ГЧФ): в 6 случаях после дебюта или 1-2 рецидивов НС отмечалась полная разрешенность процесса, а в остальных 12 случаях рецидивы НС были редкими.

Схема 1: Распределение пациентов в исследуемой популяции



Всем больным, наряду с общепринятыми клиническими методами, проводилось комплексное исследование функционального состояния почек.

Для оценки иммунологической реактивности организма определялись параметры гуморального иммунитета, а также показатели неспецифической защиты организма. Количественное определение Т-лимфоцитов и их субпопуляций в периферической крови больных осуществлялось методом спонтанного Е-розеткообразования с эритроцитами барана, а процент В-лимфоцитов - методом комплементарного розеткообразования (М. Jondal et al., 1972, в микромодификации Д.К.Новикова, (1978), количество трех основных классов иммуноглобулинов (IgG, IgA и IgM) - методом радиальной иммунодиффузии в агаровом геле (G. Mancini et al., 1965), содержание IgE исследовали иммуноферментным методом (ELISA).

Способность лейкоцитов крови продуцировать *in vitro* α - и γ -интерфероны оценивали по методу В.Д.Соловьева и Т.А.Бектемирова (1981). Фагоцитарная активность нейтрофилов крови изучалась по трем компонентам: фагоцитарное число (ФЧ) – количество фагоцитирующих нейтрофилов (на 100 клеток); фагоцитарный индекс (ФИ) – среднее количество микробов на 1 нейтрофил; завершённый фагоцитоз (ЗФ) – число переваренных микробов от их общего количества (Е.А. Кост, М.И. Степко, 1975; Н.С. Мотавкина и др., 1987).

Электронно-микроскопическое исследование элементов периферической крови проводилось на ультратонких срезах, полученных на ультрамикротоме Reichert Omu - 3. Срезы, после окрашивания методом двойного контрастирования урацилацетатом и цитратом свинца, исследовались в электронном микроскопе Tesla BS-500 при ускоряющем напряжении прибора 70 кВт.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных результатов проводилась SPSS/V11.5 (Statistical Package for Social Sciences) компьютерной программой. Обработка количественных переменных производилась с применением Student's *t*-теста или Mann Whitney's U-теста (принимая во внимание насколько подчинялись данные нормальному

распределению), качественных переменных – тестом χ^2 . Для сравнения многочисленных групп был использован тест ANOVA. Было вычислено также соотношение шансов (OR). При статистической обработке для различных групп был принят коэффициент достоверности (p). p -показатель < 0.05 был признан гранью достоверности.

Анализ полученных результатов

1. Риск-факторы рецидивного течения НСМИ

Исследуемая популяция составила 92 больных в возрасте от 1 до 14 лет. Из них 46 (50%) мальчиков и 46 (50%) – девочек (Таблица 2). По сравнению с основной группой в контрольном контингенте преобладали мальчики ($p=0.048$), что является характерным для НСМИ (N. Kabuki et al., 1998; K.Schärer, O.Mehls, 2002; E.Ruth et al., 2005), а в основной группе девочки ($p=0.031$).

Таблица 2. Распределение больных по полу

	Девочка	Мальчик
Основная группа	28 (66.7%)	14 (33,3%)
Контрольная группа	18 (36%)	32 (64%)

При сравнении сформированных групп наглядным было (Таблица 3) различие как по гендерному распределению больных, так и по возрасту дебюта болезни (5.2 ± 1.3 vs* 3.6 ± 1.4 лет, $P=0.000$). Примечательно, что основная группа была представлена преимущественно негрузинским населением – 29 пациентов (58%), грузин было только 13 (26%) детей ($n=42$). Полученные данные указывают, что языковой барьер, преобладание низкого социального фона усложняет ведение больного, что часто предрасполагает к развитию неблагоприятных форм НС (ГЗФ, ЧРФ), родители самопроизвольно прекращают или вносят изменения в стандартную схему лечения и тд.

В основной группе, по сравнению с контрольным контингентом, интервал от положительного инициального ответа на стероиды до первого рецидива НС оказался существенно коротким (2.9 vs 5.6 месяцев $p=0.000$), короткими были также интервалы между рецидивами; на фоне гормонотерапии случаи активации НС (рецидивы) были частыми. В противовес вышеизложенному, в контрольной группе почти во всех случаях отмечался быстрый позитивный ответ на интермиттирующий курс (6 недель) стероидов (Таблица 3).

* vs (versus) - против

Таблица 3 Клинические данные популяции исследования

Переменная	Основная группа (n=42)	Контрольная группа (n=50)	P
Возраст пациента в дебюте болезни	5.2 ±1.3	3.6±1.4	0.000
Срок инициального позитивного ответа на гормонотерапию (неделя)	2.7±0.6	2.6±0.5	0.725
Срок развития 1-го рецидива (месяц)	2.9±0.5	5.6±0.6	0.000

количественные данные представлены в виде среднего значения ± с.о.(стандартное отклонение)

В настоящее время исключительно важное место в обеспечении и сохранении здоровья занимает управление рисками, выявление факторов риска и условий, способствующих их возникновению, что в свою очередь, обеспечивает прогнозирование заболевания и организацию мероприятий по их предупреждению или лечению.

С целью выявления предикторов variability течения НСМИ, нами были оценены как клинические особенности заболевания, так и заранее разработанный вопросник, который заполняли родители пациентов.

В приведенной таблице 4 хорошо видно, что влияние разных риск-факторов на течение заболевания variably и представлено неоднозначными числовыми данными. Оказалось, что важными риск-факторами рекуррентного течения НСМИ являются такие показатели, как микрогематурия, гипертензия, эпизоды альтерации функции почек. При анализе преморбидного анамнеза примечательными были синдром нарушения дыхания в первом году жизни, заболевания мочевыделительной системы, которые в основном были представлены инфекцией мочевых путей, и другие соматические патологии.

Таблица 4

Переменная	OR (95% CI)	P
Микрогематурия	1.9 (1.3 – 2.9)	0.000
Гипертензия	2.4 (1.8 – 3.1)	0.000
Альтерация функции почек	2.7 (2.0 – 3.6)	0.000
Рецидив на фоне гормонотерапии	2.3 (1.8-3.0)	0.000
Преморбидный анамнез		
Синдром нарушения дыхания	1.9 (1.3- 2.9)	0.000
Болезни мочевыделительной системы	1.2 (0.7-2.2)	0.000
Другие соматические болезни	2.3 (1.5-3.5)	0.087

Из акушерского анамнеза и истории беременности были оценены следующие показатели:

Таблица 5

Переменная	OR (95% CI)	P
Гестоз	1.2 (0.8-1.9)	0.755
Анемия	1.4 (0.9-2.2)	0.034
Острые соматические заболевания во время беременности	1.5 (0.9-2.4)	0.000
Хрон. соматические заболевания во время беременности	1.6 (1.0-7.3)	0.006

Из семейного анамнеза привлекли внимание болезни почек и мочевыделительной системы (мать – OR -2.2, CI 1.4-3.6, $p=1.000$, отец – OR - 2.2, CI 1.3-3.7, $p=0.585$), случаи гипертензии (мать – OR - 1.4, CI 0.9-2.4, $p=0.000$ отец - OR - 1.5, CI 0.9-2.4, $p=0.000$). Следует отметить, что НС в семейном анамнезе являлся одним из критериев отсеивания, чем по возможности исключались из когорты генетически детерминированные формы НС.

При анализе социальных условий были получены довольно интересные результаты. В основной группе привлекали внимание сравнительно неблагоприятные жилищные (OR – 2.5, CI 1.7-3.8, $p = 0.009$) и семейные условия (OR – 2.3, CI 1.6-3.6, $p=0.052$), что встречалось реже среди пациентов, объединенных в контрольную группу. Полученные данные подтверждают соображение о превалировании гормончувствительного НСМИ (контрольная группа) среди социально обеспеченных слоев населения, где достаточно эффективно проводится превенция инфекции, но преобладают аллергические проявления разной степени (A.Abeed et al., 1999; W.Cheung et al., 2004). Последнее на нашем материале доказывается излишеством аллергических проявлений как у пациентов, так и их родителей в контрольной группе, на фоне высокого уровня IgE в сыворотке крови.

Таким образом, при НСМИ идентификация факторов риска дает возможность своевременно выявить группу высокого риска, в будущем кандидатов часто рецидивирующего, гормонзависимых и гормонрезистентных форм НСМИ, что является важным для своевременного и адекватного ведения заболевания.

2. Оценка состояния иммунного статуса при НСМИ у детей

Как в основной (42 случая), так и контрольной (50 пациентов) группах иммунологические исследования проводились в активной фазе и во время ремиссии НС. Иммунологические параметры сравнивали между группами и со здоровым контролем. В обеих обследуемых группах, несмотря на особенности течения заболевания, изменения иммунологических показателей были выраженными и имели неспецифический характер: изменения отмечались как со стороны Т-клеточного, так и гуморальных звеньев иммунитета, подавленными были почти все показатели неспецифической защиты организма, в том числе и активность интерфероновой системы.

По сравнению с иммунологическими показателями пациентов контрольной группы и с аналогичными данными здоровых лиц, в основной группе были особенно выражены понижение Т- лимфоцитов и угнетение Т-хелперной системы ($p<0.05$). В этом контингенте больных параллельно понижению лимфоцитов T^{3+} и T^{4+} фенотипа выявилось повышение количества T^{8+} лимфоцитов (Т-супрессоров). Особое внимание привлекли изменения со

стороны иммунорегуляторного индекса - T^{4+}/T^{8+} ($p < 0.05$). Примечательно, что альтерация со стороны иммуногенеза была менее выражена и почти идентична данным контрольной группы при часто рецидивирующем НС.

Кластер графических изображений 11. Графические изображения показателей (1. -Т-лимфоциты; 2. - Т- хелперы; 3. - активная фракция Т- лимфоцитов; 4. - Т- супрессоры) иммунного статуса пациентов с различными формами НСМИ.

(По оси абсцисс - 1.- часторецидивирующая форма; 2.- часторецидивирующая форма, фаза ремиссии; 3,- стероидзависимая форма; 4. - стероидзависимая форма, фаза ремиссии; 5. - стероидрезистентная форма; 6. – стероидчувствительная форма; 7. - стероидчувствительная форма, фаза ремиссии)

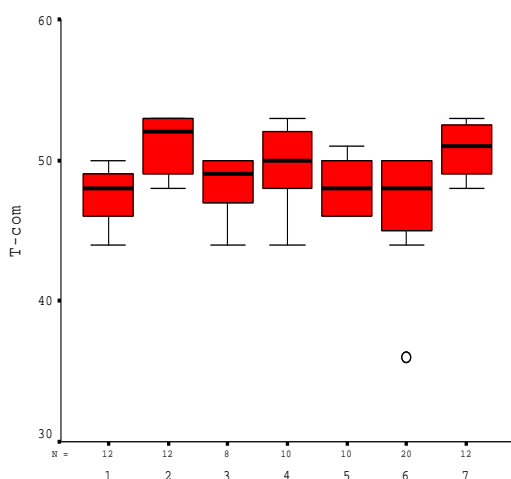


График 1 | Т – лимфоциты

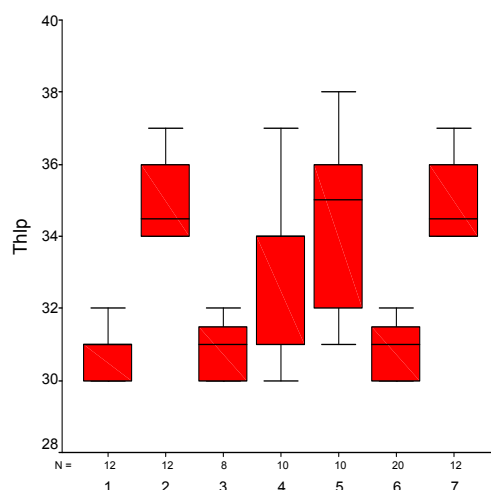


График 2 | Т- хелперы

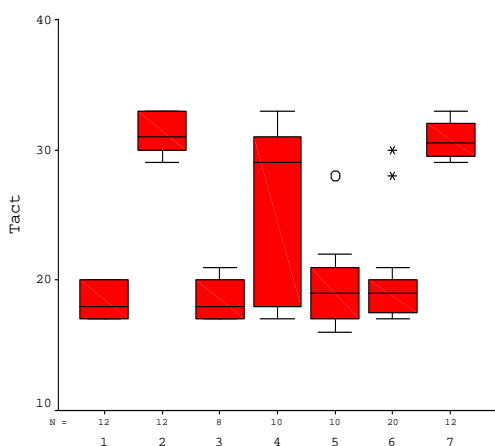


График 3 | Активная фракция Т- лимфоцитов

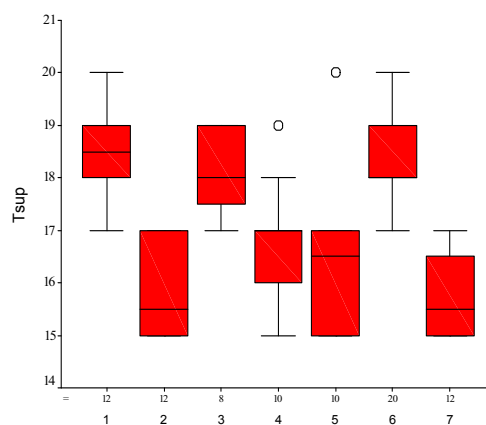


График 4 | Т- супрессоры

При ремиссии или низкой активности НС в основной группе пациентов отмечалось персистенция дисбаланса Т-лимфоцитов, низкое содержание хелперных клеток ($p < 0.05$), по сравнению с контрольной группой. Тяжесть иммунных расстройств была связана с частотой рецидивов и характером активности НС.

В основном контингенте при дебюте или при последующем рецидиве, а также в случаях низкой активности НС, уровень $IFN-\gamma$ и $IFN-\alpha$ в лейкоцитах достоверно понижен

($p < 0.05$), хотя при часто рецидивирующем НС упомянутые параметры идентичны показателям первично гормоночувствительного редко рецидивирующего НС ($p < 0.001$).

Со стороны показателей гуморального иммунитета в основной группе наблюдалось сравнительно высокое содержание В-лимфоцитов, пониженный уровень IgA, IgG и повышенное содержание IgM. По сравнению с контрольной группой отмечалось низкое содержание IgG. Недостовверное повышение IgE частично было зафиксировано при часто рецидивирующем НС и не выявилось при гормонозависимом и гормонорезистентном НС.

Кластер графических изображений 12. Графические изображения показателей (5. - В-лимфоциты, 6. - IgE) иммунного статуса пациентов с различными формами НСМИ.

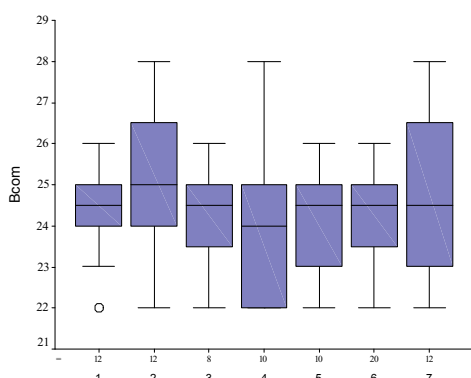


График 5 | В- лимфоциты

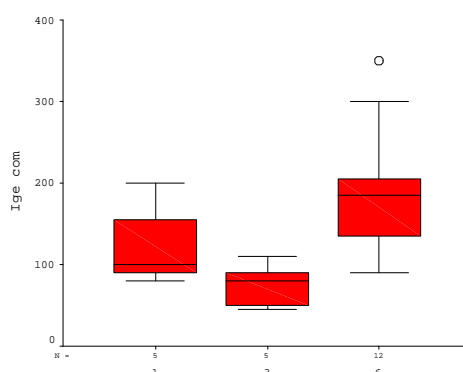


График 6 | IgE

В контрольной группе выявлялся высокий уровень В-лимфоцитов, остальные показатели гуморального иммунитета были почти аналогичны данным основной группы, если не учитывать степень угнетения иммунных параметров. В контрольной группе, в большинстве случаев отмечалось достоверно высокое содержание IgE, параллельно повышению которого выявлялось избытие аллергических реакций различного характера. Взаимосвязь между степенью повышения IgE и тяжестью НС, за исключением единичных случаев, где содержание реагинов было значительно высоким, не наблюдалась. Примечательно, что в ряде случаев ($n=9$ (18%)) укусы комара, повторное применение коровьего молока, греческих орехов и т.д., являлось основанием рекуррентного течения НС. Изменения со стороны иммунорегуляторного индекса (T^{4+}/T^{8+}) ($p=0.000$), снижение активности эффекторных лимфоцитов способствует нарушению регуляторной функции Т- лимфоцитов на Т- супрессоры.

В основной группе, по сравнению с контрольной, на фоне нормального уровня комплемента, выявилось существенное понижение всех трех компонентов фагоцитоза (фагоцитарное число, фагоцитарный индекс, заверченный фагоцитоз) ($p < 0.001$), отмечался явный дефицит активности γ -IFN- и α -IFN.

Кластер графических изображений 13. Графические изображения компонентов фагоцитоза (7. - фагоцитарное число; 8. - фагоцитарный индекс; 9. - процент поглощения).

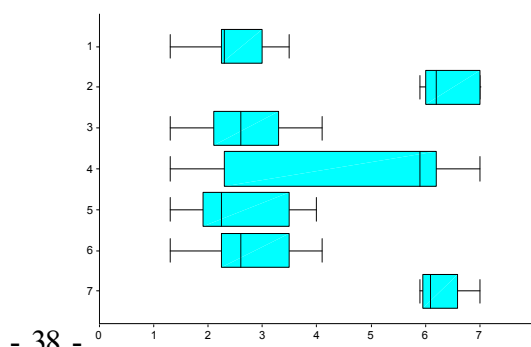
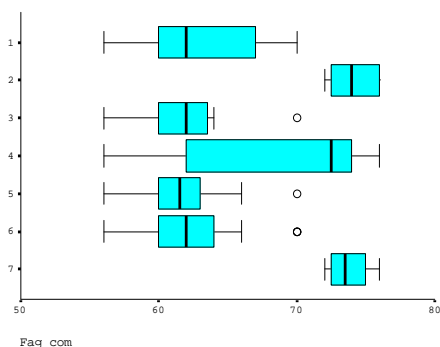


График 7 | Фагоцитарное число

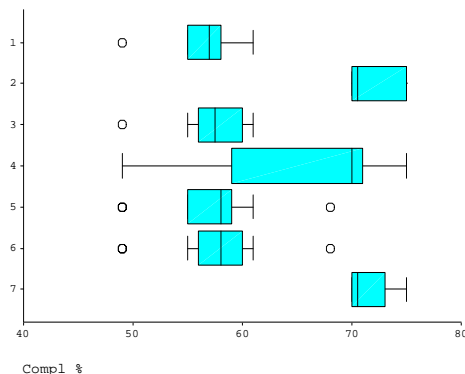


График 8 | Фагоцитарный индекс

График 9 | Процент поглощения

В лейкоцитах больных контрольной группы при дебюте или во время рецидива НС активность IFN- γ оказалась достоверно низкой ($p < 0.005$). Низкие уровни IFN- γ находятся в обратной связи с продукцией IgE. Высокий уровень IgE с понижением активности IFN- γ указывает на возможность дифференциации Th0 клеток в Th2 класс и активации соответствующих цитокинов (IL4, TNF, IFN- α и др.), ответственных за дифференцировку В-лимфоцитов в IgE-продуцирующие клетки.

Кластер графических изображений 14. Графические изображения интерфероновой системы (10. - α - и 11. - γ -интерферон)

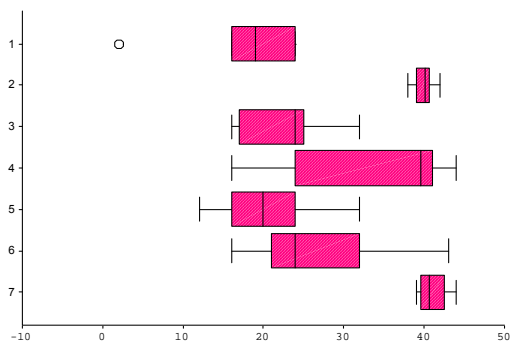


График 10 | IFN- α

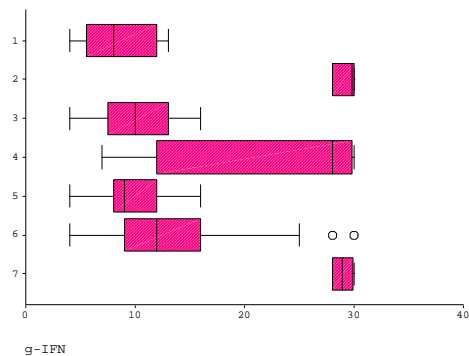


График 11 | IFN- γ

Таким образом, проведенные иммунологические исследования выявили значительный дисбаланс между различными звеньями иммунной системы, характер которых в некоторой мере дает возможность определить гетерогенность течения заболевания и прогнозировать эффективность лечения.

У пациентов с НСМИ, несмотря на эффективность гормонотерапии, как в дебюте НС, так и во время рецидива, выявилось понижение показателей неспецифической реактивности организма: на фоне дисфункции как клеточного, так и гуморальных звеньев иммунитета пониженными оказались все компоненты фагоцитоза (фагоцитарное число, фагоцитарный индекс, завершённый фагоцитоз) и активность α - и γ -интерферонов.

Активность заболевания, полная или частичная ремиссия НС, находится в тесной взаимосвязи с количественным колебанием Т лимфоцитов. В контрольной группе с редкими рецидивами во время ремиссии НС общее количество Т лимфоцитов приближается к норме, нормализуется иммунорегуляторный индекс, содержание реактинов и уровень IFN- γ , тогда как в основной группе общее число Т- лимфоцитов, по сравнению с данными контрольной группы, достоверно понижено ($p < 0.05$). Количественное колебание В-клеток не оказалось в корреляции с особенностью течения заболевания и оно в основном является показателем активности гуморального звена при гормонзависимых и гормонрезистентных формах НСМИ.

Исходя из вышеизложенного, можно заключить, что в развитии дебюта или рецидива НС принимают участие находящиеся в тесной корреляции различные факторы, подтверждением чего является цитокиноопосредованная межклеточная кооперация при atopических состояниях и ультраструктурные изменения со стороны клеток периферической крови (эозинофилов, базофилов, моноцитов и лимфоцитов).

3. Ультраструктура форменных элементов крови у пациентов с НСМИ

Несмотря на то, что изменения в системе крови являются одним из основных компонентов в сложной цепи патогенеза НСМИ у детей, вопрос структурных изменений клеток крови с учетом их субмикроскопической реорганизации до сих пор в литературе недостаточно освещен. Данные нашего исследования основаны на ультраструктурной характеристике форменных элементов крови, полученных при электронно-микроскопическом исследовании.

При гормоночувствительной форме НСМИ (в контрольной группе) ультраструктурное изучение клеток крови (моноцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, эозинофилов, базофилов, эритроцитов) проводилось у 15 больных (30%). Со стороны моноцитов периферической крови до лечения преобладали клетки с бобовидным ядром, крупным ядрышком и диспергированным хроматином. В цитоплазме, особенно, в зоне Гольджи, наблюдались многочисленные вторичные лизосомы (рисунок 1 [a]). После лечения [b] в моноцитах появились глубокие ядерные карманы, многочисленные первичные и вторичные лизосомы, везикулярные и вакуольные структуры. Примембранные зоны цитоплазмы моноцитов чаще просветлены – в клетке явно преобладали процессы катаболизма, в отличие от состояния до гормонотерапии. В этой группе пациентов параллельно ультраструктурным изменениям моноцитов, привлекает внимание избыток atopических проявлений, высокое содержание IgE и низкий уровень INF- γ .

В основной группе (10 пациентов - 24%) в ультраструктуре моноцитов выявились различные изменения: несмотря на гормонотерапию, в моноцитах не были выявлены глубокие ядерные карманы, многочисленные первичные и вторичные лизосомы, везикулярные и вакуольные структуры, не наблюдался отек примембранной зоны цитоплазмы.

При ГЧФ НС (контрольная группа) характерными оказались ультраструктурные изменения со стороны эозинофильных [c] и базофильных лейкоцитов [d]. В частности, высокой популяционной гетерогенностью отличались эозинофильные лейкоциты. Так, при высоком уровне IgE в периферической крови больных преобладали эозинофилы с высокой

степенью дегрануляции, содержимое гранул было неоднородным, с просветлением вдоль мембраны, во многих гранулах изменялась кристаллическая структура матрикса, он становится более гомогенным, светлым.

В базофильных лейкоцитах количество гранул с обычной структурой мембраны и матрикса было уменьшено, крупные конусообразные гранулы встречались лишь в крови детей с благоприятным течением заболевания. При высоком уровне IgE в сыворотке крови контрольного контингента, в базофильных лейкоцитах возрастала степень просветления гранул, нередко гранулы после экзоцитоза превращались в остаточные вакуоли.

До лечения НС, ультраструктура Т- лимфоцитов [e] периферической крови была представлена разреженной, обедненной органеллами цитоплазмой, дистрофически измененными митохондриями. Низкая электронная плотность цитоплазмы указывала на ее повышенную гидрофильность.

После лечения, при ГЧФ и ЧРФ НСМИ, цитоплазма была обогащена органеллами, азурофильными гранулами и активным ядром. Выявлялись многочисленные митохондрии и рибосомы. Рельеф плазматической мембраны был неравномерным и имел многочисленные псевдоподии - признак активной опсонизации и хемотаксиса [f]. Аналогичная трансформация в меньшей степени или вообще не выявлялась при ГРФ и ГРФ НСМИ.

Среди лимфоцитов (В- лимфоциты) [g] преобладали клетки с крупным ядром и высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением. На плазмолемме наблюдались многочисленные крупные микроворсины. В цитоплазме отмечена гиперплазия митохондрий, полисом, свободных рибосом, элементов зернистой эндоплазматической сети. В лимфоцитах, в динамике лечения, существенную трансформацию претерпевали нуклеопротеидные включения: их количество и плотность снижались, в лимфоцитах появлялись крупные вакуоли и пикнозное ядро, на общем отеком фоне цитоплазмы [h].

Таким образом, ультраструктурные изменения лейкоцитов (моноциты, лимфоциты, эозинофилы и базофилы) периферической крови дают дополнительную информацию о триггерной роли мононуклеарных лейкоцитов в сложном патогенетическом механизме НСМИ: вырабатывая многочисленные цитокины, участвующие в активации Th2- зависимого иммуногенеза, они в какой-то мере являются предиктами исхода нефротического синдрома.

На нашем материале изменение ультраструктуры эритроцитов выражалось в анизо-пойкилоцитозе, появлении клеток гантелевидной и полулунной формы, выявлялись также единичные микроциты, обломки эритроцитов [i]. Плазмолемма зрелых эритроцитов была нечетко контурирована, разрыхлена. На большом протяжении отмечались разрывы мембраны и выход содержимого (гемолизированных или негемолизированных форм [j]) в плазму. Наряду с эритроцитами с электронно-плотной цитоплазмой, встречались клетки с зонами просветления. Крайняя степень повреждения эритроцитов выражалась в появлении крупных полостей в виде вакуолей, многие эритроциты принимали извращенные формы в виде палочек и гантелей.

После лечения тенденция к нормализации клеток красной крови выражалась в уменьшении степени анизо-пойкилоцитоза, в эритроцитах сохранялись просветления и очаговая разреженность цитоплазмы, особенно в зоне локализации зернистого субстрата, идентифицируемого как эквивалент гемоглобина, преобладали макроциты.

При электронно-микроскопическом исследовании нейтрофилов периферической крови привлекали внимания существенные изменения: при редко рецидивирующем НС (5 случаев) выявлялись нейтрофилы с "интактной" структурой; при гормоночувствительном, гормонзависимом и гормонрезистентных формах заболевания (в 7 случаях из 10) преобладали нейтрофилы с дистрофическими изменениями в органелах; в единичных случаях (3 пациента) имелись клетки с почти "интактной" структурой [k]. В клетках с выраженными дистрофическими изменениями плазматическая мембрана была сглажена. Многочисленные вакуоли с оптически прозрачным содержимым располагались в

околоядерной зоне. Нередко вблизи ядра были локализованы крупные компрессирующие вакуоли, сливающиеся с нуклеолеммой.

Гранулы I типа (азурофильные) в умеренном количестве, значительно просветлены, содержимое сосредоточено либо в центре гранулы, либо расположено вдоль внутренней поверхности мембраны, последняя чаще разрыхлена. Зернистость II типа, эквивалентная лизосомам в других клетках, представлена многочисленными мелкими плотными гранулами с нечетко выраженной мембраной.

В динамике лечения отмечается увеличение количества и плотности азурофильных гранул, они располагались около ядра, появлялись иные формы (палочковидные ядро) клетки, с зазубренной, неровной поверхностью мембраны. В тоже время плотность, количество и топография гранул II типа существенно не отличались [1].

Таким образом, при разных формах НСМИ существенные ультраструктурные изменения клеток крови указывают на их активное участие в сложном патогенетическом механизме и в развитии клинической картины заболевания. Характер ультраструктурных изменений клеток крови является предиктором гормоночувствительности и тем самым дает возможность прогнозировать течение и исход НС.

Выводы

1. При НСМИ на характер течения и чувствительности к гормонам влияют как факторы риска, имеющие прогностическое значение, так и дисфункция иммунологических показателей организма, а также особенности ультраструктурных изменений клеток крови.
2. Прогностически неблагоприятными факторами риска рецидивирующего течения НСМИ являются микрогематурия OR -1.9 (CI 1.3–2.9), гипертензия OR - 2.4 (CI 1.8–3.1), эпизоды альтерации функции почек OR -2.7(CI 2.0–3.6), рецидив нефротического синдрома на фоне гормонотерапии OR - 2.3 (CI 1.8-3.0);
В преморбидном анамнезе заболевания мочеполовой системы OR-1.2 (CI 0.7-2.2), синдром расстройства дыхания OR - 1.9 (CI 1.3-2.9), другие соматические заболевания OR - 2.3 (CI 1.5-3.5).
3. При ГЗФ, ЧРФ и ГРФ НС (основная группа) иммунологические сдвиги, по сравнению с контрольной группой, более выражены и существенны: параллельно достоверно низкому уровню Т-лимфоцитов и значительным изменениям со стороны иммунорегуляторного индекса, особо наглядным являлось глубокое угнетение Т-хелперной системы - результат снижения физиологического ингибирующего воздействия эффекторных лимфоцитов на Т-супрессоры.

4. При ГЗФ, ЧРФ и ГРФ НС (основная группа) во время ремиссии прогностическим маркером рецидива НС является персистирующий характер дисфункции Т-клеточного иммунитета с преобладанием угнетения хелперной системы, снижение показателей интерфероновой системы и фагоцитоза.
5. При ГЧФ НС (контрольная группа), на фоне сравнительно высокого уровня В-лимфоцитов, показателем активной роли Th2-зависимого иммуногенеза является негативная связь между синтезом IgE и показателем INF- γ . На синтез IgE значительное воздействие оказывает пониженное физиологическое ингибирующее воздействие INF- γ , обеспечивающее активацию Th2-клеток и соответствующих цитокинов, что в свою очередь является предиктором благоприятного исхода.
6. При НСМИ (как в основной, так и контрольных группах) характер ультраструктурных изменений клеток периферической крови и их динамика находится во взаимосвязи с вариабельностью патогенетических механизмов, что позволяет прогнозировать эффективность лечения и характер течения НС.

Практические рекомендации:

1. С точки зрения мониторинга НСМИ представляется важным выявление прогностических риск факторов рецидивирующего течения заболевания. При ГЗФ, ЧРФ и ГРФ НС (основная группа) риск-факторами являются микрогематурия, гипертензия, эпизоды альтерации функции почек, рецидив на фоне гормонотерапии,
2. С точки зрения мониторинга НСМИ в фазе ремиссии важна оценка общего количества Т-лимфоцитов и хелперной системы. Дисфункция упомянутой системы является предиктором рецидива.
3. Для эффективного ведения и прогнозирования НСМИ существенным является факт превалирования Th2-пути иммуногенеза (высокое содержание IgE, с низким уровнем INF- γ и атопия в анамнезе, ультраструктурные изменения эозинофилов, базофилов, моноцитов) и разработка адекватных путей превенции atopических состояний.

დისერტაციის თემაზე გამოქვეყნებულ ნაშრომთა სია:

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. მინიმალური ცვლილებებით ნეფროზული სინდრომის მკურნალობა ბავშვთა ასაკში. თსსუ სამეცნიერო შრომათა კრებული, 2004, ტომი XI, 161-163. (თანაავტ. ნ. მანჯავიძე, ქ. მაყაშვილი);
Лечение нефротического синдрома с минимальными изменениями в детском возрасте. Сборник научных трудов ТГМУ, 2004, том XI, 161-163 (на груз. яз.). (Соавт. Н. МАНДЖАВИДЗЕ, К. МАКАШВИЛИ.);
2. მინიმალური ცვლილებების მქონე ნეფროზული სინდრომით დაავადებული ბავშვების იმუნური სტატუსის შეფასება. ექსპერიმენტული და კლინიკური მედიცინა, 2005, 5 (24), 17-19. (თანაავტ. ი. უბირია, გ. მეგრელიშვილი);
Оценка иммунного статуса у детей с нефротическим синдромом с минимальными изменениями. Экспериментальная и клиническая медицина, 2005, 5 (24), 17-19 (на груз. яз.). (Соавт. И. УБИРИЯ, Г. МЕГРЕЛИШВИЛИ.);
3. Значение иммунологических показателей и ультраструктуры форменных элементов крови в патогенезе нефротического синдрома у детей – GEORGIAN MEDICAL NEWS, 2006, 3, (132) 81-84 (Соавт. Н. МАНДЖАВИДЗЕ, Л. ГОГИАШВИЛИ, Б. КОРСАНТИЯ);
4. ნეფროზული სინდრომის პათოგენეზისა და მკურნალობის თავისებურება ბავშვთა ასაკში. თსსუ სამეცნიერო შრომათა კრებული, 2005/2006, ტომი XII, 129-133. (თანაავტ. ბ. კორსანტია, გ. მეგრელიშვილი)
Особенности патогенеза и лечения нефротического синдрома у детей. Сборник научных работ ТГМУ, 2005- 2006, том XII (на груз. яз.).(Соавт. Б. КОРСАНТИЯ, Г. МЕГРЕЛИШВИЛИ)