

**ВОЗМОЖНОСТИ НЕИНВАЗИВНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ДОППЛЕРОГРАФИИ В ОПРЕДЕЛЕНИИ НАРУШЕНИЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИФFUЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ**

Т.Д. ГЕЛЬТ, А.В. БОРСУКОВ

*ГБОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия,  
ул. Крупской, 28, г. Смоленск, Россия, 214019*

**Аннотация.** В настоящее время существует необходимость поиска дополнительной методики, позволяющей с достаточной степенью надежности и без ущерба для здоровья пациента с диффузными заболеваниями печени определить стадию заболевания, быстро оценить степень выраженности фиброза, в том числе в динамике, а также прогнозировать дальнейшее течение патологии. Ведь известно, что изменения, происходящие у пациентов с диффузными заболеваниями печени на сосудистом уровне носят системный характер. Выявление подобных изменений может способствовать прогнозированию течения заболевания, возможности пересмотра проводимой терапии. В статье обсуждаются клинические перспективы, преимущества использования неинвазивной лазерной доплеровской визуализации в качестве метода диагностики нарушений микроциркуляторного русла у пациентов, страдающих диффузными заболеваниями печени. Было обследовано 40 больных, страдающих циррозом печени алкогольного генеза, со стеатогепатитом смешанной этиологии, вирусным гепатитом «В» и «С» различной степени активности, которым проводилось исследование микроциркуляции с использованием неинвазивной лазерной доплерографии.

**Ключевые слова:** лазерная доплерография, лазерная доплерография, диффузные заболевания печени, диагностика

**NON-INVASIVE LASER DOPPLER OPPORTUNITIES IN THE DETERMINATION OF MICROCIRCULATION DISTURBANCES IN THE PATIENTS WITH DIFFUSE LIVER D ISEASE**

T.D. GELT, A.V. BORSUKOV

*Smolensk State Medical Academy, Str. Krupskaya, 28, Smolensk, Russia, 214019*

**Abstract.** Currently, it is necessary to find additional reliable technique (and without prejudice to the health of the patient with diffuse liver disease) to determine the stage of the disease, to quickly evaluate the degree of fibrosis, including dynamics, as well as to predict the further course of the disease. It is known that changes in patients with diffuse liver disease at the vascular level are systemic in nature. Identification of these changes may help predict disease course, the possibility of the therapy revising. Clinical perspectives, the benefits of using non-invasive laser Doppler imaging as a method of diagnosis of the microvasculature in patients with diffuse liver diseases are discussed in this paper. 40 patients with alcoholic liver cirrhosis, with steatohepatitis mixed etiology, viral hepatitis "B" and "C" of varying degrees of activity, which conducted the study of microcirculation using non-invasive laser Doppler were examined.

**Key words:** laser Doppler, diffuse liver disease, diagnosis.

В настоящее время показатели заболеваемости диффузными заболеваниями печени различной этиологии в мире неуклонно возрастают. При этом чрезвычайно актуальной социально-экономической и клинико-эпидемиологической проблемой здравоохранения во всех странах мира является цирроз печени. Согласно данным Европейской ассоциации по изучению печени, ведущую роль в формировании цирроза печени играет хроническая инфекция, обусловленная вирусными гепатитами В, С и D. В тоже время алкогольные заболевания печени, особенно в России, выходят на первое место по распространенности [2, 5]. Исходя из вышеизложенного, возникает необходимость поиска дополнительной методики, позволяющей с достаточной степенью надежности и без ущерба для здоровья пациента с диффузными заболеваниями печени определить стадию заболевания, быстро оценить степень выраженности фиброза, в том числе в динамике, а также прогнозировать дальнейшее течение патологии [2]. В настоящее время известно, что при формировании цирроза печени, кроме размеров, структуры и функции, изменения претерпевает и ее сосудистое русло. Было доказано, что определение степени изменения параметров кровотока важно для установления тяжести состояния пациента, выбора тактики лечения и прогнозирования течения заболевания [4]. Однако установлено, что эндотелиальные клетки синусоидов печени выполняют роль не только барьера между синусоидальной пластиной и паренхимой, но и активно участвуют в воспалительной реакции, редуцируя адгезию, элиминируя провоспалительные субстанции или, наоборот, продуцируя провоспалительные медиаторы и хемоаттрактанты [3]. Так у пациентов диффузными заболеваниями печени, особенно у пациентов с алко-

гольной болезнью, непрерывно прогрессирует гиперплазия эпителиоцитов, продуцирующих NO и эндотелин-1, которые являются – одними из наиболее важных медиаторов, участвующих в широком спектре физиологических и патологических процессов. Таким образом, сосудистые изменения, происходящие в организме у пациентов с диффузными заболеваниями печени носят системный характер. И в этом контексте микроциркуляторные нарушения относятся к числу патогенетически значимых в условиях поражения печени, так как способствуют более тяжелому течению болезни, формированию хронических и затяжных форм заболеваний [3]. Так поражение сосудов, функциональное и органическое, лежит в основе мраморности кожи, уртикарной или эриматозной сыпью, пастозности, «печеночных ладоней» и «сосудистых звездочек».

В течение последнего десятилетия для оценки состояния кровотока в микрососудах все большее приращение находит методика *лазерной доплерографии* (ЛД), которая позволяет оценить состояние кровотока на капиллярном уровне [5, 6]. Задача лазерной диагностики – извлечение информации о биообъекте, полученной в результате взаимодействия с ним лазерного излучения. Необходимо, чтобы эта информация характеризовала состояние объекта до взаимодействия, поэтому взаимодействие должно быть неразрушающим. Другими словами, это взаимодействие должно быть достаточно сильным, чтобы обеспечить получение необходимой информации, и то же время достаточно слабым, чтобы не вызвать существенного изменения состояния биообъекта. Лазерное излучение наилучшим образом соответствует этим требованиям. Во-первых, оптический диапазон включает в себя все основные частоты возбуждения биомолекул. Более короткие волны, попадающие в область ионизирующих излучений, грубо разрушают связи в биомолекулах, более длинные ничего не возбуждают. Во-вторых, уникальные свойства лазерного излучения, прежде всего пространственная и временная когерентность, позволяют предельно избирательно воздействовать на объект, а значит, задавать природе корректно поставленные вопросы [1]. В основе метода лазерной доплерографии лежит эффект Доплера – изменение частоты светового, при отражении от движущегося объекта, в данном случае – эритроцита. Метод позволяет получить в зависимости от используемого аппарата данные числовых показателей микроциркуляции. При этом следует учитывать, что к основным достоинствам метода лазерной визуализации относятся:

1. Неинвазивность, высокая наглядность, безопасность и простота исследования.
2. Наглядный контроль воздействия на организм пациента процесса лечения.
3. Обеспечение наблюдения за изменением параметров и функционированием систем организма до, в процессе и после проведения терапии в реальном масштабе времени.
4. Возможность клинической интерпретации динамической картины микроциркуляции с помощью математического моделирования и получения числовых характеристик, которые могут служить дополнительной информацией к качественной оценке микроциркуляторного русла и отображать даже незначительные изменения в количественном эквиваленте.
5. Возможность проведения консилиума врачей смежных специальностей для исключения ошибки интерпретации и выбора тактики лечения благодаря мониторинжной визуализации процесса.
6. Возможность архивации изображений [6-7].

Исходя из вышесказанного следует разработка вопросов диагностического и прогностического значения использования данного метода у пациентов, страдающих диффузными заболеваниями печени является важным направлением в гастроэнтерологии, которое может внести значительный вклад в решение проблем, связанных с ранней диагностикой и прогнозированием течения клинических форм данных заболеваний.

**Цель исследования** – изучение состояния микроциркуляторного русла у пациентов, страдающих различными формами диффузных заболеваний печени методом неинвазивной лазерной доплеровской визуализации.

**Материалы и методы исследования.** На базе гастроэнтерологического отделения ОГБУЗ «Клиническая больница №1 было обследовано 40 больных методом неинвазивной лазерной доплерографии с помощью аппарата ResearchLDI (Швейцария) [8]. Все пациенты были разделены на следующие группы (табл. 1).

*Таблица 1*

**Общая характеристика клинического материала по основным диагностическим критериям**

Клиническая группа	Характеристика группы
Циррозы алкогольной природы (n=16)	Класс А по Child- Pughn=2 Класс В по Child- Pugh n=6 Класс С по Child- Pugh n=8
Стеатогепатит смешанной природы (n=15)	Высокая доза этанола >40г\сутки для мужчин, для женщин >20 г\сутки (n=8) Умеренная доза этанола >21-39г\сутки для мужчин, для женщин >10-20 г\сутки (n=4) ИМТ>30 кг\м2
Хронические вирусные гепатиты (ХВГ)(n=9)	ХВГ «В»(n=3): HBV-DNA+;>100 тыс.\мл ХВГ «С» (n=4):HCV-RNA+;<400 МЕ\мл ХВГ «С» (n=2):HCV-RNA+;>400 МЕ\мл

Первую группу составили пациенты с циррозом печени алкогольного генеза (n=16); вторую группу – больные со стеатогепатитом смешанной этиологии (алкогольным (ASH) и неалкогольным стеатогепатитом (NASH) (n=15); третью группу пациентов составили больные с вирусным гепатитом «В» и «С» различной степени активности (n=9) (табл. 2). Контрольную группу составляли 15 пациентов с гастроэнтерологической патологией ЖКТ без заболеваний печени. В исследовании не участвовали пациенты с гемодинамически значимым атеросклерозом магистральных артерий головы и шеи (стеноз более 30%); пациенты с артериальной гипертензией более 5 лет в анамнезе; пациенты с правожелудочковой сердечной недостаточностью и кардиальным фиброзом печени, а также больные со сниженными показателями ФВД (индекс Тиффно <80%).

Таблица 2

**Общая клиническая характеристика больных**

Группы пациентов	Число наблюдений абс. %		Средний возраст	Мужчин		Женщин	
				Абс.	%	Абс.	%
Группа пациентов с циррозом печени	16	40	45,73±9,3	11	68,75	5	31,25
Группа пациентов со стеатогепатитом (NASH+ASH)	15	37,5	45,73±7,4	8	53,3	7	46,7
Группа пациентов с хроническим вирусным гепатитом «В» и «С»	9	22,5	40,94±8,6	5	55,6	4	44,4

Оценивались следующие показатели микроциркуляции в области тыла кисти, thenar и hypothenar правой и левой руки: *перфузии* (P) – количество эритроцитов, проходящее определенное расстояние, за единицу времени в данном объеме (относительные ед), *концентрация* (C) – количество эритроцитов, содержащееся в единице объема (относительные ед.), *скорость* (v) – расстояние, которое проходит определенное количество эритроцитов за единицу времени (мм/с). Кроме того, всем больным были проведены лабораторный анализ крови с определением основных биохимических параметров (АЛТ, АСТ, общего белка и общего билирубина), ультразвуковая томография печени с цветовым доплеровским картированием v. portae и v.lienalis; транзистентная ультразвуковая эластография печени. Для статистической обработки полученных количественных данных использовали программное обеспечение StatsgraphicsPlus 5.1. Применялись стандартные методы описательной статистики (p<0,05)

Все исследования проводились в стандартизированных условиях: в изолированном помещении, после 10 минутной адаптации, при комнатной температуре 25-26 С, после предварительной обработки исследуемой зоны (обезжиривание и удаление волосяного покрова).

**Результаты и их обсуждение.** По результатам неинвазивной лазерной доплерографии были выявлены нарушения кровотока во всех группах исследования (табл. 3).

Таблица 3

**Результаты неинвазивной лазерной доплерографии у пациентов, в области thenar и hypothenar**

Нозологическая группа	Перфузия, отн.ед	Концентрация отн.ед	Скорость, мм\с
«декомпенсация» микроциркуляции (n=12): Циррозы печени (n=12) – класс С(n=8), класс В (n=4)	230±1,5	31,78±3,9	10,78±4,9
«субкомпенсация» микроциркуляции (n=15) Циррозы печени(n=2) – класс А Цирроз печени класс В (n=2) Хронический вирусный гепатит (n=4) Стеатогепатит высокой активности (n=7)	187±4,5	45,67±4,3	5,98±6,9
«компенсация» микроциркуляции (n=13): Неалкогольныйстеатогепатит (n=8) – низкая активность Хронический вирусный гепатит (n=5) – низкая активность вируса	124±5,6	58, 2±4,3	3,48±6,0
Контрольная группа (n=15)	97,2±5,6	64,8±6,2	1,55±2,5

У большинства пациентов с циррозом печени в стадии субкомпенсации и во всех случаях декомпенсации цирроза печени, а также наблюдалось значительное усиление показателей кровотока более чем в 2,5 раза в области thenar и hypothenar по сравнению с контрольной группой (в основном за счет увеличения перфузии и скорости кровотока и снижения показателя концентрации) (рис. 1). Причем в области тыла кисти также были отмечены изменения показателей микроциркуляции ( $P = 188,5 \pm 3,56$  ед.,  $C = 90,45 \pm 3,2$  Ед,  $v = 3,15 \pm 5,1$  мм\с). Эту группу пациентов мы определили к категории больных с «декомпенсированным» кровотоком».

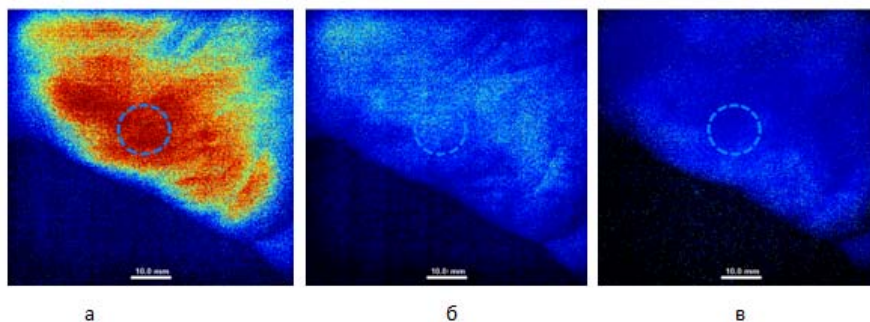


Рис.1. Изменение параметров кровотока у пациентов с циррозом печени в стадии декомпенсации в области thenar: значительное усиление параметров перфузии (а), концентрации (б), скорости (в) ( $P = 245,3$  ед.,  $C = 30,78$  Ед,  $v = 11,78$  мм\с)

В случае компенсации цирроза печени и у пациентов с вирусным гепатитом «С» высокой степени активности (РНК более 400 тыс. МЕ\мл), а также у половины больных 2 группы (со стеатогепатитом высокой степени активности,) было объективно доказано умеренное усиление кровотока в исследуемых областях в 1,2 раза ( $P = 187 \pm 4,5$  ед.,  $C = 45,678 \pm 4,3$  Ед,  $v = 5,98 \pm 6,9$  мм\с), что позволило отнести нам данную группу больных к категории пациентов с «субкомпенсированным» кровотоком (рис. 2).

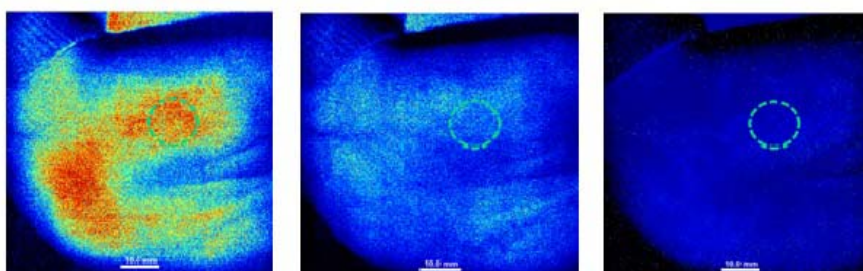


Рис.2. Изменение параметров микроциркуляции в области thenar у пациентов с «субкомпенсированным» кровотоком ( $P = 170$  ед.,  $C = 45,38$  Ед,  $v = 5,58$  мм\с)

Показатели микроциркуляции у больных с незначительной вирусной нагрузкой (РНК менее 400 тыс. МЕ\мл) и пациентов со стеатогепатитом неалкогольного генеза низкой степени активности оказались соизмеримы с показателями контрольной группы, что говорило о «компенсации» кровотока ( $P = 124 \pm 5,6$  ед.,  $C = 58,2 \pm 4,3$  Ед,  $v = 3,48 \pm 6,0$  мм\с (рис. 3).

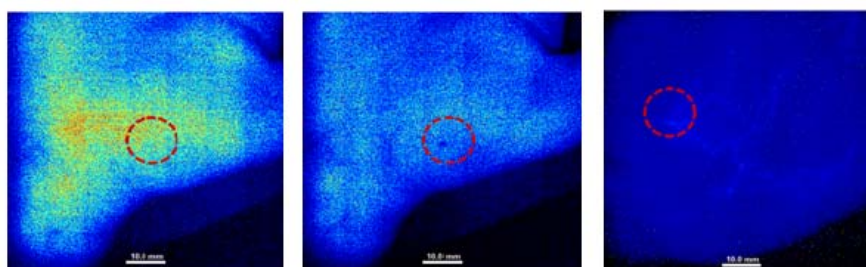


Рис.3. Изменение параметров микроциркуляции у пациентов с «компенсацией» кровотока ( $P = 124$  ед.,  $C = 53$  Ед,  $v = 3,11$  мм\с)

Мы провели анализ лабораторных тестов и данных ультразвуковых исследований. Так, по мере увеличения размеров печени и селезенки по данным УЗИ, нарастания степени фиброза печени по данным эластографии, а также нарастания активности аминотрансфераз происходило прогрессирования микроциркуляторных нарушений у пациентов (табл. 4).

Таблица 4

**Лабораторные и ультразвуковые данные у исследуемых пациентов, в зависимости от степени нарушения кровотока (M±m)**

Показатели	«Декомпенсация» кровотока (n=12)	«Субкомпенсация» кровотока (n=15)	«Компенсация» кровотока (n=13)
АЛТ(ЕД\л)	95,5±8,2	89,5±9,08	45,5±4,07
АСТ(ЕД\л)	88,9±3,05	49,2±6,14	38,2±4,4
Общий билирубин (мкм\л)	30,3±2,54	25,2±1,21	19,3±2,2
Правая доля печени, мм	198,4±4,5×148,7±5,6	166,6±3,8×134,3±6,0	134,5±4,8×78,3±5,9
Левая доля печени, мм	110,3±4,8×98,5±6,7	100,6±3,8×90,3±5,6	72,3±5,7×60,7±6,9
Длинник селезенки, мм	134,4±5,7	125±4,8	90,5±5,8
Поперечник селезенки, мм	58,4±4,5	50,6±4,8×134,3±6,0	45,5±6,9

Таким образом, чем выраженнее были изменения в печени, тем более значительными были выявленные изменения микроциркуляторного кровотока. В результате исследования была выявлена прямая связь между увеличением показателей скорости, перфузии кровотока и тяжестью поражения печеночной ткани. Эти векторы развития микроциркуляторных нарушений у пациентов с диффузными заболеваниями печени, на наш взгляд, являются прогностически значимыми в оценке дальнейшего течения патологии, однако, в свою очередь, требующие дальнейшего клинического исследования.

**Выводы.** Выявленные изменения количественных показателей перфузии, концентрации и скорости кровотока при диффузных заболеваниях печени говорят о вовлечении микроциркуляторного звена кровеносной системы организма в данный патологический процесс. При этом выраженность этих изменений зависит от формы и тяжести поражения печеночной ткани. Кроме того, исследование показало, что имеются клинические перспективы применения лазерной доплерографии в качестве одного из объективных быстрых неинвазивных дополнительных методов диагностики нарушений микроциркуляторного русла, за счет своей безопасности, простоты исследования.

#### Литература

1. Александров М.Т. Лазерная биофотометрия (теория, эксперимент, практика). М.: Техносила, 2008. 584 с.
2. Бережанский П.В., Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Современные представления об участии микроциркуляторных нарушений в патогенезе аллергического воспаления // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2012. №4(44). С.80-84
3. Борсуков А.В., Крюковский С.Б. [и др.] Эластография в клинической гепатологии. Смоленск: Издательство «Смоленская городская типография», 2011. 276 с.
4. Зафинова ВБ. Взаимосвязь состояния микроциркуляторного русла и эндотелиальных маркеров с гистологическими изменениями печени при хронической вирусной патологии // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2010. № 4. С. 74-75.
5. Хадарцев А.А., Зилов В.Г., Фудин Н.А. Избранные технологии диагностики. Тула: ООО РИФ «ИНФРА», 2008. 296 с.
6. Altmeyer P., Stücker M. Kutane Mikrozirkulation. Springer Berlin Heidelberg, 1997. P. 242
7. Anabelle M., Opazo Saez. Laser Doppler imager (LDI) scanner and intradermal injection for *in vivo* pharmacology in human skin microcirculation: responses to acetylcholine, endothelin- and their repeatability // British Journal of Clinical Pharmacology. 2005. 59(5). P. 511-519.
8. Leutenegger M., Martin-Williams E. Real-time full field laser Doppler imaging // Biomedical Optics Express. 2011. 6(2). P. 1470

#### Литература

1. Aleksandrov MT. Lazernaya biofotometriya (teoriya, experiment, praktika). Moscow: Tekhnosila; 2008. Russian.
2. Berezhanskiy PV, Mel'nikova IM, Mizernitskiy YuL. Sovremennye predstavleniya ob uchastii mikrotsirkulyatornykh narusheniy v patogeneze allergicheskogo vospaleniya. Regionarnoe krovoobrashchenie i mi-

krotsirkulyatsiya. 2012;4(44):80-4. Russian.

3. Borsukov AV, Kryukovskiy SB, et al. Elastografiya v klinicheskoy gepatologii. Smolensk: Izda-tel'stvo «Smolenskaya gorodskaya tipografiya»; 2011. Russian.

4. Zafirova VB. Vzaimosvyaz' sostoyaniya mikrotsirkulyatornogo rusla i endotelial'nykh markerov s gis-tologicheskimi izmeneniyami pecheni pri khronicheskoy virusnoy patologii. Meditsinskiy vestnik Se-vernogo Kavkaza. 2010;4:74-5. Russian.

5. Khadartsev AA, Zilov VG, Fudin NA. Izbrannye tekhnologii diagnostiki. Tula: OOO RIF «IN-FRA»; 2008. Russian.

6. Altmeyer P, Stücker M. KutaneMikrozirkulation. Springer Berlin Heidelberg; 1997.

7. Anabelle M, OpazoSaez. Laser Doppler imager (LDI) scanner and intradermal injection for in vivo phar-macology in human skin microcirculation: responses to acetylcholine, endothelin- and their repeatability. British Journal of Clinical Pharmacology. 2005;59(5):511-9.

8. Leutenegger M, Martin-Williams E. Real-time full field laser Doppler imaging. Biomedical Optics Express. 2011;6(2):1470.