

9. Gorozhanskaya Je.G. Free radical oxidation and antioxidant defense mechanisms in normal cells and tumor diseases (lecture). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2010; 6: 28–44. (in Russian)
10. Titov V.N., Krylin V.V., Dmitriev V.A., Yashin Ya.I. Antioxidant activity of blood plasma test impaired biological functions Endoecology, exotrophy and inflammatory reaction. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2010; 7: 3–14. (in Russian)
11. Kolesnikova L.I., Neronova N.A., Ataljan A.V., Kirilenko E.A., Kurashova N.A., Batunova E.V. et al. The effect of the drug “trekrezan” on lipid peroxidation-antioxidant protection and indicators of spermatogenesis men with chronic trichomonas infection. *Byulleten' VSNC SO RAMN*. 2010; 6(76): 37–9. (in Russian)
12. Ermolenko D.K., Isakov V.A., Rybalkin S.B. et al. Prikaz MZ RF № 173 (28.02.2005) “Ob utverzhdenii standarta medicinskoj pomoshhi bol'nym trihomozom”; Treatment Protokol. *Urogenital trichomoniasis*. Kubanova A.A., ed. Moscow: MZ RF. 2005. (in Russian)
13. *WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*. 2013; 8.
14. Bodienkova G.M., Kolesnikova L.I., Timofeeva S.S. *The immunoreactivity of the population and the quality of the environment of the Baikal region*. Irkutsk: Vostochno-Sibirskiy nauchnyi tsentr ekologiji cheloveka SO RAMN. 2006.
15. Semenyuk A.V., Kolesnikova L.I., Kulikov V.Yu., Nedel'kina S.V., Salganik R.I. Metod ocenki aktivnosti fermentov metabolizma lekarstvennyh soedinenij. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 1982; 10: 607–9.
16. Titov V.N., Oshcepko E.V., Dmitriev V.A., Gushhina O.V., Shiryayeva Yu.K., Yashin A.I. Giperurikemija – pokazatel' narusheniya biologicheskikh funkcij jendojekologii i adaptacii, biologicheskikh reakcij jekskrecii, vospaleniya i arterial'nogo davleniya. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2012; 4: 3–14.

Поступила 10.04.14
Received 10.04.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 613.62:616-001.34]-074

Антошина Л.И., Павловская Н.А., Яцына И.В.

ИНФОРМАТИВНЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ НЕГАТИВНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ВИБРАЦИИ НА ОРГАНИЗМ РАБОЧИХ

ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана», 141014, Мытищи, Россия

Проведен анализ новых характеристик диагностической информативности ряда биохимических, иммунологических, цитохимических, гематологических показателей при воздействии вибрации на организм человека. Установлено, что высокой диагностической информативностью отличаются показатели окислительного метаболизма – супероксиддисмутаза (СОД), миелопероксидаза в нейтрофилах (МПн), α-токоферол (α-ТК), гуморального иммунитета (IgA, IgG), гематологические показатели – объем эритроцитов, перекисный гемолиз эритроцитов (ПГЭ), скорость агрегации тромбоцитов, а также уровень креатина в моче, отражающий повреждения мышечной ткани. Уровни приведенных выше биомаркеров начинают изменяться у практически здоровых рабочих и лиц с подозрением на вибрационную болезнь (ВБ). Эти показатели характеризуются высокой диагностической чувствительностью (ДЧ) и патогномоничностью и могут быть рекомендованы для ранней диагностики ВБ.

Ключевые слова: *вибрационная болезнь; биомаркеры; выбор; диагностика.*

Antoshina L.I., Pavlovskaya N.A., Yatsina I.V.

THE INFORMATIVE LABORATORY BIOMARKERS FOR DETECTION OF NEGATIVE IMPACT OF VIBRATION ON ORGANISM OF WORKERS

The F.F. Erisman federal center of hygiene, Moscow, Russia

The analysis was carried out concerning new characteristics of diagnostic informativeness of particular biochemical, immunologic, cytochemical and hematologic indicators under impact of vibration on human organism. It is established that high diagnostic informativeness is typical for indicators of oxidation metabolism (alpha-superoxide dismutase, myeloperoxidase in neutrophils, alpha-tokopherol), humoral immunity (IgA, IgG), hematologic indicators (corpuscular volume, peroxide hemolysis of erythrocytes, thrombocytes aggregation velocity) and level of creatinine in urine reflecting damages of muscular tissue. The levels of biomarkers mentioned above begin to alter in healthy workers and in individuals under suspicion of vibration disease. These indicators are characterized by high diagnostic sensitivity and pathognomonicity and can be recommended for early diagnostic of vibration disease.

Key words: *vibration disease; biomarker; choice; diagnostic*

Вибрационная болезнь (ВБ) занимает одно из ведущих мест среди профессиональных заболеваний (ПЗ). Этиологическим фактором заболевания является производственная вибрация. Наиболее высокая заболеваемость ВБ отмечается

на предприятиях тяжелого, энергетического и транспортного машиностроения, горнорудной промышленности и достигает 10 случаев на 10 тыс. работающих [1]. При проведении периодических медицинских осмотров шахтеров-угольщиков в период 1998–2007 г. частота выявления вибрационной патологии составила в среднем 12,4 (1,5–40,2) на 1000 обследованных. Риск развития ПЗ во всех профессиональных группах шахтеров с увеличением стажа работы возрастает в несколько, иногда в десятки раз и переходит из более низкой в более высокую категорию риска. За период 2003–2007 г.

Для корреспонденции:

Павловская Надежда Алексеевна, д-р мед. наук, проф.
Адрес: 141000, Московская обл., Мытищи, ул. Семашко, 2
E-mail: n.pavlovskaya2014@yandex.ru

Средние значения биохимических и иммунологических показателей при действии вибрации на организм рабочих [3, 4, 6]

Тест	Контроль	Подозрение на ВБ	ВБ-1	ВБ-2
СОД, усл. ед.	14,0 ± 0,3	13,3 ± 1,1	12,5 ± 0,9	10,5 ± 0,6**
МПн, ед.	2,03 ± 0,06	1,8 ± 1,05	1,7 ± 0,2	1,6 ± 0,2
α-ТК, мг%	0,83 ± 0,02	0,66 ± 0,01*	0,57 ± 0,01*	0,41 ± 0,01**
МДА сыворотки	4,1 ± 0,5	4,86 ± 0,6	5,1 ± 0,3*	5,3 ± 0,3*
Креатин	0–0,6	1,73 ± 0,1**	2,7 ± 0,4***	2,1 ± 0,3**
β-ЛП, г/л	3,5–6,0	5,5 ± 0,7	5,6 ± 0,3	5,9 ± 0,3
ХЭ, мкмоль/л	45,4–94,5	65,7 ± 7,8	74,2 ± 6,9	81,6 ± 8,2
K ⁺ , ммоль/л	3,5–5,3	3,5	4,9	4,6
Na ⁺ , ммоль/л	135–150	142,2	140,8	145,2
IgA, г/л	1,68 ± 0,03	4,5 ± 0,5**	5,5 ± 1,4**	4,2 ± 1,1**
IgG, г/л	9,6 ± 1,2	13,7 ± 1,5*	27,0 ± 3,1**	23,3 ± 3,2**
IgM, г/л	1,25 ± 0,02	0,8 ± 0,09**	0,8 ± 0,06**	1,1 ± 0,3

Примечание. *,**,*** – различие между контролем и группой обследования статистически достоверно при $p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно.

апостериорный профессиональный риск при добыче каменного угля по всем основным формам ПЗ в среднем увеличился на порядок по сравнению с 1997–2002 гг. и перешел в категорию более высокого риска [2].

Одним из реальных путей снижения заболеваемости вибрационной патологией является раннее выявление рабочих с признаками негативного воздействия вибрации на организм и своевременное предотвращение развития заболевания.

Под действием вибрации в организме происходят многочисленные изменения на молекулярном и клеточном уровнях. Изменяются уровни иммунологических показателей и показателей окислительного метаболизма, периферической крови, кислотно-основного равновесия, функциональной активности нейтрофилов, реологические свойства крови, повышается перекисный гемолиз эритроцитов, изменяется гормональный статус, липидный обмен и др. Использование всех (> 100) или большого числа лабораторных тестов для диагностики вредного воздействия вибрации – трудоемкое и дорогостоящее мероприятие, в котором нет особой необходимости, так как не все тесты характеризуются высокой диагностической информативностью.

Чтобы выбрать наиболее информативные лабораторные тесты, необходимо оценить диагностическую чувствительность (ДЧ), донозологическую значимость, патогномичность и специфичность показателей. Для решения этой задачи были использованы материалы, полученные при обследовании рабочих, контактирующих с повышенными уровнями вибрации, в клинике ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана, а также проанализированы данные литературы, касающиеся изучения воздействия вибрации на организм рабочих [3–6]. Были обследованы 250 рабочих, подвергающихся воздействию комплекса факторов (вибрация, шум, пыль и др.), приоритетными из которых явились общая и локальная вибрация. В работе использовали биохимические, иммунологические, цитохимические, гематологические методы. Проводили анализ периферической крови с определением диаметра и объема эритроцитов, биохимические (определение уровней калия, натрия, меди, активности холинэстеразы (ХЭ), церулоплазмينا (ЦП), каталазы (КАТ), малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови, супероксиддисмутазы (СОД) в крови, креатина в моче), цитохимические (оценка уровней кислой и щелочной фосфатазы (КФн и ЩФн) и миелопероксидазы в нейтрофилах (МПн), иммунологические (определение содержания иммуноглобулинов (Ig) А, М и G) исследования.

Рабочие, контактирующие с вибрацией, были разделены на группы в зависимости от выраженности действия вибра-

ции: 1-ю – практически здоровые рабочие и лица с подозрением на ВБ, 2-ю – больные ВБ 1-й стадии (ВБ-1), 3-ю – больные ВБ 2-й стадии (ВБ-2), 4-ю – лица с остаточными явлениями ВБ, прекратившие контакт с производственной вибрацией. В каждой группе изучали изменение уровней всех избранных показателей (около 30) и оценивали их диагностические характеристики (патогномичность, ДЧ, донозологическую значимость, которая позволяет установить, как рано начинает изменяться уровень показателя). Для оценки патогномичности показателя рассчитывали коэффициенты корреляции между эффектом и выраженностью воздействия вибрации. Изменения уровней лабораторных показателей при действии вибрации представлены в табл. 1. Из приведенных данных видно, что при действии вибрации на организм человека очень рано происходит снижение активности СОД в крови и нейтрофилов (МПн), α-токоферола (α-ТК) и повышение концентрации МДА, что свидетельствует об угнетении системы антиоксидантной защиты (АОЗ) и активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Одновременно в сыворотке крови повышается уровень IgA и IgG и снижается уровень IgM. Существенно возрастает концентрация креатина в моче, отражающая повреждение мышечной ткани. При этом концентрации калия, натрия, β-липопротеидов (β-ЛП) и активность ХЭ изменяются менее значительно. Средние значения содержания натрия и калия, β-ЛП и активности ХЭ в сыворотке крови не выходили за границы нормы во всех группах. Интенсивность изменений многих приведенных в табл. 1 показателей нарастает по мере повышения степени воздействия вибрации.

Однако для выбора наиболее информативных лабораторных тестов недостаточно информации лишь об изменении абсолютных значений. Более объективная оценка может быть получена при расчете вероятности положительного результата у обследуемых рабочих или ДЧ. Данные, характеризующие вероятность выявления рабочих, у которых значение теста достоверно отличается от контроля, приведены в табл. 2. На основании данных, приведенных в табл. 1 и 2, можно дать сравнительную оценку диагностических характеристик биохимических и иммунологических тестов при действии вибрации на организм рабочих. Из табл. 2 следует, что наиболее высокие значения ДЧ характерны для показателей окислительного метаболизма (СОД эритроцитов, МДА сыворотки и креатин мочи), которые у практически здоровых и рабочих с подозрением на ВБ превышают 60%. По мере возрастания выраженности воздействия вибрации значения ДЧ также увеличиваются или остаются стабильно высокими.

Таблица 2

ДЧ (в %) биохимических и иммунологических лабораторных показателей при действии вибрации

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Креатин мочи	↑67	↑72	↑55
СОД эритроцитов	↓85	↓80	↓84
МПн	↓До 50	↓До 75	↓До 75
МДА плазмы	↑75	↑75	↑100
α-ТК	↓До 25	↓50	↓75
IgG сыворотки	↑40	↑98	↑80
IgA сыворотки	↑80	↑82	↑80
IgM сыворотки	↓45	↓84	↓83
β-ЛП сыворотки	↑28	↑30	↑42
ХЭ сыворотки	↑7	↑18	↑20
K ⁺ сыворотки	-	↑13	↑10
Na ⁺ сыворотки	↑20	↑22	↑30

ми. Вероятность выявления рабочих, у которых уровни МПн, IgG, IgM, α-ТК изменены в доклинической стадии, составляет 25–45% и увеличивается до 75% у больных ВБ. Низкие значения ДЧ характерны для активности ХЭ, β-ЛП, калия и натрия в сыворотке крови. У практически здоровых рабочих и лиц с подозрением на ВБ ДЧ перечисленных тестов составляет 7–28%, а у больных ВБ разной степени выраженности не превышает 40%.

При действии вибрации на организм работающих происходит и ряд изменений периферической крови. В табл. 3 приведены показатели, уровни которых достоверно отличаются от контрольных значений.

Концентрация эритроцитов крови во всех группах достоверно не отличалась от контрольных значений. Между тем у практически здоровых рабочих и лиц с подозрением на ВБ наблюдалось увеличение содержания гемоглобина в крови, которое возрастало по мере повышения выраженности воздействия и оставалось высоким после прекращения контакта. Изменялся и объем эритроцитов у рабочих, контактирующих с вибрацией. При подозрении на ВБ среднее арифметическое значение объема эритроцитов составляло 78,8 фл, что немного ниже среднего уровня нормы. Однако при ВБ-1 объем эритроцитов повышается, а при ВБ-2 среднее значение объема эритроцитов было достоверно выше нормального уровня. Одновременно в доклинической стадии повышался перекисный гемолиз эритроцитов (ПГЭ), что свидетельствовало о повреждении мембран клеток крови. Повышение ПГЭ наблюдалось очень рано у практиче-

ски здоровых рабочих. При стаже 1–5 лет ПГЭ достоверно повышался с 3,3 до 4,2%, при стаже более 10 лет ПГЭ достигал 8,2%, а у больных ВБ-2 – 25%.

Средние значения лейкоцитов и СОЭ при действии вибрации оставались в пределах нормы как у лиц с подозрением на ВБ, так и у больных ВБ. Лейкоцитарная формула крови у лиц контактной группы также оставалась в пределах нормы, тогда как у больных с ВБ-1, ВБ-2 и лиц с остаточными явлениями ВБ достоверно снижалось количество сегментоядерных нейтрофилов. Степень снижения процента сегментоядерных лейкоцитов зависит от выраженности воздействия вибрации. Концентрация эозинофилов и лимфоцитов у лиц с подозрением на ВБ и больных ВБ-1 находится в пределах нормы. Однако прослеживается четкая тенденция увеличения процента лиц с повышенными уровнями этих показателей в зависимости от выраженности воздействия. У больных ВБ-2 различие между концентрацией эозинофилов и контролем было достоверным ($p < 0,01$). Концентрация моноцитов была достоверно повышена во всех группах рабочих. Средние значения тромбоцитов не изменялись у всех обследованных групп. Однако при этом существенно изменялись их реологические свойства. Очень рано в доклинической стадии интенсивно повышалась спонтанная агрегация тромбоцитов и понижалась скорость агрегации тромбоцитов, индуцированной аденозиндифосфатом (АДФ) и другими веществами. Частота выявления рабочих (ДЧ), у которых показатели отличаются от нормы, представлены в табл. 4.

Данные, приведенные в табл. 3 и 4, позволяют оценить диагностические характеристики ряда гематологических показателей. Из приведенных материалов следует, что если концентрации эритроцитов, лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов, СОЭ при воздействии вибрации и заболевании ВБ изменяются очень незначительно и у очень небольшого числа больных, морфологические и реологические характеристики периферической крови изменяются весьма существенно. Сильно изменяется объем эритроцитов, ПГЭ и концентрация гемоглобина. Изменения этих показателей начинаются в доклинической стадии и существенно увеличиваются при заболевании ВБ разной степени выраженности. Значительно изменяются реологические свойства тромбоцитов. Изменения наблюдаются у практически здоровых лиц и рабочих с подозрением на ВБ. Частота выявления рабочих, у которых изменены реологические свойства по результатам тестов, может говорить о повышении как абсолютных их значений, так и частоты по мере возрастания выраженности воздействия вибрации.

Из полученных данных видно, что в доклинической стадии вибрационной патологии изменяются уровни СОД эритроцитов, МПн, МДА плазмы, креатина в моче, IgA, ПГЭ и длительность агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ. Несколько менее интенсивно изменяются уровни МПн, α-ТК, IgG, IgM, объема эритроцитов. Что

Таблица 3

Изменение уровней гематологических показателей при действии вибрации на организм рабочих [3, 5–7]

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	Контроль
Гемоглобин, г/л	151,0 ± 1,1	158, ± 1,8	164,0 ± 1,2	153,0 ± 0,9	138,5 ± 0,45
ПГЭ, %	5,2 ± 0,3	7,5 ± 0,5	12,9 ± 0,8	-	3,3 ± 0,1
Объем эритроцитов, фл	78,8 ± 0,7	84,2 ± 0,5	89,7 ± 0,7*	-	81,3 ± 0,9
Эозинофилы, %	2,4 ± 1,8	2,9 ± 1,1	3,6 ± 0,2	3,3 ± 0,8	1,9 ± 0,08
Моноциты, %	8,9 ± 0,7	6,9 ± 0,6	8,0 ± 0,6	8,2 ± 0,7	5,7 ± 0,1
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	238,4 ± 12	229,2 ± 11,6	274,6 ± 9,7	-	140–360
Спонтанная агрегация тромбоцитов, %	До 35	48,9	59,6	-	18,1
Длительная агрегация тромбоцитов, %	До 15,4	12	8	-	18,1
Сегментоядерные лейкоциты, %	51,0 ± 13,3	51,5 ± 1,8	49,1 ± 2,4	48,7 ± 2,0	56,9 ± 1,03

Таблица 4

ДЧ (в %) гематологических показателей при действии вибрации

Показатель	Подозре- ние на ВБ	ВБ-1	ВБ-2	Остаточные явления ВБ
Гемоглобин	↑16	↑45	↑73	13
Объем эритро- цитов	↑10↓41	↑43	↑90	
ПГЭ	↑52	↑55	↑75	
Лимфоциты	↑50	↑31,8	↑56	↑41,6
Тромбоциты	↑До 25	↑До 25	↑До 25	↑До 25
Спонтанная агрегация тром- боцитов	↑До 25	↑До 75	↑До 75	–
Время агрега- ции тромбо- цитов	↓До 50	↓До 50	↓До 75	–
Сегментоядер- ные нейтро- филы	↓До 50	↓До 25	↓До 50	↓До 50
Эозинофилы	↑16	↑14	↑16	↑8,3

касается калия, натрия, ХЭ, β-ЛП, гемоглобина, частота выявления здоровых рабочих, у которых изменяются значения этих тестов, невелика. При заболевании ВБ-1 и ВБ-2 частота выявления лиц с повышенными уровнями креатина в моче вырастает до 72%. Даже у рабочих с остаточными явлениями ВБ содержание креатина в моче остается повышенным в 38% случаев. Коэффициент корреляции между концентрацией креатина в моче и выраженностью воздействия вибрации составляет $r = 0,80$, для МДА $r = 0,93$, для СОД $r = -0,96$, для МПн $r = -0,97$.

Частота выявления лиц, у которых концентрация иммуноглобулинов выходит за пределы нормальных значений, очень высока. Даже среди рабочих с подозрением на ВБ доля обследованных лиц с повышенным уровнем IgA превышает 80%. Концентрации IgM и IgG в этой группе изменяются реже, а среди больных ВБ количество лиц с измененными уровнями этих иммуноглобулинов вырастает до 80–100%. Коэффициент корреляции между уровнем IgG и выраженностью воздействия вибрации $r = 0,86$. ДЧ гемоглобина крови увеличивается по мере увеличения выраженности действия вибрации с 16% у лиц контактной группы до 73% у больных ВБ-2 ($r = 0,98$). Процент обследованных лиц с повышенными уровнями эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, моноцитов, эозинофилов, палочкоядерных и сегментоядерных лейкоцитов и СОЭ невелик. Обращает на себя внимание характер изменений объема эритроцитов. У большей части лиц контактной группы он понижен и лишь у 10,3% обследованных повышен. В то же время среди больных ВБ-1 объем эритроцитов повышен у 43,3% обследованных, а при ВБ-2 он повышен почти у 90% ($r = 0,86$). ДЧ калия, натрия, ХЭ и β-ЛП не превышает 40% даже у больных ВБ-2.

Данные о ДЧ показателей, изменение их абсолютных значений и связь изменений с выраженностью воздействия позволяют выбрать биомаркеры, которые целесообразно использовать для диагностики ВБ и выявления раннего доклинического действия вибрации. Из полученных данных следует, что наиболее информативными являются уровень креатина в моче, МПн, IgA, IgM, IgG, СОД эритроцитов, МДА, гемоглобин крови, объем эритроцитов, ПГЭ, длительность агрегации тромбоцитов. Поэтому их целесообразно использовать в качестве БМ при диагностике ВБ и выявлении негативного действия вибрации в доклинической стадии.

При интерпретации результатов лабораторных исследований важно учитывать характер и направленность измене-

ний уровней лабораторных показателей. Под действием вибрации наблюдаются следующие особенности.

1. Повышение уровней креатина в моче, IgA и IgG, МДА, ПГЭ и снижение СОД эритроцитов, МПн, IgM и объема эритроцитов, сокращение времени агрегации тромбоцитов в доклинической стадии воздействия вибрации. Полученные данные позволяют заключить, что уже у практически здоровых рабочих и рабочих с подозрением на ВБ при воздействии вибрации в организме происходит нарушение процессов окислительного метаболизма, гуморального иммунитета, периферической крови и мышечно-дистрофические процессы.

2. При заболевании ВБ направленность изменений уровней перечисленных тестов сохраняется (кроме объема эритроцитов, который повышается), а вероятность изменений увеличивается. Повышается уровень лимфоцитов и снижается уровень сегментоядерных лейкоцитов. Возрастает ДЧ и выраженность изменений.

3. Изменение средних значений и ДЧ в большинстве случаев тесно связано с выраженностью воздействия вибрации.

Проведенные исследования позволяют предложить комплекс наиболее информативных биомаркеров для выявления вредного воздействия вибрации на организм человека: МДА сыворотки, СОД эритроцитов, α-ТК, IgA, IgM, IgG, МПн, креатин мочи, ПГЭ и анализ периферической крови с определением уровня гемоглобина, объема эритроцитов и скорости агрегации тромбоцитов.

В ходе проведения периодических медосмотров целесообразно использовать более простой комплекс методов, не требующий взятия крови из вены: цитохимическое определение МПн, ПГЭ, креатина в моче и общий анализ крови с учетом лейкоформулы, концентрации гемоглобина, объема эритроцитов.

При интерпретации результатов обследования необходимо учитывать, что цитохимические тесты, показатели окислительного метаболизма, уровни иммуноглобулинов, ПГЭ и концентрация креатина в моче изменяются в доклинической стадии развития вибрационной патологии. Что касается объема эритроцитов и концентрации гемоглобина, в доклинической стадии у большинства обследуемых объем эритроцитов снижается, а при заболевании ВБ повышается. Уровень гемоглобина повышается у большинства обследуемых лишь при заболевании ВБ.

Кроме приведенных выше лабораторных биомаркеров, согласно данным литературы, в доклинической стадии вибрационной патологии в организме человека изменяются значения таких тестов, как антиоксидантная активность плазмы крови, тромбоцитов и нейронспецифической энолазы, уровни Тл, Вл, Ол, фагоцитарной активности лейкоцитов, микроглобулинов, гликозаминогликанов, многих гормонов и др. Однако данных об их ДЧ не найдено. Поэтому использование этих тестов для диагностики носит в настоящее время ограниченный характер.

ЛИТЕРАТУРА

- Измеров Н.Ф., Суворов Г.А. Физические факторы производственной и природной среды. *Гигиеническая оценка и контроль*. М., Медицина. 2003.
- Пиктушанская Т.Е. *Медицина труда и промышленная экология*. 2009; 1: 32–7.
- Антошина Л.И., Павловская Н.А. *Медицина труда и промышленная экология*. 2009; 12: 22–7.
- Капцов В.А., Павловская Н.А., Величковский Б.Т. и др. *Лабораторная диагностика: руководство по методам исследования профессиональных, экологически зависимых заболеваний и действия наркотических веществ*. М., «РЕИНФОР». 2005.
- Кирьяков В.А., Павловская Н.А., Антошина Л.И. и др. *Клиническая лабораторная диагностика профессиональных заболеваний*. М., «СОЮЗ-ПРЕСС». 2013; 83–132.
- Кускова Л.В. *Состояние Е-витаминной активности и андрогенов у больных вибрационной болезнью*. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Ленинград. 1988; с. 26.

7. Бодиенкова Г.М., Иванская Т.И., Лизаров А.В. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2006; 33(49): 22–8.

REFERENCES

1. Izmerov N.F., Suvorov G.A. Physical factors of production and the environment. *Hygienic evaluation and control*. Moscow, Meditsina. 2003. (in Russian)
2. Piktushanskaya T.E. *Meditsina truda i promyshlennaya ecologiya*. 2009; 1: 32–7. (in Russian)
3. Antoshina L.I., Pavlovskaya N.A. *Meditsina truda i promyshlennaya ecologiya*. 2009; 12: 22–7. (in Russian)
4. Kaptsov V.A., Pavlovskaya N.A., Velichkovskiy B.T. et al. *Labora-*

tory diagnosis: a guide to professional research methods, environmentally related diseases and drug action. Moscow, "REINFOR." 2005. (in Russian)

5. Kir'yakov V.A., Pavlovskaya N.A., Antoshina L.I. et al. *Clinical laboratory diagnosis of occupational diseases*. Moscow, "Soyus Press". 2013; 83–132. (in Russian)
6. Kuskova L.V. *Condition E-vitamin activity and androgens in patients with vibration disease*. Diss. Leningrad. 1988.
7. Bodiенкова Г.М., Иванская Т.И., Лизаров А.В. *Bulleten' VSNTS SO RAMN*. 2006; 33(49): 22–8. (in Russian)

Поступила 15.05.14
Received 15.05.14

ГЕМАТОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 615.33.03:616.155.394-053.2].015.4.074:543.544.45

Захаревич В.И.¹, Шабуня П.С.², Фатыхова С.А.², Курман П.В.², Дмитриев В.В.¹

ФАРМАКОКИНЕТИКА КОЛИСТИНА ПРИ ПАРЕНТЕРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ КОЛИСТИМЕТАТА НАТРИЯ У ДЕТЕЙ С ХИМИОИНДУЦИРОВАННОЙ НЕЙТРОПЕНИЕЙ

¹ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» Минздрава Республики Беларусь; ²Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Минск

Распространение госпитальных штаммов P. aeruginosa, A. baumannii и K. pneumoniae, обладающих множественной лекарственной устойчивостью к подавляющему большинству антибиотиков, вновь вызвало повышенный интерес к колистину, однако до сих пор информации о фармакокинетике колистина недостаточно для оптимизации дозирования данного препарата.

Цель исследования – изучить фармакокинетику колистина и коллистиметата натрия у детей с химиоиндуцированной нейтропенией.

Для количественного определения колистина в сыворотке крови нами был применен метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с масс-спектрометрией. Определена концентрация колистина после внутривенного введения коллистиметата натрия у 21 ребенка (13 пациентов с сепсисом, 8 детей контрольной группы) с химиоиндуцированной нейтропенией. Выявлена существенная вариабельность фармакокинетических параметров колистина как у пациентов с сепсисом, так и в контрольной группе. Метод ВЭЖХ с масс-спектрометрией можно использовать для терапевтического лекарственного мониторинга и оптимизации режима дозирования.

Ключевые слова: колистин; коллистиметат натрия; фармакокинетика; дети; сепсис; нейтропения.

Zakharevitch V.I., Shabunya P.S., Fatykhova S.A., Kurman P.V., Dmitriev V.V.

THE PHARMACOKINETICS OF COLISTIN UNDER PARENTERAL INJECTION OF SODIUM COLISTIMETATE IN CHILDREN WITH CHEMICALLY INDUCED NEUTROPENIA

¹The center of children oncology, hematology and immunology Moscow, Russia; ²The institute of bio-organic chemistry of the National academy of sciences of Belarus, Minsk, the Republic of Belarus

The prevalence of hospital strains of P.aeruginosa, A.baumannii and K.pneumoniae characterizing by multiple drug resistance to overwhelming majority of antibiotics anew evoked an increased interest to colistin. However, until now there is not enough information concerning pharmacokinetics of colistin to optimize dosage of this pharmaceutical. The study was carried out to analyze pharmacokinetics of both colistin and sodium colistimutate in children with chemically induced neutropenia. To quantitatively detect colistin in blood serum the technique of highly effective fluid chromatography with mass spectrometry was applied. The concentration of colistin was detected in 21 children with chemically induced neutropenia (13 patients with septicemia, 8 children of control group) after intravenous injection of sodium colistimutate. The significant variability of pharmacokinetic parameters of colistin was established both in patients with septicemia and in control group. The technique of highly effective fluid chromatography with mass spectrometry can be applied for therapeutic medicinal monitoring and optimization regimen of dosage.

Key words: colistin; sodium colistimutate; pharmacokinetics; children; septicemia; neutropenia

Для корреспонденции:

Захаревич Василий Иосифович, науч. сотр.
E-mail: shaderean@gmail.com