

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РАННЕЙ ДИСФУНКЦИИ ПЕЧЕНОЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА У РЕЦИПИЕНТОВ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Определить, могут ли оказать влияние возраст донора и реципиента, время общей, тепловой и холодовой ишемии, наличие жирового гепатоза, MELD – статус реципиента на развитие ишемически-реперфузионного повреждения трансплантата и, как следствие, привести к ранней дисфункции графта в послеоперационном периоде – цель исследования, в которое были включены 249 реципиентов, которым с 2008 по апрель 2014 г. на базе РНПЦ «Трансплантации органов и тканей» УЗ «9 городская клиническая больница» выполнена ортотопическая трансплантация печени. В свою очередь они были разделены на 2 группы. В первую группу (основная) было включено 69 реципиентов, у которых в послеоперационном периоде была диагностирована ранняя дисфункция графта. Вторую группу (контроль) составили 180 реципиентов, без признаков ранней дисфункции трансплантата. Установлено, что предикторами развития ранней дисфункции печеночного трансплантата в послеоперационном периоде у реципиентов являются процент жирового гепатоза донорского графта и время тепловой ишемии, а так же их совокупное влияние. Пороговым значением для фактора жировой гепатоз является значение более 15%.

Ключевые слова: ранняя дисфункция графта, печеночный трансплантат, ишемически-реперфузионное повреждение.

M. M. Sauchuk

RISK FACTORS OF EARLY ALLOGRAFT DYSFUNCTION IN RECIPIENTS IN THE POSTOPERATIVE PERIOD

The purpose of our work is to define whether donor and recipient age, time of general warm and cold ischemia, hepatic steatosis, MELD-status of a recipient impact on early allograft dysfunction in the postoperative period. In our retrospective investigation 249 recipients were included subjected to orthotopic liver transplantation from 2008 to April 2014 in Republican Scientific and Practical Centre «Tissue and Organ Transplantation» on the basis of Minsk State Clinical Hospital № 9. The recipients were divided into two groups. The first (main) group included 69 recipients with early allograft dysfunction in the postoperative period. The second group (control) consisted of 180 recipients without early allograft dysfunction. It was established that percent of hepatic steatosis of donor graft as well as time of warm ischemia and their composite impact to be the predictors of early allograft dysfunction in the postoperative period. Threshold level of hepatic steatosis is 15%.

Key words: *early allograft dysfunction, liver graft, ischemia-reperfusion injury.*

Известно, что ишемически – реперфузионное повреждение трансплантата в разной степени выраженности присутствует при каждой трансплантации печени и вносит значительный вклад в раннюю послеоперационную дисфункцию трансплантата. Пациенты с более выраженным ИРП имеют больший риск развития ранней дисфункции трансплантата, полиорганной недостаточности и требуют более продленной и затратной госпитализации [1].

Бригада мультиорганного забора перед операцией эксплантации донорской печени оценивает качество донорского органа исходя из определенных критериев, которые получили название стандартные критерии. К ним относятся: возраст донора, наличие артериальной гипотензии, инотропная поддержка при кондиционировании донора, анализ данных лабораторных и инструментальных исследований. Если все эти показатели не превышают пороговые значения, то принимается решение о выполнении операции забора донорской печени. В процессе оперативного вмешательства хирург в обязательном порядке визуально и пальпаторно оценивает печень на предмет наличия признаков фиброза, жирового гепатоза, а также очаговых образований, которые могли быть не выявлены в процессе инструментальных исследований.

Несмотря на тщательную оценку состояния донорского органа бригадой мультиорганного забора у ряда реципиентов в послеоперационном периоде развивается ранняя дисфункция трансплантата, одной из причин которой является ишемически-реперфузионное повреждение.

Развитию ранней дисфункции графта у реципиента помимо хирургических осложнений, по нашему мнению, могут способствовать такие факторы как возраст донора и реципиента, время общей, тепловой и холодовой ишемии, MELD – статус реципиента, наличие жирового гепатоза донорского графта.

Исходя из этого была поставлена **цель:** определить могут ли оказать влияние возраст донора и реципиента, время общей, тепловой и холодовой ишемии, наличие жирового гепатоза, MELD – статус реципиента на развитие ишемически-реперфузионного повреждения трансплантата и, как следствие, привести к ранней дисфункции графта в послеоперационном периоде.

Материалы и методы

В наше ретроспективное исследование были включены 249 реципиентов, которым с 2008 года по апрель 2014г. на базе РНПЦ «Трансплантации органов и тканей» УЗ «9 городская клиническая больница» выполнена ортотопическая трансплантация печени. В свою очередь они были разделены на 2 группы. В первую группу (основная) было включено 69 реципиентов, у которых в послеоперационном периоде была диагностирована ранняя дисфункция графта. Вторую группу (контроль) составили 180 реципиентов, без признаков ранней дисфункции трансплантата.

Обе группы были однородными по полу и возрасту Mann – Whitney $p > 0,05$.

Ранняя дисфункция графта диагностировалась согласно критериев Olthoff [2]: уровень билирубина ≥ 171 мкмоль/л на 7 день после операции, МНО $\geq 1,6$ на 7 день после операции, уровни АЛТ, АСТ > 2000 Е\л в течение первых 7 дней послеоперационного периода.

Биопсия печени с целью морфологической оценки проводилась бригадой мультиорганного забора непосредственно перед флашингом согласно стандартного протокола.

Статистический анализ был выполнен с помощью программного пакета «STATISTICA 8.0» для Windows. ROC (receiver operator characteristic) – анализ выполнен при помощи программы MedCalc v.11. Средние величины показаны как медиана с 25% и 75% квартильным интервалом.

Результаты и обсуждение

Количество случаев ранней дисфункции трансплантата на 249 реципиентов было 69, что составляет 27,7%.

Средние значения жирового гепатоза, возраста доноров и реципиентов, времени тепловой, холодовой и общей ишемии, MELD – статус реципиентов в обеих группах указаны в таблице 1.

Анализируя таблицу 1 видно, что в группе с ранней дисфункцией графта процент жирового гепатоза донорской печени был фактически в 2 раза больше, чем в группе контроля.

Для достоверной оценки влияния вышеуказанных факторов на возможность развития ран-

ней дисфункции графта нами был использован метод логистической регрессии.

Результаты логистической регрессии представлены в таблице 2.

Из таблицы 2 видно, что влияние на возникновение ранней дисфункции графта у реципиентов в посттрансплантационном периоде оказывают два фактора: процент жирового гепатоза OR 1,153; 95CI (1,128–1,178), $p < 0,0001$ и время тепловой ишемии OR 1,020; 95CI (1,002–1,038), $p = 0,02$.

В то же время остальные анализируемые факторы достоверно не оказывали влияние на дисфункцию трансплантата.

Таблица 1. Показатели жирового гепатоза, возраста донора и реципиента, времени общей и тепловой ишемии, MELD

Группа	Жировой гепатоз, %	Возраст донора, лет	Возраст реципиента, лет	Общая ишемия, мин.	Тепловая ишемия, мин.	Холодовая ишемия, мин.	MELD
Основная	10(3;30)	40(28;48)	46(24;54)	495(400;580)	65(50;70)	440(332;505)	18(14;25)
Контроль	5(0;10)	40(26;49)	45(31;53)	480(380;522)	60(50;68)	420(320;407)	17(13;23)

Примечание: основная группа – реципиенты с ранней дисфункцией графта, контроль – без дисфункции трансплантата.

Таблица 2. Сводная таблица результатов логистической регрессии

Показатель	Odds Ratio	95 CI	Wald	p-level
Возраст реципиента	0,999	0,979–1,019	0,009	0,92
Возраст донора	0,980	0,953–1,009	1,877	0,17
MELD	0,993	0,952–1,036	0,095	0,75
Время тепловой ишемии	1,020	1,002–1,038	4,870	0,02
Время холодовой ишемии	1,001	0,999–1,004	0,020	0,284
Время общей ишемии	1,002	0,999–1,005	1,997	0,06
Гепатоз	1,153	1,128–1,178	9,824	< 0,0001

Примечание: OR – отношение шансов, CI – доверительный интервал, Wald – тест Вальда.

Диаграммы рассеивания для факторов жировой гепатоз и время тепловой ишемии представлены на рисунках 1 и 2.

На рисунках 1 и 2 визуально видны различия по факторам процент жирового гепатоза и время тепловой ишемии в основной и контрольных группах, что дополнительно указывает на важность влияния этих факторов на развитие ранней дисфункции трансплантата.

Для более углубленной оценки влияния предикторов жирового гепатоза и времени тепловой ишемии на вероятность развития дисфункции графта в послеоперационном периоде и возможного определения их пороговых значений (т. е. границы показателя, выше или ниже которой значение можно будет отнести к группе с положительным или отрицательным результатом) нами было решено выполнить ROC (receiver operator characteristic) анализ с построением ROC – кривых.

В результате ROC – анализа фактора процент жирового гепатоза получены следующие данные: площадь под характеристической кривой (AUC) – 0,680, стандартная ошибка – 0,0394, 95% доверительный интервал – 0,606–0,727, уровень $p < 0,0001$ (таблица 3).

Как видно из таблицы 3 площадь под характеристической (ROC) кривой составляет 0,680, что согласно экспертной шкале для оценки AUC (площади под кривой), относит построенную нами модель к категории модели среднего качества [3, 4, 5]. Учитывая эти данные, мы можем определить пороговое значение для фактора процент жирового гепатоза.

Для определения порогового значения фактора воспользуемся точками на графике, через которые проходит характеристическая кривая (таблица 4). Точка на графике, в которой определяется суммарная максимальная чувствитель-

□ Оригинальные научные публикации

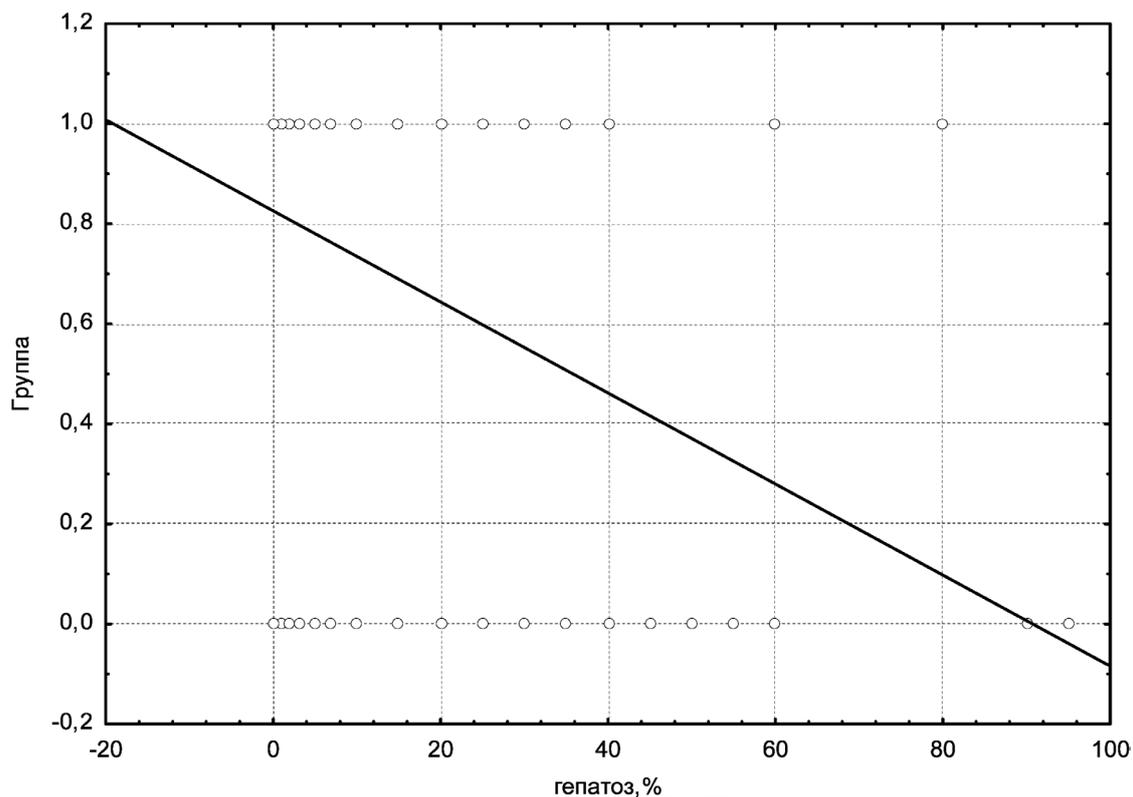


Рис. 1. Диаграмма рассеивания по фактору процент жирового гепатоза в основной и контрольных группах. В позиции 0 по оси ординат представлены данные основной группы (пациенты с ранней дисфункцией графта), в позиции 1 – данные контрольной группы

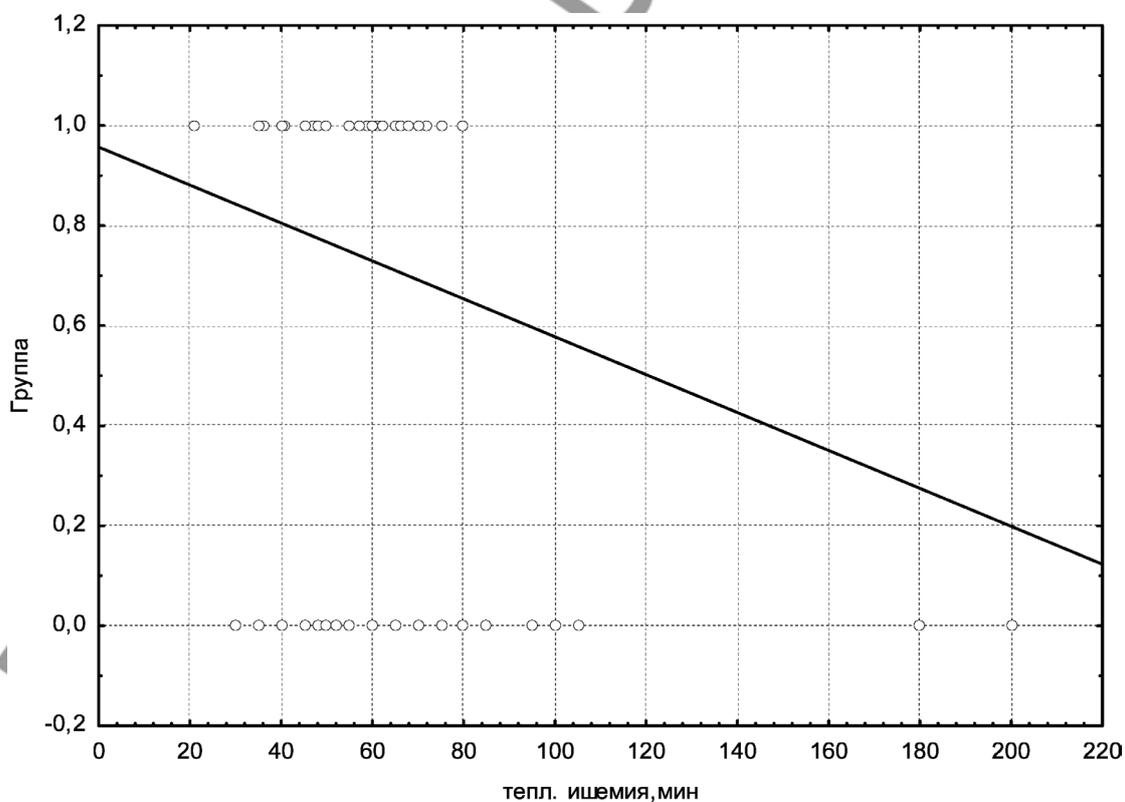


Рис. 2. Диаграмма рассеивания по фактору время тепловой ишемии в основной и контрольных группах. В позиции 0 по оси ординат представлены данные основной группы (пациенты с ранней дисфункцией графта), в позиции 1 – данные контрольной группы

Таблица 3. Результаты ROC – анализа для фактора жировой гепатоз

Площадь под ROC кривой (AUC)	0,680
Стандартная ошибка	0,0394
95% Доверительный интервал	0,606–0,727
z	4,280
Уровень значимости P (Area = 0.5)	<0,0001

ность и специфичность – будет являться порогом отсечения.

На основании полученных данных была построена ROC – кривая (рисунок 3).

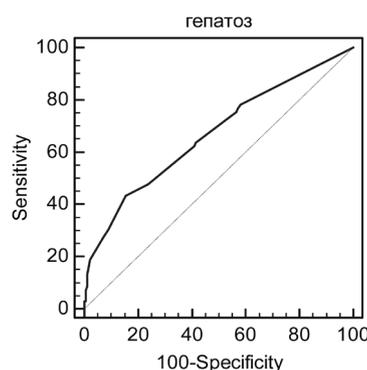


Рис. 3. ROC – кривая для фактора жировой гепатоз

Таблица 4. Результаты ROC – анализа для фактора жировой гепатоз

Критерий	Чувствительность	95% ДИ	Специфичность	95% ДИ	+LR	-LR
> = 0	100,00	94,8–100,0	0,00	0,0–2,0	1,00	
> 0	78,26	66,7–87,3	41,67	34,4–49,2	1,34	0,52
> 1	76,81	65,1–86,1	42,78	35,4–50,4	1,34	0,54
> 2	75,36	63,5–84,9	43,33	36,0–50,9	1,33	0,57
> 3	73,91	61,9–83,7	45,56	38,1–53,1	1,36	0,57
> 5	63,77	51,3–75,0	58,33	50,8–65,6	1,53	0,62
> 7	62,32	49,8–73,7	58,89	51,3–66,2	1,52	0,64
> 10	47,83	35,6–60,2	76,11	69,2–82,1	2,00	0,69
> 15 *	43,48	31,6–56,0	84,44	78,3–89,4	2,80	0,67
> 20	30,43	19,9–42,7	91,11	86,0–94,8	3,42	0,76
> 25	27,54	17,5–39,6	92,78	88,0–96,1	3,81	0,78
> 30	18,84	10,4–30,1	97,78	94,4–99,4	8,48	0,83
> 35	15,94	8,2–26,7	98,33	95,2–99,7	9,57	0,85
> 40	13,04	6,1–23,3	98,89	96,0–99,9	11,74	0,88
> 55	8,70	3,3–18,0	98,89	96,0–99,9	7,83	0,92
> 60	7,25	2,4–16,1	99,44	96,9–100,0	13,04	0,93
> 70	2,90	0,4–10,1	99,44	96,9–100,0	5,22	0,98
> 80	2,90	0,4–10,1	100,00	98,0–100,0		0,97
> 95	0,00	0,0–5,2	100,00	98,0–100,0		1,00

Таким образом, из таблицы 4 видно, что пороговым значением является критерий >15, который является оптимальным сочетанием чувствительности и специфичности модели. Это означает, что если процент жирового гепатоза в биоптате донорской печени превышает 15%, то со специфичностью 84,44% у реципиента может развиться ранняя дисфункция графта в послеоперационном периоде.

Аналогичный анализ был проведен для фактора времени тепловой ишемии. Данные ROC – анализа представлены в таблице 5.

Таблица 5. Результаты ROC – анализа для фактора время тепловой ишемии

Площадь под ROC кривой (AUC)	0,574
Стандартная ошибка	0,0423
95% Доверительный интервал	0,509–0,636
z	1,738
Уровень значимости P (Area = 0.5)	0,0823

Построенная ROC – кривая по фактору времени тепловой ишемии показана на рисунке 4.

Как видно из таблицы 5 площадь под характеристической кривой составляет 0,574, что означает низкое качество прогностической модели и не может быть использовано для определения порогового значения фактора. Этот факт

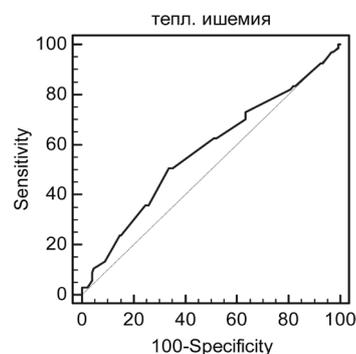


Рис. 4. ROC – кривая для фактора время тепловой ишемии

□ Оригинальные научные публикации

визуально подтверждает построенная нами ROC – кривая. На рисунке 4 видно, что кривая практически расположена на положительной диагонали.

Далее нами был проведен ROC – анализ совокупного влияния факторов времени тепловой ишемии и процента жирового гепатоза на развитие дисфункции графта (таблица 6).

Таблица 6. Результаты ROC – анализа для совокупности факторов время тепловой ишемии и процент жирового гепатоза

Площадь под ROC кривой (AUC)	0,700
Стандартная ошибка	0,0406
95% Доверительный интервал	0,637–0,757
z	4,919
Уровень значимости P (Area = 0.5)	<0,0001

Полученные нами данные говорят о наличии взаимного влияния изучаемых факторов на развитие ранней дисфункции трансплантата.

Характеристическая кривая изображена на рисунке 5.

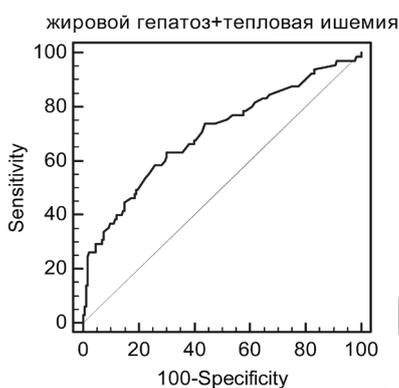


Рис. 5. ROC – кривая для совокупности факторов жировой гепатоз и время тепловой ишемии

Таким образом, можно утверждать, что совокупное влияние фактора времени тепловой ишемии и процента жирового гепатоза является самостоятельным предиктором ранней дисфункции трансплантата, что в дальнейшем может быть использовано для разработки программы – классификатора риска развития ранней дисфункции трансплантата у реципиентов в послеоперационном периоде.

Подытоживая полученные результаты можно заключить, что из всех анализированных нами факторов развития ранней дисфункции графта у реципиентов в послеоперационном периоде установлено, что предикторами развития дисфункции трансплантата является процент жирового гепатоза донорского органа, время тепловой ишемии и совокупное влияние обоих факторов. Пороговым значением, выше которого увеличивается риск развития ранней дисфунк-

ции графта, является жировой гепатоз донорской печени > 15%.

Такие факторы, как возраст донора и реципиента, время общей ишемии, MELD – статус реципиента не являются предикторами развития дисфункции графта.

В мировой литературе, несмотря на большое количество сообщений, на данный момент нет четкой классификации предикторов развития ранней дисфункции графта. Например, K. Olthoff et al. по результатам исследования проведенного в США, включавшее анализ данных 3 трансплант – центров, выявил, что факторами развития ранней дисфункции графта являются возраст доноров >45 лет и MELD – статус реципиентов [2].

В другом исследовании, проведенном в Германии D. Hoyer et al. в период с 2003 по 2011 год и включавшим 678 реципиентов донорской печени, установленными предикторами развития дисфункции графта послужили время холодовой ишемии, процент жирового гепатоза, уровень ГГТП [6]. Причем интересно, что пороговое значение процента жирового гепатоза в исследовании D. Hoyer et al. составляет >15%, что полностью соответствует результатам нашего исследования.

Как видно из приведенных данных, факторы способствующие развитию ранней дисфункции графта у реципиентов в послеоперационном периоде полностью отличаются друг от друга. Скорее всего, это связано с особенностями регионов, в которых проводились исследования. В частности, например MELD – статус реципиента зависит от их количества в листе ожидания: чем «длиннее» лист ожидания, тем больше шансов у реципиента в процессе ожидания донорского органа иметь более высокий MELD к моменту трансплантации, связанный с декомпенсацией заболевания.

Фактор холодовой ишемии имеет значение там, где от момента забора донорского органа до его доставки в центр трансплантации проходит довольно длительное время. Примером может послужить работа евротранспланта, охватывающего большинство европейских стран.

Время тепловой ишемии напрямую зависит от особенностей операционной техники и запуска печени в кровоток.

Что касается возраста донора, как предиктора развития дисфункции графта, то этот параметр имеет значение в странах, где активно используются донорские органы с расширенными критериями (маргинальные графты) и, соответственно, расширяется возрастной порог, который может достигать уровня 60 лет.

Принимая во внимание вышеизложенные данные, необходимо отметить, что изучение и выявление предикторов риска развития ранней дис-

функции трансплантата необходимо проводить для каждого трансплант – региона в отдельности.

Таким образом, в результате исследования установлено, что предикторами развития ранней дисфункции печеночного трансплантата в послеоперационном периоде у реципиентов являются процент жирового гепатоза донорского графта и время тепловой ишемии, а так же их совокупное влияние. Пороговым значением для фактора жировой гепатоз является значение более 15%.

Полученные нами данные в дальнейшем могут быть использованы для разработки программы – классификатора риска развития ранней дисфункции графта у реципиентов в послеоперационном периоде.

Литература

1. *Montalvo-Jave, E.* Factors in the pathophysiology of the liver ischemia-reperfusion injury / Montalvo-

Оригинальные научные публикации □

Jave E. E., Escalante-Tattersfield T., Ortega-Salgado J. A. // *Journal of Surgical Research.* – 2008 Jun. – P. 147–153.

2. *Olthoff, K. M., Kulik L., Samstein B. et al.* Validation of a Current Definition of Early Allograft Dysfunction in Liver Transplant Recipients and Analysis of Risk Factors // *Liver Transpl.* 2010 Aug. V. 16(8). P. 943–949.

3. *Fawcett, T.* ROC Graphs: Notes and Practical Considerations for Researchers // 2004 Kluwer Academic Publishers.

4. *Zweig, M., Campbell G.* ROC Plots: A Fundamental Evaluation Tool in Clinical Medicine // *Clinical Chemistry.* 1993. Vol. 39. N 4.

5. *Davis, J., Goadrich M.* The Relationship Between Precision-Recall and ROC Curves // *Proc. Of 23 International Conference on Machine Learning, Pittsburgh.* PA. 2006.

6. *Hoyer, D. et al.* Donor information based prediction of early allograft dysfunction and outcome in liver transplantation // *Liver International.* 2014.

Поступила 27.08.2014