

Л.М. Шафран, А.И. Гоженко

ПРОФЕССИОНАЛЬНО ОБУСЛОВЛЕННЫЕ МЕТАЛЛОНЕФРОПАТИИ НА ТРАНСПОРТЕ: ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА*Украинский НИИ медицины транспорта (Одесса, Украина)*

Приведены результаты комплексного обследования работников разных видов транспорта в 2005–2008 годах. Представители более 30 профессий (23 % обследованных) имеют производственно обусловленный контакт с тяжелыми металлами. По результатам клинико-физиологических и экспериментальных исследований выделена группа профессионально обусловленной патологии – металлонефропатии. Изучены патогенетические особенности, предложены методы диагностики, лечения, профилактики.

Ключевые слова: работники транспорта, тяжелые металлы, профессиональный контакт, нефропатии, патогенез, диагностика, лечение, профилактика

OCCUPATIONALLY CAUSED METALONEPHROPATHIES ON TRANSPORT: ETIOPATHOGENESIS, DIAGNOSTICS, PREVENTIVE MEASURES

L.M. Shafran, A.I. Gozhenko

Ukrainian scientific and research institute of medicine on transport, Odessa, Ukraine

Results of complex researches conducted in 2005–2008 on different types of transport are adduced. Representatives more than 30 professions (23 % of surveyed) have occupationally caused contact to heavy metals. By results of physiological, clinical and experimental researches the group of occupationally caused pathology – metalonephropathies is allocated. Features of pathogenesis are studied, methods of diagnostics, treatment and preventive measures are offered.

Key words: workers of transport, heavy metals, professional contact, nephropathies, pathogenesis, diagnostics, treatment, preventive measures

В последние десятилетия сложились основные современные представления об участии мочевыделительной системы в токсикогенезе и осуществлении антитоксической функции [7, 22]. Важное место почек в этих процессах определяется выполнением ими важных физиологических функций, таких, как экскреторная, осморегулирующая, волюморегулирующая, кислотообразующая и ионорегулирующая [12]. Они включают одновременно афферентный, центральный и эфферентный сайты и полностью обеспечивают регуляцию водно-солевого гомеостаза [14]. Именно почечный компонент определяет ряд элементов биотрансформации и выведения из организма разнообразных по природе и химическому строению ксенобиотиков. Поэтому, не случайно, более 70 % экзогенных отравлений и заболеваний химической этиологии у людей сопровождаются разными по степени повреждениями функций почек, многие из которых ведут к развитию острой и хронической почечной недостаточности [6, 16].

Среди нефротоксикантов избирательного действия ведущая роль принадлежит тяжелым металлам (ТМ), которые продолжают широко использоваться практически во всех отраслях промышленности, транспорта, присутствуют в природных и антропогенных выбросах, содержатся в большинстве видов промышленных и бытовых отходов, что дало основание ВОЗ отнести их к числу глобальных загрязнителей нашей планеты [24]. Именно ТМ, поступающие в организм различными

путями, способные годами накапливаться в биологических депо, являются важным этиологическим фактором первичных и вторичных патологических поражений почек, объединенных общим понятием «металлонефропатии» (МНП). Эта группа заболеваний среди традиционных нозологических форм и видов патологии, включенных в Международную классификацию болезней (МКБ-10), отсутствует. Ее место и роль как структурно-функционального нарушения в почках, содружественных органах, остаются изученными недостаточно вследствие своей сложности, разнообразия, разноуровневой локализации нарушений и несовпадения отдельных проявлений по времени и месту нахождения. Не случайно такого рода больные часто впервые обращаются за медицинской помощью не к нефрологам, а врачам других специальностей (терапевтам, кардиологам, невропатологам, окулистам, эндокринологам) с соответствующими жалобами и функциональными расстройствами [13]. Наиболее часто это связано с артериальной гипертонией, которая по данным ВОЗ почти в 30 % случаев имеет почечное происхождение [4]. В этой связи представляют интерес работники транспортной отрасли. Так, среди железнодорожников гипертоническая болезнь составляет 65,3 % заболеваний системы кровообращения [9]. Причем А.З. Цфасман [17] обращает внимание на наличие четкой взаимосвязи между контактом с такими выраженными нефротоксикантами, как кадмий и свинец, с одной стороны, и симптоматической артериальной

гипертонией, с другой. Он выделяет 12 профессий железнодорожников (работные по ремонту рефрижераторов, маляры, сварщики, медники, аккумуляторщики и др.), у которых ведущим вредным фактором в профессиограмме является контакт со свинцом. На водном транспорте, в судостроении и судоремонте с ТМ контактируют более 30 % работающих [18]. Такое же положение имеет место на других видах транспорта.

Все вышеизложенное свидетельствует об актуальности углубленного изучения МНП у работников транспорта, поскольку производственно обусловленный контакт с ТМ имеет широкое распространение в отрасли, а вопросам диагностики, лечения и профилактики МНП не уделяется достаточного внимания. Поэтому **целью** настоящего исследования: было изучить признаки дисфункции и патологии почек у различных контингентов работников транспорта, наличие взаимосвязи с содержанием тяжелых металлов в биологических субстратах и на этой основе разработать предложения по лабораторной диагностике, лечению и профилактике металлонефропатий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 788 здоровых работников автомобильного, водного, железнодорожного транспорта, 189 пожарных-спасателей, проходивших курс медико-психологической реабилитации в санатории «Одесский», а также 145 больных, находящихся на лечении в стационаре. Изучали функциональное состояние организма по материалам клинико-физиологического обследования и результатам опроса о взаимосвязи условий труда и состояния здоровья респондентов по специально разработанной анкете. У обследуемых в динамике (не менее чем двукратно) отбирали на исследование кровь и мочу (у здоровых — выборочно). Во всех пробах определяли содержание широкого спек-

тра ТМ на многоканальном атомно-эмиссионном спектрометре типа ЕМАС-200 ССД, а также ААС «Сатурн-3»; определение ртути в образцах проводили методом холодного пара на модифицированном приборе «Юлия-2» в соответствии с действующей нормативно-методической документацией [5, 8]. Для установления факта заинтересованности почек и определения степени воздействия ТМ на выделительную функцию использовали наборы индикаторных полосок для полуавтоматического анализатора мочи «AUTION MINI AM-4290» фирмы ARKAY, а также проводили углубленный анализ биосубстратов, при котором, наряду с обычно определяемыми показателями, осуществляли широкий спектр клинико-физиологических и биохимических исследований с определением таких специфических биомаркеров, как Δ-аминолеволиновая кислота (АЛК), металлотионеины (МТН), а также ряда показателей белкового, углеводного, липидного обмена, активности ферментов, гормонального зеркала, иммуноглобулинов с использованием биохимических наборов на спектрофотометре СФ-46 и методом иммуноферментного анализа на иммуноферментном анализаторе RT-2100С «Rayto» [2, 15, 19]. Результаты исследований обрабатывали методами вариационного, корреляционного и факторного анализа [3, 10].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Материалы аттестации рабочих мест на предприятиях автомобильного, водного и железнодорожного транспорта подтвердили роль ТМ, как одного из ведущих вредных производственных факторов для представителей 27 профгрупп работников отрасли. Спектр ТМ достаточно широк и включает Hg, Cd, Cr, Cu, Fe, Mn, Ni, Pb, Sn, St, Zn. Уровни воздействия и время экспозиции свидетельствуют о высокой степени риска развития микроэлементозов, в том числе металлонефропатий.

Таблица 1
Распределение тяжелых металлов в крови и моче у обследованных разных профессиональных групп (n > 50)

Группа	Металлы в биосубстратах, содержание, мг/л									
	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Cd	Sn	Sb	Pb
<i>Кровь</i>										
1.	0,177	643,0	0,052	0,126	0,877	1,064	0,006	0,304	0,096	0,082
2.	0,174	525,3	0,042	0,143	1,077	1,128	0,007	0,304	0,096	0,074
3.	0,110	430,1	0,060	0,048	1,321	1,156	0,005	0,104	0,009	0,058
М	0,154	532,8	0,051	0,106	1,092	1,116	0,006	0,237	0,067	0,071
Контроль	0,138	364,7	0,036	0,052	0,724	1,427	0,003	0,028	0,022	0,032
<i>Моча</i>										
1.	0,013	0,556	0,004	0,005	0,127	0,109	0,011	0,026	0,014	0,045
2.	0,018	0,434	0,004	0,007	0,095	0,186	0,012	0,017	0,021	0,071
3.	0,004	0,241	0,002	0,003	0,105	0,233	0,010	0,019	0,037	0,034
М	0,012	0,410	0,003	0,005	0,109	0,209	0,011	0,021	0,024	0,050
Контроль	0,005	0,222	0,001	0,002	0,045	0,293	0,003	0,076	0,019	0,016

Применительно к проблеме МНП представляет интерес рассмотрение показателей исследования ТМ в биосубстратах обследованных специалистов (табл. 1). Выбор профессиональных групп базировался на позиции множественного характера производственно обусловленного контакта и разной по времени и количественным показателям величины экспозиции. Концептуально, по мере убывания экспозиции, они располагались в следующем порядке: работники транспорта > пожарные-спасатели > лица операторских профессий в тех же группах.

Результаты фактической оценки величины экспозиции ТМ по данным таблицы 2 неоднозначны (поскольку речь идет об активных формах — содержание в крови, и скорости элиминации — уровни в моче). Тем не менее, имеет место ряд закономерных позиций: 1) средние значения в основной группе (лица, имеющие контакт с ТМ) по большинству показателей в крови и моче достоверно отличаются от контроля (служащие, не контактирующие с ТМ); 2) соотношение основных токсичных и эссенциальных металлов в биосубстратах изменяется по отношению к контролю в 3–5 раз; 3) различия в концентрациях ТМ в крови и моче у представителей разных профессиональных групп отражают уровень воздействия и его комбинированный характер.

Эти данные согласуются с результатами проведенного в рамках данного исследования анкетирования работников вредных профессий (табл. 2). Три ведущих фактора (условия труда, быта и здоровье) охватывают более 70 % совокупности значимых ответов. Факторы с нагрузкой менее 0,4 были для наглядности опущены.

Как видно из анализа матрицы факторных нагрузок, приведенной в таблице 2, состав элементов первого и второго факторов указывает на доминирование профессиональной обусловленности предъявляемых жалоб, подтверждает ведущее положение изучаемой (мочеполовой) системы среди отмечаемых видов патологии и в определенной мере отделяет ее от бытовых факторов. Воздействие носит системный характер, отражает вовлечение в патологический процесс дыхательной, нервной и сердечно-сосудистой системы, что патогномично для металло-нефропатий. Причем, внутри групп наметилось различие в плане

избирательности воздействия. У 2/3 опрошенных судостроителей и судоремонтников, работников отделов механизации портов, локомотивных депо отмечаются преимущественные нагрузки Pb, Hg, Zn, Sn, Cu, Cd, тогда как у представителей других профессий указания на экспозицию ТМ носят скорее ситуативный и многокомпонентный характер.

При более детальном анализе матрицы факторных нагрузок по результатам анкетирования (22 показателя) обращает на себя внимание наличие определенной последовательной взаимосвязи факторов: 1. условия труда → вредность → химический фактор → тяжелые металлы; 2. стаж → частота жалоб → почки → хроническая патология → системный характер поражения → вовлечение различных функциональных систем.

Как показали данные социально-гигиенического мониторинга, заболевания мочеполовой системы у работников железнодорожного транспорта по числу впервые выявленных случаев занимают 3-е место в структуре заболеваемости (63,4 на 1000 работающих) и на 33,5 % превосходят данные по населению в целом. Показатель накопленной заболеваемости составляет 129,5 на 1 тыс. работающих, что также превосходит данные по работающему населению Украины. У работников водного транспорта эти показатели на 11,9 и 4,8 % выше. После элиминации случаев мочекаменной болезни, цистита, уретрита, заболеваний простаты и яичка у 56,2 % лиц с установленным диагнозом остается контингент больных преимущественно с хронической болезнью почек (37,7 %), для которых профессионально обусловленный контакт с ТМ может играть ведущую роль в этиопатогенезе заболевания. Нельзя исключить из этого списка нефрологических больных с онкопатологией, так как работники транспорта не только в Украине, но и других странах мира, относятся к категории повышенного риска онкозаболеваний мочеполовой системы, а ТМ и металлодержащие краски, применяемые на транспорте, являются ведущими факторами канцерогенеза. При сравнении относительного риска и экспозиции больных онкологического профиля в разных отраслях экономики за 2000–2005 гг. было установлено, что транспорт в этом списке занимает первое место и отраслевые

Таблица 2

Корреляционная матрица жалоб респондентов на признаки заболеваний разных классов (фрагмент)

Показатель, совокупность жалоб	Профессия, фактор, корреляция					
	Малыры			Сварщики		
	1*	2**	3***	1	2	3
Органы дыхания	0,494	0,692	0,108	0,543	0,646	0,184
Сердечно-сосудистая система	0,540	0,578	0,197	0,508	0,551	0,305
Мочеполовая система	0,395	0,469	0,234	0,462	0,516	0,257
Нервная система	0,525	0,512	0,335	0,641	0,787	0,168

Примечания: * – условия труда, ** – здоровье, *** – быт.

показатели в 3,1 раза превышают средний уровень онкозаболеваемости [10].

Подобные сопоставления могут быть проиллюстрированы результатами скрининга ТМ в биосубстратах обследованных больных, находившихся на лечении в стационаре по поводу различных заболеваний (табл. 3).

Как видно из представленных в таблице 3 данных, количество обследованных больных с превышением содержания ТМ в крови и моче составляет по отдельным элементам до 15,0 и 25,0 %, соответственно. Однако если к этому добавить лиц, у которых были определены ТМ в биосубстратах на верхней границе нормы, то их число удваивается и достигает 43,4 % по никелю, 34,5 % по кадмию, 27,3 % по свинцу, что приобретает гигиеническую значимость с учетом вероятного комбинированного действия.

В этой связи представляло интерес сопоставить частоту выявления показателей МНП по результатам проведенных углубленных лабораторных анализов. Среди биологических маркеров были выделены две группы: общие для разных по этиологическому фактору МНП (альбумин, содержание свободных SH-групп, малоновый диальдегид (МДА), активность маркерных ферментов в крови, креатинин в крови и моче, мочевины, мочевиная кислота и белок в моче), и специфичные для отдельных металлов (МТН и дегидратаза Δ -аминолевулиновой кислоты (АЛК), порфиринурия и АЛК в моче). Если первые были существенно изменены у более чем 50 % обследованных группы риска МНП, то вторые — лишь в 30 % случаев (рис. 1). Приведенные данные показывают, что изменения исследуемых показателей происходят не у всех экспонированных работников и в неодинаковой мере, даже в случае зафиксированного превышения уровней ТМ в биосубстратах. Колебания величин отдельных параметров при повторных обследованиях, как правило, не достигали статистически значимых различий (в 67 % случаях $p > 0,05$), т.е. характеризовались известной стабильностью. Это является

косвенным признаком роли ТМ в этиопатогенезе наблюдаемых сдвигов. Хотя такие показатели, как уровни альбумина, креатинина в крови, изменяются и при других видах патологии, для почечных дисфункций они наиболее патогномичны.

Вероятно, по отношению к универсальным биомаркерам нефротоксикоза существует известная степень неопределенности. Даже когда скорость клубочковой фильтрации снижается до патологически опасных значений, содержание креатинина в сыворотке крови может оставаться практически неизменным у 26,5 % лиц с высоким содержанием ТМ в биосубстратах, что подтверждается данными других авторов [23]. Кроме того, имеет место изменение коррелятивных связей между этими показателями при повторных обследованиях.

Такое положение вполне закономерно. Ибо в подавляющем большинстве случаев речь идет об экспозиции несколькими ТМ, гигиеническая значимость эффектов комбинированного действия которых недостаточно ясна. Так как изменение выполняемых почками многочисленных функций происходит одновременно, что зависит от времени и уровней накопления в них конкретных металлов, соответствующие патогенетические механизмы включаются последовательно.

Поэтому, например, фазовые изменения уровня МТН в сыворотке крови, как и признаки блокады ТМ SH-групп, при экспозиции Cd и Hg, рост содержания АЛК в моче у лиц, контактирующих с Pb, отмечаются в разные сроки экспозиции и по-разному коррелируют с показателем производственного стажа. На ранних этапах профессионально обусловленного контакта с ТМ (даже в случае превышения соответствующих ПДК, а особенно на низких уровнях воздействия) отмечаются отдельные признаки почечной дисфункции, чаще всего регистрируемые в ходе лабораторных исследований мочи (рис. 2).

Из представленных на рисунке 2 данных видно, что наиболее информативные в плане поражения почек биомаркеры превышали их у 40–60 % обследо-

Таблица 3

Распределение больных по содержанию ТМ в крови и моче

Биосубстрат	Металл, диапазоны концентраций, число обследованных больных, %									
	Ni		Cd		Sn		Sb		Pb	
Кровь	Диапазон	n	Диапазон	n	Диапазон	n	Диапазон	n	Диапазон	n
	< 0,15	30,1	< 0,005	25,3	< 0,02	7,2	< 0,5	16,7	< 1,0	18,1
	0,15–0,5	26,5	0,005–0,01	45,8	0,02–0,05	53,0	0,5–1	46,4	1,0–3,0	60,2
	0,5–1,0	42,2	0,01–0,03	22,9	0,05–0,1	34,9	1–1,5	23,8	3,0–5,0	14,1
	> 1,0	1,2	> 0,03	6,0	> 0,1	4,9	>1,5	13,1	> 5,0	7,6
Моча	Диапазон	n	Диапазон	n	Диапазон	n	Диапазон	n	Диапазон	n
	< 0,002	1,3	< 0,002	20,7	< 0,05	4,8	< 0,005	6,1	< 0,01	21,1
	0,002–0,005	61,3	0,002–0,005	43,8	0,05–0,1	48,1	0,005–0,01	59,1	0,01–0,02	51,6
	0,005–0,01	15,4	0,005–0,01	27,5	0,1–0,15	32,5	0,01–0,015	18,2	0,02–0,03	18,4
	> 0,01	22,0	> 0,01	7,0	> 0,15	14,6	> 0,015	16,7	> 0,03	8,9

Примечание: выделены группы больных с высокой степенью риска развития МНП.

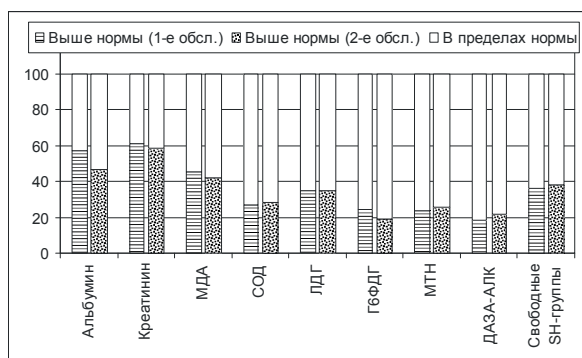


Рис. 1. Соотношение числа обследованных (в %) повышенным и нормальным уровнями метаболитов-биомаркеров МНП в крови.

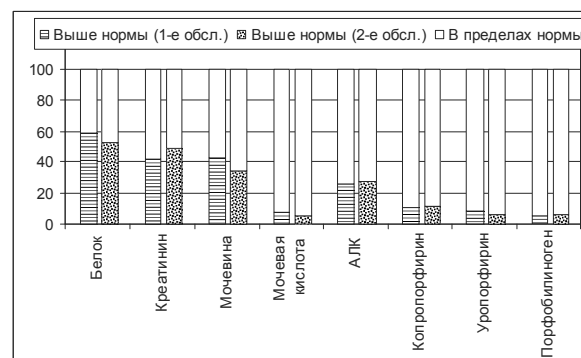


Рис. 2. Соотношение числа обследованных (в %) с повышенным и нормальным уровнями метаболитов-биомаркеров МНП в моче.

дованных. Для 50 % выделенных маркеров число лиц с нарушением физиологических норм не выходит за 10%-й рубеж. Среди них следует выделить полученные данные об устойчивом поражении порфиринового обмена у лиц, контактирующих с ТМ. Если содержание в крови свободных SH-групп характеризует действующие производственные факторы как сульфгидрильные яды [16], то рост числа случаев повышенного содержания в моче показателей порфиринового обмена в сочетании с длительной протеинурией и липопротеинемией (у 35,2 % обследованных за счет, главным образом, липопротеидов низкой плотности) свидетельствует о развитии вторичного нефротоксикоза [1, 13]. Индуцируемая ТМ экспрессия измененными эпителиоцитами проксимальных канальцев, экспрессия профиброгенных хемокинов, в том числе эндотелинов, приводит к активации макрофагов и нарушениям в эндотелии сосудистой сети клубочка с развитием тубулоинтерстициального синдрома (характерного, в частности, для свинцовых нефропатий). Основным признаком поражения гломерулярного аппарата является протеинурия, а в механизме его развития ведущая роль принадлежит образуемому в первичной моче специфичному мембраноатакующему комплексу, в котором принимает участие усиленно выводимый из организма трансферрин. Компенсаторно возрастает уровень ферритина в сыворотке крови ($672,9 \pm 98,6$ нг/мл в основной и $255,9 \pm 27,8$ нг/мл в контрольной группе при норме до 346 нг/мл). Так как передачу ионов Fe на ферритин осуществляет трансферрин, дефицит последнего приводит к накоплению негемового железа в крови (до 700 мг/л и выше у 28,9 % обследованных данной группы), которое стимулирует процессы свободнорадикального окисления, накопления ПОЛ неферментативным путем и развитием оксидативного стресса. Поэтому тесная корреляционная связь между протеинурией и ростом уровня ферритина в сыворотке крови МНП не случайна [21].

Сложность дисрегуляторных изменений при МНП объясняется не только включением в процесс ренин-ангиотензиновой системы, но и более широким гормональным представительством [20]. В част-

ности, у обследованных контингентов в 25–40 % случаев отмечались существенные нарушения соотношения в крови гормонов тиреоидной группы, рост в 1,5–2 раза уровня кортизола, прогестерона и снижение дегидроэпиандростерон-сульфата. Однако дисрегуляторные изменения происходят, как правило, в более отдаленные сроки, вторично, и имеют нефропатическую основу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные комплексные исследования подтвердили наличие высокой степени риска развития у работников транспорта и пожарных-спасателей, контактирующих с ТМ, поражений почек. Множественный характер этиопатогенетических взаимосвязей при профессионально обусловленной экспозиции ТМ, ведущая роль почек в биотрансформации, накоплении и выведении данных токсикантов из организма, а также наличие гепаторенальных, кардиоренальных нейровегетативных взаимодействий в процессах регуляции метаболизма и поддержания гомеостаза приводит к системному поражению организма — металлонефропатии.

Этот вид нефротоксикоза можно определить как вид патологии почек производственно обусловленного генеза, развивающийся под воздействием экспозиции организма тяжелыми металлами, который включает типичные отравления, отдельные синдромы и симптомы поражения почек, которые нередко трудно идентифицировать, особенно при отсутствии четкого профессионального анамнеза. Они могут носить острый или хронический характер в зависимости от источников, путей поступления ТМ в организм, действующих доз и концентраций конкретных элементов, времени экспозиции, комбинированного и сочетанного действия других металлов и производственных факторов, возраста, профессии, состояния здоровья работающего.

Металлонефропатии могут приводить не только к острой и хронической почечной недостаточности, но и вызывать нейропсихические нарушения (нейроциркуляторная дистония, когнитивные нарушения, дизэнцефальный и дегенеративный синдром), сердечнососудистую патологию (гипертония, атеросклероз) и дисфункции

органов пищеварения (метаболический синдром, гепатодистрофия). Эти особенности необходимо учитывать при планировании и осуществлении лечебно-профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авцин А.Т. Микроэлементозы человека / А.Т. Авцин. — М.: Медицина, 1991. — 497 р.
2. Ангельські С., Якубовські З., Домінічак М.Г. Клінічна біохімія / С. Ангельські, З. Якубовські, М.Г. Домінічак — Сопот: Персей, 2000. — 453 с.
3. Антамонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных / М.Ю. Антамонов. — Киев, 2006. — 558 с.
4. Борьба с артериальной гипертонией: Докл. Комитета экспертов ВОЗ. — М., 1997. — 139 с.
5. Визначення вмісту ртуті в об'єктах виробничого, навколишнього середовища і біологічних матеріалах — МВ 10.1-115-2005. — К.: 2005. — 48 с.
6. Возіанов О.Ф. Гостра ниркова недостатність / О.Ф. Возіанов, А.І. Гоженко, О.С. Федорук. — Одеса: Одес. держ. мед. ун-т., 2003. — 376 с.
7. Ганонг В.Ф. Фізіологія людини: Підручник / Переклад з англ. Наук. ред. перекладу М. Гжегоцький, В. Шевчук, О. Заячківська. — Львів: Бак, 2002. — С. 641 — 678.
8. Дмитриев М.Т., Грановский Э.И., Шафран Л.М. Методические рекомендации по спектрохимическому определению тяжелых металлов в объектах окружающей среды, полимерах и биологическом материале (№ 4096-86). — Одесса, 1986. — 25 с.
9. Железнодорожная медицина: Энциклопедия / Под ред. О.Ю. Атькова, А.З. Цфасмана. — М.: Медицина, 2007. — С. 139 — 151.
10. Кундієв Ю.І. Професійний рак: Епідеміологія та профілактика / Ю.І. Кундієв, А.М. Нагорна, Д.В. Варивончик — К.: Наукова думка, 2008. — 336 с.
11. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. — К.: МОРИОН. — 2000. — 320 с.
12. Нефрология: Руководство для врачей / Под ред. И.Е. Тареевой. — М.: Медицина, 2000. — 688 с.
13. Нефрология: учебн. пособ. для послевуз. образования / Под ред. Е.М. Шиловой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 696 с.
14. Руководство по нефрологии / Под ред. Дж. А. Витворт, Дж. Р. Лоренса. — М.: Медицина, 2000. — 480 с.
15. Справочник по лабораторным методам исследования / Под ред. Л.А. Даниловой. — СПб.: Питер, 2003. — 736 с.
16. Трахтенберг И.М. Тиоловые яды / И.М. Трахтенберг, Л.М. Шафран // В кн.: Общая токсикология / Под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филовой. — М.: Медицина, 2002. — С. 111 — 175.
17. Цфасман А.З. Железнодорожная медицина. Кардиология / А.З. Цфасман. — М., 1998. — 288 с.
18. Шафран Л.М. Актуальные проблемы гигиены и токсикологии в связи с химическими факторами на современных морских судах: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. — Киев, 1982. — 42 с.
19. Шюк О. Функциональное исследование почек / О. Шюк. — Прага: Авиценум, 1981. — 463 с.
20. Lim S. Blockade of renin-angiotensin-aldosterone system in kidney and heart disease: how much do we need? // Acta Med. Indones., 2008. — Vol. 40. — Iss. 1. — P. 34 — 37.
21. Serum ferritin levels are increased in patient with glomerular diseases and proteinuria / A.J.W. Braten [et al.] // Nephrol Dial. Transplant., 2004. — Vol. 19. — Iss. 14. — P. 2754 — 2760.
22. The Kidney / Ed. by Barry M. Brenner. — Philadelphia: W.B. Saunders Co., 2003. — 7th ed. — Vol. 1 — 2. — 3072 p.
23. The relationship between serum creatinine and estimated glomerular filtration rate: implications for clinical practice / A.W. Nelson [et al.] // Scott. Med. J. — 2006. — Vol. 51, N 4. — P. 5 — 9.
24. WHO. Recommendations from the Strategic Advisory Group of Experts // Weekly Epidemiol. Rec., 2002. — Vol. 77. — Iss. 4. — P. 305 — 316.

Сведения об авторах:

Украинский НИИ медицины транспорта Министерства здравоохранения Украины, ул. Канатная, 92. 65039, Одесса, Украина, тел./факс: (+380-48) — 728-39-73 / (+380-48) — 728-01-47

Шафран Леонид Моисеевич, первый зам. директора, зав. отделом гигиены и токсикологии, доктор мед. наук, профессор

Гоженко Анатолий Иванович, директор, доктор мед. наук, профессор