

Pirmosios KDIGO glomerulų ligų klinikinės gydymo gairės pasaulyje buvo publikuotos 2012 metais. Šiose gairėse buvo apžvelgta glomerulų ligų patogenezė, ligų biožymenys, gydymo galimybės. Tačiau laikui bėgant, toliau vykstant klinikiniam tyrimams, atsirado naujų duomenų apie šių ligų mechanizmus ir efektyvų gydymą. KDIGO 2017 metais organizavo ekspertų susitikimą – konferenciją, kurioje apžvelgtos visos glomerulų ligų diagnostikos ir gydymo naujovės, bei 2019 metais publikuoti du moksliniai straipsniai – ekspertų sutarimas, skirtas glomerulų ligų gydymui (*Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney International (2019) 95, 268–280; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.10.018>; Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney International (2019) 95, 281–295; ; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.11.008>*).

2020 metų sausio mėn. LNDTA ir LSMU Kauno klinikų Nefrologijos klinika organizavo mokslinę – praktinę konferenciją „Nefrologijos naujienos ir aktualijos - 2020m.“, skirtą glomerulų ligų diagnostikos ir gydymo naujienoms apžvelgti. Žemiau pateikiame šios konferencijos lektorių paskaitų apibendrinimus, kurie, tikimės, bus naudingi gydytojams praktikams.

M. dr. Eglė Dalinkevičienė **Glomerulų ligų konservatyvus gydymas**

Hipertenzijos ir proteinurijos mažinimas

- Rekomenduojama mažinti Na kiekį dietoje (< 1,5g/d.)
- Proteinurijai sumažėjus <0,5 g/p., labai sumažėja inkstų funkcijos blogėjimo rizika, esant progresuojančios eigos glomerulų ligos morfologiniam tipui
- AKFI ar ARB gali sumažinti proteinuriją iki 40-50 proc., ypač jei pacientas riboja valgomosios druskos kiekį maiste (įrodymų lygis 1B)

Dislipidemijos korekcija:

- Pakankamai patikimų įrodymų, kad gydymas statinais gali apsaugoti nuo GFG mažėjimo, nėra

Trombozinių komplikacijų prevencija:

Gydymą rekomenduojama skirti, kai:

- yra arterijų ar venų trombozė ar plaučių embolija (PE)
- jei serumo albumino kiekis nukrenta žemiau **20–25 g/l** ir yra viena ar kelios iš šių būklių:
 - proteinurija >10 g/p
 - kūno masės indeksas (KMI) >35 kg/m²
 - trombozinių šeimyninė anamnezė su dokumentuota genetinė predispozicija
 - stazinis širdies nepakankamumas (NYHA III ar IV klasė)
 - neseniai atliktos pilvo ar ortopedinės operacijos arba ilgalaikė imobilizacija

! Gydant heparinu, gali prireikti žymiai didesnės nei vidutinės dozės, nes dalis heparino veikimo priklauso nuo antitrombino III kiekio, kurio kaip baltymo netenkama, esant nefroziniam sindromui

! Varfarino dozavimas apsunkintas bei reikalingas dažnesnis krešumo rodiklių stebėjimas (dėl serumo albumino svyravimų bei sutrikusio jungimosi su baltymais, esant nefroziniam sindromui)

! Ne vitamino K antagonistų saugus vartojimas įrodytas, tik esant GFG yra **>30 ml/min./1,73 m²**

Infekcinės komplikacijos ir jų prevencija:

- Didėja naujų infekcijų rizika, ypač pneumonijų, sukeltų pneumokoko
- Rizika atsinaujinti buvusioms infekcijoms (virusiniams hepatitams)
- Rizika atsirasti imunosupresuotiems pacientams būdingoms infekcijoms (Pneumocystis carinii)

- Nepamiršti spontaninio bakterinio peritonito rizikos nefrozinio sindromo metu
- Jei kartojami infekcijos, ištirti kraujyje IgG koncentraciją
- Rekomenduojama vakcinacija pneumokoko vakcina, kasmetine gripo vakcina
- Vakcinacija gyvomis vakcinomis (tymų, raudonukės, kiaulytės, vėjaraupių, rotaviruso, geltonojo drugio) **kontraindikuotinos**, kol skiriami imunosupresiniai vaistai ir citostatikai
- Vakcinacija turi būti atidėta, kol prednizolono dozė yra sumažinama <20 mg/d. ir/ar imunosupresiniai medikamentai nutraukiami mažiausiai 1–3 mėnesius

Prof. Inga Skarupskienė
Pirminė membraninė nefropatija

Tai dažniausia (20-30 proc. atvejų) nefrozinio sindromo priežastis suaugusiems ne diabetikams. Nustatoma trečdaliui pacientų, kuriems inksto biopsija atliekama dėl nefrozinio sindromo. Idiopatinė membraninė nefropatija (MN) dažniau serga baltosios rasės 40 ir daugiau metų amžiaus vyrai. Ligos paplitimas pasaulyje yra 8-10 atvejų / milijonui gyventojų per 1 m. Pirminė – idiopatinė MN nustatoma 75% ligos atvejų. Pagrindinis patogenezinis pirminės MN mechanizmas yra imuninių kompleksų susidarymas *in-situ* - autoantikūnai jungiasi su natyviniais antigenais (fosfolipazės A2 receptoriumi (PLA2R), trombospondino 1-tipo domeną turinčiu 7A baltymu (THSD7A), kitais). Yra nustatyta genetinė predispozicija sirgti šia liga, susijusi su rastais dviem chromosomų lokusais: PLA2R genu (chromosoma 2q24) ir HLA-DQA1 (chromosoma 6p21). Atlikus inkstų biopsiją, šviesiniu mikroskopu matoma sustorėjusi glomerulų bazinė membrana (GBM), imunofluorescencinės mikroskopijos metu randami difuziniai granuliniai IgG ir C3 subepiteliniai depozitai palei GBM, dominuoja IgG4 depozitai, randami PLA2R ir THSD7A depozitai, o elektroninės mikroskopijos metu – tankūs subepiteliniai depozitai, podocitų kojų susilieėjimas, GBM sustorėjimas, depozitai GBM („spikes“). Deja, bet pokyčių išreikštumas inkstų audinyje morfologinio tyrimo metu nekoreliuoja su proteinurijos dydžiu, atsaku į gydymą. Šios ligos klinika dažniausiai pasireiškia nefrozinu sindromu (80% atvejų), rečiau būna besimptominė proteinurija, o nefrozinio lygio proteinurija be hipoalbuminemijos būna labai retai. Ligos pradžių dažnai nustatyti būna sunku, nes svorio priaugimas ir edemos ryškėja pamažu, pati liga progresuoja pamažu (iki nefrozinio sindromo kelis mėnesius būna mažesnė proteinurija, kuri palaipsniui didėja). Šlapime randama riebalinių kūnelių, mikroskopinė hematurija (50% atvejų) be eritrocitinių cilindrių, gliukozurija, nes masyvi albuminurija sukelia proksimalinių kanalėlių disfunkciją. Paprastai nėra hipertenzijos (70% atvejų), ligos pradžioje būna normali inkstų funkcija, retai – ūminis inkstų pažeidimas dėl inkstų venų trombozės. MN ligos eigai būdingos spontaniškos ar gydymo sukeltos pilnos remisijos, dalinės remisijos ar persistuojantis nefrozinis sindromas su/be progresavimu iki galutinio inkstų nepakankamumo. Pirminė MN dažniausiai diagnozuojama atlikus inkstų biopsiją. Tačiau jei pradinis paciento laboratorinis ir radiologinis ištyrimas rodo, kad inkstų funkcija yra normali, nėra duomenų už antrinę MN priežastį ar atipinę eigą, kraujyje randami anti-PLA2R, pirminė MN gali būti diagnozuota be inksto biopsijos. Jei anti-PLA2R kraujyje randami neigiami, rekomenduojama tyrimą kartoti po 3-4 mėn. Patogenezinis pirminės MN gydymas yra skiriamas tik tuomet, jei liga progresuoja, yra sunkus nefrozinis sindromas ar esant ligos progresavimo rizikos veiksnių (serumo kreatininas >133 μmol/l, aGFR sumažėja ≥20% per 12 mėn., proteinurija >8g/d. ilgiau nei 6 mėn., mažo molekulinio svorio proteinurija, šlapime IgG >250mg/p, didelis PLA2R antikūnų titras ir jų neigiama dinamika). Pastarąjį dešimtmetį pagrindinės pirminės MN patogenezinio gydymo galimybės buvo gydymo schema 1) su geriamuoju ciklofosfamidu bei gliukokortikoidais, skiriamais pulsais į veną, vėliau *per os* ir 2) su geriamuoju ciklosporinu bei mažomis prednizolono (metilprednizolono) dozėmis. Pirmoji gydymo schema susijusi su didele pašalinių reiškinių rizika, o

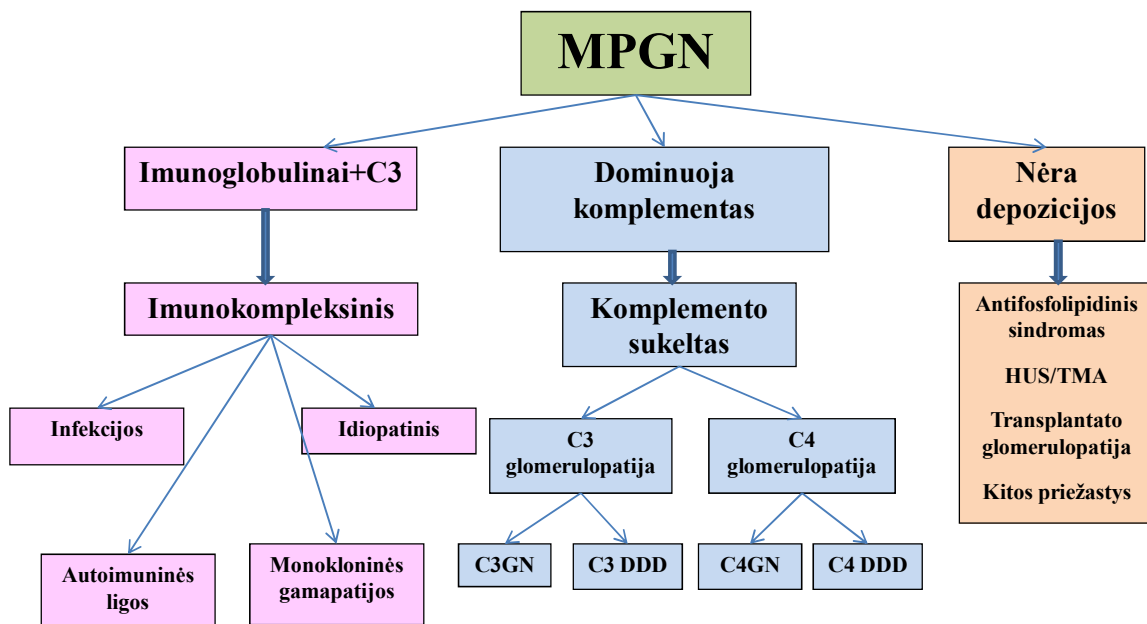
antroji – su dideliu ligos atkryčių skaičiumi. 2019 m. publikuoto randomizuoto MENTOR tyrimo rezultatai parodė, kad gydymas rituksimabu yra nauja MN gydymo era, nes po 12 ir 24 ligos mėnesių 60 proc. pacientų pavyko sukelti dalinę ar pilną ligos remisiją, o ligos atkryčio dažnis po 24 mėn. buvo tik 5 proc. MENTOR ir kito retrospektyvinio kohortinio stebėjimo tyrimo metu nustatyta, kad gydymas rituksimabu, lyginant su gydymu ciklofosfamidų bei gliukokortikoidais, ženkliai mažiau sukelia pašalinių reiškinių, kas ypač svarbu pacientams. Šiuo metu laukiama dar dviejų randomizuotų tyrimų (STARMEN, RI-CYCLO) rezultatų ir įrodymų, kad gydymas rituksimabu tikrai yra saugesnis ir pranašesnis už anksčiau naudotas pirminės MN gydymo schemas.

Doc. Asta Stankuvienė

Membranoproliferacinis glomerulonefritas

Kliniškai membranoproliferacinis glomerulonefritas (MPGN) gali pasireikšti labai įvairiai: nefritiniu sindromu, nefroziniu sindromu su hipertenzija, greitai progresuojančio glomerulonefrito sindromu, palaipsniui progresuojančiu inkstų nepakankamumu.

Žemiau pateikiama nuo 2014 m. naudojama MPGN patogenezinė klasifikacija pagal depozitų pobūdį, nustatomą imunofluorescencinio inkstų biopsijos tyrimo metu (1 pav.).



1 pav. Membranoproliferacinio glomerulonefrito klasifikacija

Nustačius imunokompleksinį membranoproliferacinį glomerulonefritą būtina tirti dėl antrinių priežasčių: virusinių hepatitų B ir C, bakterinio endokardito, įvairių kitų infekcijų, autoimuninių ligų, paraproteinemijų. Sėkmingas pagrindinės ligos gydymas pagerina MPGN išėtis, galima net pilna ligos remisija.

Idiopatinis membranoproliferacinis glomerulonefritas, pagerėjus diagnostikos galimybėms, tampa vis retesnis. Pradedama nuo gydymo AKF inhibitoriais. Patogenezinis imunosupresinis gydymas pradedamas, kai yra nefrozinis sindromas ar sutrikusi inkstų funkcija.

Pusmėnulinis MPGN gydomas taip pat kaip kitos kilmės greitai progresuojantis glomerulonefritas.

Komplementopatijos yra retos ligos. Nustačius šią patologiją, tikslinga ištirti kraujyje komplemento faktorius, antikūnus prieš juos, tirti dėl komplemento sistemos mutacijų bei dėl paraproteinemijų. Pradedama nuo gydymo AKF inhibitoriais. Šiuo metu nėra įrodymais pagrįsto efektyvaus imunosupresinio gydymo. Geriausias terapinis efektas gautas, gydant mikofenolato mofetiliu su prednizolonu arba ekulizumabu. Kuriami nauji medikamentai, veikiantys įvairius komplemento sistemos taikinius.

M.dr. Loreta Razukevičienė

Minimalių pokyčių nefropatija ir židininė segmentinė glomerulosklerozė

Pirminės minimalių pokyčių nefropatijos ir pirminės židininės segmentinės glomerulosklerozės (FSGS) ligos raidos prognozę rodo nefrozinio sindromo visiška ar dalinė remisija, ligos eiga su atkryčiais ar be jų. Suaugusiųjų minimalių pokyčių nefropatijos ir FSGS gydymo veiksmingumas patikslintas apibrėžimu: suaugusiųjų steroidams jautrus nefrozinis sindromas, kuomet gydymas steroidais 1mg/kg/d. ar 2mg/kg kas antrą dieną, 16 sav. laikotarpyje sukelia visišką ar dalinę remisiją. Kitaip tariant, pradėjus indukcinį gydymą steroidais, visiškos ar dalinės ligos remisijos laukiame 4 mėn. (60-70 proc. atvejų ji sukelia per 8-12sav., dar 15-20 proc. atvejų - per 13-16sav.). Jei per 4 mėn. nesukeliame visiškos ar dalinės ligos remisijos - yra steroidams atsparus nefrozinis sindromas. Nors labai daug diskutuojama apie steroidų toksiškumą, vis tik, pirmo pasirinkimo vaistai indukciniam pirminės minimalių pokyčių ligos ir pirminės FSGS sukulto nefrozinio sindromo gydymui išlieka steroidai. Vis daugiau įrodymų skelbiama apie steroidų vartojimo alternuojančios dienos režimu trūkumus. Minimalių pokyčių nefropatijos metu, esant dažnai atkrintančiam nefroziniui sindromui ar nuo steroidų priklausomam nefroziniui sindromui, antro pasirinkimo vaistais yra kalcineurino inhibitoriai (ciklosporinas, takrolimuzas), ciklofosfamidas. Be to, antro pasirinkimo vaistu pretenduoja tapti rituksimabas. FSGS metu - rekomenduojami antro pasirinkimo vaistai yra kalcineurino inhibitoriai, o mikofenolato mofetilis - yra trečio pasirinkimo vaistas. Ligos progresavimą lėtina renino – angiotenzino - aldosterono sistemą veikiantys ir antifibroziniai preparatai.

M.dr. Alanta Žilinskienė

IgA nefropatija

Tai dažniausia lėtinio glomerulonefrito morfologinė forma. Kliniškai dažniausiai ši liga pasireiškia antrame-trečiame gyvenimo dešimtmetyje. IgA nefropatijos (IgAN) progresavimą galima

prognozuoti, naudojant skaičiuoklę. Ją rasite internetiniame puslapyje adresu: <https://gxmd.com/calculate-by-gxmd>.

IgAN lemia ne vienas mechanizmas, bet keletas nuoseklių patogenezinių veiksnių. IgAN patogenezėje svarbūs pakitę IgA antikūnai (mažiau galaktolizuoti IgA1), prieš kuriuos gaminasi IgG ir IgM klasės antikūnai bei formuojasi IgA1-IgG bei IgA1-IgM imuniniai kompleksai, kurie vėliau nusėda glomerulų mezangiume, sukeldami uždegimą bei glomerulų pažeidimą. Taip pat aktyvuojama komplemento sistema. Daug dirbama bandant tiksliai nustatyti genetinius, epigenetinius, imunologinius ir molekulinčius IgAN pagrindus. Pastaruoju metu daugėja duomenų apie mažiau galaktolizuoto IgA1 kilmę ir specifinių antikūnų prieš jį susidarymą lemiančius veiksnius. Tiriamas žarnyno vietinio imuniteto, mikrobiotos vaidmuo IgAN patogenezėje.

Atliekama daug klinikinių tyrimų, ieškant efektyvesnių IgAN gydymo galimybių. Pradėtas trečiosios klinikinės fazės tyrimas, aiškinantis ARB ir endotelino receptorių blokatoriaus (Sparsertano) efektyvumą, gydant IgAN. Randomizuoto, dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo II fazės klinikinio tyrimo su blisibimodu preliminarūs rezultatai rodo, kad blisibimodas, skiriamas į podį, perspėja proteinurijos didėjimą sergantiems IgAN. Blisibimodas blokuoja B-ląstelių suaktyvinimo faktorių (BAFF) ir proliferaciją skatinantį ligandą (APRIL). NEFIGAN 2b fazės klinikinio tyrimo duomenimis *per os* skiriamas budesonidas, veikdamas distalinėje *ileum* dalyje, mažina proteinuriją bei pagerina inkstų funkciją. Antimaliarinis vaistas hidroksichlorochinas viename nedidelės apimties tyrime su sergančiais IgAN taip pat sumažino proteinuriją. Eculizumabas (anti-C5) - monokloninis antikūnas, blokuodamas komplemento sistemą, mažina proteinuriją ir slopina uždegimą. Tyrimuose šis vaistas buvo efektyvus pusmėnulio IgA glomerulonefrito gydymui. Tuo tarpu rituksimabas yra neefektyvus IgA nefropatijos gydymui.

Takrolimusas taip pat neefektyvus IgA nefropatijos gydymui. Ankstesnių tyrimų duomenimis MMF neefektyvus IgA nefropatijos gydymui. Tačiau nedidelės apimties randomizuotas klinikinis tyrimas (n=176), kuriame buvo lygintos dvi grupės pacientų, gydytų steroidais arba mažesne steroidų doze derinyje su MMF, nustatė, kad po 1 m. pilnos proteinurijos remisijos dažnis tarp grupių nesiskyrė, bet steroidų sukeltų šalutinių reiškinių dažnis buvo mažesnis, juos skiriant mažesne doze, derinyje su MMF.

Duomenys apie tonzilektomijos reikšmę IgAN gydyme lieka prieštaringi. Vieni tyrimai rodo, kad tonzilektomija IgAN eigai įtakos neturi, tuo tarpu nedidelės apimties japonų tyrime, pacientams po tonzilektomijos stebėtas proteinurijos sumažėjimas. Reikalingi tolimesni tyrimai.

Žuvų taukai (>3,0 g/d.) gali būti skiriami pacientams, turintiems didelę ligos progresavimo riziką. Tikslus poveikio mechanizmas nėra žinomas. Žuvų taukai slopina uždegimą, turi teigiamą poveikį kardiovaskulinei sistemai.

STOP IgAN tyrimo duomenimis imunosupresija nesulėtino IgA nefropatijos progresavimo. Imunosupresijos grupėse buvo nemažai infekcijų, svorio priaugimo ir gliukozės tolerancijos sutrikimų.

Randomizuotas TESTING tyrimas, kurio metu IgAN sergantys pacientai 6 mėn. vartojo steroidus arba *placebo*, anksti nutrauktas po to, kai tarpinė analizė atskleidė didelę infekcinių rimtų nepageidaujamų reiškinių, įskaitant mirtiną *Pneumocystis jirovecii* pneumoniją, riziką. Tačiau GFG mažėjimas ir galutinio inkstų nepakankamumo dažnis sumažėjo 40 proc. steroidų grupėje. TESTING tyrimo metu teigiamas steroidų poveikis buvo panašus pacientams, kurių aGFG buvo > arba <50 ml/min./1,73m². Šis atradimas atitinka kitų klinikinių tyrimų duomenis, kurie taip pat parodė imunosupresijos naudą, esant mažesniai aGFG, tačiau ženkliai padidėjusią nepageidaujamų reiškinių riziką. Į būsimas (kuriamas) šios ligos gydymo rekomendacijas svarstoma įtraukti santykinės rizikos įvertinimą ir steroidų naudą atskiriems pacientams platesniame aGFG diapazone, tačiau tik atidžiai apsvarsčius infekcijų riziką ir jų profilaktiką.