

## ПРОГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ ГОСТРОЇ-НА-ХРОНІЧНІЙ ПЕЧІНКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ В ХІРУРГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ ЛІКУВАННЯ ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ

**Петюнін Олексій Геннадійович,**

к.мед.н., доцент

Харківський національний медичний університет,  
Харківський інститут медицини та біомедичних наук

[apetyunin72@ukr.net](mailto:apetyunin72@ukr.net)

**Сипливий Василь Олексійович**

д.мед.н., професор

Харківський національний медичний університет,

[splyviy@ukr.net](mailto:splyviy@ukr.net)

**Вступ.** Гостра-на-хронічній печінкова недостатність (ГХПН) (Acute-on-chronic liver failure, ACLF) представляє собою патологічний стан, коли два уражуючі фактори, один з яких є хронічним, а інший гострим, діють на печінку [1-4] та викликають гостре погіршення вже існуючого її хронічного захворювання, звичайно, завдяки стрімкій події, що проявляється жовтяницею та коагулопатією, ускладнюється протягом 4 тижнів асцитом та/або печінковою енцефалопатією у хворих з діагностованим або недіагностованим хронічним захворюванням печінки [3], супроводжується високою смертністю протягом 28 днів [5]. До групи хронічних захворювань печінки з можливим розвитком ГХПН включено цироз печінки (ЦП), а група “гострих подій” неінфекційної природи, що ведуть до розвитку цього ускладнення, включає великі оперативні втручання [3]. Від 24% до 40% шпиталізованих хворих на ЦП демонструють ГХПН, летальність у них у 15 разів вище, чим без неї, сягає надвисоких абсолютних показників від 33,9% до 53%, тому проблема ідентифікації предикторів ГХПН з метою профілактики розвитку, вчасної діагностики та лікування і на теперішній час є актуальною [2-4, 6-11].

**Мета дослідження.** Визначити доопераційні клінічні предиктори ГХПН при хірургічному лікуванні хворих на ЦП.

**Матеріали і методи.** Для досягнення поставленої мети нами проведена комплексна мультифакторна оцінка функції печінки у 137 хворих на ЦП, що перенесли оперативне лікування. У 84 (61,31%) хворих виконано дистальний спленоренальний анастомоз (ДСРА) за Warren, у 32 (23,36%) хворого виконано екстраперитонізацію правої долі печінки з інтраопераційним або посегментарним лазерним опромінюванням її поверхні, у 21 (15,33%) хворих

виконано перевязку лівих шлункових артерії та вени разом із селезінковою артерією. Вік хворих був від 9 до 66 років. Перед операцією виконували клінічні, біохімічні, інструментальні та морфологічні дослідження, використовували математичний аналіз. В роботі використовували клінічну класифікацію Береснева О.В. та Назаренка П.М. (1981), згідно якої виділяють ЦП неускладнений (стадія компенсації), ускладнений асцитом (стадія паренхіматозної декомпенсації), ускладнений кровотечею з варикозних вен стравоходу та / або шлунку (стадія судинної декомпенсації), ускладнений асцитом в сполученні з кровотечею з варикозних вен стравоходу та / або шлунку (стадія паренхіматозно-судинної декомпенсації), ускладнений гепатоцеребральною недостатністю (стадія гепатоцеребральної декомпенсації)

При морфометричному дослідженні визначали площу сполучної тканини (мкм<sup>2</sup>), площу незмінених гепатоцитів (мкм<sup>2</sup>), стромально-паренхіматозне співвідношення, об'єм гепатоцитів в стані некрозу та (або) некробіозу (%), об'єм гепатоцитів в стані поділу (%).

Ультразвукове дослідження (УЗД) проводилося на апаратах "SAL-77A" фірми "Toshiba" та "SSD-650" фірми "Аюка" з конвексними датчиками 3,5 МГц та доплеровськими пристроями. Визначали форму, розміри, ехоструктуру печінки та селезінки, констатували наявність чи відсутність рідини в черевній порожнині, а також довжину, форму та розмір просвіту воротної і селезінкової вен, визначали кровоток у воротній вені шляхом доплерографії. Визначали лінійну швидкість кровотоку (ЛШК) та об'ємний кровоток (ОК) в воротній вені, індекс портального застою (ІПЗ).

Статистичний аналіз матеріалу проводився з використанням параметричних та непараметричних критеріїв (Ст'юдента, Пірсона – Хі-квадрат) на персональній електронно обчислювальній машині за допомогою пакетів статистичних програм.

**Результати досліджень та їх обговорення.** При аналізі результатів хірургічного лікування у досліджених хворих, було встановлено, що ГХПН у ранньому післяопераційному періоді розвинулася у 46 (33, 57%) хворих, та призвела до смерті 26 (18,97%) з них. Таким чином, летальність у групі хворих на ЦП з ГХПН в ранньому післяопераційному періоді становила 56,52%.

При аналізі результатів лабораторних досліджень було встановлено, що вміст загального білірубину, сечовини та креатиніну, та співвідношення АсАТ/АлАТ у сироватці крові хворих з ГХПН та без неї достовірно відрізнялися. Так, рівень загального білірубину у хворих без ГХПН дорівнював  $30,27 \pm 0,09$  мкмоль/л, а з ГХПН -  $48,87 \pm 1,27$  мкмоль/л ( $P < 0,05$ ), співвідношення АсАТ/АлАТ  $0,61 \pm 0,08$  та  $1,04 \pm 0,035$  ( $P < 0,01$ ) відповідно, сечовина сироватки  $5,0 \pm 0,07$  ммоль/л та  $5,97 \pm 0,08$  ммоль/л ( $P < 0,1$ ) відповідно, креатинін сироватки  $0,05 \pm 0,001$  ммоль/л та  $0,12 \pm 0,003$  ммоль/л ( $P < 0,01$ ) відповідно. Підвищення рівней сечовини та креатиніну в данному випадку ми пояснюємо тим, що у хворих на тлі ГХПН часто виникав гепаторенальний синдром 1 типу, що ще більше ускладнювало течію раннього післяопераційного періоду.

Окрім цього, у хворих з ГХПН на тлі підвищення рівня загального білірубину сироватки крові проходило зниження активності АлАТ (феномен

білірубіно-ферментної дисоціації), що призводило до підвищення коефіцієнту АсАТ/АЛАТ та свідчило про декомпенсацію функції печінки.

З метою визначення взаємозв'язку класу хворих на ЦП з розвитком ГХПН після операції було проаналізовано інформативність відомих діагностичних критеріїв Child-Turcotte-Pugh.

Так, у 95 (69,34%) хворих, що було включено до класу А, в післяопераційному періоді у 33 (34,7%) виникла ГХПН. У 33 (78,58%) з 42 (30,66%) хворих, що було включено до класу В, післяопераційний період ускладнився ГХПН. Одержані результати свідчать про те, що діагностичні критерії Child-Turcotte-Pugh дозволяють оцінювати функціональний стан печінки та можуть використовуватися в клінічній практиці при виборі лікувальної тактики, але ж вони є недостатньо чутливими для прогнозування виникнення ГХПН, тому що навіть у класі В, що характеризується доброю толерантністю до хірургічних втручань, ГХПН, хоч і без летальних виходів, спостерігалася в 78,58% випадках.

Враховуючи результати аналізу критеріїв Child-Turcotte-Pugh, ми проаналізували частоту виникнення ГХПН в залежності від наявності або відсутності ускладнень ЦП, тобто частоту ГХПН у різних стадіях ЦП, згідно клінічної класифікації Береснева О.В. та Назаренка П.М. (1981). У стадії компенсації (ускладнення відсутні) із 65 (47,44%) хворих у 11 (16,9%) виникла ГХПН, з них 6 (9,23%) хворих померли. У стадії паренхіматозної декомпенсації (присутній асцит) із 53 (38,68%) хворих у 25 (47,16%) виникла ГХПН, з них 14 (26,41%) хворих померли. У стадії судинної декомпенсації (присутня кровотеча з варикозних вен стравоходу та / або шлунку) із 9 (6,59%) хворих у 1 (11,1%) виникла ГХПН, з них 1 (11,1%) хворий помер. У стадії паренхіматозно-судинної декомпенсації (присутні асцит у сполученні з кровотечею з варикозних вен стравоходу та / або шлунку) із 10 (7,23%) хворих у 9 (90%) виникла ГХПН, з них 5 (50%) хворих померло.

Таким чином, найчастіше ГХПН виникала у хворих в стадіях паренхіматозної декомпенсації та паренхіматозно-судинної декомпенсації та супроводжувалась найвищим рівнем летальності - 26,41% у хворих з асцитом та 50 % при поєднанні асциту та кровотечі із варикозних вен стравоходу та шлунку.

Тому, на нашу думку, наявність у хворого асциту та, особливо, сполучення асциту з кровотечею з варикозних вен стравоходу та шлунку, є вкрай несприятливими клінічними ознаками у хворих на ЦП, що вказують на надвисоку вірогідність розвитку ГХПН у ранньому післяопераційному періоді.

Морфологічні зміни в печінці, що вивчалися у прооперованих хворих на ЦП, також були неоднорідними, що дозволило нам виділити 3 типи морфологічної картини цирозу – А,В,С, що відрізняються проміж собою за площею сполучної тканини, площею незмінених гепатоцитів, стромально-паренхіматозному співвідношенню, об'єму гепатоцитів в стані некрозу та (або) некробіозу, об'єму гепатоцитів в стані поділу (таблиця 1). При аналізі одержаних результатів було встановлено, що при переході від типу А до типу С гістологічного варіанту цирозу зменшується об'єм паренхіми печінки та

збільшується доля сполучної тканини, що проявляється зменшенням площі незмінених гепатоцитів, збільшенням площі сполучної тканини, та, згідно з цим, стромально-паренхіматозного співвідношення.

Таблиця 1.  
Морфометрична характеристика змін в печінці у хворих на ЦП

Показник	А – тип	В – тип	С – тип
Площа сполучної тканини, мкм <sup>2</sup>	66,73±1,71	126,69±12,5*	240,16±13,4 *, **
Площа незмінених гепатоцитів, мкм <sup>2</sup>	234,13±11,5	205,34±13,8	178,69±18,7*
Стромально-паренхіматозне співвідношення	0,285±0,019	0,617±0,031*	1,344±0,089*, **
Об'єм гепатоцитів в стані некрозу та (або) некробіозу, %	11,21±0,74	17,32±0,63*	23,97±0,75*, **
Об'єм гепатоцитів в стані поділу, %	10,23±0,57	15,43±0,48*	11,07±0,58*, **

Достовірність розбіжностей: \*- у порівнянні з типом А; \*\* - у порівнянні з типом В.

За результатами морфометричного дослідження інтраопераційних біоптатів печінки, цироз А-типу був виявлений у 48 (35%) хворих, явищ ГХПН в післяопераційному періоді не було у жодного з них. Цироз В-типу було діагностовано у 65 (47,5%) хворих, післяопераційна ГХПН розвинулася у 34 (52,3%) з них. Цироз С-типу виявлено у 24 (17,5%) хворих, у 19 (79,16%) з них післяопераційний період ускладнився ГХПН. Таким чином, вивчення морфологічної картини інтраопераційних біоптатів печінки хворих на цироз дозволяє з високою точністю передбачити розвиток ГХПН після операції.

Під час УЗД у хворих, в яких після операції розвинулася ГХПН, спостерігалось достовірне збільшення діаметрів воротної та селезінкової вен, зниження ЛШК та збільшення ПЗ в воротній вені у порівнянні з тими ж показниками у хворих з неускладненим післяопераційним періодом (таблиця 2).

Таблиця 2.  
Ультразвукові показники в залежності від клінічного перебігу післяопераційного періоду у хворих на ЦП

Показник	Хворі без ГХПН	Хворі з післяопераційною ГХПН
Діаметр воротної вени, см	1,22 ± 0,013	1,5 ± 0,026*
Діаметр селезінкової вени, см	0,88 ± 0,012	1,32 ± 0,035*
ЛШК в воротній вені, см/с	14,5 ± 0,86	10,8 ± 0,48*
ОК в воротній вені, мл/хв.	1024,65 ± 61,65	997,57 ± 72,11
ПЗ, см × с	0,08 ± 0,005	0,14 ± 0,015*

Достовірність розбіжностей: \*- у порівнянні з хворими без ГХПН

Так, у хворих з ГХПН ЛШК був у 1,6 рази нижчим, а ПЗ у 2,8 рази вищим за аналогічні показники у хворих без ускладнень. Нами було встановлено, що ГХПН виникала у хворих, якщо в них були одночасно присутні слідуєчі зміни: діаметр воротної вени більше за 1,4 см, ЛШК в ній менший за 12 см/с та ПЗ більший за 0,13 см х с.

### **Висновки.**

1. ГХПН ускладнює ранній післяопераційний період у 33,57% хворих на ЦП, зумовлюючи летальність на рівні 56,52%
2. У хворих на ЦП біохімічними показниками розвитку післяопераційної ГХПН є підвищення загального білірубину, сечовини та креатиніну сироватки крові, збільшення співвідношення АсАТ до АлАТ.
3. Діагностичні критерії Child-Turcotte-Pugh дозволяють оцінювати функціональний стан печінки та можуть використовуватися в клінічній практиці при виборі лікувальної тактики, але є недостатньо чутливими для прогнозування ГХПН.
4. Імовірність розвитку ГХПН у післяопераційному періоді найвища у хворих на ЦП з наявним асцитом та, особливо, при сполученні асциту з кровотечею з варикозних вен стравоходу та шлунку.
5. Визначення морфологічної картини цирозу за результатами морфометричних досліджень біоптатів печінки найбільш точно дозволяє передбачити розвиток ГХПН після операції.
6. Наявність у хворого на ЦП комплексу ультразвукових ознак, як то: діаметр воротної вени більший за 1,4 см, ЛШК в воротній вені менша за 12 см/с та ПЗ більший за 0,13 см х с вказує на високу вірогідність розвитку ГХПН в ранньому післяопераційному періоді.

**Перспективи подальших досліджень.** Визначення клінічних предикторів ГХПН у хворих на ЦП призведе до покращення результатів їх хірургічного лікування за рахунок індивідуалізації вибору методу оперативного втручання, термінів його виконання, опрацювання алгоритмів передопераційної підготовки та післяопераційної медикаментозної підтримки.

### **Список літератури**

1. Jalan R, Gines P, Olson JC et al. Acute-on-chronic liver failure. European Association for the Study of the Liver. J. Hepatol. 2012 Dec 1;57(6):1336–48.
2. Marciano S, Mauro EM, Gadano AC. Acute-on-chronic liver failure: an update. OA Hepatology 2013 Jun 01;1(1):4.
3. Sarin S, Kumar A, Almeida J, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL). Hepatol Int. 2009;3:269–282.
4. Zamora Nava et al. Acute-on-chronic liver failure: a review. Therapeutics and Clinical Risk Management 2014;10 295–303
5. Sarin SK, Kedarisetty CK, Abbas Z, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014. Hepatol Int 2014;8:453–71.

6. Olson J, Kamath P. Acute-on-chronic liver failure: concept, natural history, and prognosis. *Curr Opin Crit Care*. 2011;17:165–169
5. Jalan R., Stadlbauer V., Sen S. et al. Role of predisposition, injury, response and organ failure in the prognosis of patients with acute-on-chronic liver failure: a prospective cohort study. *Critical Care* 2012, 16:R227
6. del Olmo JA, Flor-Lorente B, Flor-Civera B et al. Risk factors for nonhepatic surgery in patients with cirrhosis. *World J Surg* 2003;27:647–652
7. Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013 Jun;144(7):1426-37, 1437.
8. Hernaez R, et al. *Gut* 2017;0:1–13. doi:10.1136/gutjnl-2016-312670
9. V.Syplyviy, O.Petiunin, V.Markovskiy, et al. New approach for evaluation of functional liver reserve in surgical treatment of the cirrhotic patients. 10th World Congress of IHPBA. Paris.2012.:1086
10. V.Syplyviy, O.Petiunin, V.Markovskiy et al. Risk factors and prognosis of hepatic failure at surgical treatment of liver cirrhotic patientsю HPB, Vol.16, Suppl.2, 2014, Seoul, Korea:503
11. Syplyviy V.O, Petiunin O.G, Markovsky V.D et al. A new complex approach for evaluation of liver function in the cirrhotic patients. *Inter colegas*.2014. Vol. 1, P.172-177.