

В.О. СИПЛИВИЙ, О.Г. ПЕТЮНІН, В.Д. МАРКОВСЬКИЙ, П.О. ПЕТЮНІН, Д.В. ЄВТУШЕНКО
Харківський національний медичний університет, V медичний факультет, кафедра загальної хірургії №2, Харків

КРИТЕРІЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ВИНИКНЕННЯ ACLF-СИНДРОМУ ПРИ ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ

У 137 хворих на цироз печінки, що були оперовані, проведено оцінку факторів ризику розвитку "acute-on-chronic liver failure" (ACLF-синдрому) в післяопераційному періоді. Встановлено, що вміст загального білірубину, сечовини та креатиніну в сироватці крові, співвідношення між АсАТ та АлАТ, наявність асцити та кровотечі з варикозних вен стравоходу та шлунка, морфологічні зміни в печінці та зміни портального кровотоку є діагностичними критеріями розвитку ACLF в післяопераційному періоді.

Ключові слова: цироз печінки, ACLF-синдром, хірургічне лікування, діагностичні критерії

Вступ. Починаючи з 1995 року в гепатології для описання стану, коли два уражуючі фактори, один з яких є хронічним, а інший – гострим, діють на печінку, використовується термін «acute-on-chronic liver failure» ("гостра на тлі хронічної" печінкова недостатність, ACLF) [4, 7, 11, 14]. Американська асоціація для вивчення захворювань печінки (AASLD) та Європейська асоціація з вивчення печінки (EASL) визначили ACLF як гостре погіршення вже існуючого хронічного захворювання печінки, звичайно, внаслідок стрімкої події, що супроводжується високою смертністю протягом 3 місяців завдяки мультиоргінній недостатності [9]. В той же час Азійсько-Тихоокеанська асоціація з вивчення печінки (APASL) визначає цей стан як гостре ураження печінки, що проявляється жовтяницею та коагулопатією, ускладнюється протягом 4 тижнів асцитом та/або печінковою енцефалопатією у хворих з діагностованим або недіагностованим хронічним захворюванням печінки [11]. Згідно з рекомендаціями APASL, цироз печінки (ЦП) включено до групи хронічних захворювань печінки з можливим розвитком ACLF, а великі оперативні втручання – до групи "гострих подій" неінфекційної природи, що ведуть до розвитку цього ускладнення [6, 10, 11]. Летальність у хворих на ЦП з ACLF у 15 разів вище, ніж у хворих без неї, сягає надвисоких абсолютних показників від 33,9% до 53%, тому проблема профілактики розвитку, вчасної діагностики та лікування ACLF у цих хворих і на теперішній час є актуальною [1, 2, 7-9, 11-14].

Мета дослідження. Визначити критерії діагностики та прогнозування виникнення ACLF при хірургічному лікуванні хворих на ЦП.

Матеріали та 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 Wagel, у 32 (23,36 %) хворого виконано екстраперитонізацію правої долі печінки з інтраопераційним або посегментарним лазерним опромінюванням її поверхні, у 21 (15,33 %) хворого виконано перев'язку лівих шлункових артерії та вени разом із се-

лезінковою артерією. Вік хворих був від 9 до 66 років. Перед операцією виконували клінічні, біохімічні, інструментальні та морфологічні дослідження, використовували математичний аналіз. У роботі використовували класифікацію Шалімова О.О., Береснева О.В. [3], згідно з якою виділяють ЦП неускладнений (стадія компенсації), ускладнений асцитом (стадія паренхіматозної декомпенсації), ускладнений кровотечею з варикозних вен стравоходу та/або шлунка (стадія судинної декомпенсації), ускладнений асцитом в поєднанні з кровотечею з варикозних вен стравоходу та/або шлунка (стадія паренхіматозно-судинної декомпенсації), ускладнений гепатocereбральною недостатністю (стадія гепатocereбральної декомпенсації).

При морфометричному дослідженні за допомогою Сипливого В.О. [2] визначали площу сполучної тканини (мкм²), площу незмінених гепатоцитів (мкм²), стромально-паренхіматозне співвідношення, об'єм гепатоцитів у стані некрозу та (або) некробіозу (%), об'єм гепатоцитів у стані поділу (%).

Ультразвукове дослідження (УЗД) проводилося на апаратах "SAL-77A" фірми "Toshiba" та "SSD-650" фірми "Аloка" з конвексними датчиками 3,5 МГц та доплеровськими приладами. Визначали форму, розміри, ехоструктуру печінки та селезінки, констатували наявність чи відсутність рідини в черевній порожнині, а також довжину, форму та розмір просвіту ворітної печінкової вени і селезінкової вен, визначали кровотік у ворітній печінковій вені шляхом доплерографії. Визначали лінійну швидкість кровотоку (ЛШК) та об'ємний кровотік (ОК) у ворітній печінковій 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 програм "Microsoft Excel 2000" та "SPSS 10.0 for Windows".

Результати досліджень та їх обговорення. При аналізі результатів хірургічного лікування у досліджених хворих було встановлено, що ACLF у ранньому післяопераційному періоді розвинулася у 46 (33, 57 %) хворих та призвела до смерті у 26

(18,97%) з них. Таким чином, летальність у групі хворих на ЦП з ACLF в ранньому післяопераційному періоді становила 56,52 %, що збігається з даними інших дослідників [5, 8, 14].

При аналізі результатів лабораторних досліджень було встановлено, що значущими параметрами для

прогнозування розвитку ACLF в післяопераційному періоді є вміст загального білірубину, сироваткових сечовини й креатиніну та співвідношення АсАТ/АлАТ. У хворих на ЦП з ACLF рівень цих показників був вірогідно вищим, ніж у хворих з неускладненим післяопераційним періодом (табл. 1).

Таблиця 1

Біохімічні показники сироватки крові залежно від клінічного перебігу післяопераційного періоду у хворих на ЦП

Показник	Хворі без ACLF	Хворі з післяопераційною ACLF
Загальний білірубін, мкмоль/л	30,27±0,09	48,87±1,27*
АсАТ/АлАТ	0,61±0,08	1,04±0,035*
Сечовина сироватки, ммоль/л	5,0±0,07	5,97±0,08*
Креатинін сироватки, ммоль/л	0,05±0,001	0,12±0,003*

Вірогідність розбіжностей: * – порівняно з хворими без ACLF

Підвищення рівней сечовини та креатиніну в даному випадку ми пояснюємо тим, що у хворих на тлі ACLF часто виникав гепаторенальний синдром 1 типу, що ще більше ускладнювало течію раннього післяопераційного періоду

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

(феномен білірубіно-ферментної дисоціації), що призводило до підвищення коефіцієнта АсАТ/АлАТ та свідчило про декомпенсацію функції печінки.

З метою визначення взаємозв'язку класу хворих на ЦП з розвитком ACLF після операції було проаналізовано інформативність відомих діагностичних критеріїв Child-Turcotte-Pugh (табл. 2).

Таблиця 2

Частота виникнення ACLF залежно від класу за критеріями Child-Turcotte-Pugh

Клас ЦП за Child-Turcotte-Pugh	Хворі без ACLF	Хворі з післяопераційною ACLF
A	62 (65,3%)	33 (34,7%)
B	9 (21,42%)	33 (78,58%)

З 137 хворих 95 (69,34 %) було включено до класу А, з них у 33 (34,7 %) виникла ACLF. До класу В було віднесено 42 (30,66 %) хворих, з них у 33 (78,58 %) післяопераційний період ускладнився ACLF. 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 ACLF, тому що навіть у

класі В, що характеризується доброю толерантністю до хірургічних втручань, ACLF, хоч і без летальних виходів, спостерігалася в 78,55 % випадках.

Враховуючи результати аналізу критеріїв Child-Turcotte-Pugh, заслуговує на увагу аналіз залежності частоти виникнення ACLF від стадії ЦП, згідно з клінічною класифікацією. Було встановлено, що найчастіше ACLF виникала у хворих в стадіях паренхіматозної декомпенсації та паренхіматозно-судинної декомпенсації (табл. 3).

Таблиця 3

Клінічний перебіг післяопераційного періоду залежно від стадії ЦП

Стадія ЦП	Кількість хворих	Хворі з післяопераційною ACLF	Померло від ACLF
Компенсації	65 (47,44%)	11 (16,9%)	6 (9,23%)
Паренхіматозної декомпенсації	53 (38,68%)	25 (47,16%)	14 (26,41%)
Судинної декомпенсації	9 (6,59%)	1 (11,1%)	1 (11,1%)
Паренхіматозно-судинної декомпенсації	10 (7,23%)	9 (90%)	5 (50%)
Всього	137 (100%)	46 (33,57%)	26 (18,97%)

Тому, на нашу думку, наявність у хворого асцити та, особливо, сполучення асцити з кровотоком з варикозних вен стравоходу та шлунка, є дуже несприятливими клінічними ознаками у хворих на ЦП, що вказують на надвисоку вірогідність розвитку ACLF.

Морфологічні зміни в печінці, що вивчалися у прооперованих хворих на ЦП, були неоднорі-

дними, що дозволило нам виділити 3 типи морфологічної картини цирозу – А, В, С, що відрізняються між собою площею сполучної тканини, площею незмінених гепатоцитів, стромально-паренхіматозним співвідношенням, об'ємом гепатоцитів у стані некрозу та (або) некробіозу, об'ємом гепатоцитів у стані поділу (табл. 4).

Таблиця 4

Морфометрична характеристика інтраопераційних біоптатів печінки хворих на ЦП

Показник	А-тип	В-тип	С-тип
Площа сполучної тканини, мкм ²	66,73±1,71	126,69±12,5*	240,16±13,4*, **
Площа незмінених гепатоцитів, мкм ²	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 у стані некрозу та (або) некробіозу, %	11,21±0,74	17,32±0,63*	23,97±0,75*, **
Об'єм гепатоцитів у стані поділу, %	10,23±0,57	15,43±0,48*	11,07±0,58*, **

Вірогідність розбіжностей: * – порівняно з типом А; ** – порівняно з типом В.

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 частка сполучної тканини, що проявляється зменшенням площі незмінених гепатоцитів, збільшенням площі спо-

лучної тканини та, згідно з цим, стромально-паренхіматозного співвідношення.

За результатами морфометричного дослідження інтраопераційних біоптатів печінки, цироз А-типу був виявлений у 48 (35 %) хворих, явищ ACLF в післяопераційному періоді не було у жодного з них (табл. 5).

Таблиця 5

Частота виникнення ACLF залежно від морфологічного типу ЦП

Морфологічний тип цирозу	Кількість хворих	Хворі без ACLF	Хворі з післяопераційною ACLF
А-тип	48 (35%)	48 (35%)	-
В-тип	65 (47,5%)	31 (47,7%)	34 (52,3%)
С-тип	24 (17,5%)	5 (20,84%)	19 (79,16%)

Цироз В-типу було діагностовано у 65 (47,5 %) хворих, післяопераційна ACLF 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 ACLF. Таким чином, вивчення морфологічної картини цирозу дозволяє з високою точністю передбачити розвиток ACLF після операції.

Під час УЗД у хворих із ПН спостерігалось вірогідне збільшення діаметрів воротної та селезінкової вен, зниження ЛШК та збільшення ПЗ у воротній вені порівняно з тими ж показниками у хворих з неускладненим післяопераційним періодом (табл. 6).

Таблиця 6

Показники портального кровообігу та стану судин портальної системи залежно від клінічного перебігу післяопераційного періоду у хворих на ЦП

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

Вірогідність розбіжностей: * – порівняно з хворими без ACLF

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

Висновки.

1. ACLF ускладнює ранній післяопераційний період у 33,57% хворих на ЦП, зумовлюючи летальність на рівні 56,52%

2. У хворих на ЦП біохімічними маркерами ризику розвитку післяопераційної ACLF є підвищення рівней 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 ACLF.

4. Імовірність розвитку ACLF у післяопераційному періоді найвища у хворих на ЦП у стадіях паренхіматозно-судинної та паренхіматозної декомпенсації.

5. Визначення морфологічної картини цирозу найбільш точно дозволяє передбачити розвиток ACLF після операції.

6. Наявність у хворого на ЦП комплексу ультразвукових ознак, як то: діаметр ворітної печінкової вени більший за 1,4 см, ЛШК у ворітній печінковій вені менша ніж 12 см/с та ПЗ більший ніж 0,13 см х с, вказує на високу вірогідність розвитку ACLF в ранньому післяопераційному періоді.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Декомпенсований цироз печінки / В.І. Русин, В.О. Сипливий, А.В. Русин [та ін.]. — Ужгород : ВЕТА-Закарпаття, 2006. — 232 с.
2. Сипливий В.А. Дистальний спленоренальний венозний шунт : клинические и патофизиологические последствия, прогнозирование исходов операции / В.А. Сипливий, А.В. Береснев. — Харьков: ХНАДУ, 2007. — 152 с.
3. Шалимов А.А. Хирургическое лечение и профилактика осложненного циррозов печени / А.А. Шалимов, А.В. Береснев, В.Н. Короткий. — Киев: Здоровья, 1988. — 136 с.
4. Jalan R., Gines P., Olson J.C. [et al.] Acute-on-chronic liver failure. European Association for the Study of the Liver. *J. Hepatol.* — 2012. — Vol. 57(6). — P. 1336—48.
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. — Vol. 16. — P. 227.
6. del Olmo J.A., Flor-Lorente B., Flor-Civera B. [et al.] / Risk factors for nonhepatic surgery in patients with cirrhosis. — *World J. Surg.* — 2003. — Vol. 27. — P. 647—652.
7. Marciano S., Mauro E.M., Gadano A.C. Acute-on-chronic liver failure: an update. — *OA Hepatology.* — 2013. — Vol. 1(1). — P. 4.
8. 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. — Vol. 144(7). — P. 1426-37.
9. Olson J., Kamath P. Acute-on-chronic liver failure: concept, natural history, and prognosis. *Curr Opin Crit Care.* — 2011. — Vol. 17. — P. 165—169.
10. Rice H.E., O'Keefe G.E., Helton W.S., Johansen K. Morbid prognostic features in patients with chronic liver failure undergoing nonhepatic surgery. — *Arch. Surg.* — 1997. — P. 132:880—884.
11. 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. — Vol. 3. — P. 269—282.
12. V.Syplyviy, O.Petiunin, V.Markovskiy, O.Yevtushenko, P.Petiunin. New approach for evaluation of functional liver reserve in surgical treatment of the cirrhotic patients. 10th World Congress of IHPBA. — Paris. — 2012. — P. 1086
13. Syplyviy V., Petiunin O., Markovskiy V., Yevtushenko O., Petiunin P. Risk factors and prognosis of hepatic failure at surgical treatment of liver cirrhotic patientsso HPB. — Vol.16, Suppl.2. — 2014, Seoul, Korea. P. 503.
14. Zamora Nava. Acute-on-chronic liver failure: a review / N. Zamora [et al.] // *Therapeutics and Clinical Risk Management.* — 2014. — №10. — P. 295—303.

V.O. SYPLYVIY, O.G. PETIUNIN, V.D. MARKOVSKIY, P.O. PETIUNIN, D.V. IEVTUSHENKO

Kharkiv national medical university, V medical faculty, Department of general surgery №2, Kharkiv

ACLF DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC CRITERIA IN SURGICAL TREATMENT OF LIVER CIRRHOTIC PATIENTS

In 137 operated liver cirrhosis patients was performed evaluation of postoperative acute-on-chronic liver failure (ACLF) risk factors. It was found out, that concentration of general bilirubin, urea, creatinine in blood serum, interrelation between AsAT and AlAT, ascities and gastroesophageal hemorrhage, morphological changes in liver and changed portal hemodynamics are the postoperative ASLF diagnostic criteria.

Key words: liver cirrhosis, acute-on-chronic liver failure, surgical treatment, diagnostic criteria

Стаття надійшла до редакції: 31.03.2014