

DOI: 10.15825/1995-1191-2019-4-26-35

## ВЫБЫВАНИЕ ИЗ ЛИСТА ОЖИДАНИЯ КАНДИДАТОВ НА ТРАНСПЛАНТАЦИЮ ПЕЧЕНИ (ДЕЛИСТИНГ) ВСЛЕДСТВИЕ РЕКОМПЕНСАЦИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ – ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И ПРЕДИКТОРЫ ДЕЛИСТИНГА В ПРОСПЕКТИВНОМ ИССЛЕДОВАНИИ

В.Л. Коробка<sup>1, 2</sup>, В.Д. Пасечников<sup>1, 3</sup>, Е.С. Пак<sup>1, 2</sup>, М.Ю. Кострыкин<sup>1</sup>, А.В. Ткачев<sup>1, 2</sup>,  
Н.И. Балин<sup>1</sup>, Р.Е. Громыко<sup>1</sup>, Р.В. Коробка<sup>1</sup>, А.М. Шаповалов<sup>1</sup>, А.М. Бабиева<sup>1</sup>,  
А.В. Микутин<sup>1</sup>, В.С. Агабекян<sup>1</sup>

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

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

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Российская Федерация

**Цель.** Определить факторы, предсказывающие развитие рекомпенсации (предикторы) с последующим делистингом, на момент включения пациентов в лист ожидания трансплантации печени. **Материалы и методы.** Проведено проспективное исследование по типу «случай–контроль». В когорту «случай» вошли 19 взрослых пациентов с декомпенсированными заболеваниями печени различной этиологии, включенных в лист ожидания трансплантации печени и в последующем выбывших из него вследствие рекомпенсации. Когорту «контроль» составили пациенты (n = 61) с декомпенсированными заболеваниями печени, включенные в тот же период времени в лист ожидания, умершие в период декомпенсации. **Результаты.** Для определения независимых предикторов делистинга вследствие рекомпенсации использовалась логистическая регрессионная модель. Значимыми предикторами рекомпенсации стали параметры альбумина плазмы крови и лейкоцитов крови при включении в лист ожидания (p = 0,024 и p = 0,019 соответственно). Предсказательная ценность выявленных предикторов была подтверждена с помощью ROC-анализа (Receiver Operating Characteristic). Площадь под ROC-кривой (Area Under Curve – AUC) для концентрации альбумина оказалась равной 0,938 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,882–0,995; p < 0,001]. AUC ROC для количества лейкоцитов оказалась равной 0,924 [95% ДИ 0,865–0,982; p < 0,001]. Отношение шансов для исхода рекомпенсации, при условии если количество лейкоцитов при включении в лист ожидания  $\geq 3,1 \times 10^9/\text{л}$ , оказалось равным 14,639 (95% ДИ 2,16–99,12). Отношение шансов для исхода рекомпенсации, при условии если концентрация альбумина плазмы крови при включении в лист ожидания  $\geq 39,1$  г/л, оказалось равным 3,06 (95% ДИ 1,58–5,95). **Заключение.** Исследование показало возможность обратимости повреждений печени после прекращения действия факторов, вызывающих ее декомпенсацию. Независимыми предикторами развития рекомпенсации и последующего делистинга пациентов оказались количество лейкоцитов крови  $\geq 3,1 \times 10^9/\text{л}$  и концентрация альбумина плазмы крови  $\geq 39,1$  г/л на момент включения пациентов в лист ожидания трансплантации печени.

*Ключевые слова:* лист ожидания трансплантации печени, делистинг вследствие рекомпенсации функции печени, предикторы делистинга.

**Для корреспонденции:** Пасечников Виктор Дмитриевич. Адрес: 355017, Ставрополь, ул. Авиационная, 21. Тел. (9624) 47-75-13. E-mail: pasetchnikov@mail.ru

**For correspondence:** Pasetchnikov Victor Dmitrievich. Address: 21, Aviationsnaya str., Stavropol, 355017, Russian Federation. Tel. (9624) 47-75-13. E-mail: pasetchnikov@mail.ru

# LIVER TRANSPLANT CANDIDATES DELISTING DUE TO RECOMPENSATION OF CHRONIC LIVER DISEASES – CANDIDATES CHARACTERISTICS WITH DELISTING PREDICTORS: A PROSPECTIVE STUDY

V.L. Korobka<sup>1, 2</sup>, V.D. Pasechnikov<sup>1, 3</sup>, E.S. Pak<sup>1, 2</sup>, M.Yu. Kostykin<sup>1</sup>, A.V. Tkachev<sup>1, 2</sup>, N.I. Balin<sup>1</sup>, R.E. Gromyko<sup>1</sup>, R.V. Korobka<sup>1</sup>, A.M. Shapovalov<sup>1</sup>, A.M. Babieva<sup>1</sup>, A.B. Mikutin<sup>1</sup>, V.S. Agabekyan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russian Federation

<sup>2</sup> Rostov State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russian Federation

<sup>3</sup> Stavropol State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Stavropol, Russian Federation

**Aim:** to identify, at the listing stage, the predictive factors, which could be associated with recompensation followed by patient's delisting. **Materials and methods.** We performed a prospective case-control study. The «case» cohort included nineteen adult patients who initially were wait-listed for decompensated chronic liver disease, but later were delisted due to recompensation. Sixty one patients who were listed during the same period for decompensation and died on waiting list were chosen as controls. **Results.** A logistic regression model was used to determine independent predictive factors with delisting following recompensation. Plasma albumin concentration and blood leukocyte count at listing have become significant predictors of recompensation ( $p = 0.024$  and  $p = 0.019$ , respectively). ROC (Receiver Operating Characteristic) curve analysis was performed to compare the predictability of blood leukocyte count and plasma albumin concentration. Area under the curve (AUC) for plasma albumin concentration was 0.938 [95% confidence interval (CI) 0.882–0.995,  $p < 0.001$ ]. AUC for the blood leukocyte count was 0.924 [95% CI 0.865–0.982,  $p < 0.001$ ]. The odds ratio for the recompensation outcome, if the blood leukocyte count at listing was  $\geq 3.1 \times 10^9/L$ , was 14.639 (95% CI 2.16–99.12). The odds ratio for the recompensation outcome, if the plasma albumin concentration at listing was  $\geq 39.1$  g/L, was 3.06 (95% CI 1.58–5.95). **Conclusion.** The study showed the likelihood of reversibility of liver damage after the cessation of the factors causing its decompensation. Independent predictors of recompensation and subsequent delisting of patients were the blood leukocyte count of  $\geq 3.1 \times 10^9/L$  and the concentration of albumin in the blood plasma of  $\geq 39.1$  g/L at the time of listing.

*Key words:* waiting list for liver transplantation, delisting due to recompensation of liver function, predictors of delisting.

## ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация печени (ТП) является единственным методом, обуславливающим повышение выживаемости пациентов с терминальной стадией заболевания печени, в тех случаях, когда все остальные методы лечения являются безуспешными [1, 2]. Успех ТП обусловлен отсутствием альтернативной терапии и хорошими показателями выживаемости пациентов в посттрансплантационном периоде (90 и 80% в первый год и в течение 5 лет соответственно) [3]. Важной составляющей частью процедуры ТП является отбор больных с включением их в лист ожидания (ЛО). После включения кандидатов на ТП в ЛО специалистами проводится мониторинг соматического статуса и динамический клинико-лабораторный контроль, осуществляется патогенетическая и/или симптоматическая терапия, а в случае развития угрожающих жизни осложнений – хирургическое лечение [3, 4]. Лист ожидания ТП может включать

три основных типа пациентов [1, 2]. Первую группу больных составляют пациенты с острой печеночной недостаточностью, включающиеся в большинстве европейских центров в так называемый сверхнеотложный лист ожидания ТП. Эти пациенты имеют приоритет над всеми остальными реципиентами печени, и получают трансплантат в течение нескольких часов или дней [5]. Вторую группу пациентов, включенных в лист ожидания ТП, составляют больные с декомпенсированным циррозом печени (ЦП). Сроки проведения ТП определяются показателем индекса MELD (Model for End Stage Liver Diseases). Приоритет получают пациенты с очень высоким индексом MELD, у которых сроки ТП исчисляются от нескольких дней до нескольких недель. Сроки проведения ТП пациентам со средней выраженностью или низким уровнем индекса MELD варьируют от нескольких месяцев до нескольких лет (1). Третью группу пациентов, находящихся в листе ожидания

печени, составляют пациенты с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) на фоне компенсированного ЦП.

Дефицит донорских органов является лимитирующим фактором развития ТП в различных странах, и в мире в целом [6], что, в свою очередь, способствует смертности пациентов, находящихся в ЛО, или критическому ухудшению функции печени, что предопределяет негативные последствия как в периоперационном периоде, так и в отдаленные сроки [7].

Тем не менее улучшение функции печени и развитие рекомпенсации происходит время от времени в повседневной клинической практике, даже в среде больных, включенных в ЛО [8]. В частности, изменение парадигмы декомпенсации печени и развитие рекомпенсации стало возможным после внедрения в клиническую практику современных противовирусных средств. Использование препаратов с прямым противовирусным действием (ППВД) у пациентов с HCV-циррозом, ожидающих ТП, показало значительное клиническое улучшение, обусловившее делистинг [9–11]. Анализ больных с алкогольной болезнью печени (АБП), включенных в ЛО, позволил выделить предикторы рекомпенсации. Так, показатели MELD  $<20$  и сывороточного альбумина  $\geq 32$  г/л при включении в ЛО являются предикторами развития рекомпенсации больных АБП и их последующего делистинга [12].

В этой связи целью работы стало определение факторов, предсказывающих развитие рекомпенсации (предикторов) с последующим делистингом, при включении пациентов в лист ожидания трансплантации.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с 2015-го по 2019 г. в ЛО включены 198 пациентов – кандидатов на ТП. Из этого количества 39 пациентам выполнена ортотопическая ТП (ОТП). Нами проведен анализ данных, полученных в ходе проспективного исследования 80 пациентов – кандидатов на ТП, наблюдавшихся в Центре хирургии и координации донорства Ростовской областной клинической больницы. Исследование проводилось по типу «случай–контроль». В когорту «случай» вошли 19 взрослых пациентов с декомпенсированными заболеваниями печени различной этиологии, включенных в ЛО и в последующем выбывших из него вследствие рекомпенсации. Когорту «контроль» составили пациенты ( $n = 61$ ) с декомпенсированными заболеваниями печени, включенные в тот же период времени в ЛО, умершие в период декомпенсации. Критерии исключения из исследования: выраженная легочно-сердечная патология; продолжение приема алкоголя на момент исследования; гепатоцеллюлярная карцинома; пациенты, включенные в ЛО вследствие декомпенсации и подвергшиеся делистингу вследствие причин, иных, чем рекомпенсация;

пациенты, включенные в ЛО по причинам, иным, чем декомпенсация (рецидивирующий холангит при первичном склерозирующем холангите); пациенты, включенные в ЛО по поводу распространенного тромбоза воротной вены и ее магистральных притоков, синдрома Бадда–Хиари, синдрома синусоидальной обструкции, поликистоза печени, амилоидоза; пациенты, включенные в ЛО для ретрансплантации, или с предшествующими трансплантациями других органов; пациенты с острой печеночной недостаточностью.

Демографические и клинические данные были получены из непрерывно обновляющейся электронной базы данных Центра хирургии и координации донорства Ростовской областной клинической больницы.

При включении в ЛО, а также у всех пациентов при развитии рекомпенсации рассчитывались оригинальный и усовершенствованный индексы: MELD [13, 14] и MELD-Na [15] и индекс коморбидности Charlson [16].

Исследование было одобрено Этическим комитетом при Ростовской областной клинической больнице. Первичной конечной точкой исследования стала идентификация факторов при включении в ЛО, которые ассоциировались с последующим делистингом пациентов вследствие рекомпенсации, т. е. определение предикторов возможной рекомпенсации.

Основанием для включения в ЛО пациентов с декомпенсацией функции печени являлись: безуспешность всех предшествующих терапевтических мероприятий, развитие асцита или печеночного гидроторакса, указание на купирование антибиотиками спонтанного бактериального перитонита, наличие желтухи, наличие печеночной энцефалопатии (ПЭ) и/или варикозных кровотечений ЖКТ, индекс MELD  $\geq 16$ . У всех больных с АБП, включенных в ЛО, абстиненция сохранялась как минимум в течение 3 месяцев, что подтверждалось заключениями наркологов и психиатров.

Клинический диагноз рекомпенсации больных, включенных в ЛО вследствие декомпенсации функции печени, основывался на отсутствии асцита, «печеночного» гидроторакса, периферических отеков, несмотря на прекращение приема диуретиков, отсутствие печеночной энцефалопатии и необходимости ее профилактической терапии, снижение индекса MELD  $<15$ . Все пациенты, достигшие рекомпенсации, наблюдались в течение 6 месяцев для подтверждения устойчивого «статуса рекомпенсации», который подтверждался осмотрами специалистов с последующим принятием решения о делистинге.

Всем больным, включенным в ЛО, проводились клинические исследования крови и мочи, биохимические исследования, исследования параметров гемостаза. Проводился скрининг и диагностика HBV- и

НСV-инфекции. Больным выполняли эластографию и биопсию печени. У части больных выполнялся анализ асцитической жидкости.

Больным обеих когорт с НСV- и НВV-инфекцией проводилась противовирусная терапия, включающая препараты прямого противовирусного действия (НСV) и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НВV). У больных с аутоиммунными заболеваниями терапия включала иммуносупрессанты, глюкокортикостероиды. Всем больным проводилась патогенетическая терапия неселективными  $\beta$ -блокаторами, мочегонными средствами. Больным с ПЭ назначались внутривенные введения L-орнитин-L-аспартата, в комбинации с пероральным приемом лактулозы и рифаксимины. У части больных использовалась экстракорпоральная гемокоррекция (плазмасорбция и продленная вено-венозная гемодиализация).

У части пациентов обеих когорт по поводу рецидивных варикозных кровотечений проводились операции: трансъюгулярное портосистемное шунтирование (TIPS) и азиго-портальное разобщение (АПР, патент РФ № 2412657) по оригинальной методике [17].

Статистический анализ данных был проведен с использованием программы IBM SPSS Statistic версия 21. Для проверки нормальности распределения полученных данных использовался критерий Колмогорова–Смирнова. Данные выборок с нормальным распределением представлены средними арифметическими величинами (M) и стандартным отклонением (SD, standard deviation) с определением 95% доверительного интервала (ДИ). Статистическая значимость различий между сравниваемыми параметрами в случае нормального распределения определялась по t-критерию Стьюдента. В случае отсутствия нормального распределения данных использовали непараметрические критерии: Уилкоксона для парных сравнений зависимых переменных, Манна–Уитни (U-критерий), Хи-квадрат Пирсона – для сравнения независимых переменных. Количественные показатели в выборках с распределением, отличным от нормального, представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (интервал между 25-м и 75-м процентилями). Для качественных данных рассчитывали частоты и доли (%). Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при условии вероятности ошибки менее 0,05 ( $p < 0,05$ ). Для определения предикторов рекомпенсации использовали регрессионный анализ (логистическую регрессию). Рассчитывали отношение шансов для значимых предикторов исхода рекомпенсации с определением 95% ДИ. Для оценки качества построенных регрессионных моделей (предсказательная способность модели) строили ROC-кривые (Receiver Operating Characteristic

и вычисляли площадь под кривой AUC (Area Under Curve). В качестве нулевой гипотезы принималось утверждение, что AUC ROC не отличается от величины 0,5 [18]. Для оценки выживаемости использовался метод Каплана–Мейера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Характеристика больных в группе «случай» (рекомпенсация)

Группу пациентов с рекомпенсацией составили 10 мужчин (52,63%) и 9 женщин (47,37%) со средним возрастом на момент включения в ЛО –  $48,4 \pm 10,3$  года. ИМТ при включении в ЛО составил  $25,5 \pm 3,3$  кг/м<sup>2</sup>. Среднее пребывание в ЛО составило  $31,7 \pm 12,1$  дня. Индекс MELD-Na на момент включения больных в ЛО в 21,1% случаев был менее 20 пунктов, в 63,2% случаев равнялся 20 пунктам, и в 15,7% случаев – от 21 до 30 пунктов. Гепаторенальный синдром (ГРС) диагностирован у 21,05% пациентов. Диагноз явной ПЭ установлен в 84,21% случаев, скрытой ПЭ – в 15,69% случаев. По этиологии больные с терминальной стадией заболевания печени распределились следующим образом: ЦП в исходе хронического гепатита С – 9 пациентов (47,37%), ЦП в исходе АБП – 5 пациентов (26,33%), первичный билиарный цирроз (ПБЦ) – 1 пациент (5,26%), перекрест ПБЦ и аутоиммунного гепатита (АИГ) – 1 пациент (5,26%), криптогенный ЦП – 3 больных (15,79%). У 11 больных ЦП (57,89%) установлен класс С, а у 8 больных (42,11) – класс В по классификации Чайлда–Пью. Индекс коморбидности Charlson составил  $9,05 \pm 2,48$  пункта.

В 57,9% случаев больным этой группы проводилась этиологическая терапия, в 89,5% случаев больные получали неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы, в 100% случаев пациенты получали мочегонные средства и терапию ПЭ (внутривенные введения L-орнитин-L-аспартата, в комбинации с пероральным приемом лактулозы и рифаксимины). В дополнение к медикаментозной терапии пациентам проведено азиго-портальное разобщение по оригинальной методике в 31,6% случаев, однократное эндоскопическое лигирование вен пищевода – в 10,5% случаев, и экстракорпоральная гемокоррекция (комбинация методов плазмасорбции и продленной вено-венозной гемодиализации) – в 5,3% случаев.

### Характеристика больных в группе «контроль» (смертельный исход при развитии декомпенсации функции печени)

Группу пациентов со смертельным исходом составили 36 мужчин (59,02%) и 25 женщин (41,98%) со средним возрастом на момент включения в ЛО –  $48,2 \pm 11,3$  года. ИМТ при включении в ЛО составил

25,3 ± 6,6 кг/м<sup>2</sup>. Среднее пребывание в ЛО – 9,8 ± 8,4 дня. Индекс MELD-Na <18 на момент включения больных в ЛО был в 3,3% случаев, MELD-Na 19–25 – в 42,6% случаев, MELD-Na 26–35 – в 34,4% случаев, MELD-Na >35 – в 19,7%. Гепаторенальный синдром (ГРС) диагностирован у 65,6% пациентов. Диагноз явной ПЭ установлен в 95,1% случаев, скрытой ПЭ – в 4,9% случаев. По этиологии больные с терминальной стадией заболевания печени распределились следующим образом: ЦП в исходе хронического гепатита В – 2 пациента (3,3%), ЦП в исходе хронического гепатита В+D – 2 пациента (3,3%), ЦП в исходе хронического гепатита С – 17 пациентов (27,8%), ЦП в исходе АБП – 16 пациентов (26,2%), первичный билиарный цирроз (ПБЦ) – 5 пациентов (8,2%), АИГ – 2 пациента (3,3%), первичный склерозирующий холангит – 5 пациентов (8,2%), криптогенный ЦП – 9 больных (14,7%). У 60 больных с ЦП (98,4%) установлен класс С, а у 1 больного (1,6%) – класс В по классификации Чайлда–Пью. Индекс коморбидности Charlson составил 9,11 ± 2,66 пункта.

В 31,2% случаев больным этой группы проводилась этиологическая терапия, в 91,9% случаев больные получали неселективные β-адреноблокаторы, в 100% случаев пациенты получали мочегонные средства и терапию ПЭ (внутривенные введения L-орнитин-L-аспартата, в комбинации с пероральным приемом лактулозы и рифаксимины). В дополнение к медикаментозной терапии пациентам проведено азиго-портальное разобщение по оригинальной методике в 4,92% случаев, TIPS – в 4,92%, однократное эндоскопическое лигирование вен пищевода – в 13,11% случаев. Лапароцентез выполнялся 30 пациентам (49,18% случаев).

### Сравнение показателей в группах «случай» и «контроль»

При проверке распределения полученных данных с использованием критерия Колмогорова–Смирнова нормальному распределению соответствовали

показатели возраста пациентов, количества лейкоцитов и тромбоцитов на момент включения в ЛО, концентрация альбумина на момент включения в ЛО, индексы MELD, MELD-Na, Charlson, которые анализировались с помощью параметрической статистики. Все остальные показатели (степень ПЭ, активность щелочной фосфатазы, концентрации Na, креатинина и билирубина на момент включения в ЛО, МНО и ИМТ на момент включения в ЛО) не соответствовали нормальному распределению, для их анализа использовались непараметрические методы статистики (критерий Манна–Уитни – U-критерий, Хи-квадрат).

В табл. 1 и 2 представлены данные демографических, клинических, лабораторных показателей, индексов (ИМТ, коморбидности, MELD, MELD-Na) в группах больных с рекомпенсацией (n = 19) и умерших в период пребывания в ЛО (n = 61).

Показатели пациентов с исходами (рекомпенсация/смертный исход) были подвергнуты регрессионному анализу (логистическая регрессия). Значимыми предикторами рекомпенсации стали параметры альбумина плазмы крови и лейкоцитов крови при включении в ЛО (p = 0,024 и p = 0,019 соответственно).

Отношение шансов (ОШ) для исхода рекомпенсации (делистинг) при условии, если количество лейкоцитов при включении в ЛО ≥3,1 × 10<sup>9</sup>/л, оказалось равным 14,639; 95% ДИ 2,16–99,12. ОШ для исхода рекомпенсация (делистинг) при условии, если концентрация альбумина плазмы крови при включении в ЛО ≥39,1 г/л, оказалось равным 3,06 (95% ДИ 1,58–5,95).

Были рассчитаны AUC для показателей концентрации альбумина и количества лейкоцитов при включении пациентов в ЛО, построены кривые ROC для этих показателей (рис. 1). AUC ROC для концентрации альбумина оказалась равной 0,938 [95% ДИ 0,882–0,995; p < 0,001]. AUC ROC для количества лейкоцитов оказалась равной 0,924 [95% ДИ 0,865–0,982; p < 0,001].

Проведен анализ развития рекомпенсации пациентов с использованием метода Каплана–Мейера.

Таблица 1

### Сравнительная характеристика показателей пациентов с рекомпенсацией (делистинг) и умерших в период пребывания в ЛО (нормальное распределение)

#### Comparative characteristics of parameters of patients with recompensation (delisting) and deaths in the period of stay on the waiting list – listing (normal distribution)

Показатель	Рекомпенсация (n = 19) M ± SD	Умершие (n = 61) M ± SD	p value
Возраст	48,42 ± 10,32	48,23 ± 11,26	0,57
Лейкоциты на момент включения в ЛО, ×10 <sup>9</sup> /л	3,66 ± 0,38	2,55 ± 0,68	0,026
Тромбоциты на момент включения в ЛО, ×10 <sup>9</sup> /л	84,37 ± 31,31	53,02 ± 33,37	0,912
Альбумин плазмы на момент включения в ЛО, г/л	39,21 ± 3,36	27,74 ± 6,33	0,015
MELD на момент включения в ЛО	15,73 ± 3,56	25,12 ± 8,43	<0,001
MELD-Na на момент включения в ЛО	15,77 ± 3,55	25,45 ± 8,44	<0,001
Индекс Charlson на момент включения в ЛО	9,05 ± 2,48	9,11 ± 2,67	0,864

Таблица 2

**Сравнительная характеристика показателей пациентов с рекомпенсацией (делистинг) и умерших в период пребывания в ЛО (отсутствие нормального распределения полученных результатов)**

**Comparative characteristics of parameters of patients with recompensation (delisting) and deaths in the period of stay on the waiting list – listing (lack of normal distribution)**

Показатель	Рекомпенсация (n = 19) Медиана (25-й – 75-й процентиль) или количество (%)	Умершие (n = 61) Медиана (25-й – 75-й процентиль) или количество (%)	p value
Мужской пол	10 (52,6%)	36 (59%)	0,623
Степень ПЭ	2 (2-2)	3 (2-3)	<0,001
Щелочная фосфатаза на момент включения в ЛО, ед/л	265,0 (180,0–300,0)	389,0 (296,5–500,5)	0,001
Na на момент включения в ЛО, ммоль/л	139,0 (138,0–141,0)	136,0 (135,5–138,5)	0,001
МНО на момент включения в ЛО	1,4 (1,3–1,5)	1,8 (1,6–2,35)	<0,001
Креатинин на момент включения в ЛО, мкмоль/л	114,0 (86,0–120,0)	148,0 (111,5–202,5)	<0,001
Билирубин на момент включения в ЛО, мкмоль/л	49,0 (38,0–72,0)	82,0 (55,0–142,5)	0,001
ИМТ на момент включения в ЛО, кг/м <sup>2</sup>	24,8 (23,6–28,3)	24,5 (20,6–27,9)	0,459

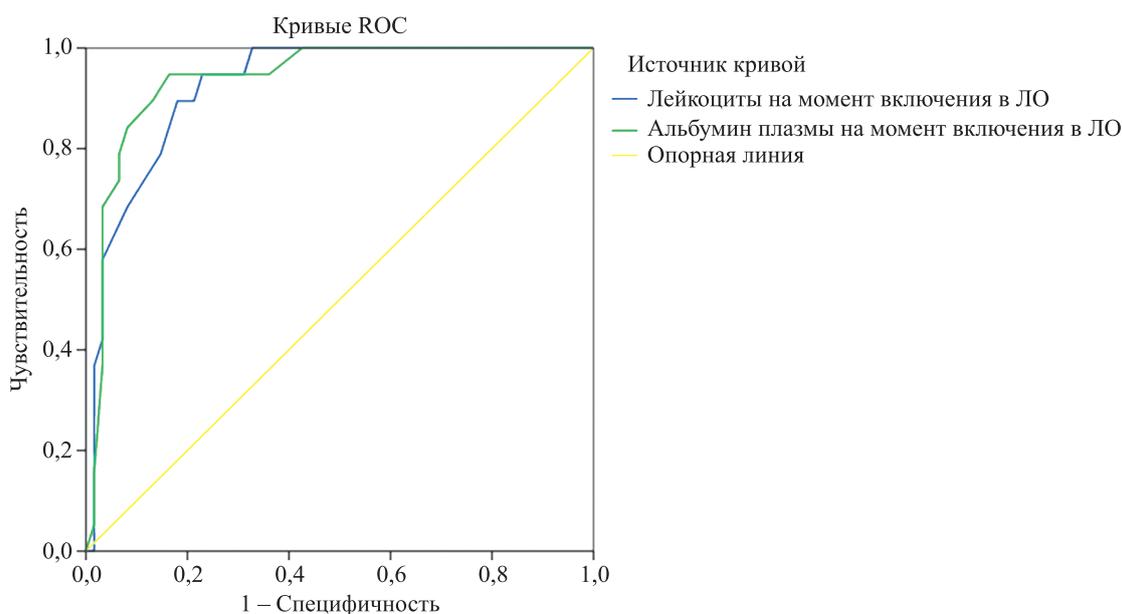


Рис. 1. ROC-кривая для уровней лейкоцитов и альбумина в крови у пациентов на момент включения в лист ожидания как предикторов развития рекомпенсации

Fig. 1. ROC curve for leukocyte and albumin levels in the blood of patients at the time of inclusion on the waiting list as predictors of the development of recompensation

Функция дожития по созданной модели отождествлялась с развитием рекомпенсации в определенные сроки для конкретных пациентов. На рис. 2 показано время ожидания развития рекомпенсации для пациентов (период от включения в ЛО до развития рекомпенсации и делистинга).

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Нами показано, что группе больных с развившейся рекомпенсацией функции печени на момент

включения пациентов в ЛО показатели количества лейкоцитов, концентрации альбумина в плазме крови, Na в крови оказались значимо выше, чем в группе умерших пациентов с декомпенсацией. Показатели МНО, степени ПЭ, щелочной фосфатазы, креатинина, билирубина, индексов MELD и MELD-Na в группе больных с рекомпенсацией на момент включения больных в ЛО также были значимо ниже аналогичных показателей в группе умерших больных в стадии декомпенсации.

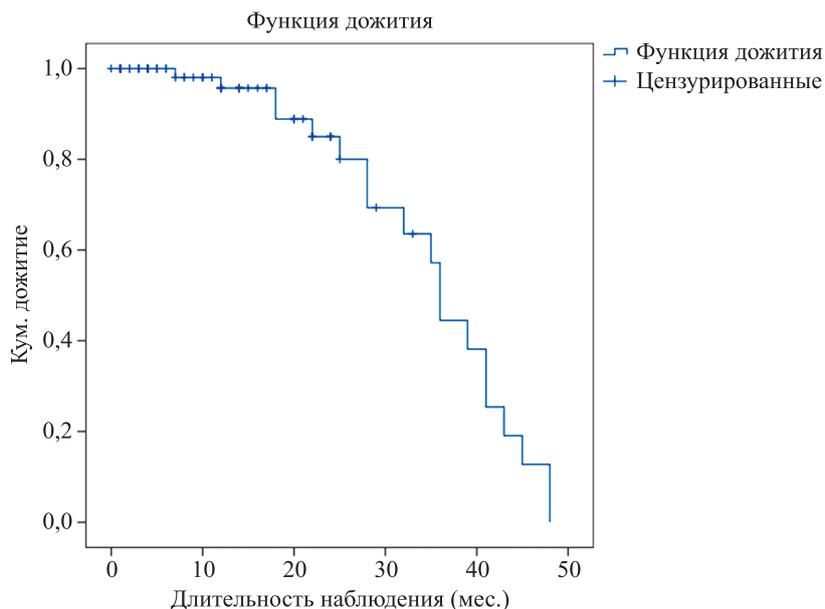


Рис. 2. Время ожидания развития рекомпенсации (функция дожития) в анализе выживаемости Каплана–Мейера

Fig. 2. The waiting time for the development of recompensation (survival function) in the analysis of the survival rate of Kaplan–Meier

Развитие рекомпенсации у больных с ЦП различной этиологии связывают с рядом вероятных факторов. Доказано снижение уровня фиброза и портальной гипертензии после успешного проведения противовирусной терапии HCV-ассоциированного ЦП [18–21]. В частности, установлено значимое снижение градиента HPVG (hepatic venous pressure gradient) после достижения устойчивого вирусологического ответа в результате проведения противовирусной терапии HCV у больных с декомпенсированным ЦП и портальной гипертензией [20, 21]. В многоцентровом Европейском исследовании было показано, что рекомпенсация вследствие противовирусной терапии обусловила делистинг пациентов (19,2% случаев), которые ранее были включены в ЛО по причине декомпенсированного ЦП в исходе хронического гепатита С [22]. Авторы сделали важный вывод, что лечение больных, включенных в ЛО, прямыми противовирусными средствами до проведения трансплантации, обуславливая рекомпенсацию и делистинг, позволяет значимо снизить количество ТП, что немаловажно в условиях дефицита органа и высокой распространенности HCV-ассоциированных заболеваний печени.

В другом исследовании показано, что в 30,9% случаев у больных с успешной противовирусной терапией HCV-ассоциированного декомпенсированного ЦП развивается рекомпенсация с последующим делистингом [23]. Однако через 2 года после делистинга 4 пациента повторно включены в ЛО (релистинг). В одном случае у больного развилась ГЦК, в трех – произошло развитие асцита.

В результате проведения противовирусной терапии у больных HBV-инфекцией был продемонстрирован потенциал для обратного развития не только компенсированного, но и декомпенсированного ЦП [24–26]. Jang et al. [27] установлено, что противовирусная терапия кандидатов на ТП с HBV-ассоциированным декомпенсированным ЦП обусловила рекомпенсацию с последующим делистингом примерно у трети пациентов.

Пациенты – кандидаты на ТП с ЦП, обусловленным развитием ожирения и прогрессии неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), подверглись бариатрической хирургии [28]. У 33,3% пациентов развилась регрессия заболевания с последующим делистингом. Однако в последующем, при увеличении длительности наблюдения до 7 лет, авторы отметили развитие саркопении и малнутриции в 71,4% случаев у пациентов с делистингом.

Aravinthan et al. [12] установлено, что из 77 пациентов – кандидатов на ТП, у которых развилась рекомпенсация с последующим делистингом, в 61% случаев была АБП, в 16% случаев – HCV-ассоциированный ЦП, в 5% случаев АБП / HCV-ассоциированный ЦП. У остальных пациентов рекомпенсация с последующим делистингом в 4% случаев была ассоциирована с HBV-индуцированным ЦП, в 5% случаев – с АИГ, в 4% случаев – с НАСГ, в 1% случаев – с ПСХ, в 1% случаев – с криптогенным ЦП, в 3% случаев – с саркоидозом. В качестве вероятных факторов, обусловивших развитие рекомпенсации пациентов, авторы этого исследования называют

наложение TIPS, противовирусную терапию HCV и HBV-инфекции, лечение АИГ азатиоприном [12].

В нашем исследовании вероятными факторами развития рекомпенсации с последующим делистингом пациентов является успешная противовирусная терапия HCV-ассоциированного ЦП, терапия иммуносупрессантами аутоиммунных заболеваний печени, терапия ПЭ, назначение мочегонных средств и неселективных  $\beta$ -блокаторов. К вероятным факторам следует также отнести наложение TIPS, проведение азигопортального разобщения по оригинальной методике, эндоскопического лигирования вен пищевода.

С помощью логистической регрессии нами установлено, что количество лейкоцитов и концентрация альбумина при включении пациентов в ЛО являются независимыми предикторами рекомпенсации заболевания и делистинга пациентов. Данная модель обладает высокой предсказательной способностью, чувствительностью и специфичностью, о чем свидетельствовали показатели AUC для обеих независимых переменных (0,924 и 0,938 соответственно) и ROC-кривые.

Можно предположить, что снижение количества лейкоцитов у больных ЦП связано с портальной гипертензией. Так, увеличение селезенки у больных ЦП часто сопровождается развитием гиперспленизма – основной причины цитопении и тромбоцитопении [29]. Точные эффекторные механизмы, ассоциируемые со спленомегалией и гиперспленизмом, остаются неясными. Тем не менее в качестве наиболее вероятных причин этих феноменов называют нарушение гемодинамики вследствие портальной гипертензии, повреждение ткани селезенки и высвобождение сигнальных молекул, индуцированных воспалением [30, 31]. Развитие рекомпенсации, как показывают наши данные, ассоциируется со значимым различием между концентрацией лейкоцитов в сравниваемых группах при включении пациентов в ЛО, что, вероятно, отражает меньшую выраженность гиперспленизма, и соответственно – портальной гипертензии. Это предположение подтверждается расчетом ОШ, показавшим, что у больных с количеством лейкоцитов  $\geq 3,1 \times 10^9/\text{л}$  на момент включения пациентов в ЛО вероятность развития рекомпенсации (делистинга) увеличивается в 14,639 раза.

По нашим данным, вторым независимым предиктором развития рекомпенсации с последующим делистингом стала концентрация альбумина в плазме крови на момент включения пациентов в ЛО. Belli et al. [22] в многоцентровом Европейском исследовании установлено, что предикторами рекомпенсации пациентов с HCV-ассоциированным ЦП вследствие успешной противовирусной терапии стали индекс MELD и концентрация альбумина в сыворотке крови на момент включения пациентов

в ЛО. Aravinthan et al. [12] показали, что у больных с АБП (декомпенсированным ЦП) оба эти показателя на момент включения пациентов в ЛО оказались независимыми предикторами развития рекомпенсации и последующего делистинга.

Гипоальбуминемия является независимым фактором риска для смертности пациентов как маркер мальнутриции [32–34], а увеличение концентрации альбумина в плазме крови – предиктором рекомпенсации пациентов [12, 22]. Мы показали, рассчитав ОШ, что у больных с концентрацией альбумина  $\geq 39,1$  г/л на момент включения пациентов в ЛО вероятность развития рекомпенсации (делистинга) увеличивается в 3,06 раза.

Мы установили, что на момент включения пациентов в ЛО показатели MELD и MELD-Na были значительно ниже в группе больных с наступившей рекомпенсацией, чем в группе пациентов, умерших по причине декомпенсации. Низкие показатели MELD при включении пациентов в ЛО увеличивали вероятность развития рекомпенсации, а высокие показатели MELD, напротив, были негативными предикторами для больных с декомпенсированным HCV-циррозом, получавших противовирусную терапию, и декомпенсированным ЦП алкогольной этиологии [12, 22].

Рекомпенсация больных с декомпенсированными заболеваниями является клиническим заключением, не соответствующим понятию «выздоровление». Существуют различные точки зрения специалистов на дефиниции этого состояния: «рекомпенсация», «доступ к трансплантации», «избежание дополнительных осложнений» и др. [36]. Регрессия фиброза после элиминации вируса HCV является длительным, но возможным доказанным процессом [37, 38]. Однако, несмотря на эрадикацию вируса HCV, фиброз может не только не регрессировать, но и прогрессировать. Возможно, это связано с тем обстоятельством, что весьма трудно найти грань между «точками возврата и невозврата», особенно если принять во внимание тот факт, что элиминация факторов повреждения печени (эрадикация вируса HCV, абстиненция в случае АБП) не приводят к нормализации изменений сосудистой сети у больных ЦП [36].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование показало, что обратимость повреждений печени (рекомпенсация) после прекращения действия факторов, вызывающих ее декомпенсацию, является вероятным процессом. Следует подчеркнуть, что понятие «рекомпенсация» является клиническим заключением, не являющимся синонимом понятия «выздоровление», требующим от врача постоянного наблюдения за пациентами и принятия решения (повторное включение в ЛО – релистинг) в случае ухудшения состояния. Кажется возможным существование «критической точки не-

возврата», после прохождения которой декомпенсация функции печени становится необратимой. При включении в ЛО кандидатов на ТП независимыми предикторами развития рекомпенсации печени и последующего делистинга пациентов являются количество лейкоцитов крови  $\geq 3,1 \times 10^9/\text{л}$  и концентрация альбумина плазмы крови  $\geq 39,1$  г/л.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Samuel D, Coilly A. Management of patients with liver diseases on the waiting list for transplantation: a major impact to the success of liver transplantation. *BMC Med.* 2018; 16: 113.
2. EASL clinical practice guidelines: liver transplantation. *J Hepatol.* 2016; 64: 433–485.
3. Adam R, Karam V, Cailliez V et al. Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) – 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int.* 2018; 31: 1293–1317.
4. Adam R, Karam V, Delvart V et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol.* 2012; 57: 675–688.
5. Clinical Practice EASL Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol.* 2017; 66: 1047–1081.
6. Toniutto P, Zanetto A, Ferrarese A et al. Current challenges and future directions for liver transplantation. *Liver Int.* 2017; 37: 317–327.
7. Koch DG, Tillman H, Durkalski V et al. Development of a Model to Predict Transplant-free Survival of Patients With Acute Liver Failure. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016; 14: 1199–1206.
8. Mustian MN, Shelton BA, MacLennan PA et al. Ethnic and Age Disparities in Outcomes Among Liver Transplant Waitlist Candidates. *Transplantation.* 2019; 103: 1425–1432.
9. Bonacci M, Londono MC, Esfrazado N et al. Antiviral treatment with sofosbuvir and simeprevir in a kidney transplant recipient with HCV-decompensated cirrhosis: viral eradication and removal from the liver transplant waiting list. *Transpl Int.* 2015; 28: 1345–1349.
10. Ruiz I, Feray C, Pawlotsky JM, Hezode C. Patient with decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis delisted for liver transplantation after successful sofosbuvir-based treatment. *Liver Transplant.* 2015; 21: 408–409.
11. Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA et al. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: A European study. *J Hepatol.* 2016; 65: 524–531.
12. Aravinthan AD, Barbas AS, Doyle AC et al. Characteristics of liver transplant candidates delisted following recompensation and predictors of such delisting in alcohol-related liver disease: a case-control study. *Transpl Int.* 2017; 30: 1140–1149.
13. Wiesner R, Edwards E, Freeman R et al. United Network for Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology.* 2003; 124: 91–96.
14. Wiesner R, Lake JR, Freeman RB, Gish RG. Model for end-stage liver disease (MELD) exception guidelines. *Liver Transpl.* 2006; 12 (12 Suppl 3): S85–877.
15. Leise MD, Kim WR, Kremers WK, Larson JJ et al. A revised model for end-stage liver disease optimizes prediction of mortality among patients awaiting liver transplantation. *Gastroenterology.* 2011; 140: 1952–1960.
16. Volk ML, Hernandez JC, Lok AS, Marrero JA. Modified Charlson comorbidity index for predicting survival after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2007; 13: 1515–1520.
17. Коробка ВЛ, Шаповалов АМ, Данильчук ОЯ, Коробка РВ. Способ хирургического лечения и профилактики рецидива кровотечений при варикозном расширении вен пищевода и кардиального отдела желудка. Патент РФ № 2412657. *Korobka VL, Shapovalov AM, Danil'chuk OYa, Korobka RV. Sposob khirurgicheskogo lecheniya i profilaktiki retsidiva krovotечений pri varikoznom rasshirenii ven pishchevoda i kardial'nogo otдела zheludka. Patent RF № 2412657. <http://www.freepatent.ru/images/patents/48/2412657/patent-2412657.pdf>.*
18. George SL, Bacon BR, Brunt EM et al. Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients. *Hepatology.* 2009; 49: 729–738.
19. Mallet V, Gilgenkrantz H, Serpaggi J et al. Brief communication: the relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C. *Ann Intern Med.* 2008; 149: 399–403.
20. Roberts S, Gordon A, McLean C et al. Effect of sustained viral response on hepatic venous pressure gradient in hepatitis C-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5: 932–937.
21. Afdhal N, Everson GT, Calleja JL et al. Effect of Long-Term Viral Suppression With Sofosbuvir + Ribavirin on Hepatic Venous Pressure Gradient in HCV-Infected Patients With Cirrhosis and Portal Hypertension. 2015 International Liver Congress: 50th Annual Meeting of the European Association of the Study of the Liver (EASL) 2015; Abstract LP13.
22. Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA et al. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: A European study. *J Hepatol.* 2016; 65: 524–531.
23. Perricone G, Duvoux C, Berenguer M et al. Delisting HCV-infected liver transplant candidates who improved after viral eradication: Outcome 2 years after delisting. *Liver Int.* 2018; 38: 2170–2177.
24. Kapoor D, Guptan RC, Wakil SM et al. Beneficial effects of lamivudine in hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2000; 33: 308–312.
25. Yao FY, Terrault NA, Freise C et al. Lamivudine treatment is beneficial in patients with severely decompensated cirrhosis and actively replicating hepatitis B infection awaiting liver transplantation: a comparative study

- using a matched, untreated cohort. *Hepatology*. 2001; 34: 411–416.
26. Nikolaidis N, Vassiliadis T, Giouleme O et al. Effect of lamivudine treatment in patients with decompensated cirrhosis due to anti-HBe positive / HBeAg negative chronic hepatitis B. *Clin Transplant*. 2005; 19: 321–326.
  27. Shim JH, Lee HC, Kim KM et al. Efficacy of entecavir in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2010; 52: 176–182.
  28. Jang JW, Choi JY, Kim YS, Woo HI, Choi SK, Lee CH et al. Long-term effect of antiviral therapy on disease course after decompensation in patients with hepatitis B virus – related cirrhosis. *Hepatology*. 2015; 61: 1809–1820.
  29. Idriss R, Hasse J, Wu T, Khan F et al. Impact of Prior Bariatric Surgery on Perioperative Liver Transplant Outcomes. *Liver Transpl*. 2019; 25: 217–227.
  30. Bashour FN, Teran JC, Mullen KD. Prevalence of peripheral blood cytopenias (hypersplenism) in patients with nonalcoholic chronic liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95: 2936–2939.
  31. Shah ShA, Hayes PC, Allan PL et al. Measurement of spleen size and its relation to hypersplenism and portal hemodynamics in portal hypertension due to hepatic cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 1996; 91: 2580–2583.
  32. Li L, Duan M, Chen W et al. The spleen in liver cirrhosis: revisiting an old enemy with novel targets. *J Transl Med*. 2017; 15: 111.
  33. Alberino F, Gatta A, Amodio P et al. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. *Nutrition*. 2001; 17: 445–450.
  34. Myers RP, Tandon P, Ney M et al. Validation of the five-variable Model for End-stage Liver Disease (5vMELD) for prediction of mortality on the liver transplant waiting list. *Liver Int*. 2014; 34: 1176–1183.
  35. Gunsar F, Raimondo ML, Jones S et al. Nutritional status and prognosis in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 24: 563–572.
  36. Vinaixa C, Strasser SI, Berenguer M. Disease Reversibility in Patients With Post-Hepatitis C Cirrhosis: Is the Point of No Return the Same Before and After Liver Transplantation? A Review. *Transplantation*. 2017; 101: 916–923.
  37. Poynard T, Moussalli J, Munteanu M et al. Slow regression of liver fibrosis presumed by repeated biomarkers after virological cure in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2013; 59: 675–683.
  38. Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M et al. Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Ann Intern Med*. 2000; 132: 517–524.

*Статья поступила в редакцию 19.08.2019 г.  
The article was submitted to the journal on 19.08.2019*