

## ВЛИЯНИЕ ПОЛА И ВОЗРАСТА НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ ВИРУСНОЙ И АЛКОГОЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Рачковский М. И., Черногорюк Г. Э., Белобородова Е. В., Белобородова Э. И.,  
Калачева Т. П., Шаловой А. А.

*ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия (634050, Томск, Московский тракт, 2), e-mail: m.rachkovskiy@yandex.ru*

**Цель:** изучить влияние пола и возраста на выживаемость больных циррозом печени вирусной и алкогольной этиологии. Для реализации цели проведено когортное исследование с включением 249 больных циррозом печени вирусной (В, С, В+С), алкогольной и смешанной (алкогольно-вирусной) этиологии с оценкой конечной твердой точки – наступления летального исхода от цирроза печени или его осложнений. Возраст больных от 17 до 75 лет (Me=50 лет), 114 мужчин и 135 женщин. Период наблюдения составил 47 месяцев. За все время наблюдения умерли 119 пациентов. Установлено, что шансы умереть у мужчин с циррозом печени класса С по Чайлду-Пью в 2,2 раза выше, чем у женщин. Статистически значимые различия стали определяться с 3 месяца наблюдения. Это может быть обусловлено лучшими компенсаторными возможностями женского организма. Поскольку больные находились на разных стадиях заболевания, для корректной оценки влияния возраста на выживаемость была проведена стратификация больных по классам цирроза печени Чайлда-Пью, и корреляция возраста и времени до наступления летального исхода изучалась внутри каждого класса цирроза печени. Не выявлено статистически значимого влияния возраста больных циррозом печени на выживаемость.

Ключевые слова: цирроз печени, возраст, пол, прогноз.

## INFLUENCE OF A SEX AND AGE ON SURVIVAL OF PATIENTS WITH CIRRHOSIS OF A VIRUS AND ALCOHOLIC ETIOLOGY

Rachkovskiy M. I., Chernogoryuk G. E., Beloborodova E. V., Beloborodova E. I.,  
Kalacheva T. P., Shalovay A. A.

*Siberian state medical university, Tomsk, Russia (634050, Tomsk, Moscow highway, 2), e-mail: m.rachkovskiy@yandex.ru*

**Objective:** to study influence of age and sex on the survival of patients with cirrhosis of viral and alcoholic etiology. For realization of the objective conducted cohort study with the inclusion of 249 patients with cirrhosis of viral (B, C, B+C), alcohol and mixed (alcohol+virus) etiology with the assessment of the ultimate solid point - occurrence of death from cirrhosis or its complications. Age of patients from 17 to 75 years (Me=50 years), 114 men and 135 women. Observation period amounted to 47 months. For all the time of observation died 119 patients. It is established that the chances of dying in men with cirrhosis class C of Child-Pugh are 2.2 times higher than in women. Statistically significant differences began to be defined about 3 months of observation. This may be due to the best compensatory abilities of the female body. Because patients were at different stages of the disease for a correct estimation of the influence of age on survival was held stratification of patients according to the classes of Child-Pugh of cirrhosis and a correlation of age and the time prior to death studied within each class of cirrhosis. Not statistically significant effect of age of the patients with cirrhosis on survival.

Keywords: cirrhosis, age, sex, forecast.

**Введение.** Изучение факторов выживаемости при циррозе печени (ЦП) является фундаментальной проблемой внутренних болезней, поскольку позволяет открывать новые звенья патогенеза заболевания, улучшать диагностику и разрабатывать более совершенные методы лечения с учетом индивидуальных особенностей пациентов.

К факторам, определяющим прогноз при ЦП, различные исследователи относят пол и возраст больных. Мужской пол по данным литературы ассоциируется в одних исследованиях

с большей летальностью при ЦП [8, 10], а в другом – с меньшей [9]. В остальных исследованиях связь пола с прогнозом не установлена, поэтому он и не учитывается в прогностических моделях ЦП [4].

По данным большинства исследований, представленных в литературе, старший возраст относится к прогностически неблагоприятным факторам развития летального исхода при ЦП, что находит свое отражение в прогностических моделях [3, 7] и выявленных прогностических факторах [5, 6]. Однако в более широко применяемых универсальных моделях – Чайлда-Пью и MELD – возраст не учитывается, и это не делает их менее ценными для прогноза.

Таким образом, отсутствие однозначных данных по влиянию пола и возраста на выживаемость больных ЦП определяет актуальность настоящего исследования.

**Цель:** изучить влияние пола и возраста на выживаемость больных циррозом печени вирусной и алкогольной этиологии.

**Материал и методы исследования.** Для достижения поставленной цели нами проведено наблюдательное, проспективное (когортное) исследование с включением 249 больных ЦП вирусной (В, С, В+С), алкогольной и смешанной (алкогольно-вирусной) этиологии с оценкой конечной твердой точки – наступления летального исхода от ЦП или его осложнений. Возраст больных от 17 до 75 лет (Me=50 лет), 114 мужчин (1-я группа) и 135 женщин (2-я группа). Момент включения в исследование – верификация в стационаре ОКБ г. Томска ЦП или поступление в стационар в связи с декомпенсацией ЦП. Диагноз ЦП подтвержден морфологически (лапароскопия с биопсией) у 45 больных, у остальных – выставлен на основании наличия признаков диффузного повреждения печени, наличия синдрома печеночно-клеточной недостаточности и синдрома портальной гипертензии (варикозное расширение вен желудка и пищевода, асцит). Этиология ЦП определена указанием в анамнезе на многолетнее злоупотребление алкоголем и данными вирусологического исследования сыворотки крови на маркеры вирусов гепатита В (HBsAg, а/т классов М и G к HBcorAg, ДНК HBV), С (а/т классов М и G к HCV, РНК HCV) и D (а/т к HDV). Из исследования исключены больные с тяжелой сопутствующей патологией: правожелудочковой хронической сердечной недостаточностью, сахарным диабетом тяжелого течения, онкопатологией, туберкулезом, болезнями почек с почечной недостаточностью, болезнями легких с дыхательной недостаточностью.

Все пациенты проживали на территории Томской области. У всех включенных в исследование пациентов получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании, а также всем больным вручен информационный листок испытуемого. Никакие исследования не проводились, если была вероятность развития серьезных осложнений и

предполагаемая польза от исследования была меньше возможного вреда, причиняемого здоровью пациентов.

Период наблюдения составил 47 месяцев. За все время наблюдения умерли 119 пациентов.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica v6.0 (StatSoft, США). Анализ частот распределения этиологических вариантов ЦП, мужчин и женщин среди умерших и выживших больных одного класса (А, В или С) по Чайлду-Пью по изучаемым периодам проводился по таблицам 2×2 с применением точного двустороннего критерия Фишера. Изучение выживаемости проводилось методом Каплана – Майера. Корреляция между переменными оценивалась методом Спирмена. Статистически значимыми считались результаты по всем применяемым методам при  $p < 0,05$ .

На первом этапе проанализирована ассоциация этиологического варианта ЦП с выживаемостью больных, находящихся на одной стадии болезни (одного класса ЦП по Чайлду-Пью). Поскольку не было получено статистически значимых различий по частотам распределения различных этиологических вариантов ЦП в группах умерших и выживших больных по всем периодам, в дальнейшем группы сравнивались между собой по указанным периодам без учета этиологических вариантов заболевания.

**Результаты исследования и обсуждение.** При анализе выживаемости больных ЦП в группах мужчин и женщин, которые были сопоставимы по возрасту и классам Чайлда-Пью, статистически значимых отличий не выявлено. Однако при сравнении выживаемости мужчин и женщин внутри классов ЦП по Чайлду-Пью выявлены статистически значимые отличия (метод Каплана – Майера, тест Гехана – Вилкоксона,  $p=0,014$ ) у больных ЦП класса С по Чайлду-Пью (рис. 1), которые начали определяться с 3 месяца наблюдения.

Медиана времени выживания больных мужчин ЦП класса С по Чайлду-Пью составила 4 месяца. Из 34 мужчин умерли 26. Медиана времени выживания больных женщин ЦП класса С по Чайлду-Пью составила 19,3 месяцев. Из 50 женщин умерли 30. Доля выживших мужчин ( $P_{\text{муж}}$ )=0,235; 95 % ДИ [0,166; 0,304]. Доля выживших женщин ( $P_{\text{жен}}$ )=0,40; 95 % ДИ [0,314; 0,486]. Шансы наступления летального исхода у мужчин равны 3,25, а у женщин – 1,5. Отношение шансов (ОШ) равно  $3,25/1,5=2,2$ , т. е. шансы умереть у мужчин с ЦП различной этиологии класса С по Чайлду-Пью в 2,2 раза выше, чем у женщин за период наблюдения 47 месяцев.

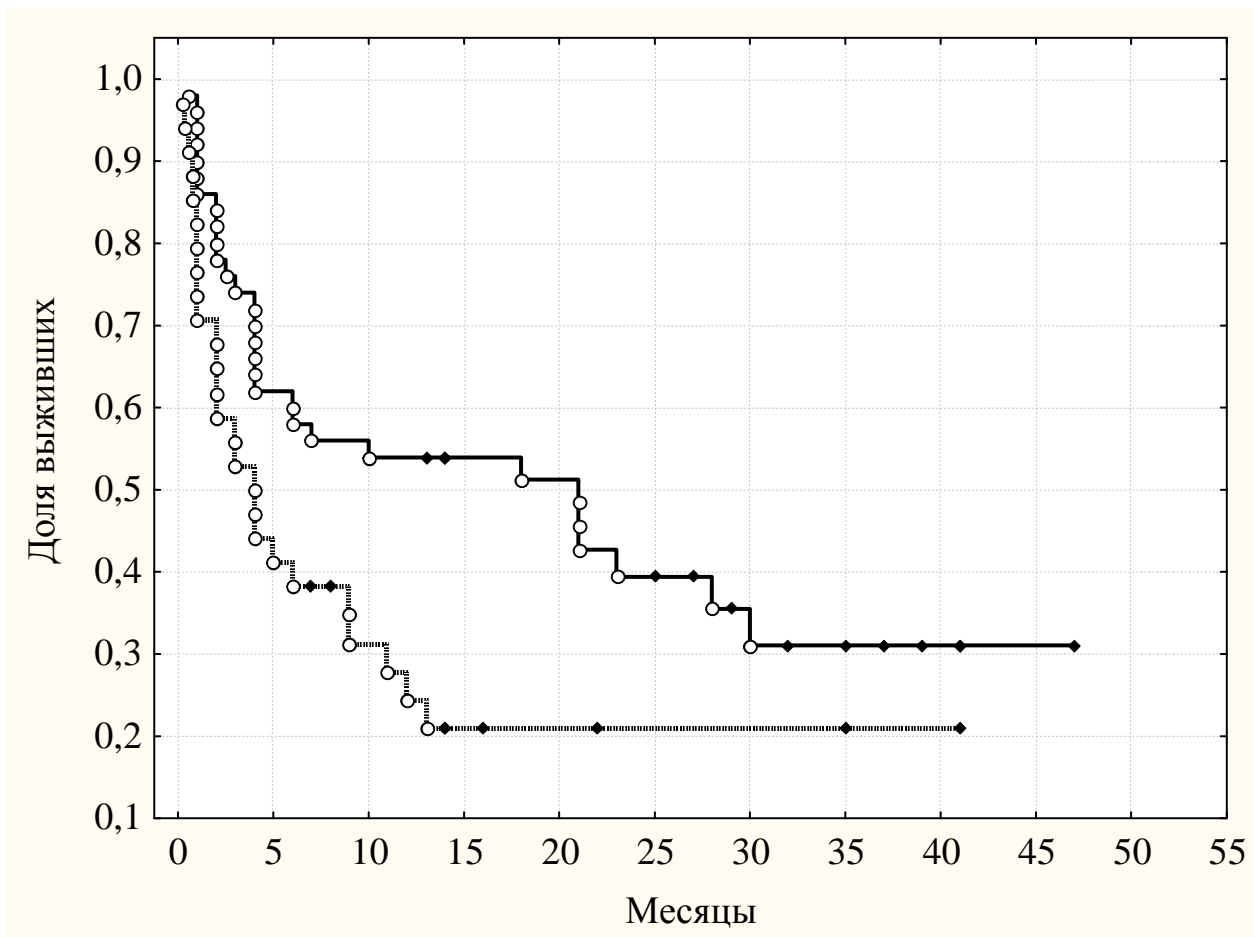


Рисунок 1. Выживаемость мужчин и женщин при ЦП класса С по Чайлду-Пью. Примечания: — женщины, ···· мужчины; наблюдения: ○ – завершенные, ◆ – цензурированные.

Реализация фактора пола в прогнозе выживаемости при декомпенсированном ЦП происходит с 3 месяца наблюдения, т. е. с момента появления статистически значимых различий по выживаемости между мужчинами и женщинами.

Таким образом, женский пол ассоциируется с лучшей выживаемостью при декомпенсированном ЦП.

Объяснить полученную в ходе настоящего исследования лучшую выживаемость женщин можно с точки зрения того, что женский организм обладает лучшими компенсаторными возможностями, чем мужской. Эти факты находят отражение в большей продолжительности жизни женщин по сравнению с мужчинами. Что касается больных ЦП, то при декомпенсации заболевания компенсаторные резервы организма приобретают ключевое значение для выживания больных. Как показывают полученные нами результаты, влияние мужского пола на неблагоприятный прогноз реализуется как раз при снижении компенсаторных резервов организма – при ЦП класса С по Чайлду-Пью. Из чего следует, что эти резервы, вероятнее, больше у женщин по сравнению с мужчинами. Можно

предположить, что определенную роль в этом играют эстрогены. Известен сосудорасширяющий эффект эстрогенов, реализующийся через стимуляцию синтеза оксида азота (NO) эндотелием и через воздействие на ионные каналы по типу антагонистов кальция. Эстрогены уменьшают синтез эндогенных вазоконстрикторов – эндотелина-1, тромбоксана, катехоламинов. Последние повышают сосудистое сопротивление и усиливают реабсорбцию натрия в почках, что способствует повышению артериального давления. Вероятно, торможение этих механизмов эстрогенами приводит к более медленному повышению давления в воротной вене и, следовательно, медленному прогрессированию портальной гипертензии при ЦП у женщин, что может объяснять их лучшую выживаемость. Однако сведения, подтверждающие это предположение, в литературе нами не встретились.

Имеются данные, что эстрогены снижают степень воздействия повреждающих агентов на печень. Механизм протекции связывают с уменьшением под действием эстрогенов транскрипции гена провоспалительного цитокина IL-6 и его секреции купферовскими клетками, в результате чего снижается активность воспалительного процесса в печени [1]. В этой связи перспективными представляются исследования по изучению влияния половых гормонов при ЦП на экспрессию других генов, различные полиморфные варианты которых ассоциируются с лучшей выживаемостью больных, в частности – на экспрессию генов глутатион-S-трансфераз – ферментов процессов биотрансформации ксенобиотиков [2].

Рецепторы к эстрогенам имеются на мембранах разных типов клеток организма: костных, мышечных, секреторных, нервных и клеток крови, а также в соединительной ткани. Возможно связанный с этим системный эффект эстрогенов приводит к повышению адаптации организма к чрезвычайным воздействиям, в результате чего наблюдается лучшая выживаемость женщин.

Изучение более тонких механизмов, ответственных за лучшую выживаемость женщин при ЦП, требует проведения отдельных исследований по определению влияния гормонального фона и других половых особенностей организма на выживаемость больных ЦП.

Влияние возраста больных ЦП на выживаемость было изучено путем определения корреляции между возрастом и временем до наступления летального исхода. Поскольку больные находились на разных стадиях заболевания, для корректной оценки влияния возраста на выживаемость была проведена стратификация больных по классам ЦП Чайлда-Пью, и корреляция изучалась внутри каждого класса ЦП (табл. 1).

Таблица 1

## Корреляция возраста и времени до наступления летального исхода при ЦП

Классы ЦП по Чайлду-Пью	Число больных	Коэффициент корреляции (r)	p
Класс А	8	0,006	0,99
Класс В	55	- 0,067	0,63
Класс С	56	0,099	0,47

Как видно по полученным результатам, не выявлено статистически значимого влияния возраста больных ЦП на выживаемость.

Таким образом, возраст больных не проявил себя как фактор, влияющий на выживаемость больных ЦП. Это можно объяснить тем, что известное уменьшение компенсаторных возможностей организма с возрастом не столь выражено, чтобы статистически значимо ухудшать выживаемость при ЦП.

### Выводы

При декомпенсированном циррозе печени (класс С по Чайлду-Пью) шансы наступления летального исхода у мужчин в 2,2 раза выше, чем у женщин.

Возраст, как независимая от других данных величина, не показал себя в качестве прогностического фактора выживаемости в течение 47 месяцев наблюдения при циррозе печени вирусной и алкогольной этиологии.

### Список литературы

1. Факторы риска развития гепатоцеллюлярной карциномы / В. Т. Ивашкин, М. А. Морозова, М. В. Маевская и др. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2009. – № 1. – С. 4–15.
2. Патогенетика цирроза печени: полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз / И. А. Гончарова, М. И. Рачковский, Е. В. Белобородова и др. // Молекулярная биология. – 2010. – Т. 44. – № 3. – С. 431-438.
3. An integrated MELD model including serum sodium and age improves the prediction of early mortality in patients with cirrhosis / A. Luca, B. Angermayr, G. Bertolini et al. // Liver Transpl. – 2007. – Vol. 13, N 8. – P. 1174–1180.
4. Durand F. Assessment of prognosis of cirrhosis / F. Durand, D. Valla // Semin. Liver. Dis. – 2008. – Vol. 28, N 1. – P. 110–122.
5. Long-term prognosis of patients with alcoholic liver cirrhosis: a 15-year follow-up study of 100 Norwegian patients admitted to one unit / H. Bell, J. Jahnsen, E. Kittang et al. // Scand. J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 39, N 9. – P. 858–863.

6. Natural history of compensated cirrhosis in the Child-Pugh class A compared between 490 patients with hepatitis C and 167 with B virus infections / M. Kobayashi, K. Ikeda, T. Hosaka et al. // *J. Med. Virol.* – 2006. – Vol. 78, N 4. – P. 459–465.
7. Prediction of survival after liver transplantation by pre-transplant parameters / T. J. Weismuller, J. Prokein, T. Becker et al. // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 43, N 6. – P. 736–746.
8. Prognostic usefulness of ultrasonographic signs of portal hypertension in patients with Child-Pugh stage A liver cirrhosis / M. A. Macias-Rodriguez, P. Rendon-Unceta, M. C. Martinez-Sierra et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 1999. – Vol. 94, N 12. – P. 3595–3600.
9. Risk factors for liver transplantation waiting list mortality / M. A. Fink, S. R. Berry, P. J. Gow et al. // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 22, N 1. – P. 119–124.
10. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis / G. D'Amico, A. Morabito, L. Pagliaro, E. Marubini // *Dig. Dis. Sci.* – 1986. – Vol. 31, N 5. – P. 468–475.

**Рецензенты:**

Гарганеева Н.П., д.м.н., профессор, профессор кафедры поликлинической терапии ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Томск.

Агеева Т.С., д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, г.Томск.