

чески активных субстанций, воздействующих на эндотелиоциты [5].

Эндотелиоциты в свою очередь начинают интенсивно секретировать вазоактивные и просклерогенные субстанции (эндотелины и др.), накопление которых стимулирует фиброзные изменения и сосудистое ремоделирование [8].

Таким образом, показана важная патогенетическая роль нарушения функции эндотелия у детей с легочной гипертензией.

Установление важной роли эндотелиальной дисфункции в формировании легочной гипертензии у детей с хронической бронхолегочной патологией дает возможность при использовании современной, патогенетически обоснованной терапии надеяться на обратимость эндотелиальной дисфункции и в конечном итоге на улучшение легочной гемодинамики у этих пациентов.

Выводы. 1. Легочная гипертензия у детей с хронической бронхолегочной патологией ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией (повышением концентрации эндотелина-1 и активности фактора Виллебранда).

2. Установлена прямая зависимость выраженности легочной гипертензии от уровня эндотелина-1 и активности фактора Виллебранда.

3. Повышение уровня эндотелина-1 и активности фактора Виллебранда является фактором риска развития легочной гипертензии у детей с хронической бронхолегочной патологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белозеров Ю. М. // Детская кардиология. — М., 2004. — С. 350—395.
2. Genne H. A., Розина Н. Н., Волков И. К., Мизерницкий Ю. Л. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. — М., 2009.
3. Патарая С. А., Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А. // Кардиология. — 2000. — № 6. — С. 78—85.
4. Alzeer A. H., Al-Mobeirek A. F., Al-Otaif H. A. // Chest. — 2008. — Vol. 133, N 2. — P. 468—473.
5. Candela M., Pansoni A., Jannino L. et al. // Ital. Med. Int. — 2001. — Vol. 16, N 3. — P. 170—174.
6. Galié N., Hoepfer M., Humbert M. // Eur. Heart J. — 2009. — Vol. 30, N 20. — P. 2493—2537.
7. Jankov R. P., Luo X. P., Cabacungan J. et al. // Pediatr. Respir. — 2000. — Vol. 48. — P. 289—298.
8. Lozano R. M., Redondo-Horcajo M., Jimenez M. A. et al. // J. Biol. Chem. — 2001. — Vol. 276, N 38. — P. 35 723—35 734.
9. Mannucci P. M. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 1998. — Vol. 18. — P. 1359—1362.
10. Moro L., Pedone C., Scarlata S. et al. // Pharmacol. Rew. — 1994. — Vol. 46. — P. 325—415.
11. Rubanity G. M., Polokiff M. A. // Pharmacol. Rew. — 1994. — Vol. 46. — P. 325—415.
12. Tuder R. M., Abman S. H., Braun T. J. // Am. Coll. Cardiol. — 2009. — Vol. 30, N 4(6). — P. 3—9.
13. Vischer U. M. // J. Thromb. Haemost. — 2006. — Vol. 4, N 6. — P. 1186—1193.

Поступила 21.01.11

© Н. А. ПАВЛОВСКАЯ, Л. И. АНТОШИНА, 2012

УДК 617-001.34-057-008.9-074

Н. А. Павловская, Л. И. Антошина

ВЫБОР ЛАБОРАТОРНЫХ БИОМАРКЕРОВ ДЛЯ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ДЕЙСТВИЯ ВИБРАЦИИ НА ОРГАНИЗМ

ФГУН Федеральный научный центр гигиены им. Ф. Ф. Эрисмана Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Московская обл.

Изучено действие вибрации на ряд биохимических, цитохимических, иммунологических, гематологических показателей. Установлено, что показатели окислительного метаболизма (активность СОД в крови, миелопероксидазы в нейтрофилах и концентрация малонового диальдегида), уровень иммуноглобулинов А, М, G, активность щелочной и кислой фосфатазы в нейтрофилах, содержание креатинина в моче изменяются в доклинической стадии. Повышение концентрации гемоглобина начинается при вибрационной болезни (ВБ) I стадии, а характер изменения объема эритроцитов зависит от выраженности воздействия вибрации. Установлены диагностические характеристики ряда лабораторных тестов. Выбраны биомаркеры (БМ), которые целесообразно использовать при оценке состояния здоровья рабочих, контактирующих с вибрацией. Предложен комплекс лабораторных БМ, который целесообразно использовать при обследовании рабочих, контактирующих с вибрацией. Применение этого комплекса позволяет выявить ранние доклинические изменения в организме рабочих, оценить выраженность изменений у пациентов с ВБ и установить нарушения у лиц с остаточными явлениями вибрационной патологии.

Ключевые слова: *вибрационная болезнь, никель, диагностика, цитохимия, кислая фосфатаза нейтрофилов, щелочная фосфатаза нейтрофилов, миелопероксидаза нейтрофилов*

Pavlovskaya N.A., Antoshina L.I.

THE CHOICE OF LABORATORY BIOMARKERS FOR EARLY DETECTION OF VIBRATION UNFAVORABLE IMPACT ON HUMAN ORGANISM

The vibration impact on various biochemical, citochemical, immunologic and hematological indicators was studied. It is established that the indicators of oxidative metabolism (the activity of blood superoxide dismutase, neutrophil myeloperoxidase and malonic dialdehyde concentration), the level of immunoglobulin A, M and G, the activity of alkaline and acid phosphatase in neutrophils, the content of creatinine in urine are changed on the pre-clinical stage. The increase of concentration of hemoglobin begins under vibration disease I and the character of alteration in erythrocytes volume depends on the evidence of vibration impact.

The diagnostic characteristics of various laboratory tests are established. The biomarkers are selected to evaluate the health status of workers contacting with vibration. The set of laboratory biomarkers is proposed to apply during the examination of workers contacting with vibration. The implementation of this set permits to detect the early pre-clinical alterations in workers' organism, to assess the evidence of alterations in patients with vibration disease and to establish disorders in patients with late effects of vibration pathology.

Key words: *vibration disease, nickel, diagnostics, cytochemistry, neutrophil acid phosphatase, neutrophil myeloperoxidase*

Биохимические, цитохимические, иммунологические показатели при действии вибрации на организм рабочих

Показатель	Группа рабочих				
	контрольная	контактная (1-я)	ВБ-I (2-я)	ВБ-II (3-я)	остаточные явления ВБ (4-я)
КАТ, ммкат/л	554 ± 38,2	529,8 ± 50,2	573,5 ± 48,5	616,3 ± 43,4	—
СОД, усл. ед.	14,0 ± 0,3	13,3 ± 1,1	12,5 ± 0,9	10,5 ± 0,6**	—
МДА, мкмоль/л	4,1 ± 0,5	4,86 ± 0,6	5,1 ± 0,3*	5,3 ± 0,3*	—
Креатинин, ммоль/л	0—0,6	1,73 ± 0,1**	2,7 ± 0,4***	2,1 ± 0,3**	3,3 ± 0,8***
ЩФн, %	До 33,5	42,1 ± 2,7**	43,5 ± 1,0***	50,5 ± 1,7***	—
КФн, %	До 35,1	51,6 ± 6,4*	43,5 ± 1,1*	46,7 ± 3,6*	—
МПн, ед.	2,03 ± 0,06	1,8 ± 0,05**	1,7 ± 0,2	1,6 ± 0,2*	—
IgA, г/л	1,68 ± 0,03	4,5 ± 0,5**	5,5 ± 1,4**	4,2 ± 1,1**	5,6 ± 1,2**
IgG, г/л	9,6 ± 1,2	13,7 ± 1,5*	27,0 ± 3,1**	23,3 ± 3,2**	20,8 ± 4,2*
IgM, г/л	1,25 ± 0,02	0,8 ± 0,09**	0,8 ± 0,06**	1,1 ± 0,3	0,6 ± 0,07*

Примечание. *, **, *** — различие между показателями в контроле и группе обследования статистически достоверно при $p < 0,05, 0,01$ и $0,001$ соответственно.

Охрана здоровья, снижение общей и профессиональной заболеваемости, совершенствование системы профилактики и реабилитации работающих являются одной из основных задач медицины труда. В сохранении здоровья большое значение имеет раннее выявление неблагоприятного воздействия вредных факторов производственной и окружающей среды [9]. Для раннего или доклинического установления вредного воздействия часто применяют лабораторные методы. Однако в настоящее время сведения о диагностической информативности лабораторных показателей малочисленны [2, 6]. Лишь небольшое количество биохимических тестов имеют диагностическую значимость [10, 11]. Для обоснованного выбора высокочувствительных биомаркеров (БМ) и создания их комплексов необходимо изучение диагностической информативности лабораторных показателей.

Цель работы заключалась в установлении диагностических характеристик лабораторных методов, выбора наиболее информативных показателей и разработки комплекса БМ для раннего и доклинического выявления негативного действия вибрации.

Материалы и методы. При проведении работы были обследованы рабочие ($n = 250$), подвергающиеся воздействию комплекса факторов (вибрация, шум, пыль и др.), приоритетным из которых стала общая и локальная вибрация.

В работе использовали комплекс биохимических, иммунологических, цитохимических, гематологических и медико-статистических методов. Были избраны следующие лабораторные методы: анализ периферической крови с определением диаметра и объема эритроцитов, биохимические (определение содержания калия, натрия, меди, активности холинэстеразы (ХЭ), церулоплазмينا (ЦП), каталазы (КАТ), уровня малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови, СОД в крови, креатинина в моче), цитохимические [изучение концентрации кислой и щелочной фосфатазы нейтрофилов (КФн и ЩФн) и миелопероксидазы в нейтрофилах (МПн)], иммунологические (оценка уровня иммуноглобулинов А, М и G) [1, 4, 5, 11].

Рабочих, контактирующих с вибрацией, разделили на группы в зависимости от выраженности ее действия: 1-я —

лица с подозрением на вибрационную болезнь (ВБ); 2-я — с ВБ I стадии (ВБ-I); 3-я — с ВБ II стадии (ВБ-II); 4-я — с остаточными явлениями ВБ. Состояние здоровья рабочих оценивали в клинике ФГУН им. Ф. Ф. Эрисмана [3]. В каждой группе изучали изменение уровней всех избранных показателей (около 30) и оценивали их диагностические характеристики (диагностическая чувствительность — ДЧ, донозологическая значимость, которая позволяет установить, как рано начинает изменяться показатель). Для оценки патогномичности показателя рассчитывали коэффициенты корреляции между эффектом и выраженностью воздействия вибрации.

Результаты и обсуждение. Изменения лабораторных показателей при действии вибрации представлены в табл. 1.

Из табл. 1 следует, что при действии вибрации на организм человека ряд лабораторных показателей (уровень креатинина в моче, МПн, КФн, ЩФн, IgA, IgM и IgG) начинает изменяться в доклинической стадии развития ВБ. У лиц контактной группы отмечается также тенденция к снижению активности СОД в крови и повышению концентрации МДА в сыворотке крови. При заболевании ВБ-II уровень этих тестов достоверно отличается от такового в контроле. Интенсивность изменений нарастает по мере возрастания степени воздействия вибрации практически для всех показателей. Средние значения содержания натрия и калия, β -ЛП и активности ХЭ в сыворотке крови не выходили за границы нормы у всех групп.

При ВБ-I уровень меди в сыворотке крови повышается, однако по мере увеличения тяжести ВБ происходит снижение концентрации элемента. Аналогичная динамика характерна и для содержания ЦП в сыворотке крови. Между концентрацией меди и ЦП в сыворотке крови выявили корреляционную связь ($r = 0,77$).

Концентрация калия, натрия, β -ЛП и активность ХЭ изменяются несущественно.

При действии вибрации на организм работающих происходит ряд изменений в периферической крови. У лиц контактной группы наблюдается повышение содержания гемоглобина в крови, которое возрастает по мере повышения выраженности воздействия и остается высоким после прекращения контакта. При этом количество эритроцитов остается в пределах нормы во всех группах обследованных.

Одновременно наблюдается изменение объема эритроцитов. При подозрении на ВБ среднее арифметическое значение объема эритроцитов составляет 78,8 ф. л., что немного ниже среднего уровня нормы. Однако при ВБ-I и ВБ-II объем эритроцитов начинает увеличиваться. Увеличение

Для корреспонденции:

Павловская Надежда Алексеевна, д-р биол. наук, проф.

Адрес: 117133, Москва, ул. Теплый Стан, 4/1—20

Телефон: 339-12-34

E-mail: n.pavlovskaya@inbox.ru

Таблица 2

ДЧ наиболее информативных лабораторных показателей при действии вибрации

Показатель	Группа рабочих			
	подозрение на ВБ	ВБ-I	ВБ-II	остаточные явления ВБ
Креатинин м.	↑↑	↑↑↑	↑↑	↑
КАТ сыв.	↑↓↓↓	↑↓↓↓	↑↑↓	
СОД эр.	↑↓	↓↓↓	↓↓↓	
МДА сыв.	↑↑	↑	↑↑	
МПн	↓	↓↓	↓↓↓	
КФн	↑	↑	↑↑↑	
ЩФн	↑	↑↑	↑↑↑	
IgG сыв.	↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑
IgA сыв.	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑
IgM сыв.	↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓
Гемоглобин	↑	↑↑	↑↑↑	
Объем эритроцитов	↑↓	↑↑↓	↑↑↑↑	

Примечание. ↓ — показатель снижается у 10—25% обследованных, ↓↓ — у 26—50%, ↓↓↓ — у 51—75%, ↓↓↓↓ — у более 75%; ↑, ↑↑, ↑↑↑ — показатель повышается.

при ВБ объема эритроцитов получено и в работе П. Н. Любченко и соавт. [8]. В основе этого процесса может лежать раздражение эритрона, вызванное механическими колебаниями. Возможно, при действии механических колебаний повышается распад эритроцитов, и это обуславливает тенденцию к увеличению их объема.

Средние значения содержания лейкоцитов и СОЭ при действии вибрации оставались в пределах нормы как у лиц с подозрением на ВБ, так и у пациентов с ВБ. Лейкоцитарная формула крови у лиц контактной группы также оставалась в пределах нормы, тогда как у лиц с ВБ-I, ВБ-II и рабочих 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 пациентов с ВБ-I находится в пределах нормы. Однако прослеживается четкая тенденция к увеличению процента лиц с повышенным уровнем этих показателей в зависимости от выраженности воздействия. У пациентов с ВБ-II различие между концентрацией эозинофилов по сравнению с таковой в контроле было достоверным ($p < 0,01$). Концентрация моноцитов была достоверно повышена во всех группах рабочих.

Частота встречаемости рабочих, у которых показатели отличаются от нормы (ДЧ), представлена в табл. 2.

Из табл. 2 следует, что уровень СОД, МДА, креатинина, иммуноглобулинов, МПн, ЩФн, объем эритроцитов характеризуются высокой ДЧ. Уже при подозрении на ВБ в контактной группе активность СОД снижается у 84% рабочих, концентрация МДА в сыворотке крови повышается у 65%, а креатинин — у 58%. При ВБ-I и ВБ-II частота встречаемости лиц с повышенным уровнем креатинина в моче возрастает до 72%. Даже у рабочих с остаточными явлениями ВБ содержание креатинина в моче остается повышенным у 38%. Коэффициенты корреляции между концентрацией креатинина в моче и выраженностью воздействия вибрации составляет $r = 0,80$, МДА - $r = 0,93$, СОД - $r = -0,96$, ЩФн, КФн, МПн - $r = 0,98, 0,46, -0,97$ соответственно.

Частота встречаемости лиц, у которых уровень иммуноглобулинов выходит за пределы нормальных значений, очень высока. Даже среди рабочих с подозрением на ВБ доля тех, у кого содержание IgA повышено, составляет более

80%. Концентрация IgM и IgG в этой группе изменяется реже, а у лиц с ВБ частота тех, у кого выявлен измененный уровень этих иммуноглобулинов, возрастает до 80—100%. Коэффициент корреляции между уровнем IgG и выраженностью воздействия вибрации $r = 0,86$.

ДЧ гемоглобина повышается по мере возрастания выраженности действия вибрации с 16% у лиц контактной группы до 73% у пациентов с ВБ-II ($r = 0,98$). Процент обследованных лиц с повышенным уровнем эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, моноцитов, эозинофилов, палочкоядерных и сегментоядерных лейкоцитов, СОЭ не велик. Обращает внимание характер изменений объема эритроцитов. У большей части лиц контактной группы он понижен и лишь у 10,3% повышен. В то же время у рабочих с ВБ-I объем эритроцитов повышается у 43,3%, а при ВБ-II он повышен почти у 90% ($r = 0,86$). ДЧ калия, натрия, ХЭ и β-ЛП не превышает 40% даже у пациентов с ВБ-II.

Данные о ДЧ показателей, изменение их абсолютных значений и связь изменений с выраженностью воздействия позволяют выбрать БМ, которые целесообразно использовать для диагностики ВБ и выявления раннего доклинического действия вибрации [2, 10, 11]. Из полученных данных следует, что наиболее информативными являются следующие показатели: содержание креатинина в моче, ЩФн, КФн, МПн, иммуноглобулинов А, М, G, СОД, МДА, гемоглобина крови и объем эритроцитов. Поэтому их целесообразно использовать в качестве БМ при диагностике ВБ и выявлении негативного действия вибрации в доклинической стадии. Поскольку уровень иммуноглобулинов и концентрация креатинина изменяются и у лиц с остаточными явлениями ВБ, эти тесты могут быть полезны и при оценке состояния здоровья рабочих, прекративших контакт с вибрацией.

Заключение. Установлено, что при действии вибрации на организм человека наиболее рано изменяются показатели окислительного метаболизма: снижается активность СОД в крови и МПн, повышается концентрация МДА в сыворотке крови, изменяется концентрация IgM, IgA и IgG, уровень креатинина в моче, который повышается не только у работающих, но и у прекративших контакт с вибрацией. Содержание β-ВП, калия, натрия, меди, ЦП, активность ХЭ в сыворотке крови изменяются незначительно, и ДЧ этих тестов невелика.

Разработан диагностический комплекс БМ, применение которого позволит оценить ранние доклинические изменения в организме человека и процессы, происходящие в организме при воздействии вибрации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Камышиников В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. — М., 2004. — С. 148.
2. Капцов В. А., Павловская Н. А., Величковский Б. Т. Лабораторная диагностика. — М., 2005. — С. 11—16.
3. Кирьяков В. А., Сааркопель Л. М., Сухова А. В. // Вопросы обеспечения санэпидблагополучия населения в Центральном регионе России. — Воронеж, 2002. — С. 231—233.
4. Колб В. Г., Камышиников В. С. Справочник по клинической химии. — Минск, 1982. — С. 143—145; 85—87; 258—268; 289—292.
5. Коробейникова Э. Н. // Лаб. дело. — 1989. — № 7. — С. 7—9.
6. Крючкова Е. Н. // Факторы риска производственной и окружающей среды для здоровья населения. — М., 2007. — С. 81—83.
7. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. В. В. Меньшикова. — М., 1987. — С. 106—140.
8. Любченко П. Н., Алексеева Г. А., Плаксина Г. В. // Актуальные проблемы профессиональных заболеваний. — М, 1997. — С. 60—62.
9. Мельникова М. М. // Медицина труда и пром. экол. — 1995. — № 5. — С. 36—39.
10. Меньшиков В. В. // Клин. лаб. диагн. — 1996. — № 5. — С. 4—12.
11. Меньшиков В. В. // Клин. лаб. диагн. — 1996. — № 5. — С. 49—52.

Поступила 15.06.10