

## Pirminės glomerulopatijos Lietuvoje (2000–2006 metų inkstų biopstatų retrospektyvioji analizė)

Sandra Beitnaraitė<sup>1</sup>, Edvardas Kovaliūnas<sup>1</sup>, Arvydas Laurinavičius<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, <sup>2</sup>Valstybinis patologijos centras

**Raktažodžiai:** pirminės glomerulopatijos, glomerulonefritas, dažnis, imunoglobulino A nefropatija, membranoproliferacinis glomerulonefritas, inkstų biopsijos, inkstų ligos.

**Santrauka.** Remiantis 1363 ligonių, sergančių inkstų ligomis, natyvinių inkstų biopsijų (2000–2006) retrospektyviosios analizės duomenimis, nustatyta pirminių glomerulopatijų morfologinė struktūra Lietuvoje. Pagrindinę pirminių glomerulopatijų (834, 63,6 proc.) dalį sudarė uždegiminės glomerulopatijos, iš kurių dažniausia – IgA nefropatija (35,0 proc.). Membrano-proliferacinis glomerulonefritas (16,7 proc.) buvo dažnesnis nei kitose Europos šalyse, tačiau diagnozuotas rečiau nei ankstesnio tyrimo metu (22,6 proc. 1995–1999 metais). Ekstrakapiliarinis proliferacinis glomerulonefritas sudarė 9,1 proc., difuzinis endokapiliarinis proliferacinis glomerulonefritas – 4,3 proc. atvejų. Neuždegiminės glomerulopatijos buvo retesnės (židininė segmentinė glomerulosklerozė (14,8 proc.), minimalių pokyčių liga (9,7 proc.) ir membraninė nefropatija (7,3 proc.)), tačiau, palyginus su anksčiau paskelbtais (1995–1999) duomenimis, tapo dažnesnės (atitinkamai – 9,5, 5,8 ir 4,6 proc.). Taigi pirminių glomerulopatijų struktūroje 2000–2006 m. vyravo uždegiminės glomerulų ligos, tačiau, lyginant su 1995–1999 m., įvyko poslinkis nefrozinių glomerulopatijų link.

### Įvadas

Ligonių, sergančių inkstų ligomis, inkstų biopsinės medžiagos analizė yra svarbus ir beveik vienintelis informacijos apie sergamumo glomerulopatijomis struktūrą šaltinis. Kita vertus, glomerulopatijų dažnis biopsinėje medžiagoje priklauso nuo indikacijų biopsijai, todėl tik netiesiogiai atspindi sergamumo struktūrą populiacijoje. Visgi darant prielaidą, kad indikacijos inkstų biopsijai įvairiose šalyse yra vienodos, remiantis šiais duomenimis, galima palyginti įvairių glomerulopatijų paplitimą populiacijoje ir įvertinti jo pokyčius įvairiais laikotarpiais.

Pirminių glomerulopatijų morfologinės struktūros tyrimas Lietuvoje atliktas, remiantis 1995–1999 metų 600 inkstų biopsijų tyrimo duomenimis (1), parodė, kad ši struktūra iš esmės panaši į kitų Europos šalių analogiškus duomenis, tačiau nustatytas palyginti didelis uždegiminių glomerulopatijų (glomerulonefritų – GN) dažnis. Ypač dažnai diagnozuotas membranoproliferacinis GN. Siekdami nustatyti galimus glomerulopatijų struktūros pokyčius Lietuvoje ir palyginti su kitų šalių analogiškais duomenimis, atlikome retrospektyviąją septynerių metų (2000–2006) inkstų biopsinės medžiagos analizę.

### Tyrimo medžiaga ir metodai

Retrospektyviai analizavome 1363 ligonių, ser-

gančių inkstų ligomis, natyvinių inkstų biopstatų, gautus iš 10 Lietuvos gydymo įstaigų nefrologijos skyrių bei klinikų (1 lentelė) ir tirtus Valstybiniame patologijos centre 2000–2006 metais. Per šį laikotarpį atliktos 382 inkstų transplantatų biopsijos nebuvo įtrauktos į analizę. Biopstatai buvo tirti mikroskopu standartiniais histologiniais ir histocheminiais metodais (hematoksilinu ir eozinu, PAS reakcija, metamino sidabro, Kongo raudonuojų ir kt.) ir tiesioginės imunofluorescencijos metodais nustatant IgG, IgM, IgA, Ig kapa ir lambda lengvasias grandis, komplemento C3 komponentą. Keletas biopstatų buvo tirta elektroninės mikroskopijos metodu. Biopstatai suklasifikuoti pagal darbinį inkstų ligų bei glomerulopatijų klasifikatorių. Įvertinti biopstatų siuntimuose pateikti klinikiniai duomenys. Kokybiniai duomenys pateikiami kaip absoliutūs ir santykiniai (proc.) dažniai. Kiekybiniai duomenys pateikiami kaip aritmetiniai vidurkiai su standartinio kvadratinio nuokrypio intervalu ( $M \pm \sigma$ ).

### Rezultatai

2000–2006 m. ištirtos 1363 natyvinių inkstų biopsijos, kurių skaičius per septynerius metus žymiai išaugo (1 lentelė). Vidutinis glomerulų skaičius viename biopstate buvo  $17,3 \pm 11,9$  ir per tiriamąjį laikotarpį beveik nepakito. Neinformatyvios biopsijos (52) sudarė 3,9 proc. ir sumažėjo nuo 7,4 proc. 2000 metais

**1 lentelė. Tirtų natyvinio inksto biopstatų pasiskirstymas pagal ligonines**

Ligoninės pavadinimas	Metai							Iš viso
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	
Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos	31	23	36	60	88	85	96	419
Kauno medicinos universiteto klinikos	30	26	38	50	44	54	48	290
Vilniaus miesto universitetinė ligoninė	41	34	31	33	40	29	29	237
Klaipėdos jūrininkų ligoninė	16	29	34	28	25	23	21	176
Vilniaus universiteto vaikų ligoninė	15	13	14	17	17	20	12	108
Šiaulių ligoninė	8	5	2	2	7	1	9	34
Klaipėdos apskrities ligoninė				1	5	12	9	27
Panevėžio apskrities ligoninė						9	17	26
Vilniaus universitetinė Antakalnio ligoninė	8	1	2	2	2	1	7	23
Klaipėdos miesto universitetinė ligoninė					1	15	7	23
Iš viso	149	131	157	193	229	249	255	1363

iki 0,8 proc. 2006 metais.

Didžiąją informatyvių (1311) biopsijų dalį (834, 63,6 proc.) sudarė pirminės glomerulopatijos (2 lentelė). Likusiąją dalį sudarė antrinės glomerulopatijos (Alporto sindromas (4), plonųjų membranų liga (4), vilkliginis nefritas (24), amiloidozė (80), diabetinė glomerulosklerozė (13)) – 125, 9,5 proc., tubulointerstitinės inkstų ligos (ūminė tubulonekrozė, intersticinis nefritas, inksto oksalozė) – 106, 8,1 proc., kitos būklės (histologinė norma ir nespecifiniai pokyčiai (136), skleroziniai pokyčiai (44), paraproteinų depozicija (16), trombinė angiopatija (24), arteriosklerozė (20), ateroembolinė inkstų liga (3), nefronoftizė/medulinė cistinė liga (2), leukeminė infiltracija (1)) – 246, 18,8 proc.

Pirminių glomerulopatijų morfologinių formų daž-

**2 lentelė. Informatyvių biopsijų pasiskirstymas pagal ligų grupes**

Ligų grupė	n	proc.
Pirminės glomerulopatijos	834	63,6
Antrinės glomerulopatijos	125	9,5
Tubulointerstitinės inkstų ligos	106	8,1
Kitos būklės	246	18,8
Iš viso	1311	100,0

nis ir ligonių lytis bei amžius biopsijos metu pateikiami trečioje lentelėje. Pirminių glomerulopatijų grupėje vyraavo glomerulonefritai (68,5 proc.), o neuždegiminės glomerulopatijos (minimalių pokyčių liga, membraninė nefropatija, židininė segmentinė glomerulosklerozė) sudarė 31,9 proc. atvejų. Mezangioproliferacinis GN buvo dažniausias morfologinis glomerulų pažeidimo tipas (38,0 proc.), pagrindinę jo dalį sudarė IgA nefropatija (35,0 proc. visų pirminių glomerulopatijų).

Santykinai dažnas buvo membranoproliferacinis GN (16,7 proc.). Imunofluorescencinės mikroskopijos duomenimis, dažniausiai diagnozuotas imunokompleksinis membranoproliferacinis GN (75,5 proc.), rečiau – imunokompleksinis-krioglobulineminis (9,4 proc.), tankių intarpų liga (2,2 proc.). Neklasifikuoti membranoproliferaciniai glomerulų pažeidimai sudarė 12,9 proc.

Ekstrakapiliarinis proliferacinis GN sudarė 9,1 proc. glomerulopatijų, pagrindinę jo dalį (67, 88 proc.) sudarė „neimuninis“ (ANCA-asocijuotas) glomerulonefritas. Diagnozuoti trys anti-GBM GN (Goodpasture sindromo) atvejai.

Visose glomerulopatijų grupėse (3 lentelė), išskyrus minimalių pokyčių ligą, dominavo vyriškosios lyties ligoniai. Vidutinis ligonių amžius – 40,0±18,9 metų.

Pirminių glomerulopatijų morfologinė struktūra

**3 lentelė. Pirminių glomerulopatijų morfologinių tipų dažnis ir ligonių lytis bei amžius biopsijos metu**

Morfologinis tipas	Skaičius		Lytis		Amžius, metais (M±σ)
	n	proc.	M	V	
Mezangioproliferacinis GN	316	37,9	114	202	36,1±16,3
IgA nefropatija	292	35,0	104	188	35,8±15,1
Membranoproliferacinis GN	139	16,7	52	87	43,3±18,7
Židininė segmentinė glomerulosklerozė	122	14,6	54	68	36,2±18,5
Minimalių pokyčių liga	80	9,6	46	34	38,4±23,0
Ekstrakapiliarinis proliferacinis GN	76	9,1	36	40	49,8±20,7
Membraninė nefropatija	61	7,3	27	34	51,5±18,4
Difuzinis endokapiliarinis proliferacinis GN	36	4,3	8	28	35,3±20,1
Sklerozuojantis GN	4	0,5	1	3	31,3±21,1
Iš viso	834	100,0	338	496	40,0±18,9

GN – glomerulonefritas.

**4 lentelė. Pirminių glomerulopatijų morfologinių tipų dažnis ligonių amžiaus grupėse**

Morfologinis tipas	Vaikai, proc.			Suaugusieji, proc.		
	iki 11 metų	11–18 metų	visi (0–18)	19–40 metų	vyresni nei 40 metų	visi (>18)
Mezangioproliferacinis GN	18,4	43,3	35,9	49,3	29,1	38,0
IgA nefropatija	15,8	40,0	32,8	47,7	25,2	35,0
Membranoproliferacinis GN	10,5	13,3	12,5	14,0	20,8	17,8
Židininė segmentinė glomerulosklerozė	23,7	14,4	17,2	14,7	13,5	14,0
Minimalių pakitimų liga	31,6	8,9	15,6	7,7	9,4	8,6
Ekstrakapiliarinis proliferacinis GN	5,3	8,9	7,8	4,7	13,5	9,6
Membraninė nefropatija	0	5,6	3,9	4,3	11,2	8,2
Difuzinis endokapiliarinis proliferacinis GN	10,5	4,4	6,3	4,7	2,3	3,4
Sklerozuojantis GN	0	1,1	0,8	0,7	0,3	0,4
Iš viso proc.	100	100	100	100	100	100
n	38	90	128	300	385	685

GN – glomerulonefritas.

(santykinis dažnis) ligonių amžiaus grupėse pateikiama ketvirtoje lentelėje.

**Aptarimas**

Šio tyrimo duomenys patvirtina ankstesnius (1, 2), kad Lietuvos gyventojų pirminių glomerulopatijų morfologinė struktūra 2000–2006 metais buvo iš esmės panaši į kitų Europos šalių analogiškus duomenis, o jos pokyčiai, lyginant su 1995–1999 metų laikotarpiu, atspindėjo tendencijas, būdingas ekonomiškai išsivysčiusioms šalims.

Dažniausia forma buvo IgA nefropatija (35,0 proc.), vyresnių vaikų ir jaunų suaugusiųjų grupėse sudarūs beveik pusę pirminių glomerulopatijų (atitinkamai – 40 ir 48 proc.). Priešingai, ši glomerulopatija buvo

santykinai reta (16 proc.) vaikų iki 10 metų grupėje. IgA nefropatijos dažnis Lietuvos biopsinėje medžiagoje yra mažesnis nei Azijos šalyse, pvz., Kinijoje, panašus į kitų Europos šalių ir žymiai didesnis nei JAV, kur labai dažnėja židininės segmentinės glomerulosklerozės (3–7). Manoma, kad IgA nefropatijos dažnis populiacijoje (kartu ir biopsinėje medžiagoje) susijęs su genetinių veiksnių įtaka šios ligos etiologijai (8).

Membranoproliferacinis GN buvo antroji pagal dažnį glomerulopatijų forma (16,6 proc.), tačiau ši forma diagnozuota žymiai rečiau nei ankstesniu laikotarpiu – 22,6 proc. 1995–1999 metais (1). Vertinant inkstų biopsijų, atliktų šešiuose Lietuvos nefrologijos centruose, duomenis, ši glomerulonefrito forma anks-

čiau netgi buvo dažnesnė nei IgA nefropatija, atitinkamai – 17,9 proc. ir 15,4 proc. (9). Pastaraisiais dešimtmečiais imunokompleksinio membranoproliferacinio glomerulonefrito (IMPGN) dažnis daugelyje Vakarų šalių yra žymiai sumažėjęs. Tai aiškinama tiek lėtinių bakterinių infekcijų dažnio sumažėjimu, gerėjant socialinei ir ekonominei padėčiai, tiek geresne HBV ir HCV infekcijų kontrole (10). Siekiant nustatyti, kokie etiologiniai veiksniai gali lemti šios santykinai dažnos Lietuvoje inkstų pažeidimo formos pasireiškimą, ištirti ligoniai, kuriems 2000–2002 metais inksto biopsijoje buvo diagnozuotas membranoproliferacinis GN (11). Įvairios lokalizacijos persistuojančios bakterinės infekcijos buvo dažniausia (44,4 proc.) susijusi patologija. Taigi persistuojančios bakterinės infekcijos buvo svarbus membranoproliferacinio GN etiologinis veiksnys Lietuvoje, kaip ir Lenkijoje, Turkijoje (12, 13) bei kitose šalyse, kur blogesnė socialinė ir ekonominė gyventojų padėtis. Pavyzdžiui, Rumunijoje šios GN formos dažnis išlieka labai didelis – 29,4 proc. (14).

Neuždegiminės glomerulopatijos, paprastai pasireiškiančios nefroziniu sindromu, buvo retesnės mūsų tirtose biopsinėje medžiagoje, tačiau, palyginus su 1995–1999 laikotarpiu (1), jų daugėjo. Dažniausia iš jų buvo židininė segmentinė glomeruloskleroze (14,8 proc., anksčiau – 9,5 proc.). Minimalių pokyčių liga

sudarė 9,7 proc. (anksčiau – 4,6 proc.), o membraninė nefropatija – 7,4 proc. (anksčiau – 5,8 proc.) biopsinių tyrimų.

Vaikų amžiaus grupėje taip pat įvyko nežymus poslinkis nefrozinių nefropatijų link palyginus su ankstesnio tyrimo duomenimis (15). Minimalių pokyčių ligos ir židininės segmentinės glomeruloskleroze dažnis išaugo atitinkamai iki 15,6 ir 17,2 proc. (buvo 12,5 ir 16,3 proc.). Ypač padidėjo minimalių pokyčių ligos santykinis dažnis vaikų iki 10 metų grupėje – nuo 17,5 proc. ankstesniu laikotarpiu iki 31,6 proc., o židininės segmentinės glomeruloskleroze dažnis beveik nepakito (nuo 22,5 iki 23,7 proc.). Greičiausiai šios tendencijos susijusios su indikacijų biopsijai pokyčiais ir aktyvesne vaikų nefrologų taktika diagnozuojant idiopatinį nefrozinių sindromą.

### Išvados

Lietuvos ligonių, sergančių inkstų ligomis, pirminių glomerulopatijų struktūroje 2000–2006 m. vyravo uždegiminės glomerulų ligos, tačiau, palyginus su 1995–1999 metų laikotarpiu, įvyko poslinkis nefrozinių glomerulopatijų link. Dažniausia glomerulopatija buvo IgA nefropatija. Membranoproliferacinio GN dažnis sumažėjo palyginus su 1995–1999 m. laikotarpiu, tačiau išliko gana didelis palyginus su kitų Europos valstybių analogiškais duomenimis.

## Primary glomerulopathies in Lithuania: a retrospective analysis of renal biopsy cases (2000–2006)

Sandra Beitnaraitė<sup>1</sup>, Edvardas Kovalūnas<sup>1</sup>, Arvydas Laurinavičius<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Medicine, Vilnius University, <sup>2</sup>National Center of Pathology, Lithuania

**Key words:** primary glomerulopathies; glomerulonephritis; incidence; immunoglobulin A nephropathy; membranoproliferative glomerulonephritis; kidney biopsy; kidney disease.

**Summary.** A retrospective study of 1363 native kidney biopsies, performed at Lithuanian nephrology units and investigated at the National Center of Pathology during the period of 2000–2006, was carried out. Inflammatory glomerulopathies constituted 63.6% of all primary glomerulopathies (834 cases); IgA nephropathy was the most frequent disease (35.0%). The incidence of membranoproliferative glomerulonephritis decreased from 22.6% reported in Lithuania previously (1995–1999) to 16.7% in this study; however, it was still higher compared to most European countries. Extracapillary proliferative glomerulonephritis and diffuse endocapillary proliferative glomerulonephritis accounted for 9.1% and 4.4%, respectively. Noninflammatory glomerulopathies were relatively rare: focal and segmental glomerulosclerosis made up 14.8%; minimal change disease, 9.7%; membranous nephropathy, 7.4%. However, their incidence increased compared to the previously reported in 1995–1999 (9.5%, 5.8%, and 4.3%, respectively). It can be concluded that inflammatory glomerulopathies were predominant in Lithuania in 2000–2006; however, these glomerulopathies were less prominent as compared to the previously reported data in 1995–1999.

Correspondence to A. Laurinavičius, National Center of Pathology, P. Baublio 5, 08406 Vilnius, Lithuania  
E-mail: arvydas.laurinavicius@vpc.lt

**Literatūra**

1. Kasteckas M, Vaišnoras T, Laurinavičius A. Pirminės glomerulopatijos Lietuvoje (1995–1999 metų inkstų biopstatų duomenų retrospektyvioji analizė). (Primary glomerulopathies in Lithuania (retrospective analysis of 1995–1999 renal biopsy data.)) *Medicina (Kaunas)* 2001;37:429-32.
2. Razukevičienė L, Bumblytė IA, Kuzminskis V, Laurinavičius A, Priluckienė J, Stanaitytė N. Inkstų biopsijos indikacijos, inkstų biopsijos būdu nustatytų inkstų ligų struktūra penkiuose Lietuvos nefrologijos centruose (5 metų trukmės tyrimas). (The indications of renal biopsies and spectrum of renal diseases in the nephrological centers of Lithuania (a five-year study).) *Medicina (Kaunas)* 2003;39 Suppl 1:1-8.
3. Carvalho E, do Sameiro Faria M, Nunes JP, Sampaio S, Valbuena C. Renal diseases: a 27-year renal biopsy study. *J Nephrol* 2006;19:500-7.
4. Kitiyakara C, Eggers P, Kopp JB. Twenty-one-year trend in ESRD due to focal segmental glomerulosclerosis in the United States. *Am J Kidney Dis* 2004;44:815-25.
5. Li LS, Liu ZH. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: analysis based on 13,519 renal biopsies. *Kidney Int* 2004;66:920-3.
6. Polenakovic MH, Grcevska L, Dzikova S. The incidence of biopsy-proven primary glomerulonephritis in the Republic of Macedonia – long-term follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18 Suppl 5:v26-7.
7. Rychlik I, Jancova E, Tesar V, Kolsky A, Lacha J, Stejskal J, et al. The Czech registry of renal biopsies. Occurrence of renal diseases in the years 1994–2000. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:3040-9.
8. Hsu SI, Ramirez SB, Winn MP, Bonventre JV, Owen WF. Evidence for genetic factors in the development and progression of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2000;57(5):1818-35.
9. Razukevičienė L, Bumblytė IA, Kuzminskis V, Laurinavičius A. Membranoproliferative glomerulonephritis is still the most frequent glomerulonephritis in Lithuania. *Clin Nephrol* 2006; 65:87-90.
10. Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, Hart J, Bacchi CE, Hartwell P, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1993; 328:465-70.
11. Laurinavičius A, Gruodytė E, Priluckienė J, Razukevičienė L, Supranavičienė L, Šalkus G. Galimos imunokompleksinio membranoproliferacinio glomerulonefrito antigenemijos priežastys Lietuvoje. (Potential causes of antigenemia in the patients with an immune complex-mediated membranoproliferative glomerulonephritis in Lithuania.) *Medicina (Kaunas)* 2003;39 Suppl 1:28-32.
12. Yalcinkaya F, Tumer N, Cakar N, Ekim M. Paediatric membranoproliferative glomerulonephritis is not decreasing in Turkey! *Pediatr Nephrol* 1994;8:131-2.
13. Salwa-Zurawska W, Bortkiewicz E, Wozniak A, Dworacki G, Maciejewski J. Morphological and clinical aspects of membrano-proliferative glomerulonephritis in children. *Pol J Pathol* 1996;47:215-24.
14. Covic A, Schiller A, Volovat C, Gluhovschi G, Gusbeth-Tatomir P, Petrica L, et al. Epidemiology of renal disease in Romania: a 10 year review of two regional renal biopsy databases. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:419-24.
15. Laurinavičius A, Šalkus G. Vaikų glomerulopatijos Lietuvoje 1995–2001 metų inkstų biopsijų duomenimis. (Childhood glomerulopathies in Lithuania based on analysis of renal biopsy cases (1995–2001).) *Sveikatos mokslai* 2002;6:8-11.

*Straipsnis gautas 2007 03 06, priimtas 2007 05 08  
Received 6 March 2007, accepted 8 May 2007*