

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОДЕРЖАНИЯ ПРОЛАКТИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ПЕЧЕНОЧНЫМ ГИДРОТОРАКСОМ И ПЛЕВРАЛЬНЫМИ ВЫПОТАМИ ИНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Е.Б. Сокол

*Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского,
Симферополь*

Ключевые слова: пролактин, печеночный гидроторакс, плевральный синдром.

В структуре общей заболеваемости и смертности в Украине количество хронических поражений печени неуклонно возрастает, охватывая лиц самого трудоспособного и все более молодого возраста. В целом за последние годы заболеваемость циррозом печени (ЦП) выросла на 75,6% [6].

Современная гепатология существенно обогатилась новыми научными фактами о вирусной природе заболеваний, позволивших широко внедрять диагностику с определением не только антител, но и РНК, воздействовать на внепеченочные резервуары вируса; обособовать длительное использование урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с холестатическими заболеваниями печени; использовать интерферон в лечении больных ЦП; внедрять в гепатологии фетальные биопрепараты, генную терапию и многое другое [5, 7]. Вместе с тем эффективность лечения пациентов с декомпенсированными и осложненными формами заболеваний печени (помимо трансплантации печени) остается крайне недостаточной. В этой связи особую актуальность приобретают любые усилия, направленные на расшифровку механизмов формирования и поиск новых путей дифференцированной терапии наиболее тяжелых форм заболеваний печени.

У больных ЦП обнаружены более высокие базальные уровни пролактина, а также интенсивнее и продолжительнее ответ на тиротропин по сравнению со здоровыми лицами. Считается, что эти изменения связаны с нарушением активности нейротрансмиттеров на уровне ЦНС [9]. Доказано также, что дисбаланс в системе нейромедиаторов при ЦП является важной, но не единственной причиной гиперсекреции пролактина. При этом снижение уровня гиперпролактинемии — перспективное направление в лечении печеночной энцефалопатии.

Достоверное возрастание уровня лактотропного гормона при развитии портосистемной энцефало-

патии у больных ЦП выявлено и другими исследователями [14]. Ishikawa T. и соавт. [11] установили, что при ЦП алкогольного генеза в аденогипофизе увеличивается содержание так называемых S-100-положительных клеток, синтезирующих пролактин и соматотропин. По данным Е.М. Новикова [3], В. Zietz [15] у больных ЦП наблюдаются выраженные нарушения на уровне гипоталамо-питуитарно-адреналовой и гонадной оси, что сопровождается, в частности, нарушением секреции пролактина. При этом повышенные базальные и стимулируемые уровни соматотропина являются компенсаторной реакцией на снижение уровня IGF-1 при развитии функциональной недостаточности печени. Дисфункция гипоталамо-гипофизарной гормональной оси у половины женщин с ЦП алкогольного и неалкогольного генеза обнаружена Ishikawa T. и соавт. [11].

Цель работы — изучение патогенеза печеночного гидроторакса, портопультмональной гипертензии и гепатопультмонального синдрома, разработка методов коррекции гиперпролактинемии, фибронектинопении и ремоделирования легочных сосудов у больных с декомпенсированным ЦП. В настоящей работе предпринята попытка подойти к проблеме расшифровки патогенетических особенностей декомпенсированного течения ЦП с позиции оценки состояния гормонов репродуктивной сферы.

Автором прежде всего учтен тот факт, что дискоординация гормональной регуляции, нарушая гомеостатические механизмы, характеризуется как угнетением, так и извращением метаболизма клеток и тканей со снижением их способности адекватно реагировать на повреждение. Последнее включает изменение обмена веществ, иммунного ответа, развитие ангиопатий и приводит в конечном итоге к увеличению выраженности альтернативных изменений и вялости репаративных

процессов при воспалениях в печени, нарушению водно-электролитного баланса, дисбалансу в системе гемокоагуляция/фибринолиз и др. [13].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находилось 107 больных мужского пола, разделенных на четыре группы. В I группу вошли 32 пациента с компенсированным ЦП (класс А по шкале Child C.G., Pugh R.H. (Чайлда—Пью)); II группу составили 26 больных с субкомпенсированным ЦП (класс В по шкале Child C.G., Pugh R.H.); III — 31 пациент с декомпенсированным ЦП (класс С по шкале Child C.G., Pugh R.H.) без плеврального синдрома; IV 18 человек с декомпенсированным ЦП (класс С по шкале Child C.G., Pugh R.H.) с печеночным гидротораксом.

Проведено также сравнительное изучение содержания пролактина в сыворотке крови у больных с парапневмоническим плевритом (22 больных, V группа), туберкулезным плевритом (15 пациентов, VI группа), параканкрозным плевритом (20, VII группа) и больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) (19, VIII группа), следствием которой стал застойный плевральный выпот (транссудат).

Концентрацию пролактина в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов Пролактин ИФА «ДИАплюс» (Москва) на полуавтоматическом фотометре «Cormay multi».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследований, характеризующих динамику содержания пролактина в сыворотке крови у больных I — IV групп, представлены в табл. 1.

Анализ представленных данных свидетельствует, что у больных I и II групп содержание пролактина в сыворотке крови не выходит за пределы диапазона его физиологических колебаний, составляющего $(261,3 \pm 7,9)$ мМЕ/л, и существенно не меняется под влиянием лечения. У больных с декомпенсированным ЦП без плеврального выпота (III группа) показатель на обоих этапах исследования повышен на $(49,1—50,4\%, P < 0,001)$, а у больных с печеночным гидротораксом (IV группа) — на $(78,3—81,9\%, P < 0,001)$, что также достоверно выше соответствующего показателя у пациентов III группы (достоверность различий между соответствующими показателями в III и IV группах на обоих этапах исследования $< 0,001$).

Таким образом, выявлено статистически значимое нарастание гиперпролактинемии при развитии печеночного гидроторакса у больных с декомпенсированным ЦП. Установленные факты позволяют предположить определенную роль гиперпролактинемии в патогенезе плеврального выпота при ЦП. Возможно, что при диффузном воспалительном процессе при ЦП имеет место уменьшение связывания гормона в печени и снижение его выделения с желчью [4].

Известно, что печеночный гидроторакс развивается у 5—10% больных с декомпенсированными формами хронических диффузных заболеваний печени [10]. При этом в общей структуре плевральных выпотов печеночный гидроторакс занимает менее значительное место, чем пневмония, туберкулез и рак легкого — главная дифференциально-диагностическая проблема в практической пульмонологии. Именно эти заболевания, наряду с хронической сердечной недостаточностью, отно-

Таблица 1. Содержание пролактина в сыворотке крови у больных I—IV групп, мМЕ/л

Группа	Статистический показатель	При поступлении	При выписке
I	M ± m n P P ₁	271,5 ± 5,8 32 < 0,5 —	269,7 ± 6,1 30 < 0,5 > 0,5
II	M ± m n P P ₁	280,3 ± 6,2 26 < 0,1 —	276,0 ± 6,5 25 < 0,2 > 0,5
III	M ± m n P P ₁	389,6 ± 7,1 31 < 0,001 —	393,0 ± 8,0 29 < 0,001 > 0,5
IV	M ± m n P P ₁	465,8 ± 9,1 18 < 0,001 —	475,2 ± 10,4 18 < 0,001 > 0,5
Здоровые	M ± m n	261,3 ± 7,9 30	

Примечание P — достоверность различий, высчитанная в сравнении с показателем в группе здоровых лиц, P₁ — достоверность различий, высчитанная в сравнении с соответствующим показателем при поступлении в стационар в той же группе больных.

сяться к наиболее часто встречающимся морбидным состояниям, сопровождающимся выпотом в плевральную полость [1]. Исследованиями, проведенными в Крымском государственном медицинском университете имени С.И. Георгиевского, документирована патогенетическая роль гиперпролактинемии в патогенезе парапневмонического плеврального выпота [2].

Указанные факты явились главной научной аргументацией целесообразности сравнительного изучения больных с плевральными выпотами разной этиологии. Это позволит расширить понимание патогенетической сущности печеночного гидроторакса и тем самым обозначить новые пути дифференцированной терапии ЦП с плевральным синдромом.

Результаты исследований, характеризующих динамику содержания пролактина в сыворотке крови у больных парапневмоническим плевритом (V группа), туберкулезным плевритом (VI группа), параканкрозным плевритом (VII группа) и пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) (VIII группа), следствием которой явился застойный плевральный выпот (транссудат) в сравнении с больными с печеночным гидротораксом (IV группа) представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, при внебольничной пневмонии, течение которой осложнилось развитием

плеврального выпота (V группа), содержание пролактина в сыворотке крови повышено только на первом этапе исследования (на 16,3%, $P < 0,001$) и возвращается в диапазон физиологических колебаний этого показателя при выписке из стационара.

При туберкулезном плеврите, напротив — повышение исследованного показателя обнаружено только на втором этапе исследования (на 12,2%, $P < 0,02$).

Таким образом, формирование плеврального выпота у больных пневмонией, а также развитие туберкулезного плеврита (на втором этапе исследования) характеризуются развитием синдрома патологической гиперпролактинемии (то есть повышенного уровня пролактина в сыворотке крови вне беременности). Нужно подчеркнуть, что у всех обследованных с ЦП, пневмонией, туберкулезным плевритом, раком легкого и сердечной недостаточностью можно исключить следующие возможные причины гиперпролактинемии [8]: первичные заболевания гипоталамуса и аденогипофиза (характеризующиеся стабильным повышением уровня гормона в крови); нарушение торможения секреции пролактина дофамином, связанное с приемом определенных лекарственных препаратов (резерпин, метилдопа, сульпирид, метоклопрамид и др.); избыток тиролиберина (первич-

Таблица 2. Динамика содержания пролактина в сыворотке крови у больных V—VIII групп (в сравнении с пациентами IV группы), мМЕ/л

Группа	Статистический показатель	При поступлении	При выписке*
IV группа (печеночный гидроторакс)	M ± m n P P ₁	465,8 ± 9,1 18 < 0,001 —	475,2 ± 10,4 18 < 0,001 > 0,5
V группа (парапневмонический плеврит)	M ± m n P P ₁	303,7 ± 8,2 22 < 0,001 —	272,5 ± 8,5 20 < 0,5 < 0,01
VI группа (туберкулезный плеврит)	M ± m n P P ₁	277,9 ± 10,1 15 < 0,2 —	293,1 ± 10,3 14 < 0,02 < 0,5
VII группа (параканкрозный плеврит)	M ± m n P P ₁	281,0 ± 9,5 20 < 0,2 —	285,4 ± 9,8 20 < 0,1 > 0,5
VIII группа (ХСН с гидротораксом)	M ± m n P P ₁	256,5 ± 9,6 19 > 0,5 —	259,0 ± 9,0 18 > 0,5 > 0,5
Здоровые	M ± m n	261,3 ± 7,9 30	

Примечание. * При выписке из стационара, а у больных туберкулезным плевритом и раком легкого — при переводе в профильное отделение (противотуберкулезный или онкологический диспансер) после постановки диагноза; P — достоверность различий в сравнении с показателем в группе здоровых лиц; P₁ — достоверность различий в сравнении с соответствующим показателем при поступлении в стационар в той же группе больных.

ный гипотиреоз); иные причины (хроническая почечная недостаточность). Таким образом, наиболее вероятной причиной гиперпролактинемии у больных с парапневмоническим и туберкулезным плевритом может являться патологическая стимуляция лактотропных клеток нервными импульсами при локализации патологического процесса в грудной клетке, включая плевру. К описанным в научной литературе фактам подобной патологической стимуляции относятся травмы или операции на грудной клетке и опоясывающий лишай [8]. Можно также предположить, что при пневмонии и туберкулезе легких без вовлечения плевры «интенсивности» нервной стимуляции лактотропных клеток недостаточно для повышенной секреции пролактина [2].

Весьма вероятным патогенетическим фактором в формировании системной гиперпролактинемии у больных пневмонией может играть и выраженная интоксикация, нередко сопровождающаяся развитием «токсической почки», характеризую-

щейся транзиторной протеинурией и даже появлением «нефритического осадка» в моче. Указанные изменения в почках могут приводить, с одной стороны, к снижению скорости метаболического клиренса пролактина, с другой — к стимуляции продукции гормона [12]. Вероятно также компенсаторное повышение синтеза пролактина при повышенной потребности в анаболическом и гемопозитическом эффектах гормона при тяжелом остром воспалительном процессе [13].

ВЫВОДЫ

1. Течение декомпенсированного ЦП характеризуется развитием синдрома патологической гиперпролактинемии.

2. Формирование печеночного гидроторакса при декомпенсированном циррозе печени сопровождается достоверным повышением уровня пролактина в сыворотке крови.

3. Коррекция гиперпролактинемии при ЦП патологически обоснована.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

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 / Крим. республік. науково-дослідний ін-т фізичних методів лікування та медичної кліматології ім. І.М. Сеченова. — Ялта, 2003. — 19 с.
3. *Новиков Е.М.* Функционирование гипофизарно-надпочечниковой системы у больных алкоголизмом (клинико-терапевтическое и лабораторное исследование): Дис. ...д-ра биол. наук / Научно-исследовательский институт наркологии. — М, 2000. — 391 с.
4. *Огороков А.Н.* Иммуномодулирующее и гепатотропное влияние коррекции гиперпролактинемии и гонадотропной дисфункции гипофиза у больных циррозом печени // Тер. архив. — 1992. — № 2. — С. 25—28.
5. *Пелешук А.П., Перегерій В.Г., Свінцицький А.С.* Гастроентерологія. — К.: Здоров'я, 1995. — 301 с.
6. *Харченко Н.В., Анохина Г.А.* Гепатология: проблемы и поиски // Доктор. — 2001. — № 2 (6). — С. 6—7.
7. *Шерлок Ш., Дули Дж.* Заболевания печени и желчных путей: Практич. рук.: Пер. с англ. / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. — М.: Гэотар Медицина, 1999. — 864 с.
8. Эндокринология: Пер. с англ. / Под ред. Н.Лавина. — М.: Практика, 1999. — 1128 с.
9. *Ardizzi A., Saglietti G., Grugni G., Morabito F.* Blood prolactin patterns in hepatic cirrhosis // *Minerva Med.* — 1994. — Vol. 85, N 10. — P. 511—513.
10. *Cardenas A., Kelleher T., Chopra S.* Review article: hepatic hydrothorax // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2004. — Vol. 1, N 20 (3). — P. 271—279.
11. *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, N 2. — P. 53—58.
12. *Lim V., Kathpalia S., Frohman L.* Hyperprolactinemia and impaired pituitary response to suppression and stimulation in chronic renal failure: Reversal after transplantation // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 148. — P. 101—105.
13. *McClain C.J., Kromhout J.P., Elson M.K., Van Thiel D.H.* Hyperprolactinemia in portal systemic encephalopathy // *Dig. Dis. Sci.* — 2002. — Vol. 26, N 4. — P. 353—357.
14. *Mukherjee S., Kar M., Dutta S.* Observation on serum prolactin in hepatic cirrhosis // *J. Indian Med. Assoc.* — 1991. — Vol. 89, N 11. — P. 307—308.
15. *Zietz B., Lock G., Plach B.* Dysfunction of the hypothalamic-pituitary-glandular axes and relation to Child-Pugh classification in male patients with alcoholic and virus-related cirrhosis // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2003. — Vol. 15, N 5. — P. 495—501.

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВМІСТУ ПРОЛАКТИНУ У СИРОВАТЦІ КРОВІ У ХВОРИХ З ПЕЧІНКОВИМ ГІДРОТОРАКСОМ І ПЛЕВРАЛЬНИМИ ВИПОТАМИ ІНШОЇ ЕТІОЛОГІЇ

К.Б. Сокол

У хворих із компенсованим, субкомпенсованим і декомпенсованим цирозом печінки вивчено рівень пролактину в сироватці крові. Встановлено, що гіперпролактинемія характерна для хворих на ЦП з декомпенсованим перебігом; у разі розвитку печінкового гідротораксу рівень пролактину істотно зростає. Наведено порівняльну характеристику рівня пролактину у хворих з печінковим гідротораксом, а також плевральним синдромом параневмонічного, туберкульозного і параканкрозного генезу. Виявлено, що гіперпролактинемія розвивається на різних етапах перебігу ексудативного параневмонічного плевриту, а також туберкульозного плевриту. Обговорюється можливість різних механізмів формування гіперпролактинемії у хворих із цирозом печінки, на пневмонію і туберкульозний плеврит.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF BLOOD SERUM PROLACTIN LEVEL IN PATIENTS WITH HEPATIC HYDROTHORAX AND PLEURAL EFFUSIONS OF OTHER ETIOLOGY

K.B. Sokol

The blood serum prolactin levels were compared in patients with compensated, subcompensated and decompensated hepatic cirrhosis. It has been established that patients with decompensated cirrhosis had hyperprolactinemia, and in the case of the hepatic hydrothorax development the prolactin levels were significantly elevated.

The comparative characteristics has been presented for the prolactin levels in patients with hepatic hydrothorax as well as pleural syndrome of parapneumonic, tuberculosis and paracancerous genesis. It has been found that hyperprolactinemia developed on different stages of exudative parapneumonic pleuritis as well as tuberculosis pleuritis. Different ways of hyperprolactinemia formation in the patients with hepatic cirrhosis, pneumonia and tuberculosis pleuritis have been discussed.