

<https://doi.org/10.21320/1818-474X-2024-2-83-93>

## Прогнозирование неблагоприятного исхода у больных с печеночной недостаточностью на фоне синдрома механической желтухи: проспективное наблюдательное исследование

М.В. Петрова <sup>1,\*</sup>, И.В. Мамошина <sup>2</sup>


<sup>1</sup> ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Россия

<sup>2</sup> БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница», Орел, Россия

### Реферат

**АКТУАЛЬНОСТЬ:** Специализированные оценочные шкалы, разработанные для оценки выживаемости и летальности пациентов после трансплантации печени, не валидизированы применительно к печеночной недостаточности (ПН) на фоне механической желтухи (МЖ). **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** Определить прогностическую ценность многопараметрических оценочных шкал и выявить предикторы неблагоприятного исхода при ПН на фоне МЖ. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** В проспективное наблюдательное одноцентровое исследование включены 53 пациента с верифицированным диагнозом ПН на фоне МЖ доброкачественного генеза, подвергшиеся декомпрессии желчевыводящих путей. В зависимости от исхода заболевания выделено две группы: с благоприятным ( $n = 27, 51\%$ ) и неблагоприятным ( $n = 26, 49\%$ ) исходами. Для динамической оценки течения заболевания определены временные точки исследования: 1, 3, 7, 11-е сутки после декомпрессионного вмешательства. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статистических программ анализа данных общественных наук IBM SPSS Statistics 22. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** На основании логистического регрессионного анализа рассчитаны чувствительность и специфичность шкал в прогнозировании ПН на фоне МЖ. Площадь под кривой ошибок (area under the curve receiver operating characteristic, AUC ROC) для шкалы Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) составила 0,862, для шкалы Model for End-stage Liver Disease (MELD) — 0,882, для шкалы Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) — 0,864, для шкалы Child—Turcotte—Pugh — 0,813. Значения чувствительности и специфичности для шкалы SOFA составили 78,9 и 77,8 %, для шкалы MELD — 80,8 и 79,7 %,

## Predicting an unfavorable outcome in patients with liver failure associated with obstructive jaundice syndrome: a prospective observational study

M.V. Petrova <sup>1,\*</sup>, I.V. Mamoshina <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Regional Clinical Hospital, Orel, Russia

### Abstract

**INTRODUCTION:** Specialized scales developed to assess survival and mortality of patients after liver transplantation have not been validated when applied to liver failure in the setting of obstructive jaundice. **OBJECTIVE:** To determine the prognostic value of multiparametric scoring scales and to identify predictors of unfavorable outcome in liver failure due to obstructive jaundice. **MATERIALS AND METHODS:** 53 patients with confirmed liver failure due to obstructive jaundice of benign etiology who underwent biliary decompression were included in this prospective, observational, single-center study. Depending on the outcome two groups were distinguished: with favorable ( $n = 27, 51\%$ ) and with unfavorable outcome ( $n = 26, 49\%$ ). The following time points were defined for the dynamic evaluation of the course of the disease: day 1, day 3, day 7, and day 11 after decompression. Statistical processing of the data was performed using IBM SPSS Statistics 22 software for social science data analysis. **RESULTS:** The sensitivity and specificity of the studied scales in predicting liver failure due to obstructive jaundice were calculated on the basis of receiver operating characteristic (ROC) analysis. The AUROC for the SOFA was 0.862, for the MELD — 0.882, for the APACHE II — 0.864, for the Child-Turcotte-Pugh — 0.813. The sensitivity and specificity values for the SOFA were 78.9 and 77.8 %, for the MELD — 80.8 and 79.7 %, for the APACHE II — 57.7 and 81.9 %, and for the Child-Turcotte-Pugh — 75.1 and 70.9 %, respectively. Albumin was an independent predictor of unfavorable outcome (AUC ROC 0.909,  $p = 0.01$ ), sensitivity 88.6 %, specificity 85.2 %. **CONCLUSIONS:** The scales presented in the study and the biomarker candidate “albumin” showed significant prognostic ability, but low values of sensitivity and specificity (less than 80 %) in some points of the study require the

для шкалы APACHE II — 57,7 и 81,9 %, для шкалы Child—Turcotte—Pugh — 75,1 и 70,9 % соответственно. Независимым предиктором неблагоприятного исхода является альбумин (AUC ROC 0,909,  $p = 0,01$ ), чувствительность — 88,6 %, специфичность — 85,2 %. **Выводы:** Представленные в исследовании шкалы (SOFA, MELD, APACHE II, Child—Turcotte—Pugh) и кандидатный биомаркер «альбумин» показали значимую прогностическую способность, но невысокие значения чувствительности и специфичности (менее 80 %), в некоторых точках исследования требуется поиск дополнительных предикторов неблагоприятного исхода ПН на фоне МЖ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** механическая желтуха, печеночная недостаточность, оценочные шкалы, исход лечения

\* *Для корреспонденции:* Петрова Марина Владимировна — д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научно-клинической деятельности ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», заведующая кафедрой анестезиологии и реаниматологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия; e-mail: mail@petrovamv.ru

☑ *Для цитирования:* Петрова М.В., Мамошина И.В. Прогнозирование неблагоприятного исхода у больных с печеночной недостаточностью на фоне синдрома механической желтухи: проспективное наблюдательное исследование. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2024;2:83–93. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2024-2-83-93>

📅 *Поступила:* 05.03.2023

📅 *Принята к печати:* 28.02.2024

📅 *Дата онлайн-публикации:* 27.04.2024

search for additional predictors of unfavorable outcome of liver failure due to obstructive jaundice.

**KEYWORDS:** obstructive jaundice, liver failure, scoring scales, treatment outcome

\* *For correspondence:* Marina V. Petrova — Dr. Med. Sci., professor, Deputy Director for Scientific and Clinical Activities of the Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Head of the Department of Anesthesiology and Reanimatology of the Medical Institute of the People's Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia; e-mail: mail@petrovamv.ru

☑ *For citation:* Petrova M.V., Mamoshina I.V. Predicting an unfavorable outcome in patients with liver failure associated with obstructive jaundice syndrome: a prospective observational study. Annals of Critical Care. 2024;2:83–93. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2024-2-83-93>

📅 *Received:* 05.03.2023

📅 *Accepted:* 28.02.2024

📅 *Published online:* 27.04.2024

DOI: 10.21320/1818-474X-2024-2-83-93

## Введение

Механическая желтуха (МЖ) (синонимы: подпеченочная, обтурационная, обструктивная) — синдром, возникающий при нарушении оттока желчи в двенадцатиперстную кишку [1]. Показатели летальности среди больных с синдромом МЖ, по данным различных авторов, достигают 20–60 % [2, 3].

Основной причиной неблагоприятного исхода является печеночная недостаточность (ПН) с быстро развивающейся дисфункцией печени, нарастающим ухудшением биохимических показателей, декомпенсацией других органов и систем по мере прогрессирования процесса [2, 3]. Основной принцип хирургической тактики — это выполнение минимально инвазивных вмешательств, направленных на декомпрессию желче-

выводящих путей с целью купирования МЖ и восстановление оттока желчи в двенадцатиперстную кишку [1, 4]. Быстрая и точная оценка тяжести ПН на фоне синдрома МЖ, наряду с прогнозированием ее дальнейшего исхода, является актуальным вопросом современной интенсивной терапии, определяющим тактические позиции в лечении пациента [5, 6].

Для объективной оценки выраженности ПН на фоне синдрома МЖ используют различные критерии, шкалы, цель которых заключается в определении тяжести патологического процесса, оценке прогноза заболевания и формировании адекватных схем терапии [5, 6]. Однако применение имеющихся методик не всегда дает возможность решить вышеуказанные задачи [7, 8]. Традиционно для прогноза течения и исхода ПН на фоне синдрома МЖ в отделении интенсивной терапии используются

шкалы, позволяющие оценить тяжесть состояния пациентов с заболеваниями органов гепатобилиарной зоны: шкала подсчета баллов для оценки терминальных стадий заболеваний печени и прогноза жизни у пациентов с конечной стадией ПН (MELD), Child—Turcotte—Pugh, Maddrey, Schindl их модификации и ряд других; а также универсальные многопараметрические шкалы оценки тяжести состояния критических больных: шкала оценки острой физиологии и хронического здоровья (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II — APACHE II), интегральная система оценки органной дисфункции (Sequential Organ Failure Assessment — SOFA) [8, 9]. Ряд авторов в своих исследованиях демонстрирует недостаточную воспроизводимость и прогностическую значимость шкал в отношении ПН на фоне МЖ [8]. Так, шкала MELD была разработана в 2002 г. для прогнозирования летальности в течение 3 мес. после процедуры трансъюгулярного внутривенного портосистемного шунтирования. Впоследствии было установлено, что она имеет значение при определении прогноза и приоритизации тактической позиции в трансплантации печени. В последние годы появились работы, посвященные применению шкалы MELD для прогнозирования послеоперационной ПН после резекции печени [8, 10]. Шкала Child—Turcotte—Pugh — оценочная методика, предназначенная для определения тяжести циррозов печени и выживаемости пациента и позволяющая оценить вероятность неблагоприятного исхода заболевания. Впервые метод был опубликован в 1964 г. учеными-медиками Мичиганского университета Ч. Чайлдом и Д. Тюркоттом, в 1972 г. усовершенствован группой британских медиков во главе с Пью. В окончательном варианте шкала Child—Turcotte—Pugh включает оценку детоксикационной (уровень билирубина, выраженность энцефалопатии) и синтетической (уровень альбумина и международного нормализованного отношения) функций печени, а также оценку синдрома портальной гипертензии [11]. Одной из самых распространенных интегральных систем определения степени тяжести состояния пациента является шкала APACHE II, разработанная и внедренная W.A. Knauss et al. (1981). Недостатком данной шкалы является возможность ее использования только для тяжелых больных в отделении интенсивной терапии из-за опасения переоценки степени тяжести у остальных пациентов [12, 13]. Шкала SOFA, заключающаяся в последовательной оценке органной недостаточности и включающая шесть основных параметров (дыхательная, сердечно-сосудистая, нервная системы, функции почек, печени и свертывающая система крови), была создана рабочей группой Европейского общества интенсивной терапии и принята на Парижской согласительной конференции в 1994 г. Но вышеуказанная шкала в большей степени предназначена для быстрого подсчета баллов и описания ряда осложнений у больных в критическом состоянии, чем для прогноза исхода заболевания [14, 15].

Таким образом, в литературных данных на текущее время мало информации о возможности применения вышеуказанных шкал для прогнозирования ПН на фоне синдрома МЖ, а использование имеющихся критериев не всегда дает полноценную оценку тяжести заболевания, что оказывает влияние на объем проводимого лечения [5, 8]. Безусловно, ведущее место в лечебной тактике при МЖ занимает декомпрессия желчевыводящей системы различными способами (рентгено-радиологическими, эндоскопическими, хирургическими). Интенсивная терапия включает применение гепатопротекторов, играющих важную роль в уменьшении уровня фракций билирубина, инфузионную терапию (направлена на восстановление микроциркуляции, выведение токсических эндогенных веществ из организма) [4]. При развитии таких осложнений МЖ, как острая почечная недостаточность и ПН, актуальными становятся экстракорпоральные методы лечения, что особенно важно для пациентов группы риска неблагоприятного исхода [16].

## Цель исследования

Определить прогностическую ценность многопараметрических оценочных шкал и выявить предикторы неблагоприятного исхода при ПН на фоне МЖ.

## Материалы и методы

В настоящее проспективное наблюдательное одноцентровое исследование сплошной выборки включены 53 пациента с ПН на фоне синдрома МЖ доброкачественного генеза. Персональные данные пациентов анонимизированы. Диагноз заболевания устанавливали по результатам проведенных клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования с применением клинических рекомендаций, разработанных рабочей группой по МЖ Российского общества хирургов (2018) [1]. Этиологически популяция пациентов представлена: в 66 случаях холедохолитиазом (66 %); в 30 случаях — рубцовыми стриктурами желчных протоков (30 %); интраоперационными повреждениями общего желчного протока в 4 случаях (4 %). Согласно классификации тяжести МЖ Э.И. Гальперина [5] 11 пациентов (21 %) были отнесены к классу С, 28 (53 %) — к классу В и 14 (26 %) пациентов — к классу А.

В соответствии с клиническими рекомендациями по МЖ, разработанными рабочей группой Российского общества хирургов (2018), всем больным с целью декомпрессии желчевыводящих путей выполнялись различные варианты антеградных минимально инвазивных вмешательств под контролем ультразвукового исследования и рентгенотелевидения на фоне патогенетически обоснованной комплексной консервативной терапии в условиях отделения интенсивной терапии.

Критерии включения в исследование: пациенты старше 18 лет с доброкачественным поражением печени, подвергшиеся для разрешения МЖ антеградной декомпрессии желчевыводящих путей в течение первых суток госпитализации в стационар; отсутствие хронических воспалительных заболеваний печени. Критерии исключения из исследования: возраст моложе 18 лет, невозможность оценки факторов, включенных в исследование, декомпенсированная сопутствующая патология; хронические воспалительные заболевания печени.

Мониторинг развития нарушения функционального состояния печени на основании клинических и лабораторных данных с проведением оценки тяжести состояния пациентов по шкалам APACHE II, SOFA, MELD, Child—Turcotte—Pugh [2] осуществлялся в день госпитализации, на 3, 7 и 11-е сутки после декомпрессионного вмешательства. Для характеристики по шкалам тяжести состояния проводился анализ следующих лабораторных показателей: уровень тромбоцитов, лейкоцитов, гематокрита сыворотки крови (автоматический гематологический анализатор «UniCel DxH800», Beckman Coulter, США); уровень билирубина, альбумина, креатинина, электролиты крови (биохимический анализатор «AU480», Beckman Coulter, США); маркеров системы гемостаза — международное нормализованное отношение (коагулометр-автомат «АМАХ DESTINY-plus», Ирландия); газового состава, кислотно-щелочного состояния и уровня лактата в сыворотке крови (автоматизированный анализатор «ABL-800 Flex», Radiometer, Дания). Параметры гемодинамики контролировались с помощью прикроватного монитора Mindray BeneView T1 (Mindray, Китай). Степень выраженности асцита оценивалась при помощи аппарата для ультразвукового исследования SonoScape S11 (SonoScape, Китай).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статистических программ анализа данных общественных наук IBM SPSS Statistics 22. Представление показателей включало расчет 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. Площадь под рабочей характеристической кривой (Area Under Receiver Operator Curve — AUROC) показывает, насколько хорошо модель дифференцирует пациентов с благоприятным и неблагоприятным прогнозом. Для моделей, прогнозирующих летальный исход, надежная разрешающая способность (по данным AUROC) составила более 0,9. С целью проверки точности полученных результатов в данном исследовании применяли методы, рекомендуемые для малых выборок, такие как двухфакторный непараметрический (ранговый) дисперсионный анализ Фридмана, *H*-критерий Краскела—Уоллиса для непараметрического (рангового) однофакторного дисперсионного анализа, *U*-критерий Манна—Уитни. Статистически значимые результаты учитывали при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

В исследование включены 53 пациента: 26 (49 %) мужчин и 27 (51 %) женщин, средний возраст  $60 \pm 3,8$  года. В зависимости от исхода заболевания пациенты были разделены на две категории: 1-я группа — с благоприятным исходом (27/51 %) течения заболевания, 2-я группа — с неблагоприятным исходом (26/49 %). Оценку проводили по результатам 30-дневной летальности. Причинами неблагоприятного исхода являлись ПН (8/31 %), полиорганная недостаточность (6/26 %), холангит (4/15 %), почечная недостаточность (4/15 %), сепсис (3/12 %), желудочно-кишечное кровотечение (1/4 %). В представленном исследовании группы пациентов были сравнимы не только по гендерной принадлежности и возрасту, но и не имели статистически значимых различий по основным оценочным шкалам (табл. 1).

На первом этапе исследования анализу подверглись многопараметрические оценочные шкалы применительно к популяции пациентов с ПН на фоне синдрома МЖ, традиционно используемые в отделении интенсивной терапии. Все анализируемые оценочные шкалы тяжести (SOFA, MELD, APACHE II и Child—Turcotte—Pugh) показали очень хорошую прогностическую точность в отношении развития неблагоприятного исхода ПН на фоне МЖ. Шкала SOFA при анализе в четырех временных точках исследования продемонстрировала чувствительность 78,9 % (73,1–84,6 %), специфичность 77,8 % (74,1–81,5 %), площадь под ROC-кривой (AUC) 0,862 (0,820–0,904); 95 %-й доверительный интервал (95% ДИ) 0,707–0,823 ... 0,933–0,985;  $p = 0,04$ , точка отсечения — более 8 баллов. У шкалы MELD чувствительность в данном исследовании составила 80,8 % (73,1–88,5 %), специфичность — 79,7 % (74,1–85,2 %), площадь под ROC-кривой (AUC) 0,882 (0,872–0,892); 95 % ДИ 0,779–0,806 ... 0,965–0,984;  $p = 0,01$ , точка отсечения — 15 баллов. Для шкалы APACHE II чувствительность составила 57,7 %, специфичность — 88,9 %, площадь под ROC-кривой (AUC) 0,864; 95 % ДИ 0,550–0,777;  $p = 0,04$ , точка отсечения — более 30 баллов. Площадь под кривой операционной характеристики (AUROC) для шкалы Child—Turcotte—Pugh была равна 0,810 (0,758–0,863); 95 % ДИ 0,629–0,966;  $p = 0,03$ , точка отсечения — более 12 баллов при значениях чувствительности и специфичности 75,1 % (69,2–80,8 %) и 70,9 % (63,0–88,9 %) соответственно.

Вышеуказанные результаты статистического анализа прогнозирования исхода при ПН на фоне синдрома МЖ для шкал APACHE II и Child—Turcotte—Pugh, SOFA и MELD представлены в табл. 2.

ROC-кривые логистических моделей с рассматриваемыми предикторами (шкала SOFA и шкала MELD) прогнозирования неблагоприятного исхода ПН при синдроме МЖ представлены на рис. 1, 2.

Полученные результаты указывают на высокую прогностическую способность многопараметрических

**Таблица 1.** Распределение групп больных, включенных в исследование, по полу, возрасту и оценочным клиническим шкалам

**Table 1.** The distribution of the groups of patients included in the study based on sex, age, and clinical assessment scoring systems

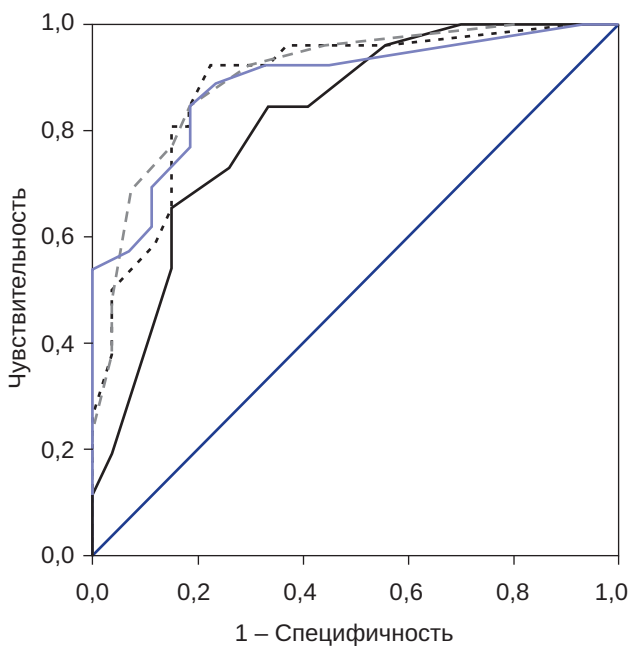
Характеристика	1-я группа (n = 27)	2-я группа (n = 27)	p
Возраст пациентов, среднее (минимум-максимум), лет (ср. ар.)	63,5 (37–85)	61,9 (35–88)	< 0,09
Мужчины/женщины, % (ср. ар.)	14/13 (51,9/48,1)	12/14 (48,3/51,7)	< 0,05
SOFA, баллы Me (ИР)	7,4 (4,0–9,0)	8,8 (6,0–10,0)	< 0,05
APACHE II, баллы Me (ИР)	21,1 (9,0–28,0)	23,8 (12,0–32,0)	< 0,05
MELD, баллы Me (ИР)	16,8 (10,0–23,0)	18,2 (13,0–28,0)	< 0,04
Child—Turcotte—Pugh, баллы Me (ИР)	12,1 (11,0–14,0)	14,2 (12,0–15,0)	< 0,04

Значимое межгрупповое различие  $p < 0,05$ .

Me — медиана; ИР — интерквартильный размах; ср. ар. — среднее арифметическое.

Significant intergroup difference  $p < 0.05$ .

Me — median; ИР — interquartile range; ср. ар. — arithmetic mean.

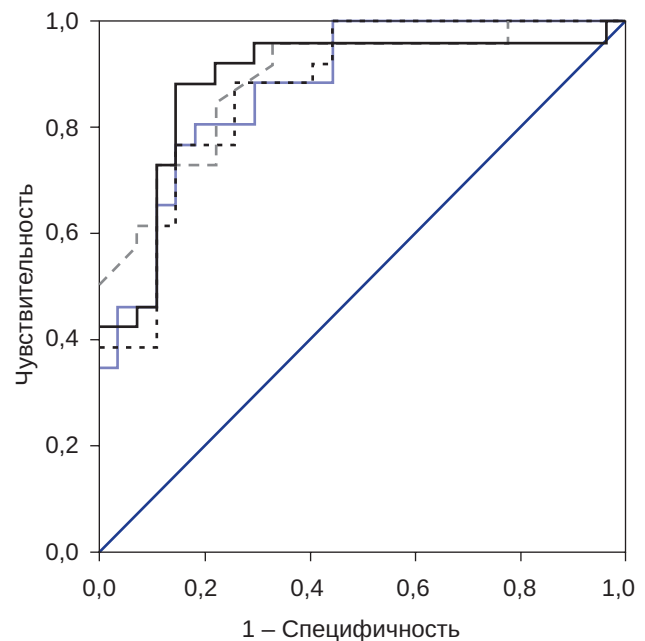


Источник кривой: предиктор «шкала SOFA»

— День 1    -- День 3    ... День 7  
— День 11    — Опорная линия

**Рис. 1.** ROC-кривые прогнозирования неблагоприятного исхода печеночной недостаточности при синдроме механической желтухи в четырех временных точках исследования с предиктором «шкала SOFA»

**Fig. 1.** ROC-curves predicting adverse outcome of liver failure due to obstructive jaundice at four time points with "SOFA score"



Источник кривой: предиктор «шкала MELD»

— День 1    -- День 3    ... День 7  
— День 11    — Опорная линия

**Рис. 2.** ROC-кривые прогнозирования неблагоприятного исхода печеночной недостаточности при синдроме механической желтухи в четырех временных точках исследования с предиктором «шкала MELD»

**Fig. 2.** ROC-curves predicting adverse outcome of liver failure due to obstructive jaundice at four time points with "MELD score" predictor

**Таблица 2.** Результаты ROC-анализа логистической модели прогнозирования тяжести синдрома печеночной недостаточности на фоне синдрома механической желтухи с предикторами «шкала APACHE II», «шкала Child—Turcotte—Pugh», «шкала SOFA» и «шкала MELD» в динамике

**Table 2.** Results of ROC analysis of a logistic model predicting the severity of liver failure syndrome caused by obstructive jaundice with the predictors "APACHE II", "Child-Turcotte-Pugh score", "SOFA score" and "MELD score" in dynamics

Сутки	Площадь под ROC-кривой	Стандартная ошибка	$p^*$	Асимптотический 95 % ДИ		Se, %	Sp, %
				нижняя граница	верхняя граница		
Шкала APACHE II							
1	0,864	0,058	0,04	0,750	0,977	57,7	88,9
Шкала Child—Turcotte—Pugh							
1	0,867	0,050	0,05	0,769	0,964	69,2	88,2
3	0,758	0,066	0,01	0,629	0,887	80,8	63,0
7	0,863	0,052	0,05	0,761	0,966	73,1	78,9
11	0,769	0,067	0,01	0,638	0,900	69,2	77,8
Шкала MELD							
1	0,887	0,049	0,00	0,791	0,984	88,5	85,2
3	0,892	0,044	0,00	0,806	0,978	73,1	77,8
7	0,872	0,048	0,01	0,779	0,965	76,9	74,1
11	0,876	0,046	0,01	0,785	0,967	80,8	85,2
Шкала SOFA							
1	0,820	0,058	0,05	0,707	0,933	73,1	74,1
3	0,904	0,041	0,04	0,823	0,985	76,9	76,9
7	0,890	0,046	0,04	0,801	0,980	80,8	81,5
11	0,890	0,046	0,04	0,800	0,979	84,6	81,5

\* Значимое межгрупповое различие  $p < 0,05$  по критерию Манна—Уитни.  
 Se — чувствительность; Sp — специфичность.  
 \* Significant intergroup difference  $p < 0.05$  according to the Mann-Whitney  $U$ -test.  
 Se — sensitivity; Sp — specificity.

оценочных шкал тяжести, но недостаточные значения чувствительности и специфичности не позволяют использовать их в качестве самостоятельного предиктора неблагоприятного исхода ПН при синдроме МЖ, что определяет необходимость поиска дополнительных предикторов.

На следующем этапе исследования проведена проверка статистической значимости лабораторных данных, рутинно применяемых в практике, в качестве независимых предикторов неблагоприятного исхода заболевания. С этой позиции регрессионный анализ выявил только два лабораторных биомаркера: тромбоциты и альбумин.

Показатель «тромбоциты» продемонстрировал статистически значимые результаты по интегральному показателю качества прогнозирования неблагоприятного исхода заболевания (площадь под ROC-кривой

(AUC) 0,816 (0,796–0,835); 95 % ДИ 0,967–0,991 ... 0,978–0,994;  $p = 0,01$ ), но невысокие значения чувствительности и специфичности (71,15 % (65,4–76,9 %) и 72,3 % (70,4–74,1 %) соответственно) при точке отсечения  $115 \times 10^9/л$ .

Показатель «альбумин» в качестве независимого предиктора неблагоприятного исхода заболевания при использовании метода логистической регрессии продемонстрировал чувствительность 88,6 % (84,6–92,3 %), специфичность — 85,2 % (77,8–92,6 %), площадь под ROC-кривой (AUC) 0,909 (0,891–0,927); 95 % ДИ 0,434–0,759 ... 0,579–0,841;  $p = 0,01$  при точке отсечения 28,3 г/л.

Результаты статистического анализа показателей «тромбоциты» и «альбумин» с позиции прогнозирования неблагоприятного исхода ПН при синдроме МЖ представлены в табл. 3.

**Таблица 3.** Параметры логистических моделей лабораторных предикторов — показателей прогнозирования тяжести печеночной недостаточности на фоне синдрома механической желтухи в динамике

**Table 3.** Parameters of logistic models of laboratory predictors-indicators for prognosis of severity of liver failure caused by obstructive jaundice syndrome in dynamics

Показатель биохимии	Отношение шансов*	Асимптотический 95 % ДИ	$p^{**}$	Se, %	Sp, %	Площадь под ROC-кривой	Порог отсечения
При поступлении пациентов в стационар							
Тромбоциты	0,984	0,975–0,993	0,01	65,4	70,4	0,806	$114 \times 10^9/\text{л}$
Альбумин	0,635	0,498–0,810	0,01	92,3	81,5	0,925	25,5 г/л
На 3-и сутки лечения в стационаре							
Тромбоциты	0,986	0,978–0,994	0,01	73,1	74,1	0,796	$115 \times 10^9/\text{л}$
Альбумин	0,698	0,579–0,841	0,01	84,6	81,5	0,891	28,0 г/л
На 7-е сутки лечения в стационаре							
Тромбоциты	0,979	0,967–0,991	0,01	76,9	70,4	0,835	$110 \times 10^9/\text{л}$
Альбумин	0,574	0,434–0,759	0,01	88,5	92,6	0,927	26,0 г/л
На 11-е сутки лечения в стационаре							
Тромбоциты	0,981	0,971–0,992	0,01	76,9	70,4	0,830	$105 \times 10^9/\text{л}$
Альбумин	0,592	0,452–0,775	0,00	84,6	77,8	0,910	26,5 г/л
* Снижение риска возникновения летального исхода на 1 ед. измерения. ** Значимое межгрупповое различие $p < 0,05$ по критерию Манна—Уитни. Se — чувствительность; Sp — специфичность. * Reducing the risk of death by 1 unit. ** Significant intergroup difference $p < 0.05$ according to the Mann-Whitney $U$ -test. Se — sensitivity; Sp — specificity.							

ROC-кривые логистических моделей с рассматриваемыми предикторами прогнозирования неблагоприятного исхода ПН при синдроме МЖ представлены на рис. 3 и 4.

Полученные результаты указывают на высокую прогностическую способность альбумина, но невысокие значения чувствительности и специфичности в некоторых точках исследования (3-и и 11-е сутки) не позволяют рассматривать их в качестве надежных предикторов неблагоприятного исхода ПН на фоне синдрома МЖ.

## Обсуждение

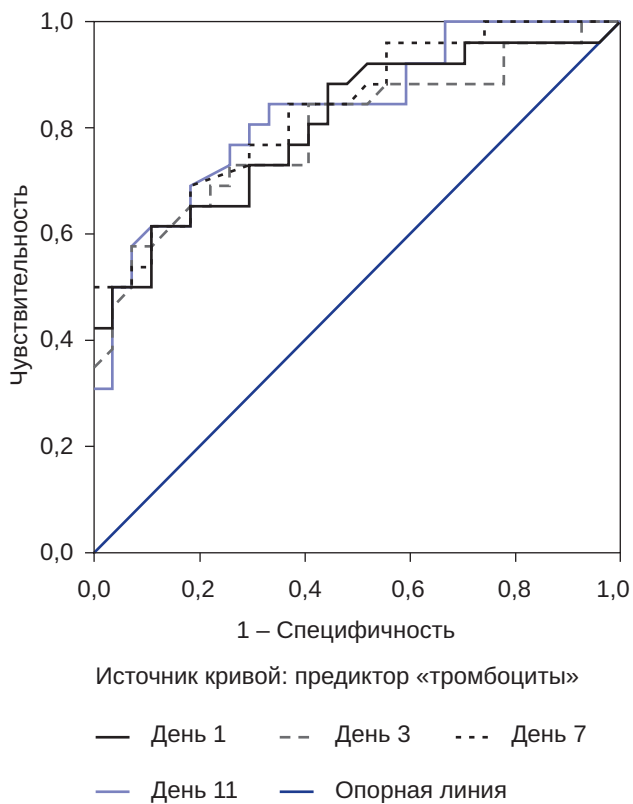
Число пациентов с заболеваниями органов гепатопанкреатодуоденальной зоны, осложненными синдромом МЖ, продолжает увеличиваться, сохраняя высокую послеоперационную летальность, достигающую 12,5 % [2, 13, 17]. Основной причиной, приводящей к неблагоприятному исходу и ухудшению результатов хирургического лечения при синдроме МЖ, является прогрессирующая ПН, проблема лечения которой остается серьезной и актуальной на сегодняшний день [4].

Оценка тяжести состояния больных с ПН на фоне синдрома МЖ, находящихся в отделении интенсивной

терапии, — неотъемлемая часть лечебно-диагностического процесса. Применяются всевозможные критерии, шкалы, целью которых является своевременное определение тяжести патологического процесса с последующим формированием адекватных схем терапии [6, 9, 18, 19]. Однако к настоящему времени в литературных источниках очень мало данных об их прогностической способности в отношении исхода ПН на фоне синдрома МЖ [9, 20].

В данном исследовании анализу подверглись пациенты, распределенные на две группы в зависимости от исхода заболевания, с диагнозом ПН на фоне синдрома МЖ доброкачественного генеза. В представленном исследовании группы пациентов были сравнимы не только по гендерной принадлежности и возрасту, но и не имели статистически значимых различий по основным оценочным шкалам.

Применительно к популяции пациентов с ПН на фоне синдрома МЖ анализу подверглись шкалы, позволяющие оценить тяжесть состояния больных с заболеваниями органов гепатобилиарной зоны (MELD, Child—Turcotte—Pugh), и универсальные многопараметрические шкалы для оценки тяжести состояния критических пациентов (APACHE II и SOFA). Все анализируемые оценочные шкалы продемонстрировали очень хорошую прогностическую точность в отношении не-

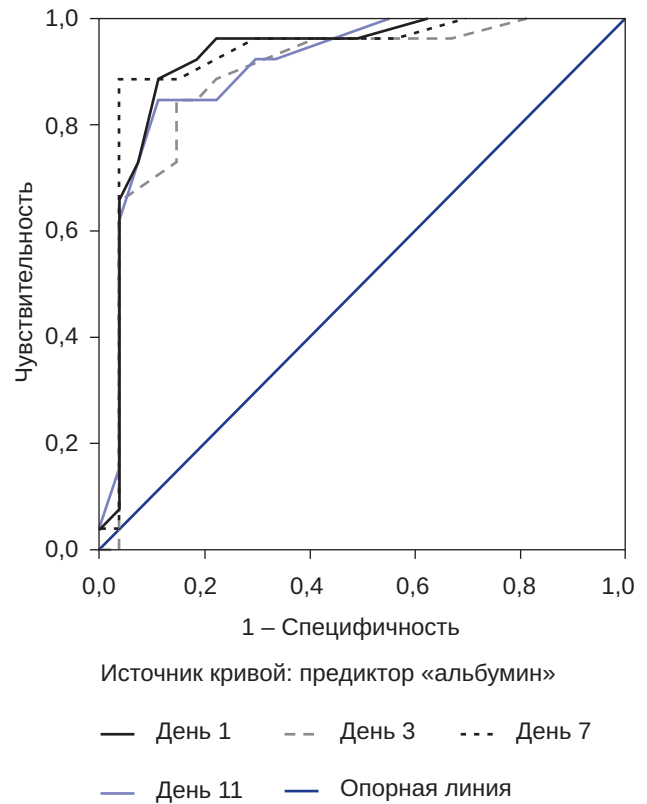


**Рис. 3.** ROC-кривые прогнозирования неблагоприятного исхода печеночной недостаточности при синдроме механической желтухи в четырех временных точках исследования с предиктором «тромбоциты»

**Fig. 3.** ROC curves predicting adverse outcome of liver failure due to obstructive jaundice at four time points with predictor "platelets"

благоприятного исхода ПН на фоне синдрома МЖ, но недостаточные значения чувствительности и специфичности. Так, площадь под кривой операционной характеристики (AUROC) для шкалы SOFA составляет 0,862 (0,820–0,904),  $p = 0,04$ , точка отсечения — более 8 баллов, что свидетельствует о максимально высоком риске летального исхода при регистрации вышеуказанных значений; чувствительность — 78,9 % (73,1–84,6 %), специфичность — 77,8 % (74,1–81,5 %). К сожалению, в литературе отсутствуют данные о прогностической способности этой шкалы для определения исхода ПН на фоне МЖ.

Для шкалы APACHE II площадь под ROC-кривой кривой (AUROC) составила 0,864; 95 % ДИ 0,550–0,777;  $p = 0,04$ , точка отсечения — более 30 баллов при мало-значимых показателях чувствительности (57,7 %) и специфичности (81,9 %). Подобный результат получен в работе Kądziołka I. et al., где показано значительное занижение степени тяжести больных с синдромом МЖ при использовании шкалы APACHE II по сравнению с другими оценочными системами, что не позволяет ре-



**Рис. 4.** ROC-кривые прогнозирования неблагоприятного исхода печеночной недостаточности при синдроме механической желтухи в четырех временных точках исследования с предиктором «альбумин»

**Fig. 4.** ROC curves predicting adverse outcome of liver failure due to obstructive jaundice at four time points with predictor "albumin"

комендовать ее для прогнозирования течения и исхода заболевания [12].

Чувствительность шкалы MELD на протяжении исследования находилась в интервале 73,1–88,5 % (80,8 %), специфичность — 74,1–85,2 % (79,7 %), площадь под ROC-кривой (AUC) 0,882 (0,872–0,892); 95 % ДИ 0,779–0,806 ... 0,965–0,984;  $p < 0,01$ , точка отсечения — более 15 баллов. В исследовании Американского колледжа хирургов в рамках Национальной программы улучшения качества хирургической помощи установлена хорошая прогностическая способность шкалы MELD в отношении 30-дневной летальности для пациентов с показателями от 10 до 22 баллов, но риск для пациентов с более высокими показателями оказался недооценен [21]. Этим, очевидно, можно объяснить недостаточную прогностическую способность рассматриваемой шкалы применительно к популяции пациентов с ПН на фоне синдрома МЖ.

У шкалы Child–Turcotte–Pugh в нашем исследовании площадь под ROC-кривой (AUC) равна 0,813 (0,758–0,867); 95 % ДИ 0,0629–0,966;  $p = 0,03$ , точка от-



сечения — более 12 баллов, чувствительность — 75,1 % (69,2–80,8 %) и специфичность — 70,9 % (63,0–78,9 %). В своей работе Mohamed Elmeliy et al. указали на ограничения использования шкалы Child—Turcotte—Pugh для категории больных с онкологической патологией, так как гипоальбуминемия, энцефалопатия и асцит могут быть связаны с течением онкологического процесса или метастазами, а не с нарушением функции печени. Это не позволяет рекомендовать использование шкалы Child—Turcotte—Pugh кроме основного предназначения [22], чем, очевидно, и объясняется полученный в нашем исследовании результат.

Таким образом, анализируемые многопараметрические оценочные шкалы обладают высокой, но все же недостаточной прогностической способностью в отношении исхода ПН на фоне синдрома МЖ (в некоторых точках исследования значения чувствительности и специфичности менее 80 %), что определяет необходимость поиска дополнительных предикторов.

Некоторые авторы основными предикторами неблагоприятного исхода ПН при синдроме МЖ указывают возраст старше 50 лет, уровень билирубина свыше 340 мкмоль/л и креатинина более 132 мкмоль/л, показатель протромбинового времени свыше 35 с [23, 24]. В нашем исследовании установлено, что статистически значимыми изменениями, отражающими вероятность неблагоприятного исхода заболевания, обладают два лабораторных биомаркера: тромбоциты (площадь под ROC-кривой (AUC) 0,816 (0,796–0,835); 95 % ДИ 0,967–0,991 ... 0,978–0,994;  $p = 0,01$ , чувствительность — 71,15 % (65,4–76,9 %), специфичность — 72,3 % (70,4–74,1 %)), и альбумин (площадь под ROC-кривой (AUC) 0,909 (0,891–0,927); 95 % ДИ 0,434–0,759 ... 0,579–0,841;  $p = 0,01$ , чувствительность — 84,6–92,3 %, специфичность — 77,8–92,6 %).

Полученные результаты указывают на хорошую прогностическую точность тромбоцитов и отличную для альбумина, однако значения чувствительности и специфичности в некоторых точках исследования также не позволяют рассматривать их в качестве надежных самостоятельных предикторов неблагоприятного исхода ПН на фоне синдрома МЖ.

#### ORCID авторов:

Петрова М.В. — 0000-0003-4272-0957

## Заключение

По результатам исследования, многопараметрические оценочные шкалы тяжести состояния SOFA, APACHE II, Child—Turcotte—Pugh, MELD продемонстрировали хорошую, а кандидатный биомаркер «альбумин» — отличную прогностическую способность в отношении развития неблагоприятного исхода у пациентов с ПН на фоне синдрома МЖ. Однако недостаточные значения чувствительности и специфичности (менее 80 %) в некоторых точках исследования не позволяют рассмотреть их как самостоятельные предикторы неблагоприятного исхода. Это требует дальнейшего поиска факторов, позволяющих прогнозировать развитие ПН при синдроме МЖ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Disclosure.** The authors declare no competing interests.

**Вклад авторов.** Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

**Author contribution.** All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

**Этическое утверждение.** Для примененного дизайна исследования одобрение этического комитета не требовалось.

**Ethics approval.** Ethic approval by the local Ethical Committee is not required for current study design.

**Декларация о наличии данных.** Данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу.

**Data Availability Statement.** Data that support the findings of this study are available from the corresponding author, upon reasonable request.

## Литература/References

- [1] Клинические рекомендации. Механическая желтуха. Москва, Российская Федерация: Российское общество хирургов, Ассоциация гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ, 2018; 115 с. URL: <http://общество-хирургов.рф/stranica-pravlenija/klinicheskie-rekomendaci-urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/klinicheskie-rekomendaci-mehanicheskaja-zheltuha.html> (ссылка активна на 01.05.23) [Clinical guidelines. Obstructive jaundice. Moscow, Russian Federation: Russian society of surgeons, Association of hepatopancreatobiliary surgeons of the CIS coun-

- tries, 2018; 115 p. URL: <http://общество-хирургов.рф/stranica-pravlenija/klinicheskie-rekomendaci/urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/klinicheskie-rekomendaci-mehanicheskaja-zheltyuha.html> (accessed May 1, 2023) (In Russ)]
- [2] Винник Ю.С., Пахомова Р.А., Кочетова Л.В. и др. Предикторы печеночной недостаточности при механической желтухе. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2018; (3): 37–41. DOI: 10.17116/hirurgia2018337-41 [Vinnik Yu.S., Pakhomova R.A., Kochetova L.V., et al. Predictors of hepatic insufficiency in obstructive jaundice. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2018; (3): 37–41. DOI: 10.17116/hirurgia2018337-41 (In Russ)]
  - [3] Vagholkar K. Obstructive jaundice: understanding the pathophysiology. International Journal of Surgery and Medicine. 2020; 6(4): 26–31. DOI: 10.5455/ijsm.2020-07-061-jaundice
  - [4] Стяжкина С.Н., Нажмудинова З.Ш., Шамгунова И.И. и др. Комплексное лечение больных с синдромом механической желтухи. European science. 2018; 34(2): 43–5. DOI: 10.17116/hirurgia2018337-41 [Styazhkina S.N., Nazhmudinova Z.Sh., Shamgunova I.I., et al. Complex treatment of patients with mechanical jaundice syndrome. Pirogov European science. 2018; 34(2): 43–5. DOI: 10.17116/hirurgia2018337-41 (In Russ)]
  - [5] Гальперин Э.И. Классификация тяжести механической желтухи. Анналы хирургической гепатологии. 2012; 2: 26–34. [Gal'perin E.I. Klassifikaciya tyazhesti mekhanicheskoy zheltuhi. Annaly khirurgicheskoy gepatologii. 2012; 2: 26–34. (In Russ)]
  - [6] Власов А.П., Шейранов Н.С., Маркин О.В. и др. Способ оценки тяжести механической желтухи неопухолевого генеза. Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2021; 10(1): 174–80. DOI: 10.23934/2223-9022-2021-10-1-174-180 [Vlasov A.P., Sheyranov N.S., Markin O.V., et al. A method for assessing the severity of obstructive jaundice of non-neoplastic origin. Russian Sklifosovsky journal "Emergency medical care". 2021; 10(1): 174–80. DOI: 10.23934/2223-9022-2021-10-1-174-180 (In Russ)]
  - [7] Biancofiore G. Acute-on-Chronic Liver Failure: A New and Important Entity in the ICU. In: Chiumello D. (eds) Practical Trends in Anesthesia and Intensive Care 2017. Springer; 2018. p. 121–37. DOI: 10.1007/978-3-319-61325-3\_8
  - [8] Синьков С.В., Жилин И.В., Заболотских И.Б. Прогнозирование различных форм послеоперационной острой печеночной недостаточности. Анестезиология и реаниматология. 2017; 62(1): 73–6. DOI: 10.18821/0201-7563-2017-62-1-73-76 [Sin'kov S.V., Zhilin I.V., Zabolotskikh I.B. Prediction of various forms of postoperative acute liver failure. Anesteziologya i reanimatologiya. 2017; 62(1): 73–6. DOI: 10.18821/0201-7563-2017-62-1-73-76 (In Russ)]
  - [9] Sarin S.K., Choudhury A., Sharma M.K., et al. APASL ACLF Research Consortium (AARC) for APASL ACLF working Party. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL): an update. Hepatol Int. 2019; 13(4): 353–90. DOI: 10.1007/s12072-019-09946-3
  - [10] Kamath P.S., Kim W.R. Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD). Hepatology. 2007; 45(3): 797–805. DOI: 10.1002/hep.21563
  - [11] StatPearls.com [Internet]. Tsois A., Marlar C.A. Use of the Child Pugh Score in Liver Disease. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Accessed May 1, 2023. Available from: <https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/19534>
  - [12] Kądziołka I., Świstek R., Borowska K., et al. Validation of APACHE II and SAPS II scales at the intensive care unit along with assessment of SOFA scale at the admission as an isolated risk of death predictor. Anaesthesiol Intensive Ther. 2019; 51(2): 107–11. DOI: 10.5114/ait.2019.86275
  - [13] Александрович Ю.С., Гордеев В.И. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний. СПб.: Сотис, 2007. 140 с. [Alexandrovich Yu.S., Gordeev V.I. Evaluation and prognostic scales in critical condition medicine. SPb.: Sotis, 2007. 140 p. (In Russ)]
  - [14] Щербюк А.Н., Дыдыкин С.С., Иванов П.А. и др. Школа оценки степени тяжести состояния больного механической желтухой PMGMU2018h, адаптированная к медико-экономическим стандартам России. Современные технологии в медицине. 2020; 12(3): 77–83. DOI: 10.17691/stm2020.12.3.10 [Scherbyuk A.N., Dydykin S.S., Ivanov P.A., et al. State severity assessment in patients with obstructive jaundice using PMGMU2018h scale adapted to the Russian medical and economic standards. Sovremennye tehnologii v medicine. 2020; 12(3): 77–83. DOI: 10.17691/stm2020.12.3.10 (In Russ)]
  - [15] Vincent J.L., Moreno R., Takala J., et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med. 1996; 22(7): 707–10. DOI: 10.1007/BF01709751
  - [16] Хатьков И.Е., Аванесян Р.Г., Ахаладзе Г.Г. и др. Российский консенсус по актуальным вопросам диагностики и лечения синдрома механической желтухи. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2020; 5: 5–17. DOI: 10.17116/hirurgia20200615 [Khatkov I.E., Avanesyan R.G., Akhaladze G.G., et al. Russian consensus on current issues in the diagnosis and treatment of obstructive jaundice syndrome. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2020; 5: 5–17. DOI: 10.17116/hirurgia20200615 (In Russ)]
  - [17] Ravindran R.R. Jaundice. Surgery (Oxford). 2020; 38(8): 446–52. DOI: 10.1016/j.mpsur.2020.06.008
  - [18] Marzinke M.A., Dufour D.R. Laboratory diagnosis of liver disease. In: Clarke W., Marzinke M., eds. Contemporary Practice in Clinical Chemistry. Academic Press; 2020: 545–59. ISBN: 9780128154991.
  - [19] Камышников В.С. Клинико-лабораторная диагностика заболеваний печени. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2019. 96 с. [Kamyshnikov V.S. Clinical and laboratory diagnostics of liver diseases. 3rd ed. M.: MEDpress-inform, 2019. 96 p. (In Russ)]
  - [20] Кабанов М.Ю., Семенов К.В., Бояринов Д.Ю. и др. Трудности оценки тяжести дисфункции печени при механической желтухе. Анналы хирургической гепатологии. 2021; 26(2): 129–36. DOI: 10.16931/10.16931/1995-5464.2021-2-129-136 [Kabanov M.Yu., Sementsov K.V., Boyarinov D.Yu., et al. Difficulties in assessing the severity of liver dysfunction for obstructive jaundice. Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery. 2021; 26(2): 129–36. DOI: 10.16931/10.16931/1995-5464.2021-2-129-136 (In Russ)]
  - [21] Torres M.B., Schaefer E.W., Jikaria N., et al. Does the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (ACS NSQIP) accurately predict mortality for patients with elevated MELD scores? Am J Surg. 2022; 224(1): 475–82. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2022.01.012

- [22] *Elmeliegy M., Yang D.Z., Salama E., et al.* Discordance Between Child-Pugh and National Cancer Institute Classifications for Hepatic Dysfunction: Implications on Dosing Recommendations for Oncology Compounds. *J Clin Pharmacol.* 2021; 61(1): 105–15. DOI: 10.1002/jcph.1702
- [23] *Issangya C.E., Msuya D., Chilonga K., et al.* Perioperative serum albumin as a predictor of adverse outcomes in abdominal surgery: prospective cohort hospital based study in Northern Tanzania. *BMC Surgery.* 2020; 20: 155. DOI: 10.1186/s12893-020-00820-w
- [24] *Scheufele F., Aichinger L., Jäger C., et al.* INR and not bilirubin levels predict postoperative morbidity in patients with malignant obstructive jaundice. *Am J Surg.* 2021; 222(5): 976–82. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2021.04.016