

ОСОБЕННОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ ПРИ НЕИНВАЗИВНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ДОППЛЕРОГРАФИИ

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

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет»,
Смоленск, Российская Федерация

Введение. У пациентов с циррозом печени соотношение эндотелиальных факторов в сыворотке крови, влияющих на периферическую микрогемодинамику, находится в зависимости от степени декомпенсации состояния.

Цель исследования – определить возможности неинвазивной лазерной доплерографии в оценке прогрессирования циррозов печени разной стадии декомпенсации.

Материалы и методы. Были обследованы 65 пациентов с циррозом печени, из них, согласно классификации по Child-Pugh, класс А – n=21, класс В – n=28, класс С – n=16. Исследование периферической микроциркуляции (перфузия (у. е), концентрация (у. е), скорость (мм\с)) осуществлялась с помощью неинвазивной лазерной доплерографии в области thenar и hypothenar. В ходе динамического наблюдения для оценки прогноза клинического течения цирроза печени был введен коэффициент ΔP (разность показателей перфузии) при голодовой пробе.

Результаты. При оценке периферического кровотока среди пациентов с циррозом печени наиболее информативным является показатель перфузии. Выявлена зависимость между выраженностью микроциркуляторных изменений и стадией декомпенсации цирроза печени. Разность перфузии $\Delta P > 25\%$ свидетельствовала о благоприятном течении патологического процесса; $\Delta P < 15\%$ указывала на неблагоприятное клиническое течение; $\Delta P 15-25\%$ являлось сомнительным результатом.

Заключение: при циррозах печени наблюдаются не только перестройка печеночной ткани, но и значительные нарушения на уровне периферического звена микроциркуляции. Показатель разности перфузии ΔP при этом рассматривается как параметр сохранности компенсации функциональных ресурсов микроциркуляции тканей в условиях патологии.

Ключевые слова: цирроз печени, неинвазивная лазерная доплерография, голодовая проба.

CAPABILITY OF FORECASTING THE COURSE OF LIVER CIRRHOSIS BY NON-INVASIVE LASER DOPPLER IMAGING

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. In patients with liver cirrhosis the ratio of serum endothelial factors, affecting peripheral microhemodynamics, depends on the degree of decompensation.

Objective. To determine the potential of non-invasive laser Doppler imaging in forecasting the course of liver cirrhosis of various stages of decompensation.

Materials and methods. A total of 65 patients with liver cirrhosis were examined, of these according to the Child-Pugh classification: class A – n=21, class B – n=28, class C – n=16. The study of peripheral microcirculation (perfusion (c.u), concentration (c.u), speed (mm\с)) was carried out using non-invasive laser Doppler imaging in the area of thenar and hypothenar. During the follow-up period in order to evaluate the prognosis of the clinical course of liver cirrhosis the ratio ΔP (difference in perfusion) was introduced while performing a cold test.

Results. The most informative in the evaluation of peripheral blood flow among patients with liver cirrhosis was the perfusion index. The correlation between the severity of microcirculatory changes and the stage of decompensation of liver cirrhosis was revealed. Perfusion difference $\Delta P > 25\%$ evidenced a favorable course of the pathological process; $\Delta P < 15\%$ indicated an unfavorable clinical course; $\Delta P 15-25\%$ was a doubtful result.

Conclusion. In liver cirrhosis, significant disturbances at the peripheral microcirculatory level as well as the restructuring of the liver tissue are observed. The ratio of perfusion difference ΔP is considered as a criterion of preserving compensation of functional resources of microcirculatory blood flow in pathological condition.

Keywords: liver cirrhosis, non-invasive laser dopplerography, cold test

Введение

Цирроз печени (ЦП) представляет собой финальную и наиболее тяжелую стадию хронических заболеваний печени. По данным литературы, ЦП продолжает оставаться чрезвычайно

актуальной социально-экономической и клинико-эпидемиологической проблемой здравоохранения во всех странах мира [1, 2]. Десятилетняя выживаемость пациентов с ЦП в стадии компенсации составляет 47%, а при декомпенсации

пятилетняя выживаемость равна только 16% [2]. Данная модель позволяет прогнозировать последовательность наступления летальных исходов в группе пациентов с ЦП, однако имеет определенные ограничения в трактовке входящих в них количественных и качественных переменных [2].

Несмотря на достигнутые успехи, многие вопросы ранней диагностики возможного прогрессирования ЦП, вероятности развития осложнений ЦП до сих пор остаются спорными, недостаточно разработанными и требующими дальнейшего изучения [1, 3]. По мнению многих авторов, периферическое микроциркуляторное звено активно принимает участие в развитии патологического процесса при диффузных заболеваниях печени, в том числе и при цирротической перестройке [4]. При этом следует предположить, что чем более выражены изменения в паренхиме печени, тем более значительны выявляемые нарушения микроциркуляторного системного кровотока [5]. Поэтому в последнее время в клинической практике происходит дальнейшее бурное развитие инструментальных методов исследования, направленных на оценку изменений как на уровне кровеносного русла печени, так и на уровне периферического микроциркуляторного звена. Полагаем, что использование этих методик в комплексе с другими исследованиями, несомненно, улучшит своевременную диагностику ЦП и позволит прогнозировать дальнейшее течение патологии и вероятность развития осложнений.

Цель исследования – определить возможности неинвазивной лазерной доплерографии в оценке прогрессирования разных стадий ЦП.

Материал и методы

На базе ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» г. Смоленска (Россия) были обследованы 65 пациентов с ЦП. Среди них 35 человек – с алкогольным ЦП (25 мужчин и 10 женщин), 10 – с ЦП вирусной (HCV) этиологии (6 мужчин и 4 женщины) и 20 пациентов со смешанным (алкогольно-вирусным) ЦП (15 мужчин и 5 женщин). По тяжести состояния пациенты были распределены на 3 группы согласно Международной классификации Child-Pugh (табл. 1).

Контрольная группа №1 включала 118 человек, не страдающих диффузными заболеваниями печени.

Исследование состояния периферического микроциркуляторного кровотока проводилось на аппарате неинвазивной лазерной доплерографии Research LDI фирмы Aimago (Швейцария), основанной на эффекте Доплера, в области *thenar* и *hypothear*. Измерялись следующие показатели периферической микрогемодинамики: перфузия (P) в у. е.; концентрация (C) в у. е.; скорость (u) в мм/с. Для

Таблица 1. – Распределение пациентов с ЦП по тяжести (по Child-Pugh)

Класс по Child-Pugh	Число наблюдений		Пол			
			муж.		жен.	
	%	абс.	%	абс.	%	абс.
Компенсированный (класс А)	32,3	21	21,5	14	10,8	7
Субкомпенсированный (класс В)	43,1	28	29,2	19	13,9	9
Декомпенсированный (класс С)	24,6	16	20,0	13	4,6	3
Всего	100	65	70,7	46	29,3	19

оценки прогноза клинического течения ЦП был введен коэффициент ΔP (разность показателей перфузии) при холодной пробе в ходе динамического наблюдения как показатель сохранности компенсации функциональных ресурсов микроциркуляции тканей в условиях патологии. Расширенная холодная проба проводилась путем полного погружения кисти на 5 минут в холодную воду при температуре $+9^{\circ}\text{C}$ и регистрации показателя перфузии P1, после чего вычисляли показатель прироста ΔP по формуле: $\Delta P = (P_1 - P) / P \times 100\%$, где P – исходное значение перфузии до проведения холодной пробы; P1 – значение перфузии после проведения холодной пробы (рис. 1А и 1Б).

В работе с обследуемыми соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2008 ред.). Для статистического анализа исходных данных в исследовании использовались следующие статистические пакеты: SPSS, версия 20.0 и Statistica, версия 6.0. Описательная статистика приведена для всех вышеперечисленных данных и представлена в тексте и таблицах в виде среднего значения со стандартным отклонением ($M \pm SD$). Проверка распределения данных на нормальность проводилась с помощью тестов Шапиро-Уилка. Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами. Исследование сходства и различия между изучаемыми группами по результатам неинвазивной лазерной доплерографии осуществлялось приемами непараметрической статистики с использованием критерия Краскела-Уоллиса, критерия Фишера и путем построения диаграмм размаха данных с указанием среднего значения со стандартным отклонением ($M \pm SD$). Результаты считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

По результатам исследования выявлены достоверно значимые увеличения показателей перфузии и скорости периферического микроциркуляторного кровотока, а также значимое снижение параметра концентрации у пациентов с ЦП по сравнению



Рисунок 1А. – Методика проведения холодного теста: общий вид проведения процедуры

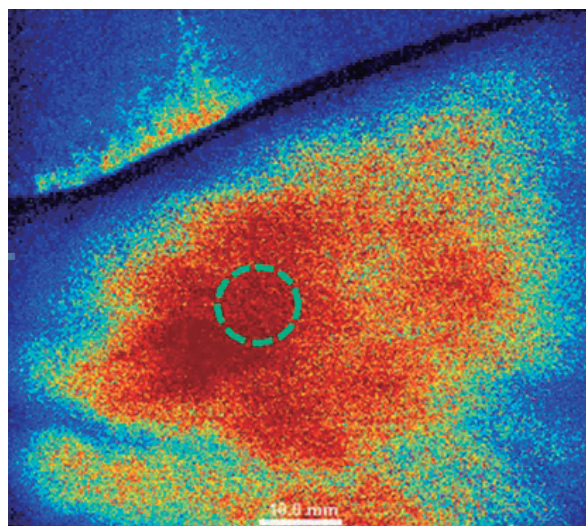


Рисунок 1Б. – Измерение перфузии периферической микроциркуляции после проведения холодного теста

с показателями микроциркуляции у пациентов контрольной группы ($p < 0,05$, табл. 2).

Однако критерии Краскела-Уоллиса и критерий Фишера у пациентов с ЦП разной степени декомпенсации продемонстрировали, что между показателями скорости и концентрации внутри разных классов ЦП не существует статистически значимых различий ($p > 0,05$). Поэтому для пациентов с цирротической трансформацией при оценке периферического кровотока наиболее информативным является показатель перфузии. Зависимости между нарушением параметров периферической микроциркуляции и этиологией ЦП не выявлено.

Показатель перфузии более 210 у. е. у пациентов с ЦП свидетельствовал о полной декомпенсации патологического процесса. При достижении перфузии значений 190-200 у. е. у пациентов с ЦП класса В происходило увеличение риска развития/ухудшения печеночно-клеточной недостаточности, печеночной энцефалопатии и других осложнений.

Таблица 2. – Результаты неинвазивной лазерной доплерографии у пациентов с ЦП классов А, В, С (по Child-Pugh)

Тип ЦП по Child-Pugh	thenar: P (y.e)	thenar: C (y.e)	thenar: V (мм/с)	hypothetar: P (y.e)	hypothetar: C (y.e)	hypothetar: V(мм/с)
Класс А(n=21)	171,9±12,3**	37,1±13,9*	7,2±0,8*	170,6±13,2**	38,1±13,4*	6,7±0,9*
Класс В (n=28)	193,2±12,2**	38,9±13,0*	7,4±1,6*	193,5±13,1**	35,9±12,5*	7,6±1,4*
Класс С (n=16)	215,5±26,2**	32,2±13,2*	7,7±1,5*	220,2±25,8**	34,3±13,3*	7,9±1,7*
Контрольная группа (n=118)	135,2±21,5	60,3±12,4	3,3±0,6	130,1±23,5	62,2±11,2	3,2±0,8

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой; ** $p < 0,05$ при сравнении групп между собой

В ходе динамического наблюдения на фоне проводимой терапии в течение 12 месяцев наиболее значимые улучшения по параметру периферической перфузии выявлены у пациентов с ЦП класса А. Значительных же изменений показателя перфузии у пациентов с ЦП класса С не обнаружено. У пациентов с ЦП класса В уменьшение показателя перфузии отмечалось после 1 месяца динамического наблюдения, в дальнейшем улучшения по данному параметру не выявлено (рис. 2).

Для возможности оценки прогнозирования клинического течения диффузных заболеваний печени нами введен коэффициент ΔP (разность показателей перфузии) при холодной пробе в ходе динамического наблюдения как показатель сохранности компенсации функциональных ресурсов микроциркуляции тканей в условиях патологии. В многочисленных исследованиях показано, что у пациентов с диффузными заболеваниями печени соотношение эндотелиальных факторов в сыворотке крови находится в

зависимости от степени декомпенсации состояния [4, 6]. Особо это актуально для пациентов с ЦП. Доказано, что в стадии сосудистой компенсации, в том числе и у пациентов с ЦП, концентрация NO значительно увеличивается. Данную реакцию можно расценивать как адаптивную реакцию, направленную

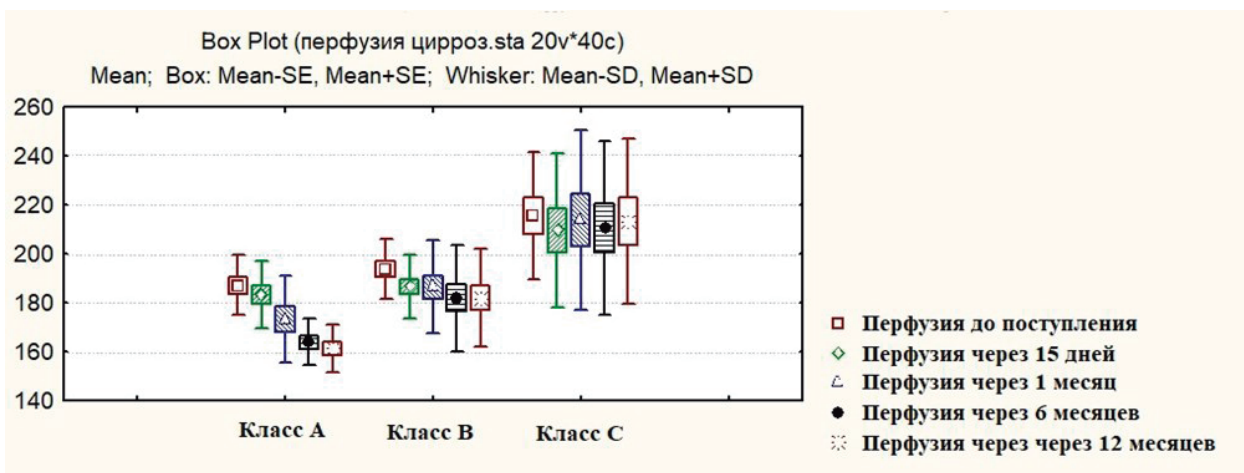


Рисунок 2. – Характеристика показателей периферической перфузии у пациентов с циррозами печени разной стадии декомпенсации в ходе динамического наблюдения

на преодоление изменений портопеченочного кровотока [6].

На стадии сосудистой субкомпенсации наблюдается еще более выраженная вазодилатация артериального звена портопеченочного кровообращения, которая, однако, еще носит адаптивный характер, но уже, вероятно, с элементами дезадаптации. При декомпенсации ЦП степень эндотелиальной дисфункции резко повышается [5]. Усиливаются вазоконстрикторные механизмы, говорящие о необратимости патологического процесса. Установлено, что при показателе ΔP более чем 25% прогнозируется неблагоприятное течение патологического процесса (рис. 3).

Данное значение наблюдалось преимущественно у пациентов с ЦП класса А ($p < 0,05$). В течение периода динамического наблюдения у представителей данной группы не выявлялось случаев летального исхода и перехода в состояние декомпенсации. При ΔP менее 15% нами прогнозировалось неблагоприятное клиническое течение заболевания (выраженный ангиоспазм, характерный для пациентов с ЦП

класса С ($p < 0,05$); значение ΔP , равное 15-25%, свидетельствовало о сомнительном прогнозе, требующем активного клинического наблюдения (данный коэффициент характерен в большей степени для пациентов с ЦП класса В, $p < 0,05$).

В ходе динамического наблюдения в течение одного года установлено, что у всех пациентов с ЦП классов В и С, но с отрицательным значением холодной пробы, происходило усугубление показателей микрогемодинамики. Этим пациентам неоднократно требовалась госпитализация в условиях стационара вследствие ухудшения состояния (наблюдалась отрицательная динамика в клинико-лабораторно-инструментальной картине заболевания). У 7 (56%) человек из этой группы наблюдался летальный исход.

Следует отметить, что метод неинвазивной доплерографии не может служить абсолютным критерием для постановки диагноза ЦП. Эта методика расценивается как скрининговый метод, помогающий в ходе динамического наблюдения выявить нарушения еще до наступления клинического ухудшения состояния и может оцениваться в комплексе с другими методами физического, вирусологического, ультразвукового, эластографического исследования.

Выводы

1. При ЦП наблюдается не только перестройка печеночной ткани, но происходят и значительные нарушения на уровне периферического звена микроциркуляции. Установлена зависимость между выраженностью микроциркуляторных изменений и стадией декомпенсации ЦП.

2. При ЦП для оценки периферической микрогемодинамики наиболее информативным является показатель перфузии ($p < 0,05$).

3. При ЦП установлена клиническая значимость прогностического параметра

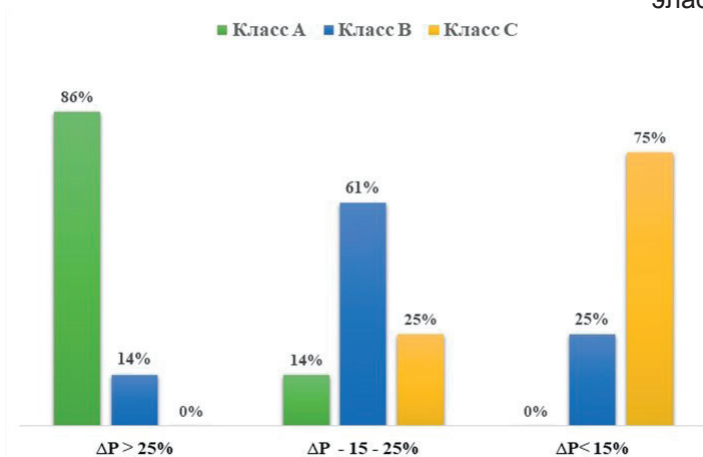


Рисунок 3. – Распределение пациентов с циррозом печени в зависимости от показателя разности перфузии ΔP

разности перфузии до и после проведения холдовой пробы (ΔP), дающего возможность оценки течения заболевания: изменение ΔP более 25% свидетельствует о благоприятном течении про-

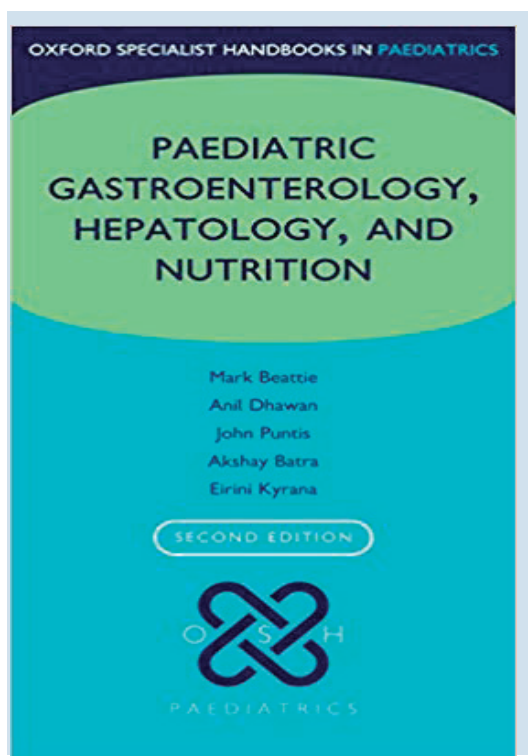
цесса; изменение ΔP менее 15% указывает на неблагоприятное клиническое течение заболевания; изменение ΔP 15-25% является сомнительным и требует дополнительного клинического наблюдения.

References

1. Bueverov AO, Pavlov AI. Estestvennoe techenie alkogolnoj bolezni pecheni i vozmozhnosti lechenija bolnyh [Natural course of alcoholic liver disease and options of treatment]. *Klinicheskie perspektivy gastrojenterologii, gepatologii*. 2015;(4):17-23. (Russian).
2. Shiff JuR, Sorrel MF, Mjeddrej US. Cirroz pecheni i ego oslozhnenija. Transplantacija pecheni. Moskva: GJeOTAR-Media; 2012. 592 p. (Russian).
3. Zhao WP, Chen JY, Chen WZ. Dynamic contrast-enhanced MRI serves as a predictor of HIFU treatment outcome for uterine fibroids with hyperintensity in T2-weighted images. *Exp. Ther. med.* 2016;11(1):328-34. doi: 10.3892/etm.2015.2879.
4. Garbuzenko DV. Morfofunkcionalnaja perestrojka pechenochnogo sosudistogo rusla v patogeneze portalnoj gipertenzii pri cirroze pecheni. *Terapevtičeskij arhiv*. 2014;(2):90-95. (Russian).
5. Zafirova VB. Vzaimosvjaz sostojanija mikrocirkuljatornogo rusla i jendotelialnyh markerov s gistologičeskimi izmenenijami pecheni pri hroničeskoj virusnoj patologii. *Medičinskij vestnik Severnogo Kavkaza*. 2010;(4):74-75. (Russian).
6. Verbeke L, Nevens F, Laleman W. Bench-to-beside review: acute-on-chronic liver failure - linking the gut, liver and systemic circulation. *Crit Care*. 2011;15(5):233. doi: 10.1186/cc10424.

Поступила: 12.10.2018

Принята к печати: 06.11.2018



Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition / ed.: M. Beattie [et al.]. – 2nd ed. – Oxford : Oxford University Press, 2018. – 672 p. – ISBN 978-0198759928.

The Oxford Handbook of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition has been fully updated, with new chapters on transplantation, nutritional management, and liver function and biopsy to increase the breadth and depth of coverage of this range of closely related disciplines. Written by a team of experts at the top of their field, this handbook is a practical reference manual containing information on the day-to-day management of both rare and common conditions that are encountered by those who regularly see children with gastroenterology, hepatology, and nutritional problems.

Containing up-to-date information and clearly organised for ease of reference, management guidelines and references to key articles for further reading are included to make this handbook an invaluable resource for both established and trainee clinicians, as well as other members of multidisciplinary teams such as specialist nurses, dieticians, and pharmacists.