

Функција бубрега чланова породица с ендемском нефропатијом – једногодишње истраживање

Александра Арсеновић¹, Даница Буквић¹, Љубица Ђукановић²

¹Завод за ендемску нефропатију, Лазаревац, Србија;

²Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Ендемска нефропатија је хронична, тубулоинтерстицијска болест бубрега, неприметног почетка и споро прогресивног, асимптоматског тока. Болест је изразито породичне природе.

Циљ рада Истраживање је урађено како би се проверило да ли се међу члановима породица с ендемском нефропатијом из села Шопић (Колубара) могу открити особе с поремећајима функције бубрега.

Методе рада Испитивање је обухватило 44 члана из пет породица „оптерећених” ендемском нефропатијом. Сви испитаници су три пута у размаку од шест месеци подвргнути клиничком прегледу и лабораторијским испитивањима која су омогућила одређивање опште и тубуларне функције бубрега (клиренс креатинина, протеинурија, осмолалност и специфична тежина урина, фракциона екскреција натријума, тубуларна реасорпција фосфата, активност *N*-ацетил-*D*-гликозаминидазе и интестиналне алкалне фосфатазе у урину).

Резултати При првом прегледу хипертензија је откривена код 23 испитаника (52%), смањен клиренс креатинина је забележен код два, а протеинурија код 10 испитаника. Такође, протеинурија и тубуларни поремећаји откривени су код шест, а хипертензија, протеинурија, односно тубуларни поремећаји код девет чланова породица с ендемском нефропатијом. Анализа резултата сва три прегледа показала је да се протеинурија и тубуларни поремећаји јављају интермитентно код половине чланова испитиваних породица. Све особе с откривеним поремећајима потребно је даље испитати ради постављања коначне дијагнозе.

Закључак Систематски прегледи чланова породица „оптерећених” ендемском нефропатијом открили су различите поремећаје функције бубрега, па чак и ослабљену функцију ових органа. Редовни систематски прегледи породица с ендемском нефропатијом омогућавају рано откривање болести и правовремену примену мера за успоравање њеног напретка.

Кључне речи: ендемска нефропатија; систематски прегледи; функција бубрега

УВОД

Ендемска нефропатија је породична, хронична, тубулоинтерстицијска болест бубрега, распрострањена међу житељима ограничених региона Балканског полуострва. Насеља угрожена овом болешћу протежу се највећим делом дуж притока Дунава, а Србија је земља с највише ендемских жаришта. Најсистематичнија испитивања ендемске нефропатије у централној Србији везана су за подручје средњег тока Колубаре и њених притока [1]. Прве систематске прегледе у општини Лазаревац извели су почетком седамдесетих година двадесетог века Даниловић и сарадници, који су описали да су најугроженија села Вреоци, Шопић и Петка, са 8% оболелих од ендемске нефропатије. Болест није забележена код становништва градских насеља, већ само у сеоској средини [2].

Клиничка слика ендемске нефропатије има одлике хроничне тубулоинтерстицијске нефропатије неприметног почетка, с оскудном и неспецифичном симптоматологијом, споро прогресивног тока. Управо због тога болест се у раним фазама може открити само систематским прегледима. Како је болест изразито породичне природе, могло би се претпоставити да би систематски прегледи породица угрожених ендемском нефропатијом били најсврхисходнија метода за рано откривање болести.

ЦИЉ РАДА

Понављано испитивање гломеруларних и тубуларних функција бубрега чланова породица „оптерећених” ендемском нефропатијом из села Шопић имало је циљ да се утврди да ли се у овим породицама и даље појављују особе с поремећајима функције бубрега.

МЕТОДЕ РАДА

Испитивање је обухватило 44 особе из пет породица с ендемском нефропатијом из села Шопић код којих пре овог испитивања није откривено обољење бубрега. После узимања анамnestичких података, сви испитаници су подвргнути клиничком прегледу. Измерен је крвни притисак након десет минута одмора; дијагноза хипертензије је постављена ако су систолни и дијастолни притисак били већи од 140 *mm Hg*, односно 90 *mm Hg*, или ако је особа већ лечена антихипертензивним лековима.

Лабораторијски преглед крви и првог јутарњег урина обављен је применом рутинских метода у лабораторији Завода за ендемску нефропатију у Лазаревцу, а обухватио је анализу крвне слике, мерење концентрације креатинина, натријума и фосфора у серуму и урину, те мерење гли-

козурије, специфичне тежине и осмолалности урина. Захваљујући сарадњи с Универзитетом у Антверпену, у Белгији, у урину је одређена и активност *N*-ацетил-*D*-гликозаминидазе (*NAG*) и интестиналне алкалне фосфатазе (*IAP*) [3].

Сва наведена испитивања, осим одређивања активности ензима у урину, поновљена су три пута током једне године, у временском размаку од шест месеци. Вредности клиренса креатинина, фракционе екскреције натријума (*FENa*) и тубуларне реапсорпције фосфата (*TRP*) израчунате су помоћу стандардних формула [4]. Резултати су приказани као учесталост појединих поремећаја. Поређење фреквенција између појединих група вршено је помоћу χ^2 -теста.

РЕЗУЛТАТИ

Испитивањем су обухваћене 44 особе (23 мушкарца и 21 жена) из пет породица „оптерећених” ендемском нефропатијом, просечне старости од $44,4 \pm 16,5$ година. Ниједан испитаник није имао тегобе које би указивале на обољење бубрега, нити му је раније откривено обољење ових органа.

Резултати првог прегледа

Мерењем крвног притиска испитаника утврђено је да су 23 особе (52%) имале повишен крвни притисак, а међу њима највећи број (14 особа) је имао систолни крвни притисак у распону 140-160 *mm Hg*. Код по пет испитаника систолни притисак је био 160-180 *mm Hg*, односно већи од 180 *mm Hg* (Табела 1).

Као горња гранична вредност физиолошке протеинурије узета је вредност од 200 *mg* дневно. Анализом вредности систолног крвног притиска и протеинурије утврђено је да већина испитаника с патолошком протеинуријом пати од хипертензије. Ни код једне особе са систолним крвним притиском 100-120 *mm Hg* није забележена патолошка протеинурија. Само два испитаника од 21 са систолним крвним притиском мањим од 140 *mm Hg* имала су протеинурију већу од 200 *mg* на дан. Учесталост протеинурије код испитаника с нормалним крвним притиском била је статистички значајно мања од оне код испитаника с хипертензијом ($p < 0,05$; Табела 1).

Свим испитаницима одређен је 24-часовни клиренс ендогеног креатинина. Клиренс креатинина мањи од 80 *ml/min* установљен је код два испитаника. Код осталих испитаника ниво клиренса креатинина био је у границама нормалних вредности (Табела 2). Највећи број испитаника с физиолошком протеинуријом (12 особа) се налазио у групи чији је клиренс био 121-140 *ml/min*. Патолошке вредности протеинурије утврђене су код 10 испитаника (23,72%); код три клиренс креатинина је био већи од 141 *ml/min*, код шест 101-140 *ml/min*, а код једног испитаника мањи од 80 *ml/min*. Применом χ^2 -теста показано је да је код особа с клиренсом креатинина већим од 80 *ml/min* број оних с патолошком

протеинуријом био статистички значајно мањи од броја с протеинуријом испод 200 *mg* на дан (Табела 2).

Фракциона екскреција натријума је код 39 испитаника (88,6%) из ендемских породица била у нормалним границама (Табела 3). Све особе с клиренсом креатинина већим од 141 *ml/min* имале су нормалну фракциону екскрецију натријума, као и већина особа код којих је клиренс креатинина био 121-140 *ml/min*.

Табела 1. Број испитаника чланова породица с ендемском нефропатијом према вредностима протеинурије и систолног крвног притиска

Table 1. Number of patients members of endemic nephropathy families according to proteinuria and systolic blood pressure values

Систолни крвни притисак (<i>mm Hg</i>) Systolic blood pressure (<i>mm Hg</i>)	Протеинурија (<i>mg/24 h</i>) Proteinuria (<i>mg/24 h</i>)	
	<200	>200
100-120	6	0
120-140	13	2*
140-160	8	5
160-180	3	1
>180	4	2
Укупно Total	34	10

* $p < 0,05$

Табела 2. Број испитаника чланова породица с ендемском нефропатијом према вредностима клиренса креатинина и протеинурије

Table 2. Number of patients members of endemic nephropathy families according to creatinine clearance and proteinuria values

Клиренс креатинина (<i>ml/min</i>) Creatinine clearance (<i>ml/min</i>)	Протеинурија (<i>mg/24 h</i>) Proteinuria (<i>mg/24 h</i>)	
	<200	>200
>141	8	3*
121-140	12	3**
101-120	8	3*
81-100	5	0**
<80	1	1
Укупно Total	34	10

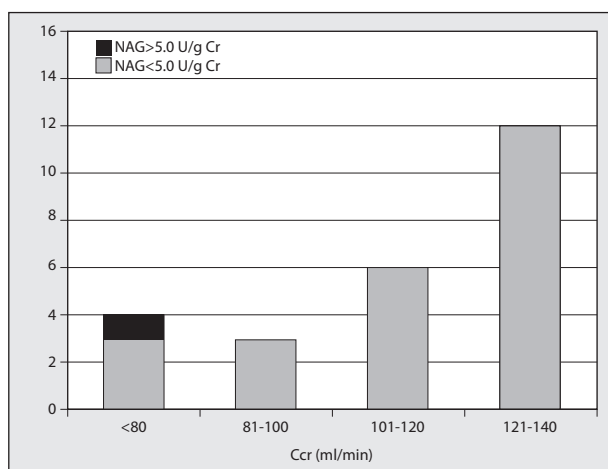
* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Табела 3. Број испитаника чланова породица с ендемском нефропатијом према вредностима клиренса креатинина, фракционе екскреције натријума (*FENa*), тубуларне реапсорпције фосфата (*TRP*) и специфичне тежине мокраће

Table 3. Number of patients members of endemic nephropathy families according to creatinine clearance values, fractional sodium excretion (*FENa*), percentage of tubular phosphate reabsorption (*TRP*) and urine specific gravity

Клиренс креатинина (<i>ml/min</i>) Creatinine clearance (<i>ml/min</i>)	<i>FENa</i> (%)		<i>TRP</i> (%)		Специфична тежина Specific gravity	
	<1	>1	>84	<84	>1005	<1005
>141	11	0	10	1	6	5
121-140	13	2	15	0	13	2
101-120	10	1	8	3	7	4
81-100	5	0	5	0	3	2
<80	0	2	1	1	2	0
Укупно Total	39	5	39	5	31	13



Графикон 1. Број болесника с нормалном или патолошком екскрецијом *N*-ацетил-*D*-гликозаминидазе (NAG) у урину у односу на клиренс креатинина

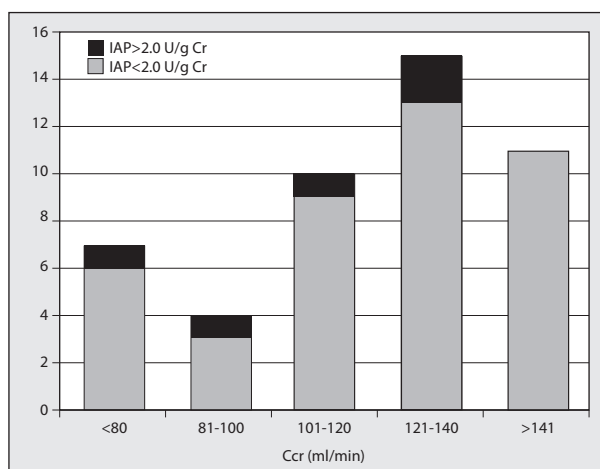
Graph 1. Number of patients with normal and pathologic urinary excretion of *N*-acetyl-*D*-glucosaminidase (NAG) related to creatinine clearance

Повишена фракциона екскреција натријума је утврђена код пет испитаника (код два је клиренс креатинина био мањи од 80 ml/min), код којих је установљена и хипертензија. Код пет чланова породица с ендемском нефропатијом забележене су смањене вредности *TRP*. Специфична тежина урина испитаника из ендемских породица била је нижа од 1005 код 12 испитаника (Табела 3).

Осмолалност урина била је смањена код пет испитаника (11,36%), и то код по два с клиренсом креатинина у опсегу $101\text{-}120 \text{ ml/min}$, односно $81\text{-}100 \text{ ml/min}$, и једног у опсегу $121\text{-}140 \text{ ml/min}$.

У урину испитаника одређена је активност ензима *NAG* и *IAP* (Графикони 1 и 2). Повишене вредности *NAG* су забележене код једног испитаника с клиренсом креатинина мањим од 81 ml/min . Код пет испитаника су измерене вредности *IAP* биле веће од $2,0 \text{ U/g Cr}$, које су припадале различитим опсезима клиренса креатинина.

Анемија је утврђена код 15 чланова породица с ендемском нефропатијом. Оба болесника с клиренсом



Графикон 2. Број болесника с нормалном или патолошком екскрецијом интестиналне алкалне фосфатазе (*IAP*) у урину у односу на клиренс креатинина

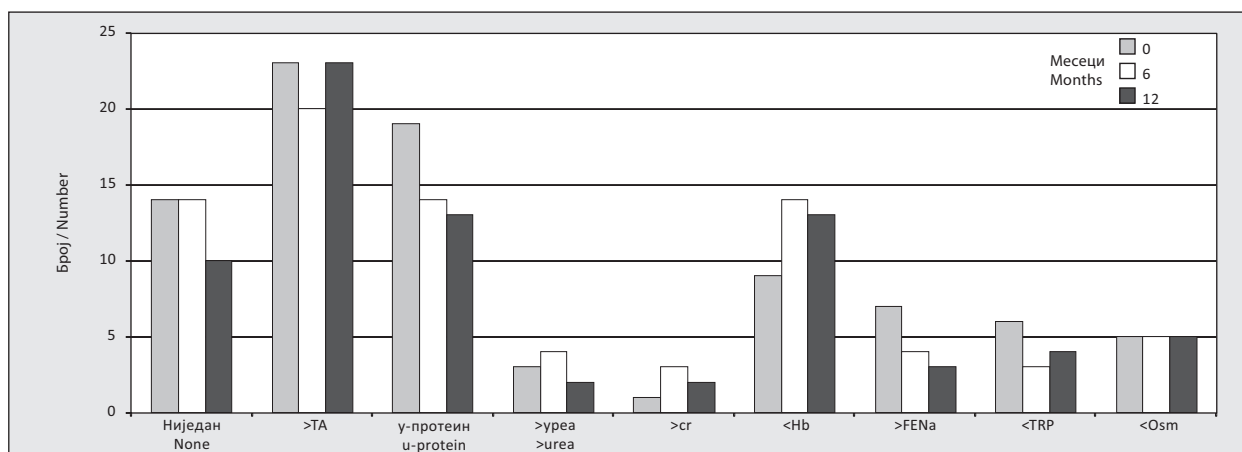
Graph 2. Number of patients with normal and pathologic urinary excretion of intestinal alkaline phosphatase (*IAP*) related to creatinine clearance

креатинина мањим од 80 ml/min имала су анемију, али је она откривена и код особа с клиренсом креатинина већим од 120 ml/min .

Резултати контролних прегледа

Клинички преглед и испитивања свих функција бубрега које су одређене при првом прегледу, изузев мерења активности ензима у урину, поновљени су шест и 12 месеци после првог прегледа. Учесталост патолошких налаза приказана је на графикону 3, где се уочава да се број болесника с појединим поремећајима мењао током године, али те промене нису биле статистички значајне.

На основу анализе добијених резултата сви испитаници из породица с ендемском нефропатијом груписани су у осам група (Табела 4). Код девет испитаника нису откривене никакве ненормалност при првом прегледу, а при следећим прегледима нису забележене поремећаји код 12, односно 11 испитаника. Групе



Графикон 3. Учесталост патолошких налаза током једногодишњег истраживања

Graph 3. Frequency of pathologic findings during one-year follow-up period

TA – крвни притисак; *cr* – креатинин у серуму; *Hb* – хемоглобин; *Osm* – осмолалност урина
TA – blood pressure; *cr* – serum creatinine; *Hb* – haemoglobin; *Osm* – urine osmolality

Табела 4. Расподела броја испитаника чланова породица с ендемском нефропатијом према резултатима једногодишњег испитивања

Table 4. Classification of number of patient members of endemic nephropathy families according to the results of one-year follow-up

Група Group	Налази Findings	Време испитивања (месеци) Time of examination (months)		
		0	6	12
1	Протеинурија Proteinuria	3	6	5
2	Протеинурија + тубуларни поремећаји Proteinuria + tubular disorders	6	2	1
3	↑КП + протеинурија, односно тубуларни поремећаји ↑BP + proteinuria and/or tubular disorders	9	8	7
4	↑КП + протеинурија (интермитентна или перманентна) ↑BP + proteinuria (intermittent or permanent)	6	4	4
Укупно (1-4) Total (1-4)		24	20	17
5	Без ненормалности Without abnormalities	9	12	11
6	↑КП + анемија ↑BP + anaemia	3	2	3
7	↑КП ↑BP	5	6	10
8	Анемија Anaemia	3	4	3
Укупно (5-8) Total (5-8)		20	24	27

КП – артеријски крвни притисак
BP – blood pressure

6 и 7 су чинили испитаници који су патили од хипертензије с анемијом или без ње, а укупан број ових болесника био је између осам и 13. Сви ови испитаници (групе 5, 6 и 7) и они из групе 8 с анемијом чине половину испитаника и код њих нису откривене никакве ненормалности у функцији бубрега. Остали болесници код којих је откривен један поремећај функције бубрега или више њих сврстани су у групе: код испитаника групе 1 установљена је само протеинурија, код испитаника групе 2 су забележени протеинурија и тубуларни поремећаји, код испитаника групе 3 протеинурија, хипертензија са тубуларним поремећајима или без њих, док су код испитаника групе 4 забележене хипертензија и протеинурија. Варијација броја болесника у појединим групама утврђена у три прегледа указује на то да су све ове ненормалности интермитентне.

ДИСКУСИЈА

Породична природа ендемске нефропатије описана је већ у првим приказима ове болести [1, 2, 5], а недавно је потврђена у испитивању становника села Шопић, једног од најугроженијих села у подручју Колубаре [6]. Ово испитивање је показало да су се током више од двадесет година нови случајеви ендемске нефропатије у селу Шопић јављали само у породицама означене

како породице угрожене овом болешћу. То је указивало на то да би систематски прегледи чланова породица с ендемском нефропатијом могли представљати најрационалнију методу за рано откривање болести.

Прегледом 44 особе из пет породица „оптерећених“ ендемском нефропатијом код којих претходно није било познато обољење бубрега откривени су различити поремећаји функције бубрега с хипертензијом или без ње. Прегледи су поновљени три пута током једне године и показали су да су и протеинурија и поједини тубуларни поремећаји интермитентни. Познато је да је протеинурија у ендемској нефропатији блага, мања од 1 g дневно и да је интермитентна у раним фазама болести [1, 2, 7]. Управо због интермитентног јављања протеинурије и појединих тубуларних поремећаја откривање болести се не може заснивати само на једном прегледу. Откривање појединих тубуларних поремећаја или благе протеинурије код испитиваних чланова ендемских породица не говори само по себи да су све те особе оболеле. Различите ноксе и различита физиолошка или патолошка стања могу изазвати поједине поремећаје. Међутим, група испитаника с протеинуријом и тубуларним поремећајима, од којих су неки имали нормалан, а неки повишен крвни притисак, свакако захтева детаљније испитивање. Међу њима ће се сигурно открити поједине особе с ендемском нефропатијом.

Иако су се сви испитаници сматрали здравим пре овог испитивања, ипак је код двоје откривен снижен клиренс креатинина. Неприметан почетак и асимптоматски ток добро су познате одлике ендемске нефропатије, па се болест често открива у одмаклој инсуфицијенцији бубрега [1, 8]. Због свега тога, систематско надгледање чланова породица с ендемском нефропатијом омогућило би рано откривање болести.

Поред појединих поремећаја функције бубрега, код 23 испитаника (52%) је откривена хипертензија, али готово једна половина од њих није имала протеинурију или тубуларне ненормалности. Досадашња испитивања ендемске нефропатије су показала да хипертензија није одлика ендемске нефропатије. Најчешће је описано да се хипертензија јавља код 15-25% болесника с ендемском нефропатијом [1, 7, 9, 10], иако су Даниловић и сарадници [2] у првим радовима установили хипертензију код више од 50% болесника. Чињеница да се учесталост хипертензије повећала последњих година у општој популацији највероватније објашњава и учесталост хипертензије у породицама с ендемском нефропатијом. Међутим, само пет особа је знало да болује од повишеног крвног притиска и лечено је антихипертензивним лековима. Протеинурија или тубуларни поремећаји код испитаника с хипертензијом могу бити последица функција бубрега оштећених хипертензијом или примене лекова, а не ендемске нефропатије. Тако је повишена фракциона екскреција натријума откривена код пет болесника који су патили од хипертензије, а двоје од њих је користило лекове који су комбинација антихипертензива и диуретика. Због тога је све болеснике с откривеним поремећајима функције бубрега потребно

даље пажљиво диференцијалнодијагностички испитати. Хипертензија и нефроангиосклероза данас су водећи узроци хроничне инсуфицијенције бубрега у развијеним земљама. Податак да је код половине испитаних чланова породица „оптерећених” ендемском нефропатијом откривена хипертензија такође упућује на значај систематских прегледа. Рано откривање хипертензије или ендемске нефропатије омогућило би правовремену примену мера превенције хроничног и прогресивног оштећења бубрега.

Откривање поремећаја функције бубрега код чланова породица „оптерећених” ендемском нефропатијом нема само клинички и превентивно-терапијски, него и епидемиолошки значај. Последњих година се, наиме, наводи да се инциденција ендемске нефропатије смањује у жариштима око Јужне Мораве и у Бугарској [11, 12], док је у подручју Колубаре описана непромењена инциденција ове болести [6, 8].

ЗАКЉУЧАК

Примена рутинских метода испитивања функције бубрега омогућила је да се код половине чланова поро-

дица „оптерећених” ендемском нефропатијом открију хипертензија, протеинурија, односно тубуларни поремећаји. Код две особе је откривена и ослабљена функција бубрега. Све особе с откривеним поремећајима потребно је даље испитивати ради постављања коначне дијагнозе. Редовни систематски прегледи чланова ових породица омогућили би рано откривање болести и правовремени почетак примене мера за успоравање њеног напредовања.

ЗАХВАЛНИЦА

Захваљујемо професору Марку де Бруу (*Marc De Broe*), који је омогућио да се мерење активности *NAG* и *IAP* обави у лабораторији Клинике за нефрологију Универзитета у Антверпену (Белгија).

НАПОМЕНА

Истраживања урађена у овом раду делом су финансирана средствима научноистраживачког пројекта број 145037 Министарства за науку Републике Србије.

ЛИТЕРАТУРА

1. Danilović V. Kratak osvrt na rezultate dvadesetogodišnjih istraživanja endemske nefropatije. In: Danilović V, editor. II simpozijum o endemskoj nefropatiji; 1977; Beograd – Lazarevac. Beograd: SANU; 1979. p. 5-8.
2. Danilović V, Naumović T, Velimirović D. Učestalost endemske nefropatije kod stanovnika opštine Lazarevac. Glas SANU. 1974;286(25):105-13.
3. Nuyts GD, Yaqoob M, Nouwen EJ, Patrick AW, McClelland P, MacFarlane IA, et al. Human urinary intestinal alkaline phosphatase as an indicator of S3-segment-specific alterations in incipient diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 1994;9:377-81.
4. Đukanović Lj. Ispitivanje bolesnika sa bolestima bubreaga. In: Đukanović Lj, Oštrić V, editors. Bolesti bubreaga. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1999. p. 3-38.
5. Danilovic V, Djuriscic M, Mokranjac M, Stojimirovic B, Zivojinovic J, Stojakovic P. Néphrites chroniques provoquées par l'intoxication au plomb par voie digestive (farine). *Presse méd*. 1957;65(90):2039-40.
6. Bukvić D, Janković S, Djukanović Lj. Survival of Balkan endemic nephropathy patients. *Nephron*. 2000;86:463-6.
7. Radonić M, Radošević Z. Clinical features of Balkan endemic nephropathy. *Food Chem Toxicol*. 1992;30(3):189-92.
8. Bukvić D, Marić I, Arsenović A, Janković S, Djukanović Lj. Prevalence of Balkan endemic nephropathy has not changed since 1971 in the Kolubara region in Serbia. *Kidney Blood Press Res*. 2007;30:117-23.
9. Puchlev A, Popov N, Astrug A, Dotchev D. Clinical studies on endemic nephropathy in Bulgaria. In: International Symposium on Endemic Nephropathy; 1963; Sofia, Bulgaria. Sofia: Bulgarian Academy of Science Press; 1965. p. 17-24.
10. Bruckner I, Zosin C, Lazarescu R, Paraschiv Dm Manescu N, Serban M, et al. A clinical study of nephropathy of an endemic character in the People's Republic of Rumania. In: International Symposium on Endemic Nephropathy; 1963; Sofia, Bulgaria. Sofia: Bulgarian Academy of Science Press; 1965. p. 25-35.
11. Cukuranovic R, Petrovic B, Cukuranovic Z, Stefanovic V. Balkan endemic nephropathy: a decreasing incidence of the disease. *Pathol Biol (Paris)*. 2000;48:558-61.
12. Dimitrov PS, Simeonov VA, Ganev VS, Karmaus WJ. Is the incidence of Balkan endemic nephropathy decreasing? *Pathol Biol (Paris)*. 2002;50:38-41.

One-Year Follow-Up of Renal Function in Endemic Nephropathy Families

Aleksandra Arsenović¹, Danica Bukvić¹, Ljubica Djukanović²

¹Institute of Endemic Nephropathy, Lazarevac, Serbia;

²School of Medicine, University of Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Endemic nephropathy is familial, chronic tubulointerstitial disease with an insidious onset and asymptomatic, slow progressive course.

Objective The present study was undertaken with the aim to find out whether new persons with renal disorders can be detected among members of endemic families in the village of Šopić (Kolubara River region, Serbia).

Methods The study involved 44 members of five endemic families without history of renal disorders. Objective survey and laboratory analyzes that enabled determination of kidney functions (creatinine clearance, proteinuria, urine specific gravity and osmolality, fractional sodium excretion (FENa), the rate of tubular phosphate reabsorption (TRP), urine N-acetyl-D-glycosaminidase and intestinal alkaline phosphatase) were done in all examined persons three times during the 6-month intervals.

Results At the first examination, hypertension was detected in 23 (52%) person, decreased creatinine clearance in two and

proteinuria in 10 persons included in the study. In addition, proteinuria and tubular disorders were detected in 6, hypertension, proteinuria and/or tubular disorders in 9 persons. The analysis of the results obtained by three check-ups undertaken during one year showed that proteinuria and tubular disorders appeared intermittently in half of the examined endemic family members. All persons with detected renal disorders required further examination in order to establish accurate diagnosis of renal disease.

Conclusion Three check-ups performed at six-month intervals in the members of five endemic families detected various renal disorders including renal hypofunction. Regular systematic check-ups of endemic families could enable early detection of the disease and early initiation of measures for slowing down chronic renal disease progression.

Keywords: endemic nephropathy families; systematic check-ups; renal function