

НАУЧНИ ОБЗОРИ

ЕТИОПАТОГЕНЕЗА И ФУНКЦИОНАЛНОДИАГНОСТИЧНО ПРОУЧВАНЕ НА АКТИВНОСТТА НА РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВАТА СИСТЕМА ПРИ ИНДИВИДИ С БАЛКАНСКА ЕНДЕМИЧНА НЕФРОПАТИЯ

Р. Николова¹ и С. Данев²

¹Секция "Физиология и психология",
Национален център по опазване на общественото здраве – София

²"Медея" – София

ETIOPATHOGENESIS AND FUNCTIONAL DIAGNOSTIC STUDY OF RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM ACTIVITY IN INDIVIDUALS WITH BALKAN ENDEMIC NEPHROPATHY

R. Nikolova¹ and S. Danev²

¹Sektsiya "Physiology and Psychology, National Center for Public Health – Sofia

²"Medea" – Sofia

Резюме. Балканската ендемична нефропатия (БЕН) е прогресиращо заболяване, протичащо с постепенно развиваща се бъбречна недостатъчност, със скрито трудно диагностициращо се начало и продължителен инкубационен период, срещащо се в някои райони на Босна и Херцеговина, България, Румъния и Хърватска. Етиологичните фактори и патогенетичният механизъм, предизвикващи развитие на БЕН, остават все още неизяснен казус, независимо от изследванията, проведени по отношение на въздействието на факторите на околната среда, ролята на генетичните фактори и имунологичните механизми. Специфична тема в изследователските проучвания е обсъждането и анализирането на активността на ренин-ангиотензиновата система при индивиди с БЕН с артериална хипертония и бъбречна недостатъчност. Подчертава се значението на сърдечно-съдовия функционалнодиагностичен метод (вариативност на сърдечния ритъм) за изследване въздействието на ренин-ангиотензиновата система в регулацията на артериалното налягане, както и за оценка на вегетативно модулираните показатели на сърдечно-съдовата функция: артериално налягане, вазомоторен тонус, сърдечен ритъм и асоциираната централнонервна регулация на сърдечно-съдовата функция.

Ключови думи: Балканска ендемична нефропатия, ренин-ангиотензинова система, сърдечно-съдова функция, функционални диагностични методи, уротелиален карцином

Адрес за кореспонденция: Доц. д-р Ружа Николова, Национален център по опазване на общественото здраве, Секция "Физиология и психология на труда", бул. "Акад. Иван Гешов" 15, тел.: 8056 207

Summary. Balkan endemic nephropathy (BEN) is a tubulointerstitial kidney disease with gradual progressive renal insufficiency, latent onset and extended incubation period affecting individuals living in certain rural areas of Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, and Romania. Etiological factors and pathogenetic mechanisms inducing BEN are still not a defined medical case independently of research studies investigating the effect of environmental factors, genetic factors and immunological mechanisms. Specific subject in research studies of BEN associated with arterial hypertension and renal insufficiency is the activity of renin-angiotensin system (RAS). The significance of the cardiovascular functional diagnostic method heart rate variability for the study of RAS in the arterial blood pressure regulation system as well as for the study of autonomically modulated indices of cardiovascular function – the arterial blood pressure, vasomotor tone, heart rhythm, and the associated central neural regulation of cardiovascular function – is underlined.

Key words: Balkan endemic nephropathy, renin-angiotensin system, cardiovascular function, functional diagnostic methods, urothelial carcinoma

Address for correspondence: Assoc. Prof. Dr. Ruzha Nikolova, MD, National Center for Public Health, Department of Physiology and Psychology, 15 Acad. Ivan Geshov Blvd. tel.: 8056 207

Балканската ендемична нефропатия (БЕН) е хронично прогресиращо заболяване на бъбреците с неизяснена етиология и патогенетичен механизъм. Съществува експертно становище, че заболяването е необичайна форма на хронична тубулоинтерстициална нефропатия и е ендемично заболяване, което предизвиква бъбречна недостатъчност. При хистологичен анализ се установява интерстициална фиброза, атрофия на кората на бъбрека с хиалинизация на гломерулите и тубуларна дегенерация и се констатира развитие на прогресиращ интерстициален нефрит, диагностициран при голяма популация жители, живеещи в населени места, разположени в район приблизително на 100 km от река Дунав в някои региони на България, Румъния, Хърватска, Босна и Херцеговина [5, 21, 33].

ХИПОТЕЗИ, НАСОЧЕНИ КЪМ ИЗЯСНЯВАНЕ НА ЕТИОЛОГИЧНИТЕ ФАКТОРИ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧНИТЕ МЕХАНИЗМИ ЗА РАЗВИТИЕ НА БЕН

Етиологията на БЕН остава все още неизяснен казус независимо от изследванията, проведени по отношение на ролята на генетичните фактори, въздействието на факторите на околната среда и имунологичните механизми. Становището на експертите от СЗО е, че БЕН е заболяване, което протича прогресиращо с постепенно развиваща се бъбречна недостатъчност със скрито и трудно диагностициращо се начало и продължителен инкубационен период. В литературата съществуват няколко хипотези, свързани с изясняване етиологията на БЕН, които са разработени въз основа на изследователски проучвания, изследващи причините и факторите за възникването ѝ:

1. Хипотеза, разработена въз основа въздействието на факторите на околната среда

Според тази хипотеза заболяването се причинява от дълготрайното експониране на полициклични ароматни хидрокарбонови съединения, тежки метали (кобалт, олово, мед и други метали) и минерали, филтриращи се в питейната вода от въглищните пластове, разположени в близост до ендемичните райони [28, 34]. Някои от тези съединения са подобни на метаболитните продукти на ацетаминофена, който предизвиква лекарствена нефропатия [31].

Съвременни проучвания поддържат становището, че експозицията на аристолохиева киселина (съдържаща се в *Aristolochia clematitis*) и контаминирането на пшеницата със семената и

растителните токсини при производство на хляб е вероятен етиологичен фактор и съответен патофизиологичен механизъм, причиняващ развитието на ендемична нефропатия [10, 16].

Като етиологичен фактор, предразполагащ към развитието на БЕН, се посочва въздействието в ендемичните райони на радиоактивната уранова активност [13, 28]. Много от посочените съединения и въздействия са карциногенни и биха могли да предизвикат уротелиален карцином.

На следващо място като вероятен етиологичен фактор в етиопатогенезата на БЕН се посочва експозицията и въздействието на охратоксини. Охратоксините [охратоксин А (ОА) е най-преобладаващ], са секундарни гъбични метаболити на някои токсични видове плесени – *Aspergillus ochraceus* и *Penicillium verrucosum*. Контаминиране с ОА при човека се получава вследствие на консумация на зърнени храни (пшеница и пшенични трици, овес, ечемик), хранителни продукти, кафе, бира, свинско месо, продукти, съдържащи свинска кръв/плазма, варива и подправки. Установено е, че ОА притежава нефротоксичен, хепатотоксичен, тератогенен, карциногенен и имunosупресивен ефект [14, 17]. Токсичността на ОА се обяснява със следните патофизиологични механизми на въздействие: а) инхибиция на митохондриалното дишане, което предизвиква редуциране на АТФ; б) инхибиция на РНК синтетазата, което се придружава от редуциране на протеиновия синтез; в) увеличена липидна пероксидация [17]. Превенцията на ОА предизвиканите токсични ефекти след прием на токсина би могла да се постигне с приложението и употребата на терапевтични агенти (антидоти), които се смята, че редуцират или елиминират токсичните ефекти на ОА. Такива терапевтични средства са: НСПВ (*Piroxicam* и *Indomethacin*); *Aspirin*; някои ензимни препарати – супероксидна дисмутаза и каталаза; витамини; инхибитори на простагландиновия (PG) синтез; рН модификатори; холестирамин; *Aspartame* [26].

2. Генетична хипотеза

Генетичните изследвания подкрепят тезата за генетична предиспозиция към БЕН [36]. Резултатите от тези изследователски проучвания посочват, че предиспозиционните гени към БЕН са гените, локализирани между 3q25–3q26; трансформиращият растежен фактор- β (TGF- β); генетична хетерогенност на ксенобиотично метаболитизиращи ензими; дефекти в имунната система [36].

Обширни епидемиологични и генетични проучвания разкриват характеристиките на мулти-факторното и полигенното унаследяване на БЕН. Доказателствата за *фамилна тенденция*, вариацията на риска за развитие на БЕН, зависи от броя на заболялите родители и степента на родство; развитие на БЕН в индивиди от рискови семейства, които се родени в неендемични райони; данни, че заболяването не се среща при ромската популация, и експресия на 3q25 цитогенетичен маркер подкрепят тезата, че генетичните фактори са свързани с развитие на БЕН.

Резултатите от молекулярните генетични изследвания посочват, че е възможно идентификация на генетични маркери, позволяващи ранна детекция на предиспозиционните мутации към БЕН [32]. В изследователските проучвания се обсъжда също възможно въздействие на факторите на околната среда върху индивиди, генетично предразположени към БЕН [37].

3. Имунологична хипотеза

В проучванията на румънски изследователи се установяват изменения в клетките на имунната система при индивиди с БЕН [12]. Отбелязва се също, че БЕН се характеризира с бавна, прогресираща еволюция към хронична бъбречна недостатъчност [40], свързана със симетрична редукция на размерите на бъбреците.

4. Вирусологична хипотеза

Предполага се, че цитопатогенетичният коронавирус би могъл да бъде вероятен етиопатогенетичен фактор за развитието на БЕН [38].

Специфични теми в изследователската литература, посветена на БЕН, са изследване на серумната активност на ангиотензин-конвертиращия ензим и проучване на връзката между туморите на отделителната система и ендемичната нефропатия.

ТУМОРИ НА ОТДЕЛИТЕЛНАТА СИСТЕМА И БЕН

В изследователските проучвания се дискутира, че при експозиция, свързана с въздействие на посочените фактори при индивиди с БЕН, се наблюдават тумори на отделителната система. Установена е положителна корелация между честотата на тумори на отделителната система и БЕН [8, 9, 32]. Такава зависимост е установена при изследване на индивиди, живеещи във Врачански окръг, при изследвания, проведени през 1977 г. и през периода 1975-1991 г. [25]. В засегнатите популации се наблюдават тубулоинтерстициален хроничен нефрит,

уротелиоми на отделителната система и карцином на бъбрека [7]. Туморите на горната част на отделителната система зависят от географски фактори – честотата на тези тумори е значително по-висока в регионите с БЕН и в районите с възможно развитие на БЕН [11]. Наблюдават се полови разлики – жените се засягат по-често. Наблюдава се също, че билатералните тумори са по-чести и че туморите се срещат с по-голяма честота при възрастни индивиди [11].

ПРОУЧВАНЕ НА СЕРУМНАТА АКТИВНОСТ НА АНГИОТЕНЗИН-КОНВЕРТИРАЩА ЕНЗИМ ПРИ ИНДИВИДИ С БЕН

Проведени са проучвания на активността на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) при БЕН. При хронична бъбречна недостатъчност е установено изменение в ренин-ангиотензиновата система [24]. Резултатите от много проучвания насочват изследователския терапевтичен акцент към прилагането на инхибитори на АСЕ при лечението на индивиди с хронична бъбречна недостатъчност [4, 30].

Установено е, че БЕН е свързана със значително повишена серумна активност на АСЕ. Констатирано е, че нивото на АСЕ е увеличено в значителна степен (78%) при индивиди с БЕН, при които заболяването протича с артериална хипертония [20]. При лица с БЕН без артериална хипертония нивото на АСЕ е увеличено в по-малка степен – 57%.

При изследване на индивиди на възраст между 30 и 60 години се установява, че при лицата с БЕН с продължителност на заболяването 10 и повече години серумната активност на АСЕ значително намалява в сравнение с лицата с БЕН с продължителност на заболяването, по-малка от 5 години [19]. В следващо проучване обаче, при изследване на индивиди с БЕН на възраст от 35 до 60 години, разделени в две групи – БЕН с продължителност, по-малка от 10 години, и БЕН с продължителност повече от 10 години, същите автори не установяват значими разлики в средното ниво на серумната активност на АСЕ [20]. Наблюдавани са полови различия в серумната активност на АСЕ при индивиди с БЕН. Серумната активност на АСЕ е около 15% по-висока при жените, отколкото при мъжете [20]. Механизмът на повишена активност на серумния АСЕ при хронична бъбречна недостатъчност е неизяснен. Предполага се увреждане на съдовия ендотел.

В контекста на проучване на механизмите на възникване на артериална хипертония при БЕН и изменение на серумната активност на АСЕ

вследствие на развитието на артериалната хипертензивна реакция е необходимо да се изследва активността на ренин-ангиотензиновата система и системите, които участват в регулацията на артериалното налягане, чрез функционалнодиагностични методи [1, 2, 3], регистриращи нервно регулираната сърдечно-съдова функция при индивиди с БЕН със и без артериална хипертония.

Функционалнодиагностичният метод за регистрация на вариативността на сърдечния ритъм анализира нервнорегулаторно обусловената и детерминирана от активацията на ЦНС и ВНС сърдечно-съдова функция. Спектралните компоненти на вариативността на сърдечно-съдовите показатели – сърдечен ритъм, систолно и диастолно артериално налягане, в съответни честотни зони са индикатори за активността на симпатикусовата и парасимпатикусовата регулация и асоциираната централнонервна регулация на сърдечно-съдовата функция. Спектралните характеристики на сърдечната вариативност в честотната зона 0.04 Hz, медиани от вегетативната парасимпатикусова и симпатикусова активност, се прилагат за оценяване на въздействието на ренин-ангиотензиновата система върху системата за регулация на артериалното налягане, както и за оценка на вегетативномодулираните показатели на сърдечно-съдовата функция: артериално налягане, вазомоторен тонус, сърдечен ритъм [3]. Функционалнодиагностичните методи, изследващи нервно регулираната сърдечно-съдова функция, се използват за диференциране и оценка на референтната и дисфункционалната вегетативна регулация, свързана или не с изменение на ренин-ангиотензиновата активност при индивиди, експонирани на екстремно стресорно натоварване, и в клиничната физиология – при индивиди със ССЗ (артериална хипертония, ИБС) и диабет [6, 14, 18, 22, 25, 27, 29, 35].

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Данев, С. Информативност на сърдечния ритъм в трудово-физиологичен аспект. (Дисертация за присъждане на образователната и научна степен: доктор на медицински науки). София, НЦХМЕХ, 1989.
2. Николова, Р. Апробиране на метода за анализ на сърдечната вариативност при модели на нервносензорен професионален стрес и неговото методично усъвършенстване. (Дисертация за присъждане на образователната и научна степен доктор). София, НЦХМЕХ, 1993.
3. Akselrod, S. et al. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. – *Science*, **213**, 1981, № 4504, 220-222.
4. Anderson, S. Renal effects of converting enzyme inhibitors in hypertension and diabetes. – *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **15**, 1990, 11-15.
5. Bamas, G. et J. Boletis. Balkan nephropathy: evolution of our knowledge. – *Am. J. Kidney Dis.*, **52**, 2008, № 3, 606-616.
6. Belova, N., S. Mihaylov et B. Piryova. Wavelet transform: A better approach for the evaluation of instantaneous changes in heart rate variability. – *Autonomic Neurosci. Basic Clin.*, **131**, 2007, № 1, 107-122.
7. Bozic, Z. et al. Balkan endemic nephropathy: still a mysterious diseases. – *Eur. J. Epidemiol.*, **11**, 1995, № 2, 235-238.
8. Bukvic, D. et al. Urinary system tumors in patients with endemic nephropathy on chronic hemodialysis. – *Spr. Arch. Celok. Lek.*, 1996, Suppl. **1**, 181-183.
9. De Broe, M. On a nephrotoxic and carcinogenic slimming regimen. – *Am. J. Kidney Dis.*, **33**, 1999, № 6, 1171-1173.
10. De Jonge, H. et Y. Vanrenterghem. Aristolochic acid: the common culprit of Chinese herbs nephropathy and Balkan endemic nephropathy. – *Nephrol. Dial. Transplant.*, **23**, 2008, 39-41.
11. Djokic, M. et al. Comparison of upper urinary tract tumors in the region of Balkan nephropathy with those of other regions of Yugoslavia. – *Prog. Urol.*, **9**, 1999, № 1, 61-68.
12. Drugarin, D. et al. CD3+, CD16+, CD56+ cells: a novel subset of T lymphocytes from patients with Balkanic nephropathy. – *Roum. Arch. Microbiol. Immunol.*, **54**, 1995, № 4, 255-264.
13. Finkelman, R., J. Centeno et O. Selinus. The emerging medical and geological association. – *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.*, **116**, 2005, 155-165.
14. Follastre, J. Experimental and human nephrotoxicity induced by ochratoxins. – *Bull. Acad. Natl. Med.*, **18**, 1997, № 7, 1447-1460.
15. Gerritsen, J. et al. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease. The Hoorn Study. – *Diabetes Care*, **24**, 2001, № 10, 1793-1798.
16. Grollman A. et B. Jelakovic. Role of environmental toxins in endemic (Balkan) nephropathy. – *J. Am. Soc. Nephrol.*, **18**, 2007, 2817-2823.
17. Hohler, D. Ochratoxin A in food and feed: occurrence, legislation, and mode of action. – *Z. Ernährungswiss.*, **37**, 1998, № 1, 2-12.
18. Huikuri, H. et al. Heart rate variability in systemic hypertension. – *Am. J. Cardiol.*, **77**, 1996, 1073-1077.
19. Huskic, J. et H. Kulenovic. The effect of duration of endemic nephropathy on serum angiotensin converting enzyme activity. – *Med. Arch.*, **49**, 1995, № 3-4, 75-78.
20. Huskic, J., H. Kulenovic et F. Culo. Serum angiotensin-converting enzyme activity in patients with endemic nephropathy. – *Nephron*, **74**, 1996, № 1, 120-124.
21. Ikonov, V. et al. Importance of sodium dodecyl sulfate pore-graduated polyacrylamide gel electrophoresis in the differential diagnostic of Balkan nephropathy. – *Artif. Organs*, **23**, 1999, № 1, 75-80.
22. Lakatta, E. et D. Levy. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises Part II: The aging heart in health: Links to heart disease. – *Circulation*, **107**, 2003, № 2, 346-354.
23. Langewitz, W., H. Ruddle et H. Schachinger. Reduced parasympathetic cardiac control in patients with

- hypertension at rest and under mental stress. – *Am. Heart J.*, **127**, 1994, 122-128.
24. Ledingham, J. Effects of angiotensin II and angiotensin converting enzyme inhibition in chronic renal failure. – *Kidney Int.*, **31**, 1987, 112-116.
 25. Nikolov, I. et al. Molecular and epidemiological approaches to the ethiology of urinary tract tumors in an area with Balkan endemic nephropathy. – *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.*, **15**, 1996, № 2, 4201-4207.
 26. Obrecht-Pflumio, S. et al. Protection by indomethacin and aspirin against genotoxicity of ochratoxin A, particularly in the urinary bladder and kidney. – *Arch. Toxicol.*, **70**, 1996, № 3-4, 244-248.
 27. Parati, G. et al. Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation. – *Hypertension*, **25**, 1995, 1276-1286.
 28. Pfohl-Leszkowicz, A. et al. Balkan endemic nephropathy and associated urinary tract tumours: a review on aetiological causes and the potential role of mycotoxins. – *Food Additives Contaminants*, **19**, 2002, № 3, 282-302.
 29. Pumpila, J. et al. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. – *Int. J. Cardiol.*, **84**, 2001, № 1, 1-14.
 30. Raij, L., P. Shultz et J. Tolins. Possible mechanisms for the renoprotective effect of angiotensin converting enzyme inhibitors. – *J. Hypertens.*, **7**, 1989, 33-36.
 31. Stefanovic, V. Balkan endemic nephropathy: a need for novel aetiological approaches. – *QJM*, **91**, 1998, № 7, 457-463.
 32. Stefanovic, V. et al. Elevated tumour markers in patients with Balkan endemic nephropathy. – *Int. Urol. Nephrol.*, **30**, 1998, № 5, 621-626.
 33. Stefanovic, V. et al. Fifty years of Balkan endemic nephropathy: challenges of study using epidemiological method. – *Ren. Fail.*, **31**, 2009, № 5, 409-418.
 34. Tatu, C. et al. The ethiology of Balkan endemic nephropathy: still more questions than answers. – *Environ. Health Perspect.*, **106**, 1998, № 11, 689-700.
 35. Thayer, J. et R. Lane. The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. – *Biol. Psychol.*, **74**, 2007, № 2, 224-242.
 36. Toncheva, D. et T. Dimitrov. Genetic predisposition to Balkan endemic nephropathy. – *Nephron*, **72**, 1996, № 4, 564-569.
 37. Toncheva, D., T. Dimitrov et S. Stojanova. Ethiology of Balkan endemic nephropathy: a multifactorial disease? – *Eur. J. Epidemiol.*, **14**, 1998, № 4, 389-394.
 38. Uzelac-Keserovic, B. et K. Apostolov. Virus isolation from the kidney, tumors and lymph nodes of patients with BEN. – *Facta Univ. Med. Biol.*, **9**, 2002, 74-75.
 39. Vukelic, M., B. Sostaric B. et R. Fuchs. Some pathomorphological features of Balkan endemic nephropathy in Croatia. – *IARC Sci. Publ.*, **115**, 1991, 37-42.
 40. Vorkapic-Skakun, K., A. Cvetincanin et D. Cuk. Ultrasonic characteristics of kidneys in chronic kidney insufficiency. – *Med. Pregl.*, **48**, 1995, № 5-6, 187-191.

Постъпила – 9 ноември 2010