

© И.И. Дзідзава, Б.Н. Котів, А.В. Слободяник, А.В. Самуйленко, 2011

УДК 616.36-008-074

И.И. ДЗІДЗАВА, Б.М. КОТІВ, А.В. СЛОБОДЯНИК, А.В. САМУЙЛЕНКО

*Військово-медична академія імені С.М. Кірова Міністерства оборони Російської Федерації, Санкт-Петербург, Російська Федерація*

## КЛИРЕНС-ТЕСТ З ИНДОЦИАНИНОМ ЗЕЛЕНИМ ЯК МЕТОД КІЛЬКІСНОЇ ОЦІНКИ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ

Мета дослідження – вивчення можливостей використання та інформативності кліренс-тесту з індоціаніном зеленим для оцінки факторів ризику у виживанні пацієнтів з циррозом печінки і портальною гіпертензією. У дослідження включили 189 пацієнтів із циррозом та 30 – без ознак патології печінки. Швидкість плазмової елімінації ( $PDR_{ICG}$ ) була нижчою у пацієнтів із циррозом ( $8,2 \pm 4,6\%$ /хвилину і  $24,9 \pm 4,2\%$ /хвилину,  $p=0,001$ ), залишкова концентрація на 15 хвилині ( $RR_{15}$ ) значимо зростала ( $34,1 \pm 16,5\%$  і  $6,8 \pm 2,3\%$ ,  $p=0,001$ ). Була ретельно доведена кореляція між параметрами кліренс-тесту та гістологічним індексом активності ( $r=-0,579$ ,  $p=0,006$ ), рівнем білірубину ( $r=-0,540$ ,  $p=0,001$ ) та альбуміну ( $r=0,447$ ,  $p=0,001$ ), протромбіновим часом ( $r=0,449$ ,  $p=0,001$ ), об'ємною швидкістю портального кровоплину ( $r=0,482$ ,  $p=0,001$ ). Індекс кліренс-тесту прогресивно погіршувався узгоджено із зростанням важкості гепатоцелюлярної дисфункції відповідно до показників Child-Pugh та MELD.  $PDR_{ICG}$  виявив більші прогностичні можливості порівняно із цими шкалами у прогнозуванні 1-річного і 5-річного виживання (с-Statistic  $0,813 \pm 0,043$  і  $0,810 \pm 0,041$ ).  $PDR_{ICG}$  менший за  $8,0\%/хв$  та  $RR_{15}$  більший за  $30,5\%$  з чутливістю  $95\%$  та специфічністю  $80\%$  були факторами ризику виживання після селективного і парціального портокавального шунтування. Отже визначення показників кліренс-тесту з індоціаніном зеленим – високоінформативний і специфічний динамічний тест, що дозволяє оцінити функціональний резерв печінки і прогнозувати виживання пацієнтів із циррозом.

**Ключові слова:** кліренс-тест, індоціанін зелений, цирроз печінки, портокавальне шунтування

И.И. ДЗІДЗАВА, Б.Н. КОТІВ, А.В. СЛОБОДЯНИК, А.В. САМУЙЛЕНКО

*Военно-медицинская академии имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, кафедра госпитальной хирургии, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация*

## КЛИРЕНС-ТЕСТ С ИНДОЦИАНИНОМ ЗЕЛЕНИМ КАК МЕТОД КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ

Цель исследования – изучение возможностей использования и информативности теста клиренса индоцианина зеленого для оценки факторов риска в выживании пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией. В исследование включили 189 пациентов с циррозом и 30 – без признаков патологии печени. Скорость плазменной элиминации ( $PDR_{ICG}$ ) была ниже у пациентов с циррозом ( $8,2 \pm 4,6\%$ /минуту и  $24,9 \pm 4,2\%$ /минуту,  $p=0,001$ ), остаточная концентрация на 15 минуте ( $RR_{15}$ ) значимо возрастала ( $34,1 \pm 16,5\%$  и  $6,8 \pm 2,3\%$ ,  $p=0,001$ ). Была достоверно доказана корреляция между параметрами теста клиренса и гистологическим индексом активности ( $r=-0,579$ ,  $p=0,006$ ), уровнем билирубина ( $r=-0,540$ ,  $p=0,001$ ) и альбумина ( $r=0,447$ ,  $p=0,001$ ), протромбиновым временем ( $r=0,449$ ,  $p=0,001$ ), объемной скоростью портального кровотока ( $r=0,482$ ,  $p=0,001$ ). Индекс теста клиренса прогрессивно ухудшался согласованно с ростом тяжести гепатоцеллюлярной дисфункции в соответствии с показателями Child – Pugh и MELD.  $PDR_{ICG}$  выявил большие прогностические возможности в сравнении с этими шкалами в прогнозировании 1-летнего и 5-летнего выживания (с – statistic  $0,813 \pm 0,043$  и  $0,810 \pm 0,041$ ).  $PDR_{ICG}$  меньше  $8,0\%/мин$  и  $RR_{15}$  больше  $30,5\%$  с чувствительностью  $95\%$  и специфичностью  $80\%$  были факторами риска выживания после селективного и парциального портокавального шунтирования. Следовательно определение показателей теста клиренса индоцианина зеленого – высокоинформативный и специфический динамический тест, который позволяет оценить функциональный резерв печени и прогнозировать выживание пациентов с циррозом.

**Ключевые слова:** клиренс тест, индоцианин зеленый, цирроз печени, портокавальные анастомозы

**Вступлення.** 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 заболеваниями печени [5, 17]. 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 её выполнения [5, 8, 9, 17]. Определение степени печеночной дисфункции, как по клиническим признакам, так и по отдельным лабораторным тестам до сих пор представляет крайне трудную и далеко не решенную проблему [11]. Существующие прогностические шкалы и критерии оценки печеночной недостаточности, в том числе наиболее распространенные Child-Pugh и MELD, имеют свои недостатки, снижающие их прогностическую ценность. Подавляющим большинством исследовате-

лей подчеркивается необходимость их усовершенствования [1, 17, 18].

Одним из перспективных методов оценки функционального состояния печени является выполнение разнообразных тестов, основанных на определении клиренса различных экзогенных субстанций [3, 11, 14]. В настоящее время для оценки степени гепатоцеллюлярной дисфункции предложено несколько различных динамических проб: аминопириновый дыхательный тест; тест элиминации галактозы, фенилаланиновый дыхательный тест, тест элиминации сорбитола, тест на метаболизм лидокаина, клиренс-тест с индоциановым зеленым [2, 6, 8-10, 12, 20, 22]. Тем не менее, до настоящего времени прогностическое значение количественных тестов гепатоцеллюлярной дисфункции однозначно не установлено.

**Цель исследования.** Изучить возможность применения и информативность клиренс-теста с индоциановым зеленым как прогностического фактора выживаемости больных циррозом печени с синдромом портальной гипертензии.

**Материалы и методы.** В исследование включено 219 больных, находившихся на обследовании и лечении в Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. В 189 случаях диагностирован цирроз печени, осложненный синдромом портальной гипертензии. 30 пациентов составили контрольную группу и не имели признаков заболевания печени. Среди больных циррозом печени было 121 (64%) мужчина и 68 (36%) женщин. Средний возраст составил 48,9±11,2 лет. Подавляющее большинство больных были трудоспособного возраста

(20-55 лет – 74,6%). У 53 (28%) больных выявлены маркеры гепатита 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%) наблюдений. 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 (1982). 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%) пациентов. С острыми пищеводно-желудочными кровотечениями поступили в клинику 54 (28,6%) пациентов. 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. Клинические признаки энцефалопатии выявлены у 28 (14,8%) больных, в остальных наблюдениях выявлена субклиническая форма печеночной энцефалопатии.

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
Печеночная 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

Выраженность печеночной дисфункции оценивали по критериям Child-Pugh (1973) и MELD (2000). Рас-

пределение пациентов в зависимости от степени печеночной недостаточности представлены на рисунке 1.

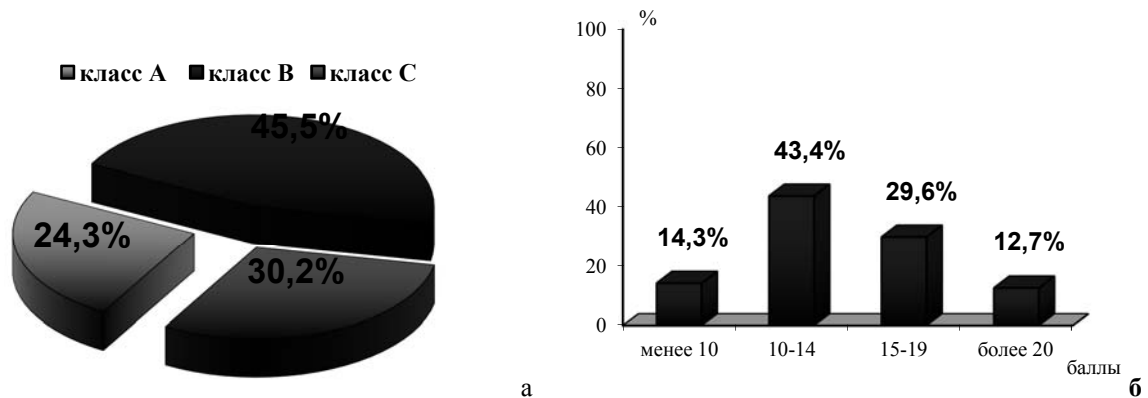


Рис. 1. Распределение больных циррозом печени по критериям Child-Pugh (а) и MELD (б).

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 зеленый (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 (СПЭ<sub>ИЦЗ</sub>), уровень остаточной концентрации индоцианина в плазме через 15 минут после введения диагностического красителя (ОК<sub>15</sub>), а при наличии данных о минутном объеме кровообращения расс-

читывался клиренс красителя и объем циркулирующей крови.

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

**Результаты исследования и их обсуждение.** Сравнительный анализ результатов клиренс-теста с индоциановым зеленым между основной и контрольной группами показал, что скорость плазменной элиминации красителя (СПЭ<sub>ИЦЗ</sub>) была достоверно 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. 2а), а и его остаточная концентрация на 15 минуте (ОК<sub>15ИЦЗ</sub>) значительно 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. 2б).

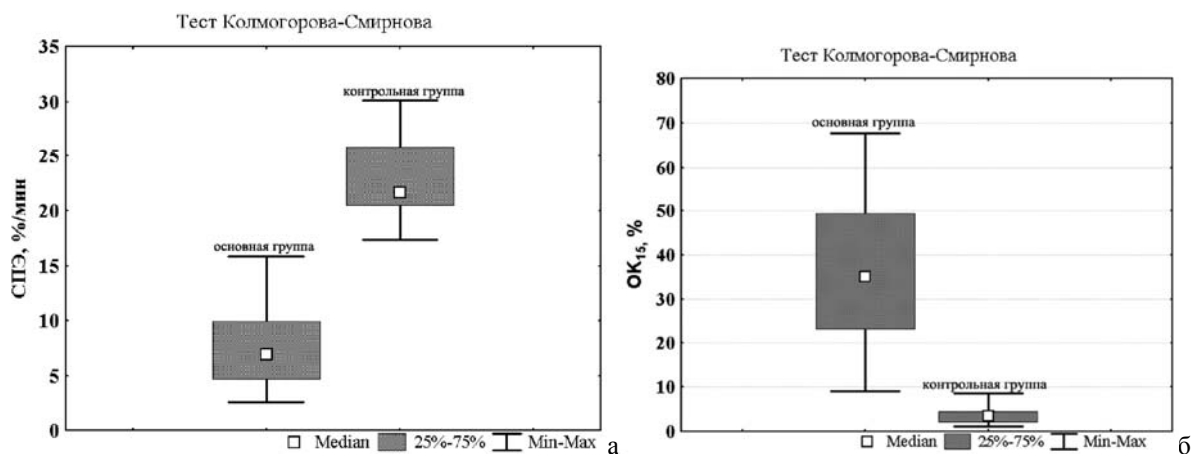


Рис. 2. Параметры клиренс-теста с индоциановым зеленым у больных основной и контрольной групп.

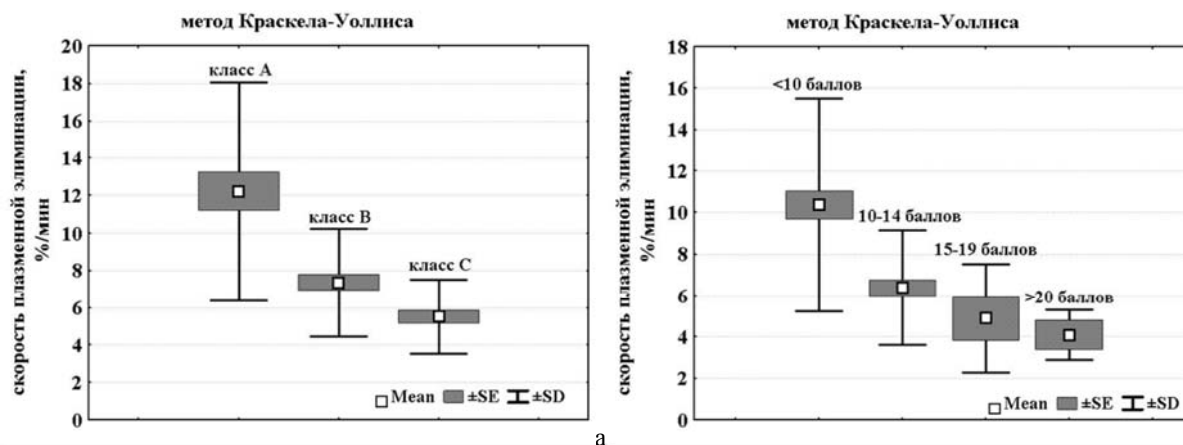
С целью изучения информативности динамической пробы функции печени в оценке тяжести хронического диффузного заболевания печени

исследована взаимосвязь параметров теста с индексом гистологической активности, основными биохимическими показателями, параметрами порто-

печеночного 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. 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 норма-

лизованным отношением ( $r=-0,465$ ,  $p=0,001$ ). Корреляция между уровнем 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<sub>ИЦЗ</sub>.

С нарастанием тяжести гепатоцеллюлярной дисфункции, согласно критериям Child-Turcotte-Pugh, показатели клиренса индоцианина прогрессивно ухудшались (метод Спирмена,  $r=-0,615$ ,  $p=0,001$ ; рис.3а). 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. 3б).



б

Рисунок 3. Зависимость скорости плазменной элиминации от степени печеночной дисфункции по критериям Child- Pugh (а) и MELD (б).

Для оценки прогностической способности количественной оценки функции печени 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-Pugh, MELD и скорость плазменной элиминации красителя демонстрировал убедительное превосходство клиренс-теста как в прогнозировании 12-месячной, так и пятилетней выживаемости (рис. 4). C-statistic для СПЭ<sub>ИЦЗ</sub> (1год= $0,813\pm 0,043$  и 5лет= $0,810\pm 0,041$ ) был достоверно больше, чем для рассматриваемых шкал ( $p=0,001$ ). Следует отметить, что на протяжении 5 лет прогностическая сила клиренс-теста значительно не изменилась.

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 показателями количественной оценки функции печени СПЭ<sub>ИЦЗ</sub> больше  $8\%/мин$  и ОК<sub>ИЦЗ15</sub> 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.5). Показатели выживаемости при более низкой скорости элиминации и высокой остаточной концентрации индоцианина были гораздо ниже. Различия в группах были статистически высоко достоверны (лонг-ранговый критерий Мантела-Кокса,  $\chi^2=29,3$ ,  $p=0,001$ ).

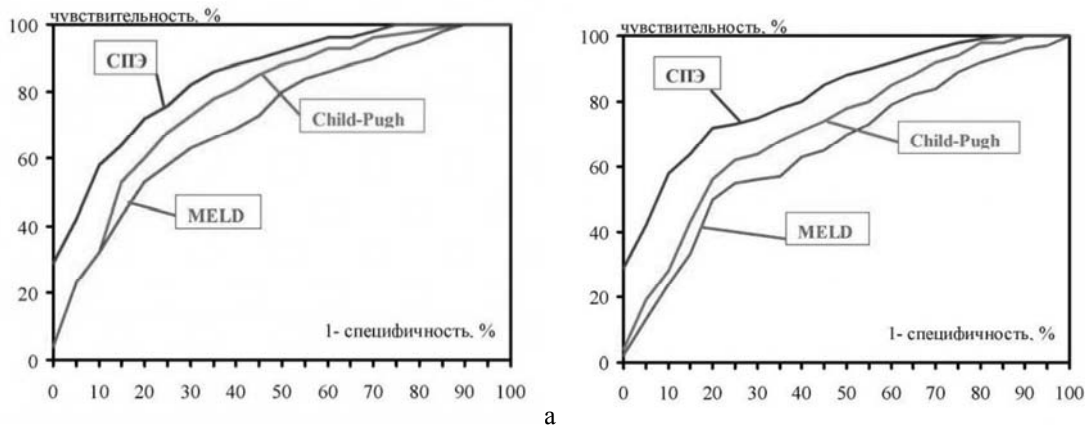


Рис. 4. ROC-кривые соотношения чувствительность/специфичность для шкал Child-Pugh и MELD и скорости плазменной элиминации ИЦЗ в период наблюдения 12 месяцев (а) и 5 лет (б).

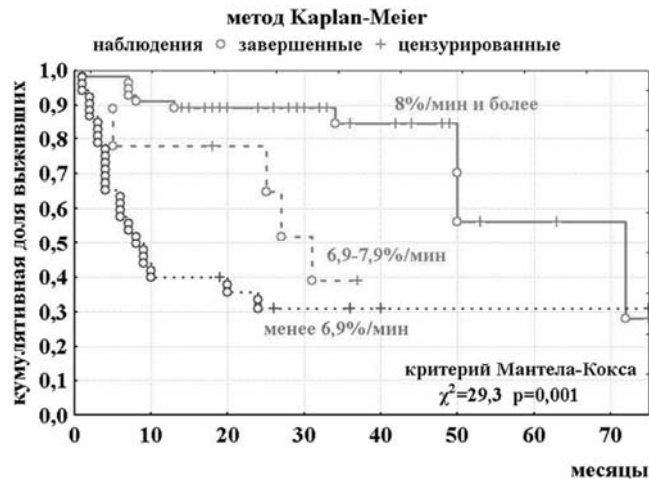


Рис. 5. Кривые дожития больных циррозом печени после селективного и парциального портокавального шунтирования в зависимости от порогового значения скорости плазменной элиминации индоцианового зеленого.

Индоциановый зеленый – водорастворимый инертный трикарбоцианин, который вводится внутривенно и связывается альбумином плазмы. Затем он избирательно захватывается гепатоцитами, обладая 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, не подвержен почечной экскреции и энтеропеченочной рециркуляции. Таким образом, экскреция индоцианина в желчь отражает печеночную экскреторную функцию и печеночный энергетический статус. Доказано, что редукция элиминации индоцианового зеленого при циррозе происходит главным образом вследствие уменьшения печеночного поглощения и в меньшей степени вследствие увеличения вымывания красителя из печени в плазму, т.е. клиренс индоцианина более характеризует снижение печеночной функции, чем уменьшение печеночного кровотока. Вследствие этих

отличительных способностей, ИЦЗ-тест может успешно применяться для оценки функции печени у доноров и реципиентов печени, у больных с хронической печеночной недостаточностью, как прогностический фактор у этой категории пациентов, для мониторинга печеночной дисфункции или восстановления функции печени у тяжелобольных [3, 10, 14, 20]. В исследовании Maruyama S. et al. (2002) клиренс индоцианового зеленого коррелировал с уровнем эндотелина плазмы, который является маркером тяжести поражения печени. По мнению Figg W.D. и соавт. (1995) клиренс-тест с индоцианином обладает высокой чувствительностью, которая позволяет определить легкое нарушение функции печени также эффективно, как умеренные и тяжелые. Авторы также признают высокую корреляцию показателей данного теста со шкалой СТР ( $r=0,86; p=0,001$ ). Сравнительное исследование Oellerich M. et al (1991), 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 медицинской литературе представлены и противоположные точки зрения. Показано, что элиминация индоцианина зеленого ограничена в своей способности определять незначительную печеночную дисфункцию, не связана с повышением уровня щелочной фосфатазы, трансаминаз, клиническими критериями шкалы Child-Pugh и не обеспечивает дополнительной информации в сравнении с этой классификацией [16]. В исследовании Mukherjee S. et al. (2006) 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 соотнесены с более тяжелым поражением печени. В нашем опыте результаты динамической пробы функции печени с индоцианином достоверно коррелировали как с прогностическими шкалами Child-Pugh и MELD, так и с основными биохимическими маркерами печеночной дисфункции. При этом среди включенных 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 индексом гистологической активности некро-воспалительного процесса в печени. Наличие зависимости скорости элиминации красителя от объемного 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. Проведенное Merkel C. et al. (1989) исследование показало, что кумулятивная 4х-летняя выживаемость была значительно ниже у пациентов с клиренсом ICG менее 300 мл/мин (35%), чем у группы больных с внутриспеченочным 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 Oellerich M. et al. (1991) клиренс индоцианина превосходит шкалу Child-Pugh в оценке тяжести заболевания печени и прогнозирования 120-дневной выживаемости у больных циррозом. С другой стороны, в исследовании проведенном Albers I. и соавт. (1989) 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. Проведенное нами исследование показало превосходство динамической пробы с индоциановым зеленым 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 разделения 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 бальными шкалами для создания комплексной прогностической системы с целью повышения их предсказательной ценности и точности [3,4,19]. Для изучения успешности динамических тестов функции печени и традиционных методов оценки печеночной дисфункции как предикторов претрансплантационной выживаемости Oellerich M. et al. (1991) 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-Pugh показала высокую прогностическую чувствительность (82%) и специфичность (96%) с высоким прогностическим значением положительного результата (81%).

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

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Принципы отбора больных для трансплантации печени / О.И. Андрейцева, В.А. Гуляев, С.В. Журавель [и др.] // Хирург: ежемесячный научно-практический журнал. — 2005. — № 2. — С. 32—39.
2. Aminopyrine breath test compared to the MELD and Child-Pugh scores for predicting mortality among cirrhotic patients awaiting liver transplantation / D. Degre, N. Bourgeois, N. Boon [et al.] // *Transpl. Int.* — 2004. — Vol. 17. — P. 31—38.

3. Assessment of pretransplant prognosis in patients with cirrhosis / M. Oellerich, M. Burdelski, H.U. Lautz [et al.] // *Transplantation* — 1991. — Vol. 51. — P. 801—806.
4. Can the MEGX test and serum bile acids improve the prognostic ability of Child-Pugh's score in liver cirrhosis? / R. Testa, U. Valente, D. Rizzo, [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1999. — Vol. 11. — P.559 — 563.
5. 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.
6. <sup>13</sup>C-galactose breath test and <sup>13</sup>C-aminopyrine breath test for the study of liver function in chronic liver disease / E.G. Giannini, A. Fasoli, P. Borro [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2005. — Vol. 3. — P. 279—285.
7. Comparison of quantitative methods to assess hepatic function: Pugh's classification, indocyanine green, antipyrine, and dextromethorphan / W.D. Figg, G.E. Dukes, H.R. Lesesne [et al.] // *Pharmacotherapy.* — 1995. — Vol. 15. — P. 693—700.
8. Evaluation of liver functional reserve by combining D—sorbitol clearance rate and CT measured liver volume / Y.M. Li, F. Lv, X. Xu [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 9. — P. 2092—2095.
9. Evaluation of Liver Function for Hepatic Resection / J. Fazakas, T. Mándli, G. Ther [et al.] // *Transplant. Proc.* — 2006. — Vol. 38. — P. 798—800.
10. Faybik P. Plasma disappearance rate of indocyanine green in liver dysfunction / P. Faybik, H. Hetz // *Transplant. Proc.* — 2006. — Vol. 38. — P. 801—802.
11. 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.
12. Hepatic phenylalanine metabolism measured by the [<sup>13</sup>C]phenylalanine breath test / T.Kobayashi, K. Kubota, H. Imamura [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2001. — Vol. 31. — P. 356—361.
13. Hyperendotelinemia and ICG clearance in alcoholic and nonalcoholic cirrhosis / S. Maruyama, C. Hirayama, S. Yamamoto [et al.] // *Dig Dis Sci.* — 2002. — Vol. 47. — P. 773—777.
14. Herold C. Quantitative testing of liver function in patients with cirrhosis due to chronic hepatitis C to assess disease severity / C. Herold, R. Heinz, M. Radespiel-Troger // *Liver.* — 2001. — Vol. 21. — P. 26—30.
15. Indocyanine green intrinsic hepatic clearance as a prognostic index of survival in patients with cirrhosis / C. Merkel, M. Bolognesi, G.F. Finucci [et al.] // *J. Hepatol.* — 1989. — Vol. 9. — P. 16—22.
16. Intrinsic hepatic clearance and Child-Turcotte classification for assessment of liver function in cirrhosis / J.C. Barbare, R.E. Poupon, P. Jaillon [et al.] // *J. Hepatol.* — 1985. — Vol. 1. — P. 253—259.
17. 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, E. Giannini, P. Romagnoli [et al.] // *Gut.* — 2003. — Vol. 52. — P. 134—139.
18. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) predicts nontransplant surgical mortality in patients with cirrhosis / P.G. Northup, R.C. Wanamaker, V.D. Lee [et al.] // *Ann. Surg.* — 2005. — Vol. 242. — P. 244—251.
19. Monoethylglucine xylylide test evaluation in primary biliary cirrhosis: comparison with Mayo score / T. Gindro, A. Arrigoni, G. Martinasso [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1997. — Vol. 12. — P. 1155—1159.
20. 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.
21. Superiority of the Child-Pugh classification to quantitative liver function tests for assessing prognosis of liver cirrhosis / I. Albers, H. Hartmann, J. Bircher [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1989. — Vol. 24. — P. 269—276.
22. The lidocaine (MEGX) test as an index of hepatic function: its clinical usefulness in liver surgery / G. Ercolani, G. Grazi, R. Callivà, [et al.] // *Surgery.* — 2000. — Vol. 127. — P. 464—471.

I.I. DZIDZAVA, B.N. KOTIV, A.V. SLOBODYANYK, A.V. SAMUJLENKO

*Military Medical Academy by S.M. Kirov of Ministry of Defence of Russian Federation, Department of Hospital Surgery, St.Petersburg, Russian Federation*

#### INDOCIANINE GREEN CLEARANCE-TEST AS A METHOD OF QUANTITATIVE LIVER FUNCTION ANALYSIS

Aim of study – researching of using ability and informativity of clearance-test with indocianine green as a risk factor for surviving the patients with cirrhoses and portal hypertension. 189 patients with cirrhoses and 30 patients without signs of liver diseases were included in research. Plasma disappearance rate (PDR<sub>ICG</sub>) was lower at the patients with cirrhoses (8,2±4,6%/min and 24,9±4,2%/min, p=0,001) and its retention rate on the 15 minute (RR<sub>15</sub>) significant increased (34,1±16,5% and 6,8±2,3%, p=0,001). 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 portal vein (r=0,482, p=0,001) was high proved. Index 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. PDR<sub>ICG</sub> had more prognostic ability in compare with these scales as in prognosing one-year or five-year surviving (c- statistic 0,813±0,043 and 0,810±0,041). PDR<sub>ICG</sub> less than 8,0%/min and RR<sub>15</sub> more than 30,5%, with sensivity 95% and specificity 80% were the risk factor for surviving after selective and parical portocaval shunting. So the definition of clearance of indocianin green is high informative and specific dynamical test, allowing to definite liver functional reserve and to prognose surviving of patients with cirrhoses.

**Key words:** clearance-test, indocianine green, liver cirrhosis, portocaval shunting

**Стаття надійшла до редакції: 5.04.2011 р.**