

Glomerulonefriit – märkamatuult progresseeruv neerukahjustus

Merike Luman – Põhja-Eesti
Regionaalhaigla sisekliinik

Võtmesõnad: glomerulonefriit, neerubiopsia, morfoloogia, neerukahjustus

Glomerulonefriidid on põhiliselt immuungeneesiga neeru glomerulaarsed haigused, mille puhul esineb sageli ka põletikuline kahjustus. Glomerulonefriitide diagnostikas on oluline uriini analüüs, kus võib leida erinevas astmes proteiinuuriat, hematuuriat, lisaks võib patsiendil esineda hüpertensioon ja neerupuudulikkus. Haiguse algstaadiumis võivad patsiendil igasugused kaebused puududa ning see põhjustab sageli diagnoosi ja ravi hilinemise. Haiguse süvenemise korral ohustavad patsienti nefrootiline sündroom ja selle tüsistused ning terminaalne neerupuudulikkus. Glomerulonefriidi lõpliku diagnoosi, ravitaktika ja prognoosi hindamise aluseks on neerubiopsia. Primaarse glomerulonefriidi eri vormid vajavad erinevat ravi, kuid haiguse progresseerumist ja neerukahjustuse süvenemist lõppstaadiumis neerupuudulikkuseni on sageli võimalik aeglustada. Paljud patsiendid ei vaja pidevat aktiivset ravi, kuid remissioonifaasis on

vajalik haigete jälgimine ja regulaarne kontroll (uriini analüüs, vererõhk, neerufunktsioon), sest ägenemine ei pruugi esialgu tekitada vaevusi, mistõttu patsient ei pöördu ise õigel ajal arsti poole ja ravi võib hilineda.

Glomerulonefriidid on põhiliselt immuungeneesiga neeru glomerulaarsed haigused, mille puhul esineb sageli ka põletikuline kahjustus. Põletikuline kahjustus väljendub neutrofiilide ja/või makrofaagide eksudatsioonina ning mesangiaalsete ja/või endoteelirakkude proliferatsioonina (1).

Glomerulonefriitide klassifikatsioone on erinevaid ja väga komplitseeritud, samuti on tänapäeval täpsustatud harva esinevaid glomerulopaatiate ja glomerulonefriitide vorme. Artikli **eesmärgiks** on käsitleda kliinilises praktikas sagedamini esinevaid ja olulisemaid primaarseid glomerulonefriite, mis kulgevad sageli patsiendile olulisi vaevusi põhjustamata ning seetõttu võivad jääda õigel ajal diagnoosimata ja vajaliku ravita. Eesti Nefroloogide Seltsi andmetel on ligikaudu kolmandikul neeruasendusravi (dialüüs ja neerusiirdamine) vajavatest haigetest neerupuudulikkuse põhjuseks glomerulonefriit (vt tabel).

Primaarsed glomerulonefriidid jagatakse mitteproliferatiivseteks ja proliferatiivseteks.

Tabel. Neeruasendusravi vajavate haigete diagnoosid Eestis 2005. aastal (%)

Glomerulonefriit	Püelonefriit	Diabeet	Hüpertensioon	Polütsüstoos	Amüloidoos	Muud
33	18	22	11	6	4	6

Mitteproliferatiivsed glomerulonefriidid on

- minimaalsete muutustega haigus (glomerulopaatia) (*minimal change disease*, MCD);
- fokaal-segmentaalne glomeruloskleroos;
- membranoosne nefropaatia.

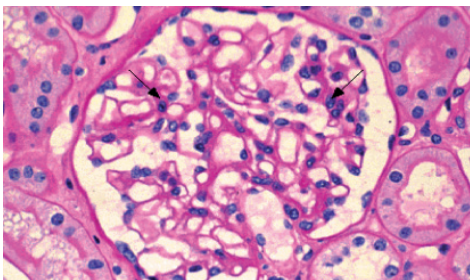
Proliferatiivsed glomerulonefriidid on

- membranoproliferatiivne glomerulonefriit ja
- IgA nefropaatia.

Glomerulonefriitide diagnoosimiseks on esmasteks tunnusteks muutused uriini analüüsis: proteiinuuria ja hematuuria esinemine. Sageli esineb patsiendil ka hüpertensioon ja haiguse süvenedes areneb neerupuudulikkus. Diagnoosi lõpliku kinnituse annab neerubiopsia. Neerubiopsia leiust saab lisaks diagnoosile veel infot protsessi aktiivsuse kohta ning see on aluseks ravivajaduse ja -taktika ning haiguse kroonilisuse ja prognoosi hindamisel.

MINIMAALSETE MUUTUSTEGA HAIGUS (GLOMERULOPAATIA) (MCD)

Neeru minimaalsete muutustega haigus on kõige enam levinud lastel, põhjustades 70–90% alla 10-aastaste laste ning 50% vanemate laste ja noorukite nefrootilisest sündroomist. Kuid ka täiskasvanutel esinevast nefrootilisest sündroomist on 10–15% põhjustatud minimaalsete muutustega glomerulopaatiast (1). MCD korral on valgusmikroskoopiaal tegemist normaalse päsmakesega (vt jn 1), millest tuleneb ka haiguse nimetus. Iseloomulikud muutused on nähtavad elektronmikroskoopiaal: päsmakese vistseraalse epiteeli rakkude (podotsüütide) jalakeste



Joonis 1. Minimaalsete muutustega glomerulonefriit valgusmikroskoopiaal.

ühtesulamine ja turse. Immuunkompleksid ja ladestused puuduvad (2). Minimaalsete muutustega haigus võib esineda ka seoses teiste põhjustega nagu viirusinfektsioon, mõnede ravimite kasutamine, pahaloomulised kasvaja, allergilised reaktsioonid.

Kliinilises leius ilmneb lastel väljendunud proteiinuuria ning nefrootilise sündroomi teke hüpoalbumineemia ja hüperlipideemiaga. Täiskasvanutel võib esineda ka hüpertensiooni ja neerupuudulikkust. Hematuuria esineb harva, kuid mikrohematuuriat võib leida kuni 15%-l patsientidest. Immunoglobuliin (Ig) G tase võib olla langenud ja viidata seesele infektsiooniga, komplemendi tase on tavaliselt normis (1).

Ravis on esimeseks valikuks kortikosterooidid ja sõltuvalt ravivastusest kortikosterooidravile jagatakse patsiendid kolme rühma:

- steroiditundlikud, kellel tekib remissioon proteiinuuria osas 8–12nädalase ravi jooksul (täiskasvanutel 16 nädala jooksul);
- steroidist sõltuvad, kellel tekib haiguse ägenemine kortikosterooidi annuse vähendamisel või 2 nädala jooksul pärast ravi lõpetamist;
- steroidiresistentsed, kes ei allu ravile kortikosterooididega.

Minimaalsete muutustega haiguse puhul on sageli probleemiks nefrootiline sündroom ja selle tüsistuste kujunemine eriti steroidist sõltuvate ja steroidiresistentsete vormide korral, vanematel patsientidel kaasneb sageli hüpertensioon ja neerupuudulikkus.

FOKAAL-SEGMENTAALNE GLOMERULOSKLEEROOS (FSGS)

Fokaal-segmentaalset glomeruloskleroosi peab käsitlema kui sündroomi, millel on erinevad põhjused ja erinev patogeneetiline mehhanism. FSGS võib esineda primaarse neeruhaigusena – idiopaatiline FSGS – või seoses teiste haiguslike seisunditega nagu HIV, veenisistest narkootikumide kasutamine, glomerulomegalia (nt väljendunud rasvumise või hüpoksilise kopsuhaiguse korral) (1). Valgusmikroskoopiaal on nähtav

fokaalne ja segmentaalne skleroos ja hüaliinoos. Pääsmakeses on nähtav mesangiaalse maatriksi kasv ja basaalmembraani paksenemine. Iseloomulikud on hüaliinse materjali subendoteliaalne ladestumine, epiteeli lokaalne hüperplaasia ja hüpertroopia ning segmentaalsed poolkuujad moodustised (2). Kliinilises pildis on juhtival kohal asümp-tomaatiline proteinuuria või nefrootiline sündroom, mis sageli esineb koos hüper-tensiooni ja neerufunktsiooni halvenemise-ga. Proteinuuria varieerub 1–2 g / 24 t kuni massiivse proteinuuriani (> 10 g / 24 t). Eri astmes hematuuria esineb ~ 50%-l patsientidest. Prognostiliselt halvaks näitajaks peetakse proteinuuriat üle 3 g / 24 t, neeru-puudulikkuse esinemist ja mitteallumist kortikosteroidravile (3). Ravis on olulisel kohal AKE inhibiitorid ja kortikosteroidid (4). Steroidiresistentse FSGSi korral on näidustatud ravi tsüklosporiiniga (5).

MEMBRANOOSNE NEFROPAATIA (MEMBRANOOSNE GLOMERULONEFRIIT)

Membranoosne nefropaatia jaotatakse primaarseks ehk idiopaatiliseks ja sekundaarseks. Täiskasvanutel esineva nefrootilise sündroomi põhjusena on membranoosne nefropaatia esikohal.

Sekundaarset membranoosset nefropaatiaid võivad põhjustada infektsioonid (B-hepatiit, süüfilis, malaaria), ravimid (kullapreparaadid, penitsillamiin, NSAIDid). Üle 60aastastel patsientidel on 20–30%-l juhtudest membranoosne nefropaatia seotud pahaloomuliste kasvajatega (nt kopsu, soole, mao kartsinoomid või lümfoom) (1).

Valgusmikroskoopias on iseloomulikuks leiuks difuusne kapillaaride seina paksenemine, mis on tingitud subepiteliaalsetest IgG ja C3 granulaarsetest ladestustest (2). Kliinilises pildis on 80%-l patsientidest esikohal nefrootiline sündroom, millele ei ole eelnenud infektsiooni. Haiguse alguses puudub tavaliselt hüpertensioon ja neerupuudulikkus, kuid need võivad lisanduda hiljem. Membranoosne nefropaatiaga patsientidel on suurem eelsoodumus venoosse trom-

boosi, k.a neeruveeni tromboosi tekkimise suhtes. Proteinuuria ületab tavaliselt 3 g ööpäevas ja võib ulatuda ~ 30%-l patsientidel kuni 10 g-ni ööpäevas, lisaks võib esineda 30–50%-l patsientidest mikrohematuuria.

Vaatamata sellele et membranoosne nefropaatia korral on glomerulaarse kahjustuse teke seotud immuunmehhanismiga, ei ole mitte kõigile haigetele näidustatud immunosupressiivne ravi. Idiopaatilise membranoosne nefropaatia korral võib tekkida spontaanne remissioon ~ 1/3-l patsientidest. Ravis on siiani palju ebaselget, kuid uurin-gute alusel ei ole kortikosteroidid näidustatud kui monoterapia. Torres jt on näidanud immunosupressiivse ravi paremat efektiivsust võrreldes konservatiivse raviga (6), mistõttu soovitatakse progresseeruva haigusvormi korral kasutada tsütotoksilisi ravimeid. Mitmete uuringutega on näidatud tsüklosporiinravi tõhusust membranoosne nefriidi korral (7–9). Membranoosne nefriidiga patsientide ravis peaksid ka patsiendid ise olema aktiivselt kaasatud raviotsuste tegemisse. Nad peaksid olema teadlikud immunosupressiivse ravi riskidest ning nefrootilise sündroomi püsimise ja neerufunktsiooni halvenemisega seotud riskidest, et siis koos raviarstiga teha teadlik otsus (10).

MEMBRANOPROLIFERATIIVNE (MESANGIOKAPILLAARNE) GLOMERULONEFRIIT (MPGN)

Membranoproliferatiivsed glomerulonefriidid jagatakse I, II ja III tüüpi ning idiopaatilisteks ja sekundaarseteks. Sekundaarset membranoproliferatiivset glomerulonefriiti võivad tekitada erinevad infektsioonid nagu C- ja B-hepatiit, infektsioosne endokardiit, samuti pahaloomulised kasvajad ja krüoglobulineemia (kas C-hepatiidiga või ilma). MPGN võib esineda ka reumaatiliste haiguste nagu luupus, sklerodermia, Sjögreni sündroom, sarkoidoos jt korral. Neeru pääsmakeses toimub mesangiaalne proliferatsioon ja basaalmembraani paksenemine.

Membranoproliferatiivse glomerulonefriidiga patsientidest esineb ~ 50%-l nefroo-

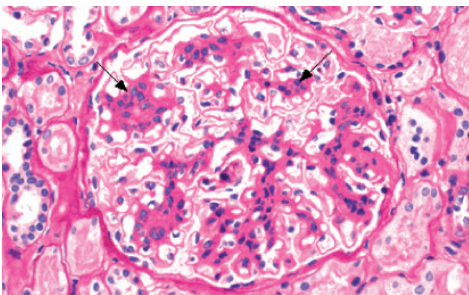
tiline sündroom, asümptomaatilise hematuuria ja proteiinuuria kombinatsioon ~ 25%-l ning äge nefriitiline sündroom ~ 25%-l. Hüpertensioon on tavaliselt tagasihoidlik ja neerufunktsioon halveneb ligikaudu pooltel patsientidest. Neerufunktsiooni langus haiguse diagnoosimisel on tavaliselt halb prognoostiline näitaja. Neeruasendusravi vajav krooniline neerupuudulikkus tekib 10 aastaga ~ 40–60%-l haigetest (1). Prognoosi halvendavad hüpertensiooni, neerupuudulikkuse ja nefriitilise sündroomi esinemine, samuti „poolkuude” esinemine neeru bioptaadis.

Uriinis esineb hematuuria, põhiliselt mikrohematuuriana, kuid võib esineda ka makrohematuuria. Proteiinuuria varieerub laiades piirides ja ägeda nefriitilise sündroomi korral esineb sageli neerupuudulikkus koos hüpertensiooniga.

Sekundaarse membranoproliferatiivse nefriidiravipeabolema kompleksneprimaarse haiguse (C-hepatiit, luupus, sklerodermia jt) raviga. Et primaarse MPGNi ravi kohta on vähe juhulikustatud prospektiivseid uurinuid, soovitatakse kasutada glükokortikoide kombineeritult teiste immunosupressiivsete ravimite ja antikoagulantidega (10).

IgA NEFROPAATIA

IgA nefropaatia on kõige levinum glomerulonefriit maailmas. IgA nefropaatia kulg varieerub laiades piirides väga tagasihoidlikust kliinilisest pildist ja heast prognoosist kuni progressiooniga raske neerupuudulikkuseni. Ligikaudu 15–40%-l patsientidest tekib 20–25 aasta jooksul neeruasendusravi vajav lõppstaadiumis neerupuudulikkus (11–12).



Joonis 2. IgA nefropaatia valgusmikroskoopiaal.

IgA nefropaatia korral on valgusmikroskoopias näha palju rakulisi elemente mesangiumis (vt jn 2), diagnoosi aluseks on aga neerubioptaadis immunohistoloogiliselt kinnitatud IgA mesangiaalsete depositions esinemine. Haigus esineb tavaliselt 20–30aastastel inimestel ja meestel sagedamini kui naistel.

Kliinilises pildis esineb

- makrohematuuria (40–50%),
- mikrohematuuria (40%),
- nefriitiline sündroom (10%),
- pahaloomuline hüpertensioon (< 5%).

Makrohematuuria episoodid on seotud tavaliselt ülemiste hingamisteede infektsiooniga, makrohematuuria episoodide vahel püsib mikrohematuuria ja proteiinuuria, samuti on sage mõõdukas hüpertensioon (1). Negatiivseteks prognoostilisteks näitajateks peetakse proteiinuuriat üle 1 g ööpäevas, hüpertensiooni ja neerupuudulikkuse esinemist diagnoosimise ajal (13).

IgA nefropaatia kui glomerulaarne kahjustus esineb sageli Henochi-Schönleini purpura korral. Ravisoovitustest on esikohal ravi AKE inhibiitoritega, oluline on nii hüpertensiooni range kontroll kui ka AKE inhibiitorite antiproteiinuuriiline efekt. Praga jt on näidanud IgA nefropaatiaga patsientide ravis enalapriili proteiinuuriat vähendavat toimet võrreldes kontrollrühmaga (14). Kalaõli (*fish oil*) soovitatakse aeglaselt progresseeruva vormi korral (15). Viimased uuringud viitavad kortikosteroidide võimalikule positiivsele toimele IgA nefropaatia kulus, eriti proteiinuuria korral > 3,5 g ööpäevas (15, 16). Progresseeruva vormi ja algava neerupuudulikkuse korral võib kasu olla kombineeritud ravist kortikosteroidide ja tsütotoksiliste ravimitega (17).

IgA nefropaatia kulg võib olla väga erinev, kuid vaatamata aeglasele progresseerumisele põhjustada siiski lõppstaadiumi neerupuudulikkust. Oluline on patsiendile selgitada regulaarse kontrolli ja vajaduse korral ravi tähtsust, et ei ilmneks 5 või 10 aasta pärast rasket neerupuudulikkust, mille süvenemist õigeaegse ravi korral oleks saanud aeglustada.

KOKKUVÕTE

Primaarse glomerulonefriidiga patsiente ohustavad nefrootilise sündroomi tüsistused ja neerupuudulikkuse progresseerumine. Diagnoosimisel on oluline uriinianalüüsi leid, kuid neerubiopsia on diagnoosi, ravi ja prognoosi hindamise alus. Primaarne glomerulonefriit on ravitav haigus ja ravi peab olema tõendus põhine. Suhteliselt hästi on tõestatud kortikosteroidide, tsütotoksiliste

ravimite, tsüklosporiini toime ning sümptomataatilise ravi toime AKE inhibiitorite / ARBde ja teiste antihüpertensiivsete ravimitega. Edaspidine ravi areng oleneb patogeneesi paremast mõistmisest.

Kõik glomerulonefriidiga patsiendid peavad kindlasti olema aktiivsel jälgimisel, et vajaduse korral õigel ajal ravi alustada.

Merike.Luman@regionaalhaigla.ee

KIRJANDUS

- Brenner BM. Brenner and Rector's the Kidney. USA: WB Saunders Company; 2008.
- Seppet E, Seppet E. Neerupatofüsioloogia. Tallinn: Medicina; 2001.
- Korbet, S. Clinical picture and outcome of primary focal segmental glomerulosclerosis. NDT 1999;14 (suppl 3):68–73.
- Franceschini N, Hogan SL, Falk RJ. Primum non nocere: Should adults with idiopathic FSGS receive steroids? Semin Nephrol 2003;23:229–33.
- Catran DC, Miller JA, Anacta LA. Impact of gender on the renal response to angiotensin II. Kidney Int 1999;56:2220–6.
- Torres A, Domínguez-Gil B, Carreño A. Treatment of idiopathic membranous nephropathy. Kidney Int 2002;61:219–27.
- Rostoker G, Belghiti D, Ben Maadi A, et al. Long-term cyclosporin. A therapy for severe idiopathic membranous nephropathy. Nephron 1993;63:335–41.
- Guasch A, Suranyi M, Newton L, et al. Short-term responsiveness of membranous glomerulopathy to cyclosporine. Am J Kidney Dis 1992;20:472–81.
- Catran D. Management of membranous nephropathy: when and what for treatment. Kidney Int 2001;59:1484–90.
- Brady HR, Wilcox CS. Therapy in nephrology and hypertension. A Companion to Brenner and Rector's The Kidney. USA: W.B. Saunders Company; 1999.
- D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. Semin Nephrol 2004;24:179–96.
- Gonadio J, Grande J. IgA nephropathy. N Engl J Med 2002;374:738–48.
- Radford M, Donadio J, Berstrahl E, et al. Predicting renal outcome in IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 1997;8:199–207.
- Praga M, Gutiérrez E, González E, et al. Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors: A randomized and controlled trial. J Am Soc Nephrol 2003;14:1578–83.
- Strippoli GF, Manno C, Schena FP. An "evidence-based" survey of therapeutic options for IgA nephropathy: assessment and criticism. Am J Kidney Dis 2003;41:1129–39.
- Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB, et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. J Am Soc Nephrol 2004;15:157–63.
- Ballardie FW, Roberts IS. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 2002;13:142–8.

SUMMARY**Glomerulonephritis – unnoticeably progressing renal damage**

Glomerulonephritides (GN) are supposedly immunologically mediated glomerular diseases. Often, but not always, they are inflammatory in nature – exudation of neutrophils and/or macrophages and proliferation of mesangial and/or endothelial cells.

According to a simplified classification of primary glomerulonephritides, glomerulonephritis can be nonproliferative or proliferative.

Nonproliferative glomerulonephritis is represented by minimal change disease, focal segmental glomerulosclerosis and membranous nephropathy. Proliferative glomerulonephritides are IgA nephropathy and membranoproliferative glomerulonephritis.

The syndrome of glomerulonephritis is characterized by haematuria, proteinuria, hypertension and renal insufficiency. Urinary

findings are important, but renal biopsy remains essential for diagnosis, treatment and assessment of outcome. Patients suffering from primary glomerulonephritis are endangered by complications of nephrotic syndrome and progression to end stage renal failure.

Primary GN are treatable diseases and patients should be treated according to available evidence. Treatment of the GN includes drugs and procedures with relatively well defined indications like corticosteroids, cytotoxics, cyclosporine and symptomatic treatment with ACEI, AIIA, and other antihypertensives. Further progress in treatment depends on a better understanding of the pathogenesis of the disease. Patients with glomerulonephritis need active follow-up and, if necessary, treatment.