

R A D O V I

KNJIGA LXXX

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga 22

Urednik
GRUJICA ŽARKOVIĆ,
redovni član Akademije nauka i umjetnosti
Bosne i Hercegovine

Tehnički urednik
ENES EKIĆ



SARAJEVO
1984

DIMITAR HRISOHO

„SISTEMSKA ANALIZA”-PRISTUP U PROCENI BALKANSKE ENDEMSKE NEFROPATIJJE

U V O D

Balkanska endemska nefropatija je još uvek, i pored intenzivnog istraživačkog rada tokom poslednje tri decenije, „siromašno” definisano patološko stanje bubrega. Bolest nije definisana ne samo sa etiološkog stanovišta nego ni sa užeg kliničkog aspekta. Pogrešno je na osnovu iznetog umanjivati značaj brojnih istraživanja, koja su, mada nisu rešila osnovni problem bolesti, doprinela da se pitanje aktuelizira, bolest izdvoji kao posebni entitet, kao i da se prihvati potreba za jednim novim pristupom kliničkoj proceni, posebno u nefrologiji (1, 2, 3, 4, 5).

Poznato je da se klinička dijagnostika obično oslanja na klasični pristup prepoznavanja „šablona”. Pri tome se šablon određuje po konvenciji, a definišu ga određeni klinički podaci. U ovom slučaju ti su podaci u povezanosti sa stanjem bubrega, koji je organ jednog od organskih sistema organizma. Prema prethodno iznetom, može da se pretpostavi insuficijentnost ovakvog pristupa kod kliničke procene balkanske endemske nefropatije i da se u tome traži i uzrok brojnih prisutnih dilema koje traže svoje rešenje.

Studija čiji su nalazi i saznanja predmet ovog rada, oslanja se na drugačijem pristupu, označenom kao pristup prepoznavanja funkcije. Ovaj se pristup bazira na tzv. sistemskoj analizi, koja se odnosi na organizam kao celinu („whole-body approach”). U kliničkoj proceni uključuju se i funkcijski sistemi organizma. Naime, polazi se od saznanja da organizam ne predstavlja samo spoj organskih sistema nego čak i pretežno integralnu povezanost i brojnih funkcijskih sistema. Prema tome, klinička procena se mora analizirati sa stanovišta organizma kao celine a ne, pre svega, sa aspekta stanja bubrega i njegovih reperkusija na organizam. Ovakav pristup je ostvarljiv ukoliko se klinička procena adaptira saznanjima jedne nove naučne grane, koja se razvija paralelno sa kompjuterskom naukom i označava se kao „systems science” (6). Osnova i posebnost ove nauke je proučavanje problema

kroz prizmu njegove povezanosti sa sistemima, u ovom slučaju biološkim sistemima, koji kao svoju bazu mogu imati izvesnu fiziološku ili biohemijsku integralnu jedinicu. Akcenat je na sistematskoj i integralnoj obradi jedinice kojoj se pridaju posebnosti supstistema ili sistema u zavisnosti od njene uloge pod fiziološkim ili patološkim uslovima.

Prihvatajući pristup prepoznavanja funkcije sa stanovišta ocene odnosa u organizmu kao celini; cilj rada je da se doprinese definisanju balkanske endemske nefropatije sa užeg kliničkog aspekta i na bazi toga i postavi pretpostavka za etiologiju oboljenja. Pored toga, poznato je da se pristup ovog tipa uvek koristi i kao pokazatelj eksperimenta ili tehnike koju treba primeniti tokom istraživanja bolesnika, što znači da se preko njega može izgrađivati i efikasnija metodologija procene. Na kraju treba da se ukaže da je iskustvo koje se stiče na polju ove bolesti od značaja ne samo za nefrologiju nego i za kliničku medicinu.

METODOLOGIJA

Metodologija pristupa istraživanju je formalizirana na bazi principa i saznanja koja se danas koriste generalno kad god se uvodi „sistemska analiza” (7).

Naglasicu da se u ovom slučaju kontrolisani klinički eksperiment može pratiti na principu modeliranja ili na primeni kompjuterske simulacije. U ovom radu koristi se princip modeliranja. Pri tome se i samo modeliranje može realizirati po postupku „papir i olovka” ili primenom kompjuterske tehnologije. U ovom slučaju se koristi pristup „papir i olovka”, što znači jednostavniji način, koji je dostupan širem broju istraživača, posebno onima koji žele i sa kritičke pozicije ocenjivati metodologiju i rezultate koji se dobijaju ovim postupkom.

Dizajn metodologije je prikazan u njegovim osnovnim determinantama, koje odgovarajućim međupovezivanjama čine celinu (sl. 1).

Opservacije i podaci koji su pretpostavka intuicije i ideje, plod su obrade 182 bolesnika od balkanske endemske nefropatije po programiranom postupku (8).

Na osnovu takve ideje formuliрана je hipoteza o renokorporalnoj diskorelaciji. Naime, pretpostavka je da je morfofunkcionalni punkt koji određuje oboljenja određen poremećajem u razvoju tokom IV ili intersticijalne faze, koja se odvija postembrionalno sve do perioda adultnosti. Ova faza razvoja je genetski determinisana. To je faza tokom koje tubuli elongiraju, elaboriraju se krvni sudovi, proliferira intersticijum i diferenciraju se celularni enzimi (9).

Konceptualni model, koji formalizira hipotezu, predstavljen je kliničkim determinantama, za koje se pretpostavlja da određuju bolest, i njihovim interakcijama.

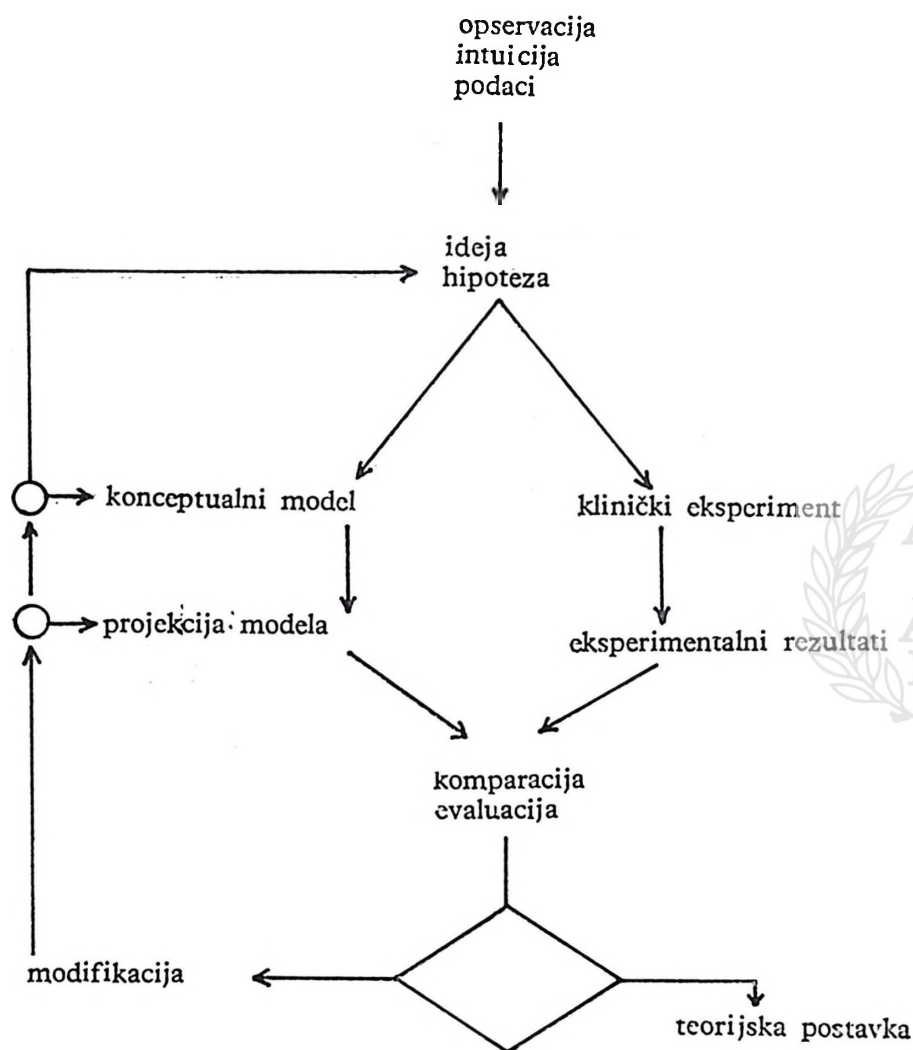
Model ima posebnost kliničkog algoritma, što je i ekvivalentna forma verbalnog modela (sl. 2).

Konceptualni model je postavljen sa stanovišta pristupa „organizam kao celina” sa osloncem na morfofunkcionalno stanje bubrega određeno poremećajem u razvoju označenom kao „dismaturacija IV”. Ovakav pristup nameće potrebu da se promene na nivou bubrega analiziraju paralelno sa promenama u funkciji funkcijskih sistema organizma, koji su u ovom slučaju iz oblasti kontrolnih mehanizama unutrašnje sredine.

Svaka determinanta (modul) modela definirana je na osnovu današnjih medicinskih znanja.

Kao klinički eksperiment prihvata se stanje koje je definirano kao balkanska endemska nefropatija.

Svaka od kliničkih determinanata se u daljem postupku izdvaja kao jedna od projekcija modela koja će biti indikator i determinator programiranog kliničkog ispitivanja pacijenata sa balkanskom endemskom nefropatijom.

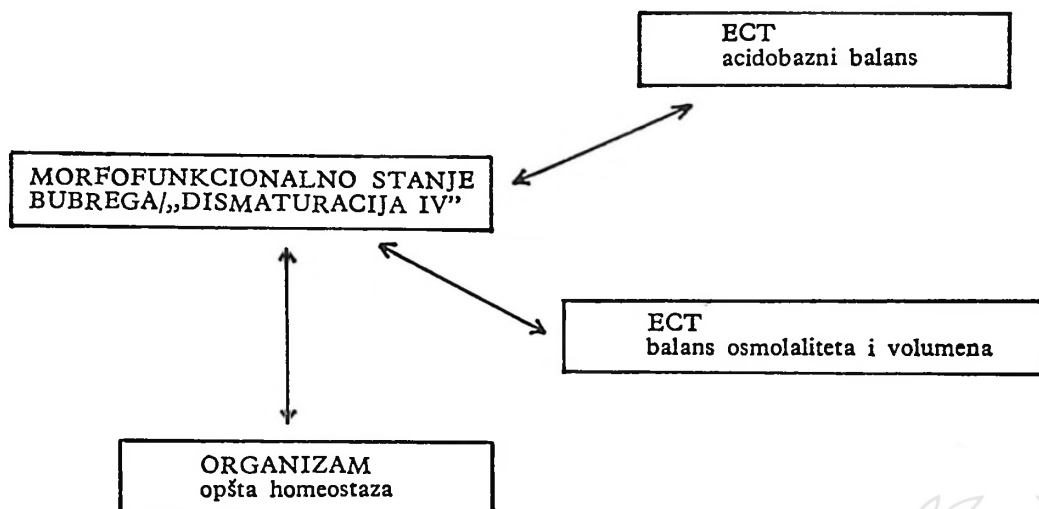


Sl. 1

Po principu izdvajanja kliničkog analoga, klinička istraživanja se odnose na dobijanje eksperimentalnih podataka o stanju sledećih supsistema:

- morfofunkcionalno stanje bubrega u sklopu poremećaja u razvoju „dismaturacija IV”,
- acidobazni balans ekstracelularne tečnosti u sklopu renokorporalne diskorelacije određene dismaturacijom IV,

- balans volumena i osmolaliteta ekstracelularne tečnosti određene renokorporalnom diskorelacijom u sklopu dismaturacije IV,
- opšta homeostaza organizma u sklopu renokorporalne diskorelacije određene dismaturacijom IV.



Sl. 2.

Eksperimentalni podaci koji se dobijaju ispitivanjem kliničkih analoga kompariraju se pretpostavljenim rezultatima na bazi posedovanih znanja o ponašanju pojedinih projekcija modela i na osnovu ove uporedne obrade donosi se završna odluka.

Završna odluka valorizira hipotezu i osnova je za naknadnu modifikaciju u pojedinim fazama postupka ili za donošenje stava da se ova postavka može prihvatiti kao teorijska novina.

Klinički podaci su plod analize na principu klasičnog prisutna proučavanju izdvojenih struktura bubrega ili putem primene bikompartmentalne analize, u slučajevima kada se analizira međuodnos bubrega sa kontrolnim mehanizmima organizma. Detalji ovih pristupa su sastavni deo poglavlja o rezultatima.

Izdvojeni deo istraživanja posvećen je proučavanju moguće uloge genetskih faktora, realiziran po postupku koji se primenjuje u populacionoj genetici.

Rezultati koji se dobijaju tokom analize bolesnika obrađuju se odgovarajućim statističkim metodama kako bi se zadovoljili zahtevi verovatnosti i značajnosti, što je imperativ svake kontrolisane kliničke studije.

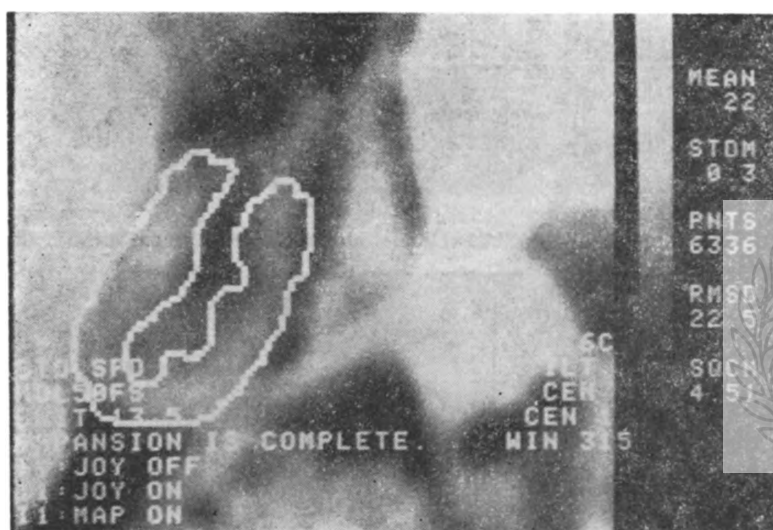
REZULTATI

Rezultati se prihvataju kao eksperimentalni podaci, s obzirom da se odnose na simulirano stanje određene projekcije modela analizirano u efektivnom kliničkom ponašanju.

Efektivno morfofunkcionalno stanje bubrega

Na osnovu znanja iz embriologije, za projekciju modela „dismaturacija IV” karakteristične bi bile abnormalnosti u elongaciji tubula, što bi imalo svoj odraz na površini kore bubrega, kao i na arhitekturi medule zbog smanjenog broja Henle-ovih petlji. Paralelno s tim, to bi se povezalo sa ograničenom elaboracijom intrabubrežnih krvnih sudova, kao i bubrežnog intersticijuma, što je sve pretpostavka da se ograniči i površina bubrega (mali bubrezi). Iznete strukturne promene moraju da imaju svoj odraz na kapacitet tubula za primarnu urin, zatim na tubularnu transportnu i metaboličnu masu, kao i na funkciju medule u postizanju osmotskog kapaciteta.

Eksperimentalni (klinički) podaci potvrđuju da je površina bubrega smanjena. Ona je u proseku reducirana na 27 odsto normalne vrednosti koja se očekuje za dati uzrast (faza adultnosti) (sl. 3).



Sl. 3

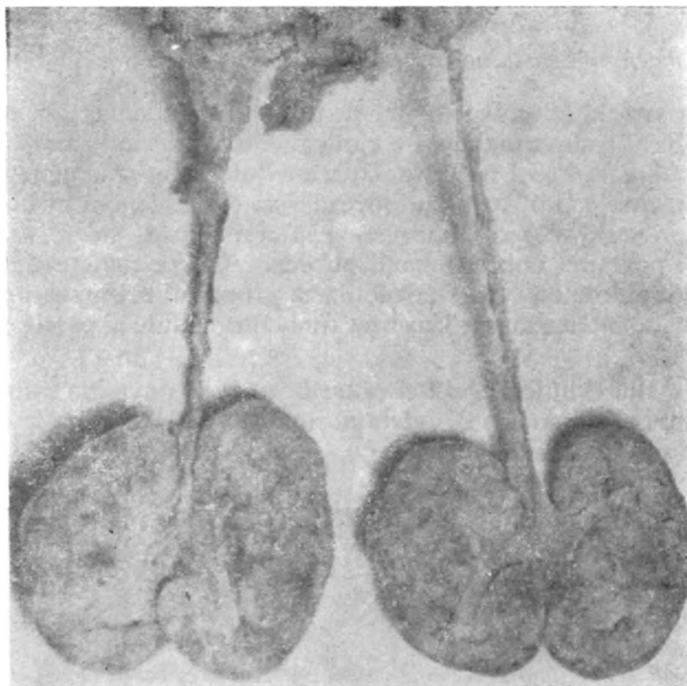
Kompjuterizirana tomografija — reducirana površina bubrežne mase na oko 30 odsto od normalnih vrednosti

Na autoptičnom materijalu težina oba bubrega je 60—120 g, sa mogućim odstupanjima od 40—140 g.

To su bubrezi normalnog oblika. Njihova površina je glatka i bez promena koje bi govorile o interventnoj hipertrofiji. Na preseku je kora bubrega izrazito reducirana, sa širinom od 0.5—2.0 mm. Bubrežna arterija je lumena reduciranog na 3.0—5.0 mm (normalno 5.0—9.0 mm), što je odstupanje koje zadovoljava funkcionalne potrebe u fazi adultnosti (sl. 4).

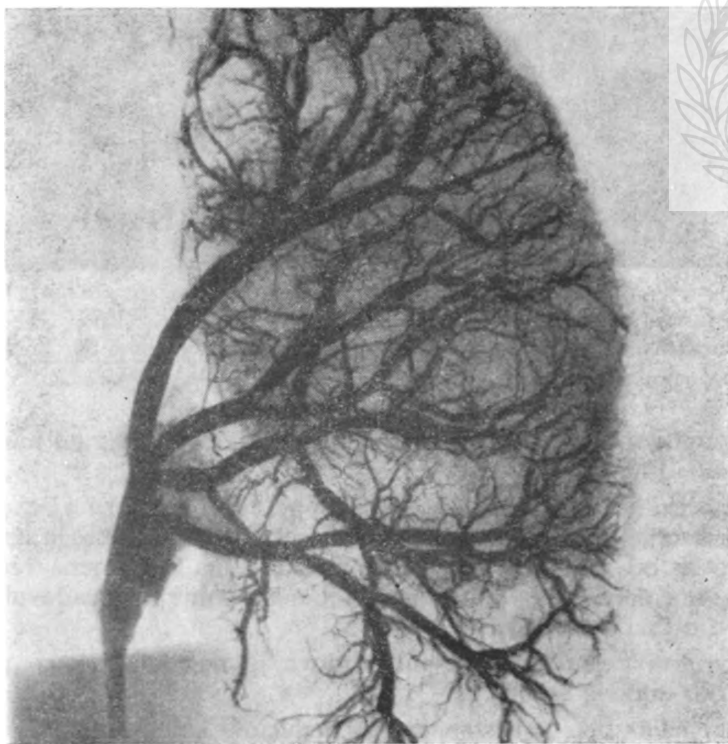
Intrabubrežna arborizacija krvnih sudova je normalna, kako po rasporedu tako i po broju sudova (sl. 5).

Histološki nalaz biće prikazan prema podacima koje je iznela Petrinska-Venkova (10), koja ukazuje na očuvanu strukturu glomerula na distrofičnim i intenzivnim regenerativnim promenama na tubularnim ćelijama, kao i na proširenim



Sl. 4

Autoptični materijal — prikaz veličine, oblika i kore bubrega i uroodvoda



Sl. 5

Autoptični materijal — artifičijalno ispunjeni intrabubrežni krvni sudovi



limfnim sudovima na nivou intersticijuma, koji su ispunjeni limfom. Vezivna vlakna su prisutna, pre svega u okolini krvnih sudova i glomerula.

Kaliski / papile kao i proksimalni uroodvodi su bez patoloških promena (sl. 6).



Sl. 6

Retrogradna pielografija — prikaz papila/kaliksa i uroodvoda

Funkcionalno stanje bubrega je prikazano preko obrade pacijenata koji su prethodno podeljeni u dve grupe. Kriterijum za podelu je vrednost glomerularne filtracije. U I grupi su pacijenti sa filtracijom iznad 0.45 ml/s, a u II grupi oni sa vrednostima ispod 0.45 ml/s (tabela 1).

Tabela 1

FUNKCIONALNA PROCENA BUBREGA

	I grupa N = 24	II grupa N = 16	vrednost p
Clearance urea (ml/s)	0.46—0.6	0.16	< 0.01
Clearance creatinin (ml/s)	0.57—0.73	0.2	< 0.01
Clearance PAH (ml/s)	0.48	—	—
Koncentracioni test (mOsm/l)	< 500.0	< 500.0	NS
Tubularna reapsorpcija			
— glikoza (%)	72 ± 3.1	—	—
— fosfati (%)	57 ± 2.3	—	—
— bikarbonati (%)	52 ± 3.4	—	—
— urična kiselina (%)	55 ± 2.1	—	—
Tubularna sekrecija			
— H ⁺ (mmol/d)	2—8	—	—
Ekskrecija natrijuma (%)	7 ± 2.0	—	—

Pacijenti II grupe, sa morfološkog aspekta, imaju tubule ispunjene acidofilnom masom ili kalcijevim proteinatima, i pokazuju prisutnost cistično-nekrotičnih promena, što je sve zajedno razlog za redukciju nefronske mase, a time i za ograničavanje opštih funkcija bubrega.

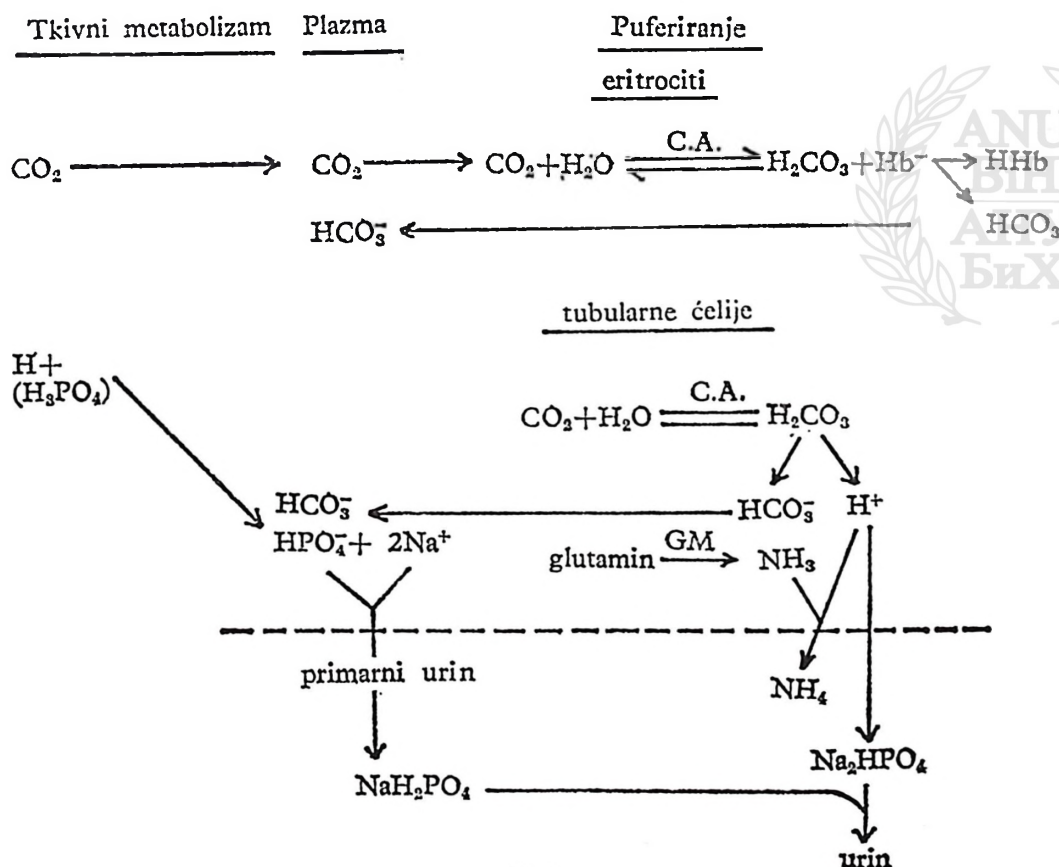
Efektivni acido-bazni balans

Podaci o smanjenoj sposobnosti tubula za reapsorpciju bikarbonata i sekreciju vodonikovih jona, prikazani na tabeli 1, predstavljaju osnovu za pretpostavku da postoji tendencija ka acidemiji. To bi bila realna pretpostavka ukoliko se ne bi uzeli u obzir kontrolni mehanizmi organizma, koji se u takvim situacijama aktiviraju i doprinose uspostavljanju efektivnog acido-baznog balansa.

S obzirom da na efektivno stanje balansa, preko svog funkcionalnog stanja, deluju tubularne ćelije, kao i telesni regulatorni mehanizmi, u proceni stanja acidemije i acido-baznog balansa u celini primenjuje se tzv. bikompartmentalna analiza.

Kao kompartmenti se izdvajaju tubularne ćelije i kontrolni mehanizmi organizma u njihovom meduodnosu prema bikarbonatima i vodonikovim jonima.

Pristup analizi određuje verbalni model sa karakteristikama koje ga približuju kliničkom algoritmu (sl. 7).



Sl. 7

Legenda: C.A. = karbonska anhidraza
GM = glutaminaza

Posebnost modela je sistematsko praćenje određene biohemijske jedinice i integralnost odnosa organizma prema bikarbonatima i hidrogenskim jonima u slučajevima kada je u takvu integralnost uključen i bubreg sa svojim funkcijama.

Model, kao projekcija modela, predstavlja svojevidnu simulaciju odnosa realiziranu na bazi medicinskih znanja iz ove oblasti.

Klinički podaci koji su programirano analizirani na pretpostavkama prethodnog modela prikazani su na tabeli 2.

Tabela 2
ACIDO-BAZNI BALANS

Serum	I grupa N = 18	II grupa N = 14	vrednost p
Standard bikarbonati (mmol/l)	20.0±1.1	18.3±3.3	<0.05
Totalen CO ₂ (mmol/l)	16.3±1.2	12.8±3.3	<0.05
pH krvi	7.3—7.39	7.25	<0.05
Cl ⁻ (mmol/l)	108.0±2.1	93.0±1.4	<0.05
PO ₄ ⁻ (mmol/l)	1.1±0.2	2.1±0.4	<0.01
K ⁺ (mmol/l)	3.9±0.7	4.4±1.3	NS
Hemoglobin (mmol/l)	6.4±0.9	5.9±1.1	<0.05
NH ₄ (mmol/l)	64.2±1.4	63.9±2.1	NS
Na ⁺ (mmol/l)	130.0±1.2	132.0±2.3	NS
Ca ⁺⁺ (mmol/l)	2.3±0.2	2.1±1.1	NS
Mg ⁺⁺ (mmol/l)	0.8±0.1	0.9±1.1	NS

Karakterističan je nalaz gotovo normalnih vrednosti za serumske bikarbonate, kao i nalaz pH krvi u granicama normale, što sve ukazuje na delovanje kontrolnih mehanizama.

Nalazi II grupe koriste se više kao podaci kontrolne grupe. Njihove vrednosti su nespecifične za balkansku endemsku nefropatiju, s obzirom da su određene i sekundarnim nespecifičnim promenama u predelu bubrega, koje utiču na količinu glomerularnog filtrata, a time i na stepen filtracije ovih materija na nivou bubrežnih glomerula.

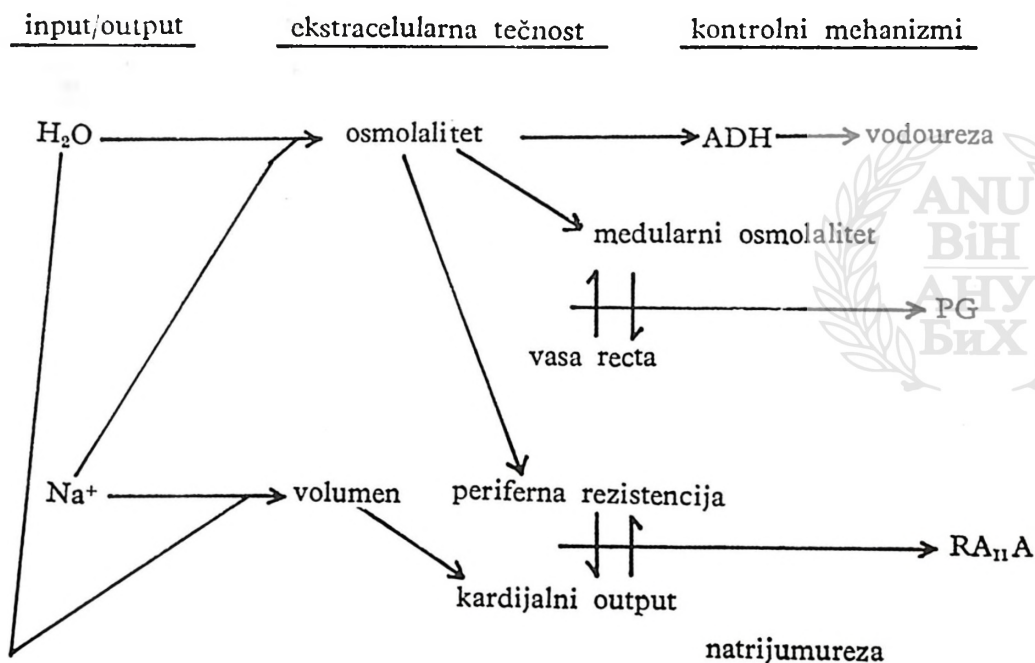
Efektivni balans osmolaliteta i volumena

Na tabeli 1 je prikazano da bubreg tipa „dismaturacija IV” ima povećanu ekskreciju natrijuma preko urina, što znači da se kod bolesnika mogu očekivati

izvesne promene u sadržaju natrijuma u krvi, kao i u održavanju balansa osmolaliteta i volumena ekstracelularne tečnosti.

Iz istih razloga kao i kod procene acido-baznog balansa, i u ovom slučaju je primenjen bikompartimentalni model. Ponašanje natrijuma u organizmu se procenjuje ne samo na osnovu odnosa prema njemu, koji je određen funkcijom tubularnih ćelija, nego i procenom delovanja poznatih kontrolnih mehanizama, čija funkcija je održavanje osmolaliteta i volumena ekstracelularne tečnosti. Naime, poznat je međuodnos natrijuma i stanja volumena, a u izvesnom smislu i stanja osmolaliteta, kao i značaj ovih komponenata za održavanje unutrašnje sredine organizma.

Model, koji je formaliziran, postavlja u međuodnos oba kompartmenta i kao takav predstavlja mogući način održavanja ovih funkcija kod bolesnika sa dismaturacijom IV (sl. 8).



Sl. 8

Legenda:

PG = prostaglandini

RA_{II}/A = renin-angiotenzin-aldosteron

Prihvatajući odnose prikazane na modelu kao determinirajuće za ponašanje bolesnika sa balkanskom endemskom nefropatijom, prišlo se ispitivanju bolesnika po programiranom postupku.

Tabela 3
BALANS OSMOLALITETA I VOLUMENA ECT

	I grupa N = 24	II grupa N = 16	vrednost p
Na ⁺ (mmol/l) u serumu	130.0 ± 1.2	132.0 ± 2.3	NS
Hematokrit (%)	0.30	0.27	NS
Plazma renin (ng/ml/h)	2.2 ± 0.5	2.3 ± 0.3	NS
Srednji arterijski pritisak (mmHg)	98.6 ± 3.2	112.3 ± 3.4	<0.05
Tm ^d H ₂ O (ml/s)	0.24	0.31	<0.01
Diureza (dU)	2350	1370	<0.01
polidipsija (%)	88.2	76.3	<0.05
Ortostatske epizode (%)	63.8	47.1	<0.01

Karakterističan je podatak koji ukazuje na gotovo normalnu vrednost natrijuma u serumu.

Efektivno stanje homeostaze

Pojam opšta homeostaza se odnosi na stanje unutrašnje sredine ocenjeno sa aspekta uloge bubrega u izvesnim metaboličkim zbivanjima u organizmu. Misli se, pre svega, na metabolizam proteina, kalijuma i na izvestan način i glikoze.

U odnosu na kalijum, to je pretežno ekskretorna uloga, što je slučaj i sa krajnjim produktima proteinskog metabolizma. Međutim, kada se ocenjuje odnos prema proteinima i glikozu, treba uzeti u obzir i metaboličku ulogu tubula, koja je u vezi sa njihovom reapsorpcijom iz primarnog urina preko aktivne uloge tubularnih ćelija.

Bubreg sa posebnostima označenim kao „dismaturacija IV” treba da ima ograničenu sposobnost ekskrecije krajnjih azotnih materija, i to u direktno-proporcionalnom odnosu prema funkcionalnoj bubrežnoj masi, relativno očuvanu sposobnost ekskrecije kalijuma, kao i sniženu sposobnost reapsorpcije proteina i glikoze.

Klinička ispitivanja otkrivaju da se pretpostavljeni odnosi mogu potvrditi u odnosu na ekskreciju kalijuma (tab. 2), kao i na transport glikoze preko tubularnih ćelija (tab. 1).

U odnosu na ekskreciju azotnih metabolita nije zapažena direktna proporcionalnost, u tom smislu što urea u serumu raste za 2x umesto očekivanih 3x prema površini funkcionalne mase bubrega. Ovi podaci otkrivaju da je ekskrecija azotnih materija u izvesnom stepenu podređena i smanjenom reapsorpcijom, pre svega uree na nivou bubrežne medule, što može da se objasni njenim funkcionalnim stanjem kod poremećaja kao što je „dismaturacija IV”.

Smanjena reapsorpcija proteina, pre svega niskomolekularnih, što je redovan nalaz kod ovih bolesnika, može se objasniti sniženjem kataboličkih procesa na nivou

tubularnih ćelija zbog redukcije njihove funkcionalne mase u sklopu morfofunkcionalnog statusa ovih bubrega (1).

I u ovom slučaju komparacija se može pozitivno evaluirati i istaći da projekcije modela nalaze svoju potvrdu u kliničkim podacima, uzimajući uvek u obzir i ulogu kontrolnih mehanizama organizma.

Progresija osnovnog morfofunkcionalnog stanja

Klinički podaci, koji se iznose za pacijente iz II grupe, odnosno za bolesnike kod kojih su vrednosti za glomerularnu filtraciju ispod 0.45 ml/s, nisu specifični za balkansku endemsku nefropatiju, a zajednički su za stanje bubrežne insuficijencije. To znači da se u toj fazi bolest teško može prepoznati i izdvojiti od drugih nefropatija koje u svojoj progresiji završavaju stanjem bubrežne insuficijencije.

Klinički nalaz nižih vrednosti za glomerularnu filtraciju otkriva da se sekundarne promene odnose na dalju redukciju funkcionirajućeg bubrežnog parenhima.

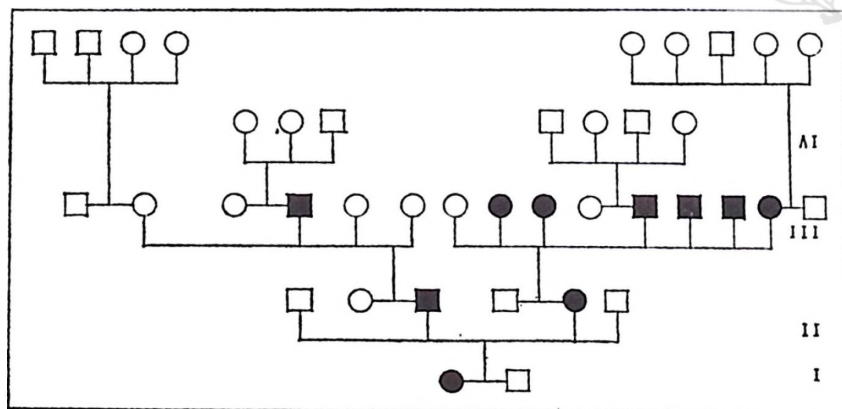
Klinički podaci za II grupu priloženi su u tab. 1, 2 i 3.

Redukcija funkcionirajućeg bubrežnog tkiva može se objasniti nalazima koji su izneti za prisutnost cistično-nekrotičnih promena, kao i za opstrukciju tubula acidofilnom masom i kalcijevim proteinatima (10, 11).

Uloga genetskih faktora

Morfofunkcionalno stanje opisano kao „dismaturacija IV” može da bude određeno mutiranim genom koji je prenet putem nasleda, ili se radi o stečenoj mutaciji gena.

Podaci koji su dobijeni, pre svega, pristupom uobičajenim za populaciono-genetsko istraživanje govore u prilog uticaja nasleda.



Sl. 9
Familijarno stablo porodice MP

Bolest se javlja familijarno u 84 odsto slučajeva, a pred toga najmanje još jedan član porodice boluje od iste bolesti.

Familijarno stablo može da otkrije i prisutnost istog oboljenja u više generacija unutar jedne familije (sl. 9).

Analizirana su 43 člana prikazane porodice. U drugoj generaciji već boluju 4 člana, sa srednjim uzrastom od 38 g. U sledećoj generaciji taj broj je 8 od 11 članova, sa srednjim uzrastom od 24 g. Najmlada generacija, koja broji 16 članova, sa srednjim uzrastom od 9 godina, zasada ne pokazuje znakove oboljenja niti kod jednog svog člana.

Bolest je endemična. Ekspresivitet bolesti je 2.7 odsto u endemskom ognjištu. Raspored bolesnika je mozaičan unutar sela.

U predominatnom broju brakova jedan od partnera je iz istog ili iz susednog sela, koje je takode endemično.

Potomci zahvaćenih familija nose rizik da obole nezavisno od mesta njihovog rođenja ili življenja.

Mutirani gen može da bude samo autosomalan i, najverovatnije, recesivan. Hromosomna aberacija nije utvrđena.

KOMENTAR

Činjenica je da je nakon više decenija istraživanja sporna ne samo etiologija balkanske endemske nefropatije nego da su prisutne i dileme o morfofunkcionalnom punktu koji definira oboljenje. U vezi sa ovim punktom javljaju se dileme o mestu tubula, intersticijuma, glomerula, pa i nefrona kao celine, kao primarnih sedišta patološkog procesa. Logično je da se takvim saznanjima teško može ostvariti dijagnostička procena, što je razlog da su još uvek prisutne diskusije o brojčanoj zastupljenosti bolesnika u pojedinim ognjištima, kao i o kriterijumima na osnovu kojih se izdvajaju i grupiraju kandidati za pojedine studije.

Analizirajući brojne studije o ovom oboljenju, ne može se izbeći gledište da bi se i mnogi drugi već afirmisani nefrološki entiteti, ukoliko bi se u sadašnje vreme morali definirati, našli u istom stanju „siromašne” definiranosti. Danas je teško izvodljivo definirati, na osnovu konvencije, izvesni „šablon” oboljenja a da se ne ponavljaju sadržine već postojećih „šablona” pojedinih drugih bolesti. To je razlog što se danas postavlja i pitanje opravdanosti klasičnog pristupa kliničkoj proceni na bazi prepoznavanja „šablona”, što je posebno prisutno u situacijama kada se obrađuje problematika pielonefritisa, intersticijalnih nefritisa, pa donekle i glomerulonefritisa.

Prethodno izneto je već opravdani motiv da se teži izmeni klasičnog pristupa kliničkoj proceni, posebno za stanja za koja se zna da su „siromašno” definisana, među koja spada i balkanska endemska nefropatija. Po analogiji sa današnjim saznanjima i razvojem nauke i donošenju odluka plauzibilno je da se predloži obrada i prihvatanje pristupa „sistemska analiza”. Pristup „sistemska analiza” kao svoju bazu ima istraživanje fizioloških jedinica ili biohemijskih jedinica u njihovoj integralnosti, odnosno u sklopu sistema ili supsistema koji one reprezentuju i održavaju u okviru organizma. Ovaj pristup je najpogodniji, znači, za biološke sisteme, odnosno za prepoznavanje funkcijskih sistema za koje se danas zna da čine celinu organizma mnogo više nego što to znači grubo povezivanje organskih sistema.

U odnosu na balkansku endemsku nefropatiju to znači proceniti oboljenja sa aspekta „organizam kao celina”, odnosno međudodnosa stanja bubrega i stanja organizma. Pri tome, procena ovakvog međudodnosa zahteva ne samo poznavanje morfofunkcionalnog stanja bubrega nego i svih funkcijskih sistema koji određuju interakcije među njima. Misli se, pre svega, na sisteme koji omogućavaju održavanje

acido-baznog balansa, kao i balansa volumena i osmolaliteta ekstracelularne tečnosti, i na sisteme koji obezbeđuje održavanje opšte homeostaze organizma u uslovima poremećene funkcije bubrega.

Pristup „sistemska analiza” zahteva posebnu, možda za kliničare i neuobičajenu metodologiju, čiji je konkretan dizajn za ovu studiju prikazan u odgovarajućem poglavlju rada.

U komentaru je akcenat na sagledavanju (valorizaciji) komparacije podataka, koja se dobija simulacijom određene projekcije modela i podataka koji su plod kliničkog ispitivanja bolesnika programiranim pristupom.

Podaci koji su rezultat obrade projekcije modela o morfofunkcionalnom stanju bubrega (posledica stanja označenog kao „dismaturacija IV”), definirani su na bazi saznanja iz oblasti embriologije razvoja bubrega. Pretpostavka je da bubreg, zbog poremećaja u elongaciji tubula, elaboraciji krvnih sudova i proliferaciji intersticijuma, treba da se prezentira posebnom morfostrukturom i funkcijom. (8). To bi bili bubrezi manjeg rasta, očuvanog oblika, bez interventne hipertrofije, sa reduciranom korom, izmenjenom medularnom arhitekturom, očuvanim bubrežnim arterijama i proksimalnim uroodvodima, a zatim i sa reduciranim kapacitetom za primarni urin, za tubularni transport i metabolizam, kao i za diluciju i koncentraciju urina.

Kompariranjem iznete projekcije morfofunkcionalnog stanja bubrega, označenog kao „dismaturacija IV”, sa eksperimentalnim podacima dobijenim tokom kliničke obrade bolesnika po programiranom postupku ide u prilog stavu o istovetnosti promena, odnosno da se stanje „dismaturacija IV” može prihvatiti kao morfofunkcionalni punkt balkanske endemske nefropatije.

Klinički eksperimentalni podaci koji potvrđuju izneti stav prikazani su na sl. 3—6, kao i na tab. 1. Naime, neosporno je da su to bubrezi manje površine i težine, da im je oblik normalan, da ne postoji interventna hipertrofija, da je kora izraženo reducirane površine te da su bubrežne arterije i proksimalni uroodvodi očuvani. Sa funkcionalnog aspekta je isto neosporno da je količina glomerularnog filtrata reducirana, i to u proporcionalnom odnosu sa površinom bubrega, da je tubularni transport, u povezanosti sa reapsorpcijom i sekrecijom, smanjenog obima, kao i da je koncentraciona sposobnost bubrega smanjena.

Na osnovu prethodno iznetog može se izdvojiti stav da balkanska endemska nefropatija nije bolest jedne strukture bubrega, nego stanje koje je određeno posebnim, nefiziološkim razvojem bubrega.

Po metodologiji koja je adaptirana zahtevima pristupa „sistemska analiza”, klinička procena iznetog morfofunkcionalnog stanja bubrega mora se nadopuniti i stavom o međudodnosima ovako izmenjenog bubrega i organizma kao celine. Ovaj deo procene polazi od saznanja da bubreg sa poremećenim razvojem nije u stanju da zadovolji zahteve i potrebe organizma koji ima očuvan razvoj i koji je dostigao stanje adultnosti. Za balkansku endemsku nefropatiju se pretpostavlja da postoji stanje „renokorporalna diskorelacija”, u smislu postojanja poremećaja u fiziološkim međudodnosima bubrega i organizma kao celine.

Pretpostavljeno je da je organizam u takvoj situaciji obavezan da koristi svoje kontrolne mehanizme da bi na izvestan način korigirao ili kompenzirao izvesne poremećaje, pre svega, u održavanju acido-baznog, kao i balansa volumena i osmolaliteta ekstracelularne tečnosti i svoje opšte homeostaze u onim komponentama koje su određene i funkcijom bubrega. To znači da se kontrolni mehanizmi moraju preprogramirati na nastalu situaciju, pri čemu je to preprogramiranje specifično

jer je uslovljeno specifičnim stanjem bubrega. Pratiti takav oblik preprogramiranja znači u izvesnom smislu i određivati uzrok koji je uslovio takvu izmenu kontrolnog mehanizma organizma. Ovo saznanje je u osnovi daljeg komentara i valorizacije nalaza, što daje mogućnost određenijeg stava o gledanju da je osnovni poremećaj „dismaturacija IV”.

Stanje acido-baznog balansa se procenjuje pod pretpostavkom da je ovaj balans poremećen zbog gubljenja bikarbonata (smanjena reapsorpcija bikarbonata — tab. 1), kao i zbog smanjene sekrecije vodonikovih jona (smanjena tabularna sekrecija vodonikovih jona — tab. 1).

Po podacima iznetim na tab. 2, bikarbonati su u granicama normale u serumu, a i pH krvi je isto tako u granicama normale. Prema iznetim podacima, organizam je preko svojih kontrolnih mehanizama u stanju da korigira gubitak bikarbonata, kao i da kompenzira smanjenu sekreciju vodonikovih jona preko urina.

Saglasno prikazanom verbalnom modelu na sl. 7, može se simulirati način preprogramiranja koji se može koristiti od strane organizma ukoliko je prisutno stanje označeno kao „dismaturacija IV”. Gubitak bikarbonata preko urina je rezultat smanjene aktivnosti tubularnih ćelija, koje zbog reducirane aktivnosti karbonskih anhidraza nisu u stanju da obezbede reapsorpciju fizioloških količina ovih spojeva. Imajući u vidu ulogu eritrocita u produkciji bikarbonata, kao i njihov bogat sadržaj u karbonskim anhidrazama, logična pretpostavka je da bi njihova povećana uloga, u smislu povišenog angažiranja ovih enzima, doprinela korekciji deficita u bikarbonatima. Podrška ovoj pretpostavci, na bazi podataka kojim raspolažemo, jeste i nalaz anemije, koja je kod ovih bolesnika redovno prisutna u stepenu koji nije u meduodnosu sa stanjem bubrežne insuficijencije. Pri tome napominjem da i do danas nije ponudeno prihvatljivo objašnjenje za patogenezu anemija kod ovih bolesnika. Podatak o niskim vrednostima za hemoglobin je priložen na tab. 2. Ne insistirajući posebno na ovom argumentu, sugestija je da se pristupi ispitivanju eritrocita sa aspekta njihovog sadržaja u karbonskim anhidrazama, kao i da se odredi njihovo učešće u održavanju acido-baznog balansa u uslovima deficita u bikarbonatima.

Smanjena sekrecija vodonikovih jona, saglasno projekciji modela priloženog na sl. 7, može se dovesti u vezu sa smanjenom produkcijom NH_3 u tubulima, kao i sa smanjenim sadržajem fosfatnog pufera u glomerularnom filtratu. Smanjena sekrecija NH_3 može se prihvatiti kao izraz smanjenog katabolizma proteina usled snižene aktivnosti glutaminaza. Sniženi katabolizam proteina i smanjena aktivnost glutaminaza može se pretpostaviti kod stanja gde postoji poremećaj u elongaciji tubula. Nalaz gotovo normalnih vrednosti za plazma-fosfate (tab. 2) ukazuje na preprogramiranje organizma na nivou povećanog stvaranja fosfata, čime se povećava aktivnost fosfatnog pufera. Poznato je da i fosfatni pufer obezbeđuje vezivanje i sekreciju vodonikovih jona.

Ostaje otvoreno pitanje o mehanizmu povećanja produkcije fosfata i sa tog aspekta o mogućoj ulozi fosfolipida u ovome procesu.

U vezi sa održavanjem balansa osmolaliteta i volumena ekstracelularne tečnosti, treba uzeti u obzir podatak da je kod ovih bolesnika, kako je to prikazano na tab. 1, povišena ekskrecija natrijuma preko urina. Međutim, ispitivanje koncentracije natrijuma u krvi otkriva da je ova koncentracija u fiziološkim granicama, što znači da je organizam preko svojih kontrolnih mehanizama korigirao gubitak (tab. 2).

Za sistemsku analizu je od značaja utvrditi vid preprogramiranja kontrolnih mehanizama za održavanje natrijuma u uslovima kada se ovaj gubi u povećanim količinama preko urina u slučaju stanja koje je označeno kao dismaturacija IV.

Po modelu prikazanom na sl. 8, postoji više mogućnosti održavanja nivoa natrijuma u krvi. Logično je da se oceni funkcija renin-angiotenzin-aldosteron sistema, s osvrtom na ulogu aldosterona u potenciranoj reapsorpciji natrijuma na nivou tubula. Međutim, po podacima koji su prikazani na tab. 3, ne može se potvrditi povišena aktivnost ovog sistema, što je i prihvatljivo ako se zna da ni u uslovima njegove povišene aktivnosti ne može biti pozitivan efekat na reapsorpciju natrijuma zbog već iznetih promena u tubulima i u bubregu uopšte kod dismaturacije IV.

Analiza modela ukazuje i na ulogu samoga bubrega u regulisanju natrijuma i njegovog međuodnosa sa vodom, preko poznatog delovanja na nivou bubrežne medule na diluciju i koncentraciju urina. Aktivacija ovog mehanizma može da se dokaže po podacima iznetim na tab. 3. Prisutan je pozitivan klirens slobodne vode sa vodourezom, što sa svoje strane vodi do efektivne normonatremije u krvi, iako to u apsolutnim količinskim vrednostima ne znači da je i celokupna količina natrijuma u ekstracelularnoj tečnosti u granicama normale. Međutim, organizam na ovaj način obezbeđuje fiziološki osmolalitet, što je od posebnog značaja za unutrašnju sredinu. To, dalje, znači da se osmolalitet održava u uslovima opšte redukcije količine ekstracelularne tečnosti, što ima svoj odraz i na stanje cirkuliračkog volumena. U prilog ovome govore podaci izneti na tab. 3 o stanju hemodinamike.

Za hemodinamiku u uslovima stalno prisutne redukcije volumena ekstracelularne tečnosti, pretpostavlja se da se održava preko povišene simpatične nervne aktivnosti. U tom smislu mogu se koristiti podaci o tahikardiji, promeni u boji kože pacijenata (povećana aktivnost melanocita), kao i o reduciranom kapacitetu vaskularnog stabla (12).

Ocena odnosa koji određuje stanje opšte homeostaze organizma, i to u onim komponentama koje zavise od uloge bubrega, posebna je determinanta sistemske analize.

Otpadne azotne materije u serumu su u višku, pri čemu se može utvrditi da su njihove koncentracije (posebno uree) iznad očekivanih vrednosti, imajući u vidu vrednost za glomerularnu filtraciju. To potvrđuje da je nivo uree određen i stanjem metabolizma proteina. U ovom smislu su od značaja i podaci koji otkrivaju da su kod ove bolesti u višku aminokiseline koje su uključene u ciklus uree, kao što su to: prolin, ornitin, citrulin i aspartična kiselina (13).

Metabolizam kalijuma nije posebno izmenjen, što se i pretpostavlja imajući u vidu odnose koji determiniraju njegov balans (tab. 2).

Podaci o glikozuriji i proteinuriji tubularnog tipa, odnosno uz dominiranje niskomolekularnih tipova (beta-mikroglobulin) potvrđuju određenu redukciju metaboličkih funkcija tubula (1, 2).

Prethodno izneti podaci ukazuju na specifični oblik prikaza renokorporalne diskorelacije u slučaju kada je ona određena stanjem koje je označeno kao dismaturacija IV. Ovi podaci su od posebnog značaja za procenu oboljenja, što nameće potrebu njihovog daljeg istraživanja i kompletiranja, posebno sa aspekta sugestija iznetih u radu.

Specifične promene određene stanjem dismaturacija IV, kao i prisutnom renokorporalnom diskorelacijom, menjanju se tokom progresije oboljenja. Pojave

koje ukazuju na ovu progresiju su histološki nalazi, koji otkrivaju opstrukciju tubula, kao i sekundarne cistično-sklerotične promene u bubrežima. Paralelno sa tim, klinički podaci dobijaju sve više karakter koji je iznet na tab. 1—3, kao karakterističan za grupu II. Na progresiji ovoga tipa i na značaju za kliničku procenu iznetih promena posebno se insistira s obzirom da se bolest često otkriva u kasnijoj fazi kada su samim tim specifičnije promene maskirane.

Klinička slika u kasnijoj fazi približava se onoj prisutnoj kod svake hronične nefropatije u fazi bubrežne insuficijencije. Prilog diferencijalnoj dijagnostici u ovoj fazi bili bi podaci o specifičnim tipovima preprogramiranja kontrolnih mehanizama organizma. Ovo još podvlači značaj dalje razrade pristupa „sistemska analiza” i ispitivanja onih stanja za koje je sugerirano da moraju biti predmet dalje obrade i evaluacije.

Na kraju, predmet komentara su i podaci kao i gledanja na moguću ulogu nasleda u pojavi oboljenja. Medicinska znanja nedvosmisleno potvrđuju da poremećaj tipa „dismaturacija IV” može biti posledica isključivo delovanja mutiranog gena. Podaci koji su priloženi u radu prilog su pretpostavci da se radi o mutiranom genu, koji je kao takav prenesen sa roditelja na decu. Naglašeno je da su isključene aberacije hromosoma, što znači da se promene moraju analizirati u samom genomu. Ovim se postavlja i problem daljeg rada na pitanju uloge genoma u nastajanju ove bolesti.

Ne negirajući značaj i neophodnost neposrednog dokaza o mutiranom genu, smatram da u sadašnjoj fazi istraživanja ne treba zanemariti ni posredne dokaze o mogućoj ulozi nasleda. Ti su dokazi izneti u radu, a postavljeni su primenom novog pristupa proceni, koji je poznat kao „sistemska analiza”. Na ovome insistiram jer je genetska profilaksa efikasan i relativno racionalan pristup zaštiti. Imajući u vidu sve to što je do sada učinjeno na polju preventive, sa različitim ocenama uspeha, smatram da u sadašnjoj fazi treba prihvatiti i profilaksu na osnovama genetskog savetovanja. Dovoljno je podržati migraciju iz endemskih ognjišta ili forsirati brakove sa partnerima izvan njihove sredine (izvan endemskih ognjišta) ili, tačnije, iz porodica koje nisu zahvaćene članovima koji boluju od iste bolesti, da eventualni uspeh ovog tipa preventivne akcije bude još jedan dokaz ispravnosti postavke o ulozi nasleda i o dismaturaciji IV kao osnovi ovog oboljenja.

S U M M A R Y

SYSTEMS SCIENCE APPROACH TO CLINICAL ASSESSMENT OF BALKAN ENDEMIC NEPHROPATHY

Balkan endemic nephropathy often poses an etiological and clinical dilemma especially when a preventive action must be involved. The list of the attitudes can be narrowed considerably by involving a new approach to the assessment of the disease based on the techniques of systems science. The behaviour of the disease was studied by interlinking compartments, considering representative of components in the system as well as by separate part approach. The biological model that was formalised, consequently, is an integration of a variety of facts regarding the patients' condition with an extensive store of medical knowledge. The projections of the model are compared with the data derived from the clinical experiment (Balkan endemic nephropathy). The comparison gives facts that the morphofunctional point of the disease is a state designed as „dysmatura-

tion IV" (a break in the development of the kidney during the s.c. interstitial phase or phase IV) and that the body control mechanisms are pre-programmed in responding to the effective relationships, a consequence of the „renocorporal dyscorrelation". The specific morphofunctional state of the kidney may be explained by hereditary factors.

L I T E R A T U R A

- (1) Puhlev, A. (1972): *Basic problems in Endemic nephropathy*. Proc. IIth Symposium on Endemic Nephropathy, Sofija, 15—19.
- (2) Hrisoho, D. (1983): *Balkan Endemic Nephropathy: Another Look*. Proc. 5th Symposium on Endemic Nephropathy, Niš, 57—61.
- (3) Bruckner, I., C. Zosin, L. Lasarescu, D. Parashiv, N. Manescu, M. Serban, M. Titeica (1965): *A clinical study of nephropathy of an endemic character in the PR of Rumania*. Proc. intern. Symposium on Endemic Nephropathy, Sofija, 25—36.
- (4) Danilović, V., B. Stojimirović, M. Đurišić, Z. Ignjačev (1965): *Kurze Übersicht unserer bisherigern Untersuchungen über die chronischen endemische nephropathy in Serbien*. Proc. inter. Symposium on Endemic Nephropathy, Sofija, 36—42.
- (5) Gaon, J. (1973): *Longitudinalne studije kretanja endemske nefropatije u dva seoska naselja SRBiH i neke mogućnosti zaštite stanovništva od ove bolesti*. Simpozium o endemskoj nefropatiji, Srpska akademija nauka i umetnosti, Beograd, 47—62.
- (6) Carson, E. R. (1977): *Potential benefits of systems physiology*, in: Biomedical computing, Ed. Perkins W. J., Pittman Medical, Bristol, 229—231.
- (7) Jones, N. B. (1977): *Control engineering ideas in physiology and medicine*, in: Biomedical computing, Ed. Perkins W. J., Pittman Medical, Bristol, 232—238.
- (8) Hrisoho, D. (1973): *Balkanska endemska nefropatija. Patološko stanje organizma određeno renokorporalnom diskorelacijom*. Proc. II simpozijuma o endemskoj nefropatiji, Beograd, 65—75.
- (9) Potter, L., V. Osathanondh (1966): *Normal and abnormal development of the kidney*, in: Mostoffi FK., Smith DF., Ed: The Kidney, Baltimore, Williams-Wilkins co., 1—16.
- (10) Petrinska-Venkovska, S. (1960): *Morfološki izučavanja na endemičnom nefritu*, in: Endemični nefrit u Bugariji, Medicina i Fizikultura, Sofija, 72—91.
- (11) Hrisoho, D. (1973): *Pogled na neke kliničke osobenosti na etiopatogenezu endemske nefropatije*. Simpozium o endemskoj nefropatiji, Srpska akademija nauka i umetnosti, Beograd, 65—75.
- (12) Hrisoho, D. (1976): *Patogeneza arterijalne hipertenzije kod balkanske endemske nefropatije*. Acta Medica Saliniana, Tuzla, 93—99.
- (13) Dotschev, D. (1974): *A study of free amino acids in the blood serum and urine of the patients with endemic nephropathy*. Proc. II th Symposium on Endemic Nephropathy, Sofija, 74—77.

Dr med. CC. Dimitar Hrisoho,
Medicinski fakultet — Skopje, Yugoslavia