

И.И. ДЗИДЗАВА, Б.Н. КОТИВ, Д.П. КАШКИН, А.В. СМОРОДСКИЙ,
А.В. СЛОБОДЯНИК

КЛИРЕНС-ТЕСТ С ИНДОЦИАНОВЫМ ЗЕЛЁНЫМ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР РИСКА ДЛЯ ВЫЖИВАЕМОСТИ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ С СИНДРОМОМ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

ФГУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
Российская Федерация

Цель. Изучить возможность применения и информативность клиренс-теста с индоциановым зелёным как прогностического фактора риска для выживаемости больных циррозом печени с синдромом портальной гипертензии.

Материал и методы. В исследование включены 189 пациентов с циррозом печени, осложнённым синдромом портальной гипертензии и 30 пациентов без признаков заболевания печени.

Результаты. Скорость плазменной элиминации красителя (СПЭИЦЗ) была достоверно ниже у больных циррозом ($8,2 \pm 4,6\%$ /мин и $24,9 \pm 4,2\%$ /мин, $p=0,001$), а и его остаточная концентрация на 15 минуте (ОК15ИЦЗ) значимо увеличивалась ($34,1 \pm 16,5\%$ и $6,8 \pm 2,3\%$, $p=0,001$). Выявлена высоко достоверная корреляция между СПЭИЦЗ и индексом гистологической активности ($r=-0,579$, $p=0,006$), уровнем общего билирубина ($r=-0,540$, $p=0,001$), альбумина ($r=0,447$, $p=0,001$), протромбиновым индексом ($r=0,449$, $p=0,001$), объемной скоростью кровотока по воротной вене ($r=0,482$, $p=0,001$). С нарастанием тяжести гепатоцеллюлярной дисфункции, согласно критериям Child-Turcotte-Pugh и MELD, показатели клиренса индоцианина прогрессивно ухудшались. СПЭИЦЗ имела большую прогностическую силу в сравнении с данными шкалами как в предсказании однолетней, так и пятилетней выживаемости (с-statistic $0,813 \pm 0,043$ и $0,810 \pm 0,041$, соответственно). СПЭИЦЗ менее, чем $8,0\%$ /мин и ОК15 более, чем $30,5\%$, с чувствительностью 95% и специфичностью 80% являлись факторами риска для выживаемости после селективного и парциального portoкавального шунтирования.

Заключение. Определение клиренса индоцианового зеленого является высокоинформативным и специфичным динамическим тестом, позволяющим оценить функциональные резервы печени и прогнозировать выживаемость у пациентов с циррозом.

Ключевые слова: клиренс-тест, индоциановый зелёный, цирроз печени, portoкавальное шунтирование

Objectives. To study the possibility and informational content of clearance-test with indocian green as a prognostic risk factor for surviving in the patients with cirrhoses and portal hypertension.

Methods. 189 patients with cirrhoses complicated by the portal hypertension syndrome and 30 patients without sings of liver diseases were included in the research.

Results. Plasma of disappearance rate (PDRICG) was reliably lower in the patients with cirrhoses ($8,2 \pm 4,6\%$ /min and $24,9 \pm 4,2\%$ /min, $p=0,001$) and its retention rate on the 15th minute (RR15) significantly increased ($34,1 \pm 16,5\%$ and $6,8 \pm 2,3\%$, $p=0,001$). Highly reliable correlation between parameters of clearance-test and histology activity ($r=-0,579$, $p=0,006$) index, levels of bilirubin ($r=-0,540$, $p=0,001$) and albumin ($r=0,447$, $p=0,001$), protrombine time ($r=0,449$, $p=0,001$) and volume flow of the portal vein ($r=0,482$, $p=0,001$) was revealed. Indexes of test with indocianin green got worse in progress with increasing of heaviness of hepatocellular dysfunction, concordantly to the score of Child-Pugh and MELD. PDRICG had more prognostic ability if compared with these scales as in predicting one-year or five-year surviving (с- statistic $0,813 \pm 0,043$ and $0,810 \pm 0,041$). PDRICG less than $8,0\%$ /min and RR15 more than $30,5\%$, with sensitivity 95% and specific character 80% were the risk factors for surviving after selective and

partial portocaval shunting.

Conclusions. The definition of clearance of indocyanine green is high informative and specific dynamical test, allowing to estimate the liver functional reserves and to predict survival rate in patients with cirrhoses.

Keywords: clearance-test, indocyanine green, liver cirrhoses, portocaval shunting

Введение

Прогностическая оценка пациентов с циррозом печени является актуальным предметом обсуждения среди клиницистов-гепатологов. Точный прогноз и правильный выбор метода и времени оперативного лечения имеет важное влияние как на летальность, так и на выживаемость пациентов с циррозом печени [1, 2]. Вопрос прогнозирования длительности периода стабилизации печёночных функций актуален ещё и потому, что от его результатов зависит определение очерёдности включения пациента в лист ожидания трансплантации печени и сроков её выполнения [1, 2, 3]. Определение степени печёночной дисфункции как по клиническим признакам, так и по отдельным лабораторным тестам до сих пор представляет крайне трудную и далеко не решённую проблему. Существующие прогностические шкалы и критерии оценки печёночной недостаточности, в том числе наиболее распространённые Child-Pugh и MELD, имеют свои недостатки, снижающие их прогностическую ценность. Подавляющим большинством исследователей подчёркивается необходимость их усовершенствования [2, 4, 5].

Одним из перспективных методов оценки функционального состояния печени является выполнение разнообразных тестов, основанных на определении клиренса различных экзогенных субстанций [4, 6, 7]. В настоящее время для оценки степени гепатоцеллюлярной дисфункции предложено несколько различных динамических проб: аминопириновый дыхатель-

ный тест; тест элиминации галактозы, фенолаланиновый дыхательный тест, тест элиминации сорбитола, тест на метаболизм лидокаина, клиренс-тест с индоциановым зеленым [3, 8, 9, 10, 11, 12]. Тем не менее, до настоящего времени прогностическое значение количественных тестов гепатоцеллюлярной дисфункции однозначно не установлено, не определены оптимальные значения клиренса метаболических маркеров для выполнения портотомического шунтирования.

Цель работы – исследовать возможность применения и информативность клиренс-теста с индоциановым зелёным как прогностического фактора риска для выживаемости пациентов с циррозом печени с синдромом портальной гипертензии.

Материал и методы

В исследование включено 219 пациентов, находившихся на обследовании и лечении в клиниках общей и госпитальной хирургии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова в период с 2003 по 2010 годы. В 189 случаях диагностирован цирроз печени, осложнённый синдромом портальной гипертензии. 30 пациентов составили контрольную группу и не имели признаков заболевания печени.

Среди пациентов с циррозом печени было 121 (64%) мужчина и 68 (36%) женщин. Распределение пациентов по возрасту представлено на рисунке 1. Средний возраст составил $48,9 \pm 11,2$ лет. Подавляющее большинство больных были трудоспособного возраста (20–55 лет – 74,6%). У 53 (28%) больных выявлены маркеры ге-

патита В, у 48 (25,4%) больных антитела к вирусу гепатита С, а у 16 (8,5%) – определены признаки гепатита В и С. В 34 (18%) случае в анамнезе имелись указания на злоупотребление алкоголем. Не удалось установить причину цирротического поражения печени в 38 (20,1%) наблюдениях. Пациенты контрольной группы были сопоставимы по возрасту и полу с больными циррозом печени.

Особенности клинической картины цирроза печени с синдромом портальной гипертензии и средние значения основных биохимических показателей представлены в таблицах 1 и 2.

Степень варикозной трансформации подслизистых вен пищевода оценивали по критериям К.Ж. Раquet (1983) [13]. У подавляющего большинства пациентов (n=182, 96,3%) установлена III–IV степень варикозной трансформации вен пищевода. Варикозное расширение вен желудка диагностировано у 22 (11,6%) пациента. Признаки портальной гипертензивной гастропатии, по данным эндоскопического исследования, выявлены у большей части обследованных. Лёгкая степень по Т.Т. McCormack

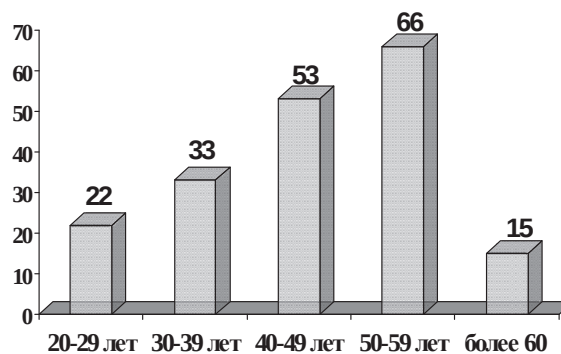


Рис. 1. Распределение пациентов с циррозом печени по возрасту

(1985) [14] верифицирована у 74 (39,2%) пациентов, тяжёлая у 67 (35,4%) больных.

С острыми пищеводно-желудочными кровотечениями поступили в клинику 54 (28,6%) пациента. Кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода в анамнезе имелись у 113 (59,8%) больных.

Отечно-асцитический синдром диагностирован у 130 (68,8%) пациентов. В подавляющем большинстве наблюдений имел место транзиторный асцит (n=77, 59,2%), чаще всего связанный с эпизодом пищеводно-желудочного кровотечения. В 26 (20%) случаях установлен рефрактерный к диуретическим препаратам асцит.

Таблица 1

Особенности клинической картины цирроза печени с синдромом портальной гипертензии

Симптомы и синдромы	Частота выявления	
	Абс	%
Гепатомегалия	110	58,2
Спленомегалия	189	100
Гиперспленизм	86	45,5
Варикозное расширение вен пищевода	189	100
Варикозное расширение вен желудка	22	11,6
Портальная гипертензивная гастропатия	141	74,6
Асцит	130	68,8
Печёночная энцефалопатия	87	46
Синдром холестаза	107	56,6
Синдром цитолиза	122	65,6

Таблица 2

Средние значения биохимических показателей функции печени

Показатель	Средняя величина, M±StD
Общий билирубин, мкмоль/л	43,6±35,7
Альбумин, г/л	33,4±6,7
Креатинин, мкмоль/л	72,7±22,7
Протомбиновый индекс, %	70,1±17,7
МНО	1,42±0,56
АлТ, Ед/л	77,3±57,9
АсТ, Ед/л	71,9±51,6
Щелочная фосфатаза, Ед/л	459,7±134,4
ГГТП, Ед/л	107,1±62,1

Таблица 3

Критерии тяжести печёночной недостаточности по Child-Pugh

Показатель	1 балл	2 балла	3 балла
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 ст.	III-IV ст.

Диагностику печеночной энцефалопатии осуществляли на основании клинико-анамнестических данных, лабораторных признаков поражения печени и психометрических тестов. Для классификации степени выраженности обратимых нейропсихических расстройств применяли градацию С.Д. Подымовой (2005) [15]. Клинические признаки энцефалопатии выявлены у 28 (14,8%) больных, в остальных наблюдениях выявлена субклиническая форма печёночной энцефалопатии.

Выраженность печёночной дисфункции оценивали по критериям Child-Pugh (1973) и MELD (2000). Шкала Child-Pugh представлена в таблице 3. Подсчёт баллов производили на основании определения тяжести каждого из предложенных критериев гепатоцеллюлярной недостаточности. Согласно полученному количеству баллов, пациенты делились на классы 5–6 баллов – класс А (компенсация), 7–9 – В (субком-

пенсация) и 10–15 – С (декомпенсация).

Для расчёта баллов по шкале MELD применяли следующую формулу:

количество 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).

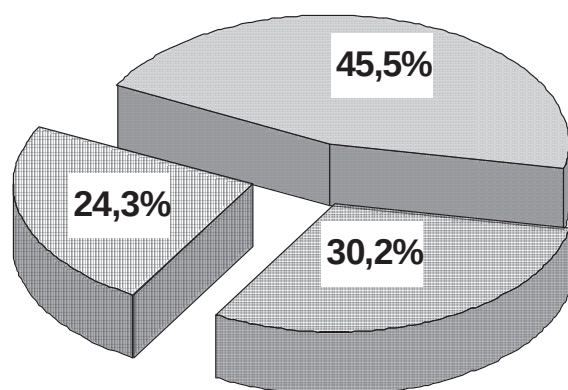
Распределение пациентов в зависимости от степени печёночной недостаточности по критериям Child-Pugh и MELD представлены на рисунках 2 и 3.

В 92 случаях цирроз был подтвержден морфологическими исследованиями красной биопсии печени, полученной интраоперационно. Основными задачами гистологического исследования печёночной ткани были: окончательная верификация диагноза и определение индекса гистологической активности по R.G. Knodell (1981) [16]. В среднем индекс гистологической активности составил $7,9 \pm 3,2$ балла.

Для диагностики синдрома портальной гипертензии и оценки состояния портальной системы кровообращения всем пациентам выполнялось комплексное ультразвуковое исследование, включающее 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 скорость кровотока (ЛСК), объемная скорость кровотока

Рис. 2. Распределение больных циррозом печени по критериям Child-Pugh

■ класс А ■ класс В ■ класс С



(ОСК), 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 водорастворимый краситель индоциановый зелёный (ИЦЗ), который вводили внутривенно непосредственно перед исследованием в дозе 0,5 мг/кг массы тела пациента. Длительность клиренс-теста составляла 15–20 минут. В ходе исследования определялись следующие показатели: скорость плазменной элиминации индоцианового зеленого (СПЭИЦЗ), уровень остаточной концентрации индоцианина в плазме через 15 минут после введения диагностического красителя (ОК15), а при наличии данных о минутном объеме кровообращения рассчитывался клиренс красителя и объем циркулирующей крови.

Из 189 пациентов с циррозом печени 86 (45,5%) выполнены различные варианты портокавального шунтирования (таблица 4). Эндоскопическое вмешательство, как самостоятельная операция на варикозно расширенных венах пищевода, применена у 103 (54,4%) пациентов.

Статистическая обработка цифровых

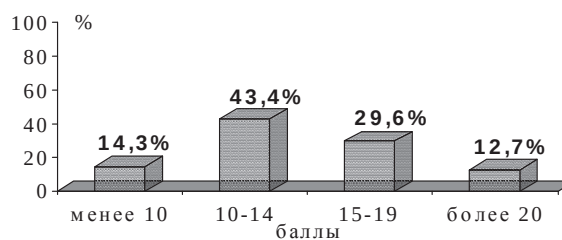


Рис. 3. Распределение больных циррозом печени в зависимости от баллов по шкале MELD

данных производилась 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 и Краскела-Уоллиса. При многофакторном корреляционном анализе пользовались непараметрическим методом Спирмена. Расчёт выживаемости проводили по методу Е. Kaplan – Р. Meier. Анализ практической ценности прогностических критериев осуществляли путём построения ROC-кривых (receiver operation characteristic curves), графически отображающих зависимость чувствительности и специфичности и показывающих различающую способность методики в целом.

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ результатов клиренс-теста с индоциановым зелёным между основной и контрольной группами показал, что скорость плазменной элиминации красителя (СПЭИЦЗ) была досто-

Таблица 4

Перечень выполненных хирургических вмешательств

Название вмешательства	Число операций	
	абс., n	отн., %
Дистальный спленоренальный анастомоз	55	29,1
Мезентерикокавальный Н-анастомоз с аутовенозной вставкой	26	13,8
Чрезъяремный внутрипечёночный портосистемный шунт	5	2,6
Эндоскопическое лигирование вен пищевода	103	54,5
ВСЕГО	189	100

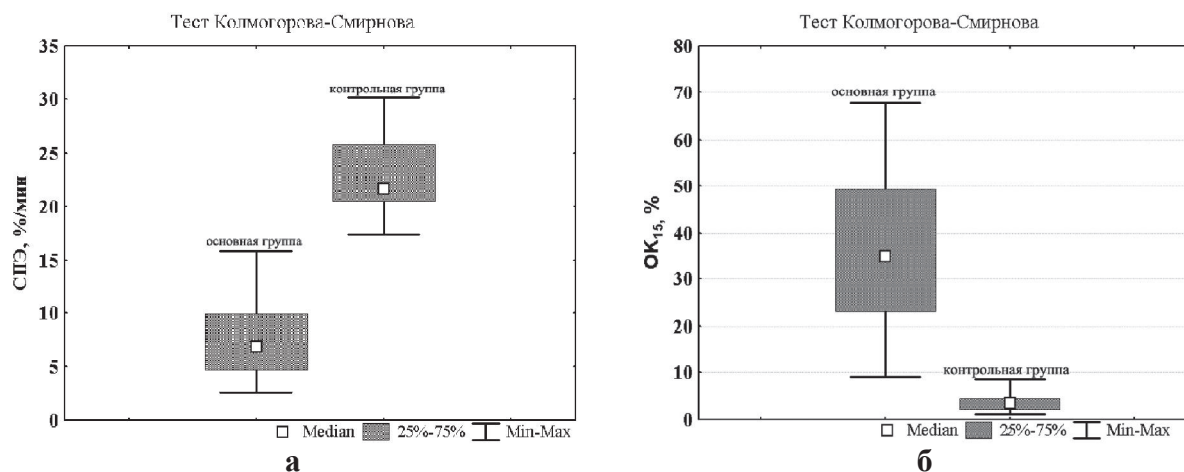


Рис. 4. а. Скорость плазменной элиминации индоцианового зеленого у больных основной и контрольной групп. б. Остаточная концентрация индоцианового зеленого на 15 минуте у больных основной и контрольной групп

верно ниже у больных циррозом с синдромом портальной гипертензии ($8,2 \pm 4,6\%$ /мин и $24,9 \pm 4,2\%$ /мин, критерий Колмогорова-Смирнова, $p=0,001$, рис. 4 а), а его остаточная концентрация на 15 минуте (ОК-15ИЦЗ) значимо увеличивалась на фоне хронического диффузного поражения печени ($34,1 \pm 16,5\%$ и $6,8 \pm 2,3\%$, критерий Колмогорова-Смирнова, $p=0,001$, рис. 4 б).

С целью изучения информативности динамической пробы функции печени в оценке тяжести хронического диффузного заболевания печени исследована взаимосвязь параметров теста с индексом гистологической активности, основными биохимическими показателями, параметрами портальной кровообращения и тяжестью гепатоцеллюлярной дисфункции в соответствии со шкалами Child-Turcotte-Pugh и MELD.

Анализ по методу Спирмена демонстрировал наличие высоко достоверной обратной корреляционной связи между всеми показателями некро-воспалительного процесса в печени и скоростью поглощения красителя гепатоцитами (табл. 5). В целом с увеличением индекса гистологической активности по R.G. Knodell скорость плазменной элиминации уменьшалась, а остаточная концентрации ИЦЗ на 15 минуте увеличивалась ($r=-0,579$, $p=0,006$ и $r=0,570$, $p=0,009$).

Выявлена ассоциация скорости плазменной элиминации ИЦЗ у больных циррозом с уровнем общего билирубина ($r=-0,540$, $p=0,001$), уровнем альбумина ($r=0,447$, $p=0,001$), протромбиновым индексом ($r=0,449$, $p=0,001$) и международным нормализованным отношением ($r=-0,465$, $p=0,001$). Корреляция между уров-

Таблица 5

Результаты корреляционного анализа по методу Спирмена

Параметры ИГА			
Параметры клиренс-теста	воспалительная инфильтрация	внутридольковые некрозы	ступенчатые некрозы
Скорость плазменной элиминации	$r=-0,382$ $p=0,028$	$r=-0,404$ $p=0,02$	$r=-0,459$ $p=0,007$
Остаточная концентрация на 15 мин.	$r=0,269$ $p=0,035$	$r=0,391$ $p=0,025$	$r=0,435$ $p=0,011$

Таблица 6

Показатели клиренс-теста с индоцианином зелёным в зависимости от тяжести печёночной недостаточности

Показатель	Степень печеночной недостаточности по СТР		
	класс А	класс В	класс С
СПЭ, %/мин	12,2±5,8	7,4±2,9	5,5±1,9
ОК ₁₅ , %	19,7±10,8	35,9±15,4	45,3±12,2

нем АлТ, АсТ, щелочной фосфатазой, ГГТП, креатинином плазмы крови и показателями клиренс-теста отсутствовала. Из всех доплерографических параметров только объемная скорость кровотока по воротной вене ($r=0,482$, $p=0,001$) и индекс резистентности печеночной артерии ($r=-0,235$, $p=0,023$) были ассоциированы со СПЭ_{ИЦЗ}.

С нарастанием тяжести гепатоцеллюлярной дисфункции, согласно критериям Child-Turcotte-Pugh, показатели клиренса индоцианина прогрессивно ухудшались (метод Спирмена, $r=-0,615$, $p=0,001$; табл. 6, рис. 5). Аналогичные результаты были получены и при анализе зависимости параметров ИЦЗ-теста от количества баллов по шкале MELD (метод Спирмена, $r=-0,557$, $p=0,001$; рис. 6).

Для оценки прогностической способности количественной оценки функции пе-

чени с индоциановым зеленым в предсказании отдаленных результатов портокавального шунтирования проведен анализ характеристической кривой соотношения чувствительность/специфичность. Результаты клиренса ИЦЗ показывали высокую различающую способность в предопределении выживаемости. Сравнительный анализ площади под ROC-кривыми, характеризующими критерии Child-Turcotte-Pugh, MELD и скорость плазменной элиминации красителя демонстрировал убедительное превосходство клиренс-теста как в прогнозировании 12-месячной, так и пятилетней выживаемости (рис. 7, 8). C-statistic для СПЭ_{ИЦЗ} (1 год = $0,813\pm0,043$ и 5 лет = $0,810\pm0,041$) был достоверно больше, чем для рассматриваемых шкал ($p=0,001$). Следует отметить, что на протяжении 5 лет прогностическая сила клиренс-теста значительно не изменилась.

Рис. 5. Зависимость скорости плазменной элиминации от степени печёночной дисфункции по критериям Child-Turcotte-Pugh

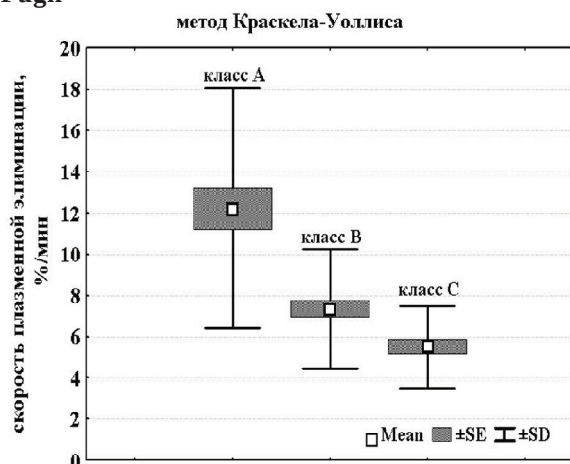
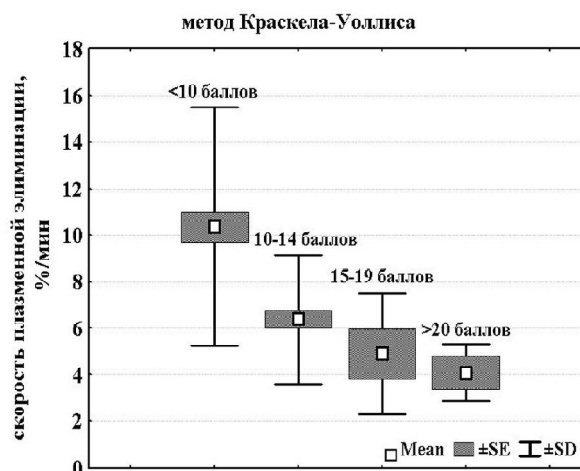


Рис. 6. Зависимость скорости плазменной элиминации от степени печёночной дисфункции по шкале MELD



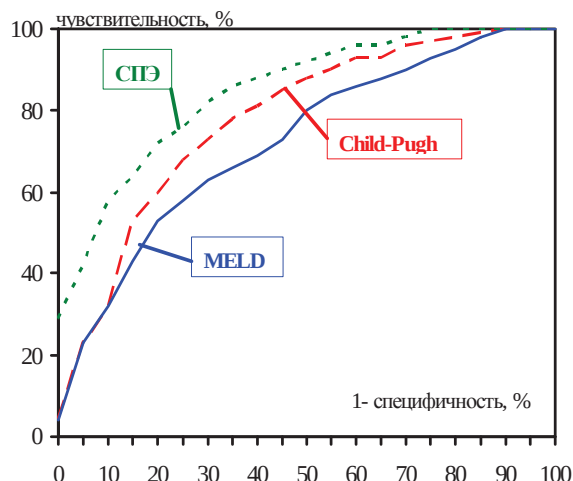


Рис. 7. ROC-кривые соотношения чувствительность/специфичность для шкал Child-Turcotte-Pugh и MELD и скорости плазменной элиминации ИЦЗ в период наблюдения 12 месяцев

Пороговыми значениями для скорости плазменной элиминации ИЦЗ являлись 6,8%/мин и 8,0%/мин, а для остаточной концентрации красителя на 15 минуте 36,5% и 30,5% с чувствительностью 95% и специфичностью 80%. Кумулятивная доля выживших больных циррозом печени после селективного и парциального портокавального шунтирования с показателя-

Рис. 9. Кривые дожития больных циррозом печени после селективного и парциального портокавального шунтирования в зависимости от порогового значения скорости плазменной элиминации индоцианового зелёного

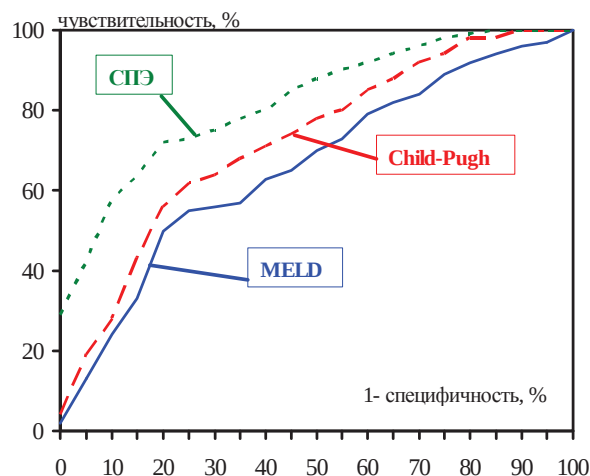
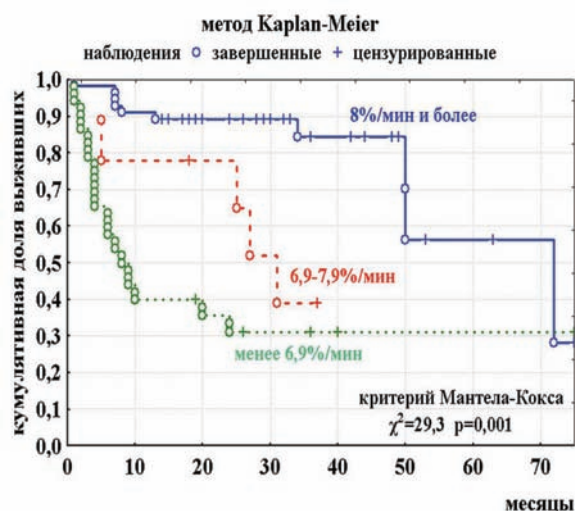


Рис. 8. ROC-кривые соотношения чувствительность/специфичность для шкал Child-Turcotte-Pugh и MELD и скорости плазменной элиминации ИЦЗ в период наблюдения 5 лет

ми количественной оценки функции печени $СПЭ_{ИЦЗ}$ больше 8%/мин и $ОК_{ИЦЗ15}$ менее 30,5% в период наблюдения 1 год составила – $91,1 \pm 3,8\%$, 3 года – $84,3 \pm 6,2\%$, 5 лет – $57,2 \pm 16,7\%$, медиана продолжительности жизни – 72 месяца (рис. 9). Показатели выживаемости при более низкой скорости элиминации и высокой остаточной концентрации индоцианина были гораздо ниже (табл. 7). Различия в группах были статистически высоко достоверны (лонг-ранговый критерий Мантела-Кокса, $\chi^2=29,3$, $p=0,001$).

С целью демонстрации информативности и прогностической ценности количественной оценки функции печени методом клиренс-теста с индоциановым зелёным приводим следующие клинические примеры:

Пациентка С., 58 лет, поступила в клинику 10.02.07 г. с диагнозом направления – цирроз печени, синдром портальной гипертензии. В анамнезе перенесённый вирусный гепатит В, пищеводно-желудочное кровотечение (20.01.07 г.). При обследовании: общий билирубин 37,3 мкмоль/л, альбумин 33 г/л, креатинин 65 мкмоль/л, Алт 66 ед/л, Аст 62 ед/л, ЩФ 112 ед/л, ГГТП 123 ед/л, протромбиновый индекс 80%,

Таблица 7

Показатели выживаемости больных циррозом печени в зависимости от порогового значения скорости плазменной элиминации ИЦЗ

СПЭ _{ИЦЗ} , %/мин	Показатели выживаемости			
	1 год, %	3 года, %	5 лет, %	медиана, мес.
8 и более	91,1±3,8	84,3±6,2	57,2±16,7	72
6,9–7,9	78±15,3	39,0±18,8		
менее 6,9	40,1±6,8	31,0±6,5	31,0±6,5	9

МНО 1,18. ФЭГДС: варикозное расширение вен пищевода III степени, портальная гипертензивная гастропатия лёгкой степени. УЗИ: гепатоспленомегалия, признаки портальной гипертензии, в полости брюшины незначительное количество свободной жидкости (асцит). Клиренс-тест с индоциановым зеленым: скорость плазменной элиминации красителя 6,6%/мин, остаточная концентрация красителя на 15 мин – 37,2%. Установлен окончательный диагноз: хронический вирусный гепатит В с трансформацией в цирроз печени, Child-Pugh класс В, MELD 9 баллов, синдром портальной гипертензии, варикозное расширение вен пищевода III степени, портальная гипертензивная гастропатия лёгкой степени, спленомегалия, транзитный асцит, хроническая печёночная недостаточность. 15.02.07г. выполнено оперативное вмешательство – дистальный спленоренальный анастомоз. Послеоперационный период протекал гладко. На момент выписки из стационара варикозное расширение вен пищевода II степени, асцита нет. Однако в отдалённом периоде прогрессирует печёочно-клеточная недостаточность, спустя 27 месяцев наступил летальный исход.

Пациент П., 42 лет, поступил в клинику 01.10.04 г. с диагнозом направления цирроз печени, синдром портальной гипертензии. В анамнезе перенесённый вирусный гепатит В, неоднократные парацентезы в связи с рефрактерностью асцита к мочегонным препаратам (рис. 10, см. цветной

вкладыш). При обследовании: общий билирубин 11,7 мкмоль/л, альбумин 27 г/л, креатинин 62 мкмоль/л, Алт 141 ед/л, Аст 67 ед/л, ЩФ 86 ед/л, ГГТП 103 ед/л, протромбиновый индекс 66%, МНО 1,38. ФЭГДС: варикозное расширение вен пищевода III степени, портальная гипертензивная гастропатия лёгкой степени. УЗИ: гепатоспленомегалия, в признаки портальной гипертензии, в полости брюшины значительное количество свободной жидкости (асцит). Клиренс-тест с индоциановым зелёным: скорость плазменной элиминации красителя 9,2%/мин, остаточная концентрация красителя на 15 мин – 26%. Установлен окончательный диагноз: хронический вирусный гепатит В с трансформацией в цирроз печени, Child-Pugh класс С, MELD 5 баллов, синдром портальной гипертензии, варикозное расширение вен пищевода III степени, портальная гипертензивная гастропатия легкой степени, спленомегалия, диуретикорезистентный асцит, хроническая печеночная недостаточность. 15.10.04 г. выполнено оперативное вмешательство – мезентерикокавальный Н-анастомоз с аутовенозной интерпозиционной вставкой (рис. 11, см. цветной вкладыш). Послеоперационный период протекал гладко. На момент выписки из стационара сохранялся умеренный асцит, который контролировался приёмом спиронолактона в дозе 150 мг/сут (рис. 12, см. цветной вкладыш). В настоящее время (68 мес.) пациент жив, социально адаптирован, работает.

Индоциановый зелёный – водораствор-

римый инертный трикарбоцианин, который вводится внутривенно и связывается альбумином плазмы. Затем он избирательно захватывается гепатоцитами, обладая высоким печёночным клиренсом с кинетикой 70–90%. Выводится ИЦЗ в неизменённом виде через желчевыводящие пути АТФ-зависимой транспортной системой. Он не подвергается биотрансформации или внепечёночному метаболизму, не подвержен почечной экскреции и энтеропечёночной рециркуляции. Таким образом, экскреция индоцианина в желчь отражает печёночную экскреторную функцию и печёночный энергетический статус. Доказано, что редукция элиминации индоцианового зелёного при циррозе происходит главным образом вследствие уменьшения печёночного поглощения и в меньшей степени вследствие увеличения вымывания красителя из печени в плазму, т.е. клиренс индоцианина более характеризует снижение печёночной функции, чем уменьшение печёночного кровотока. Вследствие этих отличительных способностей, ИЦЗ-тест может успешно применяться для оценки функции печени у доноров и реципиентов печени, у больных с хронической печёночной недостаточностью, как прогностический фактор у этой категории пациентов, для мониторингирования печёночной дисфункции или восстановления функции печени у тяжелобольных [6, 7, 8, 12]. В исследовании S. Maruyama et al. [17] клиренс индоцианового зелёного коррелировал с уровнем эндотелина плазмы, который является маркером тяжести поражения печени. По мнению W.D. Figg et al. [7], клиренс-тест с индоцианином обладает высокой чувствительностью, которая позволяет определить лёгкое нарушение функции печени также эффективно, как умеренные и тяжёлые. Авторы также признают высокую корреляцию показателей данного теста со шкалой СТР ($r=0,86$; $p=0,001$). Сравнительное

исследование M. Oellerich et al. [6], оценивающее функциональные пробы печени с индоцианином и метаболитами лидокаина и системы Child-Pugh, показало, что прогностическая специфичность этих тестов колеблется от 75 до 90% и от 82 до 86%, соответственно. В то время как шкала Child-Pugh и альбумин демонстрировали более низкую специфичность 51–80%.

Однако в литературе представлены и противоположные точки зрения. Показано, что элиминация индоцианина зелёного ограничена в своей способности определять незначительную печёночную дисфункцию, не связана с повышением уровня щелочной фосфатазы, трансаминаз, клиническими критериями шкалы Child-Pugh и не обеспечивает дополнительной информации в сравнении с этой классификацией [18, 19]. В исследовании S. Mukherjee et al. [12] обосновано, что клиренс-тест с ИЦЗ не является объективным аналитическим тестом, несмотря на то, что корреляция между критериями Child-Pugh и элиминацией красителя была достоверной ($r=-0,52$, $p=0,001$). Однако в этом исследовании подавляющее большинство отобранных для анализа пациентов (80%) имели компенсированную стадию заболевания и, следовательно, полученные результаты не могут быть сопоставлены с более тяжёлым поражением печени.

В нашем исследовании результаты динамической пробы функции печени с индоцианином достоверно коррелировали как с прогностическими шкалами Child-Pugh и MELD, так и с основными биохимическими маркерами печёночной дисфункции. При этом среди включённых в исследование больных циррозом печени распределение пациентов по степени гепатоцеллюлярной недостаточности было примерно равным. Более того, в ходе работы выявлена прямая взаимосвязь между результатами клиренс-теста с ИЦЗ и индек-

сом гистологической активности некро-воспалительного процесса в печени. Наличие зависимости скорости элиминации красителя от объёмного портального притока, по нашему мнению, несколько снижает информативность данного теста.

Прогностическое значение количественных тестов гепатоцеллюлярной дисфункции однозначно не установлено, несмотря на то, что они показывают значительную корреляцию с критериями Child-Pugh. Проведённое С. Merkel et al. [20] исследование показало, что кумулятивная четырёхлетняя выживаемость была значительно ниже у пациентов с клиренсом ICG менее 300 мл/мин (35%), чем у группы больных с внутрипечёночным клиренсом от 300 до 1000 мл/мин (70%) и у группы с клиренсом более 1000 мл/мин (80%) ($p=0,02$). Однако при многофакторном регрессионном анализе параметры теста с индоцианином не были выбраны в качестве независимой ковариаты. По данным М. Oellerich et al. [6], клиренс индоцианина превосходит шкалу Child-Pugh в оценке тяжести заболевания печени и прогнозирования 120-дневной выживаемости у больных циррозом. С другой стороны, в исследовании, проведённом I. Albers et al. [21], при сравнительном анализе прогностического значения количественных тестов функции печени (элиминация галактозы, элиминация индоцианина) и шкалы СТР клиренс-тесты были менее чувствительными индикаторами, чем критерии Child-Pugh.

Проведённое нами исследование показало превосходство динамической пробы с индоциановым зелёным над критериями Child-Pugh и MELD в прогнозировании как одногодичной, так и пятилетней выживаемости больных циррозом печени после селективного и парциального портокавального шунтирования. При этом диагностическая эффективность методики составила 87,5%, а оптимальной точкой разделе-

ния является значение скорости плазменной элиминации красителя 8%/мин и остаточной концентрации ИЦЗ на 15 минуте менее 30,5%.

В литературе представлены результаты комбинирования клиренс-тестов с различными балльными шкалами для создания комплексной прогностической системы с целью повышения их предсказательной ценности и точности [6, 22, 23]. Для изучения успешности динамических тестов функции печени и традиционных методов оценки печёночной дисфункции как предикторов претрансплантационной выживаемости М. Oellerich et al. (1991) [6] обследовали 101 пациента с циррозом печени. В качестве прогностических факторов выживаемости исследовались показатели ИЦЗ-теста, теста MEGX с лидокаином, биохимические показатели (билирубин, альбумин, активность холинэстеразы, щелочная фосфатаза, протромбиновое время), клинические проявления цирроза (асцит, печеночная энцефалопатия), классификация Child-Pugh. После проведения пошагового регрессионного анализа независимыми ковариатами определяющими однолетнюю выживаемость были признаны показатели ICG и MEGX тестов и шкала СТР. Комбинация динамических тестов с критериями Child показала высокую прогностическую чувствительность (82%) и специфичность (96%) с высоким прогностическим значением положительного результата (81%).

Заключение

Таким образом, определение клиренса индоцианового зелёного является высокоинформативным и специфичным динамическим тестом, позволяющим оценить функциональные резервы печени и прогнозировать выживаемость у больных циррозом с синдромом портальной гипертензии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Carithers, J. L. Jr. Liver transplantation. American Association for the study of liver diseases / J. L. Carithers // *Liver Transpl.* – 2000. – Vol. 6. – P. 122-135.
2. MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study / F. Botta [et al.] // *Gut.* – 2003. – Vol. 52. – P. 134-139.
3. Evaluation of liver functional reserve by combining D-sorbitol clearance rate and CT measured liver volume / Y. M. Li [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 9. – P. 2092-2095.
4. Hashimoto, M. Hepatic parenchymal cell volume and the indocyanine green tolerance test / M. Hashimoto, G. Watanabe // *J. Surg. Res.* – 2000. – Vol. 92. – P. 222-227.
5. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) predicts nontransplant surgical mortality in patients with cirrhosis / P. G. Northup [et al.] // *Ann. Surg.* – 2005. – Vol. 242. – P. 244-251.
6. Assessment of pretransplant prognosis in patients with cirrhosis / M. Oellerich [et al.] // *Transplantation.* – 1991. – Vol. 51. – P. 801-806.
7. Comparison of quantitative methods to assess hepatic function: Pugh's classification, indocyanine green, antipyrine, and dextromethorphan / W. D. Figg [et al.] // *Pharmacotherapy.* – 1995. – Vol. 15. – P. 693-700.
8. Faybik, P. Plasma disappearance rate of indocyanine green in liver dysfunction / P. Faybik, H. Hetz // *Transplant. Proc.* – 2006. – Vol. 38. – P. 801-802.
9. 13C-galactose breath test and 13C-aminopyrine breath test for the study of liver function in chronic liver disease / E. G. Giannini [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2005. – Vol. 3. – P. 279-285.
10. Hepatic phenylalanine metabolism measured by the [13C] phenylalanine breath test / T. Kobayashi [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2001. – Vol. 31. – P. 356-361.
11. The lidocaine (MEGX) test as an index of hepatic function: its clinical usefulness in liver surgery / G. Ercolani [et al.] // *Surgery.* – 2000. – Vol. 127. – P. 464-471.
12. Mukherjee, S. Comparison of indocyanine green clearance with Child's-Pugh score and hepatic histology: a multivariate analysis / S. Mukherjee, M. A. Rogers, B. Buniak // *Hepatogastroenterology.* – 2006. – Vol. 53. – P. 120-123.
13. Paquet, K. J. Sclerotherapy for the prevention of bleeding esophageal varices / K. J. Paquet // *Internist (Berl.).* – 1983. – Vol. 24. – P. 81-84.
14. Gastric lesions in portal hypertension: inflammatory gastritis or congestive gastropathy? / T. T. McCormack [et al.] // *Gut.* – 1985. – Vol. 26. – P. 1226-1232.
15. Подымова, С. Д. Болезни печени: руководство / С. Д. Подымова. – М.: ОАО «Изд-во «Медицина», 2005. – 768 с.
16. Formulation and application of numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis / R. G. Knodell [et al.] // *Hepatology.* – 1981. – Vol. 1. – P. 431-436.
17. Hyperendotelinemia and ICG clearance in alcoholic and nonalcoholic cirrhosis / S. Maruyama [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2002. – Vol. 47. – P. 773-777.
18. Intrinsic hepatic clearance and Child-Turcotte classification for assessment of liver function in cirrhosis / J. C. Barbare [et al.] // *J. Hepatol.* – 1985. – Vol. 1. – P. 253-259.
19. Adedoyou, A. Pharmacokinetics / A. Adedoyou // *Hepatology: a textbook of liver Disease* / eds. D. Zakin, T. D. Boyer. – 3rd ed. – Philadelphia: W. B. Saunders, 1996. – P. 311-313.
20. Indocyanine green intrinsic hepatic clearance as a prognostic index of survival in patients with cirrhosis / C. Merkel [et al.] // *J. Hepatol.* – 1989. – Vol. 9. – P. 16-22.
21. Superiority of the Child-Pugh classification to quantitative liver function tests for assessing prognosis of liver cirrhosis / I. Albers [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1989. – Vol. 24. – P. 269-276.
22. Monoethylglucine xylylide test evaluation in primary biliary cirrhosis: comparison with Mayo score / T. Gindro [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1997. – Vol. 12. – P. 1155-1159.
23. Can the MEGX test and serum bile acids improve the prognostic ability of Child-Pugh's score in liver cirrhosis? / R. Testa [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1999. – Vol. 11. – P. 559-563.

Адрес для корреспонденции

194044, Российская Федерация,
г. Санкт-Петербург, ул. Боткинская, д. 23 а,
Военно-медицинская академия
им. С.М. Кирова,
кафедра госпитальной хирургии,
e-mail: dzidzava@mail.ru,
Дзидзава И.И.

Поступила 26.07.2010 г.