

THE DISEASES OF THE HEPATOBILIARY SYSTEM UPON LEAD EXPOSURE

Karlova E.A.

ЗАХВОРЮВАННЯ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ ПРИ ЕКСПОЗИЦІЇ СВИНЦЕМ



КАРЛОВА О.О.

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Ключові слова:

свинець, печінка, показники, пороговий рівень.

Захворювання органів травлення поширене в усіх країнах світу. Серед факторів, що відіграють важливу роль у формуванні захворювань даного виду, пріоритет має вплив хімічних речовин навколишнього середовища, серед яких важлива роль відведена важким металам, найбільш розповсюдженим серед яких є свинець, що володіє політропною дією [1].

Патогенний вплив важких металів на організм пов'язаний з особливістю метаболізму важких металів та шляхами їх надходження до організму через шлунково-кишковий тракт і дихальні шляхи [2-4]. При цьому особлива увага приділяється першому, який виконує також функцію елімінації свинцю, до того ж за ураження нирок відчуває підвищене метаболічне навантаження. У результаті, за даними Куценко Г.І., серед хвороб органів травлення у працівників, експонованих свинцем, найчастіше зустрічаються гастрити, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки [2, 4].

Лобанова О.О. вказує, що у разі професійного контакту зі свинцем

відбувається формування хронічного гастриту, а при аналізі біопсії слизової оболонки шлунка морфологічно виявляється наявність атрофічного гастриту, у 50% — з кишковою метаплазією. Дослідниками встановлено, що частота виникнення хронічного гастриту збільшується зі збільшенням вмісту свинцю у крові працівників [2, 4].

В інших літературних джерелах також існують окремі повідомлення про зміни шлунково-кишкового тракту за дії ксенобіотика, але вони тільки загострюють проблему. При цьому першочерговим завданням є необхідність з'ясування особливостей змін з боку гепатобілярної системи та лабораторних показників крові працівників за умов експозиції свинцем.

Мета дослідження — виявлення особливостей змін лабораторних показників стану гепатобілярної системи у працівників, експонованих свинцем, та визначення їхньої прогностичної оцінки.

Матеріали та методи дослідження. Об'єктом досліджень були 203 особи чоловічої статі віком 38-47 років, з яких 146 електромонтерів кабельних мереж було включено до основної групи, а 57 інженерно-технічних працівників — до контрольної.

Працівники основної групи протягом останніх 8-10 років при виконанні основних технологічних операцій, пов'язаних з прокладанням, експлуатацією та ремонтом наземних і підземних силових кабельних ліній, монтажем і спаяванням

ЗАБОЛЕВАНИЯ ГЕПАТОБILIАРНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЭКСПОЗИЦИИ СВИНЦОМ

Карлова Е.А.

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Цель исследования: изучение особенностей лабораторно-инструментальных показателей гепатобилиарной системы у рабочих, экспонированных свинцом, проведение прогностической оценки изучаемых показателей.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 203 пациента, обследуемых на базе ДПС МСЧ №18 МОЗ Украины в г. Киеве.

В зависимости от уровня свинца в крови все пациенты были разделены на три группы. В первую группу вошли пациенты с уровнем свинца в крови $2,12 \pm 0,013$ мкмоль/л; во 2 группу — $1,92 \pm 0,013$ мкмоль/л; в 3 группу — $1,72 \pm 0,028$ мкмоль/л.

Возраст больных колебался от 35 до 47 лет. Средний возраст пациентов 1 группы (51 человек) составил $43,5 \pm 1,3$ лет; 2-й (46 человек) — $39,9 \pm 1,8$ лет, 3-й (49 человек) — $40,3 \pm 1,4$ лет. Контрольную группу обследованных пациентов составили 57 практически здоровых людей, средний возраст которых составил $44,7 \pm 1,5$ года. Все обследованные пациенты были мужского пола.

Результаты. В работе представлены данные об особенностях ультразвуковых изменений гепатобилиарной системы при экспозиции свинцом. Приведены результаты ультразвукового исследования печени в зависимости от уровня свинца в крови. Исследованы основные биохимические показатели крови, которые отражают функциональное состояние

гепатобилиарной системы (билирубин, АЛТ, АсАт, коэффициент Ритиса, общий холестерин, глюкоза крови). Для оценки диагностической эффективности показателей нами определялась диагностическая (прогностическая) значимость для отдельных уровней. Проводили расчет следующих параметров: чувствительность, специфичность, диагностическая точность (эффективность), относительные риски. Для всех диагностических характеристик определялся доверительный интервал, проведена проверка статистической значимости на уровне не ниже 95%. Использована методика ROC-анализа для определения пороговых уровней показателей, используемых в качестве маркеров степени выраженности изменений у рабочих, экспонированных свинцом.

Выводы. В структуре сонографической патологии наиболее распространенными являются жировой гепатоз и диффузные изменения печени, частота которых возрастает с увеличением содержания свинца в крови. У 1 группы пациентов выявлены максимальные значения трансаминаз АЛТ и АсАТ на фоне снижения уровня показателя де Ритиса, что указывает на токсический генез поражения печени при экспозиции. Для показателя ультразвукового исследования печени пороговым уровнем выявлено значение КВР правой доли более 148 мм. Превышение указанных уровней ассоциируется с высокими уровнями свинца в крови и имеет статистически значимую прогностическую эффективность ($p < 0.05$).

Ключевые слова: свинец, печень, показатели, пороговый уровень.

© Карлова О.О. СТАТТЯ, 2015.



кабельних кінців і з'єднувальних муфт, приставних лінійних кабельних ввідів і трансформаторів тощо, протягом не менше ніж 80% часу робочої зміни зазнавали дії свинцю на організм, середні значення максимально-разових концентрацій якого у повітрі робочої зони перевищували ГДК п.р.з в 1,4-1,8 рази.

Працівники контрольної групи, як правило, не мали виробничого контакту зі шкідливими факторами виробничого середовища. Склад основної та контрольної груп був репрезентативним за віком та статтю, що дозволило у подальшому порівнювати їх. Особи основної групи проходили

дили за стандартною методикою [3].

Залежно від вмісту свинцю у крові пацієнтів було розподілено на 3 групи.

До I групи увійшли особи, що віднесені до небезпечних (загрозливих здоров'ю) рівнів свинцю у крові — рівень свинцю $2,12 \pm 0,013$ мкмоль/л; до II гр. (допустимі рівні свинцю з вираженою астено-вегетативною симптоматикою) — рівень свинцю $1,92 \pm 0,013$ мкмоль/л; до III гр. (допустимі рівні свинцю з окремими симптомами астено-вегетативного синдрому комплексно) — рівень свинцю $1,72 \pm 0,028$ мкмоль/л.

Для збору та обробки результатів досліджень було побудовано базу даних у форматі Microsoft Excel 2007, яка включала розділи від демографічних даних до результатів моніторингу і клінічного спостереження.

З урахуванням відсутності апріорної інформації про вид розподілу значень показників, що вивчалися у вибірках, для їх обробки використовували критерії параметричної та непараметричної статистики за допомогою програмного забезпечення Statistica for Windows 6.0 (Statsoft Inc., США). Усі дані,

розподіл яких наближався до нормального, представлені як середнє та стандартне відхилення ($M \pm SD$), інші дані — як M та 95% довірчий інтервал (95% ДІ).

Кореляційний аналіз проводили з розрахунком парного коефіцієнта кореляції Пірсона, з визначенням його достовірності та коефіцієнтів лінійного рівняння регресії.

Для оцінки діагностичної ефективності показників нами визначалася діагностична (прогностична) значимість для окремих рівнів. Проводили розрахунок таких параметрів: чутливість, специфічність, діагностична точність (ефективність), відносні ризики. Для усіх діагностичних характеристик визначався довірчий інтервал, проведено перевірку їхньої статистичної значимості на рівні не нижче 95%. Використано методику ROC-аналізу для визначення порогових рівнів показників як маркерів ступеня вираженості змін у працівників, експонованих свинцем.

Результати дослідження. Згідно з результатами ультразвукового дослідження органів черевної порожнини у працівників, експонованих свинцем,

Результати сонографічного дослідження печінки у працівників, експонованих свинцем (%)

Ознака	I група (n=51)		II група (n=46)		III група (n=49)	
	Абс.	M $\pm$ m, %	Абс.	M $\pm$ m, %	Абс.	M $\pm$ m, %
Pb-K,	Небезпечні (загрозливі для життя)		Допустимі (носієство металу)		Допустимі (носієство металу)	
Гепатомегалія	46	90,9 $\pm$ 4,16*	32	69,56 $\pm$ 6,78*	10	20,40 $\pm$ 5,72*
Дифузні зміни печінки	18	35,29 $\pm$ 6,69	10	21,73 $\pm$ 6,08*	2	4,08 $\pm$ 2,82*
Жировий гепатоз	28	54,90 $\pm$ 6,96	22	47,82 $\pm$ 7,36*	8	16,32 $\pm$ 5,28*
Край печінки	рівний		рівний		рівний	
Збіднений судинний малюнок паренхіми печінки	28	54,90 $\pm$ 6,96	22	47,82 $\pm$ 7,36*	8	16,32 $\pm$ 5,28*
Потовщена капсула печінки	4	7,84 $\pm$ 3,76	3	6,52 $\pm$ 3,64	0	0
Відсутність структурної патології	5	9,8 $\pm$ 4,16*	14	30,43 $\pm$ 6,78*	36	73,46 $\pm$ 6,3*

Примітка: * — вірогідні відмінності показників у хворих та групи контролю ($P < 0,05$).

ли періодичний медичний огляд відповідно до наказу МОЗ України від 21.05.07 № 246, у "ДПС МСЧ № 18 МОЗ України".

Усім було проведено

□ ультразвукове дослідження органів черевної порожнини за стандартною методикою [5] за допомогою ультразвукового сканера "Aloka-3500" (Японія) з використанням конвексного датчика 5 мГц. Для дослідження гемодинаміки застосовували доплерівський режим кольорового картування;

□ вміст біохімічних показників (АлАт, АсАт, білірубін, холестерину, глюкози крові) прово-

Рівень окремих біохімічних показників крові у працівників, експонованих свинцем

Показник крові	Одиниця виміру	I група	II група	III група	Здорові
Загальний білірубін	мкмоль/л	11,6 $\pm$ 0,7	11,1 $\pm$ 0,6	10,8 $\pm$ 0,4	10,6 $\pm$ 0,3
АлАт	мкмоль/л	0,55 $\pm$ 0,006*	0,34 $\pm$ 0,006	0,33 $\pm$ 0,008	0,32 $\pm$ 0,046
АсАт	мкмоль/л	0,47 $\pm$ 0,003*	0,36 $\pm$ 0,011	0,37 $\pm$ 0,006	0,30 $\pm$ 0,042
Коефіцієнт де Рітіса	у.о.	0,85	1,05	1,12	1,0
Холестерин загальний	мкмоль/л	6,12 $\pm$ 0,08*	5,5 $\pm$ 0,06*	3,5 $\pm$ 0,09	3,25 $\pm$ 0,22
Глюкоза	ммоль/л	4,9 $\pm$ 0,2	4,6 $\pm$ 0,1	4,5 $\pm$ 0,2	5,1 $\pm$ 0,3

Примітка: * — за $p < 0,05$ порівняно з показниками у здорових осіб.

THE DISEASES OF THE HEPATOBILIARY SYSTEM UPON LEAD EXPOSURE

Karlova E.A.

O.O. Bogomolets National Medical University, Kiev

The Objective. The study of the features of laboratory and instrumental changes in workers exposed by lead, the conducting the prognostic evaluation of the studied parameters.

Materials and Methods. The 203 patients were examined on the basis of MCU number 18 of Ministry of Health of Ukraine in Kiev. All patients were divided into 3 groups at depending on the level of blood lead. The I group included the patients with the level of blood lead of $2,12 \pm 0,013$ micromole/l, in II group — $1,92 \pm 0,013$ micromole/l, in III group — with a minimum level of blood lead is $1,72 \pm 0,028$ micromole/l. Age of patients was ranged from 35 to 47 years. The average age of patients for the I group (51 people) was $43,5 \pm 1,3$ years, the II group (46 people) — $39,9 \pm 1,8$ years, the III (49 people) — $40,3 \pm 1,4$ years. The control group included 57 healthy persons, whose average age was $44,7 \pm 1,5$ years. Only male were examined.

Results. The paper presents data on the characteristics of ultrasound changes of the hepatobiliary system with lead exposure. The results of the ultrasonic examination of the liver depending on the level of

lead in blood are shown. Investigated basic biochemical blood indices that reflect the functional state of the hepatobiliary system (bilirubin, ALT, AST, Ritis ratio, total cholesterol, blood glucose). To evaluate the diagnostic efficiency indicators we defined diagnostic (prognostic) significance for the individual levels. Performed calculation of the following parameters: sensitivity, specificity, and diagnostic accuracy (efficiency), the relative risks. For all diagnostic characteristics determined the confidence interval and checked the statistical significance at not less than 95%. Used the method of ROC-analysis to determine the threshold levels of the indicators used as markers of the severity of changes in workers exposed lead.

Conclusions: steatosis and diffuse changes in the liver are the most common in the structure of sonographic pathology the frequency of which are increases with the blood lead levels. In group I patients had the maximum values of transaminases ALT and AST in the backdrop of reducing de Ritis index, which indicates the genesis of toxic liver damage upon exposure. CWR value of the right lobe more than 148 mm is the threshold level for the index ultrasound examination of the liver. The excess of these levels is associated with high blood levels of lead and has a statistically significant predictive efficiency ($p < 0.05$).

наведених у таблиці 1, патологічні зміни органів черевної порожнини (ОЧП) були зафіксовані у проявах ультразвукової картини.

Ультразвукові ознаки гепатомегалії було визначено за допомогою ультразвукового дослідження в усіх працівників досліджуваних груп. Для I групи працівників (небезпечні рівні свинцю у крові) у $90,9 \pm 4,16\%$ (46 працівників) було встановлено сонографічні ознаки гепатомегалії. Для II групи (допустимі рівні свинцю у крові) ультразвукові ознаки гепатомегалії виявлено у $69,56 \pm 6,78\%$ (32 працівника); для III групи працівників (допустимі рівні свинцю у крові) — у $20,40 \pm 5,72\%$ (10 працівників). Розбіжності між показниками у групах статистично достовірні ($P < 0,05$).

У обстежених працівників при ультразвуковому дослідженні ор-

хворих спостерігалися зміни су-динного малюнка печінки, які проявлялися більш чіткою візуалізацією стінок дрібних гілок ворітної вени та печінкових вен — симптом "судин, що виділяються".

Дифузні зміни печінки у I групи працівників (небезпечні рівні свинцю у крові) встановлено у $35,29 \pm 6,69\%$ (18 працівників), у II групи (допустимі рівні свинцю у крові) — у $21,73 \pm 6,08$ (10 працівників), у III групи (допустимі рівні свинцю у крові) — у $4,08 \pm 2,82\%$ (2 працівника). Розбіжності між II та III групами статистично достовірні ($P < 0,05$).

Жировий гепатоз характеризувався підвищенням ехогенності паренхіми печінки. У окремих випадках встановлено зниження звукопровідності у базальних відділах печінки. Зазначені ультразвукові ознаки жирового гепатозу встановлено у $54,90 \pm 6,96\%$

(28 працівників) I групи (небезпечні рівні свинцю у крові); $47,82 \pm 7,36\%$ (22 працівника) II групи (допустимі рівні свинцю у крові); у $16,32 \pm 5,28\%$ (8 працівників) III групи (допустимі рівні свинцю у крові). Розбіжності між показниками II та III груп працівників статистично достовірні ($P < 0,05$).

Ці ультразвукові ознаки супроводжувалися збідненням судинного малюнка паренхіми печінки в усіх випадках жирового гепатозу. Потовщення капсули печінки зустрічалося у $7,84 \pm 3,76\%$ випадків (4 працівника) I групи; у $6,52 \pm 3,64\%$ випадків (3 працівника) II групи.

Для з'ясування функціонального стану гепатобілярної системи усім працівникам проведено визначення основних біохімічних показників крові (табл. 2).

Рівень загального білірубину у крові обстежених працівників не

Таблиця 3
Особливості ультразвукових змін гепатобілярної системи при експозиції свинцем

Показник	Порогові значення	Чутливість, % (95% ДІ)	Специфічність, % (95% ДІ)	Прогностична ефективність (точність) (%)	Оцінка адекватності моделі (AUC, p)
Косий вертикальний розмір правої долі печінки, мм	>148	63,6 (40,7-82,8)	78,3 (56,3-92,5)	73,52	AUC=0,775; p=0,001

ганів черевної порожнини встановлено дифузні зміни печінки, що здебільшого характеризувалися гепатомегалією, зміною паренхіми печінки у вигляді чергування ділянок підвищеної та незміненої ехогенності, наявністю ефекту ослаблення ультразвуку у базальних відділах паренхіми. У більшості

Таблиця 4
Оцінка відносного ризику відхилень показників ультразвукового дослідження

Показник	Порогові значення	Відносний ризик відхилень відносно порогового рівня показника (RR)	RR (95% ДІ)
Косий вертикальний розмір правої долі печінки, мм	>148	2,89	1,64 - 5,09 *

перевищував значення практично здорових осіб (табл. 1).

Активність трансаміназ АлАТ і АсАТ у I групи працівників перевищували значення практично здорових осіб відповідно в 1,71 рази та 1,56 рази і склали $0,55 \pm 0,006$ мкмоль/л для АлАТ; $0,47 \pm 0,003$ мкмоль/л — для АсАТ. Ці показники статистично значимо перевищували показники практично здорових осіб ($P < 0,05$, табл. 2).

Значення трансаміназ АлАТ і АсАТ у II групи працівників не перевищували значення практично здорових осіб та склали $0,34 \pm 0,006$ мкмоль/л для АлАТ; $0,36 \pm 0,011$ мкмоль/л — для АсАТ. Для III групи працівників значення трансаміназ АлАТ і АсАТ також не перевищували значення практично здорових осіб та становили $0,33 \pm 0,008$ мкмоль/л для АлАТ; $0,37 \pm 0,006$ мкмоль/л для АсАТ.

Для об'єктивізації функціонального стану печінки нами було використано розрахунковий коефіцієнт де Рітиса, який являє собою співвідношення активності АсАТ/АлАТ. Даний коефіцієнт використовують з метою диференціальної діагностики хвороб органів гепатобіліарної системи і підшлункової залози, печінки та серця.

Встановлено, що найменші значення коефіцієнта де Рітиса спостерігаються у I групи працівників та сягають 0,85 у.о., натомість для II та III груп обстежених цей показник не перевищує значення практично здорових осіб та сягає 1,05 у.о. для II групи, 1,12 у.о. — для III групи обстежених.

Таким чином, перевищений вміст трансаміназ АлАТ і АсАТ у I групи працівників на фоні зниження рівня показника де Рітиса вказує на токсичний генез ураження печінки.

Аналізуючи показник ліпідного обміну (холестерин), встановлено, що у I та II груп працівників значення показника перевищує аналогічний показник практично здорових осіб відповідно в 1,88 та 1,69 рази та перебуває на рівні $6,12 \pm 0,08$ мкмоль/л для I гру-

пи, $5,5 \pm 0,06$ мкмоль/л — для II групи обстежених працівників ($p > 0,05$). Рівень холестерину для III групи спостерігається у межах фізіологічних коливань та сягає $3,5 \pm 0,09$ мкмоль/л.

Отже, перевищення вмісту загального холестерину у I та II груп працівників вказує на порушення ліпідного обміну у разі експозиції свинцем.

Рівень глюкози у крові перебуває у межах фізіологічної норми для усіх працівників обстежених груп і не перевищує значень практично здорових осіб.

У зв'язку з виявленими відмінностями рівнів досліджуваних показників залежно від концентрації свинцю наступним етапом нашого дослідження було визначення порогових рівнів показників, які мали б прогностичне значення та були б асоційовані з припустимими та високими рівнями свинцю.

Для цього ми використовували методику ROC-аналізу з розрахунком параметрів чутливості і специфічності для окремих рівнів показників.

Отримана ROC-крива відображає співвідношення істинно позитивного прогнозу (чутливості) до хибнопозитивного прогнозу (100 — специфічність) для всього діапазону значень досліджуваного показника. Оптимальним пороговим рівнем показників для оцінки формування високих концентрацій свинцю є таке значення показника, що характеризується оптимальним балансом чутливості і специфічності (максимальна прогностична ефективність чи точність оцінки) (табл. 3 і 4).

Для показника ультразвукового дослідження печінки пороговим рівнем були значення КВР правої долі понад 148 мм. Перевищення вказаних рівнів асоціюється з високими рівнями свинцю у крові та має статистично значиму прогностичну ефективність ($p < 0,05$).

За високих концентрацій свинцю у крові зростає ризик перевищення порогових рівнів параметрів ультразвукового дослідження, що свідчить про формування патологічних зрушень. Оцінка відносних ризиків за ультразвуковим дослідженням неоднорідна — коефіцієнт гетерогенності $I^2 = 78,6\%$, $p = 0,003$.

Висновки

1. У структурі сонографічної патології найпоширенішею патологією є жировий гепатоз та дифузні зміни печінки, частота яких зростає зі збільшенням вмісту свинцю у крові.

2. Встановлено для I групи працівників максимальні значен-

ня трансаміназ АлАТ і АсАТ на фоні зниження рівня показника де Рітиса, що вказує на токсичний генез ураження печінки у працівників, експонованих свинцем.

3. Для показника ультразвукового дослідження печінки пороговим рівнем були значення КВР правої долі понад 148 мм. Перевищення вказаних рівнів асоціюється з високими рівнями свинцю у крові та має статистично значиму прогностичну ефективність ($p < 0,05$).

ЛІТЕРАТУРА

1. Кундиев Ю.И. Зависимость изменения иммунных и биохимических механизмов поддержания гомеостаза от особенностей и выраженности материальной кумуляции свинца в организме / Ю.И. Кундиев, В.А. Стежка, Н.Н. Дмитруха // Медицина труда и промышленная экология. — 2001. — № 5. — С. 11-17.

1. Куценко Г. И. Заболевания рабочих болезнями органов пищеварения в условиях воздействия свинца / Г. И. Куценко, Т.Д. Здольник // Гигиена и санитария. — 2003. — №2. — С. 31-34.

2. Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник / под ред. В.В. Меньшикова. — М.: Медицина, 1987. — 368 с.

4. Лобанова Е.А. Заболевания гастродуоденальной зоны у работающих в контакте со свинцом / Е.А. Лобанова, Н.С. Соркина, Л.С. Семенова // Медицина труда и промышленная экология. — 2001. — № 5. — С. 42-44.

5. Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика / В.В. Митьков. — М.: Видар-М, 2005. — 720 с.

REFERENCES

1. Kundiev Yu.I., Stezhka V.A., Dmitrukha N.N. Meditsina truda i prom. ekologiya. 2001 ; 5 : 11-17 (in Russian).

2. Kutsenko G.I., Zdolnik T.D. Gigena i sanitaria. 2003 ; 2 : 31-34 (in Russian).

3. Menshikov V.V.(ed.) Laboratornye metody issledovaniia v klinike. Spravochnik [Laboratory Methods in the Clinic. Handbook]. Moscow : Meditsina ; 1987 : 368 p. (in Russian).

4. Lobanova E.A., Sorkina N.S., Semenova L.S. Meditsina truda i prom. ekologiya. 2001 ; 5 : 42-44 (in Russian).

5. Mitkov V.V. Prakticheskoe rukovodstvo po ultrazvukovoi diagnostike. Obshchaia ultrazvukovaia diagnostika [Practical Guide to Ultrasound Diagnostics. General Ultrasound Diagnostics]. Moscow : Vidar-M ; 2005 : 720 p. (in Russian).

Надійшла до редакції 15.03.2014