

Krooniline neeruhaigus – üleilmne tervishoiuprobleem

Mai Rosenberg – TÜ sisekliinik

Võttesõnad: krooniline neeruhaigus, ennetus, glomerulaarne filtratsioon, GFR, klassifikatsioon, neeruasendusravi

Krooniline neeruhaigus (KNH) on üleilmne tervishoiuprobleem, sest KNH esineb tänapäeval sagedasti ja ravikulud on väga suured. KNH on n-õ varjatud ja vaikne haigus ning võib kulgeda märkamatuks, sest seda haigust haige sageli ei tunne. Selline haiguse kulg on ka KNH aladiagnoosimise ja alaravimise põhjuseks. Suurtes rahvastiku-uuringutes on kindlaks tehtud, et erinevates staadiumides krooniline neerukahjustus võib olla ligikaudu igal kümnendal inimesel (1, 2).

Sagedasemateks neeruhaigusteks, mis progresseeruvad lõppstaadiumi neerupuudulikkuseni, on diabeet, arteriaalne hüpertensioon, glomerulonefriit, püelonefriit, amüloidoos ja polütsüstiline neeruhaigus (nende haiguste põdejad moodustavad peamise osa neeruasendusravi kontingendist) ning harvemini esinevateks haigusteks neeruvähk, luupusnefriit, vaskuliidid, Alporti sündroom, Fanconi sündroom, Fabry tõbi jt.

Tavaliselt kestab neeruhaigus aastakümneid, enne kui areneb välja selline lõppstaadiumi neerupuudulikkus, mille puhul on vältimatu neeruasendusravi (NAR), s.t dialüüs või neerusiirdamine, mis on vägagi kulukas (3, 4). On hästi teada, et NARil on oma kõrge hinna tõttu meditsiinimajanduslikust aspektist ülisuur tähtsus. Igal aastal

ületab neeruasendusravile saabuvate haigete arv eelmisel aastal juurde tulnud haigete arvu ning neeruasendusravi vajavate haigete arv on paljudes riikides suurenenud eelmistel dekaadidel aasta-aastalt tohutult, eriti suure sisemajanduse kogutoodanguga (SKT) maades (5, 6). Neeruasendusravi käsitleb maailmapank kui üht inimarengut iseloomustavat indikaatorit, mis on selgelt näidanud korrelatsiooni SKT ja NARi vahel (7): esiteks, NAR-haigete arvu suurenemisetendentsi tõttu; teiseks seetõttu, et neeruasendusravi vajavate haigete arv suureneb kiiremini kui tervishoiu rahalised ressursid; ning kolmandaks tuleb arvestada asjaolu, et kuna tänapäeval on neeruhaiguse progresseerumise aeglustamine võimalik, on nefroloogid kogu maailmas viimastel aastatel intensiivselt selgitanud üldarstidele, kardioloogidele, endokrinoloogidele ja teistele spetsialistidele üha rohkem neerukahjustuse patogeneesimehhanisme ning võimalikke ennetusstrateegiaid.

Kindlasti on teadmiste avardamine KNH diagnoosimisest, neeruhaiguse progresseerumise patogeneesiprotsesside pidurdamise võimalustest ja rakendamisest olnud aluseks hiljutistele positiivsetele muutustele arenenud maades, sh ka Eestis, kus neeruasendusravi haigete iga-aastane juurdekasvu hoog on raugemas (8). Veelgi enam, arstide ja tervishoiu planeerimisega seotud töötjate eesmärgiks pole nüüd mitte ainult KNH progresseerumise aeglustamine, vaid ka primaarse neeruhaiguse preventsiiooni võtete rakendamise võimaluste teadvustamine ja strateegiate väljapakumine. Kuna KNH-patsientide peamine surmapõhjus

on südame- ja veresoonkonnahaigus, on nii eksperimentaalsetes kui ka kliinilistes neeruteadustöodes hakatud erilist tähelepanu pöörama ka nendele teguritele, mis mõjutavad enneaegset kardiovaskulaarset suremust.

PROGRESSEERUMINE JA ENNETUS

KNH korral on glomerulaarse filtratsiooni (GFR, *glomerular filtration rate*) halvenemine progresseeruv ja pöördumatu. Kuna enamik neeruhaigusi progresseerub aastakümnete jooksul, on kliinilistes töodes sageli väga raske uurida molekulaarsel, valgulisel ja tsellulaarsel tasemel muutusi neerukoes, aga ka südames ja veresoonkonnas, mis potentsiaalselt võiksid mõjutada neeru- ja veresoonkonnakahjustuse progresseerumist ureemia korral. Seetõttu on baasuuringud, mille alusel on KNH progresseerumismehhanisme kirjeldatud ja selle ennetamise meetodid tõestatud, tehtud just KNH eksperimentaalsetel mudelitel, millest tuntum on nn *remnant kidney* mudel (9).

Krooniline neerupuudulikkus indutseeritakse selle mudeli puhul väikesel imetajal üldnarkoosis uninefreetoomia ja järelejäänud neeru arteri harude selektiivse ligeerimise teel. Järelejäänud neerukoes tekivad adaptatiivsed muutused, mis viivad ravimata juhtudel lõppstaadiumi neerupuudulikkuse ni. Ka neeruparenhüümi kahjustuse korral väheneb erinevate haiguste tagajärjel neerumass ja muutused on võrreldavad eksperimentaalse KNH-mudeliga, kus neeru massi on vähendatud. Neerukoes tekkivad dünaamilisi muutusi on hästi kirjeldatud just loomudelil ja on teada, et järelejäänud nefronid alluvad intraglomerulaarsetele kompensatoorsetele muutustele ja hüpertrofeeruvad (9, 10). Algul tekib intraglomerulaarse ning hiljem süsteemse vererõhu tõus (11), aktiveeruvad reniin-angiotensiin-aldosteroon (RAAS) ja endoteeliini (ET) süsteemid, mis mõjutavad endoteeli füsioloogilisi omadusi, ning tekkinud renaalne vasokonstriksioon põhjustab GFR alanemist, neeru residentrakud hävivad ning aja jooksul asen-

duvad sidekoe ja fibroblastidega (10, 12). Lisandub sekundaarne arteriaalne hüpertensioon, tekib südame pärgarterite vasokonstriksioon, sümpaatilise närvisüsteemi (NS) aktivatsioon, mis viib vasaku vatsakese hüpertroofia ja ateroskleroosi kujunemiseni. KNH ja veresoonte kahjustuse progresseerumist ennetavate meetodite väljatöötamisel on ülisuur osa olnud eksperimentaalsetel baasuuringutel (12, 13). RAASi aktivatsiooniga seoses olevate haiguste käsitlus ja prognoos paranes palju pärast angiotensiin II konverteeriva süsteemi (AKE) inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori 1. tüüpi antagonistide (ARB) kasutuselevõttu (14). Nii eksperimentaalsed (13, 15) kui ka kliinilised (14, 16) tööd on näitanud, et RAASi blokeerivatel ravimitel on lisaks antihüpertensiivsele toimele ka reno-, vaso- ja kardioprotekteerivad omadused, mistõttu neeruhaiguse ja vaskulaarhaiguse progresseerumine aeglustub usutavalt võrreldes juhtudega, mil RAASi blokaatoreid ei ole kasutatud. Paljudest uuringutest on selgunud mitmete molekulaarsete (proinflammatoorsete tsütokiinide ekspressioon jm) ja tsellulaarsete tegurite (kroonilised põletikurakkude infiltratsioon kahjustatud piirkondadesse jm), aga ka oksüdatiivse stressi (Nath, 1990; Diamond, 1992) teke ja osalus põletiku ja fibroosiprotsessides nii säilinud neerukoes kui ka mujal veresoonkonnas (17–19). Seega, KNH progresseerumine on keeruline protsess ja vajalik on optimaalne diagnostika ning haige käsitlus.

Tänapäeval on KNH käsitlus kompleksne ja lisaks RAASi blokeerivatele ravimitele tuleb tähelepanu pöörata ka mittemedikamentoossetele ravimeetoditele. Neeru- ja veresoonkonnakahjustuse progresseerumise ennetamine kliinilises praktikas tähendab komplekselt nii medikamentoossete kui ka mittemedikamentoossete ravivõimaluste igakülgset rakendamist. Mittemedikamentoossete meetodite hulgas pälvib üha enam tähelepanu dieedi osa ja sobiva füüsiliste koormuste rakendamine KNH korral, et alandada vererõhku ja sümpaatilise närvisüs-

teemi toonust (20). Regulaarne keheline aktiivsus ja valguvaene dieet aeglustavad kroonilise neerupuudulikkuse süvenemist (21). Nõustamine hõlmab lisaks dieedisoovitustele kindlasti ka suitsetamisest loobumise ja liigse kehakaalu vähendamise soovitamist. Kindlasti on kergem, odavam ja haige elukvaliteedile soodsam haiguse varajane avastamine ning õigeaegne neeruhaiguse ja enneaegse ateroskleroosi kompleksne ravi.

Varajane KNH ja veresoonkonnakahjustuse avastamine on võimalik albumiini erituse skriinimise abil (22). Mikroalbuminuuriaks peetakse albumiini eritust 30–300 mg 24 tunni jooksul. Mikroalbuminuuria on tuntud kui diabeetilise nefropaatia varajane marker (23). Essentsiaalse hüpertensiooniga haigetel on mikroalbuminuuria ilmumine märgiks, et veresoone olukord halveneb progresseeruvalt (24). Mikroalbuminuuria tähtsusest südamehaiguse markerina on siiani arstkonna hulgas vähe räägitud, kuigi viimastel aastatel on avaldatud mitmeid uuringuid mikroalbuminuurias kui tähtsast südame- ja veresoonkonnahaiguste riskimarkerist ka diabeeti mittepõdevatel haigetel (25, 26). Mikroalbuminuuria on nii neeru- kui ka veresoonkonnakahjustuse süsteemne marker, viidates endoteeli tõusnud permeaablusele, põletikumediaatorite suurenenud aktiivsusele ja hemokoagulatsiooni suurenemisele – endoteeli düsfunktsioonile (27).

Igapäevases kliinises praktikas näevad nefroloogid sageli, et neeru- ja vaskulaarkahjustus areneb märkamatult ning alles väljakujunenud neerupuudulikkuse staadiu-

mis satub haige tõsiste ureemianähtudega haiglasse ning kohe on sageli vaja alustada ka neeruasendusravi. Kuna sellise praktika-ga seoses tõusevad ravikulud tohutult ja halveneb haigete elukvaliteet, on rahvusvaheline nefroloogide selts (*International Society of Nephrology, ISN*) pööranud viimastel aastatel erilist tähelepanu KNH primaarsele ennetusele, tuues välja riskirühmad, kellel on eelsoodumus KNH tekkeks, ja teiseks vormistanud üleskutse, mis käsitleb progresseeruva neeru- ja südamehaiguse primaarset ennetamist ning elanikkonda haaravate nn neerupäevade korraldamist. Lisaks on moodustatud konsensuskomitee, mille liikmed on aktsepteerinud mõningate täiendustega USA neerufondi töörühmas (*The National Kidney Foundation – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, NKF-K/DOQI*) 2002. aastal väljatöötatud uut KNH klassifikatsiooni (1, 28, 29).

KLASSIFIKATSIOON

Tabelis 1 esitatud NKF-K/DOQI töörühma väljatöötatud KNH klassifikatsiooni on täiendanud ISNi konsensuskomitee (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KD:IGO*) ning see dokument hõlmab KNH definit-siooni, klassifikatsiooni, GFRi ja protei-nuuria määramist (1, 28–30).

Definitsiooni järgi tuleb KNH diagnoosida, kui 1) neerukahjustuse tunnused (neerufunktsiooni või neerustruktuuri abnormsus) on kestnud üle 3 kuu, vaatamata sellele, kas esineb GFR vähenemine või mitte, sest need muutused võivad viia GFRi

Tabel 1. Kroonilise neeruhaiguse klassifikatsioon

	Iseloomustus	GFR (ml/min)
Suur KNH tekke risk	Riskitegurid KNH tekkeks (nt diabeet, kõrge vererõhk, KNH perekonna anamnees, vanem eluiga jm)	> 90
KNH staadium*		
1.	Proteinuuria ja normaalne GFR	≥ 90
2.	Kerge GFRi vähenemine	60 kuni 89
3.	Mõõdukas GFRi vähenemine	30 kuni 59
4.	Tõsine GFRi vähenemine	15 kuni 29
5.	Neerupuudulikkus (dialüüs või neerusiirdamine)	väiksem kui 15

* KNH staadiumile lisatakse „T”, kui haigele on siiratud neer, ja „D”, kui haigele rakendatakse dialüüsi.

vähemiseni ja manifeesteeruda neerukahjustuse sümptomitega või muude neerufunktsiooni kahjustuse näitajatega; või 2) kui GFR < 60 ml / min / 1,73 m² on olnud üle 3 kuu, vaatamata sellele, kas esinevad neerukahjustuse sümptomid või mitte.

KD:IGO konsensuskomitee väljatöötatud dokumendi kohaselt tähendab KNH termini kasutuselevõtt seda, et 1) KNH ennetust, avastamist ja käsitlust peab veelgi parandama; 2) elanikkonda, arste ja patsiente peab veelgi rohkem teavitama koolitusprogrammide kaudu KNHst; 3) KNH termini kasutust tuleb laiendada ning alati lisada muude seisundite kirjeldamisel, mille puhul võib

kaasneda neerukahjustus (hüpertensioon, diabeet, hüperlipideemia jt) (28, 29).

KNH klassifikatsioon on koostatud, arvestades neeruhaiguse tõsidust, diagnoosi, ravi ja prognoosi (28). Viiest staadiumist koosnev KNH klassifikatsioon baseerub neeru struktuuri ja funktsiooni kriteeriumidel, sõltumata KNH põhjustest ning arvestades dialüüsi ja transplantatsiooni vajadust.

Tööd on toetanud Haridus- ja Teadusministeerium (sihtfinantseering SF0180081sO7) ning Eesti Teadusfond (grant nr 6806).

Mai.Rosenberg@kliinikum.ee

KIRJANDUS

1. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2 Suppl 1):S1–266.
2. WKD. World kidney day. <http://www.worldkidneyday.org/>, 2008.
3. Moeller S, Gioberge S, Brown G. ESRD patients in 2001: global overview of patients, treatment modalities and development trends. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:2071–6.
4. Grassmann A. ESRD patients in 2004: global overview of patient numbers, treatment modalities and associated trends. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2587–93.
5. ERA-EDTA Registry annual report. <http://www.era-edta-reg.org/index.jsp?p=annrep>.
6. USRDS, <http://www.usrds.org/>, 2009.
7. World Bank's World Development Indicators. Data on GDP per capita refers to purchasing power parity international dollars 2002. <http://web.worldbank.org/>, 2005.
8. Jager KJ, van Dijk PC. Has the rise in the incidence of renal replacement therapy in developed countries come to an end? *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:678–80.
9. Brenner BM, Anderson S. The interrelationships among filtration surface area, blood pressure, and chronic renal disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;19 Suppl 6:S1–7.
10. Hayslett, J.P., Functional adaptation to reduction in renal mass. *Physiol Rev* 1979;59:137–64.
11. Hostetter TH. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 1981;241:F85–93.
12. Remuzzi G, Ruggenenti P, Benigni A. Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int* 1997;51:2–15.
13. Anderson S. Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest* 1985;76:612–9.
14. Maschio G. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:939–45.
15. Ots M. Effects of combination therapy with enalapril and losartan on the rate of progression of renal injury in rats with 5/6 renal mass ablation. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:224–30.
16. Brenner BM. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–9.
17. Kato S. Renin-angiotensin blockade lowers MCP-1 expression in diabetic rats. *Kidney Int* 1999;56:1037–48.
18. Nath KA, Croatt AJ, Hostetter TH. Oxygen consumption and oxidant stress in surviving nephrons. *Am J Physiol* 1990;258:F1354–62.
19. Diamond JR. Analogous pathobiologic mechanisms in glomerulosclerosis and atherosclerosis. *Kidney Int Suppl* 1991;31:S29–34.
20. Pechter U. Beneficial effects of water-based exercise in patients with chronic kidney disease. *Int J Rehabil Res* 2003;26:153–6.
21. Waugh NR, Robertson AM. Protein restriction for diabetic renal disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD002181.
22. Rosenberg M, Pechter Ü. Mikroalbuminuuria – südame- ja veresoonkonnahaiguse riski näitaja. *Eesti Arst* 2007;86:470–3.
23. Mogensen CE. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995;346:1080–4.
24. Redon J, Ruilope LM. Microalbuminuria as an intermediate endpoint in essential hypertension: evidence is coming. *J Hypertens* 2004;22:1679–81.
25. De Leeuw PW. Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from the Syst-Eur trial. *J Am Soc Nephrol* 13:2415–6.
26. Agewall S. Usefulness of microalbuminuria in predicting cardiovascular mortality in treated hypertensive men with and without diabetes mellitus. Risk Factor Intervention Study Group. *Am J Cardiol* 1997;80:164–9.
27. Clausen P. Endothelial haemostatic factors are associated with progression of urinary albumin excretion in clinically healthy subjects: a 4-year prospective study. *Clin Sci (Lond)* 1999;97:37–43.
28. Levey AS. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67:2089–100.
29. KD:IGO, KD:IGO position statement. Classification of chronic kidney disease. http://www.nature.com/isn/education/guidelines/isn/full/ed_051027_3.html, 2005.
30. Gregorio T, Obrador B, Pereira JG. Epidemiology of chronic kidney disease and screening recommendations. 2007; UpToDate, 2007;15:3.

SUMMARY

Chronic kidney disease – a global public health problem

Chronic kidney disease (CKD) is a public health problem worldwide. CKD is often under-diagnosed and under-treated. CKD affects many more people than we would even imagine: one out of 10 adults in the world has some form of kidney damage. The main causes of CKD are glomerulonephritis, diabetes and hypertension. Early detection and prevention of the progression of CKD for people who have also a very high cardiovascular risk are extremely important. CKD represents a progressive, irreversible decline in glomerular filtration rate. Adaptive hyperfiltration, although initially beneficial, appears to result in long-term damage to

the glomeruli of the remaining nephrons, which is manifested by proteinuria and progressive renal insufficiency. Most chronic nephropathies unfortunately lack specific treatment and progress relentlessly to end stage renal disease. As a result, a patient with mild renal insufficiency often has a normal or near-normal serum creatinine concentration. The National Kidney Foundation–Kidney Disease Outcomes Quality Initiative work group has defined CKD and worked out a new 5-stage classification in 2002 which was accepted internationally by the International Society of Nephrology, with some modifications made in 2005.