

тяжелые нарушения системной гемодинамики обуславливают не только циркуляторную гипоксию, но и являются ответственными за развитие эндотелиальной дисфункции и незапрограммированного апоптоза [3, 7].

Проводимая в ОРИТ инфузионно-трансфузионная терапия на фоне инотропной и сосудистой поддержки способствовала устранению острой сердечно-сосудистой недостаточности за счет позитивного влияния на сократительную функцию миокарда и ОЦК (см. таблицу). Это подтверждалось дисперсионным анализом, который позволил выявить статистически достоверные различия параметров центральной гемодинамики, лактата и индекса Алговера (см. таблицу) в разные сроки лечения. В то же время дисперсионный анализ не выявил в динамике статистически значимой разницы содержания эндотелина-1 и фактора Виллебранда (см. таблицу). Это свидетельствовало, что дисфункция эндотелия сохранялась на протяжении всего периода наблюдения. Проведенный в конце первых суток корреляционный анализ позволил выявить у больных статистически значимые связи между УОС и эндотелином-1 ( $r = -0,41, p < 0,05$ ), УОС и лактатом ( $r = -0,83, p < 0,05$ ), ОЦК и эндотелином-1 ( $r = -0,52, p < 0,05$ ), ОЦК и фактором Виллебранда ( $r = -0,36, p < 0,05$ ), ОПСС и эндотелином-1 ( $r = 0,49, p < 0,05$ ), ОПСС и фактором Виллебранда ( $r = 0,32, p < 0,05$ ), лактатом и фактором Виллебранда ( $r = 0,46, p < 0,05$ ), лактатом и эндотелином-1 ( $r = 0,53, p < 0,05$ ), которые подтверждали взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и сохраняющихся микроциркуляторных нарушений. Это позволяло предполагать, что сохраняющаяся гиповолемия на фоне проводимой массивной инфузионно-трансфузионной терапии возможно связана с нарушенной барьерной функцией эндотелия и имеет статус относительной. Действительно, эндотелиальная дисфункция является самостоятельной причиной нарушения кровообращения в органах и системах, поскольку провоцирует ангиоспазм и/или тромбоз сосудов [5]. Более того, тяжелые циркуляторные и волемические нарушения, а также возникающая вследствие их смешанная гипоксия сами по себе являются факторами, негативно влияющими на клетки эндотелия и вызывающими выброс из них медиаторов системной воспалительной реакции [3], которые еще больше усугубляют дисфункцию эндотелия [6] и негативно влияют на волемический статус больных [4].

### Заключение

Таким образом, у больных с геморрагическим шоком III степени тяжести на фоне нарушений системной гемодинамики и волемического статуса формируется эндоте-

лиальная недостаточность, которая имеет тесную взаимосвязь с параметрами, отражающими работу сердечно-сосудистой системы и тканевой перфузии.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Стуканов М.М., Лукач В.Н., Гирш А.О. и др. Оценка параметров гемостаза, электролитного и кислотно-щелочного баланса у больных в состоянии геморрагического шока при использовании различных вариантов инфузионной терапии. Журнал имени Н.И. Пирогова. 2011; 5: 51—5.
2. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медицина; 2006.
3. Малкова О.Г., Медведева С.Ю., Лейдерман И.Н. Взаимосвязь нарушений липидного обмена и эндотелиальной дисфункции у пациентов с тяжелым сепсисом. Вестник Уральской академической науки. 2012; 3: 17—22.
4. Jacob M., Bruegger D., Rehm M., Welsch U., Conzen P., Becker B.F. Contrasting effects of colloid and crystalloid resuscitation fluids on cardiac vascular permeability. Anesthesiology. 2006; 104: 1223—31.
5. Mehta D., Malik A.B. Signaling mechanisms regulating endothelial permeability. Physiol. Rev. 2006; 86: 279—367.
6. Ait-Oufella H., Maury E., Lehoux S., Guidet B., Offenstadt G. The endothelium: physiological functions and role in microcirculatory failure during severe sepsis. Intensive Care Med. 2010; 36 (8): 1286—98.
7. Reitsma S., Slaaf D.W., Vink H., van Zandvoort M.A., Egbrink M.G. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. Pflügers Arch. 2007; 454: 345—59.

### REFERENCES

1. Stukanov M.M., Lukach V.N., Girsh A.O. et al. Assessment of parameters of a hemostasis, electrolytic and acid-base balance at patients in a condition of hemorrhagic shock when using various options of infusional therapy. Surgery. Magazine of a name of N.I. Pirogov. 2011; 5: 51—5 (in Russian).
2. Rebrova O.J. Statistical analysis of medical data: application of a package of the applied STATISTICA programs. Moscow; 2006 (in Russian).
3. Malkova O.G., Medvedeva S.J., Leiderman I.N. Interrelation of violations of a lipidic exchange and endothelial dysfunction at patients with heavy sepsis. Messenger of the Ural academic science. 2012; 3: 17—22 (in Russian).
4. Jacob M., Bruegger D., Rehm M., Welsch U., Conzen P., Becker B.F. Contrasting effects of colloid and crystalloid resuscitation fluids on cardiac vascular permeability. Anesthesiology. 2006; 104: 1223—31.
5. Mehta D., Malik A.B. Signaling mechanisms regulating endothelial permeability. Physiol. Rev. 2006; 86: 279—367.
6. Ait-Oufella H., Maury E., Lehoux S., Guidet B., Offenstadt G. The endothelium: physiological functions and role in microcirculatory failure during severe sepsis. Intensive Care Med. 2010; 36 (8): 1286—98.
7. Reitsma S., Slaaf D.W., Vink H., van Zandvoort M.A., Egbrink M.G. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. Pflügers Arch. 2007; 454: 345—59.

Поступила 18/03/13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013  
УДК 616.36-008.64-036.11-036.88-037

## Л.Ф. Еремеева, А.П. Бердников, Т.С. Мусаева, И.Б. Заболотских ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЛЕТАЛЬНОСТИ ПРИ ОСТРОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Кафедра анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО  
Кубанский государственный медицинский университет Минздрава Российской Федерации,  
350063, Краснодар, ул. Седина 4

Мы обследовали 243 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с острой печеночной недостаточностью. Цель — оценить прогностическую способность шкал оценки тяжести APACHE III, SOFA, MODS, Чайлд—Пью и выявить предикторы летального исхода при острой печеночной недостаточности.

Результаты. При острой печеночной недостаточности, как компоненте синдрома ПОН, наилучшей прогностической способностью обладают шкалы APACHE III и SOFA. Независимыми предикторами летального исхода при поступлении являются уровень креатинина  $> 132$  мкмоль/л, фибриногена  $< 1,4$  г/л и натрий  $< 129$  ммоль/л.

Ключевые слова: острая печеночная недостаточность, шкалы оценки тяжести, исход

## PREDICTION OF MORTALITY IN PATIENTS WITH ACUTE HEPATIC FAILURE

Eremeeva L.F., Berdnikov A.P., Musaeva T.S., Zabolotskikh I.B.

Department of Anaesthesiology, Resuscitation and Transfusion, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

The article deals with a study of 243 patients (from 18 to 65 years old) with acute hepatic failure. Purpose of the study was to evaluate the predictive capability of severity scales APACHE III, SOFA, MODS, Child-Pugh and to identify mortality predictors in patients with acute hepatic failure. Results: The best predictive ability in patients with acute hepatic failure and multiple organ failure had APACHE III and SOFA scales. The strongest mortality predictors were: serum creatinine > 132 mmol / L, fibrinogen < 1.4 g / L, Na < 129 mmol / L.

Key words: acute hepatic failure, severity scales, outcome

**Введение.** Печеночно-клеточная недостаточность, также известная как молниеносная (фульминантная) печеночная недостаточность, — заболевание, которое связано с крайне высокой частотой летальных исходов (от 60 до 90% в зависимости от этиологии) [1, 2]. Ежегодно количество пациентов с полиорганной недостаточностью (ПОН) при поражениях печени в отделениях интенсивной терапии достигает нескольких миллионов человек, при этом использование стандартных терапевтических приемов не позволяет достичь удовлетворительных результатов [3, 4]. Быстрая и точная оценка тяжести острой печеночной недостаточности наряду с прогнозированием ее дальнейшей манифестации является важным моментом в определении дальнейшего лечения пациента.

Наиболее распространенными шкалами для прогноза исходов при печеночной недостаточности являются: Чайлд—Пью, прогностические критерии Королевского колледжа, модель для конечной стадии заболевания печени — MELD [5—7]. С одной стороны, при оценке тяжести состояния больных по данным шкалам определяются параметры, отражающие функцию печени, но не учитываются показатели, регистрирующие функцию почек, дыхательной и сердечно-сосудистой систем, водно-электролитные нарушения и сопутствующие заболевания. С другой стороны, в ряде исследований показана недостаточная воспроизводимость и прогностическая значимость этих шкал [8, 9].

Традиционно используемые в отделениях реанимации и интенсивной терапии шкалы оценки тяжести (APACHE II, III и SOFA) продемонстрировали свою эффективность в стратификации риска у пациентов с печеночной недостаточностью [10, 12] и ацетоминофениндуцированной острой печеночной недостаточностью [9].

Цель работы — оценить прогностическую способность шкал оценки тяжести APACHE III, SOFA, MODS, Чайлд—Пью и выявить предикторы летального исхода при острой печеночной недостаточности.

**Материал и методы.** Для решения задач, поставленных в работе, обследованы 243 пациента в возрасте от 18 до 65 лет со следующими нозологиями: лептоспироз, экзогенные отравления, отравление грибами, вирусный гепатит В, политравма, острый панкреатит, панкреонекроз, HELLP-синдром, карцинома. Все пациенты находились на стационарном лечении в реанимационных отделениях Краснодарского Краевой клинической больницы № 1 им. проф. С.В. Очаповского, городская инфекционная больница) в период с 1999 по 2012 г.

Пациенты были разделены на 2 группы. 1-я группа — 195 выживших пациентов; 2-я группа — 48 умерших пациентов. Оценку проводили по результатам 28-дневной летальности.

Помимо общепринятых биохимических тестов мы исследовали общую и эффективную концентрацию альбумина (ОКА и ЭКА), билирубин, оценивали спектр липидов, осмолярность крови, онкотическое давление плазмы. Проводили гемостазиологическое обследование на полуавтоматическом коагулометре Star (Франция). Определяли активированное частичное тромбoplastинное время (АЧТВ), протромбиновое (ПТВ) и тром-

биновое время, фибриноген, международное нормализованное отношение (МНО), VII фактор. Для определения растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), D-димеров, продуктов деградации фибрина (ПДФ) использовали наборы реагентов фирмы Roche. Кровь на исследование у пациента брали непосредственно при поступлении в реанимационное отделение. При поступлении всем пациентам проводили оценку тяжести состояния по шкалам APACHE III, SOFA, MODS и Child—Pugh.

Статистическая обработка данных включала 3 этапа: 1) ROC-анализ с оценкой "точка отсечения" (наилучший баланс между чувствительностью и специфичностью) для определения прогностической способности шкал оценки тяжести. Площадь под рабочей характеристической кривой (AUROC — Area Under Receiver Operator Curve) показывает, насколько хорошо модель дифференцирует выживших и умерших пациентов. Как известно, для моделей, прогнозирующих летальный исход, надежная разрешающая способность (по данным AUROC) должна быть > 0,9. При значениях AUROC в пределах от 0,8 до 0,9 модель можно рассматривать как дополнительную клиническую информацию; тогда как любая модель с AUROC меньше 0,8 имеет малую разрешающую способность и не может быть использована в оценке прогноза летального исхода у каждого конкретного больного; 2) сравнительный анализ 2 исследуемых групп (по критерию Манна—Уитни); 3) оценка вклада разных параметров, как независимых предикторов летального исхода, с помощью методов логистической регрессии. Как известно, предполагаемый фактор риска является значимым, т. е. с большой вероятностью вызовет наступление события, если отношение шансов (OR) больше 1.

Величины показателей приведены в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей (p25% и p75%, соответственно). Для прогнозирования риска летального исхода использовали методы логистической регрессии и ROC-анализа статистических пакетов MedCalc и SPSS 17.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Как известно, исходная тяжесть состояния при поступлении вносит значительный вклад в определение окончательного исхода. Как видно из табл. 1, все шкалы обладали хорошей калибровкой по данным проведенного ROC-анализа, но у шкал MODS и Чайлд—Пью наблюдалась недостаточная разрешающая способность. Полученные данные не удивительны, так как шкала Чайлд—Пью создана преимущественно для пациентов с хронической печеночной недостаточностью.

Следует отметить, что APACHE III и SOFA обладали хорошей прогностической способностью, с "точкой отсечения" (наилучший баланс между чувствительностью и специфичностью) для APACHE III > 80 баллов и SOFA > 9 баллов. Данный показатель указывает на то, что риск летального исхода при поступлении максимально высок при регистрации вышеуказанных баллов по шкалам APACHE III и SOFA.

При анализе выделенных групп больных обращает на себя внимание, что во 2-й группе наблюдались достоверно более высокие баллы по шкалам APACHE III и SOFA сразу при поступлении в реанимационное отделение. Различий по шкале Чайлд—Пью и MODS между данными группами не отмечено (табл. 2).

На следующем этапе мы оценили вклад различных показателей как независимых предикторов летального исхода (табл. 3).

Большинство авторов склоняются к мнению, что сама по себе печеночная недостаточность сопровождается высокой

### Информация для контакта:

Мусаева Татьяна Сергеевна (Musaeva Tatyana Sergeevna), e-mail: musayeva\_tanya@mail.ru

Таблица 1

## Тяжесть состояния по разным шкалам при поступлении

Шкала оценки тяжести	Калибровка		Разрешающая способность		
	$\chi^2$	$p$	ROC-площадь	$p$	точка отсечения
APACHE III	3,456	0,84	0,969	< 0,0001	> 80
SOFA	10,284	0,113	0,826	< 0,0001	> 9
MODS	9,37	0,154	0,659	0,1252	> 6
Чайлд—Пью	2,48	0,478	0,592	0,3952	> 11

Таблица 2

## Характеристика (в баллах) по шкалам выживших и умерших пациентов с ПОН, включавшей острое поражение печени

Шкала оценки тяжести	1-я группа (выжившие)	2-я группа (умершие)
Возраст	35,58 (31,4—45,9)	37,23 (27,8—52,0)
APACHE III	70,0 (53,0—72,0)	96,0* (88,0—103,25)
MODS	8,0 (5,0—12,0)	10,0 (8,0—12,0)
SOFA	8,0 (6,0—10,0)	12,0* (10,5—14,5)
Чайлд—Пью	11,0 (10,0—12,0)	12,0* (10,5—12,0)

\*  $p < 0, 05$  по Критерию Манна—Уитни.

Таблица 3

## Независимые предикторы летального исхода при острой печеночной недостаточности

Показатель	OR (медиана, 25 и 75 перцентиль)	$p$	Точка отсечения
Креатинин, мкмоль/л	1,19 (1,034—1,4)1	0,002	> 1,5
Фибриноген, г/л	1,44 (1,12—4,67)	0,014	< 1,4
Натрий, ммоль/л	2,34 (1,75—12,4)	0,003	< 129

частотой летальных исходов, но в сочетании с дисфункцией других органов и систем наблюдается значительная летальность [13, 14]. В ряде исследований были выделены основные предикторы неблагоприятного исхода при острой печеночной недостаточности: возраст старше 50 лет, билирубин > 340 мкмоль/л, креатинин > 132 мкмоль/л, ПТВ > 35 [7, 15]. Однако немаловажным фактором оказалось наличие органной дисфункции (одной или нескольких), поэтому, как показало наше исследование, шкала Чайлд—Пью, обычно используемая при определении печеночной недостаточности, продемонстрировала свою несостоятельность.

Следует подчеркнуть, что речь идет именно не об органной "недостаточности", а об органной "дисфункции". С этим, наверное, был связан тот факт, что мы получили всего 3 лабораторных предиктора летального исхода. Именно комплексная оценка при поступлении пациента, а не выделение конкретных лабораторных маркеров, по нашему мнению, обеспечивает понимание тяжести состояния, когда речь идет о дисфункции.

Мы не использовали другие шкалы оценки тяжести, которые приводятся в публикациях, у пациентов с острой печеночной недостаточностью, потому что, например, шкала MELD была разработана в США с 2002 г. для определения очередности трансплантации печени (в связи с ограниченным количеством донорских органов), а критерии Королевского колледжа (Великобритания) эффективны в прогнозировании смерти и необходимости проведения трансплантации печени, однако несостоятельны в прогнозе выживаемости. По данным [9], они имели высокую специфичность (0,83), но низкую чувствительность (0,47).

Наше исследование подтвердило тенденцию выбора общепринятых шкал оценки тяжести состояния — APACHE

III и SOFA; их можно использовать не только при поступлении больного в АРО, но при динамической оценке и они все чаще оказываются востребованными при оценке пациентов с острой печеночной недостаточностью [11, 16, 17].

## ВЫВОДЫ

1. При острой печеночной недостаточности с полиорганной недостаточностью наилучшей прогностической способностью обладают шкалы APACHE III и SOFA.

2. Независимыми предикторами летального исхода при поступлении пациента в ОРИТ являются: креатинин >132 мкмоль/л, фибриноген < 1,4 г/л и натрий < 129 ммоль/л.

## REFERENCES. ЛИТЕРАТУРА \*

1. Rusu E.E., Voiculescu M., Zilisteanu D.S., Ismail G. Molecular adsorbents recirculating system in patients with severe liver failure. Experience of a single Romanian centre. J. Gastrointest. Liver Dis. 2009; 18 (3): 311—6.
2. Marudanayagam R., Shanmugam V., Gunson B. et al. Aetiology and outcome of acute liver failure. HPB (Oxford). 2009; 11 (5): 429—34.
3. Laleman W. Hemodynamic effects of albumin dialysis in patients with liver failure: for better or for worse? Ther. Apheres. Dialys. 2009; 13 (5): 384—92.
- \*4. Хорошилов С.Е., Никулин А.В. Кинетическое моделирование альбуминового диализа при острой печеночной недостаточности. Эфферентная терапия. 2011; 17 (1): 9—13.
5. Yantorno S.E., Kremers W.K., Ruf A.E., Trentadue J.J., Podesta L.G. et al. MELD is superior to King's college and Clichy's criteria to assess prognosis in fulminant hepatic failure. Liver Transplant. 2007; 13: 822—8.
6. Pauwels A., Mostefa-Kara N., Florent C., Levy V.G. Emergency liver transplantation for acute liver failure. Evaluation of London and Clichy criteria. J. Hepatol. 1993; 17: 124—7.
7. Dhiman R.K., Jain S., Maheshwari U., Bhalla A., Sharma N. et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure: An assessment of the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) and King's College Hospital criteria. Liver Transplant. 2007; 13: 814—21.
- 8-9. Cholongitas E., Theocharidou E., Vassianopoulou P., Betrosian A., Shaw S. et al. Comparison of the sequential organ failure assessment score with the King's College Hospital criteria and the model for end-stage liver disease score for the prognosis of acetaminophen-induced acute liver failure. Liver Transpl. 2012; 18: 405—12.
10. Zauner C., Schneeweiss B., Schneider B., Madl C., Klos H., Kranz A. et al. Short-term prognosis in critically ill patients with liver cirrhosis: an evaluation of a new scoring system. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2000; 12: 517—22
11. Wehler M., Kokoska J., Reulbach U., Hahn E.G., Strauss R. Short-term prognosis in critically ill patients with cirrhosis assessed by prognostic scoring systems. Hepatology; 2001; 34: 255—61.
12. Aggarwal A., Ong J.P., Younossi Z.M., Nelson D.R., Hoffman-Hogg L., Arroliga A.C. Predictors of mortality and resource utilization in cirrhotic patients admitted to the medical ICU Chest. 2001; 119: 1489—97.
13. Kramer L., Jordan B., Druml W., Bauer P., Metzitz P.G.H. Incidence and prognosis of early hepatic dysfunction in critically ill patients. A prospective multicenter study. Crit. Care Med. 2007; 35: 1099—104.
14. Chatzicostas C., Roussomoustakaki M., Notas G. et al. A comparison of Child—Pugh, APACHE II and APACHE III scoring systems in predicting hospital mortality of patients with liver cirrhosis. BMC Gastroenterol. 2003; 3: 7.
15. Wlodzimirow K.A., Eslami S., Chamuleau R., Nieuwoudt M. Prediction of poor outcome in patients with acute liver failure. Systematic review of prediction models. PLoS ONE. 2012; 7 (12): e50952.
16. Cholongitas E.B., Betrosian A., Leandro G., Shaw S., Patch D. et al. King's criteria, APACHE II, and SOFA scores in acute liver failure. Hepatology. 2006; 43: 881.
17. Freire P., Romãozinho J.M., Amaro P., Ferreira M., Sofia C. Prognostic scores in a gastroenterology intensive care unit. Rev. Esp. Enferm. Dig. 2010; 102 (10): 596—601.

\*\*\*

- \*4. Horoshilov S.E., Nikulin A.V. Kinetic modeling of albumin dialysis in acute liver failure. Efferentnaja terapija. 2011; 17 (1): 9—13 (in Russian).

Поступила 15.05.13