

KAUNO MEDICINOS UNIVERSITETAS

Ilona Čičinskaitė

**Ūminio ir lėtinio paūmėjusio kepenų funkcijos nepakankamumo
priežastys, išeitys ir prognozės kriterijai**

Daktaro disertacija

Biomedicinos mokslai, medicina (07 B)

KAUNAS, 2005

Tyrimas atliktas 1996-2005 m., disertacija parengta 2001-2005 m. Kauno Medicinos Universiteto Intensyviosios terapijos klinikoje.

Mokslinis vadovas:

doc. dr. Vidas Pilvinis (Kauno Medicinos Universitetas, biomedicinos mokslai, medicina - 07 B)

Konsultantai:

prof. habil. dr. Limas Kupčinskas (Kauno Medicinos Universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 07 B)

prof. habil. dr. Juozas Pundzius (Kauno Medicinos Universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 07 B)

TURINYS

SANTRUMPOS.....	5
1. ĮVADAS	6
1.1. Darbo tikslas	6
1.2. Uždaviniai.....	7
1.3. Darbo svarba klinikinėje praktikoje.....	7
2. LITERATŪROS APŽVALGA.....	9
2.1. Ūminis kepenų funkcijos nepakankamumas.....	9
2.1.1. Ūminio kepenų funkcijos nepakankamumo priežastys.....	15
2.1.2. Ūminio kepenų funkcijos nepakankamumo išeitys	20
2.1.3. Ūminio kepenų funkcijos nepakankamumo prognostiniai kriterijai.....	22
2.2. Paūmėjęs lėtinis kepenų funkcijos nepakankamumas	26
2.2.1. Paūmėjusio lėtinio kepenų funkcijos nepakankamumo priežastys.....	30
2.2.2. Paūmėjusio lėtinio kepenų funkcijos nepakankamumo išeitys.....	35
2.2.3. Paūmėjusio lėtinio kepenų funkcijos nepakankamumo prognostiniai kriterijai.....	36
2.3. Mangano įtaka hepatinės encefalopatijos atsiradimui	38
2.3.1. Mangano apykaita.....	38
2.3.2. Padidėjusio mangano kiekio sukelti klinikiniai simptomai	39
3. TIRIAMIEJI IR TYRIMO METODIKA.....	40
3.1. Ūminio, paūmėjusio lėtinio kepenų funkcijos nepakankamumo ir kontrolinės grupių sudarymas	40
3.2. Ligonių, sergančių kepenų funkcijos nepakankamumu, tyrimo metodika	42
3.2.1. Tyrimo schema.....	42
3.2.2. Tyrimo laikas ir vieta	43
3.2.3. Tiriamasis kontingentas	43
3.2.4. Etikos aspektai	43
3.2.5. Tyrimo metodika.....	43
3.2.5.1. Demografiniai duomenys.....	44
3.2.5.2. Anamnestiniai duomenys.....	44
3.2.5.3. Klinikinis ligonio ištyrimas.....	44
3.2.5.4. Instrumentiniai tyrimai.....	50
3.2.5.5. Mangano tyrimai.....	50
3.3. Statistinė analizė	51
3.4. Autoriaus indėlis	52
4. REZULTATAI.....	54
4.1 Ūminis kepenų funkcijos nepakankamumas.....	54
4.1.1. Ūminis kepenų funkcijos nepakankamumas be DODS.....	56
4.1.2. Ūminis kepenų funkcijos nepakankamumas dėl dauginio organų disfunkcijos sindromo sepsio metu.....	62
4.2. Paūmėjęs lėtinis kepenų funkcijos nepakankamumas	64
4.3. Mangano tyrimai.....	74
5. REZULTATŲ APTARIMAS	85
5.1. Metodologijos aspektai	85
5.2. Ūminis kepenų funkcijos nepakankamumas.....	87
5.2.1. ŪKFN priežasčių palyginimas	87
5.2.2. ŪKFN išeičių įvertinimas	89
5.2.3 ŪKFN prognostinių kriterijų palyginimas	90
5.3. Paūmėjęs lėtinis kepenų funkcijos nepakankamumas	92
5.3.1 Paūmėjusio LKFN priežasčių palyginimas.....	92

5.3.2. Paūmėjusio LKFN išeičių įvertinimas	93
5.3.3. Paūmėjusio LKFN prognostinių kriterijų palyginimas	94
5.4. Mangano tyrimai	95
5.4.1. Mangano koncentracijos kraujyje palyginimas	95
5.4.2. Mangano koncentracijos kepenyse palyginimas	96
5.4.3. Mangano koncentracijos smegenų blyškiajame palyginimas	96
6. IŠVADOS IR PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS	98
6.1. Išvados	98
6.2. Praktinės rekomendacijos:	98
7. PADĖKOS	100
8. LITERATŪRA	101
9. PUBLIKACIJOS	113
10. PRIEDAI	115

SANTRUMPOS

AKP – alkoholinis kepenų pažeidimas
 APACHE II – Ūminės fiziologijos ir lėtinės sveikatos įvertinimo modelis
 BMRT – branduolinio magnetinio rezonanso tyrimas
 CNS – centrinė nervų sistema
 CTP – Child-Turcotte-Pugh skalė
 DATL – dalinis aktyvintas tromboplastino laikas
 DODS – dauginis organų disfunkcijos sindromas
 GOT – asparagininė aminotferazė
 GPT – alanininė aminotferazė
 Hb – hemoglobinas
 HBV – hepatito B virusas
 HCV – hepatito C virusas
 HE – hepatinė encefalopatija
 HRS – hepatorenalinis sindromas
 Ht – hematokritas
 IKS – intrakranijinis slėgis
 IL – interleukinai
 JAV – Jungtinės Amerikos valstijos
 KC – kepenų cirozė
 KCH – Karališkojo koledžo ligoninės kriterijai
 LKFN – lėtinis kepenų funkcijos nepakankamumas
 MARS – molekules absorbuojanti recirkuliuojanti sistema
 MELD – galutinės stadijos kepenų ligos įvertinimo modelis
 Mn – manganas
 n – ligonių skaičius
 NPV – neigiama prognostinė vertė
 NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo
 p – statistinis patikimumas
 PBC – pirminė bilijinė cirozė
 pH – dydis, atvirkščiai proporcingas vandenilio jonų koncentracijai
 PI – pasikliautinumo intervalai
 pCO₂ – parcialinis anglies dvideginio slėgis
 pO₂ – parcialinis deguonies slėgis
 r – koreliacijos koeficientas
 SD – standartinis nuokrypis
 SE – standartinė paklaida
 SIAKP – sunkus išeminis ankstyvas kepenų pažeidimas
 SOFA – nuoseklus organų nepakankamumo įvertinimas
 SPA - protrombino laikas
 SBP – spontaninis bakterinis peritonitas
 ŠF – šarminė fosfatazė
 ŠS – šansų santykis
 t – Stjudento kriterijus
 TIPŠ – transjugulinis intrahepatinis portosisteminis šuntas
 TNS – tarptautinis normalizuotas santykis
 TPV – teigiama prognostinė vertė
 U – Mann-Whitney kriterijus
 ŪIFN – ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas
 ŪKFN – ūminis kepenų funkcijos nepakankamumas
 ŪNRH – ūminė nėsčiųjų riebalinė hepatozė

1. ĮVADAS

Lietuvoje iki šiol prospektyviniame tyrime nebuvo analizuotos ūminio kepenų funkcijos nepakankamumo priežastys bei išeitys, nes šis sindromas gana retas, ir nėra sukurto respublikos mastu galiojančio Ūminio kepenų funkcijos nepakankamumo registro. Be to, 2000 m. Kauno medicinos universitetinėse klinikose atlikus pirmą skubią kepenų transplantaciją Lietuvoje, atsirado būtinybė įvertinti indikacijas kepenų transplantacijos ir pritaikyti prognostinių ūminio kepenų funkcijos nepakankamumo kriterijų sistemą Lietuvai, atsižvelgiant į kepenų nepakankamumo vyraujančias priežastis, eigos ypatumus bei išeitį.

Paūmėjusio lėtinio kepenų funkcijos nepakankamumo tyrimai nėra paplitę, nes šis sindromas kol kas nėra aiškiai apibrėžtas. Paūmėjęs lėtinis kepenų funkcijos nepakankamumas - iki tol pilnai kompensuotos lėtinės kepenų ligos pablogėjimas, kurį išprovokuoja kraujavimas į virškinamąjį traktą, infekcija, hipovolemija, virusinių hepatitų superinfekcija, toksiškų kepenims medžiagų vartojimas, o ne terminalinė kepenų cirozės stadija dėl progresuojančio pagrindinio kepenų susirgimo. Šis sindromas yra grįžtamas, todėl, pritaikius tinkamą kepenų nepakankamumo gydymą bei ekstrakorporinės detoksikacijos metodus (pvz. MARS – molekulės absorbuojančią recirkuliuojančią sistemą), galima sulaukti kepenų funkcijos atsistatymo, jei bus sudarytas pakankamas laiko intervalas šiam procesui prasidėti.

Ligoniams, sergantiems lėtinėmis kepenų ligomis, branduolinio magnetinio rezonanso tyrimo metu smegenų blyškiųjų branduolių srityje stebimas labai intensyvus signalas, kuris koreliuoja su mangano koncentracija serume ir ekstrapiramidine simptomatika. Manoma, kad lėtinių kepenų ligų atveju sutrinka neuroaktyvių ir neurotoksinių medžiagų (ir mangano!) išskyrimas, todėl besikaupianti viena ar kelios šios medžiagos smegenyse dalyvauja hepatinės encefalopatijos patogenezėje. Jei mangano koncentracija serume koreliuotų su šio sunkiojo metalo kiekiu smegenų blyškiajame branduolyje, koncentracijos kraujyje įvertinimas galėtų būti naujas hepatinės encefalopatijos prognostinis kriterijus.

1.1. Darbo tikslas

Nustatyti ūminio ir lėtinio paūmėjusio kepenų funkcijos nepakankamumo priežastis bei išeitį, pagrįsti prognozės kriterijus, įtakojančius gydymo taktiką.

1.2. Uždaviniai

1. Nustatyti ūminio kepenų funkcijos nepakankamumo priežastis, įvertinti ligonių išgyvenamumą, nustatyti prognozės kriterijus bei skubių kepenų transplantacijų poreikį.
2. Nustatyti lėtinio kepenų funkcijos nepakankamumo bei paūmėjimo priežastis, įvertinti ligonių išgyvenamumą ir pagrįsti prognozės kriterijus.
3. Įvertinti mangano koncentracijų įvairiose terpėse tarpusavio priklausomybę bei mangano įtaką hepatinės encefalopatijos atsiradimui.

1.3. Darbo svarba klinikinėje praktikoje

Nors Lietuvoje nėra sukurto Ūminio kepenų funkcijos nepakankamumo (ŪKFN) registro, remiantis kitų šalių patirtimi, svarbu įvertinti vyraujančias ŪKFN priežastis, nes tuomet kinta etiologiniai prognostiniai kriterijai ir kepenų nepakankamumo eiga pagal sindromą sukėlusią priežastį. Nustačius dažniausias ŪKFN priežastis, būtų galima užsiimti jų prevencija (pvz. dažno virusinio B hepatito atveju taikytina serovakcinacija didelės susirgimo rizikos žmonių grupėms, dažnų acetaminofeno perdozavimų atvejais galima taikyti be recepto įsigijamų vaistų kiekio apribojimus), sutelkti finansinius resursus etiologinio kepenų pažeidimo gydymui (pvz. virusinių hepatitų gydymui skirti priešvirusinius vaistus).

Mūsų šalyje pradėjus taikyti kepenų transplantacijas kaip kepenų nepakankamumo gydymo metodą, atsirado būtinybė įvertinti indikacijas kepenų transplantacijoms ir pritaikyti prognostinių ŪKFN kriterijų sistemą Lietuvai. Pasaulyje nėra vieningos prognostinių kriterijų sistemos, nes vyraujančios ŪKFN priežastys įvairiuose kraštuose skiriasi, todėl Vakarų šalyse taikytini etiologiniai prognostiniai kriterijai skiriasi nuo Rytų šalių. Be to, skiriasi šalių medicinos įstaigų ekonominės galimybės atlikti brangius tyrimus (pvz. krešumo faktorių aktyvumo tyrimus, KT ar branduolinio magnetinio rezonanso tyrimą (BMRT)), todėl, lyginant įvairių šalių mokslininkų studijas, matomi skirtumai atliekamuose laboratoriniuose ir instrumentiniuose tyrimuose. Sukūrus naują prognostinę sistemą iš perspektyviai surinktų ligonių duomenų, atsižvelgiant į mūsų šaliai prieinamus tyrimų metodus, ligonių prognozės vertinimui būtų galima taikyti kelias prognozės sistemas, o nuspėjamų išiečių tikslumas dėl to tik gerėtų.

Paūmėjusio lėtinio kepenų funkcijos nepakankamumo (LKFN) atveju sindromas yra grįžtamas, todėl, pritaikius tinkamą kepenų nepakankamumo gydymą bei ekstrakorporinės detoksikacijos metodus, galima sulaukti kepenų funkcijos atsistatymo. Pastebėta, kad kuo sunkesnė ligonio būklė, tuo intensyvesnis gydymas bei brangesni gydymo metodai yra taikomi, tačiau šios priemonės ligos išėities dažnai nekeičia. Sukurta tiksli paūmėjusio LKFN prognostinė sistema padėtų lengviau nuspręsti, ar ligoniui taikytini brangūs gydymo metodai (ekstrakorporinė detoksikacija), ar tikslinga kepenų transplantacija, nes paūmėjusio LKFN ligonių išėitys po transplantacijos gali būti nepalankios dėl dauginio organų nepakankamumo, komplikuojančio kepenų nepakankamumą.

Ligoniams, sergantiems lėtinėmis kepenų ligomis, sutrinka neuroaktyvių ir neurotoksinių medžiagų (amoniako, fenolų, merkaptano, į benzodiazepinus panašių medžiagų ir mangano (Mn)) išskyrimas, todėl besikaupianti viena ar kelios šios medžiagos smegenyse sukelia hepatinę encefalopatiją (HE). Daugiausia duomenų, kad šie BMRT metu stebimi pokyčiai lėtinėmis kepenų ligomis sergantiems ligoniams susiję su Mn kaupimusi, nes, autopsijos metu tiriant šių ligonių smegenų blyškiuosius branduolius, randama 2-7 kartus padidėjusi Mn koncentracija. Šio elemento koncentracija serume didėja ir ūminio virusinio hepatito metu, ir vėliau vystantis kepenų cirozei po persirgto hepatito. Be to, pastebėta reikšminga koreliacija tarp serumo Mn koncentracijos ir kepenų fermentų aktyvumo ūminio hepatito bei cirozės atveju. ŪKFN metu, kaip ir lėtinių kepenų ligų atvejais, ligoniams taip pat diagnozuojama HE su būdinga ekstrapiramidine simptomatika. Tyrimo metu pabandysime įvertinsime Mn svarbą HE patogenezėje, o jo koncentracijos tyrimai galėtų tapti dar vienu encefalopatijos prognostiniu kriterijumi.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

2.1. Ūminis kepenų funkcijos nepakankamumas

Ūminis kepenų funkcijos nepakankamumas – tai gana retas kliniškas sindromas, besivystantis dėl staigaus masyvaus kepenų ląstelių pažeidimo iki tol sveikose kepenyse (bent 8 savaites nebuvo diagnozuota jokia kita kepenų liga), sąlygojantis greit besivystantį dauginių organų nepakankamumą [1]. Be kepenų transplantacijos miršta 80 – 95 proc. ligonių, o išieitį lemiantys veiksniai yra etiologija, ligonio amžius ir ligos eiga [1, 2]. Tačiau net 5 – 60 proc. ŪKFN atvejų galimas savaiminis pasveikimas, prasidėjus kepenų regeneracijai, todėl pagrindinis gydymo tikslas yra sudaryti kuo palankesnes sąlygas regeneracijai įvykti [3].

Trey ir Davidson (1970) gelta ir HE, o Schaffer ir kt. (1989) krešumo sutrikimus įvardino kaip esminius ŪKFN kliniškus požymius [4, 5]. O'Grady (1993) pasiūlė ŪKFN klasifikuoti pagal intervalo trukmę nuo geltos atsiradimo iki HE pasireiškimo į: žaibinį – iki 7 parų, ūminį - 8 – 28 –os paros ir poūmį - 5 – 8 savaitės [1, 2, 3, 4].

Patogenezė. Kepenys metabolizuoja ir nukenksmina visas medžiagas, patekusias iš žarnyno pro vartų veną. ŪKFN metu sutrinka šių medžiagų nukenksminimas ir metabolizmas, jos patenka į kraujotaką, toksiškai veikia centrinę nervų sistemą (CNS) ir sukelia HE [6]. Toksinio CNS pažeidimo patogenezė ŪKFN metu nėra visai aiški, tačiau jo išsivystyme yra reikšmingas neurotoksinas amoniakas ir keletas fenomenų: nervinio impulso pernešimo sutrikimas, pakitęs hematoencefalinio barjero pralaidumas ir sutrikęs smegenų ląstelių energetinis metabolizmas [7]. Amoniakas ir kitos, HE išsivystymą sąlygojančios medžiagos, sukelia astrocitų edemą, todėl sutrinka jų funkcija, glioneuroniniai ryšiai ir kliniškai pasireiškia smegenų edema bei encefalopatija [7, 8, 9, 10]. Netikrieji nervinio impulso nešikliai (benzodiazepinų receptorių agonistai, γ - aminosviesto rūgštis ir kt.) slopina nervinio impulso plitimą [6, 11]. Be to, amoniakas didina hematoencefalinio barjero pralaidumą, todėl benzodiazepinų receptorių agonistai, γ - aminosviesto rūgštis, Mn, aromatinės aminorūgštys, merkaptanai, endogeniniai opiatai lengviau pasiekia CNS ir sukelia tiesioginį ar netiesioginį neurotoksinį poveikį [6, 7, 12]. Dėl minėtų priežasčių, sutrikus smegenų kraujotakos autoreguliacijai, vystosi smegenų hiperemija, lemianti deguonies stoką bei nepakankamą gliukozės pasisavinimą CNS [13]. Kepenų nepakankamumo metu nukenčia ir gliukozės metabolizmas smegenyse, todėl

ekstraląsteliniame skystyje padaugėja laktatų, kurie skatina smegenų edemos progresavimą ir taip didina intrakranijinį slėgį (IKS) [9]. ŪKFN metu smegenų ląstelės tampa labai jautrios hipoksijai, hipoglikemijai ir hipotenzijai [11, 12].

Nepriklausomai nuo kepenų pažeidimo etiologijos, ligonio organizme vystosi imuninė reakcija, sukianti iškreiptą citokinų ir uždegiminių mediatorių produkciją. Tai paryškina smegenų edemą, sukelia mikrocirkuliacijos sutrikimus audiniuose, hipoksinį ląstelių pažeidimą bei kitų organų funkcijos sutrikimus [10-12, 14].

Priežastys. ŪKFN priežastys gali būti pačios įvairiausios. Dažniausios ŪKFN priežastys yra virusiniai hepatitai, tačiau vyraujantis hepatito sukėlėjas įvairiose šalyse skiriasi. Antra pagal dažnumą priežastis yra vaistų sukeltas kepenų pažeidimas (acetaminofeno perdozavimas, halotanas). Tolimesnė etiologinių veiksnių seka pagal dažnumą yra tokia: grybų (*Amanita phalloides*) toksinai, anglies tetrachloridas, šilumos smūgis, sintetinis amfetaminas ("Ecstasy") ir kepenų kraujagyslių ligos [3, 15-17]. Detalesnė ŪKFN priežasčių analizė bus aprašyta sekančiame 2.1.1 skyriuje.

Klinika. Pradiniai ŪKFN simptomai yra nespecifiški ir pasireiškia nuovargiu, bendru silpnumu, apatija, apetito netekimu, pilvo skausmais, meteorizmu, pykinimu ir vėmimu. Vėliau diagnozuojami ir pagrindiniai ŪKFN klinikiniai požymiai: HE, smegenų edema, gelta, *foetor hepaticus*, karščiavimas, kepenų dydžio pokyčiai [3, 5]. HE vystosi greitai ir I-II laipsnio metu pasireiškia miego-būdravimo ciklo, kalbos, rašybos, dėmesio sutrikimais, raumenų bei plaštakų smulkiu tremoru riešų dorsifleksijos pozicijoje (*asterixis*), atsiranda hiperkinezės, haliucinacijos, šaukimo priepuoliai, sujaudinimas. III stadijos metu stebima somnolencija, stuporas, keistas elgesys, hiperrefleksija, spastiškumas, atsiranda Babinskio refleksas ir nistagmas, o IV laipsnio metu ligoniai netenka sąmonės (hepatinė koma), būdinga arefleksija, raumenų hipotonusas, išnyksta ragenos refleksai [3, 18-19]. Jau III laipsnio HE metu pradeda didėti IKS dėl vandens susilaikymo ir/ar vazodilatacijos su hiperemija, lėtėja smegenų perfuzija, vystosi hipoksija, t.y. vystosi smegenų edema. Geltos intensyvumas ir atsiradimo laikas gali būti labai įvairus, tačiau hiperbilirubinemija (kai bendro serumo bilirubino kiekis viršija 342 $\mu\text{mol/l}$) yra blogos prognozės požymis [5]. *Foetor hepaticus* – saldus, bananus primenantis kvapas, uodžiamas iškvėpimo metu dėl merkaptano derivatų, yra ŪKFN požymis, tačiau jis ne visada būna juntamas. Galimas ilgalaikis karščiavimas iki 38°C ar net febrili temperatūra dėl sisteminio uždegiminio atsako sindromo, bakterinės infekcijos ar toksinų. Kepenų

dydis gali būti nepakitęs arba padidėjęs dėl hiperemijos ar riebalinės infiltracijos, tačiau staiga mažėjančios kepenys yra blogos prognozės kriterijus [3, 5].

Laboratoriniai tyrimai. Specifinių laboratorinių tyrimų, patvirtinančių ŪKFN diagnozę nėra. Kepenų fermentų padidėjimas atspindi kepenų ląstelių nekrozę. Bendro serumo bilirubino padidėjimas būna įvairaus laipsnio, netiesioginio bilirubino sąskaita. ŪKFN metu II, V, VII, IX ir X krešumo faktorių sumažėjimą atspindi aktyvuoto dalinio tromboplastino laikas (DATL), protrombino indeksas (SPA) ir tarptautinis normalizuotas santykis (TNS). Hiponatremija, hipokalemija, hipomagnezemia, hipofosfatemija bei sumažėjęs cinko kiekis yra dažniausiai pasitaikantys elektrolitų apykaitos sutrikimai kepenų nepakankamumo metu. Be to, laktacidozė yra blogos ŪKFN prognozės požymis [3, 5, 18].

Komplikacijos. Koagulopatija gali sąlygoti plačias kraujosrūvas odoje, kraujavimą iš nosiaryklės ar į virškinamąjį traktą [5]. Maždaug 50 proc. ligonių su ŪKFN išsivysto ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas (ŪIFN). Kvėpavimo funkcijos nepakankamumas pradžioje pasireiškia intensyviu ir dažnu kvėpavimu, todėl kraujo dujų tyrime konstatuojama respiracinė alkalozė, tačiau, nepaisant hiperventiliacijos, stebima hipoksemija dėl deguonies difuzijos sutrikimo. Progresuojant HE, net 80 proc. ligonių su III-IV laipsnio encefalopatija būtina dirbtinė plaučių ventiliacija. Rūgščių-šarmų pusiausvyros sutrikimai pasireiškia metaboline ir/ar respiracine alkaloze, o vėliau galima metabolinė acidozė dėl inkstų funkcijos sutrikimo ir respiracinė acidozė dėl progresuojančio kvėpavimo nepakankamumo. Kardiovaskulinės sistemos funkcijos sutrikimas 80 proc. ligonių pasireiškia hipotenzija, todėl nukenčia smegenų, kepenų bei inkstų perfuzija, sutrikimą gilina vazodilatacija bei bradikardija, besivystanti dėl smegenų edemos. Net 25-40 proc. ligonių ŪKFN metu diagnozuojama hipoglikemija dėl sumažėjusių glikogeno atsargų kepenyse, sutrikusios gliukoneogenezės. Padidėjęs amilazės kiekis serume nustatomas 55 proc. ligonių su kepenų nepakankamumu, tačiau tik 20-30 proc. jų kliniškai pasireiškia pankreatitas bei diagnozė patvirtinama ultrasonografijos būdu. Dėl susilpnėjusio imuniteto ŪKFN metu 80 proc. ligonių gresia infekcinės komplikacijos, o 10 proc. ligonių dėl jų miršta [3, 18-19].

Gydymas. Gydant ligonį, sergantį ŪKFN, yra trys pagrindiniai tikslai: 1) gydyti arba pašalinti etiologinį faktorių, sukėlusį kepenų funkcijos nepakankamumą, 2) išsaugoti nepažeistą kepenų parenchimą, 3) skatinti kepenų regeneraciją [3]. Šie ligoniai turi

būti gydomi intensyvios terapijos skyriuose, gydytojų komandos priežiūroje, kurioje dalyvauja intensyvios terapijos skyriaus gydytojas, gastroenterologas–hepatologas, infektologas, toksikologas, chirurgas, transplantacijos koordinatorius [3, 20]. Gydymą būtų galima suskirstyti į etiologinį, kepenų nepakankamumo ir simptominį.

Etiologinis gydymas. Gydymas pagal sindromą sukėlusią priežastį pateikiamas 1 lentelėje [3, 20-28].

1 lentelė. Etiologinis ūminio kepenų funkcijos nepakankamumo gydymas

Gydymo priemonės	Gydoma priežastis
Antidotai: <ul style="list-style-type: none"> N – acetilcisteinas Didelės penicilino dozės, silimarinas 	Apsinuodijus ar perdozavus paracetamoli Apsinuodijus anglies tetrachloridu Apsinuodijus <i>Pennarioia</i> Apsinuodijus grybais (<i>Amanita phalloides</i>)
Priešvirusinis gydymas: <ul style="list-style-type: none"> Acikloviras Lamivudinas Adefaviras Ribavirinas 	<i>Herpes simplex</i> , <i>Varicella – zoster</i> infekcija HBV–DNR teigiamo B hepatito reaktyvacija HBV–DNR teigiamo B hepatito reaktyvacija Krymo–Kongo hemoraginė karštinė, Lasa karštinė
Kitos priemonės: <ul style="list-style-type: none"> Deguonies terapija, širdies nepakankamumo gydymas Kortikosteroidai D – penicilaminas Skubus nėštumo užbaigimas Chemoterapija 	Išeminis hepatitas Autoimuninis hepatitas, gigantinių ląstelių hepatitas Wilson'o liga Ūminė nėščiąjų riebalinė hepatozė Piktybinių ląstelių infiltracija
Specialios priemonės po KT: <ul style="list-style-type: none"> Antikoagulantai Imunosupresantai 	Kraujagyslių trombozių profilaktika Transplantanto atmetimo reakcijos kontrolė

KT – kepenų transplantacija

Kepenų funkcijos nepakankamumo gydymas

Mityba. Skiriama didelio kaloražo (30 – 45 kcal/kg idealaus kūno svorio/parai) dieta, ribojant baltymus iki 20 – 40 g / parai ir riebalus. Energetiniams poreikiams užtikrinti parenteraliai lašinami koncentruotos gliukozės tirpalai, o amino rūgščių ir lipidų

emulsijų skyrimas nerekomenduojamas, nes jų terapinis efektas neįrodytas. Cukralige sergantiems ligoniams tęsiamas insulino skyrimas, mažinant jo dozes [3, 20, 29].

Laktuliozė. Vaistas skiriamas po 30 – 45 ml tris kartus paroje (maksimali paros dozė - 240 ml), siekiant trijų kartų pasituštinimo skystomis išmatomis. Šis sintetinis disacharidas rūgština žarnyno pH ir slopina žarnyno mikroflorą, be to, veikia kaip osmosinis vidurius liuosuojantis vaistas. Kol bus gautas laktuliozės efektas, žarnynas valomas klizmomis [3, 20, 29].

L-ornitino-L-aspartatas. Skiriamas peroraliai ar į veną lėtos infuzijos būdu po 5 gramus tris kartus paroje. Šio vaisto dėka mažėja amoniako kiekis serume, gerėja ligonio neurologinė būklė bei psichometrinių testų rezultatai [30-32].

Smegenų edemos ir padidėjusio intrakranijinio slėgio (IKS) gydymas. Ligoniams, sergantiems ŪKFN, ilgą laiką padidėjęs IKS ir smegenų perfuzijos slėgis < 50 mmHg arba IKS > 40 mmHG, susiję su bloga neurologine prognoze. Tokiam ligoniui 20° pakeliamas galvūgalis, intubacinis vamzdelis fiksuojamas, neužspaudžiant kaklo venų, vengiama hipotenzijos, hipoksijos, hipoglikemijos, hiperkapnijos, atliekant intervencijas, ligonis giliai seduojamas, taikoma saiki hiperventiliacija (pCO₂ 30 – 35 mmHg ribose), tinka saiki hipotermija, nes vėlina smegenų edemos pasireiškimą ir gerina išgyvenamumą. Skubiam gydymui pirmo pasirinkimo vaistas – manitolis, nes jo naudojimas gerina išgyvenamumą, ŪIFN komplikacijos atveju naudotinas hemodializės metu. Sedacijai pasirinkimo vaistas yra propofolis, nes jis nemetabolizuojamas kepenyse, ženkliai mažina smegenų metabolizmo greitį, lėtina kraujotaką. Tiopentaliu gydoma sunkiai koreguojama intrakranijinė hipertenzija, tačiau šio vaisto klirensas ŪKFN metu lėtėja, todėl sunkiau vertinti ligonio neurologinę būklę po vaisto skyrimo. Galima naudoti ir hipertonišią NaCl tirpalą, kuris mažina IKS dėl dehidracijos, tačiau kol kas nėra klinikinės patirties. Kraštutiniu atveju, nekontroliuojant IKS ŪKFN metu ir laiku nesuradus kepenų donoro, atliekama kepenų pašalinimo ir portokavalinio šunto suformavimo operacija [2, 3, 20, 33].

Kvėpavimo takų apsauga. Gilėjant HE iki III – IV stadijos ir blogėjant kvėpavimo rodikliams, ligonius būtina intubuoti, siekiant apsaugoti nuo skrandžio turinio regurgitacijos bei aspiracijos. DPV taikoma tik blogėjant kraujo dujų rodikliams – ryškėjant hipoksemijai, hiperkapnijai [3, 19-20].

Krešumo sutrikimų korekcija ir kraujavimo stabdymas. Krešumo sutrikimų koreguoti nereikia, kol nėra kraujavimo, nes tai apsunkina prognostinį ligos vertinimą. Šviežiai

šaldytos plazmos transfuzijos nekeičia išgyvenamumo, bet dėl hiperdiagnostikos padaugėja skubių kepenų transplantacijų. Kartais ryškios trombocitopenijos koreguojamos trombocitų masės perpylimais. Spontaniniai kraujavimai yra reti. Kraujagyslių punkcijų vietose reikia ilgesniam laikui taikyti spaudimą, kad nesusidarytų kraujosrūvos. Stresinių opų profilaktikai dabar naudojami saugesni ir efektyvesni vaistai – omeprazolis ar sukralfatas [2, 3, 20, 33].

Hipoglikemijos prevencija. Parenteraliai nuolat lašinami koncentruotos gliukozės tirpalai, o glikemijos kontrolė atliekama kas 1-2 valandas [3, 20].

Ekstrakorporinės detoksikacijos metodai. Šiuo metu gali būti taikomos hemoperfuzijos, plazmaferezės, hemodializės, ilgalaikės hemofiltracijos, MARS. Šie metodai yra pagalbiniai intensyviame ligonių gydyme ir užtikrina organizmo detoksikaciją tik tam tikram laikotarpiui, tokiu būdu prailgina ŪKFN ligonių išgyvenamumą, suteikia galimybę sulaukti kepenų transplantacijos. Be to, šie gydymo metodai yra brangūs, reikalaujantys tam tikrų resursų, todėl atliekami tik specializuotose ligoninėse [3, 5, 19, 33].

Eksperimentiniai gydymo metodai. Šie metodai dar tyrinėjimo stadijoje, jų efektyvumas neįrodytas: kortikosteroidai, insulino ir gliukagono derinys, ekstrakorporinė kepenų perfuzija, pakaitinis kraujo perpylimas, intraveninio prostaglandino E₁ skyrimas, plazmaferezė, levodopa, bromokriptino skyrimas ir kt. Be to, mokslininkai bando sukurti "dirbtines kepenis", panaudodami biologiškai suderinamas medžiagas bei žmonių ar gyvūnų ląsteles ir audinius, gautus genų inžinerijos dėka. Tokios sistemos sugeba kompensuoti daugelį kepenų funkcijų: baltymų sintezę, fermentinį aktyvumą, vaistų metabolizmą ir pan., tačiau kol kas praktikoje pritaikytos nebuvo [3, 20, 33].

Kepenų transplantacija. Maždaug 10-12 proc. visų kepenų transplantacijų atliekama dėl ŪKFN. Klausimas, ar ligoniui būtina taikyti šį gydymo metodą, dažnai būna dviprasmiškas, nes ŪKFN yra potencialiai grįžtamas susirgimas [3, 20, 22, 33-35]. Tuo tarpu Wilson'o ligos ir Budd-Chiari sindromo (po nesėkmingo konservatyvaus gydymo) atveju transplantacija indikuotina, nes šios etiologijos kepenų nepakankamumo išėitys visada yra letalios [5].

Gyvybinių funkcijų palaikymas, simptominis gydymas. Šio gydymo tikslas – ligonio gyvybinių funkcijų palaikymas, nesukeliant jam žalos, iki savaiminio

pasveikimo ar skubios kepenų transplantacijos [3]. ŪKFN atveju dažniausiai tenka gydyti kvėpavimo, kraujotakos bei inkstų funkcijos nepakankamumus, infekcines komplikacijas [1, 2, 3, 7].

2.1.1. Ūminio kepenų funkcijos nepakankamumo priežastys

Pasaulyje ūminį kepenų funkcijos nepakankamumą lemiančios priežastys pasiskirsčiusios nevienodai. Besivystančiose šalyse dominuoja virusiniai hepatitai (ypač B hepatitas), o išsivysčiusiose – medikamentiniai/toksiniai hepatitai. Homeopatiniai ir vaistažoliniai preparatai, toksinių medžiagų naudojimas pramonėje ir narkotikai didina toksinių kepenų pažeidimų dažnį [3, 36-37].

2 lentelė. Ūminio kepenų funkcijos nepakankamumo priežastys [3, 4, 5, 36-37]

Ūminiai virusiniai hepatitai	<ol style="list-style-type: none"> 1. Virusinis A hepatitas 2. Virusinis B hepatitas (pirminė infekcija) 3. Virusinis C hepatitas (superinfekcija) 4. Virusinis D hepatitas (koinfekcija, superinfekcija) 5. Virusinis E hepatitas 6. Virusinis G hepatitas (koinfekcija, superinfekcija) 7. Ūminės <i>Herpes</i> šeimos virusinės infekcijos: <ul style="list-style-type: none"> - <i>Herpes simplex</i> I ir II tipo virusai - <i>Varicelle-zoster</i> virusas - Citomegalovirusas - <i>Epstein-Baro</i> virusas - Žmogaus <i>Herpes</i> 6 virusas 8. Kitos ūminės virusinės infekcijos: <ul style="list-style-type: none"> - žmogaus parvovirusas B16 - adenovirusai - hemoraginės karštinės virusas - <i>Coxsackie B</i> virusas
Ūminis toksinis kepenų pažeidimas	<ol style="list-style-type: none"> 1. Acetaminofenas (perdozavimas, apsinuodijimas) 2. Apsinuodijimas grybais (<i>Amanita phalloides</i>) 3. Draustinos medžiagos: <ul style="list-style-type: none"> - Pramoninės (anglies tetrachloridas, trichloretilenas, švinas ir t.t.) - narkotikai (kokainas, sintetinis amfetaminas, t.t.) 4. <i>Atractylis gummifera</i> L šakniavaisiai (Viduržemio regiono augalas) 5. <i>Pennarويا</i> aliejus 6. Ūminis medikamentinis hepatitas (<i>Isoniazidum</i>, <i>Rifampicinum</i>, <i>Tetracyclinum</i>, <i>Halothanum</i>, nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo ir t.t.)
Kitos priežastys	<ol style="list-style-type: none"> 1. Išeminis kepenų pažeidimas (išemija, hipoksija, šilumos ar saulės smūgis) 2. Autoimuninis hepatitas 3. Sincitinis gigantinių ląstelių hepatitas 4. Wilson'o liga 5. Mikrovezikulinė steatozė (Reye sindromas, ūminė nėščiųjų riebalinė hepatozė, kai kurie medikamentai) 6. Kepenų venų obstrukcija (Budd – Chiari sindromas, kepenų venų obstrukcinė liga) 7. Vėžinė kepenų infiltracija 8. Kepenų transplantacijos komplikacijos (kraujagyslių trombozė, atmetimo reakcija) 9. Dalinė hepatektomija (porezekcinės) 10. Kriptogeninis (neaiškios priežasties) 11. Sepsis su dauginiu organų disfunkcijos sindromu (DODS)

Virusiniai hepatitai. Virusinių hepatitų metu ŪKFN išsivysto tik labai nedidelei ligonių daliai – apie 0,2-0,4 proc. visų atvejų. Rečiausiai ši komplikacija diagnozuojama virusinio A hepatito atveju (< 0,5 proc. atvejų), tačiau, didėjant susirgusiųjų amžiui, ŪKFN dažnėja [19, 36, 38]. Šiuo metu pasaulyje net 2 bilijonai gyventojų persirgę ar dabar serga virusiniu B hepatitu [25, 39]. Virusinio B hepatito atveju ūminis kepenų nepakankamumas vystosi dėl hiperaktyvaus atsako į patekusių infekciją arba dėl hepatito D viruso koinfekcijos maždaug 1 proc. susirgusių suaugusiųjų; Azijos šalyse dažniau nei Vakaruose [3, 36-38]. Virusinis C hepatitas labai retai sukelia ŪKFN, nebent kartu su hepatito B virusu [3, 36, 38]. Virusinio E hepatito atveju Indijoje ŪKFN komplikacija būdinga nėščiosioms, ypač trečiajame nėštumo trimestre, net 22-42 proc. atvejų, Jungtinėje Karalystėje ŪKFN dėl E hepatito užregistruotas tik 3 proc. sirgusiųjų, tačiau Prancūzijoje, Vokietijoje ir Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) nebuvo registruota hepatito E atvejų su ŪKFN [3, 36, 40]. *Herpes* šeimos virusų sukelti hepatitai ypatingai retai progresuoja iki ŪKFN [19, 38], o kiti išvardinti virusai – dar rečiau, tik ligoniams su imuniteto nepakankamumu [3, 25].

Vaistų sukeltas kepenų pažeidimas. Vakarų šalyse vaistų sukulto kepenų pažeidimo dažnis yra 14 iš 100 000 gyventojų, o tai sudaro 10-15 proc. ŪKFN atvejų [3, 44-45]. Vaistų toksinis poveikis kepenims gali būti prognozuojamas arba nenusipėjamas, sukeliama idiosinkrazinių reakcijų (13-15 proc. visų ŪKFN atvejų JAV ir Švedijoje) [44-46]. Daugiau nei 1100 vaistų pasižymi toksiniu poveikiu kepenims, o maždaug 130 - gali sukelti kepenų nekrozę [3, 45]. Dauguma jų priskiriama psichotropinėms, infekcinėms, parazitų sukeltoms, reumatologinėms, kardiologinėms ir vėžinėms ligoms gydyti [3]. Acetaminofenas priskiriamas žinomų hepatotoksinų grupei, jo toksiškumas priklauso nuo dozės [19]. Jungtinėje Karalystėje net 50-60 proc. ŪKFN atvejų yra sąlygoti acetaminofeno perdozavimo, dažniausiai savižudybės tikslu, šios etiologijos ŪKFN dažnėja JAV bei kitose Vakarų šalyse [3, 45-46]. Halotanas, sulfonamidai, fenitoinas ir kiti medikamentai žalingi kepenims dėl idiosinkrazinių reakcijų, o reakcijų dažnis svyruoja nuo 1:1 000 iki 1:100 000 [3, 48].

Apsinuodijimas grybais (*Amanita phalloides*). Apsinuodijimai *Amanita* rūšies grybais gana įprasti Europoje ir JAV [3, 19]. Dėl žmonių pomėgio grybauti bei valgyti miške rinktus grybus, šių apsinuodijimų skaičius didėja [49]. *Amanita phalloides* yra dažniausia mirtinų apsinuodijimų grybais priežastis Europoje, o JAV - *Amanita verna* [3]. Letali apsinuodijimo dozė - apie 50 g, t.y. trys vidutinio dydžio grybo galvutės, o

letali išeitis dėl kepenų ir inkstų funkcijos nepakankamumo galima 4-9 parą po apsinuodijimo [3, 23, 49].

Pavojingos medžiagos. Anglies trichloretilenas ir tetrachloreitanas sukelia kepenų pažeidimą uostantiems klijus asmenims ir dirbantiems su pramoniniais tirpikliais [3, 19]. Užregistruota keletas apsinuodijimo 2-nitropropanu (gamybinis tirpiklis) ir dimetilformaminu (veterinarijoje eutanazijai naudojamu medikamentu) atvejų [3]. Kita draustinių medžiagų grupė vartojama kaip narkotikai: kokainas, sintetinis amfetaminas [3, 36-37]. Jie paplitę jaunų žmonių tarpe, dažnai vartojami kaip "savaitgalio" narkotikai: Jungtinėje Karalystėje net 500 000 žmonių prisipažįsta vartojantys amfetaminą kiekvieną savaitę [48, 50]. Kokaino metabolizmo metu susidaro labai agresyvūs metabolitai, sukeliantys kepenų nekrozę ir ŪKFN [36]. Sintetinis amfetaminas pažeidžia kepenis dėl hipersensibilizacijos reakcijų bei sukeltos išemijos [36, 48, 50].

Augalinės medžiagos. *Pennyroia* aliejus, randamas kai kurios rūšies mėtų lapuose, vartojamas kaip žolinių arbatų mišinių sudedamoji dalis, kaip abortą ir menstruacijas išprovokuojanti medžiaga bei pesticidas namų sąlygomis, gali sukelti centrilobulinę kepenų nekrozę bei ŪKFN. Atsitiktinis apsinuodijimas šia medžiaga labai retas, registruotas tik vaikams, o dauguma kitų atvejų diagnozuoti moterims, siekusioms išprovokuoti abortą ar menstruacijas [3, 41, 42].

Atractylis gummifera L - augalas, paplitęs Viduržemio regione, gali sukelti kepenų pažeidimą su letalia išeitimi, ypač vaikams. Kepenų pažeidimo simptomai pasireiškia per parą nuo apsinuodijimo [3].

Išeminis hepatitas. Kepenų išemija ir nekrozė vystosi dėl šių kardiologinių problemų: miokardo infarkto, širdies sustojimo, kardiomiopatijos ar plaučių arterijos trombozijos [19]. Išeminis hepatitas diagnozuojamas maždaug 20 proc. ligonių kardiologiniuose skyriuose su maža širdies išmetimo frakcija ir labai retai (dažnis 1,1 proc. atliktų operacijų) po kardiochirurginių operacijų kaip pooperacinė komplikacija - sunkus išeminis ankstyvas kepenų pažeidimas (SIKP) [3, 26, 51-52]. Šios etiologijos ŪKFN būdingas didelis mirtingumas [3]. Tik nedidelei ligonių grupei, sergant lėtiniu kvėpavimo nepakankamumu, kepenų nekrozę sukelia ryški hipoksemija be išemijos [3].

Autoimuninis hepatitas. Susirgimas retas – JAV duomenimis tai sudaro apie 6 proc. visų ŪKFN atvejų per metus. Dažnai į ūminį autoimuninį hepatitą būna panašus lėtinis paūmėjęs hepatitas. Poūmės eigos kepenų nepakankamumas autoimuninio

hepatito atveju išsivysto per 1-3 mėnesius ir tuomet dažniausiai būna indikuotina kepenų transplantacija [3, 36].

Sincitinis gigantinių ląstelių hepatitas. Šis hepatitas vystosi dėl įvairiausių priežasčių: autoimuninių, virusinių (paramiksoviruso) ar net jatrogeninių (vartojant medikamentus). Negydant gliukokortikoidais, išeitys buvo letalios [3].

Wilson'o liga. Wilson'o liga – tai genetinis susirgimas, kuomet kepenyse ir ekstrahepatiniuose organuose - smegenyse, ragenoje, - kaupiasi varis (didesniais nei reikia metabolinėms reikmėms kiekiais), sutrikus jo išskyrimui per tulžies takus [27]. 1993 m. buvo klonuotas genas, sukiantis šį vario apykaitos sutrikimą [53, 54]. Wilson'o ligos geno nešiotojų dažnis yra 1:90, o susirgimų dažnis – 1:30 000 [54]. Liga gali manifestuoti ŪKFN arba pasireikšti po ilgalaikio gydymo D-penicilaminu nutraukimo. Dažniausiai Wilson'o susirgimas pasireiškia jaunesnėms nei 30 metų moterims, daugeliui jų jau būna diagnozuojama kepenų cirozė [3, 54]. Negydant ligoniai miršta per kelias dienas ar savaites. Anksti pradėjus gydymą didelėmis D-penicilamino dozėmis, galima išvengti kepenų transplantacijos, tačiau žaibinis kepenų nepakankamumas ir neefektyvus konservatyvus gydymas yra neabejotinos indikacijos transplantacijai [27, 54].

Mikrovezikulinė steatozė. Dažniausios šios steatozės priežastys yra ūminė nėščiųjų riebalinė hepatozė (ŪNRH) ir Reye sindromas. ŪNRH yra labai reta (1 iš 7 000-14 000 gimdymų), gyvybei pavojinga komplikacija, išsivystanti trečiojo nėštumo trimestro metu ar ankstyvame pogimdyminiame laikotarpyje [55, 56]. ŪNRH sukelia sunkų kepenų pažeidimą, tačiau ŪKFN išsivysto labai retai. Ankstyvas nėštumo nutraukimas apsaugo nuo tolimesnio nėščiosios kepenų pakenkimo [3]. Reye sindromas dažnesnis vaikams, nei suaugusiems, pasireiškia sergant virusine infekcija ir gydant ją salicilatais [3]. Iš medikamentų tik didelės parenteraliai skirtos tetraciklino dozės, valproinė rūgštis (prieštraukulinis vaistas) ir nukleozidų analogai aprašyti kaip mikrovezikulinės steatozės sukėlėjai [3].

Kepenų venų obstrukcija. Kepenų venų trombozės priežastimi būna mieloproliferacinės ligos (1 proc. ligonių), hiperkoaguliacija dėl antitrombino III ir C proteino stygiaus, paroksizminė naktinė hemoglobinurija (12 proc. atvejų), peroraliniai kontraceptikai, augliai, membraninė apatinės tuščiosos venos obstrukcija, nėštumas, infekcijos [57-59]. ŪKFN dėl Budd-Chiari sindromo išsivysto retai, bet išeitys dažniausiai būna letalios. Kepenų venų obstrukcinę ligą gali sukelti

pirolizidino alkaloidai, priešvėžinės chemoterapijos ir spindulinio gydymo derinys, atmetimo reakcija po kaulų čiulpų persodinimo [3].

Vėžinė kepenų infiltracija. Kepenų išemija dėl sinusoidų obstrukcijos vystosi metastatinės skrandžio karcinomos, karcinoidinio sindromo, krūties vėžio ar leukeminių ląstelių blastinės infiltracijos Hodgkin'o ir ne-Hodgkin'o limfomos, piktybinės histocitozės atveju [3, 19, 43].

Komplikacijos po kepenų transplantacijos. Pirmiausia ŪKFN gali kilti dėl transplantato pakenkimo ar ilgai užtrukusios išemijos operacijos metu. Hiperūminė atmetimo reakcija ir kepenų išemija dėl kepenų arterijos trombozės taip pat gali komplikuoti pooperacinį periodą, todėl prireikia skubios kepenų retransplantacijos [3].

Dalinė hepatektomija. Kepenų ciroze nesergantiems ligoniams ŪKFN išsivysto netekus maždaug 80 proc. funkcionuojančios kepenų parenchimos. Rizika priklauso nuo kepenų funkcijos iki operacijos, aktyvios kepenų ligos buvimo, kepenų rezekcijos apimties ir sunkių pooperacinių infekcinių komplikacijų. Ankstyvas porezekcinis ŪKFN dažnesnis ligoniams virš 50 metų amžiaus, kuomet atlikta didesnės apimties kepenų rezekcija, buvo hipotermijos sukelta kepenų išemija operacijos metu ar sutrikęs deguonies tiekimas dėl sisteminės kraujotakos nestabilumo [3].

Kriptogeninis. Kuomet diferencinės diagnostikos būdu nepavyksta nustatyti ŪKFN priežasties, ji įvardinama kaip neaiški. Europos šalyse šios etiologijos ŪKFN sudaro 16-17 proc., o JAV – 15 proc. [36]. Išėjis būna nepalanki, dažnai indikuotina skubi kepenų transplantacija [3].

Sepsis su DODS (ir kepenų nepakankamumu). Dauginis organų disfunkcijos sindromas sepsio metu diagnozuojamas kai sutrinka dviejų ir daugiau organų funkcijos ir, mūsų atveju, vienas jų yra kepenų funkcijos nepakankamumas. DODS diagnozuojamas maždaug ketvirtadaliui sepsiu sergančių ligonių ir siejamas su nepalankia ligos išėjimi.

2.1.2. Ūminio kepenų funkcijos nepakankamumo išėjys

Ūminio kepenų funkcijos sutrikimo atveju, kuomet nepasireiškia HE, letali išėjis galima tik 5 proc. ligonių, bent jau Europoje ir JAV [3]. ŪKFN savaiminis išgyvenamumas prieštransplantaciniame laikotarpyje buvo 3-18 proc., o dabar tik konservatyvaus gydymo dėka jis svyruoja nuo 10 iki 40 proc. [5, 20, 46, 60].

Daugelyje šalių tai vyksta dėl intensyvaus ŪKFN ligonių gydymo, kepenų transplantacijos kaip gydymo metodo pritaikymo ir dėl ŪKFN etiologijos kaitos į geresnės eigos kepenų pažeidimą, kuomet daugėja būtent acetaminofeno perdozavimo sukeltų atvejų ir, tinkamai gydant, kepenų nepakankamumo išėitys yra palankesnės [2, 19, 60-62].

Skubi kepenų transplantacija ligoniams su bloga ŪKFN prognoze yra vienintelis ligos išėitį keičiantis gydymo metodas [1]. Išgyvenamumas po transplantacijos dėl ŪKFN po vienerių metų siekia 50-80 proc., o po penkerių metų – 45-55 proc. [5, 63], ir priklauso nuo ligonio būklės prieš transplantaciją ir donorinių kepenų kokybės [63]. Asmenys po kepenų transplantacijos iki gyvenimo pabaigos privalo tęsti imunosupresinį gydymą, reguliariai lankytis gydymo įstaigoje, t. y. jie tampa "nuolatiniais" ligoniais [4, 20, 22, 61].

Ligonio amžius yra svarbus ŪKFN išėičiai, išskyrus poūmės eigos kepenų nepakankamumą ir halotano sukeltą kepenų pažeidimą. Amžius yra nepriklausomas prognostinis kriterijus: jis atvirkščiai proporcingas išgyvenamumui acetaminofeno sukulto ŪKFN atveju [64]. Jauno amžiaus ligoniams (10-40 m.) paprastai būdinga geresnė ligos išėitis [5, 64].

ŪKFN išėitis priklauso nuo jį sukėlusios priežasties. Išėitis palankesnė, kuomet jį sukelia virusinis A hepatitas (savaiminis išgyvenamumas 62-69 proc.) [3, 65], virusinis E hepatitas (nėščiujų tarpe 80-85 proc., kitų ligonių > 99 proc.) [3, 40], apsinuodijimas acetaminofenu (50-68 proc.) [3, 45, 66-67], apsinuodijimas *Amanita phalloides* (78 proc.) [5, 49], išeminis hepatitas (65 proc.) [3, 26], ŪNRH (77-82 proc.) [56, 68] ir Budd-Chiari sindromas (75 proc.) [57]. Nepalanki ŪKFN išėitis (išgyvenamumas < 20-25 proc.) būdinga virusiniam B ir B su D koinfekcija hepatitams [65], vaistų (ne-acetaminofeno) sukeltam kepenų pažeidimui [3, 45-46, 48, 66-67], Wilson'o ligai [3] ir kriptogeniniam kepenų pakenkimui [3]. Paprastai nepalanki ligos eiga konstatuojama apsinuodijus pavojingomis medžiagomis, augalų toksiniais, autoimuninio ir sincitinio gigantinių ląstelių hepatito, kepenų vėžinės infiltracijos ir komplikacijų po KT atvejais, o *Herpes* šeimos bei kitų virusinių hepatitų sukulto kepenų nepakankamumo išėitys priklauso nuo pagrindinės ligos eigos [3].

Apie ŪKFN eigos įtaką ligos išėičiai duomenys yra prieštaringi: jo įtaka pagrįsta ne-acetaminofeno hepatitų atvejų analize, atlikta Londone (3 lentelė) [64],

tačiau nepatvirtinta Paryžiuje ir Indijoje atliktų tyrimų metu [71-72]. Geriausias išgyvenamumas būdingas žaibinės eigos, o blogiausias – ūminės eigos ŪKFN (3 lentelė).

3 lentelė. Ūminio kepenų funkcijos nepakankamumo išgyvenamumo prognozė pagal O'Grady klasifikaciją [1, 3, 64, 70].

ŪKFN eiga	Laikas nuo geltos iki HE atsiradimo, paromis	Išgyvenamumas, proc.
Žaibinė	< 8	30-40
Ūminė	8 – 28	5-10
Poūmė	29 – 56	10-20

HE – hepatinė encefalopatija, ŪKFN – ūminis kepenų funkcijos nepakankamumas

Išgyvenamumas ūminio kepenų funkcijos sutrikimo atveju skiriasi tarp ligonių, kuriems išsivystė ar neišsivystė hepatinė koma [72]. Be to, pastebėta, kad išgyvenamumas priklauso nuo HE laipsnio: II laipsnio atveju jis gali siekti nuo 65 iki 70 proc., III laipsnio – mažiau nei 50 proc., o IV laipsnio – tik nuo 10 iki 20 proc. [5, 38].

2.1.3. Ūminio kepenų funkcijos nepakankamumo prognostiniai kriterijai

Kai ligoniams su ŪKFN prognozuojama nepalanki ligos baigtis ir trumpalaikis išgyvenamumas, lieka vienintelis prognozę keičiantis gydymo metodas – kepenų transplantacija. Po skubios transplantacijos išgyvena 50 – 70 proc. ligonių, kuriems buvo prognozuojama letali išeitis dėl ŪKFN [3, 35].

Pasaulyje vieningos ŪKFN prognostinės sistemos ar indikacijų skubiai kepenų transplantacijai nėra. Tokiu atveju tampa svarbi tiksli individuali prognozė kiekvienam ligoniui ir savalaikis sprendimas atlikti transplantaciją, nes, uždelsus, gali staiga pablogėti būklė ir atsirasti kontraindikacijų kepenų persodinimo operacijos atlikimui [3, 35, 73-76]. Būtų idealu ligoniui kuo anksčiau atlikti transplantaciją, jei jo prognozė letali, ir neplanuoti kepenų transplantacijos ligoniams, galintiems pasveikti savaime arba numiriantiems dėl dauginio organų nepakankamumo po transplantacijos [74-75].

Dabar dažniausiai taikomi Londono Karališkojo koledžo ligoninės (angl. *King's College Hospital, KCH*) mokslininkų nustatyti ŪKFN prognozės kriterijai, kuomet retrospektyviai buvo išanalizuoti konservatyviai gydytų 588 ligonių duomenys 1973-1985 m. laikotarpiu [73, 77]. Ši kriterijų sistema susideda iš dviejų dalių, skirtų acetaminofeno sukulto ir kitos etiologijos ŪKFN išeičių prognozavimui [75, 78]. Kuomet ligonis atitinka KCH kriterijus, letalios išėties rizika viršija 80 proc. ir jam rekomenduojama skubi kepenų transplantacija [3, 35].

4 lentelė. Karališkojo koledžo ligoninės ūminio kepenų funkcijos nepakankamumo prognozės kriterijai

Acetaminofeno sukeltas ŪKFN	<ul style="list-style-type: none"> • Po volemijos korekcijos pH < 7,3 arba • Kreatinino kiekis serume > 300 μmol/l, III – IV laipsnio HE, TNS > 6,5
Kitos etiologijos ŪKFN	<ul style="list-style-type: none"> • TNS > 6,5 ar • Po volemijos korekcijos pH < 7,3 ar • Yra trys iš šių požymių: <ol style="list-style-type: none"> 1. Amžius < 10 m. arba > 40 m. 2. Ne-A, ne-B hepatitas ar vaistų sukeltas (ne-acetaminofeno) hepatitas 3. Bendro bilirubino kiekis serume > 300 μmol/l 4. Po geltos HE išsivytė daugiau kaip po 7 dienų 5. TNS > 3,5

ŪKFN – ūminis kepenų funkcijos nepakankamumas, pH – dydis, atvirkščiai proporcingas vandenilio jonų koncentracijai, HE – hepatinė encefalopatija, TNS – tarptautinis normalizuotas santykis

Šių kriterijų teigiama prognostinė vertė (TPV) (ligonių proporcija, kurie atitiko kriterijus ir mirs) yra pakankamai aukšta: acetaminofeno etiologijos ŪKFN 84 proc. ir ne-acetaminofeno ŪKFN 98 proc., neigiama prognostinė vertė (NPV) (proporcija tų, kurie išgyvens, neatitikę kriterijų) - atitinkamai 86 proc. ir 82 proc., diagnostinis tikslumas - atitinkamai 85 proc. ir 94 proc. [73, 79].

1986 m. *Hospital Beaujon* (Prancūzija) buvo sukurta prognostinių kriterijų sistema, išanalizavus 115 ligonių, sirgusių žaibiniu virusiniu B hepatitu 1972-1981 m.

laikotarpiu, duomenis ir pavadinta Clichy kriterijais [3, 74, 80]. Jų nustatymui pirmiausia privalo būti diagnozuota HE (III-IV laipsnio), nes kepenų funkcijos sutrikimo atveju be HE išgyvena beveik visi ligoniai, o toliau vertinti du nepriklausomi kriterijai: ligonių amžius ir V krešumo faktoriaus aktyvumas [3, 74, 81]. Clichy kriterijai dažniau taikomi Šiaurės Europoje, jų pritaikomumą riboja du veiksniai: ne visuose centruose yra galimybės tyrinėti V krešumo faktoriaus aktyvumą ir kriterijai sukurti analizuojant tik vienos priežasties (virusinio B hepatito) ŪKFN atvejus [77]. Kuomet ligonis atitinka Clichy kriterijus, letalios išėties rizika viršija 85 proc. ir rekomenduojama skubi kepenų transplantacija [3].

5 lentelė. Clichy ūminio kepenų funkcijos nepakankamumo prognozės kriterijai

Prognostiniai kriterijai	Prognozuojama letali išėtis
<ul style="list-style-type: none"> • III-IV laipsnio HE • V krešumo faktoriaus aktyvumas: <ul style="list-style-type: none"> < 20 % kai amžius < 30 m. < 30 % kai amžius > 30 m. 	> 85 proc.

HE – hepatinė encefalopatija

Clichy kriterijų TPV yra 82 proc., NPV įvairių tyrimų duomenimis svyruoja 98 proc. ir 50 proc. ribose, diagnostinis tikslumas – nuo 56 iki 80 proc. [73-74, 79, 82].

Šiuo metu dažniausiai taikomos paminėtos dvi prognostinių kriterijų sistemos, vertinant ŪKFN ligonių prognozuojamą mirtingumą ir indikacijas kepenų transplantacijai. Visgi, ir KCH, ir Clichy kriterijų neigiama prognostinė vertė yra gana maža (< 0,6), todėl tiksliai neatskiriama ligonių grupė su nedidele letalios išėties rizika [83]. Tai gali sąlygoti indikacijų kepenų transplantacijai pervertinimą ligoniams su ŪKFN, kurie pasveiktų ir be transplantacijos [83]. Pastaraisiais metais kepenų transplantacijos kandidatų trumpo periodo išgyvenamumo prognozei įvertinti vis plačiau taikomas MELD (angl. Model for End-Stage Liver Disease) balų skaičiavimas. Šis naujas, Mayo klinikoje (JAV) išrastas ir įdiegtas terminalinės stadijos kepenų ligų modelis skirtas mirtingumo rizikos įvertinimui, ligonių, sergančių kepenų ciroze, ligos sunkumui nustatyti ir organų transplantacijos eiliškumui (prioritetams) pagrįsti [84-86]. Remiantis 2004 m. publikuotais duomenimis, MELD

skalė yra geriausias letalią išėitį prognozuojantis modelis ne-acetaminofeno etiologijos ŪKFN ligoniams, lyginant su KCH ir Clichy modeliais: jo TPV 91 proc. (lyginant su KCH 71 proc. ir Clichy 91 proc.), klaidingai neigiamų prognozių dažnis mažiausias – NPV 100 proc., lyginant su KCH 84 proc. ir Clichy 72 proc., o diagnostinis tikslumas - 95 proc., lyginant su 78 proc. KCH ir Clichy kriterijams [86].

6 lentelė. Terminalinės kepenų ligos stadijos modelio (MELD) ūminio kepenų funkcijos nepakankamumo prognozės kriterijai

Prognostiniai kriterijai	Prognozuojama letali išėitis
<ul style="list-style-type: none"> • ŪKFN kriterijai: HE ir krešumo sutrikimai (TNS > 1,5) atsirado per 8 savaites nuo pradinių kepenų ligos požymių (geltos) ir ligonis bent 24 savaites nesirgo jokia kita kepenų liga • MELD \geq 30 balų 	> 90 proc.

ŪKFN – ūminis kepenų funkcijos nepakankamumas, HE – hepatinė encefalopatija, TNS – tarptautinis normalizuotas santykis, MELD – terminalinės kepenų ligos prognozės modelis

MELD skalė statistiškai patikimai prognozavo ligos išėitį iki kepenų transplantacijos ne-acetaminofeno ŪKFN atveju ($p < 0,0001$), bet nepasižymėjo statistiniu patikimumu acetaminofeno sukulto ŪKFN, kepenų arterijų trombozės ir kepenų transplantato pirminio nefunkcionavimo atvejais. Remiantis šiais duomenimis, ligoniai su ne-acetaminofeno etiologijos ŪKFN ir aukštais MELD balais turėtų būti transplantuojami pirmiausia dėl didelio mirtingumo, laukiant kepenų donoro, bei puikaus trumpalaikio išgyvenamumo po transplantacijos [83].

Shin ir kt. tyrimo duomenimis Korėjoje hiperbilirubinemija, asparagininė aminotransferazė, IV laipsnio HE bei hipoalbuminemija yra blogos ŪKFN išėities kriterijai [87].

Acharya ir kt. Indijoje atlikto tyrimo metu ligonių amžių virš 40 m., hiperbilirubinemiją, protrombino laiką > 25 sekundžių bei klinikinius smegenų edemos požymius nurodė kaip blogos ŪKFN išėities kriterijus [88].

Idealus prognostinis kriterijus – lengvai nustatomas, greitai, saugiai ir tiksliai išmatuojamas, anksčiau už kitus kriterijus leidžiantis vertinti prognozę, didinantis jautrumą ir NPV, nesumažindamas specifiškumo [77]. Siekiant optimizuoti

prognostinius kriterijus bei kepenų transplantacijos kandidatų atranką, tęsiamos alternatyvių ir papildomų prognostinių kriterijų paieškos. Siūloma daugybė naujų kriterijų: VIII ir V krešumo faktoriai, serijiniai protrombino laiko tyrimai, kepenų dydžio įvertinimas kompiuterinės tomografijos būdu, kepenų histologiniai tyrimai, Gc-globulino kiekis, sisteminės uždegiminės reakcijos sindromo išreikštumo vertinimas, interleukinų tyrimai (IL-6, 8, 10, 12), α -tumoro nekrozės faktoriaus tyrimai, tačiau nė vienas jų neatitinka idealaus kriterijaus charakteristikos [89-99]. Iš gausybės siūlymų išskirtini yra du kriterijai, taikytini acetaminofeno sukulto ŪKFN prognozavimui: laktatų kiekis serume bei fosfatų kiekis serume, tačiau jų vertę dar reiktų patikrinti tyrimų metu [100-101].

2.2. Paūmėjęs lėtinis kepenų funkcijos nepakankamumas

Bene didžiausia dalis ligonių, siunčiamų hepatologo konsultacijai į specializuotus centrus, kreipiasi dėl staigaus lėtinės kepenų ligos pablogėjimo. Tačiau iki šiol tikslaus paūmėjusio LKFN (angl. *acute-on-chronic liver failure*) apibūdinimo nėra. Atsirandant vis naujiems kepenų pakaitinės terapijos metodams, labai svarbu tiksliai įvardinti šį sindromą, suprasti jo patofiziologiją, įvertinti trumpalaikę ir ilgalaikę prognozę. Kaip ir ŪKFN, paūmėjęs LKFN yra potencialiai grįžtamas, todėl, pritaikius naujausius gydymo metodus, didėja ligonių pasveikimo galimybės [102].

Paūmėjęs LKFN reiškia, kad ligoniui su anksčiau gerai kompensuota ciroze kažkoks veiksnys išprovokavo staigią kepenų funkcijos dekomensaciją. Dekompensaciją gali sukelti šie veiksniai: sepsis, gastrointestinalinis kraujavimas, kepenų išemija, alkoholio ar kepenims toksiškų vaistų vartojimas, virusinis hepatitas. Aišku, kad šis sindromas skiriasi nuo lėtinės kepenų funkcijos dekomensacijos terminalinės cirozės stadijos ligoniams, nes tuomet nepakankamumas vystosi dėl pagrindinės kepenų ligos progresavimo ir dažniausiai yra negrįžtamas [102].

Apibrėžti paūmėjusį LKFN sunku. Lėtinių kepenų ligų prognostiniuose modeliuose dažniausiai minimas bendro bilirubino kiekis serume, o kaip dažniausiai nukenčiantys ekstrahepatiniai organai-taikiniai, labiausiai keičiantys ligos prognozę, yra inkstai ir smegenys. Kitų organų ir organų sistemų sutrikimus padeda įvertinti intensyvioje terapijoje taikomas Ūminės fiziologijos ir lėtinio sveikatos įvertinimo modelis (angl. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*, APACHE II) ir Nuoseklus organų nepakankamumo įvertinimo modelis (angl. *Sequential Organ*

Failure Assessment, SOFA) [102-104]. Paūmėjęs LKFN – tai staigus (per 2-4 savaites) kepenų funkcijos pablogėjimas, susijęs su predisponuojančio veiksnio poveikiu, sukiantis grėsmingą ligonio klinikinės būklės pablogėjimą, gelta, HE ir sąlygojantis aukštus SOFA/APACHE II skalės balus [102].

Predisponuojantys veiksniai. LKFN paūmėjimą predisponuojančias priežastis galima suskirstyti į dvi grupes: kepenims toksiškų veiksnių poveikis (prisidėjusi hepatotropinė virusinė infekcija, vaistų ar kepenims toksiškų medžiagų vartojimas, piktnaudžiavimas alkoholiu) ir kitas poveikis (sepsis, kraujavimas į virškinamąjį traktą, kepenų išemija dėl hipovolemijos), kuomet kepenų funkcija sutrinka ne dėl specifinių toksinų [102].

Klinika. Paūmėjusio LKFN atveju pirmiausia nukenčia kepenų, smegenų bei inkstų funkcijos, sisteminė kraujotaka.

Kepenų funkcijos sutrikimas kliniškai pasireiškia gelta dėl hiperbilirubinemijos, sutrikus kepenų sintetinio funkcijai, vystosi hipoalbuminemija, sąlygojanti edemas bei didėjančią ascitą. Krešumo faktorių sintezės nepakankamumas ir trombocitopenija (dėl hipersplenizmo) dažnai sukelia hemoraginę diatezę [102].

Smegenų funkcijos sutrikimas pasireiškia HE – potencialiai grįžtamam neuropsichiatriniam sindromui, atsirandančiam kepenų nepakankamumo metu. Jam būdinga miego-būdravimo ciklų sutrikimai, dezorientacija, smulkus galūnių tremoras (*asterixis*), hiperrefleksija ir t.t. (žr. ŪKFN klinikinius požymius) [3, 5, 18-19, 102].

Inkstų funkcijos sutrikimas pasireiškia hepatorenaliniu sindromu (HRS), kuris vystosi dėl blogėjančios kepenų funkcijos, sunkiai kontroliuojamo ascito, pilvo organų bei sisteminės kraujotakos sutrikimų. Tai viena iš grėsmingiausių paūmėjusio LKFN komplikacijų, nes tikimybė pasveikti yra be galo maža [105]. Kai kuriems ligoniams inkstų funkcija pablogėja dėl gastrointestalinio kraujavimo, sepsio, inkstams toksiškų medžiagų ar nesteroidinių vaistų nuo uždegimo vartojimo, hipovolemijos, diuretikų perdozavimo [102].

Kraujotakos sutrikimas paūmėjusio LKFN išsivystyme užima svarbiausią vaidmenį, nes bet koks kepenų perfuzijos sutrikimas ligoniams su lėtine kepenų patologija gali išprovokuoti staigią dekomensaciją. Kepenų perfuzijos sutrikimą gali sukelti sisteminės kraujotakos pokyčiai (kraujavimas į virškinamąjį traktą, sepsis,

dehidratacija) arba lokalūs kraujotakos sutrikimai (vartų venos trombozė, būklė po portokavalinių šuntų operacijos) [102].

Patogenezė. Kadangi LKFN atveju metabolinės kepenų funkcijos yra labilios, paūmėjimą gali išprovokuoti netinkamas ligo elgesys arba jatrogeninės priežastys (pvz. priešvirusinio gydymo nutraukimas).

Lėtinės kepenų ligos dekompensacija gali būti portinė arba metabolinė (ląstelinė). Metabolinė dekompensacija vystosi dėl didelio hepatocitų skaičiaus netekimo (nekrozės) ir/ar dėl hepatocitų funkcijos sutrikimo (esant nepakankamam hepatocitų skaičiui, organizme kaupiasi azotinės medžiagos). Metabolinė dekompensacija gali būti dalinė arba pilna. Ji pasireiškia encefalopatija, edemomis ir ascitu, krešumo sutrikimais, gelta, sutrikusia baltymų ar angliavandenių apykaita, sutrikusia medžiagų biotransformacija, hormonų disbalansu, sutrikusia farmakokinetika, įgytu imunodeficito sindromu, vitaminų, mikroelementų, elektrolitų, energetinių medžiagų stoka [5, 102]. Išvardinti metaboliniai pokyčiai dėl toksiškų veiksnių poveikio yra svarbiausi paūmėjusio LKFN išsivystymui [102].

Dažniausiai sisteminės infekcijos vartai paūmėjusio LKFN atveju būna spontaninis bakterinis peritonitas (SBP), kvėpavimo ar šlapimo takų infekcija. Dėl sepsio, kaip sisteminio atsako į infekciją, ir kepenų funkcijos nepakankamumo sukeliama sisteminio uždegiminio atsako sindromo vystosi kraujotakos sutrikimas (hipotenzija) bei dauginis organų disfunkcijos sindromas [102, 106]. Žarnyne bei kepenyse monocitų bei kitų ląstelių susintezuoti uždegimą palaikantys citokinai, laisvieji radikalai ir azoto oksidas yra svarbiausi šių sutrikimų mediatoriai. Be to, sepsio metu kepenų pažeidimą gali sukelti lipopolisacharidas (endotoksinas, gram-neigiamų bakterijų sienelių komponentas), kuris skatina hepatocitų apoptozę ir sutrikdo jų funkcijas [102, 107-108].

Kraujavimo į virškinamąjį traktatą metu kepenų funkcija pablogėja dėl išeminio kepenų pažeidimo (masyvaus kraujavimo metu galima hipotenzija) ir metabolinių kraujo patekimo į žarnyną pasekmių, skatinančių dekompensaciją bei gyvybei grėsmingų komplikacijų išsivystymą (SBP, sepsis, ŪIFN, HE) [109-111]. Kraujavimo metu į žarnyną patenka kraujas, turintis menkos biologinės vertės baltymus, kurie skaidomi į amino rūgštis – iš amino rūgščių sintezuojamas amoniakas, arba jos patenka į vartų veną ir kepenis, kur skatinama šlapalo sintezė [102]. Hemoglobino molekulėje nėra šakotos grandinės amino rūgšties izoleucino, tačiau gausu kitų šakotos grandinės amino rūgščių - valino ir leucino [102,112]. Izoleucino trūkumas

trikdo baltymų sintezę, ląstelių proliferaciją bei funkciją, todėl organizmas, siekdamas kompensuoti izoleucino trūkumą, ima skaidyti savo baltymus. Šis katabolizmas didina amoniako kiekį serume (blogėja HE), keičia greit besidauginančių ląstelių (pvz. imuninių) ir trumpo gyvavimo pusperiodžio baltymų (pvz. krešumo faktorių) funkcijas. Tai didina pakartotino kraujavimo bei infekcijos riziką [102].

Perdozavus diuretikų, per mažai vartojant skysčių gydant diuretikais, gausiai vemiant ar viduriuojant, vystosi hipovolemija ir hipotenzija. Be to, LKFN atveju hipotenziją palaiko ryški periferinių kraujagyslių vazodilatacija dėl atsivėrusių arterioveninių anastomozų. Hipovolemija stimuliuoja biochemines bei simpatoadrenalines reguliacines sistemas – vyksta kraujotakos centralizacija, kuomet krauju aprūpinami tik gyvybiškai svarbūs organai (širdis bei smegenys), o kitų organų, tame tarpe ir kepenų, kraujotaka žymiai nukenčia. Dėl šių pokyčių gali įvykti išeminė kepenų nekrozė ir dėl to staiga pablogėti kepenų funkcija, ypač lėtinio kepenų susirgimo atveju [102, 113-115].

Laboratoriniai tyrimai. Kepenų funkcijos įvertinimas atliekamas kaip ir ŪKFN atveju (žr. 2.1 skyrių), o predisponuojančios priežasties diferencinei diagnostikai galimi virusinių A, B, C, D, E hepatitų žymenų tyrimai, sepsio atveju – leukocitozės, leukogramos bei C-reaktyvaus baltymo tyrimai, kraujavimo į virškinamąjį traktą metu dažniau bus tiriami klinikiniai (hemoglobinas, hematokritas, trombocitų skaičius) bei krešumo sistemos rodikliai.

Gydymas. Gydant ligonį, sergantį paūmėjusiu LKFN, kaip ir ŪKFN, yra trys pagrindiniai tikslai: 1) gydyti arba pašalinti etiologinį faktorių, sukėlusį kepenų funkcijos dekomensaciją; 2) išsaugoti dar nepažeistą kepenų parenchimą, 3) skatinti kepenų regeneraciją [3]. Šie ligoniai turi būti gydomi intensyvios terapijos skyriuose, gydytojų komandos priežiūroje [3, 20]. Gydymą būtų galima suskirstyti į predisponuojančios priežasties, kepenų nepakankamumo ir simptominių.

Predisponuojančios priežasties gydymas. Kadangi dėl lėtinės kepenų ligos atsiradę cirozės morfologiniai struktūros pokyčiai yra negrįžtami, galimas tik pablogėjimą sukėlusios priežasties gydymas [5].

7 lentelė. Lėtinio kepenų funkcijos nepakankamumo paūmėjimą sukėlusios priežasties gydymas [3, 5, 45, 61, 79, 102, 110, 116-118]

Gydymo priemonės	Gydoma priežastis
Priešvirusinis gydymas: <ul style="list-style-type: none"> • Acikloviras • Lamivudinas • Adefaviras • Ribavirinas 	Virusinis hepatitas
Antidotas N - acetilcisteinas	Acetaminofeno perdozavimas
Antibakterinis gydymas Volemijos korekcija Vazopresoriai	Sepsis
Kraujavimo stabdymas: <ol style="list-style-type: none"> 1. Endoskopinis (ligavimas, skleroterapija) 2. Vazoaktyvūs vaistai (somatostatinas, vazopresinas ir jų sintetiniai analogai) 3. Balioninė tamponada Sengstaken - Blakemore zondų 4. Transjuguliarinis intrahepatinis portosisteminis šuntas (TIPŠ) 5. Chirurginis Volemijos korekcija Krešumo faktorių papildymas	Kraujavimas į virškinamąjį traktą iš stemplės varikozijų
Volemijos korekcija	Hipovolemija

Kepenų funkcijos nepakankamumo gydymas. Taikomi tie patys gydymo metodai, kaip ir ŪKFN atveju. Paūmėjusio LKFN atveju ypatingas dėmesys skiriamas ekstrakorporinės detoksikacijos metodams, nes, sukurtos kepenų pakaitinės terapijos priemonės, pagreitina sveikimą bei kepenų regeneraciją LKFN dekomensacijos atveju ir padeda ligoniams sulaukti kepenų transplantacijos [119-121].

Simptominis gydymas. Gali tekti gydyti ascitą, hepatorenalinį sindromą, hepatopulmonalinį sindromą, krešumo sutrikimus, sutrikusį baltymų, angliavandenių, riebalų, vitaminų ir hormonų metabolizmą [5].

2.2.1. Paūmėjusio lėtinio kepenų funkcijos nepakankamumo priežastys

Lėtinės ligos tampa vis dažnesne sergamumo, invalidumo ir mirtingumo priežastimi daugelyje ekonomiškai išsivysčiusių pasaulio šalių. Nors lėtinės infekcinės ir neinfekcinės kilmės kepenų ligos (cirozės, lėtiniai hepatitai) mirtingumo priežasčių tarpe nėra pačios dažniausios [5, 122], tačiau mūsų šalyje gana didelis

populiacijos infekuotumas virusiniu C hepatitu bei didelis alkoholiu piktnaudžiaujančių žmonių skaičius kelia grėsmę ateityje sulaukti lėtinių hepatitų ir kepenų cirozės protrūkio. Lietuvos sveikatos informacijos centro duomenimis mirtingumas Lietuvoje 100 000 gyventojų dėl lėtinių kepenų ligų siekia 32,6 atvejo, kaimyninėse Baltijos šalyse (Latvijoje, Estijoje) mirtingumo rodikliai panašūs – atitinkamai 32,7 ir 28,1, tačiau Švedijoje šių mirčių skaičius žymiai mažesnis – 12,6 [123-124].

[vertinti sergamumą lėtinėmis kepenų ligomis yra sunku, nes tam būtina sukurti Kepenų ligų registrą. Kepenų cirozė (KC) yra gana dažna liga, tačiau tikslių duomenų apie jos paplitimą Lietuvoje nėra. Vakarų šalyse sergamumo ciroze dažnis svyruoja 3 000-5 000 vienam milijonui gyventojų per metus [122].

Lėtinio kepenų susirgimo priežastys. Paūmėjęs LKFN išsivysto esant lėtinėms kepenų ligoms - galimos pagrindinės kepenų ligos priežastys pateikiamos 8 lentelėje.

8 lentelė. Kepenų cirozės klasifikacija pagal pirminę ligos priežastį

Kepenų fibrozė	Galimos priežastys
Presinusoidinė	<ul style="list-style-type: none"> • Šistomiazė • Idiopatinė portinė hipertenzija • Vartų venos trombozė
Sinusoidinė (parenchiminė)	<ul style="list-style-type: none"> • Toksinės medžiagos, vaistai ir alkoholis • Infekcija (lėtinis virusinis B, C ar D hepatitas, echinokozė, bruceliozė, įgimtas ar tretinis sifilis) • Autoimuninės ligos (autoimuninis hepatitas ir cirozė) • Kraujotakos sutrikimai (paveldėta hemoraginė telangiektazija) • Metabolinės ir genetinės ligos (hemochromatozė, Wilson'o liga, α_1-antitripsino trūkumas, porfirija, hiperlipidemija ir lipidų apykaitos sutrikimai, tulžies rūgščių apykaitos sutrikimas) • Tulžies latakų obstrukcija (pirminė ir antrinė (mechaninė) biliarinė cirozė, pirminis sklerozuojantis cholangitas, tulžies takų ir kasos navikai, tulžies latakų akmenligė, jatrogeninės ir uždegiminės tulžies latakų striktūros, cistinė fibrozė) • Kriptogeninė kepenų cirozė
Posinusoidinė	<ul style="list-style-type: none"> • Dešinėsios širdies nepakankamumas • Konstrikcinis perikarditas • Budd-Chiari sindromas • Kepenų venų obstrukcinė liga

Net 50-65 proc. atvejų KC sukelia ilgalaikis piktnaudžiavimas alkoholiu [125]. Įvairių šalių mokslininkų epidemiologiniai tyrimai rodo labai aiškia koreliaciją tarp suvartojamo alkoholio kiekio ir mirštamumo nuo KC [126-127]. Suvartojamo alkoholio kiekis ir lėtinių kepenų ligų dažnis priklauso nuo įvairių veiksnių: lyties, persirgtų arba esančių gretutinių ligų, nepakankamos mitybos, gretutinių virusinių B ir C hepatitų infekcijos [127-128]. Literatūroje nurodomas toksiškas absoliutaus alkoholio kiekis vyrams yra 40 g, o moterims – 20 g per dieną [128]. Moterys yra jautresnės alkoholio poveikiui dėl mažesnio alkoholdehidrogenazės aktyvumo, mažesnės kūno masės, lytinių hormonų slopinančio poveikio fermentinėms sistemoms, todėl jų kepenys pažeidžiamos greičiau [122, 128].

Maždaug 25-30 proc. atvejų cirozė vystosi po persirgtų virusinių hepatitų ir tik nedidelė jų dalis kliniškai nedideliu mastu diagnozuojama dėl begeltės formos. Pasaulinės Sveikatos Organizacijos (PSO) duomenimis pasaulyje apie 350 milijonų žmonių yra hepatito B viruso (HBV) nešiotojai [129]. Kasmet Europoje HBV užsikrečia 900 000-1 000 000 žmonių, 80 000-100 000 jų tampa lėtiniais šios infekcijos nešiotojais, o 24 000 miršta dėl lėtinės HBV infekcijos pasekmių [129-130]. Lietuvoje kiekvienais metais HBV infekcija užsikrečia apie 3 000 žmonių, o apie 80 000 tampa HBV nešiotojais [124]. Per 5 metus lėtinio HBV atveju maždaug 50 proc. ligonių išsivysto KC, dekompensacija ar nepakankamumas [131-133].

Daugelyje šalių virusinis C hepatitas (HCV) pradėtas registruoti neseniai, todėl tikslus HCV paplitimas nėra žinomas. Manoma, kad pasaulyje HCV yra užsikrėtę 170 milijonų žmonių [134]. JAV visuomenės sveikatos specialistų nuomone, C hepatitas lemia vieną iš keturių mirčių dėl lėtinės kepenų ligos, nes net 4 milijonai gyventojų serga lėtine HCV infekcija. HCV infekcija JAV kasmet užsikrečia 30 000 žmonių [135]. Lietuvoje sergamumo HCV infekcija rodikliai 100 000 gyventojų stebimi nuo 1999 m. ir po sergamumo piko 2001 m. pastaraisiais metais stebima mažėjimo tendencija: 1999 m. – 3,4 atvejo, 2000 m. – 3, 2001 m. – 5,7, 2002 m. – 3,69, 2003 m. – 2,81, 2004 m. – 2,4 [123]. Per 2-3 metus po ūminės HCV infekcijos 80 proc. ligonių nustatomi kepenų audinio histologiniai pokyčiai, būdingi lėtiniam hepatitui. Be to, šiai infekcijai būdingas nuolatinis lėtas histologinių pokyčių kepenyse progresavimas. Per 10-20 metų po užsikrėtimo HCV, 20-30 proc. ligonių diagnozuojama KC. Piktnaudžiavimas alkoholiu HCV infekcijos fone sutrumpina kepenų fibrozės bei cirozės atsiradimo laiką iki kelerių metų [136]. Susiformavus cirozei, ketvirtadaliui sergančiųjų gresia kepenų funkcijos

nepakankamumas ir letali ligos išėitis, tačiau šios ligos perėjimas į dekompensacijos fazę yra lėtas [137]. Lėtinė HCV infekcija yra svarbus pirminio kepenų vėžio rizikos veiksnys [138].

Pirminė bilijinė kepenų cirozė (PBC) – tai lėtinė cholestazinė kepenų liga. Jai būdingas imuninis tarpskiltelinių ir pertvarinių tulžies latakėlių pažeidimas, kuris ir sukelia cholestazę [139]. Ši liga pirmą kartą buvo diagnozuota XIX amžiaus viduryje ir nuo tada buvo priskiriama sunkiai diagnozuojamoms ligoms. Tačiau, atradus antimitochondrinius antikūnius (AMA) ir pritaikius juos klinikinėje praktikoje, labai pagerėjo šios cirozės diagnostika. PBC dažniau serga vyresnio amžiaus moterys, o sergančių vyrų santykis su moterimis yra 1:9 [139]. Epidemiologinių tyrimų duomenimis kasmet sergamumas PBC 1 000 000 gyventojų siekia 2-24 atvejus [139-141], o JAV duomenimis per pastaruosius 25 metus susirgimų dažnis nekito [142]. Šios ligos prognozė yra nepalanki [143].

Lėtinis autoimuninis hepatitas – tai besikartojanti uždegiminė kepenų liga, kuriai būdinga hipergamaglobulinemija, antikūniai serume ir kepenų bioplate matomas uždegimas su limfoplazmocitine infiltracija [144-145]. Susirgimas gana retas: Vakarų Europoje paplitimas apie 170 atvejų milijonui gyventojų [146]. Šia liga dažniau serga moterys [147]. Gaila, bet nė vienas autoimuninio hepatito diagnostikai atliekamas tyrimas nėra specifinis [148]. Pastebėtas ryšys tarp autoimuninio hepatito ir ekstrahepatinių autoimuninių ligų (reumatoidinio artrito, autoimuninio tiroidito, opinio kolito, cukraligės) bei šeimyninės autoimuninių ar alerginių susirgimų anamnezės [149-150].

Kriptogenine KC taip pat dažniau serga vyresnio amžiaus moterys. KC vadinama kriptogenine, kuomet, nuodugnai ištyrus ir atmetus visas galimas cirozės priežastis, etiologija lieka nežinoma. Kriptogeninės KC dažnis svyruoja nuo 5 iki 30 proc. [5].

LKFN paūmėjimą lemiančios priežastys. Jos gali būti įvairios: prisidėjusi hepatotropinė virusinė A, B, C, D ar E infekcija, vaistų toksinis poveikis (pvz. halotanas, nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo), kepenims toksiškų medžiagų vartojimas (pramoniniai ar augaliniai toksinai, narkotikai – kokainas, amfetaminas), piktnaudžiavimas alkoholiu, sepsis, kraujavimas į virškinamąjį traktą, kepenų išemija dėl hipovolemijos [102].

Vaistų toksinis poveikis. Net 800 įvairiausių vaistų gali pakenkti kepenims, o stacionarizavimo dažnis dėl šios priežasties svyruoja nuo 1 : 6 000 iki 1 : 3 500 [151].

Kliniškai šis pažeidimas gali pasireikšti nuo kepenų fermentų padidėjimo be jokios klinikinės simptomatikos iki žaibinio kepenų funkcijos nepakankamumo. Medikamentinio kepenų pažeidimo grįžtamumas priklauso nuo vaisto vartojimo trukmės, dozės ir pažeidimo pobūdžio (blogiausia prognozė yra esant citotoksiniam pažeidimui). Nutraukus toksiško kepenims vaisto vartojimą, patologiniai pokyčiai dažniausiai regresuoja kelių savaitių ar mėnesių laikotarpyje, o, neatsistačius kepenų funkcijai, tęsiamas simptominis gydymas ir, esant indikacijoms, transplantuojamos kepenys [152-153].

Paplitęs ir neteisingas nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU) vartojimas gana dažnai sąlygoja kepenų pažeidimą. Žmonės virš 40 metų amžiaus bei moterys turi didesnę riziką šiam pakenkimui išsivystyti. Įtarus medikamentinę kepenų funkcijos sutrikimo priežastį, to vaisto vartojimas turi būti nutrauktas (tai - gyvybę gelbstinti priemonė!!) [151, 153]. Acetaminofenas - gan dažna medikamentinio kepenų funkcijos sutrikimo priežastis, jei vienkartinė šio vaisto dozė suaugusiajam viršija 7,5 gramo. Rizikos veiksniams priskiriamas alkoholizmas, P – 450 izofermentą indukuojantys vaistai, gretutinės kepenų ligos, todėl, ligoniams su išvardintais veiksniais, net terapinės vaisto dozės gali sukelti rimtą kepenų pažeidimą. Kiti NVNU taip pat pasižymi nepageidaujamu pašaliniu poveikiu kepenims, tik jų klinikinės išraiškos būna švelnesnės [151-152].

Piktnaudžiavimas alkoholiu. JAV atliktų studijų metu net 68 proc. suaugusiųjų patvirtino išgeriantys bent vieną alkoholio vienetą per savaitę, o 10 proc. – daugiau kaip 2 vienetus per dieną, o tai jau vadinama piktnaudžiavimu alkoholiu ar stipriu išgėrinėjimu [154]. Maždaug 18 proc. vyrų ir tik 3 proc. moterų apibūdinami kaip piktnaudžiaujantys alkoholiu [122], o jų tarpe kepenų pažeidimas labai dažnas: 90-100 proc. jų būtų diagnozuojama kepenų steatozė, 10-35 proc. – alkoholinis hepatitas, 8-20 proc. – alkoholinė kepenų cirozė [125]. Lietuvos Sveikatos apsaugos ministerijos duomenimis, sergamumas alkoholinėmis psichozėmis mūsų šalyje, skaičiuojant 100 000 gyventojų kasmet dažnėja: 2000 m. – 21,8 atvejų, 2001 m. – 22,5, 2002 m. – 24, 2003 m. – 22,5, 2004 m. – 27 [155].

Sepsis. Sepsis – tai sisteminis atsakas į infekciją, kuomet pasireiškia du ir daugiau nurodytų požymių: temperatūra $> 38^{\circ}\text{C}$ ar $< 36^{\circ}\text{C}$, širdies susitraukimų dažnis > 90 k./min., kvėpavimo dažnis > 20 k./min. arba parcialinis anglies dvideginio kiekis < 32 mmHg, leukocitų $> 12 \times 10^9/\text{l}$, $< 4 \times 10^9/\text{l}$ ar jaunų formų > 10 proc. Sepsio diagnozei nebūtinai mikroorganizmų išskyrimas iš kraujo, nes tik 50-60 proc. ligonių pavyksta

dokumentuoti bakteriemiją [156-157]. Pastaruoju metu JAV kasmet registruojama maždaug 400 000 sepsio atvejų, iš kurių 200 000 išsivysto sepsinis šokas ir maždaug 100 000 baigiasi letalia išėjimi [158]. Sepsis yra 14-ta pagal dažnį mirties priežastis JAV [159].

Kraujavimas į virškinamąjį traktą. Varikozinis kraujavimas yra viena rimčiausių portinės hipertenzijos komplikacijų [116, 118]. Maždaug pusei ligonių, kuriems diagnozuojama KC, randamos stemplės varikozės, penktadaliui jos būna labai didelės [160]. Ligoniams, kuriems KC diagnozavimo metu dar nestebima minėtų stemplės venų pokyčių, varikozijų formavimosi greitis siekia 15 proc. kasmet. Trečdaliui ligonių su diagnozuotomis stemplės varikozinėmis venomis išsivysto kraujavimas į virškinimo traktą [161], o mirštamumas svyruoja nuo 30 iki 50 proc. kiekvieno kraujavimo epizodo metu [162].

Išemija dėl hipovolemijos. Hipovolemijos priežastimi gali būti gausus vėmimas, viduriavimas, gausi diurezė dėl diuretikų perdozavimo, nepakankamas skysčių vartojimas [5].

2.2.2. Paūmėjusio lėtinio kepenų funkcijos nepakankamumo išėjys

Daugelyje šalių cirozė yra viena iš 10 dažniausių mirties priežasčių ir dažniausia mirties priežastis dėl nevėžinių virškinimo trakto susirgimų. Įvairiose šalyse ji sudaro 0,2-1,2 proc. visų mirties atvejų per metus [151]. Mirtingumas dėl kepenų cirozės ir fibrozės mūsų šalyje 2003 m. pagal amžių svyravo nuo 0,4 iki 1,4 proc.: 15-44 m. grupėje - 1 proc., 45-64 m. grupėje - 1,4 proc., > 64 m. grupėje - 0,4 proc. [123].

Dėl dekomensacijos intensyvios terapijos skyriuose gydomų ciroze sergančių ligonių prognozė yra nepalanki, jų mirtingumas svyruoja nuo 40 iki 90 proc. [103, 163]. Paūmėjusio LKFN atveju prognozuojamas mirtingumas svyruoja nuo 27 iki 76 proc. [164]. Paūmėjusio LKFN atveju prognozė paprastai būna nepalanki ir konservatyvaus, ir invazyvaus gydymo metu net po kepenų transplantacijos [5].

Vakarų šalyse apie 50 proc. mirčių dėl galutinės stadijos kepenų ligos lemia piktnaudžiavimas alkoholiu [125]. JAV net 15 proc. alkoholiu piktnaudžiaujančių žmonių išsivysto alkoholinė kepenų liga [122]. Ligonių su alkoholine KC 5-ių metų išgyvenamumas siekia 23 proc., o 10-ties metų – tik 7 proc. Šių ligonių išgyvenamumas yra žymiai mažesnis nei ligonių, kurių cirozės priežastys yra kitos

[125]. Iki 1983 m. kepenų transplantacijos ligoniams su alkoholine kepenų liga buvo atliekamos labai retai. 2001 m. konferencijoje patvirtinta nuostata, kad alkoholinė kepenų liga yra priimtina indikacija transplantacijai, jei ligonis atsisako šio žalingo įpročio po operacijos. Ligonų išgyvenamumas po kepenų transplantacijos dėl AKL po 1 metų siekia 73 proc., o alkoholizmo "atkryčio" dažnis po operacijos yra tik 3 proc. [165]. Lietuvoje mirtingumas dėl alkoholinės kepenų ligos 2003 m. pagal amžių pasiskirstė taip: 15-44 m. grupėje - 3,2 proc., 45-64 m. grupėje - 3 proc., > 64 m. grupėje - 0,2 proc. [123].

Per 5 metus lėtinio B virusinio hepatito atveju 2-20 proc. ligonių išsivysto kepenų cirozė, 20-23 proc. cirozė pereina į dekompensacijos stadiją, 6-15 proc. kompensuota cirozė komplikuojasi kepenų nepakankamumu [131-133]. HCV progresavimas yra lėtas: 5 m. išgyvena 91 proc., o 10 m. – 79 proc. ligonių [137].

PBC atveju prognozė yra nepalanki: vidutinė išgyvenimo trukmė yra 10-16 metų, o toli pažengusios ligos atveju (3-4 histologinė cirozės stadija) – tik 8 metai [140]. Diagnozavus PBC be klinikinių simptomų, prognozė yra geresnė ir ligonių išgyvenamumas nesiskiria nuo sveikos populiacijos vidurkio [166]. Simptominės PBC atveju gana greit išsivysto portinės hipertenzijos komplikacijos: per 3 metus nustatoma didesnė rizika atsirasti stemplės varikozėms (40 proc.) bei kraujavimui iš varikozinių stemplės venų (20 proc.) [167]. PBC JAV yra viena iš penkių dažniausių indikacijų kepenų transplantacijai [139]. Šių ligonių išgyvenamumas po transplantacijos praėjus vieneriems metams siekia 92 proc., o po penkerių metų – 85 proc. [168].

Negydamas, autoimuninio hepatito prognozė yra labai bloga: 5 metus išgyvena 50 proc. ligonių, o 10 metų – tik 10 proc. Paskyrus tinkamą gydymą imunosupresantais, 90 proc. ligonių pasiekama remisija, o 10 proc. sergančiųjų gydymas nebūna efektyvus. Gydymas imunosupresantais trunka visą gyvenimą – nutraukti gydymą ilgalaikės remisijos metu pavyksta tik 17 proc. ligonių [145].

2.2.3. Paūmėjusio lėtinio kepenų funkcijos nepakankamumo prognostiniai kriterijai

Mokslinis kepenų transplantacijai atrinktų ligonių išgyvenimo ir prognozės vertinimas reikalingas, planuojant ir ruošiantis kepenų transplantacijoms, kurios jau

sėkmingai atliekamos ir Lietuvoje. Dėl medicininių technologijų tobulėjimo prailginamas žmonių, kurie anksčiau būtų pasmerkti mirti, gyvenimas.

Jau daugelį metų įvairiausi klinikiniai ir biocheminiai rodikliai siūlyti ciroze sergančių ligonių tiksliam išeičių prognozavimui bei trumpo ir vidutinės trukmės išgyvenamumo įvertinimui. Kol kas svarbiausią vaidmenį šiame vertinime net 30 metų užėmė Child-Turcotte-Pugh (CTP) skalė [84]. Tačiau šis metodas turi trūkumų dėl kai kurių parametrų (HE ir ascito) subjektyvaus vertinimo ir ribotų skiriamųjų galimybių, skaičiuojant balus kasdien [169-171]. CTP A klasės ligonių vidutinės trukmės išgyvenamumas be kepenų transplantacijos yra geras, nebent atsiranda komplikacijų (pvz. hepatoceliulinė karcinoma, nekontroliuojamas kraujavimas dėl portinės hipertenzijos ir pan.) ir situacija pasikeičia [172], o CTP C klasės ligoniai sutartinai laikomi transplantacijos kandidatais [84]. CTP B klasės ligoniai sudaro nevienalytę grupę, nes kai kurių jų būklė gali išlikti stabili daugelį metų arba staiga ženkliai pablogėti [84, 173].

Pastaraisiais metais kepenų transplantacijų kandidatų trumpo periodo išgyvenamumo prognozei įvertinti vis plačiau taikomas MELD balų skaičiavimas [84-86]. Nors pradžioje šis modelis taikytas tik ciroze sergančių ligonių TIPŠ operacijos prognozei įvertinti, vėliau tie patys autoriai jį ėmė taikyti įvairiausios etiologijos kepenų ligomis sergančių ligonių ligos sunkumui vertinti [84, 164, 174]. Po to MELD balų įvertinimo modelis pradėtas taikyti trumpo išgyvenimo prognozei nustatyti Šiaurės Amerikos kepenų transplantacijų centruose bei Europoje [164, 174-175], o 2002 m. šis modelis buvo oficialiai patvirtintas kaip standartas Jungtiniame organų paskirstymo centre [174-176].

MELD sistema pagrįsta trijų laboratorinių parametrų – TNS, serumo kreatinino ir bendro serumo bilirubino – panaudojimu trumpalaikėi išeičių prognozei, skaičiuojant balus pagal statistiškai parinktus koeficientus. MELD skalė neturi viršutinės ir apatinės ribos, modelyje nevertinamos tokios komplikacijos kaip HE ir ascitas, kurios buvo pritaikyti CTP modelyje, todėl išvengiama subjektyvumo [177]. Kuo didesnis MELD balų skaičius, tuo blogesnė prognozė ir tuo didesnė letalios išeities tikimybė artimiausiu metu [83, 174-175, 178]. Prognozuojant trijų mėnesių išgyvenamumą paūmėjusio LKFN atveju, gavus MELD balų < 20, prognozuojama letali išeitis 27 proc. atvejų, o gavus > 20 balų – 76 proc. atvejų [164].

Apibendrinant išgyvenimo ir prognozės vertinimo problemą, daugelis tyrinėtojų pažymi, kad kepenų transplantacijai atrinktų ligonių išgyvenimo prognozę reikia

vertinti kompleksiskai. Siūloma naudoti tiek CTP, tiek MELD prognostinius kriterijus, ieškoti dar tikslesnių kiekybinių kepenų funkciją įvertinančių modelių, didinti modelių prognostinį tikslumą, siekiant įvertinti ligos išėitį individualiai kiekvienam ligoniui [84, 178-180].

2.3. Mangano įtaka heptatinės encefalopatijos atsiradimui

Ligoniams, sergantiems lėtinėmis kepenų ligomis, su HE BMRT metu smegenų blyškiųjų branduolių srityje stebimas labai intensyvus signalas, kuris koreliuoja su mangano koncentracija serume ir stebima ekstrapiramidine simptomatika [181-182]. Lėtinių kepenų ligų atveju, sutrinkus neuroaktyvių ir neurotoksinių medžiagų (amoniako, fenolų, merkaptano, į benzodiazepinus panašių medžiagų ir mangano) išskyrimui, jos kaupiasi smegenyse, dalyvauja HE patogenezėje [183].

Tačiau panašūs BMRT pokyčiai stebėti ir ligoniams, gaunantiems ilgalaikį pilną parenterinį maitinimą, nes parenterinės injekcijos atveju išvengiama Mn metabolizmo kepenyse, tačiau jiems nebūdinga neurologinė simptomatika [184-186].

2.3.1. Mangano apykaita

Mn priskiriamas gyvybiškai svarbiems mikroelementams (ME) [185]. Mn yra superoksiddismutazės (antioksidacinio fermento) komponentas, dalyvauja steroidų sintezėje, angliavandenių apykaitoje. Šio elemento paros poreikis siekia 2-9 mg, tačiau per dideli jo kiekiai gali sukelti intoksikacijos simptomus [181, 185-186]. Pažymėtina, kad Mn poveikis organizmui priklauso nuo žmogaus amžiaus, pasisavinančių, detoksikuojančių bei šalinančiųjų sistemų funkcinės būklės [187].

Mn kiekis suaugusio žmogaus organizme svyruoja 10-20 mg (0,18-0,36 mmol) ribose. Didesnė jo koncentracija randama ilguosiuose kauluose, kepenyse, inkstuose, o mažiausia – raumenyse, kraujyje ir plazmoje [187]. Įvairaus amžiaus sveikų žmonių kepenyse randama 6-8 mg/kg mangano sausoje kepenų masėje. Manganas praeina hematoencefalinį barjerą ir kaupiasi kai kuriose požievinėse smegenų struktūrose – didesni jo kiekiai randami epifizėje, uodžiamuosiuose svogūnėliuose, vidurinėje pogumburio dalyje, bazaliniuose branduoliuose. Su šia savybe yra siejamas patogenetinis veikimas Mn pertekliaus atveju [181, 187]. Serume

Mn padaugėja širdies ligų, infekcijų, kai kurių psichozių atvejais, vartojant daug mangano, sergant reumatoidiniu artritu ir ferodeficitinių būklių atvejais [181, 187].

Mn pasisavinamas visame plonajame žarnyne ne aktyvios pernašos, o palengvintos pernašos būdu, dalyvaujant nešikliui [187]. Pasisavinama tik 3-4 % maiste esančio Mn, nepriklausomai nuo jo kiekio maiste. Šio ME homeostazė palaikoma absorbcijos ir išskyrimo iš organizmo mechanizmais. Vartų venos kraujyje didžiausia šio metalo dalis yra susijungusi su baltymu α_2 -makroglobulinu. Ir laisvą, ir su baltymais susijungusį Mn pasisavina kepenys, ir tik nedidelė jo dalis oksiduojama į Mn^{+3} , kuris jungiasi su transferinu ir patenka į įvairiausių audinius. Mn būdingas kaupimasis audiniuose [181, 187].

Paprastai, šis ME patenka į tulžį ir iš organizmo išskiriamas su išmatomis, jam būdinga enterohepatinė recirkuliacija. Nedidelis Mn kiekis išskiriamas su šlapimu. [181, 187, 189].

2.3.2. Padidėjusio mangano kiekio sukelti klinikiniai simptomai

Lėtinio apsinuodijimo Mn atveju pasireiškia asteniniai sutrikimai: nuovargis, mieguistumas, atminties pablogėjimas, stebimi mimikos, kalbos, rašybos, judėjimo sutrikimai, padidėja raumenų tonusas bei paryškėja sausgyslių refleksai, atsiranda psichikos sutrikimai (euforija, nekritiškumas ir pan.), diagnozuojamas Parkinsono sindromas ar net toksinė encefalopatija, t.y. sutrikimais, būdingais ir HE [181, 190-191].

3. TIRIAMIEJI IR TYRIMO METODIKA

3.1. Ūminio, paūmėjusio lėtinio kepenų funkcijos nepakankamumo ir kontrolinės grupių sudarymas

ŪKFN tyrimo imtį sudarė ligoniai su šia diagnoze, patekę į KMUK Intensyviosios terapijos kliniką (Centrinę reanimacijos ir intensyvios terapijos skyrių, Neurochirurgijos intensyvios terapijos skyrių) bei Kardiochirurgijos klinikos Kardioanesteziologijos ir intensyvios terapijos skyriuje 1996-2005 metais. Visi į studiją įtraukti ligoniai atitiko ŪKFN atrankos kriterijus: nepriklausomai nuo ŪKFN priežasties jiems nustatyta HE bei krešumo sutrikimai ($TNS > 1,5$) ir 24 savaites iki ŪKFN pasireiškimo ligoniai nesirgo jokia kita kepenų liga. Iš 81 ligonio su ūminio kepenų funkcijos sutrikimo diagnoze minėtus ŪKFN kriterijus atitiko 46 pacientai.

Tiriamųjų atmetimo kriterijai ŪKFN grupėje:

- nenustatyta HE
- $TNS < 1,5$
- piktnaudžiavimas alkoholiu (lėtinis alkoholio sukeltas kepenų pažeidimas vertinamas kaip gretutinė kepenų liga)
- gretutinės kepenų ligos

Paūmėjusio LKFN tyrimo imtį sudarė ligoniai su minėta diagnoze patekę į KMUK Intensyviosios terapijos (Centrinę reanimacijos ir intensyvios terapijos skyrių) bei Gastroenterologijos klinikas. Jie turėjo atitikti paūmėjusio LKFN kriterijus: sirgo lėtine kepenų liga (iš anamnezės), būklė pablogėjo staiga, per 2-4 savaites, kuomet atsirado gelta, HE, jų SOFA balų skaičius buvo (9 lentelė) ≥ 8 balų. Iš 208 ligonių šiuos kriterijus atitiko 84 pacientai.

9 lentelė. Nuoseklaus organų funkcijos nepakankamumo vertinimo (SOFA) balų skaičiavimo metodika [192-194]

Gyvybinės funkcijos	Funkcijų vertinimas	Balai
Kvėpavimo sistema: PaO ₂ /FiO ₂ santykis (mmHg)	< 400 ± kvėpavimo palaikymas < 300 ± kvėpavimo palaikymas < 200 ir kvėpavimo palaikymas < 100 ir kvėpavimo palaikymas	1 2 3 4
Kardiovaskulinė sistema: VAS ir vazopresoriai (µg/kg/min)	VAS < 70 mmHg Dopaminas ar dobutaminas ≤ 5 Dopaminas > 5 ar epi/norepi < 0,1 Dopaminas > 15 ar epi/norepi > 0,1	1 2 3 4
Kepenų funkcija: Bendras bilirubino kiekis serume (µmol/l)	20-32 33-101 102-204 > 204	1 2 3 4
Krešumo sistema: Trombocitų skaičius (x10 ⁹ /l)	< 150 < 100 < 50 < 20	1 2 3 4
Nervų sistemos funkcijos: Glasgow skalė (balai)	13-14 10-12 6-9 < 6	1 2 3 4
Inkstų funkcija: Kreatinino kiekis serume (µmol/l)	100-170 171-299 300-440 > 440	1 2 3 4

PaO₂ - parcialinis deguonies slėgis arteriniame kraujyje, FiO₂ – deguonies procentinis kiekis kvėpuojamajame mišinyje, VAS – vidurinis arterinis spaudimas, epi – epinefrinas, norepi - norepinefrinas.

Vertinant SOFA balus, kuo daugiau balų ligonis surenka, tuo labiau jo gyvybinės funkcijos yra sutrikę ir tuo didesnė nepalankios išeities tikimybė [102, 192-193].

Glasgow komos skalė taikoma ligonio sąmonės būklei įvertinti [5]. Jos vertinimui svarbus ligonio spontaninis atsimerkimas, vertinamas 1-4 balais (neatsimerkia – 1, į skausminį dirgiklį – 2, paprašius – 3, savaime – 4), žodinis kontaktas, vertinamas 1-5 balais (nėra – 1, taria nesuvokiamus žodžius – 2, taria netinkamus žodžius – 3, su sąmonės elementais – 4, pilnavertiškas – 5), bei motorinė reakcija, vertinama 1-6 balais (į skausminį dirgiklį: nėra – 1, dirginamą galūnę ištiesia – 2, dirginamą galūnę sulenkia, bet nenormaliai – 3, galūnę atitraukia, lenkia – 4, lokalizuoja skausmą – 5, vykdo žodinę komandą – 6). Sąmonės būklė vertinama

balais nuo 3 iki 15: surinkus 15 balų, sąmonė vertinama kaip nesutrikusi, < 6 balų – gili koma [5].

Tiriamųjų atmetimo kriterijai paūmėjusio LKFN grupėje:

- nesirgo lėtine kepenų liga
- būklė blogėjo jau ilgą laiką (mėnesius, metus)
- nebuvo geltos
- nedidžiavimas HE
- SOFA < 8 balų

Kontrolinės grupės tiriamieji atrinkti pagal šiuos kriterijus: nesergantys jokia kepenų ar psichine liga, neturintys neurologinės simptomatikos, nepiktnaudžiaujantys alkoholiu ir negavę pilno parenterinio maitinimo. Pagal paminėtus kriterijus buvo atrinkti 54 ligoniai, dėl kitų priežasčių gydęsi Kauno medicinos universiteto klinikų Intensyviosios terapijos klinikoje, ir nesiskyrę nuo kepenų ligomis sirgusių ligonių nei amžiumi, nei lyčių proporcijomis grupėje.

Tiriamųjų atmetimo kriterijai kontrolinėje grupėje:

- sirgo kepenų ligomis
- sirgo psichine liga
- diagnozuota neurologinė simptomatika
- piktnaudžiavimas alkoholiu
- skirtas pilnas parenterinis maitinimas

3.2. Ligonų, sergančių kepenų funkcijos nepakankamumu, tyrimo metodika

3.2.1. Tyrimo schema

1996-2005 m. sudarius ligonių, sergančių kepenų funkcijos nepakankamumu, tyrimo anketa, pradėtos rinkti ŪKFN ir paūmėjusio LKFN atvejų imtys. Šie ligoniai stebėti prospektyviai iki stacionarizavimo pabaigos (pasveikimo/išrašymo arba mirties). Tyrimų anketa buvo papildyta laktatų, fosfatų kiekio serume įvertinimu, albumino, o ne bendro baltymo kiekio tyrimu, privalomu amoniako kiekio arteriniame kraujyje ištyrimu, kraujo dujų tyrimu, MELD balų skaičiavimu. Nuo 2002 m. tyrimų anketa buvo papildyta Mn kiekio ištyrimu veniniame kraujyje bei kepenų, smegenų (*globus pallidum*) sausojoje medžiagoje, todėl šio metalo koncentracijų palyginimui

audiniuose pradėta rinkti ir kontrolinė grupė. Prospektyvūs imčių papildymai tęsti iki 2005 m. liepos mėnesio.

3.2.2. Tyrimo laikas ir vieta

Mokslinis tyrimas vyko nuo 1996 m. rugsėjo 1 d. iki 2005 m. liepos 1 d. Kauno medicinos universitetinių klinikų Intensyviosios terapijos klinikoje, o disertacija rengta 2001-2005 m. Kauno medicinos universiteto Intensyviosios terapijos klinikoje.

3.2.3. Tiriamasis kontingentas

Šiame disertaciniame darbe buvo ištirti 184 pilnamečiai asmenys. Jie buvo suskirstyti į grupes pagal kepenų funkcijos nepakankamumo pobūdį: 1) sergantys ŪKFN (n = 46); 2) sergantys paūmėjusiu LKFN (n = 84); 3) nesergantys kepenų ligomis, t.y. kontrolinė grupė (n = 54).

3.2.4. Etikos aspektai

Leidimas tyrimui atlikti buvo suteiktas Kauno regioninio biomedicininų tyrimų etikos komitete.

Kiekvienas tyrime dalyvaujantis asmuo buvo informuotas apie tyrimo tikslus, buvo atsakyta į ligoniui ir jo artimiesiems rūpimus klausimus. Prieš įtraukiant ligonį į tyrimą, iš jo paties ar jo artimųjų (kuomet ligonis nesąmoningas) gautas raštiškas sutikimas dalyvauti tyrime (2 priedas), o letalios ligos išėities atveju – raštiškas ligonio artimųjų leidimas patologoanatominio tyrimo metu paimti audinių mėginius Mn tyrimams (3 priedas).

3.2.5. Tyrimo metodika

Visiems ligoniams, sergantiems ŪKFN ar paūmėjusiu LKFN, skirtas standartinis kepenų nepakankamumo gydymas, stebint klinikinius, hematologinius ir laboratorinius duomenis. Esant galimybėms, gydyta nustatyta ūminio kepenų nepakankamumo ir lėtinio kepenų funkcijos nepakankamumo paūmėjimą sukėlusį priežastis, kepenų nepakankamumui gydyti skirta dieta, laktuliozė, gydyta smegenų

edema, krešumo sutrikimai, taikyta hipoglikemijos prevencija, kvėpavimo takų apsauga gilios komos atveju, esant reikalui, taikytos hemodializės procedūros, simptomiskai gydytas kardiovaskulinės sistemos, kvėpavimo ir inkstų funkcijos nepakankamumas, infekcinės komplikacijos. Ligoniui atvykus į Intensyviosios terapijos skyrių ir įtraukus jį į tyrimą, kiekvieną gydymo intensyvios terapijos skyriuje dieną imti kraujo mėginiai hematologinių ir biocheminių parametrų stebėjimui.

Sergančiųjų kepenų ligomis ligonių demografiniai, anamnestiniai, klinikiniai, laboratoriniai ir instrumentiniai tyrimai buvo registruojami anketoje (1 priedas), kuri buvo sudaryta, įvertinus ekonomines galimybes ir atsižvelgiant į pasaulyje žinomas ŪKFN prognostinių kriterijų sistemas.

3.2.5.1. Demografiniai duomenys

Jei ligonis atitiko dalyvavimo tyrime kriterijus ir buvo gautas sutikimas jame dalyvauti, pradėta pildyti anketa, kurioje nurodytas ligos istorijos numeris, ligonio pavardės ir vardo inicialai, lytis, gimimo data.

3.2.5.2. Anamnestiniai duomenys

Anketoje registruota spėjama pablogėjimo priežastis (paūmėjusio LKFN atveju), gretutinės ligos, atliktos operacijos, žalingų įpročių (piktnaudžiavimas alkoholiu, intraveninių narkotikų vartojimas) anamnezė, jautrumas medikamentams, hemotransfuzijų anamnezė, tatuiruočių darymas praeityje, vartoti medikamentai ir jų dozės. Paūmėjusio LKFN atveju įvertintas kraujavimo iš stemplės varikozijų epizodų skaičius, ascito paracentezių ir spontinio bakterinio peritonito epizodų skaičius.

3.2.5.3. Klinikinis ligonio ištyrimas

ŪKFN ir paūmėjusiu LKFN sergantiems ligoniams buvo atlikti įprastiniai kepenų ligomis sergančių ligonių tyrimai: klinikiniai, biocheminiai ir imunologiniai kraujo tyrimai, krešumo sistemos įvertinimas, ultrasonografinis pilvo organų ištyrimas, ezofagogastroskopija, įvertintas HE laipsnis: I – sutrikęs miego-būdravimo ciklas, kognityvinių funkcijų sutrikimas, nustatomas psichomotorinio testo pagalba (Bourdon'o testas), II – smulkus galūnių tremoras, sumišimas, dezorientacija ar letargija, III – sunkiai prižadinas ligonis su sutrikusia kalba bei sąmone, tremoro

gali ir nebūti, IV – koma. Registruoti pritaikyti kepenų funkcijos nepakankamumo gydymo metodai. Ligos baigtis buvo vertinta pagal tai, ar ligonis pasveiko, pagerėjo (paūmėjusio LKFN atveju) ar mirė.

I laipsnio HE diagnozavimui taikytas Bourdon'o korektūrinis testas, skirtas dėmesiui sutelkti ir jo koncentracijai išlaikyti [195, 196]. Tyrimas buvo atliekamas standartinių ruošinių pagalba (4 priedas), kuriuose eilėmis atsitiktine tvarka surašytos raidės. Tyrimo metu reikėjo išbraukti vieną raidę, išskyrus atvejį su tam tikru kitos raidės junginiu. Tyrėjas kas minutę blanke paliko atžymą ir fiksavo visą užduoties atlikimo laiką. Vertinant testą, buvo skaičiuojamos klaidos ir užduoties atlikimo greitis. Svarbu, ar klaidos tyrimo metu išsidėstė tolygiai, ar jų buvo daugiau tyrimo pabaigoje, kuomet išseko tiriamojo dėmesys, bei klaidų pobūdis: praleistos raidės ar net visos eilutės, užbrauktos šalia esančios ar bent kiek panašios raidės. Tyrimas vertintas teigiamai (HE yra), jei užduotis buvo atlikta ilgiau kaip per 6-8 minutes, padarant daugiau nei 15 klaidų.

ŪKFN grupės tiriamiesiems kepenų nepakankamumo priežastis buvo diagnozuota diferencinės diagnostikos būdu. Tirti imunoglobulino virusinių hepatitų Ig(M) antikūniai, virusinio A hepatito antikūniai (anti-HAV), virusinio B hepatito paviršiaus antigenas (HBsAg) bei šerdinis antigenas (HBcAg), virusinio C hepatito (anti-HCV) ir virusinio D hepatito (anti-HDV) antikūniai. Ūminis virusinis B hepatitas diagnozuotas gavus teigiamus HBsAg ir IgM anti-HBc tyrimų rezultatus. Vaistų ar kitų toksinų (*Amanita phalloides*) poveikis diagnozuotas, surinkus anamnezę iš ligonio bei jo artimųjų. Išeminis hepatitas diagnozuotas po kardiochirurginių operacijų, užtrukus hipotenzijos epizodui, kuomet per 72 pooperacines valandas bent 20 kartų padidėjo GOT ar GPT kiekis serume ir nebuvo nustatyta jokia kita galima kepenų pažeidimo priežastis. Wilson'o liga nustatyta, gavus tai patvirtinančius plazmos ir šlapimo vario, serumo ceruloplazmino tyrimus, nustačius hemoglobinuriją, radus Kayser-Fleischer'io žiedus ragenose bei ištyrus kepenų audinio mėginių histopatologiškai po ligonio mirties. Budd-Chiari sindromas diagnozuotas ultrasonografijos bei angiografijos metodais. Kepenų augliai ar metastazės įvertintos ultrasonografijos bei kompiuterinės tomografijos metodais. Kepenų infiltracija vėžinėmis ląstelėmis patvirtinta histologiniu kepenų biopato tyrimu. Ūminė nėščiujų riebalinė hepatozė (ŪNRH) diagnozuota III-ame nėštumo trimestre iki tol sveikai moteriai, kuomet atsirado susirgimui būdingi simptomai: gelta, pykinimas, vėmimas, kepenų bei inkstų nepakankamumas, vaisiaus būklės

pakitimai. Kriptogeninio ŪKFN diagnozė palikta, kuomet išsamių klinikinių, laboratorinių ir radiografinių tyrimų metu nepavyko nustatyti susirgimo priežasties.

ŪKFN eiga pagal intervalo trukmę nuo geltos atsiradimo iki hepatinės encefalopatijos pasireiškimo (O'Grady klasifikacija) suskirstyta į: hiperūminę – iki 7 parų, ūminę - 8 – 28 –ą parą ir poūmę - 5 – 8 savaitę.

Indikacijos skubiai kepenų transplantacijai ŪKFN atveju įvertintos pagal KCH ir MELD prognostines sistemas (žr. 2.1.3 skyrių).

Paūmėjusio LKFN grupės tiriamiesiems pagrindinė kepenų ligos diagnozė buvo nustatoma, remiantis jau turima medicinine dokumentacija (ligų istorijų išrašais, ambulatorinių kortelių ir ankstesnių ligos istorijų įrašais). Tiriamieji pagal ligos priežastį buvo suskirstyti į 3 grupes: alkoholinio kepenų pažeidimo (AKP), lėtinių virusinių hepatitų (B ir C virusinė cirozė) bei kitų priežasčių. Pastarajai buvo priskirta pirminė bilijinė kepenų cirozė, ryškus dešinėsios širdies nepakankamumas su kraujo staze didžiajame kraujo apytakos rate, lėtinis autoimuninis hepatitas ir kriptogeninė kepenų cirozė.

LKFN ligonių paūmėjimo priežastys buvo piktnaudžiavimas alkoholiu, vartotas baltymais turtingas maistas, kraujavimas į virškinamąjį traktą, SBP ir kitų lokalizacijų infekcija, gydymui rezistentiškas ascitas, hipovolemija dėl diuretikų perdozavimo, kepenims toksiškų vaistų vartojimas. Ligoniai pagal predisponuojančią priežastį buvo suskirstyti į dvi grupes: kepenims toksiškų veiksmų poveikis ir kitas poveikis.

Paūmėjusio LKFN atveju kepenų funkcijos nepakankamumo laipsnis buvo įvertintas, remiantis CTP ir MELD kriterijais. CTP sistemą sudaro penki kintamieji: HE, ascitas, bendras bilirubino kiekis serume, albumino kiekis serume, TNS, visi jie įvertinami balais nuo 1 iki 3 pagal 9 lentelėje pateikiamas kriterijų vertinimo reikšmes.

10 lentelė. Child-Torcotte-Pugh kepenų nepakankamumo laipsnio įvertinimas balais [84, 169-171]

Kriterijai	1 balas	2 balai	3 balai
HE	Nėra	I-II laipsnis	III-IV laipsnis
Ascitas	Nėra	Negausus	Vidutiniškas arba gausus
Bendras bilirubino kiekis serume, $\mu\text{mol/l}$	< 34	34-51	> 51
Albuminas serume, g/l	> 35	30-35	< 30
TNS	< 1,7	1,7-2,3	> 2,3

HE – hepatinė encefalopatija, TNS – tarptautinis normalizuotas santykis.

Pagal surinktą balų sumą ligoniai buvo klasifikuojami į A, B ir C nepakankamumo klases (CPT klasifikacija) (žr. 10 lentelę).

11 lentelė. Child-Plugh-Torcotte kepenų nepakankamumo klasifikacija pagal surinktą balų sumą

Balai	Kepenų nepakankamumo klasė
5-6	A
7-9	B
10-15	C

MELD skalės balai suskaičiuoti remiantis įtraukimo į tyrimą dienos laboratoriniais tyrimais. Visų ligonių biocheminiai tyrimai atlikti toje pačioje sertifikuotoje laboratorijoje, tačiau bendro serumo bilirubino ir kreatinino kiekius $\mu\text{mo/l}$ pagal nurodytas formules reikėjo perskaičiuoti į mg/dl (šios sistemos vienetai taikyti MELD balų skaičiavimo logaritminėje formulėje) :

$$\text{Bilirubinas } \mu\text{mo/l} \times 0,0586 = \text{mg/dl}$$

$$\text{Kreatininas } \mu\text{mo/l} \times 0,0113 = \text{mg/dl}$$

Protrombino laikas skaičiuotas kaip procentinis aktyvumas ir, naudojantis vidiniais laboratorijos standartais, to paties operatoriaus perskaičiuotas į protrombino laiko tarptautinį normalizuotą santykį (TNS).

MELD balai skaičiuoti pagal Malinchoc ir kt. supaprastintą formulę [83-86]:

$$\text{MELD balų skaičius} = 3,8 \times \log_e(\text{bilirubinas mg/dl}) + 11,2 \times \log_e(\text{TNS}) + 9,6 \times \log_e(\text{kreatininas mg/dl}) + 6,4 (\text{etiologijos kriterijaus koeficientas})$$

Visi klinikiniai, biocheminiai, krešumo sistemos bei imunologiniai tyrimai buvo atlikti sertifikuotose Kauno medicinos universitetinių klinikų laboratorijose.

Klinikiniai tyrimai. Tiriamiems ligoniams buvo atliekami klinikiniai kraujo tyrimai. Įvertintas hemoglobino (Hb) kiekis kraujyje (norma vyr. 135-170 g/l, mot. 120-160 g/l) ir hematokritas (norma vyr. 0,4-0,52, mot. 0,37-0,48), leukocitų (norma 3,8-10,5 x 10⁹/l) ir trombocitų (norma 140-345 x 10⁹/l) skaičius kraujyje.

Biocheminiai tyrimai. Ligoniams, sergantiems kepenų nepakankamumu, buvo atlikti biocheminiai tyrimai, nurodantys elektrolitų balanso sutrikimus, atspindintys kepenų ligos aktyvumą bei sunkumą, kepenų funkcijos nepakankamumo laipsnį.

- Pagal natrio kiekį serume (norma 135-145 mmol/l) ligoniai suskirstyti į dvi grupes: < 135 mmol/l ir ≥ 135 mmol/l.
- Pagal kalio kiekį serume (norma 3,5-5,0 mmol/l) tiriamieji suskirstyti į dvi grupes: < 3,5 mmol/l ir ≥ 3,5 mmol/l.
- Pagal šlapalo kiekį serume (norma 1,8-8,3 mmol/l) ligoniai suskirstyti į dvi grupes: < 8,4 mmol/l ir ≥ 8,4 mmol/l.
- Pagal kreatinino kiekį serume (norma vyr. 27-115 μmol/l, mot. 23-97 μmol/l) tiriamieji suskirstyti į dvi grupes: < 95 μmol/l ir ≥ 95 μmol/l.
- Pagal gliukozės kiekį kraujyje (norma 3,33-5,55 mmol/l) tiriamieji suskirstyti į dvi grupes: < 3,3 mmol/l ir ≥ 3,3 mmol/l.
- Pagal albumino kiekį serume (norma 35-50 g/l) ligoniai suskirstyti į tris grupes: < 30 g/l, 30-35 g/l ir > 35 g/l.
- Pagal bendrą serumo bilirubino kiekį (norma 3,4-17 μmol/l) tiriamieji suskirstyti į tris grupes: < 34 μmol/l, 34-51 μmol/l ir > 51 μmol/l.
- Pagal tiesioginio ir bendro bilirubino serume santykį ligoniai negrupuoti.
- Pagal kepenų fermento alanininės aminotransferazės (GPT) kiekį serume (norma vyr. 10-40 U/l, mot. 5-35 U/l) ligoniai suskirstyti į dvi grupes: < 40 U/l ir ≥ 40 U/l.
- Pagal kepenų fermento asparagininės aminotransferazės (GOT) kiekį serume (norma vyr. 10-40 U/l, mot. 5-35 U/l) ligoniai suskirstyti į dvi grupes: < 40 U/l ir ≥ 40 U/l.

- Pagal kepenų fermento šarminės fosfatazės (ŠF) kiekį serume (norma vyr. 37-270 U/l, mot. 36-240 U/l) tiriamieji suskirstyti į dvi grupes: < 250 U/l ir ≥ 250 U/l.
- Pagal amoniako kiekį arteriniame kraujyje (norma 15-45 $\mu\text{mol/l}$) ligoniai suskirstyti į dvi grupes: ≤ 45 $\mu\text{mol/l}$ ir > 45 $\mu\text{mol/l}$.
- Pagal laktatų kiekį serume (norma 0-2,4 mmol/l) ligoniai suskirstyti į dvi grupes: $< 2,5$ mmol/l ir $\geq 2,5$ mmol/l.
- Pagal fosfatų kiekį serume (norma 0,84-1,45 mmol/l) tiriamieji suskirstyti į dvi grupes: $< 0,81$ mmol/l ir $\geq 0,81$ mmol/l. Fosfatų kiekio tyrimai ligoniams atlikti tris pirmąsias tyrimo paras (I, II, III), nes literatūros duomenimis fosfatų kriterijus yra vienas iš naujai siūlomų prognostinių kriterijų, leidžiančių vertinti kepenų nepakankamumo išėitis.
- Pagal MELD balų skaičių tiriamieji suskirstyti į dvi grupes: ŪKFN atveju ≤ 23 ir > 23 balų, o paūmėjusio LKFN atveju ≤ 33 ir > 33 balų.
- Pagal arterinio kraujo pH (norma 7,35-7,45) ligoniai suskirstyti į dvi grupes: $< 7,35$ ir $\geq 7,35$.
- Pagal parcialinį deguonies slėgį (pO_2) arteriniame kraujyje (norma 72-107 mmHg) tiriamieji suskirstyti į dvi grupes: < 70 mmHg ir ≥ 70 mmHg.
- Pagal parcialinį anglies dvideginio slėgį (pCO_2) arteriniame kraujyje (norma 35-45 mmHg) tiriamieji suskirstyti į dvi grupes: ≤ 45 mmHg ir > 45 mmHg.
- Pagal šunto frakciją, atspindinčią pulmonalines ar kardialines kvėpavimo nepakankamumo priežastis, arteriniame kraujyje (norma 2-6 proc.) tiriamieji suskirstyti į dvi grupes: ≤ 6 proc. ir > 6 proc.

Krešumo sistemos tyrimai. Buvo įvertinti kepenų nepakankamumu sergančiųjų krešumo rodikliai, nurodantys kepenų funkcijos nepakankamumo laipsnį.

- Pagal protrombino indeksą (SPA) (norma 70-120 proc.) ligoniai suskirstyti į tris grupes: < 40 proc. ir ≥ 40 proc.
- Pagal TNS (norma $< 1,2-1,3$) tiriamieji suskirstyti į tris grupes: 1,5-1,7, 1,7-2,3 ir $> 2,3$.
- Pagal dalinį aktyvintą tromboplastino laiką (DATL) (norma 30-45 sek.) ligoniai suskirstyti į dvi grupes: ≤ 45 sek. ir > 45 sek.

Imunologiniai tyrimai. Diferencinės diagnostikos metu, siekiant nustatyti ligos priežastį, ligoniams buvo atlikti kai kurie imunologiniai tyrimai:

- Antinukleariniai antikūniai (ANA) (normaliai jų nerandama, skiriamoji koncentracija 1:20).
- Antimitochondriniai antikūniai (AMA) (norma < 1:20)
- Antineutrofiliniai citoplazminiai antikūniai (ANCA) (normaliai jų nerandama)

3.2.5.4. Instrumentiniai tyrimai

Ultrasonografija. Kepenų nepakankamumu sergantiems ligoniams tyrimas buvo atliktas echoskopu Tohica Aplio arba Sonosite 180 Plus, naudojant 3,5 MHz bazinio dažnio daviklį. Tyrimo metu įvertintas kepenų dydis, matuojant kraniokaudalinį matmenį pagal vidurinę raktikaulinę liniją po šonkauliais. Vidutinis kepenų dydis šiame pjūvyje yra 135 mm, o kepenys įvertintos kaip padidėjusios, jei šis matmuo buvo didesnis nei 155 mm. Išmatuotas vartų venos plotis ties kepenų vartų įeiga: normalus šios venos plotis yra 13 mm. Įvertinta vartų venos kraujotaka: trombozė yra arba nėra. Tyrimo metu nustatyta, yra ar nėra ascito.

Ezofagogastroskopija. Paūmėjusio LKFN atveju varikozinis stemplės bei skrandžio venų išsiplėtimas diagnozuotas ir įvertintas endoskopiškai. Pagal *Paquet* klasifikaciją [197] stemplės varikozės įvertintos: 0 – varikozijų nėra, 1 – mažos varikozės be sienelės išsivertimo, 2 – vidutinio dydžio varikozės su sienelės išsivertimu, minimaliai susiaurinančios stemplės spindį, 3 – didelės varikozės, žymiai susiaurinančios stemplės spindį, 4 - didelės varikozės, pilnai uždarančios stemplės spindį.

Remiantis šia klasifikacija, ligoniai suskirstyti į tris grupes: nėra išsiplėtusių stemplės venų; yra I-II laipsnio varikoziniai mazgai, yra III-IV laipsnio varikoziniai mazgai. Įvertintos ir skrandžio dugno varikozinės venos: yra arba nėra.

Pagal kraujavimo dažnį iš varikozijų tiriamieji suskirstyti į tris grupes: nekraujavo; kraujavo vieną kartą; kraujavo du ir daugiau kartų.

3.2.5.5. Manganio tyrimai

Manganio tyrimai buvo atlikti Kauno medicinos universiteto Biomedicininų tyrimų instituto Antropogeninių faktorių tyrimo laboratorijoje, kuri nuo 2005 m. kovo 1 d. vadinama Aplinkos ir sveikatos tyrimų laboratorija.

Tiriamuoju 2002 m. spalio mėn. – 2005 m. birželio mėn. laikotarpiu Mn kraujo tyrimai atlikti 129 ligoniams: 54 kontrolinės grupės ligonių, 29 ŪKFN ir 46 paūmėjusių LKFN sergantiesiems, o audinių – 34 mirusiems, kurių artimieji sutiko atlikti patologoanatominių tyrimą (10 kontrolinės, 11 ūminės, 13 lėtinės grupės). Šių grupių ligoniai statistiškai reikšmingai nesiskyrė nei amžiumi, nei lyčių proporcijom, nei autopsijos atlikimo laiku po mirties.

Mn koncentracija buvo nustatoma veniniame kraujyje ir kepenų bei smegenų (*globus pallidum*) audinių mėginiuose. Veninis kraujas buvo imtas vienkartiniais švirkštais naudojant antikoaguliantą hepariną (Biochemie GmbH, Viena-Austrija), mėginiai iki tyrimo buvo laikomi + 4° C temperatūroje. Prieš naudojimą atsitiktiniai švirkštų serijos pavyzdžiai buvo tikrinami dėl sunkiųjų metalų taršos. Gavus artimųjų raštišką sutikimą atlikti autopsiją ir paimti audinių mėginius moksliniams tyrimams, autopsijos metu organų pavyzdžiai (kepenų ir smegenų) buvo imami į polipropileningus mėgintuvėlius ir laikomi šaldytuve -18° C iki sunkiųjų metalų analizės. Mn koncentracija tirta Perkin Elmer Zeeman-3030 modelio elektrotermografitiniu atominiu absorbciniu spektrofotometru pagal modifikuotą metodiką, kaip aprašyta [198]. Nustatymo santykinė paklaida, įvertinta Zeeman-3030 sistemos statistiniais skaičiavimais, buvo mažesnė nei 9,6 %. Minisorbciniai mėgintuvėliai ir visi tyrime naudoti laboratoriniai indai buvo plaunami bemetale 2,4 M azoto rūgštimi, kelis kartus paeiliui perpilant (skalaujant) purifikuoto dejonizuoto tekančio vandens srove. Tyrimo tikslumas ir patikimumas užtikrintas, naudojant vidinę ir išorinę sunkiųjų metalų tyrimo biologinėje medžiagoje kontrolę.

3.3. Statistinė analizė

Duomenys analizuoti statistinių programų paketų SPSS 10.1 (*Statistical Package for Social Sciences 10.1 for Windows*) ir *Statistica versus 5 for Windows* pagalba.

Darbe pateikti duomenų absoliutūs dažniai (n), jų procentinė išraiška (proc.), matuojamų rodiklių vidurkiai su standartiniu nuokrypiu (SD) ar standartinė klaida (SE). Rizikos vertinimui panaudotas šansų santykis (ŠS) su 95 % pasikliautinumo intervalais (PI).

Statistiniam matuojamų kintamųjų vidurkių palyginimui taikytas Stjudent'o t – testas ir Mann-Whitney U – testas, jei kintamieji neatitiko normalinio (Gauso kreivės)

pasiskirstymo kriterijų. Hipotezėms apie kokybinių požymių tarpusavio priklausomumą patikrinti buvo taikytas tikslusis Fisher'io t – testas. Kintamųjų tarpusavio ryšys įvertintas Spearman'o koreliacijos koeficiento (r) skaičiavimo metodu. Statistiškai patikimu skirtumu, tikrinant statistines hipotezes, buvo pasirinktas reikšmingumas, kuomet $p < 0,05$.

Vertinant vieno ar kelių veiksnių įtaką mirties tikimybei, naudota vieneivėms ir daugiaveivėms logistinė regresinė analizė. Požymių x_1, x_2, \dots, x_n įtaką mirties tikimybei p vertinome pagal logistinį modelį:

$$p(x) = e^{g(x)} / (1 + e^{g(x)}), \text{ kur } g(x) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_k x_k,$$

o $\beta_0, \beta_1, \beta_2, \dots, \beta_k$ – logistinio modelio parametrai. Logistinio modelio tinkamumui įvertinti taikytas χ^2 kriterijus, o koeficientų patikimumui – logistinės regresijos p reikšmę.

Daugiaveivės logistinės regresinės analizės būdu sudaryto prognostinio modelio svarumas įvertintas klasifikacinės lentelės pagalba, nustatant jautrumą bei specifiškumą, teigiamą bei neigiamą prognostinę vertę ir diagnostinį tikslumą, o prognostinės sistemos kiekvieno kriterijaus svoris - pagal šansų santykį logistiniame modelyje, proporcingai priskiriant balų skaičių. Prognostiniam sukurto modelio tikslumui įvertinti paskaičiuotas balų skaičiaus ROC kreivės plotas (c-statistika). Kuomet c-statistikos vertė siekia $> 0,7$, modelis įvertinamas kaip naudingas; kuomet c-statistikos vertė $0,8 - 0,9$, modelis pasižymi puikiu diagnostiniu tikslumu.

Nustatant skiriamąsias veiksnių ribas, taikytas klasifikacinio medžio principas arba ROC (angl. *Receiver Operating Characteristic*) kreivės vertinimas, pasirenkant dydį su geriausiu jautrumu bei specifiškumu, lyginant išgyvenusius ir mirusių ligonių tarpe.

3.4. Autoriaus indėlis

Darbo autorė sudarė ligonių tyrimo anketą, tiriamuoju laikotarpiu prospektyviai stebėjo ligonius ir rinko jų demografinius, klinikinius, laboratorinius ir instrumentinius duomenis, registravo juos anketose, dalyvavo diferencijuojant kepenų nepakankamumo priežastis bei gydant kepenų funkcijos nepakankamumu sergančius ligonius, atliko surinktų duomenų statistinę analizę, palygino gautus rezultatus su literatūroje publikuojamais duomenimis. Dalyvavo pirmosios skubios kepenų

transplantacijos ligonės priešoperaciniame bei pooperaciniame gydyme bei priežiūroje.

Gavusi artimųjų leidimą, dalyvavo mirusių ligonių patologoanatominiuose tyrimuose, jų metu rinko kepenų bei smegenų blyškiojo branduolio audinių mėginius bei kraujo mėginius tolimesniems moksliniams tyrimams, juos pristatydavo į Kauno medicinos universiteto Biomedicininį tyrimų instituto Antropogeninių faktorių tyrimo laboratoriją mangano kiekio nustatymui.

4. REZULTATAI

4.1 Ūminis kepenų funkcijos nepakankamumas

Ištyrus 46 ŪKFN sergančius asmenis, sindromą sukeliančios priežastys buvo įvertintos kaip mišrios, išskirti vyraujančios etiologijos negalima (12 lentelė).

12 lentelė. Ūminio kepenų funkcijos nepakankamumo priežastys

ŪKFN etiologija	Ligonų skaičius, n (%)
1. Vaistai	7 (15,2)
2. Virusiniai hepatitai	7 (15,2)
3. DODS	7 (15,2)
4. Porezekcinis	5 (10,8)
5. Išeminis	5 (10,8)
6. Budd-Chiari sindromas	3 (6,5)
7. Wilson'o liga	2 (4,3)
8. Grybai (<i>Amanita phalloides</i>)	1 (2,2)
9. ŪNRH	1 (2,2)
10. Vėžinė infiltracija	1 (2,2)
11. Kriptogeninis	7 (15,2)
Viso:	46 (100)

n – ligonių skaičius, DODS – dauginis organų disfunkcijos sindromas, ŪNRH – ūminė nėščiujų riebalinė hepatozė

Dažniausiai tyrimo metu buvo diagnozuotas kepenų nepakankamumas dėl vaistų sukkelto pažeidimo, virusinio B hepatito, sepsio sukkelto DODS (ir kepenų nepakankamumo) ir kriptogeninis, o rečiausiai - grybų (*Amanita phalloides*) toksinis poveikis, ŪNRH bei vėžinės kepenų infiltracijos. Kadangi ŪKFN priežastys buvo įvairiausios, o kai kurios imtys labai mažos, remiantis kitų mokslininkų pavyzdžiu, etiologija analizuota, sugrupavus ligonius į 4 grupes (13 lentelė).

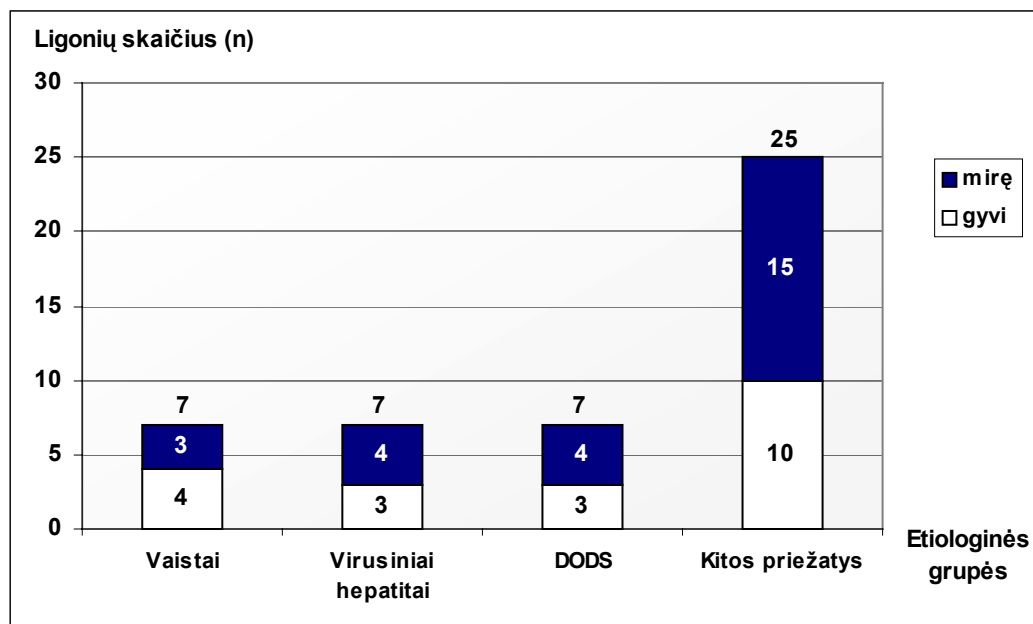
13 lentelė. Ūminio kepenų funkcijos nepakankamumo priežastys po sugrupavimo

ŪKFN etiologija	Ligonų skaičius, n (%)
1. Vaistai	7 (15,2)
2. Virusiniai hepatitai	7 (15,2)
3. DODS	7 (15,2)
4. Kitos priežastys	25 (54,4)
Viso:	46 (100)

n – ligonių skaičius, DODS – dauginis organų disfunkcijos sindromas

Pergrupavus ligonius pagal ŪKFN sukėlusią priežastį, susidarė trys grupės, turinčios analogišką ligonių skaičių (n=7), ir viena didesnė kitų priežasčių grupė, jungianti net 25 ligonius, sirgusius išeminiu, porezekciniu, Budd-Chiari sindromo, Wilson'o ligos ar grybų (*Amanita phalloides*) sukeltu, ŪNRH, vėžine kepenų infiltracija, kriptogeniniu kepenų nepakankamumu.

Išgyvenusių ir mirusių ligonių skaičius keturiose grupėse pagal ŪKFN priežastis po pergrupavimo pateikiamas 1 pav.



n – ligonių skaičius, DODS – dauginis organų disfunkcijos sindromas

1 pav. Ūminio kepenų funkcijos nepakankamumo išeitys pagal priežastis

Bendras ŪKFN tyrimo ligonių išgyvenamumas siekė 43,5 proc. Didžiausias ligonių išgyvenamumas buvo vaistų sukkelto kepenų pažeidimo atveju (43 proc.), o mažiausias – kitų priežasčių grupėje (40 proc.) (1 pav.). Išgyvenamumas pagal ŪKFN priežastis minėtose grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,14$). Kitų priežasčių grupės ligonių išgyvenamumas pagal etiologinius veiksnius mažėjimo tvarka išsirikiavo taip: grybų (*Amanita phalloides*) ir ŪNRH (100proc.), Budd-Chiari sindromo (67 proc.), porezekcinio (60 proc.), kriptogeninio (29 proc.), išeminio (20 proc.), vėžinės kepenų infiltracijos ir Wilson'o ligos (0 proc.).

Kadangi ŪKFN atveju vienintelis blogą ligos išeitį keičiantis gydymo metodas yra kepenų transplantacija, o sepsio su DODS atveju transplantacija yra

kontraindikuotina, tolimesnė ŪKFN analizė tęsta be ŪKFN dėl DODS ligonių grupės. Pastaroji apibūdinta ir palyginta su kitos etiologijos ŪKFN grupe 4.1.2 skyriuje. Tokiu būdu buvo sudarytos ŪKFN be DODS, susidedanti iš 39 atvejų (21 miręs ir 18 gyvų), bei ŪKFN dėl DODS, susidedanti iš 7 atvejų (4 mirę ir 3 gyvi), ligonių grupės.

4.1.1. Ūminis kepenų funkcijos nepakankamumas be DODS

Šią grupę sudarė 39 ŪKFN atvejai. Grupėje buvo 22 (56 %) moterų ir 17 (44 %) vyrų. Ligonų amžiaus vidurkis 46,3 m. (ribose nuo 19 iki 92 m.): moterų amžiaus vidurkis 47 m., o vyrų – 45,4 m. Ligonų stebėjimo trukmė (iki pasveikimo ar letalios išėities) $22,4 \pm 8,4$ paros.

Šioje ligonių grupėje kepenų nepakankamumo priežastys išliko įvairios (14 lentelė).

14 lentelė. Ūminio kepenų funkcijos nepakankamumo priežastys grupėje be dauginio organų disfunkcijos sindromo

ŪKFN etiologija	Ligonų skaičius, n (%)
1. Vaistai	7 (18)
2. Virusiniai hepatitai	7 (18)
3. Porezekcinis	5 (12,8)
4. Išeminis	5 (12,8)
5. Budd-Chiari sindromas	3 (7,8)
6. Wilson'o liga	2 (5)
7. Grybai (<i>Amanita phalloides</i>)	1 (2,6)
8. ŪNRH	1 (2,6)
9. Vėžinė infiltracija	1 (2,6)
10. Kriptogeninis	7 (18)
Viso:	39 (100)

n – ligonių skaičius, ŪNRH – ūminė nėsčiųjų riebalinė hepatozė

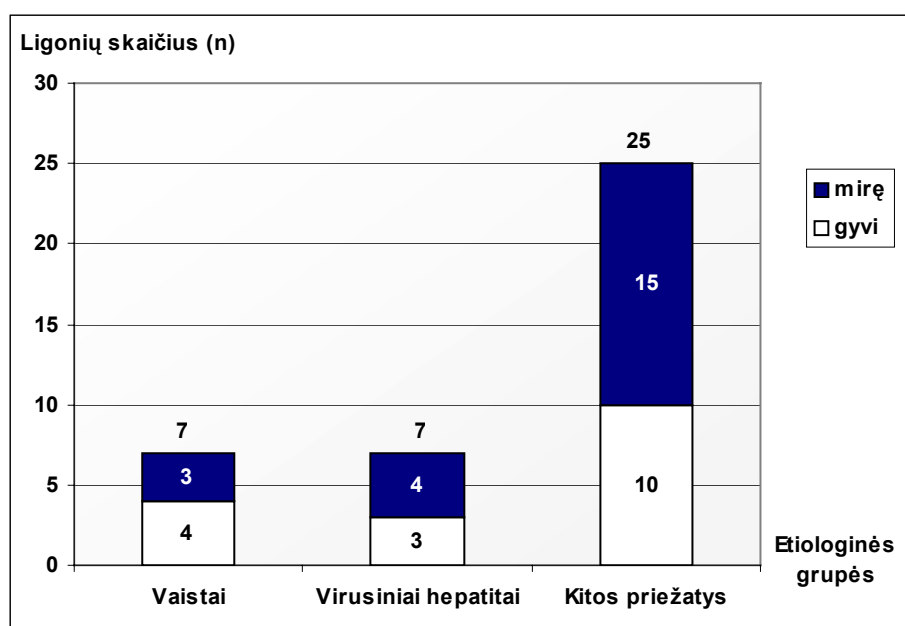
Kaip dažniausias ŪKFN priežastis galima paminėti vaistų sukeltą, virusinio B hepatito ir kriptogenines, o rečiausias - apsinuodijimai grybais (*Amanita phalloides*), ŪNRH ir kepenų vėžinė infiltracija (14 lentelė). Kadangi tyrimo imtis sąlyginai nedidelė ($n = 39$), o kai kuriais atvejais etiologinę grupę sudaro tik 1-3 atvejai, ligoniai buvo sugrupuoti į tris grupes pagal ligą sukėlusį veiksnį: vaistų, virusinio hepatito ir kitas priežastis (porezekcinį, išeminį, Budd-Chiari sindromą, Wilson'o ligą, apsinuodijimą grybais, ŪNRH, vėžinę infiltraciją, kriptogeninį) (15 lentelė).

15 lentelė. Ūminio kepenų funkcijos nepakankamumo priežastys be dauginio organų disfunkcijos sindromo po sugrupavimo

ŪKFN etiologija	Ligonių skaičius, n (%)
1. Vaistai	7 (15,2)
2. Virusiniai hepatitai	7 (15,2)
3. Kitos priežastys	25 (54,4)
Viso:	39 (100)

n – ligonių skaičius

Po minėto sugrupavimo, didžiausias ligonių skaičius užfiksuotas kitos etiologijos grupėje, o vaistų ir virusinio hepatito atveju ligonių skaičius nekito. Išgyvenusių ir mirusių ligonių skaičius šiose grupėse pagal ŪKFN priežastis po sugrupavimo pateikiamas 2 pav.



n – ligonių skaičius

2 pav. Ūminio kepenų funkcijos nepakankamumo išėitys pagal priežastis grupėje be dauginio organų disfunkcijos sindromo

Bendras ŪKFN be DODS grupės ligonių išgyvenamumas buvo 43,5 proc. Didžiausias išgyvenamumas buvo vaistų sukkelto kepenų pažeidimo atveju (57 proc.),

o mažiausias – kitų priežasčių grupėje (40 proc.) (2 pav.). Išgyvenamumas šiose grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,3$).

Tiriamuoju 2000-2005 m. laikotarpiu (kuomet kepenų transplantacijos pradėtos atlikti ir Kauno medicinos universiteto klinikose) 7 ligoniai (18 proc.) buvo vertinti kaip kepenų transplantacijos kandidatai, o transplantacija atlikta tik vienam ligoniui (3 proc. visų ŪKFN sirgusiųjų) dėl acetaminofeno sukkelto kepenų pakenkimo.

Pagal KCH kriterijus iš visų 39 ŪKFN ligonių 21 (54 proc.) atitiko šiuos kepenų transplantacijos atrankos kriterijus ir iš jų 17 ligonių mirė (81 proc.). Iš 18 ligonių, neatitikusių KCH prognostinių kriterijų, išgyveno 13 (72 proc.) ($p = 0,0013$). Mūsų duomenimis KCH prognostinių kriterijų jautrumas buvo 77 proc., specifiškumas – 76,5 proc., TPV – 81 proc., NPV – 72 proc., diagnostinis tikslumas – 77 proc.

Pagal MELD balus iš 39 ŪKFN ligonių 15 (38 proc.) atitiko šiuos kepenų transplantacijos atrankos kriterijus ir 11 iš jų mirė (73 proc.). Iš 24 ligonių, neatitikusių MELD prognostinių kriterijų, išgyveno 13 (54 proc.) ($p = 0,043$). Mūsų duomenimis MELD prognostinių kriterijų jautrumas buvo 50 proc., specifiškumas – 76,5 proc., TPV – 73 proc., NPV – 54 proc., diagnostinis tikslumas – 61,5 proc.

16 lentelėje pateikiamos ŪKFN be DODS ligonių grupės kiekybinių veiksnių charakteristikos, lyginant juos išgyvenusiems ir mirusiems ligoniams.

16 lentelė. Ūminio kepenų funkcijos nepakankamumo išgyvenusių ir mirusių ligonių kiekybinių požymių charakteristikos bei jų palyginimas

Požymiai, matavimo vienetai	Išgyvenusių ligonių, m ± SD	Mirusių ligonių, m ± SD
Amžius, m.	43,7 ± 4,5	48,5 ± 4,3
Hb, g/l	118,1 ± 21,3	105,9 ± 31,5
Ht	0,36 ± 0,06	0,32 ± 0,09
Leukocitai, x 10 ⁹ /l	13,6 ± 8,5	15,8 ± 12,8
Trombocitai, x 10 ⁹ /l	294 ± 203	209 ± 135
Na, mmol/l	135,2 ± 5,9	135 ± 5,9
K, mmol/l	4 ± 0,43	4,1 ± 0,83
Šlapalas, mmol/l	7,8 ± 4,6	13,8 ± 9,7*
Kreatininas, μmol/l	113 ± 91	151 ± 120
Gliukozė, mmol/l	4,7 ± 1,7	3,7 ± 1,3
Albuminas, g/l	31,8 ± 6,9	29,5 ± 4
DATL, sek.	49 ± 11,3	69 ± 27,3*
SPA, %	26,2 ± 9,7	18,4 ± 11,7*
TNS	2,38 ± 1,1	4,95 ± 6,28*
Bendras serumo bilirubinas, μmol/l	106 ± 111	228 ± 188*
Tiesioginio ir bendro bilirubino santykis	0,58 ± 0,25	0,63 ± 0,17
GOT, U/l	1068 ± 2126	1177 ± 1375
GPT, U/l	843 ± 1568	1119 ± 1304
ŠF, U/l	405 ± 299	358 ± 297
Amoniakas, μmol/l	27 ± 28,3	46 ± 76,8
Laktatai, mmol/l	2,57 ± 1,33	5,16 ± 4,97*
Fosfatai I, mmol/l	1,3 ± 0,44	1,2 ± 1,04
Fosfatai II, mmol/l	1,16 ± 0,33	1,26 ± 0,1
Fosfatai III, mmol/l	1,25 ± 0,4	1,42 ± 0,15
pH	7,43 ± 0,07	7,27 ± 0,16*
pO ₂ , mmHg	89,8 ± 35,7	74,2 ± 12,4
pCO ₂ , mmHg	34,5 ± 4,7	31,5 ± 8,9
Šunto frakcija, proc.	8,4 ± 5,9	16,6 ± 6,5*
MELD, balai	23,72 ± 5,7	32,62 ± 0,9*

m – vidurkis, *SD* – standartinis nuokrypis, fosfatai I, II, III – fosfatų koncentracija pirmą, antrą ir trečią dieną, *-statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,05$).

ŪKFN grupės ligonių amžius svyravo gana plačiose ribose: jauniausias ligonis buvo 19 metų amžiaus, o vyriausias – 92 metų, tačiau išgyvenusių ir mirusių ligonių tarpe amžius statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Šiems ligoniams būdinga saiki anemija, leukocitozė, hiperkreatininemija, saiki hipoalbuminemija, krešumo sutrikimai (prailgėjęs DATL, sumažėjęs SPA ir prailgėjęs TNS), hiperbilirubinemija, padidėję kepenų fermentų kiekiai (GOT, GPT, ŠF), hiperlaktatemija, polinkis į acidozę bei sumažėjęs parcialinis anglies dvideginio slėgis, padidėjusi šunto frakcija bei aukštas MELD balų vidurkis. Net 9 kiekybiniai veiksniai statistiškai reikšmingai skyrėsi išgyvenusių ir mirusių ligonių tarpe, vertinant Mann-Whitney metodu: šlapalo

kiekis serume, krešumo rodikliai (DATL, SPA, TNS), bendras serumo bilirubino kiekis, laktatų kiekis serume, pH, šunto frakcija arteriniame kraujyje, MELD balai (16 lentelė).

Nors hiperfosfatemija literatūros duomenimis yra blogos ŪKFN išeities kriterijus (nurodo, jog nevyksta kepenų regeneracija), fosfatų koncentracija svyravo normos ribose, buvo didesnė mirusių ligonių tarpe, bet išgyvenusiems ir mirusiems ligoniams statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p > 0,6$). Tris pirmas paras fosfatų koncentracija buvo didesnė mirusiems ligoniams, tačiau statistiškai reikšmingo skirtumo, lyginant su išgyvenusių ligonių rodikliais, negauta (16 lentelė).

Kokybinių bei statistiškai reikšmingai besiskyrusių išgyvenusių ir mirusių ligonių tarpe kiekybinių veiksnių įtaka ligonių išgyvenamumui buvo įvertinta vienveiksmės logistinės analizės metodu (17 lentelė).

17 lentelė. Ūminio kepenų funkcijos nepakankamumo prognostinių veiksnių įvertinimas

Prognostiniai veiksniai	Skiriamoji riba	p	ŠS	ŠS 95% PI
1. Hemoglobinas	≤ 91 g/l	0,012	8,797	1,605-48,208
2. Kreatininas	> 133 μmol/l	0,039	6	1,09-33,012
3. Albuminas	< 35 g/l	0,014	16	1,75-146,305
4. Šlapalas	> 19,34 mmol/l	0,037	1,13	1,007-1,274
5. DATL	> 66 sek.	0,025	1,08	1,01-1,157
6. SPA	-	0,039	0,934	0,875- 0,997
7. TNS	> 2,06	0,01	7,5	1,615-34,832
8. Bendras bilirubino kiekis serume	-	0,031	1,006	1,001-1,011
9. pH	< 7,29	0,003	0,329	0,156-0,692
10. Šunto frakcija	> 8 %	0,007	1,238	1,059-1,446
11. MELD balai	> 23	0,015	1,115	1,021-1,217

p – statistinis patikimumas, *ŠS* – šansų santykis, *ŠS 95% PI* – šansų santykio 95% pasikliautinumo intervalai; vienaveiksmės logistinės analizės metodas

Vienveiksmės logistinės analizės būdu išskirti 11 kriterijų, kaip susiję su bloga ŪKFN išeitimi (17 lentelė). Dar trijų kriterijų (HE laipsnio, glikemijos, laktatų kiekio serume > 2,45 mmol/l) *p* vertė buvo > 0,05, tačiau jų atveju prognozuojamos letalios išeities tikimybė didėjo nuo 0,6 iki 2,1 karto. Trijų kriterijų (gliukozės, bendro bilirubino kiekio serume, SPA) statistiškai reikšmingos skiriamosios ribos nepavyko nustatyti nei klasifikacinio medžio metodu, nei ROC kreivės pagalba.

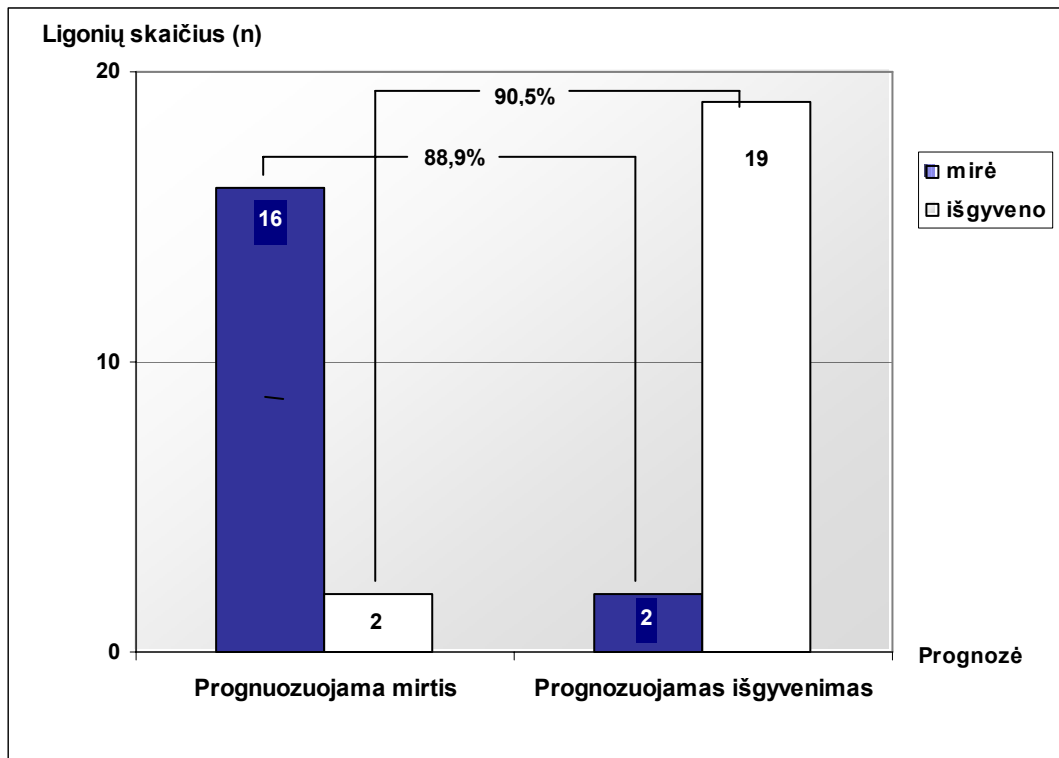
Daugiaveiksmei pakopinei logistinei regresinei analizei pasirinkti šie nepriklausomi veiksniai, statistiškai reikšmingai besiskyrę išgyvenusių ir mirusių ligonių tarpe vienveiksmės logistinės analizės metu bei turėję įtakos prognozuojamai letaliai išėičiai: HE laipsnis, hemoglobino kiekis serume, albumino kiekis serume, kreatinino kiekis serume (nes tiksliau už šlapalą ŪKFN metu atspindi inkstų funkcijos sutrikimą), gliukozės kiekis serume, TNS, bendras serumo bilirubino kiekis, laktatų kiekis serume, pH, parcialinis CO₂ kiekis arteriniame kraujyje, šunto frakcija, vertinta arterinio kraujo mėginyje, MELD balai. Pritaikius pakopinės daugiaveiksmės logistinės regresinės analizės metodą, buvo sudarytas prognostinis modelis, susidedantis iš trijų nepriklausomų kriterijų: laktatų kiekio serume, pH arteriniame kraujyje ir hemoglobino koncentracijos serume (18 lentelė).

18 lentelė. Ūminio kepenų funkcijos nepakankamumo prognozei reikšmingi veiksniai

Kriterijai	B	SE	p reikšmė	ŠS	ŠS 95% PI
Laktatai	0,905	0,38	0,017	2,47	1,173-5,209
pH	-1,316	0,511	0,01	0,27	0,098-0,73
Hemoglobinas	3,065	1,397	0,028	21,43	1,386-331,261
Konstanta	1,319	1,982	0,506	3,74	

B – regresijos koeficientas, SE – standartinė paklaida, p – statistinis patikimumas, ŠS – šansų santykis, ŠS 95% PI – šansų santykio 95% pasikliautinumo intervalai; daugiaveiksmė pakopinė logistinė regresinė analizė

Mūsų duomenimis hiperlaktatemija (>2,45 mmol/l), metabolinė acidozė (pH < 7,29) ir anemija (Hb ≤ 91 g/l) yra blogos ŪKFN prognozės kriterijai. Kriterijų derinio statistinė vertė paskaičiuota remiantis klasifikacine lentele (3 pav.).



n – ligonių skaičius

3 pav. ŪKFN prognostinio modelio klasifikacija

Remiantis šia klasifikacija, įvertintas mūsų prognostinio modelio jautrumas buvo 88,9 proc., specifiškumas – 90,5 proc., TPV – 88,9 proc., NPV – 90,5 proc., diagnostinis tikslumas – 89,7 proc.

4.1.2. Ūminis kepenų funkcijos nepakankamumas dėl dauginio organų disfunkcijos sindromo sepsio metu

Šią ligonių grupę sudarė 7 atvejai: 3 išgyvenę ir 4 mirę. Grupėje buvo 3 (43 %) moterys ir 4 (57 %) vyrai. Grupės ligonių amžiaus vidurkis siekė 47 metus: moterų - 56,7 m., vyrų – 39,8 m. Ligonų stebėjimo laikas buvo $14,3 \pm 9,8$ paros.

ŪKFN dėl dauginio organų disfunkcijos sindromo (DODS) sepsio metu kiekybinių rodiklių vidurkiai ir jų palyginimas su kitos etiologijos ŪKFN ligonių duomenimis pateikiami 19 lentelėje.

19 lentelė. Ūminio kepenų funkcijos nepakankamumo dėl dauginio organų disfunkcijos sindromo ir dėl kitos etiologijos ligonių kiekybinių požymių charakteristikos ir jų palyginimas

Požymiai, matavimo vienetai	ŪKFN dėl DODS, m ± SD	ŪKFN be DODS, m ± SD	p reikšmė
Amžius, m.	47 ± 21,2	46,3 ± 19,4	ns
Hemoglobinas, g/l	112,3 ± 23,5	111,5 ± 27,6	ns
Hematokritas	0,32 ± 0,06	0,33 ± 0,08	ns
Leukocitai, x 10 ⁹ /l	15,86 ± 10,22	14,79 ± 10,98	ns
Trombocitai, x 10 ⁹ /l	102 ± 90	248 ± 173	0,005
Na, mmol/l	141 ± 8,42	135 ± 5,85	0,027
K, mmol/l	4,5 ± 0,59	4,1 ± 0,67	0,043
Šlapalas, mmol/l	13 ± 3,56	11 ± 8,24	ns
Kreatininas, μmol/l	236 ± 109,9	133,5 ± 108,14	0,007
Gliukozė, mmol/l	5,54 ± 3,18	4,14 ± 1,55	ns
Albuminas, g/l	28 ± 2,2	30,59 ± 5,6	ns
DATL, sek.	57 ± 14	60,13 ± 23,5	ns
SPA, %	20,7 ± 6,8	22 ± 11,39	ns
TNS	2,71 ± 0,7	3,76 ± 4,79	ns
Bendras serumo bilirubinas, μmol/l	27,7 ± 17,57	171,7 ± 167,12	0,002
Ties./bendr. bilirubino santykis	0,72 ± 0,25	0,61 ± 0,21	ns
GOT, U/l	2443 ± 4689	1126 ± 1738	ns
GPT, U/l	1951 ± 3076	991 ± 1419	ns
ŠF, U/l	192 ± 122	379 ± 295	ns
Amoniakas, mmol/l	26 ± 24	37,26 ± 59,67	ns
Laktatai, mmol/l	4,34 ± 4,22	3,97 ± 3,94	ns
Fosfatai I, mmol/l	1,4 ± 1,1	1,24 ± 0,78	ns
Fosfatai II, mmol/l	1,02 ± 0,7	1,21 ± 0,17	ns
Fosfatai III, mmol/l	1,04 ± 1,0	1,35 ± 0,18	ns
pH	7,29 ± 0,12	7,34 ± 0,15	ns
pO ₂ , mmHg	82 ± 12	81,4 ± 26,74	ns
pCO ₂ , mmHg	37 ± 13,13	32,9 ± 7,37	ns
Šunto frakcija	15,66 ± 7,44	12,9 ± 7,34	ns
MELD balai	27,71 ± 4,92	28,51 ± 10,46	ns

m – vidurkis, SD – standartinis nuokrypis, SE – standartinė paklaida, U – Mann-Whitney kriterijus, p – statistinis reikšmingumas, ns - nereikšmingas statistinis skirtumas (p > 0,05), ties./bendr. bilirubino santykis – tiesioginio ir bendro bilirubino santykis; Mann-Whitney testas

Kepenų nepakankamumo dėl DODS atveju ligoniams būdinga saiki anemija, leukocitozė, trombocitopenija, padidėjęs šlapalo bei kreatinino kiekis serume, ryški hypoalbuminemia, krešumo sutrikimai (prailgėjęs DATL, sumažėjęs SPA ir prailgėjęs TNS), nežymiai padidėjęs bendras bilirubino kiekis serume, padidėję kepenų fermentų kiekiai (GOT, GPT), hiperlaktatemija, ryški metabolinė acidozė, padidėjusi šunto frakcija bei aukštas MELD balų vidurkis. Skirtingai nuo kitos ŪKFN etiologijos, šiems ligoniams rastas mažesnis trombocitų skaičius, didesnis natrio bei

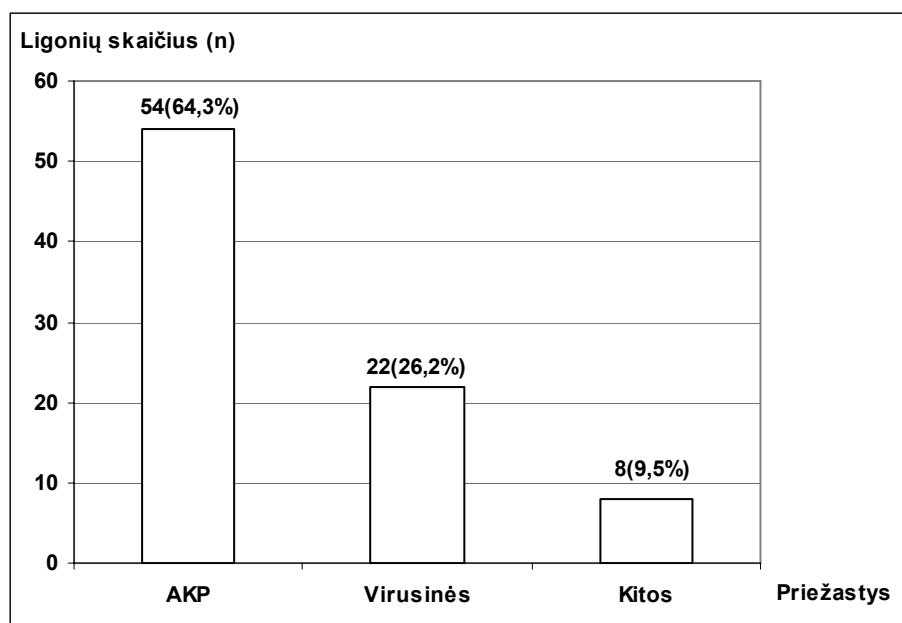
kalio kiekis serume, didesnis kreatinino ir mažesnis bendro bilirubino kiekis serume, o amoniako kiekis arteriniame kraujyje buvo normos ribose (19 lentelė).

Lyginant fosfatų koncentracijas tris tyrimo dienas tarp DODS ir kitos etiologijos ŪKFN grupių, statistiškai patikimo skirtumo nestebėta ($p > 0,37$), koncentracijos svyravo normos ribose: I-ą dieną ji buvo didesnė ŪKFN dėl DODS grupėje, o II-ą ir III-ą dieną – ŪKFN be DODS grupėje.

4.2. Paūmėjęs lėtinis kepenų funkcijos nepakankamumas

Paūmėjusio lėtinio kepenų funkcijos nepakankamumo grupę sudarė 84 atvejai: 31 išgyvenęs ir 53 mirę ligoniai. Grupėje buvo 34 (40,5 %) moterys ir 50 (59,5 %) vyrų. Ligonų grupės amžiaus vidurkis buvo 55,1 m.: moterų – 55,9 m., o vyrų – 54,5 m. Ligonų stebėjimo laikas buvo $14,5 \pm 12,2$ paros.

Alkoholinė kepenų cirozė, lėtiniai virusiniai B ir C hepatitai, pirminė bilijinė cirozė, ryškus dešinėsios širdies nepakankamumas, lėtinis autoimuninis hepatitas ir kriptogeninė kepenų cirozė buvo ligonių pagrindinės kepenų ligos priežastys. Pagal lėtinės kepenų ligos etiologiją ligoniai buvo suskirstyti į tris grupes (4 pav.).

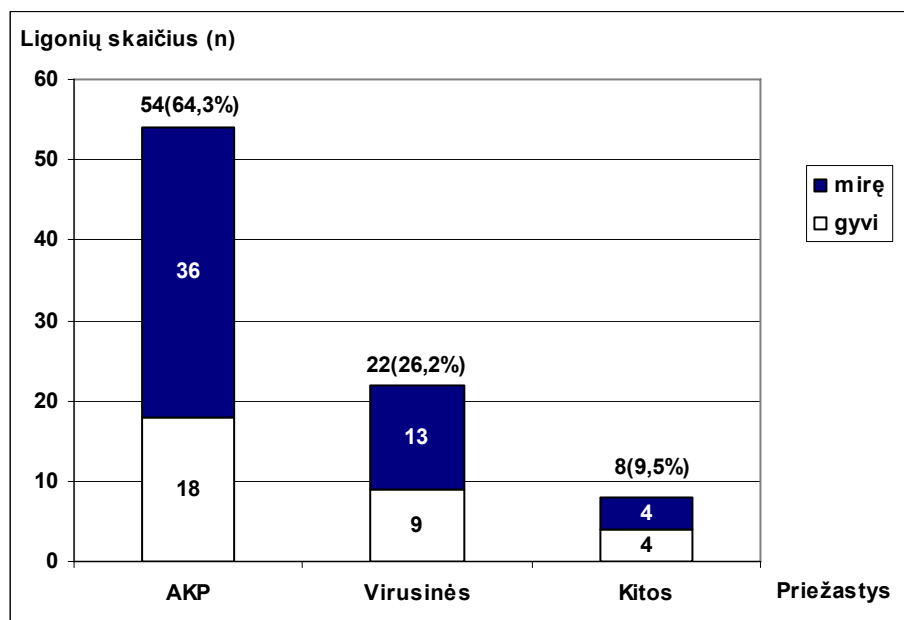


n – ligonių skaičius, AKP – alkoholinis kepenų pažeidimas, kitos - pirminė bilijinė cirozė, ryškus dešinėsios širdies nepakankamumas, lėtinis autoimuninis hepatitas, kriptogeninė kepenų cirozė

4 pav. Pagrindinės lėtinės kepenų ligos priežastys

Dviems trečdaliams ligonių alkoholinis kepenų pažeidimas (AKP) buvo nustatytas kaip pagrindinė kepenų susirgimo priežastis. Lėtinių virusinių hepatitų grupėje dominavo C virusinė cirozė (n = 18) ir užregistruoti tik keli B virusinės cirozės atvejai (n = 4). Kitų priežasčių grupę sudarė pirminė bilijinė cirozė (n = 5), ryškus dešinėsios širdies nepakankamumas su kraujo staze didžiajame kraujo apytakos rate (n = 1), lėtinis autoimuninis hepatitas (n = 1) ir kriptogeninė kepenų cirozė (n = 1). Statistiškai reikšmingo skirtumo ligonių tarpe pagal pagrindinės ligos etiologiją nenustatyta (p = 0,6).

Siekiant įvertinti ligonių išgyvenamumą pagal lėtinio kepenų susirgimo priežastį, 5 pav. pateikiami išgyvenusių ir mirusių ligonių pasiskirstymas etiologinėse grupėse.

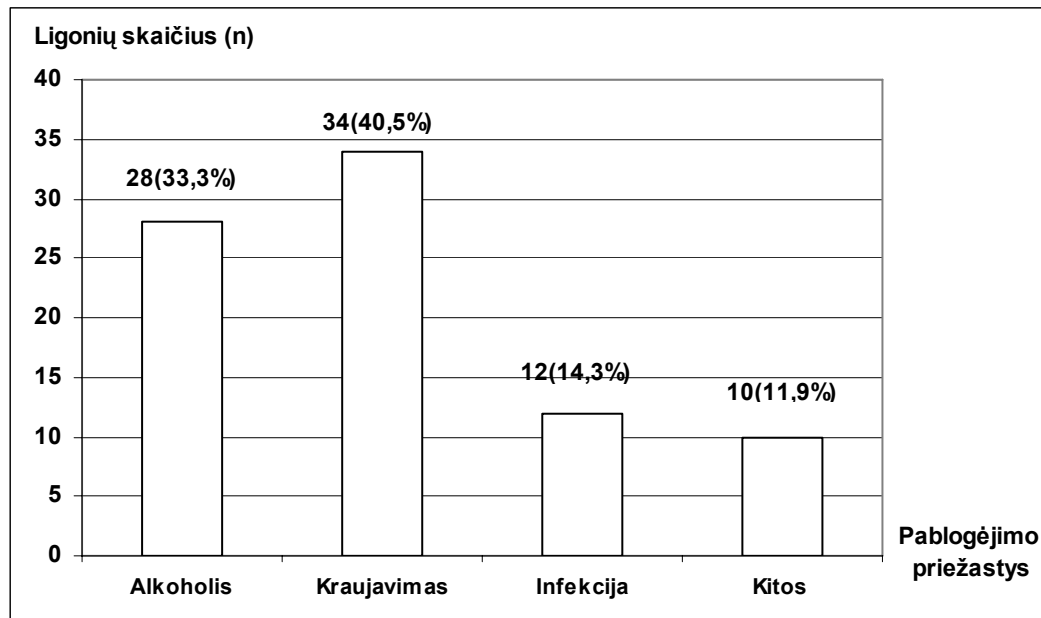


n – ligonių skaičius, AKP – alkoholinis kepenų pažeidimas, kitos - pirminė bilijinė cirozė, ryškus dešinėsios širdies nepakankamumas, lėtinis autoimuninis hepatitas, kriptogeninė kepenų cirozė

5 pav. Pagrindinės lėtinės kepenų ligos išeitys pagal priežastis

Bendras paūmėjusio LKFN ligonių išgyvenamumas tyrimo duomenimis buvo 37 proc. Pagal pagrindinį kepenų susirgimą didžiausias išgyvenamumas buvo kepenų kitų ligų grupėje (50 proc.), o mažiausias – AKP grupėje (33 proc.) (5 pav.).

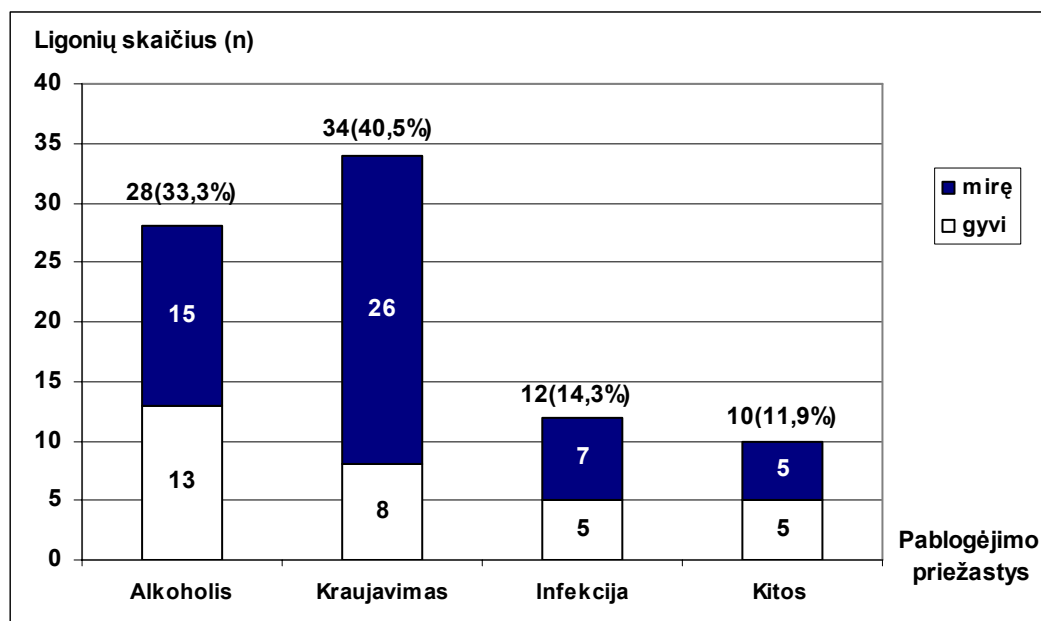
Pagal lėtinio kepenų funkcijos nepakankamumo paūmėjimo priežastį ligoniai buvo suskirstyti į keturias grupes: alkoholio, kraujavimo, infekcijos ir kitų priežasčių (6 pav.).



n – ligonių skaičius, kitos - rezistentiškas gydymui ascitas, hipovolemija, kepenims toksiškų vaistų vartojimas

6 pav. Lėtinės kepenų ligos pablogėjimo priežastys

Iš 28 ligonių alkoholio grupėje net 25 dietos pažeidimu įvardintas piktnaudžiavimas alkoholiu, o likusiais trim atvejais pažeidimas buvo alimentarinės kilmės, t.y. vartotas baltymais turtingas maistas. Net 34 ligoniams kepenų funkcijos pablogėjimą išprovokavo kraujavimas į virškinamąjį traktą, o 11 (32,4 %) iš jų kraujavimas pasikartojė: 7 - vieną kartą, o 4 - net du kartus. Septyniems ligoniams LKFN komplikavo spontaniškas bakterinis peritonitas, o dar 5 ligoniams kepenų funkcijos nepakankamumas paūmėjo dėl infekcinio proceso kitose organų sistemose (2 dėl kvėpavimo takų ir 3 dėl šlapimo takų infekcijos). Kitų priežasčių grupei priskirta rezistentiškas gydymui ascitas ($n = 4$), hipovolemija, perdozavus diuretikų ($n = 4$), kepenims toksiškų vaistų (NVNU) vartojimas ($n = 2$) (6 pav.). Pagal LKFN paūmėjimo priežastį statistiškai patikimai vyraujančio veiksnio nebuvo nerasta ($p = 0,2$). Išgyvenamumas pagal LKFN paūmėjimo priežastį keturiose grupėse pateikiamas 7 pav.



n – ligonių skaičius, kitos - rezistentiškas gydymui ascitas, hipovolemija, kepenims toksiškų vaistų vartojimas

7 pav. Paūmėjusio lėtinio kepenų funkcijos nepakankamumo išėitys pagal predisponuojančias priežastis

Pagal lėtinės kepenų ligos paūmėjimą sukėlusias priežastis didžiausias išgyvenamumas buvo kitų paūmėjimo priežasčių (50 proc.) ir dietos pažeidimo (46 proc.) grupėse, o mažiausias – kraujavimo į virškinimo traktą grupėje (31 proc.) (7 pav.).

Pagal CTP skalę visų ligonių balai buvo ≥ 10 balų ($13,1 \pm 1,3$), t.y. visi priskirti kepenų nepakankamumo C klasei ir vertinti kaip potencialūs kepenų transplantacijos kandidatai. Tačiau, gydant konservatyviai, mirė tik 53 iš 84 ligonių – mirštamumas 63 proc.

Vertinant išgyvenamumą pagal MELD kriterijus, < 20 balų turėjo 17 iš 84 paūmėjusio LKFN ligonių (20 proc.), o 8 iš 17 šių ligonių mirė (47 proc.). Daugiau ir 20 balų turėjo 67 iš 84 LKFN ligonių (80 proc.), o 45 iš 67 ligonių mirė (67 proc.) ($p = 0,09$), t.y. balų skirtumas tarp grupių statistiškai nereikšmingas.

Paūmėjusio LKFN ligonių kiekybinių veiksnių palyginimas išgyvenusių ir mirusių ligonių tarpe pateikiamas 20 lentelėje.

20 lentelė. Paūmėjusio lėtinio kepenų funkcijos nepakankamumo kiekybinių veiksnių palyginimas išgyvenusiems ir mirusiems ligoniams

Požymiai, matavimo vienetai	Išgyvenusių ligonių, m ± SD	Mirusių ligonių, m ± SD
Amžius, m.	51,8 ± 12,8	57,02 ± 12,7
Kepenų dydis, cm	16,3 ± 2,9	15,73 ± 3,6
Hb, g/l	98,7 ± 19,7	94,8 ± 28,6
Ht	0,3 ± 0,06	0,28 ± 0,08
Leukocitai, x 10 ⁹ /l	12,9 ± 12,9	12,5 ± 4,7
Trombocitai, x 10 ⁹ /l	176 ± 132	125 ± 104*
Na, mmol/l	135 ± 5,1	132 ± 6,1*
K, mmol/l	3,86 ± 0,76	3,81 ± 0,93
Šlapalas, mmol/l	9,9 ± 7,1	16,1 ± 10*
Kreatininas, μmol/l	146 ± 167	208 ± 164*
Gliukozė, mmol/l	5,3 ± 1,8	5,2 ± 2,7
Albuminas, g/l	26,3 ± 4,7	26,3 ± 3,8
DATL, sek.	50 ± 12,8	52,2 ± 11,2
SPA, %	30,7 ± 8,7	25,5 ± 10,3*
TNS	2,02 ± 0,46	2,59 ± 1,36*
Bendras serumo bilirubinas, μmol/l	168 ± 146	224 ± 194
Tiesioginio ir bendro bilirubino santykis	0,62 ± 0,18	0,67 ± 0,2
GOT, U/l	286 ± 653	309 ± 797
GPT, U/l	224 ± 719	250 ± 515
ŠF, U/l	278 ± 248	297 ± 202
Amoniakas, μmol/l	27 ± 19,3	33,2 ± 22,9
Laktatai, mmol/l	2,55 ± 2,04	5,17 ± 4,33*
Fosfatai I, mmol/l	1,29 ± 0,35	0,56 ± 0,34*
Fosfatai II, mmol/l	1,34 ± 0,37	0,61 ± 0,39*
Fosfatai III mmol/l	1,32 ± 0,34	0,68 ± 0,37*
pH	7,46 ± 0,08	7,39 ± 0,13*
pO ₂ , mmHg	93,4 ± 37,7	102,8 ± 62,4
pCO ₂ , mmHg	28,9 ± 5,5	26,7 ± 7,6*
Šunto frakcija, proc.	9,5 ± 5,9	12,8 ± 6*
MELD, balai	23,7 ± 6,9	27,8 ± 0,9*

*m – vidurkis, SD – standartinis nuokrypis, *-statistiškai reikšmingas skirtumas (p < 0,05); Mann-Whitney metodas.*

Paūmėjusio LKFN grupės ligoniams būdinga ryški anemija, leukocitozė, trombocitopenija, saiki hiponatremija (diuretikų vartojimo ir druskos kiekio ribojimo pasekmė), padidėjęs šlapalo bei kreatinino kiekis, ryški hypoalbuminemija, sutrikę krešumo rodikliai (sumažėjęs SPA ir padidėjęs TNS), padidėjęs bendro bilirubino kiekis serume, nežymiai padidėję kepenų fermentai (GOT, GPT), padidėjęs laktatų kiekis serume, sumažėjęs parcialinis CO₂ kiekis arteriniame kraujyje, aukšti MELD balai (20 lentelė).

Išgyvenusiems ir mirusiems ligoniams statistiškai patikimai skyrėsi net 14 veiksnių (20 lentelė): trombocitų skaičius, natrio, šlapalo bei kreatinino kiekis serume, krešumo rodikliai (SPA, TNS), amoniako, laktatų, fosfatų kiekis serume I-ą, II-ą ir III-ą parą, pH, parcialinis anglies dvideginio kiekis bei šunto frakcija arteriniame kraujyje, MELD balų skaičius (20 lentelė).

Paūmėjusio LKFN ligonių kokybiniai bei statistiškai reikšmingai išgyvenusiems ir mirusiems ligoniams besiskyrę kiekybiniai rodikliai įvertinti vienaveiksmės logistinės regresinės analizės metodu (21 lentelė).

21 lentelė. Paūmėjusio lėtinio kepenų funkcijos nepakankamumo prognostinių veiksnių įvertinimas

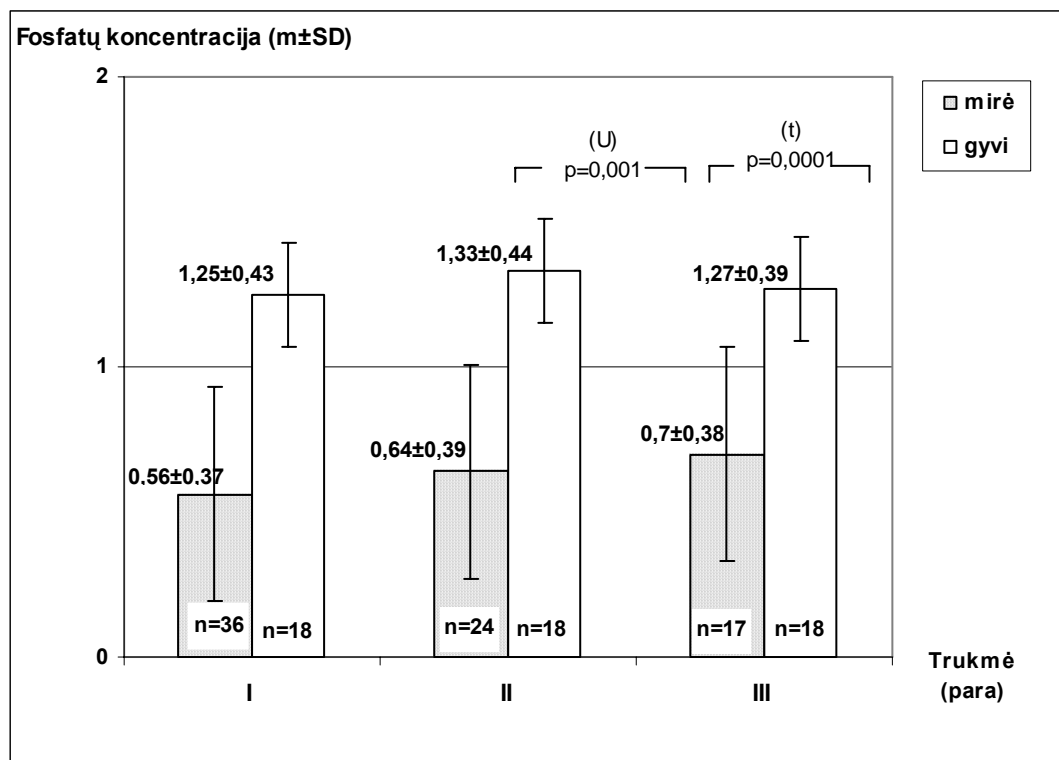
Veiksny	Skiriamoji riba	p	ŠS	ŠS 95 % PI
1. Skrandžio varikozės	yra	0,003	4,47	1,642-12,179
2. HE laipsnis	> III laipsnio	0,001	2,991	1,758-5,09
3. Na	≤ 129	0,022	0,9	0,831-0,986
4. Šlapalas	> 16,75	0,006	1,094	1,026-1,167
5. SPA	≤ 13	0,023	0,946	0,9- 0,992
6. TNS	> 1,9	0,023	2,497	1,136-5,487
7. Laktatai	> 5,05	0,012	1,436	1,084-1,902
8. Fosfatai	≤ 0,875	0,001	0,013	0,003-0,065
9. pH	≤ 7,335	0,011	0,003	0,001-0,262
10. Šunto frakcija	> 12,65	0,019	1,102	1,016-1,196
11.MELD balai	> 33	0,001	1,098	1,033-1,167

p – statistinis reikšmingumas, *ŠS* – šansų santykis, *ŠS 95% PI* – šansų santykio 95% pasikliautinumo intervalai; vienveiksmė logistinė regresinė analizė

Vienveiksmės logistinės analizės metodas išskyrė 11 prognozei reikšmingų kriterijų (21 lentelė). Dar 11 veiksnių buvo svarbūs išeičių prognozei (ŠS svyravo nuo 0,6 iki 4,2), nors statistiškai reikšmingos *p* reikšmės ir nesiekė ($p > 0,05$): pakartotinas kraujavimas stacionarizavimo metu, alkoholizmas, esančios stemplės varikozės, trombocitopenija ($< 80 \times 10^9/l$), kreatinino kiekis serume $> 95 \mu\text{mol/l}$, padidėjęs bendro serumo bilirubino kiekis, tiesioginio ir bendro bilirubino santykis, amoniako kiekis arteriniame kraujyje, hipoglikemija, sumažėjęs parcialinis CO_2 kiekis arteriniame kraujyje, CTP balai. Keturiems kriterijams (bendro serumo bilirubino kiekio, tiesioginio ir bendro serumo bilirubino santykio, pCO_2 , CTP balams) nepavyko

nustatyti statistiškai reikšmingos skiriamosios ribos nei klasifikacinio medžio, nei ROC kreivės pagalba.

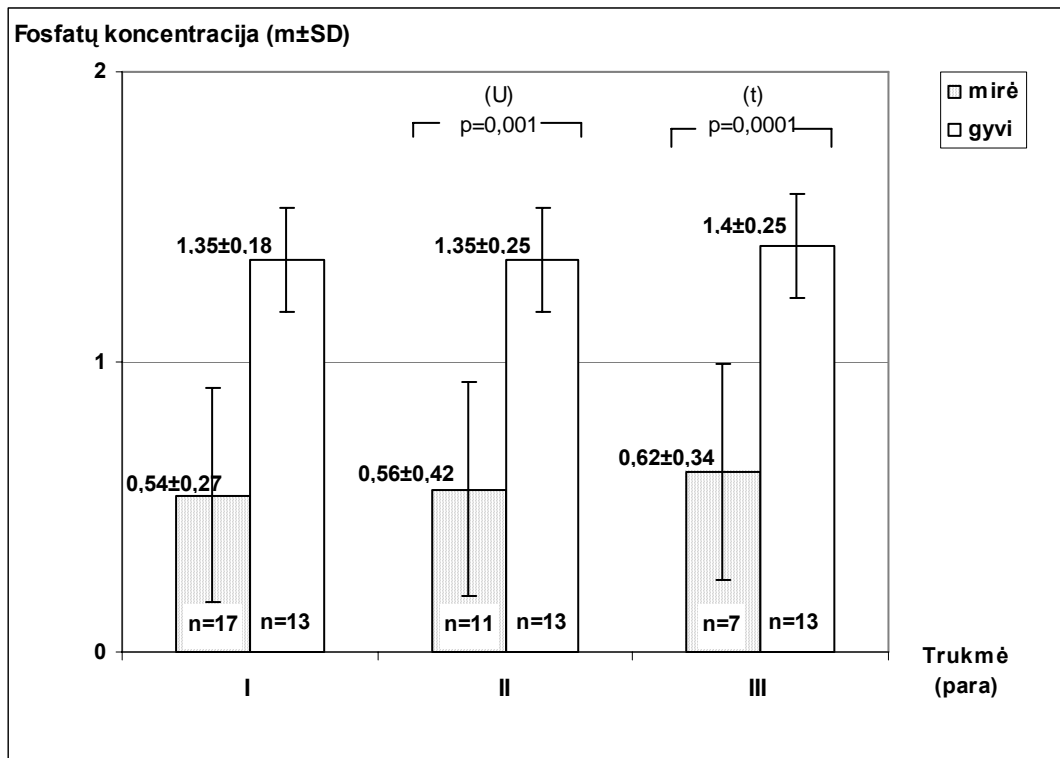
Vienveiksmės logistinės analizės metodu buvo nustatyta, kad fosfatų koncentracija statistiškai patikimai skyrėsi išgyvenusiems ir mirusiems ligoniams ($p = 0,001$), o klasifikacinio medžio principu nustatyta skiriamoji fosfatų riba yra $\leq 0,875$ mmol/l. Kadangi paūmėjusio LKFN ligonių grupėje vyravo alkoholinė kepenų cirozė, fosfatų koncentracijų pokyčiai įvertinti pirmąsias tris tyrimo paras ir alkoholinės, ir kitos etiologijos cirozės ligonių grupėse (8 ir 9 pav.).



I, II ir III – tyrimo paras, U – Mann-Whitney kriterijus, t – Stjudento kriterijus, p – statistinis patikimumas; Stjudento ir Mann-Whitney metodai

8 pav. Fosfatų koncentracijų palyginimas išgyvenusiems ir mirusiems ligoniams, sergantiems alkoholine kepenų ciroze

Alkoholinio kepenų pažeidimo (cirozės) atveju mirusiems ligoniams fosfatų koncentracijos buvo statistiškai patikimai mažesnės nei išgyvenusiems ligoniams visas tris pirmąsias tyrimo paras ($p < 0,001$) (8 pav.).



I, II ir III – tyrimo paros, U – Mann-Whitney kriterijus, t – Stjudento kriterijus, p – statistinis patikimumas; Stjudento ir Mann-Whitney metodai

9 pav. Fosfatų koncentracijų palyginimas išgyvenusiems ir mirusiems ligoniams, sergantiems kitos etiologijos (ne alkoholine) kepenų ciroze

Analogiška situacija stebėta ir kitos etiologijos kepenų cirozės atveju - mirusiems ligoniams fosfatų koncentracijos buvo statistiškai patikimai mažesnės, nei išgyvenusiems ligoniams visas tris pirmąsias tyrimo paras (9 pav.), nors fosfatų koncentracijos vidurkiai pirmas tris paras (I, II, III) alkoholinės ir kitos etiologijos cirozės ligonių grupėse nesiskyrė ($p > 0,2$), be to, nerasta ir statistiškai patikimo skirtumo, lyginant išgyvenusių ir mirusių ligonių skaičių abiejose cirozės grupėse ($p > 0,3$).

Daugiaveiksmei pakopinei logistinei regresinei analizei pasirinkti šie nepriklausomi veiksniai, statistiškai reikšmingai besiskyrę išgyvenusiems ir mirusiems ligoniams vieneveiksmės logistinės analizės metu: skrandžio varikozės, HE laipsnis, natrio kiekis serume, kreatinino kiekis serume, TNS, laktatų kiekis serume, fosfatų kiekis serume, arterinio kraujo pH ir šunto frakcija, MELD balų skaičius, CTP balų skaičius (22 lentelė).

22 lentelė. Paūmėjusio lėtinio kepenų funkcijos nepakankamumo prognostiniai kriterijai

Kriterijai	Skiriamoji riba	B	SE	p reikšmė	ŠS	ŠS 95% PI
Fosfatai	≤ 0,875 mmol/l	5,802	1,247	0,0001	330,814	8,75-3807,26
pH	≤ 7,34	3,063	1,383	0,029	21,397	1,42-321,49
MELD	> 33 balų	3,069	1,377	0,027	21,526	1,45-320,21
Konstanta		-3,494	1,161	0,001	0,03	

B – regresijos koeficientas, SE – standartinė paklaida, p – statistinis patikimumas, ŠS – šansų santykis, ŠS 95% PI – šansų santykio 95% pasikliautinumo intervalai; daugiaveiksmė pakopinė logistinė regresinė analizė

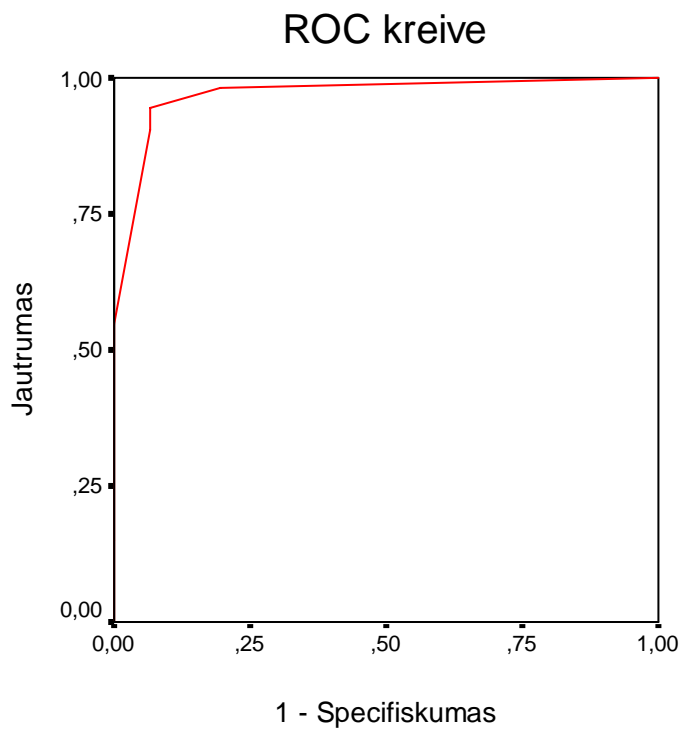
Gauta prognostinė sistema susideda iš 3 kriterijų: fosfatų kiekio serume, pH bei MELD balų skaičiaus. Šiame prognostiniame modelyje kintamųjų dydis turi būti didesnis už pateiktą skiriamąją ribą. Siekiant įvertinti kiekvieno modelio nario prognostinę vertę, proporcingai šansų santykiui (ŠS) logistiniame modelyje, visiems kriterijams buvo priskirtas balų skaičius (žr. 23 lentelę).

23 lentelė. Paūmėjusio lėtinio kepenų funkcijos nepakankamumo prognostinio modelio kriterijams priskiriami balai

Kriterijai	Skiriamoji riba	ŠS	Priskiriami balai
Fosfatai	≤ 0,875 mmol/l	330,81	12
pH	≤ 7,34	21,4	1
MELD	> 33 balų	21,53	1

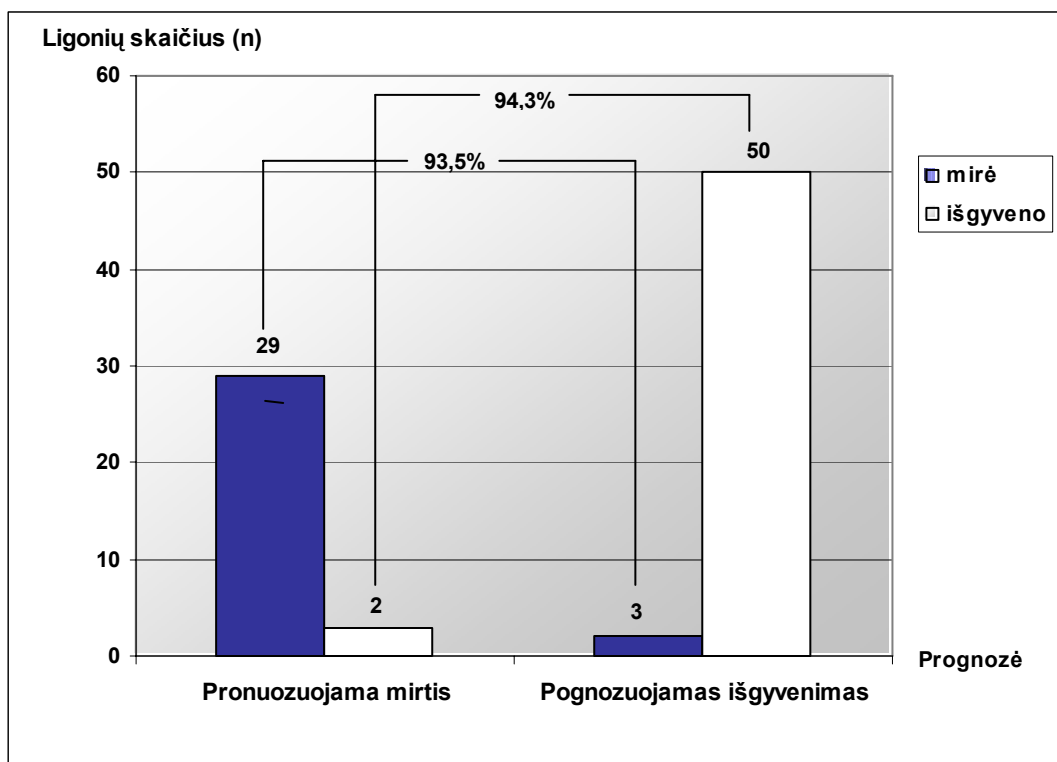
ŠS – šansų santykis

Kuomet suminis balų skaičius buvo ≤ 2 balų, mirė tik 2 ligoniai iš 31 (6,5 %), o kuomet suminis balų skaičius > 2 balų, mirė 50 ligonių iš 53 (94,3 %). Sukurto modelio prognostinę vertę patvirtina ir ROC kreivės ploto (c-statistikos) skaičiavimas (10 pav.).



10 pav. Prognostinių kriterijų balų sumos ROC kreivės plotas

Gauta c-statistikos vertė siekia 0,97 ir nurodo puikias modelio prognostines galimybes. Be to, prognostinių kriterijų derinio statistinė vertė paskaičiuota remiantis klasifikacine lentele (11 pav.).



n – ligonių skaičius

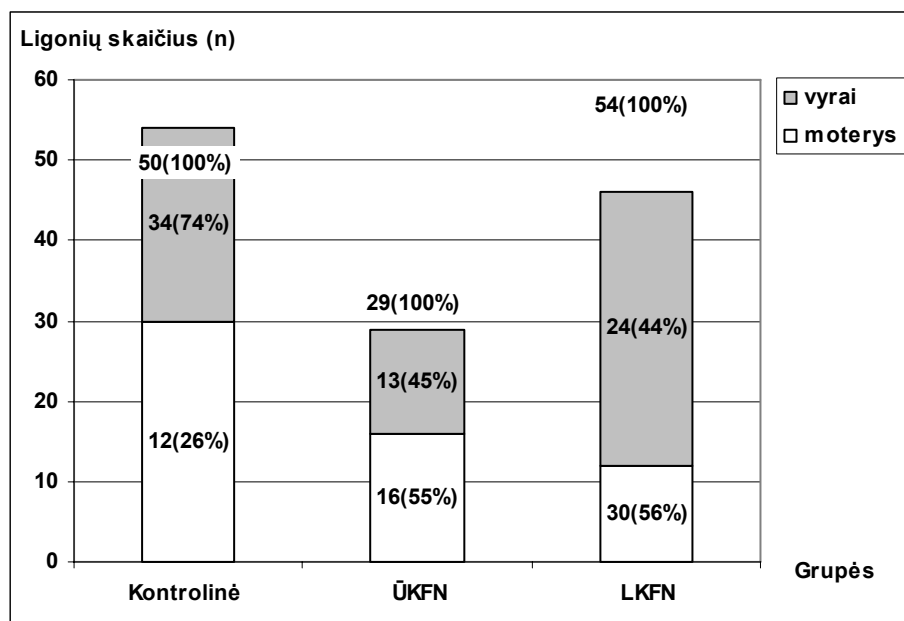
11 pav. Paūmėjusio LKFN prognostinio modelio klasifikacija

Paūmėjusio LKFN prognostinio modelio jautrumas siekė 94,3 proc., specifiskumas – 93,5 proc., TPV – 96,2 proc., NPV – 90,6 proc., diagnostinis tikslumas – 94 proc.

4.3. Mangano tyrimai

Norint patikrinti hipotezę, ar manganas galėtų būti vienas iš prognostinių hepatinės encefalopatijos kriterijų, Mn kraujo tyrimai atlikti 129 ligoniams, suskirsčius juos į tris grupes pagal kepenų nepakankamumo pobūdį: kontrolinę (nesergantys jokia kepenų liga), ŪKFN ir paūmėjusio LKFN.

Ligonių skaičius ir jų pasiskirstymas pagal lytį kontrolinėje, ŪKFN ir paūmėjusio LKFN grupėse pateikiamas 12 pav.



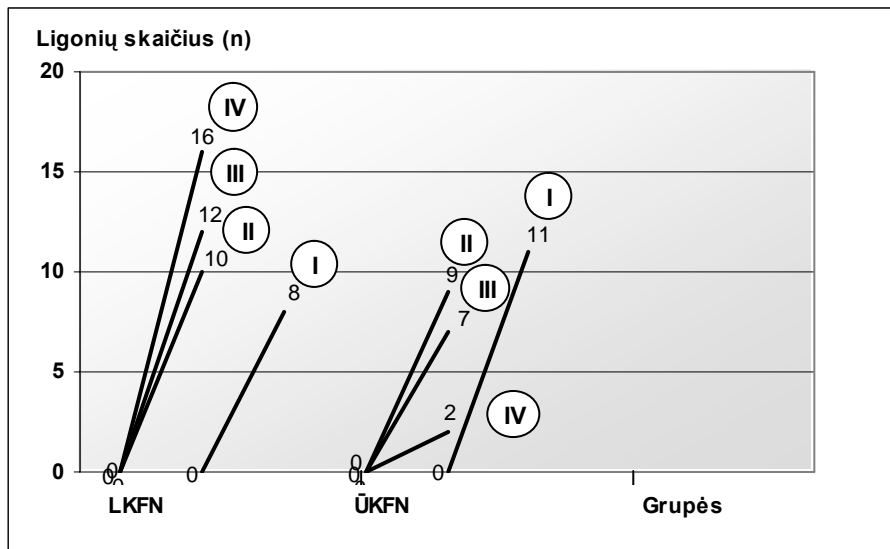
n – ligonių skaičius, ŪKFN – ūminis kepenų funkcijos nepakankamumas, LKFN – paūmėjęs lėtinis kepenų funkcijos nepakankamumas

12 pav. Lyčių pasiskirstymas kontrolinėje, ūminio ir paūmėjusio lėtinio kepenų funkcijos nepakankamumo tiriamųjų grupėse

Paūmėjusio LKFN grupėje buvo daugiausia vyrų, o likusiose abiejose grupėse lytys pasiskirstė daugmaž po lygiai (12 pav.). Statistiškai reikšmingo skirtumo grupėse pagal lytį nenustatyta ($p = 0,16$).

Pagal amžiaus vidurkį tirtų grupių ligoniai statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,15$): kontrolinėje – 52 m., ŪKFN grupėje – 44 m., paūmėjusio LKFN grupėje – 50,2 m.

Siekiant įvertinti vyraujančio laipsnio hepatinę encefalopatiją, ŪKFN bei paūmėjusio LKFN grupių ligoniai buvo sugrupuoti pagal HE laipsnius į keturias grupes (13 pav.). Kontrolinės grupės ligoniams HE nebuvo diagnozuota.



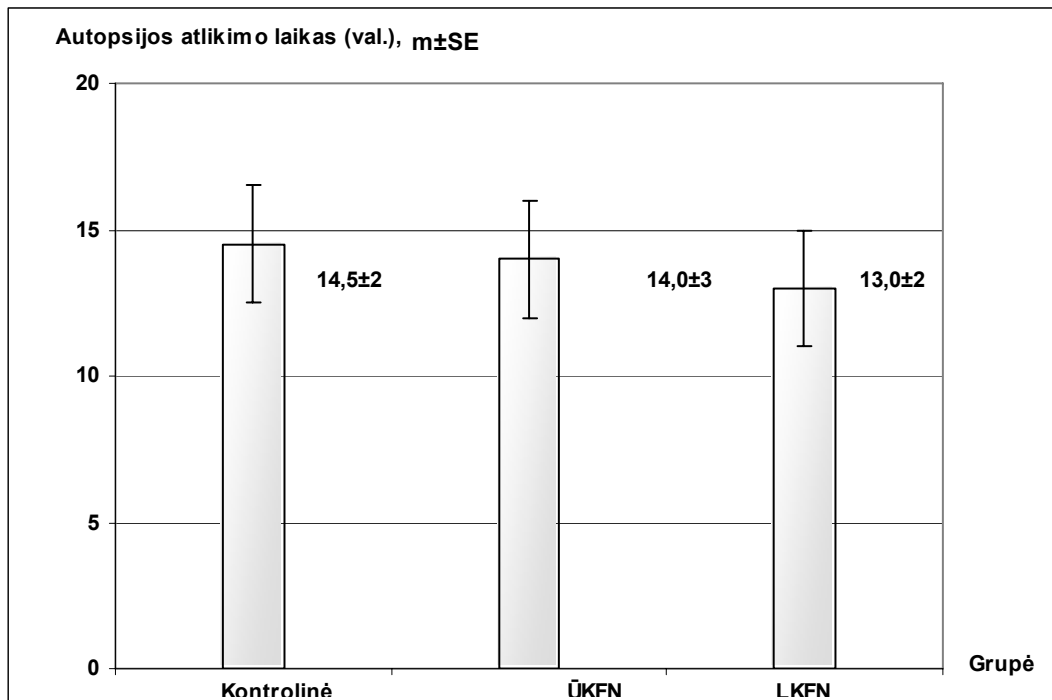
n – ligonių skaičius, ŪKFN – ūminis kepenų funkcijos nepakankamumas, LKFN – lėtinis kepenų funkcijos nepakankamumas (paūmėjęs), I, II, III ir IV – hepatinės encefalopatijos laipsniai

13 pav. Paūmėjusio lėtinio ir ūminio kepenų funkcijos nepakankamumo tiriamųjų pasiskirstymas pagal HE laipsnius

ŪKFN grupėje I laipsnio HE diagnozuota 11 ligonių, II laipsnio – 9, III laipsnio – 7, IV laipsnio – 2 ligoniams. Paūmėjusio LKFN grupėje pagal HE pasiskirstymas buvo toks: I laipsnio – 8, II laipsnio – 10, III laipsnio - 12, IV laipsnio – 16 ligonių (13 pav.). HE laipsnių pasiskirstymas ŪKFN ir paūmėjusio LKFN grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,086$), tačiau galėjome teigti, kad ŪKFN grupėje vyravo lengvesnė (I-II laipsnio) HE.

Kontrolinėje grupėje mirė 18 ligonių (33 proc.), ŪKFN grupėje – 15 (52 proc.), o paūmėjusio LKFN grupėje – 26 (56 proc.). Mažiausia mirusių ligonių imtis susidarė ŪKFN grupėje, o didžiausia – paūmėjusio LKFN, tačiau skirtumas nėra statistiškai reikšmingas ($p > 0,3$).

Nors autopsijos atlikimo laikas po ligonių mirties svyravo 13-14,5 valandų ribose, kontrolinėje, ŪKFN ir paūmėjusio LKFN ligonių grupėse jis statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,25$) (14 pav.).

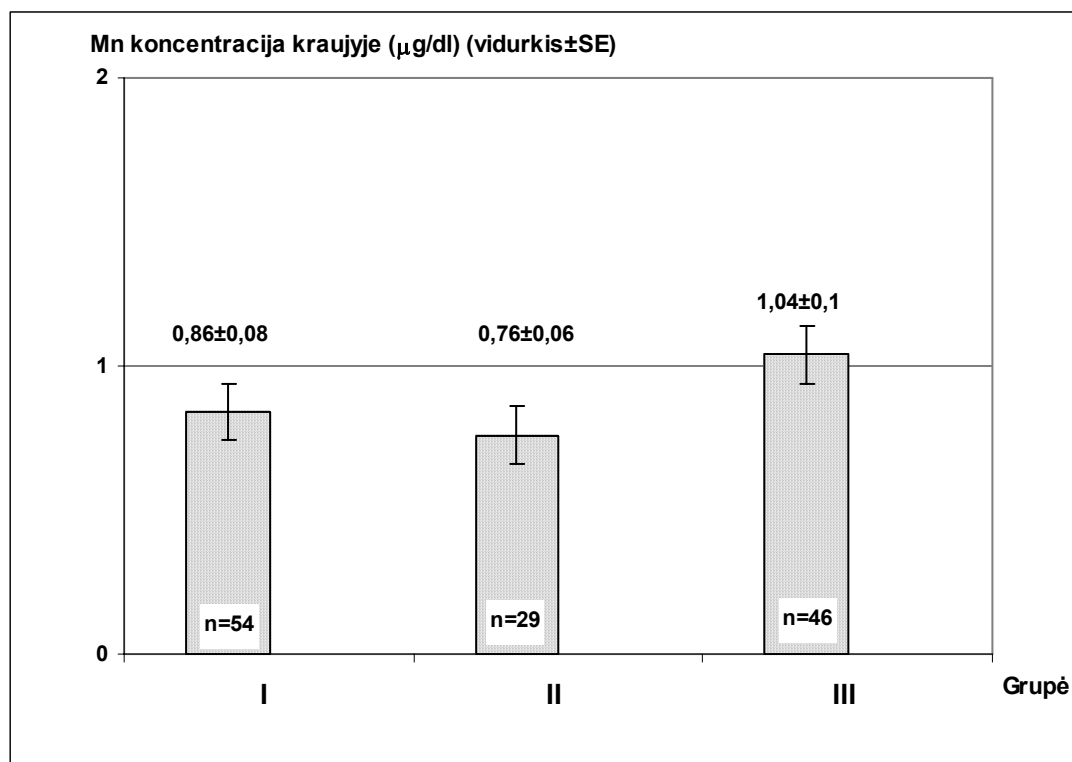


m – vidurkis, *SE* – standartinė paklaida, ŪKFN – ūminis kepenų funkcijos nepakankamumas, LKFN – lėtinis kepenų funkcijos nepakankamumas (paūmėjęs)

14 pav. Kontrolinės grupės, ūminio ir paūmėjusio lėtinio kepenų funkcijos nepakankamumo mirusiųjų autopsijos atlikimo laikas

Audinių mėginiai po mirties ištirti 10 kontrolinės (18,5 proc.), 11 ŪKFN (38 proc.) ir 13 paūmėjusio LKFN (28 proc.) grupių ligonių. Nors kontrolinė tiriamųjų grupė buvo didžiausia ($n = 54$), audinių mėginiai buvo ištirti mažiausiam mirusiųjų skaičiui ($n = 10$), nes likusių mirusiųjų artimieji nesutiko atlikti patologoanatominio ištyrimo ir nedavė sutikimo paimti audinių mėginius moksliniams tyrimams. Audinių mėginiai visose tiriamųjų grupėse paimti daugmaž vienodam mirusiųjų skaičiui ($p = 0,2$).

Mangano koncentracijos kraujyje vidurkiai visose tiriamosiose ligonių grupėse pateikiami 15 pav.

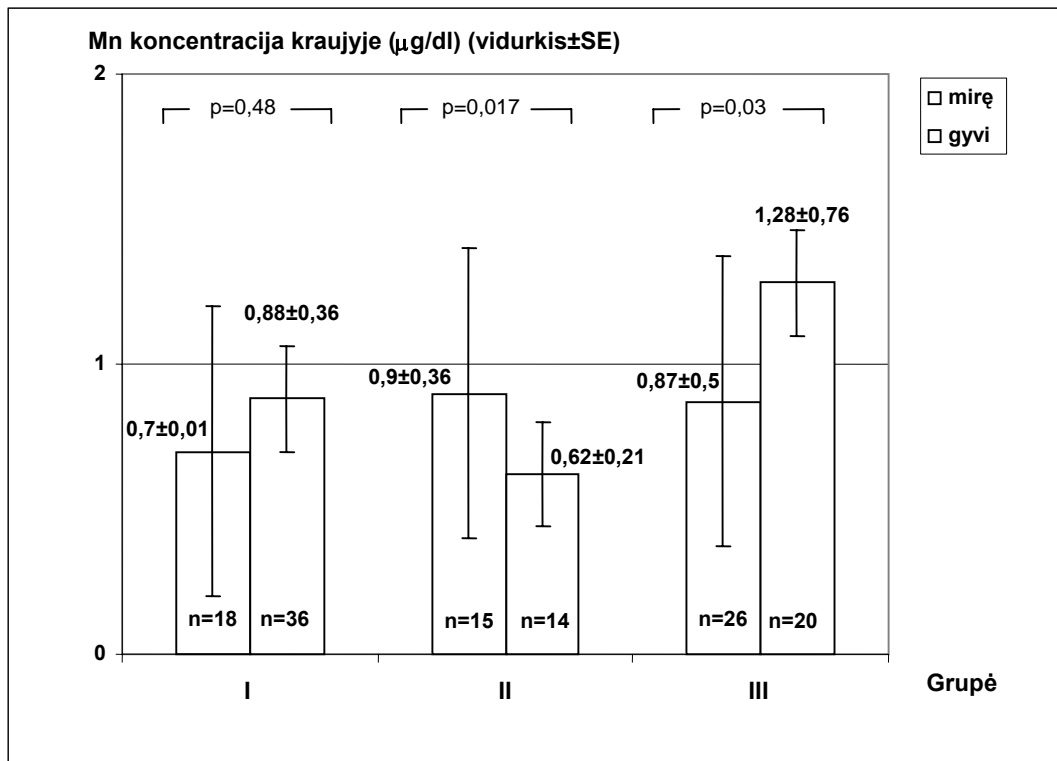


I – kontrolinė, II – ūminis kepenų funkcijos nepakankamumas, III – lėtinis kepenų funkcijos nepakankamumas (paūmėjęs)

15 pav. Mangano koncentracija kraujyje

Statistiškai reikšmingas Mn koncentracijos skirtumas kraujyje nustatytas tik tarp ŪKFN ir paūmėjusio LKFN grupių ($p < 0,04$) – ji didesnė paūmėjusio LKFN ligoniams, tačiau statistiškai reikšmingo koncentracijos skirtumo, lyginant su kontroline grupe, nebuvo nė vienoje iš paminėtų grupių ($p > 0,05$).

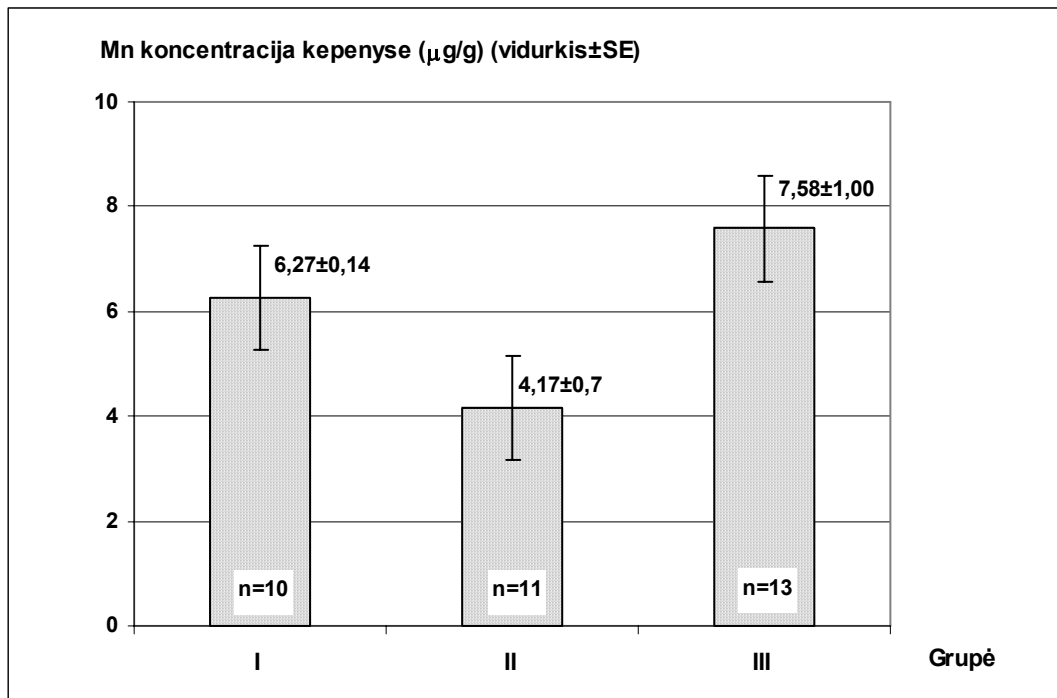
Mangano koncentracija kraujyje buvo palyginta kontrolinėje, ŪKFN ir paūmėjusio LKFN grupėse išgyvenusiems bei mirusiems ligoniams (16 pav.): ŪKFN atveju didesnė Mn koncentracija nustatyta mirusiems ligoniams ($p = 0,017$), o paūmėjusio LKFN atveju atvirkščiai – išgyvenusiems ligoniams ($p = 0,03$).



I – kontrolinė grupė, II – ūminis kepenų funkcijos nepakankamumas, III – lėtinis kepenų funkcijos nepakankamumas (paūmėjęs); Mann-Whitney testas

16 pav. Mangano koncentracijos kraujyje palyginimas išgyvenusiems bei mirusiems ligoniams

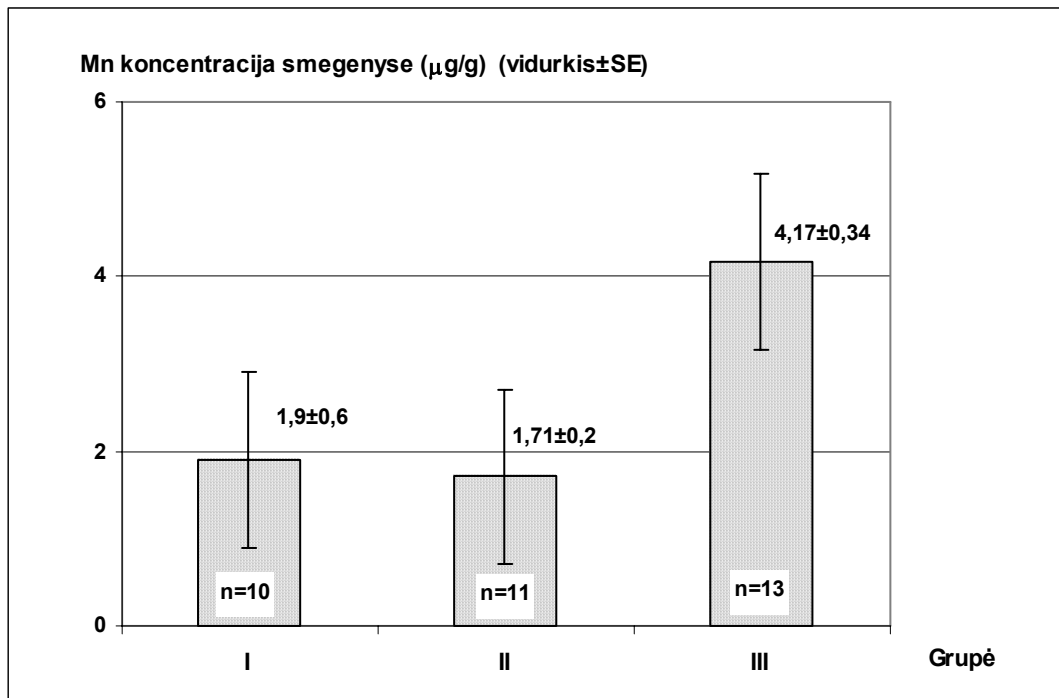
Mangano koncentracija kepenyse buvo palyginta kontrolinės, ŪKFN ir paūmėjusio LKFN grupių ligoniams (17 pav.): ji buvo didžiausia – LKFN ligoniams, mažesnė – kontrolinės grupės ligoniams ir mažiausia – ŪKFN ligoniams. Šio elemento kiekis kepenyse statistiškai reikšmingai skyrėsi visoms ligonių grupėms ($p < 0,03$).



I – kontrolinė grupė, II – ūminis kepenų funkcijos nepakankamumas, III – lėtinis kepenų funkcijos nepakankamumas (paūmėjęs)

17 pav. Mangano koncentracija kepenyse

Mangano koncentracija smegenų blyškiajame branduolyje buvo palyginta kontrolinės, ŪKFN ir paūmėjusio LKFN grupių ligoniams (18 pav.): didžiausias Mn kiekis blyškiajame branduolyje nustatytas paūmėjusio LKFN ligoniams, o mažiausias – ŪKFN grupės ligoniams. Lyginant Mn koncentracijas smegenų blyškiajame branduolyje, statistiškai reikšmingas skirtumas nustatytas visose tirtose ligonių grupėse ($p < 0,026$).



I – kontrolinė grupė, II – ūminis kepenų funkcijos nepakankamumas, III – lėtinis kepenų funkcijos nepakankamumas (paūmėjęs)

18 pav. Mangano koncentracija smegenų blyškiajame branduolyje

Nors Mn koncentracija kraujyje paūmėjusio LKFN atveju mirusiems ligoniams buvo statistiškai reikšmingai mažesnė nei išgyvenusiems (16 pav.), šio elemento kiekis smegenų blyškiajame branduolyje (po mirties) rastas didžiausias – 2,5 karto didesnis nei kontrolinės grupės ligoniams (18 pav.).

ŪKFN atveju Mn koncentracija kraujyje buvo statistiškai patikimai didesnė mirusiems ligoniams (16 pav.), tačiau smegenų blyškiajame branduolyje Mn kiekis rastas mažiausias – mažesnis ir už kontrolinės grupės vidurkį (18 pav.).

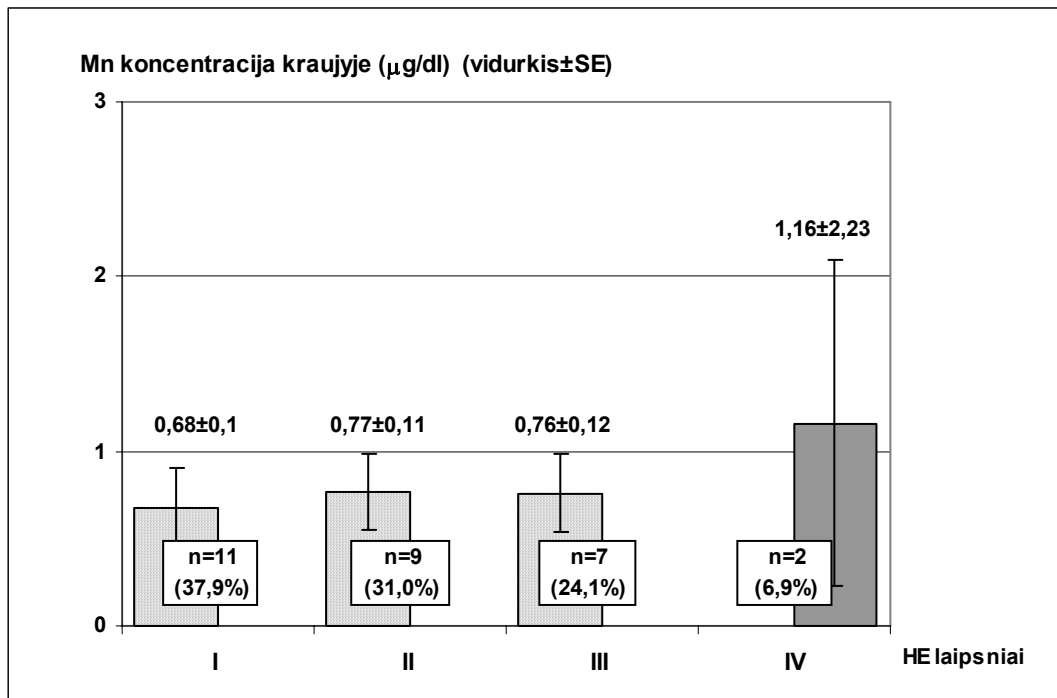
Siekiant nustatyti mangano koncentracijos kraujyje ir kitose tirtose terpėse tarpusavio priklausomybę, įvertintas koreliacijos koeficientas (24 lentelė).

24 lentelė. Mangano koncentracijų tarpusavio priklausomybė įvairiose terpėse

Grupė	r	p reikšmė
ŪKFN grupė		
Kraujas-kepenys	0,464	0,075
Kraujas-smegenys	0,255	0,225
Kepenys-smegenys	0,1	0,385
LKFN grupė		
Kraujas-kepenys	0,404	0,085
Kraujas-smegenys	0,423	0,075
Kepenys-smegenys	0,407	0,084

r - Spearman'o koreliacijos koeficientas, ŪKFN – ūminis kepenų funkcijos nepakankamumas, LKFN – lėtinis kepenų funkcijos nepakankamumas (paūmėjęs), *p* – statistinis patikimumas (vienpusis)

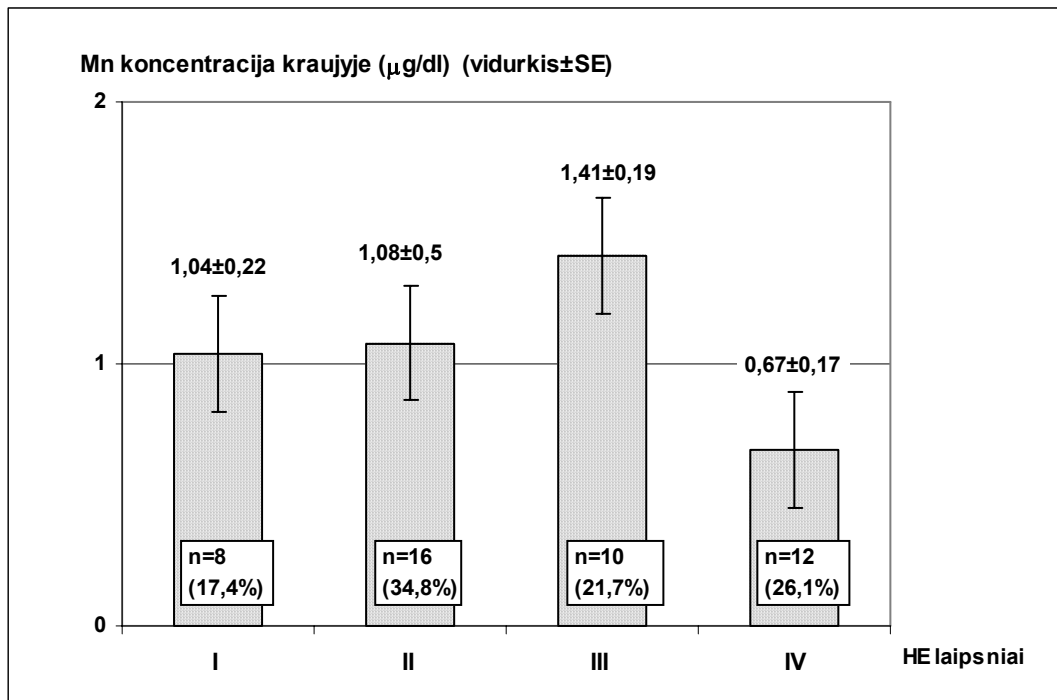
Statistiškai patikimos Mn koncentracijos priklausomybės tirtose terpėse nei paūmėjusio LKFN, nei ŪKFN grupėse nenustatyta ($p > 0,075$), tačiau stebima priklausomybės tendencija LKFN grupėje tarp kraujo-smegenų Mn koncentracijų bei ŪKFN grupėje tarp kraujo-kepenų Mn koncentracijų (24 lentelė). Siekiant įvertinti mangano svarbą HE patogenezėje, palyginta Mn koncentracija kraujyje pagal HE laipsnius ir ŪKFN grupėje, ir paūmėjusio LKFN grupėje (19 ir 20 pav.).



n – atvejų skaičius, *SE* – standartinė paklaida, I, II, III ir IV – hepatinės encefalopatijos laipsniai

19 pav. Ūminio kepenų funkcijos nepakankamumo tiriamųjų mangano koncentracija kraujyje pagal hepatinės encefalopatijos laipsnius

ŪKFN grupėje patikimai dažnesnė buvo I laipsnio HE ($p = 0,034$). Mūsų duomenimis, tarp Mn koncentracijos kraujyje ir HE laipsnio ŪKFN atveju statistiškai reikšmingo ryšio nerasta ($p > 0,5$) (19 pav.).



n – atvejų skaičius, *SE* – standartinė paklaida, I, II, III ir IV – hepatinės encefalopatijos laipsniai

20 pav. Paūmėjusio lėtinio kepenų funkcijos nepakankamumo tiriamųjų mangano koncentracija kraujyje pagal hepatinės encefalopatijos laipsnius

Paūmėjusio LKFN grupėje patikimai dažnesnė buvo IV laipsnio HE ($p = 0,044$). Mūsų duomenimis, tarp Mn koncentracijos kraujyje ir HE paūmėjusio LKFN atveju statistiškai reikšmingo ryšio nerasta ($p = 0,059$), tačiau, padidinus tiriamųjų imtį, paūmėjusio LKFN atveju ryšys, regis, galėtų išryškėti.

Mn koncentracija kraujyje I-III laipsnio HE metu buvo didesnė paūmėjusio LKFN nei ŪKFN atveju, o statistiškai reikšmingai skyrėsi tik III laipsnio HE atveju ($p = 0,003$). IV HE laipsnio atveju Mn koncentracija ŪKFN grupėje rasta beveik dvigubai didesnė nei LKFN grupėje, bet skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas ($p > 0,05$).

5. REZULTATŲ APTARIMAS

5.1. Metodologijos aspektai

ŪKFN tyrimai visame pasaulyje yra sudėtingi, nes patologija gana reta, todėl ligonių imtys nedidelės. Be to, tyrimai dažniausiai apsiriboja vienu ar keliais hepatologijos centrais, nes sudėtinga koordinuoti tyrėjų darbą, būtina suvienodinti ligonių tyrimų planus, ŪKFN diagnostikos bei gydymo algoritmus, ŪKFN klasifikaciją. Siekiant apjungti įvairių šalių hepatologus tiriamajam-moksliniam darbui, iškyla problemų dėl geografinių ŪKFN priežasčių kaitos bei su tuo susijusių kepenų nepakankamumo eigos ypatumų, skiriasi šalių ekonominės galimybės atlikti brangius laboratorinius bei instrumentinius tyrimus, nevienoda kepenų transplantacijų patirtis. Dėl išvardintų priežasčių nėra vienos tikslios ŪKFN prognostinės sistemos, leidžiančios tiksliai atrinkti kepenų transplantacijos kandidatus, o seniau sukurtos sistemos (KCH, Clichy) yra sudarytos iš retrospektyvių ligonių duomenų analizės.

Siekiant suvienodinti ŪKFN klasifikaciją, 1999 m. Tarptautinė kepenų tyrimų asociacija pasiūlė naują nomenklatūrą, kuri šiek tiek skiriasi nuo Trey ir Davidson pasiūlytosios (1970) [199-200]. Rekomenduojama ŪKFN skirstyti pagal geltos-HE atsiradimo laiką į hiperūminį (< 10 parų), žaibinį (10-30 parų) ir poūmį (1-6 mėnesiai) [199], tačiau publikacijose dažnai sutinkama senoji klasifikacija, siekiant lyginti nujai gautus duomenis su ankstesniaisiais.

Paūmėjusio LKFN analizė taip pat sudėtinga, nes šis sindromas nėra tiksliai apibrėžtas. Šių ligonių atrankai pasirinkome plačiausią apibrėžimą [102] ir SOFA skalę todėl, kad ji paūmėjusio LKFN atveju tiksliau už APACHE II skalę atspindi organų funkcijos sutrikimus [104]. Pažymėtina, kad visi į LKFN tyrimo imtį patekę ligoniai jau turėjo lėtinės kepenų ligos diagnozę, o naujų lėtinių ligonių paieškomis nebuvo užsiimta. Tikėtina, kad ne visi ligoniai su lėtine paūmėjusia kepenų liga pateko į mūsų imtį.

Etikos aspektai taip pat buvo svarbūs. Tyrimui atlikti buvo reikalingi du ligonio ar jo artimųjų (kuomet ligonis HE) sutikimai: vienas jų dėl anoniminės anketos pildymo (demografinių, klinikinių, laboratorinių bei instrumentinių duomenų registravimo), o kitas – dėl Mn tyrimų patologoanatominiėje medžiagoje (kepenyse, smegenyse). Gauti pastarąjį sutikimą buvo gana keblu, nes ligonio artimieji dažnai nepageidavo patologoanatominio tyrimo (ypač smegenų), nes neabejojo ligos

diagnoze, išreiškė ligonio ar savo valią. Akivaizdu, kad pastaraisiais metais ženkliai sumažėjo autopsijų skaičius. Ypatingu sunkumu kilo su kontrolinės grupės ligonių artimaisiais, nes jiems trūko motyvacijos sutikti papildomiems tyrimams po ligonio mirties, kadangi jų artimieji kepenų ligomis nesirgo. Nors ŪKFN ir kontrolinės grupės santykis buvo 2:1, audinių tyrimai šiose grupėse atlikti tik santykiu 1:1.

Ne visi mokslininkai kepenų nepakankamumą dėl DODS sepsio atveju priskiria ŪKFN, nes pastaroji būklė yra kontraindikacija kepenų transplantacijai. Septinės ir hepatinės encefalopatijos diferencinė diagnostika nėra aiški, būklių patogenezė skirtinga. Be to, ŪKFN dėl DODS atveju stebimi tam tikri eigos bei laboratorinių tyrimų ypatumai. Ši ligonių grupė nebuvo įtraukta į ŪKFN prognostinių kriterijų paiešką.

Subjektyvus HE vertinimas yra vienas iš šio diagnostinio kriterijaus trūkumų. II-IV laipsnio HE vertinimas mažiau kompliktuotas. I laipsnio HE nustatymui tyrime pasinaudojome Bourdon'o korektūrinėmis lentelėmis dėl gana paprasto šio testo atlikimo bei įvertinimo, nors psichomotorinių testų pasirinkimo galimybės neribotos.

CTP balų skaičiavimas ir ligonių grupavimas į kepenų nepakankamumo klases yra senas, laiko patikrintas metodas, tačiau ir jis turi trūkumų: subjektyvus HE bei ascito kiekio vertinimas, menka balų skiriamoji geba, nes jie neatsipindi ligonio klinikinės būklės kitimo, skaičiuojant juos kasdien (pvz. neįvertinamas bendro bilirubino kiekio padidėjimas nuo 100 iki 300 $\mu\text{mol/l}$), neįvertinami inkstų kvėpavimo bei kardiovaskulinės sistemos rodikliai, turintys įtakos ligonių išgyvenamumui [102].

Supaprastinant MELD formulę, nenaudotinas ligos etiologijos kriterijus, nes preliminarios studijos įrodė, jog etiologijos kriterijus nedidina MELD modelio prognostinių galimybių [85, 201-202].

Kadangi tyrimas truko ilgai (beveik 9 metus), galėjo atsirasti nežymių laboratorinių tyrimų pokyčių dėl reagentų ar tyrimo aparatų, personalo kaitos. Instrumentinius tyrimus atliko tam tikros srities specialistai (radiologai, endoskoptojai), todėl galėjo atsirasti skirtumų dėl individualaus radinių vertinimo.

5.2. Ūminis kepenų funkcijos nepakankamumas

5.2.1. ŪKFN priežasčių palyginimas

Pagal ŪKFN sukeliančių priežasčių įvairovę, Lietuva artimesnė Vakarų šalims (JAV, Jungtinei Karalystei, Danijai, Prancūzijai ir pan.) [36, 46, 60-61, 203], nes Rytų šalyse (Azijoje, Indijoje) dažniausia ŪKFN priežastis yra virusiniai A, B, E hepatitai (95 – 100 proc.), o vaistų sukeltas kepenų pažeidimas Rytams nebūdingas dėl kultūrinių ypatumų, nes ten nėra paplitęs savigydos reiškinys [37, 88, 204]. Žinoma, kad ŪKFN priežastys skiriasi ir Vakarų šalyse [36-37]. Virusiniai hepatitai sukelia trečdalį ŪKFN atvejų JAV, Danijoje ir Prancūzijoje [36, 46, 60], o Lietuvoje - nesiekia net penktadalio (18 proc.). Vaistų sukeltas kepenų pažeidimas kaip dažna ūminio kepenų nepakankamumo priežastis nustatomas Jungtinėje Karalystėje (75 proc.), JAV (52 proc.) ir Australijoje (42 proc.), tačiau ten vyrauja paracetamolio perdozavimas (atitinkamai 73 proc, 39 proc. ir 36 proc.) [46, 60, 203, 205]. Neacetaminofeno sukeltas kepenų pažeidimas Prancūzijoje ir Danijoje diagnozuojamas 17 proc. [36-37], Lietuvoje – 15 proc., o JAV - 12 proc. ŪKFN atvejų [46, 60]. JAV, Prancūzijoje ir Australijoje beveik pusę ŪKFN atvejų sukelia kitos priežastys (44 - 45 proc.) [36-37, 46, 60, 205], o Lietuvoje jų – net 64 proc.

Vaistų sukeltos idiosinkrazinės kepenų pažeidimo reakcijos diagnozuotos 15 proc. atvejų (n = 6). Prieštuberkuliozinių vaistų visiems gerai žinomas hepatotoksinis poveikis konstatuotas dviem atvejais su palankia ligos išėjimu. Isoniazidas ir rifampicinas ir toliau išlieka pirmo pasirinkimo vaistai TBC gydyti, nepaisant jų nepageidaujamo poveikio kepenims [44, 45]. Po vieną ŪKFN atvejį sukėlė inhaliacinis anestetikas halotanas (naudotas anestezijai), nimesulidas (NVNU), neuroleptikas (trifluoperazinas) ir priešgrybelinio vaisto (lamisilio) ilgalaikis vartojimas. Pastarasis atvejis baigėsi letaliai, nes ligonis nekreipė dėmesio į kepenų pažeidimo pradinius simptomus ir tęsė vaisto vartojimą iki ŪKFN simptomatikos atsiradimo. Nors vaistų sukeltas kepenų pažeidimas vertinamas kaip nepalankus faktorius ligos išiečiai (KCH kriterijai), mūsų tyrimo duomenimis net 57 proc. ligonių išgyveno be kepenų transplantacijos.

Acetaminofeno sukeltas kepenų pažeidimas mūsų studijoje labai retas (n = 1, 3 proc. visų atvejų), lyginant su kitų šaltinių pateikiamais susirgimo dažniais (nuo 2

proc. Prancūzijoje iki 73 proc. Jungtinėje Karalystėje) [36, 46, 60, 203, 205]. Manau, kad tai susiję su visuomenės tarpe paplitusiais bereceptinių vaistų vartojimo ypatumais. Kadangi Lietuva yra buvusi Tarybų Sąjungos dalis, kaip NVNU buvo plačiai vartojami citramonas, aspirinas ar ibuprofenas, t.y. tuometinėje TSRS gaminami ir platinami vaistai. Lietuvai atgavus nepriklausomybę, į šalį atkeliavo Europoje ir pasaulyje gerai žinomos farmacinės kompanijos, todėl ėmė keistis registruojamų ir be receptų parduodamų vaistų pavadinimai, o anksčiau buvę populiarūs preparatai dingo iš vaistų registro. Dėl jau išvardintų pokyčių ėmė plisti vartojimas acetaminofeno, kaip saugaus ir nebrangaus vaisto nuo uždegimo. Keista, bet pirmasis acetaminofeno perdozavimo atvejis KMUK užregistruotas tik 2000 m.. Jis baigėsi ligonės žūtimi, nes nebuvo laiku paskirtas antidotas – N-acetilcisteinas. Be to, šiai ligonei buvo atlikta Lietuvoje pirmoji skubi kepenų transplantacija – ji nebuvo sėkminga dėl užtrukusios donoro paieškos. Tiriamuoju laikotarpiu iki 2004 m. užregistruoti dar 8 paracetamolio perdozavimo atvejai, bet, antidotą paskyrus laiku, kepenų funkcijos sutrikimai buvo tik nežymūs, ir ligoniai neatitiko studijos atrankos kriterijų. Pažymėtina, kad visi acetaminofeno perdozavimo atvejai vyko savižudybės tikslu, kaip ir Jungtinėje Karalystėje [37, 203]. Manau, kad verta apsvarstyti šio vaisto prieinamumą plačiajai visuomenei be recepto ar bent jau riboti parduodamų tablečių skaičių iki letalios dozės, kad išvengtų grėsmingos Jungtinės Karalystės situacijos, kur daugiau kaip pusė visų skubių kepenų transplantacijų atliekama būtent dėl acetaminofeno perdozavimo [203].

Užregistruotas vienas apsinuodijimo grybais (*Amanita phalloides*) atvejis. Laimei, suvalgytas buvo ne letalus (50 g) grybų kiekis, o tik 20 - 25 gramai šio nuodingo grybo, ligonis laiku kreipėsi į gydymo įstaigą ir, savalaikiškai tinkamai gydant specifiniais antidotais (didelėmis penicilino dozėmis, silimarinu), per savaitę žmogus pasveiko. Lietuvoje žmonės mėgsta grybauti ir daro tai nuo senų senovės, todėl grybavimo sezono metu galima tikėtis panašių atvejų.

Mūsų tyrime virusiniai hepatitai sudarė 15 proc. grupę (7 atvejai), ir visi jie diagnozuoti kaip ūminis B virusinis hepatitas.

Apie virusinę ŪKFN kilmę reiktų pagalvoti ir kriptogeninio atveju (n = 7; 15 proc.), nes Acharya ir kt. įrodė, kad ne visada virusiniai hepatitai gali būti diagnozuojami standartiniais metodais – kartais molekulinio tyrimo metodai būna tikslesni ir padeda įrodyti virusinę ŪKFN kilmę [37]. Be to, pasaulyje diskutuojama

apie naujai nustatomų G hepatito ir TT – DNR virusų įtaką ŪKFN etiologijai [37]. Lyginant mūsų duomenis su JAV atlikta ŪKFN studija, neaiškios etiologijos kepenų pažeidimas sudaro panašų procentą (atitinkamai 14 proc. ir 15 proc.) [46, 60].

Porezekcinis ŪKFN sudaro sąlyginai didelę grupę (n = 5; 11 proc. atvejų), nes, kaip buvo minėta, KMUK yra vienintelis Lietuvoje Hepatopankreatinės chirurgijos centras, kur kasmet atliekama apie 30 – 40 kepenų rezekcijų. ŪKFN pooperaciniame laikotarpyje dėl kepenų masės netekimo komplikuojasi tik maždaug 3 proc. atvejų. Šiuos ligonius įtraukėme į studiją, nes jų priešoperacinė būklė vertinta kaip "praktiškai sveikos kepenys" - kepenų navikai apėmė tik nedidelę kepenų dalį, todėl kepenų funkcija prieš operacinę intervenciją buvo normali. Be to, kepenų navikai nustatyti onkologinio budrumo dėka, stebint ligonius po kitų lokalizacijų navikų pašalinimo, ir chirurgija dėl onkorecidivo buvo sąlyginai skubi.

Išeminio hepatito sukeltas ŪKFN diagnozuotas 5 atvejais (11 proc.) po sudėtingų kardiouchirurginių operacijų, užsitęsęs kraujotakos nepakankamumui pooperaciniame laikotarpyje - nuo bendro širdies operacijų skaičiaus tai sudaro mažiau nei 1 proc. KMUK yra vienas didžiausių Kardiouchirurgijos centrų Lietuvoje.

Tiriamuoju 1996-2005 metų laikotarpiu nustatyti trys Budd – Chiari sindromo atvejai su ŪKFN. Pritaikius perkutaninę angioplastiką, vietinę trombolizę bei gydymą antikoagulantais, du iš trijų ligonių išgyveno. Wilson'o liga kaip kepenų nepakankamumo priežastis nustatyta dviem atvejais - ligos eiga buvo slapta ir, manifestavusi ŪKFN, baigėsi letalia išėjimi. Užregistruotas vienas ūminės nėščiujų riebalinės hepatozės atvejis su ŪKFN. Užbaigus nėštumą, dvi paras ženkliai blogėjo kepenų funkciją atspindintys rodikliai bei gilėjo HE, tačiau tinkamai gydant per savaitę ligonė pasveiko be kepenų transplantacijos. Vienas kepenų infiltracijos navikinėmis ląselėmis atvejis diagnozuotas sergančiajai limfoma - ligos išėjis buvo blogas.

Tyrimo duomenimis, dažniausios ŪKFN priežastys yra vaistų, virusinio B hepatito sukeltas bei kriptogeninis kepenų pažeidimas.

5.2.2. ŪKFN išeičių įvertinimas

Lyginant dabartinius literatūroje publikuojamus duomenis apie ŪKFN su situacija prieštransplantaciniu periodu, galime teigti, kad ŪKFN išėjis gerėja [46, 60,

206]. Daugelyje šalių tai vyksta dėl kepenų transplantacijos kaip gydymo metodo pritaikymo ir dėl ŪKFN etiologijos kaitos į geresnės eigos kepenų pažeidimą, kuomet daugėja būtent acetaminofeno perdozavimo sukeltų atvejų ir, tinkamai gydant, kepenų nepakankamumo išeitys yra palankesnės [60-62, 205]. Išgyvenamumas ir be transplantacijos mūsų (ir Ostapowicz ir kt. [46]) tyrimo duomenimis siekia net 43,5 proc. (prieš kepenų transplantacijos atsiradimą jis tebuvo 3-18 proc.), o Rytuose medikamentinio gydymo fone ŪKFN išgyvenamumas tesiekia 15-28 proc. [71, 88, 204]. Kadangi acetaminofeno sąlygotas ŪKFN mūsų tyrime buvo ypač retas, geresnes kepenų nepakankamumo išeitį, manoma, lėmė ne ŪKFN etiologijos kaita ar kepenų transplantacija, o ankstyvas stacionarizavimas ir kepenų pažeidimo diagnostika bei laiku paskirtas tinkamas gydymas.

Vaistų sukulto (ne-acetaminofeno) kepenų pažeidimo atveju išgyvenamumas mūsų duomenimis siekė 57 proc., kai tuo tarpu kai kuriose studijose nurodomas išgyvenamumas buvo mažesnis net už 20 proc. [207] – tai rodo, jog farmakologinis budrumas dėl nepageidaujamo vaistų poveikio yra pakankamas.

Gana geras virusinio B hepatito išeitį (43 proc.) mūsų tyrime, manoma, lėmė laiku skirtas priešvirusinis gydymas. Budd-Chiari sindromo atveju pritaikyta vietinė trombolizė, venų dilatacija ir stentavimas taip pat galėjo žymiai pagerinti šių ligonių išgyvenamumą (67 proc.), nes kai kuriuose šaltiniuose ši patologija vertinama kaip neabejotina indikacija kepenų transplantacijai [5]. Nepalanki ŪKFN išeitį (išgyvenamumas < 30 proc.) tyrimo duomenimis būdinga išeminiam hepatitui, Wilson'o ligai, vėžinei kepenų infiltracijai ir kriptogeniniam kepenų pakenkimui, o tai atitinka literatūroje publikuojamus duomenis [3, 65].

Lietuvoje ŪKFN išgyvenamumas atitinka JAV pateikiamus duomenis [46, 60] ir yra geresnis nei Rytuose (Korėjoje, Indijoje, Japonijoje, Kinijoje, Taivanyje), o tai liudija apie puikų šio sindromo diagnozavimo bei gydymo lygį Lietuvoje.

5.2.3 ŪKFN prognostinių kriterijų palyginimas

Mūsų tyrimo duomenimis hiperlaktatemija (>2,45 mmol/l), metabolinė (nes parcialinis anglies dvideginio kiekis arteriniame kraujyje svyravo normos ribose) acidozė (pH < 7,29) ir anemija (Hb < 91 g/l) yra blogos ŪKFN prognozės kriterijai. Šio modelio TPV – 89 proc., NPV – 91 proc., diagnostinis tikslumas – 90 proc. Aišku, kad savo tyrimo imtimi negalima lygintis su KCH kriterijų imtimi, gautą

kriterijų derinį dar būtina patikrinti praktiškai prospektyviniuose tyrimuose, pageidautina net keliuose hepatologijos centruose, tačiau gauti duomenys yra statistiškai vertingi, patvirtina kol kas tyrinėjimų stadijoje esančio ŪKFN prognostinio kriterijaus - laktatų kiekio serume – reikšmę ne-acetaminofeno sukulto kepenų pažeidimo prognozei [100] ir kaip naują kriterijų siūlo anemiją.

Anemijos kriterijus nėra specifinis ūminiam kepenų funkcijos nepakankamumui, tačiau anemija, literatūros duomenimis, dažnai lydi ŪKFN sindromą. Ši fenomeną būtų galima aiškinti tuo, kad Wilson'o ligos atveju anemija galėjo atsirasti dėl hemolizės, būdingos šiam susirgimui, o kriptogeninio kepenų pažeidimo atveju – dėl aplastinės anemijos, lydinčios neaiškios etiologijos kepenų susirgimą [3, 5, 53, 54].

KCH kriterijai ŪKFN išeičių prognozavimui pasaulyje taikomi dažniausiai. Daugelio tyrėjų duomenys patvirtina, kad KCH acetaminofeno sukeltam ŪKFN prognostiniai kriterijai yra tikslesni ir dažniau taikomi, nei ne-acetaminofono kriterijai [78]. Šių kriterijų TPV buvo 98 proc., NPV - 82 proc., prognostinis tikslumas - 94 proc. [73]. Kitų centrų atlikti tyrimai įrodė [78, 208-209], jog KCH gerai prognozuoja blogą ligos išeitį, tačiau, neatitikus KCH kriterijų, galimybės išgyventi gautos mažiau tikslios, nei teigia KCH, todėl išlieka didelė klaidingai neigiamos prognozės tikimybė ir tuo pačiu klaidinga indikacija skubiai kepenų transplantacijai. Remiantis mūsų tyrimo duomenimis, KCH prognostinių kriterijų TPV – 81 proc., NPV – 72 proc., diagnostinis tikslumas – 77 proc., t.y. lyginant su KCH sistema, mūsų sukurtos kriterijų sistemos TPV (atitinkamai 89 proc. ir 81 proc.) ir NPV (atitinkamai 91 proc. ir 72 proc.) buvo didesnė, todėl ženkliai mažėjo klaidingai neigiamos prognozės tikimybė ir buvo galima sumažinti transplantacijų kandidatų skaičių. Mūsų sistemos prognozė tyrimo metu buvo tikslesnė, nei KCH sistema (prognostinis tikslumas atitinkamai 90 proc. ir 77 proc.).

Clichy kriterijų TPV mažesnė, nei KCH (atitinkamai 82 proc. ir 98 proc.), o NPV - didesnė (atitinkamai 98 proc. ir 82 proc.), t.y. ši sistema labai gerai prognozavo gerą ŪKFN išeitį, nes, neatitikus kriterijų, išgyveno dauguma ligonių. Gaila, bet vėlesnė prancūzų studija nustatė menkesnes Clichy kriterijų prognostines galimybes, spėjant, ar ligonis išgyvens be kepenų transplantacijos [74]. Teoriškai, lyginant su Clichy kriterijais, mūsų sistema pirmavo teigiama prognostine verte (atitinkamai 89 proc. ir 82 proc.), t.y. geriau atrinko ligonius, kurie, atitikę kriterijus, mirs, ir nusileido

neigiama prognostine verte (atitinkamai 91 proc. ir 98 proc.) [74], t.y. mūsų kriterijų sistema geriau prognozavo kepenų transplantacijos pritaikymo būtinumą.

Pauwels ir kt. pritaikė abi KCH ir Clichy prognostinių kriterijų sistemas tai pačiai ligonių grupei [76], tačiau tuomet prancūzų siūlyta sistema ženkliai nusileido KCH kriterijams ŪKFN išeičių prognozavime. Taikant abi sistemas, kriterijų TPV siekė 96 proc., NPV – 50 proc., o prognostinis tikslumas – 80 proc. Šių sistemų derinys TPV nežymiai nusileido KCH kriterijams (atitinkamai 96 proc. ir 98 proc.), bet geriau prognozavo letalią išeitį, nei vien Clichy kriterijai (atitinkamai 96 proc. ir 82 proc.). NPV kartu taikomos sistemos nusileido ir KCH, ir Clichy kriterijams (50 proc. ir atitinkamai 82 proc. bei 98 proc.), todėl neleido susiaurinti kepenų transplantacijos kandidatų rato dėl didelės klaidingai neigiamos prognozės tikimybės. Aišku, kad ir abiejų sistemų prognostinis tikslumas buvo žymiai mažesnis už KCH kriterijų (atitinkamai 80 proc. ir 94 proc.) [76]. Teoriškai, mūsų tyrimo kriterijų sistemos TPV neprilygo KCH ir Clichy sistemų deriniui (atitinkamai 89 proc. ir 96 proc.), tačiau jos NPV buvo daug pranašesnė (atitinkamai 91 proc. ir 50 proc.), kaip ir diagnostinis tikslumas (atitinkamai 90 proc. ir 80 proc.). Mūsų kriterijų sistema letalią išeitį ligoniams, kurie atitiko kriterijus, prognozavo panašiai kaip KCH ir Clichy sistemų derinys, tačiau daug geriau atrinko ligonius, kurie išgyvens, neatitikę kriterijų, t.y. labiau mažino transplantacijos kandidatų skaičių.

Visumoje, mūsų kriterijų sistemos TPV tyrimo duomenimis nusileido tik KCH ir Clichy kriterijų deriniui, o NPV nusileido tik Clichy sistemai, bet pasižymėjo geriausiu diagnostiniu tikslumu iš visų nagrinėtų sistemų.

5.3. Paūmėjęs lėtinis kepenų funkcijos nepakankamumas

5.3.1 Paūmėjusio LKFN priežasčių palyginimas

Pagal pagrindinės kepenų ligos priežastis mūsų tyrimo duomenimis situacija atitinka pasaulines tendencijas. Mūsų tyrime dviem trečdaliams ligonių kaip lėtinės kepenų ligos priežastis buvo diagnozuotas AKP (64,3 proc.), o pasaulyje kepenų cirozė piktnaudžiavimas alkoholiu sukelia 50-65 proc. atvejų [125]. 26,2 proc. tyrimo ligonių kepenų cirozės priežastis buvo lėtiniai virusiniai (B, C) hepatitai, o pasaulyje publikuojamais duomenimis, 25-30 proc. cirozės atvejų lemia lėtiniai virusiniai hepatitai [129-131]. PBC, lėtinis autoimuninis hepatitas ir dešinėsios širdies

nepakankamumas yra retos lėtinės kepenų ligos priežastys tiek pasaulyje [5, 139, 141-142, 146-147], tiek atliktame tyrime (n = 7; 8 proc.). Kriptogeninės cirozės dažnis mūsų tyrime mažesnis (n = 1; 1,2 proc.), nei deklaruojama literatūroje (5-30 proc.) [5].

Literatūroje nepavyko rasti duomenų apie LKFN paūmėjimą predisponuojančių priežasčių dažnį, tačiau kaip dominuojančios priežastys išskiriamos kraujavimas į virškinimo traktą ir sepsis [102]. Atlikto tyrimo duomenimis dažniausiai lėtiniais ligoniams kepenų funkciją pablogino kraujavimas į virškinimo traktą (40,5 proc.), net trečdaliui buvo diagnozuotas bent vienas pakartotino kraujavimo epizodas. Antra pagal dažnumą LKFN paūmėjimo priežastis buvo dietos pažeidimai (33,3 proc.), iš kurių net 25 atvejais – piktnaudžiavimas alkoholiu (30 proc.). Sepsis dėl įvairios lokalizacijos infekcinio proceso pablogino ligonių būklę 14,3 proc. atvejų, o tai mūsų duomenimis yra trečia pagal dažnumą LKFN pablogėjimą predisponuojanti priežastis. Kepenų išemija dėl hipovolemijos ir kepenims toksiškų NVNU vartojimo lėmė 11,9 proc. paūmėjimų LKFN atveju.

5.3.2. Paūmėjusio LKFN išeičių įvertinimas

Intensyvios terapijos skyriuose gydomų ciroze sergančių ligonių prognozė yra nepalanki – išgyvenamumas svyruoja nuo 10 iki 60 proc. [103, 163]. Paūmėjusio LKFN atveju prognozuojamas mirtingumas svyruoja nuo 27 iki 76 proc., tuomet išgyvenamumas – nuo 24 iki 73 proc. [164].

Tyrimo duomenimis paūmėjusio LKFN ligonių grupėje išgyvenamumas siekė 37 proc. Jis buvo didžiausias kitų paūmėjimo priežasčių (50 proc.) ir dietos pažeidimo (46 proc.) grupėse, o mažiausias – kraujavimo į virškinimo traktą grupėje (31 proc.). Galima teigti, kad, lyginant su publikuojamais duomenimis, mūsų tyrimo paūmėjusių LKFN ligonių išgyvenamumas buvo blogesnėse pateikiamų išeičių ribose, tačiau nė vienam iš jų nebuvo taikytas pakaitinės kepenų terapijos metodas (pvz. MARS). Kraujavimo į virškinimo traktą atveju prognozuojamas 30-50 proc. mirštamumas kiekvienam kraujavimo epizodui [118, 162], tačiau, turint omeny, kad net trečdaliui ligonių buvo diagnozuotas bent vienas pakartotino kraujavimo epizodas, gauti nepalankūs išgyvenamumo duomenys yra dėsningi ir atspindi gan komplikuoatą situaciją šioje ligonių grupėje. Geros ligonių išeitys kitų paūmėjimo priežasčių (infekcijos, hipovolemijos), dietos pažeidimo grupėse liudija apie tinkamą ir savalaikį

šių problemų sprendimą, gydymą, profesionalų gydytojų darbą, nes šių ligonių išgyvenamumas siekia pateikiamų geresnių išeičių rodiklių ribas.

5.3.3. Paūmėjusio LKFN prognostinių kriterijų palyginimas

Pagal CTP skalę visų ligonių balai buvo ≥ 10 balų ($13,1 \pm 1,3$), t.y. visi priskiriami kepenų nepakankamumo C klasei ir vertinami kaip potencialūs kepenų transplantacijos kandidatai [102]. Tačiau, gydant konservatyviai, mirė 53 iš 84 ligonių – mirštamumas tik 63 proc., todėl akivaizdu, kad tyrimo duomenimis visi C kepenų nepakankamumo klasės (pagal CTP) ligoniai negali būti vertinami kaip transplantacijos kandidatai.

Vertinant išgyvenamumą pagal MELD kriterijus, < 20 balų turėjo 17 iš 84 paūmėjusio LKFN ligonių (20 proc.), ≥ 20 balų turėjo 67 iš 84 ligonių (80 proc.), o jų išgyvenamumas statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,09$), todėl tokia MELD balų skiriamoji riba negali būti prognostinis kriterijus [102, 164].

Mūsų tyrimo metu sukurto paūmėjusio LKFN prognostinis modelis susideda iš trijų kriterijų: fosfatų kiekio serume ($\leq 0,875$ mmol/l), pH ($\leq 7,34$) ir MELD balų skaičiaus (> 33). Šio modelio TPV yra 96,2 proc., NPV – 90,6 proc., diagnostinis tikslumas – 94 proc. Pažymėtina, kad MELD balų skiriamoji riba gauta daug aukštesnė, nei rekomendavo kiti autoriai [164]. Sukurtame prognostiniame modelyje pagal priskiriamus balus dominuoja fosfatų prognostinis kriterijus. Apie fosfatų kiekį serume kaip prognostinį kepenų nepakankamumo kriterijų literatūroje rasti duomenys tik ŪKFN atveju [210-211], kur hipofosfatemija vertinama kaip kepenų regeneracijos rodiklis (fosfatai panaudojami šiame procese). Kadangi paūmėjusio LKFN grupėje net du trečdaliai ligonių sirgo AKP, o hipofosfatemija lėtinėm kepenų ligomis sergantiems (ypač alkoholiu piktnaudžiaujantiems asmenims) būdinga dėl hiperfosfaturijos, padidėjusio fosfatų kaupimosi ląstelėse bei padidėjusio netekimo per virškinimo traktą [212], fosfatų koncentracijos išgyvenusiems ir mirusiems ligoniams palygintos AKP ir kitos etiologijos paūmėjusio LKFN grupėse. Gauti rezultatai buvo analogiški: mirusiems ligoniams fosfatų koncentracijos netgi tris pirmas tyrimo paras buvo mažesnės nei išgyvenusiems. Be to, tyrimuose hipofosfatemija būdinga suaugusių ligonių ankstyvoms sepsio stadijoms [213, 214], tačiau tik neseniai atkreiptas dėmesys, jog hipofosfatemija galima ir sisteminio uždegiminio atsako sindromo atveju dėl vykstančios audinių nekrozės ir/ar infekcijos

[215]. Jau anksčiau 2.2 skyriuje aptarta, kad kepenų nepakankamumo metu viena iš patogenetinių grandžių yra sisteminio uždegiminio atsako sindromas, dalyvaujantis dauginiame organų disfunkcijos išsivystyme. Manau, kad ne fosfatų panaudojimas kepenų regeneracijai, o LKFN ligoniams būdingos priežastys bei sisteminio uždegiminio atsako sindromas lėmė statistiškai reikšmingą fosfatų kiekio sumažėjimą paūmėjusio LKFN mirusiems ligoniams. Tai sutrikdė adozintrifosfato (energetinės medžiagos) sintezę bei kepenų regeneracijos procesą, todėl kepenų funkcija neatsistatė, ir ligoniai su hipofosfatemija mirė. Paūmėjusio LKFN atveju hipofosfatemija yra blogos prognozės kriterijus, todėl šiems ligoniams būtų galima koreguoti fosfatų trūkumą ir, galbūt, taip keisti ligos išeitį.

5.4. Mangano tyrimai

Pastaruoju metu studijos, analizuojančios kraujo Mn koncentracijų, blyškiųjų branduolių hiperintensyvių signalų MRT metu ir neurologinės simptomatikos priklausomumą, pateikia prieštarigus rezultatus [216-219], tačiau tai, kad BMRT pokyčiai lėtiniu kepenų nepakankamumu sergantiems ligoniams regresuoja po kepenų transplantacijos, nurodo jų ryšį su kepenų disfunkcija.

Pastebėta, kad ilgalaikis parenterinis maitinimas su Mn papildais taip pat siejamas su neįprastu metalo susikaupimu dėl apeinamų šio elemento metabolizmą reguliuojančių mechanizmų, tačiau, nutraukus Mn vartojimą, pokyčiai regresuoja savaime [184, 191, 220].

Nė vienas mūsų tyrimo ligonis negavo pilno parenterinio maitinimo, todėl jatrogeninio veiksnio, galinčio keisti Mn tyrimo rezultatus, buvo išvengta.

5.4.1. Mangano koncentracijos kraujyje palyginimas

Ankstesnių tyrimų duomenimis Mn koncentracijos kraujyje ligoniams su lėtine encefalopatija svyravo 1,5-11,1 $\mu\text{g}/\text{dl}$ [221], tačiau mūsų duomenimis LKFN atveju Mn koncentracija kraujyje buvo $1,04 \pm 0,65 \mu\text{g}/\text{dl}$. Mn koncentracijos kraujyje išgyvenusių ir mirusių ligonių tarpe skyrėsi patikimai tiek paūmėjusio LKFN, tiek ŪKFN atvejais: LKFN atveju mirusių tarpe jos buvo mažesnės, o ŪKFN – mirusių tarpe buvo didesnės, todėl galima daryti išvadą, kad Mn koncentracija kraujyje priklauso nuo kepenų nepakankamumo eigos bei ligos išeities. Lyginant Mn

koncentraciją kraujyje su kontroline grupe, nei LKFN, nei ŪKFN atveju statistiškai reikšmingo skirtumo negauta, gali būti, dėl sąlyginai mažų ligonių imčių.

5.4.2. Mangano koncentracijos kepenyse palyginimas

Teigiama, kad Mn susikaupimą organizme sąlygoja sutrikęs mangano išskyrimas su tulžimi ir portosisteminis šuntas, būdingas lėtinėms kepenų ligoms [214, 220]. Mn koncentracija kepenyse paūmėjusių LKFN, ŪKFN ir kontrolinėje grupėje skiriasi statistiškai reikšmingai: ji didžiausia LKFN grupėje, o mažiausia – ŪKFN grupėje. Tai galima aiškinti tuo, kad ŪKFN atveju nėra portosisteminio šunto ir dalis nepažeistų hepatocitų dar sugeba išskirti šį elementą su tulžimi, o LKFN metu dėl foninės lėtinės kepenų ligos Mn metabolizmas sutrinka negrįžtamai. Įdomu tai, kad kontrolinės grupės ligoniams nustatytas gana didelis Mn kiekis kepenyse, nors, kaip minėjau, ligonių atrankos kriterijai buvo griežti.

5.4.3. Mangano koncentracijos smegenų blyškiajame palyginimas

Mn koncentracija cirozės metu ženkliai padidėja smegenų frontalinėje žievėje (38 %), okcipitalinėje žievėje (55 %), blyškiajame branduolyje (186 %), tilte (66 %) ir uodeguotojo branduolio srityje (54 %) [220-221], todėl, siekdami tikslesnių rezultatų, tyrimui pasirinkome blyškųjį branduolį, kuriame labiausiai tikėtina rasti Mn koncentracijos kitimus. Rose ir kt. duomenimis padidėjusios Mn koncentracijos CNS nebuvo susiję su ligonių amžiumi, cirozės etiologija ar HE [220].

Remiantis mūsų tyrimo rezultatais, Mn koncentracija smegenų blyškiajame branduolyje taip pat nepriklausė nuo ligonių amžiaus, lyties bei HE laipsnio, nors paūmėjusio LKFN atveju patikimai dažnesnė buvo IV laipsnio HE ir rasta didžiausia Mn koncentracija blyškiajame branduolyje. Tačiau, vertinant Mn koncentracijos pokyčius paūmėjusio LKFN metu pagal HE laipsnius, ji nežymiai didėjo, progresuojant HE, tačiau IV laipsnio metu Mn kiekis sumažėjo beveik dvigubai (pokyčiai nėra statistiškai reikšmingi, bet tendencija stebima). Žinoma, LKFN atveju Mn koncentracija smegenų blyškiajame branduolyje buvo patikimai didesnė nei ŪKFN ar kontrolinės grupės. Tai galima paaiškinti tuo, kad lėtinių kepenų ligų metu mažėja Mn klirensas ir jo jungimasis su plazmos baltymais, todėl didėja šio toksiško metalo praėjimas pro hematoencefalinį barjerą [182]. Vertinant Mn koncentracijos

kraujyje-smegenyse tarpusavio ryšį, jis nėra statistiškai patikimas, bet, didinant tiriamųjų imtį, ryšys galėtų atsirasti. LKFN atveju Mn dalyvauja HE patogenezėje, nors, mūsų duomenimis, ir nenustatyta priklausomybė tarp Mn koncentracijos kraujyje ir smegenyse ($p = 0,075$), tačiau tendencija stebima.

ŪKFN hipoproteinemija nėra būdinga - Mn jungimasis su baltymais ženkliai nekinta, kaip dėl šios priežasties nekinta ir metalo praėjimas pro hematoencefalinį barjerą, dėl to, manoma, ŪKFN atveju Mn koncentracija smegenų blyškiajame branduolyje rasta mažesnė nei paūmėjusio LKFN atveju. ŪKFN atveju, vertinant Mn koncentraciją kraujyje pagal HE laipsnius, stebimas nuoseklus nežymus koncentracijos didėjimas I-III laipsnio HE grupėse, o IV laipsnio grupėje – Mn koncentracija padidėja 1,5 karto (23 pav.), tačiau šie pokyčiai nėra statistiškai reikšmingi dėl mažos ligonių imties IV laipsnio HE grupėje. Galima išvesti paralelę su ŪKFN ligonių HE dinamika susirgimo metu – dažniausiai HE kurį laiką nestebima ir staiga per 1-2 paras jos dinamika būna žaibiška iki hepatinės komos, pasibaigiančios letalia išėjimu. Galbūt, kažkokie veiksniai staiga keičia hematoencefalinio barjero pralaidumą Mn (ne hipoproteinemija ir ne amoniakas), ir taip padidina šio elemento koncentraciją smegenų blyškiajame branduolyje. Kadangi nėra priklausomybės tarp Mn koncentracijos kraujyje ir smegenyse ($p = 0,23$), Mn vaidmuo HE patogenezėje ŪKFN atveju abejotinas.

6. IŠVADOS IR PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

6.1. Išvados

1. Ūminio kepenų funkcijos nepakankamumo:

1.1 Dažniausios priežastys buvo vaistų, virusinio B hepatito sukeltas bei kriptogeninis kepenų nepakankamumas.

1.2 Ligonių išgyvenamumas siekė 43,5 proc., 38-54 proc. ligonių buvo indikuotina skubi kepenų transplantacija.

1.3 Laktatų kiekis serume, pH sumažėjimas ir hemoglobino koncentracija nustatyti kaip prognozei reikšmingi kriterijai.

2. Paūmėjusio lėtinio kepenų funkcijos nepakankamumo:

2.1 Dažniausia pagrindinės ligos priežastis buvo alkoholinė kepenų cirozė, o lėtinio kepenų nepakankamumo paūmėjimą dažniausiai sukėlė kraujavimas į virškinimo traktą ir alkoholio vartojimas.

2.2 Ligonių išgyvenamumas buvo 37 proc.

2.3 Kaip prognozei reikšmingi kriterijai nustatyti hipofosfatemija, pH sumažėjimas bei terminalinės kepenų ligos modelio (MELD) balų skaičius.

3. Mangano koncentracija kraujyje nepatvirtinta kaip hepatinės encefalopatijos prognozės kriterijus.

6.2. Praktinės rekomendacijos:

1. Sukurti respublikos mastu galiojantį Ūminio kepenų funkcijos nepakankamumo registrą.
2. Vakcinacija, siekiant išvengti žaibinės eigos virusinio B hepatito. Prieš B hepatito virusą vakcinuoti didelės rizikos kontingentą, t. y. medicinos personalą, naujagimius (serovakcinacija), kai šeimos narių tarpe yra HBV nešiotojų, intraveninius narkotikus vartojančius narkomanus ir jų seksualinius partnerius, homoseksualus, sergantys lytiniu keliu plintančiomis ligomis, HBV nešiotojų seksualinius partnerius.

3. Siekiant išvengti medikamentinio kepenų pažeidimo, ligonius būtina informuoti apie galimus vartojamų vaistų nepageidaujamus poveikius. Pažinus nepageidaujamus poveikius, privalu nutraukti vaistų vartojimą ir kuo greičiau kreiptis į gydymo įstaigą. Be to, skiriant potencialiai toksiškus kepenims vaistus, kas kelis mėnesius stebėti kepenų funkciją atspindinčius rodiklius, vengti vienu metu skirti kelis toksiškus kepenims medikamentus.
4. Siekiant išvengti acetaminofeno perdozavimo savižudybės tikslais, siūloma riboti be recepto parduodamo acetaminofeno kiekį iki 5 gramų.
5. Apsinuodijimo acetaminofenu atveju tikslinga kuo anksčiau skirti antidotą N-acetilcisteiną, todėl Intensyvios terapijos skyriuose būtina turėti ne tik peroralinę, bet ir intraveninę šio vaisto išleidimo formą, kurią būtų galima efektyviai panaudoti pavėluotai atvykusių ligonių gydymui.
6. ŪKFN sergantiems ligoniams taikyti ir lyginti kelių prognostinių sistemų vertę: ir KCH, ir MELD, ir mūsų sukurtų kriterijų.
7. Paūmėjusio LKFN atveju taikyti CTP, MELD ir mūsų sukurtą blogos prognozės sistemą, lyginant jų vertę išeičių prognozavime.
8. Tikslinga tęsti fosfatų tyrimus, koreguojant hipofosfatemiją, paūmėjusio LKFN ligoniams bei vertinti ligos išeičių galimus pokyčius minėto gydymo fone.

7. PADĖKOS

Dėkoju darbo vadovui doc. dr. Vidui Pilviniui ir konsultantams prof. habil.dr. Limui Kupčinskui bei prof. habil.dr. Juozui Pundziui už suteiktą galimybę atlikti tyrimą, už pagalbą mokslinių sprendimų paieškose.

Dėkoju doc. dr. Daliai Adukauskienei už begalinę kantrybę ir puikiaus pedagogo patarimus, pagalbą renkant disertacijos medžiagą.

Dėkoju KMU Biomedicininį tyrimų instituto Antropogeninių faktorių tyrimo laboratorijos vadovui Olegui Abdrachmanovui ir darbuotojams R.Naginienei, S.Ryseliui už pagalbą atliekant sunkiojo metalo tyrimus.

Dėkoju KMU Patologoanatomijos klinikos vadovui Juozui Gedminui ir personalui už tikrai sunkų darbą ir pagalbą renkant disertacijos medžiagą.

Už savalaikę pagalbą statistiniame duomenų vertinime esu dėkinga doc. J.Venclovienei.

Dėkoju KMUK Centrinio reanimacijos skyriaus darbuotojams (padėjusiems gydytojams, bendros praktikos slaugytojoms, vyr.seseriai) už pagalbą ir supratimą.

8. LITERATŪRA

1. Acute Liver Failure in ICU. 2003 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Edited by Vincent JL. Springer – Verlag Berlin Heidelberg, 2003; pp. 847 – 857.
2. Jackson N, Wendon J. The management of acute liver failure. *Clinical Intensive Care* 2000, 11(3): 127 – 135.
3. Bircher J, Bernuau JP. Fulminant and subfulminant liver failure. *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*. Second Edition. Vol. II (14 – 32): 1340 – 1372. Oxford University Press, 1999.
4. Riordan SM, Williams R. Cause and prognosis in acute liver failure. *Liver Transplantation and Surgery* 1999; 5(1): 86 – 89.
5. Kuntz E, Kuntz HD. Acute and chronic liver insufficiency. In: *Hepatology: principles and practice: history, morphology, biochemistry, diagnostics, clinic, therapy*. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg 2002.
6. Abou-Assi S, Vlahcevic R. Hepatic encephalopathy. *Postgraduate Medicine* 2001; 109(2): 1-13.
7. Haussinger D, Schliess F, Kircheis G. Pathogenesis of hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17(s3): S256-262.
8. Vaguero J, Chung C, Cahill ME, Blei AT. Pathogenesis of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Semin Liver Dis* 2003; 23(3): 259-269.
9. Butterworth RF. Molecular neurobiology of acute liver failure. *Semin Liver Dis* 2003; 23(3): 251-258.
10. Hazell AS, Butterworth RF. Hepatic Encephalopathy: An Update of Pathophysiologic Mechanisms. *P. S. E. B. M.* 1999; 222: 99 – 112.
11. Desjardins P, Butterworth RF. The "peripheral-type" benzodiazepine receptor in hyperammonemic disorders. *Neurochemistry International* 2002; 41: 109 – 114.
12. Butterworth RF. Complications of cirrhosis III. Hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2000; 32(1): 171 – 180.
13. Jalan R. Intracranial hypertension in acute liver failure: Pathophysiological basis of rational management. *Semin Liver Dis* 2003; 23(3): 271-282.
14. Jalan R, Shawcross D, Davies N. The molecular pathogenesis of hepatic encephalopathy. *International J Biochemistry & Cell Biology* 2003; 35(8): 1175-1181.
15. Bernuau J, Rueff B, Benhamou J-P. Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. *Semin Liver Dis* 1986; 6: 97-106.
16. Capocaccia L, Angelico M. Fulminant hepatic failure. Clinical features, etiology, epidemiology and current management. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 775-779.
17. Caraceni P, Van Thiel DH. Acute liver failure. *Lancet* 1995; 345: 163-169.
18. Rahman T, Hodgson H. Clinical management of acute hepatic failure. *Intens Care Med* 2001; 27: 467 – 476.
19. Lee WM. Acute liver failure. *N Eng J Med* 1993; 329: 1862-1872.
20. Meerman L, Zijlstra JG, Schweizer JJ, et al. Acute liver failure: Spontaneous recovery or transplantation? *Scand J Gastroenterol* 1997; 32(223): 55 – 9.
21. Ben-Ari Z, Vaknin H, Tur-Kaspa R. N-acetylcysteine in acute hepatic failure (non-paracetamol-induced). *Hepato-Gastroenterol* 2000; 47: 786 – 789.
22. Gow PJ, Smallwood RA, Angus PW. Paracetamol overdose in a liver transplantation center: An 8-year experience. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 817 – 821.

23. Broussard CN, Aggarwal A, Lacey SR, et al. Mushroom-poisoning – from diarrhea to liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(11): 3195-8.
24. Pramoolsinsup C. Management for viral hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17(s1): S125 – 154.
25. Williams R, Riordan SM. Acute liver failure: Established and putative hepatitis viruses and therapeutic implications. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 1(53): 17–31.
26. Raman JS, Kochi KK, Morimatsu H, et al. Severe ischaemic early liver injury after cardiac surgery. *Ann Thoracic Surg* 2002; 77(5): 1601-1606.
27. Schilsky ML, Tavill AS. Wilson's disease. In: Schiff's Diseases of the Liver. Eight edition, edited by Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC. Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia, 1999.
28. Knox TA, Olans LB. Liver disease in pregnancy. *N Engl J Med* 1996; 335: 569-76.
29. Kircheis G, Haussinger D. Management of hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17(s3): S260–271.
30. Rose C, Michalak A, Rao KV, et al. L-ornitine-L-aspartate lowers plasma and cerebrospinal fluid ammonia and prevents brain edema in rats with acute liver failure. *Hepatology* 1999; 30: 636-40.
31. Kircheis G, Nilius R, Berndt H, et al. Therapeutic efficacy of L-ornitine-L-aspartate infusion concentrate in patients with liver cirrhosis and hepatic encephalopathy: a placebo-controlled double-blind study. *Hepatology* 1997; 25: 1351-60.
32. Stauch S, Kircheis G, Adler G, et al. L-ornitine-L-aspartate granulate in the treatment of latent and mild chronic hepatic encephalopathy (HE): a placebo-controlled double-blind study. *J Hepatol* 1998; 28: 856-64.
33. Samuel D. Treatment of patients with hepatic failure. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17(s3): S274-284.
34. Van Thiel DH, Brems J, Nadir A, et al. Liver transplantation for fulminant hepatic failure. *J Gastroenterol* 2001; 36: 1 – 4.
35. Obaid Shakil A, Kramer D, Mazariegos GV, et al. Acute liver failure: Clinical features, outcome analysis, applicability of prognostic criteria. *Liver Transplantation* 2000; 6(2): 163 – 169.
36. Ostapowicz G, Lee WM. Acute hepatic failure: A Western perspective. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15(5): 480-94.
37. Acharya SK, Batra Y, Hazari S, et al. Etiopathogenesis of acute hepatic failure: Eastern versus Western countries. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17(s3): 268-77.
38. O'Grady. Acute liver failure. *Postgrad Med J* 2005; 81: 148-154.
39. Andre F. Hepatitis B: A comprehensive prevention, diagnosis, and treatment program – past, present, and future. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 19(s1): S1-6.
40. Aggarwal R, Krawczynski K. Hepatitis E: An overview and recent advances in clinical and laboratory research. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15(1): 9-25.
41. Anderson IB, Mullen WH, Meeker JE et al. Pennyroyal oil: Measurement of toxic metabolites in two cases and review of the literature. *Ann Intern Med* 1996; 124: 726-34.
42. Chitturi S, Farrell GC. Herbal hepatotoxicity: An expanding but poorly defined problem. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15(10): 1093-1094.
43. Zafrani ES, Leclercq B, Vernant JP, et al. Massive blastic infiltration of the liver: a cause of fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1983; 3: 428-432.

44. Bjornsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology* 2005; 42(2): 481-490.
45. Larrey D, Pageaux GP. Drug-induced acute liver failure. *Europ J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 141-143.
46. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002; 137: 947-54.
47. Wei G, Bergqvist A, Briime U, Bjornsson E. Acute liver failure in Sweden: etiology and prognosis [Abstract]. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39(240): 48A.
48. Smith IDM, Simpson KJ, Garden OJ, Wigmore SJ. Non-paracetamol drug-induced fulminant hepatic failure among adults in Scotland. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 161 – 7.
49. Faybik P, Hetz H, Baker A, et al. Extracorporeal albumin dialysis in patients with *Amanita phalloides* poisoning. *Liver International* 2003; 23(s3): 28-35.
50. Andreu V, Mas A, Bruguera M, et al. Ecstasy: a common cause of severe acute hepatotoxicity. *J Hepatol* 1998; 29: 394-397.
51. Michalopoulos A, Alivizatos P, Geroulanos S. Hepatic dysfunction following cardiac surgery: determinants and consequences. *Hepatogastroenterology* 1997; 44: 779-83.
52. Seeto RK, Fenn B, Rockey DC. Ischemic hepatitis: clinical presentation and pathogenesis. *Am J Med* 2000; 109(2): 109-113.
53. Ferenci P, Caca K, Loudianos G, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver* 2003; 23(3): 139-144.
54. Loudianos G, Gitlin JD. Wilson's disease. *Semin Liver Dis* 2000; 20(3): 1-13.
55. Vigil-De Gracia P. Acute fatty liver and HELLP syndrome: two distinct pregnancy disorders. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 73(3): 215-20.
56. Fesenmeier MF, Coppage KH, Lambers DS, et al. Acute fatty liver of pregnancy in 3 tertiary care centers. *Am J Obstet Gynaecol* 2005; 192: 1416-9.
57. Valla D-C. Hepatic vein thrombosis. *Semin Liver Dis* 2002; 22(1): 5-14.
58. Singh V, Sinha SK, Nain CK, et al. Budd-Chiari syndrome: Our experience of 71 patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15(5): 550-556.
59. Nakase H, Kawasaki T, Itani T, et al. Budd-Chiari syndrome and extrahepatic portal obstruction associated with congenital antithrombin III deficiency. *J Gastroenterol* 2001; 36: 341-345.
60. Lee WM. Acute liver failure in the United States. *Semin Liver Dis* 2003; 23(3): 217-228.
61. Schiodt FV, Atillasoy E, Shakil AO et al. Etiology and outcome for 295 patients with acute liver in the United States. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: 29-34.
62. Trigo PL, Lendoire JC, Braslavsky GA, et al. Etiology and outcome of 83 patients with fulminant hepatic failure in adults. Experience of an Argentinian liver transplant unit [Abstract]. *Hepatology* 2001; 34: 657A.
63. Samuel D. Treatment of patients with hepatic failure. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17(s3): S274-284.
64. Tygstrup N, Ranek L. Assessment of prognosis in fulminant hepatic failure. *Semin Liver Dis* 1986; 6: 129-37.
65. Schiodt FV, Davern TJ, Shakil AO, et al. Viral hepatitis-related acute liver failure. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(2): 448-453.
66. Pessayre O, Larrey D, Biour M. Drug-induced liver injury. In: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzetto M, Rodes J (editors): *Oxford Textbook of*

- Clinical Hepatology, 2nd edition, Vol. 2. Oxford: Oxford University Press; 1999, pp. 1261-1315.
67. Larrey D. Drug-induced liver disease. *J Hepatol* 2000; 32: 77-88.
 68. Kaplan MM. Acute fatty liver of pregnancy. *N Engl J Med* 1985; 313: 367-370.
 69. Mahmoud AE, Helmy AS, Billingham L, et al. Poor prognosis and limited therapeutic options in patients with Budd-Chiari syndrome and portal venous system thrombosis. *Eur J Gastroentero Hepatol* 1997; 9: 485-489.
 70. O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndrome. *Lancet* 1993; 342: 273-275.
 71. Acharya SK, Dasarathy S, Kumer TL, et al. Fulminant hepatitis in a tropical population: clinical course, cause and early predictors of outcome. *Hepatology* 1996; 23: 1448-55.
 72. Wright TL, Mamish D, Combs C, et al. Hepatitis B virus and apparent fulminant non-A non-B hepatitis. *Lancet* 1992; 339: 952-5.
 73. O'Grady JG, Alexander GJM, Hayllar KM, et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989; 97: 439-445.
 74. Bernuau J, Samuel D, Durand F, et al. Criteria for emergency liver transplantation in patients with acute viral hepatitis and factor V below 50 % of normal: a prospective study. *Hepatology* 1991; 14: 49A.
 75. Riordan SM, Williams R. Use and validation of selection criteria for liver transplantation in acute liver failure. *Liver Transpl* 2000; 6: 170-173.
 76. Pauwels A, Mostefa-Kara N, Florent C, Levy VG. Emergency liver transplantation for acute liver failure. *J Hepatol* 1993; 17: 124-7.
 77. Bernal W, Wendon J. Liver transplantation in adults with acute liver failure. *J Hepatol* 2003; article online [www.sciencedirect.com], pp. 1-12.
 78. Bailey B, Amre D, Gaydreault P. Fulminant hepatic failure secondary to acetaminophen poisoning: a systematic review and meta-analysis of prognostic criteria determining the need for liver transplantation. *Crit Care Med* 2003; 31: 299-305.
 79. Riordan SM, Williams R. Mechanisms of hepatocyte injury, multiorgan failure, and prognostic criteria in acute liver failure. *Semin Liver Dis* 2003; 23(3): 203-215.
 80. Bernuau J, Goudau A, Poynard T, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology* 1986; 6: 648-651.
 81. Bismuth H, Samuel D, Castaing R, et al. Orthotopic liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis. The Paul Brousse experience. *Ann Surg* 1995; 222: 109-119.
 82. Nevens F, Schepens D, Wimer A, et al. Evaluation of the King's and the Clichy criteria for the selection of OLTx in patients with non-paracetamol induced acute liver failure. *Hepatology* 1998; 28: 223A.
 83. Wiesner RH. MELD/PELD and the allocation of deceased donor livers for status 1 recipients with acute fulminant hepatic failure, primary nonfunction, hepatic artery thrombosis, and acute Wilson's disease. *Liver Transplantation* 2004, Vol. 10, 10(2): S17-S22.
 84. Botta F, Giannini E, Romagnoli P, et al. MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study. *Gut* 2003, 52: 134-139.

85. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000; 31: 864-71.
86. Yantorno SET, Trentadue JJ, Ruf AE, et al. The model for end-stage liver disease (MELD): a useful tool to access prognosis in fulminant hepatic failure. *Liver Transpl* 2004; 10: C36.
87. Shin SJ, Ahn SH, Kim HM, et al. Clinical features and prognostic factors of fulminant hepatic failure in Koreans. *Korean J Hepatol* 2004; 10(4): 298-307.
88. Acharya SK, Panda SK, Saxena A, Datta Gupta S. Acute liver failure: A perspective from the East. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15(5): 473-482.
89. Dhiman RK, Seth AK, Jain S, et al. Prognostic evaluation of early indicators of fulminant hepatic failure by multivariate analysis. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 1311-6.
90. Leifeld S, Cheng S, Ramakers J, et al. Imbalanced intrahepatic expression of interleukin 12, interferon gamma, and interleukin 10 in fulminant hepatitis B. *Hepatology* 2002; 36: 1001-8.
91. Sheron N, Keane H, Goka J, et al. Circulating acute phase cytokines and cytokine inhibitors in fulminant hepatic failure: associations with mortality and hemodynamics. *Clin Intensive Care* 2001; 12:127-34.
92. Nagaki M, Iwai H, Naiki T, et al. High levels of serum interleukin-10 and tumour necrosis factor – a are associated with fatality in fulminant hepatitis. *J Infect Dis* 2000; 182: 1103-8.
93. Rolando N, Wade J, Davalos M, et al. The systemic inflammatory response syndrome in acute liver failure. *Hepatology* 2000; 32: 734-9.
94. Perreira LMMB, Langley PG, Hayllar KM, et al. Coagulation factor V and VII/V ratio as predictors of outcome in paracetamol induced fulminant hepatic failure: relation to other prognostic indicators. *Gut* 1992; 33: 98-102.
95. Harrison PM, O'Grady JG, Keays RT, et al. Serial prothrombin time as prognostic indicator in acetaminophen-induced fulminant hepatic failure. *BMJ* 1990; 301: 964-6.
96. Itai Y, Sekiyama T, et al. Fulminant hepatic failure: observation with serial CT. *Radiology* 1997; 202: 379-82.
97. Shakil AO, Jones BC, Lee RG, et al. Prognostic value of abdominal CT scanning and hepatic histology in patients with acute liver failure. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 334-9.
98. Mitchell I, Bihari D, Chang R, et al. Earlier identification of patients at risk from acetaminophen-induced acute liver failure. *Crit Care Med* 1998; 26: 279-84.
99. Lee WM, Galbraith RM, Watt GH, et al. Predicting survival in fulminant hepatic failure using serum Gc protein concentrations. *Hepatology* 1995; 21: 101-5.
100. Bernal W, Donaldson N, Wyncoll D, Wendon J. Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure. *Lancet* 2002; 359: 558-563.
101. Schmidt L, Dalhoff K. Serum phosphate is an early predictor of outcome in severe acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Hepatology* 2002; 36: 659-665.
102. Sen S, Williams R, Jalan R, Sambit Sen, et al. The pathophysiological basis of acute-on-chronic liver failure. *Liver* 2002; 22(s2): 5-17.
103. Zimmerman JE, Wagner DP, Seneff MG, et al. Intensive care unit admissions with cirrhosis: risk-stratifying patient groups and predicting individual survival. *Hepatology* 1996; 23: 1393-401.

104. Wehler M, Kokoska J, Reulbach U, et al. Short-term prognosis in critically ill patients with cirrhosis assessed by prognostic scoring system. *Hepatology* 2001; 34: 255-61.
105. Gines A, Escorell A, Gines P, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993; 105: 229-36.
106. Rolando N, Wade J, Davalos M, et al. The systemic inflammatory response syndrome in acute liver failure. *Hepatology* 2000; 32: 734-9.
107. Bernard B, Grange JD, Khac EN, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999; 29: 1655-61.
108. Vivas S, Rodriguez M, Palacio MA, et al. Presence of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients is independently associated with early mortality and failure to control bleeding. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 2752-7.
109. Kamiyama T, Miyakawa H, Tajiri K, et al. Ischemic hepatitis in cirrhosis. Clinical features and prognostic implications. *J Clin Gastroenterol* 1996; 22: 126-30.
110. Teran JC, Imperiale TF, Mullen KD, et al. Primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis: a cost-effectiveness analysis. *Gastroenterology* 1997; 112: 473-82.
111. Pauwels A, Mostefa-Kara N, Debenes B, et al. Systemic antibiotic prophylaxis after gastrointestinal haemorrhage in cirrhotic patients with a high risk of infection. *Hepatology* 1996; 24: 802-6.
112. Lawn RM, Efstratiadis A, O'Connell C, et al. The nucleotide sequence of the human beta-globin gene. *Cell* 1980; 21: 647-51.
113. Bosch J, Garcia-Pagan JC. Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension. *J Hepatol* 2000; 32: 141-56.
114. Newby D, Jalan R, Masumoto S, et al. Peripheral vascular tone in patients with cirrhosis: Role of the renin-angiotensin and sympathetic nervous system. *Cardiovasc-Res* 1998; 38: 221-8.
115. Henriksen JH, Ring-Larsen H. Hepatorenal disorders: role of the sympathetic nervous system. *Semin Liver Dis* 1994; 14: 35-43.
116. Lau YJ, Chung S. Management of upper gastrointestinal haemorrhage. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15(s3): G8-16.
117. Schiedermaier P. Primary prophylaxis of variceal bleed: drug versus endoscopy. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19(s7): S174-84.
118. Variceal bleeding: Secondary prophylaxis – drugs versus endoscopy. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19(s7): S179-85.
119. Riordan SM, Williams R. Extracorporeal support and hepatocyte transplantation in acute liver failure and cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 757-70.
120. Sorkine P, Ben Abraham R, Szold O, et al. Role of the molecular adsorbent recycling system (MARS) in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic liver failure. *Crit Care Med* 2001; 29: 1332-6.
121. Allen JW, Hassanein T, Bhatia, SN. Advances in bioartificial liver devices. *Hepatology* 2001; 34: 447-55.
122. Anantharaju A, Van Thiel DH. Liver transplantation for alcoholic liver disease. *Alcohol Research & Health* 2003; 27(3): 257-268.
123. Statistikos Departamento prie LR Vyriausybes duomenys. Mirtingumas pagal priežastis ir amžiaus grupes 2003 m. Lietuvos Sveikatos Informacijos Centras (www.lsic.lt).

124. Užkrečiamų ligų profilaktikos ir kontrolės centro duomenys. Sergamumas kai kuriomis ligomis 1998-2004 m. Lietuvos Sveikatos Informacijos Centras (www.lsic.lt).
125. McCullough AJ. Alcoholic liver disease. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, eds. *Schiff's Diseases of the Liver*, 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999; pp. 941-971.
126. McCullough AJ, O'Connor JF. Alcoholic liver disease: proposed recommendations for the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2022-2036.
127. Becker U, Deis A, Sorensen TI, et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. *Hepatology* 1996; 23: 1025-1029.
128. Levitsky J, Mailliard ME. Diagnosis and therapy of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 2004; 24(3): 233-247.
129. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B 2000, summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001; 120: 1828-53.
130. McMahon BJ. Hepatocellular carcinoma and viral hepatitis. In: Wilson RA, ed. *Viral hepatitis*. New York: Marcel Dekker; 1997. p. 315-30.
131. Yuen MF, Lai CL. Natural history of chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15(Suppl.): E25-30.
132. Fattovich G, Giustina G, Schalm SW et al. Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in Western European patients with cirrhosis type B. *Hepatology* 1995; 21: 77-82.
133. Chu CM. Natural history of chronic hepatitis B virus infection in adults with emphasis on the occurrence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15(Suppl.): E25-30.
134. Pokorski RJ. Long-term insured lives morbidity and mortality risk associated with chronic hepatitis C virus infection. *J Insur Med* 2000; 32(4): 226-48.
135. Davis GL. Chronic hepatitis C and liver transplantation. *Rev Gastroenterol Disord* 2004; 4(1): 7-17.
136. Collier JD, Woodall T, Wight DG, et al. Predicting progressive hepatic fibrosis stage on subsequent liver biopsy in chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2005; 12(1): 74-80.
137. Kamitsukasa H, Harada H, Tanaka H, et al. Late liver-related mortality from complications of transfusion-acquired hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41(4): 819-25.
138. Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Am J Med* 1999; 27(107:6B): 10S-15S.
139. Talwalkar JA, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2003; 362: 53-61.
140. Metclaf JV, Bhopal RS, Gray J, et al. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis in the city of Newcastle upon Tyne, England. *Int J Epidemiol* 1997; 26: 830-36.
141. Watson RG, Angus PW, Dewar M, et al. Low prevalence of primary biliary cirrhosis in Victoria Australia. *Gut* 1995; 36: 927-30.
142. Prince MI, Chetwynd A, Diggle P, et al. The geographical distribution of primary biliary cirrhosis in a well-defined cohort. *Hepatology* 2001; 34: 1083-88.
143. Christensen E, Crowe J, Doniach D, et al. Clinical pattern and course of disease in primary biliary cirrhosis based on analysis of 236 patients. *Gastroenterology* 1980; 78: 236-46.

144. Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, et al. Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. *Hepatology* 2005; 42(1): 53-62.
145. Vogel A, Wedemeyer H, Manns MP, Strassburg CP. Autoimmune hepatitis and overlap syndromes. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17(s3): S389-404.
146. Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J, et al. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 99-103.
147. Manns MP, Strassburg CP. Autoimmune hepatitis: clinical challenges. *Gastroenterology* 2001; 120: 1502-17.
148. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International autoimmune hepatitis group report: Review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929-38.
149. Gregorio GV, Portman B, Reid F, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-years experience. *Hepatology* 1997; 25: 541-7.
150. Benten D, Widjaja A, Von Depka M, et al. Autoimmune hepatitis associated with coagulation disorders and immunethyopathy. *Z Gastroenterol* 2001; 39: 837-40.
151. Koda – Kimble MA. *Applied Therapeutics. The clinical use of drugs.* Fifth Edition. Applied Therapeutics, INC. Vancouver, 1992.
152. Speight TM. *Avery's Drug Treatment.* Third Edition. Williams & Williams, 1999.
153. Katzung BG. *Basic and clinical pharmacology.* 6th Edition. Nevskij Dialekt, Sankt – Petersburg, 1998 [Rus].
154. Hoofnagle JH, Kresina T, Fuller RK, et al. Liver transplantation for alcoholic liver disease: Executive statement and recommendations. *Liver Transplantation and Surgery* 1997; 3: 347-350.
155. Lietuvos Sveikatos apsaugos ministerijos duomenys. Sergamumas ir ligotumas psichikos sutrikimais 2000-2004 m. (SAM sistemoje). Lietuvos Sveikatos Informacijos Centras (www.lsic.lt).
156. International sepsis forum: Guidelines for the management of severe sepsis and septic shock. *Intens Care Med* 2001; 27(1): 223-234.
157. American College of Chest Physicians – Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-74.
158. Pittet D, Harbarth S, Suter PM, et al. Impact of immunomodulating therapy on morbidity inpatients with severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 852-7.
159. Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV, et al. Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 77-84.
160. Chalasani N, Imperiale TF, Ismail A, et al. Predictors of large esophageal varices in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3285-91.
161. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. *N Engl J Med* 1988; 319: 983-9.
162. D'Amico G, De Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Posttherapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003; 38: 599-612.

163. Singh N, Gayowski T, Wagener MM, et al. Outcome of patients with cirrhosis requiring intensive care unit support: prospective assessment of predictors of mortality. *J Gastroenterol* 1998; 33: 73-79.
164. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464-70.
165. Lucey MR. Liver transplantation in the alcoholic patient. In: Maddrey WC, Schiff ER, Sorrell MF, eds. *Transplantation of the Liver*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001, pp. 319-326.
166. Springer J, Cauch-Dudek K, O'Rourke K, Wanless IR, Heathcote EJ. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: a study of its natural history and prognosis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 47-53.
167. Gores GJ, Wiesner RH, Dickson ER, et al. A prospective evaluation of esophageal varices in primary biliary cirrhosis: development, natural history, and influence on survival. *Gastroenterology* 1989; 95: 1552-59.
168. 1999 annual report of the US Scientific Registry of Transplant Recipients and the Organ Procurement and Transplantation Network: transplant data 1989-1998. Rockville, MD: HHS, HRSA, OSP, DOT and UNOS, 2000.
169. Freeman R, Edwards E. Liver transplant waiting time does not correlate with waiting list mortality: implications for liver allocation policy. *Liver Transpl* 2000; 6: 543-52.
170. Testa R, Valente U, Risso D, et al. Can the MEGX test and serum bile acids improve the prognostic ability of Child-Pugh's score in liver cirrhosis? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 559-63.
171. Shrescha R, McKinley C, Showalter R, et al. Quantitative liver function tests define the functional severity of liver disease in early-stage cirrhosis. *Liver Transpl Surg* 1997; 3: 166-73.
172. Lucey MR, Brown Ka, Everson GT, et al. Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list. *Transplantation* 1998; 66: 956-62.
173. Keeffe EB. Summary of guidelines on organ allocation and patient listing for liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1998; 4: S108-14.
174. Forman LM, Lucey MR. Predicting the prognosis of chronic liver disease: an evaluation from Child to MELD. *Hepatology* 2001; 33: 473-5.
175. Berg CL. Liver transplantation: Liver donor and organ allocation issues. AGA Postgraduate Course, May 17-18, 2003.
176. Cooper GS, Bellami PB, Dawson NV, et al. A prognostic model for patients with end-stage liver disease. *Gastroenterology* 1997; 113: 1278-1288.
177. Saab S, Ibrahim AB, Shpaner A, et al. MELD fails to measure quality of life in liver transplant candidates. *Liver Transplantation* 2005; 11(2): 218-223.
178. Weng ZH, Cai SQ. Analysis of prognosis on patients with severe viral hepatitis using the model for end-stage liver disease. *World J Gastroenterol* 2005; 11(6): 899-902.
179. Saab S, Wang V, Ibrahim AB, et al. MELD score predicts 1 year patient's survival post-orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9: 473-476.
180. Kremers WK, Van Ijperen M, Kim WR, et al. MELD score a predictor of pretransplant and posttransplant survival in OPTN/UNOS status 1 patients. *Hepatology* 2004; 39: 764-769.
181. McKinney AM, Filice RW, Teksam M, et al. Diffusion abnormalities of the globi pallidi in manganese neurotoxicity. *Neuroradiology* 2004 (online), pp. 1-9.

182. Butterworth RF, Sphar L, Fontaine S, Layrargues GP. Manganese toxicity, dopaminergic dysfunction and hepatic encephalopathy. *Metabolic Brain Disease* 1995; 10(4): 259-267.
183. Butterworth RF. Hepatic encephalopathy. In: Arias IM, Boyer JL, Fausto N, Jakoby B, Schachter DA, Schafritz DA, eds.) *The Liver: Biology and pathobiology: Third Edition*, Raven Press Ltd, New York, 1994; pp. 1193-1208.
184. Mirowitz SA, Westrich JJ, Hirsch JD. Hyperintense basal ganglia on T1-weighted MR images in patients receiving parenteral nutrition. *Radiology* 1991; 181: 177-180.
185. Fell JME, Reynolds AP, Meadows N, et al. Manganese toxicity in children receiving long-term parenteral nutrition. *Lancet* 1996; 347: 1218-1221.
186. Kafritsa Y, Fell J, Long S, et al. Long-term outcome of brain manganese deposition in patients on home parenteral nutrition. *Arch Dis Child* 1999; 79: 263-265.
187. Avtcyn AP, Zavoronok AA, Rish MA, Strockova LS. Trace elements diseases in human: etiology, classification, organopathology. *Medicine, Moscow*, 1991; pp. 167-188 [Rus].
188. Montes S, Alcazar-Zubeldia M, Rios C, Muriel P. A method to induce manganese accumulation in the brain of the cirrhotic rat and its evaluation. *Brain Research Protocols* 2002; 9: 9-15.
189. Papavasiliou PS, Miller ST, Cotzias GC. Role of liver in regulating distribution and excretion of manganese. *Am J Physiol* 1966; 211: 211-216.
190. Lazeyras F, Spahr L, DuPasquier R, et al. Persistence of mild parkinsonism 4 months after liver transplantation in patients with preoperative minimal hepatic encephalopathy: a study on neuroradiological and blood manganese changes. *Original article* 2002, Springer-Verlag, pp.1-7.
191. Chetri K, Choudhuri G. Role of trace elements in hepatic encephalopathy: zinc and manganese. *Indian J Gastroenterol* 2003; 22(2): S28-30.
192. Arts DGT, De Keizer NF, Vroom MB, et al. Reliability and accuracy of Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Scoring. *Crit Care Med* 2005; 33(9): 1988-1993.
193. Vincent JL, et al. The SOFA (Sepsis – related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction. *Intens Care Med* 1996; 22: 707-710.
194. www.sfar.org/scores2/sofa2.html
195. Jordan BD, Matser EJT, Zimmerman RD, Zazula T. Sparring and cognitive function in professional boxers. *The Physician and Sportsmedicine* 1996; 24(5).
196. Wahrborg P, Booth JE, Clayton T, et al. Neuropsychological outcome after percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2004; 110: 3411-3417.
197. Paquet KJ. Prophylactic endoscopic sclerosing treatment of the esophageal wall in varices: A prospective controlled randomized trial. *Endoscopy* 1982; 14: 4-5.
198. Schlemmer G. Analyse von biologischem Material mit der Graphitrohren - AAS. In: *Instrumentalized Analytical Chemistry and Computer Technology*. Eds. Gunther W., Hempel V., Wulff G. Darmstadt, Git Verlag. 1989; pp. 561-568.
199. Tandon, Bernauau J, O'Grady, et al. Recommendations of the International Association for the Study of the Liver Subcommittee on nomenclature of acute and subacute liver failure. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14(5): 403-407.

200. Trey D, Davidson C. The management of fulminant hepatic failure. In: Popper H, Schaffner F, eds. *Progress in Liver Disease*, vol.3. New York: Grune and Stratton, 1970; pp. 292-8.
201. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology Online* 2003; 124(1): 1-11.
202. Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, et al. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transplant* 2001; 7: 567-580.
203. Bernal W. Changing patterns of causation and the use of transplantation in the United Kingdom. *Semin Liver Dis* 2003; 23(3): 227-237.
204. Khuroo MS, Kamili S. Aetiology and prognostic factors in acute liver failure in India. *J Viral Hepatitis* 2003; 10: 224-231.
205. Gow PJ, Jones RM, Dobson JL, Angus PW. Etiology and outcome of fulminant hepatic failure managed at an Australian liver transplant unit. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19(2): 154-163.
206. Bowen DG, Shackel NA, Mccaughan GW. East meets West: Acute liver failure in the global village. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15(5): 467-471.
207. Gill RQ, Sterling RK. Acute liver failure. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33: 191-8.
208. Anand AC, Nightingale P, Neuberger JM. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure: an assessment of the King's criteria. *J Hepatol* 1997; 26: 62-8.
209. Shakil A, Kramer D, Mazariegos G, et al. Acute liver failure: clinical features, outcome analysis, and applicability of prognostic criteria. *Liver Transplant* 2000; 6: 163-9.
210. Chung PY, Sitrin MD, Te HS. Serum phosphorus levels predict clinical outcome in fulminant hepatic failure. *Am J Liver Dis* 2003; 9(3): 1-8.
211. Baquerizo A, Anselmo D, Shackleton C, et al. Phosphorus as an early predictive factor in patients with acute liver failure. *Transplantation* 2003; 27(12): 2007-14.
212. Elisaf MS, Siamopoulos KC. Mechanisms of hypophosphataemia in alcoholic patients. *Int J Clin Pract* 1997; 51(8): 501-3.
213. Antachopoulos C, Papassotiriou I. Hypophosphatemia in meningococcal sepsis. *Pediatric Nephrology* 2004; p.1-3.
214. Haglin L, Burman LA, Nilsson M. High prevalence of hypophosphatemia amongst patients with infectious disease. A retrospective study. *J Intern Med* 1999; 246: 45-52.
215. Da Cunha DF, Dos Santos VM, Monterio JP, et al. Hypophosphatemia in acute-phase response syndrome patients. Preliminary data. *Miner Electrolyte Metab* 1998; 24(5): 337-40.
216. Spahr L, Butterworth RF, Fontaine S, et al. Increased manganese in blood and globus pallidum of cirrhotic patients with hepatic encephalopathy: factor responsible for magnetic resonance (MR) signal hyperintensity? *Gastroenterology* 1995; 108: A1176.
217. Kulisevsky J, Pujol J, Balanzo J, et al. Pallidal hyperintensity on magnetic resonance imaging in cirrhotic patients: clinical correlations. *Hepatology* 1994; 16: 1382-1388.
218. Krieger S, Jaub M, Jansen O, et al. Neuropsychiatric profile and hyperintense globus pallidus on T1-weighted magnetic resonance images in liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1996; 111: 147-155.

219. Weissenborn K, Ehrenheim C, Hori A, et al. Pallidal lesions in patients with liver cirrhosis: clinical and MRI evaluation. *Metab Brain Dis* 1995; 10: 219-228.
220. Rose C, Butterworth RF, Zayed J, et al. Manganese deposition in basal ganglia structures results from both portal-systemic shunting and liver dysfunction. *Gastroenterology* 1999; 117: 640-644.
221. Krieger D, Krieger S, Jansen O, et al. Manganese and chronic hepatic encephalopathy. *Lancet* 1995; 346: 270-274.

9. PUBLIKACIJOS

I. STRAIPSNIAI

- Čičinskaitė I, Kaduševičius E, Pilvinis V. Medikamentinis kepenų pažeidimas. Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas 2003; 7(7-8): 505-508.
- Čičinskaitė I, Kaduševičius E, Pilvinis V, Kupčinskas L. Ūminis medikamentinis kepenų pažeidimas. Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas 2003; 7(12): 810.
- Kupčinskas L, Čičinskaitė I, Kondrackienė J, Pilvinis V. Ūminės nėščiujų riebalinės hepatozės (ŪNRH) sukeltas žaibinis kepenų nepakankamumas. Lietuvos akušerija ir ginekologija 2003; 6(2): 130-135.
- Čičinskaitė I, Adukauskienė D, Kupčinskas L, Pilvinis V. Ūminis kepenų funkcijos nepakankamumas. Medicinos teorija ir praktika 2004; 2(38): 143-148.
- Adukauskienė D, Čičinskaitė I, Pilvinis V, Kupčinskas L. Ūminio kepenų funkcijos nepakankamumo priežastys ir prognostiniai kriterijai. Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas 2005; 9(10): 671-676.

II. KONFERENCIJŲ PRANEŠIMAI

- Čičinskaitė I. Hipotenzinių vaistų toksinis poveikis kepenims ir inkstams. Neatidėliotinos ir skubios medicininės pagalbos reikalaujančios hipertenzinės būklės : konferencijos medžiaga, 2004 m. gegužės 28 d., Kaunas / Lietuvos intensyviosios terapijos Lietuvos intensyviosios terapijos draugija. Kaunas : Sveikatos ir medicinos informacijos agentūra, 2004. p. 52-56.
- Kupčinskas L, Čičinskaitė I, Kondrackienė J, Pilvinis V. Ūminė nėščiujų riebalinė hepatozė (ŪNRH). Reanimacija ir intensyvi terapija nėštumo metu : konferencijos medžiaga, 2004 m. vasario 27 d., Kaunas / Lietuvos intensyviosios terapijos draugija. Kaunas, 2004. p. 59-63.
- Čičinskaitė I. Hospitalinės šlapimo takų infekcijos (HŠTI) // Nozokominės infekcijos : konferencijos medžiaga, 2003 m. lapkričio 7 d., Kaunas / Lietuvos

intensyvios terapijos draugija, Kauno medicinos universiteto Intensyvios terapijos klinika. Kaunas, 2003. p. 35 - 43.

III. PRANEŠIMŲ TEZĖS

- Adukauskienė D, Čičinskaitė I, Kupčinskas L, Macas A. Hepatinę encefalopatiją pranašaujantys požymiai ir prognostiniai kriterijai kepenų funkcijos nepakankamumo metu. VII Lietuvos anesteziologų - reanimatologų draugijos suvažiavimas : pranešimų tezės, 2002 m. spalio 4-5 d., Vilnius / Lietuvos anesteziologų - reanimatologų draugija. p. 36.
- Čičinskaitė I, Kaduševičius E, Pilvinis V. Vaistų sukeltas kepenų pažeidimas. VII Lietuvos anesteziologų - reanimatologų draugijos suvažiavimas : pranešimų tezės, 2002 m. spalio 4-5 d., Vilnius / Lietuvos anesteziologų - reanimatologų draugija. p. 11.
- Cicinskaite I, Adukauskiene D, Pilvinis V, Kupcinskas L, Kinderyte A, Aleksandraviciute G. Prognostic criteria of acute liver failure according to data from Kaunas Medicine University Hospital in 1996-2000. XVth International Intensive Care Symposium, 2005, May 15-18, Istanbul, Turkey.
- Adukauskiene D, Cicinskaite I, Pundzius J, Pilvinis V. Etiology of acute liver failure at Kaunas Medicine University Hospital in 1996-2000 year. XVth International Intensive Care Symposium, 2005, May 15-18, Istanbul, Turkey.
- Acute liver failure at Kaunas Medicine University Hospital in 1996-2000 year. XVIIth Bridging Meeting in Gastroenterology, 2004, November 23-25, Kaunas, Lithuania.

IV. ATIDUOTA SPAUSDINTI

- **"Mangano įtaka hepatinės encefalopatijos atsiradimui"**, Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas. ISSN 1392-3218, numatoma publikacija gruodžio mėn.
- **"Causes and Prognostic Criteria of Acute Liver Failure in Lithuania: a 9 years experience"** // Medical Science Monitor, priduta publikavimui 2005 m. birželio mėn..

10. PRIEDAI

1 priedas.

ANKETA (Ligonio su KFN ir HE tyrimo protokolas)

Data:..... Istorijos Nr. _ _ _ _ _ - _ _ / _ _
 Asmens kodas: _ _ _ _ _

Vardas:..... Pavardė:.....

Diagnozė:.....

Gretutiniai susirgimai:

Pablogėjimo priežastis:

Atliktos operacijos:

Ūgis.....cm, svoris.....kg Kraujo grupė (ABO) D antigenas

Tatuiruotės: 1 – taip, 2 – ne

Hemotransfuzijų anamnezė: 1 – taip, 2 – ne

Intraveninių narkotikų vartojimas: 1 – taip, 2 – ne

Ligos anamnezė:

- ligos pradžia, data
- kraujavimo iš portinės gastropatijos epizodų skaičius
- kraujavimo iš stemplės varikozijų epizodų skaičius
- SBP epizodų skaičius
- paracentezių skaičius
- alkoholizmas: Taip – 1, Ne – 2
- KFN pobūdis: acute – 1, acute on chronic – 2, terminalis – 3, nėra – 4, lėtinis – 5

Gydymui naudoti medikamentai, jų paros dozės ir naudojimo trukmė:

1.
2.
3.
4.
5.

Alerginės reakcijos: Yra – 1, Nėra – 2

EFGDS (data:):

Pilvo organų echoskopija (data:):

1. Kepenų dydiscm
2. V. portae plotismm
3. V. portae trombozė: Taip – 1, Ne – 2
4. Ascitas: Taip – 1, Ne – 2
5. V. portae kraujotakos kryptis:

Kepenų KT (data:):

Imunologinis tyrimas: ANA.....

AMA.....

ANKA.....

HbsAg.....
 Anti – HbcAg : IgM.....IgG.....
 Anti – HCV.....
 Anti citomegal. IgM..... IgG.....
 ŽIV I: Teig – 1, Neig – 2; ŽIV II: Teig – 1, Neig – 2.

Child – Turcotte – Pugh kepenų susirgimo sunkumo vertinimas balais:

A klasė: 5 – 6 balai

B klasė: 7 – 9 balai

C klasė: > 9 balų

	Balai	Balai	Balai
Požymiai	1	2	3
Encefalopatija (stadijom)	nėra	1 - 2	3 - 4
Ascitas	nėra	Nedaug, kontroliuojamas diuretikais	Vidut. Kiekis, blogai reaguoja į diuretikus
Bilirubinas (μmol/l)	<34,2	34,2 – 51,3	>51,3
Albuminas (g/l)	>35	30 - 35	<30
SPA ar TNS	>70 (<1,7)	40 – 70 (1,7 – 2,3)	<40 (>2,3)
Bilirubinas (μmol/l) sergant pirm. bil. ciroze ar kita cholestat. kepenų liga	<68	68 -174	>174

Stebėjimo planas:

Požymiai	Data														

Encefalopatija (stadijos)															
Ascitas															
Bilirubinas (μmol/l)															
Albuminas (g/l)															
SPA (%)															
TNS															
Viso balų															
CTP rezultatas															

Kepenų funkcijos nepakankamumo gydymas:

1. Žarnyno valymas
2. Laktuliozė
3. Konc. gliukozės tirpalų infuzijos
4. Šakotų amino r. infuzijos
5. Vit.K preparatai
6. Kraujo produktų transfuzijos
7. Kvėpav. funkcijos nepak. Gydymas
8. Smegenų edemos gydymas

Išeitys:

1. Mirė
2. Kepenų transplantacija
3. Pagerėjo
4. Pasveiko
5. N.Y.

2 priedas

I. Hepatinės encefalopatijos prognostiniai kriterijai ir išeitys ūminio kepenų funkcijos nepakankamumo metu bei mangano įtaka hepatinės encefalopatijos išsivystymui

(atsitiktinių imčių prospektyvinis klinikinis tyrimas)

Paciento(ės) ar jo įstatyminio atstovo informuotas sutikimas dalyvauti tyrime (2003.03.05)

Aš _____ patvirtinu, kad perskaičiau ir supratau Informacinį lapą bei turėjau galimybę užduoti mane dominančius klausimus, į kuriuos visapusiškai ir suprantamai atsakė klinikinį tyrimą atliekantis gydytojas. Esu supažindintas(a) su šio klinikinio tyrimo tikslais bei nauda tiek man, tiek kitiems pacientams. Aš savanoriškai sutinku dalyvauti šiame klinikiniam atsitiktinių imčių tyrime. Esu išsamiai informuotas(a) apie atliekamų tyrimų svarbą, jų paėmimą bei tyrimų eigą. Esu supažindintas(a) su galimom komplikacijom. Tyrime dalyvauju nereikalaudamas(a) apmokėjimo ir pasilieku sau teisę bet kada atsisakyti tolimesnio dalyvavimo studijoje.

Data: _____

Paciento arba įstatyminio atstovo (jei ligonis sutrikusios sąmonės ir negali būti veiksnus) parašas: _____

Paciento parašas (pagerėjus jo sąmonės būklei): _____

Informavusio gydytojo spaudas ir parašas: _____

I. Hepatinės encefalopatijos prognostiniai kriterijai ir išeitys ūminio kepenų funkcijos nepakankamumo metu bei mangano įtaka hepatinės encefalopatijos išsivystymui

(atsitiktinių imčių prospektyvinis klinikinis tyrimas)

Paciento(ės) ar jo įstatyminio atstovo informuotas sutikimas dalyvauti tyrime (2003.03.05)

Aš _____ patvirtinu, kad perskaičiau ir supratau Informacinį lapą bei turėjau galimybę užduoti mane dominančius klausimus, į kuriuos visapusiškai ir suprantamai atsakė klinikinį tyrimą atliekantis gydytojas. Esu supažindintas(a) su šio klinikinio tyrimo tikslais bei nauda tiek man, tiek kitiems pacientams. Aš savanoriškai sutinku dalyvauti šiame klinikiniam atsitiktinių imčių tyrime. Esu išsamiai informuotas(a) apie atliekamų tyrimų svarbą, jų paėmimą bei tyrimų eigą. Esu supažindintas(a) su galimom komplikacijom. Tyrime dalyvauju nereikalaudamas(a) apmokėjimo ir pasilieku sau teisę bet kada atsisakyti tolimesnio dalyvavimo studijoje.

Data: _____

Paciento arba įstatyminio atstovo (jei ligonis sutrikusios sąmonės ir negali būti veiksnus) parašas: _____

Paciento parašas (pagerėjus jo sąmonės būklei): _____

Informavusio gydytojo spaudas ir parašas: _____

3 priedas

II. Hepatinės encefalopatijos prognostiniai kriterijai ir išeitys ūminio kepenų funkcijos nepakankamumo metu bei mangano įtaka hepatinės encefalopatijos išsivystymui (atsitiktinių imčių prospektyvinis klinikinis tyrimas)

Paciento(ės) įstatyminio atstovo leidimas pat.anatominio tyrimo metu paimti audinių mėginius moksliniams tyrimams (2003.04.25)

Aš _____ sutinku, kad pat.anatominio tyrimo metu moksliniams tikslams būtų paimti mirusio ligonio _____ audinių mėginiai. Aš turėjau galimybę užduoti mane dominančius klausimus, į kuriuos visapusiškai ir suprantamai atsakė klinikinį tyrimą atliekantis gydytojas. Esu supažindintas(a) su šio klinikinio tyrimo tikslais bei nauda. Esu išsamiai informuotas(a) apie atliekamų tyrimų svarbą, jų paėmimą bei tyrimų eigą. Leidimą suteikiu nereikalaudamas(a) apmokėjimo.

Data: _____

Paciento įstatyminio atstovo parašas: _____

Informavusio gydytojo spaudas ir parašas: _____

II. Hepatinės encefalopatijos prognostiniai kriterijai ir išeitys ūminio kepenų funkcijos nepakankamumo metu bei mangano įtaka hepatinės encefalopatijos išsivystymui (atsitiktinių imčių prospektyvinis klinikinis tyrimas)

Paciento(ės) įstatyminio atstovo leidimas pat.anatominio tyrimo metu paimti audinių mėginius moksliniams tyrimams (2003.04.25)

Aš _____ sutinku, kad pat.anatominio tyrimo metu moksliniams tikslams būtų paimti mirusio ligonio _____ audinių mėginiai. Aš turėjau galimybę užduoti mane dominančius klausimus, į kuriuos visapusiškai ir suprantamai atsakė klinikinį tyrimą atliekantis gydytojas. Esu supažindintas(a) su šio klinikinio tyrimo tikslais bei nauda. Esu išsamiai informuotas(a) apie atliekamų tyrimų svarbą, jų paėmimą bei tyrimų eigą. Leidimą suteikiu nereikalaudamas(a) apmokėjimo.

Data: _____

Paciento įstatyminio atstovo parašas: _____

Informavusio gydytojo spaudas ir parašas: _____

4 priedas

Užduotis: Išbraukti visas raides H (taip: H) išskyrus vienintelį atvejį, — kai prieš H yra raidė C — tokio junginio CH — nebraukti.

Pažymėti Z ženkleliu tą vietą, kur tiriantysis pasakys „minutė“.

Užduotį reikia atlikti kiek galima greičiau, bet be klaidų!

СХАВСХЕВИХНАИСНХВХВКСНАИСЕХВХЕНАИСНЕВХАК
 ВНХИВСНАВСАВСНАЕКЕАХВКЕСВСНАИСАИСЦАВХНВК
 НХИСХВХЕКВХИВХЕИСНЕИНАИЕНКХКИКХЕКВКИСВХИ
 ХАКХНСКАИСВЕКВХНАИСНХЕКХИСНАКСКВХКВНАВСН
 ИСНАИКАЕХКИСНАИКХЕХЕИСНАХКЕКХВИСНАИХВИКХ
 СНАИСВНКХВАИСНАХЕКЕХСНАКСВЕЕВЕАИСНАСНКИВ
 КХКЕКНВИСНКХВЕХСНАИСКЕСИКНАЕСНКХКВИХКАКС
 АИСНАЕХКВЕНВХКЕАИСНКАИКНВЕВНКВХАВЕИВИСНА
 КАХВЕИВНАХИЕНАИКВИЕАКЕИВАКСВЕИКСНАВАКЕСВ
 НКЕСНКСВХИЕСВХКНВВСКВЕВКНИЕСАВИЕХЕВНАИЕН
 ХЕИВКАИСНАСНАИСХАКВНАКСХАИЕНАСНАИСВКХЕВ
 ЕВХКХСНЕИСНАИСНКВКХВЕКЕВКВНАИСНАИСНКЕВКХ
 АВСНАХКАСЕСНАИСЕСХКВАИСНАСАВКХСНЕИСХИХЕК
 ВИКВЕНАИЕНЕКХАВИХНВИХКХЕХНВИСНЬСАЕХИСНАИ
 НКЕХВИВНАЕИСНВИАЕВАЕНХВХВИСНАЕИЕКАИВЕКЕХ
 КЕИСНЕСАЕИХВКЕВЕИСНАЕАИСНКВЕХИКХНКЕАИСНА
 ЕАКАЕКХЕВСКХЕКХНАИСНКВЕВЕСНАИСЕКХЕКНАИСН
 ИСНЕИСНВИЕХКВХЕИВНАКИСХАИЕВКЕВКИЕХЕИСНАИ
 ВХВКСИСНАИАИЕНАКСХКИВХНИКИСНАИВЕСНАКНЕС
 СНАИКВЕХКВКЕСВКСНХИАСНАКСХКХВХЕАЕСКСЕАИК
 ИСНАИЕХКЕХКЕИХНВХАКЕИСНАИКХВСХНВИЕХАЕСВЕ
 СНАИСАКВСНХАЕСХАИСНАЕНКИСХКЕХВХВСКНЕИЕНА
 ЕКХЕКНАИВКВКХЕХИСНАИХКАХЕНАИЕНИКВКЕИСЦАИ
 ЕХВКВИЕХАИЕХЕКВСНЕИЕСВНЕВИСНАЕАХНХКСНАХС
 ИСНАИВИНЕВИСНАИВЕВХСИСВАИЕВХЕИХСКЕИЕХКИЕ
 КЕВХВЛЕСНАСНКИСХЕАЕХКВЕХЕАИСНАСВАИСЕВЕКЕ
 ХВЕКХСНКИСЕКАЕКСНАИИЕХСЕХСНАИСВНЕКХСНАИА
 АВЕНАХИАКХВЕИВЕАИЦВАВИХНАХКСВХЕХИВХАИСНА
 ВНСИЕАХСНАНАЕСНВКСНХАЕВИКАИКНКНАВСНЕКВХК
 СИАЕСВКХЕКСНАКСХВХКВСНХКСВЕХКАСНАИСККСХКЕ
 НАИСЦАВКЕВХКНЕИСНАИЦНАСНЕХКСХЕВКХЕИХНАИ
 ХЕВХЕНВИХНКВХЕКНАИСНХАИВЕНАИХНХКВХЕНАИСН
 ВКЕВХАИСНАХКВНВАИЕНСХВКХЕАИСНАВХСВКАХСНА
 КИСНКЕКНСВАИСВАЕХСХВАИСНАЕКХЕКАИВНАВЕКВЕ
 АЕНКАИСХАИСНХИСВКВСЕКХВЕКИСНАИСНАИСКВСЕВ
 ИСКАИКВЦКНВХСКВНАИЕНИСНАИХАВКНВЕХВАНКЦЕХ
 ЕВХЕВНАИСКАИАНАКХКВКЕВЕКВНХИСКАИСНВХАВХВ
 НАИСНХСХВКИСНАИЕХЕКХНАИСНВЕХВЕИСВХВКХКВН
 ХКВНХВКСНХНАИСНВКАХСВКХВХАИСНАНАХСНХВХВХ
 АИСХААИКХАЕВЕХКСНВИВАНСНАХКИВХЕКНАХННАИС