

Neeruhaige õigeaegne avastamine

Mai Ots – Tartu Ülikooli sisekliinik

hematuria, proteinuuria, mikroalbuminuuria

Diabeedi, arteriaalse hüpertensiooni, kroonilise glomerulonefriidi ja teiste krooniliste neeruhaiguste korral võib aegamööda progresseeruda neerukahjustus. Haiguse varajases staadiumis võib kliiniline leid olla tagasihoidlik ja seetõttu ei osuta arstid sellele vajalikku tähelepanu. Neerukahjustuse avastamiseks ja progresseeruva neerukahjustuse hindamiseks on uriinianalüüs lihtne, käepärane, mitteinvasiivne ja informatiivne esmane meetod.

Neeruhaigetel esineb mitmesuguseid kliinilisi sümptomeid: mõned neist viitavad otseselt neerukahjustusele, näiteks valud neerude piirkonnas või makrohematuria. Teisest küljest võivad aga neeruhaigusele viidata mitmed teised sümptomid nagu tursed, vererõhu tõus või aegamööda kujunevad ureemianähud. Kõige suurema osa dialüüsi ja neerutransplantatsiooni vajavast haigete kontingendist moodustavad aga need, kellel on krooniline neerupuudulikkus (KNP) arenenud seda põhjustava haiguse foonil täiesti märkamatuks nagu diabeedi, arteriaalse hüpertensiooni, kroonilise glomerulonefriidi ja teiste kroonilise kuluga neeruhaigete korral (1). Kliiniline sümptomatoloogia võib haiguse varajases staadiumis olla väga tagasihoidlik ja seetõttu on raviarsti osa neeruhaiguse diagnoosimisel ning õigeaegsel haiguse progresseerumist vältivate võtete rakendamisel ülimalt oluline. Haige kliiniline jälgimine – vererõhu mõõtmine ja regulaarne lihtsamate laboratoorsete analüüside tegemine, sh uriinianalüüs – võiks neerupuudulikkuse ennetamiseks olla tõhus. Sageli ei tehta just uriinianalüüsi õigel ajal ja sellised haiged jõuavad nefroloogi juurde alles siis, kui nad vajavad neeruasendusravi (NAR). Neeruhaiguse avastamisel või kroonilise haige jälgimisel on uriinianalüüs lihtne, käepärane ja mitteinvasiivne esmane meetod. Kuigi sellel on ka oma puudused, tuleks uriinianalüüs siiski teha igal haigel, kellel kahtlustatakse neeruhaigust või kellel on neeruhaigus diagnoositud ning jälgitakse haiguse kulgu.

Peab rõhutama, esiteks, et kuna NAR-haigete arv suureneb kiiremini kui raha hulk tervishoius, ja teiseks, kuna neeruhaiguse progresseerumise aeglustamine on tänapäeval realselt võimalik, siis on lihtsad mitteinvasiivsed diagnostilised võtted väga suure tähtsusega, et hoida kokku kulusid ja säilitada patsientide elukvaliteet niikaua kui vähegi võimalik. Veelgi enam, eesmärgiks pole tänapäeval mitte ainult neeruhaiguse sekundaarne preventatsioon, s.t progresseerumise aeglustamine kroonilisel neeruhaigel, vaid juba neeruhaiguse primaarse preventiooni võtete rakendamise võimaluste teadvustamine (2), millest aga on kavas kirjutada pikemalt eraldi artiklis. Käesoleva kirjutise **eesmärk** on tutvustada probleeme kroonilise neeruhaige käsitluses.

Probleemid neeruhaigete suunamisega nefroloogi juurde

Enamikus arenenud maades on väga suureks probleemiks neeruhaigete hiline saabumine nefroloogi juurde. Selle põhjuseks on ühelt poolt kindlasti krooniliste neeruhaiguste kulu iseärasused, aga teisest küljest raviarstide tähelepanematus või teadmatus ning ka patsientide vähene informeeritus. Sageli kestab neeruhaigus aastaid, enne kui areneb välja selline lõpp-staadiumi neerupuudulikkus, mille puhul on vaja neeruasendusravi (3, 4). Kirjanduses on arutletud palju haigete hilise nefroloogilise abi saamise põhjuste üle ja lisaks eespool toodule tuuakse välja ka puudusi tervishoiusüsteemis, kus

Tabel 1. Proteiinuuria diferentsiaaldiagnoos, lähtudes patofüsioloogilisest mehhanismist

Glomerulaarne proteiinuuria	Tubulaarne proteiinuuria	Ülevooluproteiinuuria ("overflow")	Kudedede proteiinuuria
Primaarsed glomerulopaatiad	Toksiinid ja ravimid	Müeloomtõbi	Äge kuseteede infektsioon
Sekundaarsed glomerulopaatiad	Tubulointerstiitsiaalsed haigused	nn <i>Light chain disease</i> Amüloidoos Hemoglobiinuuria	Uroepiteliaalsed tuumorid

esmatasandi arstid, aga ka spetsialistid, eriti endokrinoloogid, kardioloogid jt erialade arstid ei suuna haigeid õigel ajal nefroloogi juurde, sest kardavad kaotada haiget ja sellega seoses teenistust (5). Mida noorem on haige, seda suuremad reservid on ta neerudel ja seda vähem on patsiendil ka kaebusi ning sageli suhtuvad seetõttu arstid väga skeptiliselt ja inertset sellise haige edasisaatmisse neeruarsti juurde. Teades kõiki eespool nimetatud probleeme ja asjaolu, et patsientidel võib tekkida viimasel minutil NARile saabumise tõttu palju rohkem erinevaid tüsistusi, tekib alati erakorraliselt dialüüsile sattunud patsiendi puhul küsimus, miks pole haige saanud õigel ajal arstiabi. Õigeaegne nefroloogiga konsulteerimine oleks võimaldanud korraldada neerupuudulikkuse korral esinevate ainevahetushäirete diagnoosimist ja ravi. Samuti oleks haige saanud piisava ettevalmistuse neeru-asendusravi alustamise kohta.

Millal on õige aeg neeruhaige suunata nefroloogi juurde? Kas iga uriinipatoloogia korral on kohe vaja haige edasi saata? Loomulikult oleneb raviarsti tarkusest ja võimekusest, millise haige ja millises neerupuudulikkuse staadiumis ta saadab spetsialisti juurde. Esmalt peab raviarst eristama, kas tegemist on tubulointerstiitsiaalse või glomerulaarse patoloogiaga, proteiinuuria esinemisel võimaluse korral ka selgitama, millise päritoluga on proteiinuuria (vt tabel 1).

Kuna **kuseteede infektsioone** esineb sageli, siis ei tekita selle diagnoosimine tavaliselt raskusi. Üld- ja sisearstid peavadki kindlasti hakama saama banaalsete kuseteede-infektsioonide diagnoosimise ja raviga. Uriinianalüüsis esineb sel puhul tüüpiliselt leukotsüütuuria ja bakteriuuria ning mikrobioloogilise uuringu põhjal on kerge määrata sobiv antibakteriaalne ravi. Komplitseeritud juhtudel on enamasti lisauuringud vajalikud ning spetsialisti abi läheb vaja raske kuluga haiguse korral. Püelonefriidihaigete osatähtsus NARi vajavate haigete hulgas on tegelikult vähenenud aasta-aastalt, sest diagnostika ja ravi on kättesaadav. Samas peab meeles pidama, et kui kaasneb kuseteede sulgus (uroobstruktsioon), siis on õigeaegne uroloogi juurde suunamine hädavajalik, sest vastasel juhul võib tekkida tüsistusi, sh areneda krooniline neerupuudulikkus. Viimastel aastatel on õnneks vähenenud selliste haigete arv, kellel on pikaajastest uroobstruktsioonist tekkinud krooniline neerupuudulikkus, sest arstidel on võimalik lihtsate skriiningmeetoditega nagu ultraheliuuring vm meetodid täpsustada neerude olukorda.

Neeruhaiguse õigeaegse avastamise suureks probleemiks jäävad arstidele need haiged, kellel on kroonilised glomerulaarsed haigused – need on peamiselt põhjused, mille tagajärjel tekib lõppstaadiumi neerupuudulikkus (1). Paljud arstid ei tea, et kreatiniinisalduse kasv seerumis tekib alles siis,

Tabel 2. Glomerulaarse proteiinuuria põhjused

Primaarsed glomerulopaatiad	Sekundaarsed glomerulopaatiad
Minimaalsete muutustega nefropaatia	Medikamentidest põhjustatud: kullapreparaadid, herooin, penitsillamiin, liitiumipreparaadid, NSAID
Mesangioproliferatiivne glomerulonefriit	Allergeenid: mesilasemürk jt
Fokaal-segmentaarne glomeruloskleroos	Infektsioonid: bakteriaalsed, viiralsed jt
Membranoosne glomerulonefriit	Neoplasmad: soliidtuumorid, leukeemia
Fibrillaarne glomerulonefriit	Süsteemsed haigused: <i>lupus erythematosus</i> (SLE), amüloidoos jt
"Crescentic" glomerulonefriit	Pärilikud haigused: Alporti sündroom, Fabry haigus, diabeet
	Muud haigused: transplantaadinefropaatia, refluksnefropaatia, rasedustoksikoos
	Muud põhjused: füüsilise koormuse järgne, benigne ortostaatiline proteiinuuria, febrilne proteiinuuria

kui glomerulaarfiltratsioon on vähenenud 60–70%. Euroopa dialüüsi ja transplantatsiooni ühingu koostatud juhendite järgi (6), mille alusel on tehtud ka Eesti juhendid (7), on vaja kõiki haigeid, kui varem pole patsient nefroloogi jälgimisel olnud, seerumi kreatiniinikontsentratsiooniga üle 150 µmol/l kindlasti suunata nefroloogi juurde. Spetsialist määrab, lähtudes neerufunktsioonist, edasise ravi ja külastuste sageduse.

Esmaselt avastatud neeruhaige käsitlus

Pearasti ülesandeks on kroonilise neeruhaiguse tekkeriskiga haigete selgitamine, õigeaegne skriinimine ja suunamine nefroloogi juurde, kes määrab KNP-haige monitoorimise sageduse. Soovitav on ka neeruhaige perekonnaliikmete uurimine, sest mitmete pärilike haiguste, näiteks polütsüstoosi korral saab pereliikmetel varakult neeruhaiguse avastada ning kasutusele võtta õigeaegse ravi. Paljudel juhtudel avastab arst patsiendil täiesti juhuslikult uriinipatoloogia või kreatiniinisalduse kasvu plasmas. Sellisel juhul on vaja hinnata neerufunktsiooni ja täpsustada diagnoos. Kuigi anamnees ja haige objektiivne uurimine on diagnoosimisel abiks, annavad siiski kõige rohkem esialgset infot glomerulaarse filtratsiooni (GFR) arvutamine ja uriinianalüüs. Ainult GFRi alusel ei saa diagnoosida neeruhaigust, selleks on vajalikud lisauuringud: uriinianalüüs, radioloogilised uuringud ja/või neerubiopsia (8). GFRi määramine võimaldab hinnata neerufunktsiooni ja korduvatel määramistel ennustada neeruhaiguse kulgu, s.t haiguse progresseerumise kiirust. Klassikalise meetodina saab filtratsiooni määrata endogeense kreatiniini kliirensi abil, kus on vajalik 24 tunni uriini kogumine. Vähem informatiivsed ei ole ka arvutuslikud GFRi valemid, kus lisaks kreatiniinile on vaja teada haige vanust, plasma urea ja albumiini väärtusi jm andmeid. Kasutusel on mitmeid valemeid, siinkohal olgu toodud üks sagedamini kasutatavaid nn Cockcrofti-Gaulti valem:

$$\text{kreatiniini kliirens (ml/min)} = \frac{(140 - \text{vanus}) \times (\text{kaal}) \times (0,85, \text{ kui pt on naine})}{0,810 \times (\text{seerumi kreatiniin, } \mu\text{mol/l})}$$

Uriinianalüüsi tegemisel tuleb lisaks testribale uurida kindlasti ka sadet ja määrata täpselt proteiinuuria suurus, vajaduse korral tuleb teha ka mikrobioloogiline uuring. Käesolevas kirjutises pole võimalik kõiki uriini patoloogilisi leide ja nende tähendust kirjeldada. Sagedasemateks kroonilisele neeruhaigusele, eriti glomerulopaatialle viitavateks leidudeks on hematuuria ja proteiinuuria. Nendel juhtudel, kui patsiendil kaebusi või kliinilisi sümptomeid ei ole ja ka vereanalüüsides ei esine kõrvalekaldeid, võivad jääda tähelepanuta vähesed kõrvalekalded uriinianalüüsis. Kõige suurem tähendus neerukahjustuse hindamisel on proteiinuuriat.

Uriini tekkimisel on eristatavad kolm protsessi: ultrafiltratsioon, resorptsioon ja sekretsioon. Vere ultrafiltratsioonil lähevad neerukehakestes oleva päsmakese kapillaaride seinast ja Bowmanni kapsli sisemisest lestmest moodustatud filtrist läbi kõik vereplasma koostisosad, välja arvatud valgud. Kapillaarseinal on negatiivne laeng ning ta funktsioneerib laengu- ja suurusselektiivse filtrina. Suure molekulmassiga molekulid ei läbi kapillaarseina, kuid kapillaarseina negatiivse laengu kadumisel, nagu see esineb neeruhaiguse korral, võib albumiin pääseda esmasuriini ning seda on võimalik spetsiaalsete meetoditega määrata. Proteiinuuria on iseloomulik igale glomerulaarhaigusele, olles üheks esmaseks neeruhaiguse tunnuseks. Normaalse neerufunktsiooniga inimesel võib eritada päevas valku uriiniga kuni 30 mg. Albumiini eritust 30–300 mg päevas nimetatakse mikroalbuminuriaks, mis on tuntud kui diabeetilise nefropaatia varajane tunnus (9). Proteiinuuria väärtuste korral üle 300 mg päevas muutub juba ka tavaline testriba valgu suhtes positiivseks ja seda nimetatakse makroproteiinuriaks.

Mikroalbuminuuria esinemine iseloomustab ka üldiselt organismi veresoonekonna seisundit, viidates endoteeli suurenenud permeaablusele, põletikumediaatorite kasvanud aktiivsusele ja hemokoagulatsiooni suurenemisele – s.o kujunevale veresoonekonna endoteeli düsfunktsioonile (10). Essentsiaalse hüpertensiooniga haigetel on mikroalbuminuuria ilmumine märgiks, et vere-

Tabel 3. Esmased uuringud erineva päritoluga proteinuuria põhjuse täpsustamiseks

Patofüsioloogiline kategooria	Test
Glomerulaarne proteinuuria	24 t proteinuuria või uriini valgu/kreatiniini suhe Uriini sade Seerumi albumiin Seerumi kolesterool Seerumi ja uriini immunoelektroforees Neerubiopsia
Tubulaarne proteinuuria	β_2 -mikroglobuliini/albumiini erituse suhe Raskemetallide skriinimine Uroproteinogramm
Ülevooluproteinuuria	Uroproteinogramm Seerumi proteinogramm Uriini Ig kergeate ahelate uuring Uriini spektrofotomeetria

soonkonna seisund halveneb progresseeruvalt (11). Mikroalbuminuuria on seni tuntud kui diabeetilise nefropaatia ja kõrgvererõhktõve üks varajasi markereid. Aga **mikroalbuminuuria kui südame- ja veresoonehaiguste riskimarker** on seni vähetuntud ja seetõttu alahinnatud. Üha enam on avaldatud uuringuid, kus mikroalbuminuuriat käsitletakse kui tähtsat südame- ja veresoonehaiguste riskimarkerit ka diabeeti mittepõdevate haigete jaoks (2). Mikroalbuminuuria kui varajase endoteelkahjustuse ja südamehaiguse marker pole siiski veel arstkonna hulgas laialt tuntud, kuid tõenäoliselt kujuneb peagi selleks, kui veelgi enam uuringuid avaldatakse.

Kuigi mikroalbuminuuria tähtsus on üldteada diabeedi- ja hüpertooniahaigete neerukahjustuse varajase tunnuseks, ei ole igapäevases praktikas selle testimine kahjaks rutiinselt kasutusel isegi nendel haigetel, kellel on diagnoos ammu teada. I tüüpi diabeedi haigeid on vaja uurida mikroalbuminuuria suhtes alates 5. diabeedipõdemise aastast. Süstemaatiliselt tuleb jälgida neeru- ja südamehaiguse suure riskiga inimesi: II tüüpi diabeedi haigeid ja kõrge vererõhuga haigeid ning inimesi, kes on ülekaalulised, suitsetavad, kellel on perekonnaanamneesis südame- ja neeruhaigus või diabeet. Positiivse albuminuuriatesti puhul tuleb alustada südame- ja neeruhaiguse ennetavat ravi reniin-angiotensiinsüsteemi (RAS) blokeerivate ravimitega.

Mikroalbuminuuria staadiumis neeruhaigeid näevad nefroloogid üsna harva, sest enamik haigeid, kes suunatakse spetsialisti juurde, on juba

KNP sellises staadiumis, mis vajab neeruasendusravi. Proteinuuria esinemisel tuleb uuringutega selgitada selle põhjus. Proteinuuria diferentsiaal-diagnoos, lähtudes patofüsioloogilisest mehhanismist (vt tabel 1, 2), võimaldab planeerida edasise uuringuid (vt tabel 3) ja ravi. Haigel, kellel juba on diagnoositud krooniline progresseeruv neeruhaigus, tuleb haiguse kulgu ja raviefekti hinnata proteinuuria suuruse ja GFRi mõõtmise alusel. Glomerulopaatiatega haigetel on proteinuuria vähendamiseks ja neeruhaiguse progresseerumise peatamiseks soovitatav suurendada RAS blokaatorite annust niipalju, kui patsiendile on võimalik maksimaalselt annustada. Seda saab väita tõenduspõhiste uuringute alusel: nii eksperimentaalsetes kui ka kliinilistes töodes on palju näidatud, et suurema RASi blokeeriva doosi juures on neerupuudulikkuse süvenemine aeglased (12, 13). Igapäevases kliinilises praktikas tuleb lisaks GFRi arvutamisele jälgida proteinuuria suurust, tehes seda kindlaks klassikalise meetodina 24 tunni uriinis või kasutades valgu/kreatiniini suhet, mis korreleerub 24 tunni proteinuuria suurusega ning on tehtav ühekordsel uriinianalüüsil mõõtes kvantitatiivselt valgu ja kreatiniini taseme (14).

Kui haige saabub esmaselt nefroloogi juurde juba ureemianähtudega, siis püütakse kindlaks teha neerupuudulikkuse põhjus ja ravitakse selliseid muutusi, mis potentsiaalselt on veel ravitavad, kuid põhitähelepanu ei ole enam mitte niivõrd haiguse progresseerumise aeglustamisel, vaid juba haige ettevalmistamisel dialüüsiks.

Neeruhaige hilise saabumise tagajärjed

Ureemianähtude esinemisel on lastud käest võimalus ravida potentsiaalselt ravitavaid KNP progresseerumist soodustavaid põhjusi nagu reaalne aneemia, osteodüstroofia, metaboolne atsidoos jt. Ka pole patsient ette valmistatud dialüüsi ja neeru-transplantatsiooni võimaluste osas. Veelgi enam, patsient võib süüdistada teda eelnevalt ravinud arsti ebaõiges ravis. Väga palju on tehtud uuringuid, kus on võrreldud neeruasendusravi suhtes koolituse saanud nende haigetega, kes on saabunud dialüüsile n-ö viimasel minutil. On leitud, et koolituse läbinutel esineb usutavalt vähem ravitüsistusi. Tüsistustest tulevad eelkõige arvesse südame- ja veresoonkonnatüsistused, sh südameinfarkt, ajuinsult, mida on soodustanud kõrge vererõhk, pikaaegne kehvveresus, kaltsiumi ja fosfori tasakaaluhäiretest põhjustatud veresoonte ja kudede muutused. Kõigile on teada KNP-haigetel esinev enneaegne ateroskleroos, mida oleks võinud haige õige käsitluse korral varem palju edukamalt ravida kui neeruhaiguse lõppstaadiumis (15). Probleemiks on haigetel ka sekundaarne hüperparatüreoidism, mis põhjustab naha sügelemist, luuvalusid, erinevate elundite talitluse häireid. NARile hilinenutel pole enam võimalik adekvaatselt neeruhaiguse progresseerumise ravi planeerida, sest juba on välja

kujunenud pöördumatud muutused neerudes ja teistes kudedes. Nefroskleroos areneb neeruhaiguste korral erineva kiirusega ja on kahjaks pöördumatu protsess. Iga haige jaoks on väga oluline teada, kas neeruhaiguse progresseerumise kiirus dialüüsiravi alustamiseni on mõni kuu, mõni aasta või palju aastaid. Sellele peab arst oskama vastata.

Kokkuvõte

Kliiniline leid võib neeruhaiguse varajases staadiumis olla tagasihoidlik ja seetõttu on raviarsti osa neeruhaiguse diagnoosimisel ning õigeaegsel haiguse progresseerumise preventiivsete võtete rakendamisel ülimalt oluline. Neeruhaiguse avastamiseks või kroonilise haige jälgimiseks on uriinianalüüs lihtne, käepärane ja mitteinvasiivne esmane meetod. Ravi- ja haigete elukvaliteedi tagamiseks tuleb alati rakendada õigeaegset, plaanipärast tegevust, mis muidugi on alati ka kuluefektiivsem võrreldes erakorralise tegevusega, mida on alati vaja siis, kui patsient hilineb neeruasendusravile.

Tänuavaldus

Tänu Eesti Teadusfondile toetuse eest (grant nr 5493).

Mai.Ots@kliinikum.ee

Kirjandus

1. Lilienthal K, Ilmoja M, Luman M, Lõhmus A, Mesikepp S, Seppet E, Kõlvald K, Auerbach A, Sinimäe E, Muliin M, Piel L, Ots M. Neeruasendusravi Eestis 1996–2004. *Eesti Arst* 2005;9:714–7.
2. de Zeeuw D. Albuminuria, not only a cardiovascular/renal risk marker, but also a target for treatment? *Kidney Int* 2004;92:S2–6.
3. Ots M, Pechter U, Tamm A. Characteristics of progressive renal disease. *Clin Chim Acta* 2000;2971:29–41.
4. Remuzzi G, Ruggenenti P, Benigni A. Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int* 1997;511:2–15.
5. Ifudu O, Friedman EA. Managing chronic renal insufficiency – intertwined roles of non-nephrologist and nephrologist. *J Natl Med Assoc* 2003;951:43–54.
6. European best practice guidelines for haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:Suppl 7.
7. Diagnostika- ja ravijuhised nefroloogias. Tartu: Eesti Nefroloogide Selts; 2001.
8. Ots M. Neerubiopsia tähtsusest glomerulopaatiate diagnoosimisel. *Eesti Arst* 1993;3:184–7.
9. Atkins R. Diabetes and kidney disease – Time to act. Consensus document. *Int. Diabetes Federation and Int. Society of Nephrology*; 2003.
10. Paisley KE, Beaman M, Tooke JE, Mohamed-Ali V, Lowe GD, Shore AC. Endothelial dysfunction and inflammation in asymptomatic proteinuria. *Kidney Int* 2003;632:624–33.
11. Redon J, Ruilope LM. Microalbuminuria as an intermediate endpoint in essential hypertension: evidence is coming. *J Hypertens* 2004;229:1679–81.
12. Ots M, Mackenzie HS, Troy JL, Rennke HG, Brenner BM. 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;92:224–30.

13. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–9.
14. Eknoyan G, Hostetter T, Bakris GL, Hebert L, Levey AS, Parving HH, Steffes MW, et al. Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: a position statement of the national kidney foundation (NKF) and the national institute of diabetes and digestive and kidney diseases (NIDDK). *Am J Kidney Dis* 2003;42:617–22.
15. Ots M, Kahu J. Südame- ja veresoonkonnahaiguse riskitegurid neeruasendusravi haigetel. *Eesti Arst* 2003;5:351–3.