

ISTRAŽIVANJE ENDEMSKE NEFROPATIJE U NEENDEMSKIM SEOSKIM NASELJIMA U NEPOSREDNOJ BLIZINI ŽARIŠTA ENDEMSKE NEFROPATIJE

Sveto Suša¹, Radomir Raičević², Branka Mitić², Jovanka Zagorac³ i Jelena Cvetanović³

Pokušaj iseljavanja stanovništva iz endemskih žarišta u Bugarskoj nije se pokazao korisnim. Kod deset osoba koje su otišle iz endemskog žarišta, u ranoj mladosti, u trećoj i četvrtoj deceniji života, javio se težak oblik renalne insuficijencije. Podaci dobijeni od članova ugroženih porodica ukazuju da su od ove bolesti umirali i pre Drugog svetskog rata. U literaturi nisu poznati opisi slični karakteristikama endemske nefropatije koji bi se odnosili na druge krajeve sveta, izuzev tri balkanske zemlje: Jugoslavije, Bugarske i Rumunije.

Cilj studije bio je da se utvrdi da li u naseljima koja se graniče sa žarištima endemske nefropatije postoji oboljevanje od endemske nefropatije. Drugo, da se ustanove jedinstveni kriterijumi za otkrivanje obolelih u pretkliničkom stadijumu.

Ispitivanja su obavljena u seoskim naseljima Žitkovac, Prčilovica i Donje Sohotno, u neposrednoj blizini endemskih žarišta opštine Aleksinac. Ispitano je 3985 od ukupno 5693 stanovnika (70% ispitanika). Prva faza studije sprovedena je kod svih ispitanika, a druga kod osoba sa nalazom proteinurije i mikrohematurije.

Različit stepen hronične bubrežne insuficijencije nađen je kod 62 ispitanika, od kojih je 13 osoba imalo simptome i znake endemske nefropatije. Proteinurija je glomerularnog tipa. Patohistološke promene rane faze ukazuju da je mezangioproliferativni glomerulonefritis najčešći oblik kod bolesnika sa povremenom proteinurijom, dok je perzistentna proteinurija praćena membranoproliferativnim i češće lobularnim glomerulonefritisom.

Endemska nefropatija počinje u ranijem životnom dobu, a pored seoskog, oboleva i gradsko stanovništvo. Mezangioproliferativni glomerulonefritis je najčešći oblik, ali se kod osoba sa perzistentnom proteinurijom susreću i membranoproliferativni i češće lobularni glomerulonefritis. *Acta Medica Medianae 2011;50(4):79-85.*

Cljučne reči: endemska glomerulopatija, proteinurija, komplement, mikrohematurija

Centar za naučna istraživanja SANU i Univerziteta u Nišu¹
Klinika za nefrologiju, Kliničkog centra Niš, Niš, Srbija²
Zdravstveni centar Aleksinac, Aleksinac, Srbija³

Kontakt: Sveto Suša
Akademska 2/1, Zemun
11000 Beograd, Srbija

Uvod

Problem endemske nefropatije već preko pedeset godina interesuje ne samo najistaknutije medicinske stručnjake iz bivše Jugoslavije, Rumunije i Bugarske, već i mnoge medicinske stručnjake u svetu.

Endemska nefropatija pogađa najčešće osobe u punoj snazi, kada su od najveće koristi za svoju porodicu i društvo. Pokušaj iseljavanja stanovništva iz endemskih žarišta u Bugarskoj nije se pokazao uspešnim, jer evolucija bolesti nije prekinuta ni u novim domovima. Imali smo deset bolesnika koji su trajno otišli iz rodnog mesta endemskog žarišta u šestoj i osmoj godini života, ali su u trećoj i četvrtoj deceniji imali težak oblik renalne insuficijencije. Sve to nam

ukazuje od kolikog značaja je pomoć celokupnog društva u izučavanju ove teške bolesti.

Pitanje od kada ova bolest postoji u sadašnjim endemskim krajevima ostaje bez odgovora. U našoj i stranoj literaturi nema pouzdanih podataka da je bolest postojala i pre drugog svetskog rata. Naši podaci dobijeni od članova ugroženih porodica ukazuju da su u njihovim porodicama od ove bolesti umirali i pre drugog svetskog rata. Mnogo ranije, bilo je poznato da je u sadašnjim endemskim žarištima postojalo oboljenje poznato kao „vodena bolest“. Od ove bolesti umro je 1905. godine, u 43. godini života, poznati srpski književnik Janko Veselinović, rođen u selu Crna bara u okolini Bogatića (Mačva), u poznatom endemskom žarištu. U literaturi, takođe, nisu poznati opisi koji bi bili u saglasnosti sa karakteristikama endemske nefropatije, a koji bi se odnosili na druge krajeve sveta, izuzev ove tri spomenute balkanske zemlje (1,2,3,4).

U dosad objavljenim radovima postoji veliki nesklad između epidemioloških, statističkih, patogenetskih, morfoloških i drugih studija.

Interesantno je da je klinička slika endemske nefropatije opisana u odmaklim fazama, dok je za neke istraživače još uvek nedovoljno jasna u ranoj fazi oboljenja. Još uvek nemamo jedinstveno mišljenje o karakteru morfoloških promena koji čini osnovni patomorfološki supstrat endemske nefropatije. Ne samo da su opisane različite, ponekad međusobno kontradiktorne promene, već su i njihova tumačenja veoma različita (1,5).

Cilj istraživanja

Cilj našeg istraživanja bio je da se utvrdi da li u naseljima koja se graniče sa opisanim žarištima endemske nefropatije postoje slučajevi oboljevanja od endemske nefropatije koja do sada nisu istraživana.

Drugo i važnije, da se pronađu jedinstveni kriterijumi koji bi se mogli primenjivati za otkrivanje obolelih u pretkliničkom stadijumu. Na konferenciji Svetske zdravstvene organizacije (SZO) 1964. godine održanoj u Dubrovniku, prikazan je opsežan pregled kliničkih, patoloških i epidemioloških nalaza i podneto je niz zapaženih radova i referata o pokušajima utvrđivanja etioloških faktora oboljenja i broja obolelih od endemske nefropatije.

Kriterijumi koje je predložio Clifford Wilson (1964) iz Londona, brzo su se pokazali kao neadekvatni za postavljanje dijagnoze endemske nefropatije u njenoj ranoj fazi. Kasnije, prema Daniloviću i sar, kao i drugim autorima koji su pokušali da daju kriterijume, ni oni nisu bili upotrebljivi za otkrivanje rane faze endemske nefropatije, kao i za dijagnostikovanje endemske nefropatije u kasnijim fazama njene evolucije, jer za to nisu imali adekvatne nalaze patomorfoloških promena (7,9,16).

Međutim, Suša i sar. su više puta u svojim radovima (6,7,16) postavili osnovne kriterijume za inicijalnu fazu endemske nefropatije, a to su:

1. Pretežno se oboljenje javlja kod zemljoradnika iz naselja u kojima se nalazi endemska nefropatija, mada i kod gradskog stanovništva u tim regionima.
2. Često je familijarno oboljenje iako se mogu javiti i sporadični slučajevi.
3. Neprimetni početak bolesti.
4. Odsustvo edema.
5. Normalan arterijski krvni pritisak.
6. Normalan biohemizam krvi.
7. U krvnoj slici postepeni pad broja eritrocita i količine hemoglobina.
8. Specifična težina i osmolaritet urina normalni.
9. Proteinurija oskudna, povremena ili stalna glomerularnog tipa.
10. U sedimentu urina često mikrohematurija.

Simptomi i znaci manifestne renalne insuficijencije kod endemske nefropatije su jednostavni kada su epidemiološki podaci poznati, familijarna opterećenost je prisutna a evolucija spora u

najvećem broju slučajeva. U terminalnoj fazi ne postoji neka veća razlika između endemske nefropatije i ostalih glomerulopatija sa sporom evolucijom i postepenim nastankom uremičnog sindroma, što nije retka pojava ovakvih glomerulopatija bez poznatog etiološkog faktora.

Materijal i metod rada

Terenska i klinička ispitivanja izvršena su u tri seoska naselja (Žitkovac, Prčilovica i Donje Sohотно), koja se nalaze u neposrednoj blizini poznatih endemskih žarišta opštine Aleksinac.

Ispitano je 3985 od ukupno 5693 stanovnika ova tri sela, što čini 70% svih ispitanika.

Istraživanja su obavljena u dve faze i to pregledom jutarnjeg urina i dopunska klinička ispitivanja u Klinici za nefrologiju KC u Nišu. Prva faza istraživanja sprovedena je kod svih ispitanika koji su obuhvaćeni perlustracijom, a druga kod osoba sa nalazom proteinurije i mikrohematurije. Detaljna ispitivanja urađena su u grupi onih koji su suspekti na endemsku nefropatiju i kod onih koji imaju znake i simptome endemske nefropatije, radi potvrde ili isključivanja ovog oboljenja.

Rezultati i diskusija

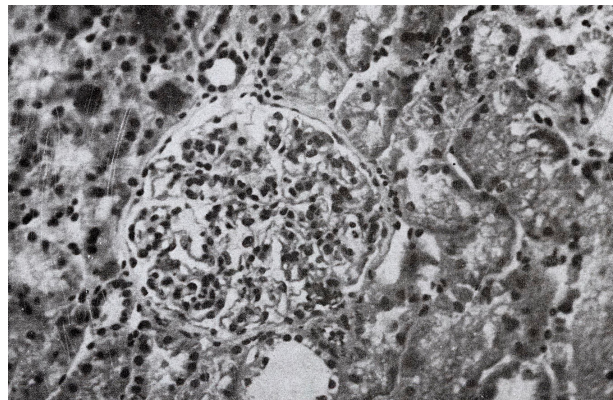
Sadašnji rezultati istraživanja u tri navedena sela pokazuju postojanje različitog stepena hronične bubrežne insuficijencije kod 62 ispitanika (1,5%), tumora bubrega kod dve osobe (0,05%), tumora mokraćne bešike kod pet osoba (0,12%), a ostale bubrežne bolesti otkrivene su kod 18 ispitanika (0,45%). Od 62 bolesnika koja su imala manifestnu renalnu insuficijenciju izdvojeno je 13 ispitanika (21%).

Mehanizam nastanka proteinurije je kompleksan. Eitelne ćelije bazalne membrane glomerula vrše selektivno propuštanje proteina pomoću svojih pedikula, pri čemu molekularna težina nema presudnu ulogu. Danas se smatra da je uzrok proteinurije kod obolelih bubrega pre svega povećana propustljivost glomerula zbog strukturalnih promena u bazalnoj membrani, iako ona može da bude i posledica smanjene tubularne reapsorpcije. Prema objašnjenju Hardwicke J. i sar., poremećaj propustljivosti glomerula nastaje po principu „molekularnog sita“, jer se pre svega gube mikromolekularne belančevine. Veruje se da je membrana kapilara glomerula isprekidana porama. Ove pore zauzimaju 10% površine bazalne membrane, koja iznosi 10 000cm²/100g tkiva bubrega. Postoji mogućnost da su bazalna membrana i pukotinasta membrana uključene između podocita, s tim što bazalna membrana ne dozvoljava prolaz proteina velike molekulske težine, dok pukotinasta membrana ne omogućava prolaz proteina male molekulske težine. Proteini prolaze kroz glomerulski filter zavisno od njihovih molekularnih dimenzija, zatim od odnosa između veličine pora i oblika proteina prema pori, trenja

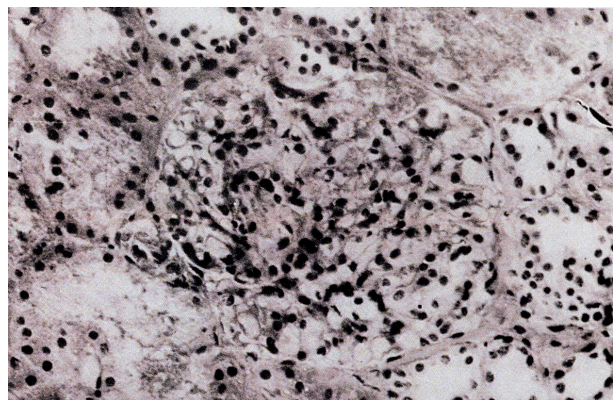
između molekula proteina i stacioniranog sloja tečnosti duž zida pore, karakteristike vezivanja proteinske molekule, kao i od apsolutne vrednosti veličine glomerulske filtracije. Kod naših bolesnika sa endemskom nefropatijom promene u proteinima urina ukazuju na glomerularni tip proteinurije, bez obzira na ukupnu koncentraciju izlučenih proteina za 24 sata. Istraživači koji su se bavili proučavanjem proteinurije kod endemske nefropatije pronalazili su tubularni, ređe „mešani“ ili glomerularni tip proteinurije. Tipovi proteinurije mogu da se menjaju kod istog bolesnika, prelazeći iz jednog u drugi tip, što zavisi od faze i stepena bubrežnog oboljenja. Pored niskih vrednosti proteina u urinu, mikrohematurija je jedan od značajnih parametara u otkrivanju rane faze endemske nefropatije. Uočili smo da je pojava povremene ili stalne proteinurije glomerularnog tipa, mikrohematurije i anamnestičkih podataka porodičnog opterećenja, značajna za otkrivanje rane faze endemske nefropatije (3,5, 7,9,10,13).

Pri analizi biopsija tkiva bubrega naročitu pažnju obratili smo na karakter promena u glomerulima, segmentima neforna, krvnim sudovima i intersticijumu. Rezultati naših ranijih istraživanja patomorfoloških promena u biopsijskom materijalu inicijalne faze endemske nefropatije, ukazuju da je mezangioproliferativni glomerulonefritis (Slika 1, 2) najčešći oblik oboljenja bubrega u ranoj fazi endemske nefropatije. Pored proliferacije mezangijskih ćelija i proširenja mezangijuma, postoje depoziti imunoglobulina i komplementa ne samo u bazalnoj membrani glomerula, nego i u mezangijumu svih ispitivanih slučajeva. Pored mezangioproliferativnog oblika glomerulonefritisa, često smo kod naših bolesnika nalazili i membranoproliferativni glomerulonefritis (Slika 3). Ovaj oblik glomerulonefritisa uslovljen je kombinacijom difuzne proliferacije mezangijskih ćelija, povećanjem mezangijskog matriksa i neravnomernim zadebljanjem bazalne membrane glomerula. U slučajevima kada je mezangijska proliferacija bila jačeg stepena, imali smo lobularnu građu glomerula i pojavu lobularnog glomerulonefritisa (Slika 4). Upotreba termina „lobularni“ prouzrokuje mnoge zabune. Neki smatraju da se taj termin primenjuje u prilično ekstremnom obliku mezangioproliferativnog glomerulonefritisa, dok drugi tim terminom označavaju jedan oblik membranoproliferativnog glomerulonefritisa (4,6,15,16).

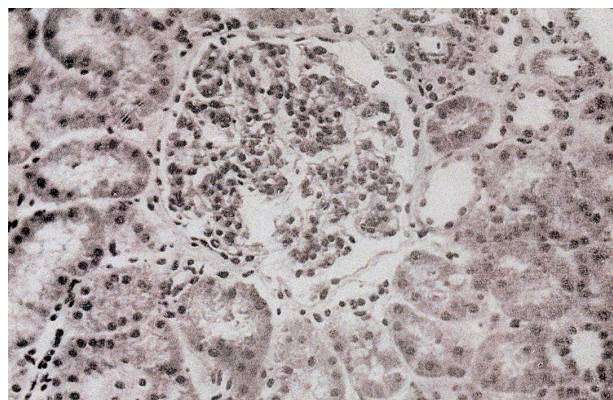
Pored glomerularnih promena, u inicijalnoj fazi endemske nefropatije nisu uočene vaskularne promene u vidu alergijskih vaskulitisa, iako ovo oboljenje u svojoj kasnijoj evoluciji prolazi često šarenilom morfoloških slika (Slika 5), kao da se promene razvijaju u atacima, pa se u bubriku nalazi čitav spektar evolutivnih faza bolesti, tj. polimorfni promena u glomerulima različite starosti, ponekad fokalne distribucije lezija u samom glomerulu (Slika 6). Za ovakvo šarenilo morfološke slike objašnjenja se mogu tražiti u sporij evoluciji endemske nefropatije vezane povremeno za imunološke atake.



Slika 1. Mezangioproliferativni glomerulonefritis kod devojčice od 13 godina sa endemskom nefropatijom. Proliferacija pretežno mezangijskih ćelija. Mezangijalni prostor je lako proširen

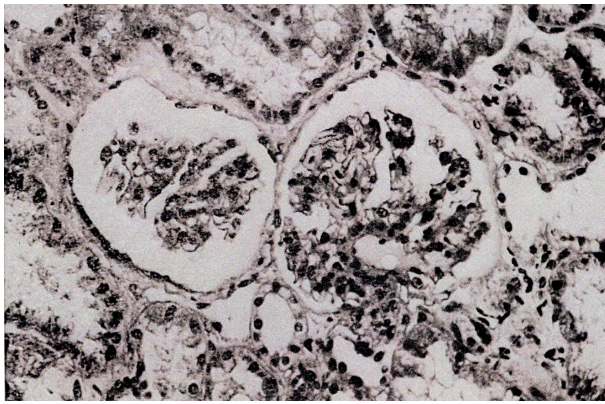


Slika 2. U hipertrofisanom glomerulu bubrega bolesnika od 20 godina sa endemskom nefropatijom. Parijetalni i visceralni list Bowmanove kapsule su potpuno srasli

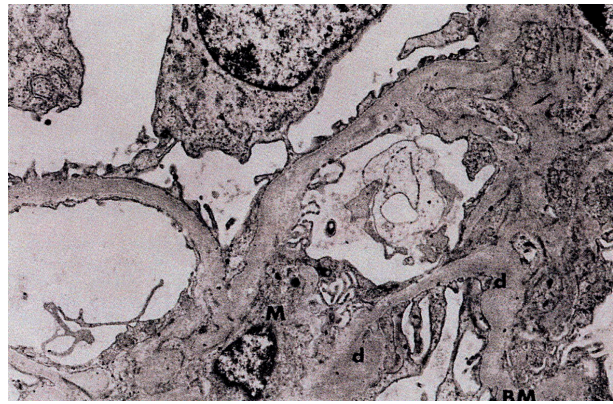


Slika 3. Membranoproliferativni glomerulonefritis u bubregu mladića od 23 godine sa endemskom nefropatijom. Hiperemija i hipercelularitet u hipertrofisanom glomerulu a u segmentima nefrona, naročito pars convoluta I, nekrofobične promene

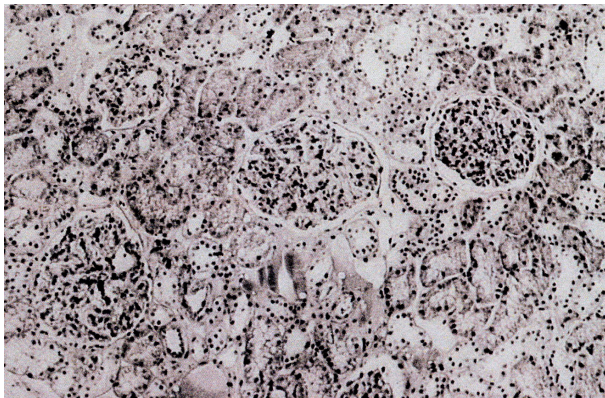
Elektronskom mikroskopijom uočili smo kod takvih bolesnika mezangijalne imune depozite, koji su obično umerene elektronske gustine i mogu da se vide u bazalnoj membrani i u mezangijumu glomerula (Slika 7). U citoplazmi skoro svih epitelnih ćelija ovog dela neforna nalaze se gusta tela u kojima se nalaze tzv.



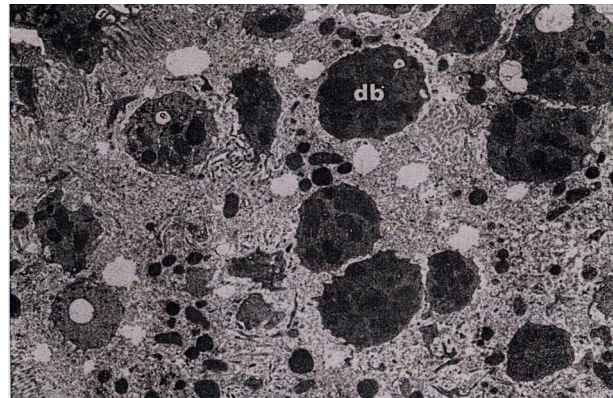
Slika 4. Lobularni glomerulonefritis u bubregu djevojčice od 15 godina sa endemskom nefropatijom



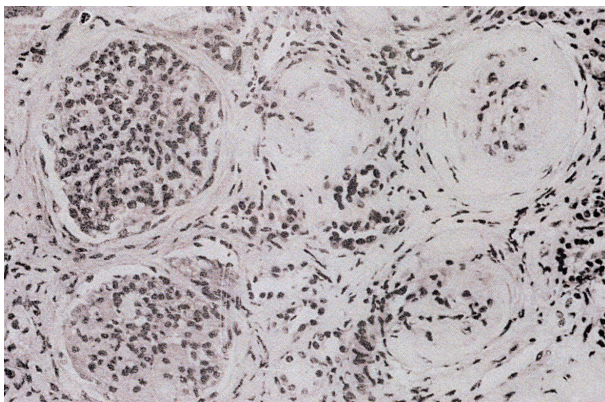
Slika 7. Depoziti (d) u bazalnoj membrani (BM) i mezangijumu (M), 8000 X



Slike 5. Presek kore bubrega u mladića od 17 godina sa endemskom nefropatijom



Slika 8. Heterogena gusta tela sa rezidualnim gustim telima (db) i izrazitim citološkim promjenama u citoplazmi epitelne ćelije nefrona bubrega u bolesnika od 19 godina sa endemskom nefropatijom, 8000 X



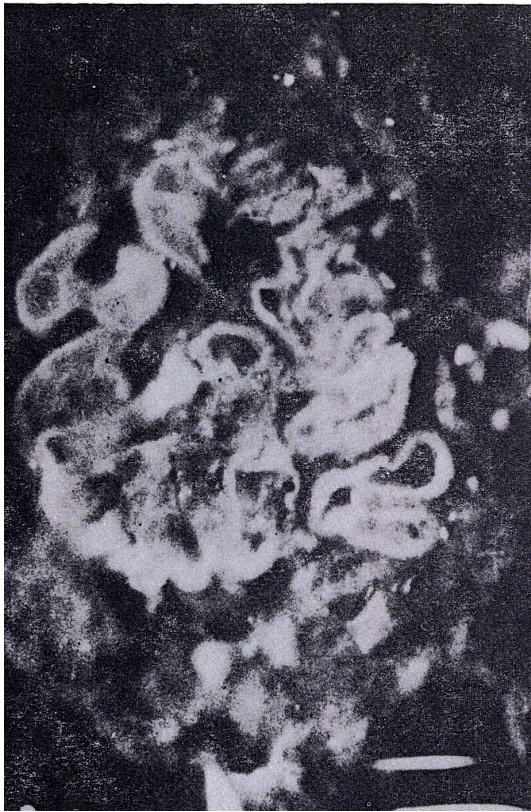
Slika 6. Isečak kore bubrega sa hijalinom degeneracijom glomerula i intersticijuma kod bolesnice od 35 godina sa endemskom nefropatijom

rezidualna tela (Slika 8). Za razliku od difuznog poststreptokoknog glomerulonefritisa, depoziti imunih kompleksa se stalno održavaju, od nastanka do hijalinizacije i skleroze glomerula i predstavljaju stalnu, tihi imunološku aktivnost, koja karakteriše sporu evoluciju endemske nefropatije (11,12).

U toku glomerulonefritisa obično nastaje propratni intersticijski nefritis, što smo uočili i u endemskoj nefropatiji. To je u suštini reaktivno zapaljenje koje se razvija u intersticijumu, pretežno u blizini primarnih bubrežnih lezija, odnosno glomerula (Slika 9). Zbog toga neki autori, koji se bave proučavanjem endemske nefropatije,

smatraju da se radi o tubulointersticijskom nefritisu. U vezi sa tim, postavlja se pitanje na koji način je etiološki faktor, bez obzira na njegovu prirodu, dospao u intersticijum i tubule bubrega, zaobilazeći vaskularno klube, odnosno glomerule i ostale krvne sudove bubrega, a da ih nije ošteti, a u tubulima i intersticijumu bubrega izazvao zapaljenje. Ako osnovno oboljenje, u ovom slučaju glomerulonefritis, pokazuje tendenciju evolucije, to će se intersticijsko zapaljenje dalje razvijati prema sklerozi intersticijuma, različitog stepena i intenziteta. Promene u intersticijumu, kao što je i ranije istaknuto, su sekundarne i one su odgovorne za zbivanja u funkcionalnom delu bubrega (glomerulu). Terminalne promene u evoluciji endemske nefropatije najčešće se uočavaju u intersticijumu, jer je funkcionalni deo glomerula iščezao.

Do sada nije opisan ni jedan glomerulonefritis bez promena u tubulima i intersticijumu bubrega, kao sekundarnim, odnosno pratećim promenama, jer je poznato da je nefrom morfološka i funkcionalna celina. Uočili smo da je glomerulonefritis izazvan virusima udružen sa intenzivnijim sekundarnim tubulointersticijskim zapaljenjem a ne izazvan bakterijskom infekcijom. U slučajevima kada imamo izmenjene, praktično sve histološke strukture bubrega, veoma je teško diferencijalno dijagnostički odrediti pravu prirodu promena u bubrežima i odvojiti primarno od sekundarnog.



Slika 9. Imunofluorescencija. Endemska nefropatija djevojke od 19 godina. Depoziti fibrinogena u vidu kontinuiranih linija duž glomerularne bazalne membrane (GBM) i Bowmanove kapsule

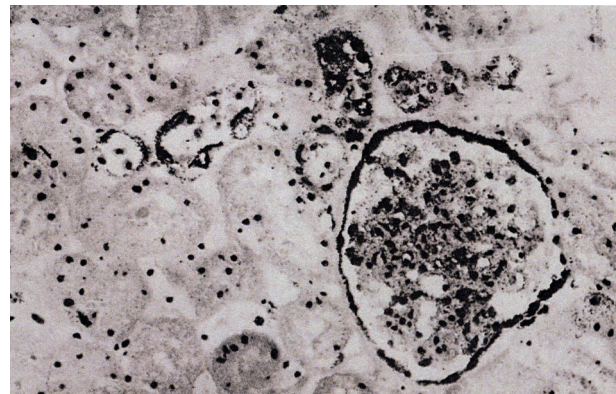


Slika 10. Imunofluorescencija. Endemska nefropatija u djevojčice od 14 godina. Depozit IgG duž glomerularne bazalne membrane (GBM) sa depozitima C3 raspoređeni pretežno mezangijalno

Karakteristično je da kod hroničnog glomerulonefritisa, bez obzira na etiologiju, dolazi u manjoj ili većoj mjeri do tubularne atrofije, što smo zapazili i u endemskoj nefropatiji, naročito u grupi sa stalnom proteinurijom.

Kaplan i sar. (1970.) izvestili su da je preko 50% bolesnika sa glomerulonefritisom bilo asimptomatsko, te je oboljenje bilo otkriveno samo rutinskim praćenjem i kontrolom simptomatske hematurije. Međutim, izvestan broj asimptomatskih glomerularnih lezija ostaje neotkriven sve do pojave bubrežne insuficijencije. U toku naših ranijih istraživanja uočili smo da je u nekim porodicama evolucija endemske nefropatije znatno brža nego u drugim porodicama. Ove razlike u evoluciji su najverovatnije uslovljene intenzitetom imunobioloških poremećaja uz ostale potpomažuće faktore.

Isto tako, u toku ranijih analiza biopsijskog materijala bubrega svetlosnom, elektronskom i fluorescentnom mikroskopijom uočene su promene u svim strukturama glomerula, a delimično i u intersticijumu. Stepenu ovih promena zavisi je od dužine trajanja bolesti, kao i od brzine njene evolucije. Najizraženije promene uočene su u podocitima, bazalnoj membrani glomerula i u mezangijskim ćelijama i mezangijskom matriksu. Elektronskom mikroskopijom uočili smo da su imuni depoziti najčešće raspoređeni ispod podocita u vidu tankih, gustih, kontinuiranih ili isprekidanih linija. Oni su često prisutni i u mezangijumu, obično umerene elektronske gustine.



Slika 11. Autohistogram isečka bubrega mladića od 18 godina sa endemskom nefropatijom. Inkorporisan 3H-leucin u ćelije glomerula i parijetalnog lista Bowmanove kapsule

Analizom intersticijuma bubrega ustanovljeno je da postoje predeli u kojima je uvećan broj kolagenih vlakana. Postoje mestimično znaci hijalinizacije, najčešće uočene u periglomerularnom predelu, a ređe oko segmenata nefrona i to uglavnom kod bolesnika sa početnom renalnom insuficijencijom. Interpretacija nalaza dobijenih imunofluorescentnom tehnikom, koji su upoređeni sa nalazom komplementa u serumu i nalazima elektronske mikroskopije kod naših bolesnika, ima veliku dijagnostičku vrednost. Depoziti imunoglobulina IgG, ređe IgA, bez pojave imunoglobulina IgM, bili su raspoređeni duž glomerularne bazalne membrane

i u mezangijumu, a ponekad i u bazalnoj membrani tubula (Slika 10). Depoziti komplementa C3 komponente su konstatovani kod svih naših bolesnika ispitivanih imunofluorescentnom tehnikom. Difuzna pojava komponente C3 komplementa u bazalnoj membrani glomerula, u mezangijumu glomerula i u zidu vas afferens, ukazuje na postepenu evoluciju endemske nefropatije prema hronicitetu. Fluorescencija fibrinogena kod naših bolesnika bila je veoma jasna (Slika 9). Depoziti fibrinogena otkriveni su u glomerulima, tubulima, a ređe u zidu arteriola intersticijuma. Postepenom hijalinizacijom glomerula, fluorescentni depoziti fibrinogena se smanjuju, da bi potpuno iščezli. Prateći sposobnost ćelija pojedinih faza endemske nefropatije, zahtevaju njihovo još intenzivnije izučavanje. Prateći autohistoradiografski sposobnost ćelija pojedinih delova neforna bubrega održavanih u in vitro uslovima u medijumu kome je dodat radioaktivan tricirani ³H leucin, ustanovili smo da postoji inkorporacija ove aminokiseline u ćelije glomerula i parijetalnog lista Bowman-ove kapsule (Slika 11). Da bismo pratili sposobnost ćelija za obnavljanje, koristili smo radioaktivni ³H timidin. U toku dosadašnjeg ispitivanja, u uslovima pod kojima su izvođeni postupci za autohistoradiografsku inkorporaciju ovog prekurzora deoksiribonukleinske kiseline u isečku bubrega bolesnika sa endemskom nefropatijom i početnom bubrežnom insuficijencijom, pokazalo se da su regresivne promene jače izražene od reparativnih.

Dokaz progresije oboljenja, u izvesnom procentu i njegov asimptomatski tok predstavljaju imperativ da se ovi mehanizmi intenzivno izučavaju u cilju prevencije oboljenja ili ranog zaustavljanja tinjajuće imune reakcije. Razmatrajući slučajeve prema godinama starosti, kliničkoj slici, serumskim komplementima i morfološkim promenama otkrivenim svetlosnim, elektronskim mikroskopom i imunofluorescentnom metodom, zapaža

se da je to uvek ista bolest, najverovatnije proizrokovana istim uzročnikom (2,8,14).

Zaključak

- Sadašnji rezultati istraživanja u tri navedena sela pokazuju postojanje različitog stepena hronične renalne insuficijencije kod 62 ispitanika, od kojih je izdvojeno 13 bolesnika sa simptomima i znacima koji ukazuju da se najverovatnije radi o endemskoj nefropatiji, što će biti predmet našeg daljeg istraživanja.

- Endemska nefropatija počinje mnogo ranije nego što misle mnogi autori. Naš najmlađi bolesnik imao je 7 godina, što je potvrđeno i biopsijom bubrega.

- Za razliku od ostalih autora, koji smatraju da oboljeva isključivo seosko stanovništvo, imali smo priliku da otkrijemo slučajeve endemske nefropatije i kod gradskog stanovništva.

- Rezultati istraživanja patohistoloških promena rane faze endemske nefropatije ukazuju da je mezangioproliferativni glomerulonefritis najčešći oblik kod bolesnika sa povremenom proteinurijom, dok se kod bolesnika sa stalnom proteinurijom, pored mezangioproliferativnog glomerulonefritisa, susreću membranoproliferativni i češće lobularni glomerulonefritis, sa nekrobiotičnim promenama u proksimalnim vijugavim tubulima.

- Izučavajući promene u bubrezima bolesnika sa početnom i manifestnom renalnom insuficijencijom pomoću svetlosne mikroskopije, ustanovili smo da su te promene po svom obimu i intenzitetu, u odnosu na prethodnu grupu, znatno ispoljenije. Postoje promene ne samo u strukturi glomerula nego i u strukturi tubula i intersticijuma. Na osnovu dosadašnjih naših istraživanja, smatramo da je glomerulopathia endemica adekvatan naziv za endemsku nefropatiju.

References

1. Suša S i sar. Some aspect of endemic (Balkan) nephropathy genesis. Proceedings of the 6th International Congress on Nephrology, Florence, 1975.
2. Suša S i sar. Contribution a l'atude de la nephropathie endemique. Schweiz Med Wschr 1975 ; 105:432-5.
3. Kuzmanović B. Epidemiološki prilaz problemu endemske nefropatije. Simpozijum o endemskoj nefropatiji, Srpska akademija nauka u Beogradu; 1973: 105-7.
4. Stojimirović B i sar. Some morphological characteristics of endemic nephropathy in Kolubara (Serbia), IV International Congress of Nephrologie, Stockholm, 1969: 152.
5. Strehinjić S. Endemska nefropatija u dolini J.Morave i donjih tokova njenih pritoka. Simpozijum o endemskoj nefropatiji. Beograd: SANU; 1973: 145-60.
6. Suša S i sar. Recherches cliniques et pathohistologiques dans la phase precoce de la nephropathie endemique. Archives de l'Union Medical Balkanique, 1976.
7. Suša S i sar. Kliničke i patohistološke promene u maldih osoba sa proteinurijom u porodici sa endemskom nefropatijom. Institut za stručno usavršavanje i specijalizaciju zdravstvenih radnika, Beograd; 1977.
8. Suša S i sar. Rezultati proučavanja imunofluore scencijom biopsije bubrega sa endemskom nefropatijom. Niš: Endemska nefropatija; 1975.
9. Suša S i sar. Recherches cliniques et et pathohistologiques dans la phase precoce de la nephropathie endemique. Sixieme Congres interbalkanique d'Urologie -Nephrologie. Istambul 1976. Archives de l'Union Medical Balkanique 1976.
10. Simojlović V i sar. Učestalost proteinurije u dece u regionu Semberije. Zbornik radova; I Kontres nefrologa Jugoslavije, Beograd 1981: 183-92.
11. Raičević R i sar. Endemska nefropatija u Mezgraji. Acta Medica Medianae 2006.
12. Suša S i sar. Pathogenesis of endemic (Balkan) nephropathy, ERA-EDTA, Congress. France: Nice; 2000: 17-20.
13. Trnavčević S i sar. Pojava endemskog glomerulo nefritisa kod gradskog stanovništva. Zbornik radova, I Kongres nefrologa Jugoslavije, Beograd, 1981: 67-72.
14. Suša S i sar. Razvojne faze endemske nefropatije posmatrane klinički i morfološki. Acta Medica Saliniana 1976: 69-91.
15. Savić V i sar. Morfološka ispitivanja rane faze endemske nefropatije - naučna realnost ili zablude. Balkanska endemska nefropatija, 50 godina naučnog istraživačkog rada, 1957-2007. Niš; 2007: 81-5.
16. Suša S i sar. Kliničke i morfološke promene u inicijalnoj fazi endemske nefropatije. Balkanska endemska nefropatija, 50 godina naučnog istraživačkog rada, Niš; 2007: 1957-2007.

INVESTIGATION OF ENDEMIC NEPHROPATHY IN NON-ENDEMIC RURAL SETTLEMENTS NEAR ENDEMIC NEPHROPATHY FOCI

Sveto Suša, Radomir Raičević, Branka Mitić, Jovanka Zagorac and Jelena Cvetanović

An attempt of emigration from endemic foci in Bulgaria has not proved useful. Ten people who have left the endemic foci in early youth, in the third and fourth decades of life, had severe forms of renal failure. Data obtained from members of jeopardized families indicate that their close relatives had suffered and died of this disease before World War II. In the available literature, there have not been descriptions of similar characteristics of endemic nephropathy, which would pertain to other parts of the world, except for three countries: Yugoslavia, Bulgaria and Romania.

The aim of the paper was to determine whether the settlements adjacent to the endemic nephropathy foci were also affected by this disease. Secondly, to establish the uniform criteria for detecting cases in the preclinical stage.

Examinations were conducted in the rural settlements Zitkovac, Prčilovica and Donje Suhotno near the endemic focus Aleksinac Municipality. We examined 3.985 out of 5.693 subjects (70%) in total. The first phase of the study was performed in all patients, while the second phase recruited patients with proteinuria and microhematuria.

Different levels of chronic renal failure were detected in 62 examinees, of whom 13 subjects had symptoms and signs of endemic nephropathy. Proteinuria was of glomerular type. Histopathological changes in the early stage indicate that mesangio-proliferative glomerulonephritis is the most common form in patients with intermittent proteinuria, while persistent proteinuria was frequently accompanied by membrano-proliferative, and more commonly by lobular glomerulonephritis.

Endemic nephropathy begins at an earlier age, and contrary to other authors, we have detected endemic nephropathy among inhabitants of the urban regions as well. Mesangio-proliferative glomerulonephritis is the most common form, but patients with persistent proteinuria frequently suffer from membranoproliferative and lobular glomerulonephritis. *Acta Medica Medianae 2011;50(4):79-85.*

Key words: endemic glomerulopathy, proteinuria, complement, microhematuria