

УДК 616.36:574.24:621.45.05

СОСТОЯНИЕ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У ЛИЦ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИЯХ ЭКОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА

© 2005 г. Н. В. Скребцова, С. Л. Совершаева

Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск

При осуществлении ракетно-космической деятельности возникает проблема хронического воздействия малых концентраций несимметричного диметилгидразина на население, проживающее вблизи районов падения отделяющихся частей ракет-носителей. Проанализированы показатели морфофункционального состояния гепатобилиарной системы в группах гражданских лиц с различным уровнем риска экспозиции компонентами жидкого ракетного топлива. Сравнение их с группой контроля показало наличие достоверных различий по ряду параметров. Эти данные легли в основу выделения критериев донозологической диагностики нарушений функционального состояния печени при организации медицинского мониторинга на территориях влияния ракетно-космической деятельности.

Ключевые слова: ракетное топливо, гидразин, гепатобилиарная система, экология, донозологическая диагностика.

С космодрома «Плесецк», расположенного на северо-западе России, с 1967 года производятся пуски ракет, на которых в качестве топлива применяется несимметричный диметилгидразин (НДМГ), являющийся веществом первого класса опасности [1]. Для приземления отделяющихся частей ракет-носителей (ОЧРН) с невыработанными остатками компонентов жидкого ракетного топлива используются районы падения (РП), расположенные на территории Архангельской области. На территории этих районов население близлежащих сел ведет выпас скота, заготовку сена, сбор грибов и ягод, занимается охотой и рыбной ловлей.

Таким образом, при осуществлении ракетно-космической деятельности актуальна проблема хронического воздействия малых концентраций НДМГ на население, проживающее вблизи районов падения отделяющихся частей ракет-носителей.

Известно, что при хроническом воздействии НДМГ одним из органов-мишеней является гепатобилиарная система [7].

Целью настоящего исследования стало изучение особенностей состояния гепатобилиарной системы у лиц, потенциально экспонированных НДМГ.

Методика

Структурно-функциональное состояние гепатобилиарной системы оценивали в следующих группах риска экспозиции (ГРЭ): 1-я ГРЭ — с. Тарасово (Плесецкий район) — входит в подтрассовый позиционный район пуска ракет с полигона «Плесецк», расположена в 40 км от места старта ракет; 2-я ГРЭ — с. Долгощелье (Мезенский район) — расположена в 20 км от загрязненной НДМГ территории, население посещает РП ОЧРН с хозяйственной целью, кроме того, по данным математического моделирования, при атмосферном переносе возможно превышение ПДК в атмосферном воздухе населенного пункта; 3-я ГРЭ — с. Койда (Мезенский район) — расположена в 40 км от загрязненной НДМГ территории, население посещает РП ОЧРН с хозяйственной целью, существует вероятность превышения ПДК по НДМГ в атмосферном воздухе населенного пункта при соответствующем направлении ветра; 4-я ГРЭ — с. Совполье (Мезенский район) — расположена в 100 км от РП ОЧРН, вероятность атмосферного переноса НДМГ с мест падения ОЧРН минимальна. Население этого района составило контрольную группу.

Для изучения состояния печени проводили ее ультразвуковое исследование и биохимический анализ плазмы крови (общий билирубин, тимоловая проба, ферменты, аспарагиновая трансаминаза — АСТ, аланиновая трансаминаза — АЛТ, гамма-глутамилтрансфераза — ГГТ, щелочная фосфатаза — ЩФ). Кровь для исследования забирали из локтевой

Работа выполнена при поддержке гранта РГНФ № 02-06-00524 а/С.

вены в утренние часы натощак. Исследование проводили на анализаторе Cobas miga фирмы «Ля Рош».

Достоверность различий определяли по критерию Стьюдента с поправкой Бонферони, учитывая множественный характер сравнения. Для установления вклада различных факторов в развитие нарушений в гепатобилиарной системе использовали многофакторный анализ.

Результаты исследования и их обсуждение

Оценка белоксинтезирующей функции печени. В условиях хронического воздействия повреждающих факторов в печени, которая обеспечивает регуляцию постоянства белка в плазме крови и тканях организма, в первую очередь страдает ее белковообразовательная функция [2—6]. Поскольку печень является единственным продуцентом протромбина и фибриногена, уровень их в крови непосредственно зависит от состояния белковообразовательной функции печеночной паренхимы.

Анализ показателей белоксинтетической функции в группах лиц, проживающих в зоне влияния ракетно-космической деятельности (табл. 1), характеризовался следующими особенностями: у обследованных лиц с. Тарасово наиболее низкий уровень протромбинового индекса (ПТИ) — $(82,4 \pm 1,13) \%$, у жителей с. Койда ПТИ достоверно выше — $(87,97 \pm 0,96) \%$, с. Совполье — среднее значение ПТИ равно $(108,93 \pm 0,74) \%$. При этом необходимо отметить, что в 1-й ГРЭ у 52,0 % обследованных лиц ПТИ выходил за нижнюю границу нормы, в 3-й протромбин снижен в 15,8 % случаев, тогда как в 4-й у всех обследованных ПТИ находился в пределах нормы. Достоверность различий статистически значима при $p < 0,001$ для всех групп сравнения.

Таблица 1

Показатели, характеризующие белоксинтезирующую функцию печени, в группах сравнения ($M \pm m$)

Группа риска экспозиции	Протромбиновый индекс, %			Фибриноген, г/л		
	Мужчины	Женщины	Оба пола	Мужчины	Женщины	Оба пола
1-я n = 101	80,24±1,99	85,35±1,69	82,4±1,13	3,11±0,24	3,13±0,13	3,12±0,11
3-я n = 117	86,57±1,48	88,96±1,26	87,97±0,96	3,30±0,14	3,4±0,11	3,36±0,08
4-я n = 126	108,99±1,14	108,87±0,95	108,93±0,74	2,88±0,09	2,83±0,10	2,86±0,07
P < 0,05	1—3					
P < 0,001	1—4, 3—4	1—4, 3—4	1—4, 1—3, 3—4			

Средние значения фибриногена в группах сравнения статистически достоверно не различаются, однако необходимо отметить, что в 1-й ГРЭ у 15,4 % обследованных значения этого показателя выходили за нижнюю границу нормы, тогда как в двух других группах содержание фибриногена соответствовало нормальным значениям.

Состояние белкового обмена в печени косвенно отражает тимоловая проба, которая становится положительной при коллоидной нестойкости плазмы, вызванной диспротеинемией [8].

У жителей с. Тарасово, расположенного вблизи космодрома «Плесецк», в $(62,11 \pm 4,98) \%$ случаев обнаружена положительная ($> 5,0$ ед.) тимоловая

проба. Это может являться признаком как синдрома паренхиматозной недостаточности печени, так и воспалительного процесса в организме. Однако последнее маловероятно ввиду отсутствия других признаков воспалительного процесса.

Выявленная обратная корреляционная связь между тимоловой пробой и содержанием фибриногена в сыворотке крови ($r = -0,46, p < 0,05$) также говорит в пользу того, что в данном случае тимоловая проба может быть повышена за счет нарушения белкового обмена в печени, т. к. известно, что 100 % фибриногена синтезируется в печени.

В остальных группах по мере снижения риска экспозиции снижается и доля лиц с повышенными значениями тимоловой пробы: во 2-й ГРЭ — $(36,91 \pm 3,96) \%$, в 3-й — $(19,44 \pm 3,81) \%$ и в 4-й — $(3,70 \pm 1,88) \%$. Различия статистически достоверны между всеми группами при $p < 0,001$.

Ферментный спектр печени. Анализируя полученный материал, в целом можно отметить общую закономерность в виде тенденции снижения активности большинства ферментных систем печени (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ) в группах сравнения. По мнению ряда исследователей, гипоферментемия является одним из признаков функциональной недостаточности печени, в первую очередь ее белоксинтезирующей функции. Снижение активности хотя бы одного из ферментов мы наблюдали более чем у половины обследованных в первых трех ГРЭ: $(52,63 \pm 5,12) \%$, $(57,05 \pm 4,08) \%$ и $(52,59 \pm 4,64) \%$ соответственно. В контрольной группе доля лиц с пониженными значениями активности ферментов составляет несколько меньше половины всех обследованных лиц — $(48,76 \pm 4,54) \%$.

В литературе и медицинской практике ферментемии традиционно рассматриваются под углом грубой органопатологии, представления же о флуктуациях ферментов, особенно гипоферментемиях, на донологических этапах разрабатывались недостаточно.

По данным Элэрте Д. Л., Горштейн Э. С. и др. (1986), при экспериментальном отравлении крыс гидразином наблюдалось снижение активности ЩФ. Результаты нашего исследования свидетельствуют, что у жителей с. Тарасово имелось снижение активности щелочной фосфатазы у 30,53 % обследованных. В Долгощелье у 33,8 % активность ЩФ находилась у нижней границы нормы. В селах Койда и Совполье лиц со сниженной активностью ЩФ не выявлено.

Фермент ГГТ является высокочувствительным индикатором поражений печени. Анализируя данные по содержанию гамма-глутамилтранспептидазы, обнаружили в 13,1 % случаев его увеличение у жителей Долгощелья в 1995 году и в 14,8 % случаев — в 1999-м, что повышает надежность полученных результатов. При этом, по данным исследования 1999 года, у женщин это увеличение наблюдалось в 20,0 % случаев, в то время как у мужчин лишь в 6,4 %. Для сравнения можно отметить, что, по данным 1995 года, в этом населенном пункте увеличено содержание ГГТ также преимущественно у женщин — 20,37 % случа-

ев, у мужчин оно повышено лишь в 1,75 % случаев.

В 3-й и 4-й ГРЭ доля лиц с повышенными значениями активности ГГТ почти в 2 раза меньше — 7,76 и 7,44 % соответственно.

В отношении наиболее часто используемых в клинической лабораторной диагностике ферментов белкового обмена — трансаминаз (АЛТ, АСТ) — увеличение их значений установлено лишь у 1,1 % обследованных в 1-й ГРЭ, 8,16 % во 2-й, 11,2 % в 3-й и 10,7 % в 4-й ГРЭ.

При анализе средних значений активности ферментов в группах сравнения у мужчин и женщин выявлена следующая закономерность (табл. 2): во 2-й ГРЭ активность ферментов АЛТ и ГГТ у женщин выше, чем у мужчин, тогда как в норме соотношение должно быть обратное. В 4-й ГРЭ активность трансаминаз и ГГТ у женщин достоверно меньше, чем у мужчин, как и должно быть в норме. В 3-й ГРЭ средние значения данных показателей у женщин хотя и ниже таковых у мужчин, однако статистически значимой достоверности различий не выявлено.

Таблица 2

Показатели активности печеночных ферментов у мужчин и женщин во 2, 3 и 4-й группах риска экспозиции (M ± m)

Показатель, ед/л	2-я ГРЭ (1995 г.)		3-я ГРЭ (2002 г.)		4-я ГРЭ		P
	Женщины 1	Мужчины 2	Женщины 3	Мужчины 4	Женщины 5	Мужчины 6	
АЛТ	17,4±1,48	14,07±1,02	16,46±1,39	22,37±3,35	13,62±1,50	20,19±2,48	5—6*
АСТ	16,21±1,12	18,54±1,18	25,15±1,42	30,20±2,79	16,60±1,60	24,96±3,26	5—6*
ГГТ	22,21±2,92	20,06±1,98	13,85±1,73	17,53±2,96	19,41±1,82	28,76±2,77	5—6**

Примечание. * — p < 0,05, ** — p < 0,001.

Полученные результаты были подтверждены в ходе проведения повторного обследования населения с. Долгощелье в 1999 году. Спустя 4 года у женщин из этого села активность ферментов оставалась выше, чем у мужчин (табл. 3). При этом если в 1995 году высокая активность регистрировалась у ферментов АЛТ и ГГТ, то в 1999-м она повысилась и у фермента АСТ.

Таблица 3

Активность печеночных ферментов у лиц, проживающих вблизи территорий, загрязненных НДМГ (с. Долгощелье), в динамике 4-летнего наблюдения

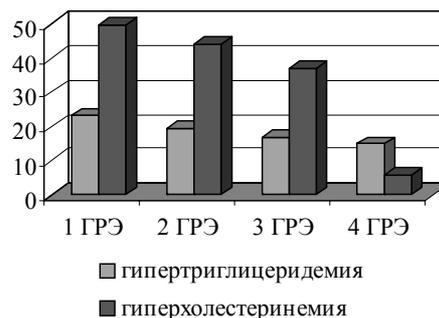
Показатель, ед/л	1995 г.		1999 г.		P
	Женщины 1	Мужчины 2	Женщины 3	Мужчины 4	
АЛТ	17,4±1,48	14,07±1,02	14,48±1,72	13,4±1,28	—
АСТ	16,21±1,12	18,54±1,18	20,84±1,71	16,84±1,05	3—4*
ГГТ	22,21±2,92	20,06±1,98	23,78±2,4	23,52±2,26	—

Примечание. * — p < 0,05.

Изменение показателей липидного обмена. По словам известных липидологов США R. Feingold и С. Grunfeld, липопротеиды в организме человека играют роль, аналогичную активированному углю в детоксикации многих биологических и химических токсинов [10]. При изучении показателей липидного обмена нами было обнаружено повышение содержания триглицеридов в плазме крови у 23,16 % обследованных в 1-й ГРЭ, 19,59 % — во 2-й, 16,67 % — в 3-й и 14,88 % — в 4-й ГРЭ.

Анализ уровня холестерина, как другого показателя липидного обмена, выявил, что у 50,0 % обследованных 1-й ГРЭ, 44,29 % — 2-й и 37,07 % — 3-й наблюдалась гиперхолестеринемия. Для 4-й ГРЭ — контрольной — доля лиц с показателями холестерина, превышающими норму (более 6,2 ммоль/л), составила 5,79 %. При этом по характеру питания эти группы существенно не отличались. Достоверных различий по полу выявлено не было.

Привлекает внимание возрастные показатели липидного обмена по мере увеличения риска экспозиции НДМГ (см. рисунок).



Показатели липидного обмена в группах риска экспозиции, %

Одной из вероятных причин гиперлипидемии в данном случае может быть включение механизма физиологической защиты, направленного на детоксикацию организма.

Изменение показателей билирубинового обмена. Проведенное нами изучение билирубинового обмена у практически здоровых жителей Архангельской области по показателю общего билирубина плазмы крови выявило наличие гипербилирубинемий во всех обследованных группах. В 1-й и 2-й ГРЭ этот показатель составил 12,87 и 18,6 % соответственно. Проведенное через 4 года повторное обследование во 2-й ГРЭ показало, что доля лиц с гипербилирубинемией осталась практически на прежнем уровне — 17,45 %.

В 3-й ГРЭ показатели общего билирубина, превышающие норму, были зарегистрированы у 17,59 % обследованных лиц. При обследовании в динамике через 2 года, когда количество пусков ракет резко сократилось, лиц с гипербилирубинемией выявлено не было. В 4-й ГРЭ лишь 4,96 % обследованных имели повышенное значение общего билирубина. Различия между контрольной группой и первыми тремя ГРЭ статистически достоверны при p < 0,05 (табл. 4).

Таблица 4

Показатели пигментного обмена в группах сравнения (M ± m)

Группа риска экспозиции	Общий билирубин, мкмоль/л		
	Всего	Женщины	Мужчины
1-я (n = 101)	14,0±0,69	14,53±0,90	13,01±1,03
2-я 1995 г. (n = 86)	14,91±0,83	14,40±1,16	15,31±1,18
2-я 1999 г. (n = 149)	13,64±0,58	14,05±0,79	13,17±0,84
3-я 2000 г. (n = 108)	12,38±0,86	12,27±1,08	12,54±1,40
3-я 2002 г. (n = 116)	7,42±0,16	7,67±0,21	7,08±0,24
4-я (n = 121)	10,25±0,30	9,37±0,29*	11,01±0,49*

Примечание. * — p < 0,005.

С целью исключения вирусного гепатита в анамнезе, а также бессимптомного вирусносительства как наиболее частой причины нарушений функций печени (в том числе и пигментного обмена) мы проводили тестирование на HBsAg и антитела к вирусу гепатита С (анти-НВС). В 100 % случаев результаты были отрицательными.

Для выяснения природы нарушения пигментного обмена в печени у обследованного контингента лиц данные последнего были сопоставлены с другими показателями функциональных проб печени (ФПП). Было выявлено, что гипербилирубинемия сочетается с патологическими значениями тимоловой пробы в 46,67 % случаев в Долгощелье и в 75 % — в Тарасово. Кроме того, у 71,11 % обследованных жителей Долгощелья, имеющих повышенные значения билирубина, были также зарегистрированы другие изменения ФПП. В Тарасово наличие гипербилирубинемии сочеталось с патологическими значениями других ФПП в 93,75 % случаев.

Анализ факторов риска нарушений функций гепатобилиарной системы. Кроме воздействия компонентов ракетного топлива (КРТ), причиной изменения функциональных проб печени могут быть также такие факторы, как злоупотребление алкоголем, нерациональное питание, носительство HBsAg.

Все факторы риска были ранжированы по интенсивности влияния. Факторный анализ выделил 3 главные компоненты, суммарный вклад которых составил 60,5 %. В состав первой главной компоненты вошли такие факторы, как злоупотребление алкоголем и курение (индивидуальные коэффициенты 0,82 и 0,83 соответственно), второй — содержание в рационе жиров и клетчатки (коэффициенты 0,80 и 0,82), третьей — контакт с КРТ (0,84).

Выводы

1. В результате проведенного исследования установлено, что в группах лиц повышенного риска экспозиции НДМГ наблюдается достоверное изменение активности ГГТ, ЩФ, показателей тимоловой пробы, общего билирубина, содержания протромбина.
2. В группах лиц, проживающих вблизи территорий, загрязненных НДМГ, широко распространены (от 37 до 50 % обследованных) признаки нарушений липидного обмена, проявляющиеся повышением уровня холестерина и триглицеридов.
3. По данным факторного анализа, наряду со злоупотреблением алкоголем, курением и нерациональным питанием значимый вклад в развитие нарушений функций печени вносит фактор возможного контакта с НДМГ.
4. Совокупность изменений в группах лиц высокого риска экспозиции компонентами жидкого ракетного топлива (проживающих на территориях, расположенных вблизи РП ОЧРН), проявляющихся повышением активности гамма-глутамиламинотрансферазы, снижением активности

щелочной фосфатазы и уровня протромбина, а также увеличением общего билирубина, гиперхолестеринемией и гепатомегалией, представляет собой картину донозологических (предболезненных) нарушений в гепатобилиарной системе.

Список литературы

1. Антонов Ю. П. Состояние окружающей среды северо-западного и северного регионов России / Ю. П. Антонов. — СПб.: Наука, 1995. — 125с.
2. Бобров Н. И. Физиолого-гигиенические аспекты акклиматизации человека на Севере / Н. И. Бобров, О. П. Ломов, В. П. Тихомиров. — Л.: Медицина, 1979. — 184 с.
3. Гичев Ю. П. Изменение функций печени при адаптации человека в условиях Севера / Ю. П. Гичев // Физиология человека. — 1987. — Т. 13, № 2. — С. 296—306.
4. Гудкова Л. К. Изменчивость уровней белков и холестерина крови у мужчин и женщин / Л. К. Гудкова // Изменчивость морфологических и физиологических признаков у мужчин и женщин. — М.: Наука, 1982. — С. 100—116.
5. Луйк А. И. Сывороточный альбумин и биотранспорт ядов / А. И. Луйк, В. Д. Лукьянчук. — М.: Медицина, 1984. — 224 с.
6. Панин Л. Е. Метаболические аспекты адаптации человека к условиям Заполярья / Л. Е. Панин, О. В. Белова, Л. С. Останина и др. // Географические аспекты экологии человека. — М., 1975. — 250 с.
7. Справочник по токсикологии и гигиеническим нормативам (ПДК) потенциально опасных химических веществ / Под ред. В. С. Кушневой и Р. Б. Горшковой. — М.: ИздАТ, 1999. — 272 с.
8. Шулуток Б. И. Болезни печени и почек / Б. И. Шулуток. — СПб.: Изд-во Санкт-Петербургского санитарно-гигиенического мединститута, 1993. — 480 с.
9. Элерте Д. Л. Перекисное окисление липидов в митохондриях печени крыс при отравлении некоторыми ядами / Д. Л. Элерте, А. Я. Майоре, Э. С. Горштейн и др. // Биологические мембраны и патология клетки. — Рига, 1986. — С. 62—70.
10. Feingold K. R. Role of cytokines in inducing hyperlipidemia / K. R. Feingold, C. Grunfeld // Diabetis. — 1992. — Vol. 41, Suppl. 1—2. — P. 97—101.

STATE OF HEPATOBILIARY SYSTEM IN PERSONS LIVING ON TERRITORIES OF ECOLOGICAL RISK

N. V. Skrebtsova, S. L. Sovershaeva

Northern State Medical University, Arkhangelsk

During realization of rocket-space activity, there occurs the problem of chronic impact of small concentrations of non-symmetric dimethylhydrazine on the population living close to the districts of fall of rocket-carriers' separated parts. The indices of the hepatobiliary system's morphofunctional state in groups of civil persons with different level of risk of exposition to liquid rocket fuel components have been analyzed. The comparison of them with the control group has shown presence of reliable differences according to a number of parameters. These data became the basis for singling out of criteria of prenosologic diagnosis of liver functional state disorders by organization of medical monitoring on territories influenced by rocket-space activity.

Key words: rocket fuel, hydrazine, hepatobiliary system, ecology, prenosologic diagnosis.