

УДК 616.36-008.64	UDC 616.36-008.64
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ОСТРОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	PREDICTION OF POSTOPERATIVE ACUTE HEPATIC FAILURE
Жилин Игорь Викторович	Jilin Igor Victorovich
<i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар, Россия</i>	<i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar, Russia</i>
Специализированные оценочные шкалы имеют хорошую прогностическую точность в отношении определенных форм печеночной недостаточности. Ни одна из анализируемых шкал не обладала прогностической значимостью по отношению ко всем формам печеночной недостаточности.	It is known that specialized rating scales have good predictive accuracy in certain forms of hepatic insufficiency. None of the scales analyzed possess predictive value to all forms of liver failure.
Ключевые слова: ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ОСТРАЯ ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ; ШКАЛЫ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ	Key words: POSTOPERATIVE ACUTE HEPATIC FAILURE; SEVERITY ASSESSMENT SCALE

Введение

Развитие периоперационной острой печеночной недостаточности у пациентов с патологией гепатобилиарной системы является одной из актуальных проблем современной анестезиологии и интенсивной терапии [1].

Посиндромная классификация послеоперационной печеночной недостаточности выглядит следующим образом: печеночная энцефалопатия, печеночная коагулопатия, гепаторенальный синдром, расстройства системной гемодинамики (вазодилатация и гипердинамический тип кровообращения), смешанная форма [2].

Существуют различные шкалы, позволяющие оценить тяжесть состояния пациентов с заболеваниями органов гепатобилиарной зоны для оценки их выживаемости (MELD, Child-Turcotte-Pugh, Maddrey, Schindl, BILE score, их модификации и др.) [3, 4, 5]. Однако к настоящему времени в литературных источниках очень мало встречается данных, касающихся проведения исследований по прогнозированию как самой периоперационной острой печеночной недостаточности, так и различных ее форм с помощью вышеуказанных шкал. Они в основном используются с целью определения уровня выживаемости пациентов после трансплантации печени, а также смертности больных, не подвергшихся оперативному лечению [6–10].

Цель работы – изучение прогностической значимости специализированных шкал оценки тяжести состояния больных в отношении развития форм острой печеночной недостаточности у пациентов после хирургических вмешательств на печени.

Материал и методы исследования. В ретроспективное исследование, проведенное на базе анестезиолого-реанимационных и хирургических отделений ГБУЗ ККБ № 2 г. Краснодара, было включено 165 пациентов. Критерии включения пациентов – доброкачественные и злокачественные

поражения печени. Для разрешения механической желтухи, как первого этапа лечения, пациентам проводились следующие виды оперативных вмешательств – холангиостомия, наружное и внутреннее дренирование долевых желчевыводящих протоков, наложение билиодигестивных анастомозов. Критерии исключения пациентов: возраст меньше 18 лет, психические заболевания, болезни системы крови.

Развитие острой печеночной недостаточности у больных оценивалось клиническими и лабораторными данными, тяжесть состояния характеризовалась по шкалам: MELD, Child-Turcotte-Pugh, Maddrey, Schindl, BILE score, SOFA. Для оценки по шкалам анализировались следующие лабораторные показатели – уровень альбумина, билирубина, МНО, тромбоцитов, креатинина и лактата сыворотки крови (использовали модульный анализатор Cobas 8000 компании Рош Диагностика, США), а также параметры гемодинамики, которые определялись с помощью прикроватного монитора Nihon Kohden BSM-2351K компании Nihon Kohden, Япония.

$$\text{MELD} = 0,378 \times \log_e (\text{билирубин в мг/дл}) + 1,12 \times \log_e (\text{МНО}) + 0,957 \times \log_e (\text{креатинин в мг/дл}) + 0,643.$$

$$\text{Индекс Maddrey} = 4,6 \times (\text{ПТВ пациента} - \text{ПТВ контроль}) + \text{сывороточный билирубин (мг\%)}$$

$$\text{Шкала BiLE} = \text{билирубин (мкмоль/л)} / 100 + \text{лактат (ммоль/л)}$$

Шкала Schindl по аналогии со шкалой Child-Turcotte-Pugh's представляет собой балльную оценку уровня билирубина, МНО, лактата и градацию энцефалопатии [11].

Гепаторенальный синдром диагностировался согласно рекомендациям Европейской ассоциации по исследованию печени (EASL, 2010) [12]. Стадии печеночной энцефалопатии определяли согласно Вест-Хейвенской классификации (West Haven criteria) [13]. Печеночная коагулопатия характеризовалась как удлинение в 1,5 раза и более значений протромбинового времени (ПТВ) или МНО на фоне нормальных или повышенных значений

активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) в сочетании с тромбоцитопенией (менее 150 тыс./мкл) у пациентов с патологией печени. Для гемодинамической формы острой печеночной недостаточности характерно было снижение диастолического артериального давления на фоне высокого сердечного индекса [2].

Статистическая обработка материала произведена с использованием программного обеспечения Primer of Biostatistics Version 4.03, MEDCALC и Microsoft Excel. Рассчитаны чувствительность и специфичность исследуемых шкал оценки в отношении прогнозирования форм острой печеночной недостаточности на основании ROC-анализа. Площадь под кривой используется для вычисления коэффициента конкордантности. Если данный показатель равен 0,5, то это соответствует случайному развитию событий. При значении, равном 1, отмечается полная предопределенность развития событий; <0,7 – низкая прогностическая значимость, 0,7–0,8 – хорошая прогностическая точность; 0,8–0,9 – очень хорошая прогностическая точность; >0,9 – отличная прогностическая точность. Точка оптимальной чувствительности и специфичности на ROC-кривой (точка отсечения) принималась за критерий значимости.

Результаты исследования и обсуждение. Прогностическая значимость исследуемых шкал для различных форм послеоперационной острой печеночной недостаточности представлена в данных таблицы 1.

В литературе очень мало сведений относительно применения обсуждаемых шкал для прогнозирования печеночной недостаточности после оперативных вмешательств на гепатобилиарной зоне. Поскольку изначально эти шкалы были разработаны для других целей, их обоснованность в прогнозировании послеоперационной печеночной недостаточности была определена недавно, а полученные результаты можно считать неоднозначными [14].

Таблица 1 – Прогностическая значимость исследуемых шкал для различных форм послеоперационной печеночной недостаточности

Шкалы	Площадь под кривой	Достоверность	95% доверит. интервал	Чувствительность	Специфичность	Точка отсечения
Печеночная энцефалопатия						
CTP	0,685	0,0407	0,608 to 0,755	60,4	65,9	6
MADDREY	0,550	0,0479	0,471 to 0,628	45,4	51,1	28
MELD	0,727	0,0396	0,652 to 0,793	54,7	62,8	5
SOFA	0,813	0,0357	0,745 to 0,869	67,5	89,8	4
SCHINDL	0,649	0,0437	0,571 to 0,721	55,2	63,3	3
BILE_score	0,653	0,0424	0,575 to 0,726	47,9	52,3	6
Печеночная коагулопатия						
CTP	0,742	0,0498	0,668 to 0,807	62,8	57,3	4
MADDREY	0,619	0,0950	0,540 to 0,693	52,2	57,4	30
MELD	0,509	0,103	0,430 to 0,587	52,4	47,6	5
SOFA	0,635	0,0875	0,557 to 0,708	57,7	64,3	4
SCHINDL	0,562	0,109	0,482 to 0,639	41,7	49,2	4
BILE_score	0,587	0,106	0,507 to 0,663	51,1	58,2	5
Расстройства системной гемодинамики, вызванные печеночной недостаточностью						
CTP	0,874	0,0355	0,813 to 0,920	100	77,5	7
MADDREY	0,550	0,112	0,471 to 0,627	51,2	44,7	31
MELD	0,559	0,116	0,480 to 0,636	59,3	52,8	6
SOFA	0,692	0,134	0,615 to 0,761	61,3	64,2	5
SCHINDL	0,548	0,190	0,469 to 0,626	48,4	52,3	4
BILE_score	0,634	0,150	0,556 to 0,708	56,6	52,3	5
Гепаторенальный синдром как формы печеночной недостаточности						
CTP	0,524	0,192	0,445 to 0,602	51,7	46,5	5
MADDREY	0,523	0,165	0,444 to 0,601	52,3	47,1	30
MELD	0,519	0,196	0,440 to 0,597	48,4	52,3	5
SOFA	0,582	0,110	0,503 to 0,658	54,3	56,1	4
SCHINDL	0,864	0,0429	0,802 to 0,912	77,3	81,2	3
BILE_score	0,521	0,235	0,442 to 0,599	48,9	56,2	6
Смешанная форма послеоперационной острой печеночной недостаточности						
CTP	0,674	0,0684	0,597 to 0,745	71,7	69,2	6
MADDREY	0,662	0,0652	0,584 to 0,733	70,4	66,6	27
MELD	0,671	0,0617	0,594 to 0,742	72,4	68,7	6
SOFA	0,576	0,0664	0,497 to 0,653	55,3	51,2	6
SCHINDL	0,743	0,0460	0,669 to 0,808	74,5	77,2	4
BILE_score	0,523	0,0723	0,444 to 0,602	51,1	46,2	6

В 2006 г. R. A. Schroeder и соавт. сообщили о превосходстве шкалы Child-Turcotte-Pugh над MELD в прогнозировании выживаемости и летальности после резекции печени в раннем послеоперационном периоде

[15]. В нашем исследовании шкала Child-Turcotte-Pugh имела очень хорошую прогностическую точность в отношении гемодинамического типа послеоперационной острой печеночной недостаточности (AUC 0,874 (0,813–0,920), $p < 0,05$). Ее использование позволяет прогнозировать развитие данного осложнения при количестве баллов более 7 (точка отсечения) до операции. Шкала Child-Turcotte-Pugh также имела хорошую прогностическую точность в отношении развития печеночной коагулопатии (AUC 0,742 (0,668–0,807), $p < 0,05$), а ее применение позволяло прогнозировать развитие данного осложнения при количестве баллов более 4-х до операции. Это связано с тем, что одним из критериев шкалы является оценка коагуляции – значение МНО, которое одно из первых среди гемостазиологических тестов изменяется при развитии печеночной коагулопатии.

Некоторые авторы указывают на то, что оценка послеоперационной печеночной недостаточности у пациентов до операции с помощью MELD – наиболее надежная шкала оценки их состояния, им может быть выполнена резекция печени с достаточной долей безопасности. При количестве баллов MELD выше 11 у пациентов с циррозом можно точно прогнозировать возникновение послеоперационной печеночной недостаточности [16]. Авторы отмечают также достоверно более высокую частоту возникновения послеоперационных осложнений, связанных с печеночной недостаточностью (т. е. форм печеночной недостаточности) – коагулопатии, почечной дисфункции, асцита и желтухи, у пациентов с исходным количеством баллов по MELD выше 11. В нашем исследовании шкала MELD показала хорошую прогностическую точность в отношении развития печеночной энцефалопатии (AUC 0,727 (0,652–0,793), $p < 0,05$), ее использование позволило прогнозировать развитие данного осложнения при количестве баллов более 5 до операции.

Шкала SOFA в нашем исследовании имела очень хорошую прогностическую точность в отношении печеночной энцефалопатии как одной из

форм послеоперационной острой печеночной недостаточности (AUC 0,813 (0,745–0,869), $p < 0,05$), ее применение позволило прогнозировать развитие данного осложнения при количестве баллов более 4-х до операции. Возможно, это связано с тем, что одним из критериев шкалы SOFA является оценка уровня сознания, изменяющегося при различных стадиях печеночной энцефалопатии.

Шкала SCHINDL имела очень хорошую прогностическую точность в отношении гепаторенального синдрома (AUC 0,864 (0,802–0,912), $p < 0,05$). Она позволила прогнозировать развитие данного осложнения при количестве баллов более 3-х до операции. Эта шкала показала хорошую прогностическую точность в отношении развития смешанной формы печеночной недостаточности (AUC 0,743 (0,669–0,808), $p < 0,05$), а ее использование позволило прогнозировать развитие данного осложнения при количестве баллов более 4-х до операции. К сожалению, в литературе отсутствуют данные о применении данной шкалы для прогнозирования послеоперационной печеночной недостаточности. Известны исследования, посвященные использованию шкалы SCHINDL для оценки функции печени у пациентов, находящихся в отделениях интенсивной терапии и реанимации.

Таким образом, в данном исследовании отдельные изучаемые шкалы показали хорошую (или очень хорошую) прогностическую точность в отношении определенных форм печеночной недостаточности: Child-Turcotte-Pugh – в отношении гемодинамического варианта и печеночной коагулопатии, шкалы MELD и SOFA – печеночной энцефалопатии, SCHINDL – гепаторенального синдрома и смешанной формы печеночной недостаточности. Ни одна из шкал не обладала прогностической значимостью по отношению ко всем формам печеночной недостаточности.

Для такого состояния, как хроническая печеночная недостаточность, свойственны нелинейный характер развития симптомов и течения заболе-

вания в целом, многофакторность заболевания, сложные нелинейные, так называемые размытые взаимодействия большого числа факторов риска. Прогноз многофакторных процессов имеет шансы быть более точным при использовании математических методов, предназначенных для анализа хаотичного поведения, нелинейной динамики и фрактальной геометрии. Примером подобной прогностической математической модели является модель, разработанная М. Zhang и соавт. [17]. Ее принципиальное отличие заключается в том, что она основана на нелинейном статистическом анализе, выполненном с помощью искусственной нейронной сети (ИНС), являющейся результатом объединения современных компьютерных технологий и теоретических основ математического анализа сложных систем. ИНС – это адаптирующиеся модели анализа данных, разработанные по принципу функционирования центральной нервной системы человека. Именно в этом направлении необходимо продолжать дальнейшие исследования, связанные с определением приемлемых прогностических моделей в отношении послеоперационной печеночной недостаточности.

Заключение

Специализированные оценочные шкалы имеют хорошую прогностическую точность в отношении определенных форм печеночной недостаточности: Child-Turcotte-Pugh в отношении гемодинамического варианта и печеночной коагулопатии, шкалы MELD и SOFA – печеночной энцефалопатии, SCHINDL – гепаторенального синдрома и смешанной формы печеночной недостаточности. Ни одна из анализируемых шкал не обладает прогностической значимостью по отношению ко всем формам печеночной недостаточности.

Список литературы

1. *Achilles A. D., Frederick D.* Support of the Acutely Failing Liver // Watanabe; 2000.
2. *James S. D. et al.* Sherlock's diseases of the liver and biliary system. 12th ed; Wiley-Blackwell; 2002.
3. *Zobair M. Y.* Practical management of Liver Diseases. Cambridge University Press; 2008.
4. *Dancygier H.* Clinical Hepatology. Principles and Practice of Hepatobiliary Diseases. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2010.
5. *Еремеева Л. Ф.* Прогнозирование летальности при острой печеночной недостаточности / Л. Ф. Еремеева, А. П. Бердников, Т. С. Мусаева, И. Б. Заболотских // Анестезиология и реаниматология. 2013; 6: 14–16.
6. *Stephen C. Hauser.* Mayo Clinic Gastroenterology and Hepatology // Board Review; 2006.
7. *Wagener G.* Liver Anesthesiology and Critical Care Medicine; 2012.
8. *Dancygier H.* Clinical Hepatology. Springer Heidelberg Dordrecht London New York; 2010.
9. *Miguel A., Cuesta H., Bonjer J.* Treatment of Postoperative Complications after Digestive Surgery Springer London Heidelberg New York Dordrecht; 2014.
10. *Lawrence S., Keeffe F. E.* Handbook of liver disease // Elsevier Saunders; 2012.
11. *Schindl M. J., Redhead D. N., Fearon K. C. H., Garden O. J., Wigmore S. J. & Edinburgh Liver Surgery and Transplantation Experimental Research Group (eLISTER)* 2005, 'The value of residual liver volume as a predictor of hepatic dysfunction and infection after major liver resection' Gut, vol. 54, no. 2, pp. 289–96.
12. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. European Association for the Study of the Liver // Journal of Hepatology. – 2010. – Vol. 53. – P. 397–417.
13. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases // Journal of Hepatology. – 2014. – Vol. 61. – P. 642–659.
14. *Maartje A., Steven W. M., Cornelis H. C. et al.* Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment // Liver International. – 2008. – Vol. 26 (8). – P. 767–780.
15. *Schroeder R. A., Marroquin C. E., Bute B. P., Khuri S., Henderson W. G., Kuo P. C.* Predictive indices of morbidity and mortality after liver resection // Ann Surg. 2006; 243: 373–379.
16. *Cucchetti A., Ercolani G., Vivarelli M. et al.* Impact of model for end-stage liver disease (MELD) score on prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma on cirrhosis // Liver Transpl. 2006; 12: 966–71.
17. *Zhang Ming, Yin Fei, Chen Bo et al.* Pretransplant prediction of posttransplant survival for liver recipients with benign end-stage liver disease: a nonlinear model // PLoS One. – 2012. – Vol. 7 (3). – P. e31256.