

УДК 577.175.328:616.36-004

Сравнительная характеристика содержания пролактина в сыворотке крови, плевральной и асцитической жидкости у больных декомпенсированным циррозом печени

Е.Б. Сокол

Кафедра терапии и семейной медицины Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского, Симферополь

Ключевые слова: пролактин, цирроз печени

Общая заболеваемость циррозом печени (ЦП) в Украине за последние годы заболеваемость выросла на 75,6 % [4]. Хронические диффузные заболевания печени, включая ЦП, сопровождаются многообразными эндокринными нарушениями [6]. Большинство из них выражено нерезко, некоторые (гинекомастия, тестикулярная атрофия) могут иметь яркую клиническую симптоматику [12, 20]. У мужчин с циррозом печени наблюдают нарушение половой функции, гипогонадизм, феминизацию [20]. При активном и декомпенсированном циррозе у женщин отмечают дисменорею, аменорею и бесплодие [11]. Эксперименталь-

ные исследования подтвердили важную роль печени в регуляции метаболизма и активности гормонов репродуктивной сферы [22]. Развитию гипогонадизма и феминизации у больных мужского пола с ЦП способствует также гиперпролактинемия [16].

Выраженные нарушения гормонального гомеостаза при ЦП, в свою очередь, становятся важной патогенетической составляющей прогрессирования заболевания и развития осложнений [7]. Основной целью исследования является изучение гормоно-опосредованных механизмов развития печеночного гидроторакса и разработка методов коррекции дисбаланса гормонов репродуктивной сфе-

ры у больных с декомпенсированным ЦП. В настоящей работе нами предпринята попытка подойти к проблеме расшифровки патогенетических особенностей декомпенсированного и осложненного развитием плеврального синдрома течения ЦП с позиции оценки уровня пролактина в плевральной и асцитической жидкости.

Материал и методы исследования

Под наблюдением состояли больные мужского пола, разделенных на следующие группы. В 1-ю группу вошли 18 больных декомпенсированным ЦП (класс С по шкале Child C.G., Pugh R.H.) с

Табл. 1

Динамика содержания пролактина в плевральном выпоте у больных с

Группа	Стат. показ.	Уровень пролактина, мМЕ/л на ед. белка
1-я группа (печеночный гидроторакс)	M ± m n	76,8 ± 4,4 18
2-я группа (парапневмонический плеврит)	M ± m n p	121,8 ± 5,4 22 < 0,001
3-я группа (туберкулезный плеврит)	M ± m n p p ₁	87,4 ± 4,9 15 < 0,2 < 0,001
4-я группа (параканкротозный плеврит)	M ± m n p p ₁ p ₂	95,0 ± 5,7 20 < 0,05 < 0,01 < 0,5
5-я группа (ХСН с гидротораксом)	M ± m n p p ₁ p ₂ p ₃	25,2 ± 2,6 19 < 0,001 < 0,001 < 0,001 < 0,001

Примечание: p — достоверность различий, высчитанная в сравнении с показателем у больных 1-й группы, p₁ — достоверность различий, высчитанная в сравнении с показателем у больных 2-й группы, p₂ — достоверность различий, высчитанная в сравнении с показателем у больных 3-й группы, p₃ — достоверность различий, высчитанная в сравнении с показателем у больных

печеночным гидротораксом. Проводилось также сравнительное изучение содержания пролактина в плевральном выпоте у больных парапневмоническим плевритом (22 больных, 2-я группа), туберкулезным плевритом (15 больных, 3-я группа), параканкротозным плевритом (20 больных, 4-я группа) и больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) (19 больных, 5-я группа), следствием которой явился застойный плевральный выпот (транссудат). Исследовалась также асцитическая жидкость у 16 больных (6-я группа) декомпенсированным ЦП без плеврального синдрома.

Количественное определение концентрации пролактина в сыворотке крови, плевральной и асцитической жидкости проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов Пролактин ИФА “ДИАплюс” (Москва) методом иммуноферментного

анализа на полуавтоматическом фотометре “СОРМАУ МУЛТИ”.

Результаты и обсуждение

Результаты наших исследований свидетельствуют, что у больных с печеночным гидротораксом уровень лактотропного гормона при поступлении в стационар повышен на 78,3 % и продолжает оставаться повышенным (на 81,9 %) при выписке. Нами также установлено, что у больных внебольничной пневмонией, течение которой осложнилось развитием плеврального выпота, содержание пролактина в сыворотке крови повышено только при поступлении в стационар (на 16,3 %, p < 0,001) и возвращается в диапазон физиологических колебаний этого показателя при выписке из стационара. У больных туберкулезным плевритом, напротив, повышение исследованного показателя обнаружено только на втором этапе

исследования — при выписке (на 12,2 %, p < 0,02). У больных с параанкротозным плевритом и ХСН с гидротораксом уровень пролактина в сыворотке крови не выходит за пределы диапазона физиологических колебаний этого показателя.

Результаты исследований, характеризующих динамику содержания пролактина в плевральном выпоте у больных с плевральным синдромом различной этиологии представлены в табл. 1.

Анализ представленного в табл. 1 цифрового материала свидетельствует, что наиболее высокий уровень пролактина выявлен в серозном экссудате у больных пневмонией — 121,8 ± 5,4 мМЕ/л на ед. белка, наиболее низкий — 25,2 ± 2,6 мМЕ/л на ед. белка — в транссудате у больных с кардиальной патологией. Достоверно повышенный (в сравнении с больными 5-й группы) уровень лактотропного гормона в плевральном выпоте выявлен нами и у больных с туберкулезным (на 246,8 %, p₂ < 0,001) и параанкротозным (на 277,0 %, p₃ < 0,001) плевритом.

При осмыслении этих фактов нами учитывалось, что определение гормона в плевральном выпоте проводилось на ед. белка, а также то, что в транссудате содержание белка обычно в 2–10 раз ниже, чем в серозном экссудате. Убедительно доказано, что к так называемым изолированным транссудатам (при отсутствии существования транссудации жидкости в плевральную полость и воспаления листков плевры) относят жидкость, которая накапливается в плевральной полости, прежде всего, в связи с общими нарушениями водно-электролитного обмена в организме, а основным патогенетическим механизмом транссудации является повышение проницаемости сосудов [1]. Поэтому сравнительно низкое содержание пролактина в транссудате у больных ХСН можно связать с проникновением гормона через сосудистую стенку при

Табл. 2

Динамика содержания пролактина в асцитической жидкости у больных декомпенсированным ЦП без плеврального синдрома (6-я группа) и с печеночным гидротораксом (1-я группа), мМЕ/л на ед. белка

Группа	Стат. показатель	Уровень пролактина
6-я группа (асцит без гидроторакса)	$M \pm m$ n	$92,7 \pm 5,8$ 16
1-я группа (асцит + гидроторакс)	$M \pm m$ n p	$129,2 \pm 7,3$ 13 < 0,001

Примечание: p – достоверность различий, высчитанная в сравнении с показателем у больных 6-й группы.

«обычной» трансудации жидкости, что не может, по нашему мнению, свидетельствовать о его участии в генезе плеврального выпота. Сходные результаты содержания пролактина в плевральном выпоте у больных пневмонией и гидротораксом при ХСН опубликованы в научной литературе [2, 3].

Возрастание содержания пролактина в плевральном выпоте у больных туберкулезным плевритом на I этапе исследования (когда системной гиперпролактинемии нет) и у больных раком легкого (также без повышения уровня пролактина в крови) по сравнению с кардиологическими больными, по нашему мнению, свидетельствует о возможном участии гормона в осморегуляторных механизмах в плевральной полости при заболеваниях воспалительного характера (или с воспалительным компонентом, как при раке легкого).

В контексте вышесказанного особый интерес представляет выявленное нами резкое повышение (в 3,0 раза ($p < 0,001$) в сравнении с больными 5-й группы) содержания пролактина в трансудате у больных ЦП. Если предположить, что уровень лактотропного гормона в плевральной жидкости у больных 1-й группы, как и у больных 5-й группы, «регламентируется» системным уровнем гормона, то мы сталкиваемся с определенным противоречием. Так, если у больных с печеночным гид-

ротораксом уровень пролактина в сыворотке крови в 1,8 раза выше, чем у больных 5-й группы, то уровень гормона в плевральном выпоте – в 3,0 раза выше, чем у больных ХСН.

С целью объяснения указанного противоречия нами проведено сравнительное изучение уровня лактотропного гормона в асцитической жидкости у больных декомпенсированным ЦП в зависимости от наличия или отсутствия печеночного гидроторакса (табл. 2).

Как видно из табл. 2, уровень лактотропного гормона в асцитической жидкости у больных ЦП с гидротораксом на 39,4 % ($p < 0,001$) выше, чем у подобных больных без плеврального синдрома.

Известно, что печеночный гидроторакс – присутствие плеврального выпота (обычно – более 500 мл) у больных ЦП при отсутствии первичной легочной или кардиальной болезни [17]. По данным Garcia N.J., Mihas A.A. (2004) [10], плевральный синдром у больных ЦП развивается в 10–12 % случаев, причем у 67 % больных имеет место правосторонний выпот, у 17 % – левосторонний, у остальных – двусторонний.

Cardenas A. и соавт. (2004) [5] утверждают, что развитие гидроторакса существенно утяжеляет прогноз для жизни больных ЦП с асцитом: как минимум, 50 % больных умирает в течение 2-3-х

лет. Считается, что при портальной гипертензии градиент давления формирует движение жидкости из брюшной полости в плевральную полость через маленькие диафрагмальные дефекты (исследования с введением в брюшную полость коллоидной жидкости, содержащей радионуклид $^{99m}\text{Tc-sulfur}$) [13]. При использовании видеоторакоскопии у части больных с печеночным гидротораксом и асцитом диафрагменные дефекты обнаружены не были [19].

Обсуждается также научная гипотеза, согласно которой гидроторакс может развиваться даже при отсутствии клинически диагностируемого асцита [14]. Вместе с тем, возможность развития гидроторакса за счет движения жидкости из брюшной полости в плевральную полость у больных ЦП без асцита не доказана и является предметом научной дискуссии [14, 18]. Остаются также неясными те случаи печеночного гидроторакса, которые развиваются у 4-6 % больных компенсированным ЦП без портальной гипертензии (и без асцита) [13, 15]. По данным Park H.W. и соавт. (2002) [21], остается нерасшифрованным патогенез тех нередко встречающихся случаев печеночного гидроторакса, которые полностью рефрактерны к традиционным лечебным воздействиям, включающим ограничение соли и воды, использованию мочегонных средств, плевростомии, торакостомии и плеврореза.

Таким образом, установленные нами факты позволяют предположить, что в случаях сочетания плеврального выпота и асцита важным условием формирования печеночного гидроторакса является системно-регионарная (плевральный выпот, асцитическая жидкость) дискретность уровня лактотропного гормона. Существование системно-регионарной (кровь – асцитическая жидкость) дискретности различных биологически активных веществ (прежде всего, цитокинов) при ЦП доку-

ментировано и в исследовании Eriksson A. и соавт. (2004) [13].

Можно также предположить, что перспективным направлением расшифровки пролактин-опосредованных механизмов формирования печеночного гидроторакса является изучение пролактин-зависимых прокоагулянтных и фибринолитических свойств тканей плевры. Последнее, как известно, является существенным механизмом формирования плеврального синдрома [2, 3].

Выводы

1. Уровень пролактина в плевральной жидкости при печеночном гидротораксе статистически значимо выше, чем в транссудате у больных с сердечной недостаточностью и ниже, чем у больных с парапневмоническим и параканкротическим плевритом.

2. При сочетании плеврального выпота и асцита важным условием формирования печеночного гидроторакса является системно-регионарная (плевральный выпот, асцитическая жидкость) дискретность уровня лактоотропного гормона.

Литература

1. Виноградов А.В. Дифференциальный диагноз внутренних болезней: Справочное руководство для врачей. – М.: Медицина, 1987. – 592 с.
2. Криворучко О.М. Патогенетична роль і корекція гіперпролактинемії у хворих з плевральними випотами різної етіології: Автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.27. / Крым. республік. науководослідний ін-т фізичних методів лікування та медицині кліматології ім. І.М.Сеченова. – Ялта, 2003. – 19 с.
3. Криворучко О.Н., Особенности пролактин-зависимой системной и регионарной (плевральный выпот) фибринолитической и плазминовой активности у больных с плевральным синдромом различной этиологии // Актуальные вопросы курортологии, физиотерапии и мед. реабилитации:

Тр. Крым. республ. НИИ физич. методов лечения и мед. климатологии им. И.М.Сеченова. – Ялта. – 2000. – Т. XI. – С. 100-106.

4. Харченко Н.В., Анохина Г.А. Гепатология: проблемы и поиски // Доктор. – 2001. – №2(6). – С. 6-7.
5. Cardenas A., Kelleher T., Chopra S. Review article: hepatic hydrothorax // Aliment. Pharmacol. Ther. - 2004. - Vol. 1, №20(3). – P.271-279.
6. Castilla-Cortazar I., Diez N., Garcia-Fernandez M. Hematotesticular barrier is altered from early stages of liver cirrhosis: effect of insulin-like growth factor I // World J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 1, №10(17). – P.2529-2534.
7. Denninger M.H. Liver diseases and hemostasis // Pathol. Biol. (Paris). – 1999. - Vol. 47, №9. – P. 1006-1015.
8. Eriksson A.S., Gretzer C., Wallerstedt S. Elevation of cytokines in peritoneal fluid and blood in patients with liver cirrhosis // Hepatogastroenterology. – 2004. – Vol. 51, №56. – P. 505-509.
9. Frezza E., Gerunda G., Farinati F. Sex hormones and trace elements in cirrhosis // Eur. J. Cancer Prev. – 1998. – Vol. 2, №4. – P.357-359.
10. Garcia N.J., Mihai A.A. Hepatic hydrothorax: pathophysiology, diagnosis, and management // J. Clin. Gastroenterol. - 2004. - Vol. 38, №1. – P.52-58.
11. Gavalier J.S., Deal S.R., Van Thiel D.H. Alcohol and estrogen levels in postmenopausal women: the spectrum of effect // Alcohol Clin. Exp Res. – 2003. – Vol. 17, №4. – P.786-790.
12. Grun R., Gunther C., Kaffarnik H. Sex hormones and the hypophyseogonadal axis in females with liver cirrhosis // Klin. Wochenschr. - 1997. - Vol. 4(65), №9. – P.411-418.
13. Gur C., Ilan Y., Shibolet O. Hepatic hydrothorax – pathophysiology, diagnosis and treatment – review of the literature // Liver Int. - 2004. - Vol. 24(4). – P.281-4.
14. Hahn M.H., Hahn P.Y., Gadallah S.F., Crockett J. Hepatic hydrothorax: possible etiology of recurring pleural effusion // Am. Fam. Physician. - 1997. - Vol. 56, №2. – P.523-527.
15. Haijema T., deMaat C.E. Pleural effusion without ascites in a patient with cirrhosis. // Neth. J. Med. - 1994. - Vol. 44, №6. – P.207-209.
16. Ishikawa T., Tachibana T., Ishikawa H. Increase of S-100 protein-positive stellate cells in the anterior pituitary of chronic alcoholic patients with fatty liver or fatty cirrhosis // Acta Med. Okayama. – 2003. – Vol. 57, №2. – P.53-58.
17. Jones E.G. Hepatic hydrothorax:

a retrospective case study // J. Am. Acad. Nurse Pract. - 2001. - Vol. 13, №5. – P.209-214.

18. Kinasewitz G.T., Keddissi J.I. Hepatic hydrothorax // Curr. Opin. Pulm. Med. - 2003. - Vol. 9, №4. – P. 261-265.
19. Mouroux J., Perrin C., Venissac N. Management of pleural effusion of cirrhotic origin // Chest. - 1996. - Vol. 109, №4. – P. 1093-1036.
20. Nakamura M., Ohashi M., Goto K. The re-evaluation of sex steroids metabolism in patients with non-alcoholic liver cirrhosis // Fukuoka Igaku. Zasshi. – 1999. – Vol. 85, №6. – P. 187-194.
21. Park H.W., Huh W., Kim S.J. A case of refractory hepatic hydrothorax that was not treated by transjugular intrahepatic portosystemic shunt // Tsehan. Kan. Hakhoe Chi. - 2002. - Vol. 8, №3. – P.327-330.
22. Tanaka K., Sakai H., Hashizume M., Hirohata T. Serum testosterone:estradiol ratio and the development of cirrhotic patients // Cancer Res. – 2000. – Vol. 15(60), №8. – P.5106-5110.

Порівняльна характеристика вмісту пролактину у сироватці крові, плевральної та асцитичної рідини у хворих на декомпенсований цироз печінки

О.Б. Сокіл

У хворих з декомпенсованим цирозом печінки вивчено рівень пролактину в сироватці крові, плевральній (в порівнянні із плевральним випотом іншої етіології) і асцитичній рідині. Встановлено, що рівень пролактину в плевральній рідині при печінковому гідротораксі статистично значно вище, ніж в трансудаті у хворих із серцевою недостатністю і нижче, ніж у хворих із параневмонічним і параканкротним плевритом. При сполученні плеврального випоту і асциту важливою умовою формування печінкового гідротораксу є системно-регіонарна (плевральний випіт, асцитична рідина) дискретність рівня лакотропного гормона.

Ключові слова: пролактин, цироз печінки.

Comparative description of blood serum, pleural and ascitic fluid prolactine level in patients with decompensated liver cirrhosis

Е.В. Sokol

The level of prolactine was investigated in serum, pleural (in comparison with pleural liquid of another etiology) and ascitic liquid. The prolactine level of pleural liquid in hepatic hydrothorax was statistically higher, than transsudate in cardial insufficiency and lower, than pleural liquid in parapneumonical and paracancerous pleuritis. Regional elevation of prolactine was very important while formation of hepatic hydrothorax in the case of coincidence of pleural exudates and ascitis.

Key words: prolactine, hepatic cirrhosis.