

УДК 616.36-004-073.75-037

*М. И. Рачковский, Е. Г. Груздева, Э. И. Белобородова, Е. В. Белобородова,
В. Д. Завадовская, О. Ю. Килина, А. С. Алексеева, А. П. Кошевой*

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДИНАМИЧЕСКОЙ ГЕПАТОБИЛИСЦИНТИГРАФИИ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

Сибирский государственный медицинский университет, Томск

Динамическая гепатобилисцинтиграфия (ДГБС) — единственный метод исследования, позволяющий комплексно оценить функциональное состояние гепатоцитов и желчевыделительной системы [1]. В количественной оценке поглотительной функции гепатоцитов данный метод является наиболее ценным. Несмотря на это, ДГБС не находит широкого применения при одной из самых тяжелых патологий печени — циррозе печени (ЦП). У больных ЦП в основном ограничиваются проведением статической сцинтиграфии печени с радиофармпрепаратами (РФП), содержащими коллоидные частицы, при этом оценивается распределение РФП в печени и процент его накопления в селезенке (при ЦП более 15–20 % от общей активности РФП), что помогает верифицировать диагноз ЦП [1]. Следует отметить, что статическая сцинтиграфия печени отражает функцию ретикулоэндотелиальной системы, а не гепатоцитов. Ограниченный охват больных ЦП исследованием с применением метода ДГБС обусловлен отсутствием у гастроэнтерологов и врачей других специальностей, занимающихся ведением данных больных, информации о дополнительной диагностической и прогностической ценности исследования. Прогностическая значимость ДГБС в литературе практически не отражена, что послужило предпосылкой для проведения настоящей работы.

Цель исследования — изучить прогностическую значимость показателей ДГБС для оценки шестимесячной выживаемости больных ЦП вирусной и алкогольной этиологии.

Материалы и методы исследования. В одномоментное проспективное исследование включены 77 больных ЦП вирусной (В, С, В + С), алкогольной и смешанной (алкогольно-вирусной) этиологии. Из них 33 мужчины и 44 женщины. Возраст больных составлял от 30 до 75 лет (Me = 50,5 года).

Момент включения в исследование — верификация в стационаре областной клинической больницы г. Томска ЦП или поступление в стационар в связи с декомпенсацией ЦП. Диагноз ЦП подтвержден морфологически (лапароскопия с биопсией) у 5 больных, у остальных выставлен на основании наличия признаков диффузного повреждения печени, наличия синдрома печеночно-клеточной недостаточности и синдрома портальной гипертензии (варикозное расширение вен желудка и пищевода, асцит). Этиология ЦП определена указанием в анамнезе на многолетнее злоупотребление алкоголем и данными вирусологического исследования сыворотки крови на маркеры вирусов гепатита В (HBsAg, а/т классов М и G к HBcAg, ДНК HBV), С (а/т классов М и G к HCV, РНК HCV) и D (а/т к HDV). Из исследования исключены больные с тяжелой сопутствующей патологией: правожелудочковой хронической сердечной недостаточностью, сахарным

© М. И. Рачковский, Е. Г. Груздева, Э. И. Белобородова и др., 2009

диабетом тяжелого течения, онкопатологией, туберкулезом, болезнями почек с почечной недостаточностью, болезнями легких с дыхательной недостаточностью. Отслежена судьба больных в течение 6 месяцев после включения в исследование.

Все больные ЦП были разделены на 2 группы по отношению к конечной твердой точке — наступлению летального исхода от ЦП или его осложнений: умершие (9 больных: 3 женщины и 6 мужчин) — группа 1 и выжившие (68 больных: 41 женщина и 27 мужчин) — группа 2.

Пациентам проводились следующие клинические исследования: гемограмма с подсчетом лейкоцитарной формулы, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (билирубин, альбумины, щелочная фосфатаза, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, общий холестерин, α -фетопротеин, γ -лутамилтрансептидаза, глюкоза, креатинин, мочевины, мочевиная кислота), иммунный статус, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, ультразвуковая доплерография сосудов портальной системы, коагулограмма, ЭКГ, эзофагогастродуоденоскопия. Всем больным проведена ДГБС на планарной гамма-камере LFOV (фирма «SERL», США) с ^{99m}Tc -бромезида (1 мКи). На 30-й минуте исследования давался *per os* стимулятор желчеотделения — 5 мл 25 %-ного раствора сульфата магния, растворенного в 100 мл воды. Оценивались следующие показатели: время максимального накопления РФП печенью ($T_{\max}$, мин), время полувыведения РФП из печени ($T_{1/2}$, мин), время начала визуализации желчного пузыря ($T_{\text{нач}}$ ЖП, мин), время максимального накопления РФП в желчном пузыре ($T_{\max}$ ЖП, мин), сократимость желчного пузыря (% уменьшения радиоактивности над областью ЖП после дачи желчегонного завтрака в течение 30 мин), время начала визуализации кишечника ($T_{\text{киш}}$, мин).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica v6.0 (StatSoft Inc., США). Уровень статистической значимости при обработке данных принят при $p < 0,05$. Проверка групп 1 и 2 на нормальность распределения признаков проведена с помощью критерия Лиллиефорса ($p < 0,05$), т. е. распределение признаков в сравниваемых группах не подчинялось законам нормального распределения, поэтому статистический анализ показателей между группами осуществлялся при помощи непараметрического критерия Манна–Уитни. Корреляционный анализ проведен при помощи критерия Спирмена. Группы 1 и 2 сопоставимы по полу и возрасту (тест Манна–Уитни, $p > 0,05$).

Результаты и их обсуждение. Из всех показателей ДГБС статистически значимые различия между группами 1 и 2 получены только для $T_{\max}$ (табл. 1).

Таблица 1

Результаты теста Манна–Уитни в группах 1 и 2

Показатель	Группа 1 (умершие)				Группа 2 (выжившие)				p
	n^*	Me**	LQ^	UQ^^	n	Me	LQ	UQ	
$T_{\max}$, мин	9	28	21,3	29,9	68	20,6	16,2	25,3	0,039

*Число больных. **Медиана. ^Нижний квартиль. ^^Верхний квартиль.

Для определения взаимосвязи $T_{\max}$ и продолжительности жизни до наступления летального исхода в группе 1 нами проведен корреляционный анализ с использованием критерия Спирмена. В результате получен коэффициент корреляции $r = -0,69$ (умеренная обратная корреляция) при $p = 0,04$. Оценена корреляция между тяжестью ЦП по шкале Чайлда–Пью

и продолжительностью жизни больных в группе 1: $r = -0,67$ (умеренная обратная корреляция) при $p = 0,047$. Также проведен корреляционный анализ взаимосвязи между $T_{\max}$ и показателями синтетической функции гепатоцитов (сывороточными уровнями альбумина, общего холестерина, а также протромбиновый индекс (ПТИ)) в группах 1 и 2. Статистически значимые корреляционные связи выявлены только в группе 1 между $T_{\max}$, с одной стороны, и сывороточными уровнями альбуминов и общего холестерина, с другой стороны (табл. 2).

Таблица 2

Взаимосвязь $T_{\max}$ и показателей синтетической функции гепатоцитов

Корреляционная пара	Число больных	Коэффициент корреляции Спирмена (r)	p
Альбумины (г/л) и $T_{\max}$ (мин)	9	-0,72	0,029
Общий холестерин (моль/л) и $T_{\max}$ (мин)	7	-0,81	0,027

С целью определения индивидуального прогноза по значениям $T_{\max}$, т. е. вероятности наступления летального исхода у каждого больного ЦП в течение 6 месяцев, нами проведен логистический регрессионный анализ [2] (метод квазиньютоновский), в результате чего получена прогностическая модель:

$$P = e^{(-4,41 + 0,1 \times T_{\max})} / (1 + e^{(-4,41 + 0,1 \times T_{\max})}),$$

где P — вероятность наступления летального исхода в течение 6 месяцев; e — математическая константа, равная 2,72; -4,41 — константа b_0 ($p = 0,0007$) регрессионного уравнения; 0,1 — регрессионный коэффициент b_1 ($p = 0,034$) для $T_{\max}$; $T_{\max}$ — время, мин. Статистическая значимость модели получена при $p = 0,025$.

Ниже приведен пример определения индивидуального прогноза. У больного ЦП алкогольной этиологии при проведении ДГБС получено $T_{\max} = 30$ мин. Подставляя данное значение в приведенную формулу, определяем вероятность наступления летального исхода в течение 6 месяцев, которая будет равна 0,2 (20 %).

Нами проведено сравнение полученной модели с прогностической моделью Чайлда–Пью, являющейся одной из наиболее часто используемых для прогноза у больных ЦП. В шкале Чайлда–Пью учитываются пять переменных, отобранных по клиническим наблюдениям: асцит, энцефалопатия, серологические уровни билирубина, альбумина и ПТИ. В зависимости от показателей переменных им присваиваются баллы от 1 до 3, затем все баллы суммируются и пациенты распределяются на 3 класса: класс А (5–6 баллов), класс В (7–9 баллов) и класс С (10–15 баллов) [3]. Шкала Чайлда–Пью позволяет прогнозировать последовательность наступления летального исхода в популяции больных ЦП, т. е. у больных, имеющих более высокий счет или класс, летальный исход, вероятно, наступит раньше, чем у больных, имеющих более низкий счет. Статистическая модель считается полезной, если доля успешно предсказанных случаев составляет не менее 70 %, и очень хорошей, если этот показатель превышает 80 % [4].

Для определения индивидуального прогноза при помощи модели Чайлда–Пью требуются дополнительные математические преобразования, что существенно осложняет расчеты, а с учетом наличия в модели пяти переменных, две из которых — качественные (асцит и энцефалопатия), трактовка которых у разных исследователей может различаться [3, 4], определение индивидуального прогноза моделью Чайлда–Пью представляет весьма трудоемкую задачу.

На нашей выборке (77 больных ЦП) при классификации случаев по совпадению прогноза и события (летальный исход или выживание) с помощью логистической регрессионной функции по модели Чайлда–Пью не получено уровня статистической значимости ($p = 0,057$) в определении индивидуального прогноза — вероятности наступления летального исхода у отдельных больных, хотя успешно классифицированы шестимесячные исходы 68 случаев из 77 (88,3 %). При помощи нашей модели успешно классифицированы шестимесячные исходы 69 случаев из 77, т. е. 89,6 %. С учетом статистической значимости сравниваемых моделей в определении индивидуального прогноза можно говорить о преимуществе новой модели для шестимесячного прогноза у больных ЦП вирусной и алкогольной этиологии.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что $T_{\max}$ является объективным показателем ДГБС, отражающим состояние синтетической функции гепатоцитов, который увеличивается при снижении данной функции (см. табл. 2), или, другими словами, снижение поглотительной функции гепатоцитов сопровождается снижением их синтетической функции. Кроме того, $T_{\max}$ является независимым прогностическим фактором уменьшения продолжительности жизни больных ЦП: при более высоких показателях $T_{\max}$, отражающих ухудшение поглотительной функции гепатоцитов, уменьшается продолжительность жизни. Полученная на основе $T_{\max}$ прогностическая модель позволяет определять индивидуальный прогноз у больных ЦП вирусной и алкогольной этиологии, что важно как для планирования лечения, так и для решения социальных вопросов. В дальнейшем необходима проверка полученной модели прогноза на многочисленных группах больных ЦП для определения ее перспектив в клинической практике.

Литература

1. Радионуклидная диагностика для врачей / Под ред. Ю. Б. Лишманова, В. И. Чернова. Томск, 2004. 394 с.
2. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. М., 2003. 312 с.
3. Durand F., Valla D. Assessment of prognosis of cirrhosis // Semin. Liver Dis. 2008. Vol. 28. N. 1. P. 110–122.
4. Cholongitas E., Papatheodoridis G. V., Vangeli M. e. a. Systematic Review: The Model for End-Stage Liver Disease — Should it Replace Child-Pugh's Classification for Assessing Prognosis in Cirrhosis? // Aliment. Pharmacol. Ther. 2005. Vol. 22. N. 11. P. 1079–1089.

Статья принята к печати 18 февраля 2009 г.