



¹ Ростовская
областная
клиническая больница

² Ростовский
государственный
медицинский
университет

³ Ставропольский
государственный
медицинский
университет

Рекомпенсация пациентов с терминальными заболеваниями печени – трудная, но реально достижимая цель терапии

В.Л. Коробка, д.м.н.^{1,2}, Е.С. Пак^{1,2}, В.Д. Пасечников, д.м.н., проф.^{1,3},
М.Ю. Кострыкин, к.м.н.¹

Адрес для переписки: Виктор Дмитриевич Пасечников, passetchnikov@mail.ru

Для цитирования: Коробка В.Л., Пак Е.С., Пасечников В.Д., Кострыкин М.Ю. Рекомпенсация пациентов с терминальными заболеваниями печени – трудная, но реально достижимая цель терапии // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 28. С. 18–26.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-28-18-26

Цель – определить факторы (предикторы), предсказывающие развитие рекомпенсации цирроза печени (ЦП), с последующим делистингом, на момент включения пациентов в лист ожидания трансплантации печени, а также оценить динамику лабораторных показателей функции печени и индексов по шкалам MELD, Чайлда – Пью на фоне терапии.

Материал и методы. Проведено проспективное исследование по типу «случай – контроль». В когорту «случай» вошли 24 взрослых пациента с декомпенсированными заболеваниями печени различной этиологии, включенных в лист ожидания трансплантации печени и впоследствии выбывших из него в связи с рекомпенсацией ЦП. Когорту «контроль» составил 71 пациент с декомпенсированными заболеваниями печени, включенный в лист ожидания в тот же период времени, и развившейся впоследствии субкомпенсацией ЦП.

Результаты. Для определения независимых предикторов делистинга вследствие рекомпенсации ЦП использовалась логистическая регрессионная модель. Значимым предиктором рекомпенсации ЦП стал уровень лейкоцитов крови при включении пациентов в лист ожидания ($p = 0,005$). Предсказательная ценность выявленного предиктора была подтверждена с помощью ROC-анализа (Receiver Operating Characteristic). Площадь под ROC-кривой (Area Under Curve) для уровня лейкоцитов в крови оказалась равной 0,805 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,711–0,898, $p < 0,001$). Отношение шансов для исхода рекомпенсации при условии, что содержание лейкоцитов при включении в лист ожидания $\geq 3,1 \times 10^9/\text{л}$, оказалось равным 1,745 (95% ДИ 1,391–2,188).

На фоне терапии отмечались значимое увеличение уровней тромбоцитов и лейкоцитов крови, снижение щелочной фосфатазы, билирубина, международного нормализованного отношения (МНО), показателей по шкалам MELD и Чайлда – Пью у больных с рекомпенсацией ЦП.

Заключение. Как показали результаты исследования, рекомпенсация ЦП возможна после прекращения действия факторов, вызывающих его декомпенсацию. Независимым предиктором развития рекомпенсации ЦП и последующего делистинга оказался уровень лейкоцитов крови $\geq 3,1 \times 10^9/\text{л}$ на момент включения пациентов в лист ожидания трансплантации печени. Комбинированная терапия обусловила значимое снижение индексов по шкалам MELD и Чайлда – Пью, увеличение количества тромбоцитов и лейкоцитов крови, снижение показателей билирубина, щелочной фосфатазы, МНО у больных с рекомпенсацией ЦП.

Ключевые слова: лист ожидания трансплантации печени, делистинг вследствие рекомпенсации цирроза печени, предикторы делистинга



Введение

Прогрессирование хронических заболеваний печени независимо от их этиологии способствует развитию печеночной декомпенсации – маркера начала терминальной стадии, ассоциируемой с клиническими синдромами цирроза печени (ЦП): асцитом, печеночной энцефалопатией (ПЭ), кровотечениями из варикозных узлов пищевода или желудка, печеночно-клеточной недостаточностью, гепаторенальным синдромом (ГРС), нарушениями гемостаза и др. [1]. Декомпенсация существенно снижает выживаемость пациентов [2, 3], является причиной госпитализации и/или увеличения показателя смертности до 50% в течение пяти лет [4]. В случае развития асцита односторонняя смертность достигает 15%, а в случае присоединения гипонатриемии, ГРС и спонтанного бактериального перитонита – 60% [5, 6]. Смертность также увеличивается с присоединением явной ПЭ [7] и кровотечений из варикозных узлов пищевода и/или желудка [8].

Трансплантация печени (ТП) – единственный надежный способ спасти больных с терминальной стадией заболеваний печени и повысить их выживаемость. По данным Европейского регистра трансплантаций печени (European Liver Transplant Registry), после проведения ТП односторонняя выживаемость достигает 90%, пятилетняя – 80% [9]. Повсеместно в разных странах сдерживающим фактором развития ТП является дефицит донорского органа. Как следствие – декомпенсация пациентов, находящихся в листе ожидания (ЛО) трансплантации, и увеличение смертности [10].

Тем не менее данные разных исследователей свидетельствуют о значительном улучшении функции печени у части пациентов, даже включенных в ЛО [11]. Как в таком случае определить новое состояние пациента: рекомпенсация, избежание дополнительных осложнений ЦП, со-

стояние отложенной трансплантации? Эти термины остаются предметом дискуссии, равно как и сроки наблюдения за пациентами с улучшением функции печени – 3, 6 или более 12 месяцев в целях окончательного принятия решения о стабилизации состояния [12].

По мнению A.D. Aravinthan и соавт. [13], рекомпенсация ЦП является клиническим диагнозом, характеризующимся отсутствием асцита, или печеночного гидроторакса, или периферических отеков, несмотря на прекращение приема диуретиков, а также отсутствием признаков ПЭ без профилактического приема препаратов. Важным критерием рекомпенсации считается снижение индекса MELD (Model for End Stage Liver Diseases) с достижением целевого значения 15 и менее пунктов. Авторы рекомендуют наблюдать за всеми пациентами с клиническим диагнозом «рекомпенсация» как минимум в течение шести месяцев для подтверждения диагноза устойчивой рекомпенсации. В последнем случае учитывается мнение как минимум двух гепатологов для принятия решения – перманентного исключения пациента из ЛО (делистинг) ТП [13].

Целью настоящего исследования стала оценка возможности терапии больных с декомпенсированными ЦП различной этиологии.

Материал и методы

Нами проведен ретроспективный анализ результатов терапии 151 пациента с декомпенсированным циррозом, включенного в ЛО ТП Центра хирургии и координации донорства Ростовской областной клинической больницы в период с 2015 по 2019 г. Данный вид анализа был одобрен Этическим комитетом при Ростовской областной клинической больнице.

Критерии включения больных в ЛО ТП: безуспешность предшествующей терапии, развитие асцита или печеночного гидроторакса, периферических отеков, анамнестические указания на

перенесенный спонтанный бактериальный перитонит, проявление которого были купированы назначением антибиотиков, ГРС, наличие ПЭ, наличие варикозных кровотечений, желудочно-кишечных кровотечений, индекс MELD ≥ 16 .

Дополнительные критерии: абстиненция у больных с алкогольной болезнью печени (АБП) как минимум в течение трех месяцев, подтвержденная заключениями наркологов и психиатров.

Критерии исключения: выраженная легочно-сердечная патология, продолжение приема алкоголя на момент исследования, наличие гепатоцеллюлярной карциномы, острой печеночной недостаточности, поликистоза печени, амилоидоза.

Дополнительные критерии исключения: распространенный тромбоз воротной вены и ее магистральных притоков, синдром Бадда – Хиари, синдром синусоидальной обструкции, рецидивирующий холангит при первичном склерозирующем холангите (ПСХ), пациенты, включенные в ЛО для ретрансплантации или с предшествующей трансплантацией других органов.

Исследование проводилось в двух когортах больных по типу «случай – контроль». Когорту «случай» составили 24 взрослых пациента с декомпенсированными заболеваниями печени различной этиологии, включенных в ЛО и впоследствии выбывших из него (делистинг). Основанием для делистинга послужило устойчивое состояние стабильности пациентов, удовлетворяющее критериям рекомпенсации (отсутствие асцита, печеночного гидроторакса, периферических отеков, несмотря на прекращение приема диуретиков, отсутствие ПЭ и необходимости ее профилактической терапии, снижение индекса MELD < 15) [13]. Когорту «контроль» составил 71 пациент с декомпенсированными заболеваниями печени. У этих больных в результате терапии развилась субкомпенсация функции печени, они продолжают получать

гастроэнтерология



патогенетическую терапию в настоящее время.

Больным когорт «случай» и «контроль» на момент включения в ЛО проводили скрининг и диагностику инфекции, вызванной вирусом гепатита В (Hepatitis B Virus – HBV) и гепатита С (HCV), эластографию, части больных – биопсию печени и анализ асцитической жидкости. Перед включением в ЛО, а также в динамике проводимого лечения выполнялись клинические исследования крови и мочи, биохимические анализы, исследования параметров гемостаза, рассчитывались оригинальный и усовершенствованный индексы: MELD [14] и MELD-Na [15], индекс ПЭ (The West Haven Criteria) [16], индекс коморбидности Чарлсона (Charlson) [17]. При HCV-ассоциированном ЦП пациентам обеих когорт назначали противовирусную терапию препаратами прямого противовирусного действия (комбинация софосбувира, даклатавира и рибавирина) в течение 12 недель. При наличии противопоказаний к применению рибавирина продолжительность терапии софосбувиром/даклатавиром составила 24 недели. Контроль элиминации вируса подтверждался устойчивым вирусологическим ответом.

У больных с HBV-ассоциированным ЦП терапия включала назначение нуклеозидных аналогов (энтекавира, тенофовира). Вирусологический ответ регистрировали в отсутствие ДНК HBV в крови с помощью высокочувствительной ПЦР-диагностики.

Пациенты с аутоиммунными заболеваниями печени в качестве патогенетической терапии получали урсодезоксихолевую кислоту, иммуносупрессанты (азатиоприн), глюкокортикостероиды (метилпреднизолон).

Пациентам обеих когорт проводили патогенетическую терапию неселективными бета-блокаторами (карведилол), мочегонными средствами. Для купирования проявлений явной ПЭ использовали комбинацию

рифаксимины, лактулозы (перорально) в сочетании с внутривенными введениями L-орнитина-L-аспартата. У ряда пациентов применялись методики экстракорпоральной геморрекции, предполагавшие плазмасорбцию и продленную вено-венозную гемодиализацию.

В целях профилактики рецидива кровотечений из варикозных узлов желудка и пищевода часть пациентов подверглась оперативному лечению: наложению TIPS (трансъюгулярное портосистемное шунтирование) и азигопортальному разобщению по оригинальной методике [18].

Все демографические, клинические и лабораторные данные для последующего статистического анализа были получены из непрерывно обновляющейся электронной базы данных Центра хирургии и координации донорства Ростовской областной клинической больницы.

Статистический анализ данных проведен с использованием программы IBM SPSS Statistics, версия 21. Для проверки нормальности распределения полученных данных использовали критерий Колмогорова – Смирнова. Данные выборки с нормальным распределением представлены средней арифметической величиной (M) и стандартным отклонением (SD, standard deviation) с определением 95%-ного доверительного интервала (ДИ). Статистическую значимость различий между сравниваемыми параметрами при нормальном распределении оценивали по t-критерию Стьюдента. В отсутствие нормального распределения данных применяли 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 проценти-

лями). Для качественных данных рассчитывали частоты и доли (%). Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при вероятности ошибки менее 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты

Характеристика пациентов группы «случай» (рекомпенсация)

Группу пациентов с рекомпенсацией составили 11 (45,83%) мужчин и 13 (54,17%) женщин. Средний возраст на момент включения в ЛО составил $49,2 \pm 10,7$ года, индекс массы тела (ИМТ) – $25,6 \pm 5,1$ кг/м². Среднее пребывание в ЛО – 33 ± 14 дня. Индекс MELD-Na на момент включения больных в ЛО в 83,33% случаев был менее 20 пунктов, в 4,17% случаев – 20 пунктов, в 12,50% случаев – от 21 до 30 пунктов. ГРС диагностирован у 16,65% пациентов. Диагноз явной ПЭ установлен в 79,17%, скрытой ПЭ – в 20,83% случаев. По этиологии больные с терминальной стадией заболевания печени распределились следующим образом: ЦП в исходе хронического гепатита С – 10 (41,67%) пациентов, ЦП в исходе АБП – 5 (20,83%), первичный билиарный цирроз (ПБЦ) – 2 (8,33%), перекрест ПБЦ и аутоиммунного гепатита (АИГ) – 1 (4,17%), криптогенный ЦП – 4 (16,67%) пациента. У 16 (66,67%) больных ЦП установлен класс С, у 7 (29,17%) – класс В, у 1 (4,17%) – класс А по шкале Чайлда – Пью. Индекс коморбидности Чарлсона – $7,8 \pm 2,6$ пункта.

В 54,2% случаев больным этой группы назначали этиологическую терапию, в 83,3% случаев – неселективные бета-адреноблокаторы, в 100% случаев пациенты получали мочегонные средства и терапию ПЭ (внутривенные введения L-орнитина-L-аспартата в комбинации с пероральным приемом лактулозы и рифаксимины). В дополнение к медикаментозной терапии проведено азигопортальное разобщение по оригинальной методике – 33,3% случаев, однократное эндоскопическое лигирование вен пищевода – 12,5%, экстракорпо-



ральная гемокоррекция (комбинация методов плазмасорбции и продленной вено-венозной гемодиализации) – 12,5% случаев.

Характеристика больных группы «контроль» (субкомпенсация)

Группу пациентов с субкомпенсацией (находящихся в ЛО) составили 31 (43,7%) мужчины и 40 (56,3%) женщины. Средний возраст на момент включения в ЛО – $50,1 \pm 10,7$ года, ИМТ – $25,5 \pm 4,5$ кг/м². Среднее пребывание в ЛО – 19 ± 14 месяцев. Индекс MELD-Na на момент включения больных в ЛО в 56,34% случаев был менее 20 баллов, в 29,58% случаев равнялся от 20 до 24 баллов, в 14,08% случаев – от 25 до 31 баллов. ГПС диагностирован у 40,85% пациентов. Диагноз явной ПЭ установлен в 90,14%, скрытой ПЭ – в 9,86% случаев.

По этиологии больные этой группы распределились следующим образом: ЦП в исходе вирусных гепатитов – 35 (49,30%) пациентов. Из этой когорты у 28 пациентов имела место моно-НСV-инфекция, у одного пациента – микст-инфекция (НСV + HBV + HDV), у одного – микст-инфекция (HBV + HDV), у одного пациента с ЦП в исходе НCV + АИГ и у одного пациента с ЦП в исходе НCV + ПБЦ. У трех пациентов диагностирован цирроз печени в исходе микст-инфекции (HBV + HDV), ЦП в исходе АБП – у 13 (18,31%) пациентов, ПБЦ – у 9 (12,68%), перекрест ПБЦ и АИГ – у 8 (11,27%), криптогенный ЦП – у 2 (2,82%) пациентов. 4 (5,64%) пациента имели ЦП в исходе болезни Кароли, ПСХ, АИГ. У 59 (83,10%) больных ЦП установлен класс С, у 10 (14,09%) – класс В, у 1 (2,82%) – класс А по шкале Чайлда – Пью. Индекс коморбидности Чарлсона составил $9,5 \pm 2,6$ пункта. В 53,52% случаев больным этой группы назначали этиологическую терапию, в 92,86% случаев – неселективные бета-адреноблокаторы, в 100% случаев пациенты получали мочегонные средства и терапию ПЭ (внутривенные введения L-орнитина-L-аспартата в ком-

Таблица 1. Сравнительная характеристика показателей пациентов с рекомпенсацией и субкомпенсацией ЦП на момент включения в лист ожидания (нормальное распределение полученных результатов)

Показатель	Рекомпенсация (n = 24), M ± SD	Субкомпенсация (n = 71), M ± SD	P
Возраст, лет	49,17 ± 10,13	50,61 ± 9,33	0,52
ИМТ, кг/м ²	25,59 ± 3,07	25,49 ± 4,55	0,92
Индекс коморбидности Чарлсона, условные единицы	7,83 ± 2,53	9,54 ± 2,42	0,004
Индекс MELD	15,45 ± 3,70	18,76 ± 5,01	0,004
Индекс MELD-Na	15,49 ± 3,70	18,95 ± 5,02	0,003
Альбумин плазмы, г/л	38,63 ± 3,89	34,70 ± 4,70	< 0,001
Креатинин, мкмоль/л	99,71 ± 25,90	115,24 ± 34,78	0,048
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	3,63 ± 0,37	3,08 ± 0,56	< 0,001
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л	88,54 ± 30,15	75,46 ± 38,17	0,131
Na, ммоль/л	139,54 ± 2,00	138,34 ± 1,99	0,012

Таблица 2. Сравнительная характеристика показателей пациентов с рекомпенсацией и субкомпенсацией ЦП на момент включения в лист ожидания (отсутствие нормального распределения полученных результатов)

Показатель	Рекомпенсация (n = 24), медиана (25-й – 75-й процентиль) или количество (%)	Субкомпенсация (n = 71), медиана (25-й – 75-й процентиль) или количество (%)	p
Женский пол	13,0 (54,2%)	40,0 (56,3%)	0,853
Степень ПЭ, балл	2,0 (2,0–2,0)	2,0 (2,0–2,2)	0,293
Шкала Чайлда – Пью, балл	14,0 (9,0–14,0)	14,0 (13,0–14,0)	0,161
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	257,5 (178,5–299,5)	287,0 (198,0–389,0)	0,001
МНО	1,4 (1,31–1,5)	1,6 (1,4–1,8)	< 0,001
Билирубин, мкмоль/л	49,0 (38,0–69,75)	61,0 (44,0–87,0)	0,001

бинации с пероральным приемом лактулозы и рифаксимина), компоненты крови. В дополнение к медикаментозной терапии проведено азигопортальное разобщение по оригинальной методике в 8,45% случаев, однократное эндоскопическое лигирование вен пищевода – в 5,64%, TIPS – в 2,82% случаев. Лапароцентез выполнен 9,86% больных, экстракорпоральная гемокоррекция (комбинация методов плазмасорбции, плазмообмена, плазмасепарации, продленной вено-венозной гемодиализации) – 6,06%.

Сравнение показателей в группах «случай» и «контроль»

При проверке распределения полученных данных с использованием критерия Колмогорова – Смирнова нормальному распределению соответствовали показатели возраста пациентов, содержания

лейкоцитов и тромбоцитов на момент включения в ЛО, концентраций альбумина, креатинина, Na, индексы MELD, MELD-Na, ИМТ, Чарлсона, которые анализировались с помощью параметрической статистики. Все остальные показатели (степень ПЭ, активность щелочной фосфатазы, билирубина и международное нормализованное отношение (МНО) на момент включения в ЛО, индекс по шкале Чайлда – Пью) не соответствовали нормальному распределению. Для их анализа использовали непараметрические методы статистики (критерий Манна – Уитни – U-критерий, хи-квадрат).

В таблицах 1 и 2 представлены демографические, клинические, лабораторные показатели, индексы (ИМТ, коморбидности) в группах больных с рекомпенсацией (n = 24) и субкомпенсацией ЦП (n = 71).

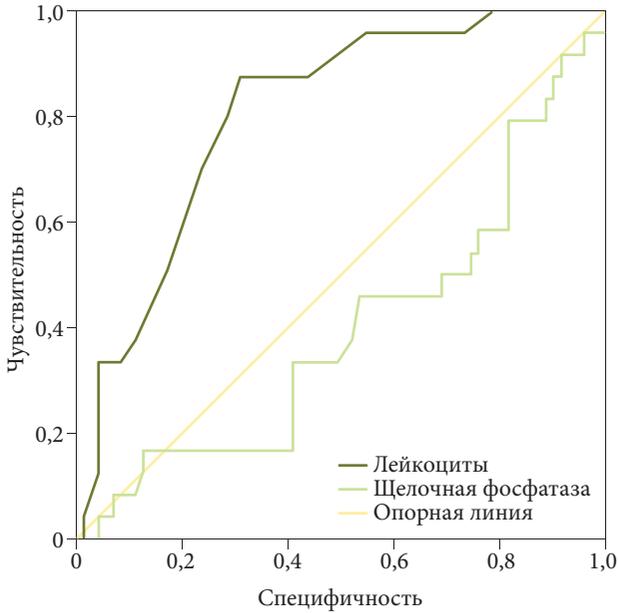


Рис. 1. ROC-кривая уровней лейкоцитов и щелочной фосфатазы на момент включения в лист ожидания как предикторов развития рекомпенсации

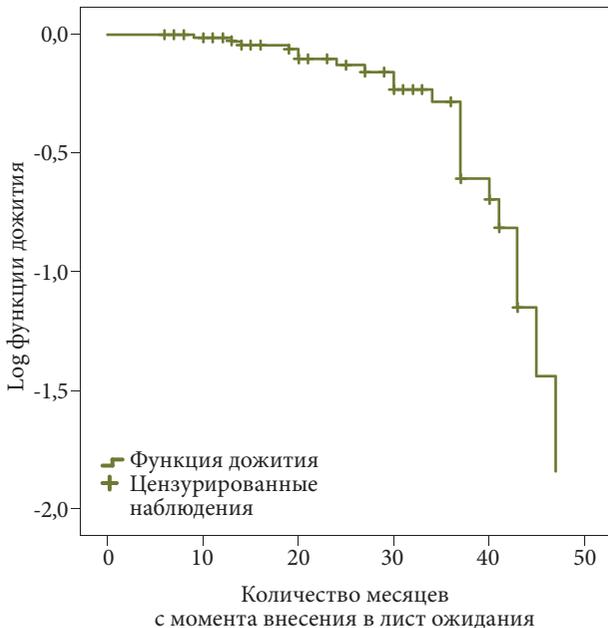


Рис. 2. Время ожидания развития рекомпенсации ЦП (функция дожития) в анализе выживаемости Каплана – Мейера

Показатели пациентов с исходами (рекомпенсация/субкомпенсация) были подвергнуты регрессионному анализу (логистическая регрессия). Значимыми предикторами рекомпенсации ЦП стали уровни лейкоцитов крови и ще-

Таблица 3. Сравнительная характеристика лабораторных показателей пациентов с рекомпенсацией и субкомпенсацией ЦП (нормальное распределение полученных результатов)

Показатель пары сравнения	Рекомпенсация (n=24), M±SD	p	Субкомпенсация (n=71), M±SD	p
Альбумин плазмы, г/л:		0,194		< 0,001
■ на момент включения в ЛО	38,63 ± 3,89		34,70 ± 4,70	
■ на момент ценза	39,63 ± 3,29		32,66 ± 4,87	
Креатинин, мкмоль/л:		0,669		0,301
■ на момент включения в ЛО	99,71 ± 25,90		115,24 ± 34,78	
■ на момент ценза	98,42 ± 25,90		119,00 ± 30,40	
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л:		0,003		0,004
■ на момент включения в ЛО	3,63 ± 0,37		3,08 ± 0,37	
■ на момент ценза	3,88 ± 0,26		2,90 ± 0,26	
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л:		< 0,001		0,075
■ на момент включения в ЛО	88,54 ± 30,15		75,46 ± 38,17	
■ на момент ценза	104,13 ± 23,77		70,92 ± 31,91	
Na, ммоль/л:		< 0,001		< 0,001
■ на момент включения в ЛО	139,54 ± 2,00		138,34 ± 1,99	
■ на момент ценза	137,54 ± 1,72		136,93 ± 2,24	

лочной фосфатазы при включении пациентов в ЛО (p = 0,005 и p = 0,045 соответственно).

Площадь под кривой AUC (Area Under Curve) была рассчитана для показателей концентрации количества лейкоцитов и щелочной фосфатазы при включении пациентов в ЛО. Для этих показателей построены кривые ROC (рис. 1). AUC ROC для концентрации щелочной фосфатазы оказалась равной 0,396 (95% ДИ 0,262–0,530; p = 0,128), AUC ROC для уровня лейкоцитов – 0,805 (95% ДИ 0,711–0, 898; p < 0,001).

В силу того что концентрация щелочной фосфатазы, по результатам ROC-анализа, не является достоверным предиктором (AUC ROC = 0,396; 95% ДИ 0,262–0,530; p = 0,128), в данной модели логистической регрессии было рассчитано отношение шансов (ОШ) для уровня лейкоцитов.

ОШ для исхода рекомпенсации ЦП с последующим делистингом при условии, что концентрация лейкоцитов при включении в ЛО ≥ 3,1 × 10⁹/л, оказалось равным 1,745 (95% ДИ 1,391–2,188). Проведен анализ развития рекомпенсации ЦП методом Каплана – Мейера. Функция дожития по

созданной модели отождествлялась с развитием рекомпенсации ЦП в определенный срок для конкретных пациентов (рис. 2). На рис. 2 показано время ожидания развития рекомпенсации ЦП (период от включения больных в ЛО до развития рекомпенсации ЦП и делистинга).

Мы сравнили основные показатели функции печени и индексов в динамике проведенной терапии (сравнение данных на момент включения в ЛО и данных на момент ценза). В таблице 3 отражена динамика показателей с нормальным распределением, а в табл. 4 – динамика показателей, отличавшихся от нормального распределения. На рис. 3 показана динамика показателя MELD-Na, на рис. 4 – динамика показателя по шкале Чайлда – Пью.

Обсуждение

В группе больных с развившейся рекомпенсацией ЦП на момент включения в ЛО уровни лейкоцитов, альбумина в плазме крови, Na в крови оказались значимо выше, чем в группе больных с субкомпенсацией ЦП. Показатели МНО, щелочной фосфатазы,



Таблица 4. Сравнительная характеристика лабораторных показателей пациентов с рекомпенсацией и субкомпенсацией ЦП (отсутствие нормального распределения полученных результатов)

Показатель пары сравнения	Рекомпенсация (n=24), медиана (25-й – 75-й процентиль)	p	Субкомпенсация (n=71), M±SD	p
Щелочная фосфатаза, ЕД/л:				
■ на момент включения в ЛО	257,5 (178,5–299,5)	0,001	287,0 (198,0–389,0)	0,01
■ на момент ценза	164,00 (106,5–205,0)		224,0 (165,0–357,0)	
МНО:				
■ на момент включения в ЛО	1,4 (1,30–1,50)	< 0,001	1,6 (1,4–1,8)	0,785
■ на момент ценза	1,1 (0,93–1,20)		1,5 (1,4–1,8)	
Билирубин, мкмоль/л:				
■ на момент включения в ЛО	49,0 (38,0–69,75)	< 0,001	61,0 (44,0–87,0)	0,035
■ на момент ценза	19,0 (14,25–24,5)		56,0 (41,0–88,0)	

креатинина, билирубина, индексы MELD и MELD-Na, индекс коморбидности Чарлсона в группе пациентов с рекомпенсацией ЦП на момент включения в ЛО также были значимо ниже аналогичных показателей в группе больных с субкомпенсацией ЦП.

Безусловно, развитие рекомпенсации ЦП у пациентов с декомпенсацией функции печени в нашем исследовании обусловлено эффективностью комбинированной терапии. В этой группе примерно у 40% пациентов ЦП был ассоциирован с прогрессирующим фиброзом, вызванного HCV-инфекцией. Элиминация HCV у пациентов с декомпенсированным ЦП и портальной гипертензией позволила снизить уровень фиброза и портальной гипертензии [19–22], значимо уменьшить градиент печеночного венозного давления [21, 22].

В 2016 г. L.S. Belli и соавт. [23] продемонстрировали возможность делистинга в 19,2% случаев вследствие развития рекомпенсации ЦП у больных, включенных в ЛО ТП. Авторы многоцентрового европейского исследования пришли к выводу о несомненной пользе эрадикации HCV у больных с декомпенсированным ЦП до проведения ТП. Обусловливая рекомпенсацию и делистинг, эрадикация позволяет значимо

снизить количество ТП, что немаловажно в условиях дефицита органа и высокой распространенности HCV-ассоциированных заболеваний печени [23].

В недавнем исследовании, проведенном в Великобритании, у 39 пациентов с декомпенсацией ЦП терапия прямыми противовирусными средствами (омбитасвир/паритапревир/дасабувир плюс рибавирин) обеспечила высокий уровень достижения устойчивого вирусологического ответа (91% случаев) и развитие рекомпенсации (51% случаев) [24].

Следует подчеркнуть, что достижение рекомпенсации ЦП не отменяет динамичное наблюдение за пациентами, поскольку в ряде случаев не исключены прогрессирование ЦП и повторное включение пациентов в ЛО ТП. Так, в исследовании G. Perricone и соавт. успешная противовирусная терапия HCV-ассоциированного декомпенсированного ЦП приводила к рекомпенсации с последующим делистингом в 30,9% случаев. Однако через два года после делистинга у одного из пациентов развилась ГЦК, а у трех – асцит, что предопределило повторное включение в ЛО – релстинг [25].

У больных с HCV-инфекцией продемонстрирован высокий потенциал для рекомпенсации

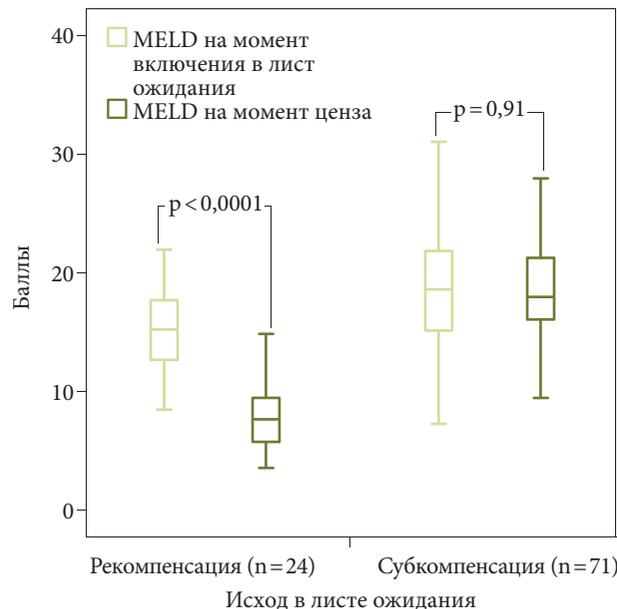


Рис. 3. Индекс MELD в динамике терапии в группах пациентов с рекомпенсацией и субкомпенсацией ЦП (вертикальная линия на бокс-плоте – медиана значений, верхняя от медианы часть бокс-плота представлена 75%-ными квантилями, нижняя – 25%-ными квантилями, размах значений (минимум – максимум) представлен 95% ДИ)

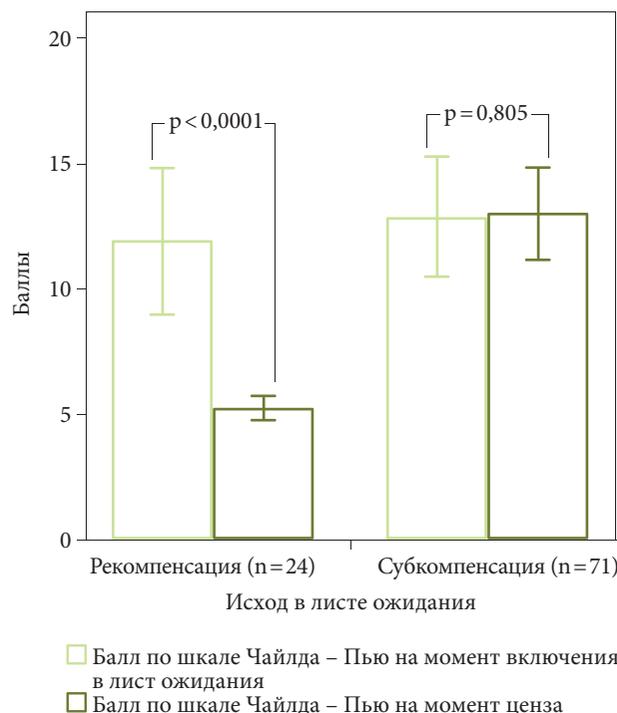


Рис. 4. Индекс по шкале Чайлда – Пью в динамике терапии в группах пациентов с рекомпенсацией и субкомпенсацией ЦП (приведены средние значения индекса, размах значений (минимум – максимум) представлен величинами стандартного отклонения)



ЦП (примерно в трети случаев) после успешного ответа на противовирусную терапию нуклеозидами [26].

В нашем исследовании декомпенсированный ЦП в 20% случаев ассоциировался с прогрессированием АБП.

В исследовании A.D. Aravinthan и соавт. [13] рекомпенсация ЦП с последующим делистингом имела место у 77 пациентов – кандидатов на ТП, получавших комбинированную терапию (наложение TIPS, противовирусная терапия HCV- и HBV-инфекции, лечение АИГ азатиоприном). Рекомпенсация ЦП отмечалась у 61% больных АБП, 16% пациентов с HCV-ассоциированным ЦП, 5% больных с АБП/HCV-ассоциированным ЦП. У остальных пациентов рекомпенсация ЦП с последующим делистингом была связана с HBV-индуцированным ЦП – 4% случаев, АИГ – 5%, неалкогольным стеатогепатитом – 4%, ПСХ – 1%, криптогенным ЦП – 1%, саркоидозом – 3% случаев.

Мы установили, что на момент включения пациентов в ЛО показатели MELD и MELD-Na были значимо ниже в группе больных с наступившей рекомпенсацией ЦП по сравнению с группой пациентов с субкомпенсацией ЦП. Низкие показатели MELD при включении пациентов в ЛО увеличивали вероятность развития рекомпенсации, а высокие показатели MELD, напротив, служили негативными предикторами для больных с декомпенсированным HCV-циррозом, получавших противовирусную терапию, и декомпенсированным ЦП алкогольной этиологии [13, 23].

Проведенные нами исследования позволяют утверждать, что рекомпенсация ЦП обусловлена воздействием ряда факторов: эффективностью противовирусной терапии, абстиненцией больных АБП, терапией иммуносупрессантами аутоиммунных заболеваний печени, комплексной терапией ПЭ, назначением мочегонных средств и карведилола. К важным составляющим терапии следует

отнести наложение TIPS, проведение азигопортального разобщения по оригинальной методике, эндоскопического лигирования вен пищевода. На фоне таких мероприятий значимо снижаются показатели MELD и MELD-Na, индекс по шкале Чайлда – Пью, уменьшаются уровни билирубина, щелочной фосфатазы, МНО, повышается содержание тромбоцитов и лейкоцитов. В проведенных исследованиях показано увеличение уровня альбумина и снижение концентрации билирубина на 12-й и 24-й неделях после достижения устойчивого вирусологического ответа, что коррелирует со снижением показателей по шкалам MELD и Чайлда – Пью. Так, в исследовании SOLAR лечение декомпенсированного HCV-ассоциированного ЦП комбинацией софосбувира и ледипасвира ± рибавирин в течение 12 и 24 недель способствовало улучшению показателей MELD у 60% пациентов к 12-й неделе после окончания терапии. У 20% пациентов наблюдалось ухудшение, несмотря на проводимую терапию [27, 28]. Аналогичное улучшение показателей MELD продемонстрировано в исследовании ALLY-1 с участием 53% пациентов с ЦП класса В по шкале Чайлда – Пью и 27% пациентов с ЦП класса С по шкале Чайлда – Пью. Пациенты получали комбинацию софосбувира, даклатасвира и рибавирина в течение 12 недель [29]. В европейском многоцентровом ретроспективном исследовании с участием 103 пациентов с декомпенсированным ЦП без гепатоцеллюлярной карциномы, включенных в ЛО ТП, назначали терапию с использованием различных режимов прямых противовирусных средств. Авторы указали на рекомпенсацию (инактивацию ЦП) с последующим делистингом в 35 и 20% случаев соответственно.

В исследовании L.S. Belli и соавт. независимыми предикторами клинического улучшения, приведшего к деактивации ЦП, стали увеличение индекса MELD и концентрации альбумина [23].

Значительное улучшение (инактивация ЦП) было достигнуто у пациентов с декомпенсированным ЦП с индексом MELD выше 20 пунктов. У 142 пациентов последующее наблюдение в течение 58 месяцев обусловило делистинг в 24% случаев по достижении градации А по шкале Чайлда – Пью и отсутствие клинической декомпенсации.

С помощью логистической регрессии нами установлено, что уровень лейкоцитов на момент включения больных в ЛО является независимым предиктором развития делистинга вследствие рекомпенсации у пациентов с декомпенсированными заболеваниями печени. Данная модель характеризуется высокой предсказательной способностью, чувствительностью и специфичностью, о чем свидетельствуют показатели AUC для этой независимой переменной (0,805; 95% ДИ 0,711–0,898; $p < 0,001$) и ROC-кривая.

Можно предположить, что снижение уровня лейкоцитов у больных ЦП обеих когорт в нашем исследовании связано с портальной гипертензией. Как известно, увеличение селезенки у больных ЦП обычно сопровождается развитием гиперспленизма – основной причины лейкопении и тромбоцитопении [30]. Тем не менее точные эффекторные механизмы спленомегалии и гиперспленизма остаются неясными. Предполагают, что наиболее вероятными причинами этих феноменов являются нарушение гемодинамики вследствие портальной гипертензии, повреждение ткани селезенки и высвобождение сигнальных молекул, индуцированных воспалением [31, 32].

Согласно нашим данным, рекомпенсация ЦП ассоциируется со значимым различием между концентрацией лейкоцитов в сравниваемых группах при включении пациентов в ЛО, что, вероятно, отражает меньшую выраженность гиперспленизма и портальной гипертензии. Данное предположение подтверждается расчетом ОШ:



у больных с уровнем лейкоцитов $\geq 3,1 \times 10^9/\text{л}$ на момент включения в ЛО вероятность развития рекомпенсации ЦП увеличивается в 1,745 раза (95% ДИ 1,391–2,188). Важный момент: содержание тромбоцитов и лейкоцитов у больных с рекомпенсацией ЦП значимо увеличивается после терапии.

Заключение

Настоящее исследование показало, что у больных с декомпенсированным ЦП возможна ре-

компенсация ЦП (деактивация) с последующим делистингом. Вероятно, для этой категории пациентов существуют «критические точки возврата и невозврата». Обратимость повреждений печени представляется длительным процессом, а наступившая рекомпенсация ЦП требует последующего контроля за пациентами, поскольку не исключена вероятность обострения (декомпенсации) и, как следствие, повторного включения больных в ЛО ТП. Тем не менее рекомпенсация

ЦП с последующим делистингом позволяет в условиях дефицита органа для ТП провести эту операцию пациентам, которые наиболее близки к «критической точке невозврата», для спасения их жизни.

При включении кандидатов на ТП в ЛО независимым предиктором развития рекомпенсации ЦП и последующего делистинга является уровень лейкоцитов крови $\geq 3,1 \times 10^9/\text{л}$. ●

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Katsounas A., Canbay A. Intensive care therapy for patients with advanced liver diseases // *Visc. Med.* 2018. Vol. 34. № 4. P. 283–289.
2. D'Amico G., Garcia-Tsao G., Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies // *J. Hepatol.* 2006. Vol. 44. № 1. P. 217–231.
3. Fleming K.M., Aithal G.P., Card T.R., West J. All-cause mortality in people with cirrhosis compared with the general population: a population-based cohort study // *Liver Int.* 2012. Vol. 32. № 1. P. 79–84.
4. Ginés P., Quintero E., Arroyo V. et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors // *Hepatology.* 1987. Vol. 7. № 1. P. 122–128.
5. Planas R., Montoliu S., Balleste B. et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006. Vol. 4. № 11. P. 1385–1394.
6. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis // *J. Hepatol.* 2010. Vol. 53. № 3. P. 397–417.
7. Suraweera D., Sundaram V., Saab S. Evaluation and management of hepatic encephalopathy: current status and future directions // *Gut Liver.* 2016. Vol. 10. № 4. P. 509–519.
8. Garcia-Tsao G., Sanyal A.J., Grace N.D., Carey W., Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis // *Hepatology.* 2007. Vol. 46. № 3. P. 922–938.
9. Adam R., Karam V., Cailliez V. et al. 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) – 50-year evolution of liver transplantation // *Transpl. Int.* 2018. Vol. 31. № 12. P. 1293–1317.
10. Toniutto P., Zanetto A., Ferrarese A., Burra P. Current challenges and future directions for liver transplantation // *Liver Int.* 2017. Vol. 37. № 3. P. 317–327.
11. Mustian M.N., Shelton B.A., MacLennan P.A. et al. Ethnic and age disparities in outcomes among liver transplant waitlist candidates // *Transplantation.* 2019. Vol. 103. № 7. P. 1425–1432.
12. Vinaixa C., Strasser S.I., 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. Vol. 101. № 5. P. 916–923.
13. Aravinthan A.D., Barbas A.S., Doyle A.C. 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. Vol. 30. № 11. P. 1140–1149.
14. Wiesner R., Lake J.R., Freeman R.B., Gish R.G. Model for end-stage liver disease (MELD) exception guidelines // *Liver Transpl.* 2006. Vol. 12. № 12. Suppl. 3. P. S85–877.
15. Leise M.D., Kim W.R., Kremers W.K. et al. A revised model for end-stage liver disease optimizes prediction of mortality among patients awaiting liver transplantation // *Gastroenterology.* 2011. Vol. 140. № 7. P. 1952–1960.
16. Vilstrup H., Amodio P., Bajaj J. 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. Vol. 60. № 2. P. 715–735.
17. Volk M.L., Hernandez J.C., Lok A.S., Marrero J.A. Modified Charlson comorbidity index for predicting survival after liver transplantation // *Liver Transpl.* 2007. Vol. 13. № 11. P. 1515–1520.
18. Коробка В.Л., Шаповалов А.М., Данильчук О.Я., Коробка Р.В. Способ хирургического лечения и профилактики рецидива кровотечений при варикозном расширении вен пищевода и кардиального отдела желудка. Патент РФ № 2412657 // www.freepatent.ru/images/patents/48/2412657/patent-2412657.pdf.
19. George S.L., Bacon B.R., Brunt E.M. et al. Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients // *Hepatology.* 2009. Vol. 49. № 3. P. 729–738.
20. 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. Vol. 149. № 6. P. 399–403.
21. 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. Vol. 5. № 8. P. 932–937.
22. Afdhal N., Everson G.T., Calleja J.L. 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

гастроэнтерология



- Annual Meeting of the European Association of the Study of the Liver (EASL). 2015. Abstr. LP13.
23. Belli L.S., Berenguer M., Cortesi P.A. et al. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: A European study // J. Hepatol. 2016. Vol. 65. № 3. P. 524–531.
 24. Macken L., Gelson W., Priest M. et al. Efficacy of direct-acting antivirals: UK real-world data from a well-characterised predominantly cirrhotic HCV cohort // J. Med. Virol. 2019. [Epub ahead of print]
 25. 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. Vol. 38. № 12. P. 2170–2177.
 26. Jang J.W., Choi J.Y., Kim Y.S. et al. Long-term effect of antiviral therapy on disease course after decompensation in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis // Hepatology. 2015. Vol. 61. № 6. P. 1809–1820.
 27. Charlton M., Everson G.T., Flamm S.L. et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced liver disease // Gastroenterology. 2015. Vol. 149. № 3. P. 649–659.
 28. Manns M., Samuel D., Gane E.J. et al. 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. Vol. 16. № 6. P. 685–697.
 29. Poordad F., Schiff E.R., Vierling J.M. et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence // Hepatology. 2016. Vol. 63. № 5. P. 1493–1505.
 30. Idriss R., Hasse J., Wu T. et al. Impact of prior bariatric surgery on perioperative liver transplant outcomes // Liver Transpl. 2019. Vol. 25. № 2. P. 217–227.
 31. Bashour F.N., Teran J.C., Mullen K.D. Prevalence of peripheral blood cytopenias (hypersplenism) in patients with nonalcoholic chronic liver disease // Am. J. Gastroenterol. 2000. Vol. 95. № 10. P. 2936–2939.
 32. Shah S.H., Hayes P.C., Allan P.L. 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. Vol. 91. № 12. P. 2580–2583.

Recompensation of Patients with Terminal Liver Diseases is a Difficult but Achievable Goal of Therapy

V.L. Korobka, MD, PhD^{1,2}, Ye.S. Pak^{1,2}, V.D. Pasechnikov, MD, PhD, Prof.^{1,3}, M.Yu. Kostykin, PhD¹

¹ Rostov Regional Clinical Hospital

² Rostov State Medical University

³ Stavropol State Medical University

Contact person: Viktor D. Pasechnikov, pasetchnikov@mail.ru

The Purpose – to determine the factors (predictors) predicting of liver cirrhosis (LC) recompensation development, with the following delisting, at the time of patients inclusion in the waiting list for liver transplantation, and as well to assess the dynamics of laboratory parameters of liver function and indices on the scales MELD, Child – Pugh score in the course of conducting therapy.

Material and methods. Conducted the prospective research of ‘case – control’ type. The cohort ‘case’ included 24 adult patients with decompensated liver diseases of various etiologies included in the waiting list for liver transplantation and later dropped out of it due to LC recompensation. The cohort ‘control’ consisted of 71 patients with decompensated liver diseases, who were included in the waiting list in the same period of time and who developed subcompensation of the LC.

Results. The logistic regression model was used to determine the independent predictors of delisting due to LC recompensation. A significant predictor of LC recompensation became the parameter of blood leukocytes when included in the waiting list ($p = 0.005$). The predictive value of the detected predictor was confirmed by ROC-analysis (Receiver Operating Characteristic). The area under the ROC-curve (Area Under Curve) for the number of leukocytes in the blood was equal to 0.805 (95% confidence interval (CI) 0.711–0.898, $p < 0.001$). The odds ratio for the outcome of the recompensation, provided that the number of leukocytes when included in the waiting list $\geq 3,1 \times 10^9/l$, was equal to 1,745 (95% CI 1,391–2,188).

The conducted therapy resulted in the significant increase in platelets and leukocytes in the blood, the decrease in alkaline phosphatase, bilirubin, international normalized ratio (INR), meld and Child – Pugh indices in patients with LC recompensation.

Conclusion. The study showed the possibility of LC recompensation after the termination of the activity of factors causing its decompensation. The independent predictor of the development of LC recompensation and subsequent delisting of patients appeared to be the number of blood leukocytes $\geq 3,1 \times 10^9/l$ at the time of inclusion of patients in the waiting list for liver transplantation. Combination therapy caused the significant decrease in the indices on the MELD scale and Child – Pugh score, the increase in the number of platelets and leukocytes in the blood, a decrease in bilirubin, alkaline phosphatase, in INR in patients with LC recompensation.

Key words: waiting list of liver transplantation, delisting due to liver cirrhosis recompensation, predictors of delisting