

ОСОБЕННОСТИ ГЕМОДИНАМИКИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ВИТАМИН В₁₂-ДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ

Н.Н. Жилкова

(Владивостокский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. Ю.В. Каминский, кафедра
госпитальной терапии, зав. — д.м.н., проф. Н.Д. Татаркина)

Резюме. Цель нашего исследования состоит в изучении особенности кровообращения печени у больных витамин В₁₂-дефицитной анемией в зависимости от тяжести и длительности заболевания, выявлении влияния на него системного кровотока и вазоактивных систем плазмы крови. Обследовано 74 больных витамин В₁₂-дефицитной анемией. Основной особенностью печеночной гемодинамики при недлительном течении заболевания является низкий артериальный приток крови к печени. В дальнейшем появляются качественно новые признаки — замедление венозного возврата крови, повышение периферического тонуса печеночных сосудов, что являются причиной снижения объемных величин кровообращения печени. Имеется зависимость печеночного кровотока от состояния центральной гемодинамики, активности калликреин-кининовой системы и уровня гистамина плазмы крови.

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

Анемии являются наиболее частой патологией, встречающейся в практике врача любой специальности, причем у больных пожилого и старческого возраста преобладающей становится витамин В₁₂-дефицитная анемия. Среди лиц старше 60 лет ее частота достигает 1%, а среди жителей старше 75 лет составляет уже 4% [2].

Печень представляет собой центральный орган химического гомеостаза организма. Важнейшим патогенетическим фактором, обуславливающим ее поражение, является гипоксия гепатоцитов [1]. В последнее время появились сообщения о глубоких изменениях паренхимы печени при витамин В₁₂-дефицитной анемии [6], что объясняют ее митохондриальной недостаточностью, возникающей при недостатке витамина [7]. Однако значительные компенсаторные возможности органа делают диагностику ее поражений достаточно трудной задачей. Одним из объективных показателей функционального состояния печени, определяющим в значительной мере тяжесть заболевания и тем самым его прогноз, является оценка внутрипеченочного кровообращения [8].

Состояние печеночного кровотока во многом определяется системной гемодинамикой и уровнем вазоактивных компонентов плазмы крови, среди которых биогенные амины (гистамин) и калликреин-кининовая система (ККС) занимают важное место [3,9]. В проведенных нами ранее исследованиях было выяснено, что для витамин В₁₂-дефицитной анемии с длительностью заболевания не более 2 лет характерен гиперкинетический тип центральной гемодинамики (ЦГД), который в последующем трансформируется в гипокинетический. Кроме того, имеется повышение активности калликреин-кининовой системы и уровня гистамина плазмы крови (Г). В связи с этим нам представляется интересным уточнить характер кровообращения печени у данных больных, проанализировать влияние центральной гемодинамики и биологически активных компонентов плазмы крови (калликреин-кининовая система и биогенные амины) на состояние печеночного кровотока.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 74 больных витамин В₁₂-дефицитной анемией: 30 (40,5%) мужчин

и 44 (59,5%) женщины. Больных с анемией средней степени тяжести было 34 (средний возраст 65,75±3,39 лет), с тяжелой — 40 (средний возраст 62,62±2,44 года). Средняя длительность заболевания от момента выявления снижения гемоглобина до настоящего исследования составила 4,96±0,25 года. У 34 больных анамнез заболевания был менее 2 лет (у 16 — с анемией средней степени тяжести и 18 — с тяжелой), у 40 — превышал 2 года (соответственно, у 18 и 22). Контрольная группа состояла из 52 практически здоровых испытуемых лиц того же возраста и пола. Отбор в группы проводился на основании тщательного сбора анамнеза, а также данных текущих клинических, инструментальных и лабораторных обследований. Из обследования исключались люди, имеющие в анамнезе заболевания, способные повлиять на результаты проводимого исследования.

Для оценки внутрипеченочной гемодинамики использован метод тетраполярной реографии по А.С. Логинову и Ю.Т. Пушкарю [5] в модификации Н.С. Каплана [4] с определением амплитудных (РИС — реографический индекс систолический, РИД — реографический индекс диастолический, АЧП амплитудно-частотный показатель и ДИ — дикротический индекс), объемных (МОКп — минутный объем кровотока печени и Q100 — удельный кровоток печени) и скоростных (Vб — скорость быстрого и Vм — скорость медленного кровенаполнения) параметров. Запись реограмм больных проводилась натошак или через 2 часа после еды с исключением приема лекарственных препаратов.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием прикладного пакета анализа табличного редактора Microsoft Excel 2002 для персонального компьютера. 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. Сила связей оценивалась по величине коэффициента корреляции

ляции: сильная — при $r=0,7$ и более, средняя — при $r=0,3$ — $0,7$, слабая — при $r=0,3$ и менее. Направленность связей оценивалась по знаку коэффициентов корреляции.

Результаты и обсуждения

При изучении печеночного кровотока у больных витамин B_{12} -дефицитной анемией при поступлении в стационар установлены определенные его изменения. При анемии средней степени тяжести имеется повышение тонуса крупных ветвей печеночной артерии со снижением скорости кровотока по ним (V_6 ниже нормы в 1,53 раза, $p<0,001$), что ведет к нарушению артериального притока крови к печени (РИС и АЧП ниже нормы в 1,72 и 1,44 раза, $p<0,001$). Существует нарушение венозного возврата крови, но менее выраженное, чем изменение артериального притока (РИД ниже нормы в 1,32 раза, $p<0,05$). Данные гемодинамические сдвиги поддерживают объемные показатели печеночного кровотока на должном уровне. У больных с тяжелой витамин B_{12} -дефицитной анемией изменения, помимо нарушения артериального притока (V_6 , РИС и АЧП ниже нормы, соответственно, в 1,60, $p<0,01$, 1,83 и 1,46 раза, $p<0,001$) и венозного возврата (РИС ниже нормы в 1,37 раза, $p<0,01$), появились признаки замедления кровотока по мелким ветвям печеночной артерии (V_m ниже нормы в 1,21 раза, $p<0,05$). Однако объемные показатели печеночной гемодинамики остаются не нарушенными.

Существуют определенные 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 (РИС и АЧП, соответственно, в 1,66, $p<0,001$ и 1,43 раза, $p<0,01$) из-за снижения V_6 (в 1,44 раза, $p<0,01$). При более длительном анамнезе болезни, наряду с признаками артериальной гиповолемии (V_6 , РИС и АЧП ниже нормы, соответственно, в 1,64, 1,80, $p<0,001$ и 1,45 раза, $p<0,01$), появляются признаки нарушенного венозного возврата крови (РИД ниже нормы в 1,44 раза, $p<0,01$). Повысился периферический сосудистый тонус (ДИ выше нормы в 1,24 раза, $p<0,05$), что, в сочетании с уменьшением скорости кровотока по мелким ветвям печеночной артериям (V_m ниже нормы в 1,31 раза, $p<0,05$), способствует снижению объемного кровотока в печени (МОКп ниже нормы в 1,27 раза, $p<0,05$), хотя собственно печеночный кровоток сохранился в пределах нормальных величин.

У больных с тяжелой витамин B_{12} -дефицитной анемией и анамнезом заболевания менее 2 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 (РИД ниже нормы в 1,54 раза, $p<0,001$). Повышение тонуса как крупных, так и мелких ветвей печеночной артерии с замедлением ско-

Таблица 1

Показатели реогепаграфии у больных витамин B_{12} -дефицитной анемией с различной длительностью заболевания

Контроль, n = 52	Средние величины ($M \pm m$) показателей гемодинамики печени у исследуемых в зависимости от длительности заболевания	
	менее 2 лет, n = 16/18	более 2 лет, n = 18/22
РИС (усл. ед.) 0,679 $\pm$ 0,034	0,410 $\pm$ 0,041*** 0,397 $\pm$ 0,039***	0,376 $\pm$ 0,037*** 0,346 $\pm$ 0,034***
РИД (усл. ед.) 0,410 $\pm$ 0,026	0,334 $\pm$ 0,033 0,330 $\pm$ 0,032	0,285 $\pm$ 0,028** 0,266 $\pm$ 0,027***
АЧП (усл. ед.) 0,783 $\pm$ 0,041	0,546 $\pm$ 0,053** 0,552 $\pm$ 0,055**	0,541 $\pm$ 0,054** 0,521 $\pm$ 0,052***
МОКп (мл/мин) 528,161 $\pm$ 27,757	615,620 $\pm$ 41,907 592,680 $\pm$ 37,214	416,104 $\pm$ 37,263* 400,256 $\pm$ 36,849*
Q100(мл/мин/100г) 41,988 $\pm$ 2,715	49,405 $\pm$ 3,919 44,405 $\pm$ 3,793	33,362 $\pm$ 3,338 30,362 $\pm$ 3,138*
V_6 (ом/сек) 0,530 $\pm$ 0,031	0,367 $\pm$ 0,036** 0,354 $\pm$ 0,034**	0,324 $\pm$ 0,031*** 0,307 $\pm$ 0,031***
V_m (ом/сек) 0,170 $\pm$ 0,010	0,152 $\pm$ 0,014 0,148 $\pm$ 0,013	0,130 $\pm$ 0,013* 0,130 $\pm$ 0,012*
ДИ (усл. ед.) 0,486 $\pm$ 0,026	0,475 $\pm$ 0,036 0,498 $\pm$ 0,038	0,603 $\pm$ 0,048* 0,625 $\pm$ 0,049*

Примечание (то же и в другой таблице): n — число больных, в числителе показатели больных анемией средней тяжести, в знаменателе — тяжелой; p — уровень значимости различий больных и контрольной группы, $p<0,05$ — *, $p<0,01$ — **, $p<0,001$ — ***.

рости кровотока по ним (ДИ выше нормы в 1,29 раза, $p<0,05$; V_6 и V_m ниже нормы, соответственно, в 1,73, $p<0,001$ и 1,31 раза, $p<0,05$) являются причиной снижения собственно объемных показателей печеночной гемодинамики (МОКп и Q100 ниже нормы, соответственно, в 1,32 и 1,38 раза, $p<0,05$).

В проведенных ранее исследованиях было выяснено, что для витамин B_{12} -дефицитной анемии характерно изменения системной гемодинамики, зависящие как от тяжести анамнестического синдрома, так и длительности заболевания. Кроме того, имеется повышение активности калликреин-кининовой системы и гипергистаминемия (табл. 2). Для уточнения взаимосвязи основных параметров реогепаграфии (РГГ) и ЦГД, а также выяснения влияний ККС и уровня гиперсеротонинемии на них, проведен корреляционный анализ.

У больных со средней и тяжелой степенью анемии с длительностью витамин B_{12} -дефицитной анемии менее 2 лет сформировался гиперкинетический тип системной гемодинамики. В этих условиях существует отрицательное влияние повышенного уровня систолического индекса (Си) на величины РИС (анемия средней тяжести/тяжелая $r = -0,72/-0,78$), АЧП (соответственно, $r = -0,63/-0,54$) и V_6 (соответственно, $r = -0,76/-0,71$), отражающих артериальный приток. По-видимому, это является защитным механизмом, пре-

дохраняющим печень от перегрузки объемом крови. Основное влияние на это оказывает повышенный уровень калликрейна плазмы крови (К), от которого зависят, в большей степени, Vб (соответственно, $r = -0,59/-0,66$), а также РИС (соответственно, $r = -0,54/-0,63$) и АЧП (соответственно, $r = -0,46/-0,39$). Достаточный уровень РИД у больных с коротким анамнезом витамин B₁₂-

ние на изменения как системного, так и печеночного кровотока в это время оказывает повышенный уровень гистаминемии, а также — калликреин плазмы крови. Под воздействием этих вазоактивных субстратов происходит снижение скорости кровотока по крупным ветвям печеночной артерии (соответственно, К-Vб $r = -0,61/0,68$), ведущее к ухудшению артериального притока (соответственно, К-РИС $r = -0,67/0,72$), спазм внутривенных вен с затруднением венозного оттока (соответственно, Г-РИД $r = -0,73/-0,79$). Появляется средней силы корреляционная зависимость между уровнем УПСС и ДИ (соответственно, $r = 0,49/0,47$), которые испытывают влияние повышенного уровня гистамина плазмы крови (соответственно, Г-ДИ $r = 0,53/0,47$). Влияние калликрейна на величину ДИ и Vм в этот период заболевания не определяется. Низкие показатели СИ при длительном течении витамин B12-дефицитной анемии определяют снижение объемных значений печеночной гемодинамики (соответственно, СИ-МОКп $r = 0,69/0,78$; СИ-Q100 $r = 0,74/0,80$). Значительное влияние на это оказывает повышенный уровень гистамина плазмы крови (соответственно, Г-МОКп $r = -0,64/0,67$).

Таблица 2

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

Контроль n = 52	Средние величины (M±m) показателей гемодинамики печени у исследуемых в зависимости от длительности заболевания	
	менее 2 лет n = 16/18	более 2 лет n = 18/22
Калликреин 79,261±2,542 нмоль/мин/мл	101,793±8,754* 99,623±9,041*	113,396±9,015* 108,430±9,279**
Прекаликреин 373,698±12,459 нмоль/мин/мл	309,818±20,273* 301,314±21,202**	471,754±23,828** 430,831±20,276*
Гистамин 0,559±0,020 мкмоль/л	0,704±0,045* 0,739±0,040***	0,737±0,042** 0,790±0,043***

дефицитной анемии поддерживается повышенным ударным объемом (УО) (соответственно, УО-РИД $r = 0,56/0,61$), хотя и испытывает отрицательное влияние гипергистаминемии (соответственно, Г-РИД $r = -0,62/-0,69$). Существует умеренной выраженности отрицательная корреляционная зависимость между уровнем калликрейна плазмы крови и ДИ (соответственно, $r = -0,42/-0,36$). Достаточный уровень МОКп и Q100 зависит от объемных величин системного кровообращения: СИ (соответственно, СИ-МОКп $r = 0,42/0,34$; СИ-Q100 $r = 0,49/0,44$) и РИЛЖ (соответственно, РИЛЖ-МОКп $r = 0,48/0,39$; РИЛЖ-Q100 $r = 0,57/0,50$).

При длительности витамин B₁₂-дефицитной анемии более 2 лет у больных сформировался гипокинетический тип системной гемодинамики. При этом имеется определенное влияние объемных параметров ЦГД на показатели артериального притока крови. Связи между СИ и РИС, АЧП, Vб становятся положительными, умеренно выраженными (соответственно, $r = 0,45/0,47$; $r = 0,40/0,42$; $r = 0,51/0,56$). Сохраняется зависимость между СИ и РИД ($r = 0,58/0,66$). Вероятно, основное влия-

являются патогенетической основой для возникновения нарушений функции печени.

Таким образом, у больных витамин B₁₂-дефицитной анемией имеются нарушения печеночного кровотока, степень выраженности которых зависит от тяжести анемии и ее продолжительности. Основным проявлением нарушения печеночной гемодинамики при недлительном течении заболевания является низкий артериальный приток крови к печени. В дальнейшем появляются качественно новые признаки — замедление венозного возврата крови, повышение периферического тонуса печеночных сосудов, что является причиной снижения объемных величин кровообращения печени. Гиперкинетический тип системной гемодинамики не является определяющим в развитии нарушений кровообращения печени. Гипокинетический тип ЦГД отрицательно влияет на печеночную гемодинамику. Выявлены признаки влияния калликрейна и гистамина на показатели печеночного кровотока: калликреин определяет состояние ветвей печеночной артерии и капиллярного русла печени, печеночные вены испытывают воздействие повышенного уровня гистамина плазмы крови.

THE STATE OF BLOOD CIRCULATION OF A LIVER IN PATIENTS WITH VITAMIN B₁₂-DEFICIENCY ANEMIA

N.N. Zhilkova

(The Vladivostok Statr Medical University)

74 patients are surveyed by the B₁₂-deficiency anemia. There are qualitatively new attributes - delay of venous return of blood, increase of a peripheral tone of hepatic vessels that are the reason of decrease in volumetric sizes of blood circulation of a liver. The hyperkinetic type of system blood circulation is not determining in development of infringements of blood circulation of a liver. Hypokinetic type negatively influences hepatic blood-groove.