

DOI: 10.15825/1995-1191-2021-1-15-23

РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ В ЭПОХУ СОВРЕМЕННОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ГЕПАТИТА С

К.Ю. Кокина, Ю.О. Малиновская, Я.Г. Мойсюк

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

Появление препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) стало основой для формирования нового потенциала для лечения хронического гепатита С (ХГС) у больных с декомпенсированным циррозом печени, которые ранее не имели иной альтернативы, как трансплантация печени (ТП). Однако открытым остается вопрос оптимальных сроков проведения противовирусной терапии (ПВТ). **Цель:** представить спектр клинических исходов у пациентов с циррозом печени HCV-этиологии, получавших ПВТ ПППД и без нее, в листе ожидания ТП. **Материалы и методы.** Для исследования было отобрано 49 пациентов из листа ожидания с терминальной стадией заболевания печени в исходе ХГС. Данные были разделены на 2 группы: 1-я включала 40 пациентов, получавших ПВТ ПППД до ТП, 2-я – 9 пациентов без противовирусного лечения в листе ожидания ТП. **Результаты.** Выборка представлена в большинстве случаев пациентами с MELD-Na <20 баллов, и лишь у шести MELD-Na был больше 20 баллов, но не превышал 25 баллов. На момент анализа 38 пациентов достигли срока 12 недель после ПВТ. Из них у 35 (92,1%) зарегистрирован устойчивый вирусологический ответ (УВО). Из них в 51,4% (n = 18) случаев наблюдалось снижение MELD-Na. Изменения отсутствовали в 22,9% (n = 8), в то время как у 25,7% (n = 9) отмечено нарастание MELD-Na. В 42,8% (n = 15) случаев стойкая элиминация HCV-инфекции привела к делистингу. Среди пациентов без УВО во всех случаях (n = 3) зарегистрировано увеличение показателя MELD-Na. В группе без ПВТ у одного пациента наблюдалось улучшение функции печени (11,1%), у остальных MELD-Na либо оставался стабильным, либо продолжал расти: такие случаи составили равные доли по 44,5% (n = 4). При сравнении частоты летального исхода в зависимости от проведения ПВТ были получены статистически значимые различия (p < 0,001, V = 0,728). При отсутствии ПВТ шансы погибнуть в листе ожидания увеличивались в 66,5 раза (95% ДИ: 7,99–554). **Заключение.** Результаты нашего исследования продемонстрировали значимые преимущества проведения ПВТ ПППД для пациентов в листе ожидания с уровнем MELD-Na <25 баллов.

Ключевые слова: лист ожидания, трансплантация печени, противовирусная терапия, препараты прямого противовирусного действия.

OUTCOMES OF LIVER TRANSPLANTATION IN THE ERA OF MODERN ANTIVIRAL THERAPY FOR HEPATITIS C

K.Yu. Kokina, Yu.O. Malinovskaya, Ya.G. Moysyuk

Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

The emergence of direct-acting antivirals (DAAs) has become the basis for a new potential treatment for chronic hepatitis C (CHC) in patients with decompensated cirrhosis, who previously had no other alternative than liver transplantation (LT). However, optimal timing of antiviral therapy (AVT) remains an issue. **Objective:** to present a spectrum of clinical outcomes in LT waitlisted patients with HCV-related cirrhosis, who received and did not receive DAA therapy. **Materials and methods.** Enrolled for the study were 49 waitlisted patients with HCV-related end-stage liver diseases. The patients were divided into 2 groups: Group 1 included 40 patients who received DAA therapy before LT, while Group 2 consisted of 9 patients who did not receive antiviral treatment while on the LT waiting list. **Results.** The sample was represented in most cases by patients who had MELD/Na score <20. Only six had MELD/Na score >20, but <25. At the time of analysis, 38 patients had reached 12 weeks post AVT. Of these, 35 (92.1%) had sustained virologic response (SVR). Of these, 51.4% (n = 18) of cases showed decreased

Для корреспонденции: Кокина Ксения Юрьевна. Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2. Тел. (985) 814-36-34. E-mail: kseniaur@yandex.ru

Corresponding author: Kseniia Kokina. Address: 61/1, Shchepkina str., Moscow, 129110, Russian Federation. Phone: (985) 814-36-34. E-mail: kseniaur@yandex.ru

MELD/Na. There were no changes in 22.9% (n = 8). Increased MELD/Na was noted in 25.7% (n = 9). In 42.8% (n = 15) of cases, sustained elimination of HCV infection led to delisting. Among patients without SVR, increased MELD/Na was observed in all cases (n = 3). In the non-AVT group, one patient showed improved liver function (11.1%); in the rest, MELD/Na either remained stable or continued to increase – 44.5% (n = 4). A comparison of the frequency of deaths depending on AVT showed statistically significant differences ($p < 0.001$, $V = 0.728$). Among the non-AVT patients, the likelihood of waitlist death increased 66.5 times (95% CI: 7.99–554). **Conclusion:** DAA therapy carries significant advantages for waitlisted patients with MELD/Na score < 25 .

Keywords: waiting list, liver transplantation, antiviral therapy, direct-acting antivirals.

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении десятилетий хронический гепатит С (ХГС) остается наиболее частым показанием для ортотопической трансплантации печени во всем мире [1]. Появление препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) для лечения HCV-инфекции произвело революцию в области ТП. Основными достижениями современных схем противовирусной терапии (ПВТ) стали высокая эффективность и благоприятный профиль безопасности как для пациентов с декомпенсированным циррозом печени (Childs–Turcotte–Pugh (СТР) класс В и С), так и для лиц в посттрансплантационном периоде [2]. Однако новым предметом обсуждения стал вопрос выбора оптимальных сроков проведения терапии ПППД у пациентов в листе ожидания трансплантации печени [3].

Каждый год появляются новые данные о том, что устойчивый вирусологический ответ (УВО) у пациентов с декомпенсированным циррозом печени (СТР класса В и С) может привести к стабилизации или относительной компенсации функции печени, что дает основания рассчитывать на улучшение результатов посттрансплантационного периода, и возможно, снижению потребности в проведении пересадки печени в этой многочисленной когорте больных [4].

Однако лечение ХГС у кандидатов на ТП рекомендуется в случае, если MELD (Model for End-stage Liver Disease) не превышает 20 баллов. Выбор схемы ПВТ у этой когорты пациентов ограничен противопоказаниями для применения ингибиторов протеаз, и в Российской Федерации возможности клиницистов лимитированы тремя схемами ПВТ: софосбувир/даклатасвир, софосбувир/ледипасвир, софосбувир/велпатасвир с добавлением или без рибавирина. В то время как для реципиентов печени терапевтические возможности в рамках схем с ПППД не ограничены [5].

Противоречивыми являются данные и в отношении противовирусного лечения у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК). Поскольку для этой группы больных показания для ОТП часто не связаны с функциональным состоянием печени, следовательно, и достижение УВО не повлияет на прогноз. Более того, высказываются мнения о негативном влиянии ПППД на прогрессирование ГЦК и

рецидив опухолевого процесса в послеоперационном периоде [6, 7].

Немаловажным фактором, влияющим на эффективность работы трансплантационного центра, является состояние донорского ресурса. Зачастую дефицит донорских органов может стать причиной увеличения сроков ожидания пересадки печени и роста числа критической декомпенсации и летальных исходов до момента операции. Поэтому успешная ПВТ может стать неотъемлемым инструментом для повышения выживаемости в листе ожидания трансплантации печени [8].

Несмотря на то что дискуссии продолжаются, клиническая практика с каждым годом расширяет наши знания о влиянии ПВТ на функциональный потенциал печеночной ткани и формирует индивидуальные подходы для навигации этих конкурирующих проблем.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с марта 2016-го по апрель 2020 г. на базе центра трансплантации ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» показания к ОТП были установлены у 153 пациентов. Для исследования была отобрана медицинская документация всех пациентов, включенных в лист ожидания в связи с терминальной стадией заболевания печени в исходе ХГС – 49 человек (32%). Все данные изученной медицинской документации были разделены на 2 группы в зависимости от предоставления противовирусного лечения в листе ожидания ОТП. В 1-ю группу включены сведения 40 пациентов, получавших ПВТ ПППД до ОТП, во 2-ю группу – 9 пациентов без противовирусного лечения в листе ожидания ОТП. В исследуемой группе наблюдались следующие варианты исходов: трансплантация печени, делистинг, dropout (исключение из листа ожидания в связи с появлением противопоказаний к трансплантации), смерть.

Изученная медицинская документация в полной мере отвечала требованиям исследования: содержала необходимую информацию о физикальном статусе пациента, данные лабораторного и инструментального обследования для оценки динамики функции печени и осложнений цирроза печени в период наблюдения в листе ожидания и в посттрансплантационном периоде.

Оценка динамики функции печени проводилась посредством вычисления индекса MELD-На при включении в лист ожидания ОТП и на момент исхода. Разность этих показателей показывает динамику состояния и представлена Δ MELD-На. Делистинг пациентов в нашем центре осуществлялся при стабильно сохраняющемся MELD-На менее 15 баллов в течение 6 месяцев.

ПВТ в листе ожидания проводилась согласно актуальным рекомендациям по лечению ХГС у пациентов с циррозом печени. При декомпенсированном циррозе печени (СТР класс В и С) применялась схема лечения софосбувир + даклатасвир, и для трех пациентов с компенсированным циррозом печени и ГЦК были назначены схемы, содержащие ингибиторы протеазы (омбитасвир/ритонавир/паритапревир + дасабувир или глекапревир/пибрентасвир). Для оценки эффективности противовирусного лечения приняты следующие критерии вирусологического ответа:

- устойчивый вирусологический ответ – отрицательный результат полимеразной цепной реакции на РНК HCV через 12 недель после завершения ПВТ;
- рецидив – положительная РНК HCV через 12 недель после завершения ПВТ [9].

Поскольку у всех пациентов, включенных в лист ожидания, период до момента исхода различался, для стандартизации показателей тех или иных событий в исследуемых группах нами был использован индекс человеко-лет (person-years). Данный показатель введен профессиональным сообществом специалистов в области органного донорства и трансплантации донорских органов и используется в Научном регистре реципиентов трансплантатов (Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR), USA) для оценки исходов в листе ожидания. Индекс человеко-лет вычислялся путем деления количества дней в листе ожидания каждого кандидата на 365,25, что соответствует среднему числу дней в году. Коэффициент интересующего нас исхода определялся путем деления числа случаев на сумму человеко-лет в исследуемой группе и умножается на 100 (выражается в единицах – число случаев на 100 человеко-лет) [10].

$$\text{Индекс человеко-лет} = \frac{\text{Число дней в листе ожидания}}{365,25}$$

$$\text{Коэффициент исхода} = \frac{\text{Число случаев исхода}}{\text{Сумма индексов человеко-лет в исследуемой группе}} \times 100$$

Это позволяет сравнивать истинную летальность в листе ожидания в разные периоды функционирования программы и между центрами трансплантации

вне зависимости от абсолютного числа пациентов в листе и времени ожидания каждого кандидата. Так, если в листе ожидания с 1 января по 31 декабря состояло 100 человек, из них 25 наблюдались в листе 90 дней из этого периода, а 75 – 180 дней, то сумма индексов человеко-лет составит: $(90/365,25) \times 25 + (180/365,25) \times 75 = 43,12$. Если при этом 30 пациентов умерло, то коэффициент исхода составит $30/43,12 \times 100 = 69,5$ смертей на 100 человеко-лет. Другими словами, данный показатель характеризует исходы в листе ожидания, в котором наблюдались 100 человек в течение одного года.

Анализ данных проводился с помощью статистического пакета программ Statistica 13 и программы Jamovi (The jamovi project, 2020). Для характеристики исследуемой когорты по всем статистическим параметрам использовалась описательная статистика, которая определялась типом статистического параметра. Показатели с нормальным распределением представлены следующими величинами: среднее значение выборки и стандартное отклонение. Для описания количественных параметров с ненормальным распределением использовались медиана, 25-й и 75-й квартили. Для оценки нормальности распределения количественных данных применялись критерий Шапиро–Уилка, показатели асимметрии и эксцесса. При описании качественных параметров или количественных характеристик, принимающих только очень небольшое число значений, использовались частота и доля в процентах.

Статистическое сравнение средних значений количественных непрерывных переменных между двумя независимыми группами проводилось с помощью t-критерия Стьюдента (для показателей, распределенных приблизительно нормально). Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных или сравнении по порядковому показателю использовались U-критерий Манна–Уитни и критерий Краскела–Уоллиса. Проверка равенства дисперсий выполнена с помощью теста Ливиня. Для сравнения нескольких независимых совокупностей также применялся дисперсионный анализ.

С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический метод корреляции Спирмена. Для сравнения групп по бинарному признаку, выражающему клинический исход, были построены таблицы сопряженности. Для сравнения распределения качественных переменных использовался точный критерий Фишера. Оценка силы связи между признаками проводилась с применением критерия Крамера V и вычислением стандартизованных остатков для каждой ячейки в таблице сопряженности для определения вклада разных совокупностей

в формирование показателя взаимосвязи факторов. Для создания графика для визуализации силы связи между совокупностями таблицы сопряженности использована программа R версия 4.0.0. Оценка функции выживаемости пациентов проводилась методом Каплана–Мейера с помощью логарифмического рангового критерия, подразумевающего прогнозирование риска наступления летального исхода для пациентов в листе ожидания в зависимости от статуса относительно проведения ПВТ. Риск рассматривается как функция, зависящая от времени. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В анализ включены 49 пациентов, находившихся в листе ожидания трансплантации печени по поводу цирроза печени в исходе ХГС. Медиана возраст

та составила 52 [46; 59] года. При сравнении групп пациентов, получавших ПВТ и без нее, не выявлено значимых различий по гендерному составу, исходной стадии декомпенсации цирроза и времени наступления исхода после включения в лист ожидания (табл. 1). Все случаи летального исхода и dropout были обусловлены критической декомпенсацией цирроза печени.

Характеристика пациентов, получавших ПВТ ПППД

При включении в лист ожидания у 36 пациентов индекс MELD-Na не превышал 20 баллов, и у четырех (10%, 4/40) MELD-Na был в диапазоне от 21 до 25 баллов. На момент проведения анализа 38 пациентов достигли конечной точки оценки эффективности противовирусного лечения – 12 недель после окончания ПВТ (рис. 1). Из них у 92,1% ($n = 35/38$)

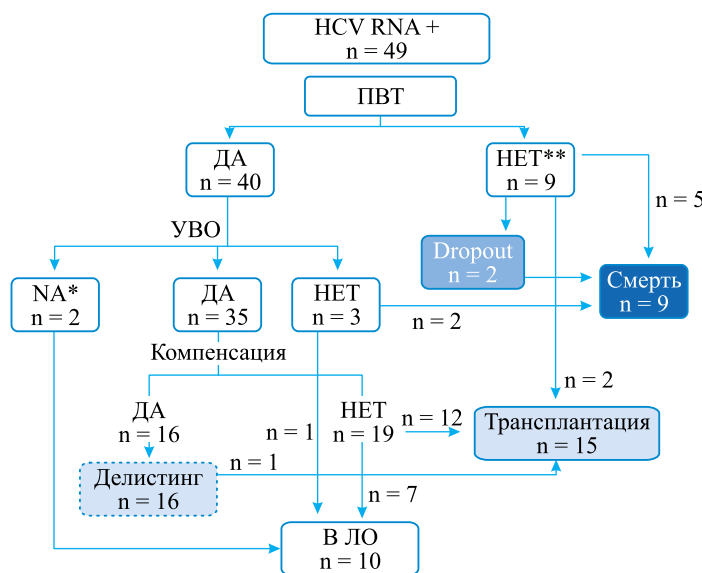


Рис. 1. Исходы пациентов в листе ожидания ТП в зависимости от наличия или отсутствия ПВТ. * – пациенты прошли курс противовирусного лечения, но пока не достигли срока оценки эффективности терапии УВО; ** – терапия не была назначена в связи с недоступностью ПППД

Fig. 1. Outcomes in waitlisted patients with or without AVT DAA. * – patients underwent a course of antiviral treatment, but have not reached the deadline for evaluating the effectiveness of the SVR therapy yet; ** – therapy was not prescribed because DAAs were not available

Таблица 1

**Сравнение исходных характеристик исследуемых групп
Comparison of the initial characteristics of the study groups**

Показатели	I группа. ПВТ + n = 40	II группа. ПВТ – n = 9	Межгрупповые различия (p)
Женщины /мужчины	17/23	2/7	0,451
Медиана возраста (лет)	50 [45,5; 58,3] (36–69)	56 [55; 60] (46–67)	0,093
Исходный MELD-Na	16 [13; 18]	15 [14; 17]	0,876
Медиана индекса человеко-лет	0,5 [0,25; 0,83]	0,25 [0,25; 0,5]	0,514
ГЦК: есть/нет	6/33	1/7	1,0
СКФ	59 [47; 79]	59 [43; 72]	0,959

зарегистрирован УВО. В 45,7% случаев ($n = 16/35$) стойкая элиминация HCV-инфекции сопровождалась существенным улучшением функции печени с последующим снятием показаний для проведения пересадки печени (делистинг). Медиана времени наблюдения после делистинга на момент проведения анализа составила 36 [27; 41] месяцев. У 15 пациентов (94%) сохраняется компенсированная функция печени, лишь у одного больного (6%, 1/16) через полгода после делистинга было отмечено клиническое прогрессирование цирроза печени, проявлявшееся отечно-асцитическим синдромом и печеночной энцефалопатией 2-й ст. В этой связи после повторного включения в лист ожидания пациенту была проведена трансплантация печени. Среди остальных пациентов, достигших УВО, также наблюдаются благоприятные результаты: двенадцати больным (34,3%, 12/35) проведена трансплантация печени, и 7 пациентов (20%, 7/35) без значимого прогрессирования заболевания находятся в листе ожидания ОТП. У лиц, получивших ПВТ в листе ожидания и достигших УВО, в посттрансплантационном периоде не был зарегистрирован рецидив HCV-инфекции. По результатам статистического анализа не выявлено взаимосвязи делистинга с демографическими показателями и исходным показателем MELD-Na. Однако выявлена статистически значимая положительная корреляционная связь между Δ MELD-Na и возрастом больного (r_s Спирмана = 0,419, $p = 0,015$), то есть чем старше был пациент, тем чаще наблюдался рост индекса MELD-Na, несмотря на успешные результаты лечения.

У 4 пациентов из тех, кто получал ПВТ, был установлен диагноз ГЦК (10%, 6/40), с распространением опухолевого процесса в рамках Миланских критериев. Одновременно с этиотропным лечением больным проводилась по показаниям локорегиональная терапия. На момент анализа один пациент не достиг конечной точки оценки эффективности ПВТ, и в одном случае (20%, 1/5) зарегистрирован рецидив HCV-инфекции. У 4 больных (80%, 4/5) наблюдался УВО: троим из них была проведена трансплантация печени, и один пациент находится в листе ожидания.

Отдельно рассмотрим исходы трех пациентов (7%, $n = 3/38$), у которых после проведения ПВТ ПППД наблюдался рецидив. Двое из них были внесены в лист ожидания в связи с декомпенсированным циррозом печени при исходных значениях MELD-Na 14 и 17 баллов. Возраст на момент включения в лист ожидания – 52 и 41 год соответственно. Первый пациент погиб в результате окклюзирующего тромбоза воротной вены с последующим развитием острой печеночной недостаточности и гепаторенального синдрома I типа, второй пациент продолжает наблюдаться в листе ожидания. Третий случай рецидива после ПВТ зарегистрирован у пациента с ГЦК. За период

наблюдения не было выявлено прогрессирования онкологического процесса. Однако наступил летальный исход, который был обусловлен осложнениями после эпизода кровотечения из ВРВП. Для исключения факторов, способных повлиять на исходы у пациентов, не достигших УВО, нами проведено сравнение групп по времени наступления исхода, уровню индекса человеко-лет, исходному уровню MELD-Na, возрасту, полу, Δ MELD-Na, однако статистически значимых различий выявлено не было.

Характеристика пациентов, не получавших ПВТ ПППД в листе ожидания ОТП

На момент включения в лист ожидания у двух пациентов (22%, 2/9) MELD-Na составил 21 и 24 балла, в остальных случаях MELD-Na не превышал 20 баллов. У одного пациента (11%, 1/9) была диагностирована ГЦК на фоне цирроза печени, распространенность процесса была в пределах Миланских критериев. Этиотропное лечение пациентам не проводилось в связи с недоступностью подходящих схем ПВТ. Любопытным оказалось наблюдаемое различие спектра исходов у этих больных по сравнению с 1-й группой: у большинства пациентов наблюдался неблагоприятный исход, лишь два пациента из этой группы выжили. Все случаи неблагоприятного исхода (смерть и dropout) были обусловлены осложнениями цирроза печени.

Анализ различий исходов между группами пациентов с ПВТ и без нее

При изучении динамики функционального состояния печени в листе ожидания, которое определялось изменением индекса MELD-Na, у пациентов с УВО в 51,4% ($n = 18/35$) случаев наблюдалось снижение данного показателя. Изменения отсутствовали в 22,9% ($n = 8/35$), в то время как у 25,7% ($n = 9/35$) отмечен прирост MELD-Na. Среди пациентов без УВО во всех случаях ($n = 3$) зарегистрировано увеличение баллов по шкале MELD-Na. В группе больных без ПВТ лишь у одного пациента наблюдалась компенсация функции печени (11,1%, $n = 1/9$), частота прогрессирования или стабильного значения индекса MELD-Na была одинаковой и составила 44,5% ($n = 4/9$). В группе пациентов с УВО медиана снижения индекса MELD-Na составила -4 [-7 ; -2] ($-11 \dots -1$) балла, а медиана прироста MELD-Na $+3$ [1 ; 4] ($1-7$). Более существенный прирост индекса MELD-Na был у лиц, не достигших УВО: медиана $+5$ [$3,5$; 18] ($2-30$), что было сопоставимо с показателями для больных, не получавших ПВТ: медиана $+6$ [$5,75$; $7,5$] ($5-12$).

Любопытными были результаты динамики функционального статуса печени у пациентов с исходным

уровнем MELD-Na >25 баллов (n = 6). Из них четыре пациента получили ПВТ, и во всех случаях наблюдался УВО. Ни у одного из них не было выявлено

прогрессирования заболевания, а медиана снижения MELD-Na составила –10 баллов [–10,5; –9,5]. По сведениям двух медицинских карт, в группе без ПВТ

Таблица 2

Характеристики пациентов с различной динамикой MELD-Na
Characteristics of patients with different MELD/Na dynamics

Показатели	Снижение MELD-Na n = 20	Без снижения MELD-Na n = 29	Межгрупповые различия (p)
Мужской пол	14	16	0,454
Медиана возраста (лет)	46,5 [41,8; 51,3]	56 [50,0; 60,0]	0,002
Исходный MELD-Na	16,0 [15,5; 18,3]	15,0 [13,0; 17,0]	0,127
ГЦК: есть/нет	1/19	6/23	0,216
СКФ	59,0 [59,0; 66,8] (47,0–79,0)	59,0 [56,5; 68,0] (48,0–77,0)	0,512
УВО: есть/нет	18/0	17/12	0,024

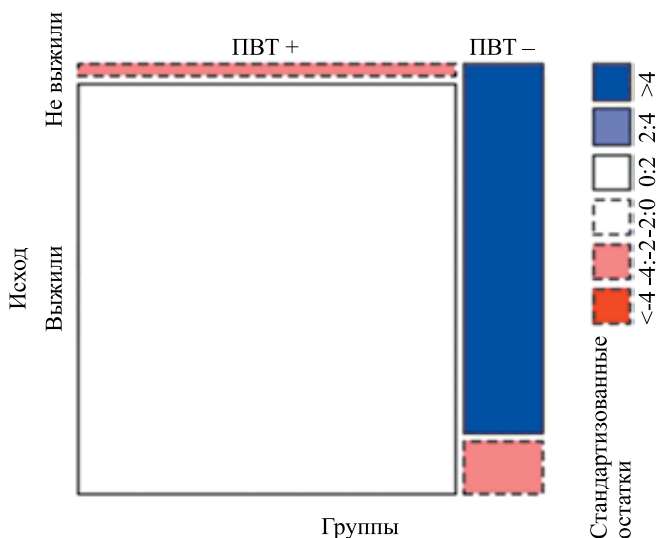


Рис. 2. Взаимосвязь проведения ПВТ в листе ожидания с наличием и отсутствием летального исхода. Данное графическое изображение таблиц сопряженности (выполнено в программе R) позволяет оценить вклад разных совокупностей в формирование показателя взаимосвязи. Размеры прямоугольников отвечают за пропорции наблюдений, а цвет – за значение стандартизованного остатка, который отображает статистическую значимость отклонения показателя от ожидаемого значения. Показатель стандартизованного остатка более 1,96 свидетельствует о наличии статистически значимой положительной связи между показателями, а значения менее –1,96 – отрицательной

Fig. 2. Impact of AVT in the waiting list with and without fatal outcomes. This graphical representation of contingency tables (made in the R program) allows to evaluate the contribution of different factor combinations to the formation of the relationship indicator. The sizes of the rectangles show the proportions of observations, while the color is for the value of the standardized residual, which reflects the statistical significance of the deviation of the indicator from the expected value. A standardized residual of more than 1.96 indicates a statistically significant positive relationship between the indicators, while values less than –1.96 indicate a negative relationship

в одном случае наблюдалось прогрессирование заболевания с Δ MELD-Na +6, во втором случае состояние больного было стабильно. Определена статистически значимая связь снижения MELD-Na с наличием УВО и возрастом, в то время как не выявлено влияния пола, наличия ГЦК и исходного уровня MELD-Na на динамику функционального статуса печени (табл. 2).

Несмотря на то что разность времени до исхода в двух группах была статистически не значима, коэффициент летального исхода в группе пациентов, не получавших ПВТ (24 случая на 100 человеко-лет) был существенно выше данного показателя для больных с ПВТ (7 случаев на 100 человеко-лет). Таким образом, появление ПППД оказало существенное положительное влияние на эффективность трансплантационного центра.

При сравнении частоты летального исхода в зависимости от проведения ПВТ были получены статистически значимые различия (p < 0,001). При отсутствии ПВТ шансы погибнуть в листе ожидания увеличивались у больных в 66,5 раза (95% ДИ: 7,99–554). Между сопоставляемыми признаками отмечалась сильная связь (V = 0,728). На рис. 2 представлена взаимосвязь проведения противовирусного лечения ПППД в листе ожидания с наличием и отсутствием летального исхода. В нашем исследовании выявлена сильная положительная связь летального исхода с отсутствием ПВТ у пациентов в листе ожидания (st.res = 4,1, p < 0,05) и сильная отрицательная связь с благоприятным результатом (st.res = –1,97, p < 0,05). При проведении ПВТ выявлена сильная отрицательная связь с наступлением летального исхода (st.res = 1,97, p < 0,05). Таким образом, при отсутствии противовирусной терапии пациент имеет больше вероятности погибнуть, чем выжить.

Анализ вероятности летального исхода методом Каплана–Майера с помощью логарифмического ран-

гового критерия (рис. 3) также продемонстрировал статистически значимые различия выживаемости между группами ($p < 0,001$). Более того, в группе пациентов, получивших противовирусную терапию, мы наблюдаем длительный период «плато» по выживаемости пациентов через 7 месяцев после включения в лист ожидания, что может быть проявлением стойкой стабилизации функции печени у пациентов, имевших успешные результаты ПВТ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Благодаря успешной терапии у пациентов с прогрессирующим заболеванием печени мы видим преимущества проведения ПВТ в отношении дальнейшего прогноза и снижения потребности в трансплантации печени. Согласно опубликованным данным, успешное лечение ХГС в краткосрочной перспективе улучшало функцию печени у 60% пациентов, что сопровождалось уменьшением баллов по шкале MELD, в то время как у 17% не было изменений, а у 23%, напротив, зарегистрирован рост баллов по шкале MELD [11]. Описанные результаты очень близки данным, полученным в ходе нашего исследования: 51,4; 22,9 и 25,7% соответственно. Снижение показателя MELD после эффективной ПВТ при декомпенсированном циррозе в крупных исследованиях варьирует со средним значением -2 балла, при этом у небольшой части пациентов показатель MELD продолжал ухудшаться при медиане $+1$ балл [12]. В нашей выборке эти изменения были более выраженными: медиана снижения индекса MELD-Na -4 балла и медиана прироста MELD-Na $+3$. Некоторое отличие результатов может быть обусловлено применением более точного индекса MELD-Na.

Отмечено, что 15 пациентов (42%) с декомпенсированным циррозом печени были исключены из листа ожидания трансплантации печени в связи со стойким клиническим улучшением после достижения УВО. У исключенных пациентов наблюдалась либо полная регрессия, либо улучшение стадии печеночной декомпенсации. На момент написания статьи медиана времени наблюдения после делистинга составила 36 месяцев. Согласно исследованию Европейской ассоциации печени и кишечника (ELITA), делистинг после эффективной ПВТ был выполнен для 20,4% больных и 33% были инактивированы в листе ожидания [13]. Данные результаты дают основания для оптимизма в отношении снижения потребности в трансплантации печени практически у трети пациентов в этой большой популяции.

Улучшение функции печени и качества жизни может быть достигнуто после успешной терапии, но не у всех пациентов. Прединдикторы улучшения или невозможности компенсации были определены ранее, но в настоящее время они недостаточно надежны,

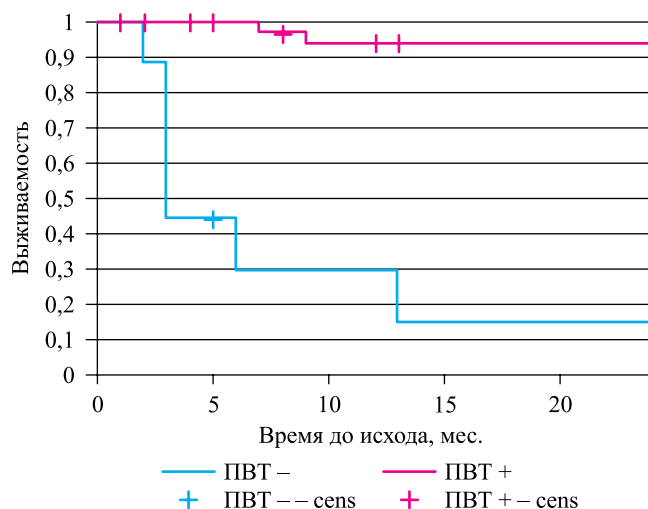


Рис. 3. Анализ выживаемости в листе ожидания методом Каплана–Майера. Цензурируемыми были случаи выбывания из листа ожидания в связи с трансплантацией

Fig. 3. Kaplan-Meier waitlist survival analysis. Censored were cases of being dropped from the waiting list due to liver transplantation

ны, чтобы повсеместно применять их в клинической практике. Согласно анализу данных Научного регистра реципиентов печени США, был предложен следующий алгоритм лечения ХГС у кандидатов для трансплантации печени: для пациентов с уровнем MELD <20 баллов проведение ПВТ ПППД с целью возможного делистинга и профилактики реинфекции в посттрансплантационном периоде, при MELD от 20 до 27 баллов и уровнем СКФ >30 мл/мин/1,73 м² решение вопроса о ПВТ должно быть индивидуальным в зависимости от доступности ОТП и сопутствующих состояний, в случае MELD >27 и/или СКФ <30 мл/мин/1,73 м² проведение ПВТ стоит отложить до посттрансплантационного периода [14]. В нашем центре не было выявлено четкой взаимосвязи между исходным уровнем MELD и вероятностью делистинга. Это обусловлено в первую очередь тем, что наша выборка представлена в большинстве случаев пациентами с MELD <20 баллов, и лишь у шести MELD был больше 20 баллов, при этом не превышал 25 баллов. Также не было выявлено значимых отклонений СКФ на момент включения в лист ожидания ОТП и начала ПВТ. Однако из 4 пациентов с уровнем MELD 20–25, получивших ПВТ, у 2 (50%) наблюдалось стойкое клиническое улучшение, что позволило исключить этих пациентов из листа ожидания. Кроме того, рекомендации о первоочередном проведении трансплантации печени пациенту с высоким MELD с последующей ПВТ справедливы для стран с национальной системой распределения органов по MELD, где срок ожидания может быть сокращен до часов и дней в случае клинической не-

обходимости. Учитывая дефицит донорских органов в нашей стране, использование такого ресурса, как ПВТ, может снизить риски смерти в листе ожидания и для этой сложной категории пациентов. В этой связи мы также полагаем, что назначение ПВТ ПППД не может ограничиваться рекомендуемым барьером до 20 баллов по шкале MELD и должно рассматриваться индивидуально.

При изучении влияния ПППД на исходы у пациентов с ГЦК мы не наблюдали какого-либо значимого ухудшения среди этой группы пациентов. Также и данные последних метаанализов сообщают, что высокий уровень прогрессии ГЦК был связан с преимущественным применением ПППД у лиц пожилого возраста с сопутствующей патологией и/или значимыми осложнениями цирроза печени [15–17]. Что дает основания утверждать, что наличие ГЦК не является определяющим условием неназначения ПППД. Решение вопроса должно быть комплексным с оценкой распространенности опухолевого процесса, функционального состояния печени и дальнейшего прогноза.

Поскольку в нашем центре не наблюдалось достаточного числа пациентов с реинфицированием трансплантата, мы не можем сделать выводы о результатах ПВТ ХГС в посттрансплантационном периоде. Согласно опубликованным данным результатов клинической практики, частота УВО у пациентов на фоне ПВТ ПППД варьирует от 93% до 100%. При этом ПВТ ПППД характеризуется хорошим профилем безопасности, лишь в одном исследовании сообщается о развитии отторжения трансплантированной печени легкой степени в 2,7% случаев ($n = 1$), которое удалось купировать проведением пульс-терапии высокими дозами ГКС с положительным клиническим эффектом, без дальнейших функциональных нарушений работы трансплантата [18–20]. Однако рецидив HCV-инфекции после трансплантации печени ассоциирован с риском развития дисфункции трансплантата. Существуют данные о том, что отсутствие эффективной ПВТ в посттрансплантационном периоде приводит к циррозу печени примерно у трети пациентов в течение 5 лет после ОТП [21]. В нашем центре у всех пациентов, получивших ПВТ до трансплантации печени, не наблюдалось рецидива вирусного гепатита С в трансплантате, что может стать дополнительным фактором, позволяющим улучшить отдаленные результаты трансплантации печени.

Следует учесть, что большинство пациентов с декомпенсированным циррозом печени могут иметь ограничения в проведении ОТП, обусловленные проблемой доступности донорских органов или наличием относительных противопоказаний для ОТП. Таким образом, эти пациенты должны быть рассмотрены для лечения ХГС с надеждой, что успешная

терапия ПППД в разной степени может иметь свои преимущества. В нашем центре показатель летального исхода снизился практически в 3,5 раза, согласно расчету числа случаев на 100 человеко-лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За несколько лет с момента появления первых схем безынтерфероновой ПВТ десятки пациентов в нашем центре смогли получить лечение. Мы наблюдаем существенное преимущество безопасных и эффективных методов лечения для кандидатов на ОТП, которые сталкиваются с непосредственными рисками осложнений в условиях персистенции инфекции. Большинство современных научных исследований направлено на выявление предикторов, способных прогнозировать регресс заболевания после ПВТ ПППД. Однако положительные эффекты терапии, выражающиеся снижением активности воспалительного процесса, замедлением прогрессирования заболевания и профилактикой реинфекции трансплантата, не менее актуальны в условиях нехватки донорских ресурсов. Результаты исследования позволяют сделать вывод, что для всех пациентов в листе ожидания с HCV-инфекцией предпочтительным является проведение ПВТ ПППД в предоперационном периоде в случае отсутствия противопоказаний для назначения лечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Thrift AP, El-Serag HB, Kanwal F. Global epidemiology and burden of HCV infection and HCV-related disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. Epub 2016 Dec 7. doi: 10.1038/nrgastro.2016.176.
2. Ресурс в сети Internet: AASLD-IDSА. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. <http://www.hcvguidelines.org/>. Accessed February 13, 2017.
3. Aronsohn A. Timing Is Everything: Managing Hepatitis C Virus in Liver Transplant Candidates. *Transplantation*. 2017 May; 101 (5): 898–899. doi: 10.1097/TP.0000000000001703.
4. Verna EC. The dynamic landscape of liver transplant in the era of effective hepatitis C virus therapy. *Hepatology*. 2017; 65 (3): 763–766.
5. Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDSА Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Clin Infect Dis*. 2018 Oct 30; 67 (10): 1477–1492. doi: 10.1093/cid/ciy585.
6. Yang JD, Aqel BA, Pungpapong S et al. Direct acting antiviral therapy and tumor recurrence after liver transplantation for hepatitis C-associated hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2016; 65: 859–860.

7. Reig M, Mariño Z, Perelló C et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol.* 2016; 65: 719–726.
8. Toniutto P, Zanetto A, Ferrarese A et al. Current challenges and future directions for liver transplantation. *Liver Int.* 2017; 37: 317–327.
9. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>.
10. Песчур в сети Internet: Scientific registry of transplant recipients: [www.srtr.org]. URL: <https://www.srtr.org/faqs/for-transplant-center-professionals/#ptyearsformula>.
11. Perricone G, Duvoux C, Berengue M, Cortesi PA et al. Delisting HCV-infected Liver Transplant Candidates Who Improved After Viral Eradication: Outcome 2 Years After Delisting. *Liver Int.* 2018 Dec; 38 (12): 2170–2177. doi: 10.1111/liv.13878.
12. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Treat chronic hepatitis C virus infection in decompensated cirrhosis – pre- or post-liver transplantation? the ironic conundrum in the era of effective and well-tolerated therapy. *J Viral Hepat.* 2016; 23: 408–418.
13. Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA, Strazzabosco M et al. Delisting of Liver Transplant Candidates With Chronic Hepatitis C After Viral Eradication: A European Study. *J Hepatol.* 2016 Sep; 65 (3): 524–531. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.010.
14. Verna EC. The dynamic landscape of liver transplant in the era of effective hepatitis C virus therapy. *J Hepatology.* 2017; 65 (3): 763–766. <https://doi.org/10.1002/hep.29054>.
15. Waziry R, Hajarizadeh B., Grebely J. et al. Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: A systematic review, meta-analyses, and meta-regression. *J Hepatol.* 2017 Dec; 67 (6): 1204–1212. doi: 10.1016/j.jhep.2017.07.025.
16. Rutledge SM, Zheng H, Li DK, Chung RT. No evidence for higher rates of hepatocellular carcinoma after direct-acting antiviral treatment: a meta-analysis. *Hepatology Res.* 2019; 5: 31. doi: 10.20517/2394-5079.2019.19.
17. Piñero F, Boin I, Chagas A, Quiñonez E. Direct-Acting Antivirals and Hepatocellular Carcinoma: No Evidence of Higher Wait-List Progression or Posttransplant Recurrence. *Liver Transpl.* 2020 May; 26 (5): 640–650. doi: 10.1002/lt.25744.
18. Maluf DG, Archer KJ, Villamil F, Stravitz RT, Mas V. Hepatitis C Virus Recurrence After Liver Transplantation: Biomarkers of Disease and Fibrosis Progression. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010 Aug; 4 (4): 445–458. doi: 10.1586/egh.10.39.
19. Цирульникова ОМ, Умрик ДВ, Милосердов ИА, Егорова ЕТ, Латыпов РА. Эффективность и безопасность препаратов прямого противовирусного действия у реципиентов печени с рецидивом хронического гепатита С 1-го генотипа после трансплантации. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2018; 20 (4): 61–68. Tsiroulnikova OM, Umrik DV, Miloserdov IA, Egorova ET, Latypov RA. The efficacy and safety of antiviral drugs of direct action in liver recipients with recurrence of chronic hepatitis C genotype 1 after transplantation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2018; 20 (4): 61–68. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2018-4-61-68>.
20. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology.* 2016. 631: 493–505.
21. Wu SH, Loong CC, Chu CJ, Su CW, Lin CC, Hsia CY et al. Highly effective treatment response and well tolerability by all oral direct acting antivirals for chronic hepatitis C patients post organ transplantation. *J Chin Med.* 2020; 83/1: 18–24.

Статья поступила в редакцию 22.06.2020 г.
The article was submitted to the journal on 22.06.2020