© Б.А.Ребров. 1997
УДК 616.633.96-092

Б.А. Ребров

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ПРОТЕИНУРИИ НАПРЯЖЕНИЯ У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ РАБОЧИХ

POSSIBLE MECHANISMS OF POST EXERTION PROTEINURIA IN HEALTHY WORKERS

Кафедра терапии факультета последипломного образования Луганского государственного медицинского университета, Украина

РЕФЕРАТ

Обследованы 53 практически здоровых шахтера, среди них 12 человек с протеинурией (ПН), возникающей после рабочей смены. Все шахтеры и лица контрольной группы обследованы дважды: до- и после рабочей смены. При этом установлено, что у практически здоровых рабочих с ПН активность ренина плазмы (АРП) была значительно ниже, чем у шахтеров без появления ПН, но не отличалась от АРП контрольной группы. У рабочих с ПН уровень альдостерона (А) плазмы крови в базальный период имел тенденцию к повышению, тогда как после рабочей смены значительно снижался. Выделение PgI_2 у них же до рабочей смены было значительно выше, чем в других группах сравнения, а после работы резко уменьшалось. Соответственно и величина соотношения TxA_2/PgI_2 была в базальный период меньше, чем в контрольной группе, а в стимулированный период — больше значений в обоих группах сравнения.

Ключевые слова: шахтеры, ренин—ангиотензин—альдостероновая система, простаноиды, протеинурия напряжения.

ABSTRACT

Fifty three healthy miners were examined, twelve of them had proteinuria developing after working shift. All the miners were examined twice: before and after the working shift. It was established that healthy workers with postexertion proteinuria (P) had lower plasma renin activity (PRA) than the workers without P, but there were no differences from the control PRA. Plasma aldosterone (A) had a tendency to an elevation in the basal period while it was considerably decreased after the working shift. In the P group excreation of PgI_2 before the working shift was considerably higher than in the other groups and was sharply decreased after work. The ratio TxA_2/PgI_2 in urine of the miners with P at the basal period was less than that in the control group and after the working shift it was higher as compared with the other groups.

Key words: miners, renin—angiotensin—aldosterone system, prostanoids, exertion proteinuria.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время все большее внимание нефрологов привлекают так называемые пограничные состояния, когда при отсутствии явных изменений почек и мочевыводящих путей у некоторых людей периодически появляются изменения в моче. К таким состояниям относится, в частности, протеинурия напряжения (ПН).

Как известно, в норме моча человека содержит небольшое количество белка, которое не должно превышать 50 мг/сут или 0,033 г/л [5], источником протеинурии могут быть как плазменные, так и тканевые белки почки и других органов. При этом среди более чем 30 интактных или частично разрушенных белков плазмы, идентифицированных в моче здоровых людей после физической нагрузки, альбумин составляет более 80% [7]. Однако точные механизмы протеинурии неясны [3].

Установлено, что чрезмерные физические нагрузки могут вызывать резкое увеличение альбуминурии, вплоть до 5000% [2], причем протеинурия напряжения выявляется у 20% здоровых лиц (в том числе спортсменов) после резкого физического напряжения [4].

Подземные горнорабочие угольных шахт выполняют во время рабочей смены работы, связанные с максимальными физическими нагрузками в условиях нагревающего микроклимата, что обусловливает высокий уровень заболеваемости почек и мочевыводящих путей. В связи с этим ранняя диагностика и предупреждение заболеваний имеет большое значение.

Целью настоящей работы явилось изучение возможных механизмов развития протеинурии после выраженной физической нагрузки у практически здоровых шахтеров.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Работа основана на результатах обследования 53 практически здоровых шахтеров, отобранных из 750 подземных рабочих угольной шахты после физикального и лабораторного обследования, а также 20 здоровых лиц контрольной группы. Всем рабочим проводился экспресс-анализ мочи на содержание кетонов, глюкозы, белка (чувствительность к альбумину при концентрации больше 0,1 г/л), гемоглобина и эритроцитов при помощи диагностических полосок LACHEMA (Чехия). Наблюдавшиеся лица с выявленными изменениями в дальнейшем подвергались тщательному обследованию, включающему ультразвуковое, рентгенологическое и лабораторное. В результате проведенных исследований была выделена группа практически здоровых рабочих (12 человек) с появлением протеинурии после рабочей смены (альбуминурия от 0,1 до 0,2 г/л).

В дальнейшем все рабочие обследовались дважды, до — (базальный уровень) и непосредственно после рабочей смены (стимулированный уровень), причем мочу для исследования собирали во фляги в течение всей рабочей смены. У всех обследуемых определяли содержание электролитов и креатинина в крови и моче по общепринятым методикам. Уровни простациклина (по стабильному метаболиту 6-кетоПгF$_{1\alpha}$), тромбоксана A$_2$ (по стабильному метаболиту ТхВ$_2$) и ПгF$_{2\alpha}$ в моче, активность ренина плазмы крови (АРП), уровень альдостерона (А) и вазопрессина (Vas) плазмы крови определяли радиоиммунологическим методом. При этом использовались стандартные коммерческие наборы реактивов производства Института изотопов Венгерской Академии наук, SB-REN-2 и SB-ALDO-2 производства фирмы CIS (Франция) и «Vasopressin-Rapid» (Швейцария). Радиометрию образцов осуществляли на компьютерной установке «Гамма-12» в автоматическом режиме. Лица контрольной группы обследованы теми же методами, в те же временные интервалы, но без выполнения физических нагрузок.

Вместе с анализом абсолютных уровней исследуемых ингредиентов определяли скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по клиренсу эндогенного креатинина, выделение (UVx), клиренсы (Cx) и фракционную экскрецию (FEx) электролитов, а также соотношение тромбоксан/простациклин (ТхА$_2$/ПгI$_2$).

Полученные данные сравнивали не только с показателями контрольной группы, но и с результатами обследования других шахтеров, без появления ПН.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные о содержании электролитов и некоторых расчетных показателей представлены в табл. 1.

Таблица 1

Основные показатели водно-солевого обмена у рабочих с постнагрузочной протеинурией (X±m)

Показатели	Группы					
	Контрольная (n=20)		Шахтеры без изменений в моче (n=41)		Шахтеры с постнагрузочной протеинурией (n=12)	
	Базальный уровень	Стимулированный уровень	Базальный уровень	Стимулированный уровень	Базальный уровень	Стимулированный уровень
PK, ммоль/л	4,27±0,12	4,13±0,15	4,06±0,05	3,9±0,07	3,87±0,15	3,83±0,12
UK, ммоль/л	50,3±5,8	72,9± 8,2**	27,1±2,2***	48,5± 4,2**	27,3±4,4***	47,4±7,9**
UVK, мкмоль /мин	31,5±3,4	61,4±11,4**	20,8±1,6***	37,8±3,6**,***	20,7±2,5***	42,0±8,5**,***
CK, мл/мин	7,2±0,6	14,3±2,5**	5,06±0,4***	9,4±0,9**,***	5,3±0,6***	8,9±3,2**,***
FEK, %	5,9±0,8	11,0±1,0**	5,0±0,4	8,9±0,5**	6,3±1,2	9,0±0,9**
PNa, ммоль/л	139,2±1,2	140,8± 1,6	136,2±0,9	136,6±1,0	130,5±2,1*,***	130,3±1,0*,***
UNa, ммоль/л	150,1±6,1	117,3± 8,4**	140,4±4,8	134±4,6***	107,3±12,5*,***	115,6±11,5
UVNa, мкмоль/мин	103,6±10,8	99,8±11,7	108,9±7,2	112,6±7,2	86,7±12,9	102,0±12,9
CNa, мл/мин	0,747± 0,08	0,709±0,09	0,79±0,05	0,84±0,06	0,66±0,09	0,78±0,1
FENa, %	0,63±0,07	0,63±0,07	0,78±0,05	0,75±0,05	0,85±0,36	0,66±0,09
PCr, ммоль/мин	0,065±0,006	0,075±0,005	0,076±0,03	0,082±0,004	0,053±0,007*	0,052±0,001*,***
UCr, ммоль/мин	13,9±1,3	13,05±0,97	11,0±0,5	11,2±0,5	7,55±1,7*,***	7,8±0,9*,***
СКФ, мл/мин	130,7±13,3	126,0±14,7	122,9±9,4	124,3±14,4	118,3±11,9	124,4±13,8

* Достоверность различий с группой шахтеров без патологии.

** Достоверность различий в группе между базальным и стимулированным уровнем.

*** Достоверность различий с контрольной группой.

Примечание. Здесь и в табл. 2: p<0,05.

Уровень калия в плазме крови (PK) во всех обследуемых группах существенно не различался. Содержание K в моче (UK) у шахтеров с ПН было почти вдвое ниже, чем в контрольной группе ($p<0,05$), но не отличалось от показателей группы шахтеров без патологических изменений в моче. В стимулированный период у всех обследованных наблюдалось значительное увеличение концентрации калия в моче, $p<0,05$. При этом UK у рабочих с ПН оставалось ниже, чем в контрольной группе ($p<0,05$), и существенно не различались с группой шахтеров без патологических изменений в моче. Изменения выделения и клиренса K были аналогичны изменениям уровня K в моче. Фракционная экскреция K (FEK) во всех сравниваемых группах была практически одинаковой в оба периода исследования. Однако отмечено достоверное увеличение FEK в стимулированный период по сравнению с базальным во всех рассматриваемых группах.

Уровень натрия в крови (PNa) у шахтеров с ПН в оба периода исследования был ниже, чем в других группах ($p<0,05$), но не различался в зависимости от фазы исследований. Содержание Na в моче (UNa) у рабочих с ПН в базальный период было ниже, чем в контрольной группе и в группе шахтеров без патологических изменений в моче ($p<0,05$). В стимулированный период по сравнению с базальным UNa у шахтеров с ПН практически не изменялось, тогда как в контрольной группе отмечено его значительное снижение. После рабочей смены UNa у шахтеров с ПН и в контрольной группе существенно не различались. В то же время стимулированный UNa у рабочих без патологии был достоверно выше, чем в контрольной группе ($p<0,05$). Выделение, клиренс и фракционная экскреция Na существенно не различались во всех сравниваемых группах.

Как видно из табл. 1, уровень креатинина в крови (PCr) у рабочих с ПН оказался ниже, чем у шахтеров без патологических изменений в моче ($p<0,05$) и существенно не отличался от показателей контрольной группы. После рабочей смены PCr у лиц с ПН не изменился, тогда как в контрольной группе и у шахтеров без патологии отмечалась тенденция к увеличению. Вследствие этого PCr у рабочих с ПН в стимулированный период был достоверно ниже, чем в основной группе шахтеров и контрольной группе ($p<0,05$). Содержание креатинина в моче (UCr) у рабочих с ПН было значительно ниже, чем в других сравниваемых группах, в оба периода исследования ($p<0,05$).

Скорость клубочковой фильтрации во всех обследуемых группах достоверно не различалась.

Изменения ренин—ангиотензин—альдостероновой системы (РААС), синтеза Pg и вазопрессина показаны в табл.2.

Как видно из таблицы, АРП у рабочих с ПН практически не отличалась от таковой в контрольной группе, но была значительно ниже, чем у шахтеров без патологических изменений в моче ($p<0,05$). После рабочей смены отмечена некоторая тенденция к снижению АРП во всех обследуемых группах. При этом стимулированная АРП у рабочих с ПН оставалась более низкой, чем у шахтеров без патологии в моче ($p<0,05$).

Уровень А в крови рабочих с ПН в базальный период был выше, чем в других группах, однако из-за большого разброса данных это различие оказалось недостоверным. В стимулированный период у лиц с ПН происходило резкое снижение содержания А в крови ($p<0,05$), что наблюдалось, хотя и в меньшей степени, и в контрольной группе. В то же время у рабочих без патологии в моче стимулированный уровень А практически не менялся. В результате этого стимулированный уровень А у рабочих с ПН был ниже, чем в группе шахтеров без патологии ($p<0,05$).

Базальная экскреция TxB_2 во всех группах была практически одинаковой. В стимулиро-

Таблица 2

Изменения РААС и синтеза Pg у рабочих с постнагрузочной протеинурией (X±m)

Показатели	Группы					
	Контрольная группа (n=20)		Шахтеры без изменений в моче (n=41)		Шахтеры с постнагрузочной протеинурией (n=12)	
	Базальный уровень	Стимулированный уровень	Базальный уровень	Стимулированный уровень	Базальный уровень	Стимулированный уровень
АРП, нг/(мл·ч)	2,29±0,33	2,01±0,28	3,0±0,36***	2,87±0,47***	2,2±0,36*	1,71±0,8*
А, пг/мл	133,7±11,0	99,5±11,9**	140,8±12,3	138,5±17,8***	171,7±37,7	64,2±17,9*,**
TxB_2, пг/мл	222,7±44,4	100,4±10,6**	237,2±21,3	204,4±22,9***	293,3±42,9	274,0±39,4***
6-кетоPgF_1, пг/мл	45,9±6,1	57,3±7,3	90,9±9,7***	106,6±15,4***	143,2±36,3*,***	82,0±14,5**
TxB_2/6-кетоPgF_1	4,61±0,58	1,93±0,26**	3,0±0,41	2,1±0,32**	2,68±0,73***	3,69±0,66*,***
PgF_2, пг/мл	416,5±56,6	390,9±62,9	481,8±42,8	462,5±45,2	559,3±120,6	341,4±108,0
Vas, пг/мл	2,73± 0,71	2,42±1,1	1,52±0,36	1,46±0,07	2,3±1,3	1,52±0,24

ванный период выделение TxB_2 у шахтеров практически не менялось, а в контрольной группе уменьшалось в 2 раза и становилось значительно ниже, чем у шахтеров с ПН ($p<0,05$). Показатели в обеих группах шахтеров как в базальный, так и в стимулированный периоды значительно не различались.

Уровень 6-кето$PgF_{1\alpha}$ в моче до рабочей смены у рабочих с ПН был выше, чем у шахтеров без изменений в моче ($p<0,05$), и втрое превышал показатели в контрольной группе ($p<0,01$). После рабочей смены выделение 6-кето$PgF_{1\alpha}$ с мочой у рабочих с ПН по сравнению с исходным уровнем значительно уменьшалось ($p<0,05$), тогда как в других сравниваемых группах не изменялась. Вследствие этого различия в стимулированном выделении 6-кето$PgF_{1\alpha}$ во всех группах были несущественными.

Соотношение TxB_2/6-кето$PgF_{1\alpha}$ до рабочей смены у рабочих с ПН было значительно ниже, чем в контрольной группе ($p<0,05$). В стимулированный период у лиц с ПН была отмечена тенденция к увеличению исследуемого показателя ($p>0,05$), тогда как в контрольной группе и группе шахтеров без изменений в моче индекс TxB_2/6-кето$PgF_{1\alpha}$ значительно снижался ($p<0,05$). При этом, величина соотношения TxB_2/6-кето$PgF_{1\alpha}$ у рабочих с ПН становилась существенно выше, чем в сравниваемых группах ($p<0,05$).

Базальный уровень $PgF_{2\alpha}$ у рабочих с ПН в среднем был выше, чем в других группах, но вследствие большого разброса данных его повышение оказалось недостоверным ($p>0,05$). В стимулированный период различия между обследуемыми группами также оказались не существенными.

Изменения содержания вазопрессина во всех обследуемых группах носили характер статистически недостоверных тенденций.

При анализе корреляций в объединенной выборке рабочих — шахтеров в базальный период установлена взаимосвязь между АРП и уровнем креатинина в моче ($r=0,68$; $p<0,05$), а также обратная связь с уровнем К в крови ($r=-0,651$; $p<0,05$). После работы была обнаружена корреляция между уровнем А и креатинина в плазме крови ($r=0,584$; $p<0,05$). Интересно отметить, что до работы экскреция 6-кетоPgF_1 отрицательно коррелировала только с уровнем Na в крови ($r=-0,742$; $p<0,01$), а TxB_2 — с уровнем Na в моче ($r=-0,785$; $p<0,01$), а также его выделением ($r=-0,694$; $p<0,01$) и клиренсом ($r=-0,812$; $p<0,01$). В то же время после работы определялась сильная положительная корреляция выделения стабильного метаболита простациклина — 6-кето$PgF_{1\alpha}$ с уровнем К в моче ($r=0,713$; $p<0,01$) и его выделением ($r=0,765$; $p<0,01$).

Таким образом, установлено, что у рабочих с ПН как до, так и после рабочей смены определялся более низкий уровень Na и креатинина в крови и моче. Наряду с этим, АРП у шахтеров с ПН также была значительно ниже, чем у шахтеров без появления ПН, но не отличалась от АРП в контрольной группе. Уровень А плазмы крови в базальный период имел тенденцию к повышению, тогда как после рабочей смены уровень его значительно снижался. Уровень PgI_2 до рабочей смены был значительно выше, чем в других сравниваемых группах, а после работы резко снижался. Соответственно и величина соотношения TxB_2/PgI_2 была в базальный период меньше, чем в контрольной группе, а в стимулированный период — больше показателей в обеих сравниваемых группах.

ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство авторов относят протеинурию вследствие значительной физической нагрузки к внеклубочковой протеинурии, связанной с перераспределением тока крови и относительной ишемией проксимальных канальцев [4,5]. Кроме того, установлено, что физическая нагрузка ведет к уменьшению почечного кровотока и снижению СКФ [1]. Однако в экспериментах на собаках показано, что снижение почечного давления происходит лишь до 60 мм рт.ст., а затем ангиотензин II начинает действовать избирательно на эфферентную артериолу и вызывает повышение СКФ до нормальных величин [8, 9]. В настоящем исследовании у шахтеров без ПН как до, так и после рабочей смены отмечен высокий уровень АРП. В то же время у шахтеров, также получающих тяжелые физические нагрузки, но с ПН АРП была достоверно ниже в оба периода исследования, чем в предыдущей группе, и не отличалась от показателей АРП контрольной группы. Поэтому, возможно, что у рассматриваемой группы рабочих для поддержания нормальной СКФ были задействованы другие механизмы.

В целом ряде работ указывается на то, что TxA_2 и PgI_2 оказывают выраженное влияние на почечный кровоток, и в частности на тонус эфферентной артериолы. При этом считается, что многие эффекты РААС опосредуются через систему локального почечного синтеза простаноидов [6, 7, 8]. В проведенном нами исследовании у рабочих с ПН исходно установлены более низкие, чем у других рабочих, соотношения TxB_2/6-кето$PgF_{1\alpha}$ (стабильных метаболитов тромбоксана и простациклина) за счет достоверного увеличения экскреции 6-кето$PgF_{1\alpha}$, а в стимулированный период — значительное его увеличение за счет резкого снижения 6-ке-

тоPgF_1 и довольно высокого уровня выделения TxB_2. Наряду с этим, в базальный период отмечается обратная корреляция 6-кето$PgF_{1\alpha}$ с PNa и TxB_2 с UNa, UVNa и CNa. В стимулированный период установлена прямая корреляция 6-кето$PgF_{1\alpha}$ с UK и UVK.

Остается неясным некоторое снижение концентрации Na в крови у рабочих с ПН как до, так и после рабочей смены, что требует дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все вышеизложенное позволяет предположить, что у рабочих с ПН в условиях получения максимальных физических нагрузок в неблагоприятных микроклиматических условиях ведущую роль в поддержании почечного кровотока на нормальном уровне играют простаноиды, которые действуют, вероятно, независимо от РААС. Это происходит, по-видимому, за счет поддержания высокого уровня тромбоксана A_2 и простациклина до рабочей смены и резкого падения, хотя и не до нормальных величин, простациклина при достаточно высоком уровне тромбоксана A_2. Возможно, что простагландиновый путь поддержания почечного кровотока способствует появлению феномена постнагрузочной протеинурии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Букаев Ю.Н., Гусев Б.С., Даренков А.Ф. и др.* Воздействие интенсивных физических нагрузок на функциональное состояние почек// Урол. и нефрол.—1989.—№ 2.— С.3—7.

2. *Клар С.* Почки и гомеостаз в норме и при патологии: Пер.с англ.— М:Медицина, 1987.— 446 с.

3. *Плоткин В.Я.* Механизмы протеинурии при нефротическом синдроме // Нефротический синдром / Ред. С.И.Рябов.— СПб.: Гиппократ, 1992.— С. 56—73.

4. *Полянцева Л.Р., Тареева И.Е.* Протеинурия и нефротический синдром// Нефрология /Ред. И.Е.Тареева.— М., 1995.— Т. 1.— С. 241—269.

5. *Свунцицький А.С., Білуцька Г.О.* Лабораторну та унструментальну методи дослудження у разу хвороб нирок // Нефрологія / Ред. Л.А.Пиріг.— К.:Здоровье, 1995.— С. 13—44.

6. *Breyer M.D., Bard K.F.* Arachidonic acid metabolites and the kidney//The kidney/Ed. B.M.Brenner.— Philadelphia, 1996.— Vol. 1.—P. 754—788.

7. *Glassock R.J.* Proteinuria // Textbook of Nephrology / Eds. S.R.Massry, R.J.Glassock.— Baltimor, 1989.— P. 530—534.

8. *Sato H., Goto F.* Mechanism of support the glomerular filtration rate by decreasing perfusion pressure for the renin-angiotensin system and thromboxane in dogs kidney//Folia Pharmacol. Jap.—1987.— Vol.90, N 4.— P. 195—203.

9. *Yoshioka T., Mitarai T., Kon V. et al.* Role for angiotensin II in an overt functional proteinuria// Kydney Int.— 1986.— Vol. 30, N 4.— P. 538—545.