

DOI:10.35401/2500-0268-2020-18-2-21-27

В.Л. Коробка^{1,2}, М.Ю. Кострыкин^{1*}, Е.С. Пак¹, Р.О. Даблиз¹, А.М. Шаповалов¹**ПРОГНОЗ СМЕРТИ БОЛЬНЫХ ТЕРМИНАЛЬНЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ:
НОВАЯ МОДЕЛЬ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ**¹ ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия² ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Ростов-на-Дону, Россия

✉ * М.Ю. Кострыкин, Ростовская областная клиническая больница, 344015, Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, 170, e-mail: michael_cs@mail.ru

Поступила в редакцию 1 апреля 2020 г. Исправлена 27 апреля 2020 г. Принята к печати 4 мая 2020 г.

Цель	Определить возможности клинического применения нового оригинального способа, позволяющего оценивать вероятность наступления неблагоприятного исхода (смерти) у больных из листа ожидания трансплантации печени.
Материал и методы	Использованы результаты обследования 350 больных, находившихся в листе ожидания трансплантации печени в течение 5 лет. Методом сравнения показателей по критерию Манна – Уитни и оценки чувствительности и специфичности (ROC-кривые) установлено, что значения возраста, индекса MELD-Na, уровня лейкоцитов, характер печеночной недостаточности и наличие тромбоза воротной вены имеют статистически значимые различия между умершими пациентами и больными, остающимися живыми ($p < 0,05$). С помощью бинарной логистической регрессии получена модель, оценивающая вероятность смерти больного с учетом названных показателей. Создан новый индекс расчета вероятности смерти больного в листе ожидания трансплантации печени в течение одного года.
Результаты	Оценка качества построенной модели и выведенного из нее индекса показала, что новый индекс отличается от общепринятого индекса MELD-Na более высокой способностью оценить тяжесть соматического статуса больного циррозом печени и, как следствие, возможностью более точно спрогнозировать риск неблагоприятного исхода на период не менее 12 месяцев. Прогнозируемый риск смерти совпал с реальными летальными исходами в 83% случаев. Критерий EPV составил 17,4, что превышает его минимально допустимый порог (10) для малых выборок и позволяет использовать полученный индекс.
Заключение	Оригинальный способ дает возможность неинвазивным путем, используя входящие в стандарт обследования показатели, повысить точность оценки риска развития неблагоприятного исхода (смерти) больного циррозом печени в течение одного года в любое время его применения. Кроме того, способ позволяет объективно определять приоритетность выполнения трансплантации печени.
Ключевые слова:	цирроз печени, риск и прогноз смерти.
Цитировать:	Коробка В.Л., Кострыкин М.Ю., Пак Е.С., Даблиз Р.О., Шаповалов А.М. Прогноз смерти больных терминальным циррозом печени: новая модель оценки тяжести заболевания. <i>Инновационная медицина Кубани</i> . 2020;18(2):21–27. doi:10.35401/2500-0268-2020-18-2-21-27

**Vyacheslav L. Korobka^{1,2}, Mikhail Yu. Kostrykin^{1*},
Ekaterina S. Pak¹, Rashad O. Dabliz¹, Alexander M. Shapovalov¹****PREDICTING A DEATH IN PATIENTS WITH END-STAGE LIVER DISEASE:
A NEW MODEL FOR ASSESSING DISEASE SEVERITY**¹ Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia² Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

✉ * Mikhail Yu. Kostrykin, Rostov Regional Clinical Hospital, 170, Blagodatnaya str., Rostov-on-Don, 344015, e-mail: michael_cs@mail.ru

Received 1 April 2020. Received in revised form 27 April 2020. Accepted 4 May 2020.

Objective	To define possibilities of clinical application of the new original method for estimating failure (death) probability in patients on a liver transplant waiting list.
Material and methods	The study included 350 patients who had been on a liver transplant waiting list for 5 years. Using the comparison of Mann-Whitney test results and evaluation of sensitivity and specificity (ROC curves) it was established that values of age, MELD-Na score, leukocyte level, nature of liver failure and presence of portal vein thrombosis had statistically significant differences between the dead and survived patients ($p < 0.05$). By means of binary logistic regression, the model assessing the risk of death taking into consideration indicators mentioned above has been obtained. The new index of death probability of a patient on a liver transplant waiting list within one year has been created.
Results	Quality evaluation of the created model and the index derived from it showed that the new index had a stronger ability to estimate somatic status severity in a patient with cirrhosis and allowed to make more

precise prognosis of adverse outcome risk for not less than 12 months as compared to the standard MELD-Na score. The predicted risk of death coincided with actual mortality of patients in 83% of cases. The EPV criterion was 17.4 what exceeded the minimum admissible threshold of the criterion (10) for small samples and allowed to use the obtained index.

Conclusion

The original method allows increasing the accuracy of assessment of failure (death) development in a patient with cirrhosis for one year at any time of its application in the non-invasive way, using the data of the examination standard. In addition, the method helps setting priority in liver transplantation.

Keywords:

liver cirrhosis, risk and prognosis of death.

Cite this article as:

Korobka V.L., Kostykin M.Yu., Pak E.S., Dabliz R.O., Shapovalov A.M. Predicting death in patients with end-stage liver disease: a new model for assessing disease severity. *Innovative Medicine of Kuban*. 2020;18(2):21–27. doi:10.35401/2500-0268-2020-18-2-21-27

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день наиболее эффективным методом лечения больных циррозом печени (ЦП) является трансплантация печени (ТП). Однако сдерживающим фактором ее развития во всем мире остается дефицит донорских органов. Именно по этой причине время ожидания операции нередко увеличивается, что влечет за собой рост летальности больных.

Разработка прогностических моделей в трансплантологии вносит вклад в решение вопроса оценки статуса больного ЦП, находящегося в листе ожидания трансплантации печени (ЛОТП), необходимого для точной стратификации потенциальных реципиентов печени.

Представление об идеальной системе отбора пациентов на ТП включает анализ не только ее неотложности, но и вероятности выживания на этапе ожидания донорского органа. Для оценки этих параметров создаются математические прогностические модели, включающие доступные в повседневной практике клинические и лабораторные показатели. Кроме того, ведется поиск специфических предикторов, которые могут оцениваться как независимо от других прогностических маркеров, так и быть дополнением или модификацией существующих прогностических моделей.

Для оценки тяжести ЦП предложены различные способы. Тяжесть состояния пациента с терминальной стадией заболевания печени можно оценить с помощью метода прогнозирования летального исхода (APACHE II) [1] или метода оценки возникновения органной недостаточности (SOFA) [2]. Оценить долгосрочную (10-летнюю) выживаемость больного ЦП позволяет индекс коморбидности Чарлсона (Charlson Comorbidity Index), учитывающий сопутствующую патологию [3]. Однако наибольшую популярность в клинической практике получили такие инструменты, как классификация Чайлда – Тюркотта – Пью (Child-Turcotte-Pugh Score) [4] и модель конечной стадии заболевания печени [5] с их модификациями [6, 7].

При клиническом применении классификации Child-Turcotte-Pugh следует отметить, что данный метод оценки тяжести ЦП является, по сути, ориен-

тировочным, так как не учитывает многие другие параметры состояния больного, например варикозное расширение вен пищевода. Кроме этого, в разных источниках, описывающих клиническое применение данного оценочного метода, имеются отличия по границам параметров, вероятности выживаемости и т. п. В связи с этим для определения показаний к ТП данная классификация неприменима.

При выставлении показаний к ТП и определении ее приоритетности в настоящее время используется упомянутая выше модель конечной стадии заболевания печени (Model for End-Stage Liver Disease – MELD). MELD по сравнению с классификацией Child-Turcotte-Pugh позволяет более точно характеризовать тяжесть хронического заболевания печени и определить шансы на выживание больного ЦП в течение трехмесячного периода ожидания ТП [7]. В 2016 г. модель конечной стадии заболевания печени претерпела изменения в связи с введением нового расчетного параметра – сывороточного натрия [8]. Для удобства подсчета показателя MELD-Na разработаны специальные электронные калькуляторы, которые можно найти в интернете, например по адресам <https://www.thecalculator.co/health/MELD-Calculator-421.html> и <https://www.thecalculator.co/health/MELD-Na-Score-Calculator-846.html>.

Из-за колебания значений таких лабораторных показателей, как креатинин и билирубин, неизбежно возникающих в ходе лечения больных ЦП, например при терапии диуретиками или при наличии у пациента сепсиса или гемолиза, применение MELD-Na может быть ограничено. Существенным недостатком клинического использования шкалы является ее способность прогнозировать лишь краткосрочную выживаемость больных ЦП, тогда как время их нахождения в ЛОТП в 63% случаев может достигать 1 года. Таким образом, при оценке периода более 3 месяцев прогностическая точность MELD-Na существенно снижается [9].

Несмотря на свою специфичность в отношении оценки тяжести ЦП, MELD-Na не учитывает ряд других не менее важных клинических, инструментальных и лабораторных показателей. Это уменьшает диагностическую ценность метода и не позволяет в

полной мере полагаться на показатель при оценке неблагоприятного исхода заболевания на период более трех месяцев.

Исходя из этого, целью исследования стала разработка и оценка эффективности нового способа, позволяющего рассчитать риск неблагоприятного исхода (смерти) больного ЦП в течение всего времени его нахождения в листе ожидания трансплантации печени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для разработки нового способа нами были использованы результаты обследования 350 больных ЦП, находившихся в ЛОТП. В течение 5 лет сформирована электронная информационная база, статистический анализ данных которой был проведен с использованием программы IBM SPSS Statistics 23. Для проверки нормальности распределения полученных данных использовался критерий Колмогорова – Смирнова. Статистическая значимость различий между сравниваемыми параметрами в случае нормального распределения определялась по t-критерию Стьюдента. В случае отсутствия нормального распределения данных использовались непараметрические критерии: Уилкоксона для парных сравнений зависимых переменных, Манна – Уитни (U-критерий), χ^2 Пирсона – для сравнения независимых переменных. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при условии вероятности ошибки менее 0,05 ($p < 0,05$). Для определения предикторов тяжести ЦП и риска неблагоприятного исхода использовали регрессионный анализ (бинарная логистическая регрессия), в ходе которого рассчитывали отношение шансов с определением 95% доверительного интервала. Для оценки качества регрессионной модели (предсказательная способность модели) строили ROC-кривые (receiver operating characteristic) и вычисляли площадь под кривой AUC (area under curve). В качестве нулевой гипотезы принималось утверждение, что AUC ROC не отличается от величины 0,5. Для оценки выживаемости использовали метод Каплана – Мейера.

В качестве факторов, возможно оказывающих влияние на неблагоприятный исход (смерть) для больных ЦП, нами рассматривались такие показатели, как возраст, характер печеночной недостаточности, наличие в анамнезе рецидивов варикозных кровотечений, степень асцита и печеночной энцефалопатии, индекс массы тела, MELD-Na, уровень лейкоцитов, тромбоцитов и альбумина в крови, а также наличие тромбоза воротной вены.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате сравнения в двух независимых выборках обозначенных выше факторов (предикторов)

Таблица 1
Статистические характеристики предикторов неблагоприятного исхода цирроза

Table 1
Statistical characteristics of the cirrhosis adverse outcome predictors

Предиктор	AUC ROC (95% ДИ)	P
Возраст больного	0,650 (0,577–0,623)	0,047
Характер печеночной недостаточности	0,711 (0,642–0,781)	<0,001
Показатель MELD-Na	0,723 (0,648–0,798)	<0,001
Уровень лейкоцитов	0,767 (0,707–0,827)	<0,001
Наличие тромбоза воротной вены	0,588 (0,515–0,662)	0,013

Таблица 2
Переменные в уравнении логистической регрессии

Table 2
Variables of logistic regression equation

Предиктор	Коэффициент регрессии	P
Возраст больного (A)	0,039	0,012
Характер печеночной недостаточности (F)	1,703	<0,001
Показатель MELD-Na (M)	0,089	0,001
Уровень лейкоцитов (L)	–0,801	0,001
Наличие тромбоза воротной вены (T)	1,010	0,021
Константа	–3,249	0,015

установлено, что возраст больного, характер печеночной недостаточности, MELD-Na, уровень лейкоцитов крови, наличие тромбоза воротной вены статистически значимо различаются в группе пациентов, которые умерли, находясь в ЛОТП, и группе больных, остающихся живыми (табл. 1).

С помощью бинарной логистической регрессии прямым пошаговым (условным) методом для каждого включенного в модель предиктора проверяемого события (смерть больного) были вычислены соответствующие коэффициенты (табл. 2).

Таким образом, было получено уравнение, позволяющее рассчитывать коэффициент риска смерти (Z):

$$Z = 0,039 \times A + 1,703 \times F + 0,089 \times M - 0,801 \times L + 1,010 \times T - 3,249,$$

где A – возраст больного; F – характер печеночной недостаточности; M – показатель MELD-Na; L – уровень лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$); T – наличие тромбоза воротной вены.

Для проверки работоспособности модели был произведен расчет вероятности (P) наступления проверя-

Таблица 3
Сводка модели
Table 3
Summary of model

-2 Log- правдоподобие	R ² Кокса и Снелла	R ² Нэйджел- керка
275,650	0,284	0,421

Таблица 4
Статистические характеристики проверки модели
Table 4
Statistical characteristics of model validation

Переменная проверки	AUC ROC (95% ДИ)	P
Модель	0,801 (0,748–0,853)	<0,001

емого события (смерти больного) в течение 1 года по формуле:

$$P = 1 / (1 + e^{-Z}),$$

где e – основание натурального логарифма, Z – коэффициент риска.

Оценка качества построенной модели показала, что вновь созданную модель от общепринятого индекса MELD-Na отличает более высокая способность оценить тяжесть соматического статуса больного ЦП и, как следствие, возможность более точно спрогнозировать риск неблагоприятного исхода на период не менее 12 месяцев. Это подтверждалось критериями качества модели (табл. 3, 4).

В полученной модели прогнозируемый риск смерти совпал с реальной летальностью больных в 83% случаев. Кроме этого, критерий EPV, показы-

Таблица 5
Индексация предикторов (присвоение баллов)
Table 5
Predictor indexing (assigning points)

Индекс (балл)	A	F	M	L	T
0	–	–	–	–	нет
1	≤43	хроническая	≤17	≥3,8	есть
2	44–51	острая	18–20	3,2–3,7	–
3	52–57	–	21–24	2,8–3,1	–
4	≥58	–	≥25	≤2,7	–

Примечание. A – возраст больного; F – характер печеночной недостаточности; M – показатель MELD-Na; L – уровень лейкоцитов (×10⁹/л); T – наличие тромбоза воротной вены.

Note. A – age of patient; F – liver failure; M – MELD-Na; L – leukocytes (×10⁹/l); T – portal vein thrombosis.

вающий значение отношения числа проверяемого события к числу включенных в модель предикторов [10], составил 17,4, что превышает минимально допустимый порог критерия (10) для малых выборок [11] и позволяет использовать полученную модель.

На основании полученной модели был создан новый индекс AFMLT, учитывающий возраст больного (A), характер печеночной недостаточности (F), показатель MELD-Na (M), уровень лейкоцитов (L) и наличие тромбоза воротной вены (T). Для упрощения расчета индекса AFMLT фактические значения предикторов, вошедших в регрессионную модель, стандартной функцией «Ранжирование наблюдений» программы SPSS Statistics 23 были преобразованы с присвоением им соответствующего ранга (цифрового индекса).

Количественные предикторы, такие как возраст, MELD-Na и уровень лейкоцитов, ранжировали методом N-4 разбиения среднего ранга при совпадающих наблюдениях с присвоением первого ранга наблюдению с минимальным значением для возраста и MELD-Na и присвоением первого ранга наблюдению с максимальным значением для лейкоцитов.

Категориальный предиктор – F (характер печеночной недостаточности) ранжировали методом N-2 разбиения среднего ранга при совпадающих наблюдениях с присвоением первого ранга наблюдению с минимальным значением. Для предиктора T (наличие тромбоза воротной вены) ранг 1 присваивался при наличии тромбоза, а ранг 0 – при его отсутствии. Полученные таким образом цифровые индексы отождествлялись с баллами (табл. 5).

Таким образом, конечная формула для расчета индекса AFMLT приняла вид:

$$AFMLT = S_A + S_F + S_M + S_L + S_T,$$

где S_A – балл, соответствующий возрасту больного; S_F – балл, соответствующий, характеру печеночной недостаточности; S_M – балл, соответствующий показателю MELD-Na; S_L – балл, соответствующий уровню лейкоцитов; S_T – балл, начисленный при выявленном тромбозе воротной вены.

Как видно, после индексации предикторов и присвоения их показателям соответствующих баллов стало возможным рассчитывать значение индекса AFMLT, выраженное суммой баллов каждого вошедшего в формулу расчета Z предиктора.

Для простоты практического применения индекса AFMLT методом двухэтапного кластерного анализа его значения (баллы) были классифицированы в соответствии с вероятностью наступления смерти больного в ЛОТП в течение одного года, что позволило получить данные, представленные в таблице 6, и визуализировать их в виде шкалы (рис. 1).

Таблица 6
Оценка годовичного риска смерти больного циррозом печени, находящегося в листе ожидания трансплантации печени, по индексу AFMLT

Table 6
Assessment of the annual risk of death in a patient with cirrhosis on a liver transplant waiting list by the AFMLT index

Балл AFMLT	Вероятность риска смерти в течение 1 года, %	Средняя продолжительность жизни больных, мес. (95% ДИ)	Ошибка
≤5	17	39,621 (36,964–42,277)	1,355
6–7	29	46,961 (40,360–53,561)	3,368
8–9	44	36,445 (31,676–41,214)	2,433
10–11	70	22,988 (18,938–27,039)	2,067
12–13	88	18,048 (12,512–23,584)	2,824
≥14	97	4,714 (0,721–8,708)	2,038

Таким образом, для определения вероятности наступления смерти больного ЦП в ЛОТП в течение не менее 12 месяцев полученный балл индекса AFMLT следует сопоставить со шкалой, представленной на рисунке 1.

Для наглядного подтверждения эффективности нового индекса приводим ряд клинических наблюдений.

Пример 1. Больной Д., 55 лет, 13.05.2015 г. включен в ЛОТП с диагнозом «цирроз печени в исходе хронической алкогольной интоксикации, острая печеночная недостаточность, тромбоз воротной вены». В ходе стандартного лабораторного обследования больного установлено: уровень лейкоцитов – $2,0 \times 10^9/\text{л}$, билирубина – 2,7 мг/дл, креатинина – 1,6 мг/дл, Na – 136 ммоль/л, международное нормализованное отношение (МНО) – 1,7. По стандартной формуле был рассчитан MELD-Na (21 балл), 3-месячная летальность составила 19,6%. Произведен расчет индекса AFMLT исходя из следующих данных: возраст больного (A) 55 лет – 3 балла; острая печеночная недостаточность (F) – 2 балла; MELD-Na (M) 21 – 3 балла; уровень лейкоцитов (L) – $2,0 \times 10^9/\text{л}$ – 4 балла; есть тромбоз воротной вены (T) – 1 балл. AFMLT = $3 + 2 + 3 + 4 + 1 = 13$ баллов. Риск смерти в течение 1 года для данного больного составлял 88%. Учитывая тяжесть состояния, пациент был помещен в стационар для лечения и подготовки к трансплантации печени. На фоне абстиненции и проведенного лечения состояние больного улучшилось – индекс AFMLT спустя 15 дней госпитализации составил 11

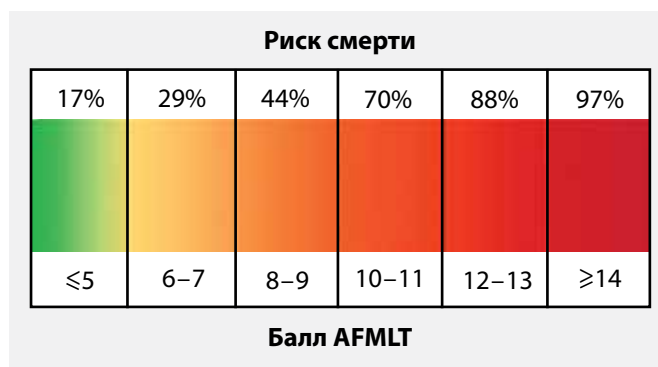


Рисунок 1. Шкала оценки риска смерти больных циррозом печени, находящихся в листе ожидания трансплантации печени, по индексу AFMLT

Figure 1. Scale for assessing the risk of death in patients with cirrhosis on a liver transplant waiting list using the AFMLT index

баллов, риск смерти снижен до 70%, однако больной по-прежнему нуждается в трансплантации печени.

Пример 2. Больной К., 32 года, 05.06.2019 г. включен в ЛОТП с диагнозом «цирроз печени в исходе вирусного гепатита С, хроническая печеночная недостаточность, тромбоз воротной вены». В ходе стандартного лабораторного обследования больного установлено: уровень лейкоцитов – $2,3 \times 10^9/\text{л}$, билирубина – 8,4 мг/дл, креатинина – 1,9 мг/дл, Na – 141 ммоль/л, МНО – 1,7, MELD-Na – 27 баллов, 3-месячная летальность – 19,6%. Произведен расчет индекса AFMLT исходя из следующих данных: возраст больного (A) 32 года – 1 балл; хроническая печеночная недостаточность (F) – 1 балл; индекс MELD-Na (M) 27 – 4 балла; уровень лейкоцитов (L) – $2,3 \times 10^9/\text{л}$ – 4 балла; тромбоз воротной вены (T) – 1 балл. AFMLT = $1 + 1 + 4 + 4 + 1 = 11$ баллов. Риск смерти в течение 1 года для больного составлял 70%. Учитывая тяжесть состояния, пациент был помещен в стационар для лечения и подготовки к трансплантации печени.

Пример 3. Больной И., 45 лет, 10.04.2019 г. включен в ЛОТП с диагнозом «цирроз печени в исходе вирусного гепатита С, хроническая печеночная недостаточность». В ходе стандартного лабораторного обследования больного установлено: уровень лейкоцитов – $3,1 \times 10^9/\text{л}$, билирубина – 3,9 мг/дл, креатинина – 1,1 мг/дл, Na – 140 ммоль/л, МНО – 1,6, MELD-Na – 18 баллов, 3-месячная летальность – 6,0%. Произведен расчет индекса AFMLT исходя из следующих данных: возраст больного (A) 45 лет – 2 балла; хроническая печеночная недостаточность (F) – 1 балл; MELD-Na (M) 18 – 2 балла; уровень лейкоцитов крови (L) $3,1 \times 10^9/\text{л}$ – 3 балла; тромбоза воротной вены (T) нет – 0 баллов. AFMLT = $2 + 1 + 2 + 3 + 0 = 8$ баллов. Риск смерти в течение 1 года для данного больного составил 44%. В течение 7 месяцев пациент находился в ЛОТП, ему проводилась патогенетическая и симптоматическая терапия. На фоне лечения

состояние больного оставалось стабильным, наступила рекомпенсация функции печени, в связи с чем он был выведен из ЛОТП. На момент делистинга индекс AFMLT составлял 5 баллов, риск смерти – 17%.

Пример 4. Больной М., 32 года, 02.03.2016 г. включен в ЛОТП с диагнозом «цирроз печени в исходе хронической алкогольной интоксикации, острая печеночная недостаточность». В ходе стандартного лабораторного обследования больного установлено: уровень лейкоцитов – $3,1 \times 10^9/\text{л}$, билирубина – 6,8 мг/дл, креатинина – 2,4 мг/дл, Na – 133 ммоль/л, МНО – 2,0, MELD-Na – 31 балл, 3-месячная летальность – 52,6%. Произведен расчет индекса AFMLT исходя из следующих данных: возраст больного (А) 32 года – 1 балл; острая печеночная недостаточность (F) – 2 балла; индекс MELD-Na (M) 31 – 4 балла; уровень лейкоцитов крови (L) $3,1 \times 10^9/\text{л}$ – 3 балла; тромбоз воротной вены (Т) нет – 0 баллов. $\text{AFMLT} = 1 + 2 + 4 + 3 + 0 = 10$ баллов. Риск смерти в течение 1 года для данного больного составлял 70%. Учитывая тяжесть состояния, пациент помещен в стационар для лечения и подготовки к трансплантации печени. 26.05.2016 г. больному выполнена трансплантация печени. Длительность нахождения в ЛОТП – 2,5 месяца.

Пример 5. Больной А., 61 год, 19.12.2019 г. включен в ЛОТП с диагнозом «цирроз печени в исходе вирусного гепатита С, хроническая печеночная недостаточность». В ходе стандартного лабораторного обследования больного установлено: уровень лейкоцитов – $4,0 \times 10^9/\text{л}$, билирубина – 3,8 мг/дл, креатинина – 1,1 мг/дл, Na – 139 ммоль/л, МНО – 1,3, MELD-Na – 16 баллов, 3-месячная летальность – 6,0%. Произведен расчет индекса AFMLT исходя из следующих данных: возраст больного (А) 61 год – 4 балла; хроническая печеночная недостаточность (F) – 1 балл; индекс MELD-Na (M) 16 – 1 балл; уровень лейкоцитов крови (L) $4,0 \times 10^9/\text{л}$ – 1 балл; тромбоз воротной вены (Т) нет – 0 баллов. Индекс AFMLT = 4 + 1 + 1 + 1 + 0 = 7 баллов. Риск смерти в течение 1 года для данного больного составлял 29%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Трансплантация в настоящее время стала единственным эффективным методом, повышающим выживаемость пациентов с терминальной стадией заболевания печени. Несмотря на осознание обществом необходимости и оправданности этой технологии, дальнейшему развитию трансплантологии препятствуют вопросы религиозного, нравственного, этического плана, целесообразность емких материальных затрат. Сдерживающим фактором развития трансплантации во всем мире остается дефицит донорских органов. По этой причине время ожидания операции нередко увеличивается, что влечет за собой рост летальных исходов.

Решением вопроса оценки статуса больного и неотложности проведения ТП становится разработка различных прогностических моделей, позволяющих стратифицировать потенциальных реципиентов печени. Однако большинство из известных оценочных методов, в силу низкой специфичности и чувствительности, не позволяют точно определить вероятность наступления неблагоприятного исхода (смерти) у больных, что требует модификации уже известных прогностических моделей или создания новых способов оценки.

В ходе проведенного исследования был создан новый, достаточно простой в клиническом применении, не требующий привлечения дополнительных материальных средств инструмент (индекс) для оценки тяжести ЦП и годичного риска смерти больного, находящегося в ЛОТП. Повысить точность нового индекса удалось за счет учета ряда факторов-предикторов, ранее не вошедших в один из наиболее популярных методов, оценивающих тяжесть хронического заболевания печени и шансы на выживание, – MELD-Na. Такие факторы, как возраст больного, уровень лейкоцитов, характер печеночной недостаточности и наличие тромбоза воротной вены, наряду с MELD-Na, показали статистически значимое влияние на течение цирроза и смерть больных в ЛОТП.

ROC-анализ для разработанного индекса AFMLT показал увеличение его предсказательной способности до 80,1% в сравнении с MELD-Na (72,3%) при меньшем уровне прогностической ошибки (соответственно 0,027 и 0,038), что позволяет прогнозировать риск смерти для больных терминальным циррозом печени с достаточно высокой вероятностью (рис. 2).

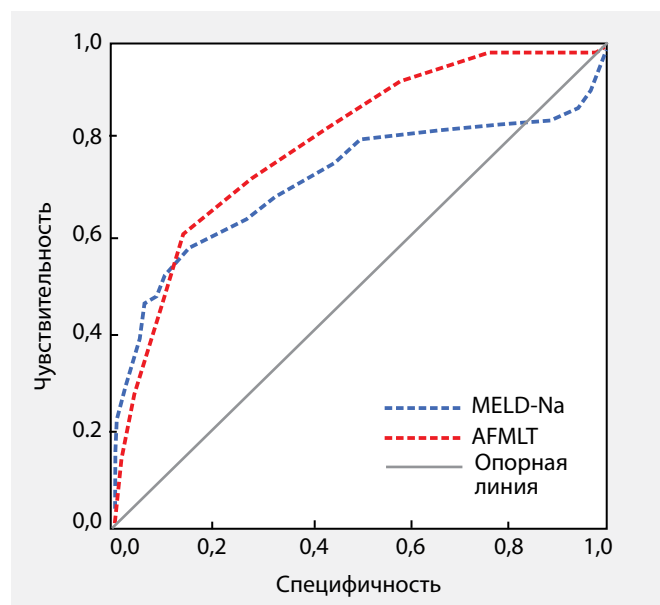


Рисунок 2. Характеристика предсказательной способности индекса AFMLT в сравнении с MELD-Na

Figure 2. Predictive power of the AFMLT index as compared to MELD-Na

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, новый оригинальный способ позволяет без привлечения дополнительных материальных средств, используя входящие в стандарт обследования показатели, повысить точность оценки риска развития неблагоприятного исхода (смерти) больного циррозом печени в течение одного года в любое время его применения. Кроме этого, методика позволит объективно определять приоритетность выполнения трансплантации печени.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13:818–29. PMID: 3928249.
2. Vincent J-L, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med.* 1996;22:707–10. PMID: 8844239. doi:10.1007/bf01709751
3. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40:373–83. PMID: 3558716. doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8
4. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973;60:646–9. PMID: 4541913. doi:10.1002/bjs.1800600817
5. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology.* 2007;45:797–805. PMID: 17326206. doi:10.1002/hep.21563
6. Samiullah S, Qasim R, Khalid S, Hussain BG, Mukhtair J, Akbar Yo. Evaluation of creatinine-modified Child Pugh score for predicting short term prognosis in patients with decompensated cirrhosis of the liver as compare to original Child Pugh score. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2009;21:64–7. PMID: 20524472.
7. *Health Resources and Services Administration, U.S. Organ Procurement and Transplantation Network. MELD serum sodium policy changes.* Published November 11, 2015. Accessed March 12, 2020. Available from: <https://optn.transplant.hrsa.gov/news/meld-serum-sodium-policy-changes>
8. Biselli M, Gitto S, Gramenzi A, et al. Six score systems to evaluate candidates with advanced cirrhosis for orthotopic liver transplant: which is the winner? *Liver Transpl.* 2010;16:964–73. PMID: 20677287. doi:10.1002/lt.22093
9. Тайшин Д.О., Солдатова Г.С. Анализ прогностических шкал для оценки исхода цирроза печени. *Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина.* 2014;12(2):76–85. [Tayshin DO, Soldatova GS. Analysis of prognostic scales for the assessment of outcome of liver cirrhosis. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seria: Biologia, klinicheskaya meditsina.* 2014;12(2):76–85. (In Russ.)]

10. Steyerberg EW, Eijkemans MJ, Harrell FE Jr, Habbema JD. Prognostic modelling with logistic regression analysis: a comparison of selection and estimation methods in small data sets. *Stat Med.* 2000;19:1059–79. PMID: 10790680. doi:10.1002/(sici)1097-0258(20000430)19:8<1059::aid-sim412>3.0.co;2-0

11. Van Smeden M, de Groot JAN, Moons KG, et al. No rationale for 1 variable per 10 events criterion for binary logistic regression analysis. *BMC Med Res Methodol.* 2016;16:163. PMID: 27881078. PMID: PMC5122171. doi:10.1186/s12874-016-0267-3

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Коробка Вячеслав Леонидович, д. м. н., главный врач Ростовской областной клинической больницы; доцент кафедры хирургии №4, Ростовский государственный медицинский университет (Ростов-на-Дону, Россия). ORCID ID: 0000-0003-3205-4647

Кострыкин Михаил Юрьевич, к. м. н., врач-хирург, Ростовская областная клиническая больница (Ростов-на-Дону, Россия). ORCID ID: 0000-0002-8310-8732. E-mail: michael_cs@mail.ru

Пак Екатерина Сергеевна, врач-гастроэнтеролог, Ростовская областная клиническая больница (Ростов-на-Дону, Россия). ORCID ID: 0000-0002-9552-2666

Даблиз Рашад Омар, врач-хирург, Ростовская областная клиническая больница (Ростов-на-Дону, Россия). ORCID ID: 0000-0003-4839-0960

Шаповалов Александр Михайлович, к. м. н., врач-хирург, Ростовская областная клиническая больница (Ростов-на-Дону, Россия). ORCID ID: 0000-0002-1942-7122

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

AUTHOR CREDENTIALS

Korobka Vyacheslav L., Dr. of Sci. (Med.), Head Doctor, Rostov Regional Clinical Hospital; Associate Professor, Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia). ORCID ID: 000-0003-3205-4647

Kostrykin Mikhail Yu., Cand. of Sci. (Med.), Surgeon, Rostov Regional Clinical Hospital (Rostov-on-Don, Russia). ORCID ID: 0000-0002-8310-8732. E-mail: michael_cs@mail.ru

Pak Ekaterina S., Gastroenterologist, Rostov Regional Clinical Hospital (Rostov-on-Don, Russia). ORCID ID: 0000-0002-9552-2666

Dabliz Rashad O., Surgeon, Rostov Regional Clinical Hospital (Rostov-on-Don, Russia). ORCID ID: 0000-0003-4839-0960

Shapovalov Alexander M., Cand. of Sci. (Med.), Surgeon, Rostov Regional Clinical Hospital (Rostov-on-Don, Russia). ORCID ID: 0000-0002-1942-7122

Conflict of interest: none declared.

Funding: the study did not have sponsorship.