

Е.А. Григоренко

Учреждение образования
«Белорусский государственный
медицинский университет»,
Минск, Беларусь

О.О. Руммо

Республиканский научно-практический центр
трансплантации органов и тканей
учреждения здравоохранения
«9-я городская клиническая больница»,
Минск, Беларусь

Н.П. Митьковская

Учреждение образования
«Белорусский государственный
медицинский университет»,
Минск, Беларусь

УДК 616.36-089.843-036

Прогностическая оценка посттрансплантационной выживаемости реципиентов трансплантатов печени

Ключевые слова: трансплантация печени, факторы риска внезапной смерти, модифицированная модель MELD, посттрансплантационная выживаемость.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. Григоренко Е.А., Руммо О.О., Митьковская Н.П. Прогностическая оценка посттрансплантационной выживаемости реципиентов трансплантатов печени. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2017, Т. 1, №1, С. 72–77.

Цель исследования

Определить прогностическое значение модели MELD (Model of End-Stage Liver Disease) для оценки посттрансплантационной выживаемости реципиентов трансплантатов печени и модифицировать представленную модель с учетом выявленных в предоперационном периоде факторов риска внезапной сердечной смерти.

Материалы и методы

Проведено проспективное когортное исследование, в которое были включены 157 пациентов, нуждающихся в трансплантации печени. Длительность наблюдения составила 4,5 года: период нахождения в листе ожидания, один год после трансплантации. Помимо лабораторных тестов, показатели которых были необходимы для оценки статуса пациента по модели MELD, выполнены исследования, определяющие структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, определены уровни маркеров кардиометаболического риска.

Результаты

При постановке в активный лист ожидания у 42,7% пациентов выявлены пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии, у 71,3% – уменьшение отношения скорости раннего к скорости позднего наполнения правого желудочка. В предоперационном периоде отмечалось увеличение уровней NT-proBNP до $416,7 \pm 34,8$ пг/мл и ФНО- α до $16,74 \pm 3,14$ пг/мл. Тяжесть печеночной дисфункции по шкале MELD у пациентов, включенных в исследование, коррелировала с посттрансплантационной выживаемостью, но при этом обладала низкой прогностической точностью.

Закключение

Для повышения прогностической точности шкалы MELD при оценке посттрансплантационной смертности показано сочетание ее применения с оценкой таких факторов риска, как наличие пароксизмов желудочковой тахикардии, диастолической дисфункции правого желудочка. Для разработанной модифицированной модели MELD, учитывающей данные факторы риска, коэффициент конкордантности составил 0,82, что свидетельствует о хорошей прогностической точности разработанной модели.

E.A. GrigorenkoEducational Institution
«Belarusian State Medical University»,
Minsk, Belarus**O.O. Rummo**Republican Scientific and Practical Centre
of Organ and Tissue transplantation
of the Health Institution 9th City Clinical Hospital,
Minsk, Belarus**N.P. Mitkovskaya**Educational Institution
«Belarusian State Medical University»,
Minsk, Belarus

Prognostic assessment of posttransplantation survival of liver transplant recipients

Key words: liver transplantation, risk factors for sudden death, modified MELD model, posttransplantation survival.

FOR REFERENCES. Grigorenko E.A., Rummo O.O., Mitkovskaya N.P. Prognostic Assessment of Posttransplantation Survival of Liver Transplant Recipients. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardioovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2017, vol. 1, no. 1, pp. 73–78.

The goal of the study

Is to determine the prognostic value of the MELD model (Model of End-Stage Liver Disease) for the assessment of posttransplantation survival of liver transplant recipients and to modify the above model taking into account the risk factors for sudden cardiac death revealed in the pre-surgical period.

Materials and methods

A cohort study was carried out which included 157 patients in need of liver transplantation. The observation continued for 4.5 years: the period on the waiting list and one year after the surgery. In addition to laboratory tests whose readings were necessary for assessment of the patients' status according to the MELD model, a study was carried out which estimated the structural and functional condition of the cardio-vascular system and determined the levels of cardio-metabolic risk markers.

Results

At the stage of including the patients into the short-term waiting list it was found out that 42,7% of patients had paroxysms of unsteady ventricular tachycardia, 71,3% — reduction of the ratio of early filling speed to the late filling speed of the right ventricle. In the pre-surgical period an increase in the levels of NT-proBNP was registered up to $416,7 \pm 34,8$ pg/ml and TNF- α up to $16,74 \pm 3,14$ pg/ml. The severity of the liver dysfunction on the MELD scale in patients included into the study correlated with the posttransplantation survival, but was of low prognostic accuracy.

Conclusion

For increasing the prognostic accuracy of the MELD scale in the assessment of posttransplantation mortality it is essential to combine its application with the assessment of such risk factors as the presence of paroxysms of ventricular tachycardia and diastolic dysfunction of the right ventricle. For the designed modified MELD model, considering the given risk factors, the coefficient of concordance was 0,82, which confirms good prognostic accuracy of the designed model.

Введение

Для снижения смертности пациентов, находящихся в листе ожидания ортотопической трансплантации печени (ОТП), был разработан алгоритм, основанный на модели MELD (Model of End-Stage Liver Disease). С февраля 2002 года он стал методом выбора для отбора кандидатов на ОТП. Изначально модель MELD использовалась

для прогнозирования смертности у пациентов, которым выполнялась операция трансюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования (TIPS), ее прототип — для прогнозирования выживания пациентов с первичным билиарным циррозом печени. Для оценки тяжести пациента с помощью модели MELD были выбраны следующие параметры: общий билирубин, альбумин, возраст пациента, протромбиновое время,

выраженность отеочного синдрома. В дальнейшем формула была модифицирована и применена к циррозам любой этиологии с целью оценки риска ранней смерти после TIPS [1, 2].

На сегодняшний день современные шкалы MELD (Model of End-Stage Liver Disease) и PELD (Pediatric End-Stage Liver Disease) позволяют прогнозировать вероятность 3-месячной выживаемости пациентов, нуждающихся в трансплантации печени [3]. Определение тяжести терминальной стадии печеночной недостаточности стало основным критерием в выборе пациентов, нуждающихся в выполнении ОТП по ургентным показаниям. Предполагается периодическая переоценка рассчитанного значения балла по шкале PELD/MELD с частотой в зависимости от его исходного значения – от 1 раза в год до 1 раза в неделю. Необходимость применения модели MELD для отбора пациентов на трансплантацию печени продолжает обсуждаться. Однако после внедрения шкалы MELD в США смертность пациентов, находящихся в листе ожидания, снизилась более чем на 500 человек в год: с 2085 человек в 2001 году до 1529 человек в 2013 [4, 5].

В последние годы многие исследования были посвящены возможности использования модели MELD для прогнозирования не только смертности в листе ожидания, но и посттрансплантационной выживаемости пациентов, в том числе была предпринята попытка проведения мета-анализа результатов исследований, опубликованных с 2001 по 2011 годы. Для анализа было отобрано 37 проспективных и ретроспективных исследований с общим числом пациентов 53691. В большей части исследований задача заключалась не в оценке взаимосвязи между MELD и посттрансплантационной выживаемостью, а в изучении влияния широкого спектра дотрансплантационных факторов на показатели выживаемости после ОТП. Большинство исследований были одноцентровыми. Размер выборки варьировал от 46 до 21673 пациентов, критерии включения/исключения существенно отличались, так же, как и время подсчета балла по MELD: в одних исследованиях это было время включения пациента в лист ожидания, в других – время трансплантации. В большинстве исследований взаимосвязь между количеством баллов по MELD и выживаемостью изучалась

с помощью стратификационного анализа выживания в подгруппах, классифицированных по баллу MELD, при этом предельные значения MELD для распределения пациентов по подгруппам вычислялись уже после основного анализа взаимосвязи MELD и выживаемости после ОТП. В 25 исследованиях использовали унивариантный анализ взаимосвязи, т.е. не проводили контроль потенциальных вмешивающихся факторов. В 11 научных работах оценка прогностической значимости MELD проводилась с помощью ROC-кривых. Из-за значительной гетерогенности клинических данных в исследованиях, включенных в мета-анализ, его завершение было признано нецелесообразным. Тем не менее, полученные выводы имели научную ценность. Так, из 37 исследований в 15 не было обнаружено взаимосвязи между величиной MELD до операции и посттрансплантационной выживаемостью, в то время как в 22 исследованиях был сделан вывод о наличии такой взаимосвязи в виде более неблагоприятного прогноза выживания при более высоком балле MELD до операции [6–10].

Цель исследования

Определить прогностическое значение модели MELD для оценки посттрансплантационной выживаемости реципиентов трансплантатов печени и модифицировать представленную модель с учетом выявленных в предоперационном периоде факторов риска внезапной сердечной смерти (ВСС).

Материалы и методы

В исследование включено 157 пациентов РНПЦ трансплантации органов и тканей, нуждающихся в трансплантации печени. Длительность наблюдения составила 4,5 года: период нахождения в листе ожидания, один год после ОТП.

Среди обследованных лиц 85 человек (54,1%) были мужчины, 72 пациента (45,9%) – женщины. Соотношение мужчины: женщины составило 1:1,17. При включении в активный лист ожидания у реципиентов трансплантатов печени артериальная гипертензия была выявлена у 27 (17,2%) пациентов, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний имели 53 (33,8%) человека,

отягощенную наследственность в отношении сахарного диабета 2-го типа – 17 (10,8%), распространенность курения составила 7,6% (12 чел.). При первичном осмотре среднее значение частоты сердечных сокращений в покое у реципиентов донорской печени было $100,8 \pm 23,18$ мин⁻¹, среднее систолическое артериальное давление (АД) – $102,3 \pm 11,16$ мм рт. ст., среднее диастолическое АД – $67,2 \pm 5,34$ мм рт. ст.

Основные заболевания, приведшие к трансплантации печени в группе обследованных пациентов, представлены в таблице 1.

После трансплантации печени все реципиенты получали 2–3-компонентную иммуносупрессивную терапию, включающую такролимус.

Помимо лабораторных тестов, показатели которых были необходимы для оценки статуса пациента по модели MELD, выполнены исследования, определяющие структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы (электрокардиограмма, холтеровское мониторирование, эхокардиография (ЭхоКГ), доплерЭхоКГ), определены уровни маркеров кардиометаболического риска (ФНО-α, гомоцистеин, NTproBNP).

Используемая формула MELD выглядела следующим образом: $10 \times (0,957 \times \ln(\text{креатинин, мг/дл}) + 0,387 \times \ln(\text{билирубин, мг/дл}) + 1,120 \times \ln(\text{МНО}) + 0,643 \times \text{этиология цирроза (0 – алкогольное, холестатические заболевания, 1 – прочие)})$.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью компьютерной программы Statistica 6 (StatSoft, США). Описание изучаемых показателей осуществлялось с использованием описательной статистики Mean±SD и Me (25%;75%). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Оценка влияния нескольких показателей на летальный исход и прогноз вероятности летального исхода выполнены методом бинарной логистической регрессии. Общая оценка согласия моделей и фактических показателей летальности оценивалась с использованием ROC-кривой и теста согласия Hosmer and Lemeshow Goodness-of-Fit Test. Проведен анализ ROC-кривых для определения прогностического значения модели MELD для оценки посттрансплантационной выживаемости реципиентов трансплантатов печени. Точка

Заболевание, приведшее к ОТП	Количество пациентов, включенных в исследование, n (%)
Цирроз печени	133 (84,7)
Холестатические заболевания	7 (4,5)
Злокачественные новообразования	2 (1,3)
Острая печеночная недостаточность	2 (1,3)
Метаболические заболевания	6 (3,7)
Другие (синдром Бадда–Киари, доброкачественные опухоли печени)	7 (4,5)

оптимальной чувствительности и специфичности на ROC-кривой (точка отсечения) принималась за критерий значимости. Оценка влияния дополнительных факторов на показатели летальности выполнялась методом множественной линейной регрессии с помощью пошагового включения/удаления переменных (stepwise). Анализ согласованности мнений проведен с помощью вычисления коэффициента конкордантности Кенделла (W).

Результаты и обсуждение

Распределение обследованных пациентов по группам в зависимости от тяжести печеночной недостаточности представлено в таблице 2. Показатель MELD варьировал от 6 до 40 и был связан с выживаемостью в течение 3 месяцев от 90% до 7% соответственно.

Преимуществом шкалы MELD как прогностической модели является то, что оценка тяжести печеночной дисфункции представлена в виде непрерывной переменной, а не в виде категориального значения (класс или статус). В то же время модель MELD не включает оценку частоты развития осложнений цирроза печени, что рассматривается как некоторое ограничение ее применения. Другими ограничениями считаются влияние

Таблица 1. Заболевания печени, приведшие к терминальной печеночной недостаточности и трансплантации у пациентов, включенных в исследование

Таблица 2. Показатель тяжести печеночной недостаточности у обследованных пациентов при включении в лист ожидания (MELD) и на момент выполнения трансплантации печени (дельта- MELD)

Показатель MELD в баллах	Показатель 3-х месячной летальности	Показатель дельта-MELD в баллах Me (25%;75%)	Количество пациентов при включении в лист ожидания, n (%)	Количество пациентов на момент выполнения трансплантации печени, n (%)
10–19	6,0%	6 (4;9)	47 (29,9)	38 (24,2)
20–29	19,6%	8 (3;11)	84 (53,5)	88 (56,1)
30–39	52,6%	7 (2;14)	24 (15,3)	29 (18,4)
40 и более	71,3%	4 (1;6)	2 (1,3)	2 (1,3)

лабораторной методики на результат измерения уровня креатинина и МНО, что ставит под сомнение сопоставимость оценки тяжести по шкале MELD в разных центрах. Более того, на уровень креатинина влияют пол, возраст, этническая принадлежность, мышечная масса, что также негативно сказывается на сопоставимости одинакового балла по MELD у пациентов разных групп, в частности у пациентов женского пола или низкого питания.

В попытках преодолеть вышеуказанные ограничения продолжается процесс модификации модели MELD, включающий оценку прогностической значимости дополнительных параметров: концентрации натрия и альбумина в сыворотке, возраста донора, наличия и тяжести асцита, градиента давления в печеночной вене. Считается, что включение уровня сывороточного альбумина и натрия повышает прогностическую значимость модели MELD [5, 8]. Научная гипотеза исследования, проведенного на базе РНПЦ трансплантации органов и тканей Республики Беларусь, состояла в том, что выявление в предоперационном периоде факторов риска внезапной сердечной смерти позволит модифицировать представленную модель MELD и улучшить ее прогностическую значимость в постоперационном периоде.

Анализ результатов холтеровского мониторинга реципиентов трансплантатов печени при их постановке в активный лист ожидания выявил наличие пароксизмов неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) у 42,7% пациентов (67 человек). По литературным данным у пациентов с отсутствием выраженной структурной патологии сердца внезапная сердечная смерть, как правило, возникает из-за развития полиморфной ЖТ или ЖТ по типу *torsades de pointes*. При этом независимо от основного диагноза, пусковыми факторами развития фатальных аритмий могут являться изменения тонуса вегетативной нервной системы, физическая нагрузка, прием некоторых лекарственных средств, электролитные нарушения, токсические воздействия, гипоксия. Таким образом, независимо от наличия кардиоваскулярного анамнеза, реципиенты трансплантатов печени, имеющие терминальную стадию печеночной и/или почечной недостаточности, по мере их прогрессирования могут быть подвержены риску развития ВСС еще в предоперационном

периоде, на этапе включения в активный лист ожидания [11, 12].

При выполнении эхокардиографического исследования у 71,3% (n=112) реципиентов донорской печени отмечено достоверное уменьшение отношения скорости раннего к скорости позднего наполнения правого желудочка (ПЖ) Е/АТК $0,92 \pm 0,04$, что является признаком наличия диастолической дисфункции ПЖ, умеренное снижение сократительной способности левого желудочка (ЛЖ) с фракцией выброса $50,32 \pm 6,19\%$ отмечено у 36,3% реципиентов (n=57).

При определении уровней маркеров миокардиального стресса у реципиентов трансплантатов печени в предоперационном периоде выявлено достоверное увеличение уровней NT-proBNP до $416,7 \pm 34,8$ пг/мл и ФНО- α до $16,74 \pm 3,14$ пг/мл. Средний уровень гомоцистеина у пациентов, включенных в лист ожидания, составил 5,1 мкмоль/л (25-й процентиль – 2,27 мкмоль/л, 75-й процентиль – 9,07 мкмоль/л). У 27,4% (n=43) обследованных пациентов уровень гомоцистеина был выше верхней границы референтных значений. Исходно высокие уровни гомоцистеина и ФНО- α , повышение сывороточного содержания NT-proBNP, свидетельствующее о наличии сердечной недостаточности у лиц, нуждающихся в органозамещающей операции, рассматриваются как неблагоприятные факторы, влияющие на функцию трансплантата печени в раннем посттрансплантационном периоде.

Для определения прогностической значимости модели MELD при оценке посттрансплантационной выживаемости и вычисления коэффициента конкордантности оценивали площадь под ROC-кривой. Показатель 0,5 соответствовал случайному развитию событий, при значении 1 отмечалась полная предопределенность развития событий, $<0,7$ – низкая прогностическая значимость, $>0,7$ – тест был приемлем для прогноза, значения $>0,8$ оценивались как хорошая прогностическая точность модели. При проспективном наблюдении за 157 реципиентами, включенными в исследование, анализируемый показатель оказался $<0,7$, что свидетельствовало о низкой пригодности модели MELD для прогнозирования выживания реципиентов после трансплантации печени. Также было выявлено, что прогностическая точность MELD снижалась по мере удлинения периода наблюдения:

с 0,614 для 3-месячной выживаемости, до 0,539 для однолетней выживаемости.

Модифицированная формула MELD выглядела следующим образом: $10 \times (0,957 \times \ln(\text{креатинин, мг/дл}) + 0,387 \times \ln(\text{билирубин, мг/дл}) + 1,120 \times \ln(\text{МНО}) + 0,643 \times \text{этиология цирроза (0 – алкогольное, холестатические заболевания, 1 – прочие)} + 0,734 \times \text{наличие пароксизмов желудочковой тахикардии (0 – отсутствуют пароксизмы ЖТ, 1 – зарегистрированы пароксизм/пароксизмы ЖТ)} + 0,819 \times \text{наличие диастолической дисфункции правого желудочка (0 – изменения отсутствуют, 1 – выявлено уменьшение отношения скорости раннего к скорости позднего наполнения правого желудочка)}.$

При определении прогностической значимости модифицированной модели MELD анализируемый показатель составил 0,82, что свидетельствует о хорошей прогностической точности разработанной модели.

Заключение

Согласно результатам проведенного исследования, тяжесть печеночной дисфункции по шкале MELD коррелировала с посттрансплантационной выживаемостью реципиентов трансплантатов печени, но при этом обладала низкой прогностической точностью. Для повышения прогностической точности шкалы MELD при оценке посттрансплантационной смертности показано сочетание ее применения с оценкой таких факторов риска, как наличие пароксизмов желудочковой тахикардии, диастолической дисфункции правого желудочка. ■

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, способного повлиять на результаты исследования или их трактовку.

REFERENCES

- Cholongitas E., Marelli L., Shusang V., Senzolo M., Rolles K., Patch D., Burroughs A. K. A systematic review of the performance of the model for end-stage liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation. *Liver Transpl*, 2006, vol. 12, no. 7, pp. 1049–1061.
- Ghobrial R. M., Gornbein J., Steadman R., Danino N., Markmann J. F., Holt C., Anselmo D., Amersi F., Chen P., Farmer D. G., Han S., Derazo F., Saab S., Goldstein L. I., McDiarmid S. V., Busuttil R. W. Pretransplant model to predict posttransplant survival in liver transplant patients. *Ann Surg*, 2012, vol. 236, no. 3, pp. 315–323.
- Huo T. I., Lin H. C., Lee S. D. Model for end-stage liver disease and organ allocation in liver transplantation: where are we and where should we go? *J Chin Med Assoc*, 2006, vol. 69, no. 5, pp. 193–198.
- Huang H. C., Lee F. Y., Huo T. I. Major adverse events, pretransplant assessment and outcome prediction. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, vol. 24, no. 11, pp. 1716–1724.
- Choi P. C., Kim H. J., Choi W. H., Park D. I., Park J. H., Cho Y. K., Sohn C. I., Jeon W. K., Kim B. I. Model for end-stage liver disease, model for end-stage liver disease-sodium and Child-Turcotte-Pugh scores over time for the prediction of complications of liver cirrhosis. *Liver Int*, 2009, vol. 29, no. 2, pp. 221–226.
- Huo T. I., Wu J. C., Lin H. C., Lee F. Y., Hou M. C., Lee P. C., Chang F. Y., Lee S. D. Evaluation of the increase in Model for end-stage liver disease (DeltaMELD) score over time as a prognostic predictor in patients with advanced cirrhosis: risk factor analysis and comparison with initial MELD and Child-Turcotte-Pugh score. *J Hepatol*, 2015, vol. 42, no. 6, pp. 826–832.
- Lee S. H., Park S. H., Kim G. W., Lee W. J., Hong W. K., Ryu M. S., Park K. T., Lee M. Y., Lee C. W., Kim J. H., Kim Y. M., Kim S. J., Baik G. H., Kim J. B., Kim D. J. Comparison of the Model for End-stage Liver Disease and hepatic venous pressure gradient for predicting survival in patients with decompensated Liver cirrhosis. *Korean J Hepatol*, 2009, vol. 15, no. 3, pp. 350–356.
- Myers R. P., Shaheen A. A., Faris P. Revision of MELD to include serum albumin improves prediction of mortality on the liver transplant waiting list. *PLoS ONE*, 2013, vol. 8, no. 1, pp. 519–526.
- Halldorson J. B., Bakthavatsalam R., Fix O., Reyes J. D., Perkins J. D. D-MELD, a simple predictor of post liver transplant mortality for optimization of donor/recipient matching. *Am J Transplant*, 2009, vol. 9, no. 2, pp. 318–326.
- Cholongitas E., Senzolo M., Patch D., Kwong K., Nikolopoulou V., Leandro G., Shaw S., Burroughs A. K. Risk factors, sequential organ failure assessment and model for end-stage liver disease scores for predicting short term mortality in cirrhotic patients admitted to intensive care unit. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, vol. 23, no. 7, pp. 883–893.
- Pyko A., Grigorenko E., Statkevich T., Pyko A., Mukalova O., Mitkovskaya N. Vnezapnaya serdechnaya smert': epidemiologicheskie aspekty, vozmozhnosti profilakticheskikh tekhnologiy [Sudden cardiac death: epidemiological aspects, the possibilities of preventive technologies]. *Kardiologiya v Belarusi*, 2016, vol. 4, pp. 534–553.
- Mitkovskaya N., Rummo O., Grigorenko E. Stratifikatsiya riska vnezapnoy serdechnoy smerti u rezipientov transplantatov pecheni i pochek [Stratification of the risk of sudden cardiac death in recipients of liver and kidney transplants]. *Kardiologiya v Belarusi*, 2014, vol. 3, pp. 27–33.

Поступила 22.08.2017