

© Коллектив авторов, 2012
УДК 612.13:616.155.194.161-08

Заика С.Н., Жилкова Н.Н., Сейидов В.Г.

ОСОБЕННОСТИ ГЕМОДИНАМИКИ ПЕЧЕНИ ПРИ ВИТАМИН В12-ДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

ФБУ «1477 военно-морской клинический госпиталь флота», Владивосток;
ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет», Владивосток

Обследованы 76 пациентов витамин-В12-дефицитной анемией пожилого возраста. Основной особенностью печёночной гемодинамики при витамин-В12-дефицитной анемии является низкий артериальный приток крови к печени. В дальнейшем появляются качественно новые признаки – замедление венозного возврата крови, повышение периферического тонуса печёночных сосудов, что является причиной снижения объёмных величин кровообращения печени. Имеется зависимость печёночного кровотока от состояния центральной гемодинамики, активности калликреин-кининовой системы и уровня гистамина плазмы крови.

Ключевые слова: гемодинамика печени, калликреин, гистамин, витамин-В12-дефицитная анемия.

Витамин-В12-дефицитная анемия является патогенетической основой серьёзных нарушений системной и органной гемодинамики, требующих своевременного выявления, проведения эффективной терапии.

Печень представляет собой центральный орган химического гомеостаза организма. Важнейшим патогенетическим фактором, обуславливающим её поражение, является гипоксия гепатоцитов [2, 11, 12]. В последнее время появились единичные сообщения о глубоких изменениях паренхимы печени при витамин-В12-дефицитной анемии [4, 11], что объясняется её митохондриальной недостаточностью, возникающей при недостатке витамина В12 [3]. Однако значительные компенсаторные возможности органа делают диагностику его поражений достаточно трудной задачей. Одним из объективных показателей функционального состояния печени при витамин-В12-дефицитной анемии, определяющим в значительной мере тяжесть заболевания и тем самым его прогноз, является оценка внутрипечёночного кровообращения [7].

Состояние печёночного кровотока во многом определяется системной гемодинамикой и уровнем вазоактивных компонентов плазмы крови, среди которых биогенные амины, в частности, гистамин и калликреин-кининовая система занимают важное место [5, 9, 10, 14, 15]. В проведённых нами ранее исследованиях было выяснено, что для витамин-В12-дефицитной анемии с длительностью заболевания не более 2 лет характерен гиперкинетический тип центральной гемодинамики, который в последующем трансформируется в гипокинетический [6]. Кроме того, имеется повышение активности калликреин-кининовой системы и уровня гистамина плазмы крови.

Цель настоящего исследования состоит в оцен-

ке особенности кровообращения печени у больных витамин-В12-дефицитной анемией в зависимости от тяжести и длительности заболевания, проанализировать влияние на него системного кровотока и вазоактивных систем плазмы крови (калликреин-кининовая система и биогенные амины).

Материал и методы. Под нашим наблюдением находилось 76 пациентов с витамин-В12-дефицитной анемией: 32 мужчины и 44 женщины. Пациентов с анемией средней степени тяжести было 33 (средний возраст $65,8 \pm 3,55$ лет), с тяжёлой – 43 (средний возраст $63,4 \pm 3,3$ года). Ретроспективное изучение амбулаторных карт с оценкой показателей клинического анализа крови показало, что в течение длительного времени у больных имелось снижение содержания гемоглобина и числа эритроцитов, однако диагноз анемии не был поставлен своевременно. Средняя продолжительность заболевания от первого анализа со сниженным уровнем гемоглобина (по амбулаторным картам) до первой госпитализации больного составила $4,93 \pm 0,23$ года. У 32 пациентов продолжительность заболевания была менее 2 лет (у 15 – с анемией средней тяжести и 17 – с тяжёлой), у 44 – превышала 2 года (19 – с анемией средней тяжести и 25 – с тяжёлой).

Диагноз витамин-В12-дефицитной анемии верифицирован у больных на основании характерной клинической картины (сочетание признаков анемического синдрома, поражения желудочно-кишечного и признаки фуникулярного миелоза) и лабораторных данных (анемия гиперхромного характера, макроцитоз, мегалоцитоз эритроцитов, мегалобластический тип кроветворения). У всех больных было проведено исследование костного мозга.

О состоянии калликреин-кининовой системы судили по уровню калликреина, прекалликреина, а1-

ингибитор протеиназ и α_2 -макроглобулин в плазме крови. Использовались методики, разработанные Т.С. Пасхиной, А.В. Кринской и В.Ф. Нартиковой [9, 10, 15].

Для исследования уровня гистамина плазмы крови использован флюориметрический метод Шора в модификации В. Н. Молочного [14].

Для оценки внутрипечёночной гемодинамики использован метод тетраполярной реографии по А.С. Логинову и Ю.Т. Пушкарю в модификации Н.С.Каплана [7]. Метод достаточно прост в применении, требует мало времени, неинвазивен, не влияет на гемодинамику, может применяться достаточно часто и использоваться для динамического наблюдения и обладает хорошей информативностью [12, 13]. Сравнивая результаты одного из методов определения кровотока в печени – уевиридинового, с данными реогепатограммы было выяснено, что показатели печёночной гемодинамики при нем хорошо согласуются с данными тетраполярной реогепатографии. Коэффициент корреляции был от +0,79 до +0,84. Все это делает метод реогепатографии весьма ценным [2, 13]. Запись реогепатограмм больным проводилась утром натощак до приёма лекарственных препаратов.

Контрольную группу составили 52 практически здоровых человека, сопоставимых по возрасту и полу. Из обследования исключались люди, имевшие в анамнезе заболевания, способные повлиять на результаты исследования.

Для оценки печёночного кровотока контролировались следующие параметры [2, 7, 13]: реографический индекс систолический, реографический индекс диастолический, дикротический индекс, скорость быстрого кровенаполнения, скорость медленного кровенаполнения, амплитудно-частотный показатель, минутный объем кровообращения печени, удельный печёночный кровоток.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием прикладного пакета компьютерных программ Statistica 7. Проверка нормальности выборок осуществлялась с помощью оценок коэффициентов асимметрии и эксцесса. Рассчитывались средняя выборки и ошибка средней ($M \pm m$). Достоверность различий для зависимых и независимых выборок между двумя средними оценивалась по критерию Стьюдента (t). Различия сравниваемых показателей принимались за статистически значимые результаты при $p < 0,05$ (95%). Степень связи между изучаемыми признаками, определялась с помощью коэффициента корреляции (r) по формуле Пирсона для количественных данных.

Результаты исследования и их обсуждение. При анемии средней степени тяжести имеется

повышение тонуса крупных ветвей печёночной артерии со снижением скорости кровотока по ним (скорость быстрого кровенаполнения ниже нормы в 1,54 раза, $p < 0,05$), что ведет к нарушению артериального притока крови к печени (реографический индекс систолический и амплитудно-частотный показатель ниже нормы в 1,71 и 1,43 раза, $p < 0,05$) (табл. 1). Существует нарушение венозного возврата крови, но менее выраженное, чем изменение артериального притока (реографический индекс диастолический ниже нормы в 1,31 раза, $p < 0,05$). Данные гемодинамические сдвиги поддерживают объёмные показатели печёночного кровотока на должном уровне. У больных с тяжелой витамин-В12-дефицитной анемией усугубились изменения: помимо нарушения артериального притока (скорость быстрого кровенаполнения, реографический индекс систолический и амплитудно-частотный показатель ниже нормы, соответственно, в 1,61, $p < 0,05$, 1,83 и 1,46 раза, $p < 0,05$) и венозного возврата (реографический индекс систолический ниже нормы в 1,37 раза, $p < 0,05$), появились признаки замедления кровотока по мелким ветвям печёночной артерии (скорость медленного кровенаполнения ниже нормы в 1,21 раза, $p < 0,05$). Однако объёмные показатели печёночной гемодинамики остаются в пределах контрольных величин.

Существуют определённые отличия кровообращения печени у больных в зависимости от длительности анемии (табл. 1). При анемии средней степени тяжести и длительности заболевания менее 2 лет имеется уменьшение артериального притока (реографический индекс систолический и амплитудно-частотный показатель, соответственно, в 1,66, $p < 0,05$ и 1,43 раза, $p < 0,05$) из-за снижения скорости быстрого кровенаполнения (в 1,44 раза, $p < 0,05$). При более длительном анамнезе болезни, наряду с признаками артериальной гиповолемии (скорость быстрого кровенаполнения, реографический индекс систолический и амплитудно-частотный показатель ниже нормы, соответственно, в 1,64, 1,8 и 1,45 раза, $p < 0,05$), появляются признаки нарушенного венозного возврата крови (реографический индекс диастолический ниже нормы в 1,44 раза, $p < 0,05$). Повысился периферический сосудистый тонус (дикротический индекс выше нормы в 1,24 раза, $p < 0,05$), что, в сочетании с уменьшением скорости кровотока по мелким ветвям печёночной артерии (скорость медленного кровенаполнения ниже нормы в 1,31 раза, $p < 0,05$), способствует снижению объёмного кровотока в печени (ниже нормы в 1,27 раза, $p < 0,05$), хотя, собственно печёночный кровоток сохранился в пределах нормальных величин.

Таблица 1

Показатели печеночного кровотока у больных витамин В12-дефицитной анемией с различной длительностью заболевания

КОНТРОЛЬ, n = 52	Показатели гемодинамики печени у исследуемых в зависимости от длительности заболевания (M±m)	
	Менее 2-х лет, n= 15/17	Более 2-х лет, n= 19/25
Реографический индекс систолический (усл. ед.) 0,679±0,034	<u>0,387±0,032**</u> 0,415±0,034**	<u>0,374±0,036**</u> 0,363±0,037**
Реографический индекс диастолический (усл. ед.) ,410±0,026	<u>0,314±0,024</u> 0,305±0,027	<u>0,253±0,023**</u> 0,306±0,024**
Амплитудно-частотный показатель (усл. ед.) 0,783±0,041	<u>0,562±0,044**</u> 0,501±0,053	<u>0,541±0,045**</u> 0,422 ±0,045**
Минутный объем кровообращения печени (мл/мин) 28,161±27,757	<u>515,563±35,436</u> 515,933±34,153	<u>496,43±32,154*</u> 474,903±37,214*
Удельный печеночный кровоток (мл/мин/100 г) 41,988±2,715	<u>42,035±3,174</u> 40,723±3,343	<u>37,642±2,931</u> 38,253±3,124*
Скорость быстрого кровенаполнения (ом/сек) 0,530±0,031	<u>0,326±0,035**</u> 0,368±0,035	<u>0,321±0,035**</u> 0,334±0,036**
Скорость медленного кровенаполнения (ом/сек) 0,170±0,010	<u>0,146±0,016</u> 0,142±0,015	<u>0,142±0,014*</u> 0,135±0,013*
Дикротический индекс (усл. ед.) 0,486±0,026	<u>0,534±0,032</u> 0,551±0,034	<u>0,543±0,034*</u> 0,574±0,034*

Примечание: n – число больных, в числителе показатели больных анемией средней тяжести, в знаменателе – тяжелой: р – уровень значимости различий больных и контрольной группы, р<0,05–*.

У больных с тяжелой витамин-В12-дефицитной анемии и анамнезом заболевания менее 2-х лет, так же, как при анемии средней степени тяжести, основной особенностью гемодинамики печени является нарушение артериального притока, как следствие замедления кровотока по крупным ветвям печеночной артерии. По мере увеличения длительности болезни нарушения печеночного кровотока усугубляются: снижение артериального притока более выражено, появляется замедление венозного возврата крови (реографический индекс диастолический ниже нормы в 1,54 раза, $p<0,05$). Повышение тонуса как крупных, так и мелких ветвей печеночной артерии с замедлением скорости кровотока по ним (дикротический индекс выше нормы в 1,29 раза, $p<0,05$; скорость быстрого кровенаполнения и скорость медленного кровенаполнения ниже нормы, соответственно, в 1,73; $p<0,05$ и 1,31 раза, $p<0,05$) являются причиной снижения объемных показателей печеночной гемодинамики и удельного печеночного кровотока ниже нормы, соответственно, в 1,32 и 1,38 раза, $p<0,05$).

У пациентов с витамин-В12-дефицитной анемией характерны изменения системной гемодинамики, зависящие от тяжести и длительности анемии [6]. Для уточнения взаимосвязи основных параметров реогепаграфии и центральной гемодинамики проведен корреляционный анализ.

У больных со средней и тяжелой степенью анемии с длительностью заболевания менее 2-х лет сформировался гиперкинетический тип системной гемодинамики. В этих условиях существует отрицательное влияние повышенного уровня сердечно-

го индекса на величины: реографический индекс систолический (анемия средней тяжести/тяжелая $r=-0,72/-0,78$), амплитудно-частотный показатель (соответственно, $r=-0,63/-0,54$) и скорость быстрого кровенаполнения (соответственно, $r=-0,76/-0,71$), отражающих артериальный приток. По-видимому, это является защитным механизмом, предохраняющим печень от перегрузки объемом крови. Основное влияние на это оказывает повышенный уровень калликрейна плазмы крови, от которого зависят, в большей степени, скорость быстрого кровенаполнения (соответственно, $r=-0,54/-0,63$), а также реографический индекс систолический (соответственно, $r=-0,54/-0,63$) и амплитудно-частотный показатель (соответственно, $r=-0,46/-0,39$). Достаточный уровень реографического диастолического индекса у больных с коротким анамнезом витамин-В12-дефицитной анемии поддерживается повышенным ударным объемом (соответственно, ударный объем – реографический индекс диастолический $r=0,56/0,61$), хотя и испытывает отрицательное влияние гипергистаминемии (соответственно, гистамин – реографический индекс диастолический $r=-0,62/-0,69$). Существует умеренной выраженности отрицательная корреляционная зависимость между уровнем калликрейна плазмы крови и дикротического индекса (соответственно, $r=-0,42/-0,36$). Достаточный уровень минутного объема кровообращения печени и удельного печеночного кровотока обеспечиваются объемными величинами системного кровообращения: (соответственно, сердечный индекс – минутный объем кровообращения печени $r=0,42/0,34$; сердечный индекс – удельный печеноч-

ный кровоток $r=0,49/0,44$) и рабочий индекс левого желудочка – минутный объем кровообращения печени $r=0,48/0,39$; рабочий индекс левого желудочка – удельный печеночный кровоток $r=0,57/0,50$).

При длительности витамин-B12-дефицитной анемии более 2-х лет у больных сформировался гипокинетический тип системной гемодинамики, при этом имеется определённое влияние объемных параметров центральной гемодинамики на показатели

артериального притока крови, связи между сердечным индексом и реографическим индексом систолическим, амплитудно-частотным показателем, скоростью быстрого кровенаполнения становятся положительными, умеренно выраженными (соответственно, $r=0,45/0,47$; $r=0,40/0,42$; $r=0,51/0,56$). Сохраняется зависимость между сердечным индексом и реографическим диастолическим индексом ($r=0,58/0,66$).

Таблица 2

Показатели калликреин-кининовой системы, уровень гистамина плазмы крови у больных витамин-B12-дефицитной анемией с различной длительностью заболевания

Контроль, n = 52	Пациенты витамин-B12-дефицитной анемией, (M±m)	
	менее 2-х лет, n = 15/17	более 2-х лет n = 19/25
Калликреин 79,261 ±2,542 нмоль/мин/мл	<u>107,942±7,734*</u> 101,722±5,941*	<u>103,161±5,910*</u> 97,413±4,129**
Прекалликреин 373,698±12,459 нмоль/мин/мл	<u>390,916±19,730*</u> 375,914±20,432**	<u>366,853±17,781**</u> 374,752±18,916*
a1-ингибитор протеиназ 28,400±1,063 ИЕ/мл	<u>38,457±2,274*</u> 41,276±2,382**	<u>36,952±2,486*</u> 38,671±2,633**
α-2-макроглобулин 3,241±0,132 ИЕ/мл	<u>4,261±0,217*</u> 4,674±0,238***	<u>4,002±0,208**</u> 4,326±0,238***
Гистамин 0,559±0,020 мкмоль/л	<u>0,702±0,043*</u> 0,681±0,042**	<u>0,735±0,0412**</u> 0,710±0,043**

Примечание: n – число больных, в числителе показатели больных анемией средней тяжести, в знаменателе – тяжелой; p – уровень значимости различий больных и контрольной группы, p<0,05 – *.

У больных B12-дефицитной анемией под воздействием вазоактивных субстратов происходит снижение скорости кровотока по крупным ветвям печёночной артерии (соответственно, калликреин – скорость быстрого кровенаполнения $r=-0,61/0,68$), ведущее к ухудшению артериального притока (соответственно, калликреин – реографический индекс систолический $r=-0,67/0,72$), спазм внутривенных вен с затруднением венозного оттока (соответственно, гистамин – реографический индекс диастолический $r=-0,73/-0,79$). Появляется средней силы корреляционная зависимость между уровнем УПСС и дикротического индекса (соответственно, $r=0,49/0,47$), которые испытывают влияние повышенного уровня гистамина плазмы крови (соответственно, гистамин – дикротический индекс $r=0,53/0,47$). Воздействие калликреина на величину дикротического индекса и скорость медленного кровенаполнения в этой фазе заболевания не определяется. Низкие показатели сердечного индекса при длительном течении витамин-B12-дефицитной анемии определяют снижение объемных значений печёночной гемодинамики (соответственно, сердечный индекс – минутный объем кровообращения печени $r=0,69/0,78$; сердечный индекс – удельный печёночный кровоток $r=0,74/0,80$).

Таким образом, у больных витамин-B12-дефицитной анемией имеются нарушения печеночного кровотока. Степень выраженности крово-

обращения печени зависит от тяжести анемии и её продолжительности. При недлительном течении заболевания отмечается низкий артериальный приток крови к печени. В дальнейшем появляются качественно новые признаки – замедление венозного возврата крови, повышение периферического тонуса печеночных сосудов, которые являются причиной снижения объемных величин кровообращения печени. Гиперкинетический тип системной гемодинамики не является определяющим в развитии нарушении кровообращения печени. В свою очередь, гипокинетический тип центрального кровообращения отрицательно влияет на печеночную гемодинамику.

Больным витамин-B12-дефицитной анемией нужен динамичный мониторинг изменений печеночной гемодинамики с целью её своевременной коррекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулкадыров К.М. Гематология. – М.: Эксмо, СПб.: Сова, 2004. 928 с.
2. Берестень Н.Ф., Нельга О.Н. Состояние артериального кровообращения печени при сердечной недостаточности и портальной гипертензии // Функцион. диагн. (SonoAce International). 2001. № 8. С. 38-42.
3. Воробьев П.А. Анемический синдром. – М.: Ньюдиамед, 2002. 166 с.

4. Воробьев А.И. руководство по гематологии. – М.: Ньюдиамед, 2007. 1275 с.
5. Гаврилова Т.Ю. Современные методы визуализации, калликреин-кининовая система, онкомаркеры в диагностике и мониторинге распространенных форм эндометриоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. 22 с.
6. Заика С.Н., Жилкова Н.Н. Особенности центральной гемодинамики при витамин В12-дефицитной анемии // Тихоокеан. мед. журн. 2010. № 1. С. 21-24.
7. Каплан Н.С., Карлинский В.М. Количественное определение печеночного кровотока методом тетраполярной реогепагографии // Здравоохран. Казахстана. 1982. № 4. С. 41-43.
8. Мамаев Н.Н., Рябов С.И. Гематология. – СПб.: СпецЛит, 2008. 543 с.
9. Нартикова В.Ф., Пасхина Т.С. Унифицированный метод определения α 1-антитрипсина и α 2-макроглобулина в сыворотке крови // Вопр. мед. химии. 1979. № 4. С. 494-499.
10. Пасхина Т.С., Якубовская Р.И., Баженова Г.Е. Модифицированный хроматографический метод определения калликреина и прекалликреина в плазме крови человека: Методические рекомендации. – М.: Медицина, 1984. 10 с.
11. Подымова С.Д. Болезни печени: руководство для врачей. – М.: Медицина, 2005. 768 с.
12. Пчелко С.П. Функциональное состояние печени при анемиях и гемобластозах: автореф. дис.... канд. мед. наук. Петрозаводск, Петрозаводский государственный университет. 1973. 24 с.
13. Ронкин М.А., Иванов Л.Б. Реография в клинической практике. – М.: Научно-медицинская фирма МБН. 1997. 403 с.
14. Сидельников Ю.Н., Сиворахша Г.А. Методические рекомендации по определению гистамина, серотонина и факторов их естественной инактивации. – Хабаровск, Дальневосточный государственный медицинский университет. 1994. 10 с.
15. Удут В.В., Каиров Г.Т., Карпов А.Б. Оценка резервных возможностей калликреин-кининовой системы крови здоровых людей // Клини. лаб. диагн. 1998. № 5. С. 9-10.

Zaika S.N., Zhilkova N.N., Seyidov V.G. **Features lienal haemodynamic at vitamin-B12-dephycinsy of the anemia.** *Naval Clinical Hospital of Pacific Fleet, Ivanovskaya st., 4, Vladivostok, 690005, Russia; Vladivostok State Medical University, Ostryakova pr., 2, Vladivostok, 690062, Russia;*

Features hemodynamic a liver and biochemical changes are analysed at the B12-scarce anemia at elderly patients. It is revealed, that for the B12-scarce anemia the following deviations(rejections) from norm hepatic hemodynamic which degree of expressiveness are characteristic depends. Thus it is revealed dependence of expressiveness of these changes on a degree of weight of an anemia. hypokinetic type system hemodynamic negatively influences on hepatic hemodynamic. Attributes of influence kallikrein, and hystamin on parameters of a hepatic blood-groove are revealed: kallikrein defines(determines) a condition of branches of a hepatic artery and a capillary channel of a liver, hepatic veins test influence of the raised(increased) gistamin level plasmas of blood. Hence, changes hepatic hemodynamic at patients about vitamin the B12-scarce anemia can be a pathogenetic basis for occurrence of infringements of function of a liver.

Keywords: hepar hemodynamic, anemia, gistamin, kallikrein.

Автор-корреспондент:

Сейидов Валерий Гамитович – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии Владивостокского государственного медицинского университета. Служебный адрес: 690000, Владивосток, проспект Острякова, 2. Тел.: (423)2998-222; e-mail: 998222@mail.ru

© В.Т. Коваль, 2012
УДК 007.51:331.101.1

Коваль В.Т.

МОНИТОРИРОВАНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ ОБИТАНИЯ И ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОПЕРАТОРОВ ЧЕЛОВЕКО-МАШИННЫХ СИСТЕМ

ФБУ «1477 военно-морской клинический госпиталь флота», Владивосток

Ключевые слова: человеко-машинные системы, безопасность, операторы.

Мультифакторные изменения окружающей среды могут достигать степени чрезвычайного раздражителя, когда реакция организма и превышает референтные пределы физиологических значений, достигая уровня болезни.

Защитно-приспособительные компенсаторные реакции в ответ на раздражение стереотипно проявляются в различных формах (артериальная гипертензия, высокая температура, аллергия и др.), что в зависимости от степени выраженности осложняется