

Ю.Б. ТИТАРЕНКО¹, к.м.н., Б.Н. ЛЕВИТАН¹, д.м.н., профессор, В.В. СКВОРЦОВ², д.м.н., профессор

¹ Астраханский государственный медицинский университет

² Волгоградский государственный медицинский университет

РОЛЬ ЛАЗЕРНОЙ ДОППЛЕРОВСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ В ИЗУЧЕНИИ КОЖНОЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ДИФFUЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

Одним из важных звеньев патогенеза хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП) являются нарушения макро- и микрогемодинамики, которые могут развиваться как в печени, так и в системном кровотоке [2, 3, 7, 12]. Хронические гепатиты (ХГ) и, особенно, циррозы печени (ЦП) сопровождаются нарушениями портального и системного кровотока, развитием портальной гипертензии, приводящей к возникновению портосистемных коллатералей и гипердинамического типа кровообращения [2, 3, 7, 12]. Формирующиеся изменения реологического состояния крови, нарушения системной гемодинамики протекают параллельно с патологией микроциркуляторного русла (МЦР) [8, 9, 12]. При этом от состояния микроциркуляции (МЦ) непосредственно зависят течение воспалительных и репаративных процессов, поддержание адекватного уровня биохимических реакций в тканях, осуществление клеточных функций и изменения в системе гемокоагуляции [2, 3, 12].

Ключевые слова: хронические диффузные заболевания печени, хронический гепатит, цирроз печени, лазерная доплеровская флоуметрия.

Y.B. TITARENKO¹, PhD in Medicine, B.N. LEVITAN¹, MD, Prof., V.V. SKVORTSOV², MD, Prof.

¹ Astrakhan State Medical University

² Volgograd State Medical University

THE ROLE OF LASER DOPPLER FLOWMETRY IN THE STUDY OF SKIN MICROCIRCULATION IN DIFFUSE LIVER DISEASES

Among the most important links in the pathogenesis of diffuse liver diseases (DLD) are macro- and microhemodynamic disorders that can develop in the liver and in the systemic circulation [2, 3, 7, 12]. Chronic hepatitis (CH) and especially liver cirrhosis (LC) are accompanied by disorders of the portal and systemic circulation, development of portal hypertension which leads to the emergence of portosystemic collaterals and hyperdynamic circulation [2, 3, 7, 12]. The resulting rheological changes in the blood, disorders of systemic hemodynamics run in parallel with the microcirculatory (MC) pathology. [8, 9, 12] In this condition, the inflammatory and reparative processes, maintainance of the adequate level of biochemical reactions in the tissues, cellular functions and changes in blood coagulation system are determined by the microcirculation (MC) status [2, 3, 12].

Keywords: diffuse liver disease, chronic hepatitis, liver cirrhosis, laser doppler flowmetry.

В настоящее время одним из перспективных методов изучения состояния микроциркуляции является лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) [5, 14, 17]. Основанная на достижениях лазерной техники и методов оптического спектрального анализа, методика позволяет с высокой степенью чувствительности и достоверности осуществлять неинвазивное исследование показателей кожной микроциркуляции на уровне капилляров, дает возможность проведения большого количества измерений без ущерба для пациента [4—6]. В то же время в гепатологии, в частности при ХГ и ЦП, диагностическое значение метода ЛДФ мало изучено [11, 13].

Прежде всего отсутствует информация о наиболее диагностически значимых точках для проведения ЛДФ кожи при ХДЗП.

Известно, что проведение регистрации ЛДФ-граммы в точках, используемых в восточной медицине для акупунктуры и иглоукалывания, позволяет осуществлять косвенную оценку состояния МЦР во внутренних органах [1, 4, 14, 15]. Следовательно, при выборе точек для ЛДФ у больных ХДЗП целесообразно ориентироваться на наиболее приближенные к печени биологически активные точки.

Таким образом, малочисленность данных литературы, отсутствие доплерометрических критериев состояния

кожной МЦ у больных ХГ и ЦП обуславливают целесообразность проведения сравнительного изучения параметров кожной микрогемодинамики у пациентов с указанными заболеваниями в различных биологически активных точках, связанных с печенью.

Цель исследования: оптимизация исследования нарушений кожной микрогемодинамики и выбор диагностически значимых точек для изучения доплерофлуометрических параметров микроциркуляции кожи при ХГ и ЦП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 94 больных ХДЗП (45 больных ХГ и 49 — ЦП), из них 48 (51,1%) мужчин и 46 (48,9%) женщин в возрасте от 18 до 59 лет (средний возраст — $44,14 \pm 1,07$ года), находившихся на лечении в гастроэнтерологическом отделении ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница». Исследования проводились на основе собственных наблюдений и данных медицинской документации (клиническая история болезни, амбулаторная карта). В качестве контрольной группы (КГ) было обследовано 23 соматически здоровых жителя г. Астрахани, которые были сопоставимы по полу и возрасту с больными ХДЗП.

Состояние кожной микроциркуляции оценивалось методом ЛДФ. Исследование проводилось на аппарате «ЛАКК-01» (НПП «ЛАЗМА», Россия), использовался гелий-неоновый лазер с длиной волны излучения $\lambda = 0,63$ мкм. Запись параметров проводилась в весенне-осенний период с 9 до 12 ч, после завтрака, в помещении с температурой $+22-24$ °С, в состоянии полного физического и психического покоя, в положении лежа на спине.

При анализе ЛДФ-грамм определялись статистические средние значения величины перфузии тканей кровью: среднее арифметическое значение величины перфузии (ПМ), среднее квадратическое отклонение амплитуды колебаний кровотока от среднего арифметического значения (СКО) и коэффициент вариации Kv.

Параметр ПМ — показатель микроциркуляции, величина среднего потока крови в интервале времени регистрации или среднеарифметическое значение величины перфузии, измеряется в перфузионных единицах (прф. ед.)

Изменение ПМ (увеличение или уменьшение) характеризует повышение или снижение перфузии крови в исследуемой зоне.

Параметр СКО — среднее квадратическое колебание, среднее колебание перфузии относительно среднего значения потока крови ПМ, отражает среднюю модуляцию кровотока во всех частотных диапазонах, вычисляется по формуле для среднее квадратического отклонения (σ), измеряется в прф. ед. Повышение СКО может быть обусловлено как более интенсивным функционированием механизмов активного контроля МЦ, так и повышением сердечных и дыхательных ритмов.

Параметр Kv — соотношение величин ПМ и СКО, выраженное в процентах: $Kv = \text{СКО} / \text{ПМ} \times 100\%$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе исследования были определены наиболее информативные точки для изучения кожной микроциркуляции методом ЛДФ при ХДЗП. Была сформирована группа из 18 больных ХДЗП (9 больных ХГ, 9 больных ЦП), контролем служили 23 соматически здоровых лица.

Исследование проводилось в 5 кожных точках. Четыре из них: точки меридиана печени (точка 1 — F13 чжан-мэнь, точка 2 — F14 ци-мэнь) и желчного пузыря (точка 3 — VB24 жи-юе), а также точка, расположенная в зоне отраженных болей Захарьина — Геда печени на коже спины (точка 4 — дань-шу). Кроме того, была использована точка 5, расположенная на правом предплечье по срединной линии на 4 см выше шиловидных отростков локтевой и лучевой костей, которая отражает кровоток именно в капиллярной сети и рекомендуется для исследования кожной МЦ методом ЛДФ большинством авторов [4, 5, 14].

Первоначальный выбор точек для исследования основывался на том, что указанные биологически активные точки имеют четкую локализацию и хорошее кровоснабжение, т. е. в них анатомически всегда расположен сосудистый пучок [16]. Они находятся в зоне отраженных болей Захарьина — Геда для печени и имеют общие источники иннервации с данным органом на уровне сегментов спинного мозга (Th7-Th10). Эти источники ин-

ТАБЛИЦА 1. Показатели базального кровотока у больных ХДЗП и здоровых лиц

Показатели		Точка 1 (чжан-мэнь)	Точка 2 (ци-мэнь)	Точка 3 (жи-юе)	Точка 4 (дань-шу)	Точка 5 (предплечье)
КГ, n = 23	ПМ (прф. ед.)	$9,97 \pm 3,01$	$7,84 \pm 1,56$	$8,96 \pm 2,94$	$9,14 \pm 3,75$	$9,82 \pm 1,9$
	СКО (прф. ед.)	$3,14 \pm 0,97$	$1,08 \pm 0,22$	$2,98 \pm 0,87$	$2,71 \pm 0,99$	$1,35 \pm 0,56$
	Kv (%)	$30,12 \pm 7,69$	$16,21 \pm 2,39$	$29,74 \pm 6,31$	$28,73 \pm 5,89$	$10,75 \pm 2,83$
ХГ, n = 9	ПМ (прф. ед.)	$11,56 \pm 4,25$	$11,04 \pm 1,88$	$10,84 \pm 3,01$	$13,45 \pm 5,02$	$12,09 \pm 2,03$
	СКО (прф. ед.)	$2,62 \pm 0,94$	$1,61 \pm 0,36$	$3,12 \pm 1,02$	$3,45 \pm 1,25$	$1,45 \pm 0,37$
	Kv (%)	$34,15 \pm 5,78$	$18,59 \pm 2,89$	$36,14 \pm 7,91$	$28,91 \pm 6,12$	$11,79 \pm 2,99$
ЦП, n = 9	ПМ (прф. ед.)	$10,12 \pm 3,89$	$12,75 \pm 1,94$	$10,74 \pm 3,78$	$13,49 \pm 4,18$	$12,91 \pm 2,19$
	СКО (прф. ед.)	$3,02 \pm 1,19$	$1,71 \pm 0,39$	$2,98 \pm 1,08$	$3,24 \pm 1,29$	$9,82 \pm 1,9$
	Kv (%)	$34,21 \pm 6,19$	$12,41 \pm 3,02$	$26,24 \pm 5,95$	$24,15 \pm 6,01$	$1,35 \pm 0,56$

ТАБЛИЦА 2. Средние значения величины перфузии тканей кровью в точке «А»

у больных хроническим гепатитом и циррозом печени

Исследуемые показатели	ХГ, n = 45	ЦП, n = 49	КГ, n = 23	P	P ₁	P ₂
ПМ (прф. ед.)	11,54 ± 1,58	13,45 ± 1,46	7,84 ± 1,56	>0,05	<0,05	>0,05
СКО (прф. ед.)	1,58 ± 0,21	1,47 ± 0,22	1,08 ± 0,22	>0,05	>0,05	>0,05
Kv (%)	18,36 ± 2,43	12,56 ± 1,32	16,21 ± 2,39	>0,05	>0,05	<0,05

p — достоверность различий показателей больных ХГ и КГ.

p₁ — достоверность различий показателей больных ЦП и КГ.p₂ — достоверность различий показателей больных ХГ и ЦП.

нервации формируются из соматической (rami cutanei anteriores nn.thoracici (Th7-Th10) и вегетативной нервной систем, сопровождающей сосудистые ветвления в этой области (ganglia thoracica trunci sympathici, pl. aorticus thoracicus) [10]. Кроме того, при выборе точек учитывалось, что при выраженной портальной гипертензии с образованием портокавальных анастомозов происходит ремоделирование венозной сети передней брюшной стенки, что может отражаться на результатах исследования периферической кожной микрогемодинамики данных областей.

Результаты анализа ЛДФ-грамм в 5 биологически активных точках у больных ХДЗП и соматически здоровых лиц представлены в таблице 1.

Как следует из таблицы 1, при анализе результатов ЛДФ у больных ХГ и ЦП отмечался достаточно большой разброс показателей кожной микроциркуляции относительно средней величины параметров в точках 3, 4 и 5, о чем свидетельствовали высокие значения доверительного интервала и средней ошибки среднего (m).

Наиболее низкие значения доверительного интервала и средней ошибки среднего по исследуемым показателям базального кровотока отмечались в точке 2 (F14 ци-мэнь) и точке 5 (тыльная поверхность правого предплечья).

Точка 2 (ци-мэнь) расположена в шестом межреберье на среднеключичной линии и является сигнальной точкой печени, точкой — глашатаем состояния меридиана печени. Она считается средоточием функции данного

меридиана, используется в восточной медицине для диагностики и седативного воздействия (рефлексотерапия) при заболеваниях печени и желчевыводящих путей [10]. Точка 5, как указывалось выше, расположена на правом предплечье по срединной линии на 4 см выше шиловидных отростков локтевой и лучевой костей. Она бедна артериоло-венулярными анастомозами и отражает состояние кровотока именно в капиллярной сети.

С учетом полученных пилотных данных дальнейшее исследование проводилось в точках 2 (F14, ци-мэнь) и 5 (правое предплечье) как наиболее информативных при изучении состояния кожной МЦ у больных ХДЗП. Соответственно, данные точки получили наименования точка «А» и точка «В».

Результаты исследования показателей кожной МЦ у больных ХГ и ЦП и лиц контрольной группы в точке «А» (проекция печени) представлены в таблице 2.

Величина ПМ в точке «А» в группе здоровых лиц составила 7,84 ± 1,56 прф. ед. У больных ХГ и ЦП отмечалась выраженная тенденция к повышению значений ПМ по сравнению с КГ. При этом в группе пациентов с ХГ отмечалась тенденция к увеличению величины ПМ, не достигавшая степени достоверности (p > 0,05). У лиц с ЦП данный показатель составил в среднем 13,45 ± 1,46 прф. ед., достоверно превысив (p < 0,05) значения в КГ. Достоверные различия средних значений ПМ между группами больных ХГ и ЦП отсутствовали (p > 0,05).

Среднеквадратическое отклонение СКО, являясь, с одной стороны, статистическим показателем, в то же время

ТАБЛИЦА 3. Средние значения величины перфузии тканей кровью в точке «В»

у больных хроническим гепатитом и циррозом печени

Исследуемые показатели	ХГ, n = 45	ЦП, n = 49	КГ, n = 23	P	P ₁	P ₂
ПМ (прф. ед.)	12,09 ± 1,23	13,09 ± 1,28	9,82 ± 1,9	>0,05	>0,05	>0,05
СКО (прф. ед.)	1,25 ± 0,25	1,29 ± 0,24	1,35 ± 0,56	>0,05	>0,05	>0,05
Kv (%)	11,29 ± 2,64	11,17 ± 2,24	10,75 ± 2,83	>0,05	>0,05	>0,05

p — достоверность различий показателей больных ХГ и КГ.

p₁ — достоверность различий показателей больных ЦП и КГ.p₂ — достоверность различий показателей больных ХГ и ЦП.

служит характеристикой колеблемости потока эритроцитов или временной изменчивости микроциркуляции, обозначаемой в микрососудистой семантике термином «флакс» («flux»).

Средняя величина флакса в точке «А» была самой высокой у больных ХГ — $1,58 \pm 0,21$ прф. ед., недостоверно превышая контрольное значение данного показателя — $1,08 \pm 0,22$ прф. ед. У пациентов с ЦП уровень СКО также имел тенденцию к повышению по сравнению с таковым в контрольной группе ($p > 0,05$).

Коэффициент вариации K_v представляет собой соотношение между значениями показателя ПМ, характеризующего состояние перфузии ткани, и показателя СКО, свидетельствующего о ее изменчивости. K_v в группе соматически здоровых лиц составил в среднем $16,21 \pm 2,39\%$. В группе больных ЦП отмечалось снижение данного показателя по сравнению с КГ ($12,56 \pm 1,32\%$, $p > 0,05$), а в группе пациентов с ХГ наблюдалась тенденция к его увеличению ($18,36 \pm 2,43\%$, $p > 0,05$). Причем различия средних значений показателя K_v между группами больных ХГ и ЦП имели достоверный характер ($p < 0,05$).

Результаты исследования показателей кожной микроциркуляции у больных ХГ и ЦП в точке «В» (предплечье) представлены в таблице 3.

Как следует из таблицы 3, в точке «В» у больных ХГ и ЦП не было обнаружено достоверных отличий по показателям базального кровотока. Отмечена тенденция к повышению ПМ при ХДЗП, более выраженная у больных ЦП ($13,09 \pm 1,28$ прф. ед.). ПМ у больных ХГ был на 23% выше, чем в контрольной группе ($p > 0,05$).

Анализ данных по флаксу у больных ХГ и ЦП также не выявил достоверных различий с группой здоровых лиц. В обеих группах больных в сравнении с контролем отмечалось незначительное снижение данного показателя в пределах «нулевой гипотезы».

Средние значения СКО в точке «В» имели тенденцию к снижению, а K_v — к повышению по сравнению с КГ в обеих анализируемых группах, однако различия не были достоверными ($p > 0,05$).

Таким образом, в ходе анализа параметров базального кровотока у больных ХДЗП, по сравнению со здоровыми лицами, достоверно значимое отличие было установлено только по показателю микроциркуляции у пациентов с ЦП в точке «А». Кроме того, в этой же точке имелось достоверное различие средних значений K_v между группами больных ХГ и ЦП.

Однозначно интерпретировать установленные изменения параметра ПМ у больных с хронической патологией печени пока затруднительно. С одной стороны, чем выше значения ПМ, тем выше уровень перфузии тканей, с другой — высокий ПМ может быть сопряжен с явлениями застоя крови в веноулярном звене МЦ, т. е. требуются дальнейшие исследования по данной проблеме.

Вместе с тем метод ЛДФ открывает новые возможности для неинвазивной диагностики нарушений периферической микрогемодинамики у больных ХГ и, в особенности, ЦП. При проведении исследования кожной микроциркуляции в гепатологии должны использоваться точка «А» (проекция печени) и точка «В» (предплечье). Важными достоинствами метода ЛДФ являются его неинвазивность, необременительность для больного, доступность оборудования, высокая чувствительность, возможность расширения диагностического спектра за счет исследования прочих доплерографических параметров микроциркуляции и проведения различных нагрузочных тестов. Все вышесказанное свидетельствует в пользу широкого внедрения метода ЛДФ в комплексную диагностику ХДЗП.



ЛИТЕРАТУРА

- Васильев А.П., Стрельцова Н.Н. Методологические аспекты и интерпретация результатов изолированного исследования микроциркуляции кожи у больных артериальной гипертензией методом лазерной доплеровской флоуметрии. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*, 2015, 1: 41-45.
- Гарбузенко Д.В. Механизмы адаптации сосудистого русла к гемодинамическим нарушениям при портальной гипертензии. *Вестник РАМН*, 2013, 1: 52-57.
- Гарбузенко Д.В. Морфофункциональная перестройка печеночного сосудистого русла в патогенезе портальной гипертензии при циррозе печени. *Терапевтический архив*, 2014, 2: 90-93.
- Козлов В.И., Мач Э.С., Сидоров В.В. Инструкция по применению лазерного анализатора кровотока ЛАКК-01. М.: Медицина, 2002. 21 с.
- Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Руководство для врачей. М., 2005. 256 с.
- Лапитан Д.Г., Рогаткин Д.А. Функциональные исследования системы микроциркуляции крови методом лазерной доплеровской флоуметрии в клинической медицине: проблемы и перспективы. *Альманах клинической медицины*, 2016, 44(2): 249-259.
- Левитан Б.Н., Гринберг Б.А. Особенности портального кровотока при хронических гепатитах и циррозах печени. *Визуализация в клинике*, 2001, 18: 21-22.
- Левитан Б.Н., Гринберг Б.А., Тюрютиков А.Е. Нагрузочные доплерографические пробы в практике гепатолога. *Визуализация в клинике*, 2003, 22-23: 31-34.
- Левитан Б.Н. Реологические механизмы портальной гипертензии при циррозах печени. *Тромбоз, гемостаз, реология*, 2016, 67(53): 246-247.
- Лувсан Г. Традиционные и современные аспекты восточной рефлексотерапии. М.: Наука, 1992. 576 с.
- Хок М.М., Левитан Б.Н., Рассказов Н.И. и соавт. Микроциркуляция кожи в биологически активных точках печени при ее хронических заболеваниях. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. Спецвыпуск «Проблемы гастроэнтерологии Юга России»*, 2007: 146.
- Никушкина И.Н. Состояние портально-печеночного кровотока при хронических диффузных заболеваниях печени (межорганные и гемодинамические взаимоотношения): Автореф. дис... докт. мед. наук; Московский ГМСУ. М., 2007. 44 с.
- Радаева Е.В., Говорин А.В., Чистякова М.В. Состояние периферического микрокровотока у больных хроническим вирусным гепатитом. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*, 2014, 2: 46-41.
- Саркисов К.Г., Дужак Г.В. Лазерная доплеровская флоуметрия как метод оценки состояния кровотока в микрососудах. *Методология флоуметрии*, М., 1999: 9-14.
- Яценко М.К., Прокофьева Т.В., Воронина Л.П., Полунина О.С. Коррекция микроциркуляторных нарушений у больных с ишемической болезнью сердца. *Астраханский медицинский журнал*, 2009, 4(3): 92-98.
- Bertugli S, Colantuoni A, Coppini G, Intogluetta M. Hypoxia- or hyperoxia — motion in skeletal muscle microcirculation. *Am. J. Physiol.*, 1991, 260, 2(Pt.2): 362-372.
- Altmeyer P, Hoffmann K. Kutane Mikrozirkulation. M. Stucker: Springer PG, 2011. 242 p.