

DOI: 10.15825/1995-1191-2026-2-19-30

ТЕЧЕНИЕ HCV-АССОЦИИРОВАННОГО ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ ПОСЛЕ ЭЛИМИНАЦИИ ВИРУСА У ПАЦИЕНТОВ, ОЖИДАЮЩИХ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ

В.Л. Коробка^{1, 2}, О.М. Цирульникова^{3, 4}, Е.С. Пак^{1, 2}, В.Д. Пасечников¹, Р.В. Коробка^{1, 2}, М.Ю. Малеванный^{1, 2}, Д.В. Пасечников⁵, П.С. Опря¹

¹ ГБУ Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

⁴ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Российская Федерация

Цель: исследовать показатели повреждения печени (MELD и СТР) до и после проведения терапии препаратами прямого противовирусного действия; после элиминации вируса охарактеризовать клинические исходы HCV-ассоциированного декомпенсированного цирроза печени у больных, ожидающих трансплантацию. **Материалы и методы.** Проведено сравнительное проспективное исследование у 320 пациентов с декомпенсированным циррозом, находившихся в листе ожидания трансплантации печени. Проведен анализ демографических, клинических и лабораторных показателей, индексов MELD-Na, Child–Turcotte–Pugh (СТР), выраженности печеночной энцефалопатии, выраженности асцита, количества кровотечений и развившихся осложнений в группах пациентов до проведения терапии HCV и через 12 месяцев после достижения устойчивого вирусологического ответа ($n = 320$), а также в группах пациентов с развившейся рекомпенсацией ($n = 113$) и дальнейшей декомпенсацией цирроза печени ($n = 207$). Оценку накопленных рисков в сравниваемых группах проводили с помощью математической модели пропорциональных рисков (регрессии Кокса) в однофакторном и многофакторном анализе. **Результаты.** Через 12 месяцев последовательного наблюдения после достижения устойчивого вирусологического ответа отмечено достоверное увеличение количества лейкоцитов и тромбоцитов, альбумина, снижение креатинина, международного стандартизованного отношения, билирубина, снижение активности АЛТ и АСТ, снижение выраженности асцита, печеночной энцефалопатии, количества кровотечений, показателей СТР и MELD-Na. Установлены предикторы развития дальней декомпенсации цирроза (снижение концентрации Na в сыворотке крови, увеличение выраженности поражения печени по СТР, выраженности асцита и печеночной энцефалопатии, увеличение количества развившихся осложнений).

Ключевые слова: трансплантация печени, эрадикация HCV, устойчивый вирусологический ответ, рекомпенсация, дальнейшая декомпенсация цирроза, независимые предикторы.

Для корреспонденции: Пасечников Виктор Дмитриевич. Адрес: 355017, Ставрополь, ул. Авиационная, 21. Тел. (962) 447-75-13. E-mail: passetchnikov@mail.ru

Corresponding author: Victor Pasechnikov. Address: 21, Aviatzionnaya str., Stavropol, 355017, Russian Federation. Phone: (962) 447-75-13. E-mail: passetchnikov@mail.ru

CLINICAL COURSE OF HCV-ASSOCIATED LIVER CIRRHOSIS AFTER VIRAL ERADICATION IN TRANSPLANT CANDIDATES

V.L. Korobka^{1, 2}, O.M. Tsirulnikova^{3, 4}, E.S. Pak^{1, 2}, V.D. Pasechnikov¹, R.V. Korobka^{1, 2}, M.Yu. Malevanny^{1, 2}, D.V. Pasechnikov⁵, P.S. Oprya¹

¹ Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russian Federation

² Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

³ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

⁴ Sechenov University, Moscow, Russian Federation

⁵ Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

Objective: to investigate markers of liver injury (MELD-Na and Child–Turcotte–Pugh [CTP] scores) before and after treatment with direct-acting antiviral (DAA) therapy, and to characterize clinical outcomes of HCV-associated decompensated liver cirrhosis following viral eradication in liver transplant (LT) candidates. **Materials and methods.** A prospective comparative study was conducted in 320 patients with decompensated cirrhosis listed for LT. Demographic, clinical, and laboratory parameters were analyzed, including MELD-Na and CTP scores, severity of hepatic encephalopathy, ascites, number of bleeding episodes, and occurrence of complications. Assessments were performed prior to HCV therapy and 12 months after achieving sustained virologic response (SVR). Subgroup analyses included patients who transitioned to compensated cirrhosis (n = 113) and those who remained or progressed to decompensated cirrhosis (n = 207). Cumulative risks were evaluated using Cox proportional hazards regression in univariate and multivariate models. **Results.** After 12 months of follow-up following the achievement of SVR, significant increases were observed in white blood cell and platelet counts, as well as serum albumin levels. In parallel, creatinine, international normalized ratio (INR), and bilirubin levels decreased. There was also a reduction in alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) activity, along with improvements in the severity of ascites and hepatic encephalopathy, a decrease in the number of bleeding episodes, and lower CTP and MELD-Na scores. Predictors of further decompensation of cirrhosis included decreased serum sodium level, increased severity of liver injury on CT imaging, greater severity of ascites and hepatic encephalopathy, and a higher number of complications during follow-up.

Keywords: liver transplantation, HCV eradication, sustained virologic response, cirrhosis compensation, cirrhosis decompensation, independent predictors.

ВВЕДЕНИЕ

Стратегия проведения терапии, направленной на элиминацию HCV – инфекции у пациентов, ожидающих трансплантацию печени (ТП), впервые предложена Curry et al. [1]. Авторы исследования показали эффективность профилактики рецидива HCV после ТП посредством элиминации вируса комбинацией противовирусных препаратов (софосбувира и рибавирина). Элиминация HCV после терапии прямыми противовирусными препаратами прямого действия (ПППД) не только помогла предотвратить рецидив инфекции после ТП, но и обусловила улучшение функции печени, что в свою очередь привело к исключению части пациентов, ожидающих ТП, из листа ожидания (ЛО) [2, 3].

Эффективность и безопасность ПППД для лечения HCV – ассоциированного декомпенсированного цирроза печени (ЦП) были продемонстрированы у пациентов, ожидающих ТП [3–6]. Исследования SOLAR-1, SOLAR-2 и ASTRAL-4 показали высокую противовирусную эффективность фиксированной комбинации ледипасвира с софосбувиром и рибави-

рином и софосбувира с велпатасвиром и рибавирином или без него у пациентов с декомпенсированным ЦП [4, 7, 8]. Эти исследования также предоставили доказательства того, что эрадикация вируса у части пациентов связана со значительным улучшением показателей MELD и Child–Turcotte–Pugh (CTP).

Исследования последних лет обусловили принятие комитетом экспертов Baveno VII положения о новом понятии – рекомпенсации функции печени после элиминации этиологического фактора [9, 10]. Это положение было подтверждено как прогностически значимое явление при HBV-ассоциированном [11–14], алкогольном [15] и HCV-ассоциированном ЦП [16].

Однако эрадикация HCV у больных с декомпенсированным ЦП не всегда сопровождается снижением степени тяжести поражения печени у пациентов, ожидающих ТП. У некоторых пациентов после успешной эрадикации вируса отмечалось улучшение биохимических параметров по шкале MELD, но при этом сохранялась декомпенсация после лечения [2, 17]. Наконец, у части больных успешная

элиминация вируса сопровождается увеличением показателей MELD и СТР [16] и дальнейшей декомпенсацией ЦП [18]. Длительное наблюдение за больными с рекомпенсацией ЦП после элиминации HCV показало, что у определенной пропорции пациентов развивается редекompенсация, требующая активной терапии [18].

Цель: исследовать показатели повреждения печени (MELD и СТР) до и после проведения терапии ПППД; после элиминации вируса охарактеризовать клинические исходы HCV-ассоциированного декомпенсированного ЦП у больных, ожидающих ТП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное когортное исследование у 320 пациентов с декомпенсированным HCV-ассоциированным ЦП, находившихся в ЛОТП в период с сентября 2018-го по август 2025 г., получивших терапию комбинацией ПППД и достигших устойчивого вирусологического ответа (УВО).

Критерии включения: показатели MELD-Na ≥ 15 или наличие В и С классов поражений печени по классификации СТР, осложнения ЦП [выраженный асцит, хроническая явная печеночная энцефалопатия (ПЭ), кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода (ВРВП)] с показателями плотности ткани печени при проведении эластографии печени ≥ 15 кПа.

Критерии исключения: гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) или любые другие опухоли, любые инфекционные заболевания, тромбоз портальной вены (ТПВ), острая печеночная недостаточность на фоне хронической («acute liver failure» – AcLF), необходимость ретрансплантации, ЦП не HCV-этиологии, возраст < 18 лет.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом при Ростовской областной клинической больнице (РОКБ). При включении пациентов в ЛОТП проводилось обследование, включающее лабораторные и инструментальные исследования, кратность которых зависела от состояния больных. Все данные (демографические, клинические, лабораторные и инструментальные показатели, баллы по шкалам MELD-Na и СТР) вносились в непрерывно обновляемую электронную базу данных Центра хирургии и координации донорства РОКБ, используемую для последующего анализа. Лабораторные исследования включали определение активности печеночных трансаминаз, уровня альбумина, общего билирубина, креатинина, протромбинового индекса (ПТИ), протромбинового времени (ПВ), альфа-фетопротеина (АФП), международного нормализованного отношения (МНО). Исходный балл по шкале СТР рассчитывался калькулятором (<https://mdcalc.ru/ctp/calc.php>) на основе ПВ, сывороточного альбумина,

билирубина и клинической оценки асцита и ПЭ. Выраженность повреждения печени по шкале MELD рассчитывалась калькулятором (<https://mdcalc.ru/meld/calc.php>) для исходного визита и последующих визитов с использованием показателей сывороточного билирубина, Na, креатинина и МНО.

Градацию асцита (контролируемого диуретиками и резистентного к терапии диуретиками) выражали с помощью критериев экспертов International Ascites Club [21]. Диагноз асцита, резистентного к терапии диуретиками, считали вполне определенным при наличии у пациента 5–6 баллов по шкале CIRAS («Cirrhotic Ascites Severity») [22].

Выраженность явной ПЭ (II, III–IV) оценивалась в соответствии с критериями West Haven [23].

Для оценки HCV-инфекции использовали определение вирусной нагрузки и генотипа вируса. УВО определяли в случае неопределяемого уровня РНК HCV в течение 12 недель после окончания терапии.

Инструментальные исследования включали проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) в целях диагностики ВРВП в соответствии с Рекомендациями комитета экспертов Baveno VI [19] и Всемирной ассоциации гастроэнтерологов (WGO) [20] с последующим скринингом варикозных узлов (ВУ) с высоким риском кровотечения из ВРВП (узлы среднего и большого размера, нуждающиеся в проведении профилактики кровотечений).

Проводили ультразвуковое исследование органов брюшной полости, мультиспиральную компьютерную томографию или магнитно-резонансную томографию.

Исходное потребление алкоголя оценивалось как воздержание от его приема или злоупотребление (> 30 г/сут для мужчин и > 20 г/сут) [24]. Всем пациентам было рекомендовано воздержание от приема алкоголя с началом противовирусной терапии (ПВТ) и во время исследования.

Все исследования (клинические, лабораторные и инструментальные) проводились не позднее чем за 3 месяца до начала ПВТ ПППД, через 1 год после достижения УВО и через каждые 3–6 месяцев последующего наблюдения вплоть до 5 лет от окончания терапии. В случае развития ГЦК диагностику проводили посредством контрастных методов исследования при выявлении типичной васкуляризации и/или посредством морфологического исследования биопсионного материала.

Схемы противовирусной терапии ПППД: 85 (42,5%) больных получали софосбувир + даклатасвир, 30 (15%) – паритапревир/ритонавир/омбитасвир + дасабувир, 29 (14,5%) – софосбувир/ледипасвир, 23 (11,5%) – асунапревир + даклатасвир, 23 (11,5%) – софосбувир/велпатасвир, 3 (1,5%) – софосбувир + симепревир, 7 (3,5%) – софосбувир + рибавирин.

вирин. Всего 88 (44%) больных получали дополнительно рибавирин. Длительность лечения составляла 12 или 24 нед.

В соответствии с рекомендациями комитета экспертов Baveno VII [9, 10] выделяли следующие исходы декомпенсированного ЦП: «рекомпенсацию» и «дальнейшую декомпенсацию» (further decompensation).

Рекомпенсация определялась в случае выполнения всех следующих критериев: этиологическое излечение (УВО); разрешение асцита (отмена диуретиков), энцефалопатии (отмена лактулозы/рифаксимины) и отсутствие варикозного кровотечения (в течение как минимум 12 месяцев); стабильное улучшение показателей функции печени (альбумин, МНО и билирубин).

Дальнейшая декомпенсация ассоциировалась с повторным или рецидивирующим развитием осложнений, связанных с заболеванием печени, таких как рецидив асцита, развитие кровотечений ВРВП или ПЭ, а также с возможным развитием новых осложнений: спонтанного бактериального перитонита (СБП) или гепаторенального синдрома с острым повреждением почек (ГРС-ОПП).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics (версия 23). Тип распределения (нормальное и отличающееся от нормального) полученных переменных величин исследуемых выборок определяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова и уровня значимости Лиллиефорса. В случае определения нормального типа распределения переменных величин проводили вычисление средних арифметических значений (M) и определение стандартного отклонения (SD). Значимость различий между сравниваемыми величинами определяли по t-критерию Стьюдента, используя порог значимости $p < 0,05$. В случае типа распределения, отличного от нормального, анализ переменных величин проводили посредством определения медианы (Me) с интерквартильным размахом (IQR – интервал между 25-м и 75-м перцентилями).

Использовали критерий Уилкоксона, рекомендуемый в непараметрическом анализе, в целях определения значимости различий при проведении парных сравнений зависимых переменных. Расчет Хи-квадрата Пирсона использовали при проведении сравнения независимых переменных. Расчет критерия Манна–Уитни (U-критерий) использовали для сравнения переменных при выборке малого размера. В целях проведения дисперсионного анализа использовали ANOVA-тест. Таблицы сопряженности использовали для анализа качественных параметров (частот переменных и их долей в %); в случае выборок малых размеров для оценки значимости взаимосвязи меж-

ду двумя переменными использовали точный тест Фишера.

Сравнительную оценку накопленных рисков в группе больных с развитием дальнейшей декомпенсации проводили с помощью математической модели пропорциональных рисков (регрессии Кокса) в однофакторном и многофакторном анализе. Рассчитывался риск наступления проверяемого события (HR) с определением 95% доверительного интервала (ДИ) для этого показателя. Качество используемой модели определялось оценкой показателя максимального правдоподобия (log-likelihood, $-2LL$). Проверку условия проведения многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса (отсутствие линейной связи между независимыми переменными, которая создает избыточность в модели) проводили посредством построения корреляционной матрицы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ретроспективный анализ были включены 320 пациентов обоего пола с декомпенсированным ЦП, ожидавших ТП в период с 5.08.2015 по 10.10.2025, достигших УВО вследствие проведения ПВТ ПППД в период нахождения в ЛОТП.

Как показано в табл. 1, среди включенных в анализ пациентов преобладали лица мужского пола (63,1%), с избыточной массой тела или ожирением (56,5%). Сахарный диабет (СД) был диагностирован у незначительного числа пациентов, включенных в анализ (15,6%), регулярный прием алкоголя отмечался у 14,1% обследованных. Подавляющее количество пациентов были с классом С по классификации СТР (85,3%), меньшая часть – с классом В (14,7%). Среднее значение показателя MELD-Na на начало исследования составило $21,68 \pm 3,77$ балла; пропорция пациентов с показателями MELD-Na в диапазоне от 15 до 17 баллов составила 10,3%, с MELD-Na от 18 до 21 балла – 33,1%, >21 балла – 56,6%.

Через 12 месяцев после достижения УВО отмечено достоверное увеличение количества лейкоцитов и тромбоцитов (табл. 2), альбумина, снижение креатинина, МНО, билирубина. Биохимический ответ характеризовался снижением активности АЛТ и АСТ. Произошло снижение выраженности асцита, ПЭ, количества кровотечений из ВРВП. Показатели СТР и MELD-Na также достоверно снизились через 12 месяцев после достижения УВО.

На рис. 1 представлена диаграмма, полученная с помощью программы Sankey (SankeyMatic.com), отражающая динамику показателей функции печени по классификации СТР у пациентов от начала терапии к 12 месяцам после достижения УВО. После эрадикации HCV снизилась пропорция больных с классом С (85,3 и 50,3% соответственно, $p < 0,001$), пропорция больных с классом В осталась неизменной (14,7% и

14,4%, $p > 0,05$). Отметим, что существенную пропорцию пациентов составили больные с классом А (0 и 35,3% соответственно, $p < 0,001$). Класс А поражения печени по СТР отсутствовал до начала терапии и образовался вследствие перехода в большей части больных из класса С, и в меньшей – из класса В.

Часть больных из градации В через 12 месяцев после достижения УВО перешла в градацию С, в свою очередь, градация В через 12 месяцев после достижения УВО пополнилась за счет больных, имевших исходно градацию В.

На рис. 2 представлена динамика показателей поражения печени по классификации MELD-Na до и после проведения ППД до начала и через 12 месяцев после достижения УВО. Отмечается

улучшение показателей поражения печени за счет появления пропорций пациентов с меньшими градациями этого показателя в сравнении с показателями до начала терапии. Так, MELD-Na < 10 баллов и MELD-Na 10–14 баллов обнаруживались через 12 месяцев после достижения УВО у 80 и 29 пациентов соответственно (25% и 9%) в сравнении с отсутствием пациентов с такими градациями этого показателя до начала терапии.

Практически вдвое уменьшилась пропорция пациентов с градациями MELD-Na 18–21 баллов (106 и 45 человек, 33 и 14% соответственно, $p < 0,001$) и MELD-Na > 21 балла (181 и 132 человека, 56,6 и 41,25% соответственно, $p < 0,05$).

Соответственно критериям Baveno VII [9, 10] через 12 месяцев после достижения УВО вследствие терапии ППД больных, ожидавших ТП в ЛО, у 113 пациентов (35,3%) развилась рекомпенсация, а у 207 пациентов (64,7%) – дальнейшая декомпенсация ЦП.

Мы провели сравнение клинико-демографических данных и параметров, отражающих состояние гомеостаза и биохимии печени в этих группах (табл. 3).

У больных с развившейся рекомпенсацией ЦП в сравнении с пациентами с дальнейшей декомпенсацией достоверно снижена выраженность поражения печени по градациям СТР и MELD-Na, снижены концентрации креатинина, билирубина, показатель МНО, активность АЛТ и АСТ, выраженность асцита, степень выраженности ПЭ, количество осложнений за период от начала терапии ППД и до 12 месяцев после достижения УВО. В то же время при сравнении этих групп у больных с рекомпенсацией ЦП достоверно повышены количество лейкоцитов, тромбоцитов, концентраций альбумина и Na в сыворотке крови.

В целях прогнозирования риска наступления дальнейшей декомпенсации ЦП после достижения УВО вследствие проведения терапии ППД в период ожидания ТП нами использовался анализ выживаемости («дожития»). В биомедицинских исследованиях данный вид статистического исследования используется для прогнозирования развития различных исходов – выздоровления, рецидива заболевания, летального и др. – относительно времени их возникновения [25]. Влияние независимых переменных (предикторов) на риск развития дальнейшей декомпенсации ЦП исследовали посредством использования математической регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса с расчетом риска наступления неблагоприятного события (Hazard Risk; HR) и определением 95% доверительного интервала.

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в ЛО до начала проведения эрадикации HCV (базисные показатели)

Baseline characteristics of patients listed for liver transplantation prior to initiation of HCV eradication therapy

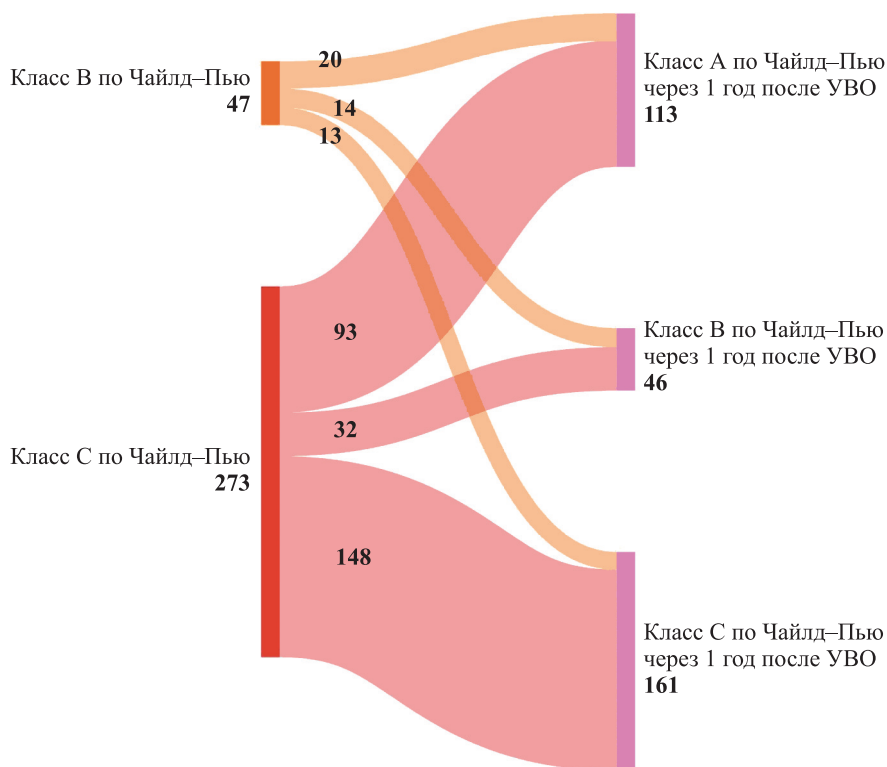
Показатели	М ± δ, или n (%)
Возраст (лет)	51,14 ± 9,1
Мужской пол	202 (63,1)
Генотип HCV	
1	190 (59,4)
2	43 (13,4)
3	87 (27,2)
Индекс массы тела (кг/м ²)	26,55 ± 4,5
Избыточная масса тела	123 (38,4)
Ожирение	69 (21,6)
СД	50 (15,6)
Регулярное употребление алкоголя	45 (14,1)
Количество эпизодов декомпенсации в прошлом (асцит, кровотечение, ПЭ, СБП, ГРС-ОПП)	
2	72 (22,5)
3	101 (31,6)
>3	112 (35)
СТР	
В класс	47 (14,7)
С класс	273 (85,3)
MELD-Na (баллы)	21,68 ± 3,8
15–17	33 (10,3)
18–20	106 (33,1)
>21	181 (56,6)
Лечение ППД	
Софосбувир-содержащие схемы	302 (94,4)
Софосбувир + даклатасвир	121 (37,8)
Софосбувир + велпатасвир	175 (54,7)
Софосбувир + ледипасвир	6 (1,9)
Глекапревир + пибрентасвир	12 (3,8)
Элбпсвир + grazoprevir	6 (1,9)

Таблица 2

Сравнительная характеристика показателей пациентов до начала проведения терапии ПППД и через 1 год после достижения УВО (нормальное распределение и распределение, отличающееся от нормального)

Comparative analysis of patient parameters before initiation of DAA therapy and 1 year after achieving SVR (normal and non-normal distributions)

Показатель	До терапии ПППД (n = 320) M ± SD	Через 1 год после УВО (n = 320) M ± SD	p
Нормальное распределение (M ± SD)			
Лейкоциты ×10 ⁹ /л	3,86 ± 1,54	4,32 ± 1,11	0,001
Альбумин плазмы, г/л	29,28 ± 3,39	33,88 ± 7,03	0,001
Креатинин, мкмоль/л	104,98 ± 20,83	99,81 ± 25,82	0,001
МНО	1,86 ± 0,35	1,65 ± 0,46	0,001
MELD-Na (баллы)	21,96 ± 3,65	17,65 ± 7,69	0,001
Распределение, отличающееся от нормального (Me; IQR)			
АЛТ, ед./л	89,5 (63,5–124,5)	55,5 (31,0–105,75)	0,001
АСТ, ед./л	89,0 (63,0–122,75)	68,0 (39,0–109,0)	0,001
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	97,5 (72,0–122,0)	105,5 (77,25–135,75)	0,001
Билирубин, мкмоль/л	76,5 (60,0–97,0)	44,0 (25,0–71,0)	0,001
Na, ммоль/л	135,0 (132,0–137,0)	135,0 (132,25–138,0)	0,673
СТР (баллы)	11,0 (10,0–12,0)	10,0 (6,0–10,0)	0,001
Количество кровотечений из ВРВП	1,0 (0,0–2,0)	0,0 (0,0–0,0)	0,001
Степень асцита	2,0 (1,0–2,0)	1,0 (0,0–2,0)	0,001
Степень ПЭ (баллы)	2,0 (2,0–2,0)	1,0 (1,0–2,0)	0,001
Количество осложнений ЦП	3,0 (2,0–4,0)	2,0 (0,0–2,0)	0,001
Жесткость печени, кПа	29,8 (25,175–34,8)	28,35 (22,325–36,375)	0,361



Made at SankeyMATIC.com

Рис. 1. Sankey-диаграмма, отражающая динамику показателей поражения печени по классификации СТР от начала терапии ПППД до 12 месяцев после достижения УВО

Fig. 1. Sankey diagram illustrating the dynamics of liver injury indicators according to the CTP classification from baseline (initiation of DAA therapy) to 12 months after achieving SVR

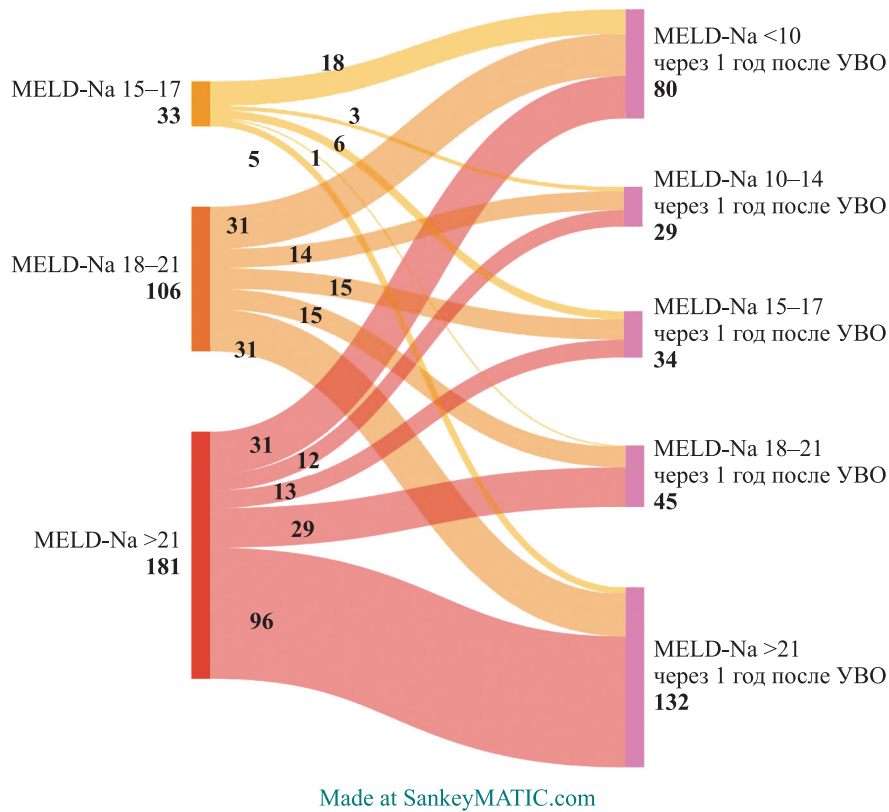


Рис. 2. Sankey-диаграмма, отражающая динамику показателей поражения печени по классификации MELD-Na от начала терапии ПППД до 12 месяцев после достижения УВО

Fig. 2. Sankey diagram illustrating the dynamics of liver injury indicators according to the MELD-Na classification from baseline (initiation of DAA therapy) to 12 months after achieving SVR

Таблица 3

Сравнительная характеристика показателей пациентов в группах рекомпенсации и дальнейшей декомпенсации ЦП через 1 год после достижения УВО (нормальное распределение и распределение, отличающееся от нормального)
Comparative analysis of patient indicators between the recompensation and subsequent decompensation groups of cirrhosis 1 year after achieving SVR, (normal and non-normal distributions)

Показатель	Рекомпенсация (n = 113) M ± SD	Дальнейшая декомпенсация (n = 207) M ± SD	p
Нормальное распределение (M ± SD)			
Возраст (количество лет)	51,56 ± 8,97	52,47 ± 9,18	0,916
Лейкоциты ×10 ⁹ /л	4,57 ± 0,93	4,19 ± 1,18	0,003
Альбумин плазмы, г/л	38,75 ± 6,00	31,21 ± 6,07	0,001
Креатинин, мкмоль/л	83,72 ± 11,70	108,59 ± 27,17	0,001
МНО	1,27 ± 0,22	1,85 ± 0,42	0,001
MELD-Na (баллы)	8,85 ± 3,41	22,45 ± 4,45	0,001
Распределение, отличающееся от нормального (Me; IQR)			
АЛТ, ед./л	34,0 (27,0–44,0)	79,0 (39,0–139,0)	0,001
АСТ, ед./л	36,0 (27,0–47,5)	90,0 (61,0–143,0)	0,001
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	120,0 (100,0–148,0)	97,0 (66,0–144,0)	0,001
Билирубин, мкмоль/л	21,0 (17,0–28,0)	60,0 (45,0–88,0)	0,001
Na, ммоль/л	137,0 (136,0–139,0)	134,0 (131,0–136,0)	0,001
СТР (баллы)	6,0 (5,0–6,0)	10,0 (10,0–11,0)	0,001
Количество кровотечений из ВРВП	0,0 (0,0–0,0)	0,0 (0,0–0,0)	0,837
Степень асцита	0,0 (0,0–0,0)	2,0 (1,0–2,0)	0,001
Степень ПЭ (баллы)	0,0 (0,0–0,0)	1,0 (1,0–2,0)	0,001
Количество осложнений ЦП	0,0 (0,0–0,0)	2,0 (2,0–2,0)	0,001
Жесткость печени, кПа	26,7 (21,65–33,25)	29,6 (22,7–37,1)	0,067

С этой целью нами применен однофакторный и многофакторный анализ математической регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса (табл. 4).

При применении однофакторного анализа (univariate analysis) создавалась модель с одной независимой переменной с вычислением отношения рисков (HR), доверительного интервала (ДИ) с оценкой значимости влияния на развитие неблагоприятного события (дальнейшей декомпенсации) для каждого предполагаемого предиктора. Все независимые переменные (предикторы), значимо влияющие на развитие дальнейшей декомпенсации в однофакторном анализе, представлены в первой части табл. 4.

При однофакторном анализе математической регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса определены независимые переменные, значимо влияющие на развитие дальнейшей декомпенсации: более низкие уровни количества лейкоцитов и тромбоцитов, концентрации альбумина и Na в сыворотке крови, более высокие показатели билирубина, креатинина, МНО, АЛТ и АСТ, СТР и MELD-Na, более высокая выраженность асцита и ПЭ, большее количество осложнений, чем у больных с развившейся рекомпенсацией ЦП.

Многофакторный анализ (multivariate analysis) включал создание модели, предназначенной для оценки независимого вклада нескольких предикторов одновременно с определением значимости их влияния на развитие дальнейшей декомпенсации. Во второй части табл. 4 показано влияние всех действующих одновременно значимых предикторов на развитие дальнейшей декомпенсации в многофактор-

ном анализе. Данный анализ проводили посредством метода форсированного ввода (Enter), при котором все переменные одновременно вводятся в модель. В модель многофакторного анализа были включены все статистически значимые предикторы, определенные однофакторным анализом (с учетом каждого предиктора по отдельности) [25, 26].

Как показано в табл. 4, отношение рисков (HR) >1,0 оказалось значимым для показателей концентрации Na в сыворотке крови, выраженности поражения печени по СТР, выраженности асцита и ПЭ, количества развившихся осложнений в наблюдаемый период, что позволяет рассматривать эти факторы как имеющие независимое влияние на риск развития дальнейшей декомпенсации.

Качество выбранной нами модели многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса подтверждено оценкой показателя максимального правдоподобия («log-likelihood» или -2LL). В сравнении с показателем базовой модели (Block 0) значение -2LL составило 2160,187, после введения в модель независимых переменных (предикторов) -2LL уменьшилось (1890,285, Хи-квадрат Пирсона = 270,432) при уровне значимости 0,001. Данный анализ позволяет отвергнуть нулевую гипотезу, что на деле означает улучшение предсказательной способности модели многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса при включенных в нее независимых предикторов.

Для проверки условия (отсутствие линейной связи между независимыми переменными, которая создает избыточность в модели многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков

Таблица 4

Однофакторный и многофакторный анализ предикторов, ассоциированных с развитием дальнейшей декомпенсации ЦП

Univariate and multivariate analysis of predictors associated with subsequent decompensation of liver cirrhosis

Переменные	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	HR (ДИ)	p-value	HR (ДИ)	p
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	0,992 (0,989–0,995)	0,001	1,000 (0,997–1,004)	0,923
Лейкоциты ×10 ⁹ /л	0,737 (0,638–0,850)	0,001	0,935 (0,811–1,078)	0,358
Альбумин плазмы, г/л	0,876 (0,852–0,900)	0,001	0,979 (0,945–1,014)	0,237
МНО	5,258 (3,986–6,937)	0,001	0,716 (0,393–1,304)	0,275
Билирубин, мкмоль/л	1,015 (1,012–1,018)	0,001	0,716 (0,393–1,304)	0,471
Креатинин, мкмоль/л	1,025 (1,02–1,03)	0,001	0,998 (0,990–1,007)	0,675
Na, ммоль/л	0,925 (0,857–0,953)	0,001	1,064 (1,124–1,532)	0,039
АЛТ, ед./л	1,003 (1,002–1,004)	0,001	0,716 (0,393–1,304)	0,225
АСТ, ед./л	1,004 (1,003–1,005)	0,001	1,004 (0,90–1,002)	0,205
MELD-Na (баллы)	1,142 (1,117–1,168)	0,001	1,071 (0,978–1,172)	0,138
СТР (баллы)	1,755 (1,615–1,907)	0,001	1,398 (1,003–1,128)	0,003
Степень асцита (баллы)	2,081 (1,816–2,385)	0,001	1,270 (1,052–0,848)	0,013
Степень ПЭ (баллы)	2,944 (2,486–3,486)	0,001	1,338 (1,049–1,707)	0,019
Количество осложнений ЦП	2,608 (2,265–3,003)	0,001	1,333 (1,008–1,763)	0,044

Кокса) мы построили корреляционную матрицу. Выявленные корреляции оказались очень слабыми (от 0,004 до 0,199) или слабыми (от 0,167 до 0,367) и средней силы выраженности (0,397 до 0,545), что не оказывает негативного влияния на применение модели [25].

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами установлено, что элиминация HCV с помощью терапииПППД у больных, ожидавших ТП, обусловила значительные изменения как в клиническом течении ЦП, так и в динамике показателей, отражающих функцию печени. Полученные результаты частично согласуются с другими исследованиями. Так, Е.А. Набатчикова и соавт. [27] провели исследования у 50 больных с декомпенсированным ЦП (41 пациент с классом В по СТР (82%), 9 (18%) – с классом С). Авторами исследования установлено снижение концентрации билирубина, активности АЛТ и АСТ, повышение альбумина после достижения УВО вследствие терапииПППД. В эти сроки у 18 пациентов (36%) произошла компенсация ЦП по СТР (класс А), отмечалось снижение суммы баллов по СТР и индекса MELD. В отличие от цитируемого исследования в нашем исследовании исходно количество больных с классом С составляло 85,4%, а с классом В – 14,6%. Тем не менее через 12 месяцев после достижения УВО в нашем исследовании у пациентов также достоверно снизились показатели креатинина, МНО, билирубина, активности АЛТ и АСТ и достоверно повысились концентрации лейкоцитов и тромбоцитов. Мы также отметили снижение показателей СТР (суммы баллов) и MELD-Na. Как и в цитируемом выше исследовании, мы отметили существенную пропорцию пациентов с классом А (35,3%), отсутствовавшим до начала терапии и образовавшимся вследствие перехода большей части больных из класса С и в меньшей – из класса В. В нашем исследовании индекс MELD-Na исходно был значительно выше, чем в цитируемом исследовании, однако мы также отметили существенную положительную динамику этого показателя после достижения УВО вследствие эрадикации HCV.

В этой связи интересно исследование, проведенное El-Sherif et al. [28]. Авторы провели ретроспективный анализ данных четырех рандомизированных клинических исследований (РКИ) [SOLAR-1, SOLAR-2, ASTRAL-4 и GSUS-334-0125], посвященных изучению эффективности терапии софосбувир-основанными схемами у пациентов с декомпенсированным ЦП, связанным с вирусным гепатитом С (502 пациента с СТР класса В и 120 пациентов с СТР класса С), для определения факторов, связанных с рекомпенсацией, а именно снижения балла СТР до класса А. В этих исследованиях пациенты

получали лечение 12 или 24 недели ледипасвиром, софосбувиром и рибавирином или велпатасвиром, софосбувиром и/или рибавирином, или 48 недель лечения софосбувиром и рибавирином. Выяснено, что наличие асцита или ПЭ, уровня сывороточного альбумина <3,5 г/дл или АЛТ <60 МЕ/л, а также индекса массы тела (ИМТ) >25 кг/м² были связаны с повышенным риском отсутствия снижения СТР до класса А, независимо от достижения УВО на терапию. Низкий уровень альбумина <2,8 г/дл и высокий уровень общего билирубина в сыворотке были связаны с повышенной вероятностью ТП или смерти. Авторы разработали шкалу ВЕЗА на основе пяти исходных факторов (ИМТ, ПЭ, асцит и уровни сывороточных АЛТ и альбумина), достоверно связанных с исходами для пациентов. Для пациентов с баллами 4–5 отношение рисков (HR) снижения СТР до класса А составило 52,3 (95% ДИ: 15,2–179,7).

Наше исследование частично согласуется с исследованием, проведенным Premkumar et al. [16]. Так, авторы исследовали эффект эрадикации HCV вследствие терапииПППД у 1152 пациентов с декомпенсированным ЦП. В отличие от нашего исследования, в котором включенные пациенты были с генотипами 1 (59,4%), 2 (13,4%) и 3 (27,2%) HCV, в данном исследовании пациенты были представлены преимущественно генотипом 3 HCV (78,2%, в меньшей степени генотипом 1 (13,4%). Генотип 2 отсутствовал (0%), оставшиеся пациенты были представлены генотипами 4–6 (8,4%). Авторы данного исследования установили, что через 12 месяцев после достижений УВО у 66,7% появился класс А СТР, отсутствовавший до начала терапии, который в большей степени образовался за счет снижения выраженности поражения печени при классе В, в меньшей – за счет класса С. Пропорция пациентов с классом С через 12 месяцев после достижения УВО в цитируемом исследовании составила 53,9%, в нашем исследовании в те же сроки – 50,3%. Пропорция пациентов с MELD <10 баллов в цитируемом исследовании составила 29,7% в указанные сроки наблюдения, в нашем исследовании MELD-Na <10 баллов – 25,0%. Однако в исследовании Premkumar et al. [16] указанная градация показателя образовалась за счет снижения в основном в группе больных с исходным уровнем MELD 10–15 баллов, в меньшей степени за счет градации показателя MELD 16–20 баллов и в еще меньшей степени за счет MELD ≥21 балла. В нашем исследовании пропорция пациентов с MELD-Na <10 баллов образовалась за счет пациентов с MELD-Na 18–21 баллов (38,75%), MELD-Na >21 балла (38,75%), и MELD-Na 15–17 баллов (22,5%).

Рекомпенсация ЦП через 12 месяцев после УВО в нашем исследовании составила 35,3% случаев, в исследовании Е.А. Набатчиковой и соавт. [27] – 36%

после эрадикации HCV, в исследовании Premkumar et al. [16] – 24,7% в среднем через 16,5 месяца после достижения УВО, в исследовании Sánchez-Torrijos et al. [29] – 63% случаев через 12 месяцев после достижения УВО.

Дальнейшая декомпенсация ЦП в нашем исследовании произошла у 64,7% через 12 недель после достижения УВО, в исследовании Premkumar et al. [16] – 75,3% случаев в среднем через 16,5 месяца после достижения УВО, в исследовании Sánchez-Torrijos et al. [29] – 37% случаев через 12 месяцев после достижения УВО.

В нашем исследовании с использованием многофакторного анализа Кокса предикторами дальнейшей декомпенсации стали более низкие уровни количества лейкоцитов и тромбоцитов, концентрации альбумина и Na в сыворотке крови, более высокие показатели билирубина, креатинина, МНО, АЛТ и АСТ, СТР и MELD-Na, более высокая выраженность асцита и ПЭ, большее количество осложнений, чем у больных с развившейся рекомпенсацией ЦП. В другом исследовании, по данным многофакторного анализа Кокса, независимыми факторами риска отсутствия компенсации ЦП были мужской пол и низкий уровень альбумина [27]. По данным Premkumar et al. [16], полученным после проведения многофакторного анализа Кокса, дальнейшая декомпенсация (прогрессия портальной гипертензии) ассоциировалась с кровотечениями из ВРВП и наличием варикозных узлов большого размера.

Какова тактика врача, ведущего ЛО пациентов – кандидатов на ТП, в связи с полученными данными о значительном улучшении функции печени после достижения УВО вследствие проведения терапии ПППД? Существуют разноречивые точки зрения. Так, Pearlman et al. [30], основываясь на своем опыте, считают, что эрадикация HCV менее чем у трети пациентов, ожидающих ТП, позволяет исключить их из ЛО. Meunier et al. [31] установили, что через пять лет наблюдения после успешного излечения 75 пациентов с циррозом, ожидавших ТП, 19 из них (25,3%) были исключены из ЛО в связи с улучшением после проведенного лечения. Прогностическими факторами исключения из ЛО были отсутствие асцита, оценка по шкале MELD ≤ 15 и оценка по шкале Чайлд–Пью ≤ 7 . Другие исследователи считают, что исключение из ЛО является преждевременным, так как несмотря на развитие рекомпенсации или улучшение показателя MELD-Na, у пациентов сохраняется риск прогрессирования ГЦК и портальной гипертензии и требуется постоянное наблюдение за прогрессированием заболевания [16]. Semmler et al. [18] показали, что при долгосрочном наблюдении за пациентами после достижения УВО у 25 пациентов из 132 с рекомпенсацией декомпенсированного ЦП разви-

лась повторная декомпенсация (редекompенсация), у 24 – ГЦК и летальный исход. В многоцентровых исследованиях, проведенных в Европе и Северной Америке, не выявлено снижения риска развития неблагоприятных печеночных исходов (НПИ) [liver-related events – LREs] у пациентов с УВО, несмотря на улучшение показателей MELD [32, 33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на развитие рекомпенсации и улучшение показателей функции печени, включая показатели СТР и MELD-Na, пациенты должны наблюдаться в ЛО вследствие существующего риска развития редекompенсации, ГЦК, НПИ и летальных исходов. Необходимы дальнейшие исследования этой когорты пациентов с оценкой долгосрочного прогноза и риска развития указанных исходов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Curry MP, Forns X, Chung RT, Terrault NA, Brown R, Fenkel JM et al. Sofosbuvir and ribavirin prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation: An open-label study. *Gastroenterology*. 2015; 148: 100–107.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2014.09.023.
2. Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA, Strazzabosco M, Rockenschaub S-R, Martini S et al. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: A European study. *J Hepatol*. 2016; 65: 524–531. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.010.
3. Nabatchikova EA, Abdurakhmanov DT, Rozina TP, Nikulkina EN, Tanaschuk EL, Moiseev SV. Delisting and clinical outcomes of liver transplant candidates after hepatitis C virus eradication: A long-term single-center experience. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2021 Nov; 45 (6): 101714. doi: 10.1016/j.clinre.2021.101714.
4. Curry MP, O’Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM et al. ASTRAL-4 Investigators. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med*. 2015 Dec 31; 373 (27): 2618–2628. doi: 10.1056/NEJMoa1512614.
5. Foster GR, Irving WL, Cheung MC, Walker AJ, Hudson BE, Verma S et al. HCV Research, UK. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2016 Jun; 64 (6): 1224–1231. doi: 10.1016/j.jhep.2016.01.029.
6. Gentile I, Scotto R, Coppola C, Staiano L, Amoroso DC, De Simone T et al. Treatment with direct-acting antivirals improves the clinical outcome in patients with HCV-related decompensated cirrhosis: results from an Italian real-life cohort (Liver Network Activity-LINA cohort). *Hepatol Int*. 2019 Jan; 13 (1): 66–74. doi: 10.1007/s12072-018-9914-6.
7. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS Jr et al. SOLAR-1 Investigators. Ledipasvir

- and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients with Advanced Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015 Sep; 149 (3): 649–659. doi: 10.1053/j.gastro.2015.05.010.
8. Manns M, Samuel D, Gane EJ, Mutimer D, McCaughan G, Buti M et al. SOLAR-2 investigators. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2016 Jun; 16 (6): 685–697. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00052-9. Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2016 Jun; 16 (6): 636. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30085-8.
 9. De Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2022 Apr; 76 (4): 959–974. doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.022. Erratum in: *J Hepatol*. 2022 Jul; 77 (1): 271. doi: 10.1016/j.jhep.2022.03.024.
 10. Reiberger T, Hofer BS. The Baveno VII concept of cirrhosis recompensation. *Dig Liver Dis*. 2023 Apr; 55 (4): 431–441. doi: 10.1016/j.dld.2022.12.014.
 11. Hui VW, Wong GL, Wong VW, Chan HL, Lai JC, Tse YK et al. Baveno VII criteria for recompensation predict transplant-free survival in patients with hepatitis B-related decompensated cirrhosis. *JHEP Rep*. 2023 Jun 14; 5 (9): 100814. doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100814.
 12. Zhang Y, Liu X, Li S, Lin C, Ye Q, Wang Y et al. Risk of HCC decreases in HBV-related patients with cirrhosis acquired recompensation: A retrospective study based on Baveno VII criteria. *Hepatol Commun*. 2023 Dec 22; 8 (1): e0355. doi: 10.1097/HCP.0000000000000355.
 13. Wang Q, Zhao H, Deng Y, Zheng H, Xiang H, Nan Y et al. Validation of Baveno VII criteria for recompensation in entecavir-treated patients with hepatitis B-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2022 Dec; 77 (6): 1564–1572. doi: 10.1016/j.jhep.2022.07.037.
 14. He Z, Wang B, Wu X, Hu Z, Zhang C, Hao Y et al. Recompensation in treatment-naïve HBV-related decompensated cirrhosis: a 5-year multi-center observational study comparing patients with ascites and bleeding. *Hepatol Int*. 2023 Dec; 17 (6): 1368–1377. doi: 10.1007/s12072-023-10579-w.
 15. Hofer BS, Simbrunner B, Hartl L, Jachs M, Balcar L, Paternostro R et al. Hepatic recompensation according to Baveno VII criteria is linked to a significant survival benefit in decompensated alcohol-related cirrhosis. *Liver Int*. 2023 Oct; 43 (10): 2220–2231. doi: 10.1111/liv.15676.
 16. Premkumar M, Dhiman RK, Duseja A, Mehtani R, Taneja S, Gupta E et al. Recompensation of Chronic Hepatitis C-Related Decompensated Cirrhosis Following Direct-Acting Antiviral Therapy: Prospective Cohort Study From a Hepatitis C Virus Elimination Program. *Gastroenterology*. 2024 Dec; 167 (7): 1429–1445. doi: 10.1053/j.gastro.2024.08.018.
 17. Carrion AF, Khaderi SA, Sussman NL. Model for end-stage liver disease limbo, model for end-stage liver disease purgatory, and the dilemma of treating hepatitis C in patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl*. 2016 Mar; 22 (3): 279–280. doi: 10.1002/lt.24383.
 18. Semmler G, Lens S, Hidalgo A, Alonso López S, Perez-Perez M, Dajti E et al. HCV Recompensation Study Group. Incidence and Clinical Significance of Recompensation After HCV Cure. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2025 May 14: S1542-3565(25)00414-8. doi: 10.1016/j.cgh.2025.04.026.
 19. De Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015; 63: 743–752. doi: 10.1016/j.jhep.2015.05.022.
 20. Варикозное расширение вен пищевода. Практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации. Esophageal varices: World Gastroenterology Organization guidelines. Available from: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/esophageal-varices-russian-2014.pdf>.
 21. Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology*. 2003; 38 (1): 258–266. doi: 10.1053/jhep.2003.50315.
 22. Gantzel RH, Aagaard NK, Vilstrup H, Watson H, Grønbaek H, Jepsen P. Development and validation of the Cirrhotic Ascites Severity model-A patient-reported outcome-based model to predict 1-year mortality. *Hepatol Commun*. 2022 Nov; 6 (11): 3175–3185. doi: 10.1002/hep4.2065.
 23. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014; 60 (2): 715–735. doi: 10.1002/hep.27210.
 24. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol*. 2018 Aug; 69 (2): 461–511. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.026.
 25. Шарашова ЕЕ, Холматова КК, Горбатова МА, Гржибовский АМ. Применение регрессии Кокса в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS. *Наука и здравоохранение*. 2017; 6: 5–27. Sharashova EE, Kholmatova KK, Gorbatova MA, Grjibovski AM. Cox regression in health sciences using SPSS software. *Nauka i zdravookhranenie [Science & Healthcare]*. 2017; 6: 5–27.
 26. Hosmer JR. DW, Lemeshow S, May S. Applied Survival Analysis: Regression Modeling of Time-to-Event Data, Second Edition. *New York: John Wiley & Sons*, 2008. doi: 9780470258019.fmatter.
 27. Набатчикова ЕА, Абдурахманов ДТ, Розина ТП, Танащук ЕЛ, Никулкина ЕН, Никифорова НВ, Одинцов АВ. Улучшение функции печени у больных с декомпенсированным циррозом печени после элиминации вируса гепатита С. *Клиническая фармакология и терапия*. 2019; 28 (2): 34–38. Nabatchikova EA, Abdurakhmanov DT, Rozina TP, Tanashchuk EL,

- Nikulkina EN, Nikiforova NV, Odintsov AV.* Improvement of liver function in patients with decompensated liver cirrhosis after hepatitis C virus elimination. *Clinical pharmacology and therapy.* 2019; 28 (2): 34–38. [In Russ, English abstract]. doi: 10.32756/0869-5490-2019-2-34-38.
28. *El-Sherif O, Jiang ZG, Tapper EB, Huang KC, Zhong A, Osinusi A et al.* Baseline Factors Associated with Improvements in Decompensated Cirrhosis After Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Infection. *Gastroenterology.* 2018; doi: 10.1053/j.gastro.2018.03.022.
29. *Sánchez-Torrijos Y, Fernández-Álvarez P, Rosales JM, Pérez-Estrada C, Alañón-Martínez P, Rodríguez-Perálvarez M et al.* Prognostic implications of recompensation of decompensated cirrhosis after SVR in patients with hepatitis C. *J Hepatol.* 2025 Sep; 83 (3): 652–661. doi: 10.1016/j.jhep.2025.02.041.
30. *Pearlman BL.* Direct-Acting Antiviral Therapy for Patients with Chronic Hepatitis C Infection and Decompensated Cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 2024 May; 69 (5): 1551–1561. doi: 10.1007/s10620-024-08393-x.
31. *Meunier L, Belkacemi M, Pageaux GP, Radenne S, Vallet-Pichard A, Houssel-Debry P et al.* Patients Treated for HCV Infection and Listed for Liver Transplantation in a French Multicenter Study: What Happens at Five Years? *Viruses.* 2022 Dec 31; 15 (1): 137. doi: 10.3390/v15010137.
32. *Krassenburg LAP, Maan R, Ramji A, Manns MP, Cornberg M, Wedemeyer H et al.* Clinical outcomes following DAA therapy in patients with HCV-related cirrhosis depend on disease severity. *J Hepatol.* 2021 May; 74 (5): 1053–1063. doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.021.
33. *Van Velsen LM, Krassenburg LAP, Hirode G, Agarwal K, Foster GR, Cargill Z et al.* Association Between Sustained Virological Response and Adverse Liver-related Events in Patients with Decompensated Hepatitis C Virus Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2025 Sep 15: S1542-3565(25)00796-7. doi: 10.1016/j.cgh.2025.09.006.

Статья поступила в редакцию 6.11.2025 г.
The article was submitted to the journal on 6.11.2025