



Применение модели MELD для оценки посттрансплантационной выживаемости реципиентов трансплантатов печени

Е.А. Григоренко¹, О.В. Микульская¹, О.О. Руммо², Н.П. Митьковская¹

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»

²Государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»

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.

Материалы и методы. В исследование включено 157 пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени, нуждающихся в трансплантации. Длительность наблюдения составила 4,5 года: лист ожидания, один год после ортотопической трансплантации печени.

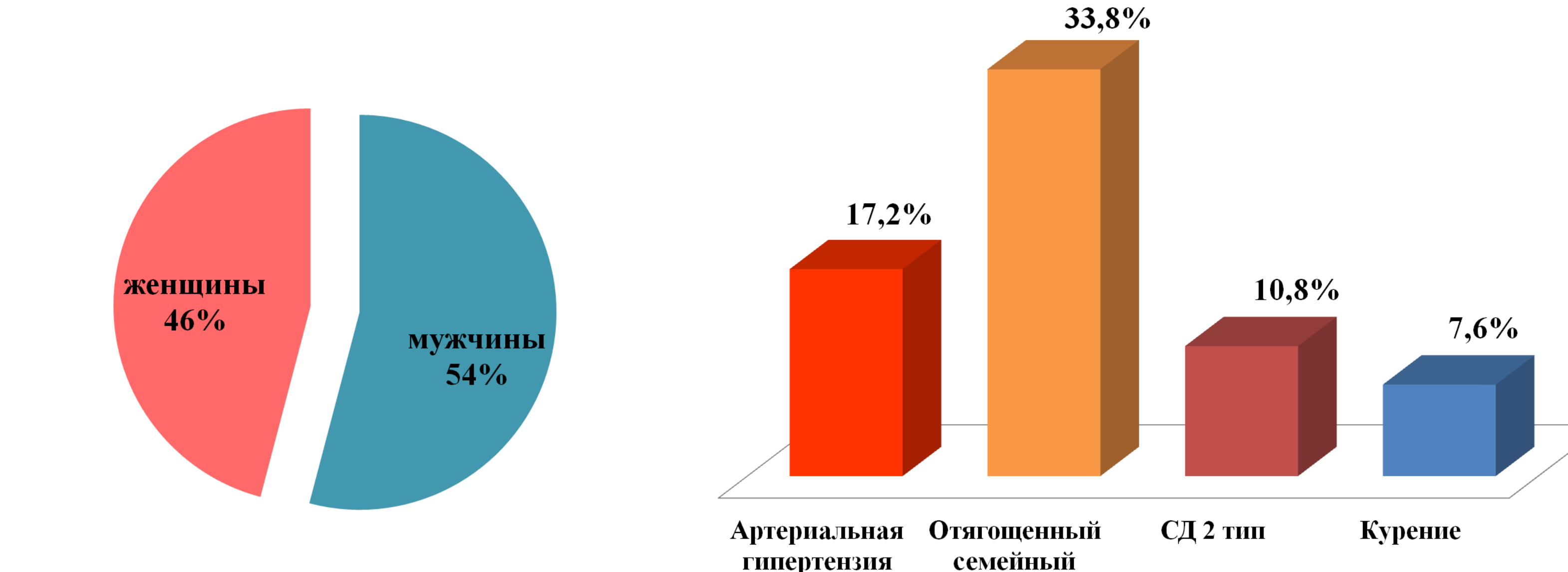


Рисунок – 1 Структура обследованных лиц

Рисунок – 2 Распространенность факторов риска среди обследованных лиц

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

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

Заболевание, приведшее к ортотопической трансплантации печени	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)

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

Для определения прогностической значимость 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.

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.

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 Ме (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)

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 лабораторной методики на результат измерения уровня креатинина и МНО, что ставит под сомнение сопоставимость оценки тяжести по шкале MELD в разных центрах. 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.

Научная гипотеза исследования 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 мониторирования реципиентов трансплантатов печени при их постановке в активный лист ожидания выявил наличие пароксизмов неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) у 42,7% пациентов (67 человек).

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

При определении уровней маркеров миокардиального стресса у реципиентов трансплантатов печени в предоперационном периоде выявлено достоверное увеличения уровней NT-proBNP до 416,7±34,8 пг/мл и ФНО-α до 16,74±3,14 пг/мл. Средний уровень гомоцистеина у пациентов, включенных в лист ожидания, составил 5,1 мкмоль/л (25-й перцентиль – 2,27 мкмоль/л, 75-й перцентиль – 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.

Показатель MELD у обследованных пациентов варьировал от 6 до 40, тяжесть печеночной дисфункции коррелировала с посттрансплантационной выживаемостью в течение 3 месяцев, которая составила 90% и 7% соответственно. При проспективном наблюдении за 157 реципиентами, включенными в исследование, коэффициент конкордантности для классической модели MELD оказался <0,7, что свидетельствовало о ее низкой пригодности 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. При определении прогностической значимости модифицированной модели MELD коэффициент конкордантности составил 0,82, что свидетельствует о хорошей прогностической точности разработанной модели.

Разработанная модифицированная формула MELD выглядела следующим образом:

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

Выводы. 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. Коэффициент конкордантности для разработанной модифицированной модели MELD, учитывающей данные факторы риска, свидетельствует о ее хорошей прогностической точности.

Закключение. Для повышения прогностической значимости шкалы MELD показано сочетание ее применения с оценкой таких факторов риска, как наличие пароксизмов желудочковой тахикардии, диастолической дисфункции правого желудочка.

MELD Calculator

INR

Bilirubin(mg/dl)

Creatinine(mg/dl)

Sodium(mEq/l)

Dialyzed twice within the last 7 days?

☐ Off ☐ No

MELD Score:_____

MELD-Na Score:_____