

Области применения индоцианина зеленого (ИЗ) для визуализации сосудов с помощью аппарата видеофлуоресцентной диагностики МАРС



«МАРС»

Эндокринология, Онкология, Трансплантология, Гепатология

Сахарный диабет (СД) является фактором риска развития заболевания артерий нижних конечностей (ЗАНК) и повышает риск его развития с коэффициентом вероятности 1,68 (95% ДИ 1,53–1,84; $p < 0,0001$). Точная и своевременная диагностика ЗАНК с верификацией терминальной стадии хронической артериальной недостаточности, а именно ишемии угрожающей потерей конечности определяет тактику лечения пациента, прогноз жизни и сохранения конечности, что, в первую очередь, диктует необходимость проведения реваскуляризации нижней конечности и соблюдения стандарта местного лечения ран. Специфика морфологического поражения артерий у пациентов с СД создает сложности для инструментальной верификации тяжести хронической артериальной недостаточности стандартными методами диагностики. Решением проблемы диагностики ишемии нижних конечностей можно считать метод флуоресцентной ангиографии в ближнем инфракрасном диапазоне с использованием флуорофора индоцианина зеленого. [Джемилова З. Н., десс. канд. мед. н., Москва, 2022].

Индоцианин зеленый (ИЗ) – это водорастворимое, инертное анионное вещество. После внутривенного введения оно связывается преимущественно с альбумином и 0-липопротеинами плазмы. ИЗ не метаболизируется и почти полностью выводится с желчью без энтерогапатической рециркуляции [Wu CC, et al. *Surgery* 1996; 120(1): 34–39]. Благодаря своим свойствам ИЗ используется для оценки функции печени у доноров и реципиентов при трансплантации печени, а также у пациентов с хронической печеночной недостаточностью и критических пациентов в качестве прогностического фактора [Yomanaka N, et al. *Ann Surg* 1994; 219(4): 342–346; Midorikawa Y, et al. *Surgery* 1999; 126(3): 484–491; Okamoto E, et al. *Surgery* 1984; 95(5): 586–592]. Показатель скорости исчезновения ИЗ из плазмы (ИЗ-PDR) не отражает только лишь печеночный кровоток. Значение ИЗ – PDR зависит от интенсивности поглощения ИЗ гепатоцитами, экскреции с желчью, эффективности печеночного метаболизма и энергетического статуса пациента. Золотым стандартом является серийный забор образцов крови после введения ИЗ с последующим спектрофотометрическим анализом концентрации красителя [Plevris JN, et al. *J Hepatol* 1999; 30(1): 142–148; Tsubono T, et al. *Hepatology* 1996; 24(5): 1165–1171]. ИЗ-PDR может быть полезным диагностическим тестом у пациентов при трансплантации печени. Перед трансплантацией элиминация ИЗ

обладает большой прогностической ценностью, независимой от патогенеза заболевания как у детей, так и у взрослых [Oellerich M, et al. *Transplantation* 1991; 51:801–806]. Клиренс ИЗ может быть полезен в качестве быстрого и раннего теста на дисфункцию шунтов после трансплантации печени [Jalan R, et al. *Transplantation* 1994; 58: 196–200; Von Spiegel T, et al. *Anaesthesia* 2002; 51: 359–366]. Элиминация ИЗ важна для хирургии печени, поскольку становится возможным адекватно определить объем резецируемых тканей. Отдаленная выживаемость после резекции печени и плохой прогноз связаны с высокими цифрами задержки ИЗ [Hanazaki K, et al. *J Am Coll Surg* 2000; 191:381–388]. Среди многих факторов печеночной недостаточности клиренс ИЗ и интраоперационная потеря крови были наиболее достоверными прогностическими маркерами, независимо коррелирующими с выживаемостью пациентов [Nonami T, et al. *Hepatology* 1999; 46: 1669–1672]. Задержка ИЗ является лучшим предоперационным показателем для оценки резерва функции печени у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой до гепатэктомии [Lau H, et al. *Br J Surg* 1997; 84: 1255–1259]. Кроме того, задержка ИЗ является важным показателем, влияющим на развитие послеоперационных осложнений [Ishikawa M, et al. *Hepatology* 2002; 49: 1625–1631].

Хирургия

В сосудистой хирургии ИЗ используется для оценки проходимости шунтов, диагностики периферической окклюзии артерий и феномена Рейно, а также для прогнозирования заживления ран после обширных ампутаций и оценке спланхического кровотока. Кроме того, ИЗ используется в лечении варикозной болезни с использованием склеротерапии.

Ангиография с использованием ИЗ показывает хорошие результаты в оценке жизнеспособности и проходимости шунтов [Unno N, et al. *Journal of Vascular Surgery* 2007; 45(5): 1016-1021]. Авторы показали, что оценка перфузии с помощью ИЗ является эффективным методом диагностики периферической артериальной окклюзии нижних конечностей по сравнению с традиционными методиками [Kang Y, et al. *Microvascular research* 2010; 80(3): 552-555; Kang Y, et al. *International Journal of Cardiology* 2010; 145(3): e99-e101]. Та же группа использовала ИЗ в комплексной оценке и лечении пациентов с синдромом Рейно. [Kang Y, et al. *Journal of Biomedical Optics* 2011; 16(3), article ID 030504]. Заживление раны после ампутации должно быть оценено до операции для предотвращения проблем с заживлением, инфицированием и необходимостью реампутации. Zimmermann и соав. использовали ангиографию с ИЗ в раннем послеоперационном периоде для прогнозирования некроза тканей на уровне ампутации путем анализа перфузии культы. Использованная методика доказала эффективность в оценке жизнеспособности культы [Zimmermann A, et al. *Vase Endovascular Surgery* 2010; 44(4): 269-273]. Богатые липидами легко повреждающиеся бляшки являются основным источником острой закупорки сосудов при атеросклерозе.

Известно, что ИЗ – липофильная молекула, которая способна накапливаться в местах скопления липидов и воспаления, что позволяет локализовать атеромы. У пациентов было показано, что ИЗ накапливается в богатых липидами атеромах и местах скопления макрофагов, что говорит о возможности использования ИЗ в качестве маркера при определении распространенности и локализации бляшек в поврежденных сосудах [Vinegoni C, et al. *Science Translational Medicine* 2011; 3(84): article ID 84ra45]. Распространение склерозанта обычно визуализируется с помощью ультразвука. Kikuchi и соав. проводили визуализацию склеротерапии с использованием ИЗ, при этом методика обеспечивала великолепную визуализацию распространения склерозанта [Kikuchi M, et al. *Dermatologic Surgery* 2010; 36(2): 1050-1055]. Известно, что ИЗ быстро выводится через желчный проток, поэтому естественно использовать ИЗ интраоперационно для дополнительной оценки желчного протока и последующих манипуляций на нем [Murata K, et al. *Endoscopy* 2000; 32(7): 536-538]. Ранние работы группы Ikeda продемонстрировали возможность использования ИЗ для мониторинга первичного склерозирующего холангита [Ikeda F, et al. *Endoscopy* 2001; 33(3): 267-270].

Пластическая хирургия

Перфорированные лоскуты широко используются в пластической хирургии в течение последних десятилетий. Это привело к выросшим потребностям в отборе лучшего донорского участка, сокращению времени операции и уменьшению размеров лоскут. [Dublin BA, et al. *Ann Plast Surg* 1997; 38: 404; Mast BA *Ann Plast Surg* 2001; 46:261; Miller J, et al. *Br J Plast Surg* 1995; 95:1221; Komuro Y, et al. *Ann Plast Surg* 2002; 48:613; Arai K, et al. *Biomed Thermogr* 1985; 5:94]. По сравнению с традиционными методиками, ангиография с использованием ИЗ имеет преимущество, как более точно определяющая перфорации и направление кровотока в интра- и послеоперационном периоде [Eren S, et al. *Plast Reconstr Surg* 1995; 96:1636; Mayr M, et al. *Plast Reconstr Surg* 2004; 114:1586; Holm C, et al. *Microsurgery* 2002; 22:278]. Ангиография с использованием ИЗ позволяет достигать визуализации с высокой чёткостью, а также строить карту кожных перфораций. Помимо этого, снижается риск послеоперационных осложнений, необходимость в повторных операциях, что уменьшает стоимость как самой процедуры, так и лечения больного в целом [Yeoh MS, et al. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2013; 25(1): 61-66]. Еще одним важным аспектом использования ангиографии с ИЗ является возможность проверки проходимости микрососудистых анастомозов, несостоятельность которых является основной причиной отторжения свободного лоскута. Проведенные исследования показали, что ангиография с ИЗ позволяет предотвратить отторжение и наблюдать за анастомозами. [Betz CS, et al. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2013 Feb 4.]

Реаниматология и интенсивная терапия

Острая печеночная недостаточность часто развивается у пациентов в критическом состоянии и приводит к увеличению летальности. Таким образом, необходимы простые и клинически эффективные диагностические тесты для определения функции печени у пациентов отделений интенсивной терапии. Очевидно, что наибольшую диагностическую ценность представляет мониторинг печеночной функции в режиме реального времени, который возможен при использовании гемодинамического монитора PiCCO2 с модулем LiMON с применением ИЗ. Краситель ИЗ используется в клинике уже более 50 лет, а частота побочных эффектов при его использовании крайне мала (1:40000). После внутривенного введения он практически полностью элиминируется печенью и не подвергается энтерогепатической рециркуляции [Faybik P, et al. *Transplant Proc* 2006; 38: 801-802]. Выведение красителя ИЗ из крови зависит от печеночного кровотока, функционирования клеток паренхимы и экскреции желчи.

Элиминация ИЗ может быть выражена периодом полужизни, клиренсом или скоростью исчезновения из плазмы (ИЗ-PDR). Прогностическая значимость последнего показателя оценена в ряде исследований. Доказано, что ИЗ-PDR коррелирует с выживаемостью в ОРИТ, а более высокие значения ИЗ-PDR отмечаются у выживших пациентов [Sakka SG, et al. *Chest* 2002; 122:1715-1720; Kholoussy AM, et al. *Crit Care Med* 1984; 12: 115-116]. Кроме того, ИЗ-PDR сравним, а иногда и превосходит по эффективности комплексные шкалы APACHE II и SAPS II [Sakka SG, et al. *Chest* 2002]. При определении выраженности печеночной дисфункции ИЗ-PDR обладает более высокой чувствительностью по сравнению с билирубином и АЛТ [Sakka SG, et al. In: Vincent JL, editor. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 2001. pp. 611-618; Kortgen A, et al. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129: 2590-2593]. ИЗ-PDR является маркером адекватности гепатоспланхической перфузии,

выступая дополнительным клиническим инструментом для оценки негативных эффектов повышенного внутрибрюшного давления на печеночный кровоток, а также давая возможность оценки эффективности интенсивной терапии [Malbrain et al. *Annals of Intensive Care* 2012, 2(Suppl 1):S19]. Клинические исследования, оценивавшие ИЗ-PDR в качестве маркера функции и перфузии печени у кардиохирургических пациентов, показали, что изменение этого показателя является достоверным подтверждением дисфункции и гипоперфузии печени, а также является прогностическим критерием увеличения времени нахождения пациента в ОРИТ [Sander M, et al. *Critical Care* 2009;13:R149].

У септических пациентов оценка перфузии печени также может выступить в качестве дополнительного диагностического критерия тяжести состояния и оценки эффективности проводимой терапии [Hernandez et al. *Annals of Intensive Care* 2012, 2:44].

Онкология

Первичной локализацией для метастазов большинства опухолей являются лимфоузлы. Сигнальный лимфоузел первый принимает поток лимфы из опухоли, он выступает в качестве «первой станции», где потенциально можно зафиксировать диссеминацию злокачественного новообразования [Mellor RH, et al. *Journal of Vascular Research* 2000; 37(6): 501-512]. Частой проблемой в хирургии опухолей является трудность с определением лимфоузлов, которые необходимо удалить во время операции. Используя с целью детекции «нужных» лимфоузлов до недавнего времени изотоп технеция-99 может быть успешно заменен на околоинфракрасную спектроскопию с использованием ИЗ. Эта методика используется для облегчения визуализации лимфатических сосудов, сигнальных лимфоузлов, метастазов в лимфоузлах [Lim H, et al. *Clinical Photomedicine* 1993]. При подкожном введении ИЗ становится возможным построить «карту» пораженных лимфоузлов, что было продемонстрировано в ряде работ [Tanaka E, et al. *Annals of Surgical Oncology* 2006; 13(12): 1671-1681; Kim C, et al. *Radiology* 2010; 255(2): 442-450]. Методика хорошо зарекомендовала себя в диагностике и лечении пациентов с саркомой Капоши и кожными метастазами ректальной карциномы, рака простаты и опухолей других локализаций [Karrer S, et al. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 1997; 122(37): 1111-1114; Abels C, et al. *British Journal of Cancer* 1998; 77(6): 1021-1024; Crane LMA, et al. *Gynecologic Oncology* 2011; 120(2): 291-295; Inoue S, et al. *Journal of Canadian Urological Association* 2011; 5(4): 254-259].

Важным аспектом использования ИЗ в онкологии является возможность мониторировать эффективность проводимой химиотерапии. В работах, посвященных химиотерапии при раке печени, подчеркивается важность данной процедуры для уменьшения или полного исчезновения метастазов перед резекцией печени, а в послеоперационном периоде – уничтожение микроповреждений и улучшение качества жизни [Chamsangavej C, et al. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(10): 1261-1268; Tanaka K, et al. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(4): 1336-1346; Sauer R, et al. *N Engl J Med* 2004; 351(17): 1731-1740]. Кроме того, часто не определены критерии того, как долго пациенты должны подвергаться химиотерапии. Предоперационная химиотерапия может приводить к развитию печеночной недостаточности, в частности, при раке печени или у пациентов с колоректальным раком и метастазами в печени [Bilchik AJ, et al. *J Clin Oncol* 2005; 23(36): 9073-9078]. Один из самых эффективных методов отслеживания эффективности химиотерапии и предотвращения развития органной недостаточности – коэффициент перераспределения ИЗ через 15 минут после его введения. Этот показатель можно использовать как в предоперационном периоде, оценивая функциональный резерв печени, так и в послеоперационном, предотвращая развитие печеночной недостаточности. Значимым фактом является сокращение стоимости лечения таких больных, уменьшение сроков нахождения в стационаре и улучшение качества жизни пациентов.

Нейрохирургия

Нейрохирургические сосудистые операции обычно проводятся для исключения сосудистых мальформаций из кровотока или для проведения реваскуляризации в случае нарушенной церебральной перфузии. Типичные сосудистые аномалии, требующие лечения, – это церебральные аневризмы, внутричерепные или интраспинальные артериовенозные мальформации и фистулы. Важной задачей является визуализация выключения и полного удаления мальформации из кровотока, восстановления нормального кровотока, а также отсутствия повреждений прилегающих к мальформации сосудов. Для оценки остаточного кровотока используется послеоперационная ангиография, но в случае с непреднамеренной окклюзией сосуда результаты послеоперационного исследования могут быть получены с запозданием, когда ишемия мозга или повреждение отдельных его структур уже разовьются.

Ангиография с ИЗ была введена в нейрохирургическую практику в 2003 и стала рутинным методом интраоперационной оценки мозгового кровотока, предоставляя информацию о состоянии сосудов в поле зрения хирургического микроскопа [Raabe A, et al. *Neurosurgery* 2003; 52(1): 132-139]. Общий вывод всех исследований: корреляция между ангиографией с ИЗ и послеоперационной ангиографией была 90-95% в отношении выявления остатков аневризм, стенозов или окклюзий сосудов. Использование ИЗ дает возможность интраоперационно визуализировать окклюзию артерий малого диаметра, что позволяет проводить немедленную коррекцию и клипирование аневризм [de Oliveira J6, et al. *Neurosurgery* 2007; 61(3): 63-73]. Ангиография с ИЗ может быть недостоверна в случае гигантских, комплексных или глубоко расположенных аневризм [DashTi R, et al. *Surgical Neurology* 2009; 71(5): 453-459]. Атеросклеротические кальцификаты также могут ограничивать визуализацию, например, аневризм шеи. В ходе микронейрохирургического лечения артериовенозных мальформаций головного или спинного мозга, а также дуральных артериовенозных фистул, динамическая оценка различных фаз

кровотока с помощью ИЗ позволяет идентифицировать и дифференцировать питающие артерии, дренирующие и нормальные вены, места фистул, а также проводить интраоперационную ориентировку в режиме реального времени [Hettige S, et al. *Acta Neurochirurgica* 2010; 152(3): 533-536; Killory BO, et al. *Neurosurgery* 2009; 65(3): 456-462; Colby 6P, et al. *Journal of Neurosurgery* 2009; 11(6): 705-709]. Ангиография с ИЗ также эффективна в оценке микроанастомозов при реваскуляризации [Woitzik J, et al. *Journal of Neurosurgery* 2005; 102(4): 692-698] в определении целевой артерии достаточного диаметра (>1 мм) при процедуре экстракраниальноинтракраниального шунтирования, проводимого через очень небольшой (3 см) краниотомический доступ [Pena-Tapia PG, et al. *Journal of Neurosurgery* 2008; 108(4): 655-661], а также в оценке экстракраниальной вертебральной артерии после хирургической транспозиции и локализации вертебральной артерии внутри ее периостальной оболочки в ходе оперативного лечения цервикальных невринол [Bruneau M, et al. *Neurosurgery* 2010; 66(2): 305-311].

В реаниматологии, гепатологии и трансплантологии

ИЗ представляет собой водорастворимый краситель, который после в/в инъекции (0,5 мг/кг) практически полностью связывается с белками плазмы (бета- липопротеины) и не подвергается метаболизму. Препарат элиминируется в неизменном виде с желчью. Концентрационная кривая красителя оценивается за определенный период времени путем пульсовой денситометрии. Длина волны, соответствующая абсорбционному максимуму для ИЗ, составляет около 805 нм.

В онкологии

Использовавшийся с целью детекции «нужных» лимфоузлов до недавнего времени изотоп технеция-99 может быть успешно заменен на околоинфракрасную спектроскопию с применением индоцианина зеленого ИЗ. Эта методика используется для облегчения визуализации лимфатических сосудов, сигнальных лимфоузлов, метастазов в лимфоузлах.

В нейрохирургии

Ангиография с ИЗ была введена в нейрохирургическую практику в 2003 и стала рутинным методом интраоперационной оценки мозгового кровотока, предоставляя информацию о состоянии сосудов в поле зрения хирургического микроскопа. Использование ИЗ дает возможность интраоперационно визуализировать окклюзию артерий малого диаметра, что позволяет проводить немедленную коррекцию и клипирование аневризм. Ангиография с ИЗ также эффективна в оценке микроанастомозов при реваскуляризации.

В сосудистой хирургии

ИЗ используется для оценки проходимости шунтов, диагностики периферической окклюзии артерий и феномена Рейно, а также для прогнозирования заживления ран после обширных ампутаций и оценки спланхического кровотока.

Известно, что ИЗ накапливается в богатых липидами атеромах и местах скопления макрофагов, что говорит о возможности использования ИЗ в качестве маркера при определении распространенности и локализации бляшек в поврежденных сосудах.

В пластической хирургии

По сравнению с традиционными методиками, ангиография с использованием ИЗ имеет преимущество как более точно определяющая перфорации и направление кровотока в интра- и послеоперационном периоде. Ангиография с использованием ИЗ позволяет достигать визуализации с высокой чёткостью, а также строить карту кожных перфораций.



«МАРС»

Индоцианин зелёный (ИЗ)

Уникальный диагностический препарат с широким спектром использования в различных областях медицины



«МАРС»

- Хирургия
- Онкология
- Реанимация и интенсивная терапия
- Трансплантология
- Гепатология и гастроэнтерология
- Нейрохирургия
- Пластическая хирургия



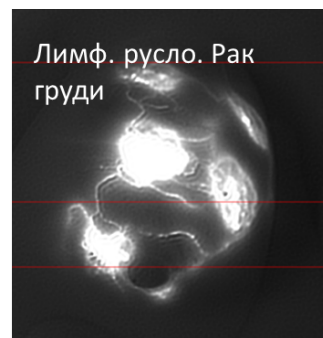
Гемангиомы в печени



Лимфатические
сосуды



Сторожевые
лимф. узлы



Лимф. русло. Рак
груди

Диагностический краситель ИЗ используется в медицинской практике для визуализации сосудов с помощью флуоресцентной ангиографии, а также для оценки функции печени с помощью устройства видеофлуоресценции МАРС.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ:

- Циркуляторная и микроциркуляторная диагностика (диагностика капиллярного кровообращения) измерение перфузии периферических тканей измерение перфузии головного мозга
- Диагностика функции печени измерение кровотока печени измерение экскреторной функции печени
- Ангиографические исследования в офтальмологии измерение перфузии сосудистой оболочки глаза

Индоцианин зелёный предназначен для использования исключительно в целях диагностики.

КРИПТ  МЕД

8 (495) 795-95-65
info@kriptomed.ru

Больше информации на сайте kriptomed.ru

