

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-70-79>  
УДК 616.36-089.819.843-089.191.2-036.8-082.5

# Факторы, определяющие жизненный прогноз заболевания у пациентов, находящихся в листе ожидания трансплантации печени

Е.А. Григоренко<sup>1</sup>, Н.П. Митьковская<sup>1</sup>, О.О. Руммо<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Белорусский государственный медицинский университет, 220116, Республика Беларусь, Минск, пр. Дзержинского, 83

<sup>2</sup> Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, 220116, Республика Беларусь, Минск, ул. Семашко, 8

## Аннотация

**Цель.** Проведено одноцентровое проспективное когортное исследование, целью которого было выявление факторов, определяющих выживаемость пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени (ХТЗП), находящихся в листе ожидания трансплантации печени.

**Материал и методы.** Обследованы 112 пациентов, среди которых в течение 6 мес. наблюдения умерли 28 человек. Средний балл MELD (Model of End-Stage Liver Disease) среди умерших составил  $26,4 \pm 3,72$  (16–36).

**Результаты.** У умерших пациентов с ХТЗП в сравнении с выжившими реципиентами отмечено более частое выявление сложных видов нарушений ритма: пробежек наджелудочковой и желудочковой тахикардии (ЖТ), эпизодов желудочковой тригеминии, большее количество наджелудочковых экстрасистол, изменения продолжительности интервала QTc и дисперсии QTc. Выявлено, что среди умерших пациентов по сравнению с результатами обследования выживших реципиентов трансплантатов печени отмечались более низкие показатели систолической экскурсии кольца трехстворчатого клапана, увеличение размеров правых отделов сердца, диаметра нижней полой вены, пиковой скорости трикуспидальной регургитации и систолического давления в легочной артерии, уменьшение соотношения скорости транстрикуспидального потока в фазу ранней диастолы к скорости потока в фазу систолы правого предсердия, более высокие показатели тропонина I и NTproBNP: 0,60 (0,14–1,00) нг/мл и 0,24 (0,095–0,465) нг/мл соответственно,  $p = 0,024$ ; 125,0 (74,0–187,5) пг/мл и 82,0 (25,0–125,0) пг/мл соответственно,  $p = 0,011$ .

**Заключение.** Выделены дополнительные факторы, определяющие риск развития неблагоприятного исхода у пациентов с печеночной недостаточностью, находящихся в листе ожидания трансплантации печени: частота сердечных сокращений (ЧСС), уровень тропонина I, значение NTproBNP. Получена информативная и работоспособная математическая модель, позволяющая оценить вероятность развития внезапной смерти у пациентов с печеночной недостаточностью, находящихся в листе ожидания трансплантации печени.

<b>Ключевые слова:</b>	хронические терминальные заболевания печени, трансплантация печени, модель прогнозирования выживаемости.
<b>Конфликт интересов:</b>	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
<b>Прозрачность финансовой деятельности:</b>	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
<b>Соответствие принципам этики:</b>	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом учреждения здравоохранения «9-я городская клиническая больница» г. Минска (протокол № 2 от 23.02.2012 г.).
<b>Для цитирования:</b>	Григоренко Е.А., Митьковская Н.П., Руммо О.О. Факторы, определяющие жизненный прогноз заболевания у пациентов, находящихся в листе ожидания трансплантации печени. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2020;35(1):70–79. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-70-79">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-70-79</a> .

# Prognostic factors for survival of patients on the liver transplant waiting list

Elena A. Grigorenko<sup>1</sup>, Natalya P. Mitkovskaya<sup>1</sup>, Oleg O. Rummo<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Belarusian State Medical University,  
83, Dzerzhinsky ave., Minsk, 220116, Republic of Belarus

<sup>2</sup> Minsk Scientific-Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology,  
8, Semashko str., Minsk, 220116, Republic of Belarus

## Abstract

**Aim.** A single-center prospective cohort study was conducted to identify the factors determining the survival of patients with end-stage liver disease (ESLD) who were on the waiting list for liver transplantation.

**Material and Methods.** A total of 112 patients were examined including 28 individuals who died within six months of follow-up. The mean score of the model for end-stage liver disease (MELD) was  $26.4 \pm 3.72$  (16–36) among the deceased.

**Results.** Compared to survivors, the deceased patients with end-stage liver diseases had higher incidences of complex heart rhythm disorders. These conditions include runs of supraventricular and ventricular tachycardia, episodes of ventricular trigeminy, a higher number of supraventricular extrasystoles, and the changes in QTc interval duration and QTc interval dispersion. The study showed that compared to the liver transplant recipients that survived, the casualties showed some common characteristics such as lower values of tricuspid valve annular plane systolic excursion; increased values of right heart size, inferior vena cava diameter, peak tricuspid regurgitation velocity, and systolic pressure in the pulmonary artery; decreased ratio of transtricuspid flow velocity in the early diastole to flow velocity in the right atrial systole phase; and higher values of troponin I [0.60 (0.14–1.00) ng/mL vs. 0.24 (0.095–0.465) ng/mL,  $p = 0.024$ ] and NTproBNP [125.0 (74.0–187.5) pg/mL vs. 82.0 (25.0–125.0) pg/mL,  $p = 0.011$ ].

**Conclusions.** Heart rate, troponin I level, and NTproBNP value were identified as additional factors determining the risk of adverse outcomes in liver failure patients on the waiting list for liver transplantation. The study resulted in the development of an informative and efficient mathematical model allowing for assessment of sudden death risk in liver failure patients on the waiting list for liver transplantation.

<b>Keywords:</b>	end-stage liver diseases, liver transplantation, survival prediction model.
<b>Conflict of interest:</b>	the authors do not declare a conflict of interest.
<b>Financial disclosure:</b>	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
<b>Adherence to ethical standards:</b>	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of 9th Minsk City Clinical Hospital (protocol No. 2 from 23.02.2012).
<b>For citation:</b>	Grigorenko E.A., Mitkovskaya N.P., Rummo O.O. Prognostic factors for survival of patients on the liver transplant waiting list. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2020;35(1):70–79. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-70-79">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-70-79</a> .

## Введение

Для обозначения терминальной стадии любого прогрессирующего хронического заболевания печени используется определение «хронические терминальные заболевания печени» (ХТЗП, ESLD) [1, 2]. Данная категория пациентов подвержена высокому риску смерти в течение короткого периода времени и представляет собой группу лиц, формирующих лист ожидания трансплантации печени при условии отсутствия противопоказаний для проведения органозамещающей операции [3, 4].

Определение ESLD было введено в клиническую практику по аналогии с термином «заболевание почек терминальной стадии» (ESKD) [1, 5]. В исследовании CANONIC было показано, что развитие и прогрессирование цирроза печени (ЦП) принципиально отличается от

клинического течения заболеваний, приводящих к ESKD [6]. Развитие терминальной стадии хронической болезни почек происходит относительно медленно и предсказуемо, в то время как при ЦП терминальная стадия заболевания может наступить быстро и неожиданно: в течение нескольких дней – у пациентов с относительно сохраненной функцией печени (компенсированный цирроз) либо в острой, молниеносной форме – при наличии декомпенсированного цирроза. Также важным отличием ESLD от ESKD является тот факт, что при терминальной стадии хронической болезни почек почечная недостаточность и ее последствия являются ведущими клиническими проявлениями основного заболевания, приведшего к ESKD, тогда как при ESLD клиническую симптоматику определяет не только повреждение

печени, но и вовлечение в патологический процесс других органов и систем (мозга, почек, надпочечников, сердечно-сосудистой системы) [6, 7].

В исследовании CANONIC при проспективном наблюдении за 1389 пациентами была выявлена прямая сильная связь показателей смертности от ESLD с наличием органной недостаточности и количеством пораженных органов. Было показано, что острая декомпенсация хронической печеночной недостаточности в 33% случаев развивалась в результате присоединения бактериальной инфекции, в 25% случаев – на фоне злоупотребления алкоголем. Однако у значительной части пациентов (42%) наблюдалось неблагоприятное развитие заболевания, приводившее к летальному исходу, при отсутствии установленного триггера. Смертельные исходы регистрировались у пациентов с ESLD как при наличии, так и при отсутствии провоцирующих событий [8, 9].

Традиционное представление о том, что острая печеночная недостаточность является заключительным этапом в развитии декомпенсированного ЦП, не было подтверждено в исследовании CANONIC. Почти половина умерших пациентов не имели в анамнезе деком-

пенсации, или же первый случай острой декомпенсации произошел у них в течение 3 мес. до развития летального исхода. Учитывая вышеизложенное, исследователями был сделан вывод о том, что прогноз выживаемости пациентов с ESLD зависит не только от клинического течения органной недостаточности и количества пораженных органов, но и от других факторов [9, 10].

Цель представленного исследования: выявить факторы, определяющие жизненный прогноз у пациентов с ХТЗП, находящихся в листе ожидания трансплантации печени.

### Материал и методы

Проведено одноцентровое проспективное когортное исследование, добровольными участниками которого стали 112 пациентов, включенных в лист ожидания трансплантации печени. Дизайн проведенного исследования представлен на рисунке 1. Основным нозологическим заболеванием, приведшим к необходимости включения исследуемых пациентов в лист ожидания, был ЦП вирусной этиологии – 64,3% ( $n = 54$ ) среди выживших и 82,1% ( $n = 23$ ) среди умерших.

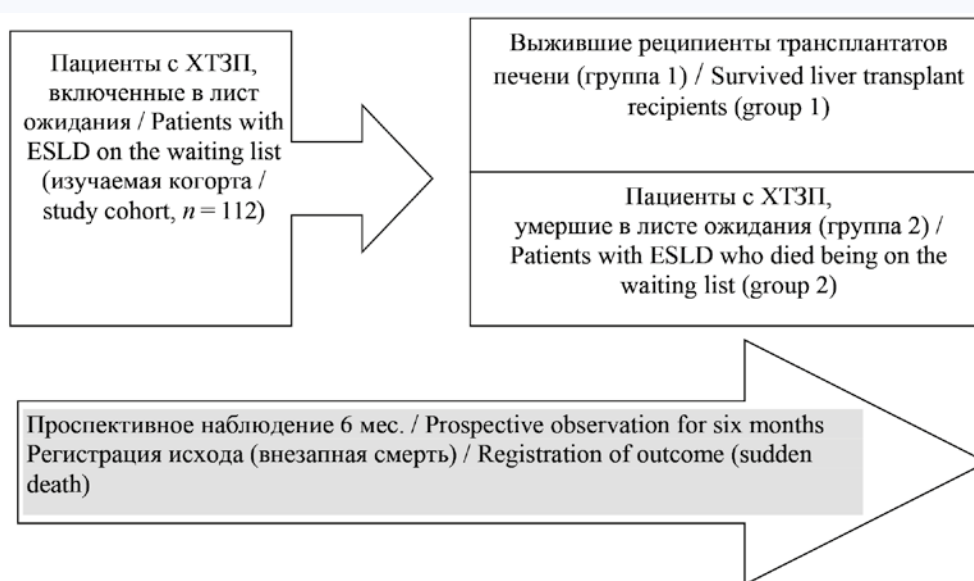


Рис. 1. Схема проведения проспективного когортного исследования пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени, включенных в лист ожидания

Fig. 1. The scheme for conducting the prospective cohort study in patients with end-stage liver diseases included on the waiting list

Критерии включения: наличие ХТЗП с неблагоприятным прогнозом для жизни и трудоспособности пациента, при котором прогнозируемая продолжительность жизни меньше, чем в случае выполнения органозамещающей операции.

Критерии невключения в исследование: наличие у пациента с ХТЗП относительных или абсолютных противопоказаний для трансплантации печени, наличие ишемической болезни сердца (ИБС) на этапе включения пациента в лист ожидания, выявление стенозирующего атеросклероза в других сосудистых бассейнах помимо

коронарного, наличие сахарного диабета 1-го или 2-го типов.

Критерии исключения из исследования: отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании, смерть пациента от причины, не являющейся исходом основного заболевания.

Определение тяжести терминальной стадии печеночной недостаточности осуществлялось с использованием модели MELD (Model of End-Stage Liver Disease), использование которой с февраля 2002 г. является методом выбора для отбора кандидатов на трансплантацию

печени. Данный показатель рассчитывался при помощи онлайн калькулятора «шкала MELD (модификация UNOS)», формула расчета выглядела следующим образом:

$$10 \times (0,957 \times \ln(\text{креатинин, мг/дл}) + 0,378 \times \ln(\text{билирубин, мг/дл}) + 1,120 \times \ln(\text{MHO}) + 0,643 \times \text{этиология цирроза}$$

(0 – алкогольное, холестатические заболевания, 1 – прочие).

При проспективном наблюдении за пациентами в течение 180,0 ± 16,37 дней трансплантация печени была проведена у 12 реципиентов, средний возраст которых составил 41,8 ± 6,21 (26–54) года, средний балл по шкале MELD – 17,8 ± 3,12 (9–31); 100 пациентов с ХТЗП продолжали находиться в листе ожидания (54 мужчины и 46 женщин). Средний возраст мужчин составил 46,4 ± 3,21 года, средний балл по шкале MELD – 16,5 ± 5,12 (7–34); средний возраст женщин – 40,2 ± 5,34 года, средний балл по шкале MELD – 18,4 ± 3,12 (4–36). За период наблюдения умерли 28 человек, средний балл MELD среди умерших составил 24,3 ± 2,19 (12–34).

Все обследуемые пациенты с ХТЗП на момент включения в исследование не имели ИБС. По распространенности традиционных факторов риска ИБС группы выживших ( $n = 84$ ) и умерших ( $n = 28$ ) не отличались: семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний был установлен у шести человек (7,1%) среди выживших реципиентов трансплантатов печени и у двух умерших пациентов с ХТЗП (7,1%), распространенность курения составила 4,8% ( $n = 4$ ) и 3,6% ( $n = 1$ ) соответственно, артериальной гипертензии – 1,2% ( $n = 1$ ) и 0% ( $n = 0$ ) соответственно.

При включении в исследование пациентов с ХТЗП проводились опрос, клинический осмотр и лабораторно-инструментальные исследования, результаты которых использовались для проведения статистического анализа. Регистрируемым событием при проспективном наблюдении за обследуемыми считали развитие летального исхода (первичная конечная точка).

Холтеровское мониторирование выполнялось при помощи системы «Кардиорегистратор “КР-01”» (производство УП «Кардиан», Республика Беларусь) по стандартной методике. Записанная регистратором электрокардиограмма (ЭКГ) анализировалась на дешифраторе, затем данные автоматической обработки подвергались визуальному врачебному контролю. Резльтирующей частью проведенного исследования являлся финальный протокол, включавший врачебное заключение и цифровые показатели, представленные в виде таблиц и графиков.

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) проводилось в М-, В-модальном и цветном доплеровском режимах на аппарате Vivid-7 (General Electrics, США) по стандартной методике. Все формулы для расчета объемов и индексов были интегрированы в пакет программного обеспечения эхокардиографа, сразу после вычисления результаты измерений представлялись на мониторе прибора и фиксировались в индивидуальной карте обследованных пациентов.

Концентрация NTproBNP определялась методом иммуноферментного анализа с использованием реагентов фирмы Biomedica (Австрия). Диапазон измеряемых значений составлял 0–640 пг/мл, границы нормальных значений – менее 125 пг/мл.

Уровень тропонина I исследовался методом иммуноферментного анализа в автоматическом режиме по электрохемилюминесцентной технологии обнаружения на микрочастицах с применением иммунохимического анализатора Architect i2000SR (Abbott Laboratories, США) с использованием реагентов производителя. Референсные значения данного показателя составили 0–1 нг/мл.

Обработка полученных данных проводилась с применением статистических пакетов STATISTICA 10.0, Excel. Описание выборки включало определение меры центральной тенденции и меры рассеяния значений количественных признаков в выборке. При нормальном распределении признака для характеристики совокупности использовались среднее значение и стандартное отклонение ( $M \pm m$ ); при несоответствии признака нормальному закону распределения совокупность была описана с помощью медианы и процентилей –  $Me$  (25–75%).

Сравнение количественных признаков двух независимых групп проводилось при помощи  $t$ -критерия Стьюдента и критерия Манна – Уитни (при несоответствии закону нормального распределения). Различия в группах считались значимыми при доверительной вероятности 95% ( $p < 0,05$ ). Сравнение качественных признаков в группах исследования осуществлялось с помощью анализа частоты встречаемости признака. Для оценки различия между выборками по частоте исследуемого признака использовали точный критерий Фишера. Связь между признаками устанавливали с помощью корреляционного анализа (методы Пирсона и Спирмена).

Для выявления факторов, определяющих жизненный прогноз у пациентов с печеночной недостаточностью, находящихся в листе ожидания трансплантации печени, выполнен регрессионный анализ данных, получено уравнение бинарной логистической регрессии, позволяющее оценить вероятность развития внезапной смерти у пациентов исследуемой когорты в зависимости от значений факторов, влияющих на возникновение регистрируемого события. Для оценки качества построенной регрессионной модели был проведен ROC-анализ с графическим построением ROC-кривых.

## Результаты и обсуждение

Согласно сравнительному анализу результатов мониторирования ЭКГ, установлено, что средние, минимальные, максимальные показатели частоты сердечных сокращений (ЧСС) в группах исследования в дневное и ночное время за сутки статистически значимо не отличались, превышая при этом нормальные значения и свидетельствуя о наличии гиперкинетического синдрома в обеих исследуемых группах (табл. 1). У пациентов с ХТЗП, умерших за период наблюдения, было отмечено преобладание более сложных видов нарушений

ритма: пробежек наджелудочковой ( $p < 0,05$  в сравнении с показателем в группе выживших реципиентов трансплантатов печени) и желудочковой тахикардии – ЖТ ( $p < 0,01$  в сравнении со значением аналогичного показателя в группе выживших реципиентов трансплантатов

печени), эпизодов желудочковой тригеминии ( $p < 0,01$  в сравнении с показателями в группе выживших пациентов), большее количество наджелудочковых экстрасистол: 2056 (447; 4375) и 997 (234; 2018) соответственно,  $p < 0,01$ .

**Таблица 1.** Данные суточного мониторирования электрокардиограммы,  $M \pm m$ ;  $Me$  (25–75%)

**Table 1.** Data of 24-hour ECG monitoring,  $M \pm m$ ;  $Me$  (25–75%)

Показатели Variables	Выжившие пациенты с ХТЗП из листа ожидания ( $n = 84$ ) Survived patients with ESLD from the waiting list ( $n = 84$ )	Пациенты с ХТЗП, умершие в листе ожидания ( $n = 84$ ) Patients with ESLD who died being on the waiting list ( $n = 28$ )	
ЧСС сут, мин <sup>-1</sup> HR per day, bpm	98,4 ± 7,21	92,4 ± 13,14	
ЧСС день, мин <sup>-1</sup> HR per day, bpm	112,2 ± 4,63	112,9 ± 14,25	
ЧСС ночь, мин <sup>-1</sup> HR per night, bpm	93,7 ± 6,92	82,5 ± 9,43	
QTc > 450 мс, мин QTc > 450 ms, min	375,8 ± 13,14	397,4 ± 12,76*	
Дисперсия QTc, мс QTc dispersion, ms	31,4 ± 1,33	35,3 ± 1,29*	
Желудочковые аритмии / Ventricular arrhythmias	Экстрасистолы Extrasystoles	514 (92; 1043)	578 (74; 1254)
	Куплеты Couplets	04 (1; 10)	5 (3; 14)
	Пробежки тахикардии Tachycardia runs	4 (2; 6)	14 (6; 37)*
	Комплексов в пробежках Number of heart contractions in the runs	12 (7; 20)	12 (9; 14)
	Эпизоды бигеминии Bigeminy episodes	19 (5; 38)	18 (8; 23)
	Эпизоды тригеминии Trigeminy episodes	12 (8; 20)	23 (9; 87)*
Наджелудочковые аритмии / Supraventricular arrhythmias	Экстрасистолы Extrasystoles	997 (234; 2018)	2056 (447; 4375)*
	Куплеты Couplets	3 (1; 9)	2 (1; 3)
	Пробежки тахикардии Tachycardia runs	18 (4; 38)	26 (8; 64)*
	Комплексов в пробежках Number of heart contractions in the runs	15 (8; 23)	12 (4; 31)
	Эпизоды бигеминии Bigeminy episodes	8 (2; 36)	4 (2; 8)*
	Эпизоды тригеминии Trigeminy episodes	2 (1; 12)	4 (1; 8)

Примечание: \* – статистическая значимость различий при межгрупповом сравнении показателей при  $p < 0,05$ ; QTc – скорректированный интервал QT.

Note: \* – statistical significance of differences in case of intergroup comparison of parameters ( $p < 0.05$ ); QTc – corrected QT interval.

В проведенном исследовании у умерших пациентов с ХТЗП установлено удлинение интервала QTc и дисперсии QTc, что может быть рассмотрено в качестве одного из патогенетических механизмов развития политопных нарушений ритма у данной категории пациентов.

При анализе результатов ЭхоКГ было установлено, что среди умерших пациентов с ХТЗП по сравнению с результатами обследования выживших реципиентов отмечались более низкие показатели систолической экскурсии кольца трехстворчатого клапана, увеличение

размеров правых отделов сердца, диаметра нижней полой вены, пиковой скорости трикуспидальной регургитации и систолического давления в легочной артерии, уменьшение соотношения скорости транстрикуспидального потока в фазу ранней диастолы к скорости потока в фазу систолы правого предсердия (табл. 2), что помимо усугубления тяжести проявлений печеночной недостаточности свидетельствовало о прогрессировании цирротической кардиомиопатии и правожелудочковой недостаточности у данной категории пациентов.



**Таблица 2.** Эхокардиографические показатели пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени,  $M \pm m$   
**Table 2.** Echocardiography findings in patients with end-stage liver diseases,  $M \pm m$

Показатели Variables	Выжившие пациенты с ХТЗП из листа ожидания ( $n = 84$ ) Survived patients with ESLD from the waiting list ( $n = 84$ )	Пациенты с ХТЗП, умершие в листе ожидания ( $n = 84$ ) Patients with ESLD who died being on the waiting list ( $n = 28$ )
Индекс объема ЛП, мл/м <sup>2</sup> LA volume index, mL/m <sup>2</sup>	32,9 ± 3,21	31,4 ± 5,24
Толщина МЖПд, мм IVSTd, mm	8,2 ± 0,73	9,4 ± 1,25
Толщина ЗСд, мм LVPWTd, mm	8,1 ± 0,84	7,8 ± 0,69
$E/A_{\text{МК}}$ $E/A_{\text{МВ}}$	0,94 ± 0,03	0,87 ± 0,04
Индекс объема ПП, мл/м <sup>2</sup> RA volume index, mL/m <sup>2</sup>	62,3 ± 11,76	79,6 ± 11,38*
Размер ПЖ, парастернальное сечение, мм RV size, parasternal section, mm	24,4 ± 4,32	36,5 ± 4,11*
TAPSE, мм TAPSE, mm	17,4 ± 4,26	12,7 ± 3,18*
$E/A_{\text{ТК}}$ $E/A_{\text{ТВ}}$	0,87 ± 0,04	0,62 ± 0,07*
Нижняя полая вена, мм Inferior vena cava, mm	24,3 ± 2,31	32,1 ± 4,28*
Пиковая скорость регургитации на трехстворчатом клапане, см/с Peak tricuspid regurgitant velocity, cm/s	219,4 ± 24,31	256,2 ± 19,83*
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст. Pulmonary artery systolic pressure, mmHg	26,6 ± 3,16	39,5 ± 14,08*
КДД, см EDD, cm	5,1 ± 0,17	5,6 ± 0,27
Индекс КДО, мл/м <sup>2</sup> FDV index, mL/m <sup>2</sup>	72,2 ± 3,19	76,1 ± 8,34
КСД, см ESD, cm	3,1 ± 0,07	3,3 ± 0,29
ФВ, % EF, %	61,3 ± 5,98	56,3 ± 14,19
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup> $LVM_1$ , g/m <sup>2</sup>	111,4 ± 4,54	114,6 ± 9,24
ИОТС LVRWT index	0,35 ± 0,01	0,37 ± 0,08

Примечание: \* – статистическая значимость различий при  $p < 0,02$ . ЛП – левое предсердие (объем рассчитан по алгоритму «площадь – длина» в четырехкамерной позиции); МЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; ТЗСд – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу;  $E/A_{\text{МК}}$  – соотношение скорости трансмитрального потока в фазу ранней диастолы (пик E) к скорости потока в фазу систолы левого предсердия (пик A); ПП – правое предсердие; ПЖ – правый желудочек; TAPSE – систолическая экскурсия кольца трехстворчатого клапана;  $E/A_{\text{ТК}}$  – соотношение скорости транстрикуспидального потока в фазу ранней диастолы (пик E) к скорости потока в фазу систолы правого предсердия (пик A); ЛА – легочная артерия; КДД – конечный диастолический диаметр левого желудочка; КСД – конечный систолический диаметр левого желудочка; ФВ – фракция выброса левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ИОТС – индекс относительной толщины стенки левого желудочка.

Note: \* – statistical significance of differences with  $p < 0.02$ . LA – left atrium (volume was calculated according to the area-length algorithm in the four-chamber position); IVSTd – thickness of interventricular septum in diastole; LVPWTd – thickness of the left ventricular posterior wall in diastole;  $E/A_{\text{MV}}$  – ratio of early diastole transmitral flow velocity (E peak) to left atrial systolic flow velocity (A peak); RA – right atrium; RV – right ventricle; TAPSE – tricuspid valve systolic excursion;  $E/A_{\text{TV}}$  – ratio of early diastole transtricuspid flow velocity (E peak) to left atrial systolic flow velocity (A peak); PA – pulmonary artery; EDD – left ventricular end-diastolic dimension; ESD – left ventricular end-systolic dimension; ejection fraction – left ventricular ejection fraction;  $LVM_1$  – left ventricular mass index; LVRWT – left ventricular relative wall thickness.

Выявленные изменения сердечно-сосудистой системы свидетельствовали о наличии у пациентов с ХТЗП в исследуемых группах диагностических критериев цирротической кардиомиопатии. Однако в повседневной клинической практике жалобы кардиального характера у данной категории пациентов в большинстве случа-

ев трактуются как клинические проявления основного заболевания, а не кардиомиопатии и не являются основанием для динамической оценки структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы в период ожидания донорской печени и при проведении органозамещающей операции.

С целью выявления новых лабораторных предикторов летального исхода у реципиентов трансплантатов печени, находящихся в листе ожидания, которые не учитывались при оценке тяжести их состояния по шкале MELD, в исследуемых группах было проведено определение уровня маркеров миокардиального стресса – тропонина I и NTproBNP. Выбор был сделан в пользу данных маркеров с учетом наличия у пациентов с ХТЗП изменений сердечно-сосудистой системы, выявленных

при проведении инструментальных диагностических тестов и свидетельствующих о наличии кардиомиопатии.

Выявлено, что пациенты с ХТЗП, умершие за период динамического наблюдения, при постановке в лист ожидания имели более высокие показатели тропонина I и NTproBNP, чем выжившие реципиенты: 0,60 (0,14–1,00) нг/мл и 0,24 (0,095–0,465) нг/мл соответственно,  $p = 0,024$  (рис. 2); 125,0 (74,0–187,5) пг/мл и 82,0 (25,0–125,0) пг/мл соответственно,  $p = 0,011$  (рис. 3).

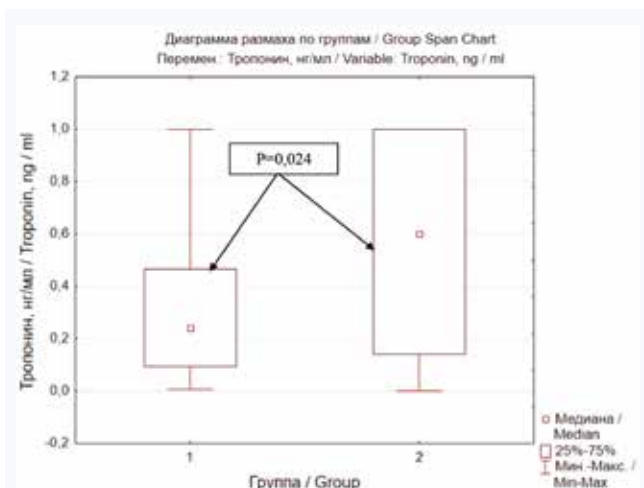


Рис. 2. Показатели тропонина I у пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени при их включении в лист ожидания: выживших (группа 1) и умерших (группа 2) за период динамического наблюдения  
Fig. 2. Values of troponin I in patients with end-stage liver diseases at the time of their inclusion on the waiting list: the survived patients (group 1) and the deceased patients (group 2) during the period of follow-up

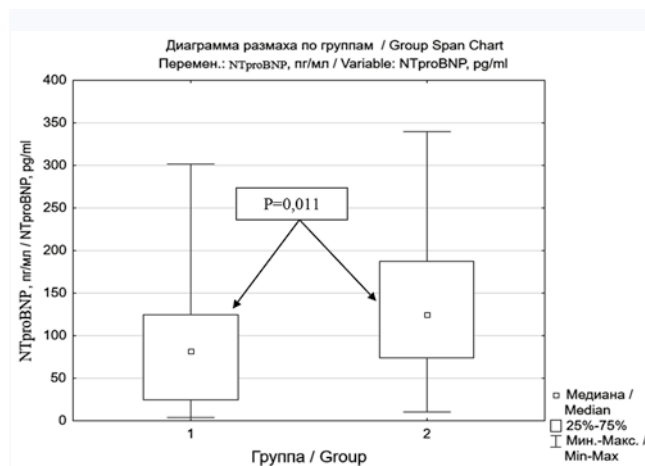


Рис. 3. Показатели NTproBNP у пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени при их включении в лист ожидания: выживших (группа 1) и умерших (группа 2) за период динамического наблюдения  
Fig. 3. Values of NTproBNP in patients with end-stage liver diseases at the time of their inclusion on the waiting list: the survived patients (group 1) and the deceased patients (group 2) during the period of follow-up

С целью реализации цели исследования выполнен регрессионный анализ полученных данных. В качестве возможных факторов риска выделены следующие: ЧСС, уровень гемоглобина, уровень тропонина I, уровень NTproBNP, систолическая дисфункция миокарда правого желудочка – МПЖ (1 – есть, 2 – нет), наличие пароксиз-

мов ЖТ (1 – есть, 2 – нет). Проведен корреляционный анализ (табл. 3), в соответствии с результатами которого не получено коэффициентов корреляции  $> 0,7$ , что позволило исключить из дальнейшего рассмотрения признаки, имеющие высокий коэффициент парной корреляции, и перейти к следующему этапу исследования.

Таблица 3. Корреляционная матрица количественных признаков

Table 3. Correlation matrix of quantitative characteristics

Признаки Characteristics	Пароксизмы ЖТ VT paroxysms	Тропонин I Troponin I	ЧСС HR	Систолическая дисфункция МПЖ RVM systolic dysfunction	NTpro BNP
Пароксизмы ЖТ VT paroxysms	1,00	0,54	0,28	0,04	0,52
Тропонин I Troponin I	0,003	1,00	0,001	0,18	0,002
ЧСС HR	0,25	0,001	1,00	0,001	0,002
Систолическая дисфункция МПЖ RVM systolic dysfunction	0,03	0,17	0,19	1,00	0,09
NTproBNP	0,004	0,001	0,001	0,12	1,00

Вследствие того, что зависимая переменная «развитие внезапной смерти» является бинарной величиной, принимающей два возможных значения «да»/«нет», при проведении регрессионного анализа была использована логит-модель, преобразование которой позволяло перейти к интервалу [-% – +%] в результате применения регрессионного уравнения:

$$Y = \frac{\exp\left(b_0 + \sum_{i=1}^n b_i X_i\right)}{1 + \exp\left(b_0 + \sum_{i=1}^n b_i X_i\right)}$$

где  $Y$  – натуральный логарифм отношения шансов для изучаемого события.

В начальную модель регрессионного анализа вошли следующие факторы: наличие пароксизмов ЖТ (1 – да, 2 – нет), уровень Тропонина I, ЧСС, систолическая дисфункция МПЖ (1 – да, 2 – нет), уровень NTproBNP. Модель являлась адекватной:  $\chi^2 = 32,74$ ;  $p = 0,0000 < 0,05$  (табл. 4).

Последовательное исключение из анализа переменных «систолическая дисфункция МПЖ» и «пароксизмы ЖТ», имевших наибольший  $p$ -уровень, позволило построить итоговую адекватную модель ( $\chi^2 = 30,55$ ,  $p = 0,0000 < 0,05$ ), включавшую признаки: уровень Тропонина I, уровень NTproBNP, ЧСС (табл. 5).

Для оценки качества итоговой модели и количественной интерпретации полученных данных был проведен ROC-анализ с построением кривой ошибок (рис. 4), определен показатель AUC, составивший 0,96.

**Таблица 4.** Значения переменных начальной модели регрессионного анализа  
**Table 4.** The values of variables contained in the initial model of regression analysis

Признаки Characteristics	Оценка Estimates	Стандартная ошибка Standard deviation	Z	p-уровень p-level	ДИ – 95% CI – 95%	ДИ +95% CI +95%
Константа Constant	-0,325	19,41	-1,85	0,06	-70,52	1,72
Пароксизмы ЖТ VT paroxysms	0,11	0,16	0,71	0,46	-0,20	0,44
Тропонин I Troponin I	0,004	0,54	1,44	0,15	-0,32	1,96
ЧСС HR	0,003	0,28	2,03	0,04	0,02	1,02
Систолическая дисфункция МПЖ RVM systolic dysfunction	0,07	0,08	0,88	0,38	-0,09	0,21
NTproBNP	0,004	0,46	1,76	0,08	-0,08	1,74

**Таблица 5.** Значения переменных, содержащихся в итоговой модели регрессионного анализа  
**Table 5.** The values of variables contained in the final model of regression analysis

Признаки Characteristic	Оценка Estimates	Стандартная ошибка Standard deviation	Z	p-уровень p-level	ДИ – 95% CI – 95%	ДИ + 95% CI + 95%
Константа Constant	-0,239	9,34	-2,11	0,019	-31,43	-2,54
Тропонин I Troponin I	0,001	0,321	1,18	0,032	0,002	1,19
ЧСС HR	0,001	0,198	1,97	0,018	0,042	0,878
NTproBNP	0,002	0,279	1,84	0,034	0,001	1,24

При построении ROC-кривых для предсказательной модели были использованы обучающая (анализируемая) и проверочная выборки. Объем обучающей выборки составил 80% от объема исходных данных, выделенных методом псевдослучайного отбора заданного числа наблюдений из общей совокупности.

Количественная интерпретация результатов исследования, полученных при проведении ROC-анализа, свидетельствует о высоких показателях AUC для ROC-кривых, построенных на основе данных обучающей и проверочной выборок (рис. 5), что дает возможность использовать математическую модель, рассчитанную на основе

данных большей выборки, для предсказания исходов в меньшей выборке.

Вероятность ( $Y$ ) развития внезапной смерти у пациентов с печеночной недостаточностью, находящихся в листе ожидания трансплантации печени, вычислялась по математической формуле:

$$Y = \frac{1}{1 + \exp(-b_0 - b_1 X_1 - b_2 X_2 - b_3 X_3)}$$

где  $b_0 = -0,241226$ ,  $b_1 = 0,005366$ ,  $b_2 = 0,0022855$ ,  $b_3 = 0,003142$ ,  $X_1 =$  – тропонин I (нг/мл),  $X_2 =$  ЧСС (уд./мин),  $X_3 =$  NT proBNP (пг/мл).



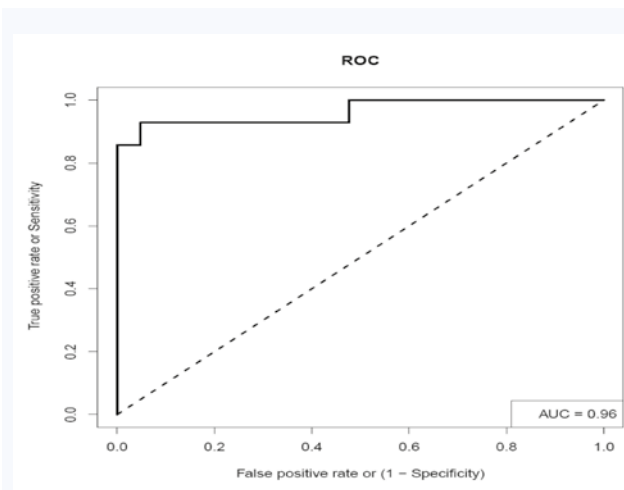


Рис. 4. ROC-анализ качества итоговой модели  
Fig. 4. ROC-analysis of the final model quality

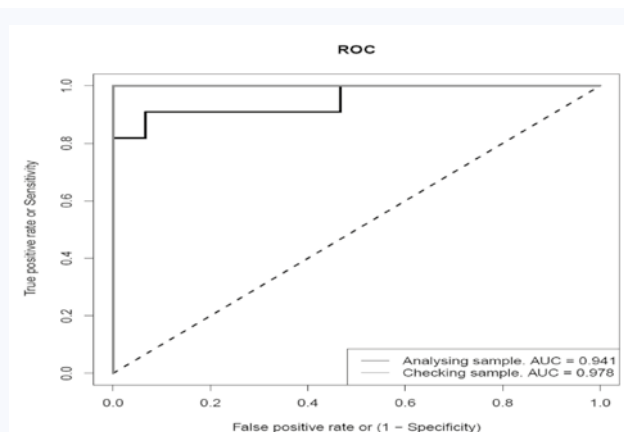


Рис. 5. ROC-кривые, построенные для итоговой модели, на основе данных обучающей и проверочной выборок  
Fig. 5. ROC-curves for the final model calculated based on the training sample and validation sample

Значение  $Y > 0,6$  с процентом верной классификации 94% (более 50%) позволяет прогнозировать высокую вероятность развития летального исхода;  $Y < 0,6$  – низкую вероятность, что демонстрирует пригодность выбранного метода классификации и является свидетельством хорошей предсказательной способности разработанной математической модели.

### Заключение

Наличие изменений структурно-функциональных показателей, свидетельствующих о поражении сердечно-сосудистой системы у пациентов с ХТЗП, нуждающихся в трансплантации, определяет выживаемость данной категории пациентов в листе ожидания, оказывает влияние на течение интраоперационного периода, развитие ранних послеоперационных осложнений и отдаленный прогноз. В этой связи можно предположить, что своевременное выявление факторов риска, их суммарная адекватная оценка, превентивные мероприятия на

этапе ожидания трансплантации, патогенетическая терапия во время проведения органозамещающей операции и в послеоперационном периоде имеют неоспоримую социальную и экономическую значимость.

В результате проведенного исследования, помимо критериев унифицированной и рекомендуемой к применению шкалы MELD, выделены дополнительные факторы, определяющие вероятность развития неблагоприятного исхода у пациентов с печеночной недостаточностью, находящихся в листе ожидания трансплантации печени: ЧСС, уровень тропонина I, значение NTproBNP. Получена информативная и работоспособная математическая модель, позволяющая оценить вероятность развития внезапной смерти у пациентов с печеночной недостаточностью, находящихся в листе ожидания трансплантации печени, использование которой способно оказать влияние на сроки выполнения трансплантации печени пациентам из листа ожидания, имеющим одинаковую категорию ургентности.

### Литература / References

1. Yoshida M., Kinoshita Y., Watanabe M., Sugano K. JSGE clinical practice guidelines 2014: standards, methods, and process of developing the guidelines. *J. Gastroenterol.* 2015;50(1):4–10. DOI: 10.1007/s00535-014-1016-1.
2. Gleeson D., Heneghan M.A. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut.* 2011;60(12):1611–1629. DOI: 10.1136/gut.2010.235259.
3. Григоренко Е.А., Руммо О.О., Митьковская Н.П. Прогностическая оценка посттрансплантационной выживаемости реципиентов трансплантатов печени. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски.* 2017;1(1):72–77. Grigorenko E.A., Rummo O.O., Mitkovskaya N.P. Prognostic assessment of posttransplantation survival of liver transplant recipients. *Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks.* 2017;1(1):72–77 (In Russ.).
4. Merion R.M., Schaubel D.E., Dykstra D.M., Freeman R.B., Port F.K., Wolfe R.A. The survival benefit of liver transplantation. *Am. J. Transplant.* 2005;5(2):307–313.
5. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J. Hepatol.* 2010;53(3):397–417. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.05.004.
6. Moreau R., Jalan R., Gines P., Pavesi M., Angeli P., Cordoba J. et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology.* 2013;144(7):1426–1437. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.042.
7. Jalan R., Saliba F., Pavesi M., Amoros A., Moreau R., Ginès P. et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J. Hepatol.* 2014;61(5):1038–1047. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.06.012.
8. Ishigami M., Honda T., Okumura A., Ishikawa T., Kobayashi M., Katano Y. et al. Use of the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score to predict 1-year survival of Japanese patients with cirrhosis and to determine who will benefit from living donor liver transplantation. *J. Gastroenterol.* 2008;43(5):363–368. DOI: 10.1007/s00535-008-2168-7.
9. Das V., Boelle P.Y., Galbois A., Guidet B., Maury E., Carbonell N. et al. Cirrhotic patients in the medical intensive care unit: early prognosis and long-term survival. *Crit. Care Med.* 2010;38(11):2108–2116. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181f3dea9.
10. Gustot T., Fernandez J., Garcia E., Morando F., Caraceni P., Alessandria C. et al. Clinical course of acute on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. *Hepatology.* 2015;62(1):243–252. DOI: 10.1002/hep.27849.

### Информация о вкладе авторов

Григоренко Е.А. провела оценку структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы, биомаркеров повреждения миокарда в плазме крови, регистрацию исходов заболевания, участвовала в формировании выборки пациентов и организации сбора данных, анализе и интерпретации полученных результатов, написала первую версию рукописи, участвовала в доработке исходного варианта рукописи.

Митьковская Н.П. предложила концепцию исследования и разработала его протокол, участвовала в анализе и интерпретации данных, обсуждении результатов, осуществляла доработку исходного варианта рукописи.

Руммо О.О. участвовал в формировании выборки пациентов, организации сбора данных, анализе и обсуждении полученных результатов.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ругаясь за их точность и безупречность.

### Сведения об авторах

**Григоренко Елена Александровна**, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры кардиологии и внутренних болезней, Белорусский государственный медицинский университет. ORCID 0000-0002-8120-6267.

E-mail: [alegri@tut.by](mailto:alegri@tut.by).

**Митьковская Наталья Павловна**, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии и внутренних болезней, Белорусский государственный медицинский университет. ORCID 0000-0002-9088-721X.

E-mail: [mitkovskaya1@mail.ru](mailto:mitkovskaya1@mail.ru).

**Руммо Олег Олегович**, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. Национальной академии наук Беларуси, директор Минского научно-практического центра хирургии, трансплантологии и гематологии. ORCID 0000-0001-7023-4767.

E-mail: [olegrumm@tut.by](mailto:olegrumm@tut.by).

 **Григоренко Елена Александровна**, e-mail: [alegri@tut.by](mailto:alegri@tut.by).

### Information on author contributions

Grigorenko E.A. assessed the structural and functional state of cardiovascular system in patients, studied the biomarkers of myocardial damage in blood plasma, recorded the outcomes of disease; contributed to the patient sample formation, data accumulation, analysis, and interpretation; wrote the first version of the manuscript; and revised the initial draft of the article.

Mitkovskaya N.P. proposed the research concept; developed the study protocol; contributed to data analysis, interpretation, and discussion; and revised the initial draft of the article.

Rummo O.O. contributed to the patient sample formation; organized data collection; and participated in data accumulation, analysis, and discussion.

All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to bear responsibility for all aspects of the work vouching for their accuracy and impeccability.

### Information about the authors

**Elena A. Grigorenko**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Cardiology and Internal Medicine, Belarusian State Medical University. ORCID 0000-0002-8120-6267.


E-mail: [alegri@tut.by](mailto:alegri@tut.by).

**Natalya P. Mitkovskaya**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Cardiology and Internal Medicine, Belarusian State Medical University. ORCID 0000-0002-9088-721X.

E-mail: [mitkovskaya1@mail.ru](mailto:mitkovskaya1@mail.ru).

**Oleg O. Rummo**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Belarus, Director of the Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantology and Hematology. ORCID 0000-0001-7023-4767.

E-mail: [olegrumm@tut.by](mailto:olegrumm@tut.by).

 **Elena A. Grigorenko**, e-mail: [alegri@tut.by](mailto:alegri@tut.by).

Received December 12, 2019

Поступила 12.12.2019