

УДК 612.13-053.81:616.155.194-07

DOI: 10.34215/1609-1175-2023-2-65-68



Особенности регионального кровотока у лиц молодого возраста на фоне витамин В₁₂-дефицитной анемии

А.Н. Жекотов¹, В.Н. Котельников^{1,2}, Б.И. Гельцер³, А.Ф. Попов^{1,2}¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия² Дальневосточный филиал Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины, Владивосток, Россия³ Дальневосточный федеральный университет, Школа медицины, Владивосток, Россия

Цель исследования: выявление особенностей регионального кровотока в печени кровотока у лиц молодого возраста на фоне витамин В₁₂-дефицитной анемии (ВБДА). **Материалы и методы.** Обследованы 64 пациента в возрасте с медианой 38 лет и 95% доверительным интервалом [26; 49], с диагностированной ВБДА. Оценивали показатели гемодинамики печени и центрального кровообращения при УЗИ доплерографическим методом в импульсно-волновом режиме, цветового и энергетического картирования. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica 25.0. **Результаты.** Установлено, что нарушения гемодинамики при ВБДА в дебюте заболевания прежде всего ассоциируются со снижением на 13,8% соотношения линейной скорости портального потока и диаметра воротной вены и как следствие «застоя» крови в печени. У лиц с длительным анамнезом ВБДА выявлено вовлечение венозного коллектора печеночной гемодинамики и снижение объёмных величин (16,8%) на фоне повышенного периферического тонуса печеночных сосудов (23,5%). Выявлена корреляционная зависимость показателей регионального кровотока в печени от типа центральной гемодинамики наиболее выраженная при тяжелой ВБДА и гипокINETическим типом. **Заключение.** Оценка регионального кровотока печени является эффективным методом диагностики состояния органов-мишеней при ВБДА и является информативным инструментом для верификации предикторов и прогнозирования тяжести данной патологии.

Ключевые слова: гемодинамика печени, витамин В₁₂-дефицитная анемия

Поступила в редакцию 06.09.22. Получена после доработки 31.01.23. Принята к печати 04.02.23

Для цитирования: Жекотов А.Н., Котельников В.Н., Гельцер Б.И., Попов А.Ф. Особенности регионального кровотока у лиц молодого возраста на фоне витамин В₁₂-дефицитной анемии. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2023;2:65–68. doi: 10.34215/1609-1175-2023-2-65-68

Для корреспонденции: Котельников Владимир Николаевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой медицины катастроф и безопасности жизнедеятельности Тихоокеанского медицинского университета (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); профессор департамента клинической медицины Школы медицины Дальневосточного федерального университета (690922, Приморский край, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс, 10); ORCID: 0000-0001-5830-1322; e-mail: 671235@mail.ru

Features of regional blood flow in young people with vitamin B₁₂ deficiency anemia

A.N. Zhekotov¹, V.N. Kotelnikov^{1,2}, B.I. Geltser², A.F. Popov²¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; ² Far Eastern Branch of the State Research and Testing Institute of Military Medicine, Vladivostok, Russia; ³ Far Eastern Federal University, School of Medicine, Vladivostok, Russia

Aim. To investigate specific features of regional blood flow in the liver of young people with vitamin B₁₂ deficiency anemia (VBDA). **Materials and methods.** A total of 64 patients diagnosed with VBDA with the median age of 38 years and 95% confidence interval [26; 49] were examined. Hemodynamic parameters of the liver and central circulation were assessed using pulsed-wave Doppler ultrasound with color and power imaging. Statistical data was processed by Statistica 25.0. **Results.** At the onset of VBDA, the revealed hemodynamic disorders are primarily associated with a 13.8% decrease in the ratio of the linear velocity of the portal flow and the diameter of the portal vein, which leads to liver blood stagnation. A long medical history of VBDA is associated with the venous collector of hepatic hemodynamics and a decrease in the volume values (16.8%) against the background of increased peripheral vascular tone of hepatic vessels (23.5%). A correlation between the indicators of regional blood flow in the liver and the type of central hemodynamics was revealed, being most pronounced in severe VBDA and the hypokinetic hemodynamics type. **Conclusion.** Assessment of the regional blood flow of the liver was found to be an effective method for diagnosing the state of target organs in VBDA and for verifying the predictors of VBDA severity.

Keywords: liver hemodynamics, vitamin B₁₂ deficiency anemia

Received 6 September 2022. Revised 31 January 2023. Accepted 4 February 2023

For citation: Zhekotov A.N., Kotelnikov V.N., Geltser B.I., Popov A.F. Features of regional blood flow in young people with vitamin B₁₂ deficiency anemia. *Pacific Medical Journal*. 2023;2:65–68. doi: 10.34215/1609-1175-2023-2-65-68

Corresponding author: Vladimir N. Kotelnikov, Dr. Sci. (Med.), Professor. Head of the Chair of Disaster Medicine and Life Safety of the Pacific Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation), Prof. of the Department of Clinical Medicine, School of Medicine of the Far Eastern Federal University (10, Ajax, Russian Island, Vladivostok, 690922, Russian Federation). ORCID: 0000-0001-5830-1322; e-mail: 671235@mail.ru

В настоящее время все больше внимания в научных исследованиях уделяется проблемам функционального состояния системы кровообращения, в частности ее важнейшему элементу – региональному кровотоку при различных патологических состояниях [1, 2]. Одним из наименее изученных остается вопрос нарушения региональной гемодинамики печени на фоне дефицита витамина В₁₂ [3, 4]. Как показала клиническая практика, данная патология требует своевременной диагностики и рациональной коррекции [5]. В научной литературе гипоксия гепатоцитов рассматривается как триггерный механизм изменения печеночного кровотока. Данное патологическое состояние формируется вследствие дефицита витамина В₁₂, который ассоциируется с митохондриальной недостаточностью, вызывающей выраженные нарушения архитектоники паренхимы печени [6, 7]. Общеизвестно, что региональный кровоток в печени обеспечивается мощным аппаратом ауторегуляции, который в значительной степени маскирует преморбидные проявления нарушений гемодинамики. Одновременно важную роль в поддержании циркуляторного гомеостаза играют адаптационные механизмы центральной гемодинамики. В настоящее время клинически значимым является поиск маркеров ранней диагностики нарушений регионального кровотока печени витамин В₁₂-дефицитной анемии (ВБДА) для оценки тяжести заболевания и серьезности его прогноза.

Целью настоящего исследования была оценка регионального кровотока печени у лиц молодого возраста на фоне витамин В₁₂-дефицитной анемии.

Материалы и методы

В настоящее исследование включены результаты обследования 64 пациентов (7 женщин и 57 мужчин) в возрасте от 28 до 49 лет с медианой (Ме) 38 лет и 95% доверительным интервалом – ДИ [28; 49], находившихся на стационарном лечении в ФКУ «1477 Военно-морской клинический госпиталь», у которых была диагностирована ВБДА с 2016–2020 гг. Пациентов с ВБДА легкой и средней степенью тяжести было 33 (средний возраст $35,8 \pm 3,5$ года), с тяжелой – 31 (средний возраст $40,5 \pm 3,4$ года). Лечение всех больных проводилось в соответствии с рекомендованными протоколами. Средняя длительность анамнеза заболевания составила 4,1 года [1,2; 5,0]. По продолжительности заболевания все больные были разделены на две группы: 1-я – менее 2-х лет (34 человека), 2-я – более 2-х лет (30 чел.). Исследование было выполнено в соответствии приказом МЗ РФ от 01.04.2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики», Федеральным законом «Об обращении лекарственных средств» (от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации: «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, в том числе исследований биологических материалов» в ее пересмотренном варианте 2013 г., стандартами CONSORT и GCP. У всех участников

научного исследования было получено письменное информированное согласие. Протокол исследования утвержден на заседании комиссии по этике федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 9 от 12.10.2019 г.).

Диагноз витамин В₁₂-дефицитной анемии был верифицирован в соответствии с клиническими рекомендациями 2020 г. на основании характерной клинической картины (сочетание признаков анемического синдрома, поражения желудочно-кишечного тракта и признаки фуникулярного миелоза) и лабораторных данных (анемия гиперхромного характера, макроцитоз, мегалцитоз эритроцитов, мегалобластический тип кроветворения). Миелограмма исследовалась в 100% случаев [8].

В контрольную группу вошли 32 практически здоровых человека соответствующего возраста, находившихся в стационаре для вынесения планового экспертного заключения о профессиональной пригодности.

Региональный кровоток в печени определялся при УЗИ доплерографическим методом с использованием импульсно- и постоянно-волнового режимов с регистрацией кривой смещения доплеровского спектра частот синхронно с мониторным отведением ЭКГ, цветового и энергетического картирования по общепринятой методике [9]. Регистрировались общепринятые показатели: диаметр воротной вены (ДВВ); площадь сечения воротной вены (ПСВВ); максимальная (V_{max}), средняя и минимальная линейная скорость потока, а также в формате кардиосовместимой доплерографии рассчитывались: индекс объемного кровотока в воротной вене за 1 мин ($ИОКВВ = 1,055 \times СВВ \times V_{max} \times 60 / \text{площадь поверхности тела}$); «индекс застоя» – отношение линейной скорости потока к диаметру воротной вены ($V_{max}/ДВВ$), объем венозного возврата ($VoBB$), отношение $VoBB$ % к минутной объемной скорости крови (МОС).

Тип центральной гемодинамики оценивали методом ЭхоКГ с помощью соотношения индексов удельного периферического сосудистого сопротивления (УПСС) в обоих кругах кровообращения и ударных индексов (УИ) левого и правого желудочков по данным постоянно-волновой доплерографии. Выделяли: нормокинетический тип со значением УИ 33–45 мл/м²; гиперкинетический тип – УИ более 45 мл/м²; гипокинетический тип – УИ менее 33 мл/м².

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием компьютерной программы Statistica 25,0. Учитывались и принимались в расчет показатели средней выборки и ошибки средней выборки ($M \pm m$). Критерий Стьюдента (t) использовался для определения достоверности в различиях между зависимыми и независимыми выборками среди двух средних значений. Расхождения в сопоставляемых показателях оценивались как статистически ценные результаты при $p < 0,05$ (95%). Показатель взаимосвязи

между исследованными критериями для количественных данных рассчитывался с использованием коэффициента корреляции (r) по формуле Пирсона.

Результаты исследования

У большинства пациентов с ВБДА при проведении УЗИ с доплерографией в импульсном режиме и цветовом доплеровском картировании портального кровообращения выявлено наличие разной степени градации выраженности пульсирующего характера кровотока на фоне реверсии портального кровотока ниже изолинии. При этом установлено, что региональный кровоток печени обладает определенным своеобразием и разнонаправленностью качественных изменений в артериальном и венозном бассейнах (табл.).

Установлено, что величина средней амплитуды линейной скорости потока в воротной вене при тяжелой ВБДА снижалась на 57% во 2-й группе, а затем нивелировалась до уровня в контрольной группе. Общеизвестно, что поперечное сечение воротной вены в норме имеет овальный профиль, однако при ВБДА оно становится округлым и диаметр увеличивается. Наиболее выражено эти изменения визуализировались у пациентов с тяжелой ВБДА в 1-й группе, легкой и средней степени ВБДА во 2-й группе на 51,1 и 11,5% соответственно, в обоих случаях $p < 0,01$. Расчет ИОКВВ показал, что для ВБДА в двух группах характерно снижение объемного кровотока в печени по сравнению со здоровыми лицами. Так, при тяжелой ВБДА данный показатель сокращается на 43,1% в 1-й группе и на 46,6% во 2-й группе. Причем в этой группе ИОКВВ у лиц с легкой и средней степенью ВБДА оставался снижен на 25,3% по сравнению с контролем 356,4 мл/мин/м². Однако наиболее значимым показателем изменений регионального кровотока в печени при ВБДА оказался «индекс застоя», отражающий соотношение линейной скорости портального потока и диаметра воротной вены. Его повышение регистрировалось как у пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью ВБДА 1-й группы на 13,5 и 17,2%, так и во 2-й группе 13,5 и 48,3% соответственно (во всех случаях $p < 0,01$).

Сопоставление эффективности региональной гемодинамики с показателями центрального кровообращения выявил разнонаправленность патологических сдвигов при ВБДА. Так, в 1-й группе при легкой и средней степени заболевания объемный относительный портальный поток возрастал на 15,4% по сравнению со здоровыми лицами, что ассоциируется с компенсаторной реакцией организма. Однако тяжелая степень ВБДА уже сопровождается снижением портального венозного притока к печени на 12,6% в 1-й группе и на 16,8% у больных 2-й группы на фоне нарастания периферического сосудистого сопротивления. При этом анализ объемного кровотока в воротной вене, нормированного на поверхность тела, показал, что абсолютное значение ИОКВВ у больных тяжелой ВБДА 1-й группы выше, а относительное значение в процентах к минутному объему сердца меньше, чем при нормокинетическом типе. Одновременно у большинства пациентов ВБДА 2-й группы ИОКВВ был меньше, а объемный кровоток в общей печеночной артерии в процентах к минутному объему сердца выше, чем при нормокинетическом типе. У лиц контрольной группы с неопределенным и нормокинетическим типом отмечено полное совпадение кровотока в бассейне общей печеночной артерии.

Таким образом, у пациентов 1-й группы артериальный печеночный поток снижается незначительно на фоне достоверного нарастания венозного портального кровотока, а у больных 2-й группы отмечается выраженное снижение относительного артериального и венозного портального притока крови к печени. Причина этого явления – застой или повышение давления на фоне спазма в системе портального кровообращения.

Проведенный корреляционный анализ показал, что существует тесная взаимосвязь между региональным кровотоком в печени, с одной стороны, и показателями функции сердца – с другой. Так, величина максимальной линейной скорости в воротной вене тесно коррелировала с доплеровским сердечным индексом левого желудочка ($r = 0,79$; $p = 0,0011$), а также типом центральной гемодинамики ($r = 0,75$; $p = 0,0014$).

Таблица 1

Показатели центрального и печеночного кровотока у больных витамин В₁₂-дефицитной анемией

Показатель	Контроль	Витамин В ₁₂ -дефицитная анемия			
		1-я группа		2-я группа	
		Легкая и средняя	Тяжелая	Легкая и средняя	Тяжелая
V _{max} , см/с	14,9±0,8	15,6±0,9	6,4±0,5	15,2±0,8	14,7±0,5
ДВВ, мм	8,7±0,2	9,3±0,4	13,2±0,9	9,7±0,3	9,1±0,3
ИОКВВ, мл/мин*м ²	356,4±17,7	387,5±17,6*	203,1±17,6*	266,3±17,6*	190,3±17,6*
Индекс застоя	2,9±0,1	3,3±0,1*	3,4±0,1*	3,3±0,1*	4,3±0,1*
VoBV%/МОС	14,3±0,4	16,5±0,4*	12,5±0,1*	13,4±0,4*	11,9±0,2*
УПСС у.е.	30,2±0,8	30,3±0,7*	29,3±0,9*	38,3±0,7*	37,3±0,9*

Примечание: V_{max} – максимальная линейная скорость кровотока в воротной вене, ДВВ – диаметр воротной вены, ИОКВВ – индекс объемного кровотока в воротной вене за 1 мин, VoBV%/МОС – объемный воротный кровоток, выраженный в процентах к минутному объему сердца, УПСС – удельное периферическое сосудистое сопротивление. Звездочка означает достоверность различий по сравнению с контролем * – $p < 0,05$.

Кроме того, установлено, что для легкой и средней степени ВБДА характерны нормокинетический ($r = 0,624$; $p = 0,0018$) и гиперкинетический ($r = 0,851$; $p = 0,0015$) тип центральной гемодинамики, а при тяжелой ВБДА – гипокинетический ($r = 0,859$; $p = 0,0012$).

Обсуждение

Общеизвестно, что печень представляет собой центральный орган химического гомеостаза организма, где создается единый обменный и энергетический пул в осуществлении основных метаболических и барьерных функций, поддержании межорганых и межсистемных связей, определяет ее важную роль в адаптационных реакциях организма. Потребность печени в кислороде сравнима с потребностью мозга и сердца. Важнейшим патогенетическим фактором, обуславливающим ее поражение, является гипоксия гепатоцитов [25, 26].

Из представленных данных следует, что исследование регионального кровообращения в печени при ВБДА обладает существенной значимостью для клинической практики. Получение результаты могут использовать в диагностике и дифференциальной диагностике нарушений кровообращения печени для верификации патологии и стратификации на основании этого прогноза развития осложнений.

Как показали некоторые опубликованные результаты зарубежных авторов, особое внимание при интерпретации нарушения печеночной гемодинамики заслуживает феномен гипердинамического синдрома при непродолжительном анамнезе ВБДА [4, 6]. Мы считаем, что наиболее информативным в практическом применении является «индекс застоя в печени», который представляет собой соотношение линейной скорости портального потока и диаметра воротной вены. Характерные глубокие изменения паренхимы печени даже при коротком анамнезе заболевания до недавнего времени объяснялись только ролью витамина в качестве кофермента [3]. Однако стало известно, что витамин B₁₂ способствует поддержанию в митохондриях печени постоянного уровня главных фракций фосфолипидов – фосфатидилхолина, фосфатидилэтанолamina и кардиолипина, необходимых для обеспечения нормальных физико-химических свойств функционирующей мембраны. Предотвращение возможных колебаний в качественном и количественном содержании фосфолипидов в биологических системах является одним из главных условий обеспечения их нормального физиологического статуса [4]. Большие компенсаторные возможности печени являются одной из причин трудностей клинической диагностики ее болезней. Объясняется это тем, что нарушение функций и соответствующая клиническая манифестация возникают лишь при далеко зашедших морфологических изменениях органа, после того как истощаются механизмы адаптации и компенсации [7]. Весьма важным моментом в развитии печеночной дисфункции

при различной патологии внутренних органов следует считать особенности кровообращения органа.

Выводы

Пациентам ВБДА целесообразно проводить динамический мониторинг изменений печеночной гемодинамики с целью стратификации тяжести заболевания и своевременной коррекции характерных нарушений: пониженного артериального притока крови к гепатоцитам; застойного кровотока в венозном коллекторе; сокращения объемных величин и повышенного периферического тонуса печеночных сосудов. При этом выявленный гипокинетический тип центрального кровообращения является маркером неблагоприятных изменений печеночной гемодинамики.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: работа выполнена при частичной финансовой поддержке гранта РФФИ в рамках научного проекта 18-29-03131.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – БИГ, ВНК, АФП
Сбор и обработка материала – АНЖ, ВНК
Статистическая обработка – АНЖ
Написание текста – АНЖ, БИГ, ВНК, АФП
Редактирование – АНЖ

Литература / References

1. Gao X, Lindqvist A, Sandberg M, Groop L, Wierup N, Jansson L. Effects of GIP on regional blood flow during normoglycemia and hyperglycemia in anesthetized rats. *Physiol Rep*. 2018;6(8):e13685. doi: 10.14814/phy2.13685
2. Yipintsoi T, Kroll K, Bassingthwaite JB. Fractal regional myocardial blood flows pattern according to metabolism, not vascular anatomy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016;310(3):H351–64. doi: 10.1152/ajpheart.00632.2015
3. Жилкова Н.Н., Заика С.Н., Сейидов В.Г. Особенности центральной гемодинамики и биохимических изменений при витамин-B₁₂-дефицитной анемии у пожилых пациентов. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2010;39(1):21–3. [Zhilkova NN, Zaika SN, Seyidov VG. Features of central hemodynamics and biochemical changes in vitamin B₁₂ deficiency anemia in elderly patients. *Pacific Medical Journal*. 2010;39(1):21–3. (In Russ.)].
4. Shipton MJ, Thachil J. Vitamin B12 deficiency – a 21st century perspective. *Clin Med (Lond)*. 2015;15(2):145–50. doi: 10.7861/clinmedicine.15-2-145
5. Kräutler B. Biochemistry of B₁₂-cofactors in human metabolism. *Subcell Biochem*. 2012;56:323–46. doi: 10.1007/978-94-007-2199-9_17
6. Vasavada A., Sanghavi D. Cyanocobalamin. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. PMID: 32310424.
7. Froese DS, Fowler B, Baumgartner MR. Vitamin B12, folate, and the methionine remethylation cycle-biochemistry, pathways, and regulation. *J Inher Metab Dis*. 2019;42(4):673–85. doi: 10.1002/jimd.12009
8. Клинические рекомендации: B₁₂-дефицитная анемия / ред. совет: Лукина Е.А., Румянцев А.Г. [и др.]. Москва: 2020: 28. [Clinical guidelines: B₁₂-deficiency anemia. Ed. Lukin E.A., Rumyantsev A.G. [and others]. Moscow: 2020: 28. (In Russ.)].
9. Функциональная диагностика: национальное руководство / под ред. Н. Ф. Берестень, В. А. Сандрикова, С. И. Федоровой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019: 784. [Functional Diagnostics: National Guide. Ed. N.F. Beresten, V.A. Sandrikov, S.I. Fedorova. Moscow: GEOTAR-Media, 2019: 784. (In Russ.)].