

Акутни постстрептококни гломерулонефритис код одраслих – терапија кортикостероидима, да или не?

Потпук. доц. dr sc. med. Драган Јовановић, пук. доц. dr sc. med. Зоран
Ковачевић, др Виолета Рабреновић, др Веселин Шкатарић

Војномедицинска академија, Клиника за нефрологију, Београд

Циљ рада је да се испита утицај терапије кортикостероидима у акутној фази постстрептококног гломерулонефритиса (ПСГН) на његову еволуцију и исход. Испитивањем је обухваћена група од 54 болесника који су акутну фазу ПСГН-а прележали у животној доби од 18 до 22 године. Болесници су праћени 5 година. Кортикостероиди су ординирани 8 недеља per os у почетној дози од 0,5 mg/kg дневно са смањењем дозе за 5 mg сваких 10 дана до 20 mg/d. Лечено је 10 болесника, сви са тежим клиничким испољавањем болести (акутна бубрежна инсуфицијенција, олигурија, едеми, хипертензија) и израженим хистолошким (ПХ) променама бубрега на иницијалној биопсији. На основу клиничких параметара које смо праћили закључили смо да је код болесника који су били на кортикостероидној терапији постигнута клиничка ремисија болести. Клиничке налазе потврдили су и ПХ налази ребиопсија на којима су биле мање изражене резидуе болести у односу на групу болесника са симптоматском терапијом. Терапију кортикостероидима треба сировидити код одраслих болесника са клинички тежим формама ПСГН, јер се тиме значајно смањује ризик од касније развоја озбиљнијих секвела болести.

Кључне речи: glomerulonefritis; инфекција, streptococcus; kortikosteroidni hormoni; prednizon; prognoza.

Увод

У акутној фази постстрептококног гломерулонефритиса (ПСГН) тежина клиничке слике утиче на еволуцију болести, јер је код ових болесника значајно чешћи патолошки налаз у урину и теже су морфолошке промене на ребиопсији бубрега (1). Тако су поједини аутори (2, 3) нашли да скоро 50% болесника са акутном бубрежном инсуфицијенцијом (АБИ) и олигуријом у иницијалној фази акутног ПСГН има лошију прогнозу и развија испољену или олигосимптоматску форму хроничног гломерулонефритиса. Међутим, за разлику од њих други (4–6) сматрају да не постоји корелација између иницијалне акутне бубрежне инсуфицијенције и еволуције постстрептококног гломерулонефритиса (ПСГН).

Слично су подељена и мишљења о примени кортикостероидне терапије у акутној фази тежих клинич-

ких форми акутног ПСГН одраслих болесника, па поједини њену примену сматрају оправданом (1), док други сматрају да кортикостероидна терапија не утиче на каснију еволуцију обољења (4–6).

Циљ рада је да се испита утицај терапије кортикостероидима у акутној фази ПСГН на еволуцију и прогнозу болести у периоду до 5 година.

Методе

Испитивањем је обухваћена група од 54 болесника који су акутну фазу ПСГН прележали у животној доби од 18 до 22 године за време службе у оружаним снагама ВЈ. Ова група болесника је после акутне фазе болести праћена амбулантним и клиничким контролама. Од клиничких параметара праћене су вредности крвног притиска, као и остали физички налази по ор-

ганским системима. Докази претходне стрептококне инфекције рађени су у сарадњи са Институтом за микробиологију ВМА (АСТО, култура бриса ждрела). Од имунолошких испитивања рађени су тестови за одређивање статуса хуморалног имунитета (концентрација циркулишућих имунских комплекса-ЦИК, одређивање концентрације криоглобулина, имуноглобулина и комплемента С3-с, С4 и СН-50). Целокупни преглед мокраће, квантитативно одређивање протеина у мокраћи, као и одређивање крвне слике, урее, креатинина, мокраћне киселине у серуму обављени су по уобичајеној методологији у Централној клиничко-хемијској лабораторији ВМА. Глобална гломерулска функција је одређивана клиренсом ендогеног креатинина. У прве 4 недеље од клиничког испољавања болести код свих болесника је учињена иницијална (прва) биопсија бубрега. Све биопсије су рађене перкутано "Тгусит" техником под контролом ултразвука. Исечци ткива бубрега су обрађени према технологији припреме светлосном, имунофлуоресцентном и електронском микроскопијом, а морфолошка обрада је обављена у Институту за патологију и судску медицину ВМА.

У групу са АБИ и тежом клиничком сликом ПСГН (27 болесника) укључени су болесници код којих је вредност серумског креатинина била преко 124

mmol/l, а у групи без АБИ (27 болесника) су били болесници са серумским креатинином испод 124 mmol/l. Болеснике смо поделили у три групе. Прву групу сачињавали су болесници (17) са акутном бубрежном инсуфицијенцијом (АБИ) и симптоматском терапијом. У другој групи били су болесници без АБИ, а са симптоматском терапијом. Трећу групу сачињавали су болесници са АБИ, који су 8 недеља лечени кортикостероидима *per os* у дози од 0,5 mg/kg тм дневно са поступним смањењем дозе по 5 mg/дневно до 20 mg/дневно.

За статистичку обраду резултата коришћени су аритметичка средина и стандардна девијација, а од тестова χ^2 таблице контингенције типа 2 x 2.

Резултати

У табели 1 приказани су лабораторијски и имунолошки параметри акутне фазе постстрептококног гломерулонефритиса.

У акутној фази ПСГН болесници са АБИ имали су израженију протеинурију и чешће повећану концентрацију ЦИК и криоглобулина. Вредности креатинина у серуму нису захтевале лечење дијализом и нормализовале су се најчешће унутар 4–5 дана. Ове три групе болесника су праћене редовним контролама до 5 година (табела 2).

Табела 1

Анализа акутне фазе болесника са постстрептококним гломерулонефритисом

Укупан број болесника (54)	Концентрација у серуму		Протеинурија (g/24 h)			ЦИК ≥600	Криоглобу- лини
	уреа mmol/l	креатинин μmol/l					
	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	до 1	1–3	≥3		
Са АБИ (17)	13,4 ± 2,1	148,5 ± 12,2	6 (35%)	10 (59%)	1 (6%)	5 (29%)	8 (47%)
Без АБИ (27)	5,6 ± 0,9	102,9 ± 5,3	20 (74%)	4 (15%)	3 (11%)	7 (25%)	6 (22%)
Лечени (10)	14,5 ± 3,6	153,6 ± 4,3	0	8 (80%)	2 (20%)	4 (40%)	5 (50%)

*преднизон *per os* 0,5 mg/kg тм са поступним смањењем дозе за 5 mg на 10 дана до 20 mg/d

Табела 2

Анализа еволуције болесника са ПСГН до 5 година

Време од ак.фазе (мес.)	Број болесника	Патолошка протеинурија mg/24 h			Еритроцитирија			Ер+Пр
		100–200	200–300	≥ 300	3–5	6–10	≥10	
24	17 (са АБИ)	2 (11,8%)	3 (17,6%)	0	3(17,6%)	6(35,3%)	0	5(29,4%)
	27 (без АБИ)	9 (33,3%)	1 (3,7%)	0	5(28,5%)	5(28,5%)	3(11%)	8(29,6%)
	10 (са предн)	2 (20%)	0	0	4(40%)	0	0	2(20%)
36	14 (са АБИ)	3 (21,4%)	2 (14,3%)	0	3(21,4%)	3(21,4%)	0	4(28,6%)
	20 (без АБИ)	3 (15%)	2 (10%)	0	2(10%)	3(15%)	2(10%)	4(20%)
	10 (са предн)	2 (20%)	0	0	3(30%)	1(10%)	0	2(20%)
48	9 (са АБИ)	0	0	3(33%)	0	3(33%)	1(11%)	3(33%)
	16 (без АБИ)	2 (12,5%)	3 (18,7%)	0	2(12,5%)	4(25%)	0	4(25%)
	10 (са предн)	1 (10%)	1 (10%)	0	2(20%)	1(10%)	0	2(20%)
60	11 (са АБИ)	0	1 (9%)	3(27,3%)	0	3(27,3%)	(9%)	4(36%)
	15 (без АБИ)	0	4 (26,7%)	0	1(6,7%)	4(26,7%)	(6,7%)	2(13%)
	10 (са предн)	1 (10%)	1 (10%)	0	2(20%)	1(10%)	(20%)	0

АБИ – акутна бубрежна инсуфицијенција; Ер – еритроцитирија; Пр – протеинурија; предн – преднизон

У погледу еволуције акутног ПСГН болесници су разврстани у три групе:

а) болесници са типом 1 (континуирана еволуција болести из акутне у хроничну фазу ПСГН),

б) болесници са типом 2 (привремено клиничко оздрављење и поновно испољавање патолошког налаза у мокраћи у различитим временским периодима) и

в) болесници са типом 3 (после акутне фазе је наступило клиничко оздрављење које траје до 5 година).

Резултати упоредне анализе дати су на слици 1.

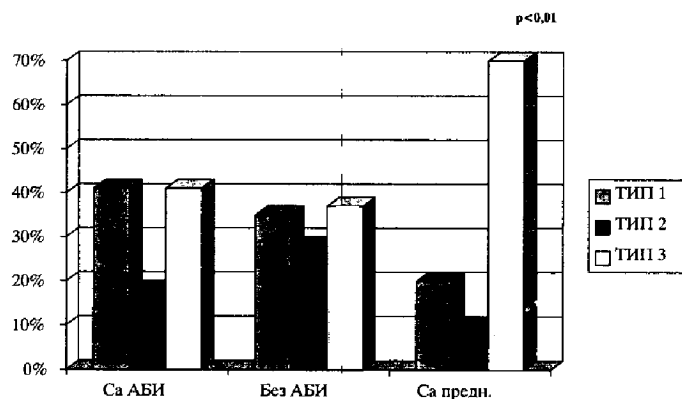
Такође је испитана корелација појаве АБИ у акутној фази болести и тежина морфолошких (ПХ) промена бубрега у еволуцији ПСГН. Болесници са урађеном ребиопсијом бубрега су према тежини ПХ промена разврстани у 4 групе:

а) болесници са умерено тешким,

б) средње израженим,

в) лаким и

г) минималним ПХ променама бубрега у еволуцији ПСГН.

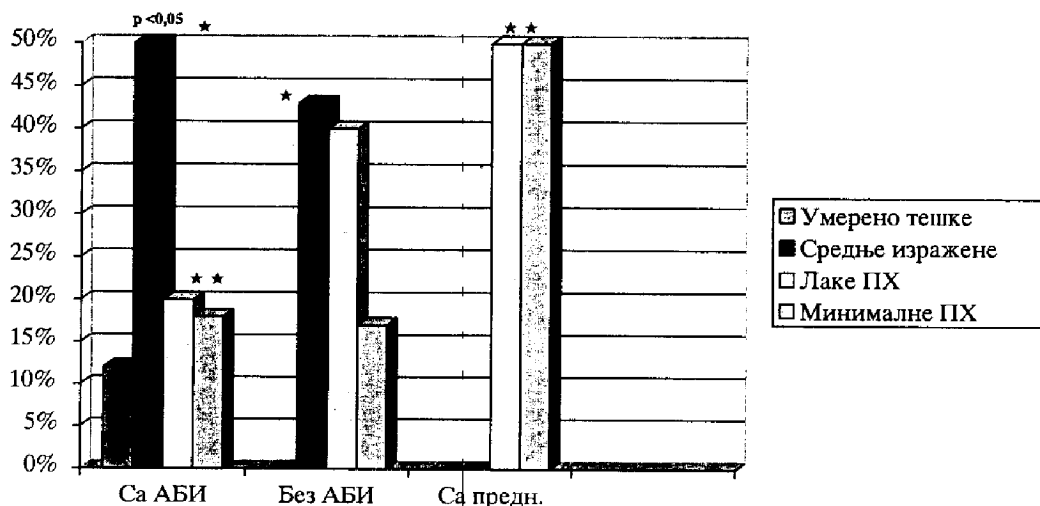


Сл. 1 – Утицај терапије преднизолом на еволуцију ПСГН

Од 17 болесника са АБИ лечених симптоматском терапијом код 10 је нађен патолошки налаз мокраће у еволуцији ПСГН. У групи без АБИ у иницијалној фази ПСГН од 27 болесника њих 17 је имало 1. и 2. тип еволуције (стално или повремено патолошки налаз у мокраћи – протеинурија преко 150 mg/24 h, више од 3 до 5 бледих Ег у видном пољу). У групи болесника лечених преднизолом само 3 су имали патолошки налаз у мокраћи (протеинурија до 200 mg/24 h и 3–5 Ег), и то 2 стално, а један повремено еритроцитијурију.

Резултати упоредне анализе су дати на слици 2.

На ребиопсији бубрега болесници са АБИ у акутној фази имали су чешће умерено тешке и средње изражене ПХ промене у односу на болеснике без АБИ. Дакле, постоји одређена корелација између појаве АБИ у акутној фази и тежине ПХ промена у еволуцији, која је статистички значајна ($p < 0,05$). Ребиопсија код 2 болесника из групе лечених кортикостероидима (са сталном еритроцитијуријом и протеинуријом) после 3, односно 4 године показала је лаке односно минималне ПХ промене, што је знатно повољније у односу



Сл. 2 – Утицај терапије преднизолом на ПХ промене бубрега у еволуцији ПСГН

на групу болесника који су били само на симптоматској терапији.

Дискусија

Проблеми етиопатогенезе и дијагностике акутног ПСГН углавном више нису спорни, док су многи проблеми у вези са еволуцијом, прогнозом, па и лечењем у доброј мери још увек отворени. Ако је акутна фаза постстрептококног гломерулонефритиса (ПСГН) клинички излечена (налаз у урину се нормализовао), сматрало се да је код ових болесника прогноза добра (7). Међутим, откривање болесника у фази унапредовале бубрежне инсуфицијенције у одраслих често је повезано са прележаним "нефритисом" у детињству или раном одраслом добу (1). Поуздано се зна да је код најмлађих болесника прогноза углавном добра (само 5% развија хроничност), па осим симптоматске друга терапија није потребна (4). Код одраслих болесника са акутним АПСГН и тежом клиничком сликом прогноза је много озбиљнија и код скоро две трећине болесника клиничким испитивањем и биопсијом бубрега може се доказати хроничност односно присуство секвеле (1). С обзиром на неповољнију еволуцију болести код одраслих болесника са тежом клиничком сликом акутног АПСГН, кортикостероидна терапија у акутној фази болести може бити оправдана и корисна (1).

Главни механизам који доводи до олигурије и појаве АБИ је оклузија лумена капилара гломерула пролиферацијом ендотелних и мезангијских ћелија, полиморфонуклеарна инфилтрација (8–11) и тубулоинтерстицијална лезија (12–14). Ослобађање вазоактивних амина из моноцита, који су у почетку присутни у акутном ПСГН, у већини случајева може објаснити дискрепанцу између раног повлачења уринарног налаза и перзистирања хистолошких лезија (15). Због израженог и бурног имунолошког реаговања у акутној фази болести, код болесника са тешком или средње тешком клиничком сликом, примена кортикостероида у краћем временском периоду може значајно да смањи ризик од настанка озбиљнијих секвела болести (16).

Гликокортикоиди инхибирају повећање броја леукоцита на месту упале, интерферирају са функцијом леукоцита, ендотелијалних ћелија, фибробласта и супримирају продукцију и ефекте хуморалних фактора (7). Такође, гликокортикоиди интерферирају са имунском реакцијом при чему је ћелијски имунитет осетљивији од хуморалног имунитета (7). Гликокортикоиди могу да инхибирају многа догађања повезана са активношћу Т лимфоцита као што су: смањење продукције и активности IL-2 (8), инхибирају IL-3, IL-4, IL-6, интерферон гама и тумор некротис фактора-алфа (9). Инхибицијом цитокина, гликокортикоиди смањују стварање, пролиферацију и

функцију Т-helper и Т-супресорних ћелија и смањују њихову цитотоксичну реакцију (9). Када се дају интравенски у "пулсним" дозама могу имати специфични ефекат на имунску реакцију: инхибирају алтернативни и појачавају пут комплемента, могу да инхибирају неке цитокине који мењају пермеабилност гломеруларне мембране или инхибирају имунским комплексима индуковане промене васкуларне пермеабилности (7).

У еволуцији ПСГН одржава се повећани број мезангијских ћелија чија једра показују знаке веће секреторне активности, што има за последицу увећање мезангијског матрикса и развој гломерулосклерозе (17). Већина аутора (2, 14, 20, 21) сматра да прогноза зависи од тежине лезије, реверзибилности промена, ПХ типа, специфичних клиничких карактеристика, спонтаног и благовременог нестанка етиолошких фактора и патогенетских механизма, реакције болесника на лечење итд. Резултати наших испитивања би се могли усагласити са овим последњим мишљењем. Статистички значајна корелација је нађена само у вези са тежином ПХ промена бубрега на ребиопсији у одређеним временским интервалима. Код болесника са АБИ у акутној фази болести израженија је пролиферација и ендотелних и мезангијских ћелија, тако да и после акутне фазе остаје повећани број мезангијских ћелија са израженом секреторном активношћу (22).

Наше искуство у примени преднизона у акутној фази тешких клиничких форми ПСГН је позитивно, јер такви болесници имају у каснијем току много повољнију прогнозу и спорију еволуцију болести. Терапија се спроводи у релативно кратком временском периоду и са дозама лека које су много мање ризичне по болесника у односу на прогнозу и могућу еволутивност ПСГН у каснијем животном добу. Терапију треба спроводити код болесника који пролазе кроз акутну фазу ПСГН у средњем животном добу, са клинички и ПХ тешким формама акутног ПСГН, јер је у тој групи болесника значајно већи ризик од каснијег развоја озбиљних секвела које могу довести и до бубрежне смрти (16, 23, 24). Из групе болесника са АБИ или без ње који нису лечени преднизоном у периоду праћења до 10 година 2 су развила хроничну бубрежну инсуфицијенцију (ХБИ), а један од њих је у терминалној фази ХБИ. Став да болеснике са акутним ПСГН треба лечити пеницилином и симптоматском терапијом наметнули су педијатри, јер се они најчешће срећу са ПСГН код деце, а у тој животној доби је и најмања вероватноћа од развоја озбиљније хроничности. Дакле, после децјег узраста, поред пеницилина и симптоматске терапије, за одређену групу болесника неопходна је под контролом нефролога у краћем временском интервалу и кортикостероидна терапија.

Закључак

На основу клиничких параметара, ПХ промена ребиопсије бубрега и праћења до 5 година, код већине болесника који су били на терапији кортикостероида постигнута је клиничка ремисија болести која се прати до 5 година, а на ребиопсијама мање изра-

жене резидуе болести. Терапију кортикостероида треба спроводити код болесника који пролазе кроз акутну фазу болести после дејег узраста, клинички и ПХ тежих форми ПСГН, јер се тиме значајно смањује ризик од каснијег развоја озбиљнијих секвела болести.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jovanović D, Pantović R, Marić M, Bojanić N, Škataric V, Dimitrijević J. Akutna bubrežna insuficijencija u poststreptokoknom glomerulonefritisu i njen značaj za procenu evolucije bolesti u odraslih. *Vojnosanit Pregl* 1994; 51: 24–32.
2. Baldwin DS. Chronic glomerulonephritis: nonimmunological mechanism of progressive glomerular damage. *Kidney Int* 1982; 21: 109–20.
3. Danovitch GM, Nissenson AR. The role of renal biopsy in determining therapy and prognosis in renal disease. *Am J Nephrol* 1982; 2: 179–84.
4. Bergholm AM, Holm SE. Effect of early penicillin treatment on the development of experimental poststreptococcal glomerulonephritis. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand [C]* 1983; 91: 271–81.
5. Chevet D, Leroux-Robert C, Morel-Maroger L, Cartier F, Richet G. L'insuffisance renale initiale des glomerulonephritis endocapillaires proliferatives diffuses aigues de l'adulte. *Ann Med Interne* 1973; 124: 771–80.
6. Ferrario F, Kourilsky O, Morel-Maroger L. Acute endocapillary glomerulonephritis in adults: a histologic and clinical comparison between patients with and without initial acute renal failure. *Clin Nephrol* 1983; 19: 17–23.
7. Ponticelli C, Glasscock RJ. Treatment of primary glomerulonephritis. Oxford: Oxford University Press; 1997.
8. Paliogianni F, Ahuja SS, Balow JP, Balow JE, Boumpas DT. Novel mechanism for inhibition of T cells by glucocorticoids. Glucocorticoids modulate signal transduction through IL-2 receptor. *J Immunol* 1993; 151: 4081–9.
9. Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL, Cupps TR, Balow JE. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1198–208.
10. Brenner BM, Rector FC. The kidney. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1991.
11. Tisher C, Brenner BM. Renal pathology with clinical and functional correlations. Philadelphia: J. B. Lippincott Company; 1989.
12. Olsen S. Extracapillary glomerulonephritis: A semiquantitative light-microscopical study of 59 patients. *Acta Pathol Microbiol Scand [A]* 1974; Suppl 249: 7–19.
13. Strunk SW, Hammond WS, Benditt EP. The resolution of acute glomerulonephritis: an electron microscopic study of four sequential biopsies. *Lab Invest* 1964; 13: 401–29.
14. Burkholder PM. Functions and pathophysiology of the glomerular mesangium. *Lab Invest* 1982; 46: 239–41.
15. Shultz PJ, Raij L. The glomerular mesangium: role in initiation and progression of renal injury. *Am J Kidney Dis* 1991; 17 (5 Suppl 1): 8–14.
16. Jovanović D. Akutni poststreptokokni glomerulonefritis. Beograd: Grafika "Galeb"; 1996.
17. Holm SE. The pathogenesis of acute poststreptococcal glomerulonephritis in new lights. *APMIS* 1988; 96: 189–93.
18. Holliday AM, Barratt MT, Vernier LR. Pediatric nephrology. 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1987.
19. Jovanović D, Bojanić N. Morfologija poststreptokoknog glomerulonefritisa kod odraslih. *Vojnosanit Pregl* 1994; 51: 510–7.
20. Hinglais N, Garcia-Torres R, Kleinknecht D. Long-term prognosis in acute glomerulonephritis. The predictive value of early clinical and pathological features observed in 65 patients. *Am J Med* 1974; 56: 52–60.
21. Vogl W, Renke M, Mayer-Eichberger D, Schmitt H, Bohle A. Long-term prognosis for endocapillary glomerulonephritis of poststreptococcal type in children and adults. *Nephron* 1986; 44: 58–65.
22. Jovanović D, Marić M, Pantović R. Rano lečenje akutnog nefritičkog sindroma kod bolesnika sa akutnim poststreptokoknim glomerulonephritsom. *Vojnosanit Pregl* 1992; 49: 335–8.
23. Kark RM. Renal biopsy and prognosis. *Annu Rev Med* 1967; 18: 269–98.
24. Narins RG. Controversies in nephrology and hypertension. New York: Churchill Livingstone; 1984.

Рад је примљен 9. III 2000 год.

Abstract

Jovanović D, Kovačević Z, Rabrenović V, Škatarić V. Vojnosanit Pregl 2001; 58(2): 161–166.

**ACUTE POSTSTREPTOCOCCAL GLOMERULONEPHRITIS IN ADULTS –
CORTICOSTEROID THERAPY – YES OR NO?**

The aim of this study was to investigate the influence of the corticosteroid therapy on the development and prognosis of poststreptococcal glomerulonephritis (PSGN) in the period of five years. The investigation included a group of 54 patients who were in the acute phase of poststreptococcal glomerulonephritis (PSGN) when they were 18–22 years old. Corticosteroids were administered per os with the starting dose of 0.5 mg/kg bm, and the dose was subsequently decreased by 5 mg every 10 days to 20 mg/per day within 8 weeks of therapy. We have treated ten patients and all were with severe clinical manifestations of the disease (acute renal failure, oliguria, edemas, hypertension) and severe histopathologic (HP) finding of kidney tissue on the initial biopsy. On the basis of clinical parameters, HP changes on the repeated biopsy of the kidney and five years follow-up, we have concluded that the remission of the disease was achieved in patients who had received corticosteroid therapy. Clinical findings were confirmed by PH findings of repeated biopsies with less expressed residues of the disease. Corticosteroid therapy should be administered in adult patients who are in the acute phase of the disease, with clinical and HP severe form of PSGN, since the risk for the further progress of more serious sequelae of the disease is significantly decreased.

Key words: glomerulonephritis; streptococcal infections; adrenal cortex hormones; prednisone; prognosis.