

УДК 615.9:616.3-008

## СОСТОЯНИЕ ОРГАНОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ЛИЦ, КОНТАКТИРУЮЩИХ С ХЛОРИРОВАННЫМИ УГЛЕВОДОРОДАМИ

© 2009 г. И. В. Кудаева, М. П. Демидова, Л. А. Бударина, Л. Б. Маснавијева

Ангарский филиал – НИИ медицины труда и экологии человека  
ГУ НЦМЭ ВСНЦ СО РАМН, г. Ангарск

Интенсивное развитие химической промышленности приводит к поступлению в окружающую среду значительного числа токсичных веществ, в том числе хлорированных углеводородов. Наибольшему воздействию данных веществ подвергаются лица, имеющие с ними профессиональный контакт. Попадая в организм, все ксенобиотики подвергаются процессам детоксикации, протекающим в печени. Повреждение данного органа может быть вызвано как непосредственным воздействием гепатотропных токсикантов, к которым относится, в частности, винилхлорид (ВХ), так и промежуточными реактивными продуктами их метаболизма, в том числе активными формами кислорода [8]. Кроме прямого или опосредованного гепатотропного воздействия хлорорганические ксенобиотики могут оказывать влияние и на другие органы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что при высокой степени патогенной нагрузки обуславливает возможное повреждение данных органов с развитием хронического гастрита, реактивного панкреатита и других поражений [7, 9, 10, 11]. Следует отметить, что изменения со стороны вышеперечисленных органов, обусловленные хроническим или подострым токсическим действием вредных веществ, зачастую трудно диагностируемы на начальной стадии и развиваются постепенно в течение нескольких лет, оставаясь нераспознанными длительное время [5]. В связи с этим является актуальным поиск ранних маркеров, характеризующих возникающие изменения в органах ЖКТ. Так, одним из признаков, характеризующих функциональные нарушения в печени, является холестаза, а к числу тестов, позволяющих выявить его проявления, относится исследование активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ), изменение энзиматической активности которых в сыворотке крови наблюдается в том числе при воздействии токсических веществ, не обладающих прямым гепатотропным действием [4]. Значительная роль печени отводится в синтезе холестерина (ХС): 80 % общего ХС образуется в гепатоцитах [1]. Здесь же протекают процессы его катаболизма в желчные кислоты (75 %). Следовательно, комплексная оценка содержания общего ХС в сыворотке крови совместно с показателями активности печеночных ферментов может давать представление о состоянии как самих гепатоцитов, так и желчных протоков. В то же время данные биохимических исследований зачастую не дают возможности различить, например, вне- и внутрипеченочный холестаза. В связи с чем для наиболее объективной оценки протекающих патологических процессов в органах ЖКТ применяют ультразвуковое сканирование (УЗС), фиброгастро-дуоденоскопию и другие методы визуализации.

Установлены изменения в печени и поджелудочной железе (ПЖ) в сопоставлении с биохимическими показателями у рабочих производства винилхлорида (ВХ) и эпихлоргидрина (ЭХГ). Исследовали в сыворотке крови концентрацию общего холестерина, щелочной фосфатазы (ЩФ) и гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ), изучали структуру печени и ПЖ. Обнаружен более высокий удельный вес случаев развития гастритов при воздействии ВХ и дихлорэтана (ДХЭ) по сравнению с влиянием ЭХГ и хлористого аллила (ХА). При воздействии ВХ и ДХЭ изменения в состоянии гепатоцитов у лиц с признаками гепатоза проявлялись статистически значимым повышением активности ГГТ ( $p = 0,047$ ), при наличии увеличения печени – достоверным ростом активности ЩФ ( $p = 0,023$ ). Отмеченная модификация биохимических показателей сопровождалась подъемом концентрации общего холестерина ( $p = 0,008$ ). Проявления нарушений органов желудочно-кишечного тракта у рабочих производства ЭХГ выражались в аналогичных изменениях ультразвуковой картины печени и поджелудочной железы, но не сопровождалась модификацией биохимических показателей.

**Ключевые слова:** винилхлорид, эпихлоргидрин, холестерин, щелочная фосфатаза, гаммаглутамилтрансфераза.

С учетом всего вышесказанного целью настоящей работы явилось установление патологических изменений в печени и ПЖ в сопоставлении с биохимическими показателями у стажированных рабочих производства винилхлорида и эпихлоргидрина.

### Материалы и методы исследования

Углубленное обследование высокостажированных работников химических предприятий Иркутской области, имеющих профессиональный контакт с хлорированными углеводородами, было проведено в клинике Ангарского филиала НИИ медицины труда и экологии человека. Данные рабочие были включены в группы повышенного риска по формированию токсических гепатопатий по результатам проведения периодических медицинских осмотров. Первую группу составили 39 человек, работающих в контакте с ВХ и дихлорэтаном (ДХЭ), вторую – 29 лиц, контактирующих с эпихлоргидрином (ЭХГ) и хлористым аллилом (ХА). Средний возраст работников первой и второй групп составил  $(49,0 \pm 6,2)$  и  $(47,0 \pm 6,6)$  года соответственно, средний стаж работы в контакте с хлорированными углеводородами для каждой из обследованных групп  $(22,0 \pm 5,77)$  и  $(21,5 \pm 7,2)$  года.

Исследование биохимических показателей проводили в венозной крови, отобранной натощак в утренние часы в соответствии с требованиями, предъявляемыми к преаналитического этапа обследования, с согласия пациентов. Определение общего ХС в сыворотке крови проводилось ферментативным колориметрическим методом с использованием тест-систем Bioscop (Германия) на биохимическом анализаторе Sormap multi (Польша). Исследование активности ЩФ и ГГТ осуществляли кинетическим методом с помощью тест-систем Bioscop и Human (Германия) при  $t = 37^\circ\text{C}$  на том же приборе.

Структурные изменения печени и ПЖ изучали при помощи УЗИ Shimasonic (Япония). Фиброгастроудоденоскопию проводили при помощи аппарата Оуптрис (Япония).

Статистический анализ полученных данных осуществляли в программе Statistica 5.5. Для оценки достоверности различий использовали непараметрические методы Краскела – Уоллиса ANOVA, для попарного сравнения – U-критерий Манна – Уитни. Результаты исследований представлены в виде значения медианы и стандартного отклонения.

### Результаты и обсуждение

Исследование влияния хлорированных углеводородов на развитие патологических процессов ЖКТ выявило, что на долю панкреатитов и холециститов во второй группе приходилось по 14,0 % случаев, а в первой 0 и 5,0 % соответственно (рис. 1). Хроническое воздействие ВХ и ДХЭ в 84,0 % случаев вызывало хронический гастрит, в то время как при влиянии ЭХГ и ХА гастрит регистрировался лишь в 10,0 % случаев. Число лиц без патологических изменений в желудке во второй группе было в

5,6 раза больше, чем в первой, и составило 62,0 и 11,0 % соответственно. Учитывая, что в первой группе наблюдалось преобладание хронических гастритов над другими видами патологий, нами были проанализированы формы данного заболевания. Следует отметить, что лица с атрофическим гастритом, представляющим собой предраковое состояние желудка, составили 55,0 % от всех случаев выявленного хронического гастрита.

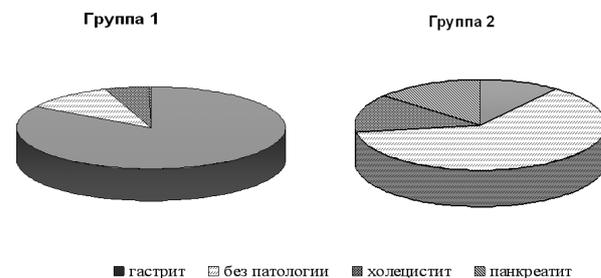


Рис. 1. Структура заболеваний желудочно-кишечного тракта у лиц, работающих в контакте с хлорированными углеводородами

Результаты сбора анамнеза обследуемых позволили установить, что из них 40,0 % предъявляли жалобы на периодические ноющие боли и тяжесть в правом подреберье и/или диспепсические расстройства (чувство тяжести в эпигастрии, тошноту, изжогу, неустойчивый стул). При этом у большинства отмеченные нарушения относились к проявлениям сопутствующих заболеваний, которые находились в стадии ремиссии. Объективно у 32,4 % обследуемых отмечалось увеличение печени на 1–2 см, чувствительной (9,0 %) или безболезненной при пальпации. Печень была умеренной плотности, с гладкой поверхностью, закругленным краем.

Исследование состояния печени и поджелудочной железы при помощи УЗС у лиц, контактирующих с хлорорганическими соединениями, выявило, что количество случаев без патологии данных органов составило 29,4 и 16,6 % для первой и второй групп соответственно. Основные нарушения органов, регистрируемые у обследуемых, были представлены изолированными или сочетанными патологическими изменениями в виде гепатоза и липоматоза поджелудочной железы (рис. 2). Жировые изменения в печени у обследованных из первой группы встречались в 14,7 % случаев. Из них гепатоз I степени встречался в 1,7 раза чаще, чем II, и составил 63,5 и 36,5 % соответственно. Во второй группе жировой гепатоз отмечен у 10,0 % лиц, при этом преобладала (63,5 %) II степень патологического процесса. Ультразвуковая картина гепатоза характеризовалась усилением эхоструктуры печени (яркая, «светлая» печень), что свидетельствовало о накоплении жира в гепатоцитах, отмечалось изменение внутривенных сосудов, снижение кровенаполнения печеночных вен, их неровный калибр, плохая видимость.

Доля лиц с патологическими изменениями поджелудочной железы в группе рабочих, контактирующих с ВХ и ДХЭ, составила 41,2 %, из них на I степень

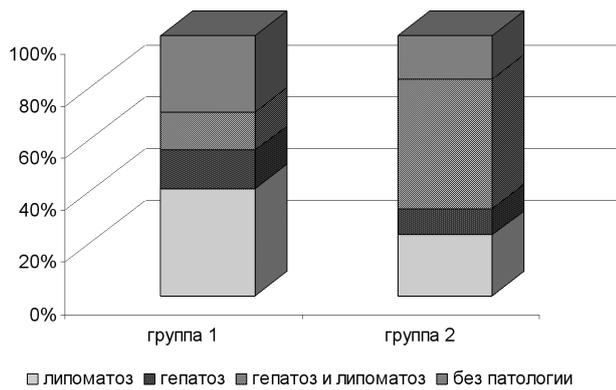


Рис. 2. Изменения в паренхиме печени и поджелудочной железе у лиц, контактирующих с винилхлоридом и эпилхлоргидрином

приходилось 23,1 %, на II – 30,7 %; в 46,2 % случаев патологический процесс носил промежуточный (между I и II степенью) характер. У работающих в контакте с ЭХГ и ХА наличие липоматоза поджелудочной железы было выявлено в 23,3 % случаев, из которых 41,7 % приходилось на I степень, 54,2 % – на II степень, 4,1 % составлял липоматоз I–II степени. Картина поджелудочной железы при липоматозе эхографически отображалась в виде неравномерного или тотального повышения эхогенности, при I степени липоматоза контуры железы оставались ровными, при II степени отмечалась смазанность контуров, увеличение размеров, от окружающих тканей орган дифференцировался нечетко. Сочетанная патология печени и поджелудочной железы была выявлена в 14,7 и 50,0 % случаев для первой и второй групп соответственно.

На следующем этапе исследования были изучены биохимические показатели. Следует отметить, что, несмотря на имеющиеся различия в структуре патологических изменений печени у рабочих разных химических производств, среднegrupповые значения активности ЩФ и ГГТ в сыворотке крови у работников обеих групп достоверно не различались и не превышали референтных значений. В то же время у рабочих производства ВХ, страдающих гепатозом II степени, активность ГГТ была достоверно выше –  $(25,40 \pm 2,95)$  Е/л,  $p = 0,047$ , в сравнении с работниками данной группы, не имеющими патологических изменений –  $(13,30 \pm 4,80)$  Е/л. Обращает на себя внимание тот факт, что у обследуемых первой группы, не имевших патологических изменений при УЗС, но с увеличенными размерами печени активность ЩФ в сыворотке крови была достоверно выше –  $(225,5 \pm 57,3)$  Е/л,  $p = 0,023$ , в сравнении со здоровыми лицами, не имевшими каких-либо отклонений по данным УЗИ и объективного обследования –  $(127,0 \pm 28,8)$  Е/л, что свидетельствует о возможном начале развития у них патологического процесса в желчных протоках. Что касается аналогичных межгрупповых сравнений внутри когорты работающих в производстве ЭХГ, достоверных различий средних показателей не выявлено:  $(110,0 \pm 24,7)$  и  $(120,7 \pm 42,1)$  Е/л соответственно,  $p = 0,320$ .

Изучение среднegrupпового уровня общего ХС в сыворотке крови выявило его достоверное ( $p = 0,016$ ) увеличение у лиц, контактирующих с ВХ и ДХЭ, по сравнению с работающими в контакте с ЭХГ и ХА, которое превышало установленные референтные значения. Относительное количество лиц с повышенным уровнем общего ХС в первой группе составило 76,0 % при 50,0 % во второй группе (таблица). Следует отметить, что чаще всего данное отклонение наблюдалось у лиц с сочетанной патологией печени и поджелудочной железы. Средняя концентрация ХС в этом случае составляла  $(6,74 \pm 0,97)$  ммоль/л и была достоверно выше ( $p = 0,008$ ), чем у рабочих с аналогичной патологией из второй группы –  $(5,23 \pm 0,84)$  ммоль/л.

Маркеры холестаза у лиц, контактирующих с хлорированными углеводородами (M ± SD)

Показатель	Группа 1 n=38	Группа 2 n=30	P	Референтные значения
ЩФ, Е/л	131,00± 38,55	127,77± 38,14	0,182	100–290
ГГТ, Е/л	15,60± 20,84	18,75± 29,31	0,371	11–61
Общий ХС, ммоль/л	5,64± 0,97*	5,10± 1,34	0,012	3,0–5,2

Примечание. \* – различия достоверны с группой 2, U-критерий Манна – Уитни ( $p < 0,05$ ).

На основании полученных данных можно заключить, что у лиц, контактирующих с ВХ и ДХЭ, при минимальных структурных изменениях в паренхиме печени по данным УЗС наблюдаются отклонения биохимических показателей. Аналогичная закономерность выявлена и другими исследователями: у 30 % рабочих химических предприятий при отсутствии симптомов заболевания печени при обследовании с помощью биохимических методов выявлялись отклонения от нормы [12].

Известно, что окисление ХС в желчные кислоты в гепатоцитах печени служит основным путем метаболической элиминации его из организма, а желчные кислоты принято рассматривать в качестве главного продукта катаболизма ХС [1]. При этом их уровень в желчи является одним из факторов, регулирующих реакцию гидроксирования ХС в печени: повышение концентрации приводит к торможению данной реакции. Установлено, что в желчи постоянно находится только 10–15 % вновь синтезированных желчных кислот, т. е. продуктов катаболизма ХС. При увеличении в желчи концентрации ХС свыше критического уровня солюбилизирующих компонентов образуется перенасыщенный раствор ХС, из которого он легко осаждается с образованием желчных камней [2, 3]. Подтверждением начала подобного процесса у рабочих производства ВХ может быть увеличение концентрации ХС и активности ЩФ у лиц с увеличенными размерами печени и ГГТ у обследованных с проявлениями гепатоза II степени из этой же группы. Еще одним объяснением этого может служить тот факт,

что увеличение активности ЩФ является признаком реактивных изменений в эпителии желчевыводящих путей и плазматических мембран гепатоцитов. При этом внепеченочная обструкция сопровождается повышением активности данного фермента более чем в 10 раз, тогда как внутрипеченочная обструкция при паренхиматозном поражении сопровождается увеличением энзиматической активности в 2–3 раза [6]. Следует отметить, что данные изменения могут не сопровождаться гипербилирубинемией. Для синдрома внутриклеточного холестаза характерно увеличение размеров гепатоцитов и сдавление ими желчных ходов между дольками печени. При этом отмечается умеренное увеличение в крови содержания ЩФ и ГГТ, что наблюдается у рабочих производства ВХ. В то же время подобных биохимических изменений при влиянии ЭХГ и ХА не установлено.

Таким образом, хроническое воздействие ВХ и ДХЭ способствует развитию гастритов, преимущественно атрофических, гепатоза и липоматоза поджелудочной железы. Изменения в состоянии гепатоцитов печени у лиц с признаками гепатоза проявлялись повышением активности сывороточной ГГТ, при наличии увеличения печени – ростом активности ЩФ. Отмеченная модификация биохимических показателей сопровождалась подъемом концентрации ХС. Проявления нарушений органов ЖКТ у рабочих производства ЭХГ выражались в аналогичных изменениях ультразвуковой картины печени и поджелудочной железы, но не сопровождалась модификацией биохимических показателей.

#### Список литературы

1. Кшимов А. Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения / А. Н. Климов, Н. Г. Никульчева. – СПб. : Питер Ком, 1999. – 12 с.
2. Клиническая биохимия / под ред. В. А. Ткачука. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 512 с.
3. Клиническая биохимия / под ред. А. Я. Цыганенко. – М. : Трида-Х, 2002. – 504 с.
3. Кудяева И. В. Особенности биохимических показателей у пожарных / И. В. Кудяева, Л. А. Бударина // Медицина труда и промышленная экология. – 2005. – № 12. – С. 32–37
4. Куценко С. А. Основы токсикологии / С. А. Куценко. – СПб. : Фолиант, 2004. – 720 с.
5. Лазебник Л. Б. Факторы риска болезней органов пищеварения / Л. Б. Лазебник, Э. Я. Селезнева // Болезни органов пищеварения. – 2004. – № 2. – С. 16–23.
6. Общая токсикология / под ред. Б. А. Курляндского, В. А. Филатова. – М. : Медицина, 2002. – 456 с.
7. Патологическая физиология и биохимия : учебное пособие для вузов. – М. : Изд-во «Экзамен», 2005. – 480 с.
8. Daniel F. B. Toxicity studies of epichlorohydrin in Sprague-Dawley rats / F. B. Daniel, M. Robinson, G. R. Olson, N. P. Page // Drug. Chem. Toxicol. – 1996. – Vol. 19, N 1–2. – P. 41–58.

9. Nosko M. Evaluation of occupational risk for workers producing polyvinyl chloride resin pipes, profiles and fixtures / M. Nosko, M. Spasovski, K. Pernov, M. Matakieva, et al. // Probl. Khig. – 1989. – Vol. 14. – P. 103–108.

10. Smulevich V. B. Increasing evidence of the rise of cancer in workers exposed to vinylchloride / V. B. Smulevich, I. V. Fedotova, V. S. Filatova // Br. J. Ind. Med. – 1988. – Vol. 45, N 2. – P. 93–97.

11. Spasovski M. Changes in the biochemical indices of workers exposed to vinyl chloride and dichloroethane / M. Spasovski, S. Stanchev, M. Nosko, Z. Zlatev, et al. // Probl. Khig. – 1984. – Vol. 9. – P. 50–58.

#### THE STATE OF GASTRO-INTESTINAL TRACT ORGANS IN PERSONS EXPOSED TO CHLORINATED HYDROCARBONS

I. V. Kudaeva, M. P. Demidova, L. A. Bударина, L. B. Masnavieva

*Institute of Occupational Health & Human Ecology, Scientific Centre of Medical Ecology, East-Siberian Scientific Centre, Siberian Division of the Russian Academy of Medical Sciences, Angarsk, Russia*

The alterations in the liver and pancreas compared with the biochemical indices were found to be in workers of the vinylchloride (VC) and epichlorohydrin (ECH). The concentrations of the total cholesterol, alkaline phosphatase (AP), gammaglutamyl transferase (GGT) have been studied in the blood sera as well as the structure of the liver and the pancreas have been investigated. More cases of gastritis development have been revealed in exposure to VC and dichloroethane (DCE) compared with effects of ECH and ally chloride exposure. The alterations in the hepatocyte state in the persons with hepatosis signs were manifested in exposure to VC and DCE as the statistically significant activity increase in GGT ( $p = 0,047$ ) presence of large liver - a significant activity growth of AP ( $p = 0,023$ ). The modifications revealed of the biochemical indices were found to follow by the increase in the concentration of total cholesterol ( $p = 0,008$ ). The manifestations of the organ disorders of the gastro-intestinal tract in the workers of the ECH production were found the express as the analogues alterations in the ultrasonic liver and the pancreas figures, but they were not found to follow by the modifications of the biochemical indices.

**Key words:** vinyl chloride, epichlorohydrin, gastro-intestinal tract organs, cholesterol, alkaline phosphatase, gammaglutamyl transferase.

#### Контактная информация:

*Кудяева Ирина Валерьевна* – кандидат медицинских наук, зав. лабораторией биохимии Ангарского филиала – НИИ медицины труда и экологии человека ГУ НЦМЭ ВСНЦ СО РАМН

Адрес: 665827, Иркутская область, г. Ангарск-27, а/я 1170

Тел. (395-5) 55-96-63

E-mail: kudaeva\_irina@mail.ru

Статья поступила 20.05.2008 г.