

Количественная оценка функции печени методом клиренс-теста с индоцианином зеленым

И.И. Дзидзава, Б.Н. Котив, Д.П. Кашкин, А.А. Кочаткова,
С.А. Бугаев, А.В. Смородский, А.В. Слободяник

Кафедра госпитальной хирургии ФГУ ВПО МО РФ Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Контакты: Илья Игоревич Дзидзава dzidzava@mail.ru

Целью исследования являлось изучение информативности и прогностической ценности динамической пробы функции печени с индоцианином зеленым (ИЦЗ) у больных циррозом. В исследование включены 149 больных циррозом печени и 20 пациентов без признаков заболевания печени — контрольная группа. Скорость плазменной элиминации ИЦЗ (СПЭ_{ИЦЗ}) была достоверно ниже у пациентов основной группы ($7,6 \pm 3,4\%$ и $22,9 \pm 4,2\%$ в 1 мин в основной и контрольной группах соответственно, $p < 0,001$). С нарастанием тяжести гепатоцеллюлярной дисфункции, выявленным с помощью критериев Чайлда — Пью, показатели клиренса индоцианина прогрессивно ухудшались. СПЭ_{ИЦЗ} у больных циррозом коррелировала с уровнями общего билирубина ($r = -0,501$, $p < 0,001$), альбумина ($r = 0,494$, $p < 0,001$), международным нормализованным отношением ($r = 0,475$, $p < 0,001$) и индексом гистологической активности некротоспалительного процесса в печеночной паренхиме ($r = -0,579$, $p < 0,001$). Медиана выживаемости больных циррозом была достоверно выше в случаях с более быстрой элиминацией ИЦЗ и составила при СПЭ_{ИЦЗ} $> 7\%$ в 1 мин 20 мес, от 5 до 7% — 11,5 мес, а при СПЭ_{ИЦЗ} $< 5\%$ — 6 мес ($\chi^2 = 51,9$, $p < 0,001$). Анализ ROC-кривых демонстрировал большую прогностическую ценность параметров клиренс-теста с ИЦЗ по сравнению с критериями Чайлда — Пью и MELD (c-statistic_{СПЭ} $0,852 \pm 0,032$; c-statistic_{CHILD} $0,767 \pm 0,039$, c-statistic_{MELD} $0,758 \pm 0,041$, $p < 0,001$). Чувствительность и специфичность клиренс-теста в прогнозировании годичной выживаемости составили 86,5 и 76,8% соответственно. Таким образом, определение клиренса ИЦЗ является высокоинформативным и специфичным динамическим тестом, позволяющим оценить функциональные резервы печени. Включение данного критерия в существующие шкалы оценки тяжести гепатоцеллюлярной дисфункции позволит улучшить их диагностическую и прогностическую эффективность.

Ключевые слова: функциональные резервы печени, клиренс-тест, индоцианин зеленый, цирроз печени, шкала Чайлда — Пью

Quantitative assessment of hepatic function by indocyanine green clearance test

I.I. Dzidzava, B.N. Kotiv, D.P. Kashkin, A.A. Kochatkova, S.A. Bugayev, A.V. Smorodsky, A.V. Slobodyanik

Department of Hospital Surgery, S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg

The purpose of the investigation was to study the informative and prognostic values of a dynamic hepatic function test using indocyanine green (ICG) in cirrhotic patients. The investigation covered 149 patients with hepatic cirrhosis (a study group) and 20 patients without signs of liver disease (a control group). The plasma ICG elimination rate (PICGER) was significantly lower in the study group (7.6 ± 3.4 and $22.9 \pm 4.2\%$ per min in the study and control groups, respectively; $p < 0.001$). With the progression of hepatocellular dysfunction revealed by the Child-Pugh criteria, the indocyanine clearance values became progressively worse. In cirrhotic patients, PICGER correlated with the levels of total bilirubin ($r = -0.501$; $p < 0.001$), albumin ($r = 0.494$; $p < 0.001$), international normalized ratio ($r = 0.475$; $p < 0.001$), and the histological activity index of the necroinflammatory process in the hepatic parenchyma ($r = -0.579$; $p < 0.001$). In these patients, median survival was significantly higher in cases with prompter ICG elimination and, at a PICGER of > 7 , 5 to 7, and $< 5\%$ per min, it was 20, 11.5, and 6 months ($\chi^2 = 51.9$; $p < 0.001$). Analysis of ROC curves demonstrated a greater prognostic value of the ICG clearance test than the Child-Pugh and MELD criteria (statistic_{PER}, 0.852 ± 0.032 ; c-statistic_{CHILD}, 0.767 ± 0.039 , c-statistic_{MELD}, 0.758 ± 0.041 ; $p < 0.001$). The sensitivity and specificity of the clearance test in the prediction of annual survival were 86.5 and 76.8%, respectively. Thus, the determination of ICG clearance is a highly informative and specific dynamic test that estimates hepatic functional reserves. The inclusion of this criterion into the existing scales for rating the severity of hepatocellular dysfunction permits improvement of the diagnostic and prognostic efficiency of their use.

Key words: hepatic functional reserves, clearance test, indocyanine green, hepatic cirrhosis, Child-Pugh scale

Введение

Определение функциональных резервов печени является одним из актуальных и спорных вопросов современной гепатологии. Оценка степени гепатодепрессии (нарушение функции печени) особенно важна при планировании хирургического лечения у больных с хроническим диффузным заболеванием

печени, будь то коррекция портальной гипертензии или резекция печени. Вопрос прогнозирования длительности периода стабилизации печеночных функций актуален еще и потому, что от его результатов зависит определение очередности включения пациента в «лист ожидания» трансплантации печени и сроков ее выполнения [1–4].

В последние годы для более точной оценки выраженности гепатоцеллюлярной дисфункции у больных с различными диффузными и очаговыми поражениями печени предлагается множество клинических и биохимических параметров, прогностических шкал и систем [2, 5]. Однако определение степени печеночной недостаточности как по клиническим признакам, так и по отдельным лабораторным тестам до сих пор представляет крайне трудную и далеко не решенную проблему [6].

Одним из перспективных методов оценки функционального состояния печени является выполнение разнообразных тестов, основанных на определении клиренса различных экзогенных субстанций [6–8]. Динамические клиренс-тесты обеспечивают прямое измерение действительного, реального функционального состояния печени и позволяют оценить степень гепатоцеллюлярной недостаточности на момент исследования [8, 9].

Цель исследования — изучение информативности и прогностической ценности динамической пробы функции печени с индоцианином зеленым (ИЦЗ) у больных циррозом печени (ЦП).

Материалы и методы

В исследование включены 169 больных, находившихся на обследовании и лечении в клиниках общей и госпитальной хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в период с 2005 по 2009 г. В 149 случаях диагностирован ЦП, осложненный синдромом портальной гипертензии. Контрольную группу составили 20 пациентов, не имевших признаков заболевания печени.

Среди больных ЦП было 95 (63,8%) мужчин и 54 (36,2%) женщины. Распределение пациентов по возрасту представлено на рис. 1. Средний возраст составил $48,9 \pm 11,2$ года. Подавляющее большинство больных (74,5%) были трудоспособного возраста (20–55 лет). У 40 (26,8%) пациентов выявлены маркеры гепатита В, у 38 (25,5%) — антитела к вирусу гепатита С, а у 9 (6%) — определены признаки гепатита В и С. В 17 (11,4%) случаях в анамнезе имелись указания на злоупотребление алкоголем. Не удалось установить причину цирротического поражения печени в 45 (30,2%) наблюдениях. Пациенты контрольной группы были сопоставимы по возрасту и полу с больными ЦП.

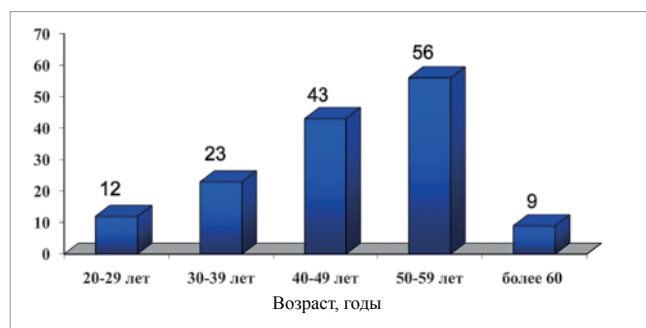


Рис. 1. . Распределение больных ЦП по возрасту

Особенности клинической картины ЦП с синдромом портальной гипертензии и средние значения основных биохимических показателей представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 1. Особенности клинической картины больных ЦП с синдромом портальной гипертензии

Симптомы и синдромы	Число больных	
	абс	%
Гепатомегалия	87	58,4
Спленомегалия	149	100
Гиперспленизм	68	45,6
Варикозное расширение вен:		
пищевода	149	100
желудка	17	11,4
Портальная гипертензивная гастропатия	111	74,5
Асцит	103	69,1
Печеночная энцефалопатия	69	46,3
Синдром холестаза	85	57
Синдром цитолиза	96	64,4

Таблица 2. Средние значения биохимических показателей функции печени

Показатель	Средняя величина, $M \pm StD$
Общий билирубин, мкмоль/л	$43,6 \pm 35,7$
Альбумин, г/л	$33,4 \pm 6,7$
Креатинин, мкмоль/л	$72,7 \pm 22,7$
Протромбиновый индекс, %	$70,1 \pm 17,7$
МНО	$1,42 \pm 0,56$
АЛТ, ЕД/л	$77,3 \pm 57,9$
АСТ, ЕД/л	$71,9 \pm 51,6$
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	$459,7 \pm 134,4$
ГГТП, ЕД/л	$107,1 \pm 62,1$

Примечание. МНО — международное нормализованное отношение; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ГГТП — γ -глутамилтранспептидаза.

Варикозное расширение вен пищевода имело место у всех больных. У подавляющего большинства пациентов ($n=143$; 95,9%) установлена III–IV степень варикозной трансформации вен пищевода. Варикозное расширение вен желудка диагностировано у 17 (11,4%) больных. Признаки портальной гипертензивной гастропатии по данным эндоскопическо-

го исследования выявлены у большей части обследованных. Легкая степень верифицирована у 58 (38,9%) пациентов, тяжелая — у 53 (35,6%).

С острыми пищеводно-желудочными кровотечениями поступили в клинику 36 (24,2%) человек. Кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода в анамнезе имелись у 78 (52,3%) больных.

Отечно-асцитический синдром диагностирован у 103 (69,1%) пациентов. В подавляющем большинстве наблюдений ($n=74$; 49,7%) имел место транзиторный асцит, чаще всего связанный с эпизодом пищеводно-желудочного кровотечения. В 29 (19,5%) случаях установлен рефрактерный к диуретическим препаратам асцит.

Диагностику печеночной энцефалопатии осуществляли на основании клинико-анамнестических данных и лабораторных признаков поражения печени. Для классификации степени выраженности обратимых нейropsychических расстройств применяли градацию С.Д. Подымовой (2005). Клинические признаки энцефалопатии выявлены у 19 (12,8%) больных.

Выраженность печеночной дисфункции оценивали по критериям Чайлда — Пью (1973) и MELD (2000). Шкала Чайлда — Пью представлена в табл. 3. Подсчет баллов производился на основании определения тяжести каждого из предложенных критериев гепатоцеллюлярной недостаточности. Согласно полученному числу баллов пациенты делились на классы: 5–6 баллов — класс А (компенсация), 7–9 — В (субкомпенсация) и 10–15 — С (декомпенсация).

Таблица 3. Критерии тяжести печеночной недостаточности по шкале Чайлда — Пью

Показатель	Число баллов		
	1	2	3
Альбумин, г/л	>35	35–28	<28
Билирубин, мкмоль/л	<34,2	34,2–51,3	>51,3
Протромбин, %	>70	70–40	<40
Асцит	Нет	Легкий/ управляемый	Тяжелый/ резистентный
Энцефалопатия	Нет	I–II степень	III–IV степень

Для расчета баллов по шкале MELD применяли следующую формулу:

число баллов = $0,957 \times \log(\text{креатинин мг/дл}) + 0,378 \times \log(\text{билирубин мг/дл}) + 1,120 \times \log(\text{МНО}) + 0,643 \times \text{этиология цирроза}$ («0» для холестатического или алкогольного и «1» для вирусного или другого).

Распределение пациентов в зависимости от степени печеночной недостаточности по критериям Чайлда — Пью и MELD отражено на рис. 2 и 3.

В 68 случаях цирроз был подтвержден морфоло-

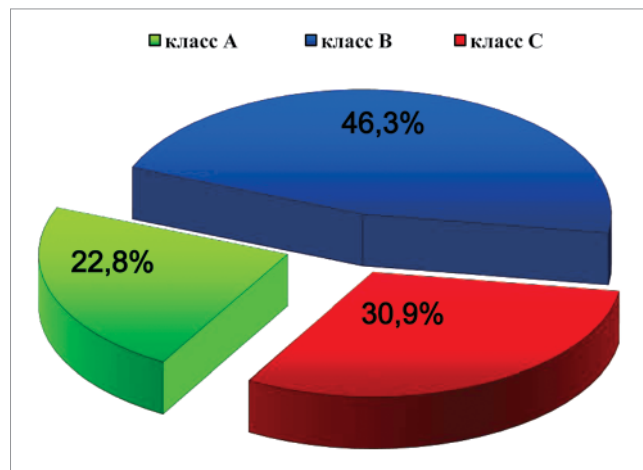


Рис. 2. Распределение больных ЦП (%) по критериям Чайлда — Пью

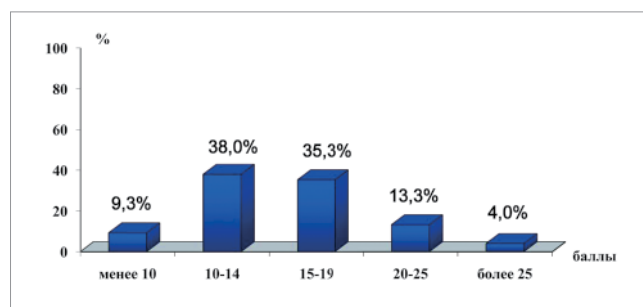


Рис. 3. Распределение больных ЦП (%) в зависимости от баллов по шкале MELD

гическими исследованиями краевой биопсии печени, полученной интраоперационно. Основными задачами гистологического исследования печеночной ткани являлись окончательная верификация диагноза и определение индекса гистологической активности (ИГА) по R.G. Knodell (1981). В среднем ИГА составил $7,7 \pm 3,1$ балла.

Для диагностики синдрома портальной гипертензии и оценки состояния портопеченочного кровотока всем пациентам выполнялось комплексное ультразвуковое исследование, включавшее сканирование в В-режиме, дуплексное сканирование в режиме цветового доплеровского картирования и импульсной доплерографии. В протокол исследования были включены следующие показатели: направление воротного кровотока, диаметр сосуда, максимальная линейная (ЛСК) и объемная (ОСК) скорость кровотока, индексы пульсации (ИП) и резистентности (ИР) артериальных сосудов.

С целью оценки функционального состояния печени пациентам проводили высокоселективный мониторинг элиминации из периферической крови диагностического красителя. Определение концентрации красителя в крови выполняли методом пульсовой денситометрии с помощью неинвазивного сенсора аппарата LiMON PC5000 (версия 1.4) фирмы «Pulsion Medical Systems AG» (Германия). В качестве диагностического препарата использовали водораствори-

мый краситель ИЦЗ, который вводили внутривенно (в/в) непосредственно перед исследованием в дозе 0,5 мг/кг массы тела пациента. Длительность клиренс-теста составляла 15–20 мин. В ходе исследования определялись следующие показатели: скорость плазменной элиминации индоцианового зеленого (СПЭ_{ИЦЗ}), уровень остаточной концентрации ИЦЗ в плазме через 15 мин после введения диагностического красителя (ОК₁₅). При наличии данных о минутном объеме кровообращения рассчитывали клиренс красителя и объем циркулирующей крови.

Из 149 больных ЦП 68 (45,6%) были выполнены различные варианты портокавального шунтирования (табл. 4). Эндоскопическое вмешательство, как самостоятельная операция на варикозно расширенных венах пищевода применена у 81 (54,4%) пациента.

Статистическая обработка данных проводи-

Таблица 4. Перечень выполненных хирургических вмешательств

Вмешательство	Число операций	
	абс.	%
Дистальный спленоренальный анастомоз	43	28,9
Мезентерикокавальный Н-анастомоз с аутовенозной вставкой	20	13,4
Чрезъяремный внутрипеченочный портосистемный шунт	5	3,4
Эндоскопическое лигирование вен пищевода	81	54,4
Всего ...	149	100

лась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6,0 и SPSS 16.0. Определялись средние арифметические значения, средняя квадратическая ошибка. Достоверность различий между выборками оценивали по критерию Колмогорова – Смирнова. При многофакторном корреляционном анализе использовали непараметрический метод Спирмена. Расчет выживаемости проводили по методу Каплана – Майера. Анализ практической ценности прогностических критериев осуществляли путем построения ROC-кривых (receiver operation characteristic curves), графически отображающих зависимость чувствительности и специфичности и показывающих различающую способность методики в целом.

Результаты и обсуждение

Для определения диагностической ценности клиренс-теста функции печени с ИЦЗ проведен сравнительный анализ результатов динамической пробы у больных ЦП и пациентов контрольной группы. СПЭ_{ИЦЗ} была достоверно ниже у пациентов основной группы ($7,6 \pm 3,4$ и $22,9 \pm 4,2\%$ /мин, $p < 0,001$), а его ОК₁₅ значительно увеличивалась при ЦП – $35,7 \pm 16,4$ и $3,8 \pm 2,3\%$, $p < 0,001$ (рис. 4).

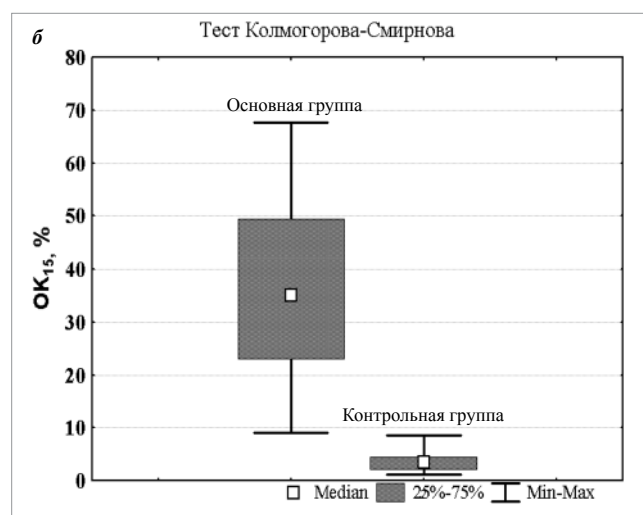
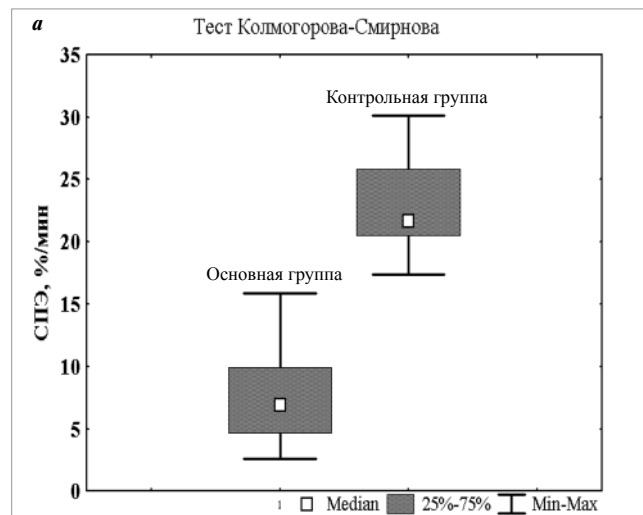


Рис. 4. Показатели клиренс-теста с ИЦЗ у пациентов основной и контрольной группы: а – СПЭ_{ИЦЗ}; б – ОК₁₅

С нарастанием тяжести гепатоцеллюлярной дисфункции, выявленным с помощью критерия Чайлда – Пью, показатели клиренса ИЦЗ прогрессивно ухудшались (табл. 5, рис. 5).

Таблица 5. Показатели клиренс-теста с ИЦЗ в зависимости от тяжести печеночной недостаточности у пациентов основной группы

Показатель	Степень печеночной недостаточности по Чайлду – Пью		
	А	В	С
СПЭ, %/мин	$11 \pm 3,5$	$7,6 \pm 2,9$	$5,3 \pm 2$
ОК ₁₅ , %	$21,5 \pm 12$	$34,6 \pm 14,9$	$47,3 \pm 13$

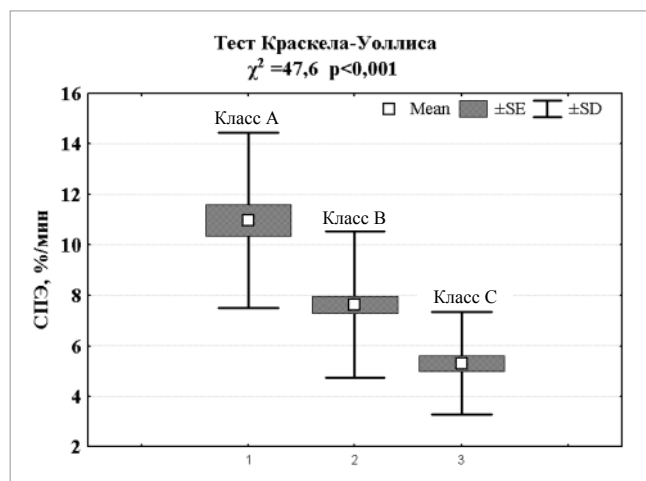


Рис. 5. Корреляция клиренс-теста с ИЦЗ и шкалы Чайлда – Пью

СПЭ_{ИЦЗ} у больных ЦП коррелировала с уровнями общего билирубина ($r=-0,501$, $p<0,001$) и альбумина ($r=0,494$, $p<0,001$) и МНО ($r=0,475$, $p<0,001$). Отсутствовала корреляция между уровнями АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, ГГТП, креатинина плазмы крови и показателями клиренс-теста. Из всех доплерографических параметров только ОСК по воротной вене ($r=0,354$, $p<0,001$) и ИР печеночной артерии ($r=-0,300$, $p=0,002$) были ассоциированы со СПЭ_{ИЦЗ}. Особо следует отметить наличие высокодостоверной обратной корреляционной связи между скоростью поглощения красителя печенью и ИГА некро-воспалительного процесса в печеночной паренхиме ($r=-0,579$, $p<0,001$, рис. 6).

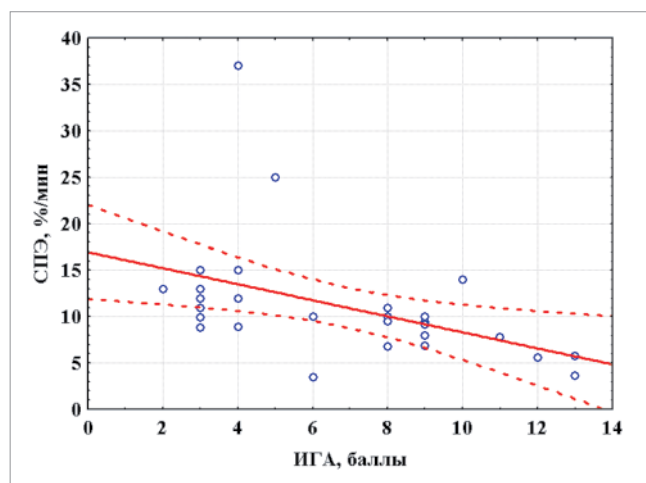


Рис. 6. Корреляция СПЭ_{ИЦЗ} и ИГА по R.G. Knodell

В период наблюдения, который составил 44 мес, погибли 52 (34,9%) пациента. Основной причиной смерти было прогрессирование печеночно-клеточной недостаточности ($n=41$, 78,8%). В 6 (11,5%) наблюдениях летальный исход имел место после рецидивирующих пищеводно-желудочных кровотечений, 5 (9,6%) пациентов умерли вследствие развития гепа-

торенального синдрома. Шестеро больных были исключены из исследования в связи с выполнением им трансплантации печени. Сроки жизни больных ЦП зависели от степени гепатодепрессии (нарушения функции печени) (рис. 7). Медиана выживаемости была достоверно выше в случаях с более быстрой элиминацией ИЦЗ из сыворотки крови и составила при СПЭ_{ИЦЗ} $> 7\%/мин$ 20 мес, от 5 до $7\%/мин$ – 11,5, $< 5\%/мин$ – 6 мес ($\chi^2=51,9$, $p<0,001$).

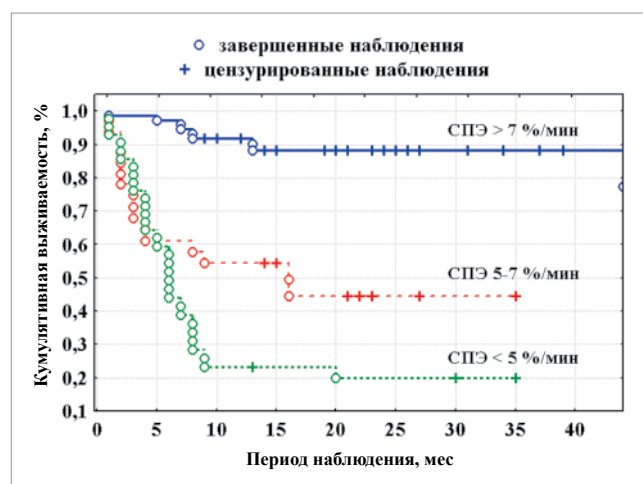


Рис. 7. Зависимость выживаемости больных ЦП от клиренса ИЦЗ

Для оценки прогностической способности функционального теста выполнен сравнительный анализ площади под ROC-кривыми, характеризующими критерии Чайлда – Пью, MELD и показатели клиренса ИЦЗ (рис. 8). При этом c-statistic для СПЭ_{ИЦЗ} ($0,852\pm0,032$) был достоверно больше, чем для рассматриваемых шкал (c-statistic_{CHILD} $0,767\pm0,039$, c-statistic_{MELD} $0,758\pm0,041$, $p<0,001$). Чувствительность и специфичность клиренс-теста в прогнозировании годичной выживаемости составили 86,5 и 76,8% соответственно. Системы Чайлда – Пью и MELD характеризовались меньшими показателя-

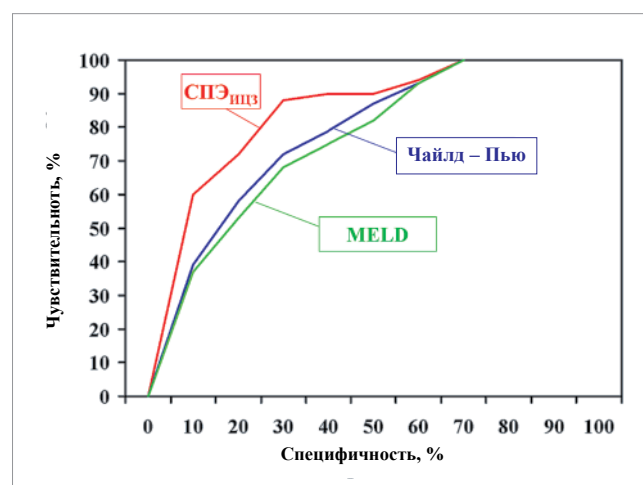


Рис. 8. ROC-кривые клиренса ИЦЗ, шкал Чайлда – Пью и MELD

ми своей разрешающей способности: чувствительность и специфичность составили соответственно 78,8 и 71,2% шкалы Чайлда — Пью и 69,5 и 67,4% — для MELD.

Обсуждение

В настоящее время для оценки степени гепатоцеллюлярной дисфункции предложено несколько различных динамических проб: аминопириновый дыхательный тест [10, 11]; тест элиминации галактозы [11, 12], фенилаланиновый дыхательный тест [13], тест элиминации сорбитола [3, 14], тест на метаболизм лидокаина [4, 15, 16]. Одним из современных быстрых и малоинвазивных способов определения функциональных резервов печени, используемых гепатологами, является клиренс-тест с ИЦЗ [6–8].

ИЦЗ — водорастворимый инертный трикарбощинин, который вводится в/в и связывается с альбумином плазмы. Затем он избирательно захватывается гепатоцитами за счет обладания высоким печеночным клиренсом с кинетикой 70–90%. Выводится ИЦЗ в неизменном виде через желчевыводящие пути АТФ-зависимой транспортной системой. Он не подвергается биотрансформации или внепеченочному метаболизму, также как и почечной экскреции и энтеропеченочной рециркуляции. Таким образом, экскреция ИЦЗ в желчь отражает печеночную экскреторную функцию и печеночный энергетический статус. Доказано, что редукция элиминации ИЦЗ при циррозе происходит главным образом вследствие уменьшения печеночного поглощения и в меньшей степени — в связи с увеличением вымывания красителя из печени в плазму, т.е. клиренс ИЦЗ более характеризует снижение печеночной функции, чем уменьшение печеночного кровотока. Благодаря этим отличительным способностям ИЦЗ-тест может успешно применяться для оценки функции печени у доноров и реципиентов печени, больных с хронической печеночной недостаточностью в качестве прогностического фактора у этой категории пациентов, мониторингирования печеночной дисфункции или восстановления функции печени у тяжелобольных [9, 17, 18]. В исследовании S. Mauguma и соавт. [19] клиренс ИЦЗ коррелировал с уровнем эндотелина плазмы, который является маркером тяжести поражения печени. По мнению W.D. Figg и соавт. [20], клиренс-тест с ИЦЗ обладает высокой чувствительностью, которая позволяет определить легкое нарушение функции печени так же эффективно, как умеренные и тяжелые. Авторы также признают высокую корреляцию показателей данного теста со шкалой степени тяжести цирроза по Чайлду — Пью — СТР ($r=0,86$; $p=0,001$). Сравнительное исследование M. Oellerich и соавт. [7], оценивающее функциональные пробы печени с ИЦЗ, метаболитами лидокаина и системы Чайлда — Пью, показало, что прогностическая специфичность этих тестов колеблется от 75 до 90 и от 82 до 86% соответственно. Шкала Чайлда — Пью и альбумин демонстрировали более низкую специфичность (51–80%).

Тем не менее в медицинской литературе представлены и противоположные точки зрения. Показано, что элиминация ИЦЗ ограничена в своей способности определять незначительную печеночную дисфункцию, не связана с повышением уровня щелочной фосфатазы, трансаминаз, клиническими критериями шкалы Чайлда — Пью и не обеспечивает дополнительной информации в сравнении с этой классификацией [21, 22]. В исследовании S. Mukherjee и соавт. [18] установлено, что клиренс-тест с ИЦЗ не является объективным аналитическим тестом, несмотря на то что корреляция между критериями Чайлда — Пью и элиминацией красителя была достоверной ($r=-0,52$, $p=0,001$). Однако в этой работе подавляющее большинство отобранных для анализа пациентов (80%) имели компенсированную стадию заболевания и, следовательно, полученные результаты не могут быть соотнесены с более тяжелым поражением печени.

В нашем исследовании результаты динамической пробы функции печени с индоцианином достоверно коррелировали как с прогностическими шкалами Чайлда — Пью и MELD, так и с основными биохимическими маркерами печеночной дисфункции. При этом среди включенных в исследование больных ЦП распределение пациентов по степени гепатоцеллюлярной недостаточности было примерно равным. Более того, в ходе работы была выявлена прямая взаимосвязь между результатами клиренс-теста с ИЦЗ и ИГА некровоспалительного процесса в печени. Однако, по нашему мнению, зависимость скорости элиминации красителя от объемного портального притока несколько снижает информативность данного теста.

Прогностическое значение количественных тестов гепатоцеллюлярной дисфункции однозначно не установлено, несмотря на то, что они демонстрируют значительную корреляцию с критериями Чайлда — Пью [23, 24]. Проведенное C. Merkel и соавт. [23] исследование показало, что кумулятивная 4-летняя выживаемость была значительно ниже у пациентов с клиренсом ИЦЗ < 300 мл/мин (35%), чем у больных с внутripеченочным клиренсом от 300 до 1000 мл/мин (70%) и в группе с клиренсом > 1000 мл/мин (80%), $p=0,02$. Тем не менее при многофакторном регрессионном анализе параметры теста с ИЦЗ не были выбраны в качестве независимой ковариаты. По данным M. Oellerich и соавт. [7], клиренс ИЦЗ превосходит шкалу Чайлда — Пью в оценке тяжести заболевания печени и прогнозировании 120-дневной выживаемости у больных циррозом. С другой стороны, в исследовании, проведенном I. Albers и соавт. [25], при сравнительном анализе прогностического значения количественных тестов функции печени (элиминация галактозы и ИЦЗ) и шкалы СТР клиренс-тесты были менее чувствительными индикаторами, чем критерии Чайлда — Пью.

Проведенное нами исследование показало преимущество динамической пробы с ИЦЗ критериями

Чайлда — Пью и MELD в прогнозировании одногодичной выживаемости больных ЦП. При этом диагностическая эффективность методики составила 81,7%, а оптимальной точкой разделения является значение СПЭ_{ИЦЗ} 7%/мин. При скорости выведения красителя > 7%/мин следует ожидать 3-летнюю выживаемость > 80%.

В литературе представлены попытки комбинирования результатов клиренс-тестов с различными балльными шкалами для создания комплексной прогностической системы с целью повышения их предсказательной ценности и точности [5, 26, 27]. Для изучения успешности динамических тестов функции печени и традиционных методов оценки печеночной дисфункции как предикторов претрансплантационной выживаемости М. Oellerich и соавт. [7] обследовали 101 пациента с ЦП. В качестве прогностических факторов выживаемости исследовали показатели ИЦЗ-теста, теста MEGX с лидокаином, биохимические показатели (билирубин, альбумин, активность холинэстеразы, щелочная фосфатаза, протромбино-

вое время), клинические проявления цирроза (асцит, печеночная энцефалопатия), классификацию Чайлда — Пью. После проведения пошагового регрессионного анализа независимыми ковариатами, определяющими 1-летнюю выживаемость, были признаны показатели ICG- и MEGX-тестов и шкала СТР. Комбинация динамических тестов с критериями Чайлда — Пью продемонстрировала высокую прогностическую чувствительность (82%) и специфичность (96%) с высоким прогностическим значением положительного результата (81%).

Заключение

Определение клиренса ИЦЗ является высокоинформативным и специфичным динамическим тестом, позволяющим оценить функциональные резервы печени. Включение данного критерия в существующие шкалы оценки тяжести гепатоцеллюлярной дисфункции позволит улучшить их диагностическую и прогностическую эффективность.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Carithers J.L. Jr. Liver transplantation. American Association for the study of liver diseases. *Liver Transpl* 2000; 6: 122–35.
- Botta F., Giannini E., Romagnoli P. et al. MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study. *Gut* 2003; 52: 134–9.
- Li Y.M., Lv F., Xu X. et al. Evaluation of liver functional reserve by combining D-sorbitol clearance rate and CT measured liver volume. *World J Gastroenterol* 2003;9:2092–5.
- Fazakas J., Mándli T., Ther G. et al. Evaluation of Liver function for hepatic resection. *Transplant Proc* 2006;38:798–800.
- Merkel C., Gatta A., Zoli M. et al. Prognostic value of galactose elimination capacity, aminopyrine breath test, and ICG clearance in patients with cirrhosis. Comparison with the Pugh score. *Dig Dis Sci* 1991;36:1197–203.
- Hashimoto M., Watanabe G. Hepatic parenchymal cell volume and the indocyanine green tolerance test. *J Surg Res* 2000;92:222–7.
- Oellerich M., Burdelski M., Lautz H.U. et al. Assessment of pretransplant prognosis in patients with cirrhosis. *Transplantation* 1991;51:801–6.
- Herold C., Heinz R., Radespiel-Troger M. Quantitative testing of liver function in patients with cirrhosis due to chronic hepatitis C to assess disease severity. *Liver* 2001;21:26–30.
- Faybik P., Hetz H. Plasma disappearance rate of indocyanine green in liver dysfunction. *Transplant Proc* 2006;38:801–2.
- Degre D., Bourgeois N., Boon N. et al. Aminopyrine breath test compared to the MELD and Child-Pugh scores for predicting mortality among cirrhotic patients awaiting liver transplantation. *Transpl Int* 2004;17:31–8.
- Giannini E.G., Fasoli A., Borro P. et al. 13C-galactose breath test and 13C-aminopyrine breath test for the study of liver function in chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:279–85.
- Garello E., Battista S., Bar F. et al. Evaluation of hepatic function in liver cirrhosis: clinical utility of galactose elimination capacity, hepatic clearance of D-sorbitol, and laboratory investigations. *Dig Dis Sci* 1999;44:782–8.
- Kobayashi T., Kubota K., Imamura H. et al. Hepatic phenylalanine metabolism measured by the [13C] phenylalanine breath test. *Eur J Clin Invest* 2001;31:356–61.
- Piscaglia F., Donati G., Serra C. et al. Value of splanchnic Doppler ultrasound in the diagnosis of portal hypertension. *Ultrasound Med Biol* 2001;27:893–9.
- Oellerich M., Hartmann H., Ringe B. et al. Assessment of prognosis transplant candidates by use of the Pugh-MEGX score. *Transpl Proc* 1993;25:1116–9.
- Ercolani G., Grazi G., Callivá R. et al. The lidocaine (MEGX) test as an index of hepatic function: its clinical usefulness in liver surgery. *Surgery* 2000;127:464–71.
- Kawasaki S., Sugiyama Y., Iga T. et al. Pharmacokinetic study on the hepatic uptake of indocyanine green in cirrhotic patients. *Am J Gastroenterol* 1985;80:801–6.
- Mukherjee S., Rogers M.A., Buniak B. Comparison of indocyanine green clearance with Child's-Pugh score and hepatic histology: a multivariate analysis. *Hepatogastroenterology* 2006;53:1203.
- Maruyama S., Hirayama C., Yamamoto S. et al. Hyperendotelinemia and ICG clearance in alcoholic and nonalcoholic cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2002;47:773–7.
- Figg W.D., Dukes G.E., Lesesne H.R., Carson S.W. Comparison of quantitative methods to assess hepatic function: Pugh's classification, indocyanine green, antipyrine, and dextromethorphan. *Pharmacotherapy* 1995;15:693–700.
- Barbare J.C., Poupon R.E., Jaillon P. et al. Intrinsic hepatic clearance and Child-Turcotte classification for assessment of liver function in cirrhosis. *J Hepatol* 1985;1:253–9.
- Adedoyun A., Branch R.A. Pharmacokinetics. In: D. Zakim, T.D. Boyer (eds.). *Hepatology: a textbook of liver Disease*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996; p. 311–3.
- Merkel C., Bolognesi M., Finucci G.F. et al. Indocyanine green intrinsic hepatic clearance as a prognostic index of survival in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1989;9:16–22.
- Navasa M., Garcia-Pagan J.C., Bosch J., Rodes J. Prognostic value of hepatic clearance of indocyanine green in patients with liver cirrhosis and hemorrhage of esophageal varices. *Med Clin (Barc)* 1992;98:290–4.
- Albers I., Hartmann H., Bircher J., Creutzfeldt W. Superiority of the Child-Pugh classification to quantitative liver function tests for assessing prognosis of liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:269–76.
- Gindro T., Arrigoni A., Martinasso G. et al. Monoethylglucine xylylide test evaluation in primary biliary cirrhosis: comparison with Mayo score. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:1155–9.
- Testa R., Valente U., Risso D. et al. Can the MEGX test and serum bile acids improve the prognostic ability of Child-Pugh's score in liver cirrhosis? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:559–63.