

*Jolanta Antonowicz-Juchniewicz**Anna Jodkowska**Dobrosława Kwiecińska*

NEFROPATIE WTÓRNE W PRAKTYCE LEKARZA MEDYCYNY PRACY I. NEFROPATIE WTÓRNE W PRZEBIEGU NARAŻENIA ZAWODOWEGO

SECONDARY NEPHROPATHIES IN OCCUPATIONAL HEALTH PRACTICE

I. SECONDARY NEPHROPATHIES DUE TO OCCUPATIONAL EXPOSURE

Z Kliniki Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego
Akademii Medycznej we Wrocławiu

STRESZCZENIE

Nerki są szczególnie podatne na działanie czynników toksycznych, które mogą prowadzić do ich uszkodzenia, a nawet niewydolności. Celem pracy było przedstawienie aktualnej wiedzy związanej z wpływem czynników toksycznych występujących w miejscu pracy na funkcję nerek. Autorzy skupili się na związkach, które najczęściej wywołują toksyczne uszkodzenie nerek, takich jak: metale ciężkie (w tym ołów, kadm, rtęć), rozpuszczalniki organiczne, pestycydy oraz krzemionka. W pracy przedstawiono wpływ tych czynników na określone struktury nerki oraz opisano molekularne mechanizmy ich nefrotoksyczności i karcinogenezy. Praca wskazuje na możliwości rozpoznania wczesnych symptomów nefropatii i zapobiegania w ten sposób jawnej klinicznie niewydolności nerek. Med. Pr., 2006;57(4):389–400

Słowa kluczowe: : nefropatie, metale ciężkie, pestycydy, rozpuszczalniki, biomarkery, narażenie zawodowe

ABSTRACT

Kidneys are particularly susceptible to the effect of toxic agents that can cause renal damage and even renal failure. The aim of this study was to present current knowledge of the influence of occupational toxic agents on renal functions. The authors describe the major nephrotoxic factors, such as heavy metals (including lead, cadmium, and mercury), organic solvents, pesticides and silica. They discuss changes in the kidney structure and molecular mechanisms of nephrotoxicity and carcinogenesis induced by occupational exposure to major toxic agents and also indicate possibilities of detecting the predicted nephrotoxicity symptoms so that clinical, overt renal insufficiency could be prevented. Med Pr 2006;57(4):389–400

Key words: nephropathy, heavy metals, organic solvents, pesticides, biomarkers, occupational exposure

Adres autorów: Pasteura 4, 50-367 Wrocław, e-mail: jola@chzaw.am.wroc.pl

Nadesłano: 12.06.2006

Zatwierdzono: 3.07.2006

WSTĘP

Czynność nerek ma zasadnicze znaczenie dla utrzymania stałości środowiska wewnętrznego organizmu, zwłaszcza w zakresie gospodarki wodno-elektrolitowej. W funkcji utrzymywania homeostazy można dostrzec dwa główne, ściśle związane ze sobą aspekty czynności nerek: wydalniczy i regulacyjny. Pierwszy sprowadza się do usuwania z moczem końcowych produktów przemiany materii. Drugi aspekt wiąże się ze zdolnością nerek do usuwania z organizmu wody i substancji rozpuszczonych w wodzie, tak aby objętość i skład płynów ustrojowych pozostawały bliskie wartościom optymalnym. Tę funkcję nerki pełnią w powiązaniu z elementami układu wewnątrzwydzielniczego. Nerkowe mechanizmy wydalania nadmiaru kwasów i oszczędzania zasad wspólnie z mechanizmem płucnym zapewniają także stabilizację stężenia jonów wodorowych w płynach ustrojowych (1).

Nerki są szczególnie podatne na działanie czynników toksycznych, które mogą prowadzić do ich uszkodzenia, a nawet niewydolności. Dzieje się tak z powodu ich obfitego ukrwienia (przepływ krwi przez nerki sięga 20% objętości minutowej serca, tj. ok. 1,2 l/min), rozległej powierzchni naczyń włosowatych sączących oraz zagęszczenia w cewkach większości składników osocza. Jak również przyczynia się do tego udział komórek cewek nerkowych w biotransformacji i transporcie substancji chemicznych (2,3). Nerki obok układu oddechowego i wątroby mają podstawowe znaczenie w procesie wydalania substancji chemicznych z organizmu. Substancje o charakterze polarnym są wydalane przez nerki zwykle w postaci niezmienionej. Substancje rozpuszczalne w tłuszczach (niepolarne) podlegają przemianom biochemicznym i dopiero jako rozpuszczalne w wodzie są wydalane wraz z moczem. Na wydalanie przez nerki

mają wpływ przesączenie kłębuszkowe, bierna i aktywna resorpcja zwrotna oraz wydalanie aktywne. Dodatkowym czynnikiem jest pH moczu. Schorzenia układu moczowego wpływają negatywnie na wydalanie substancji chemicznych (4).

W przebiegu narażenia zawodowego na nerki oddziałują głównie substancje toksyczne (metale ciężkie, rozpuszczalniki, pestycydy i inne). W związku z tym autorzy skupią się na uszkodzeniach nerek wywołanych przez substancje chemiczne, czyli nefropatiach toksycznych.

Nefropatia toksyczna jest to zaburzenie funkcji lub struktury nerek, spowodowane działaniem substancji zewnątrzpochodnych lub patologicznych endogennych składników organizmu. Wyróżniamy kilka głównych mechanizmów patogenetycznych działania toksyn na nerki:

- 1) działanie na mięśnierz nerki:
 - a) działanie cytotoksyczne (zależne od dawki i długości narażenia),
 - b) działanie immunologiczne,
- 2) działanie przednerkowe (np. spadek ciśnienia tętniczego krwi),
- 3) mechanizm pozanerkowy (np. krystalizacja wewnątrzkanalikowa).

Ze względu na miejsce działania toksyn w samej nerce można wyróżnić uszkodzenie trzech struktur nerek:

- 1) tubulopatie,
 - 2) glomerulopatie,
 - 3) zmiany w tkance śródmięszkowej,
- a ze względu na dynamikę procesu:

- 1) uszkodzenia ostre,
- 2) uszkodzenia przewlekłe (5).

Zatrucia zawodowe są wciąż olbrzymim problemem toksykologicznym. Dominują wśród nich zatrucia przewlekłe. W związku z tym autorzy swą uwagę skupią przede wszystkim na schorzeniach przewlekłych nerek. Jednorazowe dawki wchłaniane przez organizm najczęściej są stosunkowo niewielkie i nie dają zazwyczaj objawów klinicznych zatrucia. Działanie szkodliwe, potęgowane codziennym wchłanianiem lub kumulacją, po pewnym czasie utajenia wywołuje w organizmie najpierw zmiany czynnościowe, a później morfologiczne. Duże znaczenie ma zapobieganie zatruciom zawodowym, ustalenie odpowiednich norm (NDS, DSB), jak również wczesne wykrywanie schorzeń (4). W przypadku nerek istotne jest określenie wczesnych zmian czynnościowych, a tym samym zapobieganie rozwinięciu się pełnoobjawowej niewydolności tego narządu. Jednym z ważniejszych zadań lekarza medycyny pracy jest

profilaktyka i wczesne wykrywanie zaburzeń funkcji narządów pacjenta pracującego w określonym narażeniu. W praktyce, w przypadku chorób nerek, wczesne, bezobjawowe zmiany możliwe są do wykrycia poprzez wykonywanie badań laboratoryjnych.

W szeregu przypadków proces chorobowy w nerkach nie ujawnia się, aż do momentu kiedy zostanie zniszczona znacząca ilość nefronów. Z tego względu niezwykle ważne jest, aby lekarz przemysłowy, opiekujący się pacjentami narażonymi zawodowo na nefrotoksyny, dysponował w czasie wykonywania badań okresowych możliwością oznaczania właściwych biomarkerów. Biomarkery te powinny wykazywać nie tylko wczesne objawy uszkodzenia nerek, ale również dawać możliwość określenia, jakie funkcjonalne części nerek uległy uszkodzeniu. Większość zmian chorobowych nerek dotyczy takich fragmentów nefronu, jak: kłębki nerkowe, proksymalny i dystalny kanalik nerkowy, śródbłonek, czy system naczyń krwionośnych nerek, chociaż dotychczas nie udało się wykazać, aby chemiczne czynniki nefrotoksyczne powodowały uszkodzenie charakterystycznych dla danej toksyny miejsc w nefronie. Zazwyczaj mamy do czynienia ze zjawiskiem uszkodzenia fragmentów strukturalnych lub powstania zaburzeń metabolicznych w kilku odcinkach nefronu. Ze względu na uszkodzony odcinek nefronu wyróżniamy: biomarkery dysfunkcji kłębków nerkowych, kanalików proksymalnych oraz dystalnych.

Do markerów oceniających funkcję kłębka nerkowego należy oznaczanie mocznika i kreatyniny we krwi, a także oznaczanie klirensu kreatyniny. Ten ostatni parametr jest bardziej czuły, ponieważ spadek klirensu o 50% w stosunku do wartości prawidłowej nie ma istotnego wpływu na stężenie kreatyniny w surowicy. Jednym z lepszych i częściej stosowanych markerów jest oznaczanie proteinurii. Przy czym uszkodzenie kłębków nerkowych wyraża się wydalaniem albumin (m.c. 69 kDa), białek o ciężarze cząsteczkowym > 40 kDa (transferyna, IgG), jak również składników strukturalnych kłębka nerkowego (fibronektyny, lamininy, kwasu siałowego), a także β 2-mikroglobuliny.

Z kolei do oceny funkcji kanalików bliższych stosujemy 2 rodzaje markerów:

- 1) substancje reabsorbowane z przesączu pierwotnego w kanaliku krętym I rzędu
- 2) substancje, które nie są wydalone w prawidłowym moczu.

Zaburzenia w procesie reabsorpcji są związane z wydzieleniem aminokwasów (przy czym aminoaciduria jest najczęściej związana z procesami ostrego uszko-

dzenia nerek) oraz wydalaniem białek niskocząsteczkowych. Białka te to grupa bardzo zróżnicowana. Należą do niej: enzymy (rybonukleaza, lizozym), hormony (insulina, somatotropina), białka transportowe (RBP – białko wiążące retinol, metalotioneiny), antygeny powierzchniowe (β 2-mikroglobuliny), cytokiny. Ważnymi wskaźnikami są substancje enzymatyczne – fosfataza alkaliczna, GGTP (gamma-glutamylotransferaza), AspAT (aminotransferaza asparaginianowa), LDH (dehydrogenaza mleczanowa), NAG (N-acetyloglukozaminidaza).

Jeśli chodzi o markery dysfunkcji kanalików dalszych, należą do nich: glikoproteina Tamm-Horfsfalla, osmolarność moczu, ciężar właściwy i kalikreina (6).

Wyżej wymienione substancje nie są wszystkimi związkami, jakie można oznaczyć, ale ukazują duże możliwości diagnostyczne, chociaż często ograniczone dostępnością metody oraz nakładami finansowymi. W dalszej części pracy autorzy przedstawiają wpływ określonych substancji nefrotoksycznych na nerki, a także możliwości szczegółowo związane z diagnostyką uszkodzeń nerek. Do substancji, które w warunkach narażenia zawodowego najczęściej wywołują zmiany chorobowe należy zaliczyć: metale ciężkie, rozpuszczalniki, oraz pestycydy i krzemionkę.

METALE CIĘŻKIE

Mechanizm, poprzez który metale wywołują zmiany chorobowe w nerkach, nie jest jeszcze w pełni poznany. W większości przypadków metale zaburzają komórkowe procesy molekularne poprzez wiązanie z białkami i kwasami nukleinowymi, co może zaburzać strukturę cząsteczek, zmieniać tempo metabolizmu komórki. Charakterystyczną cechą ich nefrotoksyczności są uszkodzenia dotyczące przede wszystkim regionu kanalików proksymalnego i kłębka nerkowego, ale również tkanki śródmiąższowej i naczyń nerkowych. Z badań na zwierzętach wynika, że głównym objawem uszkodzenia kłębków nerkowych jest spadek wskaźnika przesączania kłębkowego – GFR (poprzez spadek ciśnienia hydrostatycznego w naczyniach lub wzrost w kanalikach krętych), jak również nieprawidłowości ultrastruktury kłębuszka (uszkodzenie podocytów i komórek śródłonka). U ludzi uszkodzenie kłębuszków manifestuje się zazwyczaj jako choroba przewlekła i jest stanem świadczącym o zaawansowaniu intoksykacji.

Z kolei sposób oddziaływania metali na kanalik proksymalny, uszkodzenia jego poszczególnych fragmentów, jest jeszcze jednym ze słabiej poznanych mechanizmów nefrotoksyczności. W zależności od rodza-

ju metalu uszkodzeniu ulegają w pierwszej kolejności *pars recta* lub *pars convulsa*, a różnice we wrażliwości na uszkodzenie danej części kanalika zależą od komórek śródłonka. Uszkodzenie to obejmuje zmiany od martwicy komórek do subtelných wewnątrzkomórkowych zaburzeń morfologicznych lub czynnościowych. Taki przetrwały proces może doprowadzić do zmian o typie nefropatii kanalikowo-śródmiaższowej (infiltracji przez mononukleary, włóknienia śródmiąższowego, atrofii kanalików). W zależności od nasilenia zmian i ich lokalizacji może wystąpić stan ostry lub przewlekły. Inne części nefronu tj. pętla Henlego, kanalik dalszy, cewka zbiorcza są uszkodzane w dalszej kolejności (7,8),

Klinicznie zmiany wywołane przez metale toksyczne dla nerek można podzielić na 4 kategorie:

- 1) Ostre zmiany toksyczne w kanalikach nerkowych.
- 2) Cewkowo-śródmiaższowe zmiany zapalne.
- 3) Bezpośrednie toksyczne działanie na kłębuszki.
- 4) Choroby kłębuszków indukowane immunologicznie (8).

Każdy z metali może wywoływać inny typ zmian, manifestować się w klinicznie odmienny sposób. W następnej części pracy autorzy przejdą do szczegółowego omówienia toksyczności poszczególnych metali.

Ołów

Jednym z narządów krytycznych przy narażeniu na nieorganiczne związki ołowiu są nerki. Jego wpływ na ten narząd zależy od czasu trwania i wielkości narażenia, jak i od wieku (osoby starsze są bardziej wrażliwe na zmiany chorobowe) oraz uwarunkowań genetycznych (np. polimorfizmu genu dehydratazy kwasu δ -aminolewulinowego). W nerkach ołów wywołuje zmiany o typie zapalenia śródmiąższowego, tubulopatii, a w późnym stadium choroby uszkodzenia kłębków nerkowych. W pierwszym stadium intoksykacji występują zmiany morfologiczne i funkcjonalne komórek kanalików I rzędu, które są uznane za najbardziej wrażliwe na działanie ołowiu. Chociaż L.Fels i wsp. dowiedli, że również kłębuszek nerkowy ulega uszkodzeniu równoległe z kanalikiem proksymalnym, jednak nie w porównywalnym stopniu. Ołów kumuluje się w organellach komórkowych, szczególnie w jądrze, ale uszkadza również procesy oddychania w mitochondriach (9–13). Klinicznie uszkodzenie kanalika manifestuje się zaburzeniami transportowymi: aminoacydurią, glikozurią, zaburzeniami transportu jonowego. W fazie drugiej występują zmiany nieodwracalne – włóknienie śródmiąższowe, uszkodzenie kłębuszków nerkowych, atrofia cewek oraz zmiany aterosklerotyczne. Zmiany te mogą indukować utratę

enzymów przez komórki cewek oraz pojawienie się proteinurii o dużej i niskiej masie cząsteczkowej. Ponadto przy wzmożonym wchłanianiu ołowiu udokumentowano rozwój nadciśnienia tętniczego. Jego pojawienie się zależy zarówno od wpływu na nerki, jak i bezpośrednio na mięśnie gładkie naczyń. Ołów w nerkach zaburza funkcję Na^+/K^+ ATPazy, przez co hamuje reabsorpcję sodu w nerkach i zwiększa aktywność reninową osocza, a także zwiększa wrażliwość naczyń nerkowych na czynniki alfa-adrenergiczne poprzez zaburzenie stężenia jonów Ca^{+2} w komórkach okołokłębuszkowych (9).

Do parametrów określających zmiany subkliniczne nie można zastosować oznaczeń mocznika i kreatyniny, ponieważ ich poziomy w surowicy zwiększają się na skutek uszkodzenia 2/3 funkcji nerek. Do czułych wskaźników uszkodzenia kanalika proksymalnego przez związki ołowiu (przy stężeniu ołowiu w surowicy równym 40 $\mu\text{g}/\text{dl}$) należą białka filtrowane z surowicy krwi – β 2-mikroglobulina, α 1-mikroglobulina, RBP oraz NAG (enzym lizosomalny komórek kanalika krętego I rzędu), zarówno całkowita aktywność NAG, jak i izoenzym β -NAG (14). Do takich wskaźników należy również antygen rąbka szczoteczki komórek kanalika (15). Z kolei zaburzenia funkcji kłębuszka nerkowego mogą być rozpoznawane poprzez oznaczanie białek o wysokiej masie cząsteczkowej, szczególnie albumin (jako czułego wskaźnika wczesnego uszkodzenia kłębuszków), ale również IgG, IgM i α 2-makroglobuliny. Uważa się, że najważniejszym markerem odzwierciedlającym wczesne stadium nefropatii ołowiczej jest oznaczanie aktywności NAG. Jednak według niektórych badań wydalanie NAG koreluje tylko z obecnym narażeniem, a nie depozytami ołowiu w kościach i jego użyteczność jako markera przewlekłej nefropatii może być wątpliwa (16,17). Związek z przewlekłym narażeniem na ołów może mieć wydalanie z moczem α 1-mikroglobuliny (18). Wykazano jednak, że przy niskim narażeniu na ołów (PbB w zakresie 0,48–1,54 $\mu\text{mol}/\text{l}$) można nie stwierdzić zwiększenia wydalania wymienionych biomarkerów w moczu (9,19).

Według zaleceń dotyczących rozpoznawania i profilaktyki medycznej ołowicy przy podejrzeniu nefropatii ołowiczej (śródmiaższowego włóknienia i zmian zanikowych cewek nerkowych) badania powinny być poszerzone o próby czynnościowe nerek, a rozpoznanie nie powinno opierać się na markerach uszkodzenia nefronu. Diagnoza nefropatii ołowiczej powinna być ustalona w ośrodkach klinicznych i uprawnionych oddziałach szpitalnych (20).

Kadm

Objawy toksyczne u ludzi narażonych zawodowo na wdychanie kadmu występują w postaci uszkodzenia płuc oraz nerek. Kadm (Cd) w organizmie człowieka kumuluje się w wątrobie, kościach i nerkach (głównie w korze, na poziomie komórkowym w lizosomach komórek kanalika proksymalnego). Stosunek stężenia Cd w wątrobie do stężenia w nerkach wynosi około 0,3 ($\text{CdW}/\text{CdN} = 0,3$). U ludzi nienarażonych stężenie kadmu w nerkach nie przekracza 100 $\mu\text{g}/\text{g}$ tkanki nerkowej. Przy narażeniu zawodowym na kadm w granicach NDS – jego wydalanie z moczem nie powinno przekraczać 5 $\mu\text{gCd}/\text{g}$ kreatyniny. Jednak już przy wydalaniu kadmu z moczem w granicach 2 $\mu\text{g}/\text{g}$ kreatyniny obserwuje się jego negatywny wpływ na funkcję nefronu. Do uszkodzeń tych predysponują: palenie tytoniu, nawyki żywieniowe (mięso, ryby, owoce mające stężenie kadmu – 5–15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ świeżej masy, żywność pochodzenia roślinnego zawierająca ok. 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ oraz podroby dorosłych zwierząt i niektóre skorupiaki przekraczające 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ świeżej masy) oraz niskie zapasy żelaza w organizmie. Z tego ostatniego powodu u kobiet łatwiej rozwijają się objawy toksyczne działania kadmu na organizm. W organizmie kadm jest początkowo wiązany z albuminami, a następnie wychwytywany w wątrobie przez niskocząsteczkowe białko – metalotioneinę (MT), która pełni ważną rolę w metabolizmie metali ciężkich. Białko to w warunkach fizjologicznych stanowi rezerwową pulę jonów cynku i miedzi potrzebnych do syntezy metaloproteiny. Kompleks Cd-MT przedostaje się w niewielkich ilościach z wątroby do surowicy, a następnie ulega resorpcji w kanalikach nerkowych. Po degradacji kompleksu w lizosomach uwolniony kadm ulega wiązaniu w nerce z wytwarzaną w tym narządzie metalotioneiną bogatą w miedź. Kadm wchłonięty do krwi w postaci związanej z białkami niskocząsteczkowymi (metalotioneina) nie jest wychwytywany w wątrobie i ulega resorpcji w kanalikach nerkowych (10,21–26). Jony kadmu niezwiązane z metalotioneiną wiążą się z enzymami zależnymi od cynku blokując ich aktywność. Ich toksyczny wpływ na nefron polega na zaburzeniu funkcji kanalika krętego I rzędu, a nawet kłębuszka nerkowego. Następuje zaburzenie resorpcji zwrotnej w kanalikach nerkowych oraz wzrost przesączania kłębuszkowego. Obok wzrostu wydalania białek niskocząsteczkowych może pojawić się albuminuria, cukromocz, aminoacyduria, zaburzenia zagęszczania moczu. Dla intoksykacji kadmem również charakterystyczny jest wzrost wydalania wapnia, prowadzący do osteomalacji, osteoporozy i kamicy nerkowej. Hyperkalciuria może być czułym markerem uszkodzenia kanalików nerkowych w przebiegu narażenia na kadm (27).

W przypadku narażenia zawodowego można wyróżnić trzy progi działania zależne od stężenia Cd w moczu. Przy stężeniu Cd w moczu równym 2 µg/g kreatyniny (110 mg/kg kory nerki) występuje wzmożone wydalanie z moczem prostaglandyny 6-ketoPGF1a lub kwasu sialowego. Przy stężeniu Cd w moczu wynoszącym 4 µg/g kreatyniny (139 mg/kg kory nerki) występuje wzmożone wydalanie antygeny rąbka szczoteczkiowego BBA, enzymów (NAG) oraz białek wysokocząsteczkowych (albumin, transferryny), a przy stężeniu Cd w moczu w granicach około 10 µg/g kreatyniny następuje wzrost wydalania białek niskocząsteczkowych: β2-mikroglobuliny, RBP, antygeny rąbka szczoteczkiowego HF5 oraz niespecyficznego fosfatazy alkalicznej. Przy umiarkowanej mikroproteinurii (β2-mikroglobulina 300–1500 µg/g kreatyniny) oraz stężeniu Cd w moczu < 20 µg/g kreatyniny zmiany te traktuje się jako odwracalne. Bardziej zaawansowana proteinuria w przebiegu narażenia na kadm jest nieodwracalna. (26) Dalsze uszkodzenia kanalik krętego I rzędu predysponują do rozwoju niewydolności nerek. W kolejnej fazie działania kadmu może nastąpić, wcześniejsze niż związane z wiekiem, obniżenie szybkości przesączania kłębuszkowego (22,28) Wraz z zaawansowaniem uszkodzenia nerek wzrasta wydalanie Cd z moczem, ale maleje jego zawartość w korze nerki. Zakres badań przy ocenie narażenia na kadm obejmuje: przy narażeniu środowiskowym – NAG (który pojawia się przy niskiej ekspozycji), a przy narażeniu zawodowym – pomiar poziomu Cd wydalanego z moczem oraz markerów β2-mikroglobuliny i RBP. Można stosować pomiary innych wskaźników związanych z działaniem nefrotoksycznym kadmu, tj. metalotioneiny oraz miedzi wydalanych z moczem. Miedź pojawia się w moczu, gdy stężenie Cd w nerkach wynosi 50 µg/g tkanki nerkowej. Jednak wszystkie te markery nie są specyficznie związane z narażeniem na kadm. Czynnikiem swoistym dla narażenia na kadm, który pozwala na ocenę stanu czynnościowego nerek może być pomiar kadmu związanego z białkiem niskocząsteczkowym w moczu (CdBP). T. Wrońska-Nofer i wsp. stwierdzili, iż ocena nefrotoksyczności skutków działania omawianego metalu jest możliwa przy użyciu CdBP, a także, iż pomiar tego kompleksu umożliwia ocenę skutków działania nefrotoksycznego oraz szacowanie obciążenia ustroju tym metalem (12,21,29,30).

Rtęć

Nerki są drugim po ośrodkowym układzie nerwowym narządem krytycznym w przypadku narażenia na rtęć metaliczną. Lipofilna rtęć wykazuje powinowactwo do

tkanki mózgowej, jednak nerki są zawsze miejscem najwyższej kumulacji tego pierwiastka, bez względu na jego formę chemiczną. Rtęć jest magazynowana w komórkach nerkowych w jądrach w postaci kompleksów wielocząsteczkowych oraz w cytoplazmie w postaci kompleksów niskocząsteczkowych (31). Metal ten uszkadza przede wszystkim kanalik bliższy nefronu, w tym szczególnie *pars recta*. Toksyczność rtęci wynika z bezpośredniego wpływu rtęci na komórki, do których metal dostaje się od strony światła, jak i z zewnątrz kanalika krętego. Rtęć uszkadza metabolizm komórki wieloogniskowo poprzez zaburzenie mechanizmów obrony przed wolnymi rodnikami, przemian tlenowych, transportu błonowego oraz przepuszczalności błon, doprowadzając komórkę do degeneracji i śmierci. Wczesne zmiany biochemiczne wywołane przez rtęć obejmują indukcję produkcji glutationu i metalotioneiny, które stanowią bufor wiążący Hg. Rtęć ma wysokie powinowactwo do grup tiolowych białek, jak i substancji niebiałkowych. Indukuje ona stres oksydacyjny hamując funkcję dysmutazy nadtlenkowej, katalazy, peroksydazy glutationu w korze nerkowej. Ponadto stres oksydacyjny potęguje zablokowanie aktywności Na⁺/K⁺ oraz Ca²⁺/Mg²⁺ ATP-azy błony komórkowej i mitochondriów komórkowych, ponieważ enzymy te są szczególnie bogate w grupy sulfhydrylowe. Dodatkowo rtęć podwyższa wewnątrzkomórkowy poziom jonów Ca²⁺, uwalniając jego wewnątrzkomórkowe magazyny, lecz znaczenie tego mechanizmu nie jest znane (7). Poza tym uszkodzenie nerek może mieć podłoże autoimmunologiczne. Przy narażeniu na związki rtęci wykazano przeciwciała (IgG), skierowane przeciwko błonie podstawnej kłębka nerkowego, jak również obecność komponentu C3 dopełniacza w tych złogach. Inne dane obrazują związek pomiędzy narażeniem na rtęć a obecnością w surowicy przeciwciał w klasie IgE oraz przeciwciał anty-DNA (32). Pary rtęci działają nefrotoksycznie na kłębki nerkowe, ale w szczególności na część bliższą kanalika nerkowego. Wykazano, że w przypadku zawodowego narażenia na rtęć rutynowo stosowane wskaźniki czynności nerek, takie jak: stężenie kreatyniny i mocznika, przesączanie kłębkowe oraz liczba Addisa nie są wystarczające, aby wykazać wczesne uszkodzenie nerek. Badania wskazują, że oznaczanie aktywności β-NAG jest celowe przy ustalaniu wczesnego uszkodzenia nefronu przez omawiany metal (szczególnie w grupach osób wydalających rtęć powyżej DSB), przy czym wzmożone lub zwiększone wydalanie tego enzymu jest zjawiskiem odwracalnym. Istotne jest, iż osoby z aktywnością β-NAG powyżej 10 U/l mają zwiększone ryzyko wystąpienia niewydolności nerek w przyszłości i prawdopodobnie

wymagają dłuższego monitorowania. Innym wskaźnikiem narażenia na związki rtęci jest β 2-mikroglobulina, której stężenie w moczu wydatnie zwiększa się już przy niskim narażeniu na rtęć. Natomiast przy wysokim poziomie narażenia i upośledzeniu transportu sodu w kanalikach proksymalnych występuje zakwaszenie moczu i na skutek tego degradacja β 2-mikroglobuliny i spadek jej poziomu w moczu. Ilość β 2-mikroglobuliny w moczu wzrasta przy stężeniu Hg w moczu $< 50 \mu\text{g/l}$, następnie przy wzroście stężenia rtęci w moczu poziom markera obniża się, aby ponownie wzrosnąć przy stężeniu Hg $> 150 \mu\text{g/l}$ (33).

U pracowników, u których stężenia Hg w moczu przekraczały $150 \mu\text{g/l}$ wykazano toksyczne działanie rtęci również na kłębuszki nerkowe. Stwierdzono to na podstawie wzrostu wydalania białek wysokocząsteczkowych, takich jak: albuminy, transferyna, IgG. Za obowiązującą wartość DSB dla rtęci w moczu przyjmuje się poziom $50 \mu\text{g/l}$, co powinno być wystarczające dla procesu monitorowania nefrotoksyczności omawianego metalu (34). Chociaż już przy mniejszych wartościach (HgU = $35 \mu\text{g/g}$ kreatyniny) stwierdzono wzrost wydalania prostaglandyny E2 w moczu (19).

INNE METALE

Chrom

Chrom (Cr) jest metalem, który oprócz zmian w układzie oddechowym oraz na skórze może powodować zaburzenia funkcji nerek. Badania pokazują, że długie, zawodowe narażenie na Cr (VI wartościowy) może wywołać przewlekłe uszkodzenie nerek. Miejscem wczesnych zmian jest kanalik bliższy nefronu. Badania laboratoryjne w przypadku wczesnego uszkodzenia nefronu przez chrom wykazują wzrost wydalania z moczem NAG, β 2-mikroglobuliny, jak również GGTP oraz fosfatazy alkalicznej (34,35). Część badań wskazuje na NAG, jako właściwy marker uszkodzenia nerek przez chrom, chociaż w innych badaniach nie stwierdzono żadnego związku pomiędzy parametrami funkcji nerek a poziomem Cr w moczu, być może z powodu niskiego narażenia na ten metal u badanych pracowników. Za indukujący nefrotoksyczność poziom Cr w moczu można uznać stężenie $> 15 \mu\text{g Cr/g}$ kreatyniny (36–39).

Uran

Narażenie zawodowe na ten metal jest ograniczone, jednak należy w skrócie przedstawić mechanizm jego wpływu na nefron. Jony uranu uszkadzają przede wszystkim śródbłonek kanalika krętego I rzędu, zaburzając procesy

reabsorpcji, a także mogą uszkadzać funkcję kłębuszka nerkowego. Przy długim narażeniu na małe dawki tego metalu następuje wzrost wydalania β 2-mikroglobuliny z moczem oraz aminoacyduria, a także wzrost stężenia mocznika w surowicy (8).

Cis-platyna

Cis-platyna jest szeroko używana jako lek przeciwnowotworowy, jednak jej najistotniejszym działaniem ubocznym jest nefrotoksyczność. Związek ten powoduje uszkodzenia w bliższym i dalszym kanaliku krętym, wywołując zmiany o charakterze zapalenia cewkowo-śródmiażdżowego. Uszkodzenia te są zależne od dawki leku i osmolarności moczu (8,40). Cis-platyna indukuje nefrotoksyczność poprzez wzrost peroksydacji lipidów i uwalnianie wolnych rodników (u szczurów hamuje aktywność katalazy, reduktazy glutationu, dysmutazy nadtlencowej) (41). U leczonych pacjentów wykazano, że wiarygodnym wskaźnikiem wczesnego uszkodzenia nerek jest wydalanie z moczem RBP, a wzrost wydalania albumin i białka całkowitego świadczy o zaburzeniu funkcji kłębuszków nerkowych (42). W dostępnym piśmiennictwie brak jest jednak opisów zaburzeń funkcji nerek u osób narażonych zawodowo (personelu medycznego) na ten związek.

ROZPUSZCZALNIKI ORGANICZNE

W przemyśle rozpuszczalniki organiczne stosuje się do rozpuszczania i rozcieńczania substratów i produktów oraz jako związki przejściowe w syntezie chemicznej. Znajdują one również szersze zastosowanie jako środki w urządzeniach zamrażających oraz chroniących przed zimnem, do gaszenia pożarów, dezynfekcji, jako materiał pędny i wiele innych. Z toksykologicznego punktu widzenia rozpuszczalnikami nazywamy substancje posiadające następujące cechy: w normalnych warunkach są płynne, lotne i rozpuszczają substancje organiczne, są nierozpuszczalne w wodzie, a ich działanie toksyczne charakteryzuje się działaniem drażniącym na skórę, w wyższych dawkach mają działanie narkotyczne (43). Taki wpływ na ludzki organizm jest cechą charakterystyczną większości rozpuszczalników, jednak niektóre z nich mogą mieć toksyczny wpływ na nerki i wywoływać uszkodzenia o charakterze subklinicznej nefropatii, klinicznie jawnych zaburzeń funkcji nerek, a nawet zmian nowotworowych.

Ogólnie rozpuszczalniki organiczne są grupą niejednorodną chemicznie. Należą tu węglowodory alifatyczne oraz ich chlorowane pochodne, węglowodory

aromatyczne, alkohole alifatyczne, ketony, glikole oraz estry kwasu ftalowego i octowego (44). Do narażenia zawodowego na te związki dochodzi głównie przy produkcji i stosowaniu farb, lakierów i klejów. Wesołowski i Gromiec wykazali, że w Polsce w przemyśle farb i lakierów można spotkać się z mieszaniną około 40 różnych związków występujących w środowisku pracy. Wśród nich dominują etylobenzen, ksylen oraz węglowodory aromatyczne C-9 (45). Zawodowa ekspozycja na węglowodory może pełnić istotną rolę w rozwoju niektórych nienowotworowych chorób nerek. Jednak doniesienia dotyczące wpływu rozpuszczalników organicznych na funkcję nerek nie są jednoznaczne. Najnowsze badania Foreda i wsp. wykazały, że w grupie osób pracujących w warunkach narażenia na rozpuszczalniki organiczne ryzyko rozwoju niewydolności nerek było podobne jak u osób nienarażonych. Badania te nie różnicowały narażeń na różne podklasy rozpuszczalników (46). Przewlekła ekspozycja na rozpuszczalniki zawarte w farbach może wywołać wzrost poziomu kreatyniny w surowicy, zwiększenie wydalania z moczem białka całkowitego oraz takich markerów, jak NAG, GGTP, LAP (peptydaza aminoleucynowa). Przy ekspozycji na oleje mineralne może dojść do zwiększonego wydalania z moczem białka całkowitego, transferryny, RBP, NAG, LAP. Świadczy to o uszkodzeniu nerek szczególnie w części cewkowej nefronu (47). Nadal pozostaje sporną kwestią wpływ rozpuszczalników na funkcję kłębuszków nerkowych. Jednak można wykazać zależność pomiędzy wysokim narażeniem na rozpuszczalniki organiczne a rozwojem przewlekłej niewydolności nerek na tle nefropatii Ig A oraz kłębuszkowego zapalenia nerek typu *minimal changes* oraz ogniskowego i segmentarnego szklwienia (48). Mimo tych niepełnych doniesień konieczne jest uważne monitorowanie pracowników narażonych na omawiane substancje chemiczne.

Chlorowcopochodne węglowodorów alifatycznych

Wśród różnorodnej grupy rozpuszczalników organicznych dokładnego omówienia wymagają chlorowane pochodne węglowodorów łańcuchowych, ponieważ są to związki o udowodnionym wpływie nefrotoksycznym i karcinogennym. Do najczęściej używanych związków z omawianej grupy należą tetrachloroetylen (PCE – perchloroetylen) oraz trichloroetylen (TRI). PCE jest rozpuszczalnikiem używanym do czyszczenia chemicznego. TRI jest stosowany do odtłuszczenia części metalowych, jak również jako rozpuszczalnik tłuszczów, gum, farb i atramentów (49). Długotermi-

nowe badania na zwierzętach sugerują, że niektóre węglowodory chlorowane mogą mieć działanie karcinogenne (50). Badania populacji ludzkich potwierdzają te przypuszczenia. Perchloroetylen ma związek z nowotworami języka, pęcherza moczowego, przełyku, płuc oraz szyjki macicy (51). Trichloroetylen jest czynnikiem wpływającym na rozwój chłoniaków niezrnowotworowych, nowotworów przełyku oraz szyjki macicy (50,52). Nadal trwa dyskusja dotycząca wpływu obu tych substancji na rozwój raka nerki, ponieważ badania epidemiologiczne nie przekonują w pełni o występowaniu takiego związku (49,53). Choć obie te substancje mają bardzo podobne właściwości chemiczne, tzn.: są używane w przemyśle do podobnych celów, metabolizowane przez te same enzymy, wytwarzają podobne metabolity, to nie można oceniać jednakowo ich wpływu na organizm. PCE jest metabolizowany w procesie oksydacji z udziałem cytochromu P 450 oraz poprzez koniugację z glutationem. Ten ostatni mechanizm detoksykacji jest związany z produkcją aktywnych metabolitów, szczególnie w nerkach, i działaniem nefrotoksycznym oraz karcinogennym tetrachloroetyleny. Aktywne metabolity wywołują działanie toksyczne poprzez uszkodzenie mitochondriów, alkilację białek i DNA oraz indukcję stresu oksydacyjnego. Początkowo zmiany te są odwracalne. Jednak u niektórych ssaków może dojść do nowotworzenia poprzez mechanizm proliferacji peroksyzomów, akumulację $\alpha 2$ -mikroglobuliny, genotoksyczność lub cytotoxycywność, które prowadzą do proliferacji komórek. Należy jednak zaznaczyć, że badania epidemiologiczne pracowników narażonych na PCE nie potwierdziły karcinogennego wpływu perchloroetyleny na nerki, jak ma to miejsce wśród zwierząt doświadczalnych (54,55). Wykazano natomiast zmiany związane z wczesnym uszkodzeniem nerek i działaniem toksycznym omawianego związku. U osób narażonych zawodowo PCE wywołuje zmiany na całym odcinku nefronu, nawet przy niskim narażeniu 15 ppm. Występuje wówczas uszkodzenie błony podstawnej wzdłuż całego nefronu (wzrost wydalania fragmentów lamininy, wzrost wydalania fibronektyny, glikozaminoglikanów oraz proteinurii o wysokiej masie cząsteczkowej). Szczególnie zostaje uszkodzony kanałek nerkowy w różnych jego fragmentach (wydalanie antygenów rąbka szczoteczkowego oraz glikoproteiny Tamm-Horsfalla) (56). Dodatkowo, przypadkowe doustne zatrucie perchloroetylenem może wywołać ostrą niewydolność nerek poprzez odkładanie się kryształów wysyconych wapniem w świetle kanalików. Dane te potwierdzają nefrotoksyczne działanie tetrachloroetyleny

i ukazują widoczną potrzebę monitorowania osób narażonych na ten związek (57).

Metabolizm trichloroetyleny przebiega według podobnego schematu, jaki ma miejsce w przypadku tetrachloroetyleny, ale skutki jego działania nie są identyczne (58). U szczurów przy przewlekłym narażeniu na TRI następuje zwiększone wydzielanie z moczem kwasu mrówkowego. Kwas ten odpowiedzialny jest za działanie nefrotoksyczne, które objawia się początkowo wzrostem wydalania NAG i białka, a potem zniszczeniem części cewkowej nefronu, wzrostem replikacji komórkowej, a następnie ogniskową proliferacją (59). U ludzi narażonych zawodowo na trichloroetylen stwierdzono również wzrost wydalania z moczem NAG, albumin i kwasu mrówkowego (niezależnie od dawki i czasu trwania ekspozycji). Przy czym poziom kwasu mrówkowego korelował z wydzielaniem TRI. Chociaż wyniki te nie są wiążące, wskazują na możliwość toksycznego działania TRI przy narażeniu >250 ppm. Ponadto wzrost aktywności S-transferazy glutationu w moczu potwierdza zaproponowany przez badaczy mechanizm nefrotoksyczności, poprzez tworzenie w procesie sprzęgania TRI z glutationem toksycznego związku (pochodnej cysteiny) (60). Wydaje się, iż hipoteza dotycząca wpływu S-transferazy glutationu na nowotworzenie u zwierząt może potwierdzić się u ludzi. TRI jest metabolizowany w wątrobie (poprzez oksydację lub sprzęganie z glutationem). Aminokwas (pochodna cysteiny) będący produktem tych przemian jest wychwytywany przez *epithelium* nerki i wykorzystywany jako substrat w procesie syntezy enzymów (m.in. NAG). Produktem ubocznym tego procesu jest związek wykazujący właściwości mutagenne – kwas merkapturowy. Występowanie raka nerki u ludzi jest wynikiem wysokiego (NDSCh > 500 ppm) i długiego (kilka lat) narażenia na TRI, a ponadto towarzyszy mu uszkodzenie części cewkowej nefronu. Rozwój raka nerki u ludzi jest związany z mutacją genu supresorowego VHL (von Hippel-Lindau tumor suppressor gene), histologicznie jest to rak jasnokomórkowy (61,62). Zmiany nowotworowe poprzedzone są przez zmiany toksyczne. Jako marker takiego uszkodzenia (zaburzenia funkcji kanalika proksymalnego) została zaproponowana α 1-mikroglobulina. Rutynowe oznaczanie tego białka może być przydatne przy prewencji zmian nefrotoksycznych i zapobieganiu nowotworom nerki u osób narażonych na trichloroetylen (63).

Toluen

Toluen (metylobenzen) jest węglowodorem aromatycznym używanym przy produkcji klejów, rozpuszczalników, farb. Działa toksycznie na ośrodkowy układ

nerwowy, szpik, wątrobę oraz wywołuje zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej. Objawy nefrotoksyczności toluenu są stwierdzane głównie u osób uzależnionych – wacających klej. Opisano szereg objawów towarzyszących przewlekłemu zatruciu u tych osób: mikrohematurię, proteinurię, uszkodzenie kanalika dalszego, martwicę cewek, ostre i przewlekłe zapalenia śródmiąższowe nerek (64). Jednak badania prowadzone u osób zawodowo narażonych na toluen nie wykazują wczesnych oznak uszkodzenia funkcji nerek, przynajmniej przy poziomie narażenia 50 ppm, aczkolwiek istnieje taka potencjalna możliwość (65,66,67).

PESTYCYDY

Wśród zagrożeń zdrowotnych, powodowanych substancjami chemicznymi, na uwagę zasługują niebezpieczeństwa związane z powszechnym stosowaniem środków ochrony roślin. Szeroki zakres stosowania środków ochrony roślin oraz ich różnorodność pod względem budowy chemicznej są przyczyną trudności ujęcia ich w systemy klasyfikacyjne. Najczęściej spotykane w Polsce grupy chemiczne pestycydów to: związki fosforoorganiczne, węglowodory chlorowane, karbaminiany, pochodne kwasów aryloalkanokarboksylowych, pochodne nitrofenoli i nitrobenzenu, ditiokarbaminiany, związki organiczne rtęci, pochodne mocznika, pochodne pyretroidów, pochodne dipirydylowe (4). W doświadczeniach na zwierzętach wykazano nefrotoksyczne działanie związków polichlorowych, tiokarbaminianów, związków fosforoorganicznych oraz pochodnych triazyny i pirydyny (68,69).

Większość pestycydów wydalana jest przez nerki, można więc oczekiwać, że związki te uszkadzają nerki. Jednak badania dotyczące tego aspektu nie są jednoznaczne. Część osób jest narażonych na te związki tylko sezonowo. Ponadto większość badań opisuje uszkodzenia nerek przy ekspozycji na wiele związków jednocześnie. Trudno jest więc określić specyficzne dla danej grupy efekty uszkodzenia narządów. W badaniach przy łącznym narażeniu na kilka rodzajów pestycydów opisywane są dyskretne objawy dysfunkcji nefronu zlokalizowane w części kłębkowej i kanalikowej (podwyższenie w stosunku do grupy kontrolnej poziomu białek, albumin i α 1-mikroalbuminy w moczu, a także istotnie wyższa aktywność AP, LDH oraz NAG w moczu). Jednak szczególnie przydatne wydają się oznaczenia NAG (70,71). Ponadto, zdaniem niektórych autorów można wiązać występowanie końcowego stadium niewydolności nerek bez ustalonej etiologii z wcześniejszym nara-

zeniem na insektycydy i pestycydy (71). Część badań populacyjnych wskazuje na związek występowania raka nerki z zawodową ekspozycją na pestycydy i herbicydy. Opisywana zależność dotyczy raka nerkowo-komórkowego, do którego należą m.in. rak jasnokomórkowy (ok. 90% przypadków) (72,73).

Związki fosforoorganiczne

Osobno opisywaną grupą związków używanych jako środki ochrony roślin są związki fosforoorganiczne. Substancje te zazwyczaj wywołują ostre zatrucia, którym towarzyszy duża śmiertelność, głównie z powodu powikłań oddechowych i neurologicznych. Rzadko może występować niewydolność nerek lub wielonarządowa, które są zazwyczaj skorelowane z niepomysłnym rokowaniem. Patogeneza uszkodzenia nerek w tych przypadkach nie jest dokładnie znana, ale najczęściej opisywaną przyczyną jest *rabdomyoliza*. (74,75). Z kolei przewlekłe narażenie może wywołać uszkodzenie miąższu nerki wyrażające się wzrostem wydalania w moczu GOT, GPT, AP, NAG, dehydrogenazy mleczanowej, arginazy (76).

Parakwat

Jest to najczęściej opisywany nefrotoksyczny pestycyd. Parakwat i dikwat należą do grupy pochodnych dipirydolowych. Jest to związek wchłaniający się drogą oddechową, lecz przy przyjęciu drogą doustną, mogący wywołać ostre zatrucie, charakteryzujące się głównie zmianami w płucach, wątrobie i nerkach (77). Parakwat wychwytywany jest aktywnie w kanalikach proksymalnych nefronu, wykorzystując ten sam mechanizm transportu aktywnego, jak niektóre kationy. Kanalik dystalne reprezentują mniejszy wychwyt parakwatu, ponieważ nie mają systemu aktywnego transportu dla tego związku (78,79). Wynika z tego, że najbardziej wrażliwe na działanie tego związku są kanaliki bliższe, które w badaniach na zwierzętach ulegały uszkodzeniu już po 24 godzinach, w odcinku dalszym dopiero po 48 godzinach. Kłębuszki nerkowe podlegają tylko umiarkowanym w stosunku do kanalików uszkodzeniom (80). Mechanizm działania toksycznego parakwatu polega na wytworzeniu wolnych rodników (stres oksydacyjny), które uszkadzają przepływ elektronów w mitochondriach i w ten sposób zaburzają funkcje metaboliczne komórki (81). Jednak badania parametrów wydolności nerek u pracowników narażonych na omawianą substancję nie ujawniają zmian świadczących o dysfunkcji nerek (82).

KRZEMIONKA

Ekspozycja na krzemionkę może być czynnikiem ryzyka nie tylko pylicy krzemowej, lecz również postępującego włóknienia systemowego, tocznia rumieniowego, reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), *dermatomyositis*, kłębuszkowego zapalenia nerek oraz zmian o typie *vasculitis*. Choroby te wydają się mieć związek z interakcją pomiędzy cząsteczkami SiO_2 a układem odpornościowym, głównie przez makrofagi. Do tej pory nie określono klinicznie lub laboratoryjnie specyficznej nefropatii związanej z opisywaną ekspozycją. Ale uważa się, że zaburzenia funkcji nerek mogą w tym przypadku występować jako następstwo efektu toksycznego lub wyniku odpowiedzi immunologicznej na działanie SiO_2 . Ponadto krzemionka może działać jako dodatkowy czynnik przy rozwijającej się chorobie podstawowej nerek (83). Przy narażeniu na krzemionkę opisywane są subkliniczne zmiany funkcji nerek (pod postacią proteinurii, mikroalbuminurii, wzrostu wydalania RBP, NAG oraz S-transferazy glutationu), których nie można jednak powiązać z długością i nasileniem narażenia. Istotne wydaje się to, iż zaburzenia te mogą wyprzedzać zmiany w płucach, a także, że nasilają się u palaczy tytoniu (84,85). Ekspozycja zawodowa na krzemionkę może wywołać zmiany w nerkach w obrębie kłębuszków oraz kanalika proksymalnego. Skutkuje to utratą cynku i miedzi w kompleksach z białkami. Zwiększone wydalanie z moczem tych pierwiastków śladowych może służyć jako wskaźnik dysfunkcji nerek w przypadku narażenia na krzemionkę, a wzrost wydalania transferazy glutationu może stanowić wskaźnik uszkodzenia cewki proksymalnej (86). Ponadto stwierdzono, że może istnieć związek pomiędzy narażeniem na SiO_2 a rozwojem końcowego stadium glomerulopatii. Jednak badania te dotyczą ograniczonej liczby chorych (87). Istnieją doniesienia o rozwoju glomerulopatii typu RPGN (*rapidly progressive glomerulonephritis*) z dodatnimi przeciwciałami ANCA a ekspozycją zawodową na pył krzemicy, a także opisano pojedynczy przypadek nefropatii typu IgA (88,89). Oprócz glomerulopatii związanej z występowaniem przeciwciał ANCA krzemionka wywołuje zmiany o typie *vasculitis*. Zależy to od oddziaływania tego związku na układ immunologiczny. SiO_2 może stymulować limfocyty, monocyty i makrofagi. Może także indukować apoptozę monocytów, makrofagów i prawdopodobnie neutrofilii (90). Jednak z dużych badań populacyjnych wynika, że problemem przy narażeniach na krzem są głównie schorzenia płuc oraz na dalszym planie RZS (91).

Powyższa praca przedstawia temat bardzo obszerny. Autorzy starali się opisać tylko wybrane zagadnienia związane z wpływem narażenia zawodowego na funkcję nerek. W tekście przedstawiono określone grupy związków, z którymi można spotkać się w praktyce lekarza medycyny pracy, które jednocześnie najczęściej wiążą się z powstaniem nefropatii. Artykuł ten nie wyczerpuje w pełni bardzo złożonego tematu uszkodzenia nerek przez substancje chemiczne występujące w miejscu pracy. Ograniczeniem jest mnogość związków chemicznych mogących wywoływać uszkodzenie omawianego narządu oraz przewidywany rozmiar pracy pogładowej. Celem autorów było przekazanie w sposób syntetyczny aktualnego stanu wiedzy opisującego wpływ najważniejszych substancji chemicznych na nerki podczas narażenia zawodowego.

PIŚMIENNICTWO

- Traczyk Z., Trzebski A. [red.]: Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej. Tom 2. Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa 1989
- Orłowski T.: Nefrotoksyczność leków. *Post. Nauk Med.*, 1995;8:137–144
- Lauwers R., Bernard A., Cardenas A. Monitoring of early nephrotoxic effects of industrial chemicals. *Toxicol. Lett.*, 1992;64/65:33–44
- Marek K. [red.]: Choroby zawodowe. Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa 2003
- Szewczyk Z. [red.]: Nefrologia. Akademia Medyczna, Wrocław 1996
- Lutz W., Krajewska B.: Biomarkery w diagnostyce schorzeń nerek powodowanych przez toksyny chemiczne. *Med. Pr.*, 1997;48(2):205–213
- Diamond G.L., Zalups K.R.: Understanding renal toxicity of heavy metals. *Toxicol. Pathol.*, 1998;26(1):92–103
- Goyer R.A., Cherian M.G.: *Metal Toxicology*. Academic Press, San Diego 1995
- Gerdhardsson L., Chettle D.R., Englyst V., Nordberg G.F., Nyhlin H., Scott M.C. i wsp.: Kidney effects in long term exposed lead smelter. *Brit. J. Ind. Med.*, 1992;49:186–192
- Wedeen R.P.: Environmental renal disease: Lead, cadmium and Balkan endemic nephropathy. *Kidney Int.*, 1991;40,Supl. 34:4–8
- Fels L.M., Herbort C., Pergande M., Jung K., Hotter G., Rosello J. i wsp.: Nephron target sites in chronic exposure to lead. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1994;9(12):1740–1746
- Weaver V.M., Lee B.K., Ahn K.D., Lee G.S., Todd A.C., Stewart W.F. i wsp.: Associations of lead biomarkers with renal function in Korean lead workers. *Occup. Environ. Med.*, 2003;60(8):551–562
- Weaver V.M., Schwartz B.S., Ahn K.D., Stewart W.F., Kelsey K.T., Todd A.C. i wsp.: Associations of renal function with polymorphisms in the delta-aminolevulinic acid dehydratase, vitamin D receptor, and nitric oxide synthase genes in Korean lead workers. *Environ. Health Perspect.*, 2003;111(13):1613–1619
- Lim Y.C., Chia K.S., Ong H.Y., Ng V., Chew Y.L.: Renal dysfunction in workers exposed to inorganic lead. *Ann. Acad. Med. Singapore*, 2001;30(2):112–117
- Chia K.S., Mutti A., Alinovi R., Jeyaratnam J., Tan C., Ong C.N. i wsp.: Urinary excretion of tubular brush-border antigens among lead exposed workers. *Ann. Acad. Med. Singapore*, 1994;23(5):655–659
- Kumar B.D., Krishnaswamy K.: Detection of occupational lead nephropathy using early renal markers. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, 1995;33(4):331–335
- Wedeen R.P., Udasin I., Fiedler N., D'Haese P., De Broe M., Gelpi E. i wsp.: Urinary biomarkers as indicators of renal disease. *Ren. Fail.*, 1999;21(3–4):241–249
- Chia K.S., Jeyaratnam J., Lee J., Tan C., Ong H.Y., Ong C.N. i wsp.: Lead-induced nephropathy: relationship between various biological exposure indices and early markers of nephrotoxicity. *Am. J. Ind. Med.*, 1995;27(6):883–895
- Roels H.A., Hoet P., Lison D.: Usefulness of biomarkers of exposure to inorganic mercury, lead, or cadmium in controlling occupational and environmental risks of nephrotoxicity. *Ren. Fail.*, 1999;21(3–4):251–262
- Jakubowski M., Marek K., Piotrowski J.K., Iżycki J.: Zalecenia dotyczące rozpoznawania i profilaktyki medycznej ołowicy. Instytut Medycyny Pracy, Łódź 1997
- Hałatek T., Chmielnicka J.: Ocena nefrotoksycznego działania kadmu u zwierząt doświadczalnych i ludzi. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 1993;47(5):375–391
- Jarup L.: Cadmium overload and toxicity. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2002;17 Supl. 2:35–39
- Fels L.M.: Risk assessment of nephrotoxicity of cadmium. *Ren. Fail.*, 1999;21(3–4):275–281
- Roels H., Bernard A.M., Cardenas A., Buchet J.P., Lauwerys R.R., Hotter G. i wsp.: Markers of early renal changes induced by industrial pollutants. III. Application to workers exposed to cadmium. *Br. J. Ind. Med.*, 1993;50(1):37–48
- Vahter M., Berglund M., Akesson A., Liden C.: Metals and women's health. *Environ. Res.*, 2002;88(3):145–155
- Jakubowski M., Iżycki J. Kadm. Działanie toksyczne. Zalecenia dotyczące profilaktyki medycznej. Instytut Medycyny Pracy, Łódź 2001
- Kazantzis G.: Cadmium, osteoporosis and calcium metabolism. *Biometals*, 2004;17(5):493–498
- Hayashi Y., Kobayashi E., Okubo Y., Suwazono Y., Kido T., Nogawa K.: Excretion levels of urinary calcium and phosphorus among the inhabitants of Cd-polluted Kakehashi River basin of Japan. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2003;91(1):45–55
- Wrońska Nofer T., Hałatek T.: Nefrotoksyczne działanie kadmu. *Pol. Tyg. Lek.*, 1993;48:18–19,404–406
- Burbure C., Buchet J.P., Bernard A., Leroyer A., Nisse C., Haguenoer J.M. i wsp.: Biomarkers of renal effects in children and adults with low environmental exposure to heavy metals. *J. Toxicol. Environ. Health A*, 2003;66(9):783–798
- Marek K., Wocka-Marek T.: Nefrotoksyczność rtęci metalicznej w warunkach narażenia zawodowego. *Med. Pr.*, 1994;14(6):538–543

32. Marek K., Wocka-Marek T., Zając-Nędzka M., Rola E., Zejda J., Kochańska-Dziurawicz A. i wsp.: Badania skutków zdrowotnych narażenia na pary rtęci metalicznej u pracowników zatrudnionych przy produkcji chloru i aldehydu octowego. II. Ocena uszkodzenia nerek. *Med. Pr.*, 1995;46(3):225–234
33. Rutowski J., Moszczyński P., Bem S., Szewczyk A.: Przydatność oznaczania w moczu markerów wczesnego uszkodzenia nerek do monitorowania nefrotoksyczności par rtęci w trakcie zawodowego narażenia. *Med. Pr.*, 1998;49(2):129–135
34. Wang X., Qin Q., Xu X., Xu J., Wang J., Zhou J. i wsp.: Chromium-induced early changes in renal function among ferrochromium-producing workers. *Toxicology*, 1994;90(1–2):93–101
35. Vyskocil A., Smejkalova J., Tejral J., Emminger S., Vincentova M., Ettlerova E. i wsp.: Lack of renal changes in stainless steel welders exposed to chromium and nickel. *Scand. J. Work Environ. Health*, 1992;18(4):252–256
36. Liu C.S., Kuo H.W., Lai J.S., Lin T.I.: Urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase as an indicator of renal dysfunction in electroplating workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 1998;71(5):348–352
37. Verschoor M.A., Bragt P.C., Herber R.F., Zielhuis R.L., Zwennis W.C.: Renal function of chrome-plating workers and welders. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 1988;60(1):67–70
38. Tomokuni K., Ichiba M., Hirai Y.: Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase and beta-aminoisobutyric acid in workers occupationally exposed to metals such as chromium, nickel, and iron. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 1993;65(1):19–21
39. Vyskocil A., Smejkalova J., Tejral J., Emminger S., Vincentova M., Ettlerova E. i wsp.: Lack of renal changes in stainless steel welders exposed to chromium and nickel. *Scand. J. Work Environ. Health*, 1992;18(4):252–256
40. Polycarpe E., Arnould L., Schmitt E., Duvillard L., Ferrant E., Isambert N. i wsp.: Low urine osmolarity as a determinant of cisplatin-induced nephrotoxicity. *Int. J. Cancer*, 2004;111(1):131–137
41. Kadikoylu G., Bolaman Z., Demir S., Balkaya M., Akalin N., Enli Y.: The effects of desferrioxamine on cisplatin-induced lipid peroxidation and the activities of antioxidant enzymes in rat kidneys. *Hum. Exp. Toxicol.*, 2004;23(1):29–34
42. Verplanke A.J., Herber R.F., de Wit R., Veenhof C.H.: Comparison of renal function parameters in the assessment of cis-platin induced nephrotoxicity. *Nephron*, 1994;66(3):267–272
43. Brandys J. [red.]: Toksykologia – wybrane zagadnienia. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 1999
44. Seńczuk W. [red.]: Toksykologia. Wyd. IV. Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa 2002
45. Wesołowski W., Gromiec J.P.: Occupational exposure in Polish paint and lacquer industry. *Int. J. Occup. Environ. Health*, 1997;10(1):79–88
46. Fored C.M., Nise G., Ejerblad E., Fryzek J.P., Lindblad P., McLaughlin J.K. i wsp.: Absence of association between organic solvent exposure and risk of chronic renal failure: a nationwide population-based case-control study. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2004;15(1):180–186
47. Yaqoob M., Bell G.M., Stevenson A., Mason H., Percy D.F.: Renal impairment with chronic hydrocarbon exposure. *Q. J. Med.*, 1993;86(3):165–174
48. Stengel B., Cenee S., Limasset J.C., Protois J.C., Marcelli A., Brochard P. i wsp.: Organic solvent exposure may increase the risk of glomerular nephropathies with chronic renal failure. *Int. J. Epidemiol.*, 1995;24(2):427–434
49. Pesch B., Haerting J., Ranft U., Klimpel A., Oelschlägel B., Schill W., and the MURC Study Group.: Occupational risk factors for renal cell carcinoma: agent-specific results from a case-control study in Germany. *Int. J. Epidemiol.*, 2000;29:1014–1024
50. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. T. 63. Dry Cleaning, some chlorinated solvents and other industrial chemicals. International Agency for Research on Cancer, Lyon 1995
51. Ruder A.M., Ward E.M., Brown D.P.: Mortality in dry-cleaning workers: an update. *Am. J. Ind. Med.*, 2001;39(2):121–132
52. Hansen J., Raaschou-Nielsen O., Christensen J.M., Johansen I., McLaughlin J.K., Lipworth L. i wsp.: Cancer incidence among Danish workers exposed to trichloroethylene. *J. Occup. Environ. Med.*, 2001;43(2):133–139
53. McLaughlin J.K., Blot W.J.: A critical review of epidemiology studies of trichloroethylene and perchloroethylene and risk of renal-cell cancer. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 1997;70(4):222–231
54. Lawrence H., Lash J., Parker C.: Hepatic and renal toxicities associated with perchloroethylene. *Pharmacol. Rev.*, 2001;53(2):177–208
55. Salahudeen A.K.: Perchloroethylene-induced nephrotoxicity in dry cleaning workers: is there a role for free radicals? *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1998;13:1122–1124
56. Mutti A., Alinovi R., Bergamaschi E., Biagini C., Cavazzini S., Franchini I. i wsp.: Nephropathies and exposure to perchloroethylene in dry-cleaners. *Lancet*, 1992;340(8813):189–193
57. Choi Y.H., Kim N., Seo Y.S., Choi S.J., Yang J.O., Lee E.Y. i wsp.: ARF requiring hemodialysis after accidental perchloroethylene ingestion. *Am. J. Kidney Dis.*, 2003;41(3):E11
58. Lash L.H., Parker J.C., Scott C.S.: Modes of action of trichloroethylene for kidney tumorigenesis. *Environ. Health Perspect.*, 2000;108 Suppl. 2:225–240
59. Green T., Dow J., Foster J.: Increased formic acid excretion and the development of kidney toxicity in rats following chronic dosing with trichloroethanol, a major metabolite of trichloroethylene. *Toxicology*, 2003;191(2–3):109–119
60. Green T., Dow J., Ong C.N., Ng V., Ong H.Y., Zhuang Z.X. i wsp.: Biological monitoring of kidney function among workers occupationally exposed to trichloroethylene. *Occup. Environ. Med.*, 2004;61(4):312–317
61. Brauch H., Weirich G., Klein B., Rabstein S., Bolt H.M., Bruning T.: VHL mutations in renal cell cancer: does occupational exposure to trichloroethylene make a difference? *Toxicol. Lett.*, 2004;151(1):301–310
62. Brauch H., Weirich G., Hornauer M.A., Störkel S., Wöhl T., Brüning T.: Trichloroethylene exposure and specific somatic mutations in patients with renal cell carcinoma. *J. Nat. Cancer Inst.*, 1999;91(10):854–868
63. Bolt H.M., Lammert M., Selinski S., Bruning T.: Urinary alpha1-microglobulin excretion as biomarker of renal toxicity in

- trichloroethylene-exposed persons. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 2004;77(3):186–190
64. Crowe A.V., Howse M., Bell G.M., Henry J.A.: Substance abuse and the kidney. *Q. J. Med.*, 2000;93:147–152
65. Stengel B., Cenee S., Limasset J.C., Diebold F., Michard D., Druet P. i wsp.: Immunologic and renal markers among photogravure printers exposed to toluene. *Scand. J. Work Environ. Health*, 1998;24(4):276–284
66. Vyskocil A., Popler A., Skutilova I., Ciharova M., Ettlerova E., Lauwerys R.R. i wsp.: Urinary excretion of proteins and enzymes in workers exposed to hydrocarbons in a shoe factory. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 1991;63(5):359–362
67. Carlisle E.J., Donnelly S.M., Vasuvattakul S., Kamel K.S., Tobe S., Halperin M.L.: Glue-sniffing and distal renal tubular acidosis: sticking to the facts. *Am. Soc. Nephrol.*, 1991;1(8):1019–1027
68. Kossmann S., Magner-Krężel Z.: Aktywność wybranych enzymów w moczu pracowników brygad remontowych zakładów chemicznych „Organika-Azot” w Jaworznie. *Med. Pr.*, 1992;43(6):509–513
69. National Toxicology Program: NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Pyridine (CAS No. 110-86-1) in F344/N. Rats, Wistar Rats, and B6C3F1 Mice (Drinking Water Studies). *Natl. Toxicol. Program Tech. Rep. Ser.*, 200;470:1–330
70. Kossmann S., Tustanowski J., Kołodziej B.: Dysfunkcja nerek u pracowników zakładu chemicznego produkujących pyliste środki ochrony roślin. *Med. Pr.*, 2001;52(4):253–256
71. Trabanino R.G., Aguilar R., Silva C.R., Mercado M.O., Merino R.L.: End-stage renal disease among patients in a referral hospital in El Salvador. *Rev. Panam. Salud Publica*, 2002;12(3):202–206
72. Buzio L., Tondel M., De Palma G., Buzio C., Franchini I., Mutti A. i wsp.: Occupational risk factors for renal cell cancer. An Italian case-control study. *Med. Lav.*, 2002;93(4):303–309
73. Hu J., Mao Y., White K., Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group: Renal cell carcinoma and occupational exposure to chemicals in Canada. *Occup. Med.*, 2002;52(3):157–164
74. Agostini M., Bianchin A.: Acute renal failure from organophosphate poisoning: a case of success with haemofiltration. *Hum. Exp. Toxicol.*, 2003;22(3):165–167
75. Gokel Y.: Subarachnoid hemorrhage and rhabdomyolysis induced acute renal failure complicating organophosphate intoxication. *Ren. Fail.*, 2002;24(6):867–871
76. Kossmann S., Magner-Krężel Z., Sobieraj R., Szwed Z.: The assessment of nephrotoxic effect of organophosphorous pesticides based on the determination of the activity of some selected enzymes in urine. *Przegl. Lek.*, 1997;54(10):707–711
77. Bismuth C., Garnier R., Baud F.J., Muszynski J., Keyes C.: Paraquat poisoning. An overview of the current status. *Drug Saf.*, 1990;5(4):243–251
78. Chan B.S., Lazzaro V.A., Seale J.P., Duggin G.G.: Transport of paraquat in a renal epithelial cell line LLC-PK1. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996;279(2):625–632
79. Chan B.S., Lazzaro V.A., Seale J.P., Duggin G.G.: Transport of paraquat by a renal epithelial cell line, MDCK. *Ren. Fail.*, 1997;19(6):745–751
80. Ben-Rejeb A., Maillat M., Bescol-Liversaac J., Guillam-Megnin C.: Ultrastructure of the kidney in paraquat-poisoned rats. Comparative study with literature data on man and animal. *Arch. Anat. Cytol. Pathol.*, 1997;45(4):199–207
81. Molck A.M., Friis C.: The cytotoxic effect of paraquat to isolated renal proximal tubular segments from rabbits. *Toxicology*, 1997;122(1–2):123–132
82. Senanayake N., Gurunathan G., Hart T.B., Amerasinghe P., Babapulle M., Ellapola S.B. i wsp.: An epidemiological study of the health of Sri Lankan tea plantation workers associated with long term exposure to paraquat. *Br. J. Ind. Med.*, 1993;50(3):257–263
83. Stratta P., Canavese C., Messuerotti A., Fenoglio I., Fubini B.: Silica and renal diseases: no longer a problem in the 21st century? *J. Nephrol.*, 2001;14(4):228–247
84. EL-Safty I.A., Gadallah M., Shouman A.E., Nessim D.E.: Subclinical nephrotoxicity caused by smoking and occupational silica exposure among Egyptian industrial workers. *Arch. Med. Res.*, 2003;34(5):415–421
85. Boujemaa W., Lauwerys R., Bernard A.: Early indicators of renal dysfunction in silicotic workers. *Scand. J. Work Environ. Health*, 1994;20(3):180–183
86. EL-Safty I.A., Gadallah M., Shouman A.E.: Effect of silica exposure on urinary excretion of copper and zinc. *Am. J. Med. Sci.*, 2003;326(3):122–127
87. Steenland K., Rosenman K., Socie E., Valiante D.: Silicosis and end-stage renal disease. *Scand. J. Work Environ. Health*, 2002;28(6):439–442
88. Gregorini G., Ferioli A., Donato F., Tira P., Morassi L., Tardanico R. i wsp.: Association between silica exposure and necrotizing crescentic glomerulonephritis with p-ANCA and anti-MPO antibodies: a hospital-based case-control study. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1993;336:435–440
89. Fujii Y., Arimura Y., Waku M., Fujii A., Nakabayashi K., Nagasawa T.: A case of IgA nephropathy associated with silicosis. *Nippon Jinzo Gakkai Shi.*, 2001;43(7):613–618
90. Tervaert J.W., Stegeman C.A., Kallenberg C.G. Silicon exposure and vasculitis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 1998;10(1):12–17
91. Calvert G.M., Rice F.L., Boiano J.M., Sheehy J.W., Sanderson W.T.: Occupational silica exposure and risk of various diseases: an analysis using death certificates from 27 states of the United States. *Occup. Environ. Med.*, 2003;60(2):122–129