



Библиотека
врача-специалиста

Медико-профилактическое дело
Лечебное дело

Профессиональные болезни

Под редакцией
академика РАН Н.А. Мухина,
профессора С.А. Бабанова



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2018

Глава 11

Профессиональные поражения почек и мочевыводящих путей

Перечень заболеваний, которые в Российской Федерации могут быть признаны профессиональными, утвержден приказом Минздравсоцразвития России от 27.04.2012 417н «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний». В него, наряду с другими группами заболеваний, включены профессиональные поражения почек и мочевыводящих путей, возникающие вследствие прямого контакта с профессиональными факторами (химическими веществами, физическими факторами — неблагоприятными профессиональными тепловыми и холодовыми воздействиями), обладающими нефротоксическим и (или) канцерогенным действием на структуры почечной ткани.

При этом, как правило, профессиональные поражения почек и мочевыводящих путей являются одним из признаков (проявлений) острой (хронической) профессиональной интоксикации — токсическая нефропатия редко является ведущим синдромом интоксикации, обычно функциональные нарушения почек определяются на фоне развернутой клинической картины той или иной профессиональной интоксикации. Лишь при интоксикации кадмием и бета-нафтолом мы можем говорить о ведущей роли поражения почек в клинической картине интоксикаций и о возможности диагностировать ранние формы интоксикации по показателям, отражающим функциональное состояние почек.

Врачу-профпатологу, врачу-терапевту, врачу-нефрологу, врачу-урологу, врачу-онкологу необходимо помнить, что при квалификации заболевания центром профпатологии в качестве профессионального для пострадавшего разрабатывается программа медицинской, социальной и профессиональной реабилитации (в том числе определяется степень утраты

профессиональной трудоспособности с последующим возмещением выпадающего заработка из Фонда социального страхования, оплачиваются лекарственные средства, средства реабилитации, санаторно-курортное лечение и др.).

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПОЧЕК И МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Причинами профессиональных нефропатий могут быть производственные факторы как химической, так и физической природы. Так, профессиональные токсические нефропатии могут вызывать тяжелые металлы и их соединения (ртуть, свинец, кадмий, литий, висмут, золото и др.), соединения мышьяка, органические растворители (четырёххлористый углерод, дихлорэтан, этиленгликоль и др.), различные ядохимикаты (ртутьорганические, хлор- и фосфорорганические соединения), бета-нафтол и др. Из физических факторов к развитию профессиональных нефропатий приводят радиационное поражение, воздействие высоких и низких температур производственной среды, переохлаждение. Среди профессиональных поражений почек и мочевыводящих путей также значительное место занимают злокачественные новообразования мочевого пузыря (рак мочевого пузыря). К химическим веществам, обладающим доказанным **канцерогенным действием**, относятся ароматические аминосоединения (бензидин, дианизидин, 2-нафтиламин), применяющиеся в производстве красителей.

Профессиональные интоксикации свинцом с развитием свинцовых нефропатий наблюдаются у лиц, работающих при высокой температуре со сплавами или красителями, содержащими свинец (при выплавке свинца, производстве гальванических элементов, защитных экранов, используемых в лучевой диагностике, дробы, переработке вторичного сырья, обжиге керамических изделий и т.д.).

Широко известны также «вспышки» свинцового тубулоинтерстициального нефрита («квинслендский» эпидемический нефрит), обусловленные распространением сурика, содержащего избыточное количество свинца. В 1930-х гг. в США в период «сухого закона» было отмечено увеличение частоты свинцовой нефропатии, связанной с подпольным изготовлением алкогольных напитков с использованием в качестве перегонных аппаратов старых автомобильных радиаторов.

Кроме того, по-прежнему используется низкооктановый бензин, содержащий тетраэтилсвинец. Так, при обследовании работников автосервисов в Турции была установлена прямая корреляция между концентрацией свинца в крови и экскрецией одного из ранних маркеров повреждения почечных канальцев — N-ацетил-β-D-глюкаминидазы, рассматриваемой в настоящее время как надежный ранний лабораторный признак многих тубулоинтерстициальных нефропатий (например, уратной).

Физиологические процессы канальцевого транспорта способствуют накоплению свинца в почках, особенно в эпителии проксимальных извитых

канальцев, с последующим повреждением канальцев. Это приводит к дистрофии клеток: митохондрии набухают, в ядрах появляются эозинофильные включения, богатые свинцом. Кроме дистрофии и атрофии эпителия канальцев, для свинцовой нефропатии характерны ишемическое повреждение клубочков, фиброз адвентиции почечных артериол и очаговое рубцевание коркового вещества (подтверждается данными пункционной биопсии). В конечном счете развивается сморщивание почек. Обычно повышена экскреция с мочой свинца, продуктов порфиринового обмена (5-аминолевуленовой кислоты и копропорфирина) и уробилиногена. Характерным признаком свинцовой нефропатии также является гиперурикемия — результат усиленной канальцевой реабсорбции уратов, в дальнейшем возможно развитие острого подагрического артрита (который развивается примерно у половины больных свинцовой нефропатией и лишь в редких случаях — при хронической почечной недостаточности иной этиологии). Еще одним признаком свинцовой нефропатии является развитие стойкой артериальной гипертензии.

При исследовании мочи может определяться протеинурия, цилиндрурия, эритроцитурия, также может определяться свинец в моче (более 0,6 мг/сут — признак свинцового отравления).

Кадмиевые нефропатии характеризуются преимущественным поражением канальцев и проявляются протеинурией с выделением **низкомолекулярных белков (β -2-микроглобулинов)**, не реабсорбирующихся поврежденными канальцами. В дальнейшем при поражении клубочкового аппарата возможно развитие медленно прогрессирующего анемического синдрома (Соловьева И.Ю., 2014).

Кадмий содержится в мазуте и дизельном топливе (освобождается при его сжигании), его используют в качестве присадки к сплавам, при нанесении гальванических покрытий (кадмирование неблагородных металлов), для получения кадмиевых пигментов, нужных при производстве лаков, эмалей и керамики, в качестве стабилизаторов для пластмасс (например, поливинилхлорида), в электрических батареях, где с ним и возможен профессиональный контакт.

С поражением кадмием связана также экологически-обусловленная болезнь итай-итай [впервые выявлена в реках долины Тойама (Япония) в 1946 г.]. При изучении заболевания было установлено, что повышенное содержание в организме кадмия связано с поступлением на рисовые поля воды из реки, в которую кадмий попадал из вышерасположенного рудника; при этом содержание кадмия в рисе достигало 1 мг/г. В основе болезни итай-итай лежит специфическое поражение почек (кадмиевая нефропатия) — у пострадавших наблюдаются патологические изменения мочи, характер которых (умеренные протеинурия, глюкозурия) указывает на преимущественное вовлечение почечных канальцев. Кроме того, имеют место тяжелые поражения скелета с частыми переломами костей, болями в мышцах и костях, деформации позвоночника.

В профессиональной патологии также хорошо известны нефропатии, вызываемые органическими и неорганическими соединениями **ртути**. Воздействие ртути на рабочих возможно в следующих условиях: на ртутных рудниках и заводах, при производстве измерительных приборов (термометров, баромет-

ров, изометров и т.д.), рентгеновских трубок, кварцевых и электрических ламп, ртутных выпрямителей, ртутных насосов; при производстве гремячей ртути; при амальгамировании различных металлов; при производстве фармацевтических препаратов.

Кроме того, соединения ртути применяются в противогнилостных и устойчивых к плесени красках, а также используются для борьбы с грибковым заражением семян, луковичных и других растений.

Высокие концентрации ртути (ПДК ртути — 0,01 мг/м³) вызывают разнообразную патологию почек — острый некронефроз, реже — нефротический синдром. Органические соединения ртути (гранозан) вызывают поражение сосудистого аппарата почек, в тяжелых случаях, особенно при острых интоксикациях и при приеме внутрь, развивается очаговый экстра- и интракапиллярный гломерулонефрит с умеренным поражением канальцевого аппарата. Изучение функционального состояния почек при легкой и умеренно выраженной форме хронического отравления ртутью выявило изменения преимущественно тубулярного аппарата: наличие в моче белка, цилиндров, эритроцитов. Выявлена тенденция к снижению канальцевой реабсорбции при нормальной клубочковой фильтрации, некоторые нарушения депурационной способности почек. В редких случаях возможно развитие хронического гломерулонефрита (Брин В.Б., Бузоева М.Р., Гаглоева Э.М., 2007; Соловьева И.Ю., 2014).

Поражения органов мочеобразования и мочевыведения также характерны для профессиональной интоксикации бета-нафтолом, который широко используется в химической промышленности для синтеза, разнообразных красителей, для получения различных марок неозона — эффективных антистарителей синтетического каучука; из бета-нафтола получают химические соединения, используемые в парфюмерной промышленности и в сельском хозяйстве в качестве фунгицида.

Уже в первые годы работы с ним появляются жалобы дизурического характера, в анализах мочи выявляется микрогематурия и небольшая протеинурия. Специально проведенные исследования свидетельствуют о снижении эффективного почечного плазмотока, увеличении клубочковой фильтрации и повышении фильтрационной функции почек. Характер этих нарушений позволяет предположить преимущественное токсическое повреждение канальцевого отдела почек. Патоморфологически в эксперименте выявляются умеренно выраженные изменения канальцевого эпителия почек, носящие характер баллонной дистрофии. Урологическое обследование выявляет у этих больных признаки хронического цистита.

При хронической интоксикации бета-нафтолом наряду с поражением почек выявляются нарушения функционального состояния печени, нервной системы в виде нейроциркуляторной дистонии, астенического и неврастенического синдромов. Имеются признаки токсического действия на систему крови: тенденция к лейкопении, нейтропении, тромбоцитопении. В связи с раздражающим действием бета-нафтола возможно развитие дерматита, хронического конъюнктивита.

Возможно развитие также токсических нефропатий при профессиональном контакте с хлор- и фосфорорганическими соединениями. Данные изменения не являются ведущими в клинической картине, однако функциональные нарушения обнаруживаются достаточно часто и отражают скрыто протекающие нарушения ренальной гемодинамики, при специальном обследовании обнаруживаются снижения показателей клубочковой фильтрации, почечного плазмотока, повышение уровня мочевины в крови. При исследовании мочи отмечается небольшая обратимая протеинурия, микрогематурия, в осадке определяются клетки почечного эпителия.

Поражение почек типа токсического нефроза с явлениями почечной недостаточности может быть результатом острых отравлений некоторыми хлорированными углеводородами (четырёххлористый углерод, дихлорэтан и др.). При ингаляционном отравлении (вдыхание паров) в зависимости от тяжести интоксикации могут развиваться полиурия, олигурия или даже анурия, признаки поражения почечной паренхимы и задержка азотистых шлаков в крови с повышением уровня остаточного азота. Более тяжелое отравление с развитием тяжелой почечной недостаточности с явлениями анурии и азотемии обычно развивается при приеме этих веществ внутрь. Тяжелые поражения почек наблюдаются также при отравлении мышьяковистым водородом. При этом почечный синдром является ведущим в клинической картине отравления и определяет прогноз заболевания. Развивающаяся почечная недостаточность объясняется закупоркой мочевых канальцев гемоглобином и продуктами его распада. Наряду с дегенеративными изменениями в эпителии канальцев иногда обнаруживается острый капиллярный гломерулонефрит. Поражение почек возможно также при отравлениях такими нефротоксическими ядами, как антифриз, сулема и др., а также гемолитическими ядами — укусной кислотой, медным купоросом.

Описана токсическая нефропатия при хронической интоксикации солями лития, которая характеризуется последовательным нарушением функции нефрона: вначале нарушаются процессы клубочковой фильтрации, затем реабсорбции, в дальнейшем снижается и депурационная функция почек. Полиурия при интоксикации литием обусловлена дефицитом антидиуретического гормона в крови и способностью лития ослабить действие антидиуретического гормона на почки. В редких случаях возможно развитие анурии, обусловленной резким угнетением клубочковой фильтрации (исследования в эксперименте). Морфологически при интоксикации литием характерна органическая интерстициальная нефропатия с фиброзом коркового и мозгового отдела почек, атрофией дистальных канальцев и формированием микроцист. Следует отметить, что в клинической картине профессиональных заболеваний интоксикации солями лития встречаются редко, при этом достаточно часто данные интоксикации наблюдаются при лечении больных психотропными средствами, содержащими литий. Кроме того, возможны токсические поражения почек при производстве и применении циклоспорина — иммунодепрессанта, используемого при трансплантации почек. Хроническое поражение циклоспорином приводит к необратимому снижению скорости клубочковой фильтрации, невыраженной протеинурии и арте-

риальной гипертензии. Нередко развивается гиперкалиемия, в том числе из-за резистентности канальцев к альдостерону. Гипомагниемия встречается реже и является результатом избыточной потери магния с мочой и причиной еще более тяжелого нарушения — гипокальциемии. Среди лекарственных препаратов нефротоксический эффект выражен у аминогликозидов (по степени нефротоксичности аминогликозиды по нисходящей: неомицин-гентамицин-мономицин^φ-канамицин). Для нефротоксического действия аминогликозидов характерны протеинурия, энзимурия, фосфолипидурия, повышение уровня креатинина и мочевины в крови; в редких случаях олигурия. Кроме того, нефротоксическим действием обладают препараты из группы НПВС (так называемый анальгетической нефропатии синдром, ингибиторы ангиотензин превращающего фермента), препараты, содержащие платину, рентгеноконтрастные вещества.

Профессиональные поражения почек также могут быть связаны с профессиональными воздействиями нагревающего микроклимата и низких температур. Длительному воздействию холода и влажности могут подвергаться рабочие ряда профессий, связанных с необходимостью проводить много часов на открытом воздухе и в воде в холодное время года (судовые рабочие, рабочие плотов и др.). Резкое охлаждение может способствовать развитию как острого нефрита, так и хронического нефрита. Охлаждение может также провоцировать пароксизмальную гемоглобинурию с характерной для нее лихорадкой, пониженной резистентностью эритроцитов и кровавой мочой с наличием гемоглобина в ней.

Изменения выделительной функции почек при воздействии высоких температур описаны впервые в 1932 г. видным отечественным профпатологом Адой Марковной Рашевской.

Работа, связанная с высокой температурой производственной среды, может приводить к перегревам, что приводит к повышенному потоотделению. Такого рода микроклимат создается в помещениях, где технология связана со значительными выделениями тепла в окружающую среду. Это возможно, когда производственные процессы идут при высокой температуре (обжиг, прокаливание, спекание, плавка, варка, сушка). Источниками тепла являются нагретые поверхности оборудования, ограждений, нагретые до высокой температуры обрабатываемые материалы, остывающие изделия, горячие пары и газы. Выделение тепла определяется также работой машин, станков, вследствие чего механическая и электрическая энергия переходит в тепловую. В химических производствах выделение тепла может быть связано с экзотермическими химическими реакциями. Если выделение тепла в холодный период года превышает теплотери здания за счет охлаждения и при этом составляет более 23 Вт/м³, то такие цеха традиционно называются «горячими».

К числу таких производств с нагревающим микроклиматом относятся: горячие цеха цветной и черной металлургии, машиностроительной, химической и текстильной промышленности, стекольных и сахарных заводов, добыча угля и руды в глубоких шахтах. Температура воздуха в горячих цехах может достигать 33–40 °С, а в ряде случаев, в особенности в летнее время, и более

высоких уровней. В условиях нагревающего микроклимата работают и люди, выполняющие свои профессиональные обязанности на открытом воздухе в летний период при значительной инсоляции в средней полосе, на юге России (сельскохозяйственные рабочие, строители).

Выделение солей и повышенная жажда вызывают потребность в приеме больших количеств жидкости и нарушают водно-солевой баланс организма. При кратковременных интенсивных перегревах в моче могут появляться белок, цилиндры, эритроциты за счет раздражения почечной паренхимы, вследствие выделения концентрированной мочи из-за повышенного потоотделения. При длительной работе в условиях высокой температуры повышенный диурез иногда имеет склонность с годами уменьшаться вследствие ухудшения сердечной деятельности и ослабления функции почек. Изредка может появиться никтурия, а впоследствии даже уменьшение концентрационной способности почек, падение количества хлоридов.

Длительному воздействию холода и влажности могут подвергаться рабочие ряда профессий, связанных с необходимостью проводить много часов на открытом воздухе и в воде в холодное время года.

В условиях охлаждающего микроклимата находятся большое количество людей, занятых наружными работами или работами на открытом воздухе в холодный период времени (зимой, ранней весной, поздней осенью). Это нефтяники, газовики, строители зданий, мостов, железных дорог, туннелей, лесозаготовители, сельскохозяйственные рабочие, работники горнорудных и угольных карьеров. Кроме того, в похожих условиях оказываются в холодное время года и рабочие в неотапливаемых помещениях элеваторов, складов, хладокомбинатов, некоторых цехах судостроительных заводов. Воздействию охлаждающего микроклимата, влажности и, вследствие этого, общему переохлаждению организма в производственных условиях могут подвергаться также сплавщики леса и рыбаки. Охлаждающий микроклимат вызывает дискомфортное тепловое ощущение и напряжение процессов терморегуляции организма, что может приводить к дефициту тепла и переохлаждению. Доказано, что переохлаждение может способствовать развитию как острого нефрита, так и хронического нефрита. Охлаждение может также провоцировать пароксизмальную гемоглобинурию с характерной для нее лихорадкой, пониженной резистентностью эритроцитов и кровавой мочой с наличием гемоглобина в ней.

Патогенез. Выделяют два основных патогенетических механизма токсического поражения почек (Гоженко А.И., 2006).

При первом механизме поражение связано с прямым токсическим воздействием нефротропных ядов на почечную ткань. Поражаются главным образом проксимальные отделы нефрона, где в основном происходит реабсорбция токсических веществ, профильтрованных клубочками. Эпителий этого отдела отличается наиболее сложной структурой, большой активностью обменных процессов и очень чувствителен к повреждающему действию токсических веществ. Развиваются дистрофически-дегенеративные изменения эпителия канальцев вплоть до некроза («выделительный некронефроз»).

При втором механизме поражения почек обусловлены расстройством гемодинамики в почках на фоне нарушения общего кровообращения в ответ на химическую травму. При уменьшении объема циркулирующей крови значительно уменьшается почечный кровоток, что вызывает резкое снижение клубочковой фильтрации, рефлекторный спазм артерий коры почек, раскрытие артериовенозных анастомозов, через которые кровь, минуя корковую зону, «сбрасывается» в пирамиды. Нарушение почечного кровообращения приводит к ишемии почек. Следствием ишемии является повреждение канальцевого аппарата вплоть до некроза канальцевого эпителия, разрушение базальной мембраны клубочков и т.д. Избирательная ишемия коры может привести к развитию обширных симметричных кортикальных некрозов. В результате ишемии почки и некроза канальцев возникает отек интерстициальной ткани почки. Спазм почечных сосудов в сочетании с токсической коагулопатией может способствовать возникновению рассеянного внутрисосудистого свертывания, усугубляющего расстройства почечной гемодинамики.

При некоторых острых интоксикациях происходит закупорка почечных канальцев продуктами распада гемоглобина (отравления мышьяковистым водородом, медным купоросом), миоглобина («миоренальный синдром»), кристаллами оксалатов (отравления этиленгликолем).

Кроме того, отравление этиленгликолем приводит к симметричному кортикальному некрозу почек, сочетающемуся с гликолевым нефрозом. Почка увеличена, на разрезе влажная; гистологически выявляется баллонная дистрофия эпителия почечных канальцев с кристаллами оксалатов в их просвете и внутри клеток. Возможен и иммунологический (токсико-аллергический) механизм повреждения почек, когда острая почечная недостаточность развивается при попадании в организм сравнительно небольших количеств или относительно малотоксичных химических соединений. Хлорированные углеводороды вызывают жировую дистрофию нефроцитов почечных канальцев проксимальных и дистальных отделов нефрона (дихлорэтан) и гидropическую дистрофию нефроцитов (четырёххлористый углерод). Острый гемоглобинурийный нефроз развивается при отравлении гемолитическими ядами, внутрисосудистом гемолизе другой этиологии. Характерны пигментные цилиндры в просвете почечных канальцев и поражение эпителия почечных канальцев вследствие реабсорбции гемоглобина.

Клиническая картина

Одним из ранних признаков токсической нефропатии является снижение диуреза до олигурии и анурии. Плотность мочи нарастает до 1024–1052, протеинурия — до 33 г/л, возникает азотемия, снижаются клубочковая фильтрация и канальцевая реабсорбция. **У больных появляются боли в поясничной области, связанные с нарастающим интерстициальным отеком почек, и одутловатость лица.**

Таблица 11.1. Основные клинические формы профессиональных поражений почек и мочевыводящих путей

Клиническая форма	Ведущие клинические проявления
Тубулоинтерстициальный нефрит (острый и хронический)	<p>При развитии острого отравления (острый тубулоинтерстициальный нефрит) на 2–3 день появляются жалобы на общую слабость, боли ноющего характера в поясничной области, снижение аппетита, повышение температуры тела. Определяется мочево́й синдром (умеренный), возможно повышение артериального давления. Определяется полиурия с низкой удельной плотностью мочи. Характерны также протеинурия, микрогематурия, цилиндрурия. Для верификации диагноза необходимо проведение биопсии почек. Хронический тубулоинтерстициальный нефрит проявляется, как правило, не только признаками почечного поражения, но и признаками, характерными для той или иной профессиональной интоксикации.</p> <p>В начальных стадиях поражаются каналцы, вследствие чего нарушается их реабсорбционная функция, что проявляется полиурией, которая сочетается с частым мочеиспусканием и сопровождается жаждой.</p> <p>При прогрессировании патологии полиурия увеличивается, проявляются признаки обезвоживания, электролитные нарушения различной степени выраженности. При анализе мочи выявляется гипостенурия, умеренная протеинурия, реже цилиндрурия. Возможно осложнение папиллярным некрозом, также может наблюдаться обтурация мочеточников некротизированными элементами, лихорадочный и анемический синдромы</p>
Острая почечная недостаточность	<p>В клиническом течении острой почечной недостаточности выделяют четыре периода.</p> <p>Первый период профессиональной интоксикации, как правило, проявляется симптомами, специфичными для данного вида отравления. При этом вне зависимости от поражения других органов и систем организма общими для них являются изменения в моче — протеинурия, лейкоцитурия, эритроцитурия, цилиндрурия, оксалатурия (отравление этиленгликолем), гемоглобинурия (отравление мышьяковистым водородом), миоглобинурия (при «миоренальном синдроме»).</p> <p>Второй период олигоанурии развивается через 1–2 сут после острого отравления и характеризуется резким нарушением функции почек — образование мочи уменьшается (менее 500 мл/сут) или вообще прекращается (продолжительность олигоанурии может длиться от нескольких часов до нескольких недель). Следует отметить, что к началу олигоанурии симптомы интоксикации сглаживаются и нередко исчезают, вследствие чего состояние больных может улучшаться, несмотря на отсутствие мочи. При длительной анурии прогрессируют симптомы уремии, и на высоте уремического синдрома (без раннего использования современных методов лечения (гемодиализ, перитонеальный диализ и др.) может наступить летальный исход.</p> <p>Третий период — восстановление диуреза с переходом в полиурию. Выделение мочи увеличивается с каждым днем и достигает 2–2,5 л и более. Моча характеризуется низкой плотностью, содержит умеренное количество белка (протеинурия), также характерны эритроцитурия, лейкоцитурия, цилиндрурия, реже пиурия. Кроме того, определяются клетки канальцевого эпителия с признаками дистрофии. Большую опасность в этом периоде представляют инфекционные осложнения (пиелонефрит, пневмония, септикопиемия), которые могут привести к летальному исходу.</p> <p>Четвертый период (выздоровление) начинается с момента нормализации уровня азотистых шлаков (к концу 1–2-го месяца). Патологические элементы из осадка мочи исчезают через 3–6 мес. Концентрационная способность почек восстанавливается к исходу 6–12 мес. Полное восстановление функционального состояния почек наступает через 1–2 года.</p> <p>В отдельных случаях возможен переход острой почечной недостаточности в хроническую почечную недостаточность</p>

Клиническая форма	Ведущие клинические проявления
Хроническое воспаление слизистой оболочки мочевого пузыря	В начальных стадиях заболевание нередко протекает бессимптомно, и при исследовании мочи не всегда удается обнаружить патологические изменения. В дальнейшем появляется клиническая картина геморрагического цистита — учащенное и затрудненное мочеиспускание, сопровождающееся резью, микро- или макрогематурией. Прекращение контакта с нефротоксическими веществами и лечение способствуют обратному развитию цистита, при продолжении работы в контакте с химическими или физическими факторами, оказывающими воздействие на систему мочеобразования и мочевыделения возможны рецидивы заболевания
Опухоли почек и мочевого пузыря	Длительный контакт с канцерогенными соединениями при неудовлетворительных санитарно-гигиенических условиях труда может привести к возникновению дизурических явлений и развитию доброкачественных опухолей мочевыводящих путей, преимущественно мочевого пузыря (папилломы), с последующей трансформацией в рак

А.И. Гоженко (2006) предложена рабочая патогенетическая классификация токсических нефропатий, использование которой может быть полезным при диагностике и лечении токсических нефропатий.

Патогенетическая классификация токсических нефропатий

I. По этиологии.

1. Токсические нефропатии при эндогенных интоксикациях:
 - а) оксалатная нефропатия;
 - б) цистиновая нефропатия;
 - в) уратная нефропатия.
2. Токсические нефропатии при экзогенных интоксикациях:
 - а) лекарственные нефропатии;
 - б) нефропатии, индуцированные тяжелыми металлами;
 - в) алкогольные нефропатии.

II. По механизму повреждения почек.

1. Гломерулопатии.
2. Тубулопатии с преимущественным поражением проксимального отдела нефрона.
3. Тубулоинтерстициальные нефропатии.
4. Комбинированные поражения нефрона.

III. По клиническому течению.

1. Острые нефропатии (до развития острой почечной недостаточности).
2. Острая почечная недостаточность.
3. Хронические нефропатии с исходом в хронические почечные недостаточности.

Кроме того, выделены следующие три степени тяжести токсической нефропатии.

1. При легкой форме у практически здоровых людей определяются умеренные и быстро проходящие (1–3 нед) изменения в моче (микрогематурия, умеренная протеинурия, цилиндрурия, пиурия), с небольшим изменением качественного и морфологического состава мочи и функции почек: клубочковой фильтрации ($J76,6 \pm 2,8$ мл/мин) и почечного плазмотока

($J552,2 \pm 13,6$ мл/мин) с нормализацией этих показателей после проводимого лечения или прекращения контакта с химическими веществами. Азотовыделительная и концентрационная функции почек обычно не изменяются.

2. При нефропатии средней степени тяжести изменения в моче более выраженные и стойкие (до 2–3 нед). Характерны изменения качественного и морфологического состава мочи и сопровождаются заметным снижением клубочковой фильтрации ($J60,7 \pm 2,8$ мл/мин), канальцевой реабсорбции ($J98,2 \pm 0,1\%$) и почечного плазмотока ($J467,8 \pm 20,2$ мл/мин). Клинически отмечается нарушение водовыделительной функции (олигурия), выявляется умеренное повышение креатинина крови при нормальном содержании других фракций остаточного азота.
3. Выраженные формы нефропатии развиваются при острых тяжелых отравлениях химическими веществами (хлорированные углеводороды, органические соединения ртути, хлор- и фосфорорганические пестициды и др.) и сопровождаются различной степенью выраженности острой почечной недостаточности. Отмечаются выраженные явления олигурии, азотемии, креатининемии. Синдром острой почечной недостаточности сопровождается также резким снижением клубочковой фильтрации ($J22,8 \pm 4,8$ мл/мин), угнетением реабсорбции ($J88,9 \pm 1,8\%$), значительным снижением почечного плазмотока ($J131,6 \pm 14,4$ мл/мин).

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕЧНОЙ ОБЛАСТИ

Профессиональный рак мочевого пузыря — одна из первых форм злокачественных новообразований, возникновение которых было доказательно связано с воздействием профессиональных вредностей (рак мочевого пузыря в анилинокрасочной промышленности). Бесспорными канцерогенами для мочевого пузыря оказались 2-нафтиламин, бензидин и 4-аминобифенил, что было доказано еще в начале 60-х гг. прошлого века (Boyland E., 1961; Mattea E., 1960).

Всасываясь через кожу и (или) желудочно-кишечный тракт, эти вещества попадают в печень, где превращаются в активный 2-амино-1-нафтол, который инактивируется в результате соединения с серной или глюкуроновой кислотой и в виде спаренных комплексов выделяется с мочой. Под действием энзимных систем мочи (бета-глюкуронидаза, сульфатаза) происходит гидролиз этих соединений с высвобождением активного 2-амино-1-нафтола, непосредственно воздействующего на уроэпителий. В описанном механизме наибольшее значение придается повышению активности ферментов мочи.

Кроме ароматических аминов, риск возникновения профессионального рака мочевого пузыря повышается при профессиональном контакте с нефтепродуктами — бензином, керосином, смазочными маслами. Так, М.Б. Пряничниковой (1977, 2014) было проведено эпидемиологическое

исследование рака мочевого пузыря в крупной промышленной области, в которой не было анилинокрасочного производства, при этом наиболее многочисленной профессиональной группой среди заболевших оказались шоферы, водители сельскохозяйственной техники, бывшие танкисты и авиационные техники, составившие 33% среди больных и лишь 11% в контроле.

Исследования, проведенные в США, позволяют включать в эту группу также маляров, рабочих кожевенной промышленности, рабочих химчисток и т.д. При этом, по оценке D.T. Silverman с соавт. (1989), с профессиональными вредностями связаны 20% случаев рака мочевого пузыря в США.

В промышленности производятся и используются многие вещества, соединения и продукты, в отношении которых имеются достаточные доказательства их канцерогенной опасности (табл. 11.2).

Хотя профессиональные новообразования, в том числе и профессиональный рак мочевого пузыря, не имеют каких-либо специфических клинических симптомов, но для решения вопроса о профессиональном генезе заболевания необходимо учитывать следующие факторы:

- избирательность поражения тем или иным канцерогеном, наличие так называемых органов-мишеней, например, мочевого пузыря у работников анилинокрасочной промышленности;
- достаточно длительная экспозиция профессионального канцерогена;
- присутствие фоновых и предопухолевых заболеваний [рак мочевого пузыря, как правило, возникает на фоне хронического рецидивирующего папилломатоза (папиллом мочевого пузыря), которые следует рассматривать как предраковое заболевание];
- длительный латентный период развития профессиональных опухолей, что существенно затрудняет их диагностику, так как за это время (иногда десятки лет) могут существенно измениться условия труда, профессиональная деятельность больного.

Длительное время рак мочевого пузыря может не проявляться клинически, больные предъявляют жалобы на дизурические расстройства, кровотечение при мочеиспускании.

Диагностика

Больные с профессиональными поражениями почек и мочевыводящих путей могут быть пациентами не только врача-профпатолога или врача-нефролога, но и врача-терапевта, врача-уролога, врача-онколога (при злокачественных новообразованиях данной области). При начальных стадиях поражения симптоматика, как правило, неспецифична и укладывается в клиническую картину полисистемного (полиорганного) поражения с легкими дизурическими расстройствами, характерными для ряда профессиональных интоксикаций. При продолжении контакта с вредным производственным фактором происходит нарастание изменений со стороны почек и мочевыводящих путей (при этом изменения, как правило, уже имеют морфологическую основу, связанную с токсико-дистрофическими изменениями почечной паренхимы) с развитием острой или хронической почечной недостаточности.

Таблица 11.2. Канцерогены химической природы, приводящие к развитию злокачественных новообразований мочевого пузыря

Причинный химический фактор, обладающий канцерогенным действием	Использование в промышленности	Примечания
4-Аминодифенил	Применяется в резиновой промышленности в качестве высокоэффективного антиоксиданта. Встречается также в виде примеси в анилине и дифениламине	У 11% рабочих, имевших с ним производственный контакт в течение 1,5–19 лет, был обнаружен рак мочевого пузыря
Бензидин и красители на его основе	Бензидин — полупродукт в производстве большого числа азокрасителей. Кроме того, контакт с бензидином возможен при работе в лабораториях (исследование крови, снятие отпечатков пальцев). Красители на основе бензидина (прямой коричневый, прямой синий и прямой черный) используются при окраске кожи, шелка, целлюлозы, шерсти, ацетатных и нейлоновых волокон	Связь между профессиональным контактом с бензидином и развитием рака мочевого пузыря доказана при стаже работы 15 лет и более. Канцерогенная активность красителей на основе бензидина проявляется после метаболических превращений, в результате которых образуется бензидин (получены убедительные данные на экспериментальных животных)
Кадмий и его соединения (в том числе соли кадмия)	Контакт возможен как при использовании кадмия в производстве полупроводниковых материалов, люминофоров, гальванических элементов, стержней в ядерных реакторах и др., так и при использовании цинка с его примесью (например, при гальванизации стали)	У лиц, экспонированных к соединениям кадмия, повышен риск развития рака предстательной железы и мочеполовых путей (а также рака легкого и других отрезков респираторного тракта)
Каменноугольные и нефтяные смолы, пеки и их возгоны	Каменноугольные смолы являются побочным продуктом сухой перегонки или коксования угля и представляют собой сложные смеси, в которых содержится большое количество органических соединений, — ароматические углеводороды, фенолы, гетероциклические вещества и др. Служат сырьем для производства нафталина, крезолов, пеков и других материалов. Используются в сталелитейных производствах в качестве топлива, а также в фармацевтической промышленности. Каменноугольные пеки представляют собой сложные смеси ароматических и гетероциклических соединений, конденсированных ароматических структур, сажистых образований и механических примесей угля и кокса. Воздействие на работающих отмечается при перегонке каменноугольной смолы, пиролизе нефти, дерева, торфа, в алюминиевой промышленности (входит в состав анодной массы для электролизеров), а также при получении изоляционных материалов, пластмасс и др.	Среди профессий, имеющих контакт с каменноугольными смолами, отмечено повышение риска заболеваемости раком мочевого пузыря, почек, желудочно-кишечного тракта, органов кроветворения (лейкозы). Кроме того, анализ смертности среди рабочих топливной промышленности выявил высокий риск рака кожи мошонки. Выявлен высокий риск рака мошонки среди рабочих топливной промышленности, рака легких и мочевого пузыря среди рабочих алюминиевой промышленности, имевших контакт с возгонами каменноугольных пеков

Окончание табл. 11.2

Причинный химический фактор, обладающий канцерогенным действием	Использование в промышленности	Примечания
Минеральные масла неочищенные или не полностью очищенные	Химический состав зависит как от исходного сырья, так и от процессов очистки масел. Получают их при переработке нефти. Масла широко используют для изготовления смазочно-охлаждающих жидкостей. Выделяющиеся при их применении аэрозоль, акролеин поступают в органы ингаляционным путем и через кожные покровы. Смазочно-охлаждающие жидкости на масляной основе охлаждаются режущим инструментом, ускоряют обработку металла на металлорежущих станках, при прессовании и штамповке заготовок в кузнечно-прессовых цехах; масла используют для закаливания изделий. В месте соприкосновения деталей происходят нагревание металла и разложение при-меняемых смазочно-охлаждающих жидкостей с образованием летучих химических веществ, аэрозоля масла, содержащего полициклические ароматические углеводороды и акролеин. Известную опасность представляет сульфурезол (смесь Гудрона с веретенным дистиллятом и примесью серы)	Среди работающих в контакте со смазочно-охлаждающими маслами, содержащими в качестве добавок ароматические амины, увеличена частота рака мочевого пузыря
2-Нафтиламин	2-Нафтиламин — промежуточный продукт при производстве красителей. В свободном состоянии в природе не встречается, образуется при пиролизе азотсодержащих органических продуктов. Обнаружен в каменноугольной смоле, дыме отопительных систем и сигарет. В виде примеси содержится в промышленных образцах 1-нафтиламина. Производство 2-нафтиламина в Российской Федерации запрещено	Эпидемиологические исследования показали, что существует причинная связь между профессиональным контактом с 2-нафтиламином или его смесями и возникновением рака мочевого пузыря. Имеются доказательства его канцерогенности для лабораторных животных и в экспериментальных тестах
Хрома шестивалентного соединения (триоксид, соли хромовой кислоты)	Хром и его соединения широко применяются в сталелитейной, машиностроительной, электрохимической и других отраслях промышленности, при синтезе органических красителей и др.	У рабочих производства металлических сплавов, контактирующих с соединениями шестивалентного хрома, выявлен повышенный риск возникновения злокачественных новообразований органов дыхания, особенно при комбинированном воздействии соединений хрома и асбеста. У них также была повышена частота опухолей пищевода, предстательной железы, верхнечелюстной пазухи
Каптафол	Каптафол — фунгицид, применяется как отдельно, так и совместно с инсектицидами и другими фунгицидами	Имеются экспериментальные доказательства его канцерогенности (риск развития аденокарцином и сосудистых опухолей сердца, гепатоцеллюлярных и почечных карцином)

Таблица 11.3. Дифференциальная диагностика по синдрому острой почечной недостаточности при токсической нефропатии

Факторы, определяющие развитие острой почечной недостаточности	Описание
Токсические факторы	Тяжелые металлы (свинец, кадмий, ртуть и др.), органические растворители. Антибиотики (прежде всего из группы аминогликозидов), сульфаниламиды, НПВС, циклоспорин, препараты лития, рентгеноконтрастные вещества. Суррогаты алкоголя. Бледная поганка
Ишемические факторы	Шок: • гиповолемический; • септический; • анафилактический. Травма Гипоксия
Воздействие пигментов	Гемолиз, рабдомиолиз
Воспалительные факторы	Острый гломерулонефрит Острый интерстициальный нефрит
Смешанные	Сосудистая патология: • васкулиты; • тромбоз артерий; • тромбоз вен. Блокада канальцев: • уратами; • сульфаниламидами; • гиперкальциемия

Диагностика профессиональных поражений почек и мочевыводящих путей основывается на клинической картине, наблюдениях за диурезом и на данных лабораторных исследований (кислотно-щелочного состава, электролитов плазмы, показателей азотистого обмена).

Необходимы: обязательные исследования — общий анализ крови, общий анализ мочи, исследование мочи по Зимницкому, проба Реберга–Тареева, определение содержания в крови креатинина, мочевины, калия, кальция, натрия, хлоридов, магния, фосфора, мочевой кислоты, коагулограмма; специальные исследования — определение содержания в крови «уремических токсинов» (инсулин, глюкагон, паратгормон, натрийуретический гормон, УЗИ-почек и мочевыводящих путей, брюшной полости, сцинтиграфия почек, радиоизотопная ренография, эхокардиография, ЭКГ, рентгенография органов грудной полости, дополнительные методы исследования (по показаниям) — исследование мочи на бактериурию, посев мочи по Прейсу–Школьниковой, КТ, пункционная биопсия почек, консультации специалистов (профпатолог, терапевт, нефролог, уролог, онколог).

Диагностика злокачественных новообразований мочевого пузыря проводится при цистоскопии с проведением при необходимости биопсии, в качестве скрининга важное значение имеет регулярное цитологическое исследование мочи. При раке мочевого пузыря происходит нарушение обмена триптофана, что определяет информативность определения в моче канцерогенных метаболитов.

литов триптофана — 3-оксиантраниловой кислоты и 3-оксикинурина — как скринингового метода диагностики.

Лечение

Развитие острой почечной недостаточности при токсической нефропатии требует проведения неотложных мероприятий, применения комплексной этиопатогенетической и симптоматической терапии, которая особенно важна в начальном периоде отравления, когда структурные изменения в почках еще не выражены. Так, при острых отравлениях, помимо шоковой терапии, проводят мероприятия по удалению яда из организма, такие как промывание желудка, форсированный диурез с ощелачиванием, ранний гемодиализ, детоксикационная гемосорбция, гемофильтрация, перитонеальный диализ, плазмаферез (при массивном внутрисосудистом гемолизе и миоглобинурии). Применение этих мер в раннем периоде острых отравлений нефротоксическими ядами позволяет вывести эти вещества из организма и предупредить поражение почек. Кроме того, при всех вариантах поражения почек при интоксикациях тяжелыми металлами оправдано назначение антигипертензивных препаратов.

При восстановлении гемодинамики в раннем периоде острой почечной недостаточности и даже в начале олиго-анурической стадии (до развития выраженных морфологических изменений в почках) следует проводить стимуляцию диуреза [аминофиллин (Эуфиллин[®]), маннитол, фуросемид (Лазикс[®]), фуросемид]. При развившейся острой почечной недостаточности и длительной олигоанурии применение диуретических средств неэффективно и даже противопоказано, так как может ухудшить состояние больного.

Показаниями к гемодиализу являются:

- 1) достоверно установленный факт токсического поражения (профессиональное поражение или прием внутрь);
- 2) наличие токсического вещества в крови или моче.
- 3) типичная клиническая картина отравления и стойкое сохранение симптомов интоксикации, несмотря на предварительное использование других методов лечения;
- 4) следующие лабораторные показатели: содержание мочевины в плазме выше 3 г/л; содержание калия выше 6,5 ммоль/л; резкое клиническое ухудшение состояния больного.

Прогноз

При своевременном устранении контакта с вредным производственным фактором прогноз большинства нефропатий, ими обусловленных, относительно благоприятный (так, свинцовая нефропатия может полностью регрессировать). Однако наличие стойкой тяжелой артериальной гипертензии и гиперурикемии ухудшает почечный прогноз и увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, хроническая свинцовая нефропатия является фактором риска развития аденокарциномы почек. Прогноз при профессиональных злокачественных новообразованиях почек и органов мочевого выведения зависит от агрессивности клеточного роста, своевременности выявления и лечения.

Экспертиза связи заболевания с профессией

Профессиональные поражения почек и мочевыводящих путей, находясь в тесной связи с нарушениями той или другой системы при профессиональных интоксикациях или профессиональных поражениях от воздействия физических факторов, могут играть важную роль среди других клинических проявлений профессионального заболевания и являться одной из причин снижения трудоспособности больных. Обязательным условием выявления роли профессиональных факторов в возникновении и развитии профессиональных поражений почек и мочевыводящих путей является тщательное изучение гигиенических условий труда, изучение профессионального маршрута пациента, стажа работы в условиях воздействия тех или иных вредных производственных факторов, наличие превышения ПДУ и ПДК вредных производственных факторов, особенностей клинического течения заболевания, связь клинических проявлений с началом или прекращением работы во вредных условиях труда.

Профилактика

В системе профилактики особую роль играет проведение предварительных (при поступлении на работу) и периодических медицинских осмотров. Периодические медицинские осмотры проводятся 1 раз в год с обязательным участием профпатолога, терапевта, нефролога, уролога согласно приказу Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 № 302н «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и порядка проведения предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда».

Противопоказаниями для приема на работу в контакте с химическими веществами и физическими факторами, обладающими тропностью к системе мочеобразования и мочевыделения, являются следующие заболевания и патологические состояния: заболевания почек и мочевыводящих путей, все болезни крови и вторичный анемический синдром, заболевания печени, органические заболевания центральной нервной системы, психические заболевания, наркомания и алкоголизм. Постоянно контактирующих с потенциально опасными канцерогенными углеводородами должны консультировать уролог, онколог, следует регулярно проводить УЗИ почек и мочевыводящих путей.

Всем больным с профессиональными поражениями почек и мочевыводящих путей противопоказано значительное физическое напряжение, неблагоприятный микроклимат (охлаждение, перегревание, высокая влажность), частая смена климатических условий, контакт с нефротоксическими факторами химической и физической природы.

Большая роль в профилактике профессиональных поражений почек и мочевыводящих путей принадлежит дальнейшему совершенствованию технологических процессов, снижающих воздействие на работающего вредных производственных факторов химической и физической природы.

Так, для профилактики поражений почек при воздействии нагревающего микроклимата в целях ограничения отдачи тепла от производственного

оборудования в горячих цехах необходимо широко использовать средства локализации тепловыделений и теплоизоляции: теплопоглолительные, теплоотводящие, теплоотражательные экраны. Удаление избытка тепла из горячих цехов осуществляется вентиляцией и аэрацией (организованной естественной вентиляцией). Рекомендуется также во время регламентированных перерывов принимать гидропроцедуры, т.е. обмыть верхнюю половину тела водой с температурой от 34 до 26 °С (удаление избытка тепла с поверхности кожи), смывая пот и соли.

Организация питьевого режима в условиях нагревающего микроклимата должна преследовать цель обеспечения рабочих достаточным количеством питьевых средств. В горячих цехах рабочие должны иметь свободный доступ к средствам для утоления жажды, рекомендуется употреблять жидкость, содержащую витамины, полноценные белки, минеральные соли. При выполнении тяжелой физической работы в условиях значительной тепловой нагрузки (температура воздуха более 40 °С, интенсивное инфракрасное излучение), когда влагопотери составляют более 5 л за рабочую смену, хорошо зарекомендовал себя питьевой режим с использованием газированной подсолоненной воды (до 0,5% NaCl) из сатураторных установок.

Также в целях профилактики профессиональных поражений почек и мочевыводящих путей от воздействия факторов химической или физической этиологии показаны общеукрепляющие средства, витаминотерапия, препараты иммуномодулирующего действия.

Необходимо проведение профилактических мероприятий на канцерогенно-опасных предприятиях, в частности, необходимо максимальное устранение или сведение к минимуму профессиональных контактов с данными химическими соединениями.

Медико-социальная экспертиза

При подтверждении профессионального генеза поражения почек и мочевыводящих путей больной направляется на медико-социальную экспертизу. Бюро медико-социальной экспертизы признает больного нетрудоспособным в своей профессии. Определяется степень утраты общей трудоспособности (при наличии медицинских оснований — группа инвалидности).

Трудоспособность больных, перенесших острую почечную недостаточность, восстанавливается через 1–2 мес (несмотря на то, что полное восстановление функции почек наступает только через 1–2 года). Для закрепления эффекта лечения обычно рекомендуется временный перевод на легкую работу вне воздействия токсических факторов сроком на 2 мес.

У больных с хроническими интоксикациями и признаками токсической нефропатии вопросы экспертизы трудоспособности всегда решаются с учетом выраженности и стойкости основных клинических синдромов. Определяется нуждаемость в реабилитационных мероприятиях (реабилитационное, санаторно-курортное лечение, обеспечение лекарственными средствами для лечения профессиональных поражений почек и мочевыводящих путей, нуждаемость в профессиональном переобучении). При этом все соответствующие расходы покрывает Фонд социального страхования.