

УДК: 616.36-072.7

# Дыхательные тесты в оценке функции печени

Кулаль Мохамед Эль Хаули

*Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Симферополь*

**Ключевые слова:** дыхательные тесты, печень, диагностика, метацетин, амидопирин, кофеин, диазепам, фенацетин, эритромицин, галактоза

**В** настоящее время для диагностики нарушения различных функций печени применяют более десяти разнообразных дыхательных тестов.

Все они базируются на применении меченых субстратов, в состав которых входит изотоп углерода  $^{13}\text{C}$ .

М. Веcker, профессор Вирховской клиники г. Берлина, указывает, что использование стабильных изотопов позволяет осуществлять огромное число патофизиологических исследований, направленных на изучение функции печени с применением дыхательных тестов, отражающих разнообразные метаболические пути [8]. С этой целью используются большое число тестов. К ним прежде всего относятся  $^{13}\text{C}$ -амидопириновый дыхательный тест [12],  $^{13}\text{C}$ -метацетиновый дыхательный тест (в обоих субстратах метаболизируется с помощью ферментной системы цитохрома P450),  $^{13}\text{C}$ -фенилаланиновый дыхательный тест, и, разумеется,  $^{13}\text{C}$ -галактозный дыхательный

тест.

## **$^{13}\text{C}$ -галактозный дыхательный тест**

Много лет тому назад был предложен тест с элиминацией галактозы, как количественный тест, позволяющий изучать функции печени. В 1982 г. в своей работе Lindskov J. описал метод количественной оценки функции печени, основанный на определении скорости выведения галактозы из крови. Очевидным недостатком этого метода является необходимость получения большого количества образцов крови, что приводит к сложности его применения в клинической практике. Указанная причина привела к тому, что был разработан соответствующий дыхательный тест, в котором  $^{13}\text{C}$ -галактоза используется для оценки функции печени.

$^{13}\text{C}$ -галактозный дыхательный тест отличается от дыхательных тестов, использующих другие субстраты, несколько большей стабильностью и единообразием по-

лучаемых результатов. Это связано с тем, что метаболизм галактозы осуществляется через цитоплазматический путь, независимый от системы цитохрома P450. Таким образом, галактозный дыхательный тест показывает значительно меньшие колебания, обусловленные возможным влиянием лекарственных препаратов, которые принимает больной. Разнообразные лекарственные средства могут как индуцировать, так и угнетать активность цитохрома P450. На чувствительность тестов, связанных с субстратами, метаболизируемыми по системе цитохрома P450 влияет также генетический полиморфизм испытуемых. Известно, что  $^{13}\text{C}$ -галактоза имеет высокую степень печёночной экстракции из крови. Это её свойство позволяет судить о размере функциональной массы гепатоцитов. Henderson J.M., Kutner M.H., Bain R.P. в своей статье, опубликованной в 1982 г. в журнале *Gastroenterology*, указывали, что, другим фактором, влияющим, на степень печёноч-

ной экстракции галактозы, является также уровень печёночного кровотока. Ряд зарубежных исследователей, в частности, скандинавские учёные Tygstrup N. и Tengstrand B., специально занимались изучением внутривенного теста толерантности к галактозе с последующей оценкой степени экскреции галактозы с мочой. Результаты их исследований были опубликованы в *Acta Medica Scandinavica*, и гласили следующее: для того, чтобы избежать влияния скорости печёночного кровотока на точность галактозного теста, необходимо обеспечить насыщение метаболического пути применением высокой дозы галактозы. В этом случае её метаболизм будет прямо коррелировать с размером функциональной массы гепатоцитов.

Очевидно, что оральный путь приёма  $^{13}\text{C}$ -галактозы гораздо более удобен для пациента, чем её внутривенное введение. В связи с этим Henderson J.M., Kutner M.H., и Bain R.P. сравнивали результаты дыхательных тестов, полученные у детей с острыми и хроническими заболеваниями печени после орального либо внутривенного введения  $^{13}\text{C}$ -галактозы [27]. Авторы этого исследования обнаружили высокую степень совпадения результатов между двумя этими путями введения  $^{13}\text{C}$ -галактозы. В то же время, при сравнении между  $^{13}\text{C}$ -галактозным дыхательным тестом и группой других тестов, таких как  $^{13}\text{C}$ -амидопириновый,  $^{13}\text{C}$ -фенилаланиновый и  $^{13}\text{C}$ -моноэтилглицинексилидиновыми тестами значимой корреляции выявить не удалось, а в некоторых случаях наблюдалась даже отрицательная корреляция.

Дальнейшие перспективы развития группы дыхательных тестов как метода оценки функциональной активности гепатоцитов заключаются в совершенствовании этих методов с целью уменьшения вариабельности их результатов как у одного и того же пациента, так и внутри группы однородных

больных. Другим направлением совершенствования этих методов является приобретение ими специфических функций, таких как способность различать перипортальную и центрлобулярную функцию. Ценными приобретениями для этих методов будут точное определение нормальных показателей, в том числе возрастных и половых нормативов [8]

Brosicke H. и Becker M., сотрудники детского отделения Вирховской клиники города Берлина, поставили своей целью сравнить диагностическую ценность  $^{13}\text{C}_1$ -галактозного дыхательного теста и стандартного нагрузочного теста с обычной галактозой у детей [18]. В исследовании участвовали 10 пациентов с острыми и хроническими заболеваниями печени. Меченая  $^{13}\text{C}_1$ -галактоза вводилась детям внутривенно либо перорально в дозировке 5 мг/кг веса тела совместно с обычной галактозой, которая применялась в дозировке 500 мг/кг. На протяжении дыхательного теста у больных получали образцы крови каждые 5 минут в промежутке между 20-й и 75-й минутами с момента введения галактозы. Образцы выдыхаемого воздуха получали через 60, 90, 120 и 180 минут после введения препарата. Результаты внутривенного и перорального пути применения  $^{13}\text{C}_1$ -галактозы сравнивались друг с другом, а также с результатами других функциональных тестов печени. В качестве сравнения использовались  $^{13}\text{C}$ -амидопириновый дыхательный тест в дозе 2 мг/кг,  $^{13}\text{C}$ -фенилаланиновый дыхательный тест в дозе 1,5 мг/кг перорально, а также моноэтилглицинексилидиновым тестом в дозе 1 мг/кг лидокаина внутривенно. Результаты исследования показали очень высокую степень корреляции между показателями тестов с  $^{13}\text{C}_1$ -галактозой, полученными при внутривенном и пероральном пути введения препарата. Итоги  $^{13}\text{C}_1$ -галактозных дыхательных тестов именно при пероральном пути введения галак-

тозы оказались даже более ценными, чем при её внутривенном применении, поскольку только оральный путь введения показывал высокую степень корреляции дыхательных тестов с другими динамическими методами исследования функции печени. На основании полученных данных Brosicke H. и Becker M. сделали вывод о том, что дыхательный тест с  $^{13}\text{C}_1$ -галактозой может применяться для диагностики патологии печени у детей при оральном пути введения меченого препарата вместе с нагрузкой немеченой галактозой. Кроме того, было установлено, что забор образцов выдыхаемого воздуха может производиться каждые 30 минут, а общая продолжительность исследования может быть сокращена до двух, и даже до одного часа. Такое упрощение методики дыхательного теста имеет большое значение при проведении его у детей. Причинами отсутствия корреляции между результатами дыхательных тестов и традиционных методов оценки функциональной активности гепатоцитов, по мнению авторов исследования, является то, что эти две группы методов отражают разные клинико-биохимические показатели функции печени. Так, дыхательные тесты в большей степени связаны с массой функционирующих гепатоцитов, а стандартные методы отображают прежде всего показатели микросомальной функции печени. Отсутствие параллелизма между указанными группами методов отражает слабую связь между уменьшением массы функционирующих гепатоцитов и нарушениями микросомальной функции печени [18].

Знание объёма функциональных резервов печени важно не только при наблюдении за больными циррозом печени, ожидающими ортотопическую трансплантацию печени, но также после перенесенной операции с целью раннего распознавания осложнений, таких как первичное отсутствие

функции трансплантата, его ранняя дисфункция, клеточное отторжение, и другие.

Известно, что критерии Child-Pugh и оценочная система MELD (Model for End-Stage Liver Disease) в настоящее время являются наиболее распространёнными прогностическими моделями, используемыми оценки прогноза выживаемости больных после трансплантаций печени [25, 19]. Однако клинические и биохимические параметры, включённые в данные прогностические модели, не обеспечивают удовлетворительной точности оценки функциональных резервов печени, ограничивая, таким образом, свою общую точность [11]. Это связано с тем, что критерии Child-Pugh и оценочная система MELD неспособны оценивать количественно массу функционирующих гепатоцитов [25, 19, 10, 16].

Преимуществом галактозного дыхательного теста является тот факт, что он позволяет оценивать массу функционирующих гепатоцитов, обеспечивая измерение функции системы P450-цитохрома селективно базирующейся на процессах фосфорилирования галактозы в цитоплазме гепатоцита.

## Амидопириновый дыхательный тест

Амидопириновый дыхательный тест — первый из дыхательных тестов, предложенный для оценки функциональной активности гепатоцитов у больных с различными видами патологии печени. Он и до сегодняшнего дня является одним из методов, наиболее часто используемых для оценки состояния метаболизма в системе цитохрома P450.

После перорального приёма 1-фенил-2,3-диметил-4-диметилминопиперазоль-5 (амидопирин), меченый  $^{13}\text{C}$ -изотопом углерода, быстро и полностью абсорбируется из кишечника и после распределения в системном кровотоке, метаболизируется микросомаль-

ной системой печени [10]. В гепатоцитах амидопирин подвергается двухступенчатому последовательному N-деметилированию микросомальной монооксигеназной системой цитохрома P450. В результате получается формальдегид и 4-аминоантипирин. Формальдегид затем окисляется до бикарбоната, до 30% которого может выделяться с выдыхаемым воздухом в виде  $\text{CO}_2$ . Было доказано, что N-деметилирование амидопирина является звеном, лимитирующим скорость монооксигеназного процесса, протекающего почти исключительно в печени. С этого времени амидопириновый дыхательный тест стали использовать для оценки функциональной активности гепатоцитов, основываясь на определении активности цитохром-P450-зависимой монооксигеназной системы гепатоцита [11]. Другим замечательным свойством амидопирина является низкая степень его печёночной экстракции ( $E = 0,2$ ). Таким образом, метаболизм амидопирин отражает с функциональную массу печени, и не связан с изменениями печёночного кровотока или явлениями порто-кавального шунтирования крови [17]. Поскольку амидопириновый дыхательный тест отражает остаточную функциональную активность микросомальной системы гепатоцитов, он может быть полезным в клинической практике для диагностики патологии печени, в том числе острых и хронических гепатитов, циррозов разнообразной этиологии. Вместе с тем, этот метод исследования нельзя использовать для установления диагноза в роли скринингового, поскольку имеется множество поражений печени, дающих сходную картину при проведении амидопиринового дыхательного теста [6].

С тех пор, как амидопириновый дыхательный тест впервые вошёл в клиническую практику, он стал активно применяться у больных циррозами печени с целью оценки остаточной функцио-

нирующей массы печени и определения прогноза заболевания. В частности, Herper и Vesell показали, что у больных циррозом печени экскреция меченого  $\text{CO}_2$  в выдыхаемом воздухе существенно ниже, чем у здоровых лиц. Более того, содержание  $\text{CO}_2$  в выдыхаемом воздухе у больных циррозом печени тесно коррелирует с клиренсом амидопирин в сыворотке крови, с уровнем сывороточного альбумина, а также с результатами бромсульфалеинового теста.

Те же авторы тесную корреляцию между исключительно низкими показателями амидопиринового теста ранним неблагоприятным исходом заболевания. Множество других исследований показали, что у больных циррозом печени показатели амидопиринового теста отлично коррелировали с тяжестью заболевания, показателями протромбинового времени [24], способностью к усваиванию галактозы, классификацией болезни по шкале Child-Pugh, и размерами печени [2, 9].

Что касается диагностики хронического гепатита, целый ряд исследователей утверждают, что показателями амидопиринового дыхательного теста достоверно снижены у больных хроническим гепатитом с высокой активностью течения по сравнению со здоровыми людьми и больными хроническим персистирующим гепатитом [21]. Monge и соавторы проводили амидопириновый дыхательный тест у больных гепатитом и сравнивали его результаты с результатами гистологического исследования биоптатов печени, концентрацией жёлчных кислот сыворотки крови и стандартными показателями функции печени. Они показали, что процент суммарной дозы за 2 часа меньший, чем 5,7%, корректно идентифицировал 86% больных (30 из 35) хроническим активным гепатитом с мостовидными некрозами или циррозом. Показатели, большие чем 5,7% позволяли идентифици-

ровать 84% (21 из 25) с хроническим персистирующим гепатитом или хроническим активным гепатитом.

<sup>13</sup>C-амидопириновый дыхательный тест также применялся для обследования больных алкогольной болезнью печени. У этих пациентов он оказался более надёжным, чем стандартные функциональные тесты печени в диагностике и дифференциальной диагностике алкогольного цирроза печени [17]. Он показал себя также более достоверным в определении тяжести течения и характера прогрессирования заболевания, а также позволял делать более точный краткосрочный прогноз выживаемости для этой категории больных.

За последнее время дыхательные тесты проявили себя как неинвазивный метод мониторинга печёночной функции у больных, ожидающих операции ортотопической трансплантации печени, а также для наблюдения за этими больными в послеоперационный период. Так, Heidecke с соавторами показали, что ежедневное проведение <sup>13</sup>C-амидопиринового дыхательного теста у больных после ортотопической трансплантации печени является лучшим прогностическим фактором острого отторжения аллотрансплантата, чем классические лабораторные методы.

Miон с соавторами использовал <sup>13</sup>C-амидопириновый дыхательный тест с целью мониторинга за приживлением трансплантата у больных, перенесших операцию ортотопической трансплантации печени. Они сообщали о прогрессивном увеличении показателей <sup>13</sup>C-амидопиринового дыхательного теста в промежутке времени между 48 часами и семью-десятью днями после трансплантации у тех пациентов, у которых послеоперационный период протекает нормально. Напротив, показатели этого теста существенно снижались у тех больных, у которых наблюдалось нарушение

функции трансплантата.

Не так давно Di Campli с соавторами обнаружили, что применение <sup>13</sup>C-амидопиринового дыхательного теста полезно у больных на ранних этапах после ортотопической трансплантации печени с целью прогнозирования первичного раннего нарушения функции трансплантата.

И, наконец, было предложено использовать <sup>13</sup>C-амидопириновый дыхательный тест для прогнозирования течения поражения печени при назначении гепатотоксических лекарств [11].

<sup>13</sup>C-амидопириновый дыхательный тест является одним из наиболее широко распространённых методов исследования для оценки функционирующей массы гепатоцитов. Имеется много причин такого положения.

1) <sup>13</sup>C-амидопириновый дыхательный тест является хорошим дополнением гистологическому методу в определении степени тяжести хронических гепатитов

2) Этот тест — один из надёжных методов прогнозирования формирования цирроза печени. Поэтому совместно с другими функциональными тестами, в том числе биохимическими и ультразвуковым сканированием, он может использоваться для определения стадии развития поражений печени. <sup>13</sup>C-амидопириновый дыхательный тест особенно удобен в тех случаях, когда биопсия печени не производилась или не дала диагностических результатов

3) <sup>13</sup>C-амидопириновый дыхательный тест является хорошим методом прогнозирования выживаемости при заболеваниях печени

4) этот метод позволяет оценивать состояние больных, которые запланированы на операцию ортотопической трансплантации печени

5) он обеспечивает качественную оценку состояния печени и длительный мониторинг за состоянием больных, перенесших ортотопическую трансплантацию

печени или порто-кавальное шунтирование

## Кофеиновый дыхательный тест

Кофеин — это вещество, широко применяемое в питании человека. Его фармакокинетика хорошо изучена. Он полностью всасывается в пищеварительном тракте, подвергается N-деметилированию по системе цитохрома P450, в частности, его подтипа IA2 [3]. Продуктами его метаболизма являются параксантин, теобромин и теофиллин [13]. Кофеин — хороший субстрат для изучения печёночного метаболизма в связи с его низкой степенью экстракции (менее 0,3) [13]. Кофеин имеет низкую степень связывания с альбумином плазмы крови. Он недорог и безопасен.

На сегодняшний день <sup>13</sup>C-кофеиновый дыхательный тест является хорошо исследованным с целью оценки влияния ксенобиотиков на активность цитохрома P450 IA1. Степень индукции микросомальной активности гепатоцитов представляет собой хороший индикатор печёночного функционального резерва. Недавние исследования показали, что способность микросомальной системы печени к индукции кофеином, по результатам кофеинового теста, является дифференциально-диагностическим критерием различия между пациентами, страдающими циррозом печени в стадии компенсации и декомпенсации печёночной функции. Так же как и амидопириновый, кофеиновый метаболизм в печени под влиянием курения возрастает у больных циррозом печени в меньшей степени, чем у здоровых курильщиков [10]. В 1984 году Renner и соавторы оценивали образцы выдыхаемого воздуха после назначения кофеина, меченого радиоактивным <sup>14</sup>C-углеродом у больных с заболеваниями печени, и сравнивали полученные показатели с результатами здоровых лиц. Было

установлено наличие корреляции между показателями кофеинового теста и степенью тяжести заболеваний печени. Вместе с тем, эти авторы не проводили сравнения кофеинового теста с традиционными методами исследования функции печени [11].

Не так давно Park с соавторами прояснили некоторые аспекты применения кофеинового дыхательного теста. Они использовали в качестве субстрата кофеин, меченный стабильным изотопом углерода  $^{13}\text{C}$ , и назначали его per os в дозе 2 мг/кг. Авторы показали, что  $^{13}\text{C}$ -кофеиновый дыхательный тест пригоден для оценки клиренса кофеина плазмы крови, и хорошо отражает степень тяжести поражения печени. Существует тесная корреляция между показателями  $^{13}\text{C}$ -кофеинового дыхательного теста и уровнем сывороточного альбумина и количеством тромбоцитов, а также слабая, но значимая корреляция с уровнем трансаминаз. Одно из исследований показало тесную обратную взаимосвязь между показателями  $^{13}\text{C}$ -кофеинового дыхательного теста и шкалой Child-Pugh. Его авторы продемонстрировали способность этого метода исследования определять состояние больного циррозом печени при нормальном уровне трансаминаз крови. Тем не менее, его прогностический потенциал требует ещё дальнейшего изучения.

## Диазепамовый дыхательный тест

Диазепам, так же, как и другие бензодиазепины, метаболизируется по системе цитохрома P450, особенно его подтипом 2C19. Он подвергается N-деметилрованию с образованием дезметилдiazепама. Продукты метаболизма diaзепама выделяются в основном с мочой. Известно, что  $^{13}\text{C}$ -diazепамовый дыхательный тест имеет хорошую корреляцию со временем полувыведения diaзепама из крови, а также показателями

печёночного клиренса diaзепама. Этот метод исследования имеет значимую, но слабую корреляцию с 24-часовым выделением меченого  $^{14}\text{C}$  углерода с мочой. При сравнении  $^{13}\text{C}$ -diazепамового дыхательного теста с амидопириновым, установлено, что они отражают активность различных субтипов цитохрома P450. Доказательством различий метаболических путей двух этих методов были данные исследования, сравнивавшего время полувыведения меченого амидопирина и меченого diaзепама по результатам измерений  $^{14}\text{CO}_2$  [12]. Его авторы показали, что у женщин, принимающих оральные стероидные контрацептивы, время полувыведения меченого амидопирина больше, чем diaзепама, что подтверждает различие в механизмах их метаболизма.

Многие авторы изучали применимость  $^{13}\text{C}$ -diazепамового дыхательного теста для повседневной клинической практики. Herper с соавторами сравнивали метаболизм diaзепама в двух группах больных. Первую составили пациенты, получающие лечение антиконвульсантами, вторую — больные различными видами патологии гепатобилиарной системы. Было обнаружено, что содержание  $^{14}\text{CO}_2$  в выдыхаемом воздухе повышалось в первой группе и снижалось во второй, исключая пациентов с холестазом.

Хотя у diaзепама низкий показатель экстракции, и он может быть индикатором функционирующей массы гепатоцитов, он считается не совсем подходящим субстратом для оценки печёночной функции. Это связано с высоким генетическим полиморфизмом цитохрома P450 2C19, и связанным с этим большим разбросом получаемых результатов [16].

## Фенацетиновый дыхательный тест

Фенацетин главным образом метаболизируется в печени по си-

стеме цитохрома P450 IA2 методом O-деэтилирования. Последовательно образующиеся ацетальдегид и этанол окисляются в цикле трикарбоновых кислот с образованием  $\text{CO}_2$ , который можно обнаружить в выдыхаемом воздухе [3]. Этот путь метаболизма не является путём, ограничивающим скорость обмена. Это было доказано методами индукции рифампицином и насыщением энзимной системы путём повышения дозы препарата. При этом концентрация  $\text{CO}_2$  в выдыхаемом воздухе не повышалась. В связи с высоким показателем экстракции фенацетина из крови он подвержен интенсивному клиренсу при первом прохождении через печень — «first pass clearance» — и таким образом, подвержен влиянию печёночного шунтирования. Нет существенных различий в результатах теста при назначении фенацетина внутривенно или перорально. Пик экскреции меченого  $^{14}\text{CO}_2$  хорошо коррелирует с клиренсом фенацетина в сыворотке крови. Green с соавторами обнаружили, что фенацетиновый метаболизм снижен у пациентов с заболеваниями печени [15]. Schoeller и соавторы сравнивали фенацетиновый и амидопириновый дыхательный тест. Они выявили хорошую корреляцию между этими двумя методами в группе больных заболеваниями печени, но не в группе контроля [12]. Целый ряд факторов может оказывать влияние на результаты фенацетинового дыхательного теста путём влияния на ферменты, участвующие в метаболизме этого вещества. К ним относятся, в частности, курение и особенности питания. Это приводит к противоречивости результатов этого исследования, и влияет на надёжность этого метода.

## Эритромициновый дыхательный тест

Эритромицин метаболизируется системой цитохрома P450 IIIA. Эта система является



наиболее важной в метаболизме лекарственных средств, составляя 25% общих цитохромных белков. Она вовлечена также в обмен других лекарств, таких как стероидные гормоны, иммунодепрессанты и седативные средства [16].

Было проведено небольшое число исследований для оценки роли эритромицинового дыхательного теста в определении функции печени. Данные этих исследований не позволяют сделать вывод о наличии корреляции между результатами эритромицинового дыхательного теста и биохимическими показателями печёночной функции или шкалами оценки степени тяжести заболеваний печени. С другой стороны, эритромициновый дыхательный тест сегодня считается золотым стандартом оценки активности цитохрома P450IIIА [26].

Вместе с тем,  $^{14}\text{C}$ -эритромициновый дыхательный тест может быть удобным средством для оценки метаболизма некоторых лекарств, в частности циклоспоринона, метаболизм которых осуществляется по системе цитохрома P450IIIА4. Schmidt и соавторы показали, что эритромициновый дыхательный тест позволяет предсказывать нефротоксичность этих препаратов, а также дисфункции трансплантата после пересадки печени. Кроме того, эритромициновый дыхательный тест использовался для оценки нарушений регуляции в системе цитохрома P450IIIА4 после лечения препаратами интерферона. Хотя эритромициновый дыхательный тест является удобным средством для оценки взаимодействия некоторых лекарственных средств или подбора дозы иммуносупрессантов, его введению в клиническую практику до сих пор препятствуют ряд существенных недостатков. Одним из них является использование радиоактивного углерода  $^{14}\text{C}$  для внутривенного введения. Даже если использование стабильного изотопа углерода станет

возможным, его пероральное назначение останется ненадёжным, поскольку эритромицин будет вовлекаться в кишечный метаболизм [11].

## Метацетиновый дыхательный тест

Первым из дыхательных тестов с целью диагностики функциональной активности гепатоцитов в отечественной клинической практике начал применяться  $^{13}\text{C}$ -метацетиновый дыхательный тест.

Метацетин [N-(4-метокси-фенил)ацетамид] является производным метацетина. Он метаболизируется путём O-деметилирования системой печёночной оксидазы, конечными продуктами которого являются ацетаминофен и  $\text{CO}_2$  [12]. Метацетин был предложен в качестве альтернативы амидопирину в связи с его быстрым метаболизмом у здоровых лиц и отсутствие токсических эффектов при применении в малых дозах. Более того, было продемонстрировано меньшая подверженность метаболизма фенацетина таким факторам, как курение или приём антиконвульсантов.

Диагностические возможности теста можно смело назвать исключительными. По результатам теста можно сделать вывод не только о наличии или отсутствии печеночной недостаточности, но и классифицировать ее на нецирротическую и цирротическую, причем одновременно установить ее степень (в соответствии с критериями Child-Pugh). Кроме того, тест позволяет определить процент функционирующих гепатоцитов, что является невыполнимой задачей для других методов исследования функции печени, используемых в отечественной клинической практике.

Чувствительность и специфичность  $^{13}\text{C}$ -метацетинового дыхательного теста весьма высокая и составляют более 90%.

Таким образом, можно с уве-

ренностью говорить о том, что  $^{13}\text{C}$ -метацетиновый дыхательный тест не имеет пока конкурентов, способных решать столь серьезные диагностические задачи с аналогичной точностью. По крайней мере, среди используемых в Украине инструментальных и лабораторных методов, такие не известны.

Целью работы Krumbiegel и соавторов было разработать качественный дыхательный тест для оценки функции печени, в то же время не подвергая пациентов риску влияния радиации. Эти исследователи оценивали достоверность данных, получаемых применением  $^{13}\text{C}$ -метацетинового теста путём сравнения его с показателями  $^{14}\text{C}$ -метацетинового теста у больных циррозом печени и здоровых лиц. В обеих группах  $^{13}\text{C}$ - и  $^{14}\text{C}$ -метацетиновый тест показал способность проводить дифференцирование между здоровыми лицами и больными циррозом печени, а также, несмотря на различие в составе изотопов, одинаковую точность обоих методов.

В дальнейшем эффективность  $^{13}\text{C}$ -метацетинового теста исследовалась Fahl и соавторами. Для этого они применяли различные дозы меченого метацетина у здоровых лиц. Эти же авторы в другом исследовании сообщали о значимой корреляции между показателями  $^{13}\text{C}$ -метацетинового дыхательного теста и уровнем содержания жёлчных кислот в крови, а также данными гистологического исследования печени у больных с патологией этого органа [32].

Вопросам оценки массы функционирующих гепатоцитов с использованием метацетинового и фенилаланинового дыхательных тестов посвящена работа Perri F., Clemente R. и большой группы итальянских и американских исследователей, опубликованная в журнале Gut. Целью этого исследования было сравнение эффективности амидопиринового дыхательного теста, как более изученного, с двумя другими — метаце-

тиновым и фенилаланиновым тестами. Причиной такого решения была недостаточная безопасность амидопиринового теста в плане возможности развития агранулоцитоза у испытуемых. Авторы обследовали 24 амбулаторных больных, у которых была произведена биопсия печени по поводу повышенного уровня аланиновой аминотрансферазы крови. Диагноз хронического гепатита или цирроза печени выставлялся этим больным по результатам гистологического исследования биоптатов печени. Больные получали один из диагностических препаратов в дозировке 2 мг/кг в пересчёте на субстрат  $^{13}\text{C}$ . Каждый из трёх дыхательных тестов проводился всем больным в течение трёх дней в случайном порядке. Диагностические препараты назначались всем больным перорально. Образцы выдыхаемого воздуха собирались перед началом исследования, а также каждые 15 минут после его начала на протяжении четырёх часов. Содержание меченого  $^{13}\text{C}$  изотопа оценивалось с помощью масС-спектрометрии. Авторы обнаружили существенное различие между результатами дыхательных тестов, полученными у больных хроническим гепатитом и теми, кто страдал циррозом печени. Как метацетиновый, так и фенилаланиновый тесты оказались в равной степени высокочувствительными, и по мнению Pegli F., Clemente R. могут использоваться в качестве альтернативы амидопириновому тесту, как более безопасные и не имеющие побочных эффектов. Оба они позволяют проводить дифференциальную диагностику между хроническим гепатитом и ранними стадиями цирроза печени, отличаясь от других методов диагностики своей простотой и неинвазивностью.

В 2003 году в журнале *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* группа итальянских исследователей, включая А. Petrolati, D. Festi, и G. De Berardinis с соавторами, опубли-

ковали обширную статью, посвящённую применению  $^{13}\text{C}$ -метацетинового дыхательного теста для мониторинга функции печени у больных циррозом печени в период перед трансплантацией печени и после её проведения. Авторы отмечают, что у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени решающее значение имеет определение функции печени. Оно необходимо для мониторинга за прогрессированием заболевания, определения прогноза и выбора оптимальной терапевтической стратегии. С их точки зрения,  $^{13}\text{C}$ -метацетиновый дыхательный тест является достаточно простым, неинвазивным диагностическим средством, основанным на недорогих и нетоксичных препаратах, который позволяет точно оценивать функциональные резервы печени. В связи с этим им была поставлена задача оценить возможности  $^{13}\text{C}$ -метацетинового дыхательного теста для мониторинга функции печени у больных кандидатов на трансплантацию печени и реципиентов. Основную группу составили 28 больных циррозом печени, внесённых в список для ортотопической трансплантации печени, в качестве контрольной группы использовали 10 здоровых лиц.  $^{13}\text{C}$ -метацетиновый дыхательный тест использовался в пероральном варианте путём приёма меченого препарата в дозировке 75 мг/кг веса тела испытуемого. Дыхательные тесты проводили перед началом исследования, и повторяли затем через 12-недельные интервалы. У 9 больных осуществили также интраоперационное исследование функции печени методом  $^{13}\text{C}$ -метацетинового дыхательного теста в процессе её пересадки. Полученные результаты выражали в процентах, показывающих среднее отношение окисленного  $^{13}\text{C}$ -метацетина к общему количеству принятого препарата за промежуток времени, равный 45 минут. Проведённые исследования показали, что такое соотношение у здоровых лиц

составляет  $16.4 \pm 3.5\%$  через 45 минут после приёма препарата, и всего лишь  $5.4 \pm 4.2\%$  у больных циррозом печени. У 11 больных, перенесших успешную трансплантацию печени, процент окисления  $^{13}\text{C}$ -метацетина в среднем увеличился с  $3.3 \pm 1.6\%$  перед трансплантацией до  $17.0 \pm 5.2\%$  после операции на протяжении 6 месяцев наблюдения. Вариации в средних значениях окисления  $^{13}\text{C}$ -метацетина у разных больных тесно коррелировали со степенью восстановления у них печёночной функции. Интересны также результаты, полученные при интраоперационном проведении дыхательного теста с  $^{13}\text{C}$ -метацетином: в период, когда печень была удалена, средние значения окисления  $^{13}\text{C}$ -метацетина составляли всего 0.1%, и резко возрастали до  $3.7 \pm 2.0\%$  через 2 часа с момента пересадки. На основании полученных данных, А. Petrolati, D. Festi, и G. De Berardinis сделали вывод о том, что  $^{13}\text{C}$ -метацетиновый дыхательный тест действительно является простым и потенциально полезным средством мониторинга функции печени у пациентов, готовящихся к трансплантации печени, а также наблюдения за функцией печени в процессе пересадки и у больных, перенесших трансплантацию печени.

Исследования ряда зарубежных научных школ показали, что  $^{13}\text{C}$ -метацетиновый дыхательный тест даёт результаты, тесно сопоставимые с данными, полученными при исследовании биоптатов печени с последующей оценкой их в соответствии с показателями шкалы Child-Pugh [8]. Вдобавок,  $^{13}\text{C}$ -метацетиновый дыхательный тест представляется потенциально полезным средством для оценки степени восстановления метаболической функции печени у больных после её ортотопической трансплантации, как непосредственно после реперфузии трансплантата, так и в первую неделю после перенесённой операции.

Японские исследователи

Matsumoto K., Suehiro M., Iio M. с соавторами также пришли к заключению о том, что  $^{13}\text{C}$ -метацетиновый дыхательный тест удобен в повседневной врачебной практике в связи с тем, что применяемый в этом исследовании  $^{13}\text{C}$ -метацетин представляет собой вещество, удобное в использовании, в отличие от некоторых других дыхательных субстратов. В своей работе, посвящённой изучению  $^{13}\text{C}$ -метацетинового дыхательного теста как средства оценки степени повреждения печени они показали, что метацетин подвергается в печени быстрому О-деалкилированию посредством печёночной микросомальной энзимной системы, а получающийся вследствие этого процесса  $\text{CO}_2$  появляется в выдыхаемом воздухе. Степень О-деалкилирования метацетина в печени была подвергнута оценке при помощи  $^{13}\text{C}$ -метацетинового дыхательного теста у 30 больных с гистологически верифицированными заболеваниями печени и 7 здоровых добровольцах. К. Matsumoto и соавторы обнаружили, что концентрация  $^{13}\text{CO}_2$  в выдыхаемом воздухе была существенно ниже у пациентов, страдающих гепатитом высокой активности, а также больных циррозом печени, чем у больных с хроническим персистирующим гепатитом и здоровых лиц. Было обнаружено также, что концентрация  $^{13}\text{CO}_2$  в выдыхаемом воздухе была существенно ниже у больных с циррозом печени с выраженной декомпенсацией по сравнению с больными циррозом печени в стадии компенсации. Аналогичные результаты наблюдались у лиц, страдающих карциномой печени. Японские исследователи выявили, что у пациентов с первичным билиарным циррозом в далеко зашедшей стадии концентрация  $^{13}\text{CO}_2$  в выдыхаемом воздухе была существенно ниже, чем у здоровых лиц. Таким образом, К. Matsumoto и соавторы убедительно продемонстрировали, что степень повреждения

гепатоцитов у больных с хроническими заболеваниями печени может быть эффективно оценена с помощью  $^{13}\text{C}$ -метацетинового дыхательного теста. По их мнению,  $^{13}\text{C}$ -метацетиновый дыхательный тест является простым, безопасным и высокопроизводительным.

С мнением японских учёных солидарны немецкие исследователи Pfaffenbach B., Gotze O. и Szymanski C., также указывающие, что  $^{13}\text{C}$ -метацетин имеет сравнительно низкую цену, безопасен для пациентов, и отличается высокими показателями клиренса крови.

Matsumoto и соавторы изучали применимость  $^{13}\text{C}$ -метацетинового дыхательного теста у больных с хроническим гепатитом, циррозом печени (компенсированным, декомпенсированным и с развившейся гепатоцеллюлярной карциномой), а также с первичным билиарным циррозом на поздних стадиях. Они продемонстрировали, что показатели  $^{13}\text{C}$ -метацетинового дыхательного теста снижаются у пациентов в соответствии с тяжестью их заболевания. Авторы этой работы не нашли существенных различий между здоровыми лицами и больными хроническим персистирующим гепатитом. Однако показатели  $^{13}\text{C}$ -метацетинового дыхательного теста были существенно ниже у больных с хроническим активным гепатитом или циррозом печени в стадии компенсации. Ещё более выраженное снижение показателей этого теста наблюдалось у больных с декомпенсированным циррозом печени или гепатоцеллюлярной карциномой.

Относительно недавно было установлено, что  $^{13}\text{C}$ -метацетиновый дыхательный тест подвержен влиянию таких показателей, как возраст больного и оксигенация крови. В частности, результаты исследования, проведенного Ciccocioppo и соавторами, показали, что на показатели  $^{13}\text{C}$ -метацетинового дыхательного теста

оказывает влияние возраст здоровых испытуемых, и эти показатели имеют обратное соотношение с индексом печёночного сопротивления, полученного по данным Доплеровского ультразвукового исследования. В 2003 году R. Ciccocioppo и M. Candelli с соавторами опубликовали в журнале *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* статью, посвящённую вопросу о том, насколько изменяется функция печени у пожилых лиц. Исследование проводилось с применением  $^{13}\text{C}$ -метацетинового дыхательного теста. Пик выделения меченого  $^{13}\text{CO}_2$  через 30 минут после начала исследования в группе пожилых лиц был достоверно ниже, чем у лиц среднего возраста. Показатели дыхательного теста у пожилых лиц также имели тесную обратную корреляцию с показателями печёночного сопротивления по результатам доплеровского ультразвукового исследования печёночного кровотока. Авторами был сделан вывод о том, что с возрастом наблюдается закономерное снижение функции печени, сопровождающееся повышением сопротивления току крови через печень [27].

$^{13}\text{C}$ -метацетиновый дыхательный тест является достоверным основанием для отнесения обследуемого в одну из следующих групп, в зависимости от функционального состояния печени: нормальная; патологическая — нецирротическая; патологическая — цирротическая (Child-Pugh A/B/C).

В успешном исследовании, выполненном Klatt и соавторами, показатели  $^{13}\text{C}$ -метацетинового дыхательного теста использовались для проведения дифференциальной диагностики между больными циррозом печени, и больным гепатитом. Метод показал высокую чувствительность (93,5%) и специфичность (95%), и коррелировал с показателями шкалы Child-Pugh лучше, чем моноэтилглицинексилидинный тест или клиренс индоцианового зелёного.



В подобном исследовании Pfaffenbach и соавторы обнаружили, что максимальный процентный уровень  $^{13}\text{C}$ -метацетинового дыхательного теста и совокупный уровень за время от 30 минут до 3 часов у больных циррозом печени существенно ниже, чем у контрольной группы, а также позволял проводить разделение больных циррозом на группы в соответствии со шкалой Child-Pugh [11].

Дальнейшие исследования подтвердили эти выводы. В частности, работа проведенная Laga Barague с соавторами показала, что  $^{13}\text{C}$ -метацетиновый дыхательный тест способен помогать в дифференциальной диагностике больных хроническими гепатитами и циррозами печени типа А-С по шкале Child-Pugh.

$^{13}\text{C}$ -метацетиновый дыхательный тест использовался также для мониторинга печёночной функции и определения прогноза у больных с тяжёлым циррозом печени, внесённых в список на ортотопическую пересадку печени. Те же авторы продемонстрировали, что  $^{13}\text{C}$ -метацетиновый дыхательный тест является потенциально полезным средством для оценки восстановления печёночной функции непосредственно после реперфузии трансплантата и в первые недели после пересадки печени [11].

Сотрудники университетской клиники Франкфурта-на-Майне, В. Braden, D. Faust, U. Sarrazin, S. Zeuzem с соавторами в 2005 году опубликовали результаты своего исследования, посвящённого использованию  $^{13}\text{C}$ -метацетинового дыхательного теста у больных с хроническим вирусным гепатитом С [14]. Целью его было выяснить, насколько этот тест чувствителен у больных хроническим гепатитом без трансформации в цирроз печени, особенно на ранних стадиях фиброобразования. Авторами был обследован 81 пациент, контролем служил 61 здоровый волонтер, результаты дыхательного теста верифицировались посредством биопсии печени. Ре-

зультаты гистологического исследования печени классифицировались в соответствии со шкалой Knodell. Было обнаружено, что  $^{13}\text{C}$ -метацетиновый дыхательный тест позволяет проводить дифференциальную диагностику между пациентами с хроническим гепатитом и ранними стадиями цирроза печени. Чувствительность метода при этом составляет 95,0%, а специфичность — 96,7%. В то же время он оказался недостаточно достоверным при разграничении пациентов с начальными стадиями фиброза печени и лиц без гистологических признаков фиброза.

D. Festi и S. Capodicasa с соавторами, сотрудники гастроэнтерологического отделения Болонского университета, в 2005 году выпустили работу, посвящённую измерению функционирующей массы печени посредством  $^{13}\text{C}$ -метацетинового и  $^{13}\text{C}$ -фенилаланинового дыхательных тестов. Целью исследования было сравнить клиническую ценность  $^{13}\text{C}$ -метацетинового и  $^{13}\text{C}$ -фенилаланинового дыхательных тестов для клинической практики для оценки функционирующей массы печени у больных хроническими заболеваниями печени. В дальнейшем полученные результаты сравнивались между собой, а также с традиционными методами: шкалой Child-Pugh и уровнем жёлчных кислот сыворотки крови. Авторами было обследовано 50 больных с хроническим гепатитом С и 90 с циррозом печени, а также 40 здоровых лиц. Метацетиновый дыхательный тест позволял отличать не только больных различными видами патологии печени от здоровых лиц, но и проводить дифференциальную диагностику заболеваний печени. Показатели метацетинового теста коррелировали с данными традиционных функциональных печёночных тестов и уровнем жёлчных кислот сыворотки крови. Более того, метацетиновый дыхательный тест, также как и уровень жёлчных кислот

сыворотки крови, хорошо предсказывали результаты оценки больного по шкале Child-Pugh. Диагностическая ценность фенилаланинового теста была во всех случаях ниже, чем метацетинового.

Основываясь на этих данных, можно сделать вывод о том, что  $^{13}\text{C}$ -метацетиновый дыхательный тест является многообещающим методом в плане оценки функции печени. Он способен точно распознавать стадию развития цирроза печени, имеет хорошую корреляцию со шкалой Child-Pugh.  $^{13}\text{C}$ -метацетиновый дыхательный тест может дополнительным средством прогнозирования и мониторинга за прогрессированием хронических заболеваний печени. Его можно также применять у больных, ожидающих пересадку печени, и в период после ортотопической пересадки печени. Единственным ограничением метацетина является его высокая печёночная экстракция. В связи с этим необходимы дальнейшие многоцентровые проспективные исследования, направленные на оценку влияния изменений печёночного кровотока на фармакокинетику метацетина прежде чем этот препарат будет широко применяться в повседневной клинической практике.

## Литература

1. Schoeller D.A., Baker A.L., Monroe P.S., et al. Comparison of different methods of expressing results of the aminopyrine breath test // *Hepatology*. — 1982. — Vol. 2, № 4. — P. 455-462
2. Lindskov J. The quantitative liver function as measured by the galactose elimination capacity // *Acta Med Scand*. — 1982. — Vol. 212, № 5. — P. 295-302
3. Tygstrup N. The galactose elimination capacity in control subjects and in patients with cirrhosis of the liver. // *Acta Med Scand*. — 1964. — Vol. 175, № Mar. — P. 281-289
4. Mion F., Rousseau M.  $^{13}\text{C}$  galactose breath test: a sensitive test to measure liver function // *Gut*. — 1998. — Vol. 43(Suppl), № 10. — P. 25-27

5. Mion F., Rousseau M., Paliard P., Minaire Y. *<sup>13</sup>C galactose breath test: early indicator of liver fibrosis in hepatitis C infection*//Gut. — 1998. — Vol. 43(Suppl), № 10. — P. 25-27
6. Brosicke H., Becker M. *<sup>13</sup>C I galactose breath test for dynamic measurement of liver function in children*//Gut. — 1998. — Vol. 43(Suppl), № 10. — P. 25-27
7. Child C.G., Turcotte J.G. *Surgery and portal hypertension*//The Liver and Portal Hypertension. Philadelphia. — 1964. — Vol. 22, № 3. — P. 50-52
8. Brown R.S. Jr., Kumar K.S., Russo M.W. *Model for end-stage disease and Child-Turcotte-Pugh score as predictors of pretransplantation disease severity, posttransplantation outcome, and resource utilization in United Network for Organ Sharing status 2A patients*//Liver Transplantation. — 2002. — Vol. 8, № 3. — P. 278-284
9. Merkel C., Gatta A. *Prognostic value of GEC, ABT, ICG in patients with cirrhosis. Comparison with Child-Pugh*//Dig. Dis. Sci. — 1991. — Vol. 36, № 6. — P. 1197-1203
10. Herold C., Heinz R., Radespiel-Troger M. *Quantitative testing of liver function in patients due to chronic hepatitis C to assess disease severity*//Liver. — 2001. — Vol. 21, № 1. — P. 26-30
11. Herold C., Heinz R., Niedobitek G. *Quantitative testing of liver function in relation to fibrosis in patients with chronic hepatitis B and C*//Liver. — 2001. — Vol. 21, № 1. — P. 260-265
12. Klein P.D. *<sup>13</sup>C breath tests: visions and realities*//J. Nutrition. — 2001. — Vol. 131, № 5. — P. 1637S-1642S
13. Klatt S., Taut C., Mayer D., et al. *Evaluation of the <sup>13</sup>C-MBT for quantitative liver function testing*//Z Gastroenterol. — 1997. — Vol. 35, № 8. — P. 609-614
14. 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. Hepatology. — 1989. — Vol. 9, № 1. — P. 16-22
15. Fabris L., Jemolo R.M., Toffolo G. *The monoethylglycinexylide test for grading of liver cirrhosis*//Aliment. Pharmacol. Ther. — 1999. — Vol. 13, № 1. — P. 67-75
16. Ercolani G., Grazi G.L., Calliva R. *The lidocaine test as an index of hepatic function: its clinical usefulness in liver surgery*//Surgery. — 2000. — Vol. 127, № 4. — P. 464-471
17. Perri F., Pastore M., Annesse V., Andriulli A. *The aminopyrine breath test*//Ital. J. Gastroenterol. — 1994. — Vol. 26, № 6. — P. 306-317
18. Meier-Augenstein W., Kemp H.F., Dillon J.F., Henry E. *A novel <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> breath test for the non-invasive assessment of synthetic liver function in vivo*//Gut. — 2001. — Vol. 48(Suppl 1), № 3. — P. A103-A109
19. Sheweita S.A. *Drug-metabolizing enzymes: mechanisms and functions*//Curr. Drug Metab. — 2000. — Vol. 1, № 2. — P. 107-132
20. Pirmohamed M., Park B.K. *Cytochrome P450 enzyme polymorphisms and adverse drug reactions*//Toxicology. — 2003. — Vol. 192, № 1. — P. 23-32
21. Hepner G.W., Vesell E.S. *Quantitative assessment of hepatic function by breath analysis after oral administration of [<sup>14</sup>C]-aminopyrine*//Ann Intern Med. — 1975. — Vol. 83, № 5. — P. 632-638.
22. Brockmoller J., Roots I. *Assessment of liver metabolic function*//Clin. Pharmacokinet. — 1994. — Vol. 27, № 3. — P. 216-248.
23. Mion F., Queneau P.E., Rousseau M et al. *Aminopyrine breath test: development of a <sup>13</sup>C-breath test for quantitative assessment of liver function in humans*//Hepatology. — 1995. — Vol. 42, № 6. — P. 931-938.
24. Adler M, Van Laethem J., Gilbert A., et al *Factors influencing survival at one year in patients with non biliary hepatic parenchymal cirrhosis*//Dig. Dis. Sci. — 1990. — Vol. 35, № 12. — P. 1-5
25. Merkel C., Morabito A., Sacerdoti D., Bolognesi M. et al. *Updating prognosis of cirrhosis by Cox's regression model using Child-Pugh score and aminopyrine breath test as time-dependent covariates*//Ital J. Gastroenterol Hepatol. — 1998. — Vol. 30, № 3. — P. 276-282.
26. Galizzi J., Long R.G., Billing B.H., Sherlock S. *Assessment of the (<sup>14</sup>C) aminopyrine breath test in liver disease*//Gut. — 1978. — Vol. 19, № 1. — P. 40-45.
27. Burstein A.V, Galambos J.T. *(<sup>14</sup>C) aminopyrine breath test in chronic liver disease*//Dig. Dis. Sci. — 1981. — Vol. 26, № 1. — P. 1078-1083.
28. Pauwels S., Geubel AP., Dive C., Beckers C *Breath <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> after intravenous administration of [<sup>14</sup>C] aminopyrine in liver diseases*//Dig. Dis. Sci. — 1982. — Vol. 27, № 1. — P. 49-56.
29. Herold C., Ganslmayer M., Deynet C., Hahn E.G., Schuppan D. *Quantitative testing of liver function compared to prognostic scores in patients with primary biliary cirrhosis*//Liver. — 2002. — Vol. 22, № 2. — P. 159-165.
30. Gill R.A., Goodman M.W., Golfus G.R., Onstad G.R., Bubrick M.P *Aminopyrine breath test predicts surgical risk for patients with liver disease*//Ann Surg. — 1983. — Vol. 198, № 6. — P. 701-704.
31. Heideche C.D., Martin W.G., Muller D.F. *Acute liver allograft rejection and liver function: quantitative evaluation using the [<sup>14</sup>C]aminopyrine breath test*//Transplant Proc. — 1993. — Vol. 25, № 4. — P. 2640-2641.
32. Mion F., Rousseau M., Queneau P.E., *Reprise precoce de fonction du greffon apres transplantation hepatique interet du test respiratoire a l' aminopyrine-<sup>13</sup>C*//In: Goldstein S., Louvet P., Soulie E., eds. *Les Isotopes Stables. Applications- Production.* — Lyon. CEA Editions. — Vol. 1993, № . — P. 239-246
33. Saunders J.B., Wright N., Lewis K.O. *Predicting outcome of paracetamol poisoning by using <sup>14</sup>Caminopyrine breath test*//Br Med J. — 1980. — Vol. 280, № 6210. — P. 279-280.
34. Henderson G., Secor J., Heitman D., Schenker S *Effects of age and sex on the hepatic monoxyge*//Pharmacol. Ther. — 1986. — Vol. 9, № 3. — P. 201-216.
35. Opekun A.R., Klein P.D., Graham D.Y. *[<sup>13</sup>C]aminopyrine breath test detects altered liver metabolism caused by low-dose oral contraceptives*//Dig. Dis. Sci. — 1995. — Vol. 40, № 11. — P. 2417-2422.

## ***Дихальні тести в оцінці функції печінки***

Кулаль Мохамад Ель Хаулі

В статті розглянуті сучасні методи діагностики функції печінки — дихальні тести. Вони дозволяють визначити масу функціонуючих гепатоцитів, провести диференційний діагноз серед хронічних дифузних захворювань печінки та прогнозувати їх перебіг. Застосування дихальних тестів дає можливість також прогнозувати функцію пересадженої печінки після трансплантації.

Ключові слова: дихальні тести, печінка, діагностика, метацетин, амідопірин, кофеїн, діазепам, фенацетин, еритроміцин, галактоза

## ***Breath tests in liver function assessment***

Koulal Mohamad El Hawly

The article regards modern liver functional approaches — breath tests. They allow to define mass of functioning hepatocytes, make differential diagnosis between chronic diffuse liver diseases and to forecast their clinical course. Use of breath tests give an opportunity also to forecast a transplanted liver function.

Key words: breath tests, liver, diagnosis, methacetin, aminopyrine, caffeine, diazepam, phenacetin, erythromycin, galactose