

Кузнецова А.С.; Долгушина А.И., Шапошник И.И., Савочкина А.Ю., Генкель В.В.  
Мельников И.Ю.

## Изучение гемодинамики в непарных висцеральных ветвях брюшной аорты у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Челябинск

Kuznecova A.S., Dolgushina A.I.; Shaposhnik I.I.; Savochkina A. Yu.; Genkel V.V.,  
Melnikov I. Yu

### Research of hemodynamic in visceral branches of the abdominal aorta in patients with nonalcoholic fatty liver disease

#### Резюме

Цель. Оценить особенности региональной гемодинамики в непарных висцеральных ветвях брюшной аорты у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) в зависимости от выраженности фиброза печени. Материалы и методы. В исследование включены 53 пациента обоего пола старше 50 лет. Первую группу составляли 17 человек с НАЖБП и фиброзом печени, установленным по Forns – индексу и значением более 6,9. Во вторую группу вошли 36 человек со значением Forns - индекс менее 6,9. Обследование включало изучение клинико-anamnestических параметров, оценку лабораторных показателей, инструментальное исследование желудочно-кишечного тракта. Биохимическое исследование дополнено изучением параметров липидемии. Всем пациентам выполнено трансабдоминальное дуплексное сканирование непарных висцеральных ветвей брюшной аорты, позволившее оценить скоростные параметры кровотока и рассчитать скорости сдвига. Результаты. Больные обеих групп были сопоставимы по полу и возрасту. При анализе структуры коморбидной патологии пищеварительного тракта у пациентов, страдающих фиброзом печени на фоне НАЖБП, наиболее часто выявлялся хронический билиарнозависимый панкреатит. Исследование липидного обмена, выявило достоверно более низкий уровень холестерина у пациентов с НАЖБП и индексом Forns более 6,9. При этом показатели пиковой скорости кровотока и скорость сдвига в селезеночной артерии были достоверно ниже у данной группы пациентов. Выводы. Пациенты с неалкогольной жировой болезнью печени и фиброзом печени, установленным по косвенному лабораторному маркеру (Forns-индекс), не отличались по возрастному-гендерному составу и коморбидным заболеваниям от пациентов без фиброза печени. Низкая скорость сдвига в селезеночной артерии у пациентов с фиброзом печени на фоне жирового гепатоза свидетельствует о развивающемся нарушении локальной гемодинамики в спланхническом бассейне на фоне фиброза печени и может в дальнейшем использоваться как один из косвенных показателей, отражающих морфологические изменения в печени.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, фиброз печени, атеросклероз висцеральных ветвей брюшной аорты, скорость сдвига

#### Summary

**Aim.** Rate particular regional hemodynamics in unpaired visceral branches of the abdominal aorta in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), depending on the severity of liver fibrosis, established by circumstantial laboratory markers. **Materials and Methods.** The study included 53 patients of both sexes, older than 50 years. The first group consisted of 17 people with NAFLD and liver fibrosis, established by Forns - index and the value of more than 6.9. The second group included 36 people with the value Forns - index less than 6.9. The examination included the study of clinical and anamnesic parameters, evaluation of laboratory parameters, instrumental examination of the gastrointestinal tract. Biochemical parameters of the study completed hyperlipidemia. All patients underwent transabdominal duplex scanning unpaired visceral branches of the abdominal aorta, will allow to estimate blood flow velocity parameters and calculate the shear rate. **Results.** Patients in both groups were matched for age and sex . When analyzing the structure of comorbid diseases of the digestive tract in patients with hepatic fibrosis in NAFLD , the most frequently detected Chronic Biliary pancreatitis . The study of lipid metabolism , showed significantly lower cholesterol levels in patients with NAFLD and Forns index of more than 6.9 , with a peak performance speed of blood flow and

shear rate in the splenic artery were significantly lower in this group of patients. Conclusion. Patients with nonalcoholic fatty liver disease and hepatic fibrosis, established by indirect laboratory markers (Forns-index) did not differ in age and gender composition and comorbid diseases from patients without liver fibrosis. The low shear rate in the splenic artery in patients with hepatic fibrosis steatosis suggests developing a violation of local splanchnic hemodynamics in the pool against the backdrop of liver fibrosis and can then be used as one of the proxy indicators that reflect morphological changes in the liver.

**Keywords:** nonalcoholic fatty liver disease, liver fibrosis, atherosclerosis visceral branches of the abdominal aorta, the shear rate.

## Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – актуальная проблема современной гепатологии в связи с высокой распространенностью (до 20–30% населения в развитых странах), трудностями диагностики, возможностью прогрессирования процесса и развития фиброза [1]. Фиброгенез в печени – универсальный патофизиологический процесс в ответ на ее повреждение, характеризующийся избыточным отложением экстрацеллюлярного матрикса в результате увеличения синтеза его компонентов и уменьшения скорости их разрушения [2]. При достаточно четкой определенности во взглядах на морфологическую картину ткани печени на различных стадиях фиброза [3, 4], недостаточно сведений о взаимосвязи фиброгенеза в печени при НАЖБП и расстройствах гемодинамики в спланхническом бассейне.

Отдельного внимания заслуживает взаимосвязь НАЖБП и атеросклероза. При этом вопросы влияния атеросклероза в бассейне брюшной аорты, как наиболее частой причины гемодинамических нарушений, на течение стеатоза печени требуют дальнейшего изучения [7].

Особенности спланхнического бассейна – обилие анастомозов, вариативность анатомии, отсутствие магистралей, затрудняют диагностику нарушений гемодинамики на начальных стадиях фиброза печени. Объектом пристального внимания многих исследователей является изменение структуры и параметров кровотока в системе портальной вены, селезеночной артерии при фиброзе печени и поиск паттернов локального кровотока у пациентов с атеросклерозом висцеральных ветвей брюшной аорты на фоне НАЖБП [5, 6].

**Цель исследования:** оценить особенности региональной гемодинамики в непарных висцеральных ветвях брюшной аорты у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) в зависимости от выраженности фиброза печени.

## Материалы и методы

В исследовании приняли участие 53 пациента, находящиеся на лечении в гастроэнтерологическом отделении Челябинской областной клинической больницы за период с марта 2014 по октябрь 2015 года.

Критериями включения являлись: наличие стеатоза печени, установленного на основании клинико-лабораторного и инструментального обследования (ультразвуковое исследование печени); возраст старше 50 лет и согласие пациента на исследование. Из обследования исключались пациенты с установленным фактом злоупотребления алкоголем (оценка по вопроснику AUDIT составляла 8 и более баллов, употребление более 40 г эта-

нола в сутки), вирусными гепатитами, аутоиммунными заболеваниями печени, гемохроматозом, болезнью Вильсона-Коновалова, острыми инфекционными заболеваниями и онкологическими заболеваниями с активностью процесса в течение последних пяти лет.

Всеми пациентами заполнялась форма информированного согласия на участие в исследовании, одобренная этическим комитетом. Проводили клиническое обследование, сбор анамнестических данных с обязательной оценкой дозы употребляемого алкоголя и тестом AUDIT. Оценивали следующие лабораторные показатели: общий анализ крови, липидограмму, креатинин с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI, биохимический анализ крови (определение активности амилазы, аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гаммаглутаминтранспептидазы (ГГТ), концентрации общего белка, глюкозы, общего и прямого билирубина, С-реактивного белка). Для диагностики фиброза печени использовался суррогатный маркер Forns-индекс, при анализе которого используются показатели ГГТ, общего холестерина сыворотки крови, количество тромбоцитов и возраст пациента. Данный показатель является предиктором степени фиброза печени, установленной морфологическим исследованием биоптата, а также эластографией [9, 10]. Пороговое значение Forns-индекса более 6,9 свидетельствует в пользу наличия фиброза печени с чувствительностью 94% и специфичностью 95% с точностью AUROC 0,81 [9].

Всем пациентам выполнено трансабдоминальное дуплексное сканирование непарных висцеральных ветвей брюшной аорты (БА): чревного ствола (ЧС), общей печеночной артерии (ОПА) и селезеночной артерии (СА), верхней брыжеечной артерии (ВБА). Синхронно с двухмерной эхографией осуществляли регистрацию доплеровской импульсной spectroграммы кровотока с оценкой диаметра артерий, максимальной линейной скорости кровотока ( $V_{ps}$ ), минимальной линейной скорости кровотока ( $V_{ed}$ ), средней скорости кровотока (TAMAX), индексов пульсативности и резистентности. Проводилась качественная оценка доплеровских кривых. Всем пациентам проведен расчет скорости сдвига в висцеральных ветвях брюшной аорты по формуле: Скорость сдвига =  $4 \times$  пиковая скорость кровотока/диаметр артерии [8, 13, 14, 15].

Статистическую обработку проводили с использованием ПО IBM SPSS Statistic, v.22. Статистический анализ двух групп пациентов проводили следующим образом: для количественных признаков сравнение осуществляли с помощью критерия Манна-Уитни, для категориальных признаков – с помощью критерия  $\chi^2$  [14]. Внутригруп-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов обеих групп

Показатели	Стеатоз и фиброз, Forns-индекс >6,9 n=17	Стеатоз без фиброза, Forns-индекс <6,9 n=36	p
Пол, муж/жен	6/11	10/26	0,512
Возраст, лет	65,6±8,9	62,7±10,0	0,691
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	27,0±3,7	27,4±6,1	0,242
Индекс курьльщика, пачка/лет	10,0±0,00	13,6±1,3	0,344
Тест AUDIT, средний балл	3,4±1,3	3,8±1,2	0,344
<b>Заболевания желудочно-кишечного тракта</b>			
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	4 (23%)	5 (14%)	0,221
Хронический гастрит с эрозиями	2 (12%)	3 (8%)	0,212
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	1 (4%)	2 (5%)	0,344
Хронический панкреатит	13 (76%)	20 (55%)	0,031
Хронический бескаменный холестит	2 (12%)	5 (14%)	0,433
Желчнокаменная болезнь	2 (12%)	4 (11%)	0,111
<b>Коморбидная патология</b>			
Артериальная гипертензия	8 (47%)	25 (69%)	0,45
Ишемическая болезнь сердца	3 (18%)	11 (31%)	0,67
Сахарный диабет 2 типа	3 (17%)	3 (8%)	0,45
<b>Лекарственная терапия</b>			
Терапия ингибиторами РААС	6 (35%)	13 (36%)	0,42
Терапия статинами	2 (12%)	3 (8%)	0,29
Терапия бета-блокаторами	2 (12%)	2 (5%)	0,88

Примечание: \*при  $p < 0,05$  различия между группами приняты достоверными.

и РААС – ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Показатели представлены абсолютным и относительным количеством больных, у которых был выявлен признак, обозначенный в соответствующей строке таблицы. Показатели возраста, индекса массы тела, индекса курьльщика и средний балл по тесту AUDIT представлены в виде средней арифметической и её стандартной ошибки ( $M \pm m$ ).

повые корреляции оценивали с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $r$ ), оценкой достоверности и силы связи.

## Результаты и обсуждение

Критерием разделения пациентов на группы являлось наличие фиброза печени, верифицированного по косвенному маркеру: Forns-индекс. Диагноз фиброз печени констатирован при превышении данного показателя более 6,9 [9].

В первую группу вошли 17 (32%) пациентов – 11 женщин и 6 мужчин, со значением Forns-индекс более 6,9. Во вторую группу 36 (68%) пациентов – 26 женщин и 10 мужчин, со значением Forns-index менее 6,9. Клиническая характеристика исследуемой популяции представлена в таблице 1.

Из представленных в таблице 1 данных можно сделать вывод, что больные обеих групп были сопоставимы по полу и возрасту. Пациенты в изучаемых группах были сопоставимы по таким параметрам как доза и частота потребляемого алкоголя, индекс массы тела (ИМТ) и индекс курьльщика. Также не было выявлено различий между исследованными группами по частоте встречаемости сопутствующих заболеваний: артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сахарным диабетом 2 типа. При анализе структуры коморбидной патологии пищеварительного тракта у пациентов, страдающих фибро-

зом печени на фоне НАЖБП, наиболее часто выявлялся хронический билиарнозависимый панкреатит. Учитывая значимый вклад в патогенез печеночного повреждения лекарственной терапии, проведен сравнительный анализ лекарственных препаратов, принимаемых в обеих группах пациентов. Достоверных различий в приеме больными ингибиторов РААС, статинов и бета-блокаторов выявлено не было.

При оценке лабораторных данных достоверных различий в содержании изучаемых печеночных ферментов, билирубина, ГГТ, креатинина и рассчитанной СКФ выявлено не было (см. таблицу 2).

Учитывая патогенетическую взаимосвязь атеросклероза и НАЖБП, особый интерес представляет сравнение показателей липидограммы обеих групп. При анализе липидного обмена выявлен достоверно более низкий уровень холестерина у пациентов с верифицированным по Forns-индексу фиброзом печени, что согласуется с литературными данными [11,12]. Возможно снижение уровня общего холестерина является отражением прогрессирования фиброза печени и активности воспалительного процесса.

Отдельный интерес представляет анализ гемодинамики в спланхническом бассейне (см. таблицу 3).

При анализе скоростных показателей ( $V_{ps}$ ,  $V_{ed}$ , TAMAX), индексов пульсативности и резистентности, скорости сдвига в ЧС, ВБА и ОПА, достоверных различий между группами выявлено не было.

Таблица 2. Данные лабораторных методов исследования.

Показатели	Стеатоз и фиброз, Forns-индекс >6,9 n=17	Стеатоз без фиброза, Forns-индекс <6,9 n=36	P
Общий холестерин, мг/дл	187±19,0	235±54,2	0,001
Креатинин, мкмоль/л	85,1±14,3	81,05±14,3	0,700
Общий билирубин, мкмоль/л	15,4±9,52	14,7±8,17	0,111
АлАТ, ед	17,9±6,0	17,1±7,5	0,822
АсАТ, ед	21,1±6,6	21,0±8,6	0,434
АсАТ/АлАТ	1,23±0,35	1,25±0,46	0,321
ГГТ	25,8±18,6	25,1±15,6	0,300
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	71,1±15,4	73,5±15,4	0,844

Примечание: \*при  $p < 0,05$  различия между группами приняты достоверными. Лабораторные показатели представлены в виде средней арифметической и её стандартной ошибки (M±m).

Таблица 3. Данные ультразвукового доплеровского исследования.

Показатели	Стеатоз и фиброз, Forns-индекс >6,9 n=17	Стеатоз без фиброза, Forns-индекс <6,9 n=36	P
<b>Показатели скорости сдвига в брюшной аорте</b>			
СС БА, с <sup>-1</sup>	100,8±32,8	98,6±43,5	0,855
<b>Показатели скорости сдвига в чревном стволе</b>			
СС ЧС, с <sup>-1</sup>	735,4±445,7	735,4±389,6	0,733
<b>Показатели скорости сдвига в верхней брыжеечной артерии</b>			
СС ВБА, с <sup>-1</sup>	734,0±219,8	657,7±243,7	0,431
<b>Показатели скорости сдвига в общей печеночной артерии</b>			
СС ОПА, с <sup>-1</sup>	673,2±137,1	560,6±153,9	0,451
<b>Показатели кровотока в селезеночной артерии</b>			
D (см)	0,59±0,10	0,55±0,06	0,722
Vps (см/сек)	69,0±21,8	80,0±25,3	0,019
Ved (см/сек)	19,3±7,3	22,5±7,4	0,031
TAMAX (см/сек)	29,7±14,9	39,2±14,0	0,044
RI	0,7±0,04	0,71±0,06	0,833
PI	1,54±0,32	1,48±0,37	0,891
СС СА, с <sup>-1</sup>	467,5±119,8	575,3±180,2	0,019

Примечание: \*при  $p < 0,05$  различия между группами приняты достоверными. Данные представлены в виде средней арифметической и её стандартной ошибки (M±m).

На наш взгляд, перспективным является вопрос о поиске специфических изменений локального кровотока в селезеночной артерии, которые могут позволить с большей точностью говорить о степени морфологических изменений печени и обладающих, в перспективе, предиктивной ценностью в отношении отдаленного прогноза пациентов.

Одним из таких показателей может считаться скорость сдвига. В отличие от прочих характеристик локального потока крови, данный параметр является интегральным маркером динамического взаимодействия тока крови и конкретного участка сосудистого русла [8]. Поэтому скорость сдвига, детерминированная локальной скоростью и диаметром артерии, обладает большей чувствительностью в отношении нарушений локального кровотока. По нашим данным у пациентов с фиброзом печени выявлены достоверно более низкие скоростные показатели Vps и Ved в селезеночной артерии ( $p < 0,019$  и  $p < 0,031$ ), а также достоверно более низкая скорость сдви-

га в селезеночной артерии.

Таким образом низкая скорость сдвига в СА является, вероятно, маркером начальных нарушений кровотока спланхического бассейна у пациентов с фиброзом печени.

## Выводы

1. Пациенты с неалкогольной жировой болезнью печени и фиброзом печени, установленным по лабораторному маркеру (Forns-индекс), существенно не отличались по возрастно-гендерному составу и коморбидным заболеваниям от пациентов без фиброза печени.

2. Низкая скорость сдвига в селезеночной артерии у пациентов с фиброзом печени на фоне жирового гепатоза свидетельствует о развивающемся нарушении локальной гемодинамики в спланхическом бассейне на фоне фиброза печени и может использоваться как один из косвенных показателей, отражающих морфологические изменения в печени. ■

Кузнецова А.С.; Долгушина А.И., доктор медицинских наук; Шапошник И.И., доктор медицинских наук, профессор; Савочкина А.Ю., доктор медицинских наук, профессор; Генкель В.В.; Мельников И.Ю., кандидат медицинских наук, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Челябинск; Автор, ответственный за переписку - Кузнецова Алла Сергеевна, ассистент кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО ЮУГМУ, г. Челябинск, ул. Шаумяна 118 – 22, 454048, kuzja321@mail.ru

## Литература:

1. Geoffrey C. Farrell, Arthur J. McCullough, Christopher P. Day. *Non-alcoholic fatty liver disease: a practical guide 2013*; 324.
2. Павлов Ч.С., Д.В. Глушников, В.Т. Ивашкин. Современные возможности эластоэтрии, фибро- и акти-теста в диагностике фиброза печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии 2008; Т. XVIII (4): 43-52.*
3. Логинов, А.С. Аруин, Л. И. Клиническая морфология печени. Изд-во: М.: Медицина 1985; 240.
4. Подымова С.Д. *Болезни печени: (Руководство для врачей)*. Изд-во: М.: Медицина 2005; 480.
5. Yamauchi H., Suda Y, Yamamoto K, Sato T. *Arteriographic studies of splenic and hepatic arteries in portal hypertension. Tohoku J Exp Med 1970; 101: 363-374.*
6. Dao-Bing Zeng, Chuan-Zhou Dai, Shi-Chun Lu, Ning He, Wei Wang and Hong-Jun Li. *Abnormal splenic artery diameter/hepatic artery diameter ratio in cirrhosis-induced portal hypertension. World J Gastroenterol 2013; 19(8):1292-1298.*
7. Долгушина А.И. Имунный статус пациентов пожилого и старческого возраста с хроническими заболеваниями органов пищеварения в сочетании с атеросклерозом в бассейне брюшной аорты. *Атеросклероз и дислипидемии 2014; 3: 21-27.*
8. Салашенко А.О., Генкель В.В., Сумеркина В.А., Алексеева О.А., Денисенко М.Н., Калугина С.А. *Механочувствительность сосудистой стенки как дополнительный фактор оценки функции эндотелия. Здоровье семьи 21 век 2015; 2 (2): 89-100.*
9. *EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. European Association for the Study of the Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hgado. Journal of Hepatology 2015; 63: 237-264.*
10. Kayadibi H., Yasar B, Ozkara S, Serdar MA, Kurdas OO, Gonen C. *The diagnostic accuracy of the Forns index, platelet count and AST to Platelet Ratio Index derived fibrosis index for the prediction of Hepatitis C virus-related significant liver fibrosis and cirrhosis. Scand J Clin Lab Invest 2014; 74 (3): 240-7.*
11. Martin Janicko, Eduard Veseliny, Dusan Lesko, Peter Jarcuska. *Serum cholesterol is a significant and independent mortality predictor in liver cirrhosis patients. Annals of Hepatology 2013;12 (4): 412-419.*
12. Hsu C.S, Liu CH, Liu CJ, Hsu SJ, Chen CL, Hwang JJ, Lai MY, Chen PJ, Chen DS, Kao JH. *Association of metabolic profiles with hepatic fibrosis in chronic hepatitis C patients with genotype 1 or 2 infection. J Gastroenterol Hepatol 2010; 25(5): 970-977.*
13. Widlansky M.E. *Shear stress and flow-mediated dilation: all shear responses are not created equally. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2009; 296: 31-32.*
14. Papaioannou T.G., Stefanadis C. *Vascular Wall Shear Stress: Basic Principles and Methods. Hellenic J Cardiol 2005; 46: 9-15.*
15. Pyke K.E., Tschakovsky M.E. *Peak vs. total reactive hyperemia: which determines the magnitude of flow-mediated dilation. J Appl Physiol 2007; 102: 1510-1519.*