

© М.Лазарова, Д.Паскалев, Б.Киementи, 2007
УДК 616.988-002.51

М. Лазарова, Д. Паскалев, Б. Киementи

ТАИНСТВЕННАЯ СУЩНОСТЬ БАЛКАНСКОЙ ЭНДЕМИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

M. Lazarova, D. Paskalev, B. Kiementi

MYSTERIOUS ESSENCE OF BALKAN EPIDEMIC NEPHROPATHY

Клиника нефрологии и диализа университетской больницы «Св. Марина» медицинского университета им. проф. П. Стоянова, Варна, Болгария

Ключевые слова: балканская эндемическая нефропатия, этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение.

Key words: Balkan endemic nephropathy, etiology, epidemiology, pathogenesis, clinical picture, diagnostics, treatment.

В середине XX столетия появилось множество публикаций, в которых описывалась своеобразная почечная патология, развивающаяся в определенных районах Балкан. С тех пор в этом направлении проведено много исследований разными специалистами, но часть вопросов остается без ответов: в отношении природы заболевания и, особенно, его точной этиологии. Хотя этиология все еще неясна, предполагается, что данная болезнь – результат длительного воздействия экологических токсинов или следствие генетической предрасположенности [1].

В конечном счете в 1964 году на конференции экспертов WHO в Дубровнике, эта нефропатия была признана независимой нозологией, получившей название «балканская эндемическая нефропатия» (БЭН) [2]. БЭН не воспалительное заболевание почек, характеризующееся постепенным развитием, проявляющееся, главным образом, у сельских жителей и приводящее к хронической почечной недостаточности. Оно часто сопровождается опухолями мочевых путей [3,4].

Патоморфология

Патологические и гистоморфологические особенности БЭН зависят от стадии болезни. В начальной стадии патологические изменения в основном представлены в наружных отделах коры почек, и характеризуются расширением мезангия в клубочках и утолщением базальной мембраны. В проксимальных канальцах наблюдается дистрофия. В субклинической стадии изменения в клубочках аналогичны описанным выше, но более выражены. Базальная мембрана дистальных канальцев также вовлекается в патологический процесс. Она утолщается, но в меньшей степени, чем

базальная мембрана проксимальных канальцев. Интерстициальные изменения характеризуются начинающимся внеклеточным склерозом. Сосудистые повреждения приводят к утолщению стенок и асимметричному сужению просвета. В следующей стадии почки резко уменьшаются в размере и по массе до 40 г (нормальная масса почки у мужчин: 125–170 г, женщин: 115–155 г). Изменения клубочков имеют тот же самый тип, но значительно более выражены. Большинство канальцев в коре атрофируются и полностью теряют эпителиальную выстилку. Разрушенные клубочки и канальцы быстро заменяются соединительной тканью [4].

Эпидемиология БЭН

БЭН встречается среди жителей юго-восточной Европы: Болгарии, Румынии, Хорватии, бывшей Югославии, Боснии и Герцеговины. Все эндемические очаги расположены в долинах или на равнинах, окруженных холмами. Они в основном встречаются в поселениях, находящихся вдоль притоков реки Денубе. Очаги БЭН формируют на карте мозаичную картину, чередуясь через 2–3 км с неэндемичными районами. Они покрывают территорию 20 000 км² в пределах 500-километрового расстояния с востока на запад [6] (рис. 1).

Эндемичные поселения выявлены и, согласно степени распространенности заболевания, классифицированы как гипозндемические, мезозндемические и гиперэндемические очаги. Самый поразительный аспект БЭН – ее устойчивое географическое распределение. В течение последних 50 лет не выявлено никаких новых эндемических очагов.

В последние десятилетия сообщалось о выявлении случаев БЭН в больших городах и также в неэндемических областях. Это, как полагают, яв-

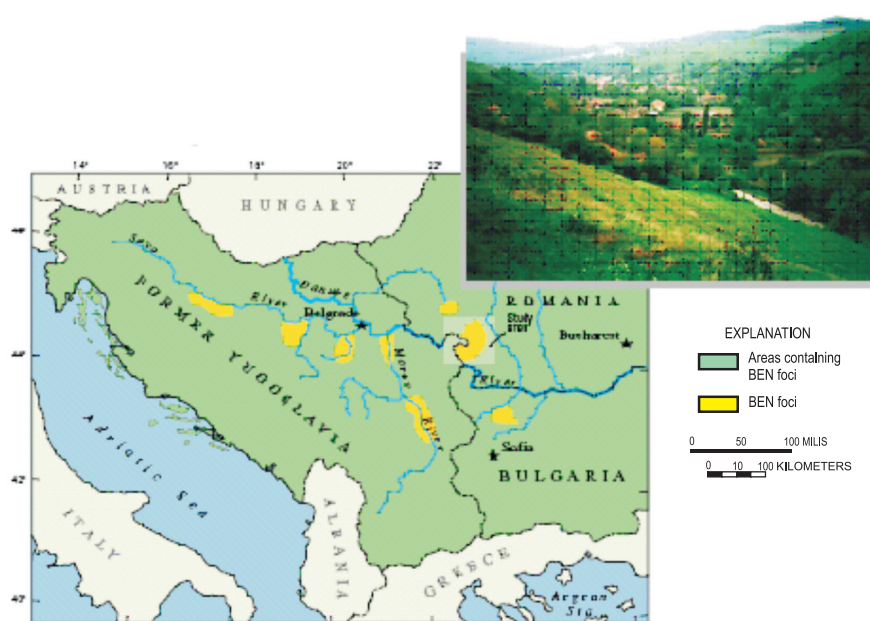


Рис. 1. Карта, иллюстрирующая распространение БЭН, и вид типичного эндемичного по БЭН поселения.

ляется результатом миграции населения. БЭН развивается у мигрантов из эндемических семей, которые обосновываются в неэндемических районах. Есть также сообщения о случаях БЭН у людей, родившихся в неэндемических местах, но от родителей, страдавших этой болезнью. Иммигранты имеют вероятность заболеть БЭН после 15–20 лет проживания в эндемической области [2]. Точное число пациентов никогда не было известно. При этом следует иметь в виду, что ранние и скрытые стадии БЭН остаются нераспознанными. По крайней мере, 25 000 человек могут страдать БЭН или у них может подозреваться наличие болезни, в то время как общее количество людей, которые могут заболеть в эндемических очагах, может превысить 100 000 [6,7].

Заболевание начинается в детстве, но каких-либо клинических признаков в начальной стадии нет. БЭН характеризуется длительным скрытым периодом и клинические проявления возникают во взрослом возрасте от 30 до 50 лет. Женщины болеют чаще мужчин [8]. Согласно результатам нескольких исследований в последние десятилетия наблюдается уменьшение заболеваемости БЭН. Кроме этого, средний возраст заболевших увеличился до 60–80 лет и ни у одного из них заболевание не обнаруживалось ранее 51 года [9].

Этиология

Существует множество гипотез об этиологии БЭН, но ни одна из них не может быть принята с полной уверенностью. Разнообразие аргументов «против» и «за», касающихся каждой гипотезы, по-



Рис. 2. Растение из семейства *Aristolochia*.

«За» и «против» в пользу разных гипотез об этиологии БЭН

Таблица 1

Гипотеза/Аргументы	За	Против
Генетические факторы	- БЭН имеет «семейный» характер - БЭН развивается у эмигрантов	БЭН развивается у иммигрантов
Аristoloxовая кислота (АК)	- АК канцерогенна - Потребление продуктов, содержащих АК, ведет к повреждениям почек, похожих на те, которые наблюдаются при БЭН	Растения семейства <i>Aristolochia</i> широко распространены, в тех регионах, в которых никогда не наблюдалось случаев БЭН
Микотоксины	- Высокий уровень ОТА в крови пациентов с БЭН - ОТА канцерогенен, высокая частота опухолей мочевых путей в эндемичных областях	- Высокий уровень ОТА отмечается у части здоровых людей - ОТА часто встречается в продуктах во многих регионах мира [где не наблюдается БЭН - <i>перев.</i>]
Плиоценовые лигниты	Химический анализ питьевой воды [в эндемичных по БЭН регионах - <i>перев.</i>] выявляет высокое содержание канцерогенных веществ	Не все эндемичные по БЭН области расположены в регионах залежей бурого угля
Вирусы	Вирусные частицы выявляют в почках пациентов с БЭН	Антитела против «подозрительных» вирусов часто находят у здоровых людей

звояет предположить, что вероятно БЭН является результатом взаимодействия различных факторов (табл. 1).

Согласно существующим концепциям БЭН – экологически обусловленная болезнь. Главные предполагаемые агенты – кислота *Aristolochic*, микотоксины, плиоценовые лигниты и вирусы. *Aristolochia* – большой род растений с более чем 500 разновидностями, принадлежащий семейству *Aristolochiaceae* или *Birthwort* (рис. 2). Многие представители семейства *Aristolochia* содержат токсины – кислоту *Aristolochia*, которая, как известно, является канцерогенной и нефротоксичной. Хроническая почечная недостаточность выявлялась у китайцев, которым проводилось лечение травами семейства *Aristolochia*. В старину эти растения использовались в акушерстве и при обработке ран после укусов змей. В настоящее время те же самые травы применяются для терапии артрита, подагры, ревматизма и гноящихся ран.

О так называемой «китайской травяной нефропатии» (Chinese herbs nephropathy – CHN), связанный с приемом китайских растительных средств, сообщалось из одной клиники в Бельгии, где у серии пациентов, лечившихся травами от избыточного веса зарегистрирована ХПН. Оказалось, что *Stephania tetrandia* был по неосторожности заменен на *Aristolochia fangchi*, содержащий аристолоховую кислоту (АК). В большинстве случаев почечная недостаточность прогрессирует несмотря на прекращение приема компонентов, содержащих АК. Во время сбора урожая также наблюдались случаи загрязнения зерен пшеницы семенами *Aristolochia*, иногда это игнорировалось и полученная мука использовалась по назначению. Есть ясные свидетельства того, что АК играет важную роль в развитии АК-ассоциированного уроэпителиального рака. АК-ДНК – подходящий биомаркер экспозиции АК и маркер риска рака. Представители семейства *Aristolochia* произрастают во всем мире, но никогда не было зарегистрировано случаев БЭН или подобных БЭН заболеваний вне эндемических очагов. Этот факт не в состоянии объяснить одну из определенных особенностей БЭН – ее географическое распространение [10,11]. Одними из наиболее возможных экологических агентов, вызывающих развитие БЭН считаются микотоксины, продуцируемые грибами в заплесневелых хлебных злаках. Грибы родов *Penicillium* и *Aspergillus* вырабатывают определенный токсин, известный, как Ochratoxin (ОТА). ОТА – относительно частый конкомитант пищевых продуктов во многих странах с умеренным континентальным и субтропическим климатом и может спорадически

быть найден в сыворотке крови здоровых людей. Эта гипотеза также оставляет неясным факт, является ли ОТА причиной заболевания или только ко-фактором, который требуется, но недостаточен для развития непосредственно БЭН. Высокие уровни ОТА в крови были установлены у пациентов с БЭН, но это, возможно, следствие накопления токсина в результате нарушения экскреторной функции почек этиологическим агентом. Если бы ОТА был единственным этиологическим фактором БЭН, можно было ожидать сообщений о случаях БЭН или подобных БЭН болезней во многих странах, где потребляется пища, загрязненная ОТА, например в Великобритании и Италии. Пациенты с БЭН, ассоциированным с ОТА, были обследованы в плане выявления опухолей мочевых путей [6]. Частота этих заболеваний в такой ситуации оказалась достоверно выше и у мужчин, и у женщин. Установлено, что ОТА – генотоксичен вследствие вмешательства в окислительный метаболизм. Полагают, что это его свойство играет центральную роль в ОТА-опосредованном карциногенезе. [12]. Также предполагается, что плиоценовые лигниты, имеют значение в развитии БЭН. Плиоценовые лигниты возраста – 1.6–5.3 миллионов лет – самые молодые лигниты на Балканах. Эти лигниты имеют сложный органический состав, содержащий распавшиеся растения, из которых образуется лигнит. Вода размывает пласты лигнита, в результате он попадает в питьевую воду мелких колодцев ферм [13]. Химические исследования такой питьевой воды указывают на присутствие ароматических аминов, которые, как известно, являются канцерогенными и вызывают уроэпителиальный рак [13,14]. Частота опухолей мочевого пузыря в эпидемических по БЭН очагах также увеличена по сравнению с неэндемическими селами и городами. Наличие географической корреляции между распространенностью БЭН и уроэпителиальных опухолей подтверждает предположение, что эти болезни имеют общую этиологию [15]. «Лигнитовая» этиология, если и возможна, не может охватить эндемичные районы, не содержащие залежей этих ископаемых.

Рассматривается также вирусная этиология БЭН. Как полагают, ответственными за БЭН могут быть вирус лихорадки Западного Нила, вирусы папилломы, коронавирусы и аренавирусы. Антитела против некоторых из этих вирусов были выявлены и у здоровых людей, что, фактически, ставит вирусную этиологию под большое сомнение [6]. В эндемичных по БЭН областях были исследованы и некоторые другие экологические факторы. Бралась образцы почвы, питьевой воды и

Таблица 2

Клинические проявления, соответствующие определенным стадиям БЭН

Стадия	Клинические признаки
Начальная	-незначительные боли в поясничной области - нормохромная или гипохромная анемия (постоянный симптом, вызванный снижением синтеза эритропоэтина) -гематурия при наличии опухолей
Субклиническая	- непостоянная тупая боль в поясничной области с периодами усиления болевых ощущений - пальмарная и плантарная ксантохромия (желтая пигментация кожи в ладонных и подошвенных областях) - нормохромная или гипохромная анемия - гематурия при наличии опухолей и литиаза - протеинурия тубулярного типа (менее 1г/24 ч) - бледность кожных покровов
Стадия компенсации с наличием явных «ренальных» проявлений	-усталость после физической нагрузки, сопровождающаяся медленным восстановлением -увеличение потребления жидкости (полидипсия) и полиурии -выраженная бледность, выраженная кожных покровов -сухость кожи с снижением тургора -интенсивная пальмарная и плантарная ксантохромия -нормохромная или гипохромная анемия -гематурия при опухолях и литиазе (опухоли обычны в этой стадии) -протеинурия тубулярного типа -артериальная гипертензия: редкий симптом (~ 20 %) - отеки обычно не наблюдается
Стадия декомпенсации с наличием признаков хронической почечной недостаточности	-превалируют признаки хронической почечной недостаточности

продовольствия. В этих образцах были установлены более высокие концентрации: свинца, кадмия, марганца, меди, кальция, алюминия, хрома, ванадия, серебра и цинка. В органах умерших от БЭН также выявлялись высокие концентрации алюминия, олова, никеля, хрома и марганца. Однако непонятно, какой из этих элементов или какие их комбинации могут привести к развитию БЭН [4].

Семейный характер БЭН дает основания для того, чтобы рассмотреть роль генетических факторов в его этиологии. Полагают, что заболевание является результатом взаимодействия между изменением в геноме в результате генной мутации и рядом модифицирующих факторов. В свою очередь, внешние факторы могут повлиять на генные трансформации. Генетические изменения при БЭН предопределяют состояние мезенхимы почек, которая теряет способность к адекватной дифференцировке во время постнатального периода. Нарушения дифференцировки мезенхимы приводят функциональному и морфологическому истощению почек. Такие почки становятся благоприятной мишенью для развития хронических нефропатий под влиянием модифицирующих факторов [4].

Существуют и другие предположения о генетической природе БЭН. Полагают, что за ее развитие ответственен рецессивный ген, который активируется экзогенным фактором или комплексом факторов, которые свойственны эндемичным районам [4]. Современные представления полагают,

что БЭН – результат нарушений эмбриогенеза. Думается, что голодание, вспышки гриппа и некоторые другие факторы в течении беременности в военное время могут привести к эмбриогенетическим нарушениям. Они представлены уменьшенным числом нефронов, что повышает вероятность развития БЭН [9]. Цитогенетические исследования культур лимфоцитов периферической крови установили изменения в длинном плече хромосомы 3. Изменения включают сокращение банды 3q 25 с более прочным слиянием подбандов 3q26.1 и 3q26.3.

Это приводит к асинхронизации характеристик банды в виде микроструктурной хромосомальной реконструкции-делеции 24.2. Такой специфический кариотип может использоваться как ценный диагностический маркер для раннего диагноза БЭН среди детей и молодых людей [16,17].

Клинические особенности БЭН

Как уже указывалось выше, в начальный период клинические признаки скудны или отсутствуют. Необратимое прогрессирование заболевания приводит к появлению болей в поясничной области, раннему развитию анемии, отчетливой протеинурии, бледности и желтизны кожных покровов. Часто встречаются уроэпителиальные опухоли. Выраженность симптомов постепенно нарастает, но в конечном итоге начинают преобладать проявления ХПН [4,18,19,20] (подробнее см. табл. 2).

Диагноз БЭН

Диагноз БЭН очень труден в начальной, почти

асимптоматической стадии, тогда как последующие фазы заболевания распознать легче, вследствие появления, указанных выше, клинических особенностей. Существуют диагностические критерии, лабораторные данные и другие показатели, которые должны приниматься во внимание при постановке диагноза БЭН (табл. 3). Тем не менее, позитивная диагностика БЭН отнюдь не проста. При этом географический критерий имеет очень важное значение, поскольку все остальные клинические проявления или лабораторные данные не патогномоничны. Дифференциальный диагноз включает, главным образом, такие хронические болезни почек, как хронический гломерулонефрит, хронический пиелонефрит и аналгетическая нефропатия [9].

Уроэпителиальные опухоли при БЭН

До 40% пациентов с БЭН имеют опухоли мочевых путей. [1] Это наводит на мысль о тесной связи между такими заболеваниями. Причем, наиболее вероятно, что высокая частота уроэпителиальных опухолей (УО) при БЭН не простое совпадение. Есть интересная закономерность в отношении их локализации: наиболее часто встречаются опухоли почечных лоханок, вслед за ними идут опухоли мочеточника и наиболее редко опухоли мочевого пузыря [20]. Приблизительно 20% опухолей имеют множественную локализацию [2]. Наблюдения за мигрантами, переехавшими из эндемичных в неэндемичные районы, показали, что распространенность соответствующих локализаций УО у них такая же, как и в эндемичных регионах [4]. В целом, частота УО в неэндемичных по БЭН областях ниже, чем в эндемичных. При этом по мировым статистикам характер локализации этих новообразований другой: наиболее часто встречаются опухоли мочевого пузыря, затем опухоли

мочеточников и почек. УО обычно выявляются среди пациентов с ХПН и редко среди пациентов с начальной стадией заболевания [20]. Опухоли мочевых путей часто описываются у пациентов с БЭН на гемодиализе. Соотношение мужчины/женщины с УО при БЭН отличается от наблюдающегося в общей популяции. В целом УО мужчины заболевают в три – пять раз чаще женщин, тогда как в районах эндемичных по БЭН половые различия стираются. При этом в данных регионах у женщин такая патология встречается даже с немного большей частотой, чем у мужчин [6].

Средний возраст выявления УО, ассоциированных с БЭН, составляет приблизительно 50–60 лет. Жители неэндемичных районов обычно заболевают уроэпителиальными опухолями десятию годами ранее. Пик заболеваемости новообразованиями мочевого пузыря у пациентов с БЭН приходится на возраст старше 70 лет. Это связывают с необходимостью более длительного времени индукции для развития таких опухолей. Пациенты с БЭН на гемодиализе живут дольше, что также может являться predisposing фактором к приобретению УО или злокачественных новообразований других видов [21].

Лечение БЭН

Поскольку конкретный этиологический агент БЭН не установлен, этиотропное лечение данного состояния невозможно. Терапия включает профилактику, общее наблюдение и симптоматическое лечение. Профилактика БЭН предполагает: уменьшение численности населения в эндемичных регионах за счет переезда их жителей в раннем возрасте в неэндемичные области, по возможности снижение влияния потенциальных этиологических факторов, предотвращение близкородственных браков или браков между партнерами из семей, в

Таблица 3

Критерии диагностики БЭН

Диагностические критерии	*географический – рождение в эндемичных областях и люди, родившиеся в другом месте, но проживающие в течение длительного периода времени в эндемичных районах *семейный – люди, у которых в семье есть больные с БЭН *БЭН чаще встречается среди сельских жителей *БЭН чаще развивается у женщин *скрытое начало заболевания *прогрессивное развитие ХПН
Лабораторные данные	*нормохромная или гипохромная анемия *протеинурия тубулярного типа *нарушение функции почек: снижения способности к концентрированию мочи вслед за уменьшением СКФ *гематурия при опухолях и литиазе *лейкоцитурия при присоединении вторичной инфекции
Результаты других исследований	*обзорная рентгенограмма и экскреторная урография – уменьшение объема почек в конечных стадиях и наличие уроэпителиальных опухолей *ультрасонография – сморщивание почек в поздних стадиях *биопсия почек: патологические изменения характерные для соответствующей стадии болезни

которых наблюдались случаи БЭН. Общие рекомендации по лечению включают необходимость ограничения физических нагрузок, частых периодов отдыха; соблюдения низкосолевой, малобелковой диеты и ограничения жидкости в зависимости от стадии болезни. Цель симптоматического лечения состоит в том, чтобы остановить прогрессию БЭН. Поскольку нормохромная или гипохромная анемия появляется с самого начала развития БЭН, это также следует учитывать. Гипертензия, ассоциированная с БЭН, плохо корректируется стандартной антигипертензивной терапией. При развитии терминальной почечной недостаточности пациенты с БЭН получают заместительную почечную терапию гемодиализом или перитонеальным диализом.

Больным с БЭН предпринимались попытки трансплантации донорской почки [5], как от живых, так и умерших доноров. Случаев развития БЭН в трансплантате к настоящему времени не описано.

Заключение

Этиология заболевания остается главной проблемой БЭН [6]. Хотя традиционно эта патология описана в балканском регионе, она привлекает внимание исследователей из разных стран. БЭН остается своего рода вызовом нефрологическому сообществу. Необходимы дальнейшие исследования для выявления причин и этиопатогенетических механизмов данного заболевания. Если их удастся обнаружить, то появится шанс для разработки этиотропной и патогенетической терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ganey VS, Petropolus EA. Balkan endemic nephropathy and its putative environmental and genetic causes. 6th International Conference on Environmental Science and Technology. Samos, Greece, 1999; 1:1
2. Dimitrov T. *Balkan endemic nephropathy*. Publishing House of the Bulgarian Academy of Sciences, Sofia, 1984; 12-50
3. Ganey VS, Petropolus EA, Simeonov VA et al. Balkan endemic nephropathy and genetic variants of glutathione S-transferases. *Nephrology J* 2004; 17(3):39-398
4. Dimitrov T. Balkan endemic nephropathy in Bulgaria. *Medicine and Biology* 2002;9(1):7-14
5. Tatu CA, Orem WH. Environment, medical geology and the etiology of Balkan endemic nephropathy. 3rd Congress of Nephrology in Internet. CIN'2003;1:1-5
6. Finkelman RB, Tatu CA, Orem WH. The etiology of Balkan endemic nephropathy: still more questions than answers. *Environmental Health Perspectives* 1998; 106(11):689-700
7. Tatu CA, Orem WH. Health effects of toxic organic compounds from coal – the case of Balkan endemic nephropathy. *USGS Facts Sheet* 2001; 4(1):1-4
8. Feder GL, Finkelman RB, Lerch HE et al. Environment, geochemistry and the etiology of Balkan endemic nephropathy: lessons from Romania. *Medicine and Biology* 2002;9(1):39-48
9. Nenov V, Nenov D. Balkan Nephropathy: Renal hypoplasia/dysplasia with a Fanconi syndrome? *Actual Nephrology* 2004; 4(3):17-23
10. Grollman AP, Chen JJ, Kos J et al. Endemic nephropathy: the case for chronic poisoning by Aristolochia. *Croat Med J* 2005; 46(1): 116-125
11. Volker M. Aristolochia acid: a potent human carcinogenic found in traditional herbal remedies. *ECNIS News* 2006; 2: 11-14
12. Manderville RA, Pfohl-Leszkowicz A. Ochratoxin A: An review on toxicity and carcinogenicity in animals and humans. *Mol Nutr Food Res* 2006; 51 (1): 61-99
13. Stefanovic V, Toncheva D, Atanasova S, Polenakovic M. Etiology of Balkan endemic nephropathy and associated urothelial cancer. *Am J Nephrol* 2006; 26(1): 1-11
14. Dimitrov P, Ganey VS, Long DT et al. Evaluation of the hypothesis that Balkan endemic nephropathy is caused by drinking water exposure to contaminants leaching from Pliocene coal deposits. *J Exposure Science Environmental Epidemiol* 2006; 16 (6): 515-524
15. Stefanovic V, Cukuranovic R, Ignjatovic M. Urinary tract tumors and Balkan nephropathy in the South Morava River basin. *Kidney Int* 1991; 34 [suppl]: 80-84
16. Toncheva D, Dimitrov T, Tzoneva M. Cytogenetic studies in Balkan endemic nephropathy. *Nephron* 1988;48(1):18-21
17. Dimitrakov D. Balkan endemic nephropathy. In: *Clinic and therapy of internal diseases*. Plovdiv 2006; 129-132
18. Stefanovic V. Analgesic nephropathy, Balkan endemic nephropathy and Chinese herbs nephropathy: separate tubulointerstitial kidney diseases associated with urothelial malignancy. *Medicine and Biology* 2002; 9(1): 1-6
19. Schiller A, Petrica L, Velciov S et al. Balkan endemic nephropathy in Romania. *Medicine and Biology* 2002; 9(1): 15-25
20. Maric I, Bikvic D, Bogdanovic M et al. Cross-sectional study in the Balkan endemic nephropathy village of Vreoci (Serbia). *BANTAO Journal* 2006; 4(2): 5-8
21. Stefanovic V. Balkan endemic nephropathy: a need for novel aetiological approaches. *Q J Med* 1998;91: 467-463

Перевод с английского Ю.А. Дорожкина

Поступила в редакцию 28.03.2007 г.
Принята в печать 07.06.2007 г.