

FACTORII DE RISC ȘI TIMPUL DE AȘTEPTARE PE LISTA DE TRANSPLANT DE FICAT: A BAZEI DE DATE DIN REPUBLICA MOLDOVA

Victor Pîrvu

L.C.Ș., Laboratorul de chirurgie reconstructivă”

Autor corespondent: Victor Pîrvu; e-mail: vicu_99@mail.ru

Rezumat

Transplantul hepatic este un tratament important pentru insuficiență hepatică acută și boala hepatică în stadiu terminal. În 2002, modelul pentru boala hepatică în stadiu terminal (MELD) a fost incorporat pentru a acorda prioritate pacienților care așteaptă transplant hepatic. Deși există date despre modul în care scorul MELD afectează timpul de așteptare, există o lipsă de literatură cu privire la alte componente. Ne-am propus să evaluăm factorii care afectează timpul de așteptare pentru TH. Folosind baza de date din Republica Moldova au fost incluși pacienții cu vârsta cuprinsă între 18-65 de ani listați pentru transplanți hepatic în perioada 2013-2022. Variabilele testate în model au inclus caracteristicile pacientului, analize biochimice, scorul MELD și grupa de sânge ABO. Scorul MELD este utilizat în prioritizarea alocării ficatului și era de așteptat să prezică timpul pe lista de așteptare. Ventilația mecanică și alți markeri ai severității bolii sunt asociați cu scoruri MELD mai mare, prin urmare, timpul de așteptare mai scurt. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a aborda motivele variației timpului de așteptare în încercarea de a reduce timpul pînă la TH, de a standardiza procesul de listare și de a îmbunătăți rezultatele pacienților.

Cuvinte-cheie: Transplant hepatic, scor MELD, insuficiență hepatică acută

Summary

Risk factors and waiting time on the liver transplant patients list from the Republic of Moldova

Liver transplantation is an important treatment for acute liver failure and end-stage liver disease. In 2002, the model for end-stage liver disease (MELD) was incorporated to prioritize patients awaiting liver transplantation. While there are data on how the MELD score affects wait time, there is a dearth of literature regarding other components. We aimed to evaluate the factors affecting the waiting time for TH. Using the database from the Republic of Moldova, patients aged 18-65 listed for liver transplants in the period 2013-2022 were included. Variables tested in the model included patient characteristics, biochemical analyses, MELD score, and ABO blood group. The MELD score is used in prioritizing liver allocation and was expected to predict time on the waiting list. Mechanical ventilation and other markers of disease severity are associated with higher MELD scores, thus shorter waiting time. Further research is needed to address the reasons for variation in waiting time in an attempt to reduce time to TH, standardize the listing process and improve patient outcomes.

Keywords: Liver transplantation, MELD score, acute liver failure

Резюме

Факторы риска и время ожидания в очереди на трансплантацию печени: из базы данных Республики Молдова

Трансплантация печени является важным методом лечения острой печеночной недостаточности и терминальной стадии заболевания печени. В 2002 году была включена модель терминальной стадии заболевания печени (MELD) для определения приоритетности пациентов, ожидающих трансплантации печени. Хотя есть данные о том, как оценка MELD влияет на время ожидания, литературы по другим компонентам не хватает. Мы стремились оценить факторы, влияющие на время ожидания TH. Используя базу данных из Республики Молдова, были включены пациенты в возрасте 18-65 лет, находящиеся в очереди на трансплантацию печени в период 2013-2022 гг. Переменные, протестированные в модели, включали характеристики пациента, биохимический анализ, оценку MELD и группу крови ABO. Оценка MELD используется для определения приоритетности распределения печени и, как ожидается, предсказывает время нахождения в листе ожидания. Искусственная вентиляция легких и другие маркеры тяжести заболевания связаны с более высокими баллами по шкале MELD и, таким образом, с более коротким временем ожидания. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить причины различий во времени ожидания, чтобы попытаться сократить время до TH, стандартизировать процесс регистрации и улучшить результаты лечения пациентов.

Ключевые слова: Трансплантация печени, шкала MELD, острая печеночная недостаточность

Introducere. Transplantul hepatic reprezintă tratamentul important pentru insuficiența hepatică acută și boala hepatică în stadiu terminal. Anterior, prioritizarea beneficiarilor de transplant hepatic se baza pe timpul petrecut pe lista de așteptare. Cu toate acestea, de la trecerea la alocarea organului bazată pe severitatea bolii, ratele de transplant s-au îmbunătățit, cu o reducere concomitentă a deceselor pe lista de așteptare pentru transplant hepatic [1, 2, 3]. Cererea tot mai mare de resurse limitate are ca rezultat timpul de așteptare mai lung pe lista de așteptare pentru transplant hepatic.

Scorul MELD este un sistem de notare dezvoltat inițial după plasarea șuntului porto-sistemic intra-hepatic transjugular [4, 5]. Ulterior a fost ajustat și validat pentru a prezice mortalitatea la 3 luni la toți pacienții cu ciroză decompensată cu o bună acuratețe [5]. Bilirubina serică, creatinina serică și raportul internațional normalizat (INR) constituie scorul MELD și fiecare componentă este evaluată independent pentru a ajunge la scorul general. United Network for Organ Sharing (UNOS) a adoptat scorul MELD în 2002 ca instrument principal pentru prioritizarea pacienților care așteaptă transplant hepatic, pe baza severității bolii. Deși scorul MELD a îmbunătățit predicțiile privind riscul de mortalitate în timp ce se afla pe lista de așteptare, mulți factori independenți care se așteaptă să crească timpul de așteptare pe lista de transplant nu au fost pe deplin evaluați.

Hiponatremia este o complicație a cirozei hepatice, rezultată din sindromul hepatorenal, ascită și consumul cronic de diuretice [6]. Deși sodiul seric nu s-a dovedit a fi un predictor independent de deces, acesta este asociat cu o mortalitate mai mare [6,7]. Regatul Unit MELD (UKELD) încorporează sodiul în calculul și scorul său pentru alocarea hepatică. MELD-Na modificat ia în considerare sodiul seric. Albumina este un alt factor inclus în scorul Child-Turcotte-Pugh, care a fost o clasificare a severității bolii utilizată concomitent cu modelul de așteptare-timpul menționat mai sus. Hipoalbuminemia este un marker al malnutriției și, în ciroză hepatică, s-a dovedit a fi disfuncția ficatului. Astfel, există rapoarte contradictorii cu privire la validarea albuminei ca factor de risc independent pentru deces [8,9].

Există și alți factori care par să joace un rol în severitatea bolii. De exemplu, carcinomul hepatocelular poate alocă puncte de excepție MELD și, la rândul său, poate reduce timpul de așteptare. De asemenea, nevoia de terapie intensivă și/sau ventilație mecanică poate, de asemenea, să prioritizeze candidații pe lista de transplant hepatic.

Scopul studiului. Acest studiu și-a propus să evalueze factorii care afectează timpul de așteptare pentru transplantul de ficat din Republica Moldova.

Material și Metode. În studiu au fost incluși 265

de pacienți cu ciroză hepatică de diferite etiologii din lista de așteptare pentru TH, în perioada februarie 2013 – ianuarie 2022. Dintre acestea, 154 de bărbați (58,11%) și 111 de femei (41,88%). Vârsta medie în lotul de studiu a fost determinată de $47,75 \pm 9,99$ ani. Cazurile care mai erau pe lista de așteptare pentru transplant hepatic după data de 12.01.2022 nu au fost incluși în studiu.

Rezultate. Doar 118 (44,5%) au fost supuși transplantului hepatic de pe lista de așteptare, în timp ce 100 (37,7%) au decedat în perioada de așteptare. Distribuția pe grupe de sânge a fost similară între grupuri, cu predominarea grupei A 116 (43,8%), Rh pozitiv în toate grupele. Mai mulți factori, în afară de severitatea bolii, au contribuit, de asemenea, la timpul de așteptare. S-a observat că cei mai mulți pacienți incluși în lista de așteptare au fost cu vârstă cuprinsă între 46-55 ani (39,31%) vs 36-45 ani (25,95%) vs 56-65 ani (23,28%). Astfel, remarcăm că populația aptă de muncă este expusă riscului cel mai mult de a fi infectați. Acest lucru se poate datora mai multor factori, inclusiv probabilitatea crescută de decompensare rapidă a bolii care se manifestă la adulții de vârstă mijlocie, spre deosebire de adulții tineri. În cadrul cercetării, un alt factor important a fost grupa sanguină ABO. Nu este exclus ca pacienții cu grupa sanguină mai puțin frecventă să aștepte mai mult timp lista de așteptare, deși transplantul în grupurile ABO este efectuat în unele circumstanțe emergente. Grupele sanguine ABO au influențat de asemenea timpul de așteptare, pacienți cu grupa A au fost 116 (43,8%) vs grupa B - 53 (20%) vs grupa O - 83 (31,3%) vs grupa IV - 13 (4,9%). Astfel cu grupa A au fost cei mai mulți pacienți, care de asemenea este un prognostic pentru aceasta grupă să fie mai expuși riscului de infecție virală. Având în vedere eterogenitatea în distribuția grupurilor ABO în populație, disponibilitatea organelor va fi diferită.

Discuții. Rezultatele noastre arată că cei cu sodiu seric mai scăzut au avut un timp de așteptare mai scurt în comparație cu candidații cu sodiu mai mare. Astfel, hipertensiunea portală datorită cirozei induce vasodilatație sistemică și splanhnică, cu activarea ulterioară a sistemului renină-angiotensină-aldosteron și hiponatremie [10]. În privințe similare, hiponatremia s-a dovedit a fi un detector precoce al disfuncției renale la pacienții cu ciroză și, prin urmare, crește mortalitatea pe lista de așteptare [11, 12]. Severitatea hiponatremiei poate fi asociată cu severitatea generală a cirozei și a bolii hepatice în stadiu terminal, precum și cu scăderea funcției renale, cu impact asupra scorului MELD. Studiile au arătat acum că adăugarea de sodiu la modelul MELD poate avea valori de prognostic îmbunătățite [11, 13]. De asemenea, hipoalbuminemia este asociată cu un timp mai scurt pe lista de așteptare. Deoarece albumina este un indiciu

al stării nutriționale, la niveluri din ce în ce mai scăzute poate fi rezultatul scăderii funcției hepatice sintetice, care s-ar corela cu INR crescut. Deși Merli și colab nu au determinat albumina ca fiind un factor de risc independent pentru mortalitate în rândul pacienților cu ciroză, alte studii au constatat că pentru fiecare 1 g de reducere a albuminei serice, riscul de deces crește cu 45%, devine un predictor cheie al mortalității pentru lista de așteptare, în special în rândul celor cu MELD <15 [8, 13, 14]. Această constatare merită luată în considerare dacă includerea nivelurilor de albumină serică în modelele viitoare de alocare. Alți factori de severitate a bolii contribuie, de asemenea, la timpul de așteptare. Punctele de excepție MELD și ventilația mecanică actuală au explicat severitatea bolii și reflectă nevoia de transplant hepatic emergent. Complicațiile cirozei, cum ar fi prezența și gradul de ascită, micșorează, de asemenea, timpul de așteptare. În plus, prezența sindromului hepatopulmonar, a hipertensiunii portopulmonare, a hemoragiei din varice esofagiene și a infecției, care poate duce la un prognostic mai rezervat, trebuie să fie elucidate și luată în considerare în alocarea ficatului [15]. Punctele de excepție MELD pentru HCC și acordarea de prioritate mai mare pacienților cu ventilație mecanică/alt suport de viață, reprezintă încercări de a reduce mortalitatea pe lista de așteptare cu modelul determinat de severitate. O validare recentă a MELD >40 a arătat că acești candidați au de fapt o mortalitate mai mare pe lista de așteptare decât cei cu HCC, în ciuda scorului general mai mare în rândul pacienților cu HCC datorită punctelor de excepție [16]. Acest lucru indică necesitatea reevaluării factorilor semnificativi care pot identifica mai mulți candidați care ar beneficia de transplantul precoce, îmbunătățind astfel supraviețuirea pe lista de așteptare.

Modelul bazat pe severitate pe care UNOS l-a adoptat cu aproape două decenii în urmă a făcut progrese mari în scăderea mortalității pe lista de așteptare. Cu toate acestea, după cum a indicat acest studiu și rapoartele anterioare, alți factori trebuie să fie luați în considerare care influențează atât timpul de așteptare, cât și supraviețuirea candidaților pentru transplant hepatic [16, 17].

Concluzii. Astfel, scorul MELD este o parte importantă a prognozei timpului de așteptare pentru transplant. Cu toate acestea, nu este singurul determinant. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a aborda motivele variației timpului de așteptare între diferiți factori de risc în încercarea de a reduce timpul de așteptare, de a standardiza procesul de listare și de a îmbunătăți rezultatele pacienților.

Declarația de conflicte de interes. Nu există.

Declarația de finanțare. În cadrul proiectului 20.80009.8007.37 „Bolile cronice hepatice și pancreatice: aspecte nutriționale și chirurgicale”.

Lista abrevierilor

HCC - hepatocarcinom

INR - raportul internațional normalizat al timpului de protrombină

MELD - Model for End-Stage Liver Disease

TH - transplant hepatic

UKELD - United Kingdom End-Stage Liver Disease

UNOS - United Network for Organ Sharing

Bibliografie

1. Alberino F, Gatta A, Amodio P, et al. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. *Nutrition*. 2001;17:445–450.
2. Bernardi M, Gitto S, Biselli M. The MELD score in patients awaiting liver transplant: strengths and weaknesses. *J Hepatol*. 2011;54:1297–1306.
3. Borroni G, Maggi A, Sangiovanni A, Cazzaniga M, Salerno F. Clinical relevance of hyponatraemia for the hospital outcome of cirrhotic patients. *Dig Liver Dis*. 2000;32:605–610.
4. Brown RS, Jr, Lake JR. The survival impact of liver transplantation in the MELD era, and the future for organ allocation and distribution. *Am J Transplant*. 2005;5:203–204.
5. Cholongitas E, Burroughs AK. The evolution in the prioritization for liver transplantation. *Ann Gastroenterol*. 2012;25:6–13.
6. Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, Harper A, Merion R, Wolfe R, United Network for Organ Sharing Organ Procurement and Transplantation Network Liver and Transplantation Committee Results of the first year of the new liver allocation plan. *Liver Transpl*. 2004;10:7–15.
7. Gunsar F, Raimondo ML, Jones S, et al. Nutritional status and prognosis in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:563–572.
8. John S, Thuluvath PJ. Hyponatremia in cirrhosis: pathophysiology and management. *World J Gastroenterol*. 2015;21:3197–3205.
9. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33:464–470.
10. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med*. 2008;359:1018–1026.
11. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000;31:864–871.
12. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant*. 2005;5:307–313.
13. Merli M, Riggio O, Dally L. Does malnutrition affect survival in cirrhosis? PINC (Policentrica Italiana Nutrizione Cirrosi) *Hepatology*. 1996;23:1041–1046.
14. Myers RP, Tandon P, Ney M, et al. Validation of the five-variable Model for End-stage Liver Disease (5vMELD) for prediction of mortality on the liver transplant waiting list. *Liver Int*. 2014;34:1176–1183.
15. Porcel A, Díaz F, Rendón P, Macías M, Martín-Herrera L, Girón-González JA. Dilutional hyponatremia in patients with cirrhosis and ascites. *Arch Intern Med*. 2002;162:323–328.
16. Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, Descalzi VI, Podesta LG, Villamil FG. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transpl*. 2005;11:336–343.