

# Glomerulaarhaiguste uus ravijuhend

KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcome*) tööühmal on valminud glomerulaarhaiguste (GH, ingl *glomerular diseases*) uus ravijuhend (1). KDIGO organisatsiooni lõiid Brüsselis Euroopa ja ülemaailmse nefroloogiaorganisatsiooni liikmed 2003. aastal. Olles unikaalne, globaalne ja rahvusvahelise juhatusel paljude tööühmadega sõltumatu mittetulundusorganisatsioon, on tööühm algatanud ning koordineerinud juba aastaid koostööd neeruhaiguste ravijuhendite eri maade või rahvusvaheliste tööühmadega. Koostatud ja uuendatud on palju nefroloogia eriala kliinilis-praktilisi ravijuhendeid, järgides süsteemi GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation System*), ning jälgitud ka ravijuhendite rakedamist.

Uus KDIGO glomerulaarhaiguste ravijuhend asendab eelmise, 2012. aastal avaldatud glomerulonefriidi („Glomerulonephritis“) ravijuhendi. Uuendus oli vajalik oluliste uute avastuste pärast glomerulonefriitide (GN) patofüsioloogiliste mehhanismide tundmaõppimisel, eriti komplemendi osatähtsuse uurimisel glomerulonefriidi patogeneesis. See on võimaldanud täpsemalt glomerulaarhaigusi diagnoosida ja rakendada efektiivsemat ravi. Näiteks:

- komplemendi osa on saanud selgemaks erinevate glomerulopaatiate patogeneesis, eriti membranoproliferatiivse glomerulonefriidi (MPGN) histoloogilise muustriga (nn *dense deposit disease*, DDD) haiguse, aga ka teiste glomerulopaatiate korral, mis on viinud MPGNi klassifikatsiooni uuendamiseni ja vastava peatüki asendamiseni immuunglobuliinide (Ig) ja komplemendi

vahendatud glomerulaarhaiguste peatükiga;

- primaarset idiopaatilist membranoooset nefropaatiat käsitletakse kui autoimmuunset haigust, kuna avastatud on spetsiifiline ja tundlik autoantikeha anti-fosfolipaaas A2 retseptori vastu (*anti-phospholipase A2 receptor*, PLA2R), ja tänu membranoosse nefropaatia patogeneesi avastusele on lisatud ka uus alapeatükk, mis käsitleb patogeensete autoantikehade monitoorimist;
- B-lümfootsüüte blokeeriv ravi on olnud efektiivne patogeensete (auto)antikehadega kulgevate neeruhaiguste ravis (nt vaskuliidid) ja selle kasutus on laienenud ning vastavas peatükis on võrreldud B-rakkudele suunatud ravi traditsiooniliste tsütotoksiliste ravimitega;
- fokaalsegmentaalse glomerulonefriidi (FSGS) peatükk on reorganiseeritud, et aidata paremini kaasa diferentsiaaldiagnoosimisele ja immuunsupressiivse ravi vajalikkuse üle otsustamisele ning samas on rõhutatud ka geneetilise testimise vajalikkust eri juhtudel.

Uued teadmised on võimaldanud GHsid täpsemini diagnoosida ja võtta kasutusele nüüdisaegsed efektiivsed ravimid. GHde ravijuhend on nii arstidele kui ka patsientidele mõeldud kasulik materjal, milles on ka palju valdkonnaekspertide koostatud kokkuvõtlikke infograafikuid tõendusühiste praktiliste soovitusete kohta.

Mitmeid glomerulaarhaigusi ei ole ravijuhendis käsitletud, näiteks harva esinevaid GHsid, kuna kontrollitud uuringuid on veel vähe või need puuduvad üldse või on selleks hulk muid põhjusi (fibrillaarne GN, immuuntaktoid-GN, IgM GN). Kuna

juhendi keskmes on immuunvahendatud glomerulaarhaigused, jäid sellest välja ka muud olulised GHd nagu amüloidoos, Ig-de intraglomerulaarse deponerumisega haigused, Alporti sündroom ja trombootilised mikroangiopaatiad.

GHde ravijuhend on avaldatud KDIGO veebilehel (1) ja kokkuvõtte ilmus ajakirja *Kidney International* 2021. aasta oktoobrikuu numbris (2). GHde ravijuhend koosneb 11 peatükist (vt tabel 1), millest 10 hõlmavad konkreetset primaarset või sekundaarset glomerulaarhaigust või haiguste rühma nagu 2012. aasta ravijuhendiski ning milles antakse tõendusühiseid kliinilis-praktilisi soovitusi GHde diagnoosimise ja ravi kohta. Kuna ravijuhendi materjal on väga suur, ei ole siin võimalik anda ülevaadet kõikide GHde käsitlest, kuid tähelepanu on pööratud ravijuhendi kahele täiesti uuele peatükile, esimesele ja kaheksandale, mis eelmises, 2012. aasta KDIGO glomerulonefriidi ravijuhendis puudusid.

## Glomerulaarhaiguste käsitleuse üldpõhimõtted

Esimeses peatükis „Glomerulaarhaiguste käsitleuse üldpõhimõtted“ (*General principles for the management of glomerular disease*) on põhjalikult kirjeldatud GHde käsitleuse üldiseid põhimõtteid ja toetavat ravi immuunsupressiivse ravi kõrval, mida sõltumata GH tekkepõhjusest peab arvestama iga GH-patsiendi puhul. GHde käsitleuse üldpõhimõtteid esimeses, KDIGO 2012. aasta glomerulonefriidi ravijuhendis eraldi põhjalikult ei avatud, kuigi juba siis olid aktsepteeritud vastavad põhiarusaamad ja oleks olnud teadmised sellise peatüki kirjutamiseks. Kliinilises praktikas selgitavad ju nefroloogid igapäevaselt kroonilise

progresseeruva GHga patsientidele vastava GH käsitlemise spetsiifilise, aga ka üldisi põhimõtteid kui ravi üht loomulikku osa. Seevastu aga teistel arstidel, kes samuti puutuvad kokku GH-patsientidega, on vaja GH üldist käsitlust sageli paremini selgitada, tuues välja teaduspõhised ravijuhendid.

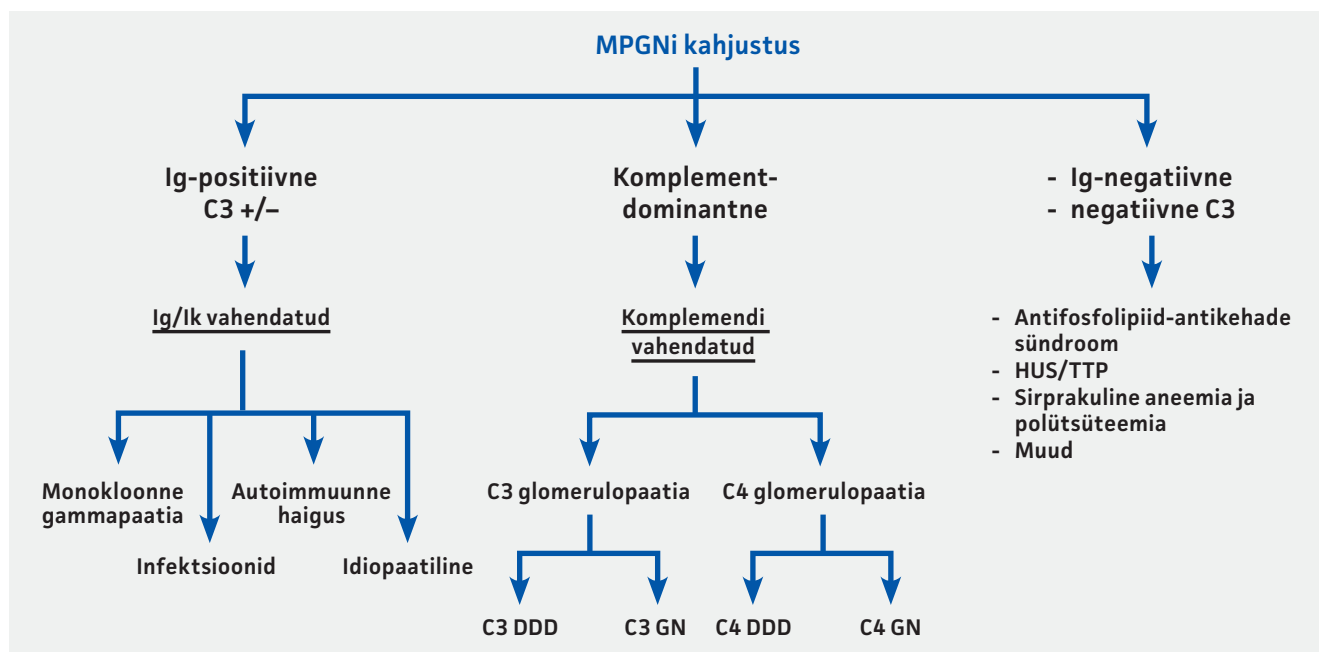
Esimeses peatükis on rõhutatud neerubiopsia rolli, mida peetakse endiselt GH diagnoosimise kuldstandardiks, aga ka seroloogiliste uuringute ning teatud juhtudel geneetiliste testimiste osatähtsust, mis aitavad parandada neerubiopsia leiu tõlgendamist ja haiguse prognoosi hindamist. Allpool on toodud nimetatud peatüki alapeatükkide loetelu, ja kuigi iga teema vääriks eraldi artiklit ajakirjas, on need soovitusel koos praktiliste infograafikutega kergesti leitavad algmaterjalist (1):

- 1.1. Neerubiopsia
- 1.2. Neerufunktsiooni hindamine
- 1.3. Hematuuriaga haige käsitus
- 1.4. GH tüsistuste käsitus (tursete käsitus, diureetikumid, Na piiramine jm)

- 1.5. GH-haigetel hüpertensiooni ja antiproteiinuuriline ravi (reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi (RAAS) blokaatorid, diureetikumid, eluviis jm)
- 1.6. Hüperlipideemia käsitus
- 1.7. Hüperkoagulatsioon ja tromboos
- 1.8. Infektsioonide risk
- 1.9. Kaugtulemuste hindamine
- 1.10. Vanuse, soo, etnilise päritolu ja geneetilise tausta mõju
- 1.11. Genoomika, transkriptoomika, proteoomika, metaboolomika
- 1.12. Glükokortikoidide kasutus ja immuunsupressiivne ravi
- 1.13. Terapeutiline ravimite monitoorimine
- 1.14. Glomerulaarhaiguste dieetravi
- 1.15. Rasedus ja reproduktiivtervis
- 1.16. Ravikuludega seotud küsimused (registrid, kliinilised uuringud jm)
- 1.17. Glomerulaarhaiguste ravi eesmärgid
- 1.18. Transplantatsioonijärgne glomerulopaatia

**Immuunglobuliinide ja komplemendi vahendatud glomerulaarhaigused membranoproliferatiivse glomerulonefriidi kahjustuse muustriga**

Kaheksas peatükk „Immuunglobuliinide ja komplemendi vahendatud glomerulaarhaigused membranoproliferatiivse glomerulonefriidi kahjustuse muustriga“ (*Immunoglobulin- and complement-mediated glomerular diseases with a membranoproliferative glomerulonephritis pattern of injury*) on ümber klassifitseeritud. Membranoproliferatiivse glomerulonefriidi (MPGN) valgusmikroskoopiline muster võib eri haiguste korral erineda ja varem kasutati MPGNi eri vormide eristamiseks elektronmikroskoopi (EM), kuid praegu on määravaks immunoflorestsentsmikroskoopiline leid, mis on patogeneesi arvestades loogilisem (vt joonis 1). MPGNi diagnoosimisel on vaja lisaks neerubiopsiale teha hulk teisi diferentsiaaldiagnostilisi laboratoorseid uuringuid, sh komplemendi düsregulatsiooniga seotud uuringud, mis



C – komplement; DDD – dense deposit disease; HUS – hemolüütilis-ureemiline sündroom; Ig – immuunglobuliin; Ik – immuunkompleks; MPGN – membranoproliferatiivne glomerulonefriit; TTP – trombootiline trombotsütopeeniline purpura

**Joonis 1.** Membranoproliferatiivsete kahjustuste patogenees (modifitseeritud KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcome*) ravijuhendi „Glomerulaarhaigused“ alusel).

**Tabel 1.** Glomerulaarhaiguste jaotus KDIGO 2021. aasta ravijuhendi „Glomerulaarhaigused“ alusel

Peatükk		
Nr	Pealkiri (ingl)	Pealkirja tõlge
1	<i>General principles for the management of glomerular disease</i>	Glomerulaarhaiguste käsitluse üldpõhimõtted
2	<i>Immunoglobulin A nephropathy (IgAN)/immunoglobulin A vasculitis (IgAV)</i>	Immuunglobuliin A nefropaatia (IgAN) / immuunglobuliin A vaskuliit (IgAV)
3	<i>Membranous nephropathy</i>	Membranoosne nefropaatia
4	<i>Nephrotic syndrome in children</i>	Nefrootiline sündroom lastel
5	<i>Minimal change disease in adults</i>	Minimaalsete muutustega haigus täiskasvanutel
6	<i>Focal segmental glomerulosclerosis</i>	Fokaalsegmentaalne glomeruloskleroos
7	<i>Infection-related glomerulonephritis</i>	Infektsioonidega seotud glomerulonefriit
8	<i>Immunoglobulin- and complement-mediated glomerular diseases with a membranoproliferative glomerulonephritis pattern of injury</i>	Immuunglobuliinide ja komplemendi vahendatud glomerulaarhaigused membranoproliferatiivse glomerulonefriidi kahjustuse mustriga
9	<i>Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis</i>	Neutrofiilide tsütoplasma vastaste antikehadega seotud vaskuliit
10	<i>Lupus nephritis</i>	Luupusnefriit
11	<i>Anti-GBM antibody GN(GBM, glomerular basement membrane)</i>	Anti-GBMi antikehadega seotud glomerulonefriit (GBM, glomeeruli basaalmembraan)

võimaldavad kinnitada lõppdiagnoosi ja määrata vastava tõendus põhise ravi.

Kui varem eristati kolme erinevat MPGNi tüüpi, siis praegu, komplemendi olulise osa tõttu patofüsioloogilistes mehhanismides, on teada, et MPGNi histoloogilist mustrit ei tarvitse põhjustada ainuüksi idiopaatilised kolme tüüpi glomerulonefriidid, vaid erinevad haigused (isegi kasvavad), mis võivad olla väga raske prognoosiga. Seega on patogeneesi alusel (vt tabel 1) klassifikatsiooni muudetud ja MPGNi histoloogilise muistri tekkepõhjuseks võivad olla

- immuunkompleksnefriit (infektsioon, autoimmuunne haigus vm);
- abnormse C-aktivatsiooniga põhjustatud haigus (C3 GN);
- immuunladestuste puudumine (nt trombootiline mikroangiopaatia).

Täpse diagnoosi korral on võimalik rakendada vastavat ravi. Immuunsupressiivset ravi tuleb

**Tabel 2.** Membranoproliferatiivse patohistoloogilise muistri tekkepõhjused KDIGO 2021. aasta ravijuhendi „Glomerulaarhaigused“ alusel

MPGNi patogeneetiline põhjus	MPGNi tekkepõhjused
Immuunglobuliini või immuunkompleksi vahendatud (Ig/Ik vahendatud)	1) infektsioonidest põhjustatud 2) immuunkompleksnefriit: - C-hepatiidi viirus - bakteriaalne endokardiit - muud infektsioonid 3) autoimmuunhaigused: - süsteemne erütematoosluupus - Sjögreni sündroom - reumatoidartriit 4) monokloonne gammopaatia 5) fibrillaarne glomerulonefriit 6) idiopaatiline
Komplemendi vahendatud	1) C3 glomerulonefriit - komplemendi reguleerivate valkude mutatsioonid (CFH, CFI) - komplemendi faktorite mutatsioonid (C3) - komplemendi faktorite vastased antikehad (C3, C4, C5 nefriitilised faktorid) - komplemendi reguleerivate valkude vastased antikehad 2) C4 glomerulonefriit ja C4 DDD
MPGN ilma immuunkompleksi või komplemendi vahendusega	- HUSi/TTP paranemisfaas - antifosfolipiidsündroom - POEMSi sündroom - radiatsioonnefriit - luuüdi transplantatsiooniga seotud nefropaatia - ravimitega seotud trombootiline mikroangiopaatia - sirprakuline aneemia ja polütsüteemia - düsfibrinogeneemia ja teised protrombootilised seisundid - antitrüpsiini defitsiit

CFH – komplemendi faktor H; CFI – komplemendi faktor I; DDD – *dense deposit disease*; HIV – inimese immuunpuudulikkuse viirus; HUS – hemolüütilis-ureemiline sündroom; MPGN – membranoproliferatiivne glomerulonefriit; POEMS – polüneuropaatia, organomegalopaatia, endokrinopaatia, monokloonne valk, naha muutused; TTP – trombootiline trombotsütopeeniline purpura

hoolikalt kaaluda ja haigetel idiopaatilise immuunkompleks-GNi korral, kui proteinuuria jääb alla 3,5 g 24 tunni jooksul, puudub nefrootiline sündroom ja eGFR on normaalne, soovitatakse sümptomaatilist ravi reniin-angiotensiinsüsteemi blokeerivate vahenditega. Vastupidi jälle, kui esineb nefrootiline sündroom ja neerufunktsioon on normilähedane, siis on kortikosteroidravi näidustatud. Haigusjuhtude korral, kus neerubiopsias esineb nn poolkuunefriit, on vaja lisaks glükokortikoididele kasutada ka tsüklofosfamiidi. Kui eGFR on aga

vähem kui 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, tuleb määrata toetav ravi.

Uue kirjeldatud GH korral, C3 glomerulopaatia diagnoosimisel, kui välistatud on monokloonne gammopaatia, tuleb ravis kasutada mükofenolaati ja selle raviefekti puudumisel, ekulizumabi. Õnneks on sellise kalli ravi vajajaid vähe ja praegu saab ekulizumabravi Eestis vaid üks haige. MPGNi individuaalselt kohandatud ravi korraldab ja juhib nefroloog ning raviefekti puudumisel või neeruhaiguse progresseerumisel järgneb juba neeruasendusravi.

## KIRJANDUS

1. KDIGO. Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney international* 2021;100:S1-S276.
2. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney international* 2021;100:753-79.



**Mai Rosenberg –**  
TÜ sisekliinik,  
TÜ Kliinikumi  
sisekliinik

### Neerufunktsiooni halvenemine COVID-19-järgses seisundis patsientidel

Ligi kolmandikul patsientidest jäävad pärast COVID-19 ägedate nähtude taandumist püsima mitut laadi tervisehäired. Neerufunktsiooni häirete kohta COVID-19-järgses seisundis patsientidel on andmeid vähe.

USAs ajavahemikul märtsist 2020 kuni märtsini 2021 veteraanide meditsiiniabi andmebaaside alusel läbi viidud esinduslikus uuringus hinnati neerufunktsiooni muutusi COVID-19-järgses seisundis korral ning haigust mittepõdenud patsientidel keskmiselt 170 päeva vältel (1). Uuringusse oli kaasatud 89 216 COVID-19 akuutse faasi läbi põdenud patsienti ning kontrollrühma moodustasid 1 637 467 patsienti, kes polnud COVID-19-t põdenud. Haiguse kulu raskuse alusel jagati COVID-19-patsiendid kolme rühma: hospitaliseeritud – 13,9%, intensiivravi vajanud – 4,6%, ambulatoorselt ravitud – 81,5%.

Võrreldes kontrollrühma patsientidega ilmnes COVID-19-järgses seisundis patsientidel 15% võrra suurem erinevat tüüpi

neerufunktsiooni kahjustuse risk, sealhulgas 3 korda suurem lõppstaadiumi neerupuudulikkuse kujunemise risk. Neerukahjustuse risk oli otseses sõltuvuses COVID-19 kulu raskusest haiguse ägedas faasis ja oli intensiivravi vajanud patsientidel võrreldes ambulatoorselt ravitutega 8 korda suurem, lõppstaadiumi neerupuudulikkuse risk koguni 13 korda suurem.

Hinnates glomerulaarfiltratsiooni kiirust (GFR) COVID-19-järgses seisundis patsientidel, ilmnes, et 30 päeva pärast haiguse ägedate nähtude taandumisest oli 5,6%-l patsientidest GFR vähenenud 30% või enam, intensiivravi vajanutel oli GFRi vähenemise risk 3 korda suurem, statsionaari tavaosakonnas ravitutel 2 korda suurem. GFR väheneb vananedes. Uuringust selgus, et COVID-19-järgses seisundis patsientidel oli GFRi vähenemine suurem kui pelgalt ealistest muutustest tingitud ja see oli seotud haiguse ägeda faasi raskusega. Hinnanguliselt oli „liigne“ GFRi vähenemine ambulatoorselt ravitud patsientidel 3,26, tavaosakonnas ravitutel 5,20 ning intensiivravil olnud patsientidel 7,69 ühikut aastas.

Uuring kinnitas, et SARS-CoV-2-infektsioon võib haiguse raskusest sõltuvalt põhjustada COVID-19-järgse seisundi korral neerufunktsiooni halvenemise ka patsientidel, kes põdesid haiguse ägedat faasi kergete haigusnähtudega.

Detsembris 2021 *on-line*-versioonis avaldatud Saksamaa ja Hollandi teadlaste koostöös valminud uuringus täpsustati SARS-CoV-2-infektsiooniga seotud neerukahjustuse patogeneesi (2). Uuringu tulemustest selgus, et neerukahjustuse põhjus on viiruse otsene toime, sõltumata immuunsüsteemi reaktsioonist. Infitseeritud neerurakud dediferentseeruvad ja aktiveeruvad profibrootilised signaalteed. Neerus kujunevad tubulointerstitiaalsed fibroosikolded ja rakkude funktsioonivõime kahjustub. Autorid osutavad, et ei ole tõendus põhiseid andmeid seni kasutusel olevate SARS-CoV-2 viirusevastaste ravimite soodsa toime kohta viirusest tingitud neerukahjustuse leevendamisel.

## REFEREERITUD

1. Bowe B, Xie Y, Xu E, Al-Aly Z. Kidney Outcomes in Long COVID. *J Am Soc Nephrol* 2021;32:2851-62.
2. Jansen J, Reimer KC, Nagai JS, et al. SARS-CoV-2 infects the human kidney and drives fibrosis in kidney organoids. *Cell Stem Cell* 2021;S1934-5909:00520-8.

## LÜHIDALT