

## ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ У РАБОТАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ЭКСПОЗИЦИИ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

Канд. мед. наук Е. М. ВЛАСОВА<sup>1</sup>, проф. О. В. ДОЛГИХ<sup>1</sup>,  
доц. В. В. ШЕВЧУК<sup>2</sup>, канд. мед. наук А. А. ВОРОБЬЕВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», Пермь, Российская Федерация,

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет  
им. акад. Е. А. Вагнера МЗ РФ», Пермь, Российская Федерация

**Описаны лабораторные синдромы, характерные для патологии печени при воздействии на организм работника производственных химических веществ, обладающих общим токсическим действием и избирательной гепатотоксичностью. Гепатотоксины могут оказывать как прямое повреждающее действие, так и опосредованное в результате предварительной биотрансформации. Развитие патологического процесса в печени зависит от природы химического вещества, продолжительности его воздействия, индивидуальной чувствительности организма.**

*Ключевые слова:* лабораторные синдромы, ксенобиотики, производственные гепатотоксины, индивидуальная чувствительность.

Актуальность вопроса о токсических поражениях печени в условиях производства обусловлена бурным развитием химической промышленности [1]. В зависимости от природы химического вещества, продолжительности его воздействия, индивидуальной чувствительности организма возникает риск развития патологического процесса в печени [2]. Негативное воздействие химических веществ на ткани печени обусловлено общей анти-токсической функцией органа независимо от природы вещества и пути проникновения в организм, а также избирательным действием химических веществ (продукты переработки нефти, ароматические углеводороды, этанол, фенолы, соли тяжелых металлов и др.) на гепатоциты. Особенности патологического процесса при поражении ксенобиотиками являются отсутствие характерных морфологических признаков воспаления, преобладание токсико-дегенеративного поражения [3]. Патологическая реакция возникает при первичном контакте с производственным химическим фактором, однако до определенного момента не имеет выраженной клинической картины. Производственные химические вещества приводят к мутационным изменениям. Комплексные лабораторные методы расширяют перспективы выявления предпатологических состояний [4].

Цель работы — оценить функциональное состояние печени как основного органа-мишени воздействия промышленных химических веществ по показателям лабораторной диагностики.

Для углубленного изучения состояния здоровья работающих в условиях воздействия химических факторов производства были обследованы работники промышленных предприятий Пермского

края. Группу наблюдения составили 963 работника основных профессий предприятий нефтедобычи и металлургического производства (средний возраст — 37,8 года, средний стаж — 13,9 года), группу сравнения — 669 инженерно-технических работников тех же производств (средний возраст — 36,7 года, средний стаж — 10,5 года). Основными критериями отбора в группу сравнения были отсутствие изучаемых вредных факторов производственной среды, факторов, которые могут вызвать схожие ответы с изучаемыми, а также однородный состав по полу, возрасту и стажу.

С целью комплексного исследования воздействия факторов производственной среды на организм работающих были использованы такие методы: оценка условий труда и профессионального риска; химико-токсикологическая диагностика с определением специфических для предприятия маркеров токсикантной нагрузки; клиническое обследование по стандартным методикам; лабораторная диагностика; эпидемиологический анализ. Проведено клинико-лабораторное обследование для определения регуляторно-гомеостатической и детоксикационной функций печени: общий анализ крови; оценка белковообразовательной функции, углеводного и липидного обмена, биотрансформационной функции печени. Из клинико-лабораторных синдромов оценивали симптомы цитолиза, холестаза, гепатодепрессии, а также общий антиоксидантный статус, активность антиоксидантной системы.

Вероятность раннего ответа со стороны печени на воздействие химических веществ устанавливали по нарушению полиморфизма генов, отвечающих за детоксикацию (копропорфириноген-III-оксидаза

(СРОХ) и ферментов семейства цитохромов 450 (СУР-450).

Проанализированы результаты аттестации рабочих мест и производственного лабораторного контроля. Для оценки загрязнения воздуха рабочей зоны химическими веществами выполнялся отбор проб воздуха рабочей зоны в сорбционные трубки, заполненные сорбентом Tenax TA. Исследования отобранных проб воздуха проведены на хроматографе газовом «Agilent 7890А» с масс-селективным детектором 5975С с использованием капиллярной колонки HP-5MS 30 м × 0,25 мм × 0,25 мм и термодесорбера «Unity».

Лабораторная диагностика выполнялась с помощью автоматических стандартизированных анализаторов.

В качестве критериев оценки отклонений исследуемых лабораторных показателей использованы уровни лабораторных показателей у работающих группы сравнения.

Математическая обработка осуществлялась с помощью непараметрических методов статистики с построением и анализом двумерных таблиц сопряженности, метода однофакторного дисперсионного анализа, методов линейного и нелинейного регрессионного анализа. Для оценки достоверности полученных результатов использованы критерии Фишера и Стьюдента. Различия полученных результатов считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Для установления связи условий труда с нарушениями функции печени использовались эпидемиологические методы исследования, которые позволили изучить причинно-следственные связи между воздействием неблагоприятных факторов производственного процесса и частотой возникновения отдельных видов ответов со стороны здоровья работающих и включающие расчет отношения шансов (OR), относительного риска (RR) и этиологической доли ответов, обусловленной воздействием фактора профессионального риска (EF). Для оценки достоверности полученных данных использовался 95%-й доверительный интервал (DI).

Анализ результатов аттестации рабочих мест показал, что согласно Р 2.2.2006–05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда» условия труда в группе наблюдения на 98% соответствовали классу труда «вредный» (3.1; 3.2 и 3.3). Априорный профессиональный риск оценивается от малого (умеренного) риска (по Р 2.2.1766–03 «Руководство по оценке риска для здоровья работников. Организационно-методические основы, принципы и критерии») до очень высокого (непереносимого). В группе сравнения условия труда соответствовали допустимым (класс 2). Априорный профессиональный риск — переносимый.

В результате проведенных исследований установлено, что в воздухе рабочей зоны на предприятиях присутствуют химические вещества в раз-

личных концентрациях. Так, содержание ароматических углеводородов в воздухе рабочей зоны не превышало предельно допустимых концентраций (ПДК), тогда как содержание фенола составило от 0,28 до 0,6 мг/м<sup>3</sup> (предельно допустимый уровень (ПДКсс) 0,1 мг/м<sup>3</sup>), бензина — 350 мг/м<sup>3</sup> (ПДКсс 300 мг/м<sup>3</sup>), ацетона — концентрации составляют от 240 до 557,6 мг/м<sup>3</sup> (ПДКсс 200 мг/м<sup>3</sup>); содержание ванадийсодержащих шлаков (пыль) в воздухе рабочей зоны превышало ПДК в 2,3–14,5 раза, оксида марганца — в 1,27–7,8 раза, диванадия пентоксида — в 1,2–10,0 раза и диоксида кремния — в 1,13–2,1 раза.

Характерным для 59,9% работников является раннее развитие неспецифических изменений в состоянии здоровья, отражающих напряжение компенсаторно-приспособительных реакций: астено-вегетативный синдром с преобладанием слабости и быстрой утомляемости, нарушений сна у 38% обследованных в группе наблюдения и у 17% — в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). Результаты химико-токсикологического анализа крови работников различных профессий нефтедобывающих производств показали наличие ксенобиотиков (этилбензола и о-ксилола) у тех, кто непосредственно связан со сбором продукции скважин и предварительной подготовкой нефти, при отсутствии их в крови обследованных группы сравнения. Химико-токсикологический анализ крови работников металлургического производства показал повышенное содержание ванадия по сравнению с показателем у работающих группы сравнения ( $p = 0,03$ ).

При сравнительном анализе лабораторных показателей (табл. 1) для работающих в условиях воздействия химических веществ было установлено умеренное повышение активности трансаминаз: аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспаратаминотрансферазы (АсАТ) у 78% обследованных в группе наблюдения и у 14% — в группе сравнения. Повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) отмечено у 19% работников в группе наблюдения и у 9% — в группе сравнения; частота регистрации проб сыворотки крови с повышенным уровнем гамма-глутамилтрансферазы (γ-ГТ) у работающих групп наблюдения и сравнения составила соответственно 31 и 20%. Оценка состояния антиоксидантной системы выявила разнонаправленный характер изменения показателя общей антиоксидантной активности плазмы крови (АОА) у всех обследованных. При этом зарегистрированные случаи пониженного уровня общей АОА относительно физиологического уровня, свидетельствующего об истощении ресурсов антиоксидантной защиты в организме, составили 46% в группе наблюдения и 29% — в группе сравнения. Общая оценка отклонений показателей, обуславливающих вклад в антиоксидантную активность организма, позволила установить, что изменения носят разнонаправленный характер и подтверждают истощение ресурсов антиоксидантной системы у работающих в условиях воздействия гепатотоксикантов.

Таблица 1

## Сравнительные результаты исследования лабораторных показателей крови у работающих в условиях экспозиции химических веществ

Показатель	Среднее значение в группе (M±m)		p
	наблюдения	сравнения	
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /дм <sup>3</sup>	4,89±0,11	4,83±0,11	0,482
Гемоглобин, г/дм <sup>3</sup>	147,99±3,35	145,9±3,96	0,439
Анизоцитоз эритроцитов, %	11,67±0,28	14,45±1,51	0,000*
Общий белок, г/дм <sup>3</sup>	72,47±1,17	72,71±0,96	0,755
Альбумин, г/дм <sup>3</sup>	42,79±0,96	44,13±2,71	0,325
АлАТ, Е/дм <sup>3</sup>	47,26±7,25	35,92±3,29	0,036*
АсАТ, Е/дм <sup>3</sup>	35,90±2,28	23,68±3,32	0,029*
ЛДГ, Е/дм <sup>3</sup>	574,95±32,69	474,95±21,37	0,048*
γ-ГТ, Е/дм <sup>3</sup>	64,97±11,43	55,10±6,23	0,039*
Холестерин общий, ммоль/дм <sup>3</sup>	5,60±0,22	5,19±0,28	0,011*
Триглицериды, ммоль/дм <sup>3</sup>	2,10±0,95	1,75±0,61	0,050
Глюкоза, ммоль/дм <sup>3</sup>	6,92±0,16	5,53±0,22	0,000***
Гидроперекись липидов, мкмоль/дм <sup>3</sup>	438,25±30,07	354,74±18,69	0,004**
Активность глутатионпероксидазы, нг/см <sup>3</sup>	36,47±1,01	41,97±3,62	0,004**
Активность супероксиддисмутазы, нг/см <sup>3</sup>	35,04±0,81	40,95±3,45	0,001**
Малоновый диальдегид, мкмоль/см <sup>3</sup>	2,96±0,14	2,95±0,3	0,886
Антиоксидантная активность плазмы, %	37,20±1,16	39,82±2,57	0,066
Холинэстераза, Е/л	4012,974±952,87	5649,595±1086,74	0,049*

\* p &lt; 0,05, \*\* p &lt; 0,01, \*\*\* p &lt; 0,001.

Таблица 2

## Распределение частот генов у работников металлургических производств

Ген	Генотип/аллель	Ферросплавный цех	Дуплексный цех	Группа сравнения	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>
СУР1А1	AA	100 % (31)	91,0 % (31)	92,5 % (74)	0,10	0,90
	AG	0 % (0)*	9,0 % (3)	7,5 % (6)	0,01	0,80
	GG	0 % (0)	0 % (0)	0 % (0)	0,90	0,90
	A	100 %	96 %	96 %	0,70	0,07
	G	0 %*	4 %	4 %	0,02	0,20
СРОХ	AA	71,0 % (22)	79,5 % (27)	83,0 % (66)	0,06	0,05
	AC	29,0 % (9)*	20,5 % (7)*	16,0 % (13)	0,04	0,03
	CC	0 % (0)	0 % (0)	1 % (1)	0,60	0,07
	A	85 %	90 %	91 %	0,70	0,08
	C	15 %	10 %	9 %	0,10	0,06

\* p &lt; 0,05.

Распространенность патологического аллеля СУР1А1, отвечающего за первую фазу детоксикации органических токсикантов, аналогична показателю в группе сравнения, в то же время повышенная распространенность патологического аллеля СРОХ, отвечающего за конъюгацию металлопротеинов, характеризует наличие генетического риска развития патогенетических эффектов, связанных с нарушением второй фазы детоксикации (табл. 2).

Оценка связи условий труда с состоянием здоровья работающих проводилась исходя из воз-

можного влияния на организм имеющихся производственных химических факторов по данным лабораторного исследования (табл. 3).

Несмотря на то что выделенные химические вещества на предприятиях металлургии не оказывают специфического действия на гепатоциты, а обладают общетоксическим действием и являются липотропными, полученные результаты свидетельствуют о реакции организма с функциональными нарушениями со стороны печени как на предприятиях нефтедобычи, так и на пред-

Таблиця 3

**Эпидемиологические показатели степени причинно-следственной связи нарушений здоровья работников предприятия с факторами профессионального риска по данным лабораторного исследования крови**

Лабораторное исследование	Показатель	Сравнение с нормой	OR (95% DI)	RR (95% DI)	EF (%)	Степень связи нарушений здоровья с работой
Биохимия	Холестерин общий	Выше	1,7 0,8–3,3	1,3 0,8–1,9	25,0	Малая
Биохимия	Триглицериды	Выше	1,2 0,5–2,9	1,2 0,3–4,1	14,90	Малая
Биохимия	АлАТ	Выше	1,3 0,5–3,3	1,2 0,3–5,7	17,90	Малая
Биохимия	АсАТ	Выше	1,7 0,6–4,7	1,6 0,5–4,7	36,20	Малая
Биохимия	γ-ГТ	Выше	1,8 0,7–4,2	1,6 0,8–3,3	36,18	Малая
Антиоксидантная защита	АОА	Ниже	2,0 0,97–4,3	1,6 0,90–2,6	36,20	Средняя
Иммуноферментный анализ	Гидроперекись липидов	Выше	1,9 0,96–3,9	1,3 0,96–1,8	23,40	Малая
Иммуноферментный анализ	СОД	Ниже	1,7 0,5–5,1	1,6 0,4–6,0	36,20	Средняя
Иммуноферментный анализ	ГПО	Ниже	4,1 1,7–9,8	2,7 1,5–4,9	62,80	Высокая

Примечание. СОД — супероксиддисмутаза; ГПО — глутатионпероксидаза. Пояснения остальных сокращений — в тексте.

приятия металлургии. У работников группы наблюдения установлена статистически достоверная причинно-следственная связь между повышенным содержанием в крови токсичных соединений — ванадия и марганца, официальных гепатотоксинов (ароматические углеводороды, фенолы, бензолы) и биохимическими показателями дисбаланса окислительно-антиоксидантных процессов (активация процессов перекисного окисления липидов и преимущественное истощение системы антиоксидантной защиты). Регистрируется отклонение показателей, характеризующих активацию цитолитического процесса при воздействии ванадия. В условиях воздействия химических веществ на организм анизоцитоз эритроцитов в группе наблюдения отмечался в 2,9 раза чаще, чем в группе сравнения. Белково-синтезирующая функция печени имела тенденцию к снижению. Наблюдались гипертриглицеридемия, что следует рассматривать как фактор риска развития метаболического синдрома, снижение активности холинэстеразы, которое сопровождалось умеренным снижением концентрации альбумина и умеренным ростом активности трансаминаз. Холинэстераза, защищающая организм от воздействия производственных химических токсикантов, является показателем функционального состояния печени. Липидрастворимые ксенобиотики при поступлении в организм активируют СУ-Р-450, что приводит к интенсификации перекисного окисления липидов. Свободнорадикальное окисление — необходимое звено мета-

болической активности клеток различных органов и тканей — при чрезмерной активации является важным патогенетическим звеном дисметаболизма. Свободнорадикальные реакции участвуют в поддержании гомеостаза, но при активации вызывают окислительный стресс (активация процессов повреждения мембраны гепатоцитов). Активность глутатионпероксидазы в организме определяет динамику патологических процессов: при снижении активности нарушается защита клеток печени от воздействия гепатотоксинов (а также значительно повышается риск возникновения онкологических заболеваний). Антиоксидантный резерв организма определяет его резистентность к повреждающему воздействию производственных гепатотоксинов. Разнонаправленные сдвиги соответствовали степени выраженности окислительного стресса.

Метаболические нарушения у работающих в условиях экспозиции химических веществ формируются на генетическом базисе нарушенного полиморфизма генов, отвечающих за детоксикацию (СРОХ и СУР-450). В окислительном метаболизме химических веществ важную роль играет полиморфизм СУР-450 (СУР1А1), катализирующих развитие заболеваний у работников в условиях воздействия органических токсикантов (эффекты полиморфных генов, отвечающих за биотрансформацию). Носители полиморфных генов более чувствительны к ксенобиотикам, что следует учитывать при формировании групп риска и проведении медико-профилактических

мероприятий. Высока вероятность более раннего ответа со стороны органов-мишеней прежде всего на токсиканты-канцерогены. Ген CPOX кодирует синтез фермента копропорфириногенаксидазы, который катализирует окислительное декарбоксилирование металлопорфиринов, являющихся макроциклическими комплексами металлов (Mn, Co, Fe, Hg) и гетероциклических органических соединений (пиррол). При нарушении синтеза металлопорфиринов, обусловленных дефектом гена, происходит накопление неактивных форм металлоорганических соединений в печени, что вызывает развитие лабораторных симптомов интоксикации — гипербилирубинемии, анемию.

Таким образом, анализ результатов исследования позволил выделить основные лабораторные синдромы, отражающие реакцию со стороны печени в ответ на воздействие любых химических веществ на организм работника при содержании их в воздухе рабочей зоны даже ниже ПДК:

повышение активности окислительных процессов (содержание малонового диальдегида в плазме крови, гидроперекиси липидов в сыворотке крови);

истощение функционального состояния системы антиоксидантной защиты (общий анти-

оксидантный статус сыворотки крови, общая АОА; активность глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы в сыворотке крови);

дисбаланс белкового спектра сыворотки крови с гипоальбуминемией;

нарушение липидного (гиперхолестеринемия в сочетании с гипертриглицеридемией) и углеводного обмена.

Метаболические нарушения у работающих в условиях экспозиции химических веществ формируются на генетическом базисе нарушенного полиморфизма генов, отвечающих за детоксикацию (CPOX и CYP-450), что следует учитывать при формировании групп риска.

Таким образом, лабораторная диагностика имеет важное доклиническое значение, так как на ранних этапах патология носит обратимый характер и позволяет разработать адекватные медико-профилактические мероприятия.

Использование в клиничко-лабораторном комплексе анализа полиморфизма генов при обследовании работников, подвергающихся экспозиции химических веществ, позволит предупредить риск развития патологии у работников, наиболее чувствительных к воздействию ксенобиотиков.

#### Список литературы

1. *Никитина Л. П.* Избранные лекции по клинической биохимии: учеб. пособ. для преподавателей медицинских вузов, интернов, клинических ординаторов, врачей / Л. П. Никитина, Н. В. Соловьева, П. Б. Цыдендамбаев.— Чита: ЧГМА, 2005.— 289 с.
2. *Wynt A.* Cellular and molecular mechanisms of fibrosis / A. Wynt // J. Pathol.— 2008.— № 2 (14).— P. 199–210.
3. *Ткачева Т. А.* Социальные и этические аспекты мониторинга химического воздействия в медицине труда / Т. А. Ткачева, П. В. Чесалин // Тез. докл. 2-го съезда токсикологов России.— М.: РРПОХБВ МЗ РФ, 2003.— С. 259–260.
4. Программа диагностики патологии гепатобилиарной системы вследствие воздействия углеводородов у работников предприятий нефтедобычи: пособ. для врачей / Н. В. Зайцева [и др.].— М., 2011.— 25 с.

### ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА ПАТОЛОГІЇ ПЕЧІНКИ У ПРАЦЮЮЧИХ В УМОВАХ ЕКСПОЗИЦІЇ ХІМІЧНИХ РЕЧОВИН

О. М. ВЛАСОВА, О. В. ДОЛГИХ, В. В. ШЕВЧУК, О. О. ВОРОБІЙОВА

Описано лабораторні синдроми, характерні для патології печінки при впливі на організм працівника виробничих хімічних речовин, які мають загальну токсичну дію й вибіркочувачу гепатотоксичність. Гепатотоксини можуть справляти як пряму пошкоджуючу дію, так і опосередковану внаслідок попередньої біотрансформації. Розвиток патологічного процесу у печінці залежить від природи хімічної речовини, тривалості її дії, індивідуальної чутливості організму.

*Ключові слова:* лабораторні синдроми, ксенобіотики, виробничі гепатотоксини, індивідуальна чутливість.

### LABORATORY DIAGNOSIS OF LIVER DISEASE IN PERSONS WORKING AT EXPOSURE TO CHEMICAL SUBSTANCES

E. M. VLASOVA, O. V. DOLGIH, V. V. SHEVCHUK, A. A. VOROBYOVA

The article describes laboratory syndromes characteristic for liver disease at occupational exposure to chemicals with general toxic effect and selective hepatotoxicity. Hepatotoxins may have both a direct damaging effect and indirect one due to preliminary biotransformation. Development of the pathological process in the liver depends on the nature of the chemical, duration of exposure, individual sensitivity of the organism.

*Key words:* laboratory syndromes, xenobiotics, occupational hepatotoxins, individual sensitivity.

Поступила 07.08.2015