

УДК 616.36–004–092

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Божко Е.Н., Хомич Д.А., Сурмач М.Ю., Прокопчик Н.И.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Рассмотрены возможности использования гендерного подхода для лечения осложнений цирроза печени (ЦП) в практике здравоохранения. Проанализированы 618 историй болезни пациентов с ЦП отделения гастроэнтерологии УЗ «ГКБ №2 г.Гродно» в 2009–2011 гг. и протоколы вскрытий умерших в стационаре за данный период. Статистическая обработка: программы STATISTICA 7,0, SPSS 13,0, MicrosoftExcel 2000, методы параметрической статистики и различия по фактору пола. Установлено, что осложнение ЦП у мужчин преимущественно развивается по пути портальной гипертензии, а у женщин - функциональной недостаточности печени.

Ключевые слова: цирроз печени, гендерные различия, осложнения.

Введение

Гендерная медицина (от английского «gender» - «пол») является новым направлением, специализирующимся на биологических и физиологических различиях, существующих между мужчиной и женщиной. Гендерный подход в медицине предполагает взгляд на заболевание с точки зрения пола [1].

В современном обществе в связи с ростом потребления алкоголя в целом в популяции и, в том числе, женщинами, возникает проблема изучения гендерных аспектов социальных, психологических и соматических последствий алкоголизма [8]. Злоупотребление алкоголем является одним из основных этиологических факторов развития цирроза печени [7]. В 2010 году в Гродненской области от цирроза печени умерло 374 человека, в том числе 202 трудоспособного возраста, в 2011 году 405 и 288 соответственно [2]. Цирроз печени представляет собой хроническое прогрессирующее заболевание с выраженными в различной степени признаками функциональной недостаточности печени, портальной гипертензии, является окончательной стадией хронического заболевания печени. Развитие кровотечения из варикозно расширенных вен и асцита – прямое следствие портальной гипертензии, в то время как желтуха является результатом нарушения функции печени. Портальная системная энцефалопатия - следствие как портальной гипертензии, так и дисфункции печени [4].

Для оценки функций печени применяют ряд «печеночных» тестов: билирубин, сывороточный альбумин, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) и аспартатдегидрогеназа (АСТ), щелочная фосфатаза (ЩФ). Печеночно-клеточная недостаточность характеризуется развитием следующих синдромов: желтуха, энцефалопатия, снижение содержания альбумина в сыворотке крови, коагулопатия, гепаторенальный синдром. Варикозное расширение вен пищевода (и кардиального отдела желудка), геморроидальные вен, саритMedusae составляют триаду, характерную для портальной гипертензии. Наиболее характерным её признаком является асцит. Геморрагический синдром встречается приблизительно у половины пациентов циррозом печени [5].

Цель настоящего исследования - рассмотреть возможности использования гендерного подхода в практике здравоохранения на примере цирроза печени.

Решались следующие задачи: выявить отличительные характеристики течения цирроза печени, учитывая гендерные различия; уточнить морфологические особенности осложнений цирроза печени в зависимости от половой принадлежности.

Материалы и методы

Проанализированы 618 историй болезни всех пациентов с циррозом печени, находившихся на лечении в

областном отделении гастроэнтерологии учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница №2 г.Гродно» в 2009–2011 гг. Анализировались следующие признаки: клинические данные (асцит, желтуха, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, энцефалопатия), результаты ультразвуковых исследований, фиброгастроуденоскопии, ректороманоскопии, биохимических показателей крови (билирубин, АСТ, АЛТ, ПТИ, альбумин, ЩФ).

Для статистической обработки данных применены программы STATISTICA 7,0, SPSS 13,0, MicrosoftExcel 2000. Различия между группами оценивали при помощи параметрических (критерий Стьюдента, при условии нормального распределения признаков) и непараметрических методов (критерии Манна-Уитни, χ^2 при условии неутонченного распределения признаков или распределения, отличного от нормального). Результаты считались достоверными при $p < 0,05$.

За 2009–2011 гг. в стационаре в результате осложнений цирроза печени умерло 53 человека (33 мужчины и 20 женщин). Все умершие были подвергнуты патологоанатомическим исследованиям. Осуществлено изучение соответствующих протоколов вскрытий.

Результаты и обсуждение

Мужчины составили 416 человек (67,4%), женщины - 202 человека (32,6%).

Возраст пациентов составил: мужчины от 20 до 40 лет - 68 человек (16,3%), от 41 до 60 лет - 255 человек (61,3%), старше 61 года - 93 человека (22,4%); женщины от 20 до 40 лет - 21 человек (10,4%), от 41 до 60 лет - 121 человека (59,9%), старше 61 года - 60 человек (29,7%).

Распределение пациентов по этиологическому признаку развития цирроза печени имело гендерные различия (рис. 1).

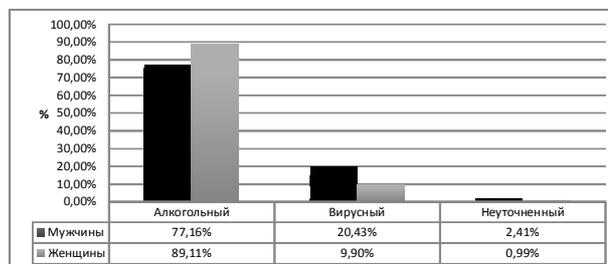


Рисунок 1 - Распределение пациентов по этиологии цирроза печени

Из приведенных в рис. 1 данных следует, что основной причиной развития цирроза печени как у мужчин, так и у женщин является злоупотребление алкогольными напитками. В то же время, у женщин чаще наблюда-

ется алкогольный цирроз печени (89,1% пациентов женского пола и 77,16% - мужского, $\chi^2 = 12,6$, $p = 0,0004$), доля мужчин с вирусной этиологией цирроза печени статистически значимо превышала таковую у женщин (20,43% и 9,9%, $\chi^2 = 10,7$, $p = 0,001$).

Основное количество пациентов, поступающих в стационар, составляли лица с циррозом печени, класс тяжести В и С (Child - Pugh): 95,67% мужчин и 97,52% женщин (рис.2).

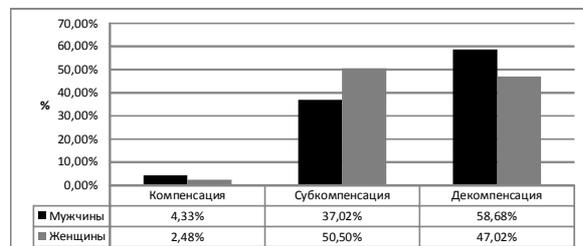


Рисунок 2 - Гендерные различия в распределении пациентов по степени тяжести цирроза печени, согласно классификации Child-Pugh

Проявлением портальной гипертензии является асцит - наиболее частая причина декомпенсации при циррозе печени. Согласно полученным результатам, асцит наблюдается у мужчин в 90,63% случаев, в то время как у женщин - только в 57,92% ($\chi^2 = 90,68$, $p < 0,00001$). Рефрактерный асцит отмечен в 50,0% случаев у лиц мужского пола, и только у 5,93% женщин (таблица 1).

Таблица 1 - Гендерные различия в распределении пациентов с циррозом печени по характеру развития асцита

асцит	Мужчины		Женщины	
	абс.	%	абс.	%
отсутствует	39	9,37	85	42,08
эпизодический	169	40,63	105	51,99
рефрактерный	208	50,0	12	5,93
итого	416	100	202	100

По данным фиброгастродуоденоскопии, выполненной всем пациентам, было выявлено, что варикозное расширение вен пищевода отмечено у 96,87% мужчин, причём варикоз 2-4 степеней - у 88,94% обследованных. У женщин варикозное расширение вен пищевода отмечено в 61,84% случаев, в том числе 2-4 степеней - у 17,82%. Наличие в анамнезе кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода отмечено у 102 мужчин (25,95% обследованных), и только у 19 женщин (8,44%). У мужчин с циррозом печени зафиксированы более выраженные изменения вен пищевода, чем у женщин (таблица 2).

Таблица 2 - Гендерные различия с учётом стадии варикозного расширения вен пищевода (ВРВП)

Стадии ВРВП	Мужчины		Женщины	
	абс.	%	абс.	%
отсутствует	13	3,13	77	38,12
1	33	7,93	89	44,06
2	134	32,21	28	13,86
3	234	56,25	8	3,96
4	2	0,48	0	0
Итого	416	100	202	100

Желтуха представляет собой клиническое проявление гипербилирубинемии. Такое явление возможно в тех случаях, когда продукция билирубина превышает способность печени экскретировать его [3]. Повышение билирубина в плазме крови выявлено у 77,64% мужчин, средняя величина составила $56,46 \pm 2,99$ мкмоль/л (норма 8-20,5 мкмоль/л). У женщин в ходе исследования повышение уровня би-

лирубина обнаружено в 77,64% случаев со средним значением $137,45 \pm 6,6$ мкмоль/л, что свидетельствует о более выраженной функциональной недостаточности печени (при сравнении средних значений уровня билирубина в плазме крови у мужчин и женщин критерий Манна-Уитни составил 12,6 при уровне значимости $p = 0,001$).

Активное повреждение клеток печени при циррозе вызывает повышение содержания в плазме ферментов аспартатдегидрогеназы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ). Показатели трансаминаз учитывались у пациентов с циррозом печени с классами тяжести А и В (151 мужчина и 123 женщины), пациенты с классом тяжести С не учитывались, так как уровень трансаминаз в терминальной стадии цирроза печени (класс С) всегда снижается в результате отсутствия функционирующих гепатоцитов [3;6].

У мужчин на момент приёма в стационар повышенный уровень АСТ плазмы крови был отмечен у 98 человек, что составляет 64,9% от обследованных пациентов с классом тяжести А и В. Средние величины активности АСТ при этом равны $48,79 \pm 1,26$ Ед/л (норма < 38 Ед/л). Повышенный уровень АЛТ плазмы крови был отмечен у 38 человек, что составляет 61,59% от обследованных пациентов с классом тяжести А и В. Средние величины активности АЛТ при этом равны $48,08 \pm 1,06$ Ед/л (норма < 38 Ед/л).

У женщин на момент приёма в стационар повышенный уровень АСТ плазмы крови был отмечен у 39 чел., что составляет 31,7% от обследованных пациентов с классом тяжести А и В. Средние величины активности АСТ при этом равны $74,02 \pm 4,13$ Ед/л (норма < 38 Ед/л). Повышенный уровень АЛТ плазмы крови был отмечен у 45 человек, что составляет 36,6% от обследованных пациентов с классом тяжести А и В. Средние величины активности АЛТ при этом равны $73,39 \pm 3,46$ Ед/л (норма < 38 Ед/л).

Согласно полученным результатам, у женщин с циррозом печени отмечены более высокие показатели трансаминаз, что свидетельствует о цитолизе гепатоцитов.

В гепатоцитах происходит биосинтез белков плазмы крови, большинства факторов свёртывания крови, включая протромбин. При нарушении биосинтетической функции печени в результате цирроза (класс тяжести В и С) отмечается низкое содержание альбумина и протромбина в плазме крови [3]. По полученным данным, наличие гипоальбуминемии было отмечено у 48,73% мужчин со средним значением $29,4 \pm 1,26$ г/л (норма 35-40 г/л). У женщин снижение альбумина в плазме крови наблюдалось в 58,76% случаев, средняя величина составила $22,3 \pm 3,46$ г/л. Снижение протромбинового индекса (ПТИ) выявлено у 58,82% мужчин, средняя величина равна 1,6 (норма 1,9-1,1), а также у 74,71% женщин, со средним показателем 1,4. Результаты свидетельствуют о более высокой степени цитолиза гепатоцитов у женщин.

В результате аутопсий установлено, что смерть женщин, страдающих ЦП, наступила в 100% случаев по причине печёчно-клеточной недостаточности (20 женщин). В связи с развитием портальной гипертензии, осложнённой кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода, погибли 81,8% от всех умерших мужчин (27 человек). Печёчно-клеточная недостаточность послужила причиной гибели для 18,2% мужчин (6 человек).

В результате патогистологического исследования печени установлено, что если пациент умирал вследствие печёчно-клеточной недостаточности, то цирроз печени в большинстве случаев носил макро-микродулярный-мультилобулярный характер. Разрастание соединительной ткани в печени носило диффузный характер с формированием секвестрации гепатоцитов. Отмечалась деструкция и пролиферация желчных протоков, а также резко выраженный холестаз. Наряду с холестазом, в ге-

патоцитах повсеместно отмечалась белковая дистрофия с образованием телец Мэллори, некробиоз и некроз, а в соединительнотканых септах и в ложных дольках – лимфоидно-гистиоцитарная инфильтрация (рис.3).

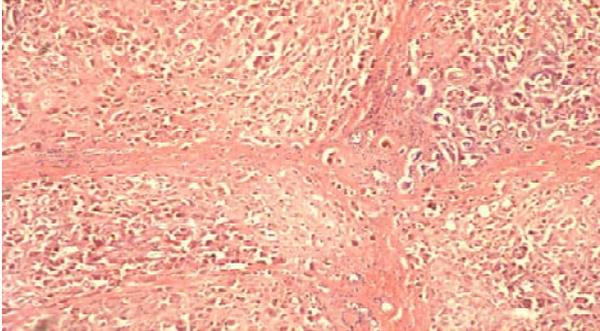


Рисунок 3 - Постнекротический цирроз с желтухой. Окраска гематоксилин-эозином. x 200

В случае смерти пациентов вследствие портальной гипертензии цирроз в большинстве случаев носил микронодулярный монолобулярный характер. Соединительнотканые септы представлялись тонкими, желчные протоки в портальных трактах на большем протяжении имели обычное строение, а местами отмечалась их слабо выраженная пролиферация. Гепатоциты в ложных дольках располагались более упорядочено, местами формировали балки. В цитоплазме гепатоцитов кое-где определялся липофусцин и имел место слабо выраженный холестаза; альтеративные изменения гепатоцитов были слабо выражены (рис. 4).

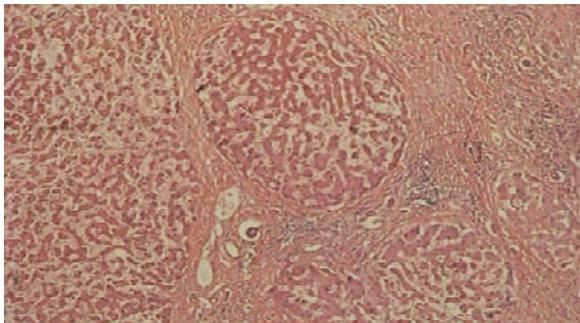


Рисунок 4 - Портальный цирроз с портальной гипертензией. Окраска гематоксилин-эозином. X 200

Выводы

Результаты исследования показывают наличие гендерных различий в клиническом течении и морфологических особенностях цирроза печени. Так, наличие асцита и варикозного расширения вен пищевода наиболее выражены у мужчин. Печёчно – клеточная недостаточность наиболее выражена у женщин, о чём свидетельствуют высокие концентрации в плазме трансаминаз, значительное снижение альбумина и протромбина. Осложнения цирроза печени в виде портальной гипертензии с развитием микронодулярного монолобулярного цирроза чаще возникают у мужчин, в то же время в виде функциональной недостаточности с развитием макро-микронодулярных мультилобулярных изменений - у женщин.

Профилактика осложнений цирроза печени у мужчин должна быть направлена, в первую очередь, на предупреждение возникновения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода с применением неселективных в-блокаторов; профилактика осложнений цирроза печени у женщин должна быть направлена, в первую очередь, на предотвращение возникновения и лечение желтухи и энцефалопатии. Исследования по данной тематике продолжают для идентификации причин и механизмов развития осложнений цирроза печени, а также разработки новых методов его лечения.

Литература

1. Воронина, О.А. Основы гендерных исследований. Хрестоматия/ О.А.Воронина, Н.С.Григорьева. – Москва: Медицина, 2000. – 396 с.
2. Здоровоохранение в Республике Беларусь: официальный статистический сборник за 2011 год. – Минск: ГУ РНМБ, 2012. – 316с.
3. Зилва, Дж. Ф. Клиническая химия в диагностике и лечении. /Дж. Ф. Зилва, П.Р. Пэннел. – Москва: Медицина, 1988. – 526 с.
4. Милькаманович, В.К. Методическое обследование, симптомы и симптомокомплексы в клинике внутренних болезней/ В.К.Милькаманович. - Минск: Полифакт-альфа, 1994. – 672 с.
5. Окорочков, А. Н. Диагностика болезней внутренних органов /А.Н. Окорочков. –Москва: Медицинская литература, 2000. - Т1. – 560 с.
6. Подымова, С. Д. Болезни печени /С.Д. Подымова. –Москва: Медицина, 1995. – 473 с.
7. Руководство по гастроэнтерологии //под ред. Ф.И. Комарова. – Москва: Медицина, 1995.- Т2. – 386 с.
8. Seeman, M.V. Psychopathologyinwomenandmen: focusonfemalehormones/M.V.Seeman//Am. J. Psychiatry. – 1997. – Vol. 154. – P.1641- 1647.

GENDER PECULIARITIES OF LIVER CIRRHOSIS

Bozhko Ye.N., Khomich D.A., Surmach M.Yu., Prokopchik N.I.

Educational Establishment «Grodno State Medical University», Grodno, Belarus

Recent advances in medicine brought focus into Gender Medicine, which is a new area specializing in biological and physiological differences that exist between males (M) and females (F). It focuses on the impact of sex and gender on normal human physiology and clinical features of the disease as well as its role in different types of treatment. We observed 618 subjects with liver cirrhosis. The subjects were treated from 2009 to 2011 at the Department of Gastroenterology at Regional Hospital No.2, Grodno, Belarus. All subjects underwent laboratory and clinical examination according to the clinical guidelines of the Republic of Belarus for the diagnosis and management of patients with end-stage liver disease.

Key words: liver cirrhosis, gender differences, complications.

Адрес для корреспонденции: e-mail: alena.bazhko@mail.ru

Поступила 02.05.2013