

УДК616.1/4-073.48

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ НАРУШЕНИЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ ДИФFUЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

Т. Д. Гельт (tanjnageltik@gmail.com), А. В. Борсуков (bor55@yandex.ru)

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет»,  
Смоленск, Россия

**Введение.** В настоящее время активно обсуждается вопрос о степени участия микроциркуляторного звена в развитии патологических процессов в печени.

**Цель исследования** – изучить состояние периферического микрокровотока методом неинвазивной лазерной доплерографии у пациентов, страдающих разными формами диффузных заболеваний печени.

**Материалы и методы.** Обследованы 137 пациентов с диффузными поражениями паренхимы печени: 30 пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), 33 пациента с алкогольным стеатогепатитом (АСГ), 34 пациента с вирусными гепатитами (ХВГ), 40 пациентов с циррозом печени разной стадии декомпенсации. Исследование периферической микроциркуляции осуществлялось с помощью методики неинвазивной лазерной доплерографии, путем регистрации параметров кровотока: перфузии (у.е), концентрации (у.е), скорости (мм\с) в области thenar и hypothenar. Для оценки выраженности фиброза печени пациентам основной группы проводилась транзистентная эластография.

**Результаты.** Во всех группах исследования у пациентов были обнаружены изменения в периферическом микроциркуляторном звене, чего не наблюдалось в контрольной группе. Однако наиболее значимые нарушения по параметрам периферической микроциркуляции установлены у пациентов с циррозами печени, что говорит о более значимом повреждении печеночной ткани при данном патологическом процессе, перестройке печеночного кровотока и о возможном изменении вазодилаторных и вазоконстрикторных нейромедиаторов.

**Заключение.** Выявлена зависимость между выраженностью поражения печеночной ткани и уровнем микроциркуляторных нарушений.

**Ключевые слова:** неинвазивная лазерная доплерография, диффузные заболевания печени, периферическая микроциркуляция

## CLINICAL VALUE OF PERIPHERAL MICROCIRCULATION DISORDERS IN DIFFUSE LIVER DISEASES

T. D. Gelt, A. V. Borsukov

Federal State Budget Educational Institution of Higher Education  
“Smolensk State Medical University of the Ministry of Health”, Smolensk, Russia

**Background.** At present the involvement of the microcirculatory level in the development of pathological processes in the liver is actively being discussed.

**Objective** – to investigate the state of the microcirculation in various forms of diffused liver diseases by noninvasive laser Doppler imaging (LDI).

**Materials and methods.** The study included 137 patients with diffuse liver disease: 30 patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), 33 patients with alcoholic steatohepatitis (ASH), 34 patients with viral hepatitis (HVH), 40 patients with liver cirrhosis. The evaluation of the peripheral microcirculation was performed using methods of non-invasive laser Doppler, by registration of blood flow parameters: perfusion (c.u) concentration (c.u) speed (mm/s) in the area of thenar and hypothenar. To estimate the severity of liver fibrosis in patients of the main group transient elastography was performed.

**Results.** In all study groups changes in blood flow values in comparison with the control group were observed. But the most significant disturbances in the parameters of peripheral microcirculation were detected in patients with liver cirrhosis. This fact indicates a more significant damage to the hepatic tissue in this pathological process, the restructuring of the hepatic blood flow and possible changes in vasodilator and vasoconstrictor neurotransmitters.

**Conclusion.** The correlation between the degree of liver tissue damage and the level of microcirculatory disorders was revealed.

**Keywords:** non-invasive laser Doppler imaging, diffuse liver diseases, peripheral microcirculation

### Введение

В последнее время активно обсуждается вопрос об участии периферического кровеносного русла в развитии многих патологических состояний [1, 5]. Не являются исключением и хронические диффузные заболевания печени. Во многих исследованиях показано, что у пациентов с гепатитом печени умеренной/высокой гистологической активности, фиброзе/циррозе печени происходят разного рода изменения в содержании эндотелиальных маркеров, которые системно влияют на течение заболевания [2, 3, 4]. В последнее время в клинической практике происходит дальнейшее бурное развитие инструментальных методов исследования как паренхимы печени, так и ее кровеносного русла, использование которых в комплексе с клинико-лабораторными методами обследования значительно улучшает своевременную диагностику хронических диффузных заболеваний печени [5]. Поэтому возможность применения неинвазивной лазерной доплерографии в качестве метода, на основании которого можно выявить нарушения в микроциркуляторном звене, для прогнозирования дальнейшего течения заболеваний печени выглядит весьма актуальной в наше время.

**Цель исследования** – изучить состояние периферического микрокровоотока методом неинвазивной лазерной доплерографии (НЛД) у пациентов, страдающих разными формами диффузных заболеваний печени.

### Материалы и методы

С 2013 по 2015 гг. на базе ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» г. Смоленска (главный врач – С. Б. Крюковский) были обследованы 137 пациентов основной клинической группы: 30 чел., страдающих неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), 33 – с алкогольным стеатогепатитом (АСГ), 34 – с вирусными гепатитами (ХВГ), 40 пациентов, страдающих циррозом печени разной стадии декомпенсации. Среди обследованных – 81 мужчина (59%), 56 женщин (41%). Возраст пациентов составил от 18 до 66 лет (средний возраст 48,  $13 \pm 1,23$  года). Из исследования исключались пациенты с гемодинамически значимым атеросклерозом магистральных артерий головы и шеи (стеноз более 50%); артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска более 5 лет в анамнезе; с кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода в течение 1 месяца в анамнезе; с правожелудочковой сердечной недостаточностью и кардиальным фиброзом печени с сердечной фракцией выброса менее 45%; с острым токсическим и вирусным гепатитом; снижением показателей ФВД (индекс Тиффно <80%). Контрольная группа включала 118 чел., не страдавших поражением печеночной ткани. Среди обследуемых были 67 (56,77%) мужчин и

51 (43,23%) женщина. Средний возраст –  $43 \pm 3,56$  лет. Всем пациентам исследование состояния периферического микрокровоотока проводилось на аппарате НЛД ResearchLDI (Швейцария) в области thenar и hypothenar, который состоит из источника инфракрасного монохромного света с длиной волны 808 нм, проникающего на толщину до 2 мм на площади до  $10 \times 10$  см, высокоскоростного детектора и программного обеспечения для записи и анализа полученного сигнала (номер регистрационного удостоверения – 2011/11389 от 30 декабря 2011 г.). Изменялись следующие показатели периферического кровотока: перфузия (условные единицы – у.е.); концентрация (у.е.); скорость (мм/с) при поступлении, через 15 дней, через 1, 6, 12 месяцев. В нашем исследовании для оценки выраженности фиброза печени пациентам основной группы проводилась транзитная эластография на аппарате «Фиброскан» (Франция). В работе с обследуемыми соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, 2008). Для статистического анализа исходных данных в исследовании использовались статистические пакеты: SPSS, версия 20.0, и Statistica, версия 6.0. Описательная статистика приведена для всех вышеперечисленных данных и приведена в тексте и таблицах в виде среднего значения со стандартным отклонением ( $M \pm SD$ ). Результаты считались статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ . Исследования сходства и различия между сравниваемыми группами по результатам эластографии печени и данных неинвазивной лазерной доплерографии осуществлялись приемами непараметрической статистики с использованием критерия Краскела-Уоллиса и путем построения диаграмм размаха данных с указанием среднего значения со стандартным отклонением ( $M \pm SD$ ).

### Результаты и обсуждение

В представленных ниже таблицах обозначены изменения по результатам НЛД у пациентов основной группы и группы контроля в динамике, которые показали, что значения параметров микроциркуляции достоверно менялись внутри основной группы на этапах наблюдения ( $p < 0,05$ ) т.е. полученные изменения были статистически значимыми (таблица 1).

Наиболее выраженные изменения периферического кровотока по параметру перфузии выявлены у пациентов с циррозом печени –  $198,3 \pm 20,73$  у.е.; у пациентов с АСГ эти изменения оказались также значительными –  $185,2 \pm 18,71$  у.е. по сравнению с контрольной группой. Показатели кровотока у пациентов с НАЖБП и вирусными гепатитами имели близкие значения:  $169,5 \pm 10,68$  у.е. и  $165,4 \pm 27,02$  у.е., соответственно.

Таблица 1. – Результаты показателя перфузии при НЛД у пациентов в основной группе исследования (область thenar, hypothenar, M±SD)

Группы	Перфузия, у.е: Thenar					Перфузия, у.е: Hypothenar				
	Пост	15 д	1 м	6 м	12 м	Пост	15 д	1 м	6 м	12 м
1-я группа: НАЖБП (n=30)	169,5±10,68	160,4±13,77	149,1±11,4	143,1±12,76	136,6±14,20	167,1±12,89	156,7±11,43	146,1±10,05	141,0±13,33	135,4±14,35
2-я группа: АСГ (n=33)	185,2±18,71	175,7±18,06	168,0±17,22	164,1±22,40	159,9± 23,72	183,9±19,37	172,5±18,78	167,4±17,52	164,5±25,64	159,9±24,69
3-я группа: цирроз печени (n=40)	198,3±20,73	192,4±23,03	190,7±29,52	185,1±30,02	185,2±30,45	199,3±24,28	192,1±25,81	187,4±27,86	187,0±31,63	188,3±34,61
4-я группа: вирусные гепатиты (n=34)	165,4±27,02	157,7±26,14	149,3±24,70	143,6±24,54	140,6±24,86	165,2±7,70	159,0±26,96	150,0±25,68	144,8±28,77	139,9±27,39
Контроль- ная группа № 1	135,2±21,45	132,1±20,15	–	–	–	130,1±23,55	131,3±21,65	–	–	–

Таблица 2. – Результаты показателя концентрации при НЛД у пациентов в основной группе исследования (область thenar, hypothenar, M±SD)

Группы	Концентрация, у. е. Thenar					Концентрация, у.е. Hypothenar				
	Пост	15 д	1 м	6 м	12 м	Пост	15 д	1 м	6 м	12 м
1-я группа: НАЖБП (n=30)	51,9±9,14	53,5±7,96	54,7±7,16	55,1±6,18	55,6±6,81	52,2±6,93	53,9±6,57	54,7±5,91	54,9±5,97	55,4± 7,06
2-я группа: АСГ (n=33)	48,85±17,89	49,5±17,14	50,1±11,12	52,3±11,21	52,2±13,2	45,89±9,09	48,1±9,12	49,2±9,08	49,1±8,17	51,4± 9,17
3-я группа: цирроз печени (n=40)	35,78±13,29	36,60±13,29	38,43±14,16	39,47±14,59	39,29±14,57	35,50±13,49	36,75±13,89	38,61±13,68	40,12±14,27	39,84± 14,50
4-я группа: вирусные гепатиты (n=34)	49,87±13,38	52,23±13,01	53,07±12,64	54,65±11,58	56,67±11,30	50,04±12,54	52,41±12,26	53,73±12,48	55,42±11,75	57,36± 11,28
Контрольная группа №1	60,37±12,38	63,45±12,14	–	–	–	62,27±11,23	63,16±10,15	–	–	–

При исследовании показателя концентрации при НЛД наиболее значимые изменения, как видно из таблицы 2, были выявлены также у пациентов с циррозом печени (35,8±13,29 у.е.) по сравнению с контрольной группой; у пациентов с АСГ значения концентрации также оказались сниженными по сравнению с контрольной группой.

При анализе скоростных показателей периферического микрокровотока выявлено нарастание изучаемого параметра, прежде всего у пациентов с циррозом печени 7,5 ±1,38 мм/с, а также у пациентов с АСГ – 6,35±0,98 мм/с по сравне-

нию с контрольной группой. Невыраженные изменения по данному показателю были обнаружены также у пациентов с НАЖБП и вирусными гепатитами (таблица 3).

Таким образом, преобладание выраженных микроциркуляторных нарушений у пациентов с циррозом печени и АСГ говорит в первую очередь о более значимом повреждении печеночной ткани при данных патологических процессах, перестройке печеночного кровотока и изменении вазодилаторных и вазоконстрикторных нейромедиаторов, что в свою очередь приводит к изменению периферического кровотока.

Таблица 3 – Результаты показателя скорости при НЛД у пациентов в основной группе исследования (область thenar, hypothenar, M±SD)

Группы	Скорость, мм/с									
	Thenar					Hypothenar				
	Пост	15 д	1 м	6 м	12 м	Пост	15 д	1 м	6 м	12м
1-я группа: НАЖБП (n=30)	4,54±1,11	4,24±1,01	3,86±0,83	3,69±0,84	3,43±0,94	4,43±1,15	4,11±0,85	3,65±0,66	3,48±0,60	3,34±0,94
2-я группа: АСГ (n=33)	6,35±0,98	6,20±0,97	5,75±0,80	5,49±1,17	5,29±1,11	6,49±1,16	6,17±1,12	5,75±1,27	5,46±1,36	5,25±1,30
3-я группа: цирроз печени (n=40)	7,46± 1,38	7,00±1,31	6,86±1,42	6,79±1,46	6,55±1,56	7,42±1,47	7,26±1,39	6,80±1,52	6,82±1,59	6,61±1,74
4-я группа: вирусные гепатиты (n=34)	4,48±1,95	4,31±1,78	4,06±1,67	3,65±1,49	3,52±1,54	4,65±2,02	4,39±1,81	4,06±1,83	3,77±1,71	3,62±1,74
Контрольная группа №1	3,34±0,67	3,74±0,43	–	–	–	3,23±0,78	3,05±0,67	–	–	–

Всем пациентам в ходе динамического наблюдения нами была проведена транзитная эластография печени (ТЭП). Наибольшие значения ТЭП были установлены у пациентов с циррозом печени – 61,2±22,3 кПа, что соответствует стадии F4 по METAVIR; у пациентов с вирусными гепатитами среднее значение показателя эластичности составило 7,6±1,50 кПа, (стадия F1 фиброзных изменений); у пациентов с АСГ – 7,9±1,83 кПа (стадия F2 фиброзных изменений); у пациентов с НАЖБП среднее значение эластичности составило 6,7±1,74 кПа (стадия F1 фиброзных изменений).

Нами отмечено наличие статистически значимой взаимосвязи между степенью активности поражения печеночной паренхимы и уровнем нарастания показателей периферической микроциркуляции. В ходе анализа полученных данных при НЛП и результатов ТЭП установлено, что наиболее значительные изменения кровотока были у пациентов со стадией фиброза печени F3-F4. Показатели микрокровотока у пациентов с F2 также были выше, чем у пациентов с отсутствием или начальной стадией фиброза.

Средние значения перфузии периферического кровотока для стадии F0 составили 159,5±10,21 у.е. для F1 – 169,1±18,71 у.е., для F2 – 188,1±9,17 у.е. и F3 – 190,9± 8,27 у.е. и F4 – 201,1± 11,42 у.е. (рисунок 1)

Средние значения концентрации периферического кровотока составили для стадии F0 составили 55,52±7,31 у.е., для F1 – 51,20±6,62 у.е., для F2 – 42,14±6,35 у.е. и F3 – 38,9±5,15 у.е. и F4 – 34,20±4, 22 у.е.(рисунок 2)

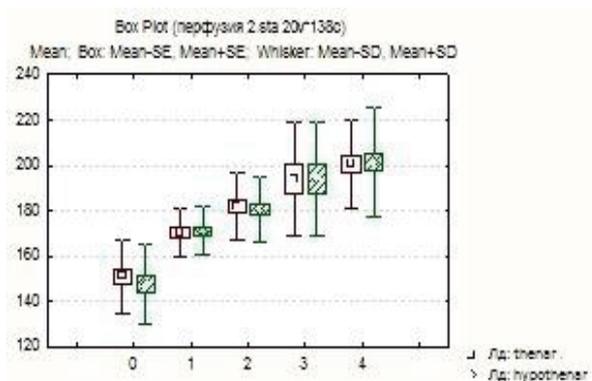


Рисунок 1 – Сравнительный анализ перфузии периферической микроциркуляции и показателей ТЭП у пациентов с диффузными заболеваниями печени, где 0, 1, 2, 3, 4 соответствуют стадиям фиброза печени по METAVIR ( $p < 0,05$ )

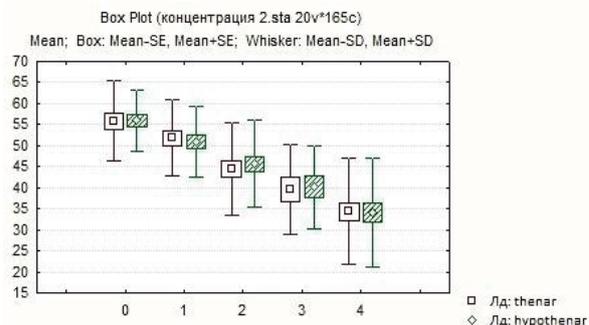


Рисунок 2 – Сравнительный анализ показателя концентрации периферической микроциркуляции и показателей ТЭП у пациентов с диффузными заболеваниями печени, где 0, 1, 2, 3, 4 соответствуют стадиям фиброза печени по METAVIR ( $p < 0,05$ )

Средние значения скорости периферического кровотока составили для F0 стадии составили  $3,44 \pm 1,21$  у.е., для F1 –  $4,8 \pm 1,03$  у.е., для F2 –  $5,9 \pm 1,13$  у.е. и F3 –  $6,8 \pm 1,73$  у.е. и F4 –  $7,9 \pm 1,22$  у.е. (рисунок 3)

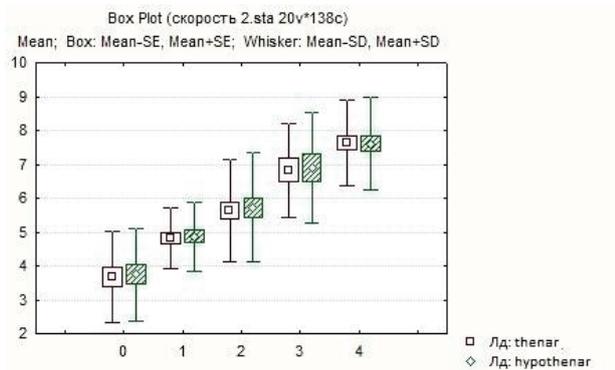


Рисунок 3 – Сравнительный анализ показателей скорости периферической микроциркуляции скорости и показателей ТЭП у пациентов с диффузными заболеваниями печени, где 0,1,2,3,4 соответствуют стадиям фиброза печени по METAVIR ( $p < 0,05$ ).

При динамическом наблюдении выявлено, что наиболее обратимые изменения периферического кровотока по параметрам периферической микроциркуляции наблюдаются у пациентов с F0-F1 стадией фиброза печени (рисунок 4).

Таким образом, установлено, что наиболее обратимыми и минимальными нарушениями в периферическом кровотоке были у пациентов с незначительными изменениями в печеночной

## References

1. Garbuzenko, D. V. Morfofunktsional'naya perestroika pechenochnogo sosudistogo rusla v patogeneze portal'noi gipertenzii pri tsirroze pecheni [Morphofunctional reconstruction of the hepatic vascular bed in the pathogenesis of portal hypertension in liver cirrhosis] / D. V. Garbuzenko // *Terapevt. arh.* – 2014. – № 2. – S. 90-93. (Russian)
2. Golovanova, E. V. Mehanizmy fibrozoobrazovaniya pri hronicheskikh zabolevaniyakh pecheni i vozmozhnosti antifibroticheskoi terapii [Mechanisms of fibrosis in chronic liver diseases and the possibility of antifibrotic therapy] / E. V. Golovanova // *Consilium med.* – 2015. – № 8. – S. 20-27. (Russian)
3. Zafirova, V. B. Vzaimosvyaz' sostoyaniya mikrotsirkulyatornogo rusla i endotelial'nykh markerov s gistologicheskimi izmeneniyami pecheni pri hronicheskoi virusnoi

Поступила: 20.03.2017

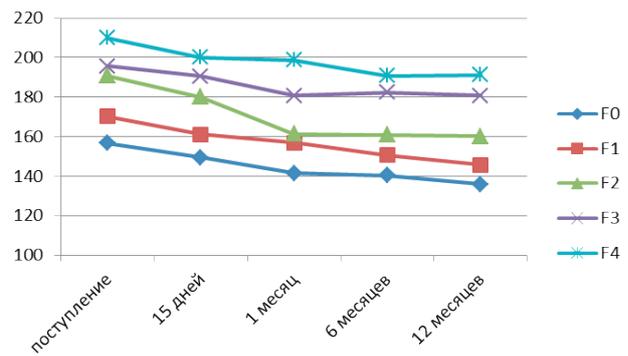


Рисунок 4 – Взаимосвязь показателей эластографии и показателя перфузии в течение 12 месяцев

паренхиме. При нарастании фиброзного процесса происходило усугубление микроциркуляторных нарушений не только внутрипеченочного кровотока, но и системной гемодинамики, которые приобретали необратимый характер.

## Выводы

1. Метод неинвазивной лазерной доплерографии – объективный способ, позволяющий оценить декомпенсацию диффузных заболеваний печени по внепеченочным проявлениям путем оценки количественных значений периферического кровотока (перфузия, концентрация и скорость).
2. По результатам неинвазивной лазерной доплерографии установлена зависимость между выраженностью поражения печеночной ткани и уровнем микроциркуляторных нарушений.

patologii [Interrelation of the state of the microcirculatory bed and endothelial markers with histological changes in the liver in chronic viral pathology] / V. B. Zafirova // *Med. vestn. Sev. Kavkaza.* – 2010. – № 4. – S. 74-75. (Russian)

4. Diagnosticheskoe znachenie issledovaniya faktora rosta endoteliya sosudov v syvorotke krovi [Diagnostic value of the study of the growth factor of the vascular endothelium in blood serum] / N. B. Zaharova [i dr.] // *Fundament. issled.* – 2011. – № 11. – S. 215-220. (Russian)

5. Radaeva, E. V. Sostoyanie perifericheskogo mikrosvotoka u bol'nykh hronicheskimi virusnym gepatitom [The state of peripheral microcirculation in patients with chronic viral hepatitis] / E. V. Radaeva, A. V. Govorin, M. V. Chistyakova // *Regionar. krovoobraschenie i mikrotsirkulyatsiya.* – 2014. – № 2. – S. 46-41. (Russian)

Принята к печати: 22.03.2017