

Lek. Rafał Stankiewicz

**Ocena czynników prognostycznych i wyników leczenia
ostrej niewydolności wątroby przeszczepieniem**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w
dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor:

Prof. dr hab. n. med. Waldemar Patkowski

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby

Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



**Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**

Warszawa 2019

Lek. Rafał Stankiewicz

Ocena czynników prognostycznych i wyników leczenia ostrej niewydolności wątroby przeszczepieniem

STRESZCZENIE

W ciągu ostatnich kilku dekad przeszczepianie wątroby (LTx, ang. *Liver Transplantation*) stało się standardową metodą leczenia skrajnej niewydolności tego narządu, w tym jej ostrej postaci (ALF, ang. *Acute Liver Failure*). Istnieje, niestety, różnica w przeżyciu chorych po LTx operowanymi ze wskazań elektywnych oraz pilnych, na niekorzyść tych drugich. Wobec ograniczonej puli dostępnych narządów, zachodzi konieczność podjęcia próby identyfikacji tej grupy chorych z ALF, którzy nie odniosą korzyści z LTx.

Celem pracy była ocena wyników przeżycia chorych leczonych przeszczepieniem wątroby z powodu jej ostrej niewydolności oraz stworzenie możliwego do zastosowania w praktyce klinicznej modelu predykcyjnego wczesnego zgonu po LTx z powodu ALF.

Badanie było oparte na kohorcie chorych, leczonych przeszczepieniem wątroby z powodu jej ostrej niewydolności w Klinice Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby w okresie od stycznia 2001r. do grudnia 2017r. Grupę badaną stanowiło 115 pacjentów. Do badania włączono chorych z rozpoznaną ostrą niewydolnością wątroby, którzy zostali zakwalifikowani do przeszczepienia wątroby oraz doszło u nich do rozpoczęcia procedury.

Wpływ analizowanych zmiennych na przeżycie wyznaczono na podstawie metod regresji logistycznej. Kryterium włączenia zmiennych do analizy wieloczynnikowej była istotność statystyczna uzyskana w analizach jednoczynnikowych. Modele wieloczynnikowe wyznaczano stosując metodę regresji krokowej. Punkty odcięcia dla przedoperacyjnego stężenia amoniaku i liczby jednostek przetoczonego koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) dla predykcji zgonu wyznaczono na podstawie analizy przebiegu krzywych ROC (ang. *Receiver Operating Characteristics*). Ilorazy szans (OR, ang. *Odds Ratio*) oraz pola pod wykresem krzywej ROC (AUC, ang. *Area Under the Curve*) zostały przedstawione z 95% przedziałami ufności (95%

CI, ang. *95% Confidence Interval*). Wyniki, dla których poziom istotności był $< 0,05$, uznawano za istotne w sensie statystycznym. Analiza statystyczna została przeprowadzona przy pomocy programu STATISTICA 13 (StatSoft Inc, Tulsa, OK, USA).

W badanej grupie było 71 kobiet (61,74%). Średnia wieku wyniosła niespełna 32 lata. Najczęstszymi zidentyfikowanymi etiologiami ALF była ostra postać choroby Wilsona (19,13%) oraz zatrucie muchomorem sromotnikowym (15,65%). Najczęstszym typem ALF była jej nadostra postać (59,80%). Wszyscy chorzy znaleźli się w grupie pilności przeszczepienia 1A wg UNOS. Transplantację wątroby wykonywano najczęściej z wykorzystaniem techniki zespolenia żył głównych dolnych sposobem piggy-back (51,79%) bez użycia biopompy. Drogi żółciowe zespalano sposobem koniec do końca, dren Kehra pozostawiono w 13,9% przypadków.

Przeżycie po przeszczepieniu wątroby ukształtowało się na poziomie 76,5%, 71,0% oraz 69,96% odpowiednio dla przeżycia 31-dniowego, rocznego oraz 3-letniego. Czynniki ryzyka dla wczesnego (do 31 dnia po LTx) zgonu były: nieznana etiologia ALF ($p=0,045$), niska punktacja GCS ($p=0,039$), wodobrzusze ($p=0,008$), wysokie stężenie mleczanów w surowicy krwi ($p=0,009$), wysokie stężenie amoniaku w surowicy krwi ($p=0,015$), przedoperacyjna konieczność stosowania amin wazopresyjnych ($p=0,002$), wentylacji mechanicznej ($p=0,047$) oraz systemu dializ albuminowych „Prometeusz” ($p=0,044$), wystąpienie zespołu poreperfuzyjnego ($p=0,049$), liczba przetoczonych w trakcie przeszczepienia jednostek KKCz ($p=0,004$) i świeżo mrożonego osocza ($p=0,013$) oraz zespolenie dróg żółciowych z wykorzystaniem drenu Kehra ($p=0,008$). Przeprowadzona analiza wieloczynnikowa wykazała, że stężenie amoniaku w surowicy krwi ($p=0,039$) i liczba przetoczonych w trakcie przeszczepienia jednostek KKCz ($p=0,003$) były niezależnymi czynnikami ryzyka wczesnego zgonu po LTx.

Analiza przebiegu krzywych ROC wykazała, że optymalnym punktem odcięcia dla predykcji wczesnego zgonu było stężenie amoniaku w surowicy krwi $\geq 365 \mu\text{g/dl}$ (AUC=0,6) z czułością na poziomie 26,1%, swoistością na poziomie 75,9% oraz śródoperacyjne przetoczenie ≥ 8 jednostek koncentratu krwinek czerwonych (AUC=0,762) z czułością na poziomie 65,2% oraz swoistością na poziomie 84,8%. Na podstawie powyższych czynników stworzono model predykcyjny wystąpienia wczesnego zgonu: $0,006 \times \text{stężenie amoniaku w surowicy krwi} + 0,215 \times \text{liczba przetoczonych jednostek KKCz}$. Optymalnym punktem odcięcia dla wprowadzonego modelu była wartość 3,231 (AUC=0,772) z czułością na poziomie 60,9% oraz swoistością na poziomie 84,8%.

Przeżycie wczesne po przeszczepieniu wątroby z powodu ALF wynoszące 77,0% w pełni uzasadnia wykorzystanie narządów dla tej grupy chorych. Na podstawie uzyskanych wyników określono czynniki ryzyka wczesnego zgonu po LTx. Wyjściowe prawdopodobieństwo zgonu jest zależne od stężenia amoniaku w surowicy krwi, jednak może ono ulec modyfikacji podczas transplantacji poprzez śródoperacyjne przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, co często zależy od warunków śródoperacyjnych. Wykorzystanie w praktyce klinicznej zaproponowanego modelu opartego na dwóch zidentyfikowanych czynnikach ryzyka z dużą czułością pozwala na przewidywanie wczesnego zgonu po transplantacji wątroby, lecz nie stanowi narzędzia pomocnego przy kwalifikacji do przeszczepienia.

prof. dr hab. n. med.
Waldemar Patkowski
specjalista chirurgii ogólnej, onkologicznej
i transplantologii klinicznej
4710067

Rafał Stankiewicz
lek. specjalista
chirurgii ogólnej
2604354