

## ВИБРАЦИОННАЯ ГЕПАТО- И ГАСТРОПАТИЯ: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ И СТЕРЕОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Д.Л. Непомнящих, О.А. Постникова, С.В. Боброва, С.В. Айдагулова

НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН, Новосибирск  
E-mail: pathol@soramn.ru

## VIBRATION HEPATO- AND GASTROPATHY: CLINICAL, MORPHOLOGICAL AND STEREOLOGICAL STUDY

D.L. Nepomnyashchikh, O.A. Postnikova, S.V. Bobrova, S.V. Aydagulova

Institute of Regional Pathology and Pathomorphology of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk

С целью структурно-функционального изучения поражения печени и желудка при вибрационной болезни проведено комплексное исследование 112 больных вибрационной болезнью от воздействия локальной и общей вибрации с использованием клиничко-эндоскопических и патоморфологических методов исследования. Особенности патологии печени и желудка при вибрационной болезни являются скудность клинической симптоматики, снижение функциональной активности, эндоскопические признаки атрофии слизистой оболочки и стенки желудка. При патоморфологическом анализе гепато- и гастробиоптатов доминируют системные атрофические изменения паренхиматозных структур и микрососудов, диффузный фиброз и отсутствие маркеров воспаления. Выявленные изменения интерпретируются как проявления синдрома регенераторно-пластической недостаточности, что следует учитывать в тактике терапии.

**Ключевые слова:** вибрационная болезнь, биоптаты печени и желудка, патоморфология.

To evaluate structural and functional aspects of hepatic and gastric involvement in vibration disease caused by local and total vibration 112 patients were studied using a set of clinical, laboratory, endoscopic and pathomorphologic methods. The most typical signs of hepatic and gastric pathology in vibration disease are asymptomatic course, organ dysfunction, prevalent atrophic changes of mucosa and gastric wall on endoscopy. Systemic atrophy of parenchymal structures and microvessels, diffuse fibrosis and the lack of inflammation are the predominant morphological features in hepato- and gastrobiopsies. These changes are interpreted as manifestations of the regenerative-plastic insufficiency syndrome, which is particularly important for therapy tactics.

**Key words:** vibration disease, liver and gastric biopsy, pathomorphology.

### Введение

Патологические изменения висцеральных органов при вибрационной болезни исследуются достаточно редко, несмотря на то, что полиорганный патологический процесс имеет место вследствие системного поражения микроциркуляторного русла и последующей дисфункции внутренних органов [7]. В спектре проявлений профессиональной висцеральной патологии важное место занимают заболевания печени как основного метаболического и детоксицирующего органа, а также желудка в связи с отсутствием патогенетических подходов к терапии, за исключением хронического хеликобактерного гастрита [1–3, 8, 9].

Цель исследования: на основании комплексного клиничко-патоморфологического и стереологического анализа изучить структурно-функциональные особенности поражения печени и желудка при вибрационной болезни.

### Материал и методы

Обследованы 112 пациентов с вибрационной болезнью от воздействия локальной (62 человека, 1-я группа) и общей (50 человек, 2-я группа) вибрации (мужчины в возрасте от 33 до 60 лет). Профессиональный состав пред-

ставлен водителями технологического автотранспорта (38 чел.), слесарями механосборочных работ (23 чел.), формовщиками и обрубщиками литья (23 чел.), сборщиками-клепальщиками (8 чел.) и лицами других виброопасных профессий. Стаж работы в контакте с вибрацией колебался от 8 до 38 лет ( $19,6 \pm 0,66$  лет). Пациенты, имеющие в анамнезе язвенную болезнь, паразитарные инвазии, вирусный гепатит, злоупотребляющие алкоголем, в обследование не включались. Верификация диагноза «вибрационная болезнь» основана на комплексном клиническом исследовании с применением методов оценки функционального состояния основных анализаторов, ответственных за формирование симптомокомплекса вибрационной болезни.

Преобладали начальные формы заболевания: вибрационная болезнь I степени диагностирована у 50 пациентов 1-й группы и у 33 – 2-й группы; в клинической картине ведущими были расстройства кровообращения по типу периферического (55%) и церебрально-периферического (25%) ангиодистонического синдрома, а также синдрома вегетативно-сенсорной полинейропатии (20%).

Вибрационная болезнь II степени тяжести диагностирована у 25 человек, выявлены изменения периферической иннервации и гемодинамики в сочетании с тро-

фическими расстройствами и дистрофическими нарушениями опорно-двигательного аппарата. Резидуальные явления вибрационной болезни установлены у 4 больных.

Использованы клинические методы исследования, в том числе УЗИ, фиброгастродуоденоскопия и подробная биохимическая оценка биосинтетической функции печени. Желудочную секрецию оценивали по методике субмаксимального гистаминавого теста (модифицированный метод Лямблена).

Биоптаты печени и фундального, и пилорического отделов желудка фиксировали в 4% растворе параформальдегида. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином в комбинации с реакцией Перлса, по Ван Гизону с окраской эластических волокон резорцинофуксином Вейгерта, ставили ШИК-реакцию. Полутолстые срезы окрашивали 1% раствором азура II и реактивом Шиффа. Ультратонкие срезы контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца и исследовали в электронном микроскопе JEM 100 SC. Бактериоскопическое изучение биоптатов желудка проводили по парафиновым срезам, окрашенным по Гимзе.

Стереологический анализ гастробиоптатов фундального и пилорического отделов проведен на полутолстых продольных срезах с помощью многоцелевой тестовой системы [6]. С учетом неравномерного распределения желез в слизистой оболочке и полярности тканевых элементов слизистая оболочка условно разделена на поверхностный и глубокий слои на уровне шеек желез. Первичными стереологическими параметрами служили объемная и поверхностная плотность покровного и железистого эпителия, капилляров и фиброзных прослоек. В качестве групп сравнения использованы наши результаты стереологического анализа слизистой оболочки желудка при хроническом катаральном и атрофическом гастрите [4].

Статистическую обработку количественных данных осуществляли с помощью статистического пакета MS Excel 2007 и пакета прикладных программ STATISTICA 6.0. Вычисляли среднее значение ( $M$ ) и ошибку среднего ( $m$ ). Результаты исследования представлены в виде значений  $M \pm m$ . При сравнении групп использовался параметрический критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

При клиническом исследовании пациентов обеих групп доминировали проявления вибрационной болезни: вегетативно-сосудистые, чувствительные расстройства, изменения опорно-двигательного аппарата дегенеративно-дистрофического характера; жалобы на боли в конечностях, парестезии, онемения, повышенную чувствительность к холоду, приступы акроангиоспазмов пальцев.

Патология гепато-билиарной системы проявлялась болями в эпигастрии и правом подреберье, а также астенией; у 48 человек констатированы умеренная гепатомегалия и изменения экоструктуры, сопровождающиеся дискинезией желчевыводящих путей и дискинезией же-

лудка гипомоторного характера. В 24% случаев выявлены нарушения белоксинтезирующей функции печени: снижение альбумино-глобулинового коэффициента до  $0,9-1,2$ , изменения белково-осадочных проб (снижение сулемовой пробы и повышение тимоловой – у 10 больных). Содержание общего белка в сыворотке крови при вибрационной болезни I степени составило  $72,5 \pm 3,2$  г/л, при II степени –  $69,3 \pm 2,3$  г/л ( $p < 0,05$ ). Повышение активности аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз обнаружено в единичных случаях.

По данным биохимического скрининга мочи, у 51,7% пациентов отмечены изменения углеводного, белкового и минерального обмена. Нарушение обмена аминокислот характеризовалось появлением в моче пролина, лизина, аланина, цистеина, гистидина, что с учетом отклонений других показателей (белково-осадочных проб, снижения альбумино-глобулинового коэффициента) свидетельствует о преобладании катаболической направленности обменных процессов в печени. Увеличение экскреции кальция с мочой ( $>4$  mM) отмечено у половины пациентов, у 32% – положительная проба Бенедикта, повышенное содержание альфа-аминоазота, сульфатированных гликозаминогликанов и кетокилот. В 40% случаев удлинено время полувыведения антипирина до  $12-16,9$  ч (в норме –  $10,2 \pm 0,6$  ч).

В дисфункции желудка доминировали диспептические расстройства. Преобладал инертный тип желудочной секреции – у 71% больных, нормальный – у 17%, у остальных 12% – возбудимый. Кислотопродукция по данным дебит-часа HCl и кислотная продуктивность угнетены у 84% человек в фазу базальной секреции и у 87% – в фазу стимулированной секреции. При фиброгастродуоденоскопии у 101 пациента из 112 выявлены атрофические изменения стенки желудка; атрофия имела диффузный характер с распространением на все отделы желудка и слизистую оболочку двенадцатиперстной кишки. Фиброгастродуоденоскопия позволила также выявить нарушения в моторно-функциональной деятельности желудка: недостаточность кардиального сфинктера – 67%, гипотония желудка – 77%, атония – 11% случаев. Несостоятельность кардиального жома могла служить одной из причин развития рефлюкс-эзофагита, обнаруженного в 30% наблюдений. Выявленные изменения желудка при вибрационной патологии имеют тенденцию к прогрессированию с нарастанием тяжести заболевания, профессионального стажа работы в условиях воздействия вибрации и сохраняются в послеконтактном периоде. Анализ возрастной динамики патологии желудка не выявил зависимости атрофии стенки желудка от возраста пациентов.

Патоморфологическое исследование. Отличительная макроскопическая особенность биоптатов печени при вибрационной болезни – бледный, почти белый цвет образца. При микроскопии обращало на себя внимание состояние синусоидальной системы печеночных долек: тотальный или субтотальный коллапс синусоидов, а также диффузная атрофия гепатоцитов при значительном снижении содержания гликогена. В цитоплазме клеток отмечено различное количество гранул желчного пигмента и мелко- и средневезикулярные липидные вклю-

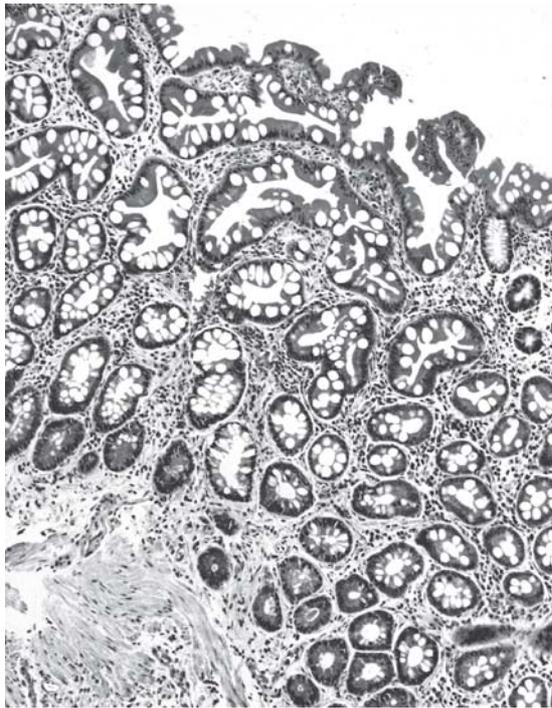


Рис. 1. Вибрационная гастропатия. Биоптат фундального отдела желудка. Диффузная полная кишечная метаплазия. Окраска гематоксилином и эозином, x100



Рис. 2. Вибрационная гастропатия. Биоптат пилорического отдела желудка. Кровеносный капилляр с истонченной эндотелиальной выстилкой. Электроннограмма, x3000

чения; небольшая часть гепатоцитов – с опустошенной цитоплазмой. Портальные тракты умеренно расширены и фиброзированы; обращает на себя внимание перисинусоидальный фиброз, сопровождающийся гиперплазией фиброгенных звездчатых клеток.

Электронно-микроскопический анализ биоптатов печени выявил гетерогенность ультраструктурной организации гепатоцитов. Большинство паренхиматозных клеток печени характеризовалось парциальной или тотальной опустошенностью цитоплазмы; перинуклеарно располагались короткие одиночные цистерны гранулярной цитоплазматической сети и приуроченные к ним мелкие митохондрии. Меньшая часть гепатоцитов отличалась сравнительно высокой насыщенностью мембранными органеллами, среди которых расширенные короткие профили гранулярной цитоплазматической сети, мелкие митохондрии с плотным матриксом, единичные лизосомы и многочисленные полиморфные резидуальные тельца. В некоторых гепатоцитах локализованы гранулы с желчными пигментами, а также мелкие цистерны и везикулы гладкой цитоплазматической сети, концентрирующиеся у билиарного полюса клеток. Эндотелиальная выстилка синусоидов характеризовалась высокой осмиофильностью цитоплазмы; пространства Диссе содержали фрагменты альтерированных мембранных структур и коллагеновые фибриллы.

В целом паренхиматозный компартмент печени при вибрационной гепатопатии имеет ультраструктурные признаки атрофических изменений, выражающихся в редукции белоксинтезирующих структур.

Таким образом, анализ клинико-функционального состояния гепато-билиарной системы у больных вибра-

ционной болезнью показал, что при скудной субъективной и объективной клинической симптоматике определяются нарушения в функциональном состоянии печени, характеризующиеся нарушением белоксинтезирующих функций с изменениями в состоянии белкового, углеводного и минерального обмена. У 40% больных обнаружено удлинение времени полувыведения антипирина, свидетельствующее о нарушении дезинтоксикационной функции печени. При микроскопии гепатобиоптатов отмечена преимущественно выраженная атрофия гепатоцитов с редукцией белоксинтезирующих структур и диффузный фиброз стромы.

При светомикроскопическом исследовании гастробиоптатов выявлены диффузные изменения фундального и пилорического отделов желудка: истончение слизистой оболочки, дистрофия и атрофия покровного эпителия, атрофия желез и диффузный фиброз стромы, выраженный в большей степени в глубоких слоях. В большинстве случаев нарушена дифференцировка эпителия по типу кишечной метаплазии (рис. 1): от появления единичных бокаловидных клеток до субтотальной замены желудочного эпителия на кишечный с присутствием камчатых, бокаловидных и панетовских клеток, в ряде наблюдений – с построением желудочных валиков и ямок по типу кишечных ворсин и крипт. *Helicobacter pylori* обнаружены в 71% наблюдений на поверхности неметаплазированного желудочного эпителия, без инвазии и клеточной реакции, кроме того, их присутствие не имело корреляции со стадией и формой вибрационной болезни. Клеточная инфильтрация обнаружена в единичных биоптатах пилорического отдела, она имела факультативный характер и по степени выраженности не соответ-

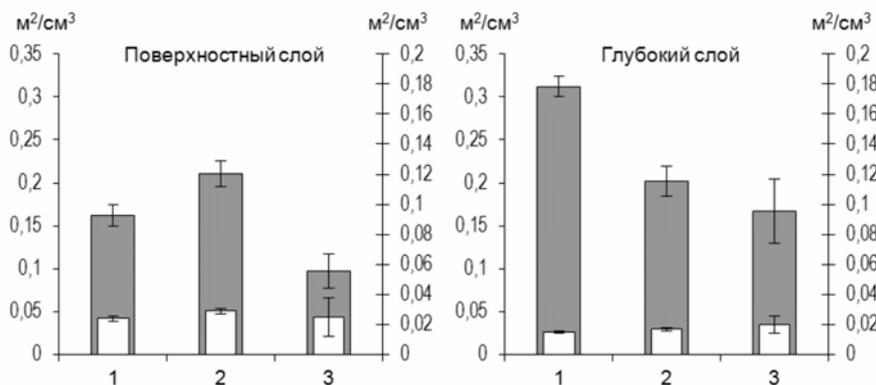


Рис. 3. Поверхностно-объемное отношение капилляров (серым цветом) и капилляров к эпителию (белым цветом) слизистой оболочки фундального отдела желудка при хроническом гастрите (1), гастропатиях смешанного (2) и вибрационного (3) генеза

ствовала воспалительному процессу. Электронно-микроскопический анализ гастробиоптатов желудка при вибрационной болезни обнаружил стереотипность изменений эпителиальных структур слизистой оболочки, однако степень нарушения ультраструктурной организации более значительна при выраженном фиброзе с редукцией мембранных органелл и резким снижением секреторной функции эпителиоцитов. Существенные изменения выявлены в ультраструктурной организации капилляров: преобладали сосуды с резко истонченной осмиофильной эндотелиальной выстилкой и единичными пиноцитозными везикулами, что свидетельствовало о снижении функциональной активности (рис. 2).

Стереологическое исследование слизистой оболочки желудка при вибрационной болезни выявило высокие значения объемной и поверхностной плотности покровного и железистого эпителия, а также капилляров в сравнении с хроническим гастритом, что обусловлено значительной атрофией слизистой оболочки.

Обращает на себя внимание (рис. 3) меньшее среднее значение поверхностно-объемного отношения капилляров при вибрационной болезни, а также близость показателей поверхностно-объемного отношения капилляров и эпителия, снижение объемно-объемного отношения капилляров глубокого слоя к железистому эпителию, что в совокупности со значимо более низкими показателями структурной плотности капилляров в глубоком слое слизистой оболочки косвенно свидетельствует о недостаточности микроциркуляторного русла, более значительной в глубоких слоях слизистой оболочки.

При обоих видах вибрации большинство первичных стереологических параметров (показатели структурной плотности эпителия, стромы и капилляров) в глубоком слое слизистой оболочки имеют меньшие значения, чем в поверхностном слое, что свидетельствует о том, что атрофические изменения развиваются вследствие сосудистой дисфункции.

В целом, тканевая пространственная реорганизация поверхностных и глубоких слоев слизистой оболочки желудка при вибрационной гастропатии характеризуется сравнительно высокими значениями структурной плот-

ности капилляров, однако на фоне возрастания стереологических показателей эпителиальных структур и с учетом ультраструктурных особенностей эндотелиоцитов микроциркуляторное русло имеет признаки структурно-функциональной недостаточности.

Таким образом, при длительном воздействии производственной вибрации возникает комплекс структурных изменений стенки желудка: недостаточность микроциркуляторного русла, атрофия покровно-ямочного эпителия и желез, развитие

диффузного фиброза стромы и ремоделирование слизистой оболочки, что можно интерпретировать как вибрационную гастропатию.

## Заключение

Основу висцеропатий при вибрационной болезни составляет синдром регенераторно-пластической недостаточности [5], включающий прогрессирующую системную дистрофию и последующую атрофию паренхиматозных клеток, диффузный фиброз стромы, ранние системные изменения микрососудов с атрофией и дисфункцией эндотелиоцитов.

## Литература

1. Артамонова В.Г. Современные проблемы вибрационной болезни // Вибрация, шум и здоровье человека : сб. науч. тр. – Л., 1988. – С. 106–111.
2. Аруин Л.И., Григорьев П.Я., Исаков В.А., Яковенко Э.П. Хронический гастрит. – Амстердам, 1993. – 362 с.
3. Руководство по профессиональным болезням / под ред. Н.Ф. Измерова. – М., 1983. – Т. 2. – С. 353–365.
4. Омигов В.В., Непомнящих Д.Л., Лапий Г.А. Ультраструктурный, радиоавтографический и морфометрический анализ слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите // Бюл. экспер. биол. – 1996. – № 7. – С. 103–108.
5. Непомнящих Д.Л. Ультраструктурный анализ биоптатов печени при хронических гепатитах и гепатопатиях // Бюл. экспер. биол. – 1994. – № 9. – С. 306–310.
6. Непомнящих Л.М., Лушникова Е.Л., Колесникова Л.В. и др. Морфометрический и стереологический анализ миокарда: Тканевая и ультраструктурная организация. – Новосибирск, 1984. – 160 с.
7. Сухаревская Т.М., Ефремов А.В., Непомнящих Г.И. и др. Микроангио- и висцеропатии при вибрационной болезни. – Новосибирск, 2000. – 238 с.
8. Fox J.G., Wang T.C. Inflammation, atrophy, and gastric cancer // J. Clin. Invest. – 2007. – Vol. 117. – P. 60–69.
9. Rugge M., Correa P., Di Mario F. et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial // Dig. Liver Dis. – 2008. – Vol. 40, No. 8. – P. 650–658.

Поступила 22.08.2011