

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-65-74

УДК 616.36-00-07:616.15-005

EDN: PUTWFG



С.Г. Манасян*, С.Ю. Ермолов, А.Г. Апресян,
Т.В. Ермолова

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
Научно-исследовательская лаборатория инновационных методов функциональной
диагностики, Санкт-Петербург, Россия

ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОГО КРОВОТОКА — НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ В НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

S.G. Manasyan*, S.Yu. Ermolov, A.G. Apresyan,
T.V. Ermolova

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia
Research laboratory of innovative methods of functional diagnostics, Saint-Petersburg, Russia

Integral Assessment of Intrhepatic Blood Flow — a New Direction in Non-Invasive Diagnostics of Chronic Liver Diseases

Резюме

Цель исследования. Оценить чувствительность, специфичность и диагностическую точность способа неинвазивной дифференциальной диагностики заболеваний печени методом полигепатогграфии. **Материалы и методы.** Методом случайной выборки было обследовано 45 пациентов (28 женщин, 17 мужчин). Всем пациентам для определения нарушений внутрипеченочной микроциркуляции при первичном обращении была проведена полигепатогграфия. На основании выявленных изменений внутрипеченочной гемодинамики на основе морфофункциональной гемодинамической модели было сделано заключение о нарушении внутрипеченочного кровотока и высказано предположение об этиологии и стадии заболевания печени. В последующем верификация диагноза заболеваний печени осуществлялась после детального изучения общепринятых в гепатологии клинико-лабораторных, инструментальных и морфологических данных. У 5 (11,1%) исследуемых была проведена пункционная биопсия печени по методу Menghini. **Результаты.** На основании полученных данных о нарушении внутрипеченочной микроциркуляции при проведении полигепатогграфии все исследуемые были разделены на три группы. I группу составили пациенты с нарушенным венозным притоком, во II группу вошли пациенты с нарушенным артериовенозным притоком, в III группу — с нарушенным венозным оттоком. *Полученные данные полигепатогграфии (ПГГ) были сопоставлены с результатами клинико-лабораторных, инструментальных и морфологических данных. Определена высокая чувствительность, достаточная специфичность и точность метода полигепатогграфии в диагностике хронических заболеваний печени.* **Заключение.** Проведенные исследования свидетельствуют, что ПГГ — простой, доступный и необременительный для пациента метод обследования, который позволяет неинвазивно оценить локализацию нарушений внутрипеченочного кровотока, и с определенной долей вероятности предположить этиологический фактор заболевания и стадию заболевания. Учитывая специфичность изменений гемодинамики печени в зависимости от этиологического фактора и стадии заболевания, исследование внутрипеченочной гемодинамики методом полигепатогграфии может быть рекомендовано в качестве скринингового метода при обследовании пациентов с заболеваниями печени, что позволит сократить время диагностического поиска.

Ключевые слова: *внутрипеченочная гемодинамика, внутрипеченочная микроциркуляция, полигепатогграфия, хронические заболевания печени, аутоиммунные заболевания печени, стеатогепатит, вирусный гепатит, диагностика хронических заболеваний печени*

*Контакты: Софья Григорьевна Манасян, e-mail: sestr4ki@yandex.ru

*Contacts: Sofia G. Manasyan, sestr4ki@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-2-7769-4069>

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 12.01.2022 г.

Принята к публикации 08.12.2022 г.

Для цитирования: Манасян С.Г., Ермолов С.Ю., Апресян А.Г. и др. ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОГО КРОВОТОКА — НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ В НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(1): 65-74. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-65-74. EDN: PUTWFG

Abstract

Purpose of the study. To assess the sensitivity, specificity and diagnostic accuracy of the method for non-invasive differential diagnosis of liver diseases by polyhepatography. **Materials and methods.** A random sampling method examined 45 primary patients. Polyhepatography was performed on all patients to detect disorders of intrahepatic microcirculation during primary contacting. Based on the detected changes in intrahepatic hemodynamics and based on the morphofunctional hemodynamic model, a conclusion was made about the violation of intrahepatic blood flow and an assumption was made about the etiology and stage of liver disease. Subsequently, the diagnosis of liver diseases was verified after a detailed study of clinical-laboratory, instrumental and morphological data generally accepted in hepatology. Puncture liver biopsy by the Mancini method was performed in 11.1 % of the subjects. **Results.** All subjects were divided into three groups based on the data obtained on impaired intrahepatic hemodynamics during polyhepatography (PHG). The group I consisted of patients with impaired venous inflow, the group II included patients with impaired arteriovenous inflow, and group III — with impaired venous outflow. The obtained polyhepatographic data were compared with the results of clinical-laboratory, instrumental and morphological data. The high sensitivity, sufficient specificity and accuracy of the polyhepatography method in the diagnosis of chronic liver diseases have been determined. **Conclusion.** The studies carried out indicate that PHG is a simple, accessible and not burdensome examination method for the patient, which makes it possible to assess the localization of intrahepatic blood flow disorders, and, with a certain degree of probability, to assume the etiological factor of the disease and the stage of the disease. Given the specificity of changes in liver hemodynamics, depending on the etiological factor and stage of the disease, assessment of intrahepatic hemodynamics by polyhepatography can be recommended as a screening method for examining patients with liver diseases, which will shorten the diagnostic search time.

Key words: *intrahepatic hemodynamics, intrahepatic microcirculation, polyhepatography, chronic liver disease, autoimmune liver diseases, steatohepatitis, viral hepatitis, diagnosis of chronic liver diseases*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 12.01.2022

Accepted for publication on 08.12.2022

For citation: Manasyan S.G., Ermolov S.Yu., Apresyan A.G. et al. Integral Assessment of Intrhepatic Blood Flow — a New Direction in Non-Invasive Diagnostics of Chronic Liver Diseases. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(1): 65-74. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-65-74. EDN: PUTWFG

АИЗП — аутоиммунные заболевания печени, ЗКП — звездчатые клетки печени, ППГ — полигепатография, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ХЗП — хронические заболевания печени, ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы, ЩФ — щелочная фосфатаза, ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия

Введение

Хронические заболевания печени (ХЗП) являются актуальной проблемой современного здравоохранения. Это обусловлено не только широкой распространенностью, но и летальностью, связанной с развитием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [1].

Стертость и полиморфизм клинической картины при ХЗП вызывают определенные трудности в своевременной диагностике, приводят к прогрессированию патологического процесса и развитию опасных для жизни осложнений [2].

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют, что сосудистая недостаточность предшествует паренхиматозной, и наблюдается при функционально малоизмененном состоянии печени.

Согласно данным научной литературы, гемодинамические расстройства наблюдаются у 94 % пациентов с ХЗП. В структуре общей смертности этих пациентов нарушения гемодинамики составляют до 60 % [3].

Существенным является то, что морфофункциональная неоднородность гепатоцитов предопределяет различный характер нарушений внутрипеченочного кровотока в зависимости от этиологии и стадии заболевания печени. Известно, что формирование гемодинамического блока в перипортальной зоне (первой зоне) печеночного ацинуса наиболее часто встречается при аутоиммунной или вирусной этиологии заболевания, в то время как при неалкогольной жировой болезни печени или алкогольном гепатите — в области центральных печеночных вен (третьей зоне)

печеночного ацинуса). Кроме того, исследования, проведенные в последние годы, подтверждают значительную роль в патогенезе заболеваний печени звездчатых клеток печени (ЗКП). ЗКП регулируют кровоток на уровне печеночных синусов, а также являются главным источником образования коллагена в печени при их взаимодействии с фибробластами. Активированные ЗКП и фибробласты проявляют профиброгенные свойства за счет способности синтеза веществ, угнетающих распад фибрина и веществ, способствующих синтезу белков фиброзного матрикса (коллаген I типа, фибронектин, гиалуроновая кислота). Развитие процессов фиброгенеза в печени является одним из узловых звеньев патогенеза хронического гепатита. В свою очередь, известно, что структура печени является не результатом ригидного анатомического строения, а формируется под влиянием функциональных гемодинамических факторов, и неоднородность нарушений внутрипеченочного кровотока определяет мозаичность развития фиброза печени. Расстройства внутрипеченочного кровотока запускает каскад метаболических и нейрогуморальных процессов, приводящих к изменениям центральной гемодинамики, что ещё больше усугубляет нарушения микроциркуляции печени и способствует прогрессированию патологического процесса с формированием портальной гипертензии, фиброза и перестройки архитектоники печени. На характер внутрипеченочного кровотока влияет и то, насколько эффективно функционирует желчевыделительная система и лимфоток. Учитывая вышеизложенное, можно сделать предположение, что диагностика ХЗП может быть основана на определении нарушений внутрипеченочного кровотока и центральной гемодинамики, а своевременное определение и коррекция выявленных нарушений может повысить эффективность проводимой патогенетической терапии, что позволит существенно снизить риск формирования фиброза печени. [4].

Крайне перспективным следует считать положение о саморегенерации печени. Известно, что в эксперименте при резекции 50–70 % печени, ее исходная масса и размеры восстанавливались через 10–14 дней [5]. Однако в условиях патологического процесса, нарушение внутрипеченочного кровотока не обеспечивает тесную связь крови с гепатоцитами, что нарушает их метаболизм и, как следствие, приводит к развитию менее требовательной к кровоснабжению соединительной ткани с нарушением архитектоники печени. Следовательно, независимо от этиологии заболевания, нарушение внутрипеченочной гемодинамики является узловым звеном патогенеза ХЗП. Таким образом, представляется крайне важным иметь доступную, неинвазивную методику динамического контроля гемодинамики печени. Однако данное направление в гепатологии существенно сдерживается из-за отсутствия доступной методики по оценке состояния внутрипеченочного кровотока [6].

Поставленная задача может быть решена простым, доступным и неинвазивным методом — полигепатографией. Полигепатография (ПГГ) — метод оценки

гемодинамики печени, основанный на совместном анализе нескольких реограмм (кривых кровенаполнения) внутрипеченочной области и кривых центрального пульса [4].

Цель исследования

Оценить чувствительность, специфичность и диагностическую точность способа неинвазивной диагностики хронических заболеваний печени методом полигепатографии.

Материалы и методы

Настоящая работа была проведена в научно-исследовательской лаборатории инновационных методов функциональной диагностики ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, где методом случайной выборки было обследовано 45 пациентов (28 женщин, 17 мужчин), средний возраст $49 \pm 8,4$ лет. При первичном обращении пациенты предъявляли жалобы на различные проявления астеновегетативного синдрома: общая слабость (97,7 %, $n=44$), быстрая утомляемость (95,5 %, $n=43$). На наличие болевого синдрома (тяжесть и/или дискомфорт в правом подреберье) указывало 42 (93,3 %) обследуемых. Также пациенты предъявляли жалобы на различные проявления диспепсического синдрома: изжогу (64,4 %, $n=29$), отрыжку (46,7 %, $n=21$), вздутие живота (37,7 %, $n=17$), неустойчивый стул (8,9 %, $n=4$), склонность к запорам (2,2 %, $n=1$). Синдром холестаза в виде кожного зуда отмечали 7 (15,5 %) исследуемых.

Всем пациентам для выявления изменений состояния внутрипеченочного кровотока при первичном обращении проводилась полигепатография с проведением функциональных гемодинамических проб (на высоте вдоха и с нитроглицерином), позволяющие сделать заключение о стойких или функциональных гемодинамических нарушениях артериовенозного притока и венозного оттока в печени и в селезенке. По результатам данного обследования было сформировано заключение о состоянии внутрипеченочной гемодинамики, выраженности и локализации гемодинамических нарушений, наличии фиброза печени по шкале METAVIR и высказано предположение об этиологии заболевания. Для проведения ПГГ использовался аппаратно-программный комплекс «Валента+» с использованием модифицированного комплекта устройств и программ (Научно-производственное предприятие «НЕО», Санкт-Петербург). В основу алгоритма интерпретации полученных результатов по ПГГ была взята морфофункциональная гемодинамическая модель печени [4]. На основании разработанной модели и полученных результатов ПГГ было сделано предположение об этиологии заболевания печени [7].

Последующая верификация диагноза ХЗП осуществлялась после тщательного изучения результатов клиничко-лабораторных и инструментальных исследований. С целью верификации этиологии заболевания

проводилось определение серологических и молекулярно-генетических маркеров вирусного поражения печени: антитела класса IgM к вирусу гепатита A (Anti-HAV IgM), антитела класса IgG к вирусу гепатита A (Anti-HAV IgG), поверхностный антиген вируса гепатита B (HBsAg), протективные антитела к поверхностному антигену вируса гепатита B (HBsAb), ядерный «е» антиген (HBeAg), антитела к ядерному «е» антигену HBeAb, антитела к ядерному core антигену HBcAb, ДНК вируса гепатита B (HBV DNA); антитела к вирусу гепатита C (anti-HCV), ДНК вируса гепатита C (HCV RNA). С целью исключения аутоиммунного поражения у пациентов проводили скрининг аутоиммунных заболеваний печени: антитела к гладкой мускулатуре (SMA), антитела к микросомам печени-почек 1 типа (LKM1), антимиохондриальные антитела (AMA), антинуклеарные антитела (ANA). При обнаружении антимиохондриальных антител к антигену M2 субтипа (AMA M2) и LKM1 определяли антитела к аутоантигенам заболеваний печени (антитела к пируват-декарбоксилазному комплексу митохондрий AMA M2 (PDC), антитела к цитозольному антигену 1-го типа (LC-1), антитела к растворимому антигену печени/поджелудочной железы (SLA/LP), антитела к белкам ядерных гранул Sp100 и белку PML, антитела к интегральному белку ядерной мембраны gp210). Кроме того, определяли наличие циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), иммуноглобулинов класса A, M, G. Всем пациентам были проведены общеклинические исследования: клинический анализ крови, общий анализ мочи с качественной реакцией на уробилин и желчные пигменты, копрограмма и анализ кала на скрытую кровь иммунохимическим методом. Биохимические исследования включали оценку общего белка и белковых фракций, протромбиновый индекс, концентрация билирубина и его фракций, уровня сывороточных ферментов (аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы), щелочной фосфатазы (ЩФ), амилазы, глюкозы, липидного спектра крови, мочевины, электролитов (калия, кальция, натрия). Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости проводилось с целью оценки размеров и структуры паренхимы печени, поджелудочной железы, желчного пузыря, селезенки, портальной вены. Эзофагогастродуоденоскопия проводилась для выявления признаков портальной гипертензии — варикозного расширения вен пищевода и кардиального отдела желудка. У 5 (11 %) пациентов была проведена чрезкожная биопсия печени по методу Menghini. При гистологическом анализе биоптата оценивались активность воспалительного процесса и стадии фиброза печени с применением полуколичественных шкал, разработанных R.J. Knodell и соав. (1981г), а так же выраженности фиброза по шкале METAVIR. Клинический диагноз формулировался на основе классификации МКБ-10.

Статистическая обработка показателей проводилась с использованием пакета «Statistica 10.0». В случае нормального распределения выборочных данных результаты представлялись в виде среднего и стан-

дартного отклонения ($M \pm SD$), при несоответствии нормальному распределению — в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q25 %, Q75 %). При сравнении независимых групп использовали U-критерий Манна-Уитни или Колмогорова-Смирнова для непараметрических величин, а для параметрических — t-критерий Стьюдента [8,9]. Различия по результатам сравнения выборок считали значимыми при $p < 0,05$. Специфичность, чувствительность, отношения правдоподобия и прогностическую способность выявляемого диагностического признака определяли с помощью построения таблиц «два на два» (таблиц сопряженности). Оценку информативности данных ПГТ по каждому из выявляемых признаков состояния пациента вычисляли по соответствующим формулам [10, 11].

Результаты

На основании полученных данных о нарушении внутрипеченочной гемодинамики при проведении ПГТ все исследуемые пациенты были разделены на 3 группы. I группу составили пациенты с нарушенным венозным притоком (рис. 1), во II группу вошли пациенты с нарушенным артериовенозным притоком (рис. 2), в III группу — пациенты с нарушенным венозным оттоком (рис. 3). При наличии нарушений (как притока, так и оттока), учитывалось преобладающее нарушение.

По данным клинико-лабораторных исследований в I группе ($n=15$) со стороны общего анализа крови выявлено ускорение СОЭ (скорость оседания эритроцитов), в биохимическом анализе крове обращало внимание наличие синдромов цитолиза и холестаза (табл. 1).

По данным УЗИ печени: гепатомегалия (54 %, $n=8$), диффузные изменения паренхимы печени (67 %, $n=10$), деформация желчного пузыря (47 %, $n=7$), диффузные изменения поджелудочной железы (74 %, $n=11$). При эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) в 47 % ($n=7$) случаев были выявлены признаки хронического гастродуоденита, в 14 % ($n=2$) — наличие эрозивного гастрита, в 27 % ($n=4$) — недостаточность кардия. Вирусный гепатит был подтвержден в 67 % случаев ($n=10$): у четверых пациентов — вирусный гепатит B, у шести — вирусный гепатит C. У одного пациента выявлено повышение уровня IgG анти HAV при отрицательных IgM анти HAV, что расценено как перенесенный вирусный гепатит A. У трех пациентов, при отрицательных маркерах вирусов гепатита, отмечалось повышение титра антинуклеарного фактора и наличие антимиохондриальных антител, что указывало на наличие аутоиммунного заболевания печени. У пациентов с вирусным гепатитом морфологические изменения гепатобиоптатов характеризовались наличием «матово-стекловидных» гепатоцитов, «песочных» ядер, лимфоидной инфильтрации портальных трактов, реже жировой дистрофии гепатоцитов. Степень некровоспалительной реакции по Knodell составляла 4-5 баллов, фиброз печени по METAVIR — F 1-2.



Рисунок 1. Полигепатограмма. Фон лежа. Выраженные нарушения венозного притока по левой доле печени. Стрелкой указана зона нарушения

Figure 1. Polyhepatogram. Lying background. Severe venous inflow disorders in the left lobe of the liver. The arrow indicates the zone of violation

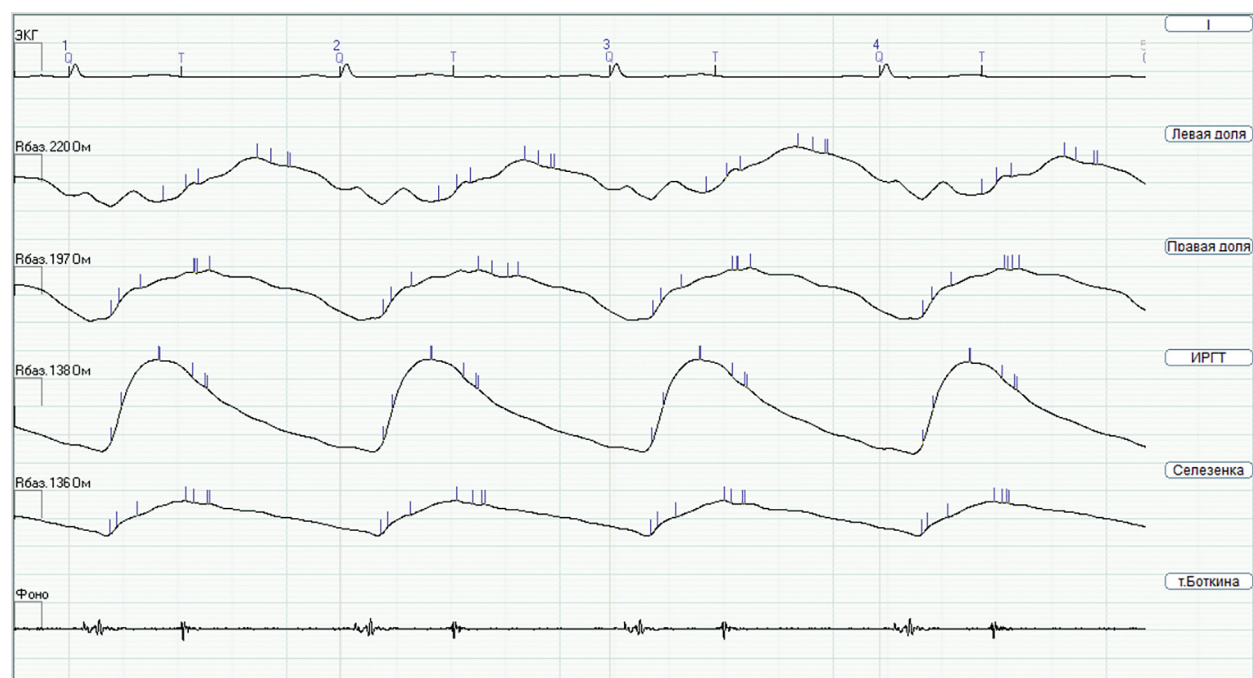


Рисунок 2. Полигепатограмма. Фон лежа. Нарушения артерио-венозного притока преимущественно по левой доле печени. Стрелкой указана зона нарушения

Figure 2. Polyhepatogram. Lying background. Arteriovenous inflow disorders mainly in the left lobe of the liver. The arrow indicates the zone of violation

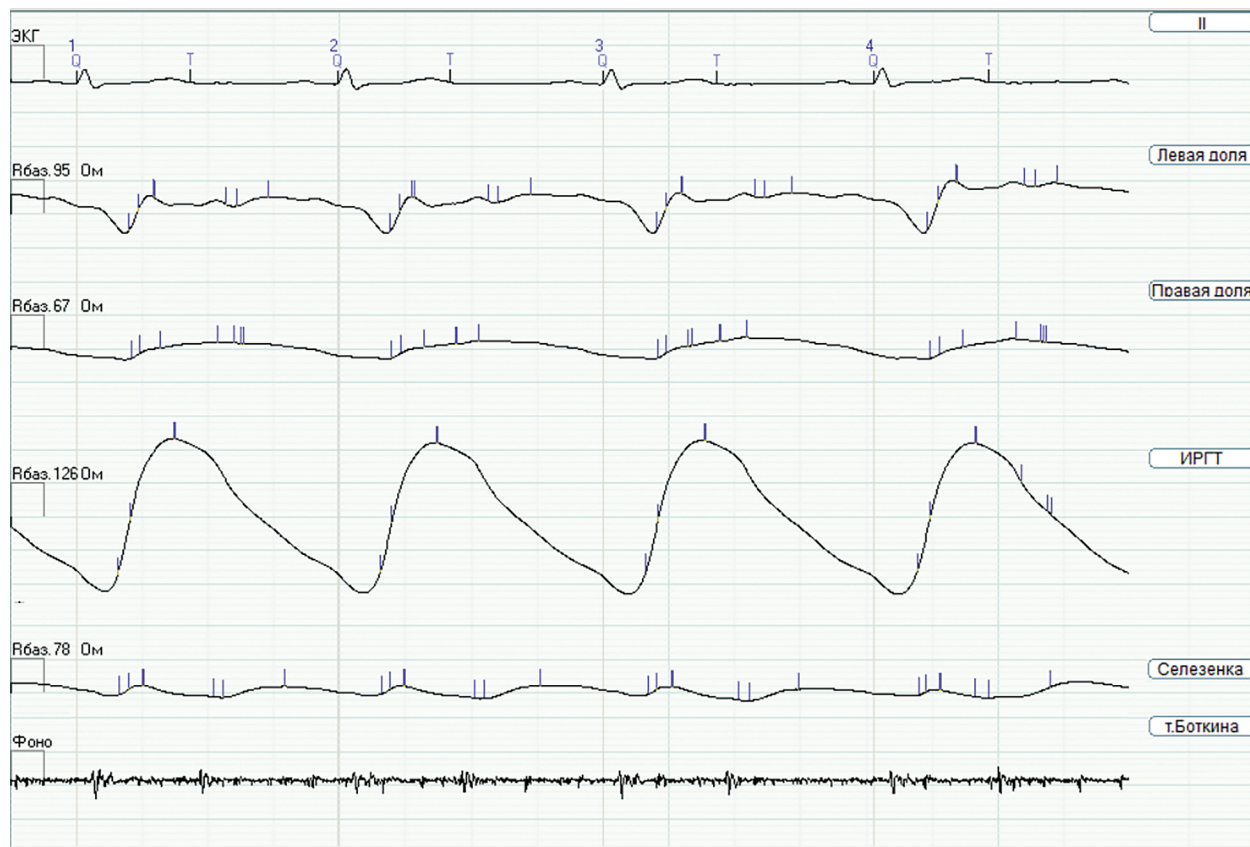


Рисунок 3. Полигепатограмма. Фон лежа. Признаки нарушения венозного оттока из печени.

Стрелкой указана зона нарушения

Figure 3. Polyhepatogram. Lying background. Signs of impaired venous outflow from the liver.

The arrow indicates the zone of violation

При оценке лабораторных показателей во II группе (n=13) выявлен цитолитический и холестатический синдромы, однако повышение трансаминаз и ферментов холестаза было во второй группе более значимо (табл. 1). По данным УЗИ печени были выявлены следующие изменения: гепатомегалия (47 %, n=6), спленомегалия (39 %, n=5), диффузные изменения паренхимы печени (85 %, n=11), деформация желчного пузыря (54 %, n=7), диффузные изменения поджелудочной железы (74 %, n=11), косвенные признаки портальной гипертензии (31 %, n=4). По данным ЭГДС определялись признаки хронического гастрита или гастродуоденита (70 %, n=9), наличие эрозивного гастрита (31 %, n=4), недостаточности кардии (54 %, n=7), варикозного расширения вен пищевода (1,6 %, n=2). У одного пациента был установлен хронический вирусный гепатит С. При интерпретации результатов аутоиммунной панели печени в 69,2 % (n=9) случаев был верифицирован аутоиммунный генез заболевания: выявлены повышение титров ANA (мин. 1:640, макс. 1:20480) чаще с цитоплазматическим типом свечения, SMA (1:40), AMA (мин. 1:320; макс. 1:5120). Морфологические изменения гепатобиоптатов характеризовались наличием ступенчатых (реже мостовидных) некрозов, инфильтрации портальных

трактов плазматическими клетками, перидуктальной лимфоцитарной инфильтрацией, перидуктальным фиброзом. Степень некрвоспалительной реакции по Knodell составляла 6-9 баллов, фиброз печени по METAVIR — F 2-3.

При анализе клинико-лабораторных данных в III группе (n=17) обращало внимание нарушение липидного обмена, определяемое в 70,5 % (n=12) случаях (табл. 1). Следует отметить, что в 35,7 % (n=5) случаев было выявлено нарушение углеводного обмена (повышение уровня глюкозы натощак), в отличие от I и II групп, где показатели глюкозы крови находились в пределах референтных значений. Маркеры вирусов гепатитов были отрицательны у всех пациентов данной группы. Показатели аутоиммунной панели печени были изменены у двух пациентов (11,7 %) и характеризовались повышением ANA (1:320; 1:1256), AMA (1:160; 1:1280).

По данным УЗИ в III группе исследуемых значительно чаще выявлялась патология желчного пузыря и признаки стеатоза печени и поджелудочной железы. Гепатомегалия встречалась в 52,9 % (n=9) случаев, спленомегалия — в 35,2 % (n=6), диффузные изменения паренхимы печени — в 35,2 % (n=6), признаки стеатоза печени — в 52,9 % (n=9), уплотнение стенок

желчного пузыря — в 70,6 % (n=12), деформация желчного пузыря — в 41,2 % (n=7), наличие эховзвеси в желчном пузыре — в 64,7 % (n=11), диффузные изменения поджелудочной железы — в 47 % (n=8), признаки стеатоза поджелудочной железы — в 35,2 % (n=6), косвенные признаки портальной гипертензии — в 17,6 % (n=3).

По данным ЭГДС отмечались признаки хронического гастрита или гастродуоденита (70,6 %, n=12), эрозивный гастрит (35,2 %, n=6), недостаточность кардия (47 %, n=8), варикозное расширение вен пищевода (11,7 %, n=2). Морфологическая картина характеризовалась наличием жировой дистрофии, воспалительной инфильтрации синусоидов. В большинстве случаев степень некровоспалительной реакции по Knodell составляла 4-5 баллов, фиброз печени по METAVIR — F 1-2.

Для оценки достоверности признаков было произведено сопоставление данных ПГГ и результатов верификации состояния пациентов (результатов за-

ключения экспертов, полученного на основании всей совокупности имеющихся данных, исключая данные ПГГ). Сопряженность значений признака (положительных или отрицательных) с результатами верификации состояния пациентов представлена в таблицах 2, 3 и 4. Особенности нарушений внутрипеченочного кровотока с учетом уровня локализации обструкции в обследуемых группах наглядно описаны в таблице 5.

На основании полученных данных были определены чувствительность, специфичность и точность предлагаемого метода полигепатографии в диагностике неалкогольного стеатогепатита, вирусных и аутоиммунных заболеваний печени (АИЗП). При вирусных поражениях печени чувствительность метода составила 91,6 %, точность — 88,9 %, специфичность — 87,8 %. При диагностике АИЗП чувствительность — 64,2 %, точность способа — 84,4 %, специфичность — 87,8 %. При неалкогольном стеатогепатите чувствительность метода оказалась 100 %, точность — 86,7 %, специфичность — 80,6 %.

Таблица 1. Основные лабораторные показатели в исследуемых группах, Ме [Q25 %; Q75 %]
Table 1. The main laboratory parameters in the study groups, Me [Q25 %; Q75 %]

Показатель/ Indicator	I группа/ Group I (n=15)	II группа/ Group II (n=13)	III группа/ Group III (n=17)
1	2	3	4
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/l	127[121; 140]	128,9[110; 149]	132 [117; 138]
Эритроциты, x10 ¹² /л / Erythrocytes, x10 ¹² /l	4,34[3,2; 4,9]	4,25[3,03; 5,2]	4,52[3,9; 5,4]
Тромбоциты, x10 ⁹ /л / Platelets, x10 ⁹ /l	231[134; 403]	174,5[98; 480]	210 [158; 390]
Лейкоциты, x10 ⁹ /л / Leukocytes, x10 ⁹ /l	5,4[3,2; 8,7]	5,9[3,1; 10,6]	6,1 [3,9; 9,4]
СОЭ, мм/час / Erythrocyte sedimentation rate, mm/h	27,2[7; 39]	30[5; 52]	26[14; 48]
Общий белок, г/л / General protein, g/l	67 [64; 78]	70 [63; 83]	72,4 [63; 82]
Альбумины, г/л / Albumin, g/l	40,6[36; 42]	39 [32; 43]	43,2 [34; 46]
АСТ, Е/л / AST, unit/l	69,2[34; 102]	82 [52; 206]	84,4[27; 74]
АЛТ, Е/л / ALT, unit/l	113,2[49; 180]	83 [56; 265]	98[37; 159]
Билирубин общий, мкмоль/л / General bilirubin, μmol/l	14[9;28]	19 [5; 77]	16[12; 23]
ЩФ, Е/л / Alkaline phosphatase, unit/l	158[114; 229]	381 [222; 1480]*	137[92; 280]
ГГТП, Е/л / Gamma glutamyl transferase, unit/l	87,1[48; 145]	306 [183; 1157]*	71,2[54; 102]
Холестерин, ммоль/л / Cholesterol, mmol/l	5,4[3,9; 6,8]	6,8 [4,7; 12,2]	6,9[4,3; 9,7]
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/l	4,7[3,4; 5,7]	4,8 [3,3; 6,7]	5,9 [3,8; 7,4]
ЦИК, ед. / Circulating immune complexes, unit	72,1[55; 180]	177,4[75; 350]*	68 [44; 167]

Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза АСТ — аспаратаминотрансфераза ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза
* р <0,05 при сравнении с группой I и III.
Note: * р <0.05 when compared with group I and III.

Таблица 2. Таблица сопряженности признака вирусного гепатита по данным полигепатографии
Table 2. Contingency table of the sign of viral hepatitis according to polyhepatography

Результат ПГГ / Polyhepatography result	Результаты верификации* / Verification results		Bcero / Total
	ВГ выявлен / VG not detected	ВГ не выявлен / VG not detected	
Нарушен венозный приток/ Impaired venous inflow	N= 11 (ИП)/ N= 11(TP)	N= 4 (ЛП)/ N= 4 (FP)	n=15
Другие нарушения или их отсутствие / Other violations or absences	N= 1 (ЛО)/ N= 1 (FN)	N= 29 (ИО)/ N= 29 (TN)	n=30
Bcero/ Total	n=12	n=33	n=45

Примечание: ВГ — вирусный гепатит, ИП — истинно положительный, ЛП — ложноположительный, ИО — истинно отрицательный, ЛО — ложноотрицательный
* Для верификации оценивались наличие или отсутствие маркеров вирусных гепатитов
Note: VG — viral hepatitis, TP — true positive, FP — false positive, TN — true negative, FN — false negative
* For verification, the presence or absence of markers of viral hepatitis was assessed

Таблица 3. Таблица сопряженности признака аутоиммунного заболевания печени по данным полигепатографии
Table 3. Contingency table of the sign of autoimmune liver disease according to polyhepatography

Результат ПГГ / Polyhepatography result	Результаты верификации / Verification results		Bcero / Total
	АИЗП выявлена / AILD detected	АИЗП не выявлена / AILD not detected	
Нарушен артерио-венозный приток / Impaired arteriovenous inflow	N= 9 (ИП)/ N= 9 (TP)	N= 2 (ЛП)/ N= 2 (FP)	n=11
Другие нарушения или их отсутствие/ Other violations or absences	N= 5 (ЛО)/ N= 5 (FN)	N= 29 (ИО)/ N= 29 (TN)	n=34
Bcero / Total	n=14	n=31	n=45

Примечание: АИЗП — аутоиммунные заболевания печени
Note: AILD — autoimmune liver diseases

Таблица 4. Таблица сопряженности признака стеатогепатита по данным полигепатографии
Table 4. Contingency table of the sign of steatohepatitis according to polyhepatography

Результат ПГГ / Polyhepatography result	Результаты верификации* / Verification results		Bcero / Total
	СГ выявлен / SG detected	СГ не выявлен / SG not detected	
Нарушен венозный отток / Impaired venous outflow	N= 14 (ИП)/ N= 14 (TP)	N= 6 (ЛП)/ N= 6 (FP)	n=20
Другие нарушения или их отсутствие / Other violations or absences	N= 0 (ЛО)/ N= 0 (FN)	N= 25 (ИО)/ N= 25 (TN)	n=25
Bcero / Total	n=14	n=31	n=45

Примечание: СГ — стеатогепатит
* Для верификации стеатогепатита был взят комплекс показателей, который включал в себя совокупность данных клинического и биохимического анализов крови, УЗИ органов брюшной полости, эластография печени сдвиговой волной с эластометрией
Note: SG — steatohepatitis
* For verification of steatohepatitis, a set of indicators was taken, which included a set of data from clinical and biochemical blood tests, ultrasound of the abdominal organs, shear wave elastography of the liver with elastometry

Таблица 5. Характеристика нарушений внутрипеченочного кровотока среди обследуемых пациентов, n (%)
Table 5. Characteristics of intrahepatic blood flow disorders among the examined patients, n (%)

Данные ПГГ (оценка Si) / PGG data (estimate Si)	Выявленная патология (состояние Ci) / Identified pathology (condition Ci)				ΣNCi
	C1	C2	C3	C4	
S1=ВП/ S1=VI	11 (24,4 %)	3 (6,7 %)	0	0	n=14
S2=АВП/ S2=АВИ	1 (2,2 %)	9 (20 %)	0	1 (2,2 %)	n=11
S3=ВО/ S3=ВО	0	2 (4,4 %)	14 (31,1 %)	4 (6,7 %)	n=20
ΣNCi	n=12	n=14	n=14	n=5	n=45

Примечание: ВП — нарушения венозного притока, АВП — нарушения артерио-венозного притока, ВО — нарушения в области венозного оттока, C1=Вирусный гепатит, C2= Аутоиммунные заболевания печени, C3=Стеатогепатит
Note: VI — impaired venous inflow, AVI — impaired arteriovenous inflow, VO — disorders in the area of venous outflow, C1=viral hepatitis, C2=autoimmune liver diseases, C3=steatohepatitis, C4=liver pathology excluded

Обсуждение

Основным механизмом нарушений внутрипеченочного кровотока на ранних стадиях ХЗП является динамический компонент, который определён вазоконстрикцией капилляров, активацией звездчатых клеток печени (ЗКП), снижением активности оксида азота (NO) и синтазы оксида азота (NOS). При циррозе печени динамический компонент составляет 20–30 %. При прогрессировании патологического процесса в печени значимое место занимает механический компонент, обусловленный развитием фиброза и воспаления [12]. Следовательно, нарушение портوپеченочной гемодинамики и прогрессирование ХЗП имеет тесную взаимосвязь, которую целесообразно использовать для диагностики заболеваний печени. Проведенные нами исследования свидетельствуют о том, что ПГГ как метод оценки внутрипеченочного кровотока рационально использовать в качестве инструмента ранней диагностики заболеваний печени. Методика ПГГ обладает рядом достоинств, к которым следует отнести неинвазивность, простоту проведения исследования, а также доступность необходимого оборудования (для обследования по методике ПГГ достаточно 4-х канального реографа с возможностью снятия одноканальной кардиограммы и фонокардиограммы; реографы такого типа являются стандартным оборудованием кабинета функциональной диагностики). Интерпретация данных ПГГ осуществляется на основе разработанной морфофункциональной гемодинамической модели, которая позволяет представить сложную внутрипеченочную гемодинамику в упрощенном виде. Разработанный алгоритм интерпретации данных ПГГ позволяет поочередно ответить на клинически значимые вопросы: наличие признаков нарушений внутрипеченочного кровотока, уровень локализации затруднений кровотока, характер нарушений (стойкий или функциональный), стадии заболевания, динамика состояния печени при повторных исследованиях, персонализированный подбор терапии и оценки её эффективности. Учитывая специфичность изменений гемодинамики печени в зависимости от этиологического фактора, полученные данные могут быть дополнительными диагностическими критериями в определении этиологии заболеваний печени. При выявлении у пациента нарушений артериовенозного притока с высокой вероятностью можно предположить аутоиммунный гепатит, при наличии у пациента нарушений венозного притока — вирусный гепатит, а при наличии у пациента нарушений венозного оттока — стеатогепатит. Анализ получаемых результатов хорошо согласуется с известными и общепринятыми представлениями о внутрипеченочной гемодинамике и морфофункциональной гемодинамической модели. Кривые интегральной реографии тела и реографии легочной артерии отражают исходные условия циркуляции крови в большом круге кровообращения — нагнетательную функцию левого желудочка сердца и диастолическую функцию правого желудочка. Соответствие этих кривых условной норме является важным условием правильной трактовки реограмм в области печени и селезенки. В случае выявления

у пациента нарушений центральной гемодинамики оценку реограмм необходимо проводить с учетом выявленных изменений центральной гемодинамики [13].

В то же время несмотря на то, что ПГГ обладает ключевыми достоинствами (неинвазивность, простой протокол проведения обследования и доступность необходимого оборудования), основной сложностью для широкого внедрения методики ПГГ в клиническую практику является достоверная интерпретация полученных данных ПГГ. Однако в настоящее время это не является непреодолимым препятствием, поскольку современные математические методы и реализующие их программные инструменты широко используются и для первичного анализа инструментальных данных (например, для автоматической разметки кардиограмм и их первичного анализа), и как средство помощи в интерпретации результатов инструментальных обследований (в частности, алгоритмы машинного обучения применяются для определения возможного наличия и расположения злокачественных новообразований по данным рентгенологических обследований). Использование возможностей современных вычислительных методов существенно увеличивает доступность различных диагностических методик и снижает риски ошибок. Применение такого подхода к анализу полученных данных по методике ПГГ в перспективе позволит обеспечить свободный доступ пациентов к простому инструменту ранней неинвазивной диагностики заболеваниями печени и последующее сопровождения пациентов независимо от их близости к центру компетенции [4].

Современным вариантом реализации этой идеи является образование телемедицинского сервиса, являющегося центром компетенции по методике ПГГ, аккумулирующего у себя алгоритм обучения и дообучения предиктивной модели, обучающую выборку, саму обученную модель и предоставляющего услуги по удаленной интерпретации данных исследований. Указанная схема оказания услуг по удаленной интерпретации инструментальных исследований на данный момент уже функционирует в России. Следует отметить, что, по данным Счетной Палаты, количество запросов услуги по удаленному описанию и интерпретации данных инструментальных обследований составляет более 96 % от всего количества запросов телемедицинских консультаций за 2017–2018 гг. (среди них — интерпретация электрокардиографических исследований (A05.10.004.001) — 81,4 %, описание и интерпретация данных рентгенографических исследований (A06.30.002.004) — 15,4 %) [4]. Таким образом развитие ПГГ в указанном направлении видится крайне перспективной.

Выводы

1. Полигепатография — неинвазивный метод интегральной оценки внутрипеченочной микроциркуляции, характеризующийся высокой чувствительностью, достаточной специфичностью и диагностической точностью.

2. Учитывая специфичность изменений гемодинамики печени в зависимости от этиологического фактора

и стадии заболевания, полигепатография может применена в качестве скринингового метода обследования пациентов.

3. Выявляемые при ППГ изменения внутрипечёночного кровотока могут быть дополнительными диагностическими критериями в определении этиологии заболеваний печени и динамического контроля при проведении этиопатогенетической терапии.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Манасян С.Г. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7769-4069>): сбор, анализ и интерпретация данных, написание статьи и окончательное редактирование, ответственный за все аспекты работы.

Ермолов С.Ю. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7053-1478>): разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретации данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации, ответственный за все аспекты работы.

Апресян А.Г. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0637-9384>): сбор, анализ и интерпретации данных, написание статьи и окончательное редактирование, ответственный за все аспекты работы.

Ермолова Т.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2489-602X>): проверка критически важного интеллектуального содержания, редактирование рукописи.

Author Contribution

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Manasyan S.G. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7769-4069>): collection, analysis and interpretation of data, writing an article, final editing, responsible for all aspects of the work.

Ermolov S.Yu. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7053-1478>): concept and design development, analysis and interpretation of data, validation of important intellectual content, final approval of the manuscript for publication, responsible for all aspects of the work

Apresyan A.G. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0637-9384>): collection, analysis and interpretation of data, writing an article, final editing, responsible for all aspects of the work.

Ermolova T.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2489-602X>): validation of important intellectual content, editing of the manuscript

Список литературы / Reference:

1. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени с позиций современной медицины. М, Прима Принт. 2020; 68 с.
Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A. Non-alcoholic fatty liver disease from the standpoint of modern medicine. M.: Prima Print, 2020; 68 p. [In Russian]
2. Федосыина Е.А., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Принципы терапии портальной гипертензии у пациентов циррозом печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2012; 22(5):46–55.
Fedos'ina E.A., Maevskaya M.V., Ivashkin V.T. Principles of therapy of portal hypertension in patients with liver cirrhosis. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 22(5): 46-55. [In Russian]
3. Степаненко В.В., Гриневиц В.Б., Мехтиев С.Н. Современный взгляд на патогенез портальной гипертензии у больных хроническими заболеваниями печени. Военно-медицинский журнал. 2009; 330(7): 63-65.
Stepanenko V.V., Grinevich V.B., Mekhtiev S.N. Modern view on the pathogenesis of portal hypertension in patients with chronic liver diseases. Voenno-meditsinskij zhurnal. 2009; 330(7): 63-65. [In Russian]
4. Ермолов С.Ю., Ермолова Т.В., Апресян А.Г. и др. Полигепатография: пособие для врачей. СПб: СЗГМУ им И.И. Мечникова. 2021; 144 с.
Ermolov S.U., Ermolova T.V., Apresyan A.G. Polyhepatography: a guide for doctors. SPb.: NWSMU n.a. I.I. Mechnikov. 2021; 144 p. [In Russian].
5. Розен В.Г., Матарадзе Г.Д., Смирнова О.В. и др. Половая дифференцировка функций печени. М.: Медицина. 1991; 336 с.
Rozen V.G., Mataradze G.D., Smirnova O.V. Sex differentiation of liver functions. M.: Meditsina. 1991; 336 p. [In Russian]
6. Ермолова Т.В., Ермолов С.Ю., Сологуб Т.В. и др. Некоторые механизмы нарушений внутрипеченочной микроциркуляции при хронических заболеваниях печени на начальных стадиях фиброза и их коррекция. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;(2):183-191.
Ermolova T.V., Ermolov S.U., Sologub T.V. Some mechanisms of intrahepatic hemodynamic disorders and its correction in chronic liver diseases with an initial stage of fibrosis. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;(2):183-191. [In Russian]
7. Апресян А.Г., Добкес А.Л., Ермолов С.Ю. и др. Нарушения внутрипечёночной микроциркуляции крови при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и хронических заболеваниях печени. Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe. 2017; 3-1 (19): 56-62.
Apresyan A.G., Dobkes A.L., Ermolov S.U. Disorders of intrahepatic microcirculation of blood at diseases of cardiovascular system and chronic liver diseases. East European Scientific Journal. 2017; 3-1 (19): 56-62. [In Russian]
8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: МедиаСфера. 2000; 312 с.
Rebrova O.Yu. Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA. Moskva: MediaSfera. 2000; 312 p. [In Russian]
9. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., Резванцев М.В. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. 3-е издание, дополненное. СПб: Кирова. 2011; 318с.
Junkero V.I., Grigor'ev S.G., Rezvancev M.V. Mathematical and statistical processing of medical research data. 3rd edition, revised. SPb: Kirova. 2011; 318 p. [In Russian].
10. Добкес А.Л., Ермолов С.Ю., Сердюков С.В. Математическая статистика в доказательной медицине. СПб.: СЗГМУ им И.И. Мечникова. 2021; 280 с.
Dobkes A.L., Ermolov S.U., Serdyukov S.V. Mathematical statistics in evidence-based medicine. SPb.: SZGMU im I.I. Mechnikova. 2021; 280 p. [In Russian].
11. Плавинский С.Л. Теория принятия решений в клинике — СПб.: СПбМАПО. 2001; 69с.
Plavinskij S.L. Clinical Decision Theory — SPb.: SPbMAPO. 2001; 69 p. [In Russian].
12. Bosch J., Abraldes J.G., Garcia-Pagan J.C. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. 2009; 6:573-582. doi: 10.1038/nrgastro.2009.149
13. Ермолов С.Ю., Добкес А.Л., Шабров А.В. Полигепатография. Гемодинамика. Гепатит. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2007.
Ermolov S.U., Dobkes A.L., Shabrov A.V. Poligepatografiya. Gemo-dinamika. Gepatit. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2007. [In Russian].