

**V. DANILOVIĆ**

### **ETIOLOGIJA I PATOGENEZA ENDEMSKE NEFROPATIJE**

Pitanja etiologije i patogeneze endemske nefropatije razmatraju se još od prvog opisa ove bolesti 1957. godine (1). Međutim, i pored do sada preduzetih mnogih izučavanja, etiologija i patogeneza ove zagonetne i teške bubrežne bolesti još uvek nisu u potpunosti poznate.

Od 1941. do 1946. godine, vršeći lekarske preglede obolelih iz nekih sela u Kolubari, uočio sam da od uremije boluje i umire povećai broj članova iz istih porodica. Neke porodice su se potpuno ugasile. Godine 1956/57. sam formirao tim za sistematska istraživanja ove bolesti kod stanovnika sela Šopić, Petka i Vreoci i dao prvi opis endemske nefropatije. Tom prilikom je izloženo naše gledište da se radi o hroničnom trovanju malim količinama olova, koje se unose u organizam peroralno preko hleba (2). Naša istraživanja su tada pokazala da se u krvi, kosi i organima (bubrezi, jetra i dr.) nalazi olovo u znatno većim količinama nego normalno. U brašnu iz mlinova čije je kamenje bilo popunjeno, gde god su postojale rupe, olovnom smesom, nađene su znatno povećane količine olova. Prilikom meljave trla se olovna smesa i mešala sa brašnom. Patološko-anatomski i histološki nalazi na bubrezima govorili su u prilog saturninske nefropatije. Klinički, epidemiološki i laboratorijski nalazi u krvi i mokraći takođe su govorili da se radilo o hroničnom oboljenju bubrega izazvanom trovanjem olovom (3). Opisane su gastrične tegobe (abdominalne kolike), olovni rub na gingivama itd. Prema obaveštenjima mlinara da se ta smesa za popunjavanje rupa u mlinskom kamenju koristila i u drugim mlinovima, u užoj i široj okolini, mi smo još tada izneli pretpostavku da će se slična oboljenja bubrega najverovatnije otkriti i u drugim mestima gde je za krpljenje mlinskog kamenja upotrebljavana ova smesa. I zaista, uskoro je javljeno da oboljenja bubrega, slična oboljenju opisanom u naseljima Kolubare, postoje i u Mačvi, Semberiji, Slavoniji, Pomoravlju, istočnoj Srbiji i u pograničnim rejonima prema Jugosla-



ti etiološki faktori u okolini bolesnika i da do ispoljavanja bolesti dolazi tek posle dužeg dejstva neke štetne nokse na organizam.

Imajući sve ove nalaze o kojima je bilo napred reči, mi smo smatrali da možemo kao pouzdano smatrati da se u ovim slučajevima radi o intoksikaciji olovnom smesom preko brašna iz mlinova čije su rupe u kamenju krpljene i zalivane olovnom smesom. Sve je govorilo protiv gledišta da se eventualno radi o živom agensu ili nasleđu kao etiološkom faktoru endemske nefropatije.

To sve je bilo pre dve decenije. Od tada su vršena mnogobrojna istraživanja etiologije i patogeneze ove bolesti. Do sada je publikovano u vidu saopštenja, članaka, habilitacija, magistarskih i doktorskih disertacija u nas i u inostranstvu oko hiljadu radova (5). Dobijeni rezultati tih brojnih istraživanja su u pogledu uloge živih agensa i nasleđa u etiologiji i patogenezi endemske nefropatije bili svi negativni. I pored toga još uvek izvesne grupe i pojedini istraživači vrše ispitivanja o eventualnoj ulozi nekih virusa i faktora konstitucije organizma u etiologiji ove bolesti. Međutim, najveći broj istraživača danas smatra da u etiologiji endemske nefropatije treba tražiti neki toksin, sam ili udružen sa drugim toksinima. Postoje brojni toksini, čije su štetno dejstvo na bubrege izučavali mnogi autori. Štetna uloga je pripisivana silicijumu, silikatima, aristolochia clematis, uranu, kadmijumu i raznim mikotoksinima (6). Međutim, sva ova ispitivanja o dejstvu raznih pomenutih toksina nisu dala pouzdane rezultate o njihovoj etiološkoj ulozi u endemskoj nefropatiji.

Nalazi koji govore o ulozi olovne smese u etiologiji endemske nefropatije mogli bi se ukratko rezimirati:

1) Noksa se ne prenosi i vezana je za određene regione. Ovaj podatak može poslužiti za objašnjenje endemskog karaktera bolesti.

2) Obolevaju osobe od kraja druge decenije nadalje. Deca ne pokazuju znake bolesti. Potrebno je dugotrajno izlaganje štetnom faktoru da bi došlo do pojava intoksikacije na bubrežima. Time bi se moglo da objasni zašto ne obolevaju deca i omladina, kao i tek doseljene zdrave osobe iz neendemskih regiona.

3) Morfološke promene na bubrežima kod umrlih od endemske nefropatije i na bioptičkom materijalu pokazuju nalaze kao kod intoksikacija teškim metalima.

4) Posebna klinička slika hroničnog toka i rezultati ispitivanja funkcija obolelih bubrega govore o prvenstvenom oštećenju tubularnog aparata, a potom intersticijuma i glomerula (7).

5) Praćenje obolelih od endemske nefropatije i kontrolni pregledi stanovništva u žarištima bolesti pokazali su:

— da se bolest dobro, za duže vreme, podnosi već samim tim što se preduzimaju opšte higijensko-dijetetske mere i zavisno od faze bolesti bolesnici mogu da žive i više decenija;

— da nema novih slučajeva. Nijedan novi slučaj oboljenja u kontrolnim žarištima nije otkriven kod rođenih posle 1956. godine (8).

6) Opis sličnog ispoljavanja endemske nefropatije u selu Brestovac pred kraj prošlog veka, gde je kao uzrok oboljenju utvrđeno hronično trovanje seoskog stanovništva brašnom u kome se nalazilo olovo iz rupa mlinskog kamenja i gde je uklanjanjem toga kamenja iz upotrebe došlo do iščezavanja bolesti (9).

7) Pri ranijim pregledima stanovništva u žarištima bolesti u selima Kolubare obolevanje i umiranje od uremije obolelih od endemske nefropatije najčešće se dešavalo u trećoj deceniji, dok je dve decenije posle opisa ove bolesti pri kontrolnim pregledima utvrđeno da se obolevanje i umiranje od endemske nefropatije dešava najčešće u četvrtoj i petoj deceniji života (10). Ovo se objašnjava time što je zabranjena upotreba brašna sa nekontrolisanih mlina. U regionu Bijeljine, gde postoji veći broj žarišta ove bolesti, i sada ima osoba mlađeg doba obolelih od endemske nefropatije. Razlog tome je što se u tom regionu i dalje upotrebljava olovna smesa za popunjavanje rupa u mlinskom kamenju sve do pre 8—10 godina (10).

Iako ne postoje još uvek pouzdani dokazi o štetnom dejstvu olovne smese na bubrege — usled toga što je danas nemoguće naći tu smesu i izvršiti njenu analizu i što je metabolizam olova i izučavanje njegovog štetnog dejstva na bubrege, posebno kada se olovo unosi peroralnim putem, malo izučeno i poznato — niz navedenih nalaza govori u prilog shvatanju da je ta olovna smesa\*) bila osnovni etiološki faktor u nastajanju endemije ovog tipa hronične nefropatije.

*Patogeneza bolesti* takođe nije pouzdano izučena. S obzirom na to da se oboljenje razvija i dolazi do uremije i egzitusa u osoba koje su provele dve i više decenija i kasnije se odselile u regione gde nema endemske nefropatije i štetne nokse koja bi mogla dovesti do pogoršavanja postojeće bolesti, najverovatnije je da se u endemskoj nefropatiji usled oštećenja struktura bubrega kasnije uspostave autoalergijski procesi koji, uz sadejstvo i možda nekih drugih mehanizama, dovode do napredovanja oboljenja na bubrezima i uremije.

Nalazi učestalog ispoljavanja polipa i karcinoma na pijelumu i ureterima kod stanovnika iz žarita endemske nefropatije mogu se objašnjavati na dva načina: ili da se radi o istoj štetnoj noksi koja izaziva endemsku nefropatiju i pojavu tumora urotelijuma ili se pak, kao i kod oboljenja epitela drugih sluzokoža (bronhija itd.), izmenjene epitelne ćelije metaplazijom i displazijom kasnije pretvaraju u kancerske ćelije ili dovode do polipoze pelvisa i uretera.

---

\*) Sastav te olovne smese iz mlinskog kamenja analiziran je u Toksikološkom institutu (Mokranjac). Nađeno je da ona sadrži više od 50% olova. Ostali sastojci nisu nam saopšteni.

Daleko smo od pomisli da su dosadašnja ispitivanja dovela do definitivnog rešenja pitanja etiologije i patogeneze endemske nefropatije. Biće potrebno da se i ubuduće preduzimaju istraživanja i etioloških faktora i patogenetskih mehanizama. U tim ispitivanjima mogu da budu od velike koristi razna toksikološka i imunološka ispitivanja, kao i pregledi bioptičkog materijala dobijenog kod obolelih u početnim fazama bolesti pomoću svetlosne i elektronske mikroskopije i citohemijskih metoda ispitivanja.

### SADRŽAJ

Autor je za vreme II svetskog rata pregledao i lečio stanovnike nekih sela u Kolubari (Srbija). U toku višegodišnjeg rada utvrdio je da stanovnici sela Petke, Šopić i Vreoci često obolevaju od posebne vrste hroničnog oboljenja bubrega i umiru u uremiji. Ispitivanja na terenu 1956/57. godine pokazala su da je visok procent stanovnika oboleo (i do 10% i više od ove bolesti) i da bolest ima familijaran karakter, a da nije nasledna. To je govorilo u prilog gledišta da je etiološki faktor u okolini bolesnika. Pošto su sva mikrobiološka istraživanja (bakterije, gljivice, leptospire i virusi), kao i genetska ispitivanja, dala negativne rezultate, preduzeta su toksikološka istraživanja. Nađene su povećane količine olova u krvi, kosi i mokraći obolelih od endemske nefropatije. Isto tako, u Toksikološkom institutu Farmaceutskog fakulteta u Beogradu utvrđeno je da u bubrezima, slezini, jetri i kostima umrlih od endemske nefropatije ima olova u znatno većim količinama od normalnih nalaza. Tražeći izvor olova našli smo u jednoj smesi kojom su popunjavane rupe u mlinskom kamenju. Zatim je utvrđeno da u brašnu iz ovih vodenica ima olova 4 puta više nego u brašnu iz drugih mlinova gde kamenje nije bilo krpljeno i rupe kamenja popunjavane ovom smesom. Analiza dobijene smese iz rupa kamenja u Toksikološkom institutu pokazala je da u smesi ima više od 50% olova. Na žalost, nismo mogli dobiti vrednosti i ostalih sastojaka te smese. Oboljenje bubrega je shvaćeno kao intoksikacija olovnom smesom sa pretpostavkom da takva oboljenja bubrega postoje i u drugim regionima do kojih je upotreba ove smese u mlinovima doprla. To se uskoro i pokazalo otkrivanjem većeg broja obolelih od endemske nefropatije u Podrinju, Mačvi, Semberiji, Posavini i Pomoravlju u nas, kao i u neposrednoj blizini granica Jugoslavije — u susednim Bugarskoj i Rumuniji. Najveći broj obolelih kao u epicentru bio je u naseljima Kolubare i u susednim naseljima Mačve i Semberije.

Za proteklih 20 godina preduzimana su mnogobrojna istraživanja etiologije i patogeneze endemske nefropatije. Rezultati svih tih istraživanja (toksikoloških, bakterioloških, viroloških i drugih) bili su negativni. Novootkrivani nalazi u Arhivu Srbije da je i u prošlom veku bilo opisano endemsko oboljenje bubrega usled tro-

vanja olovnom smesom iz mlinova preko brašna i nejavljanje novih slučajeva oboljenja posle prestanka upotrebe ove olovne smese a zatim pomicanje smrtnosti od ove bolesti ka starijim dobima, kao da noksa više nije prisutna u žarištima endemske nefropatije, i dalje ukazuju na opravdanost prve pretpostavke da je bolest izazvana intoksikacijom olovnom smesom preko peroralnog unošenja jednog ili više toksina u organizam.

Patogeneza bolesti takođe nije poznata. S obzirom da osobe iz zdravih regiona i zdravih porodica posle dolaska u žarišta endemske nefropatije, u toku dve decenije boravka i duže, obolevaju od endemske nefropatije, a da osobe koje su napustile žarište kao deca kasnije nisu obolela od ove bolesti, dok osobe koje su napustile žarište tek posle svoje druge decenije života, kasnije i van žarišta obolevaju od endemske nefropatije, može se, pored isključivanja uloge nasleđa, shvatiti kao da u patogenezi igraju ulogu autoimuni i drugi mehanizmi, bez daljeg prisustva štetne nokse.

Potrebna su dalja izučavanja etiologije i patogeneze ove bolesti.

#### LITERATURA

1. Danilović, V. et al.: *Srp. Arh.* (1957), 85, 10, 1115.
2. Danilović, V.: *Brit. med. J.* (1958), 5061, 27.
3. Danilović, V. et al.: *Prese méd.* (1957), 65, 90, 2039.
4. Danilović, V.: *II. Seminar iz nefrologije, Documenta Galenika, Beograd 1974*, 407.
5. *Endemična nefropatija, bibliografija 1956—1970, Ministerstvo na narodnoto zdrave, Sofija 1971.*
6. Čeović, S. et al.: *Arh. hig. rada* (1974), 25, 381.
7. Danilović, V.: *Glas SANU, Beograd 1976* (u štampi).
8. Danilović, V. et al.: *Zbornik radova sa Simpozijuma o endemskoj nefropatiji, Niška Banja, novembar 1975* (u štampi).
9. Danilović, V.: *Glas SANU, 28, Beograd 1976* (u štampi).
10. Danilović, V. et al.: *Glas SANU, 28, Beograd 1976* (u štampi).

#### SUMMARY

##### ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF ENDEMIC NEPHROPATHY

by

**V. Danilović**

During the Second World War the author observed and treated the inhabitants of some villages in the Kolubara region (Serbia). Observing for several years he found that the inhabitants of the villages Petka, Šopić and Vreoci were often affected by a special kind of chronic renal disease and died

in uremia. Field studies in 1956 and 1957 revealed a high percentage of the population affected by this disease (10 per cent and more) and that this disease showed a familial appearance, but of no hereditary origin. These findings supported the view that an etiologic agent was present in the environment. After all microbiological investigations (bacteria, fungi, leptospores, viruses) and genetic studies gave negative results, toxicological investigations were undertaken. An increased quantity of lead was found in the blood, hair and urine of patients with endemic nephropathy. It was found in the Toxicology Institute of the Pharmaceutical Faculty of Belgrade that the quantity of lead in the kidneys, spleen, liver and bones of the patients died of endemic nephropathy was significantly higher than normal. Searching for the source of lead we found it in the material used for repairing holes in the water-mills grindstones. Four times more lead was found in the flour from these water-mills than in the flour from other water-mills where the grindstones were not repaired using lead mixture material. The analysis of this material from the grinds one holes, carried out in the Toxicology Institute, revealed more than 50 per cent of lead in it. Unfortunately, we could not obtain the values of other ingredients of that material. Renal disease was assumed to be due to the intoxication by lead material and it was postulated that such renal disease should exist also in other regions where the use of lead material in water-mills has been extended. This was justified by the discovery of a great number of patients with endemic nephropathy in the regions of Podrinje, Mačva, Semberia, Posavina and Pomoravlje, as well as in the closely neighbouring regions of Bulgaria and Rumania. The greatest number of patients was located, as if in an epicentre, in the villages of the Kolubara region and in the neighbouring places of Mačva and Semberia.

Numerous investigations during the last 20 years have related to the etiology and pathogenesis of endemic nephropathy. The results of all these investigations (toxicological, bacteriological, virological and others) have been negative. Recently data have been found in the Archives of Serbia that a renal endemic disease was described in the last century as the result of a poisoning by lead material present in the flour from water-mills. These data, together with the lack of new cases and the change of mortality toward older age — as if the agent was not present any longer in the locations of endemic nephropathy — justifies the assumption that the disease was caused by the lead mixture intoxication through the ingestion of one or more toxins.

The pathogenesis of the disease is not known either. Considering that the persons from healthy regions and healthy families, who came to the locations of endemic nephropathy, become affected by the disease after 20 or more years, and that the persons who left the location after 20 years of age later develop endemic nephropathy outside the endemic area, it can be assumed, after excluding the hereditary factor, that autoimmune and other mechanisms play a role in the pathogenesis of the disease, even without the further presence of the toxic agent.

Investigations of the etiology and pathogenesis of the disease are to be continued.

